

(案)

添加物評価書

25-ヒドロキシコレカルシフェロール

事務局より：

第14回WGでは、

II. 安全性に係る知見の概要のうち、3. 毒性

III. 一日摂取量の推計等

についてのご審議を予定しています。

2021年4月

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

目次

	頁
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<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専門委員名簿>	3
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 名称	6
3. 分子式、分子量	6
4. 性状等	6
5. 安定性	7
(1) 化合物の安定性	7
(2) 食品中での安定性	7
6. 起源又は発見の経緯	7
7. 製造方法等	8
8. 我が国及び諸外国における使用状況	8
(1) 我が国における使用状況	8
(2) 諸外国における使用状況	9
(3) 医薬品の有効成分としての 25(OH)D ₃ の使用状況	10
(4) 飼料添加物としての 25(OH)D ₃ の使用状況	11
9. 我が国及び国際機関等における評価	11
(1) 我が国における評価	11
(2) 国際機関等における評価	12
(3) 医薬品の有効成分としての 25(OH)D ₃ の評価	15
(4) 飼料添加物としての 25(OH)D ₃ の評価	16
10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要	17
II. 安全性に係る知見の概要	19
1. 体内動態	19
(1) 吸収	22
(2) 分布	34
(3) 代謝	40
(4) 排泄	48
(5) その他	51
(6) 体内動態のまとめ	57
2. ヒトにおける知見	58
(1) 25(OH)D ₃	58

(2) ビタミン D ₃	58
(3) ヒトにおける知見のまとめ.....	58
3. 毒性.....	59
(1) 遺伝毒性.....	59
(2) 急性毒性.....	60
(3) 反復投与毒性.....	60
(4) 発がん性.....	65
(5) 生殖発生毒性.....	66
(6) アレルゲン性.....	69
(7) 毒性のまとめ.....	69
III. 一日摂取量の推計等.....	70
1. 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D ₃ の摂取量.....	71
(1) 通常の食品形態の食品からの摂取量.....	71
(2) カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品からの摂取量.....	72
2. バックグラウンドとして食品等から摂取する量.....	74
(1) 25(OH)D ₃	74
(2) ビタミン D.....	76
3. 日光ばく露による体内での合成量.....	77
4. 一日摂取量の推計等のまとめ.....	78
IV. 食品健康影響評価.....	81
<別紙 1 : 略称>.....	82
<別紙 2 : ビタミン D の耐受上限量>.....	82
<参照>.....	83

- 1 <審議の経緯>
- 2 2019年1月10日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価につ
- 3 いて要請（厚生労働省発生食0108第1号）、関係書類の接受
- 4 2019年1月15日 第726回食品安全委員会（要請事項説明）
- 5 2019年2月15日 関係書類（訂正）の接受
- 6 2019年2月28日 第10回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
- 7 2019年3月18日 補足資料の提出依頼
- 8 2019年5月28日 補足資料の接受
- 9 2019年5月30日 第11回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
- 10 2019年6月10日 第12回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
- 11 2019年6月28日 補足資料の提出依頼
- 12 2020年3月11日 補足資料の接受
- 13 2020年7月2日 補足資料の接受
- 14 2020年8月19日 第13回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
- 15 2020年9月2日 補足資料の提出依頼
- 16 2021年4月1日 補足資料の接受
- 17 2021年4月26日 第14回栄養成分関連添加物ワーキンググループ

18

19 <食品安全委員会委員名簿>

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

20

21 <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専門委員名簿>

(2017年10月1日から)

石見 佳子
伊吹 裕子
上西 一弘
宇佐見 誠
梅村 隆志
合田 幸広
柴田 克己

祖父江 友孝
高須 伸二
瀧本 秀美
頭金 正博
松井 徹
横田 惠理子
吉田 宗弘

1

2 <専門参考人>

3 林 道夫（新開発食品専門調査会専門委員）

4 北條 仁（添加物専門調査会専門委員）

5 脇 昌子（新開発食品専門調査会専門委員）

6

7

要 約

1
2
3 栄養強化剤として使用される添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」
4 (CAS 登録番号：63283-36-3 (25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物とし
5 て)) について、「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」(2017年
6 7月食品安全委員会決定)に基づき、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を
7 実施した。

8 評価に用いた試験成績は、25-ヒドロキシコレカルシフェロール及びビタミン D₃
9 を被験物質とした体内動態、ヒトにおける知見、遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発
10 生毒性等に関するものである。

11
12 事務局より：

追って、食品健康影響評価の記載内容を転載します。

12

13

1 I. 評価対象品目の概要

2

事務局より：

以下は、第 11 回 WG 時の記載内容です。なお、使用基準案は、(参照 41)【厚生労働省提出資料】に基づき、内容を更新しています。

I. 評価対象品目の概要については、第 11 回 WG でのご議論等を踏まえ、次回以降、改めてご審議いただく予定です。

3

[第 11 回 WG 時の記載]

合田専門委員：

特に意見はありません。

4

5 1. 用途

6 栄養強化剤 (参照1) 【概要書】

7

8 2. 名称

9 和名：25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物 (参照 1、2) 【概要書、9】

10 英名：25-hydroxycholecalciferol monohydrate (参照3) 【19】

11 calcifediol monohydrate (参照4) 【38】

12 IUPAC名：(1*S*,3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*,3*aS*,7*aR*)-1-[(2*R*)-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7*a*-methyl-2,3,3*a*,5,6,7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylenylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol hydrate (参照4) 【38】

15 CAS 登録番号：63283-36-3 (25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物として) (参照 3、5) 【19、15】

17

18 3. 分子式、分子量

19 25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物

20 分子式：C₂₇H₄₄O₂ · H₂O (参照 3) 【19】

21 分子量：418.66 (参照 4) 【38】

22 構造式：

23

24

25

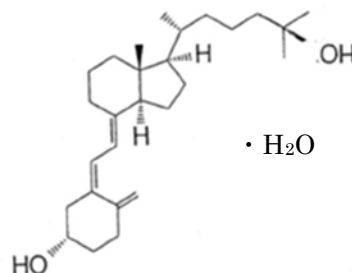
26

27

28

29 4. 性状等

30 今般、厚生労働省に 25-ヒドロキシコレカルシフェロール (以下「25(OH)D₃」



(参照 3、5) 【19、15】

1 という。)の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者(以下「指定
2 等要請者」という。)によれば、成分規格案では、含量として、「94.0 %以上」、
3 性状として、「本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末で、においが無い。」とされ
4 ている。(参照1)【概要書】

5 6 5. 安定性

7 (1) 化合物の安定性

8 25(OH)D₃を窒素置換した遮光密封容器内で、-20±2℃の条件で48か月間
9 保管する試験(n=3)において、保管48か月後の25(OH)D₃の含有量は、製造
10 直後の含有量と比べ、98.4~100.9%と安定であった。また、25±2℃の条件で
11 12か月間保管する試験(n=1)において保管12か月後の25(OH)D₃の含有量
12 は、製造直後の含有量と比べ、100.2%と安定であった。(参照6)【41】

13 成分規格案では、保存基準として、「遮光した密封容器に入れ、空気を不活
14 化ガスで置換し、冷所に保存すること」とされている。(参照1)【概要書】

15 16 (2) 食品中での安定性

17 25(OH)D₃を市販ヨーグルトへ添加・混合し、5℃の条件で10日間(賞味期
18 限+7日間)冷蔵保管する試験において、10日後の25(OH)D₃の残存率は、平
19 均98.9%であった。(参照7)【42】

20 21 6. 起源又は発見の経緯

22 ビタミンDには側鎖構造の違いによりビタミンD₂~D₇が存在するが、生物効
23 力が高かつ自然界に広く分布するのはビタミンD₂(エルゴカルシフェロール)
24 及びビタミンD₃(コレカルシフェロール)の2種類とされている¹。ビタミンD₃
25 (図1)は、1936年に単離、同定された。また、1968年にビタミンD₃の代謝
26 産物として、25(OH)D₃が単離、同定された。さらに1971年に、1α,25-ジヒドロ
27 キシコレカルシフェロール(以下「1α,25(OH)₂D₃」という。)が単離、同定され
28 た²。(参照8、9)【1、10】

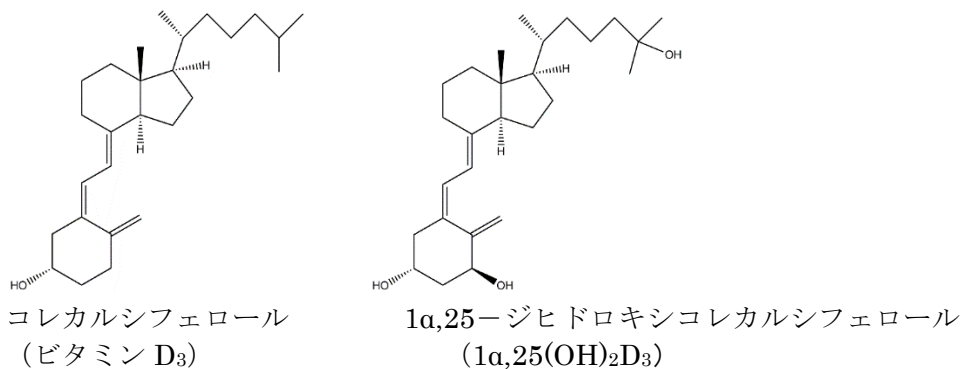
29 指定等要請者によれば、25(OH)D₃は、1970年代に米国で医薬品として開発さ
30 れ、その後諸外国で医薬品及び飼料添加物として利用されている。(参照1)【概
31 要書】

32

¹ 本評価書案において、以降、「ビタミンD」は「ビタミンD₂及びビタミンD₃」を指す。

² 我が国において、1α,25(OH)₂D₃は、ビタミンD代謝異常に伴う諸症状の改善薬として1985年に医薬品として承認されている。

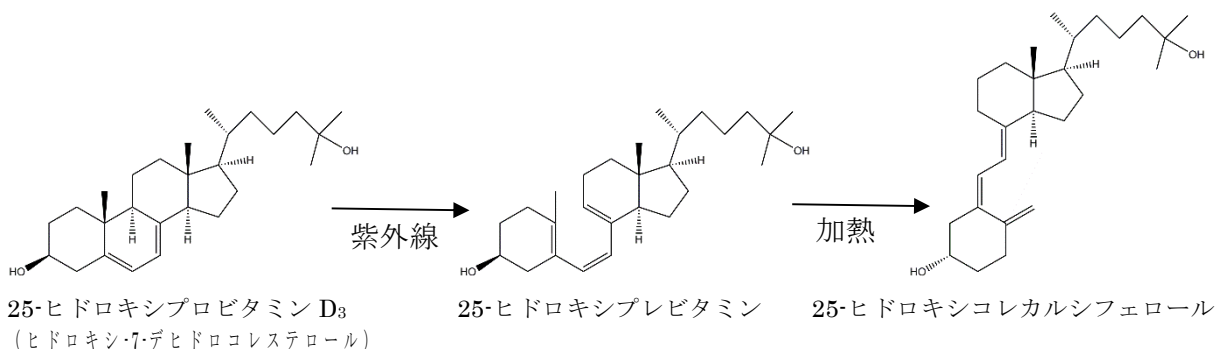
1 図 1 ビタミン D₃ 及び 1α,25(OH)₂D₃ の構造式



6 7. 製造方法等

7 指定等要請者によれば、25-ヒドロキシプロビタミン D₃ (ヒドロキシ-7-デ
8 ヒドロコレステロール) に紫外線を照射し、生成する 25-ヒドロキシプレビタミ
9 ン D₃ に加熱処理を行って 25(OH)D₃ を生成させ、水を加え水和物とした後、結
10 晶を精製し、製造するとされている (図 2)。(参照10) 【39】

11 12 図 2 25(OH)D₃ の製造方法



17 8. 我が国及び諸外国における使用状況

18 (1) 我が国における使用状況

19 ① 25(OH)D₃

20 我が国において、25(OH)D₃ は食品添加物として使用が認められていない。

22 ② ビタミン D

23 ビタミン D₂ 及びビタミン D₃ は食品添加物として指定されているが、使用基
24 準は設定されていない。(参照11) 【4】

25 なお、食事による栄養摂取量の基準 (平成 27 年厚生労働省告示第 199 号)
26 において、ビタミン D の食事摂取基準 (目安量、耐容上限量) が規定されてい
27 る。また、食品表示基準 (平成 27 年内閣府令第 10 号) において、栄養機能食
28 品の表示、1 日当たりの摂取目安量に含まれる栄養成分量等が規定されている。

1 (2) 諸外国における使用状況

2 ① コーデックス委員会

3 a. 25(OH)D₃

4 25(OH)D₃ は、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (General
5 Standard for Food Additives (GSFA³)) に記載されていない。(参照12)
6 【12】

7
8 b. ビタミン D

9 GSFA において、栄養素は添加物の定義に該当せず、対象とされていない。
10 (参照 12、13) 【12、13】

11
12 ② 米国における使用状況

13 a. 25(OH)D₃

14 指定等要請者によれば、25(OH)D₃ は食品添加物としての使用は認められ
15 ていないとされている。(参照 1、14) 【概要書、17】

16
17 b. ビタミン D

18 ビタミン D は、連邦規則集に、一般に安全とみなされる (Generally
19 Recognized as Safe (GRAS)) 物質として記載されており、シリアル、麺類、
20 乳及び乳製品等への添加が認められている。また、栄養補助剤として、ビタ
21 ミン D₂ を豆乳飲料及び植物を原料とする乳製品代替品等に、並びにビタミ
22 ン D₃ をカルシウム強化果実ジュース、食事代替バー及びチーズ等に添加す
23 ることが認められている。(参照 14、15) 【17、20】

24
25 ③ 欧州連合 (EU) における使用状況

26 a. 25(OH)D₃

27 指定等要請者によれば、25(OH)D₃ は、食品及び栄養成分として使用が認
28 められていないとされている。(参照 1) 【概要書】

29
30 b. ビタミン D

31 欧州委員会規則では、ビタミン等の栄養素は添加物として定義されていな
32 い。(参照16) 【16】

33
34 ④ オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況

35 a. 25(OH)D₃

36 指定等要請者によれば、25(OH)D₃ は、食品添加物として使用が認められ

³ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 ていないとされている。(参照 1、17、18)【概要書、22、23】

2 3 b. ビタミン D

4 食品に添加可能なビタミンとして、ビタミン D については、ビタミン D₂
5 及びビタミン D₃ が規定され、シリアル、乳製品及びマーガリン等への最大
6 使用量が設定されている。(参照 18、19)【23、25】

7 8 (3) 医薬品の有効成分としての 25(OH)D₃ の使用状況

9 我が国において、25(OH)D₃ を有効成分とする医薬品は承認されていない。

10 一方、米国において、25(OH)D₃ は米国薬局方に記載されており、2016 年に
11 25(OH)D₃ 徐放カプセル (販売名: Rayaldee) が慢性腎臓病患者における二次
12 性副甲状腺機能亢進症に対する治療薬として承認されている⁴。当該医薬品の
13 審査報告書 (FDA CDER (2016)) によれば、25(OH)D₃ 速放製剤 (販売名:
14 Calderol) が慢性腎臓病患者における代謝性骨疾患又は低カルシウム血症の治
15 療のために 1980 年に承認されていたが、安全性又は有効性の理由ではなく、
16 商業上の理由により 2001 年に市場から撤退したとされている。(参照 3、20、
17 21)【19、追 1-a-③、追 1-a-④】

18 Rayaldee は 2018 年にカナダにおいて承認されている。(参照 22)【追 1-b】

19 また、欧州において、25(OH)D₃ は、欧州薬局方に記載されている。スペイ
20 ンではソフトカプセル⁵又は経口服液剤⁶ (販売名: Hidroferol) としてビタミン
21 D 欠乏症の治療のために承認されている。(参照 5、23、24)【15、追 1-c、追
22 1-e】

23
事務局より：

スペイン以外の欧州での状況については、追って記載いたします。

⁴ 血清 25(OH)D₃ 濃度低下 (30 ng/mL (75 nmol/L) 未満) を伴う慢性腎臓病ステージ 3~4 の成人患者における二次性副甲状腺機能亢進症に対して使用される。通常、25(OH)D₃・H₂O として 1 日 1 回就寝時に 30 µg を経口投与し、投与開始後 3 か月後に血清中のカルシウム、リン、25(OH)D₃ 及び PTH の濃度を測定し、血清 PTH 濃度が治療目標を超えている場合は 1 日 1 回就寝時に 60 µg 経口投与する。

⁵ ビタミン D 欠乏症の治療のために、骨粗鬆症治療の補助剤、吸収不良症候群、腎性骨ジストロフィー、コルチコステロイド薬治療によって誘発された骨障害の状況のように高用量投与が必要とされる場合に使用される。対象疾患及び患者状態に応じて、血清カルシウム濃度が 9~10 mg/dL となる用量を投与する。推奨用量は月に 1 回 1 カプセル (266 µg) であるが、ビタミン D 欠乏症の危険性が高い集団には週に 1 回又は 2 週に 1 回、1 カプセル (266 µg) 経口投与することがある。

⁶ 成人におけるビタミン D 欠乏症、肝疾患に続発する骨軟化症、経口コルチコステロイド又は抗痙攣薬による治療によって誘発される骨障害並びに腎不全における腎性骨ジストロフィー又は低カルシウム血症、また、小児におけるビタミン D 欠乏症、ビタミン D 欠乏性くる病又は抵抗性くる病に対して使用される。対象疾患及び患者状態に応じて、血清カルシウム濃度が 9~10 mg/dL となる用量を投与する。成人における推奨用量は、ビタミン D 欠乏症に対し 1~3 滴 (4~12 µg) /日、その他の疾患に対し、5~25 滴 (20~100 µg) /日。小児における推奨用量は、ビタミン D 欠乏症に対し、1 滴 (4 µg) /日、ビタミン D 欠乏性くる病に対し、1~2 滴 (4~8 µg) /日、抵抗性くる病に対し、病状に応じて 65 滴 (260 µg) /日又はそれ以上の用量まで増量。

1
2 (4) 飼料添加物としての 25(OH)D₃ の使用状況

3 我が国、米国及び欧州連合等において、25(OH)D₃ は豚及び鶏等を対象とす
4 る飼料への添加物として使用が認められている。(参照 2、25、26、27)【9、
5 18、14、24】
6

7 9. 我が国及び国際機関等における評価

8 (1) 我が国における評価

9 ① 25(OH)D₃

10 我が国において、食品添加物としての 25(OH)D₃ に係る安全性評価は行わ
11 れていない。
12

13 ② ビタミン D

事務局より：

「日本人の食事摂取基準」策定検討会（平成 31 年 3 月 22 日）で提示された
策定検討会報告書案【追 5-a】に基づき記載しています。報告書の内容に更新が
あれば追って反映します。

14 2019 年、日本人の食事摂取基準策定検討会において、ビタミン D の耐容
15 上限量 (UL) が検討されている (別紙 2)。

16 ビタミン D 摂取量の増加に伴い血中 25(OH)D 濃度が上昇しても、必ずし
17 も過剰摂取による健康障害が見いだされない場合もあることから、高カルシ
18 ウム血症をビタミン D の過剰摂取による健康障害の指標としている。高カル
19 シウム血症をきたしやすい肉芽腫性疾患患者を対象とした疫学研究
20 (Narang ら (1984)) を除き、疫学研究においてビタミン D 摂取量が 250
21 µg /日未満の場合には高カルシウム血症の報告が認められなかったため、
22 250 µg /日を NOAEL とし、アメリカ・カナダの食事摂取基準 (IOM
23 (2011)) に準拠して不確実性因子を 2.5 として、成人 (18 歳以上) の UL
24 を 100 µg/日としている。また、1,250 µg /日の摂取で高カルシウム血症を来
25 した症例報告 ((Schwartzman ら (1987)、Davies ら (1978)) があり、
26 1,250 µg/日を LOAEL、UF を 10 として UL を算出しても、ほぼ同等の値と
27 なることから、上記の UL 100 µg/日は妥当と考えられたとしている。

28 高齢者における UL を別に定める根拠がないことから、成人と同じ 100 µg/
29 日) としている (IOM (2011))。

30 妊婦に対して 100 µg/日まで摂取させた介入研究において高カルシウム血
31 症を含む健康障害が認められなかったこと (Hollis ら (2011))、及び妊婦・
32 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から、妊
33 婦・授乳婦における UL を 100 µg/日としている (IOM (2011)、EFSA NDA

1 パネル (2012))。

2 また、乳児に対して出生後 6 日間、平均 44 µg/日で摂取させ、その後 6 か
3 月間における成長観察を行った研究 (Fomon ら (1996)) において、成長遅
4 延が観察されなかったことから、IOM(2011)では、44 µg/日を乳児における
5 NOAEL とし、不確実性因子を 1.8 として UL を 25 µg/日としているとして
6 いる。この評価方法に従い、乳児 (0~11 か月) の UL を 25 µg/日としてい
7 る。

8 さらに、小児及び若年層については、参考とすべき有用な報告が存在しな
9 いとして、18~29 歳の UL と乳児の UL との間を、参照体重を用いて体重比
10 から外挿し、UL を設定している。(参照28) 【追 5-a】

11 (2) 国際機関等における評価

12 ① JECFA における評価

13 a. 25(OH)D₃

14 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において、25(OH)D₃ に
15 ついての評価は行われていない。(参照29) 【27】

16 b. ビタミン D

17 JECFA において、ビタミン D についての評価は行われていない。(参照
18 30) 【28】

19 ② 米国における評価

20 a. 25(OH)D₃

21 指定等要請者によれば、FDA において食品添加物としての安全性評価は
22 行われていない。(参照 1) 【概要書】

23 b. ビタミン D

24 2011 年、米国医学研究所 (IOM) ⁷は、高カルシウム血症をエンドポイン
25 トとして評価を行い、参照した知見 (Hathcock (2007)) から 250 µg/日⁸ま
26 での摂取では有害影響が認められないことが示唆されたため、成人 (19 歳
27 以上) におけるビタミン D の NOAEL を 250 µg/人/日と設定している。ま
28 た、血清 25(OH)D 濃度と有害影響との関係は明確ではないとしているが、
29 全死因における死亡率の上昇、慢性疾患のリスク及び転倒と関連性を検討す
30 る報告を考慮し、約 125~150 nmol/L を超えるべきではないとしている。
31
32
33
34

⁷ 現在は National Academy of Medicine (米国医学アカデミー) に改称。

⁸ 本評価書において、ビタミン D について 40 IU=1 µg で換算した。また、血中 (血清中又は血漿中) 25(OH)D (25(OH)D₂及び25(OH)D₃) 濃度及び 1α,25(OH)₂D (1α,25(OH)₂D₂及び1α,25(OH)₂D₃) 濃度につ
いて、25(OH)D₃の分子量 400.66、1α,25(OH)₂D₃の分子量 416.64 を用いて換算した。

1 125 µg/人/日のビタミン D₃を約 20 週間摂取させた試験 (Heaney ら (2003))
2 において血清 25(OH)D 濃度が 100~150 nmol/L の範囲であったことから、
3 単一の報告を用いることなどの不確実性を考慮して、成人における UL を
4 100 µg/日と設定している。

5 なお、参照した知見からは、妊婦・授乳婦に対して異なる UL を設定すべ
6 き根拠はないとしている。

7 乳児について、高カルシウム血症及び成長遅延をエンドポイントとしてい
8 る。乳児に平均 44.38 µg/日のビタミン D₃を摂取させ、6 か月間観察する試
9 験 (Fomon ら (1996)) において、成長遅延が観察されなかったことから、
10 NOAEL を 45 µg/日と設定し、出生後のビタミン D 補給の状況を考慮し、当
11 該 NOAEL に 0.5 を乗じた値を基に、0~6 か月児における UL を 25 µg/日と
12 している。また、身体の成長による許容量の増加を考慮して 6~12 か月児に
13 における UL を 38 µg/日としている。

14 小児及び若年層について、参考とすべき有用な報告が存在しないとして、
15 成長に伴い許容量が増加するという考えから、成人の UL を基に、1~3 歳及
16 び 4~8 歳の UL を 63 µg/日及び 75 µg/日と設定している。9~18 歳の UL
17 は成人と同じとしている。(参照31) 【31】

③ 欧州における評価

a. 25(OH)D₃

21 指定等要請者によれば、欧州食品安全機関 (EFSA) において食品添加物
22 としての安全性評価は行われていない。(参照 1) 【概要書】

b. ビタミン D

25 2012 年、EFSA の Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens
26 (NDA パネル) は、高カルシウム血症をエンドポイントとして疫学調査を
27 再評価している。健康な男性にビタミン D₃ を 8 週間摂取させた試験
28 (Barger-Lux ら (1998)) 及び約 5 ヶ月間摂取させた試験 (Heaney ら
29 (2003)) の結果に基づき、234 又は 275 µg/日を上限とする摂取量で高カル
30 シウム血症が認められなかったことからビタミン D の NOAEL を 250 µg/日
31 としている。長期間摂取によるビタミン D の有害影響に対して、試験集団の
32 感受性が多様である可能性や、最小限の太陽光ばく露の状況で少数の健常男
33 性を対象とした短期間の 2 試験の結果のみから NOAEL が設定されていると
34 いった不確実性を考慮して、UF を 2.5 とし、成人 (18 歳以上) における UL
35 を 100 µg/日としている。この 100 µg/日の UL は、妊婦及び授乳婦の集団に
36 においても高カルシウム血症又は高カルシウム尿症を発症しなかったという
37 12 か月間の試験の結果からも支持されている。乳児 (0~1 歳) に対しては、
38 成長遅延及び高カルシウム血症を指標として限られた知見を評価し、SCF

1 (2003) で設定された 25 µg/日の UL を維持している。

2 小児及び若年層について、高用量のビタミン D 摂取のデータが不足してい
3 るものの、11～17 歳の年齢層に対し、骨生成及び成長が迅速に行われる年
4 齢層であり、成人と比較してビタミン D の許容値が低いとは考えにくいこと
5 から、成人と同じ 100 µg/日の UL を設定している。1～10 歳の子供にも同
6 様の考え方が適用され、体格が小さいことを考慮し、50 µg/日の UL を設定
7 している。(参照32) 【30】

8
9 2018 年、EFSA NDA パネルは、高カルシウム尿症、高カルシウム血症、
10 異所性の石灰化及び成長異常を指標に、乳児（1 歳未満）について、ビタミ
11 ン D の UL (EFSA (2012)) を再評価している。評価に用いた知見では、
12 健康な乳児にビタミン D を 50 µg/日を超えて投与したデータはなく、これら
13 の指標だけでは UL は設定できなかった。また、血清 25(OH)D 濃度が高濃
14 度であっても健康障害ではないが、関連する影響として考えられるとしてい
15 る。メタ回帰分析から得られた日常のビタミン D 摂取量と平均血清
16 25(OH)D 濃度の間の用量相関性から、乳児で血清 25(OH)D 濃度が 200
17 nmol/L を超える場合、有害影響をもたらすおそれがあることを考慮して、6
18 か月齢までの乳児について UL を 25 µg/日に維持している。また、6～12 か
19 月齢の乳児について UL を 35 µg/日としている。(参照33) 【追 5-g】

20
21 2003 年、英国の United Kingdom Expert Group on Vitamins and
22 Minerals (EVM) は、ビタミン D のリスク評価において、UL を設定する
23 ための十分なデータがないとし、UL ではなくガイダンスレベルを示してい
24 る。成人を対象にビタミン D₃ を最高用量 100 µg/日で 5 か月間投与し、血清
25 カルシウム濃度への影響が認められなかった試験 (Vieth (2001)) と、高
26 齢者を対象にビタミン D を 50 µg/日投与し、高カルシウム血症 (血清カルシ
27 ウム濃度が 2.75 mmol/L を超過) が 2 名に発症したとする試験 (Johnson ら
28 (1980)) を参照している。EVM は、これらの試験の結果の相違の原因が、
29 別の摂取源からのビタミン D の摂取又は試験対象とした集団の違いにある可
30 能性も考慮して、25 µg/日までであれば、長期摂取でも高カルシウム血症に
31 なることがなく、欠乏症を防ぐ上での必要性を満たすとしている。(参照34)
32 【36】

33 34 ④ オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

35 a. 25(OH)D₃

36 豪州・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) において、25(OH)D₃ の
37 評価は行われていない。(参照35) 【32】

1 b. ビタミン D

2 2006 年、オーストラリア保健医療研究評議会 (NHMRC) とニュージー
3 ランド保健省 (MoH) は、共同でビタミン D の UL について評価している。
4 健康なヒトにビタミン D を 6 か月以上摂取 (25 又は 100 µg/日) させた試
5 験結果 (Vieth ら (2001)) を基に、ビタミン D の NOAEL を 100 µg/日と
6 している。他の試験結果との一貫性のなさ及び当該試験の被験者数の少な
7 さも考慮し、UF を 1.2 とし、成人 (19 歳以上) の UL を 80 µg/日としている。

8 乳児 (0~12 か月齢) について、ヒトに対する知見 (Fomon ら (1966)、
9 Jeans and Stearns (1938)) から求めた NOAEL 45 µg/日を基に、当該試験
10 の被験児数の少なさ及び成長の様子という曖昧なエンドポイントで評価され
11 ていたことを考慮し、UF を 1.8 とし、UL を 25 µg/人/日としている。

12 小児及び若年層について、参考とすべき有用な報告が存在しないとして、
13 1~18 歳の年齢層の UL を成人と同じ 80 µg/日としている。(参照36) 【33】
14

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

概要書には、CRN (Council for Responsible Nutrition ; 米国に本拠を置く、栄養補助食
品製造企業と原材料供給企業の代表者で構成される民間団体) 及び IADFA (The
International Alliance of Dietary / Food Supplement Association ; サプリメントの製造業
者、販売会社で構成される世界中の業界団体が加盟している民間団体) による評価につ
いても「国際機関等の評価」の項に記載がありますが、本評価書案では民間団体による評価につ
いては「安全性に係る知見の概要」等の項に記載する整理としています。

15 (3) 医薬品の有効成分としての 25(OH)D₃ の評価

16 米国 FDA 医薬品評価研究センター (CDER) は、2015 年 3 月に新薬承認
17 申請 (NDA) が提出された Rayaldee について、提出された知見を審査し、
18 2016 年に承認している。なお、成人を対象とした試験成績のみ提出されたた
19 め、市販後に 1~18 歳を対象とした試験を実施することを義務づけている。

20 (参照37) 【追 1-a】
21

[第 11 回 WG 時の記載]

伊吹専門委員：

8. の使用状況では、「欧州薬局方に収載されており、欧州で医薬品の有効成分として使
用されている。」とされています。欧州の情報があれば記載すべきと思います。

事務局より：

現在、指定等要請者に確認中です。

1 (4) 飼料添加物としての 25(OH)D₃ の評価

2 ① 我が国における評価

3 食品安全委員会は、動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシ
4 フェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」(2014 年)において、
5 「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は、動物用医薬
6 品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留すること
7 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と考えられ
8 る」と評価している。(参照38) 【26】

9
10 ② 国際機関等における評価

11 a. 米国における評価

12 25(OH)D₃ を飼料添加の用途での GRAS 物質とすることの申請に対して、
13 2007 年、FDA は、25(OH)D₃ は提案された用途において鶏及び消費者に対
14 して安全であるとしている。また、ウサギを用いた発生毒性試験において、
15 25(OH)D₃ 25 µg/kg 体重/日以上投与群で催奇形性が認められ、5 µg/kg 体重/
16 日投与群で異常が認められなかったことから、5 µg/kg 体重/日を安全係数
17 100 で除して、25(OH)D₃ の ADI を 0.05 µg/kg 体重/日としている。なお、
18 ウサギがビタミン D に対し感受性が高い動物種である点を考慮し、安全係数
19 として、催奇形性に対して通常用いる 1000 ではなく 100 と設定している。
20 (参照 25) 【18】

[第 11 回 WG 時の記載]

伊吹専門委員：

論文中のどこに書かれているのかが見つけられませんでした。感受性をどのように評価して高いといっているのかが気になりました。

事務局より：

【18】に下記のような記載があります。

p12562

Based on information provided in the petition, FDA concurs that the rabbit is unusually sensitive to the effects of vitamin D compounds. However, the agency does not have sufficient information to disqualify the rabbit model in toxicity testing. While not disregarding the rabbit study, FDA took into account the high sensitivity of the rabbit model and used a 100-fold safety factor rather than the usual 1000-fold safety factor in calculating an acceptable daily intake (ADI) for 25-OH D₃.

伊吹専門委員：

【18】の記載は確認しました。

文案では、「ビタミン D に対し感受性が高い動物種である点を考慮」した結果どうだったのか、わからないと思います。

事務局より：

考慮した結果、「安全係数として、催奇形性に対して通常用いる 1000 ではなく 100 と設定している」を追記し、修文しました。

1 b. 欧州における評価

2005 年、EFSA の Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP パネル) は、25(OH)D₃ の飼料添加物としての安全性評価を実施している。毒性試験の結果から、観察された影響はビタミン D 又はその代謝物が生理学的に過剰になった場合の影響と全く同じであり、被験物質の基原や製造方法に起因する未知の毒性影響は認められないとしている。また、成人 (18 歳以上) におけるビタミン D₃ の UL の 50 µg/日 (EC (2002)、IOM (1997)) を、鶏及びラットの試験結果から保守的に検討し設定した 25(OH)D₃ のビタミン D₃ に対する相対的生物活性値 5 で除して、成人における 25(OH)D₃ の UL を 10 µg/日としている。(参照39) 【47】

2009 年、EFSA FEEDAP パネルは、用途拡大の申請に伴い、25(OH)D₃ の飼料添加物としての再評価を行い、EFSA FEEDAP パネル (2005) の結論を確認し、成人において 10 µg/日とされた当時の UL を変更する必要はないとしている。なお、より現実在即した摂取量データを用いた推計では、成人における 25(OH)D₃ の推定摂取量は 2.44 µg/人/日 (当該 UL の 24%) であった。EFSA FEEDAP パネルは、25(OH)D₃ が提案されている最大量で飼料に添加され、それらの飼料を摂取した動物をヒトが摂取したとしても、ヒトの健康に悪影響はないとしている。(参照40) 【29】

10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要

我が国において、「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」は添加物として指定されていない。

今般、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」について、厚生労働省に使用基準設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」について、下記の旨の使用基準を設定し、添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について、検討す

1 るとしている。(参照41)【厚生労働省提出資料】

2
3 **使用基準案**

4 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
5 品に使用してはならない。

6 25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、穀類（米、米加工品、小麦粉類、パ
7 ン類（菓子パンを除く）、菓子パン類、うどん・中華めん類、即席中華めん及び
8 パスタ類を除く。）、野菜ジュース、ジャム、果汁・果汁飲料、魚介加工品（魚肉
9 ハム・ソーセージに限る。）、畜肉（ハム・ソーセージ類に限る。）、乳製品（母乳
10 代替食品を除く。）、油脂、菓子、清涼飲料水及びカプセル・錠剤等通常の食品形
11 態でない食品以外の食品に使用してはならない。

12 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
13 品形態でない食品にあつては 1 kg につき 50 mg 以下、その他の食品にあつて
14 はその 1 kg につき 10 µg 以下でなければならない。

15 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。

16 [第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

次ページからの II. 安全性に係る知見において、血中 25(OH)D 濃度、1α,25(OH)₂D 濃度
について、原著中で ng/mL、pg/mL の単位で記述されている場合、本案では、25(OH)D₃ の
分子量 400.66、1α,25(OH)₂D₃ の分子量 416.64 を用いて nmol/L、pmol/L の単位に換算した
値を併記しています。最終的には nmol/L、pmol/L の値のみ記載する予定です。

17

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 1. 体内動態

3

事務局より：

以下は、第11回WG時の記載内容です。第11回WGでのご議論等を踏まえ、次回以降、改めてご審議いただく予定です。

4

[第11回WG時の記載]

【第10回栄養成分関連添加物ワーキンググループで確認された論点】

(1) ヒトにおける知見（臨床試験等）を評価し、食品健康影響評価を行うために、体内動態についてどの程度まで検討が必要か。例えば、ビタミン D_3 及び $25(OH)D_3$ について、次のような事項を確認する必要があるのではないか。通常の食習慣の場合の体内動態だけでなく、過剰量の摂取時、これらがどのように変化するか検討が必要ではないか。

- ・吸収（機構）
- ・代謝（代謝酵素の基質特異性、活性を調整する因子、個人差）
- ・分布
- ・排泄
- ・生理作用

$1\alpha, 25(OH)_2D_3$ 、カルシウム及びリンのホメオスタシスの維持への関与
免疫調整作用その他のビタミンD受容体を介する生理作用

(2) 栄養及び毒性の観点から、ビタミン D_3 と $25(OH)D_3$ の活性の関係（活性が同等となる量の関係等）は検討が必要ではないか。例えば、EFSA FEEDAP パネルにおいて、ラット及び鶏での活性（小腸カルシウム輸送能、骨石灰化への影響）を基にビタミン D_3 に対する $25(OH)D_3$ の相対的生理活性を5としているが、妥当か、毒性の観点でも同じ値でよいか。また、両者を摂取したヒト介入試験等における、関連物質の血中濃度データの比較により、検討が可能か。

柴田専門委員：

(1) について、ビタミンDと $25(OH)D$ の小腸から血管への輸送系の違いの検討が必要です。ビタミンD→ $25(OH)D$ の肝臓での反応を受けずに、いきなり血液中に入ってくるのでしょうか。活性型の $1\alpha, 25(OH)_2D$ の合成の調節という点において、利点と欠点を整理する必要があります。また、排出経路を定量的に抑える必要があります。体内の貯蔵部位と貯蔵されるビタミンDの化学形態を整理する必要があります。

事務局より：

(2) の検討にあたっては、毒性の観点から、ビタミン D_3 と $25(OH)D_3$ の活性の関係をどのように考えるか（どの活性を指標とするか、その指標においてビタミン D_3 1 μg と同等の $25(OH)D_3$ の量はどの程度か）、指定等要請者の見解を確認し、それが妥当かどうか議論する

進行でよろしいでしょうか。

1

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

補足資料の提出依頼（※）の回答も含め、提出されている知見（評価書・総説・原著）を基に評価書案たたき台を作成しています。評価書・総説については、論点として指摘された項目に関連のある記述を引用しており、重複もあります。原著を参照する必要性があるか、教科書レベルの内容であって記載を引用することで十分かといった観点も含め、御確認をお願いします。

（※）海外で承認されている 25-ヒドロキシコレカルシフェロール（以下「 $25(OH)D_3$ 」という。）を有効成分とする医薬品の安全性に係る情報（承認申請書、審査報告書、添付文書又は市販後副作用報告等）を整理し、提出すること。

乳児、小児、妊婦、授乳婦並びに肝障害又は腎障害を有するヒトが $25(OH)D_3$ を摂取した場合について、 $25(OH)D_3$ の体内動態及び毒性を考察するに資する資料を提出すること。

$25(OH)D_3$ の体内動態に係る資料、特に、吸収機序、多量の $25(OH)D_3$ を摂取した場合のビタミン D_3 の体内動態の変化、ビタミン D の代謝に係る酵素（ 1α -ヒドロキシラーゼ、 25 -ヒドロキシラーゼ及び 24 -ヒドロキシラーゼ）の酵素学的性質及び生理作用に係る受容体等の生化学的性質に係る資料を提出すること。

2

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

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】には次のような記載があります。

ビタミン D は、胆汁酸の分泌により溶解性が高まり小腸下部からリンパ管吸収を経て循環血に到達し各組織に分布する。利用されなかったビタミン D はほとんど胆汁から小腸へ排泄される。

吸収されたビタミン D は、肝臓において水酸化され 25-ヒドロキシカルシフェロール ($25(OH)D$) となり、血漿中の α 及び β リポタンパク質に結合して腎臓へ分布する。そこでさらに水酸化され、 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシカルシフェロール ($1\alpha,25(OH)_2D$) 又は $24,25$ -ジヒドロキシカルシフェロール ($24,25(OH)_2D$) となる。

ヒトにおける紫外線によるビタミン D_3 の生成及びビタミン D_3 の代謝経路を図 1 に、ヒトにおけるビタミン D_2 の代謝経路を図 2 に示す。

$1\alpha, 25(OH)_2D$ は最終的な活性物質として、小腸上皮粘膜細胞において Ca 結合タンパク質の合成を促進することにより、 Ca の小腸からの吸収に関与する。

水酸化体はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受け、主として胆汁中へ、一部は尿中へ排泄される。未変化体は尿中へは排泄されない。胆汁中へ排泄された代謝物は腸肝循環を行う。半減期は約 40 日とされている。血液中では α 及び β リポタンパク質と結合する。 $25(OH)D$ の血中濃度は約 $0.01\sim 0.04 \mu g/mL$ である

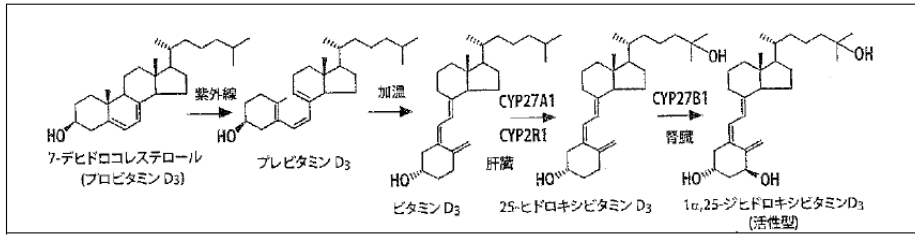


図1 ヒトにおける紫外線によるビタミン D₃ の生成及びビタミン D₃ の代謝経路

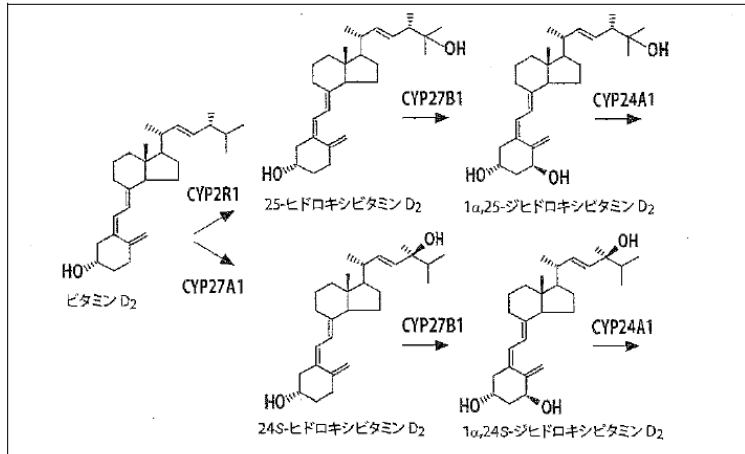


図2 ヒトにおけるビタミン D₂ の代謝経路

これは2つの元文献

- ・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）

の内容が融合された記載です。添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）の記載ぶりになり、文献ごとに分離し、同一の文献内でも内容によって、「吸収」「分布」「代謝」「排泄」の項目を分ける等の修正をする（他の文献との重複部分は調整する）ことでよいでしょうか。

なお、生理作用については、「(5) その他」で後述しています。

松井専門委員：

このような項目別の整理がわかりやすいと思います。

柴田専門委員：

「吸収」「分布」「代謝」「排泄」の項目を分けることに賛成です。

代謝について、定性的な記述ではなく、定量的な記述にする必要があります。

尿中排泄について、尿中の代謝産物は何でしょうか。定量的なデータはあるのでしょうか。

事務局より：

いただいたご意見を踏まえ、文献ごとに項目別に分けた記載といたしました。

1

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

「吸収」「分布」「代謝」「排泄」の各項目について、栄養指針においてヒト知見を重視していることを考慮し、次の順に並べています。

ヒトを対象とした知見 (25(OH)D₃ を摂取させた知見→ビタミン D を摂取させた知見→ヒト酵素に係る *in vitro* 試験→総説等)

→動物を対象とした知見 (25(OH)D₃ を投与した知見→ビタミン D を投与した知見→総説等)

2

3 (1) 吸収

4 ① 吸収 (ヒト) (Haddad and Rojanasathit (1976))

5 健康成人 (21~40 歳、男性 10 名、女性 12 名) を対象に、カプセル化した
6 25(OH)D₃ を単回経口摂取 (1.5 µg/kg 体重/日 (男性 2 名、女性 2 名)、5.0
7 µg/kg 体重/日 (男性 6 名、女性 4 名) 及び 10.0 µg/kg 体重/日 (男性 4 名、女
8 性 4 名) させ、その後 4 時間自由飲水させた後、経時的に血清 25(OH)D 濃度
9 を測定する試験 (試験 I) 及び健康成人 (21~40 歳、男性 2 名、女性 1 名)
10 を対象に、³H 標識 25(OH)D₃ 及び ¹⁴C 標識ビタミン D₃ のエタノール溶液を単
11 回経口摂取させ、その後直ちに牛乳を摂取させて、血清中の各化合物の放射活
12 性を測定する試験 (試験 II) が実施されている。

13 その結果、試験 I では、各摂取群の血清 25(OH)D 濃度は、摂取 2 時間後
14 には 5.0 及び 10.0 µg/kg 体重/日摂取群で摂取開始前よりそれぞれ約 2.5 及び約 6
15 倍高値となり、1.5 及び 10.0 µg/kg 体重/日摂取群で 4 時間後にピーク、5.0
16 µg/kg 体重/日摂取群で 6 時間後にピークとなった。また 5.0 及び 10.0 µg/kg 体
17 重/日摂取群では 24 時間後までにそれぞれ摂取 4 時間後の 73% 及び 57% まで減
18 少が認められた。更に 10.0 µg/kg 体重/日摂取群 (4 名) について摂取 28 日後
19 まで血清 25(OH)D 濃度を調べた結果、測定濃度から求めた半減期は 22 日、摂
20 取前の血清 25(OH)D 濃度を差し引いて算出した正味の変化量から求めた半減
21 期は 12 日となった。

22 一方、試験 II では、摂取 1 時間後には ³H 標識 25(OH)D₃ 及び ¹⁴C 標識ビ
23 タミン D₃ それぞれの放射活性が検出された。³H 標識 25(OH)D₃ 摂取後のピーク
24 は 6~10 時間後、¹⁴C 標識ビタミン D₃ 摂取後の全放射活性及び ¹⁴C 標識ビタミ
25 ン D₃ のピークは 8~10 時間後となった。(参照 42) 【49】

26

1 ② 吸収（ヒト）（Compston ら（1981））

2 健康成人男性（20～35 歳、12 名）を対象に、³H 標識ビタミン D₃ 又は ³H
3 標識 25(OH)D₃ を朝食 30 分後に牛乳とともに単回経口摂取（³H 標識ビタミン
4 D₃（4 名）、[23,24(n)-³H]25(OH)D₃（5 名）、[26(27)-*methyl*-³H]25(OH)D₃（3
5 名）させた後、摂取 2、3、4 及び 6 時間後の血漿及びカイロミクロン画分中
6 の放射活性を測定する試験が実施されている。

7 その結果、³H 標識ビタミン D₃ 摂取群と比較して、各 ³H 標識 25(OH)D₃ 摂
8 取群の血漿中の放射活性は速やかに上昇した。全ての測定時点において、血
9 漿中の全放射活性に占めるカイロミクロン画分中の放射活性の割合は、³H 標
10 識ビタミン D₃ 摂取群でより高く、³H 標識 25(OH)D₃ 摂取群では少量の放射活
11 性のみがカイロミクロン画分で検出された。

12 なお、Compston らは、他の文献の結果を踏まえると、25(OH)D₃ の吸収は
13 胆汁酸への依存度が低く、小腸から血行性に直接的に門脈に移行することが
14 示唆されると考察している。（参照43）【s12】

15
16 ③ 吸収（ヒト）（Russo ら（2011））⁹

17 健康成人女性（24～72 歳、女性 18 名。うち閉経後 11 名）を対象に、
18 25(OH)D₃ を毎月 1 回、空腹時に牛乳とともに 4 か月間摂取（500 µg/回。1～4
19 月）させる試験が実施されている。試験開始時並びに試験 3、7、15、30、60、
20 75、90 及び 120 日目（試験 30、60 及び 90 日目は被験物質の摂取直前に測定）
21 の血清 25(OH)D 濃度が測定されている。

22 その結果、血清 25(OH)D 濃度は試験 3 日目で有意に上昇し、その後は試験
23 終了まで摂取前（18.1±12.5 ng/mL（45.2±31.2 nmol/L））よりも高値を維持し
24 た。試験終了時の血清 25(OH)D 濃度は、16 名は 30 ng/mL（75 nmol/L）を超
25 過し、2 名は 20～30 ng/mL（50～75 nmol/L）の範囲内であった。なお、測定
26 された血清 25(OH)D 濃度の最大値は 81.6 ng/mL（204 nmol/L）であった。

27 （参照44）【追 3-e】

28
29 ④ 吸収（ヒト）（Jetter ら（2014））⁹

30 血漿 25(OH)D₃ 濃度が 8～24 ng/mL（20～60 nmol/L）の範囲にある健康な閉
31 経後白人女性（50～70 歳、各群 5 名）を対象に、25(OH)D₃ 又はビタミン D₃ を
32 1 日 1 回、朝食時に 15 週間摂取（20 µg/日）させる試験（試験 I）、25(OH)D₃ 又
33 はビタミン D₃ を 1 週間に 1 回、朝食時に 15 週間摂取（140 µg/週）させる試験
34 （試験 II）、並びに 25(OH)D₃、ビタミン D₃ 又は両者同一量での組み合わせ
35 （25(OH)D₃ 及びビタミン D₃）を単回摂取（140 µg/回）させる試験（試験 III）

⁹ 血清 25(OH)D 濃度について、原著中で ng/mL の単位で記述されているが、25(OH)D₃ の分子量 400.66 を用いて nmol/L の単位に換算した。

1 が、それぞれ二重盲検無作為割付け並行群間比較試験として実施されている。

2 その結果、各群の血漿 25(OH)D₃ 濃度を指標とした血中濃度－時間曲線下面積
3 (AUC)、最高血中濃度 (C_{max}) 及び最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は、表 1 の
4 とおりであった¹⁰。

5
6 表 1 血漿 25(OH)D₃ 濃度を指標とした AUC、C_{max} 及び T_{max}

7 <試験 I>

供与物質	用量	AUC _{0-24h} (ng・h/mL (nmol・h/L))	試験開始前 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL (nmol/L))	C _{max} (ng/mL (nmol/L))	T _{max} (h)
25(OH)D ₃	20 µg/日	1704.4 (4254.0)	13.06 (32.6)	73.2 (182.7)	9.9
ビタミン D ₃	20 µg/日	763.6 (1905.9)	12.08 (30.2)	33.1 (82.6)	10.8

8 注) 摂取 15 週目第 1 日の摂取時の結果。

9
10 <試験 II>

供与物質	用量	AUC _{0-24h} (ng・h/mL (nmol・h/L))	試験開始前 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL (nmol/L))	C _{max} (ng/mL (nmol/L))	T _{max} (h)
25(OH)D ₃	140 µg/週	2007.2 (5009.7)	11.50 (28.7)	92.9 (231.9)	6.0
ビタミン D ₃	140 µg/週	721.3 (1800.3)	16.28 (40.6)	29.7 (74.1)	5.1

11 注) 摂取 15 週目第 1 日の摂取時の結果。

12
13 <試験 III>

供与物質	用量	AUC _{0-96h} (ng・h/mL (nmol・h/L))	試験開始前 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/mL (nmol/L))	C _{max} (ng/mL (nmol/L))	T _{max} (h)
25(OH)D ₃	140 µg/回	2647.4 (6607.6)	13.59 (33.9)	38.3 (95.6)	8.5
ビタミン D ₃	140 µg/回	1219.8 (3044.5)	8.59 (21.4)	14.0 (34.9)	73.2
25(OH)D ₃ + ビタミン D ₃	140 µg/回	2929.2 (7310.9)	12.71 (31.7)	39.9 (99.6)	7.2

14
15 摂取量、摂取条件、摂取期間が同一の場合、25(OH)D₃ とビタミン D₃ との血

¹⁰ ビタミン D₃ 摂取時の血漿中ビタミン D 濃度は未測定。25(OH)D₃ の血漿中濃度より、AUC、C_{max} 及び T_{max} が算出されている。

1 漿 25(OH)D₃ 濃度の AUC 比は、20 µg/日摂取群（試験 I）及び 140 µg/週摂取
2 群（試験 II）で、それぞれ 2.23 倍及び 2.79 倍となり、同様に血漿 25(OH)D₃
3 濃度の C_{max} もそれぞれ 2.21 倍及び 3.12 倍となった。また、試験 III において、
4 25(OH)D₃ 及びビタミン D₃ を同時摂取した 140 µg/回摂取群の血漿 25(OH)D₃
5 濃度の AUC 及び C_{max} は、25(OH)D₃ の 140 µg/回摂取群と比較して、それぞ
6 れ 1.11 倍及び 1.04 倍に留まった。ビタミン D₃ 140µg/回投与群の T_{max} が、そ
7 の他の 140 µg/回摂取群より著しく遅延していた。（参照45）【50】

8
9 ⑤ 吸収（ヒト）（Petkovich ら（2015））⁹

10 ビタミンD不足状態（血清25(OH)D濃度が30 ng/mL（75 nmol/L）未満）の慢
11 性腎臓病ステージ3～4の二次性副甲状腺機能亢進症患者29名を対象に、25(OH)D
12 ₃を単回静脈内投与（448 µg/回）する、又は空腹時に水とともに単回経口摂取
13 （徐放製剤¹¹、450又は900 µg/回）させる試験が実施されている。

14 血清25(OH)D濃度のT_{max}は、静脈内投与群、450 µg経口投与群及び900 µg経
15 口投与群で、0.5、13.1及び13.6時間であった。摂取前の血清25(OH)D濃度で補正
16 後のC_{max}は、静脈内投与群、450 µg経口投与群及び900 µg経口投与群で、110.3、
17 6.9及び14.2 ng/mL（275、17及び35 nmol/L）であった。AUC及びC_{max}は、静
18 脈内投与群で経口投与群に比べ高値であった。（参照⁴⁶）【追2-a】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

⑭、⑮の記載の扱い（評価書案に記載するかどうか）に関連して、本試験も対象は慢性腎臓病の患者で、単回摂取（投与）の試験ですが、評価書案に記載は必要でしょうか。（削除部分を網掛け）

19
20 ⑥ 吸収（ヒト）（DSM 社社内資料（2016））

21 健康白人成人男女（50 歳以上。各群 23～24 名）を対象に、25(OH)D₃ 又は
22 ビタミン D₃ を 6 か月摂取（25(OH)D₃ 10、15 又は 20 µg/日。ビタミン D₃ 20
23 µg/日）させる二重盲検無作為割付け並行群間比較試験が実施され、摂取期間中
24 の血清 25(OH)D₃ 濃度が測定されている。

25 その結果、血清 25(OH)D 濃度の摂取開始前の状態から定常状態までの変化
26 量の平均値は、25(OH)D₃ 10、15 及び 20 µg/日摂取群並びにビタミン D₃ 摂取
27 群で、50.15、72.5、97.4 及び 38.72 nmol/L であった。定常状態に至るまでの
28 期間はいずれの摂取群も約 80～100 日の間で同様であった。被験物質の投与量
29 あたりの血清 25(OH)D 濃度の変化量は、ビタミン D₃ 摂取群では摂取 1 µg 当
30 たり約 2 nmol/L の増加に対し、25(OH)D₃ 摂取群では摂取 1 µg 当たり約 5
31 nmol/L の増加が認められた。（参照47）【追 3-d】

¹¹ *in vitro* 溶解試験において、12 時間かけて 25(OH)D₃ を放出するカプセルとされている。

[第11回 WG 時の記載]

松井専門委員：

ビタミン D₃ の有害影響は 25(OH)D₃ として発現するものと考えます。

25(OH)D₃ の有害影響水準を検討するにあたり、25(OH)D₃ 投与試験からの NOAEL を用いる、または、25(OH)D₃ とビタミン D₃ の「バイオアベイラビリティ」を比較し、ビタミン D₃ の有害影響水準から 25(OH)D₃ の有害影響水準を求める可能性があると思います。「バイオアベイラビリティ」の比較には、投与後の血清中 25(OH)D₃ の濃度上昇の差が使えると思います。ただし、後述するように吸収されたビタミン D₃ の一部は 25(OH)D₃ に変化される前に蓄積されます。したがって、単回投与後の血清中 25(OH)D₃ 濃度変化の差は使いにくいと思います。ヒトにおいて、投与開始後に定常状態となった時点における血清中濃度変化の差を検討した知見は重要であると考えます。④、⑥がこれに相当します。

事務局より：

appendix (Safety Report 及び Pharmacokinetic Report) は、指定等要請者より追って提出予定です。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

⑦ 吸収（総説（評価書））（EFSA FEEDAP パネル（2005））

25(OH)D₃ はビタミン D の通常の代謝物であり、食事中の 25(OH)D₃ は体内で生成される 25(OH)D₃ と同様に代謝されると考えられる。ヒト又は動物における複数の研究によれば、ビタミン D は主にリンパに吸収されるが、より極性の高い 25(OH)D₃ は、生理学的濃度の範囲においては、空腸から門脈へより迅速かつ効率的に吸収される（Thompson ら（1966）、Blomstrand and Forsgren（1976）、Sitrin ら（1982）、Maislos and Shany（1987））。ビタミン D 摂取量の増加（25 及び 100 µg）により、用量依存的に血清 25(OH)D₃ 濃度は増加したが、いずれの用量においても 2～3 か月後に血清 25(OH)D₃ 濃度は定常状態に達した（Vieth ら（2001））。血清 25(OH)D₃ 濃度は、吸収及びビタミン D からの生成並びに排泄のバランスに依存しており、ビタミン D の摂取量に変動があっても（1日あたり 25～250 µg）、75～200 nmol/L の範囲で維持されている。このことから、体内の恒常性を維持するための機構が存在し、血清 25(OH)D₃ 濃度を調整していることが示唆される。（参照39）【47】

⑧ 吸収・分布（総説）（食品添加物公定書解説書 第8版（2007））

ビタミン D₃ は小腸から速やかに吸収され、その際デオキシコール酸の存在が必要となる。肝機能の低下により吸収が損なわれ、消化管の機能低下によって吸収が悪くなる。吸収されたビタミン D₃ は α-グロブリンと結合して体内を循環し、ラットでは 19～25 時間の半減期で血液中から消失するが、脂肪組織には 6 か月以上も蓄積される。（参照48）【s19】

1 ⑨ 吸収・分布（総説）（ビタミン総合事典（2011））

2 小腸から吸収された食物由来のビタミン D₃ は、特異的結合タンパク質である
3 ビタミン D 結合タンパク質（DBP）に結合して、肝臓に運ばれる。

4 通常、血液中の 25(OH)D₃ 濃度（20～60 nM）は、1α,25(OH)₂D₃ 濃度（40
5 ～120 pM）の 500 倍である。（参照49）【s18】

6
7 ⑩ 吸収（総説（評価書））（IOM（2011））

8 食事由来のビタミン D は、他の食事由来の脂肪とともに小腸で吸収される
9 （Haddad ら（1993）、Holick（1995））。胆汁酸及び膵リパーゼに依存してビ
10 タミン D の吸収効率は変化する（Weber（1981、1983））。すなわち、胆汁酸
11 が脂質を乳化し、膵リパーゼが脂質をトリグリセリド（モノグリセリドを含む）
12 と遊離脂肪酸に加水分解して、脂質含有ミセルが形成され、その中にビタミン
13 D が取り込まれ、そのミセルと共にビタミン D は腸細胞に拡散して取り込まれ
14 る。なお、胆汁酸分泌量の減少又は膵臓機能の低下に伴い、ビタミン D の吸収
15 は有意に減少する（Thompson ら（1966）、Blomstrand and Forsgren（1967）、
16 Compston ら（1981））。

17 小腸から吸収されたビタミン D は、主にリンパ行性に全身に循環するカイロ
18 ミクロンに取り込まれて運ばれるが、一部は DBP と結合して門脈系を通して
19 肝臓に直接運ばれる

20 ビタミン D 含有カイロミクロンは、リポタンパク質リパーゼを特に高発現し
21 ている脂肪組織や骨格筋の細胞外で加水分解される。ビタミン D は当該組織に
22 取り込まれるほか、DBP と結合して肝臓に輸送される。（参照 31）【31】

23
24 ⑪ 吸収（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

25 食物中のビタミン D は、主に遠位小腸から、ビタミン D₂ 及び D₃ の区別なく
26 吸収され、吸収効率は一般的に 55～99%（平均 78%）である（Thompson ら
27 （1966）、Lo ら（1985）、Jones（2014）、Borel ら（2015）、Reboul（2015））。

28 ビタミン D は胆汁酸塩の存在下及び食事由来の脂肪が小腸内腔に存在すると
29 きにより吸収されやすい。食品成分の影響についての報告は少なく、明らかで
30 はない（Borel ら（2015））。年齢はビタミン D の吸収率に影響を与えないこと
31 が示唆されている（Borel ら（2015））。腸管から吸収されたビタミン D はカイ
32 ロミクロンに取り込まれ、リンパ行性に全身を循環する（Jones（2013））。

33 （参照50）【s16】

34
35 ⑫ 吸収（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2018））

36 正期産児を対象とした試験において、1 日齢から 10 日齢以上の乳児はビタ
37 ミン D₂ をよく吸収し、胆汁酸塩分泌の増加のため、吸収効率は成長に伴い上
38 昇した（Hollis ら（1996））。（参照 33）【s15】

1
2 ⑬ 吸収・分布（ニワトリ）（動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書
3 「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）で引用）
4 （Bar ら（1980））
5 鶏（1 日齢、雄）に 14 日間ビタミン D₃ 欠乏飼料を投与後、³H 標識ビタミン
6 D₃ 又は ³H 標識 25(OH)D₃ を 6 日間混餌投与した。最終投与後、腸を採取し放
7 射活性を測定した。
8 その結果、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ はそれぞれ投与量の 66.5±3.3 及び
9 83.6±2.1%が吸収されたとされている。（参照 38）【26】
10

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

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】で記載されている以下の知見について、記載の理由のため、評価書に記載しない案としていますが、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。

- ・吸収・分布（ブタ）：25(OH)D₃を被験物質として用いていない試験のため
- ・吸収・分布（ヒツジ）：複胃の反芻動物のヒツジにおける試験成績のため
経口投与以外の投与経路による成績のみのため

伊吹専門委員：

ヒツジの試験について、主に筋肉内、静脈内投与の研究なので記載しなくていいのかと思いますが、記載するなら、次項の分布の箇所のように参考資料でいいかと思います。

松井専門委員：

以下は不要だと思います。

柴田専門委員：

ヒトのデータがあるので、記載する必要はないと思います。

事務局より：

下記について、記載しないことでよろしいでしょうか。

石見専門委員：

記載しなくとも良いと考えます。

【記載する場合の文案】

○ 吸収・分布（ブタ）（*EMEA*（1998）（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）で引用））

ブタ（性別、頭数等不明）にビタミン D_3 を1か月間混餌投与（0、2.25、8.75又は6,250 $\mu\text{g}/\text{頭}/\text{日}$ 。摂取量（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）及びブタの体重は不明）する試験が実施されている。

その結果、最終投与後の血液中のビタミン D_3 濃度は、それぞれ0.0065、0.0083、0.013又は58.43 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、その4週間後では、それぞれ0.0070、0.0055、0.0088又は0.051 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。さらに6,250 $\mu\text{g}/\text{頭}/\text{日}$ 投与群では、12週間後に0.016 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。

○ 吸収・分布（ヒツジ）（*EMEA*（1998）（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）で引用））

ヒツジ（性別、頭数等不明）にビタミン D_3 を筋肉内投与（25、250又は2,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）する試験が実施されている。

その結果、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重投与群では、投与後6日間の血漿中ビタミン D_3 濃度は、0.004～0.005 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

ヒツジ（性別、頭数等不明）にビタミン D_3 を単回経口又は筋肉内投与（2,500～3,125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）する試験が実施されている。

その結果、投与1日後のビタミン D_3 の血漿中濃度は0.007～0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、その後漸減し投与15日後には0.004～0.005 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

ヒツジ（性別、頭数等不明）にビタミン D_3 を単回静脈内投与（1,000～1,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）する試験が実施されている。

その結果、投与1、5及び20日後の血漿中25(OH) D_3 濃度は、それぞれ1.47、0.30及び0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったとしている。

ヒツジ（性別、頭数等不明）に25(OH) D_3 を単回静脈内投与（1,000～1,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）する試験が実施されている。

その結果、投与1、5及び20日後の血漿中25(OH) D_3 濃度は、それぞれ0.60、0.40及び0.030 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったとしている。

ヒツジ（性別、頭数等不明）に $[\beta\text{H}]$ ビタミン D_3 を単回筋肉内投与（50 μCi ）する試験が実施されている。

その結果、投与3日後の血漿中放射活性は、全て $[\beta\text{H}]25(\text{OH})D_3$ によるものだった（検出濃度不明）。

事務局より：

次の⑭、⑮は医薬品の添付文書及び審査報告書を参照した記述です。徐放製剤を用いた試験成績が含まれますが、評価書に記載するか、記載した場合の扱いについてご検討ください。（下記は記載する場合の案です）

伊吹専門委員：

記載する場合、徐放カプセルの胃腸内での放出速度などの基本情報が分かっているか書いていた方がいいと思います。

松井専門委員：

25(OH)D とビタミン D₃ の動態の相違を示す知見は重要ですが、以下は単回投与ですので、基本的には動態で掲載する必要はないと思います。

ただし、糖尿病患者では半減期が長い⑭、年齢、性、人種、体重、糖尿病の状態、eGFR は動態に有意な影響を与えなかった⑮、は下位集団における影響を言及する上で使えるかもしれません。

柴田専門委員：

慢性腎臓病ステージ 3～4 の患者のデータの記載は不要であると思います。許可された場合の対象者は健康な個人で、正常な生育に必要なビタミン D の不足を予防するために使用されますので不要だと思います。

事務局より：

腎疾患を有するヒトについての参考資料として、次のような事項は記載し、他の知見は削除することによろしいでしょうか。（削除部分を網掛け）

- ・健康なヒト（単回投与）及び患者（反復投与）での半減期

【第 I 相試験（CTAP101-CL-1011）】

【第 II 相試験（CTAP101-CL-2008）】

- ・年齢、性別、人種及び CKD のステージ（3 又は 4）が 25(OH)D 濃度に有意な影響を与えなかったこと

【第 II 相試験（CTAP101-CL-2008）】（重複）

また、⑤ 吸収（ヒト）（Petkovich ら（2015））も対象は慢性腎臓病の患者で、単回摂取（投与）の試験ですが、評価書案に記載は必要でしょうか。

石見専門委員：

今回の申請は添加物としての 25(OH)D ですので、健常人のみが摂取するとは限らないことから、腎疾患を有するヒトのデータも参考程度でも記載したほうが良いと考えます。

1 ⑭ 吸収 (Rayaldee 医薬品添付文書 (2016))

2 25(OH)D は大部分が血漿タンパク質と結合している (98%以上)。健康なヒ
3 トを対象に、Rayaldee (徐放カプセル) として単回経口摂取させた場合の平
4 均分布容積は 8.8 L であった。また、慢性腎臓病ステージ 3~4 の患者に反復
5 経口摂取させた場合の平均分布容積は 30.1 L であった。

6 母集団薬物動態解析によれば、年齢、性別、人種及び CKD のステージ (3
7 又は 4) は、Rayaldee 摂取後の定常状態における 25(OH)D 濃度に有意な影響
8 を与えなかった。

9 25(OH)D の半減期は、健康なヒトに Rayaldee として単回経口摂取させた場
10 合は約 11 日、また、慢性腎臓病ステージ 3~4 の患者に投与した場合は約 25
11 日であった。

12 25(OH)D₃ が僅かに乳汁中に移行することを示唆する報告が存在する。(参照
13 20) 【追 1-a-③】

14
15 ⑮ 吸収 (審査報告書) (FDA CDER (2016))⁹

16 ヒト又は動物を対象に、以下のような試験が実施されたとされている。(参
17 照 21、51、52) 【追 1-a-④、追 1-a-⑧、追 1-a-⑩】

18
19 【第 I 相試験 (CTAP101-CL-1011)】

20 Rayaldee (徐放製剤) の単回経口投与時の動態の検討を目的として、健康
21 成人 (各群 10 人) に 25(OH)D₃ を徐放製剤として単回経口摂取 (900 µg (90
22 µg/カプセルを 10 カプセル) /回) させる又は単回静脈内投与 (448 µg/回) す
23 る試験が実施されている。

24 その結果、25(OH)D₃ の体内動態パラメータは表 2 のとおりであり、絶対的
25 バイオアベイラビリティは約 25% であったとされている。【追 1-a-⑩ (p20~)】

26
27 表 2 25(OH)D₃ の体内動態パラメータ

	900 µg 経口摂取群 (Rayaldee)	448 µg 静脈内投与群
AUC _{0-t} (ng · h/mL) (nmol · h/L)	6,891.8 ± 6,679.0 (17,201 ± 16,670)	13,584.0 ± 3,908.4 (33,904 ± 97,549)
AUC _{0-∞} (ng · h/mL) (nmol · h/L)	9,418.0 ± 9,410.6 (23,506 ± 23,488)	17,735.1 ± 5,249.4 (44,265 ± 13,102)
C _{max} (ng/mL) (nmol/L)	35.87 ± 39.39 (89.53 ± 98.31)	133.65 ± 20.793 (333.57 ± 51.90)
t _{max} (h)	21.00	0.167
t _{1/2} (d)	11.28 ± 8.96	11.00 ± 3.43

Vd (L)	8.78±3.08	9.74±2.02
CL (L/h)	0.0027±0.0063	0.0028±0.0093

1 摂取前の血清 25(OH)D₃濃度で補正後。t_{max}は中央値。他のパラメータは平均値±SD

2
3 **【第 I 相試験 (CTAP101-CL-1016)】**

4 食事の影響の検討を目的として、健康な成人 (各群 24 名) に 25(OH)D₃ を
5 **Royaldee** (徐放製剤) として 10 時間の絶食後又は高脂肪高カロリー食の食後
6 に単回経口摂取 (450 µg/回) させる試験が実施されている。

7 その結果、食後の血清 25(OH)D₃ の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、絶食後のそれらと
8 比べ、5 倍又は 3.5 倍であった。絶食後及び食後の T_{max} の中央値は 32 時間及
9 び 11 時間であった。

10 なお、非臨床試験において、空腹時に **Royaldee** 製剤の添加物のような脂溶
11 性の成分が大量に存在する場合、ビタミン D 関連物質の吸収が阻害されるこ
12 とが報告されている。**【追 1-a-⑩ (p27~)】**

13
14 **【第 II 相試験 (CTAP101-CL-2008)】**

15 **Royaldee** (徐放製剤) の安全性、有効性及び薬物動態の検討を目的として、
16 慢性腎臓病ステージ 3~4 の患者 (各群 12~29 人) に 25(OH)D₃ を徐放製剤と
17 して 6 週間経口摂取 (0 (対照群)、30、60、90 µg/日) させる試験が実施され
18 ている。また、摂取終了 6 週間後まで観察している。

19 その結果は、薬物動態パラメータは表 3 のとおりであったとされている。
20 ばく露量は投与量に相関していた。

21 母集団薬物動態解析の結果、慢性腎臓病患者における血清 25(OH)D₃ の半減
22 期は約 25 日、平均分布容積は 30.1 L であり、約 8~9 週間後に定常状態に達
23 したとされている。また、動態及び活性に影響を与える因子が解析されてい
24 るが、年齢、性、人種、体重、糖尿病の状態、eGFR は動態に有意な影響を与え
25 なかったとされている。**【追 1-a-⑩ (p22~)】**

26
27 **表 3 25(OH)D₃ の体内動態パラメータ**

用量 (µg/日)	0	30	60	90
対象者数	29	12	16	14
AUC _{0-6wk} (ng · h/mL) (nmol · h/L)	9.19±22.62 (22.9±56.5)	689.15±238.14 (1720.04± 594.37)	1447.80±360.22 (3613.54± 899.07)	非公表
C _{max} (ng/mL) (nmol/L)	3.58±3.61 (8.94±9.01)	27.75±8.21 (69.26±20.49)	60.33±18.97 (150.58±47.35)	平均 86 (平均 214)
t _{max} (d)	34.97±30.79	37.75±10.41	41.13±5.24	非公表

t _{1/2} (d)	—	25.32±13.98	32.67±8.59	非公表
----------------------	---	-------------	------------	-----

1 摂取前の血清 25(OH)D₃濃度 (16~20 ng/mL (40~50 nmol/L) で補正後。
2 平均値±標準偏差 —: 記載なし。

3
4 **【イヌを用いた試験】**

5 ビーグル犬 (3頭/群) に 25(OH)D₃を経口投与 (速放製剤 (50 µg/kg 体重)
6 又は徐放製剤 (25、50、100 µg/kg 体重) 又は静脈内投与 (50 µg/kg 体重)
7 する試験が実施されている。

8 その結果、臨床症状、体重及び臨床病理学検査について、投与に関係した
9 所見は認められなかった。また、全身ばく露量は、25 µg/kg 体重投与群と 50
10 µg/kg 体重投与群との間で用量相関性が認められたが、50 µg/kg 体重投与群と
11 100 µg/kg 体重投与群との間では認められず、ばく露量は、静脈内投与群、速
12 放製剤投与群、徐放製剤投与群の順に小さくなった。血中濃度がピークに達
13 したのは、徐放製剤経口投与群で投与 8 時間後、速放製剤経口投与群で投与 4
14 時間後、静脈内投与群で投与 0.25 時間後であった。【追 1-a-⑧ (p27~)】

15
16 **【マウスを用いた試験】**

17 CD-1 マウス (雄、匹数不明) に 25(OH)D₃を経口投与 (100 µg/kg 体重)、
18 皮下投与 (100 µg/kg 体重) 又は静脈内投与 (100 µg/kg 体重) する試験が実
19 施されている。

20 その結果、全ての群において、25(OH)D₃の血中濃度は投与 4 時間後以降漸
21 減し、ばく露量は、静脈内投与群、皮下投与群、経口投与群の順に小さくな
22 った。【追 1-a-⑧ (p28~)】

23
24 **【ブタを用いた試験】**

25 ブタ (Yucatan Swine、雄、3頭/群) に 25(OH)D₃を経口投与 (速放製剤又
26 は徐放製剤。投与量不明) する試験が実施されている。

27 その結果、いずれの剤形でも血清 25(OH)D₃濃度の上昇が認められたが、徐
28 放製剤では速放製剤と比べ、血中濃度の上昇が遅延し、相対的バイオアベイ
29 ラビリティは小さくなった。【追 1-a-⑧ (p30~)】

30
31 **【イヌを用いた試験】**

32 ビーグル犬 (雄、3頭/群) に 25(OH)D₃を 14 日間経口投与 (速放製剤 (3.0
33 µg/kg 体重/日) 又は徐放製剤 Rayaldee (1.5、3.0、4.5 µg/kg 体重/日)) する
34 試験が実施されている。なお、3.0 µg/kg 体重/日徐放製剤投与群では、連日投
35 与及び隔日投与 (3回/週) が実施されている。

36 その結果、徐放製剤投与群の全身ばく露量は同量の速放製剤投与群の 60%
37 であり、連日投与群の全身ばく露量は 3回/週投与群に比べ大きかった。【追 1-

(2) 分布

① 分布 (ヒト) (Shieh ら (2017))⁹

血清 25(OH)D 濃度 20 ng/mL (50 nmol/L) 未満の健康成人¹²を対象に、25(OH)D₃又はビタミン D₃を 16 週間経口摂取 (25(OH)D₃ 20 µg/日又はビタミン D₃ 60 µg/日) させる無作為割付け並行群間比較試験が実施され、摂取前後の血清中の総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度が測定されている。

その結果は表 4 のとおりであった。(参照53) 【51】

表 4 血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度

供与物質 (被験者数)	血清 25(OH)D	摂取開始前	摂取 16 週目
25(OH)D ₃ (19 名)	総 濃 度 (ng/mL (nmol/L))	16.2±3.7 (42.4±6.2)	42.4±15.9 (105.8±39.7)
	遊 離 型 濃 度 (pg/mL (pmol/L))	4.2±0.8 (11.7±2.5)	11.6±5.6 (29.0±14.0)
ビタミン D (16 名)	総 濃 度 (ng/mL (nmol/L))	17.0±2.5 (40.4±9.2)	29.6±4.1 (73.9±10.2)
	遊 離 型 濃 度 (pg/mL (pmol/L))	4.7±1.0 (10.5±2.0)	7.8±1.9 (19.5±4.7)

平均±SD

② 分布 (ヒト) (Mason ら (2011))

肥満又は肥満症の閉経後の女性 (50~75 歳。BMI : 25.0 kg/m² 以上、ただし Asian-American の場合 23.0 kg/m² 以上。米シアトル (北緯 47.6 度) 居住) を対象に、食事療法群 (118 名)¹³、運動療法群 (117 名)¹⁴、食事療法及び運動療法群 (117 名)¹⁵、非介入群 (対照群 ; 87 名)¹⁶に無作為に割付け、減量のための介入 (食事療法又は運動療法) を 1 年間行い、血清 25(OH)D 濃度が測定されている。

その結果、試験前に比べ体重が 5%未満、5~9.9%、10~14.9%及び 15%以上減少した女性では、血清 25(OH)D 濃度が平均で 2.1、2.7、3.3 及び 7.7

¹² 25(OH)D₃群の構成 : White 3名、African American 5名、Asian American 6名、Hispanic/Latino 5名

ビタミン D₃群の構成 : White 2名、African American 6名、Asian American 6名、Hispanic/Latino 2名

¹³ 構成 : Non-Hispanic white 85.6%、Non-Hispanic black 7.6%、Hispanic 1.7%、その他 5.1%

試験開始時の BMI : 平均 31.1 kg/m²

¹⁴ 構成 : Non-Hispanic white 83.8%、Non-Hispanic black 12.8%、Hispanic 1.7%、その他 1.7%

試験開始時の BMI : 平均 30.7 kg/m²

¹⁵ 構成 : Non-Hispanic white 85.3%、Non-Hispanic black 4.3%、Hispanic 4.3%、その他 6.0%

試験開始時の BMI : 平均 31.0 kg/m²

¹⁶ 構成 : Non-Hispanic white 85.1%、Non-Hispanic black 6.9%、Hispanic 3.5%、その他 4.6%

試験開始時の BMI : 平均 31.0 kg/m²

1 ng/mL (5.2、6.7、8.2 及び 19 nmol/L) 上昇した。(参照54) 【s24】

2
3 ③ 分布 (ヒト) (Didriksen ら (2015))

4 耐糖能異常のあるヒトにビタミン D₃ を経口摂取 (0 (対照群)、500 µg/週)
5 させる 5 年間の試験がノルウェーで実施されており、5 年間の試験を完遂した
6 被験者及び 2 型糖尿病を発症して試験を中止した被験者のうち 29 名 (対照群
7 11 名、ビタミン D₃ 摂取群 18 名) を対象に、腹部の皮下脂肪組織の生検を実
8 施し、脂肪組織中のビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 濃度が測定されている。

9 その結果は、表 5 のとおりであった。(参照55) 【s23】

10
11 表 5 試験開始前の血清 25(OH)D₃ 濃度、生検時の血清 25(OH)D₃ 濃度及び脂肪組織
12 中のビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 濃度

群 (人数)	血清 25(OH)D ₃ 濃度 (nmol/L)		脂肪組織中 ビタミン D ₃ 濃度 (ng/g)	脂肪組織中 25(OH)D ₃ 濃度 (ng/g)
	試験開始前	生検時		
対照群 (11 名)	54.2 (34.4~94.6)	99 (70~142)	32 (36~93)	2.5 (1.5~3.5)
ビタミン D ₃ 摂取 群 (18 名)	60.6 (23.6~93.3)	62 (36~93)	209 (89~510)	3.8 (2.4~5.9)

13 注: 中央値 (分布)

14
15 ④ 分布 (総説) (Jones (2008))

16 腸管から吸収されたビタミン D はカイロミクロンに取り込まれて体内を循環
17 し、徐々に DBP との結合に移行する (Haddad (1993))。DBP へのビタミン
18 D の親和性は比較的 low、 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ と推計される。一方
19 25(OH)D₃ の親和性は $5 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$ となり (Haddad and Walgate (1976)、
20 Kawakami (1979))、循環血漿中 25(OH)D₃ の半減期は 15 日となる。また 1
21 $\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の親和性は $2 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ となり (Jones (2006、2007))、半減
22 期は 10~20 時間となる (Levine ら (1985)、Fakih (2007))。一方、ビタミン
23 D は脂肪組織に蓄積するため全身での代謝は遅く、半減期は約 2 か月となる
24 が、血漿中のビタミン D の半減期は約 4~6 時間となる (Mawer (1971))。さ
25 らに、生理学的な血液中 25(OH)D 濃度が 25~200 nmol/L (Jones (2007))
26 であることは、生理学的な条件下で 25(OH)D が DBP に結合する物質として 2
27 ~5% を占めるに過ぎないことを示している。(参照56) 【48】

28
29 ⑤ 分布 (総説 (評価書)) (EFSA NDA パネル (2016))

30 血漿中の DBP により、皮膚で合成されたビタミン D は貯蔵組織又は肝臓へ
31 輸送される (Jones (2013))。食事から摂取したビタミン D はカイロミクロン

1 により輸送されるが、カイロミクロンから DBP へのビタミン D の移動を示唆
2 する報告が存在する (Jones (2014))。

3 血液中の 25(OH)D の 85~90%は DBP と結合し、10~15%はアルブミンと
4 結合しており、遊離型の 25(OH)D は 1%未満である (Bikle ら (1985)、Powe
5 ら (2013)、Chun ら (2014)、Yousefzadeh ら (2014))。血液中の
6 1α,25(OH)₂D₃ は主に DBP 及びアルブミンと結合している。(Bikle ら (1986)、
7 Jones ら (1998)、Powe ら (2013))。

8 DBP との親和性が高い 25(OH)D の血清中濃度の半減期は約 13~15 日であ
9 る (Jones KS ら (2014)) が、血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度の半減期は数時間であ
10 る (Jones ら (1998)、IOM (2011))。

11 吸収又は合成されたビタミン D は数時間以内に、肝臓又は貯蔵組織に輸送さ
12 れる。貯蔵組織に存在するリポタンパク質リパーゼの働きによりカイロミクロ
13 ンが加水分解され、ビタミン D は組織内に取り込まれる。25(OH)D 及び
14 1α,25(OH)₂D は骨、小腸、腎臓、膵臓、脳及び皮膚といった種々の組織に
15 DBP により運ばれ、取り込まれて細胞内で VDR と結合する (Gropper ら
16 (2009))。25(OH)D の血中からの取込みにはタンパク質との結合が関与して
17 いると考えられている (Mawer ら (1972))。

18 ビタミン D は主に脂肪組織、骨格筋、肝臓等の組織に長期間貯蔵される
19 (Heaney ら (2009)、Whiting ら (2013))。

20 脂肪組織はビタミン D の主要な貯蔵組織であり (Blum ら (2008))、脂肪細
21 胞内の脂肪滴にビタミン D₃ 及びその代謝物 (25(OH)D₃ 及び 1α,25(OH)₂D₃)
22 が認められた (Malmberg ら (2014))。

23 BMI、体脂肪と血清 25(OH)D 濃度とは弱い逆相関の関係があるとする報告
24 がある (Saneei ら (2013)、Vanlint (2013))。(参照 50) 【s16】

25 26 ⑥ 分布 (ラット) (DSM 社社内資料 (2014))

27 Wistar (Han) ラット (雌雄、各群 10 匹) を対象に、25(OH)D₃ を 90 日間
28 混餌投与 (25(OH)D₃ として、0、7、20、60 又は 180 µg/kg 体重/日) ¹⁷する試
29 験が実施され、投与試験期間中及び投与終了 4 週間後に血漿 25(OH)D₃ 及びビ
30 タミン D₃ 濃度が測定されている。

31 その結果、各群の血漿 25(OH)D₃ 及びビタミン D₃ 濃度は表 6-1 及び表 6-2
32 のとおりであった。(参照 57) 【62】

33

¹⁷ 基礎餌中のビタミン D の量は不明。試験期間中に分析された基礎餌中の 25(OH)D₃ は 16.8 µg/kg。

1 表 6-1 血漿 25(OH)D₃ 濃度の経時的変化

投与群 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	性別	各測定時期の濃度 (nmol/L)				
		投与前	4 週間後	8 週間後	13 週間後	投与終了 4 週間後
0	雄	36.8	46.0	45.9	45.1	38.3
	雌	45.0	45.3	43.5	36.2	32.2
7	雄	37.5	260	258	230	
	雌	47.2	200	179	147	
20	雄	36.0	404	408	379	
	雌	48.8	331	325	337	
60	雄	34.8	434	420	422	
	雌	42.0	305	310	309	
180	雄	36.9	389	358	348	30.3
	雌	40.5	278	283	272	22.6

2

3 表 6-2 血漿ビタミン D₃ 濃度の経時的変化

投与群 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	性別	各測定時期の濃度 (nmol/L)				
		投与前	4 週間後	8 週間後	13 週間後	投与終了 4 週間後
0	雄	17.0	20.6	19.6	19.7	18.2
	雌	15.1	19.9	19.7	17.8	19.6
7	雄	15.7	16.1	17.6	16.2	
	雌	17.0	18.0	18.8	19.3	
20	雄	15.1	16.7	16.2	14.3	
	雌	15.7	18.4	17.0	14.7	
60	雄	15.7	13.6	13.5	12.8	
	雌	15.5	13.1	12.3	12.0	
180	雄	15.6	10.1	9.37	8.84	14.3
	雌	15.5	10.9	9.40	7.90	18.0

4

5 ⑦ 分布 (ラット) (DSM 社社内資料 (2017)、GLP)

6 ラットに ¹⁴C 標識 25(OH)D₃ 及び ¹⁴C 標識ビタミン D₃ を 5 日間経口投与 (0.5
7 mg/kg 体重/日) する試験が実施され、主要な臓器及び組織における残留放射
8 能濃度が測定されている。

9 その結果、投与 120 時間後の組織中の残留放射能濃度は、表 7 のとおりで
10 あった。25(OH)D₃ 投与群では、血漿中に最も多く認められ、全ての臓器にお
11 いて血漿及び全血よりも少なかった。一方ビタミン D₃ 投与群では、腎臓と肝
12 臓に多く認められた。と体¹⁸における残留放射能割合は 25(OH)D₃ 投与群で
13 4.27%TAR (投与量に対する割合)、ビタミン D₃ 投与群で 8.59%TAR 認められ

¹⁸ 組織・臓器を取り除いた残渣のこと (以下同じ)。

た。両群において血漿中の動態は同様であり、残留放射能濃度は投与前から投与5日間及び安楽死させるまで徐々に増加した。

試験実施者は、分布の違いは両物質の脂溶性の違いによるものとしている。
(参照58) 【追 3-c】

表 7 投与 120 時間後の残留放射能濃度 (µg 当量/g (mL))

	25(OH)D ₃ 投与群	ビタミン D ₃ 投与群
副腎	0.287	1.245
脳	0.029	0.064
精巣上体	0.227	0.367
腎脂肪	0.175	0.482
心臓	0.269	0.495
腎臓	0.420	2.326
肝臓	0.379	2.110
肺	0.414	0.824
筋肉	0.091	0.216
膵臓	0.165	0.653
前立腺	0.164	0.293
皮膚	0.226	0.401
脾臓	0.142	0.497
精巣	0.194	0.243
胸腺	0.134	0.464
血漿	1.483	1.283
全血	0.779	0.694

[第 11 回 WG 時の記載]

松井専門委員：

- 1) 親油性 (lipophilicity) の訳は脂溶性のほうが良い気がします。
- 2) (原著の) Table 1 と Table 2 で示されていますが、特に Carcass における量が多いです。Carcass に関する記述 (蓄積は投与量の 4.27%と 8.59%) があつた方がよいでしょう。
- 3) 両物質の分布の差は「親油性」が原因とされていますが、これは「親油性」の差による代謝の違いに起因すると考えます。(キロミクロンでは 25(OH)D₃ は少なくビタミン D₃ は多い。→摂取したビタミン D₃ はキロミクロンから、筋肉や脂肪組織などリポタンパク質リパーゼ活性が高い組織に直接的に運ばれ一部蓄積され、残りが肝臓で 25(OH)D₃ に変換される。ビタミン D₃ 由来または摂取した 25(OH)D₃ は直接肝臓に運ばれ、ビタミン D 結合タンパク質とともに血液中を輸送される。この試験で認められた Carcass での放射活性

は投与量あたり 10%未満ですが、血中 25(OH)D₃濃度を指標として「バイオアベイラビリティ」を比較する場合は、考慮する必要があると思います。

ヒトにおけるビタミン D₃ の脂肪組織蓄積に関連する知見があるとよいでしょう。ビタミン D₃ の補給によってヒトの脂肪組織における 25(OH)D₃ とビタミン D₃ 濃度は上昇するが、ビタミン D₃ 濃度は 25(OH)D₃ 濃度の 55 倍とした論文(Didriksen ら (2015) 【s23】 や、体重コントロールによって血清 25(OH)D₃ 濃度が上昇したとする論文 (Mason ら (2011)) 【s24】 があります。

事務局より：

と体 (Carcass) に関する記述の案文を追記しています。また、結果を表にまとめました。

Mason ら (2011) 【s24】、Didriksen ら (2015) 【s23】 について、分布①及び②として案文を追記しています。ヒトにおけるビタミン D₃ の脂肪組織蓄積に関連する知見 (s23、s24 で引用されている文献、これらの論文発表後の最新の知見) の提出を指定等要請者に依頼することでよろしいでしょうか。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

⑧ 参考資料

以下の知見については、経口投与以外の投与経路による成績のみのため、参考資料とした。

a. 分布 (ラット・評価要旨) (EMA (1998) (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) で引用))

ラット (系統、匹数等不明) に ³H 標識 25(OH)D₃ を静脈内投与 (0.7 µg/kg 体重) する試験が実施されている。

その結果、投与 8 時間後の血清における放射活性の約 76%並びに腎臓及び腎臓における放射活性の約 90%は未変化体によるものであった。また、1α,25(OH)₂D₃ といったより極性の高い代謝物も検出された。(参照59、38)

【s21、26】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

本知見について、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。(参考資料として記載する案としています。)

なお、原著及び飼料添加物等評価書 (2014) において、投与 8 時間後の血清中放射活性

について、「ビタミン D₃ 及びビタミン D エステル類がそれぞれ 6.8%及び 9.8%」等と記載されていましたが、ビタミン D₃ の生成過程の詳細及びエステル類の化合物の詳細が不明であることから、記載していません。

伊吹専門委員：

それでいいかと考えます。

松井専門委員：

分布ではなく、代謝に関連する知見として意味があると思います。

柴田専門委員：

記載するべきです。体内分布のデータは人では得られないためです。

事務局より：

記載場所は分布又は代謝、いずれが適切でしょうか。

1

2 (3) 代謝

3 ① 代謝（総説）（ビタミンの辞典（1996））

4 表皮に存在する 7-デヒドロコレステロールは、日光中の有効紫外線（290～
5 320 nm : UV）の照射によりプレビタミン D₃ となる。プレビタミン D₃ の体温
6 による熱異性化反応により生成するビタミン D₃ は、DBP と結合して体内に吸
7 収される。UV 照射量の増加に伴い皮膚にメラニン色素帯が形成されるため、
8 ビタミン D₃ の生成は一定量で飽和する。

9 皮膚で生成又は経口的に摂取されたビタミン D₃ は肝臓へ運ばれ、肝臓ミク
10 ロソーム内にある 25 位水酸化酵素による水酸化反応を受けて、25 位が水酸化
11 され 25(OH)D₃ となる。なお、血漿中のビタミン D₃ 量が生理学的濃度の範囲
12 である場合は、high affinity-low capacity 型の 25 位水酸化酵素が関与し、そ
13 の範囲を超える場合は、low affinity-high capacity 型の 25 位水酸化酵素が関
14 与する。なお、ビタミン D₃ 摂取量の増加に伴って 25(OH)D₃ の生成量も増加
15 する。

16 肝臓で生成した 25(OH)D は DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれ
17 る。血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度（100 mg/L）未満に減少し、副
18 甲状腺から副甲状腺ホルモン（PTH）が分泌されると、PTH により腎臓ミト
19 コンドリア内にある 1α 位水酸化酵素の発現が活性化される。この結果、
20 25(OH)D は 1α 位水酸化酵素による水酸化反応を受けて、1α 位が水酸化され
21 1α,25(OH)₂D となる。

22 腎臓で生成した 1α,25(OH)₂D は、DBP と結合して血漿中を循環して標的器
23 官となる小腸及び骨へ運ばれ、小腸でのカルシウムイオンの吸収を促進し、

1 PTH と共働して骨からのカルシウムイオンの溶出を促進させる。

2 血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度の範囲を超えると、腎臓では、 1α
3 位水酸化酵素の発現は抑制され、 $25(\text{OH})\text{D}$ の 24 位を水酸化する $24R$ 位水酸化
4 酵素の発現が活性化され、 $25(\text{OH})\text{D}$ は $24R$ 位水酸化酵素による水酸化反応を
5 受けて、24 位が水酸化され $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ へと代謝される。(参照 8) 【1】

6 7 ② 代謝（総説）（食品添加物公定書解説書 第 8 版（2007））

8 体内に摂取されたビタミン D_3 は、肝臓のミクロソームで 25 位が水酸化され
9 て $25(\text{OH})\text{D}$ となり (Horsting ら (1969))、次いで腎臓に運ばれて、ミトコン
10 ドリアで 1 位又は 24 位が水酸化され、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 又は $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に代
11 謝される (Holick ら (1971)、Lawson ら (1971)、Holick ら (1972))。(参
12 照 48) 【s19】

13 14 ③ 代謝（総説）（Jones (2012)）

15 $25(\text{OH})\text{D}$ 及び $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ は、CYP24A1 により 24 位又は 23 位を水酸化
16 された後、更に段階的に水酸化を受け、24 位の水酸化体はカルシトロン酸に
17 (Makin ら (1989)、Reddy and Tserng (1989))、また、23 位の水酸化体は
18 $26,23$ -ラクトン体に代謝される (Yamada ら (1984)、Sakaki ら (2000)) (図
19 3)。ヒト CYP24A1 の野生型では、24 位水酸化 : 23 位水酸化の割合は 3.7 : 1
20 である (Hamamoto ら (2006))。

21 CYP24A1 は、腎臓、骨、小腸等の VDR を有するほとんどの細胞において
22 発現し、VDR のアゴニストにより強く誘導される (Jones (1998))。
23 CYP24A1 の役割は、ネガティブフィードバックの一環として、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$
24 の転写活性化作用を制限又は減衰させることと考えられている (Lohnes
25 (1992))。

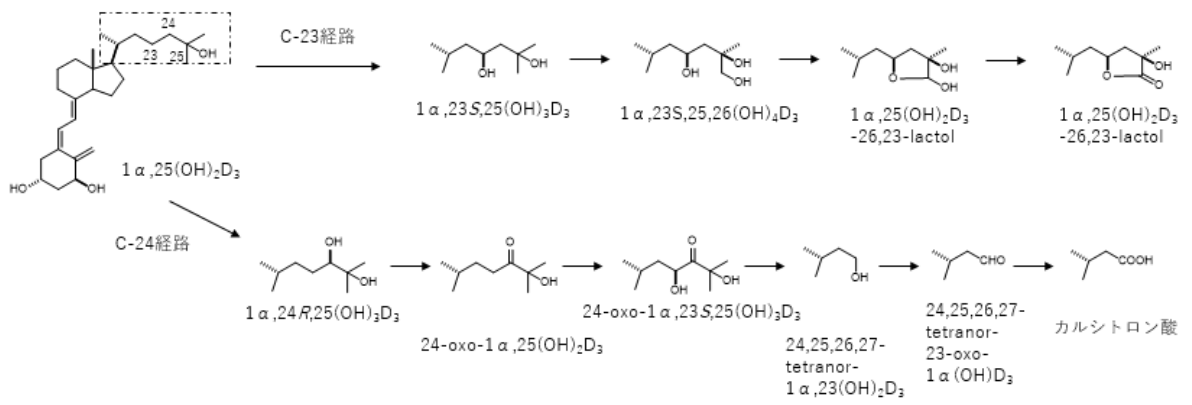
26 PTH は腎臓において CYP27B1 の発現を誘導する (Jones (1998)、Brown
27 ら (2000)) とともに、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ による CYP24A1 誘導を抑制する
28 (Brenza (2000)、Shinki ら (1992)、Reinhardt ら (1990))。一方で PTH
29 は造骨細胞中の $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ による CYP24A1 誘導を促進する (Armbrecht
30 ら (1998)、Yang ら (2001)、Huening ら (2002))。なお、腎臓における
31 CYP24A1 誘導の抑制は、全身における正味の $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 増加による循環血
32 漿中のカルシウム濃度の増加の結果と考えられる。

33 FGF23 は腎臓において CYP27B1 の発現を抑制することで、間接的に小腸
34 におけるリンの吸収を抑制するとともに、CYP24A1 mRNA の発現を誘導し、
35 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度を低下させる (Shimada ら (2004)、Perwad ら (2007)、
36 Shimada ら (2005)、Bai ら (2003)、Larsson ら (2004)、Inoue ら (2005))。

37 多数の CYP24A1 の遺伝子多型が報告されているが、その影響はほとんど知
38 られていない。CYP24A1 を不活化する遺伝子変異が特発性乳児高カルシウム

1 血症 (III) の原因の可能性があると報告がある (Schlingmann ら
2 (2011))。(参照60) 【追 3-f】

4 図 3 24 位水酸化酵素による $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の代謝経路 (C-23 経路及び C-24 経路)



5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

④ 代謝 (総説) (ビタミン総合事典 (2011))

ビタミン D_3 は肝臓において 25 位が水酸化され、次に腎臓で 1α 位又は 24 位が水酸化される。

ミトコンドリア型の 25 位水酸化酵素は CYP27A1 である。25 位の水酸化が主であるが、側鎖の他の位置も水酸化する。(Sawada ら (2000))

ミクロソーム型の 25 位水酸化酵素については、動物により重要な P450 分子種が異なる。CYP2R1 の変異 L99P が、くる病を引き起こすことが明らかになり、ヒトにおいて、肝ミクロソームにみられるビタミン D_3 -25 位水酸化酵素の本体は CYP2R1 であることがわかった (Cheng ら (2004))。酵母内で発現させた CYP2R1 は高い 25 位水酸化活性を示した (Shinkyō ら (2004))。

ミトコンドリア型酵素である CYP27B1 について、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 1α 位水酸化酵素活性の K_m は $0.2 \mu\text{M}$ 程度で非常に親和性が高く、 k_{cat} も 20 min^{-1} とシトクロム P450 の反応としては高い値を示す。

ミトコンドリア型酵素であるヒト CYP24A1 では C-24 経路及び C-23 経路の代謝物が認められる (Sawada ら (2004))。反応産物にはビタミン D 受容体 (VDR) 結合能がほとんどない。反応特異性には動物種差があり、ラット CYP24A1 では C-23 経路の代謝物はほとんど見られない。

ビタミン D_2 は CYP2R1 により 25 位が水酸化されるが、CYP27A1 により 24S 位又は 26(27)位が水酸化される (Shinkyō ら (2004))。 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ 及び $1\alpha,24\text{S}(\text{OH})_2\text{D}_2$ の VDR 結合能は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ とほぼ同等である。両者は CYP24A1 によって不活化されると考えられている (Urushino ら (2009))。

シトクロム P450 以外で重要な代謝酵素は 3 位エピメラーゼ (Kamao ら (2004))、UDP-グルクロン酸転移酵素、硫酸抱合酵素が挙げられる。3 位エピメラーゼにより、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の 3 β 位の水酸基が 3 α 位に転移すると VDR

1 結合能は 1/4 に低下する。また、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体になると
2 VDR 結合能は失われるとされている。(参照 49) 【s18】

3
4 ⑤ 代謝 (総説 (評価書)) (EFSA NDA パネル (2016))

5 肝臓におけるビタミン D から 25(OH)D への代謝については、ミトコンドリア
6 ア型酵素 (CYP27A1) 及びミクロソーム型酵素 (CYP2R1、CYP3A4、
7 CYP2J3) の両方が、ビタミン D の 25 位を水酸化する (Jones G ら (2014))。
8 25 位水酸化反応は、血清 1 α ,25(OH) $_2$ D 濃度が通常の生理学的濃度に比べ低い
9 場合により効率的に進行する (Gropper ら (2009))。

10 1 α 位水酸化酵素 (CYP27B1) による、25(OH)D から 1 α ,25(OH) $_2$ D への代
11 謝は主に腎臓で起こるが、骨細胞や副甲状腺細胞といった他の臓器においても
12 1 α ,25(OH) $_2$ D が産生される。胎盤でも 1 α 位水酸化酵素により 1 α ,25(OH) $_2$ D が
13 産生されて、胎児のカルシウムの要求への対応を助けるが、母体の循環血中の
14 1 α ,25(OH) $_2$ D 濃度には寄与しない (Jones (2014))。

15 1 α 位水酸化酵素の活性はカルシウム、リン及びそれらをするホルモンにより
16 制御されている。

17 輸送タンパク質と結合していない 1 α ,25(OH) $_2$ D は不安定である (Norman
18 (2008)、Lehmann and Meurer (2010))。標的細胞の近傍で、1 α ,25(OH) $_2$ D
19 は DBP から遊離し、標的細胞中に移行すると考えられている。標的細胞中の
20 1 α ,25(OH) $_2$ D は速やかに代謝されるか、VDR と結合する (Lehmann and
21 Meurer (2010))。

22 25(OH)D 及び 1 α ,25(OH) $_2$ D は 24 位の水酸化を受け、不活化される (Jones
23 ら (2012)、Biancuzzo ら (2013))。ビタミン D 補充後、数週間遅れて 24-位
24 水酸化酵素が誘導された (Wagner ら (2011))。24-位水酸化酵素の代謝物に
25 生理活性があるとする報告が存在する (Jones (2014))。(参照 50) 【s16】

[第 11 回 WG 時の記載]

松井専門委員：

異化に関する記述が全体的に少ないと思います。これは排泄と関連します。EFSA NDA (2016)では代謝産物とその排泄についてかなり詳細に示されていると思います。

事務局より：

他の総説の内容と重複するところもありますが、EFSA NDA (2016) 中の次のような事項を記載することでよいでしょうか。

(2.3.6. Metabolism)

・ビタミン D $_2$ とビタミン D $_3$ の反応性の違い

(2.3.7. Elimination)

- ・主な分解反応の C-23 経路及び C-24 経路について
- ・3 位エピメラーゼの反応

また、補足資料に基づき、下記の代謝酵素に関する知見について、記述を追記予定（文案調整中）です。実験系についてどの程度記載するかなど、記載にあたり、留意したほうがよい点はございますでしょうか。

石見専門委員：

ヒトを対象とした 25(OH)D₃ 摂取試験において、血中 1α,25(OH)₂D₃ 濃度の上昇の有無を確認することは重要と考えます。ヒト試験の結果は参考資料に記載されていますが、「ヒト 1α 水酸化酵素」の項目で触れては如何でしょうか。

● 代謝（ヒト 1α 位水酸化酵素）（Sawada ら（1999））

健常人由来ヒト 1α 位水酸化酵素遺伝子（健常人由来又はビタミン D 依存性くる病（Pseudovitamin D-deficient rickets (PDDR) 患者由来）を導入した大腸菌に 25(OH)D₃ 及び 24R,25(OH)₂D₃ を添加する試験が実施されている。

その結果、主な代謝物として 1α 位水酸化体が認められた。1α 位水酸化酵素の速度論的パラメータは下表のとおりであった。PDDR 患者由来のヒト 1α 位水酸化酵素（R107H、G125E、R335P、R382S）では、1α 位水酸化活性は認められなかった。（参照61）【3-g-3】

表 1α 位水酸化酵素の速度論的パラメータ

基質	反応	K _m (μM)	V _{max} (pmol product/min/mg)	V _{max} /K _m (pmol product/min/mg/μM)
25(OH)D ₃	1α 位水酸化	2.7±0.7	3.9±1.6	1.4
24R,25(OH) ₂ D ₃	1α 位水酸化	1.1±0.3	3.2±1.4	2.9

● 代謝（ヒト 24 位水酸化酵素）（Sasaki ら（2000））

ヒト CYP24 遺伝子導入大腸菌に 25(OH)D₃ を添加する試験が実施されている。

その結果、23S,25(OH)₂D₃ 及び 24R,25(OH)₂D₃ の生成が認められた（23 位水酸化：24 位水酸化の割合は約 1：10）。その他の C-23 経路（23S 位水酸化に始まり 26,23-ラクトン体に至るまでの反応）及び C-24 経路（24R 位水酸化に始まりカルシトロン酸に至るまでの反応）の代謝物も検出された。

23 位水酸化及び 24 位水酸化活性の測定のために、ADX（アドレノドキシシン）及び ADR（NADPH-アドレノドキシシン還元酵素）の濃度を減らした場合には、23 位水酸化：24 位水

酸化体の割合は約 1 : 4 であった。酵素の速度論的パラメータは下表のとおりであり、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に対する V_{\max}/K_m は、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ に対する V_{\max}/K_m の約 1.7 倍であった。(参照62) 【3-g-4】

表 CYP24 の速度論的パラメータ

基質	反応	K_m (μM)	V_{\max} (mol/min/mol P450)
$25(\text{OH})\text{D}_3$	24 <i>R</i> 位水酸化	0.16 ± 0.02	0.088 ± 0.016
$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	1 α 位水酸化	0.072 ± 0.008	0.066 ± 0.005

● 代謝 (ヒト 25 位水酸化酵素) (Sawada ら (2000))

ヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌にビタミン D₃ を添加する試験が実施されている。その結果、8 種類の代謝物が検出された。これらの代謝物は $25(\text{OH})\text{D}_3$ 、 $26(\text{OH})\text{D}_3$ 、 $27(\text{OH})\text{D}_3$ 、 $24R,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、 $25,26(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($25,27(\text{OH})_2\text{D}_3$)、 27-oxo-D_3 及びビタミン D₃ 脱水素体と推定されている。Sawada らが推定した代謝経路は下図のとおりであり、CYP27A1 は多段階反応に関与するとしている。

CYP27A1 の速度論的パラメータは下表のとおりであった。(参照63) 【3-g-2】

図 ヒト CYP27A1 によるビタミン D₃ の代謝経路 (推定)

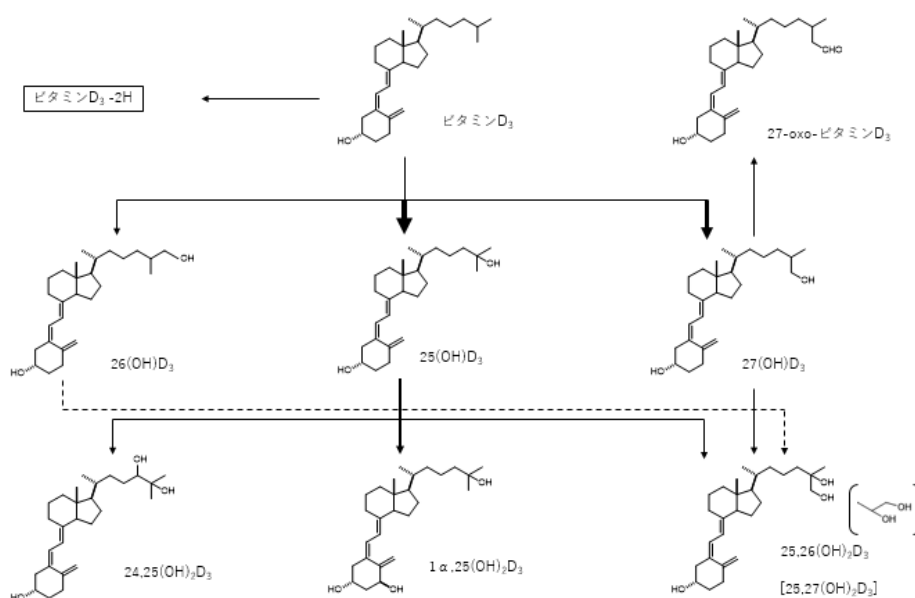


表 CYP27A1 の速度論的パラメータ

基質	反応	K_m (μM)	V_{\max} (mol/min/mol P450)
ビタミン D ₃	25 位水酸化	3.2 ± 0.5	0.27 ± 0.03
$1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$	25 位水酸化	6.9 ± 1.7	0.79 ± 0.09
$25(\text{OH})\text{D}_3$	1 α 位水酸化	3.5 ± 0.4	0.021 ± 0.002

25(OH)D ₃	24 位水酸化	5.5±0.7	0.014±0.003
25(OH)D ₃	26(27)位水酸化	2.9±0.7	0.054±0.008

● 代謝（ヒト 25 位水酸化酵素）（Shinkyō ら（2004））

ヒト CYP2R1 遺伝子導入酵母又はヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌にビタミン D₃、1α(OH)D₃、ビタミン D₂、1α(OH)D₂ 又は 25(OH)D₃ を添加する試験が実施されている。

その結果、ヒト CYP2R1 遺伝子導入酵母にビタミン D₃、1α(OH)D₃、ビタミン D₂ 又は 1α(OH)D₂ を添加した場合、それぞれの 25 位水酸化体の生成が認められた。25(OH)D₃ 添加の場合、代謝物は検出されなかった。

一方で、ヒト CYP27A1 遺伝子導入大腸菌にビタミン D₃ 又は 1α(OH)D₃ を添加した場合、それぞれの 25 位水酸化体の生成が認められ、25(OH)D₃ 添加の場合、1α,25(OH)₂D₃ の生成が認められた。一方で、ビタミン D₂ 又は 1α(OH)D₂ 添加の場合、24 位水酸化体及び 27 位水酸化体が認められた。

CYP2R1 の速度論的パラメータは下表のとおりであり、ビタミン D₃ に対する 25 位水酸化活性について、CYP2R1 の k_{cat}/K_m は、CYP27A1 の k_{cat}/K_m（Sawada ら（2000））の 26 倍であった。（参照64）【3-g-1】

表 CYP2R1 の速度論的パラメータ

基質	反応	K _m (μ M)	k _{cat} (min ⁻¹)	k _{cat} /K _m (min ⁻¹ · μ M ⁻¹)
ビタミン D ₂	25 位水酸化	0.67±0.12	0.61±0.04	0.91
ビタミン D ₃	25 位水酸化	0.45±0.16	0.97±0.05	2.16

1

2 ⑨ 代謝（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（（2）⑦の再掲）

3 Wistar (Han) ラット（雄）に ¹⁴C 標識 25(OH)D₃ 又は ¹⁴C 標識ビタミン D₃
4 を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験が実施され、血漿、臓器、尿
5 及び糞便を試料として、代謝物同定が実施されている。

6 血漿及び組織中では、未変化体及び多くの代謝物が認められた。25(OH)D₃
7 投与群において、主な代謝物として未同定の物質及びジヒドロキシ体
8（1,25(OH)₂D₃ 若しくは 24,25(OH)₂D₃ 又はこれらの混合物）が多く認められ
9 た。一方、ビタミン D₃ 投与群では、血漿及び腎脂肪以外の組織において、主
10 な代謝物として 25(OH)D₃ が認められた。

11 尿中では、両群で極性の高い代謝物が認められたが、定量化及び同定はでき

1 なかった。両群で未変化体は検出されていない。

2 糞便中では、両群で極性の高い代謝物が認められたが、定量化及び同定はで
3 きなかった。両群で未変化体が認められている。(参照 58) 【追 3-c】

5 ⑩ 参考資料

6 以下の知見については、経口投与以外の投与経路による成績のみのため、参
7 考資料とした。

9 a. 代謝 (FDA CDER (2016))

10 RasH2 マウス (雌雄) に、³H 標識 25(OH)D₃ を単回皮下投与 (100 µg/kg
11 体重) する試験が実施されている。

12 その結果、血清中の放射活性は投与後 2 時間でピークに達した。6 種類の
13 代謝物 (放射活性の 14.9%) が検出され、最も多く存在する物質は ³H 標識
14 25(OH)D₃ であり、最も少ない物質は ³H 標識 1α,25(OH)₂D₃ であった。血清
15 中 ³H 標識 25(OH)D₃ 濃度について、性差は認められなかったとされている。
16 (参照 51) 【追 1-a-⑧】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

本知見について、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。
(参考資料として記載する案としています。)

伊吹専門委員：

皮膚からの移行に性差が認められないという知見も入っているので、記載した方がよい
と思います。参考資料でもよいと思います。

松井専門委員：

³H-25-(OH) vitamin D₃ に関して性差がなかったとなっています。
分析法がわかりませんでした。「放射活性」を測定したのか、ラジオ HPLC を用いて ³H-
25-(OH) vitamin D₃ を測定したのかを確認した方が良いでしょう。
性差がないという知見は、動態の性差を示すものでありあった方がよいと思います。

柴田専門委員：

参考資料として記載する原案に賛成です。

事務局より：

FDA CDER による審査報告書の記述を基にしており、実験の詳細は不明です。

1 (4) 排泄

2 ① 排泄（総説（評価書））（EFSA NDA パネル（2016））

3 ビタミン D の分解産物の約 70%は胆汁中に排泄される（Jones（2014））。

4 授乳婦において、少量のビタミン D は乳汁中に分泌される（Taylor ら
5（2013））。乳汁中のビタミン D 濃度は、25(OH)D 及び 1,25(OH)₂D 濃度より
6 も高く、ビタミン D は 25(OH)D よりも容易に循環血中から乳汁中へ移行する
7（Makin ら（1983）、Hollis ら（1986））。

8 妊娠後期（Wall ら（2016））、授乳期初期（Ala-Houhala ら（1988a）、
9 Hollis and Wagner（2004a））からのビタミン D の補給は乳汁中のビタミン D
10 等の濃度を上昇させる可能性があるが、補給量が少ない場合、上昇量は小さい。
11（参照 50）【s16】

12 [第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

食品添加物公定書解説書 第 8 版（2007）に下記のような記載がありましたが、何が排泄
されているのか（未変化体なのか、代謝物なのか）など詳細が不明なため記載していま
せん。

ビタミン D は主として胆汁中へ排泄され、一部は尿中へも排泄される（Goodman and
Gilman（1990））。

13 ② 排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）

14 胆管カニューレ挿入 Wistar（Han）ラット（雄）に ¹⁴C 標識 25(OH)D₃ 又は
15 ¹⁴C 標識ビタミン D₃ を単回強制経口投与（0.5 mg/kg 体重）し、投与後 48 時
16 間にわたり放射活性の排泄量を測定する試験が実施されている。

17 その結果、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中の放射活性の累積排泄率は、
18 表 8 のとおりであった。両群ともに、主に糞便を介して排泄され、尿中への
19 排泄は少量であった。胆汁中に多くの代謝物が認められたが、個々の代謝物の
20 同定には至らなかった。（参照65）【追 3-b】

21 表 8 投与後 48 時間の残留放射能割合（%TAR）

投与群	25(OH)D ₃ 投与群	ビタミン D ₃ 投与群
胆汁	9.7	1.7
尿	0.5	0.4
糞便	82.0	88.3
ケージ洗浄液	0.3	0.6

消化管内残留物	1.3	2.8
と体	3.8	0.6
合計	97.6	94.4

1

[第 11 回 WG 時の記載]

松井専門委員：

通常の HPLC (吸光検出) ですと感度が低いです。この試験ではラジオ HPLC を使っていると思います。確認してください。

この知見の要点は、「25(OH)D₃ 自体ではなく、その代謝物が胆汁中に排泄されること」でしょう。

事務局より：

胆汁の分析にはラジオ HPLC が用いられています。「試験実施者は、～」の文は削除しました。

2

3 ③ 排泄 (ラット) (DSM 社社内資料 (2017)、GLP) ((2) ⑤の再掲)

4 Wistar (Han) ラット (雄) に ¹⁴C 標識 25(OH)D₃ 又は ¹⁴C 標識ビタミン D₃
5 を 5 日間経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日) し、放射活性の排泄量を測定する試験
6 が実施されている。

7 その結果、投与後 120 時間の尿及び糞中の放射活性の累積排泄率は、表 9
8 のとおりであった。両群ともに主に糞便を介して排泄され、尿中への排泄は少
9 量であった。24 時間あたりの排泄量に試験期間中有意な変動はなかった。

10 (参照 58) 【追 3-c】

11

12 表 9 投与後 120 時間の残留放射能割合 (%TAR)

投与群	25(OH)D ₃ 投与群	ビタミン D ₃ 投与群
尿	0.90	0.47
糞便	86.34	78.38
ケージ洗浄液	0.36	0.41
組織 ^{注 1}	1.76	5.56
全血 ^{注 1}	2.08	1.80
消化管内残留物	3.67	3.36
と体	4.27	8.59
合計	99.38	98.57

13 注 1) 脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣、胸腺、胃、血液、腸管の合計。

14 注 2) 血液は文献を基に体重の 7.4%として算出

15

16 ④ 排泄 (ニワトリ) (動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシ

1 フェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」(2014)で引用 (Bar
2 (1980))

3 鶏 (1 日齢、雄) に 14 日間ビタミン D₃ 欠乏飼料を投与後、³H 標識ビタミ
4 ン D₃ 又は ³H 標識 25(OH)D₃ を 6 日間混餌投与した。最終投与後、腸を採取し
5 放射活性を測定した。

6 その結果、十二指腸から分泌された 25(OH)D₃ 及びその他の代謝物の一部は
7 空腸で再吸収された¹⁹。また、1 日当たり摂取されたビタミン D₃ 及び
8 25(OH)D₃ はそれぞれ 20 及び 7%が排泄された。(参照 38) 【26】

9 10 ⑤ 参考資料

11 以下の知見については、経口投与以外の投与経路による成績のみのため、参
12 考資料とした。

13
14 a. 排泄 (ラット・評価要旨) (EMEA (1998) (動物用医薬品・飼料添加
15 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
16 エロール」(2014)で引用))

17 ラット (系統、性別、匹数等不明) に ³H 標識 25(OH)D₃ を静脈内投与
18 (0.7 µg/kg 体重) する試験が実施されている。

19 その結果、投与後 8 時間の尿中には、25(OH)D₃ 及び 1α,25(OH)₂D₃ が、
20 96 %及び 2.6 %認められた。(参照 59、38) 【s21、26】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

本知見について、評価書に記載するか、記載する場合の扱いについてご検討ください。
(参考資料として記載する案としています。)

松井専門委員：

なくても良いと思います。

柴田専門委員：

排泄経路と排泄される異化代謝産物の特定は、毒性を評価する上で重要な知見になると
思います。過剰摂取になると、正常の異化代謝経路とは異なる排出経路が誘導されてくる
可能性があります。静脈内投与も参考になると思います。25(OH)D₃の排泄量が経口投与時
と静脈内投与ではずいぶん違います。投与された化合物は脂溶性ですので、体内での行方
を、糞便も含めてきっちりと定量的に把握する必要があると思います。

¹⁹ ³H 標識 25(OH)D₃ 投与の場合、分泌された未変化体と未吸収の未変化体を区別できないため、25(OH)D₃ の
分泌・再吸収については不明

事務局より：

本知見の扱いについて御検討ください。EMEA（1998）の元文献が入手可能か指定等要請者に確認し、入手できれば参考資料として記載し、できなければ記載しないという扱いも考えられます。

1

2 (5) その他

[第11回WG時の記載]

事務局より：

生理作用（薬理作用）について、体内動態、ヒトにおける知見、毒性のいずれに記載することが適切でしょうか。（暫定的に体内動態に記載しています）

柴田専門委員：

毒性を評価するのが目的ですので、毒性の項目でいいと思います。

3

[第11回WG時の記載]

事務局より：

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】には生理作用について、次のような記載があります。
（再掲）

1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ は最終的な活性物質として、小腸上皮粘膜細胞においてCa結合タンパク質の合成を促進することにより、Caの小腸からの吸収に関与する。

これは2つの元文献

- ・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）

のうち前者の内容の記載と考えられます。元文献を確認し、小腸以外についても記述することでよいでしょうか。

松井専門委員：

指針の「体内動態」では

「（2）栄養成分関連添加物の化学構造が利用性や有害作用に影響する可能性があることから、化学構造による代謝・作用の類似点や相違点を検討する必要がある。」となっているので、体内動態で1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ の生理作用（薬理作用）を示しても良いと思います。その場合は、ビタミンD $_3$ や25(OH)D $_3$ の作用、有害影響の作用機序を言及する必要が生じます。

柴田専門委員：

毒性を評価するためには、生理作用（慢性的な、正常な生育に必要な作用）と薬理作用

(一過性的な急性的な代謝変動作用)をすべて整理することが重要であると思います。小腸以外での作用もすべて記載する必要があると思います。

石見専門委員；

ビタミン D の生理作用は、本評価において重要かつ基本的な項目と考えます。

活性型ビタミン D である $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ は、血中カルシウム濃度が正常の状態では、主に腸管におけるカルシウム吸収や腎臓におけるカルシウムの再吸収、PTH の分泌抑制が主な作用（間接的に骨形成を促進）ですが、血中カルシウム濃度が低下すると直ちに血中濃度が上昇し、骨からのカルシウムを動員します（破骨細胞形成促進及び活性化による骨吸収促進作用）。これらの基本的な事項は必須と考えます。よって、代謝の項目あるいは、生理作用を別立てしても良いかもしれません。骨吸収促進作用はカルシウムの恒常性の維持に重要ですが、高カルシウム血症にも関連することから、「その他」は違和感があります。

○ ビタミン総合事典（日本ビタミン学会 朝倉書店、2011）【s18】

ビタミン D 受容体 (VDR) は、ステロイド核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド誘導性転写制御因子であり、レチノイド X 受容体 (RXR) と安定なヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子群の発現を転写レベルで直接制御する。

VDR で誘導される標的遺伝子には腎臓の 24 位水酸化酵素、小腸のカルビンディン、骨芽細胞のオステオカルシンの遺伝子群が知られている (Whitfield (1995))。

腎臓の 1α 水酸化酵素、副腎の副甲状腺ホルモンの遺伝子群はリガンド依存的に転写が抑制される (Takeyama ら (1997)、Kim ら (2007))

腎臓において、PTH、カルシトニン、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は遠位尿細管に作用して経細胞的にカルシウム再吸収を促進する。 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は、遠位尿細管におけるカルシトニンや接合尿細管における PTH によるカルシウム輸送反応も増強させる。また、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は近位尿細管におけるリン再吸収を促進する。能動的リン再吸収の中心的役割を果たしている IIa 型 Na 依存性 Pi 輸送体 (NPT2a) の遺伝子のプロモーター領域に VDRE を有し、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は NPT2a の発現を促進する (Taketani (1998))。

VDR 欠損マウスに認められる骨成長阻害の異常は、高カルシウム・高リン食により血清カルシウム濃度を正常に維持することで改善することから、ビタミン D の骨形成における役割は、必要なカルシウム及びリンの体内への取り込みという間接的作用と考えられる。また、ビタミン D は骨組織に直接作用し、破骨細胞分化因子 (ODF) の遺伝子発現を増加させ、破骨細胞性の骨吸収を亢進させて、血清カルシウム値を上昇させる。

$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は副甲状腺に対するカルシウムイオン感受性改善による PTH 分泌抑制、PTH の合成、分泌、副甲状腺細胞の増殖等の調節に関与している。

ビタミン D_3 誘導体の外用剤は表皮細胞分化異常と過増殖及び炎症細胞抑制により、乾癬に対して有効と考えられる。

VDR 欠損マウスで骨格筋異常がみられており、骨格筋の分化や発育に関与している可能性が考えられている (Endo ら (2003))。

妊婦では妊娠初期より血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度が上昇し始め、妊娠中期、後期には非妊婦の約 1.5 倍から 2 倍を示す。母体血中 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度は変化を認めないことから、妊娠中の高濃度 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度は主に母体側に作用している。妊娠中母体の小腸 VDR は増加しており、カルシウム吸収は亢進している (Shinki ら (1985))。

胎児の VDR は小腸にはほとんど認められず、新生児期に徐々に認められ始める。VDR は骨と皮膚に多く認められ、骨と皮膚の発育に関与していると考えられる。

1
2 ① 生理作用 (ヒト) (Russo ら (2011)) (II. 1. (1) ③の再掲)

3 健康成人女性 (24~72 歳、女性 18 名。うち閉経後 11 名) を対象に、
4 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を毎月 1 回、空腹時に牛乳とともに 4 か月間摂取 (500 $\mu\text{g}/\text{回}$) さ
5 せる試験が実施されている。試験開始時並びに試験 3、7、15、30、60、75、90
6 及び 120 日目 (試験 30、60 及び 90 日目は被験物質の摂取直前に測定) の各
7 種物質の血中濃度等が測定されている。

8 その結果、血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度は試験 3 日目には上昇し、1 か月間は値が
9 安定していたが、その後は緩やかに低下し、投与前に比べ、有意差がないか、
10 僅かな差しか認められなかった。血清 PTH 濃度は試験 3 日目には低下し、そ
11 の後は試験終了まで投与前よりも低値を維持した。血清カルシウム及びリン濃
12 度に、試験期間中有意な変化は認められなかったが、1 名の被験者が試験 30 及
13 び 60 日目の測定で僅かなカルシウムイオン濃度の上昇 (1.35 mmol/L。基準値
14 の上限は 1.33 mmol/L) を呈した。骨モデリングに係る指標について、血
15 清骨型 ALP 活性は試験 30 日目以降、僅かな低下傾向を示したが、血清 CTX
16 濃度及び総 ALP 活性には有意な変化が認められなかった。24 時間尿中のカル
17 シウム排泄量に 14 名中 7 名で基準値上限 (4 mg/kg 体重) からの超過が認め
18 られた。結果の解析において、閉経の有無、年齢及び BMI による影響は認め
19 られなかった。試験期間中、有害事象の報告はなかった。(参照 44) 【追 3-e】
20

21 ② 生理作用 (ヒト) (Petkovich ら (2015)) (II. 1. (1) ⑤の再掲)⁹

22 ビタミン D 不足状態 (血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度が 30 ng/mL (75 nmol/L) 未満)
23 の慢性腎臓病ステージ 3 又は 4 の二次性副甲状腺機能亢進症患者 29 名を対象
24 に、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を単回静脈内投与 (448 $\mu\text{g}/\text{回}$) する、又は空腹時に水とともに
25 単回経口摂取 (徐放製剤¹¹。450 又は 900 $\mu\text{g}/\text{回}$) させる試験が実施されてい
26 る。

27 静脈内投与群の血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度は急速に上昇し、投与 6 時間後には
28 13 pg/mL (31 pmol/L) 上昇した。血漿 PTH 濃度に有意な変化は認められな
29 かった。血清 $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度は時間経過に伴い増加し、投与 2 週間後まで

1 に 1.0 ng/mL 投与前より上昇し、投与 42 日後も高値を維持していた。

2 一方で、450 µg 経口投与群及び 900 µg 経口投与群の血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度
3 は漸増し、48 時間後までには最高で約 3 及び 7 pg/mL (7 及び 17 pmol/L)
4 上昇した。血漿 PTH 濃度について、450 µg 経口投与群では有意な変化が認め
5 られなかったが、900 µg 経口投与群は低下し、投与後 24~72 時間は約 20%低
6 下していた。血清 $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度について、有意な変化が認められなかつ
7 たが、経口投与 900 µg 群では上昇傾向にあった。

8 Petkovich ら (2015) は、後述のラットを用いた試験 (II.1.(5)④) の結果も
9 踏まえ、静脈内投与による血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度の急激な増加のために血清
10 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度が増加したが、このために CYP24A1 及び FGF23 が誘導さ
11 れるため、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の上昇は抑制され、PTH 濃度の低下が限定的な
12 ものであったと示唆されるとしている。(参照 46) 【追 2-a】

13 14 ② 生理作用 (総説 (評価書)) (IOM (2011))

15 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は、主に標的細胞の核内に主に局在するビタミン D 受容体
16 (VDR) と結合し、遺伝子発現を調節する (Jones ら (1998)、Jurutka ら
17 (2001))。

18 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は血清カルシウム及びリンのホメオスタシスを調節し、骨の
19 形成と維持に作用する (DeLuca (1988)、Reichel ら (1989)、Jones ら
20 (1998))。また、カルシウム及びリンのホメオスタシスに関与しない組織も
21 含め、VDR は体内に広く発現している。ビタミン D 応答配列 (vitamin D-
22 responsive elements: VDRE) は多くの遺伝子に認められ、それには細胞増殖、
23 細胞分化及びアポトーシスの調節に関するものも含まれる。(参照 31) 【31】

24 25 ③ 生理活性 (総説 (評価書)) (EFSA FEEDAP パネル (2005))

26 ビタミン D_3 に対する $25(\text{OH})\text{D}_3$ の相対的生物活性値は指標及び用量によっ
27 て異なっている。家禽において、ビタミン D の作用の主要な指標であるカルシ
28 ウムの吸収及び骨の石灰化は、ビタミン D_3 に比べ $25(\text{OH})\text{D}_3$ に強く影響され
29 たが、知見により、その相対的生物活性値は 1.25~4 と幅があった。また、ラ
30 ットにおいても、指標により活性は異なり、相対的生物活性値は 1.5~5 であ
31 った (Blunt ら (1968)、Reeve ら (1982))。(参照 39) 【47】

32 33 ④ 生理作用 (ラット) (Petkovich ら (2015)) (II.1. (1) ⑤及び (5) ②の再 34 掲)

35 ビタミン D 欠乏餌を 8 週間与えた SD ラット (雄、各群 25 匹) に、
36 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を単回静脈内投与 (0 又は 4.5 µg) 又は単回強制経口投与 (0 又は
37 4.5 µg。徐放カプセル¹¹⁾) する試験が実施された。

38 4.5 µg 静脈内投与群の血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度は投与後 5 分以内に約 320 ng/mL

1 (800 nmol/L) に上昇し、投与 30 分後に 110 ng/mL (275 nmol/L)、投与 24
2 時間後に 96 ng/mL (240 nmol/L) に低下した。血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度は投
3 与 4 時間後には 1.1 ng/mL (2.6 nmol/L) に至ったが、投与 24 時間後まで
4 には投与前の値に戻った。投与 4~8 時間後には腎臓及び副甲状腺における
5 CYP24A1 mRNA の発現量が 40 倍及び 13 倍に増加した。血清 FGF23 濃度の
6 上昇及び腎臓における CYP27B1 mRNA 転写抑制が認められた。

7 一方で、4.5 μg 経口投与群の血清 25(OH)D 濃度は、2 時間後にピーク (40
8 nmol/L) に至り、24 時間後には 25 nmol/L に低下した。血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃
9 度は漸増し、24 時間後までには 1.4 nmol/L に上昇した。腎臓及び副甲状腺に
10 における CYP24A1 mRNA の発現量は、投与 12 時間後に最大で 6 倍及び 5 倍
11 程度の増加が認められた。血清 FGF23 濃度及び腎臓における CYP27B1 発現
12 に変動は認められなかった。

13 いずれの群においても、投与後 24 時間まで血清カルシウム及びリン濃度に
14 有意な変動は認められなかった。血漿 PTH 濃度は経路によらず低下した。(参
15 照 46) 【追 2-a】

[第 11 回 WG 時の記載]

事務局より：

補足資料として提出のあった、25(OH)D₃が直接 VDR に作用することを示唆する以下の知見についても本項に記載することでよいでしょうか。

石見専門委員：

記載する必要があると考えます。

● 生理作用 (マウス) (Rowling ら (2007))

CYP27B1 ノックアウトマウス及び野生型 C57/BL6 マウスに、高 Ca 餌、基礎餌、ビタミン D₃ 強化餌を、12 週間投与する試験が実施されている。

その結果、KO マウスの基礎餌投与群で認められた体重増加の抑制、低カルシウム血症、骨密度の低下等は、ビタミン D₃ 強化餌により改善が認められた。(参照66) 【追 3-g-6】

● 生理作用 (前立腺由来細胞) (Munetsuna ら (2014))

ヒト前立腺由来培養細胞 (PZ-HPV-7 細胞) に 25(OH)D₃ 又は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を添加して細胞内への取込、代謝、VDR の核内移行、VDR 標的遺伝子の転写誘導、細胞増殖を調べる試験が実施されている。

その結果、25(OH)D₃ 又は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を添加した場合のいずれにおいても CYP24A1 遺伝子の転写誘導、細胞増殖抑制等が認められた。

試験実施者は、25(OH)D₃ 添加時の $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の生成量はごくわずかで、観察された所

1

事務局より：

1 α ,25(OH)₂D₃、1 α (OH)D₃のインタビューフォームに下記のような記載がありますが、ここまでの記述で不足している点として、評価書に記述する必要はございますでしょうか。

○1 α ,25(OH)₂D₃投与（静脈内投与、経口投与）時の

血中未変化体の薬物動態パラメータ（ヒト）

未変化体の組織内分布、胎児・乳汁中への移行性（ラット）

代謝経路（ヒト、ラット）

排泄（ヒト）

○1 α ,25(OH)₂D₃の薬理作用

腸管からのカルシウム吸収促進作用（ラット）

腎臓におけるカルシウム再吸収促進作用（ラット）

骨代謝回転改善作用（*in vitro*、ラット）

PTH 遺伝子発現抑制作用（*in vitro*、ラット）

PTH 合成・分泌抑制作用（ラット、イヌ）

その他の作用（カルシウムセットポイント（PTH 分泌を 50%抑制するカルシウム濃度）の低下（患者）、ビタミン D 受容体（VDR）増加作用（ラット））

○1 α (OH)D₃投与（経口投与）時の

代謝物 1 α ,25(OH)₂D₃の薬物動態パラメータ（ヒト）

吸収経路（ラット）

未変化体又は代謝物の胎児・乳汁中への移行性（ラット）

代謝部位、速度（ラット。25 位水酸化反応）

排泄（ラット）

○その他

ビタミン D、25(OH)D₃の血漿蛋白結合率

伊吹専門委員：

1 α ,25(OH)₂D₃ではありますが、胎児への移行などは知りたいデータと思われれます。

事務局より：

経口試験であるロカトルカプセル インタビューフォームで参照されている知見を確認することによろしいでしょうか。（指定等要請者に提出を依頼します）

伊吹専門委員：

静脈内投与の成績も併せて確認したいと思います。

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）（富澤宏樹，他：応用薬理，27：773，1984 を引用）

妊娠 14 日目、19 日目のラット（SD 系）母体に ^3H -calcitriol $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与した結果、胎仔中総放射能活性は以下のとおりであった。

妊娠 14 日目 216pg eq/g：母体血中濃度の 40%（4hr）

妊娠 19 日目 246pg eq/g：母体血中濃度の 41%（4hr）

分娩後 5 日目のラット（SD 系）に ^3H -calcitriol $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与し、乳汁中のカルシトリオールを測定した。

乳汁中の未変化体濃度は血中未変化体濃度に伴って上昇し、投与 2 時間後に最高値に達した。この時点での乳汁中未変化体濃度は、血中濃度の 13%（31pg eq/mL）であった。

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）（中山幸子他、薬理と治療 23, S-1503-S-1513, 1995 を引用）

妊娠ラットにおいて [1β - ^3H] カルシトリオール（ $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）単回静脈内投与後の放射能及び未変化体の胎児への移行は若干認められたが、その濃度は母獣血中濃度に比し非常に低く、血液胎盤関門による阻止が認められた。

授乳ラットにおいて [1β - ^3H] カルシトリオール（ $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）単回静脈内投与後の乳汁中放射能濃度は、投与後 8 時間で最高値に達し、血中濃度の 2.6 倍を示したが、投与後 72 時間では血中濃度と同じレベルにまで低下した。また、乳汁中未変化体濃度は、投与後 1 時間で最高値に達したが、血中濃度の 26%であり、その後血中濃度とほぼ比例して減少した。

1

2 (6) 体内動態のまとめ

3

事務局より：

追って作成いたします。

4

5

6

1 2. ヒトにおける知見

2

事務局より：

第12及び13回WGでのご議論等を踏まえ、次回以降、ご審議いただく予定です。

3

4 (1) 25(OH)D₃

5 (文案調整中)

6

7 (2) ビタミンD₃

8 (文案調整中)

9

10 (3) ヒトにおける知見のまとめ

11 (文案調整中)

12

13

14

1 3. 毒性

2 (1) 遺伝毒性

3 25(OH)D₃ を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 10 のとお
4 りである。

5

6 表 10 25(OH)D₃に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺 伝 子 突 然 変 異	復帰突然 変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、 <i>Escherichia</i> <i>coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活 性化の有無に かかわらず)	DSM 社内資料 (2013) (非公 表) 【67】 (参照 1) 【概要書】
	マウスリ ンフォー マ試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細 胞 (L5178Y)	最高用量 7.5 µg/mL (代謝活性 化なし) 25 µg/mL (代謝活性 化あり)	陰性 (代謝活 性化の有無に かかわらず)	DSM 社内資料 (2016) (非公 表) 【69】 (参照 1) 【概要書】
染 色 体 異 常	染色体異 常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球	最 高 用 量 57.1 µg/mL (代謝活性化 存在下 4 時間処理)、 32.7 µg/mL (代謝活 性化非存在下最長 46 時間処理)	陰性 (代謝活 性化の有無に かかわらず)	DSM 社内資料 (2004) (非公 表) 【68】 (参照 1) 【概要書】
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (Wistar、雄、 各群 5 匹) (骨髓細 胞)	10、25、50 mg/kg 体重 2 回経口投与 (24 時 間間隔)	陰性	DSM 社内資料 (2016) (非公 表) 【70】 (参照 1) 【概要書】

7

8 以上の結果から、本ワーキンググループとしては、25(OH)D₃ には生体に
9 にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

10

伊吹専門委員：

25(OH)D₃ の遺伝毒性に関する社内資料 【67】 ~ 【70】 の確認、ならびに pub
med での検索では該当論文は見つからなかったことより、評価書案記載の遺伝毒
性について特段問題となる遺伝毒性はないという記載案で問題ないかと考えま
す。

11

1 (2) 急性毒性

2 25(OH)D₃ を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 11 のとお
3 りである。

5 表 11 25(OH)D₃に関する急性毒性の試験成績

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参考文献
SD ラット (性別・匹数非公表)	> 320	DSM 社内資料 (1975) (非公表) 【60】 (参照 1) 【概要書】
Wistar ラット (性別・匹数非公表)	> 200	DSM 社内資料 (2004) (非公表) 【61】 (参照 1) 【概要書】

7 (3) 反復投与毒性

事務局より：

亜急性毒性試験の結果が①及び②のとおり提出されています。なお、慢性毒性試験については PubMed で検索した結果、情報が得られなかったとして提出されておりません。

9 ① ラット 90 日間反復経口投与及び 28 日間回復性試験 (DSM 社内資料 (2014) ;
10 GLP)

11 Wistar ラット (雌雄、各群 10 匹) に、25(OH)D₃ 製剤を表 12 のとおり投
12 与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。また、同系統
13 ラット (雌雄、各群 5 匹) に 25(OH)D₃ 製剤 0 又は 180 µg/kg 体重/日
14 (25(OH)D₃ として) を 90 日間混餌投与した後、基礎飼料のみ与えて 28 日間
15 飼育した回復性試験も実施されている。(非公表) 【62】

17 表 12 用量設定

製剤 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	0.5	1.5	4.5	13.4 注
活性本体 (25(OH)D ₃) (µg/kg 体重/日)	0	7	20	60	180

18 注：回復性試験においても適用された用量

20 試験期間中に、20 µg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹が 4 週目の採血時に、180
21 µg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹が 27 日目に死亡したが、いずれも被験物質投与
22 との関連性はないと判断された。また、一般状態観察、摂餌量、体重及び体重
23 増加量において被験物質投与に起因する影響はみられなかった。

24 血液学的検査において、180 µg/kg 体重/日以上投与群の雌でヘモグロビン
25 濃度が投与終了時に有意な低値を示した。

1 尿検査では投与終了時に以下の所見が認められた。

2 ・pH 低値、カルシウム排泄量増加：雌 7 µg/kg 体重/日以上、雄 20 µg/kg 体
3 重/日以上以上の投与群

4 ・ナトリウム排泄量減少：雄 60 µg/kg 体重/日以上以上の投与群

5 ・塩化物排泄量減少：雌 60 µg/kg 体重/日以上以上の投与群

6 ・カルシウム/クレアチニン比の高値：雌雄 7 µg/kg 体重/日以上以上の投与群

7 ただし、回復期間終了後は 180 µg/kg 体重/日投与群の雄の塩素濃度の高値傾
8 向（有意差なし）以外は対照群とほぼ同等の値に戻っていた。そのほか投与期
9 間中に有意な測定値の変動が見られたが、いずれも投与用量との関連がない、
10 あるいは動物の背景データ範囲内の変動であり、又は投与終了時には認められ
11 なかったことから投与との関連がない変化とされている。カルシウムの尿中排
12 泄量の増加は被験物質の生理的作用に対する自然適応性変化であり、後述の腎
13 臓の石灰沈着もこれに関連した現象と考えられるが、毒性的意義はないとして
14 いる。

15 病理組織学的検査の結果、腎臓において、20 µg/kg 体重/日以上以上の投与群の
16 雌雄で片側性にごく軽度から中等度の石灰沈着及び軽度の腎盂腎炎並びに 20
17 µg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌で軽度の尿路上皮の過形成が投与終了時に認め
18 られた。そのほか雌の卵巣の間質細胞の肥大（軽度）が 20 µg/kg 以上の投与
19 群に認められたが、回復期間終了後には回復していた。25(OH)D₃ の前駆体で
20 あるビタミン D₃ の毒性として腎臓の石灰沈着等が知られていることから、腎
21 臓の病理所見についてはさらにピアレビューを受け、所見の種類、発現部位、
22 範囲、程度について総合的に判断した結果、本試験で見られた石灰沈着はビタ
23 ミン D₃ の毒性所見とは合致しないとされ、病変の成因については、おそらく
24 は投与された製剤中の他の成分の影響であろうとされている。

25 試験実施者は、腎臓の石灰沈着については、上記の病理所見の精査結果に加
26 え、生化学的検査値に腎機能への影響を示唆するような異常が認められていな
27 いことから、腎機能障害を引き起こしておらず、製剤中の他の成分の吸湿性に
28 よる二次的作用と考えられ、毒性学的な意義はないと考察している。尿路上皮
29 の過形成については、石灰沈着による二次的作用としている。また、卵巣の間
30 質細胞の肥大について、その程度は軽く、回復期間終了時には完全に回復して
31 いたことから、毒性所見ではないとしている。

32 以上のことから、試験実施者は、雌雄共に被験物質投与に起因する毒性的影
33 響は認められていないとして、本試験における 25(OH)D₃ の NOAEL は 180
34 µg/kg 体重/日（被験物質製剤 13.5 mg/kg 体重/日）とし、NOEL は設定できな
35 いとしている。（非公表）【62】

36 本ワーキンググループは、腎臓の石灰沈着については、認められた所見がビ
37 タミン D₃ の毒性として懸念される所見とは程度、範囲、部位において一致し
38 ないこと、腎臓機能障害を示唆する検査値異常がないこと及び石灰沈着局所に

1 おいて細胞の傷害等の器質的な変化を伴わないことから、腎盂腎炎及び尿路上
2 皮の過形成については、石灰沈着による二次的作用であると考えられることか
3 ら、また、卵巣の間質細胞の肥大については、その程度は軽く、回復期間終了
4 時には完全に回復していたことから、いずれも 25(OH)D₃ の毒性所見ではない
5 と判断し、本試験における 25(OH)D₃ の NOAEL を本試験の最高用量である
6 180 µg/kg 体重/日と判断した。
7

事務局より：

腎臓の石灰沈着について、試験実施者は、生化学的検査値に腎機能への影響を示唆するような異常が認められていないことから、製剤中のほかの成分の吸湿性による二次的作用と考えられ、毒性学的な意義はないと考察していますが、当該所見を毒性所見と考えるかについてご確認ください。

また、腎盂腎炎、尿路上皮の過形成、カルシウムの尿中排泄増加等が認められていますが、適応性変化又は石灰沈着の二次的作用であり毒性学的意義はないとするべきか、ご確認ください。

なお、次の②ラット 6 か月間反復経口投与試験において、尿結石及び石灰沈着が認められているため、併せてご確認ください。

高須専門委員：

被験物質の 25(OH)D₃ はビタミン D 作用があることから、投与の結果として腎の石灰沈着が生じたと考えます。

一方、ラットは腎臓の石灰沈着が大変起きやすい動物であり、一般的に対照群でも見られる変化で腎臓では容易に石灰が沈着します。

有害影響の判断は、生理的な反応を逸脱しているかという点から細胞の障害などの器質的な変化が認められるかが重要であると考えます。

従って、器質的な障害を伴っていない腎の石灰化のみは有害影響とはしないと考えます。

梅村専門委員：

高須先生のご意見に全面的に賛同します。

事務局より：

ご意見を踏まえ、本 WG としては、認められた所見は、毒性所見ではないと判断し、最高用量を NOAEL とした旨を記載しました。

腎臓の石灰沈着、腎盂腎炎、尿路上皮の過形成、卵巣の間質細胞の肥大についての判断理由を補充しましたのでご確認ください。

高須専門委員：

石灰沈着を毒性所見としてとらないと考えます。参考資料 62 の試験では石灰は主に腎盂で認められております。

石灰の沈着部位という点でいうと、ラットは主に腎臓髓質で自然発生的に腎臓の石灰沈着がみられます。

高カルシウム血症では近位尿細管やその周囲間質に沈着し、沈着が高度になると腎組織にびまん性に沈着し壊死性の変化を伴うとされています。

また、参考資料 62 中でもビタミン D 過剰によりびまん性に沈着するとされています。

今回、石灰沈着は腎盂でのみ認められており、皮質やびまん性の沈着とは異なることからビタミン D 過剰症によるものではないと考えます。

また、腎臓の沈着の程度も比較的軽度であり、腎臓以外の組織の沈着もありません。

加えて、病理組織学的検査では壊死性の変化はみられておりませんし、血清検査においても腎障害を示唆する変化はでておりません。

したがって、この石灰沈着は被験物質の投与により生じたと考えますが、毒性所見ではないと考えます。

また、腎盂腎炎や尿路上皮の過形成、卵巣の変化は評価書案と同様に考えますので、評価書案の書きぶりによろしいかと思えます。

上記のように、ラットは主に腎臓髓質で自然発生的に腎臓の石灰沈着がみられますし、成書においてもそのように記載されています。

また、参考資料 62、p.641 においても「Mineralization in the renal pelvis, visualized as deposits in or on the pelvic epithelium, or in the pelvic space, occurs more frequently in rats than in any other laboratory animal species (Cousins and Geary, 1966)」を引用しています。

細胞レベルや腎臓の細かい部位に関することではございませんが、一般的にという観点ではラットでは腎臓の石灰沈着が起きやすいと思えます。

② ラット 6 か月間反復経口投与試験 (DSM 社内資料 (1972) ; FDA CDER (2016) にて引用)

SD ラット (雌雄、各群 15 匹) に 25(OH)D₃ を、表 13 のような投与群を設定して、6 か月間混餌投与する試験が実施されている。(非公表) 【63】

表 13 投与群の設定

用量設定 (µg/kg 体重/日)	0 (対照群)	12	40	120
-------------------	---------	----	----	-----

その結果、40 µg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で摂餌量が対照群と比較して減少した (有意差検定なし)。

1 投与の影響とされる病理組織所見は表 14 のとおりである。

2

3

表 14 投与の影響とされる病理組織所見

投与群 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	病理組織所見	
	雄	雌
120	腎盂尿結石 (4/15) 膀胱尿結石 (2/15)	腎臓石灰沈着増加 ^注 (12/15)
40	膀胱尿結石 (2/15)	所見なし

4

注：腎臓石灰沈着（雌）は、対象群 5/15 例、12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群 5/15 例、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群 6/15 例にもみられている。

5

6

7 そのほか、病理組織学的検査において、雌雄で涙腺唾液腺炎や気管炎が認め
8 られたが、いずれも対照群においても同様に発現していた。

9 なお、一般症状、体重、血液学的検査、眼検査、臓器重量において被験物質
10 投与に起因する影響は認められなかった。

11 試験実施者は、本試験では被験物質の毒性的影響はほとんどないが雌の腎臓
12 の石灰沈着及び雄の尿結石はビタミン D 作用による可能性があると考えしてい
13 る（参照 1）【概要書】。

14 FDA CDER（2016）は、高用量の投与群でみられた雌の腎臓の石灰沈着の
15 増加及び雄の尿結石を投与に起因した毒性としている本試験の結果を引用し、
16 薬理作用に関連する影響と評価している（参照 51）【追 1-a-⑧】。

17 本ワーキンググループとしては、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群において腎
18 臓の石灰沈着又は尿路結石が認められているものの、細胞の障害等の器質的な
19 変化を伴わない変化であり、上記①ラット 90 日間反復経口投与及び 28 日間回
20 復性試験（DSM 社内資料（2014））の結果も踏まえ、毒性所見ではないと判
21 断し、本試験における NOAEL は、最高用量である 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と判断
22 した。

事務局より：

雄の 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上で認められた尿結石及び雌で認められた腎臓石灰沈着については、薬理作用に関連するものとされていますが、毒性学的意義のある有害影響としてとるか否か、ご確認をお願いします。

高須専門委員：

病理組織学的検査に関しては資料中に個別の検査結果もあり全身の検査も行われているようです。

泌尿器においては石灰、結石以外の所見は認められておらず、障害性の変化も出ていないようなので、評価書案のような判断でよろしいかと考えます。

1
2 (4) 発がん性

3 以下の知見については、遺伝子改変動物を利用した試験であること及び経
4 口以外の投与方法による試験であることから、参考資料として記載した。

5
6 ① 参考資料 トランスジェニックマウス 26 週間発がん性試験（総説（評価書）
7 (FDA CDER (2016))、GLP)

8 rasH2 マウス (CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic@Jcl、雌雄、各群 25 匹) に
9 25(OH)D₃ を、表 15 のような投与群を設定して、26 週間皮下投与する試験が
10 実施されている。

11
12 表 15 試験群の設定

用量設定 (µg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	3	10	33
-------------------	-----------	---	----	----

13 注：対照群：生理食塩水投与群 そのほか媒体投与群も設けられている（媒体の成分非公表）

14
15 その結果、死亡率、一般状態、体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学的検
16 査において、被験物質の投与の影響は認められなかった。被験物質投与群（雄）
17 に、肉眼的検査における用量相関的な肺結節/腫瘍の発生頻度の増加傾向並び
18 に病理組織学的検査における用量相関的な気管支肺胞腺腫及び気管支肺胞腺
19 癌の発生頻度の増加傾向が認められた。気管支肺胞腺腫及び気管支肺胞腺癌は、
20 rasH2 マウスの雄で一般的に認められる腫瘍であり、また、これら肺の腫瘍性
21 病変の発生頻度は試験実施施設の背景データ及び他の文献値と同等であり、か
22 つ、いずれも対照群と比較して発生頻度に有意差はなかった。

23 これらの結果より、FDA CDER (2016) は、本試験条件下において、
24 25(OH)D₃ に発がん性は認められないとしている。（参照 51）【追 1-a-⑧】

25
事務局より：

この発がん性試験は、ヒト由来のプロト型がん遺伝子「c-Ha-ras」を導入した rasH2 マウスに皮下投与していますが、参考資料とすべきかご検討ください。

（栄養指針の第1章 第4 評価に際しての基本的な考え方に「7 現在、JECFA 等でほとんど利用されておらず、食品安全委員会においても一般的に利用されていない試験（遺伝子改変動物を利用した試験等）は、慎重な取扱いが必要である。」と記載されています。）

なお、雄の肺における病変の発生頻度は下表のとおりです。

	生理食塩水	媒体	陽性対照群	25(OH)D ₃			
				3 µg/kg 体重/日	10 µg/kg 体重/日	33 µg/kg 体重/日	
n	25	25	25	25	25	25	
肉眼的観察	nodule	1	1	7	2	3	2
	mass	0	0	1	0	0	2
病理組織学的観察	bronchioloalveolar adenoma	0	1	4 *	1	3	3
	bronchioloalveolar carcinoma	0	1	1	0	0	1
	bronchioloalveolar adenoma+carcinoma	0 §	2	5 *	1	3	4

* trend for dose groups versus vehicle per FDA statistical reviewer, p<0.05

§ trend for dose groups versus saline per FDA statistical reviewer, p<0.05

高須専門委員：

この試験は Tg マウスを使用しているため評価に用いるのは適当でないですが、試験自体は成立しているように思いますし、他に発がん性に関する情報が無いことを考えると、参考資料として載せることはよろしいかと思えます。

1

2 (5) 生殖発生毒性

3 ① ラット生殖毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975)); FDA CDER (2016) にて引用)

4 SD ラット (各群雄 10 匹、雌 20 匹) にコーン油に懸濁した 25(OH)D₃ を、
5 表 16 のような投与群を設定して、雄については交配前 60 日から交配期間終
6 了まで、雌については交配前 14 日から分娩まで、強制経口投与する生殖毒性
7 試験が実施されている。(非公表) 【65】

8

9 表 16 用量設定

用量設定 (µg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	12	40
-------------------	-----------	----	----

10 注：対照群には媒体 (コーン油) のみ投与

11

12 その結果、被験物質に起因する影響は認められなかったが、以下の所見が認
13 められた。12 µg/kg 体重/日投与群の雌雄の親動物で対照群と比べ体重が軽度
14 に低下したが有意差は認められなかった。12 µg/kg 体重/日投与群の雌親動物
15 1 例で死産 (死産児数 10 匹) が認められて平均死産児数が対照群と比べ高値
16 となったが、用量相関性が認められなかった。(非公表) 【65】

17 FDA CDER (2016) は、生殖能、妊娠及び出産に対する影響は認められ
18 なかったとしている。(参照 51) 【追 1-a-⑧】

1 本ワーキンググループは、親動物に対する一般毒性及び生殖毒性に係る
2 NOAEL を本試験の最高用量である 40 µg/kg 体重/日と判断した。

3
4 ② ラット発生毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975) ; FDA CDER (2016) にて引用)

5 妊娠 SD ラット (交尾確認日が妊娠 0 日 ; 雌、各群 12 匹) にコーン油に懸
6 濁した 25(OH)D₃ を、表 17 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日
7 まで 10 日間強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。(非公表) 【65】
8

9 表 17 用量設定

用量設定 (µg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	12	40
-------------------	-----------	----	----

10 注 : 対照群には媒体 (コーン油) のみ投与

11
12 その結果、親動物及び胎児の発生に被験物質による影響は認められなかった
13 が、以下の所見が認められた。

14 <母動物>

- 15 ・投与群の母動物の体重が対照群に比べて低かった。

16 <胚・胎児>

- 17 ・12 µg/kg 体重/日投与群の 1 腹での胎児数が 5 匹のみであったために当
18 該投与群の平均同腹児数が対照群に比べて低値であった。
- 19 ・40 µg/kg 体重/日投与群の胎児 1 匹に肋骨の骨格異常が認められた。
- 20 ・12 µg/kg 体重/日投与群の矮小な胎児 1 匹に頭蓋骨の未骨化及び第 5 中
21 手骨欠損が認められた。(非公表) 【65】

22 FDA CDER (2016) は、本試験結果及び下記③ラット発生毒性試験とと
23 もにラット発生毒性試験として総合的に評価して、催奇形性は認められないと
24 している。(参照 51) 【追 1-a-⑧】。

25 本ワーキンググループは、母動物に対する一般状態並びに生殖及び胎児の発
26 生に係る NOAEL は本試験の最高用量の 40 µg/kg 体重/日であり、催奇形性は
27 認められないと判断した。
28

29 ③ ラット発生毒性試験 (DSM 社社内資料 (1975) ; FDA CDER (2016) にて引用)

30 妊娠 SD ラット (交尾確認日が妊娠 0 日 ; 雌、各群 12 匹) にコーン油に懸
31 濁した 25(OH)D₃ を、表 18 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日
32 まで 10 日間強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。(非公表) 【65】
33

34 表 18 用量設定

用量設定 (µg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	60
-------------------	-----------	----

35 注 : 対照群には媒体 (コーン油) のみ投与
36

1 その結果、被験物質による影響は認められなかったが、以下の所見が認めら
2 れた。60 µg/kg 体重/日投与群において、同腹の胎児 3 匹に骨格異常が認めら
3 れたが、胎児所見（異常や変異）の発生頻度は低く、対照群と同程度であった。

4 （非公表）【65】

5 FDA CDER（2016）は、上記②ラット発生毒性試験とともにラット発生
6 毒性試験として総合的に評価して、投与群において母動物の体重増加抑制や胎
7 児の骨格異常が増加したが、催奇形性は認められないとしている（参照 51）

8 【追 1-a-⑧】。

9 本ワーキンググループは、本試験における胎児の発生に係る NOAEL は 60
10 µg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められないと判断した。

11
12 ④ ラット周産期及び授乳期投与試験（DSM 社社内資料（1975）；FDA CDER（2016）
13 にて引用）

14 SD ラット（雌、各群 20 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D₃ を、表 19 の
15 ような投与群を設定して、妊娠 15 日から児動物が離乳する 21 日齢までの周産
16 期及び授乳期に強制経口投与する試験が実施されている。（非公表）【65】

17
18 表 19 用量設定

用量設定（µg/kg 体重/日）	0（対照群） ^注	12	40	60
------------------	---------------------	----	----	----

19 注：対照群には媒体（コーン油）のみ投与

20
21 その結果、妊娠、出産、授乳及び児動物の生存に被験物質の影響は認められ
22 ず、投与群における各種測定値は対照群と同程度であった。（非公表）【65】

23 FDA CDER（2016）は、妊娠、出産、授乳及び児動物の生存に被験物質
24 の影響は見られなかったとしている。（参照 51）【追 1-a-⑧】

25 本ワーキンググループは、雌親動物に対する一般状態並びに生殖及び児動物
26 の発生並びに発育に係る NOAEL を本試験の最高用量である 60 µg/kg 体重/日
27 と判断した。

28
29 ⑤ ウサギ発生毒性試験（DSM 社社内資料（1975）；FDA CDER（2016）にて引用）

30 妊娠ダッチベルテッドウサギ（交配日が妊娠 0 日；雌、各群 15 又は 18 匹）
31 にコーン油に懸濁した 25(OH)D₃ を、表 20 のような投与群を設定して、妊娠
32 6 日から 18 日まで 13 日間強制経口投与する発生毒性試験が実施されている。

33 （非公表）【65】

34
35 表 20 用量設定

用量設定（µg/kg 体重/日）	0（対照群）	5	25	50
------------------	--------	---	----	----

1 その結果、5 µg/kg 体重/日投与群で異常は見られなかったが、25 µg/kg 体重
2 /日以上の投与群で、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加した。この結果か
3 ら、25(OH)D₃ は 25 µg/kg 体重/日以上用量でウサギの胎児に催奇形性を示
4 すとしている。(非公表)【65】

5 FDA CDER (2016) は、25 µg/kg 体重/日以上用量で骨格異常及び解剖学
6 的奇形が見られたとしている。(参照 51)【追 1-a-⑧】

7 指定等要請者は、ウサギはビタミン D に対して極めて感受性が高く、要求量
8 以上のカルシウムを吸収することから、本試験において認められた所見は、ウ
9 サギの特性に起因していると説明している。(参照 1、非公表)【概要書、66】

10 本ワーキンググループは、25 µg/kg 体重/日以上投与用量でウサギの胎児
11 に誘発された骨格奇形については、ウサギがビタミン D₃ に対する感受性が高
12 く、要求量以上のカルシウムを吸収して高カルシウム血症となる特性を有する
13 動物種であるためと考えるが、留意する必要があると考えた。

事務局より：

ウサギでは、25 µg/kg 体重/日以上投与群で骨格異常が認められています。
WGの判断についてご確認をお願いします。

14
15 (6) アレルゲン性

16 25(OH)D₃ を被験物質としたアレルゲン性に関する試験成績は提出されて
17 いない。

18
19 (7) 毒性のまとめ

20
事務局より：

追って作成します。

21
22

1 III. 一日摂取量の推計等

2

[第 10 回 WG で確認された論点]

- (1) 指定等要請者による 25(OH)D の摂取量の推計手法（設定した食品群、25(OH)D の報告値（最大値）の利用）に基づき評価は可能か。
特に、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品（以下「カプセル等」という。）を 1 日 1 錠（要請者は 200 mg と仮定）摂取することで 25(OH)D₃ を 10 μg/日摂取するという指定等要請者の推計は、カプセル等の摂取量を 200 mg/日以下に管理できる場合に限って妥当と考えられる。ULadd 等と摂取量の比較の参考として、WG で摂取量推計を実施するために、1 日あたりのカプセル・錠剤等の摂取量の目安（1 日 1 錠という目安が表示されていた場合に誤ってどの程度摂取しうるか）を仮定することはできるか。
- (2) 概要書では国民平均（1 歳以上）の食品群別摂取量を基に推計しているが、小児（1～6 歳）等の年代別の推計についても考慮する必要があるのではないか。
- (3) 日光ばく露によるビタミン D₃ の体内での合成量についても推計が必要ではないか。その際、季節や緯度、日照度による変動の幅についても、確認することが必要ではないか。

3

事務局より：

- (1) 一日摂取量の推計については、栄養成分関連添加物に関する食品健康栄養評価指針に沿って、
 1. 使用対象食品の喫食量に栄養成分関連添加物の使用量を乗じて求める摂取量
 2. バックグラウンドとして食品等から摂取する量の順で記載し、さらに
 3. 日光ばく露による体内での合成量を記載しています。
- (2) なお、乳児・小児等の特定の集団に関する摂取量推計は、ヒト知見で提出された資料の範囲等も踏まえ、乳児等に対しても食品健康影響評価が可能か否かの検討も含め、必要に応じて検討したいと考えております。

石見専門委員：

3-17 歳の未成年者の中には、ビタミン D を含む食品やサプリメントを摂取しているケースがあります。このような場合は、主として親が子供にビタミン D を含む食品を摂取させています。小児のビタミン D 過剰摂取について検討する必要があると考えます。

瀧本専門委員：

小児については、石見先生のコメントに同意です。また、授乳婦が摂取した場合に母乳に分泌されるとの報告もあるので、母乳栄養児についても検討してはいたかがでしょうか

石見専門委員：

乳児は1歳未満であり、瀧本先生がご指摘のように母乳からの摂取が問題となりますが、小児は親がサプリメントとして与える実態が明らかになっており、両者は別途評価する必要があると考えますので、表記としては、「乳児等」から「乳児・小児等」としたほうが良いと考えます。

事務局より：

ご意見を踏まえ、上記（2）中、「乳児等」は「乳児・小児等」に修正しました。

1

2 1. 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D₃ の摂取量

3 (1) 通常の食品形態の食品からの摂取量

4 指定等要請者は、通常の食品形態の食品からの添加物由来の 25(OH)D₃ の一
5 日摂取量を以下のように推計している。（参照1）【概要書】

6 本品目はビタミン D₃ の代替使用を見込んでいる。現在市場にあるビタミン
7 D 強化食品を調査し、25(OH)D₃ による強化が考えにくい生鮮食品を除いた、
8 使用基準案に設定したサプリメント以外の食品に添加されると仮定した。平成
9 28年国民健康・栄養調査における当該食品類の食品群別摂取量の総和は647.2g
10 （約650g）であり、これに使用基準案の上限値（1kgにつき10μg）を乗じ、
11 指定後の添加物由来の 25(OH)D₃ の一日摂取量を国民全体（1歳以上）につい
12 て、6.5 μg/人/日と推計した。（参照68、1）【59】【概要書】

13

14 本ワーキンググループとしては、表 21 のとおり、令和元年国民健康・栄養
15 調査における当該食品類の食品群別摂取量に使用基準案の上限値（1kgにつき
16 10 μg）を乗じ、添加物由来の 25(OH)D₃ の一日摂取量を国民全体（1歳以上）
17 について、6.50 μg/人/日と推計した。（参照69）【s31】

18

1 表 21 使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D₃ の推定一日摂取量（カプセル・
2 錠剤等通常の食品形態でない食品を除く）

食品群			食品の平均摂取量 (g)	25(OH)D ₃ の規 格基準案の上限 値 (µg/kg)	25(OH)D ₃ の推定一日 摂取量 (µg/人/日)
			国民平均 (1歳以上)		国民平均 (1歳以上)
穀類	小麦・加 工品	その他の小 麦加工品	5.7	10	0.057
	その他の穀物・加工品		9.9	10	0.099
野菜類	野菜ジュース		12.4	10	0.124
果実類	ジャム		1.3	10	0.013
	果汁・果汁飲料		8.7	10	0.087
魚介類	魚介加工 品	魚肉ハム・ ソーセージ	0.8	10	0.008
肉類	畜肉	ハム・ソー セージ類	13.4	10	0.134
乳類	牛乳・ 乳製品	チーズ	3.9	10	0.039
		発酵乳・乳 酸菌飲料	36.8	10	0.368
		その他の乳 製品	8.8	10	0.088
油脂類			11.2	10	0.112
菓子類			25.7	10	0.257
嗜好飲 料類	その他の嗜好飲料		511.8	10	5.118
合計			650.4		6.504

3

事務局より：

指定等要請者の推計の方法に基づき、最新の国民健康・栄養調査報告（令和元年）の食品群別食品摂取量のデータを用いて推計しています。この推計が妥当か、ご確認をお願いします。

柴田専門委員：

妥当である。

石見専門委員：

特段の問題はないと考えます。

4

5 (2) カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品からの摂取量

6 指定等要請者は、通常の食品形態の食品からの添加物由来の 25(OH)D₃ の一

1 日摂取量を以下のように推計している。
2 現在一日に摂取する重量が約 100～300 mg 程度であるビタミン D を配合し
3 たサプリメントが流通している（参照70）【78】。指定後はビタミン D から
4 25(OH)D₃ への代替が想定されるため、使用基準案の上限値（1 kg につき 50
5 mg）まで 25(OH)D₃ を使用したサプリメントを、一日 200 mg 摂取した場合を
6 想定し、一日摂取量は 10 µg/人/日と推計した。（参照 1）【概要書】
7

事務局より：

本ワーキンググループとしての考えを記載するに当たって、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品（サプリメント）からの摂取量について、指定等要請者は、「一日 200 mg 摂取した場合を想定し」、使用基準案の上限値を乗じて一日摂取量は 10 µg/人/日と推計していますが、この推計は妥当でしょうか。

あるいは、現在、ビタミン D のサプリメントとして流通しているものの重量を参考に、300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定した推計が妥当でしょうか。（この場合、300 mg に使用基準案の上限値を乗じると、一日摂取量は 15 µg/人/日と推計されます。）

柴田専門委員：

2 例あるビタミン D サプリメントを両方とも 200 mg の錠剤にするという条件では妥当である。

申請者は 200mg の錠剤にするといっているのです、それで計算すればよいと思いました。

石見専門委員：

安全性を評価する場合は、ワーストケースを想定する必要があると考えます。この場合は、300 mg を摂取することを想定するのが適切ではないでしょうか。

瀧本専門委員

石見先生のコメントに同意です

石見専門委員：

特保の錠剤・カプセル型の食品については、5 倍量の過剰摂取が想定されるとして、過剰摂取試験が実施されています。また、一般食品では 3 倍量の過剰摂取試験を実施しています。

事務局より：

使用基準案では、25(OH)D₃ の使用量は、サプリメント 1 kg 当たり 50mg 以下

でなければならない、との旨が規定されていますが、サプリメントの摂取量の上限の定めはございません。

また、添加物として指定された場合、その使用は、指定等要請者のみに限定されるものではございません。

柴田専門委員：

他の会社のことまで考えていませんでした。すると、案の方がいいですね。

石見専門委員：

申請者の回答書（参考資料1）で、25(OH)D はオーストラリアでは **Complementary Medicine** として、医薬品または医薬部外品としての製造管理、品質管理がなされているとされています。現時点ではこれらの原料登録を申請したところであり、製品の販売及び使用実態はないとのこと。このようにオーストラリアでの実態は、日本での食品添加物としての取り扱いとは異なっていることに留意する必要があります。日本の制度で栄養機能食品（ビタミンD）の場合は、上限量が $5 \mu\text{g}$ と規定されていますが、単なる健康食品として販売する場合には摂取量に関する規定はありません。

1

2 バックグラウンドとして食品等から摂取する量

(1) 25(OH)D₃

4 指定等要請者は、食品中からの 25(OH)D₃ の一日摂取量を以下のように推計
5 している。（参照1）【概要書】

6 25(OH)D₃は、魚類、肉類及び卵類等に含まれていることが知られているが、
7 日本における食品中の含量を示した報告は少なく、日本食品標準成分表でビタ
8 ミンD代謝物の情報が記載されているのは卵類（全卵・卵黄）と乳類（牛乳・
9 人乳）のみである。（参照71、72）【54、72】

10 このため、国外の報告であるが、Schmid ら（2013）及び Dunlop ら（2017）
11 が報告している食品中の 25(OH)D₃ の含量の最大値に、平成 28 年国民健康・
12 栄養調査報告から得られる食品群別摂取量の平均値を乗じて、その一日摂取量
13 を国民全体（1 歳以上）について、 $1.17 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と推計した。（参照73、74）
14 【71、73】

15

16 本ワーキンググループとしては、表 22 のとおり、Schmid ら（2013）及び
17 Dunlop ら（2017）が報告している食品中の 25(OH)D₃ の含量の最大値に、令
18 和元年国民健康・栄養調査から得られる食品群別摂取量の平均値を乗じて、そ
19 の一日摂取量を国民全体（1 歳以上）について、 $1.25 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と推計した。
20 （参照 69）【s31】

1

2 表 22 各食品群における 25(OH)D₃ の含量及び推定一日摂取量^{注1}

食品群		25(OH)D ₃ 含量 (µg/kg)			④ 食品群別 食品 摂取量 (g/人/ 日)	食品群別 25(OH)D ₃ 摂取量 (µg/人/日) (③×④÷1000)	
		① Schmid ら (2013) 参照○ 【71】	② Dunlop ら (2017) 参 照○【73】 <small>注7</small>	③ ①と②の 最大値			
魚 介 類	生魚介類	ND~2.5	3.0~7.0	7.0	37.4	0.26	
	魚介加工品	1.1	—	1.1	26.6	0.029	
肉 類	畜肉	牛肉	0.2~5.8	—	5.8	15.2	0.088
		豚肉	0.6~1.4 ^{注2}	—	1.4	40.5	0.057
		ハム、ソー セージ類				13.4	0.019
		その他の畜 肉 (ラム肉) ^{注3}	5.7~12	—	12	0.2	0.0024
	鳥肉	鶏肉	2.0~2.5 ^{注4}	—	2.5	32.2	0.081
		その他の鳥 肉				0.1	0.00025
	肉類 (内臓)	0.8~23.3	—	23.3	1.3	0.030	
その他の肉類	5.7~12 ^{注3}	—	12.0	0.1	0.0012		
卵類		3.8	1~15	15	40.4	0.61	
乳 類	牛	牛乳	0.041~0.36 ^{注5}	—	0.36	81.6	0.029
		乳・	チーズ	0.5	—	0.5	3.9
	乳製 品	発酵乳・乳	0.27~0.90	—	0.90	36.8	0.033
		酸菌飲料	(クリーム) ^{注6}				
		その他の乳 製品				8.8	0.0079
油脂類	バター	0.50~0.96	—	0.96	1.1	0.0011	
合計						1.248	

3 ND：検出されず。

4 注1) — 情報なし。

5 注2) 文献中には 69.3 µg/kg の値があったが、他との差が大きいため指定等要請者は除外。また、「ハム、ソーセージ類」に対応するデータがないことから、指定等要請者は豚肉の値を用いている。

6 注3) 食品群に対応するデータがないことから、指定等要請者はラム肉の値を用いている。

7 注4) 食品群に対応するデータがないことから、指定等要請者は鶏肉の値を用いている。

8 注5) 0.042~0.37 µg/L を、100 mL=103.2 g (日本食品成分表七訂 (2015)) を用いて換算。

9 注6) 食品群に対応するデータがないことから、指定等要請者はクリーム値を用いている。

10 注7) 原著では µg/100g の単位で記載

11

12

事務局より：

指定等要請者の推計の方法に基づき、最新の国民健康・栄養調査報告の食品群別食品摂取量のデータを用いて推計しています。この推計が妥当か、ご確認をお願いいたします。

柴田専門委員：

妥当である。

石見専門委員

特に問題ないと考えます

瀧本専門委員

問題ございません。

1

2 (2) ビタミンD

3 令和元年国民健康・栄養調査報告（厚生労働省）によれば、日本人のビタミン
4 D の一日摂取量は国民平均（1歳以上）で平均 6.9 µg/人/日、標準偏差 8.6
5 µg/人/日、中央値 3.4 µg/人/日である。（参照 69）【s31】

6 また、「日本人の食事摂取基準（2020年版）」策定検討会報告書によれば、
7 健康成人（男女各 121名）を対象に、全国4地域において4季節4日間（合計
8 16日間）にわたって半秤量式食事記録が取られた調査の結果、ビタミンDの
9 摂取量の中央値は、30～49歳男性（54名）、51～81歳男性（67名）、30～
10 49歳女性（58名）及び50～63歳女性（63名）において、7.2、11.2、5.9及
11 び8.9 µg/日であった。同報告書では、国民・健康栄養調査で報告された中央値
12 は、これよりかなり小さいがその理由については、調査日数の違いに加えて、
13 季節や調査方法の違いが考えられるが詳細は明らかでないとした上で、全国4
14 地域における調査結果データの中央値の単純平均値 8.3 µg/日を丸めて 8.5 µg/
15 日を目安量としている。（参照75）【s29】

16 栗原ら（2018）によれば、熊本県玉名市（北緯 32° 55'）の病院職員の 23
17 ～58歳の男女 40名及び長野県東御市（北緯 36° 20'）の介護施設職員を対
18 象に、簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ）を用いた食事調査を行った結果、
19 103名全体の中央値は、12.2（第1四分位数:7.9、第3四分位数:17.5）µg/日で
20 あった。（参照76）【追 5-b】

21 西脇ら（2018）によれば、北海道積丹町在住・在勤の 20～60歳の健康な男
22 女 59名を対象に、自記式食事歴法質問票（Diet History Questionnaire：DHQ）
23 を用いた1か月間の食事調査（調査期間 8月～9月）を行った結果、ビタミン
24 Dの摂取量（粗値）の平均値は男性で 5.5 µg/日、女性で 5.3 µg/日であった。
25 （参照77）【追 5-c】

1 指定等要請者は、調査毎に調査期間や対象年齢、統計方法にバラつきがある
2 が、これらの結果から、成人におけるビタミンDの摂取量の平均値が10 µg/日
3 を超える可能性は低いと考察している。

4
5 本ワーキンググループとしては、報告された摂取量のうち中央値としては、
6 栗原ら（2018）の12.2 µg/日が最大ではあるものの、ビタミンDの摂取量は、
7 調査期間等により誤差が生じやすいと考えられることから、1年にわたり各季
8 節4日間ずつの食事を秤量式食事記録法の結果に基づき、その結果の中央値の
9 うち最大である11.2 µg/日をビタミンDの摂取量と推定した。

10 事務局より：

調査対象は男女各121名ですが、全国4地域において4季節にわたり、各4日間の合計16日間に及ぶ調査結果を引用し、また、同調査結果のうち、摂取量の最大値として、51～81歳男性（67名）の11.2 µg/日を記載した案としています。ご確認をお願いします。

柴田専門委員：

妥当である。

石見専門委員：

妥当であると考えます

瀧本専門委員：

問題ございません。

11 12 13 3. 日光ばく露による体内での合成量

14 指定等要請者は、日本における日光ばく露によるビタミンD₃の体内での合
15 成量は、変動幅が大きい、とりうる最大値を推計するため、皮膚で生合成さ
16 れるビタミンD₃量が測定された7月の神戸市の報告（600 cm²の皮膚²⁰で17.9
17 µg/日）に対して、神戸市の紫外線量と国内で紫外線量の高い那覇市（7月の紫
18 外線量が最も高い）の紫外線量の比（約1.2倍）を用いて約21.5 µg/日と推計
19 している。（参照78）【補足資料（1）-2】

20 本ワーキンググループとしては、日本における日光ばく露によるビタミン
21 D₃の体内での合成量は、最大21.5 µg/人/日と推計した。

²⁰ 顔面及び両手の甲の面積に相当

1

事務局より：

第10回WGにおいて、我が国における日光ばく露により生成するビタミンD₃の最大値を推計する必要があるとされました。下記により提出された補足資料（令和2年3月9日付け（参照78）【補足資料（1）-2】）に基づき、文案を作成しています。

依頼事項 日本における日光ばく露によるビタミンD₃の体内での合成量の範囲を考察し、とりうる最大値について推計すること。

石見専門委員：

日光ばく露量も考慮する必要があると考えます。日本人の食事摂取基準のビタミンDの章に日光ばく露によるビタミンD産生量に関する記載があります。

瀧本専門委員：

石見先生のコメントに同意です

2

3

4. 一日摂取量の推計等のまとめ

4

事務局より：

(1) ビタミンD₃摂取量は25(OH)D₃摂取量へ変換して、25(OH)D₃摂取量と合計して考えることは可能でしょうか。

ビタミンDの摂取量を25(OH)D₃の摂取量相当量に変換するためにはどのような変換係数を用いることが適切でしょうか。

$$(\text{25(OH)D}_3 \text{ の摂取量相当量}) = (\text{ビタミンD 摂取量}) \times (\text{変換係数 A})$$

(2) 補足資料（令和2年6月25日付け）によると、指定等要請者は、ビタミンD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60μg/日以下の場合には約3倍であるとしていることから、上式中、変換係数は1/3とし、下表の(C)列のとおり25(OH)D₃相当量を推定しています。

計算式及び変換係数についてご確認をお願いします。

なお、変換係数を確認いただきましたら、「摂取又は体内で合成されたビタミンDに係る25(OH)D₃としての相当量」として項を設けて当該相当量について記載してはどうかと考えております。

柴田専門委員：

(1) について 妥当である。

(2) について 1/3 で計算しているのが妥当である.

(2) なお書きの段落について 同意です.

松井専門委員 :

Quesada-Gomez ら【追2 1-⑤】の見解では係数はビタミン D 栄養状態によって変化しています。そこでコメントをしています。

25(OH)D₃ の有害影響試験が多数あればよいのですが、少ないまたはないならば、ビタミン D₃ による有害影響をもとに検討する可能性があります。

その場合は、25(OH)D 濃度の上昇を基に 25(OH)D₃ 摂取量をビタミン D₃ 摂取量に変換して検討することになると思います。

瀧本専門委員 :

松井先生のコメントにもあります通り 25(OH)D₃ 相当量の一日推計だけではなく、ビタミン D としての推計もあった方が食事摂取基準との比較もできて良いのではないかと思いました。

25(OH)D₃ 相当量の推計方法は本内容で結構です。

石見専門委員 :

ヒトを対象としたビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の介入試験における血中 25(OH)D 濃度の結果からは、換算係数は約 3 となりますが、吸収機構の違いや摂取側の栄養状態等による栄養及び毒性の観点から、ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係 (活性が同等となる量の関係等について) は明確にはなっていないのではないのでしょうか。

1
2

	25(OH)D ₃ 推計一日摂取量 (A)	ビタミン D 推計一日摂取 量 (B)	(B) の 25(OH)D ₃ 相 当量 (仮に変換係数を 1/3 とした場合) (C)
本品目由来 (栄養強化)	カプセル・錠剤等通常の 食品形態でない食品以外 6.50 µg/人/日 カプセル・錠剤等通常の 食品形態でない食品 10 µg/人/日		
バックグラウンド としての食事由来	1.25 µg/人/日	11.2 µg/人/日	3.73 µg/人/日
日光ばく露による 体内での生成由来		21.5 µg/人/日	7.17 µg/人/日
合計	17.75 µg/人/日	32.7 µg/人/日	10.90 µg/人/日

1

事務局より：

一日摂取量の推計等のまとめの文案は、追って作成いたします。

2

1 IV. 食品健康影響評価

2

事務局より：
追って作成します。

3

4

5

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等

2

事務局より：
追って作成いたします。

3

4

5 <別紙 2 : ビタミン D の耐容上限量>

6

7 表 ビタミン D の耐容上限量 (UL) (µg/日)

	食事摂取基準 (2020 年版) (案) 注	米国 IOM (2011)	欧州 EFSA(2017)・ EFSA(2018)	豪州 NZ NHMRC・ MoC(2006)
0～5 (月)	25	25	25	25
6～11 (月)		38	35	
1～2 (歳)	20	63	50	80
3 (歳)	30			
4～5 (歳)		75		
6～8 (歳)	40			
9 (歳)		100		
10 (歳)	60			
11 (歳)			100	
12～14 (歳)	80			
15～17 (歳)	90			
18 以上 (歳)	100			
妊婦	100	100	100	80
授乳婦	100	100	100	80

8 注) 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
9 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照を心がけるとと
10 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。

11

12 (参照 28、31、33、36)

1 <参照>

- 1 【概要書】 DSM 株式会社：25-ヒドロキシカルシフェロール概要書，2019（平成31）年2月15日
- 2 【9】 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和二十八年法律第三十五号）第三条第一項の規定に基づき、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令，平成28年農林水産省令第15号，平成28年3月23日
- 3 【19】 Calcifediol. the United States Pharmacopeial Convention: The United States Pharmacopeia 41, Official Monographs, 2018; 616
- 4 【38】 Calcifediol. U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information: PubChem
Available online at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6441383>, 2018年7月アクセス
- 5 【15】 Calcifediol. Council of Europe: European Pharmacopoeia 9.0 Volume I, 2017; 1901-1902
- 6 【41】 DSM 社社内資料: 25-ヒドロキシコレカルシフェロール製造用原体 安定性資料, 2007（非公表）
- 7 【42】 DSM 社社内資料: ヨーグルト中の25-ヒドロキシコレカルシフェロールの安定性試験計画書, ヨーグルト中の25(OH)D₃の安定性試験報告書, 2016年、（非公表）
- 8 【1】 日本ビタミン学会：ビタミンD. ビタミンの事典，朝倉書店，1996; 68-90
- 9 【10】 日本ビタミン学会: ビタミンD. ビタミン学, 1980; 99-109
- 10 【39】 DSM 社社内資料: 25-ヒドロキシコレカルシフェロール製造方法（非公表）
- 11 【4】 エルゴカルシフェロール，コレカルシフェロール. 厚生労働省，消費者庁: 第9版食品添加物公定書2018；460-461，609
- 12 【12】 Codex Alimentarius: GSFA Online, Food Additive Index (updated up to the 40th Session of the Codex Alimentarius Commission (2017). Available online at: <http://www.fao.org/gsfaonline/additives/index.html>, 2018年1月アクセス
- 13 【13】 Codex Alimentarius: GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES (CODEX STAN 192-1995) (Revision 2017), 2017; 1-9
- 14 【17】 Food and Drug Administration: Food Additive Status List, 2018. A available online at: <https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm091048.htm>, 2018年2月アクセス
- 15 【20】 Electronic Code of Federal Regulations, Title 21, §184.1950. Vitamin in D., §172.379. Vitamin D 2., §172.380. Vitamin D 3. Available online at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>, 2018年1月アクセス
- 16 【16】 Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Official Journal of the European Union, 2008; L354/16-33
- 17 【22】 Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 8 Food additive names and code numbers (for statement of ingredients). As at 13 April 2017
- 18 【23】 Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 17 Vitamins

-
- and minerals. As at 13 April 2017
- ¹⁹ 【25】 Australia New Zealand Food Standards Code, Standard 1.3.2 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017
- ²⁰ 【追 1-a-③】 RAYALDEE PRESCRIBING INFORMATION, OPKO Ireland Global Holdings Ltd 2016.
- ²¹ 【追 1-a-④】 FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) SUMMARY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016. Available online at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208010Orig1_toc.cfm
- ²² 【追 1-b】 Health Canada, PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION: RAYALDEE, 2018. Available online at: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?jsessionid=15155B6D4E49A07BEE45532BCADE2096>
- ²³ 【追 1-c】 技術データシート (DSM 社邦訳) Hydroferol 0.266mg Cápsulas Blandas, Ficha Técnica, 2015
- ²⁴ 【追 1-e】 技術データシート (DSM 社邦訳) Hydroferol 0.1mg/ml goats orales en solución, Ficha Técnica, 2015
- ²⁵ 【18】 Food and Drug Administration: 21 CFR Part 584. Food Substances Affirmed as Generally Recognized as Safe in Feed and Drinking Water of Animals: 25-Hydroxyvitamin D₃. Federal Register 2007; 72 (51): 12560-12564
- ²⁶ 【14】 Commission Regulation (EC) No 887/2009 of 25 September 2009, concerning the authorisation of a stabilised form of 25-hydroxycholecalciferol as a feed additive for chickens for fattening, turkeys for fattening, other poultry and pigs. Official Journal of the European Union, 2009; L254/68-70
- ²⁷ 【24】 Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, Australian Government: Animal feed products. Available online at: <https://apvma.gov.au/node/10631>, 2018 年 2 月アクセス
- ²⁸ 【s29】 「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020 年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書，令和元年 12 月
- ²⁹ 【27】 DSM 社: 25(OH)D₃ 安全性評価結果検索結果 (JECFA) , 2018. Available online at: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx>, 2018 年 2 月アクセス
- ³⁰ 【28】 DSM 社: ビタミン D₂、ビタミン D₃, 安全性評価結果検索結果 (JECFA) , 2018. Available online at: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx>, 2018 年 2 月アクセス
- ³¹ 【31】 Institute of Medicine of the National Academies: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, The National Academies Press, 2011; 1-14, 75-124, 345-405, 424-455, 539-548
- ³² 【30】 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal, 2012;10(7); 2813. 1-45
- ³³ 【追 5-g】 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. EFSA Journal, 2018; 16(8); 5365. 1-118
- ³⁴ 【36】 Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 1-26, 27-32, 136-144, 335-342

-
- 35 【32】 DSM 社: 25(OH)D₃ 安全性評価結果検索結果 (FSANZ) , 2018. Available online at: <http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/completedapplication5509.aspx>, 2018 年 1 月アクセス
- 36 【33】 VITAMIN D, Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC): Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes, 2005: 127-138
- 37 【追 1-a】 FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) APPROVAL LETTER (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- 38 【26】 食品安全委員会: 食品健康影響評価の結果の通知について (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 年 7 月)) (平成 26 年 7 月 8 日府食第 520 号)
- 39 【47】 EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request from the Commission on the evaluation of safety and efficacy of “Hy•D” (calcifediol), based on 25-hydroxycholecalciferol/25-hydroxy-pre-cholecalciferol, as feed additive in accordance with Council Directive 70/524/EEC. The EFSA Journal, 2005; 224; 1-35
- 40 【29】 EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed: Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from European Commission on the safety and efficacy of 25-hydroxycholecalciferol as feed additive for poultry and pigs. The EFSA Journal, 2009; 969, 1-32
- 41 【厚生労働省提出資料】 厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課, 「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の使用基準(案)の修正について(令和 3 年 4 月 2 日)
- 42 【49】 Haddad JG Jr., Rojanasathit S: Acute administration of 25-Hydroxycholecalciferol in man. JCE & M, 1976; 42(2): 284-290
- 43 【s12】 Compston JE, Merrett AL, Hammett FG, Magill P: Comparison of the appearance of radiolabelled vitamin D₃ and 25-hydroxy-vitamin D₃ in the chylomicron fraction of plasma after oral administration in man. Clin Sci 1981; 60: 241-243.
- 44 【追 3-e】 Russo S, Carlucci L, Cipriani C, Ragno A, Piemonte S, Fiacco RD, Pepe J, Fassino V, Arima S, Romagnoli E, Minisola S: Metabolic Changes Following 500 ug Monthly Administration of Calcidiol: A Study in Normal Females. Calcif Tissue Int, 2011; 89: 252-7
- 45 【50】 Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, Henschkowski J and Bischoff-Ferrari HA: Pharmacokinetics of oral vitamin D₃ and calcifediol. Bone 2014; 59: 14-19
- 46 【追 2-a】 Petkovich M, Melnick J, White J, Tabash S, Strugnell S, Bishop CW: Modified-release oral calcifediol corrects vitamin D insufficiency with minimal CYP24A1 upregulation. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015; 148: 283-9
- 47 【追 3-d】 DSM 社社内資料: Leatherhead Final Study Report: Response of serum 25-hydroxyvitamin D to different doses of Calcifediol 0.25 SD/S compared to vitamin D₃ supplementation: A randomized, controlled, double

-
- blind, long term pharmacokinetic study. (2016) (非公表)
- 48 【s19】食品添加物公定書解説書 第 8 版、谷村顕雄及び棚元憲一、廣川書店、2007
- 49 【s18】ビタミン総合事典、日本ビタミン学会、朝倉書店、2011
- 50 【s16】EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* 2016;14(10):4547, 145 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4547
- 51 【追 1-a-⑧】FDA CDER: PHARMACOLOGY REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- 52 【追 1-a-⑩】FDA CDER: CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016.
- 53 【51】Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras H TM, Wittwer-Schegg J, Swinkels L, Huijs T, Hewison M and Adams JS: Effects of cholecalciferol vs. calcifediol on total and free 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(4), 1133-40
- 54 【s24】Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Suhubert KE and et al.: Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.*, 2011; 94; 95-103.
- 55 【s23】Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM and Jorde R: Vitamin D₃ increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D₃. *European Journal of Endocrinology.* 2015; 172; 235-241.
- 56 【48】Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 83(suppl); 582S-586S
- 57 【62】DSM 社社内資料: 90-day oral toxicity study with DSM047117 by dietary administration in the rat followed by a 28-day recovery period, 2014 年 12 月 (非公表)
- 58 【追 3-c】DSM 社社内資料: The Comparative Metabolism of [14C]-Calcifediol and [14C]-Cholecalciferol Following Multiple Oral Administration in the Intact Male Han Wistar Rat. (2017) (非公表)
- 59 【s21】EMA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998
- 60 【追 3-f】Jones G, David E, Kaufmann M: 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*, 2012; 523: 9-18
- 61 【追 3-g-3】Sawada N, Sakaki T, Kitanaka S, Takeyama K, Kato S and Inouye K: Enzymatic properties of human 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase. *Eur. J. Biochem*, 1999; 265: 950-6
- 62 【追 3-g-4】Sakaki T, Sawada N, Komai K, Shiozawa S, Yamada S, Yamamoto K, Ohyama Y and Inouye K: Dual metabolic pathway of 25-hydroxyvitamin D₃ catalyzed by human CYP24. *Eur. J. Biochem*, 2000; 267: 6158-65
- 63 【追 3-g-2】Sawada N, Sakaki T, Ohta M and Inouye K: Metabolism of Vitamin D₃ by Human CYP27A1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 273: 977-84

-
- 64 【追 3-g-1】 Shinkyo R, Sakaki T, Kamakura M, Ohta M, Inouye K: Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004; 324: 451-7
- 65 【追 3-b】 DSM 社社内資料: The Comparative Metabolism of [14C]-Calcifediol and [14C]-Cholecalciferol Following Single Oral Administration in the Bile Duct Cannulated Male Han Wistar Rat. (2017) (非公表)
- 66 【追 3-g-6】 Rowling MJ, Gliniak C, Welsh J and Fleet JC: High Dietary itamin D Prevents Hypocalcemia and Osteomalacia in CYP27B1 Knockout Mice. *J Nutr*, 2007; 137: 2608-15
- 67 【追 3-g-5】 Munetsuna E, Kawanami R, Nishikawa M, Ikeda S, Nakabayashi S, Yasuda K, Ohta M, Kamakura M, Ikushiro S, Sakaki T: Anti-proliferative activity of 25-hydroxyvitamin D3 in human prostate cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2014; 382: 960-70
- 68 【59】 厚生労働省, 平成 28 年国民健康・栄養調査報告 (抜粋) 栄養素等摂取状況調査結果 食品群別摂取量 統計表, 2016; 57-9, 68-71, 86-9, Available online at: https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html, 2018 年 2 月アクセス
- 69 【s31】 厚生労働省, 令和元年国民健康・栄養調査報告
- 70 【78】 ビタミン D 配合サプリメント製品例, 2018 年 10 月
- 71 【54】 Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M and Hill TR: Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1350-1356
- 72 【72】 文部科学省: 日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂), 卵類、乳類[Accessed on] Available online at: http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365297.htm
- 73 【71】 Schmid A, Walther B: Natural vitamin D content in animal products. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* 2013; 4:453-462
- 74 【73】 Dunlop E, Cunningham J, Sherriff JL, Lucas RM, Greenfield H, Arcot J, Strobel N and Black LJ: Vitamin D3 and 25-Hydroxyvitamin D3 content of retail white fish and eggs in Australia. *Nutrients* 2017; 9: 647 [15pp]
- 75 【追5-a】 厚生労働省, 第 6 回「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」策定検討会資料, 平成31 年3 月22 日. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000209592_00004.html
- 76 【追 5-b】 桑原晶子、津川尚子、岡田真平、小切間美保、及川佐枝子、中野哲雄、奥泉宏康、田中清: 日本人のための「ビタミン D 欠乏チェック質問票」作成のためのパイロット研究. *ビタミン*, 2018; 92(7): 303-12
- 77 【追 5-c】 西脇 祐司: 血清ビタミン D への日光曝露・食事の寄与割合の検討. 上原記念生命科学財団研究報告集, 2018; 32
- 78 【補足資料 (1) -2】 厚生労働省, 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. 令和 2 年 3 月