



薬生食基発 0630 第 3 号
令和 2 年 6 月 30 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長



食品健康影響評価に係る補足資料の提出について

令和元年 6 月 28 日付け府食第 150 号により提出依頼のありました 25-ヒドロ
キシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料につきまして、
別紙のとおり提出いたします。

令和2年6月25日

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長 殿

DSM株式会社

令和元年6月28日付けの食品安全委員会からの「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の依頼事項(別添)に対し、以下のとおり回答書及び資料を提出致します。

1. 毒性発現の観点から、ヒトにおけるビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係についての見解を提出すること。当該見解では、ビタミン D、25(OH)D 及び 1 α ,25(OH)₂D とビタミン D 受容体 (VDR) との親和性の差異、ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ を摂取させた試験の被験者の血中 (血清又は血漿中) 25(OH)D 濃度及び 1 α ,25(OH)₂D 濃度、並びに体内動態の差異を整理した上で、ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ の摂取量あたりの血中 25(OH)D 濃度の上昇の程度を指標とした場合のビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係についての検討を含めること。

回答:

まず、25(OH)D とビタミン D の体内吸収及び分布について整理致します。

25(OH)D とビタミン D の経口摂取後の体内への吸収方法は異なることが知られており、25(OH)D とビタミン D のサプリメント摂取の報告を比較した Quesada-Gomez ら (資料 1_⑤) の総説を参照し、以下の通りまとめる。

- ・ 経口摂取したビタミン D は、胆汁酸により管腔内でミセルを形成し、体内に吸収されるとカイロミクロンに取り込まれて、リンパ管を経て、全身循環に入る。吸収率は比較的高い (約 70%)。
- ・ 経口摂取した 25(OH)D は非常に高い割合で小腸から体内に吸収され (ほぼ 100%)、門脈を経て直接全身循環に入る。吸収や全身循環へ入る過程で特に必要な過程はない。

従って、25(OH)D とビタミン D の経口摂取後の吸収過程が異なり、一般的にバイオアベイラビリティは 25(OH)D の方が高い。

次に、循環血中に入ったビタミン D、25(OH)D 及び 1 α ,25(OH)₂D の体内動態については、ビタミン D 結合たん白 (DBP) 及びビタミン D 受容体 (VDR) との親和性の差異等から、以下のように考えられている (資料 1_① 及び 概要書引用文献 48、Jones (2008) (引用箇所補足のため、資料 1_⑥ Jones (2008) と差し替え) を参照し、まとめた)。

- ・ 1 α ,25(OH)₂D₃ の DBP との結合親和性 100 (相対値) とした場合、ビタミン D₃ は 2300、25(OH)D₃ は 66700 と極めて高い結合親和性を示す。
- ・ 1 α ,25(OH)₂D₃ の VDR との結合親和性を 100 (相対値) とした場合、ビタミン D₃ は 0、25(OH)D₃ は 3 と極めて低い結合親和性しか示さない。
- ・ 1 α ,25(OH)₂D は VDR との結合親和性が高いため、生理活性が高く、活性型ビタミン D と考えられている。1 α ,25(OH)₂D は、腎臓等で 25(OH)D から産生され血中では DBP と結合し、標的細胞に運ばれる。しかし、DBP との結合能は比較的低く、血中半減期は約 15 時間である。また、1 α ,25(OH)₂D₃ の血漿中レベルは

25(OH)D₃と比較すると約 1000 倍低い。

- 25(OH)D は、DBP との結合能は非常に高いため、血中に入った 25(OH)D は DBP と結合することによって、活性型ビタミン D のプロホルモンとして必要量を血中で維持し循環させていると考えられている。25(OH)D の血中半減期は約 15 日であり、ビタミン D あるいは 25(OH)D いずれを投与しても血中濃度が増加する。
- ビタミン D は、DBP との結合能は 25(OH)D と比較すると約 20 倍低く、血中のビタミン D は速やかに肝臓に取り込まれ 25(OH)D に代謝されるか、そのままの形で脂肪組織あるいは筋肉組織に移行され、貯蔵される。そのため、血中半減期も 25(OH)D と比較すると約4から6倍短い。

Jones の 2008 年の総説(概要書引用文献 48、Jones (2008) (引用箇所補足のため、資料 1_⑥ Jones (2008) と差し替え))によると、ビタミン D の毒性は、ビタミン D の代謝物濃度が増加し、その過剰な代謝物が標的細胞内の核内受容体 VDR に結合し、過剰な遺伝子発現を起こすために毒性が起こるものであるが、ビタミン D 過剰摂取による毒性発現機序に関して以下の3つの仮説があると述べている。

仮説1. ビタミン D の摂取により、血漿 1 α ,25(OH)₂D 濃度が上昇し、それが細胞内の 1 α ,25(OH)₂D 濃度上昇につながる。

仮説2. ビタミン D の摂取により、血漿 25(OH)D 濃度が μ mol/L レベルまで上昇した場合、この濃度は DBP の結合容量を超過しているため、25(OH)D が遊離され細胞内に入り、直接的に遺伝子を発現させる。

仮説3. ビタミン D の摂取により、様々なビタミン D の代謝物濃度は上昇するが、特に、ビタミン D 自身と、代謝物の 25(OH)D 濃度が増加する。これらの濃度上昇により、DBP の結合容量を超過し、1 α ,25(OH)₂D が遊離され、標的細胞内に入り作用する。

Jones は実証されていないものの仮説3が最も信憑性が高いと考察しているが、10年後の 2018 年に公表された Macinowska-Suchowierska ら(資料 1_②) の総説によると、1 α ,25(OH)₂D 合成遺伝子を欠損させたノックアウトマウスを使った実験でもビタミン D 過剰投与により毒性が発現されることから、直接実証されてはいないが、仮説3より仮説2の方が信憑性が高いと考察している。また、仮説 1 については Jones も Macinowska-Suchowierska らも裏付ける実験結果は 1 報しかなく、その他の報告では、過剰なビタミン D を投与しても血中 1 α ,25(OH)₂D 濃度はほとんど変化しないと述べており、否定的である。これらの仮説の実証についてはさらなる解明が待たれるが、仮説 2あるいは仮説3のいずれが正しいにしろ、ビタミン D の過剰摂取により、血中 25(OH)D 濃度は増加することから、血中 25(OH)D 濃度がビタミン D の毒性の指標(バイオマーカー)となると要請者は考える。

ビタミン D 過剰摂取による毒性症状として様々な臨床症状(食欲不振、体重減少、頻尿、嘔吐、不機嫌等)が知られているが(概要書引用文献 1)、ビタミン D の生理作用であるカルシウム吸収亢進の結果として、高カルシウム血症が引き起こされ、その結果としてこれらの症状が引き起こされる。血中ビタミン D 濃度と高カルシウム血症の関連について、以下に引用した文献から該当する見解を抜粋する。

- ・ 血漿 25(OH)D 濃度はビタミン D の中毒症状のバイオマーカーであると考えられ、毒性症状の閾値は 750 nmol/L 程度と報告されている(概要書引用文献 48、Jones (2008) (引用箇所補足のため、資料 1_⑥ Jones (2008)と差し替え))。
- ・ ビタミン D₃ または D₂ 投与により増加する血清 25(OH)D 濃度は、高カルシウム血症発症の指標になる。高カルシウム血症発症の多くが極めて大量のビタミン D を摂取した場合であり、血清 25(OH)D 濃度は、数百から数千 nmol/L にもなったが、正常な成人では血清 25(OH)D 濃度が 700 nmol/L 以上にならないと高カルシウム血症にならないと考えられている(概要書引用文献 57、Hathcock ら(2007))。

ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ の吸収機序、分布や代謝に差異はあるものの、ビタミン D または 25(OH)D を投与後は、いずれも血中 25(OH)D 濃度は上昇するため、安全摂取量の検討に有効な指標であると要請者は考える。同様に要請者は、長期間投与や同用量・同期間投与試験における血中 25(OH)D 増加量や、さらには用量当たりの血中 25(OH)D 増加量を比較することで、活性比の目安になり得ると考える。

そこで、ビタミン D₃ または 25(OH)D₃ を投与した介入試験(8 試験)における投与後の 25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D の血中濃度の増加量(最終濃度からベースライン濃度を減じた増加量)を表1に示す。

参考論文は、食品添加物ビタミン D₃(コレカルシフェロール)が同用量投与され、10 週間以上投与を行った試験を選択した。それぞれの試験は独立した試験であり、地域、人種、年齢、食習慣等は異なるが、研究の質が一定レベル以上であって、被験者が糖尿病、肝・腎臓障害、透析患者等が対象でなく(補足資料として、該当文献検索結果の資料 1_⑦を提出)、偶然性、バイアス、交絡因子(ビタミン D サプリメント摂取の禁止、日光暴露の制限など)などが適切に制御された試験デザインの試験を選択した。

ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ の摂取量あたりの血中 25(OH)D 濃度の上昇度合を指標とした場合のビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係を考察するために、介入試験(8 試験)における投与後の血中 25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D 濃度の増加量の群平均値をさらに 1 日当たりの投与量で除した、投与量当たりの相対増加量を算出した(群平均値を基に算出)。

表 1 ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与後の血清代謝物濃度の変化

| 介入研究 | 被験物質 | 投与量 (µg/日) | 投与期間 (週) | 血清25(OH)D 増加量(ng/mL) ^{注1)} | 1µg/日あたりの 25(OH)D 増加量(ng/mL) | 血清25(OH)D 増加量比 | 血清1,25(OH) ₂ D 増加量(pg/mL) ^{注2)} | 血清 1,25(OH) ₂ D 増加量比 | |
|--|----------------------|-------------------|-------------------|--|------------------------------------|-------------------|--|---------------------------------------|---|
| Cashmanら2012 (引用資料54) | D ₃ | 20 | 10 | 7.720 | 0.006 | 1.00 | — | — | |
| | 25(OH)D ₃ | 7 | 10 | 11.280 | 0.023 | 4.17 | — | — | |
| | | 20 | 10 | 38.560 | 0.028 | 4.99 | — | — | |
| Bischoff-Ferrariら 2012(引用資料55) | D ₃ | 20 | 15 | 16.810 | 0.008 | 1.00 | 1.89 | 1.00 | |
| | 25(OH)D ₃ | 20 | 15 | 57.190 | 0.027 | 3.40 | 20.04 | 10.60 | |
| Navarro-Valverら 2016(引用資料53) | D ₃ | 20 | 52 | 18.280 | 0.003 | 1.00 | — | — | |
| | 25(OH)D ₃ | 20 | 52 | 60.320 | 0.008 | 3.30 | — | — | |
| | | 19 ^{注3)} | 52 | 68.400 | 0.010 | 3.94 | — | — | |
| | | 38 ^{注4)} | 52 | 78.000 | 0.006 | 2.25 | — | — | |
| 伊藤ら2016 (引用文献43) | D ₃ | 10 | 16 | 6.700 | 0.006 | 1.00 | 12.70 | 1.00 | |
| | 25(OH)D ₃ | 10 | 16 | 27.900 | 0.025 | 4.16 | 25.90 | 2.04 | |
| Albert Shiehら 2016(引用文献51) | D ₃ | 60 | 16 | 13.800 | 0.002 | 1.00 | 15.00 | 1.00 | |
| | 25(OH)D ₃ | 20 | 16 | 25.500 | 0.011 | 5.54 | 11.50 | 2.30 | |
| Iris Kunzら 2016(追加資料3-d及び Appendix_Safety report 3) | D ₃ | 20 | 26 | 15.480 | 0.004 | 1.00 | 7.38 | 1.00 | |
| | 25(OH)D ₃ | 10 | 26 | 20.040 | 0.011 | 2.59 | 3.80 | 1.03 | |
| | | 15 | 26 | 30.200 | 0.011 | 2.60 | 5.23 | 0.95 | |
| | | 20 | 26 | 38.960 | 0.011 | 2.52 | 7.12 | 0.97 | |
| Jetterら2014 (引用文献50) | D ₃ | 20 | 15 | 19.120 | 0.009 | 1.00 | — | — | |
| | 25(OH)D ₃ | 20 | 15 | 54.040 | 0.026 | 2.83 | — | — | |
| | | D ₃ | 20 ^{注5)} | 15 | 12.320 | 0.006 | 1.00 | — | — |
| | | 20 ^{注6)} | 15 | 68.900 | 0.033 | 5.59 | — | — | |
| Anouk M.M. Vaesら 2017(追加資料1-③) | D ₃ | 20 | 24 | 13.560 | 0.004 | 1.00 | 5.24 | 1.00 | |
| | 25(OH)D ₃ | 5 | 24 | 3.520 | 0.004 | 1.04 | 7.12 | 5.44 | |
| | | 10 | 24 | 20.160 | 0.012 | 2.97 | 0.72 | 0.27 | |
| | | 15 | 24 | 28.520 | 0.011 | 2.80 | 5.04 | 1.28 | |

注1) 1 ng/mL = 2.5 nmol/Lで計算

注3) 266 µg/隔週摂取を1日当たり摂取量に換算

注5) 140 µg/週摂取を1日当たり摂取量に換算

注2) 1 pg/mL = 2.5 pmol/Lで計算

注4) 266 µg/週摂取を1日当たり摂取量に換算

注6) 140 µg/週摂取を1日当たり摂取量に換算

また、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与後の血清 25(OH)D 濃度の増加量の比較のため、ビタミン D₃ 投与群を1とした 25(OH)D₃ 投与群の相対効力を算出した(表 1)。ビタミン D₃ 投与群と比較すると、25(OH)D₃ 投与群の血中 25(OH)D 濃度は 1.04~5.59 倍の増加がみられた。そこで傾向を理解する一助として中央値を算出したところ 3.06 となった(なお統計解析学的手法に基づき、詳細な分析は行っておらず、分布等も考慮していない)。

Quesada-Gomez ら(資料 1_⑤)はその総説で、10 の独立した介入試験結果を用いて同様に血清 25(OH)D 濃度の増加を基に、同様にビタミン D と 25(OH)D の Relative potency(相対効力)を比較している。なお、この 10 試験のうち、6 試験は本概要書及び追加で参照した試験である。Quesada-Gomez らは、血清 25(OH)D 濃度の増加量を指標にしたビタミン D₃ に対する 25(OH)D₃ の相対効力を、ビタミン D₃ の投与量が 25 µg/日より少ない場合(低用量)と、50 µg/日より多い場合(高用量)に分けて算出し、前者では 2.8~4.2 倍、後者では 5.54~7~8 倍であったと報告している。Quesada-Gomez らはその考察で、相対効力が低用量と高用量投与で傾向に明らかに差があるのは、ビタミン D₃ を高用量投与した場合、血中 25(OH)D₃ 濃度の用量反応曲線は直線的な

増加を示さないためと考察している。すなわち、ビタミン D₃ 投与量の増加に伴い、ビタミン D₃ から 25(OH)D₃ への変換率は逆に低くなり、ビタミン D₃ を 125 μg/日 (5000 IU/日) 以上投与した場合、血中 25(OH)D 濃度はプラトーに達するため、25(OH)D₃ 投与と用量反応の傾向が異なることになり、高用量投与では 25(OH)D₃ のビタミン D₃ に対する相対効力が大きくなると考察している。要請者が表1にまとめた介入試験では、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ の投与量は Quesada-Gomez らが低用量に分類される 20 μg/日が多かったが、1 試験だけ 50 μg/日より多い 60 μg/日であり、その相対効力は 5.54 倍であった。しかし、この 60 μg/日投与の試験結果を除いても、表 1 の相対効力の範囲は変わらず、1.04~5.59 倍であり、その中央値は 2.97 とほぼ同等の結果であった。従って、Quesada-Gomez らが 50 μg/日より多い場合を高用量と設定したが、60 μg/日投与も血中 25(OH)D₃ 濃度の直線的な増加が認められる用量であると考えられた。

さらに、摂取量の差異による影響を取り除くため、表 1 に示した試験のうち、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ を同用量・同期間投与した試験の結果を表 2 にまとめた。その結果、参照した全ての試験結果において、ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ を同量投与した場合、血中 25(OH)D 濃度の増加割合は、25(OH)D₃ を投与した場合の方が高く、ビタミン D₃ 投与群と比較すると、血中 25(OH)D 濃度は、2.52~4.99 倍の増加を示し、その中央値は 3.35 であった。

以上の結果から、要請者は、ビタミン D₃ に対する 25(OH)D₃ の相対効力は、1 日当たりの 25(OH)D₃ 投与量が 60 μg/日以下の場合、約 3 倍と考える。

表 2 ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与後 (同用量・同期間投与) の血清代謝物濃度の変化

| 介入研究 | 被験物質 | 投与量 (μg/日) | 投与期間 (週) | 血清25(OH)D 増加量(ng/mL) ^{注1)} | 血清25(OH)D 増加量比 | 血清1,25(OH) ₂ D 増加量(pg/mL) ^{注2)} | 血清 1,25(OH) ₂ D 増加量比 |
|--|----------------------|------------|----------|-------------------------------------|----------------|---|---------------------------------|
| Cashmanら2012 (引用資料54) | D ₃ | 20 | 10 | 7.720 | 1.00 | — | — |
| | 25(OH)D ₃ | 20 | 10 | 38.560 | 4.99 | — | — |
| Bischoff-Ferrariら 2012 (引用資料55) | D ₃ | 20 | 15 | 16.810 | 1.00 | 1.89 | 1.00 |
| | 25(OH)D ₃ | 20 | 15 | 57.190 | 3.40 | 20.04 | 10.60 |
| Navarro-Valverら 2016 (引用資料53) | D ₃ | 20 | 52 | 18.280 | 1.00 | — | — |
| | 25(OH)D ₃ | 20 | 52 | 60.320 | 3.30 | — | — |
| 伊藤ら2016 (引用文献43) | D ₃ | 10 | 16 | 6.700 | 1.00 | 12.70 | 1.00 |
| | 25(OH)D ₃ | 10 | 16 | 27.900 | 4.16 | 25.90 | 2.04 |
| Iris Kunzら2016(追加資料3-d及び Appendix_Safety report 3) | D ₃ | 20 | 26 | 15.480 | 1.00 | 7.38 | 1.00 |
| | 25(OH)D ₃ | 20 | 26 | 38.960 | 2.52 | 7.12 | 0.97 |
| Jetterら2014 (引用文献50) | D ₃ | 20 | 15 | 19.120 | 1.00 | — | — |
| | 25(OH)D ₃ | 20 | 15 | 54.040 | 2.83 | — | — |

注1) 1 ng/mL = 2.5 nmol/Lで計算

注2) 1 pg/mL = 2.5 pmol/Lで計算

一方、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度については、ビタミン D_3 及び $25(\text{OH})\text{D}_3$ 投与による用量依存的な変化は認められず、Bischoff-Ferrari ら(概要書引用文献 55(2012))及び Vaes ら(資料 1_③)の試験を除き、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度の上昇割合は概ね1~2 倍で安定していた。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度調節機能については、榊(5月24日提出資料 3-g)及び新木(資料 1-④)の総説によると以下のようなメカニズムが考えられている。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成酵素である CYP27B1 の発現は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ により抑制され、一方、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を不活性型に代謝する酵素 CYP24A1 の発現は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ によって誘導されるため、血中の $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度はほぼ一定に保たれるとされている。CYP24A1 遺伝子のプロモーター領域には2か所の VDRE(D 応答配列)が存在し、VDR に $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が結合した複合体が VDRE に結合することによって、CYP24A1 の転写を誘導する。CYP24A1 酵素が誘導されると $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が $1\alpha,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$ に代謝され、引き続き $1\alpha,25(\text{OH})_2-24\text{-oxo-D}_3$ 、 $1\alpha,23,25(\text{OH})_3-24\text{-oxo-D}_3$ 、 $1\alpha,23(\text{OH})_2\text{-tetrano-D}_3$ の順に代謝され、最終的に cactroic acid になり尿中に排泄される。また、この結果は上述の、Jones の仮説1を支持しない、すなわち、ビタミン D 過剰摂取による毒性が観察された場合でも、血中 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の上昇を伴うことはまれであり、これまでの動物・ヒト試験のデータはこの仮説に否定的であるという考察を支持するものである(概要書引用文献 48、Jones(2008)(引用箇所補足のため、資料 1_⑥ Jones(2008)と差し替え)。

ビタミン D_3 に対する $25(\text{OH})\text{D}_3$ の Bioavailability を示した評価としては、EFSA、豪州、英国の事例があるが(概要書 II. 4. (2)項参照)、EFSA 以外は根拠としたデータが評価書から確認できなかった。EFSA は、飼料添加物の評価の際に、ビタミン D_3 に対する $25(\text{OH})\text{D}_3$ の Bioavailability の比を5と評価しているが、根拠としたデータはいずれも動物を用いた実験結果である(概要書引用文献 47)。EFSA における Bioavailability の評価は、鶏及びラットにおけるビタミン D_3 との比較試験結果(鶏:1~4 (Table7)、ラット:1.5~5(5.3.))を基に、保守的に判断し、5と判断された。その際 EFSA では、家禽においては Ca^{2+} の吸収または血漿濃度、骨中の灰分量、体重での比較試験、ラットにおいては血漿中の Ca^{2+} 濃度での比較試験を参照している。また、これらの動物を用いた試験の多くは、若齢動物を意図的にビタミン D 欠乏状態にした後、無添加あるいは低用量区も設定し、増体効果なども確認している。食品添加物としてビタミン D_3 に対する $25(\text{OH})\text{D}_3$ の Bioavailability の比をヒトの介入試験を基に評価された前例はない。保守的に Bioavailability を5と判断した EFSA の評価は、あくまで参考であると要請者は考える。

以上をまとめると、ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ を経口摂取した場合、吸収率、体内での動態、血中半減期などは異なり、ビタミン D₃ は 25(OH)D₃ に肝臓で代謝される必要があることから、25(OH)D₃ 摂取の方が、血中 25(OH)D 濃度の上昇は速やかである。ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ を、血中 25(OH)D 濃度の増加が用量依存的かつ直線的に増加する濃度範囲である 20 μg/日以下の用量で同量投与した場合、血中 25(OH)D 濃度の増加は、25(OH)D₃ を投与した場合が高く、摂取量あたりの血中 25(OH)D 濃度増加量を指標にした 25(OH)D₃ の Relative potency (相対効力) は、ビタミン D₃ の約 3 倍と考えられた。また、参照した介入試験のうち、ビタミン D₃ の耐用上限量 100 μg/人/日の 3 分の 1 量に相当する 25(OH)D₃ 38 μg/人/日を 52 週間投与した介入試験でも、毒性症状は観察されておらず、前述している毒性症状の閾値とされる血中 25(OH)D₃ 濃度も 750nmol/L に達しなかった。従って、既設定のビタミン D₃ の耐用上限量等を基準に毒性が発現しない、適切な 25(OH)D₃ の投与量を考える場合、ヒトにおけるビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の相対効力の関係は、25(OH)D₃ を同量投与血中 25(OH)D 濃度を指標に算出した、「約 3 倍」と考える。

資料 1_① 岡野登志夫: ビタミン D の構造と活性相関. 日本油化学会誌, 1996; 45(5): 415-24

資料 1_② Ewa Marcinowska-Suchowierska, Małgorzata Kupisz-Urbanska, Jacek Łukaszkiwicz, Paweł Płudowski and Glenville Jones; Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective: *Frontiers in Endocrinology*, Volume 9(2018)

資料1_③ Anouk M.M. Vaes, Michael Tieland, Margot F. de Regt, Jonas Wittwer, Luc J.C. van Loon, Lisette C.P.G.M. de Groot; Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults: *Clinical Nutrition* 37 (2018)

資料1_④ 新井敏正, 須田立雄: ビタミンDの代謝とその調整. 日本薬学学会誌, 1994; 30(7)

資料 1_⑤ J.M. Quesada-Gomez, R. Bouillon; Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? : *Osteoporosis International*(2018), 29

資料 1_⑥ Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity: Am J Clin Nutr
2008; 83(suppl),582S-6S

資料 1_⑦ 補足資料_文献検索結果_J Global

2. 以下の資料を確認すること

- ・提出資料11(ロカルトールカプセル インタビューフォーム、中外製薬株式会社、2015年4月(改訂第7版))で引用されている文献22(富澤宏樹, 他:応用薬理, 27:773, 1984)。
- ・ロカルトール注 インタビューフォーム(協和発酵キリン株式会社、2018年11月改訂(第14版))で引用されている文献18(中山幸子他、薬理と治療 23, S-1503-S-1513, 1995)
- ・提出資料26(食品安全委員会(2014))で引用されている EMEA(1998)において記載のあるラット体内動態試験(静脈内投与)の詳細
- ・提出資料37(EFSA(2017))で参照されているビタミンDの Full scientific report (EFSA(2016))
- ・追加提出資料1-a-⑧(FDA CDER(2016))で評価された試験で用いられている遺伝子組換えマウス(001178-T(hemizygous type, CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic)、001178-W(wild type, CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic))の詳細
- ・追加提出資料3-g-⑤(Munetsunaら(2014))で用いられている PZ-HPV-7 細胞の詳細

- ・提出資料 11(ロカルトールカプセル インタビューフォーム、中外製薬株式会社、2015年4月(改訂第7版))で引用されている文献22(富澤宏樹, 他:応用薬理, 27:773, 1984)。

提出資料)依頼2_①_資料11_文献22_ラットにおける Calcitriol の体内動態に関する研究(第4報)応用薬理(1984)

- ・ロカルトール注 インタビューフォーム(協和発酵キリン株式会社、2018年11月改訂(第14版))で引用されている文献18(中山幸子他、薬理と治療 23,S-1503-S-1513, 1995)

提出資料)依頼2_②_資料11_文献18_Calcitriol 注射剤の体内動態に関する研究(第3報)_薬理と治療(1995)

- ・提出資料26(食品安全委員会(2014))で引用されている EMEA(1998)において記載のあるラット体内動態試験(静脈内投与)の詳細

提出資料)依頼2_③_資料26_EMEA(1998)

ただし本評価書においては、食品安全委員会で指摘している当該箇所(2ページ目上段、段落7)の出典に関する記載(Reference)がないため、入手出

来ませんでした。

- ・提出資料 37 (EFSA (2017)) で参照されているビタミン D の Full scientific report (EFSA (2016))

提出資料) 依頼 2_④_EFSA_Journal(2016)_Dietary reference Values for vitamin D

- ・追加提出資料 1-a-⑧ (FDA CDER (2016)) で評価された試験で用いられている遺伝子組換えマウス (001178-T(hemizygous type, CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic)、001178-W (wild type, CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic)) の詳細

回答) 他社が行った毒性試験のため、使用したマウスの詳細については、把握出来ません。

ただし、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic@Jcl 種については、日本クレア株式会社にて販売されておりますので、同社の Web サイトより入手した説明書を参考資料として提出致します。

参考資料) (参考資料) 指摘 2_⑤_rasH2 マウス_説明書

https://www.clea-japan.com/products/genetically_modified/item_a0200

- ・追加提出資料 3-g-⑤ (Munetsuna ら (2014)) で用いられている PZ-HPV-7 細胞の詳細

提出資料) 資料 2_⑥_PZ HPV 7 製品説明書_ATCC

American Type Culture Collection (ATCC) の Web サイトより入手。

<https://www.atcc.org/products/all/CRL-2221.aspx#documentation>

3. ビタミン D 又は 25(OH)D の代謝に関係する酵素の発現の誘導又は抑制に関する資料を収集し、整理し、食品又は医薬品との相互作用のリスクが想定されるか考察すること

回答:

ビタミン D 代謝のさまざまなステップを触媒するのに最も重要な酵素として、シトクロム P450 族の CYP2R1・CYP27A1 (25 位水酸化。ビタミン D を 25(OH)D へ代謝)、CYP27B1 (1 位水酸化。25(OH)D を 1α 25(OH)₂D へ代謝) および CYP24A1 (24 水酸化。25(OH)D または 1α 25(OH)₂D を不活性化) が挙げられる(概要書 II. 1. (1) ① 項参照)。

これら酵素の発現の誘導又は抑制に影響を及ぼす食品について文献検索を行ったところ、関連する情報は得られなかった(資料 3_① CYP2R1、CYP27A1、CYP27B1、CYP24A1 の誘導、抑制に影響を及ぼす食品に関する文献検索結果)。長い食経験の中で、摂取または体内合成されたビタミン D 及びその代謝体である 25(OH)D が特定の食材の成分により代謝の影響を受けることは想像しがたい。

一方で医薬品においては、一部薬剤がビタミン D 代謝に干渉する可能性があることが提起されている(資料 3_② 「統合医療」情報発信サイト)。特に抗てんかん薬として利用されているフェニトインに関しては、ラットへの投与によりシトクロム P450 族の顕著な誘導がみられたことが報告されている(資料 3_③ 岩橋和彦ら)。

また薬剤との相互作用については、海外での医薬品での評価書または添付文書にて記載されている(米国:5月24日提出資料 1-a-④, P.8、カナダ:同資料 1-b, P.12、スペイン:同資料 1-c, P.4)。

この内、シトクロム P450 を阻害する可能性がある成分として、日本でも承認のあるケトコナゾール(抗真菌剤)、アタザナビル(抗 HIV 剤)、クラリスロマイシン(抗生物質)、イトラコナゾール(抗真菌剤)、ネルフィナビル(抗 HIV 剤)、リトナビル(抗 HIV 剤)、サキナビルメシル塩酸塩(抗 HIV 剤)、ボリコナゾール(抗真菌剤)、コビシスタット(抗 HIV 剤) が挙げられているが、いずれも医療用医薬品であり、上述のフェニトインを含めこれら医療用医薬品を必要とする疾病に罹患している場合は、医師らの指導・管理によりビタミン D の適正な給与が行われているものとする。また上述以外の医療用医薬品及び一般用医薬品について注意提起がないことからシトクロム 450 族の発現の誘導又は抑制の可能性は低いものとする。

【提出資料】

資料 3_① CYP2R1、CYP27A1、CYP27B1、CYP24A1 の誘導、抑制に影響を及ぼす食品に関する文献検索結果(J-Global)、2019 年 7 月アクセス、
<https://jglobal.jst.go.jp/search/articles#%7B%22category%22%3A%22%22%2C%22keyword%22%3A%22CYP2R1%20CYP27A1%20CYP27B1%20CYP24A1%20%E8%AA%98%E5%B0%8E%20%E6%8A%91%E5%88%B6%20%E9%A3%9F%E5%93%81%22%7D>

資料 3_② 「統合医療」情報発信サイト:ビタミンD、2019 年 7 月アクセス
<http://www.ejim.ncgg.go.jp/public/overseas/c03/10.html>

資料 3_③ 岩橋和彦、洲脇寛、大西純一、細川清:抗てんかん薬によるビタミン D₃ 活性化酵素への影響. てんかん研究, 1993;11:271-274

4. 提出文献 44(社内資料(清水及び伊藤(2017)))について、プラセボ製剤群と 25(OH)D₃ 10ug 含有製剤群の患者背景のうち、男女比に統計学的な有意な群間差があるか、確認すること。また、プラセボ製剤群の試験終了時の 1,25(OH)₂D 濃度が投与前に比べ上昇していたことについて、関連する資料や考察があれば、併せて提出すること

回答:

プラセボ製剤群と 25(OH)D₃ 10ug 含有製剤群の男女比に、統計学的に有意な群間差が存在していたことを試験実施者より確認致しました。無作為割付により男女比が同じになるように調整していないことが要因と判断されております。

また、プラセボ製剤群の試験終了時の 1,25(OH)₂D 濃度が投与前に比べ上昇していたことについては、増田らによると秋田県在住の健常者 119 名を対象に血中 1,25(OH)₂D を測定した結果、季節間変動は認められなかったと報告されていること(資料 4-①)、また小林らも 1,25(OH)₂D 濃度には季節変動があまり認められないことを支持しているが(資料 4-②)、両報告においても、若干ではあるが冬季より夏季において 1,25(OH)₂D 濃度が高い傾向を示している。また中村ら(資料 4_③)によると、静岡県民約 260 人を対象に 1,25(OH)₂D 濃度を調査した結果では、ある程度ばらつきがあることが報告されている。従って本試験においては有意な上昇であったが、季節的要因を含んだ恒常の変動の範囲内であると判断する。

なお 1,25(OH)₂D の季節変動に関する報告は、日英文献検索サイトにおいて、「カルシトリオール(Calcitriol)」「1 α,25(OH)₂VitaminD3(1 α,25-Dihydroxy cholecalciferol)」等物質の別称及び「季節的変動・変化(Seasonal change, Seasonal variation)」等同義語を含めた検索を行いましたが入手出来ませんでした(資料 4_④)。

資料 4_① 増田 園子・岡野 登志夫・小林 正・平原 文子・岡村 敏弘・猪股 正明・菊池 亮也:秋田県健常人の血中ビタミン D 代謝物濃度, ビタミン, 1989;63 巻 7 号

資料 4_② 小林 正:ヒト血漿中のビタミン D 代謝物の濃度変動について, ビタミン, 1983;57 巻 8 号

資料 4_③ 中村 美詠子・青木 伸雄・吹野 洋子・飯樋 洋二・赤羽 正之:静岡県のおける血清 25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D の分布及び栄養素摂取状況との関連, 栄養学雑誌, Vol.55, No.6(1997)

資料 4_④ 1,25(OH)₂D₃ の季節変動に関する文献検索結果

5. ビタミン D をヒトに投与した試験について、収集・整理し、エビデンステーブルの形でまとめること。なお、メタアナリシス及び症例報に関しては、エビデンステーブルとは別に取りまとめること。また、比較的高用量のビタミン D を長期間摂取させた研究、研究の規模が大きな研究、血清 25(OH)D 濃度が測定されている研究については、原著文献を提出すること。

回答:

健常者を対象にビタミン D を 100 μ g/日以上、もしくは長期間に渡り投与した試験を収集し、表 3 にエビデンステーブルとしてまとめました。また、表 4 に症例報告をまとめました。

表 3、4 に使用した文献及びビタミン D の高用量・長期間投与による有害事象のリスクについてレビューしている文献 2 報を提出致します。

食事摂取基準では、成人(18 歳以上、妊婦・授乳婦を除く)におけるビタミン D 耐用上限量は 100 μ g/日である(概要書引用文献 2)。患者への薬理量投与試験のレビューにおいて、血清 25(OH)D 濃度への影響から評価した結果においても、高カルシウム血症発症者の血清 25(OH)D 濃度は 220 nmol/L 以上であり、この濃度に到達するには、1000 μ g/日以上 of ビタミン D 摂取が必要であった。

【レビュー1】

資料 5-① Malihi Z, Zhenqiang Wu, Carlene M.M. Lawes, Robert Scragg:
Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer, J Steroid Biochem Mol Biol, 2019; 188: 29-37

著者らは、ビタミン D₂ または D₃ 2800 IU/日 (70 μ g/日相当量) 以上を 1 年間以上投与した無作為化対照試験を収集し、総有害事象の累積相対リスクと腎臓結石、高カルシウム血症、高カルシウム尿症を調査するために、システマティックレビューを実施した。同グループは 2016 年に同様の調査発表をしており、前回の調査(2015 年 10 月)以降 2018 年 3 月までの研究論文を対象とした。選択基準は、ビタミン D₂ または D₃ 2800 IU/日 (70 μ g/日相当量) 以上を 1 年間以上成人に投与し、総有害事象あるいはカルシウム関連の有害事象が一つでも認められた論文とされた。除外基準は、被験者に妊婦が含まれる場合、ビタミン D 以外の代謝物等を投与した場合、対照群に 600 IU/日 (15 μ g/日相当量) 以上のビタミン D あるいはビタミン D を Bolus 投与した場合及び 1 群 10 人以下の場合とした。

文献検索及び上述の条件で精査を行った結果、15 報(被験者 3150 名)が上述の条件を満たすと判断された。8 報は新たに認められた試験であり、7 報は同グループの以前のレビューに既に含まれていたものであった。有害事象の総数について報告

のあった 10 報(被験者総数 1731 名)は、プラセボと比較したところ、ビタミン D の高用量・長期投与による有害事象の増加は認められなかったとされている(RR = 1.05; 95%CI = 0.88, 1.24; p = 0.61)。腎臓結石がみられた 5 報を調べた結果、腎臓結石の累積相対リスクについても、ビタミン D の高用量・長期投与により増加は認められなかったとされている(RR = 1.26; 95%CI = 0.35, 4.58; p = 0.72)。一方、高カルシウム血症がみられた 10 報の分析から(被験者 2598 名)、ビタミン D 投与による高カルシウム血症(RR = 1.93; 95%CI = 1.00, 3.73; p = 0.05)及び高カルシウム尿症(RR = 1.93; 95%CI = 0.83, 4.46; p = 0.12)の累積相対リスクには増加傾向が認められたと報告されている。

ビタミン D₂ または D₃ を 2800 IU/日 (70 μ g/日相当量)以上長期間投与した 15 報のメタアナリシスから、ビタミン D₂ または D₃ の長期間の高用量投与は、高カルシウム血症或いは高カルシウム尿症のリスクを増加させる傾向はあるものの、有害事象或いは腎臓結石のリスクを有意に増加させることはなかったと結論がなされている。

【レビュー2】

資料 5-② Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety, Am J Clin Nutr, 1999; 69: 842-56

本報では、ビタミン D 摂取が血清 25(OH)D 濃度に及ぼす影響について調査した文献(投与期間が 4 週間以上)をレビューしている。

血清 25(OH)D 濃度測定の結果がある 12 報(被験者総数は不明)から、投与後の群平均血清 25(OH)D 濃度と 1 日当たりの投与量の関係を用量反応曲線(資料 5-②の図2参照)として示しているが、投与量が 500 μ g/日までは、血清 25(OH)D 濃度は、約 75~220 nmol/L の狭い範囲に維持されていた。また、これは、生体内における血清 25(OH)D の恒常性維持機能によるものと説明されている。投与量がさらに増加した場合、血清 25(OH)D 濃度の用量反応曲線に急激な上昇がみられたが、恒常性維持機能の限界を超える量のビタミン D が投与されたことを意味するとされている。

本レビューは 1999 年の報告のため、当時の米国におけるビタミン D の Daily Reference Intake が 5 μ g/日でありその根拠を調べたが、筆者は成人を対象として、250 μ g/日のビタミン D 摂取量で、血清 25(OH)D 濃度増加を伴った毒性が認められた報告を確認していないと述べている。また、地理的に日照が多い地域に住んでいた(プエルトリコの農民)、日光を浴びる職業(Lifeguard)の人の平均血清 25(OH)D 濃度は 100 nmol/L より高値であり(資料 5-②の Table 1参照)、筆者は血清 25(OH)D 濃度が 220 nmol/L 以下であれば、生理的範囲内とみなすべきであると述べている。また、薬理学的量のビタミン D を長期間投与した研究結果をみると、ビタミン D の毒性影響として高カルシウム血症が認められた患者の血清 25(OH)D 濃度は 200 nmol/L よりかなり高い濃度であり、この濃度に到達するには、1000 μ g/日以上のビタ

ミン D 摂取を要した(資料 5-②の Table 5 参照)。筆者はこの値でも保守的ではあるが、1000 μ g/日をビタミン D 摂取の LOAEL に相当するとみなすことができると述べている。

表3 ビタミンD投与試験のエビデンステーブル

| 引用文献 研究デザイン | 対象者 性別、年齢、 試験地域 | 摂取量 | 摂取期間 | 被験者数 | 摂取評価 方法 | 背景食 | 交絡因子 | | エンドポイント | 重要な有害影響の性質 | | 人にお ける影 響の分 類 | 科学的水 準 |
|---------------------------------|--|----------------------------|------|------|--|--|-----------------------------|---|---|---|--------------------------|--|---|
| | | μg/日 | | | | | 薬物摂取など | 日光の照射状況、 試験開始時期など | 血中 25(OH)D 濃度増加 量 (nmol/L) | 血中カルシウム濃度 など | その他症状な ど | | |
| 資料 5-③ Heaney2003 RCT | 健常男性 平均年齢 38.7 ± 11.2 歳 米国ネブラスカ州 オマハ (北緯 41.2 度) | 0 | 20 週 | 計 67 | 摂取は 1 か月に 1 回以上、 訪問して 残量から 確認。訪 問時に採 血。 | 牛乳は 1 杯/日以 下の食習慣で、サ プリメント非摂取 食事からの D ₃ 摂取 量は 5 μg/日未満 | 記載なし | 10 月下旬投与開 始、2 月下旬ある いは 3 月上旬投与 終了。 試験期間中、スキ ー旅行やメキシコ 湾岸に滞在した被 験者は除外した。 | -11.4 | 125 及び 250 μg/日 投与群の血清カルシ ウム濃度には大きな 変化はなく、試験終 了後も 2.6mmol/L を 超える被験者はいな かった。 | | 1 (恒常 性の範 囲内 あり 、特に 影響は 報告さ れてい ないた め) | A |
| | | 25 | | | | | | | 12.0 | | | | |
| | | 125 | | | | | | | 91.3 | | | | |
| | | 250 | | | | | | | 158.4 | | | | |
| 資料 5-④ Berlin1986 | 健常男性 平均年齢 31 歳 スウェーデン国フ ッディング (北緯 約 59 度*) | 0 | 7 週 | 12 | 記載なし | カルシウム摂取量 は 800mg/日 (摂取した食品の 情報から算出。 1 日当たり 0.5L の 牛乳を摂取するこ と、チーズは摂取 しないことを指 示) | ビタミン D 含有 医薬品の非摂取 を確認 | 試験は同国で 25(OH)D 濃度が最 も低い 2 月から 4 月の期間中に実 施。日光への過剰 な暴露無し。 | 11# (投与後の値は投与前 より有意に高値) | 血清 1α, 25(OH)2D 濃度に有意な変化は 認められなかった。 血清カルシウム、リン 酸塩、クレアチニン 、PTH などその他 のパラメータには有 意な影響は及ぼさ ず。 | 尿中カルシウ ム濃度は、優 位に増加 | 1 (恒常 性の範 囲内 あり 、特に 影響は 報告さ れてい ないた め) | B (偶然性、 バイアス、 交絡因子は 概ね適切に 制御されて いるが、試験 デザインに 関して明確 な情報がな い) |
| | | 約 190 (450μg を週 3 回) | | | | | | | 85# (投与後の値は投与前 より有意に高値、ま た、対照群より有意に 高値) | | | | |
| 資料 5-⑤ Fu2009 RCT | 健常者 98 名 (うち 閉経後女性 56 名)、平均年齢 52.2 ±1.0 歳 カナダ国、トロント 地域 (北緯約 43 度*) | 15 | 1 年 | 44 | 記載なし | 記載なし | 記載なし | 記載なし | 23.7# | 血漿カルシウム濃度 に大きな変化はな く、高カルシウム血 症を発症した被験者 はいなかった。 | | 1 (恒常 性の範 囲内 あり 、特に 影響は 報告さ れてい ないた め) | A |
| | | 100 | | | | | | | 92.9# | | | | |

| 引用文献 研究デザイン | 対象者 性別、年齢、 試験地域 | 摂取量 μg/日 | 摂取期間 | 被験者数 | 摂取評価 方法 | 背景食 | 交絡因子 | | エンドポイント 血中 25(OH)D 濃度増加 量 (nmol/L) | 重要な有害影響の性質 | | 人にお ける影 響の分 類 | 科学的水 準 |
|---------------------------------|--|-------------------------|--------------|------|------------|---|---|---|--|---|--|---|-----------|
| | | | | | | | 薬物摂取など | 日光の照射状況、 試験開始時期など | | 血中カルシウム濃度 など | その他症状な ど | | |
| 資料 5-⑥ Vieth2001 RCT | 健康者、平均年齢 41.6 歳 カナダ国、トロン ト地域 (北緯約 43 度) | 25 | 2-5 ヶ月 | 33 | 記載なし | 記載なし | 記載なし | 1 月または 2 月に 投与開始。 | 25.4# (投与 3 か月プラトー に達した時点での増加 量) | 血清カルシウム濃度 に影響は認められな かった。 | 尿中カルシウ ム排泄量に影響は認められ なかった。 | 1 (恒常 性の範 囲内で あり、 特に 影響は 報告さ れてい ないた め) | A |
| | 健康者、平均年齢 39.9 カナダ国、トロン ト地域 (北緯約 43 度) | 100 | | 28 | | | | | 58.5# (投与 3 か月プラトー に達した時点での増加 量) | | | | |
| 資料 5-⑦ Wagner2008 RCT | 健康者 年齢 18-60 歳 男女各 40 名 カナダ国、トロン ト地域 (北緯約 43 度) | プラセボ | 8 週 | 20 | 記載なし | ビタミン D 強化チ アーズ(DC)、ビタミ ン D 強化低脂肪チ アーズ(DLF)、また は液体ビタミン D サプリメント(食 事と同時に摂取 DS+群、別に摂取 DS-群)を週 1 回撰 取。 | ビタミン D やミネ ラルに影響を及ぼ すと思われる薬物 や、ビタミン D 代 謝に影響を摂取し ている人は除外。 ビタミン D サプリ メント 400IU (10μg)/ 日以上摂取者は除 外。 | 1 月 4 週に投与開 始、4 月 1 週に投 与終了。 試験期間前後も含 み、旅行などで日 光に過剰に暴露さ れる可能性のある 候補者は除外。 | -4.3 | 血清カルシウム濃度 は、プラセボ群と比 較して D 投与群でわ ずかに増加傾向にな ったが、全被験者が 正常値範囲 (2.2- 2.6nmol/L) 内であ った。 | 高カルシウム 血症、高カル シウム尿症、 その他の有害 事象は認めら れなかった。 | 1 (恒常 性の範 囲内で あり、 特に 影響は 報告さ れてい ないた め) | A |
| | | 100 (28,000IU/ 週) | | 60 | | | | | DC 65.3 DLF 69.4 DS+ 59.3 DS- 59.3 | | | | |
| 資料 5-⑧ Malihi2019 RCT | ニュージーランド [*] 居住 者、平均年齢 65.9 ± 8.3 歳 ニュージーランド [*] 国、オ ークランド (南緯 約 37 度*) | プラセボ | 2.5-4.2 年 | 2517 | 記載なし | 多量の D サプリメ ント摂取者は除外 50-70 歳: >600IU (15μg)/日 71-84 歳: >800IU (20μg)/日 高カルシウム血 症、腎石症、サルコ イドーシス、上皮 小体疾患、胃パイ パス手術の既往歴 のある候補者は除 外 | 記載なし | ・血清 25(OH)D 濃度 は、各群から 10%のサ ンプルを無作為抽出し 測定した結果、投与後 の値はプラセボ群より もビタミン D 投与群 の方が約 50nmol/L 高値で あった。 ・ビタミン D 投与群の 血清 25(OH)D 濃度は、 投与 6 ヶ月後に約 2 倍 に増加したが、1、2、3 年後の値に大きな変化 はなかった。 | ・ビタミン D 投与 群 419 名 (16.5%) 及びプラセボ群 399 名 (15.8%) が 一つ以上の健康 への悪影響を報 告した (自己回 答)。 ・健康への悪影響 の発症について は、ビタミン D 投 与群とプラセボ 群との有意差は 認められなかつ た。 | 1 (恒常 性の範 囲内で あり、 特に 影響は 報告さ れてい ないた め) | A | | |
| | ニュージーランド [*] 居住 者、平均年齢 65.9 ± 8.3 歳 ニュージーランド [*] 国、オ ークランド (南緯 約 37 度*) | 約 80 (2500 μg/ 月) | | 2539 | | | | | | | | | |

*の印のある緯度については、参考のため申請者が調べて追記した。

申請者により算出。投与後の平均血中濃度から投与前の平均血中濃度あるいは平均ベースライン濃度を減じた。

資料 5-③ Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF and Barger-Lux MJ: Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr, 2003; 77: 204-10

資料 5-④ Berlin T, Emtestam L and Björkhem I: Studies on the relationship between vitamin D3 status and urinary excretion of calcium in healthy subjects: Effects of increased levels of 25- hydroxyvitamin D3. Scand J Clin Lab Invest, 1986; 46: 723-9

資料 5-⑤ Fu L1, Yun F, Oczak M, Wong BY, Vieth R, Cole DE: Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. Clin Biochem, 2009; 42:1174-7

資料 5-⑥ Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD: Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am J Clin Nutr, 2001; 73: 288-94

資料 5-⑦ Wagner D, Sidhom G, Whiting SJ, Rousseau D, Vieth R: The bioavailability of vitamin D from fortified cheeses and supplements is equivalent in adults. J Nutr, 2008; 138: 1365-71

資料 5-⑧ Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, Khaw KT, Camargo CA Jr, Scragg R: Monthly high-dose vitamin D3 supplementation and self-reported adverse events in a 4-year randomized controlled trial. Clin Nutr, 2019; 38:1581-7

表 4 ビタミン D₃ 投与による症例報告

| 引用文献 | 対象者 | 投与量 | 背景 | 主な症状 |
|------------------------|---|---|--|--|
| 資料 5-⑨ Pettifor1995 | 高カルシウム血症患者 11 名 (年齢 8-69 歳) | 50000 μ g/調理用油 g | D ₃ を 50000 μ g/g 含有する調理用油を摂取 | 重度の高カルシウム血症およびその他の中毒症状を発症していた。 血清カルシウム濃度は 3.99 ± 0.33 mmol/L、血清 25(OH)D 濃度は 1162 ± 247 (847-1652) nmol/L、血清 1 α , 25(OH)2D 濃度は 106 ± 86 pmol/L で、血清 free 1 α , 25(OH)2D 濃度が 856 ± 600 pmol/L 9 名測定中 6 名で増加していた。 血清 free 1 α , 25(OH)2D 濃度増加がビタミン D 過剰摂取による高カルシウム血症発症と関連のあることが示唆された。 |
| 資料 5-⑩ Vieth2002 | 男性 29 歳 1 名、 63 歳 1 名 | 42000 μ g/日 \times 7 ヶ月 | テーブルシュガーにビタミン D ₃ が多く含有されていた。 | 29 歳男性の血清 25(OH)D 濃度は 1555nmol/L、血清 1 α , 25(OH)2D 濃度は 151pmol/L、血清カルシウム濃度は 3.82mmol/L であった。 63 歳男性の血清 25(OH)D 濃度は 3700nmol/L、血清 1 α , 25(OH)2D 濃度は 266pmol/L、血清カルシウム濃度は 4.39mmol/L であった。 血清 25(OH)D 濃度からビタミン D 中毒と診断された。 |
| 資料 5-⑪ Barrueto2005 | 男児 2 歳 1 名 | 15000 μ g/日 \times 4 日 | ビタミン D サプリメントを推奨量より大量に摂取 | 患者の高カルシウム血症は 14 日間持続し、持続性高血圧を合併した。 血清ビタミン濃度は入院 3 日目がピークで 470 ng/mL、血清カルシウム濃度は入院 2 日目に 15.0mg/dL まで増加した。高カルシウム血症が 14 日間持続し、持続性高血圧を合併した。 |
| 資料 5-⑫ Battista2013 | 原発性副甲状腺機能亢進症患者 (D 欠乏) 女性 2 名 (53 歳、63 歳) | 7500 μ g/日 \times 8 日 7500 μ g/日 \times 15 日 | 誤って投与した後、4 ヶ月間追跡 | 最終投与 1 週間後のイオン化カルシウム濃度が、1 人は 1.35 から 1.41 mmol/L に、もう 1 人は 1.43 から 1.62 mmol/L に増加した。イオン化カルシウム濃度及び尿中カルシウム/クレアチニン比は 4 ヶ月の追跡期間で投与前の値に戻った。 血清 25(OH)D 濃度は投与後 150 ng/mL 以上に増加したが、4 ヶ月後には 70 ng/mL に低下した。 ビタミン D の過剰投与により、中等度の一時的な高カルシウム血症と高カルシウム尿症を引き起こしたが、毒性の臨床症状は観察されなかった。 |
| 資料 5-⑬ Kimball2008 | 健常者 男性 56 歳 1 名 | 100 μ g/日 \times 3 年 + 200 μ g/日 \times 3 年 | 食習慣：牛乳コップ 2 杯とその他乳製品を摂取 | 100 μ g/日摂取期間の平均血清 25(OH)D 濃度は 130 nmol/L、200 μ g/日期間は 260 nmol/L となり、6 年以上の摂取期間において、血清または尿中のカルシウム濃度に大きな変化はなく、高カルシウム血症または高カルシウム尿症は発症しなかった。 |
| | 多発性硬化症 (MS) 患者男性 39 歳 1 名 | 4 年間で、200-2200 μ g/日に増加 | 乳製品非摂取治療のため、ビタミン B ₁₂ 、テストステロンも投与 | 摂取後最初の有害作用は、尿中カルシウム：クレアチニン比が増加を示したことであり、血清カルシウム濃度が基準範囲 (2.2-2.6mmol/L) を超えていた。総血清カルシウムが 2.63mmol / L に達したとき、血清 25(OH)D 濃度は 1126nmol/L であった。この時点でビタミン D ₃ 摂取を中止し、中止 2 ヶ月後にすべての生化学値は基準範囲内 |

| 引用文献 | 対象者 | 投与量 | 背景 | 主な症状 |
|---------------------------------|---------------------|---|---|---|
| | | | | となり、血清 25(OH)D は約 1/2 の 656nmol/L に低下した。 |
| 資料 5-⑭ van Amerongen 2012 | 多発性硬化症患者 女性 40 歳 | 開始 2001 年: 20 μ g/日、 2004 年 9 月: 100 μ g/日、 2005 年 12 月: 150 μ g/日 | 多発性硬化症と診断さ れてから 11 年後にビタ ミン D 投与を開始 | ビタミン D 投与により筋肉痛が軽減し、歩行能力が改善した (1km (2000 年 2 月) から 14 km / 日 (2008 年 2 月))。 10 年間にわたるビタミン D の摂取による高カルシウム血症、腎結石症または高カルシウム尿症は観察されなかった。 |

資料 5-⑨ Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, Zachen D, Kamdar MC, Ross FP: Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity, Ann Intern Med, 1995; 122(7): 511-3

資料 5-⑩ Vieth2002: Vieth R, Pinto TR, Reen BS, Wong MM. Vitamin D poisoning by table sugar. Lancet, 2002; 359:672

資料 5-⑪ Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS: Acute vitamin D intoxication in a child, Pediatrics, 2005; 116: E453-6

資料 5-⑫ Battista C, Viti R, Minisola S, Chiodini I, Frusciante V, Scillitani A, Carnevale V: Over-supplementation of vitamin D in two patients with primary hyperparathyroidism, Hormones, 2013; 12: 598-601

資料 5-⑬ Kimball S, Vieth R, Self-prescribed high-dose vitamin D3: effects on biochemical parameters in two men, Ann Clin Biochem, 2008: 45: 106-10

資料 5-⑭ van Amerongen 2012: van Amerongen BM, Feron F: Effect of High-Dose Vitamin D3 Intake on Ambulation, Muscular Pain and Bone Mineral Density in a Woman with Multiple Sclerosis: A 10-Year Longitudinal Case Report, Int. J. Mol. Sci, 2012; 13: 13461-83



(別添)

府食第150号
令和元年6月28日

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長 殿

内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長

食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について

平成31年1月8日付け厚生労働省発生食0108第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた25-ヒドロキシコレカルシフェロールに係る食品健康影響評価について、令和元年5月30日開催の食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ(第11回会合)及び同年6月10日開催の食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ(第12回会合)における審議の結果、別紙のとおり補足資料が必要となりましたので、令和2年6月末までに提出をお願いいたします。

なお、令和2年6月末までに補足資料を提出できないことが明らかとなった場合は、速やかに提出できない理由及び今後の対応方針について提出をお願いいたします。

(別紙)

25-ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に必要な補足資料

| | 補足資料 | 要求の理由 |
|---|---|---------------------------------|
| 1 | <p>毒性発現の観点から、ヒトにおけるビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係についての見解を提出すること。当該見解では、ビタミン D、25(OH)D 及び 1α,25(OH)₂D とビタミン D 受容体 (VDR) との親和性の差異、ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ を摂取させた試験の被験者の血中 (血清又は血漿中) 25(OH)D 濃度及び 1α,25(OH)₂D 濃度、並びに体内動態の差異を整理した上で、ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ の摂取量あたりの血中 25(OH)D 濃度の上昇の程度を指標とした場合のビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係についての検討を含めること。</p> | 25(OH)D ₃ の評価に必要なため。 |
| 2 | <p>以下の資料を提出すること</p> <ul style="list-style-type: none">・提出資料 11 (ロカルトールカプセル インタビューフォーム、中外製薬株式会社、2015 年 4 月 (改訂第 7 版)) で引用されている文献 22 (富澤宏樹, 他: 応用薬理, 27 : 773, 1984)。・ロカルトール注 インタビューフォーム (協和発酵キリン株式会社、2018 年 11 月改訂 (第 14 版)) で引用されている文献 18 (中山幸子他、薬理と治療 23, S-1503-S-1513, 1995)・提出資料 26 (食品安全委員会 (2014)) で引用されている EMEA (1998) において記載のあるラット体内動態試験 (静脈内投与) の詳細・提出資料 37 (EFSA (2017)) で参照されているビタミン D の Full scientific report (EFSA (2016))・追加提出資料 1-a-⑧ (FDA CDER (2016)) で評価された試験で用いられている遺伝子組換えマウス (001178-T (hemizygous type, CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic) 、001178-W (wild type, CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic)) の詳細・追加提出資料 3-g-⑤ (Munetsuna ら (2014)) で用いられている PZ-HPV-7 細胞の詳細 | 同上 |

| | | |
|---|---|----|
| 3 | ビタミン D 又は 25(OH)D の代謝に関係する酵素の発現の誘導又は抑制に関係する資料を収集、整理し、食品又は医薬品との相互作用のリスクが想定されるか考察すること。 | 同上 |
| 4 | 提出文献 44（社内資料（清水及び伊藤（2017）））について、プラセボ製剤群と 25(OH)D ₃ 10 µg 含有製剤群の患者背景のうち男女比に統計学的な有意な群間差があるか、確認すること。また、プラセボ製剤群の試験終了時の 1,25(OH) ₂ D 濃度が投与前に比べ上昇していたことについて、関連する資料や考察があれば、併せて提出すること | 同上 |
| 5 | ビタミン D をヒトに投与した試験について、収集・整理し、エビデンステーブルの形でまとめること。なお、メタアナリシス及び症例報告に関しては、エビデンステーブルとは別に取りまとめること。また、比較的高用量のビタミン D を長期間摂取させた研究、研究の規模が大きな研究、血清 25(OH)D 濃度が測定されている研究については、原著文献を提出すること。 | 同上 |
| 6 | 上記 1～5 に関連する資料や考察があれば、併せて提供すること。 | 同上 |

注) 略称：25(OH)D 25-ヒドロキシカルシフェロール
25(OH)D₃ 25-ヒドロキシコレカルシフェロール
1α,25(OH)₂D 1α,25-ジヒドロキシカルシフェロール
1α,25(OH)₂D₃ 1α,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール