25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて

(注)

- 【●】内の数字●は、25-ヒドロキシコレカルシフェロール概要書の参考資料の番号
- 【s●】内の数字●は、事務局にて追加した参考資料の番号 ビタミンDについて、原著においてIU単位で記載されている場合、40 IU=1 μgで換算 単に「ビタミンD」と記載する場合は、ビタミンDっとビタミンD₃の総称

食品安全委員会事務局評価第一課

品目概要

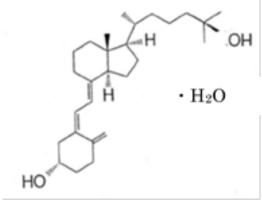
名 称: 25-ヒドロキシコレカルシフェロール(25(OH)D₃) 【概要書、9】

CAS番号: 63283-36-3 (25-ヒドロキシコレカルシフェロールー水和物として)【15、19】

分子式: C₂₇H₄₄O₂•H₂O【19】

分子量: 418.66【38】

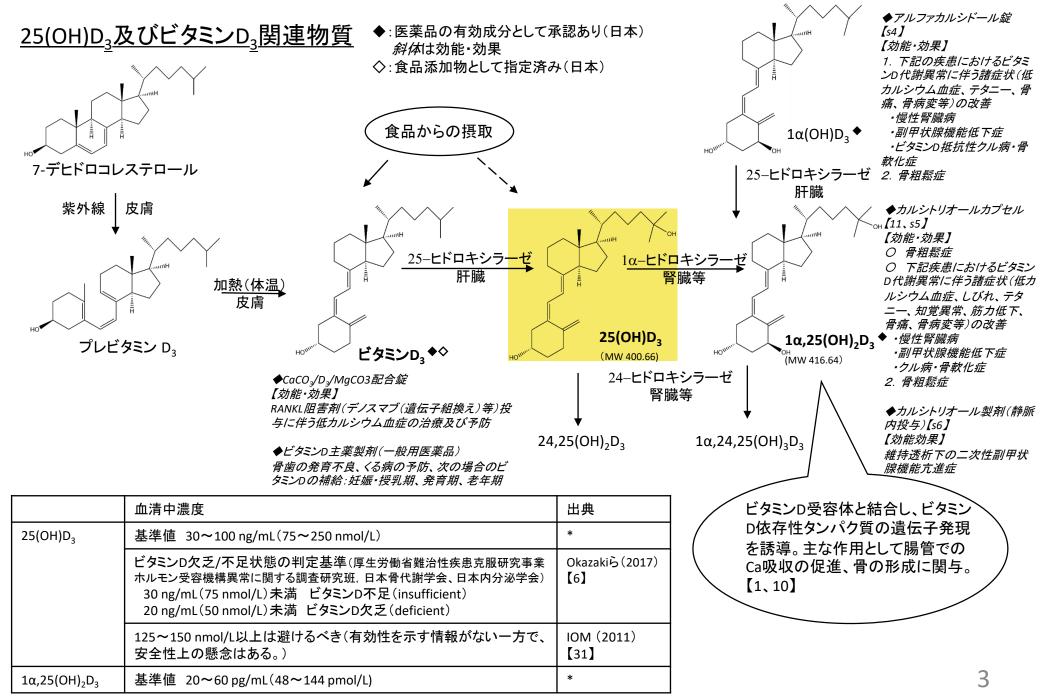
構造式:【15、19】



用途:栄養強化【概要書】

成分規格案【概要書】

含 量: 94.0%以上



^{*} 岡崎亮: 25水酸化ビタミンD測定の意義. モダンメディア 63巻3号2017【s3】



国内外での使用状況

	•			
		ビタミンD ₃	25(OH)D ₃	1α,25(OH) ₂ D ₃
日本	食品添加物	0[4]	×	×
	医薬品	医薬品 O × C		0
	飼料添加物	0	○(豚、鶏を対象とする飼料) 【14】	×
欧米	食品添加物*	0	×	×
	医薬品	0	〇(注)【15、19】	0
	飼料添加物	0	〇(米国:鶏を対象とする飼料【18】 欧州:豚、家禽を対象とする飼料【29】)	不明

^{*} 栄養成分が「添加物」として規制されるかは国によって異なり、欧州連合では添加物とは扱われない

(○:使用できる、×:使用できない)

豪では、25(OH)D₃が2019.6に補完医薬品(Complementary Medicines)用新規成分として収載された。(参考資料2)【補足資料(令和2年3月9日付け提出)】

注)医薬品の 例

<米国>【RAYALDEE ラベル(s7)、審査サマリーレビュー(s8)】

•25(OH)D₃徐放カプセル30 µg(販売名「RAYALDEE」(OPKO Health, Inc.))、

効能効果: ビタミンD不足状態(25(OH)D3<30 ng/mL(75 nmol/L))の慢性腎臓病(CKD; ステージ3、4)の患者における二次性副甲状腺機能亢進症

用法用量: 開始量30 µg/日、投与3か月後副甲状腺ホルモン(PTH)が治療目標未達の場合は60 µg/日まで増量

・25(OH)D₃カプセル20、50 µg(販売名「Calderol」(ORGANON USA INC) ※1980年に承認されたが、2001年に商業上の理由で販売中止

効能効果: 腎透析患者の慢性腎障害に関連する代謝性骨疾患又は低カルシウム血症

<欧州>

•25(OH)D₃ 溶液0.15 mg/mL(販売名「Dedrogyl」(Desma Laboratorio Farmaceutico, Spain))

効能効果: 骨軟化症、低カルシウム血症等

用法用量: 効能効果によって異なるが、骨軟化症の場合10~25滴/日以上

•25(OH)D₃ カプセル0.266 mg (販売名「Hidroferol」(Faes, Spain))

効能効果: ビタミンD不足、欠乏症、腎性骨症等

用法用量: 効能効果によって異なるが、1カプセル/1月~1週

国内外での栄養成分としての評価(ビタミンD₃)

・栄養成分として、耐用上限量(UL)が設定されている

_	<u> </u>					
出典		日本人の食事摂取基準(2020年版)策定検 討会報告書【s29】	IOM (2011)【31】	EFSA NDAパネル(2012、2018)【30、s9】		
成	UL	100 μg/日 (18歳以上)	100 μg/日(19歳以上)	100 μg/日(18歳以上)		
人	指標	高カルシウム血症	高カルシウム血症	高カルシウム血症		
	NOAEL	250 μg/日	250 μg/日	250 μg/日 (Barger-Luxら(1998)、Heaneyら (2003))		
	UF	2.5	明記せず	2.5		
	備考	 LOAEL:1,250 μg/日(高カルシウム血症の症例報告) 高齢者も同じUL(成人と別に定める根拠がない) 妊婦・授乳婦も同じUL(Hollisら(2011)、特に妊婦・授乳婦に高カルシウム血症発症リスクが高いという報告がないことを考慮) 	 ・血清25(OH)D濃度も考慮(Heaneyら (2003)の125 μg/人/日)。 ・妊婦・授乳婦も同じUL(成人と別に定める根拠がない) 	・長期間摂取の影響への感受性の多様性、 最小限の太陽光ばく露の状況で少数の健 康な男性を対象とした短期間の2試験のみ からNOAELが設定したことを踏まえ、UF2.5。 ・妊婦・授乳婦も同じUL(成人と別に定める 根拠がない、(Hollis and Wagner, 2004)及 び Hollis ら(2011)を考慮)		
乳児	UL	25 μg/日(0~11か月齢)	25 μg/日(0~6か月齢)、38 μg/日(6~ 12か月齢)	25 μg/日(0~6か月齢)、35 μg/日(6~12か 月齢)		
	指標	成長遅延	高カルシウム血症、成長遅延	高カルシウム尿症、高カルシウム血症、異所性の石灰化、成長遅延		
	NOAEL	44 μg/日 (Fomonら(1996))	45 μg/日 (Fomonら(1996))			
	UF	1.8	1.8(0~6か月児)			
	備考	研究数が一つ、追跡期間が短い、対象児数 が少ないことを考慮し、UF 1.8	身体の成長による許容量の増加を考慮して6~12か月児のULを設定。	血清25(OH)D濃度を関連する影響として考慮。		
小 児 ・	UL	20~90 μg/日	63 μg/日(1~3歳)、75 μg/日(4~8歳)、 100 μg/日(9~18歳)	50 μg/日(1~10歳)、100 μg/日(11~17歳)		
若年層	備考	参考とすべき有用な報告が存在しない。18~ 29歳のULと乳児のULの間を、参照体重を用 いて体重比から外挿。	参考とすべき有用な報告が存在しない。成長に伴い許容量は増加する。	骨形成及び成長が盛んな年齢層であること、 体格の小ささを考慮。		

国内外での飼料添加物としての評価(25(OH)D3)

※ 食品への添加を目的とする場合の安全性評価は行われていない

出 典食品安全委員会(2014)【26】 ※肥料・飼料等専門調査会で審議FDA(2007)【18】① EFSA FEEDAP(The and Products or Substa Animal Feed) パネル (② EFSA FEEDAP パネ (③ EFSA FEEDAP パネ (② EFSA FEEDAP パネ (③ EFSA FEEDAP パネ (③ EFSA FEEDAP パネ (③ EFSA FEEDAP パネ (④ EFSA FEEDAP パネ (⑥ EFSA FEEDA	113117776 (617361
価 レカルシフェロールの代謝物であり、その 根拠:ウサギ発生毒性試験 ・遺伝毒性は陰性。毒の 毒性についてはカルシフェロールより強 NOAEL: 5 μg/kg体重/日(催奇形性) 観察された影響はビタ 概 いとは考えられない。また、食品を介して SF:100 謝物が生理学的に過	ances used in (2005) 【47】
要 とトが25-ヒドロキシコレカルシフェロール を過剰に摂取することはないと考えられる ・食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものである ・である ・使用上限までの添加であれば、一般に 安全とみなされる(GRAS: Generally Recognized As Safe)として認められる ・ UL 10 μg/日(成人) ビタミンDのUL 50 μg	ミンD又はその代 剰になった場合の 兼になった場合の が動質の基性影響 /日(成人)(当 に対すない /日(成れた対して) はいが があるではい のはにい はにい (2005)の評価の結 ではい。 (2005)の評価の結 にる必要はない。

使用基準案

【使用基準案】※設定根拠:概要書p19

25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、栄養の目的で使用する場合以外は食品に使用してはならない。

25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、小麦加工品、穀類加工品、野菜ジュース、ジャム、果汁・果汁飲料、魚介加工品(ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。)、肉類加工品(ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。)、乳製品、油脂、菓子、清涼飲料水及びカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品以外の食品に使用してはならない。

25-ヒドロキシコレカルシフェロールの使用量は、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品にあっては1 kgにつき50 mg以下、その他の食品にあってはその1 kgにつき10 μg以下でなければならない。

ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。

食品の分類	添加濃度の上限
小麦加工品、穀類加工品、野菜ジュース、ジャム、果汁・果汁飲料、魚介加工品(ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。)、肉類加工品(ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。)、乳製品、油脂、菓子、清涼飲料水	1 kgにつき10 μg
カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品	1 kgにつき50 mg
特別用途表示の許可又は承認を受けた場合	規定なし

【添加の例】



小麦加工品、穀類加工品 1食40gのコーンフレークの場合 25(OH)D 最大 0.4 μg



野菜ジュース 1本100 mL の飲料 25(OH)D 最大 1.0 µg



カプセル・錠剤等の通常の食品形態でない食品 1粒200 mgの錠剤の場合 25(OH)D。最大 10 μg

概要書等において提出されている知見の概要:1. 体内動態(1)ヒト(概要書p20~)

	ヒト				
動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール) [2014] [26]	〇レビューの引用 ビタミン総合事典(日本ビタミン学会 朝倉書店、2011)、食品添加物公定書解説書 第8版(谷村及び棚元、廣川書店、 2007)を引用				
概要書・参考文献 (【26】の引用を除く)	1	05)【47】、ビタミンの辞典(1996)【1】、IOM(g ₃ 、1α,25(OH) ₂ D ₃ のビタミンD結合タンパク 試験概要	(2011)【31】、EFSA (2017)【37】、Jones(2008)【48】を引質(DBP)との親和性及び半減期等		
	<i>></i> ////	HE VIOLET IN CO.			
	Haddad and Rojanasathit (1976) 【49】	対象:健康な成人 ①25(OH)D ₃ を単回経口摂取(1.5、5.0 及び10.0 µg/kg体重) ②[³ H]25(OH)D ₃ 又は[¹⁴ C]ビタミンD ₃ を経 口摂取	①血清25(OH)D濃度は投与後4~8時間でピーク、 投与前濃度を勘案した半減期は12日間 ②放射活性は投与1時間後には検出。前者は投 与後6~10時間、後者は $[^{14}C]$ 25(OH)D $_3$ 及び $[^{14}C]$ ビタミンD $_3$ が8~10時間後にピーク		
	Jetterら(2014)【50】 対象:健康な閉経後白人女性		①、② 投与1週目、15週目に測定(略)		
		①②25(OH)D ₃ 又はビタミンD ₃ (①20 µg/	3 Geometric m		
	※Bischoff-Ferrariら (2012)【55】と同一の 試験	日又は②140 μg/週)を15週間摂取 ③25(OH)D ₃ 、ビタミンD ₃ 又は両者同一 量での組合せ(140 μg)を単回摂取	140 μ g vitamin D₃ single dose (R) AUC ₀₋₉₆ [ng/mL¹h] 1219.8 C_{max} [ng/mL] 14.0 T_{max} [h]³ 73.2 C_{96h} [ng/mL] 13.5 140 μ g calcifediol single dose (T1) AUC ₀₋₉₆ [ng/mL¹h] 2647.4 C_{max} [ng/mL] 38.3		
	二重盲検無作為RCT		$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		
	Shiehら(2017)【51】	対象:健康な成人 25(OH)D3又はビタミンD3(20 µg/日)を	血清25(OH)D濃度(DBPと結合した状態(ng/mLの オーダー)及び非結合状態(pg/mLのオーダー))		
	並行群間比較臨床試験	16週間摂取	は介入期間後増加		

1. 体内動態(2)動物(概要書p22~)

	動物
動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール」(2014)	○レビューの引用 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998を引用 ①ラット(吸収・分布・代謝・排泄、静脈内投与、25(OH)D₃) ②豚(吸収、混餌投与、ビタミンD₃) ③羊(吸収、筋肉内投与、静脈内投与、ビタミンD₃、25(OH)D₃)
[20]	○原著論文の引用 A.Bar, M.Sharvit, D.Noff, S.Edelstein and S.Hurwitz: Absorption and excretion of cholecalciferol and of 25- hydroxycholecalciferol and metabolites in birds, J. Nutr1980; 110: 1930-1934を引用 ④鶏(吸収、排泄、混餌投与、ビタミンD ₃ 、25(OH)D ₃)
概要書・参考文献 (【26】の引用を除く)	○レビュー等 EFSA FEEDAPパネル(2005)【47】等の評価書、レビュー等に鳥、ブタにおける分布、残留試験について関係する記載あり

ビタミンD₃に対する25(OH)Dの相対的生理活性(EFSA FEEDAPパネル(2005)【47】)

対象	指標	ビタミンD₃に対する 25(OH)Dの相対的生理活性	引用 * Soaresら(1995)で引用
鶏、	カルシウム吸収	2	Myrtle and Norman (1971) *
家禽	骨灰(骨の石灰化)	1.25	Norman and Wong (1972)*
	血漿中カルシウム濃度	4	Haussler and Rasmussen (1972) *
	血漿中カルシウム濃度	1.5	McNutt and Haussler (1973) *
	骨灰	2.5	Sunde (1975) *
	脛骨灰	1~2	Borisら(1977)*
	骨灰 – low P	2-2.5	Soaresら(1978)*
	体重増加	4	Fritts and Waldroup (2003)
	体重増加	2	申請者提出文献
ラット	腸管カルシウム吸収、血清カルシウム濃度(カルシウム欠乏ラット)	1.5~5	Bluntら(1968)、Reeveら(1982)

2. ヒトにおける知見(概要書p24~、概要書別紙1エビデンステーブル)

	ヒト
動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール ル及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール」(2014)【26】	〇レビューの引用 EFSA(2006)、食品添加物公定書解説書第8版(2007)、ビタミン総合辞典(2011)を引用 ビタミンDの急性毒性/生殖発生毒性/過剰症/血清中25(OH)DとビタミンDの毒性/ビタミンDの摂取と高 Ca血症/血清中25(OH)D、血清中Ca 及び高Ca 血症
概要書·参考文献	○25(OH)D₃をヒトに投与した試験成績 概要書別紙1参照 ○レビューの引用 血中25(OH)D濃度による評価 ・EFSA(2012)【30】 ・Jones(2008)【48】 血清25(OH)D濃度が750 nmol/L程度までは毒性症状の発現なし ・Hathcockら(2007)【57】 血清25(OH)D濃度が700 nmol/L以上になると高カルシウム血症 ・Heaney(2008)【58】 血清25(OH)D濃度が500 nmol/L以下では毒性認められず その他 ・IOM(2011)等の評価書、レビュー等にビタミンDを投与した試験成績について記載あり(原著は未提出)

3. 毒性(概要書p34~)

ノ・ フサ 1上(1943	<u>《 自 p5 + /</u>	
	動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール」(2014)【26】	概要書(斜体は【26】に記載の知見と同一の知見) ※詳細は別紙2参照
遺伝毒性	○被験物質: 25(OH)D ₃ ヒト培養末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験(in vitro)	○被験物質:25(OH)D ₃ 細菌を用いた復帰突然変異試験(in vitro)【67】 マウスリンフォーマ試験(in vitro)【69】 <i>ヒト培養末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験(in vitro)【68】</i> ラットを用いた小核試験(in vivo)【70】
	○被験物質:ビタミンD ₃ 細菌を用いた復帰突然変異試験(in vitro)	
急性毒性 (経口)	○被験物質:25(OH)D ₃ ラット ○被験物質:ビタミンD ₃ マウス、イヌ	○被験物質:25(OH)D ₃ ラット【60, 61】
反復投与 毒性	 ○被験物質:25(OH)D₃ 6か月間亜急性毒性試験(ラット) ○被験物質:ビタミンD₃ 4及び26週間亜急性毒性試験(ラット) 7~21日菅亜急性毒性試験(イヌ) 4か月間亜急性試験(豚) 反復投与試験(サル) 	○被験物質:25(OH)D ₃ 90日間亜急性毒性試験(ラット)【62】 6か月間亜急性毒性試験(ラット)【63】
発がん性	(なし) <参考> ○被験物質:ビタミンD ₃ 26週投与試験(ラット)、発がん修飾作用(ラット、ヒト)	(提出なし)
生殖発生 毒性	 ○被験物質:25(OH)D₃ 生殖毒性試験(ラット) 発生毒性試験(ラット)(投与期間:妊娠6~15日) (投与期間:妊娠6~15日) (投与期間:妊娠15日~授乳期間) 発生毒性試験(ウサギ) 会考> ○被験物質:ビタミンD₃ 発生毒性試験(ウサギ)、発生毒性試験(ブタ) 	○被験物質:25(OH)D ₃ 生殖毒性試験(ラット)【65】 発生毒性試験(ラット)(投与期間:妊娠6~15日)【65】 (投与期間:妊娠6~15日)【65】 (投与期間:妊娠15日~授乳期間)【65】 発生毒性試験(ウサギ)【65、66】

	<u>・・ アンス 主 Jには、(滅女音656 /</u>					
		ビタミンD	25(OH)D ₃			
食品が摂取量	使用基準(現在)	使用基準なし	(添加物指定なし)			
	使用基準案	(変更なし)	・通常の食品形態の食品10 μg/kg以下・カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品50 mg/kg以下			
	摂取量推計 (現在)	・通常の食事由来 6.6 μg/日 (平成30年国民健康・栄養調査、摂取量平均値)【s28】 (平成28年国民健康・栄養調査特別調査【s10】 18~29歳男性(99パーセンタイル値が最大の年代層)では、摂取量の50,75,90,95,99パーセンタイル値が2.6、8.7、17.8、24.3、53.6 μg/日)	・通常の食事由来 1.17 µg/日 (魚、肉、乳製品、卵の25(OH)D ₃ 含有量の報告値(最 大値)に食品群別摂取量を乗じて推計)			
	摂取量推計 (指定後の増加 分)	(推計なし)	・栄養強化のための添加物由来 通常の食品形態の食品 6.47 µg/日 (使用基準案上限に食品群別摂取量を乗じて推計) カプセル・錠剤等 10 µg/日 (使用基準案上限に200mg(カプセル1錠/日の摂取を 仮定)を乗じて推計)			
皮膚での産生量		・日本人の食事摂取基準(2020年版)策定検討会報告書【s29】 「国内3 地域(札幌・つくば・那覇)において、顔と両手を露出した状況で、5.5 μgのビタミンD3を産生するのに必要な日照への曝露時間を求めた報告によると、那覇では冬季でもビタミンD産生が期待できるが、12 月の札幌では正午前後以外ではほとんど期待できず、晴天日の正午前後でも76 分を要するという結果であった」(Miyauchiら(2013)「しかし、これは晴天日に限定した算出であり、晴天日に限定しなかった場合、冬季の札幌では、最大限に見積もっても、5 μg 程度の産生と考えられた。」	(なし)			

参考:リスク管理に関する参考情報

- (1)食薬区分
- (2)食事摂取基準
- (3)食品の機能性表示に関する制度等

(1)食薬区分

● 医薬品の範囲に関する基準

(無承認無許可医薬品の指導取締りについて(昭和46年6月1日付け薬発第476号)別紙)(抄。下線を付加)

人が経口的に服用する物が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)第2条第1項第2号又は第3号に規定する医薬品に該当するか否かは、医薬品としての目的を有しているか、又は通常人が医薬品としての目的を有するものであると認識するかどうかにより判断することとなる。通常人が同項第2号又は第3号に掲げる目的を有するものであると認識するかどうかは、その物の成分本質(原材料)、形状(剤型、容器、包装、意匠等をいう。)及びその物に表示された使用目的・効能効果・用法用量並びに販売方法、販売の際の演述等を総合的に判断すべきものである。

したがって、医薬品に該当するか否かは、個々の製品について、上記の要素を総合的に検討のうえ判定すべきものであり、その判定の方法は、 Iの「医薬品の判定における各要素の解釈」に基づいて、その物の成分本質(原材料)を分類し、効能効果、形状及び用法用量が医薬品的である かどうかを検討のうえ、IIの「判定方法」により行うものとする。

ただし、次の物は、原則として、通常人が医薬品としての目的を有するものであると認識しないものと判断して差し支えない。

- 1 野菜、果物、調理品等その外観、形状等から明らかに食品と認識される物
- 2 健康増進法(平成14年法律第103号)第26条の規定に基づき許可を受けた表示内容を表示する特別用途食品
- 3 食品表示法(平成25年法律第70号)第4条第1項の規定に基づき制定された食品表示基準(平成27年内閣府令第10号)第2条第1項第10号の 規定に基づき届け出た表示内容を表示する機能性表示食品
- I 医薬品の判定における各要素の解釈
- 1物の成分本質(原材料)からみた分類

物の成分本質(原材料)が、専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)であるか否かについて、別添1「食薬区分における成分本質(原材料)の取扱いについて」(以下「判断基準」という。)により判断することとする。(以下、略)

Ⅱ 判定方法

(略)

医薬品とみなす範囲は次のとおりとする。

- (一) 効能効果、形状及び用法用量の如何にかかわらず、判断基準の1. に該当する成分本質(原材料)が配合又は含有されている場合は、原則として医薬品の範囲とする。
- (二)判断基準の1. に該当しない成分本質(原材料)が配合又は含有されている場合であって、以下の①から③に示すいずれかに該当するものにあっては、原則として医薬品とみなすものとする。
- ① 医薬品的な効能効果を標ぼうするもの
- ② アンプル形状など専ら医薬品的形状であるもの
- ③ 用法用量が医薬品的であるもの

- 食薬区分における成分本質(原材料)の取扱いについて (医薬品の範囲に関する基準(無承認無許可医薬品の指導取締りについて(昭和46年6月1日付け薬発第476号)別紙)別添1)(抄)
 - 1.「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」の考え方
 - (1) 専ら医薬品としての使用実態のある物 解熱鎮痛消炎剤、ホルモン、抗生物質、消化酵素等専ら医薬品として使用される物
 - (2) (1)以外の動植物由来物(抽出物を含む。)、化学的合成品等であって、次のいずれかに該当する物。ただし、一般に食品として飲食に供されている物を除く。
 - ① 毒性の強いアルカロイド、毒性タンパク等、その他毒劇薬指定成分(別紙参照)に相当する成分を含む物(ただし、食品衛生法で規制される食品等に起因して中毒を起こす植物性自然毒、動物性自然毒等を除く)
 - ② 麻薬、向精神薬及び覚せい剤様作用がある物(当該成分及びその構造類似物(当該成分と同様の作用が合理的に予測される物に限る)並びにこれらの原料植物)
 - ③ 処方せん医薬品に相当する成分を含む物であって、保健衛生上の観点から医薬品として規制する必要性がある物
- 注1)<u>ビタミン、ミネラル類及びアミノ酸(別紙参照)を除く。ただし、ビタミン誘導体については、食品衛生法の規定に基づき使用される食品添加</u>物である物を除き、「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト」に収載される物とみなす。

例	「専ら医薬品として使用される成 分本質(原材料)リスト」への収載	食薬区分
ビタミンD	収載されない	使用目的・効能効果・用法用量等が医薬品的である場合、原則として医薬品とみなす
25(OH)D ₃ (現在)	収載される物とみなす	効能効果、形状及び用法用量の <u>如何にかかわらず</u> 、 原則として医薬品とみなす
25(OH)D ₃ (添加物指定後、食品衛生 法の規定に基づき使用される場合)	収載される物とみなされない	使用目的・効能効果・用法用量等が医薬品的である場合、原則として医薬品とみなす
$1\alpha,25(OH)_2D_3$	収載される物とみなす	効能効果、形状及び用法用量の <u>如何にかかわらず</u> 、 原則として医薬品とみなす
1α(OH)D ₃	収載される物とみなす	効能効果、形状及び用法用量の <u>如何にかかわらず</u> 、 原則として医薬品とみなす

(2)食事摂取基準

【日本人の食事摂取基準(2020年版)について】

策定方針 日本人の食事摂取基準は、健康な個人及び集団を対象として、国民の健康の保持・増進、生活習慣病の予防のために参照するエネルギー及び栄養素の摂取量の基準を示すものである。

【ビタミンDについて基準を策定した指標】

<u>目安量(AI)</u>:特定の集団における、ある一定の栄養状態を維持するのに十分な量として「目安量」を定義する。十分な科学的根拠が得られず「推定平均必要量」が算定できない場合に算定するものとする。実際には、特定の集団において不足状態を示す人がほとんど観察されない量として与えられる。基本的には、健康な多数の人を対象として、栄養素摂取量を観察した疫学的研究によって得られる。(以下、略)

<u>耐用上限量(UL)</u>:健康障害をもたらすリスクがないとみなされる習慣的な摂取量の上限 として「耐容上限量」を定義する。これを超えて摂取すると、過剰摂取に よって生じる潜在的な健康障害のリスクが高まると考える。(以下、略)

6-2 ビタミンD

〈策定方法のポイント〉

- 指標設定の基本的な考え方
- 我が国では血清25-ヒドロキシビタミンD濃度測定とビタミンD摂取量を同時に評価した報告は非常に乏しく、推定平均必要量及び推奨量を策定することは困難であることから、骨折リスクを上昇させないビタミンDの必要量に基づき、目安量を設定。
- 目安量の策定方法
- 成人:アメリカ・カナダの食事摂取基準から、日照による皮膚での産生量を差し引き、ビタミンDの特殊性と実現可能性を鑑みて、摂取実態を踏まえて設定。
- 高齢者:成人と同じ量を適用。
- 小児:成人の目安量を基に、体重比の0.75乗と成長因子を用いて外挿して算定。
- 乳児:母乳中のビタミンD及びビタミンD活性を有する代謝物の濃度は、授乳婦のビタミンD栄養状態などによって変動することから、母乳中の濃度に基づいて算定することは困難と考え、くる病防止の観点から算定。
- 妊婦:数値を算定するだけのデータがないことから、非妊娠時と同じ値を適用。
- 授乳婦:母乳中のビタミンD濃度については、測定法により大きく異なる値が報告されていることから、母乳への分泌量に基づいて策定することは困難と考え、 非授乳時と同じ値を適用。

測定地点(緯度)	7 月			12 月		
例及地点(神及)	9 時	12 時	15 時	9 時	12 時	15 時
札幌(北緯 43 度)	7.4	4.6	13.3	497.4	76.4	2,741.7
つくば(北緯 36 度)	5.9	3.5	10.1	106.0	22.4	271.3
那覇(北緯 26 度)	8.8	2.9	5.3	78.0	7.5	17.0

表1 5.5 µgのビタミンD量を産生するために必要な日照曝露時間(分)

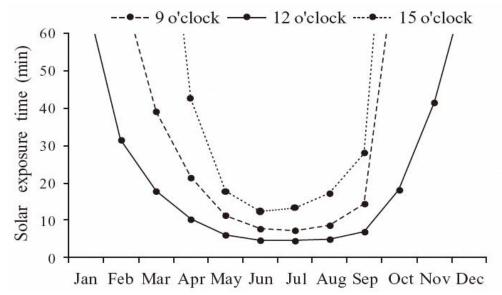


図1 札幌において、600cm²の皮膚への紫外線曝露によって 5.5 µgのビタミンD₃を産生するのに必要と推定された時間(分)

「日本人の食事摂取基準(2020年版)」 策定検討会報告書 p.171~p.208

性	年齢幅(歳)	人数(人)	摂取量(中央値、µg/日)						
全国4地域における調査(16 日間食事記録法による)									
男性	30~49	54	7.2						
	51 ~ 81	67	11.2						
女性	30~49	58	5.9						
	50 ~ 69	63	8.9						
平成 28 年国民健康・栄養調査(1日間食事記録法による)									
男性	30~49	2788	3.1						
	50 ~ 69	3793	4.8						
女性	30~49	3169	2.5						
	50 ~ 69	4418	4.7						

表2 調査期間及び調査方法が異なる二つの調査における成人ビタミンD摂取量(中央値)

全国4地域における調査より得られたビタミンD摂取量の中央値を用いて 目安量が設定された。

〈策定方法のポイント(続き)〉

- 耐容上限量の策定方法
- 成人:高カルシウム血症を指標として、負荷試験の結果に基づき算定。
- 高齢者: 高齢者における耐容上限量を別に算定する根拠がないため、成人 の値を適用。
- 小児:参考とすべき有用な報告が存在しないため、18~29歳と乳児の耐容上限量の間を、参照体重を用いて体重比から外挿して算定。
- 乳児:負荷試験の結果に基づき算定。
- 生活習慣病の発症予防
- ビタミンDについては、心血管系・免疫系などに対する種々の作用が報告されているほか、ビタミンD不足が発がんリスクを上昇させる報告もあるが、目標量を設定できるだけの科学的根拠はないことから、目標量の設定は見送り。
- 生活習慣病の重症化予防
- ビタミンD不足は、負のカルシウムバランスから、二次性副甲状腺機能亢進症を起こし、骨折リスクを増加させるが、重症化予防を目的とした量を設定できるだけの科学的根拠はないことから、量の設定は見送り。

〈策定方法のポイント(続き)〉

- フレイル予防
 - ビタミンDは、骨折予防に寄与している可能性が考えられるが、フレイル予防を目的とした量を設定できるだけの科学的根拠はないことから、量の設定は見送り。
 - 日照により皮膚でビタミンDが産生されることを踏まえ、フレイル予防に当たっては、日常生活において可能な範囲内での適度な日光浴を心がけるとともに、ビタミンDの摂取については、日照時間を考慮に入れることが重要※である旨を、本文に加えて表の脚注として記載。
 - ※ 実際の脚注には、フレイル予防を図る者はもとより、全年齢区分を通じて重要である旨を記載。

〈今後の課題〉

• 日本人における日照曝露時間、ビタミンDの習慣的摂取量及び血清25-ヒドロキシビタミンD濃度の相互関係に関する信頼度の高いデータが必要。

「日本人の食事摂取基準(2020年版)」 策定検討会報告書 p.171~p.208

〈ビタミンDの食事摂取基準(µg/日)¹〉

性別	男性		女性	
年齢等	目安量	耐容 上限量	目安量	耐容 上限量
0~5(月)	5.0	25	5.0	25
6~11(月)	5.0	25	5.0	25
1~2(歳)	3.0	20	3.5	20
3~5(歳)	3.5	30	4.0	30
6~7(歳)	4.5	30	5.0	30
8~9(歳)	5.0	40	6.0	40
10~11(歳)	6.5	60	8.0	60
12~14(歳)	8.0	80	9.5	80
15~17(歳)	9.0	90	8.5	90
18~29(歳)	8.5	100	8.5	100
30~49(歳)	8.5	100	8.5	100
50~64(歳)	8.5	100	8.5	100
65~74(歳)	8.5	100	8.5	100
75以上(歳)	8.5	100	8.5	100
妊婦			8.5	
授乳婦			8.5	_

¹日照により皮膚でビタミンDが産生されることを踏まえ、フレイル予防を図る者はもとより、全年齢区分を通じて、日常生活において可能な範囲内での適度な日光浴を心がけるとともに、ビタミンDの摂取については、日照時間を考慮に入れることが重要である。

(3)食品の機能性表示に関する制度等

出典:平成28年1月22日第1回機能性表示食品制度における機能性関与成分の取扱い等に関する検討会資料2「機能性表示食品制度の概要と現状」(消費者庁食品表示企画課)

食品の機能性表示制度及び関連する制度 比較表

	法的根拠	認証方式	対象となる成分	可能な 機能性表示	安全性	マーク
いわゆる 健康食品 健康補助食品、栄養補助食品、栄養調整食品、 栄養強化食品等	なし	なし	ルールなし	不可保健機能食品と紛らわしい名称、も含めて不可	食品衛生法の遵守※2が必要	なし。ただし一部に民間 の独自制度によるものが ある。
特定保健用食品	・健康増進法第26条 ・健康増進法に規定 する特別用途表示 の許可等に関する 内閣府令 ・食品表示法第4条 第1項に基づく食品 表示基準	国による個別許可	作用機序※1が明らかに なっている成分	健康の維持、増進に役立つ、又は適する 旨を表示(疾病リスクの低減に資する旨を 含む) 例:糖の吸収を穏やかにします。	食品衛生法の遵守※2を前提として ・消費者委員会及び食品安全委 員会において個別に審査	*************************************
栄養機能食品	・食品表示法第4条 第1項に基づく食品 表示基準	自己認証(国への届 出不要) 対象成分及び含有量 の基準は国が策定	ビタミン13種類、ミネラル 6種類、脂肪酸1種類	栄養成分の機能の表示(成分ごとに国が 定める定型文) (例:カルシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養 素です。	食品衛生法の遵守※2を前提として ・含有量の基準を国が策定	なし
機能性表示食品	・食品表示法第4条 第1項に基づく食品 表示基準	事前届出制(販売前 に国への届出が必 要)	作用機序 ^{※1} が明らかに なっている成分 (栄養成分を除く)	健康の維持及び増進に役立つ旨又は適する旨(疾病リスクの低減に係る旨を除く)例:A(機能性関与成分)が含まれ、Bの機能があることが報告されています。	食品衛生法の遵守※2を前提として ・十分な食経験又は試験による安全性確認・機能性関与成分と医薬品との相互作用の確認・摂取量を踏まえた製品規格の設定・最終製品の分析・情報開示	なし
医薬品	·医薬品医療機器等 法第2条第1項	国、都道府県による 個別承認	医薬品成分	効能・効果の表示 例: 鉄欠乏性貧血(鉄剤) 骨粗鬆症(ビタミンD3剤) 関節痛、神経痛、腰痛、五十肩 (コンドロイチン製剤)	国、都道府県の個別審査	なし
医薬部外品	·医薬品医療機器等 法第2条第2項	国、都道府県による 個別承認	医薬品成分等	効能・効果の表示 例:滋養強壮、虚弱体質、肉体疲労・病中病後などの場合の栄養補給(ビタミン含有保健剤)	国、都道府県の個別審査	なし

^{※1} 作用機序とは、体の中で成分がどのように働いているか、という仕組み 例)難消化性デキストリンは、腸内で糖と結合することで、糖の吸収を抑える。

^{※2} ①食品等の規格及び基準(食品衛生法第11条)、②有毒·有害物質の混入防止措置等に関する基準(食品衛生法第50条)



規制状況等 日照ばく露による皮膚でのビタミンD合成量 冬季の札幌では5 µg程度。 #6 添加物 ビタミンD₃の合成量の最大値は7月の那覇で約21.5 μg。 #9 使用基準 なし#4 コレカルシフェロール(ビタミンD。) エルゴカルシフェロール(ビタミンD。) 国民健康・栄養調査 ビタミンD摂取量 〇平成30年調査(μg/日)**平均値 6.6、**標準偏差 7.8、中央値 3.5【s28】 ○平成28年特別調査(µg/日)【s10】18~29歳男性 ゲタミンD 耐容上限量 ビタミンD 耐容上限量 50、75、95、99パーセンタイル値 2.6、8.7、24.3、53,6 (18歳以上) 100 ug/日 #5 (18歳以上) 50 µg/日 一般用 栄養機能 医薬 【参考】#6 【参考】#7 食品#3 部外品#2 医薬品#1 NOAEL 60 μg/日 NOAEL 250 µg/日 ビタミンD 目安量 1.65 ~**5** 1.25 ~**5** 1.25~10 LOAEL 95 µg/日(高カルシウム血症) (LOAEL 1,250 µg/日(高カルシウム血症) (18歳以上) 8.5 μg/日 #5 μg/日 ug/日 μg/日 (妊婦、授乳婦も同じ) ビタミンD 5μ g/日 10 μ g/日 $50 \mu_{\rm g}/日$ 18 μg/日 $30 \mu g/\Box$ $50 \mu g/日$ 25 (OH) D₃ 指定等要請者の考える <豪>補完医薬品 提出されたヒト介入試験 Barger-Luxら(1998)【52】 <米>医薬品 ULadd 18 μg/日 #8 最大推奨用量 **最高摂取量 50** μ g/日 開始量 30 μg/日 (摂取期間 4週間)毒性所見なし 1**0** μg/日以下 #9 (60 μg/日まで増量)

指定等要請者の考える

25(OH)D₃推定一日摂取量最大値

食品由来 1.2 μg/日

添加物由来 16.5 µg/日(うち、カプセル・

錠剤等から10 µg/日)

FDA(2007)飼料添加物評価 ADI 0.05 μg/kg体重/日

根拠:ウサギ発生毒性試験 NOAEL:5 μg/kg体重/日

UF:100

i EFSA FEEDAPパネル(2005)

UL 10 µg/日

(体重55.1kgの場合、2.8 μ g/日) 根拠:50 μ g/日(ビタミンDのUL)÷5 (ビタミ ンDに対する25(OH)Dの相対的生理活性*) ┇よキャット及び鶏での骨石灰化、小腸Ca輸送能

等の効果

#1 ビタミン主薬製剤(輸入)承認基準について(昭和63年2月1日薬発第90号厚生省薬務局長通知))

#2 新指定医薬部外品の製造販売承認基準等について(平成11年3月12日医薬発第283号厚生省医薬安全局長通知)/新指定医薬部外品の製造販売承認基準の一部改正について(平成29年 3月28日薬生0328第10号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知))

#4 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号) #5 食事による栄養摂取量の基準(令和2年厚生労働省告示第10号) [s30] #3 食品表示基準(平成27年内閣府令第10号)

#6 日本人の食事摂取基準(2020年版)策定検討会報告書 #7 日本人の食事摂取基準(2010年版)策定検討会報告書

【適用】慢性腎臓病患者 における二次性副甲状

腺機能亢進症

#8 NOAEL(50 μg/日(Barger-Luxら(1998)【52】))をUF 2.5 で除した値(UL)から、通常の食事からの摂取量2 μg/人/日(1.17 μg/人/日につき、過小評価を避けるため小数点以下を切り上げ)を除 いてULaddは、18µg/日と説明。

#9 指定等要請者提出補足資料[参考資料2]