

参考資料1

薬生食基発 0331 第4号  
令和3年3月31日

内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局  
食 品 基 準 審 査 課 長  
( 公 印 省 略 )

食品健康影響評価に係る補足資料の提出について

令和2年9月2日付け府食第602号により提出依頼がありました25-ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料につきまして、別紙のとおり提出いたします。



令和3年3月24日

厚生労働省医薬・生活衛生局  
食品基準審査課長 殿

D S M株式会社  
薬事・品質マネージメント本部

### 回答書

令和2年9月2日付け食品安全委員会からの府食第609号「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について」に対し、以下の通り回答書を提出致します。

#### 【本申請に関する DSM 見解】

25-ヒドロキシコレカルシフェロール（以下、25(OH)D<sub>3</sub>と略す）は、ビタミンD<sub>3</sub>の生体内代謝物であり、新規化合物でないことはご承知の通りです。栄養強化目的で使用されているビタミンD<sub>3</sub>に比べ血中25(OH)D<sub>3</sub>を効率的に上昇させることを特徴としていることから、食品に25(OH)D<sub>3</sub>を添加できればより手軽に国民の健康に貢献できると期待され、新規添加物として申請いたしました。特に、日本は高齢化が進んでいることから骨粗鬆症性骨折のリスクの増加も課題であり、ビタミンDの必要性についても再検討され、18歳以上の成人で目安量が約1.5倍の8.5 μg/日に増加されました（第13回栄養成分関連添加物ワーキンググループ、参考資料1(6-2 ビタミンD, p.17~22), 厚生労働省「日本人の食事摂取基準(2020年版)スライド集」）（追加資料0-①）。食品として25(OH)D<sub>3</sub>の摂取が可能となれば、このような高齢化社会の課題、健康寿命に対する直接的な貢献も期待されます。

本年発表されたKuwabaraらの報告によれば（追加資料0-②）、高齢者施設の老人を対象に呼吸器感染症(RTIs)の発症状況を調査した結果、RTIsを発症した患者の血清25(OH)D濃度は有意に低く、ビタミンD欠乏症状の割合が高かったことから(25(OH)D<10 ng / mL)、ビタミンD欠乏症が高齢者におけるRTIsの発生率増加の予測因子となるとしている。さらに現在流行している新型コロナウイルス感染症においても、血中25(OH)D濃度が低い人は新型コロナウイルス陽性率が高くなる傾向があり（追加資料0-③）、また重篤化した患者の血中25(OH)D濃度は重篤化しなかった患者に比べ低い傾向が確認された（追加資料0-④）などの最新の臨床データも報告されました。日本において当該申請物資が栄養素として手軽に補給出来る状況となれば、昨今のライフスタイルの影響も相まってビタミンDが不足・欠乏している多くの人のビタミンD栄養状態の最適化の助けになると考えています。

ビタミン D<sub>3</sub> 及びその代謝物 25(OH)D<sub>3</sub> に関しては、世界各国で広く長年に亘り、試験研究が行われ、その有用性や安全性などのデータが豊富に存在します。ビタミン D 活性に関する弊社の見解としては、25(OH)D<sub>3</sub> の活性はビタミン D<sub>3</sub> の約 3 倍であると考えており、申請資料及び依頼により追加で収集、提出したデータを確認しても、一貫して約 3 倍であると考えます。

以上の見解を基に以下依頼事項に対し回答します。また、本品の安全性評価のため、弊社の専門家とのビデオによる質疑応答なども可能です。ご一考ください。

追加資料 0-① 「25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて」, 参考資料 1 (食品安全委員会事務局評価第一課), 第 13 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ (令和 2 年 8 月 19 日)

追加資料 0-② Akiko Kuwabara, Naoko Tsugawa, Misora Ao, Junko Ohta, Kiyoshi Tanaka, Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: A prospective 1-year cohort study, (Article in press) Clinical Nutrition ESPEN (2020)

追加資料 0-③ Merzon, E., et al., Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. Febs j, 2020.

追加資料 0-④ Panagiotou, G., et al., Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. Clin Endocrinol (Oxf), 2020.

## 【提出依頼についての回答】

1. オーストラリア保健省 薬品・医薬品行政局(TGA)において、Complementary Medicines 用新規成分として収載された 25(OH)D<sub>3</sub> (承認上は、カルシフェジオール)について、

(1) 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。

また、最大推奨用量が 10 μg/日以下とされたこと及び 9 歳未満の子供での使用は推奨されないとされた根拠を当該安全性に係る情報を用いて説明すること。

(2) Complementary Medicines (提出された追加情報では「補完医薬品:日本の医薬部外品に相当」と記されている)について、TGA の文書等を用いて、定義、販売業者に対する規制、使用者に対する規制、販売・使用実態等を説明すること。

(3) オーストラリアにおいて Complementary Medicines として収載されたことについて、上記(2)を踏まえて、添加物としての本要請に係る使用基準案の妥当性に関する見解を提出すること。

## 【DSM回答】

(1) 承認申請書、審査報告書に関しては、他国の評価機関に要請された経験がないことを鑑み、弊社本部の意向により、提出を控えさせて頂きますことご了承願います。

豪州及び欧州（提出依頼 8 も参照）で申請した際の承認申請書等を提出する代わりに、日本、豪州及び欧州で各申請者が規制当局に提出した毒性試験、介入試験及び医薬品情報リストを比較し追加資料 1-①にまとめた。毒性試験（追加資料 1-①, 表 1）及びエビデンステーブルに使用した介入試験（追加資料 1-①, 表 2）は基本的に共通の資料を提出している。毒性試験の一部は、実施年が古いので海外での提出は見送られたが、国内申請者は 25(OH)D<sub>3</sub> の飼料添加物の安全性評価の際に食品安全委員会に提出、評価されたため、食品添加物指定においても同じ試験報告書を提出した。またエビデンステーブルに使用した介入試験についても、豪州、欧州及び日本の提出資料は共通であるが（追加資料 1-①, 表 2 資料 1)～6)）、国内申請の提出資料には国内で実施した介入試験（2 試験）が追加されているため、豪州あるいは欧州での提出資料より充実しているものと国内申請者は考える。また、豪州あるいは欧州で提出された介入試験のうち、日本で未提出の試験の多くは非健常者での試験であり、試験設定あるいは結果に不明瞭な点があるため提出していない。

以上、弊社グループにおける本品の提出資料パッケージについては、申請国・地域の規制や資料要求に従い多少の違いはあるが、安全性に関する毒性試験あるいは介入試験については基本的には共通の資料を提出し評価されていると考える。

以下に Complementary Medicines 用物質としてリスト収載されるまでの弊社グループ豪州申請者（以下、豪州申請者と略す）と TGA 及び専門委員会（Advisory Committee、追加資料 1-⑥), p. 105~106, Division 1E-Advisory Committee on Complementary Medicines、以下専門委員会と略す）との審査作業について以下に記載する。

2020年2月6日 2019年11月に開催された専門委員会の改正案を考慮し  
TGAのa delegate of the Secretaryから中間決定公表（追加資料1-②）  
同年3月7日 専門委員会の最終決定公表（追加資料1-③）

豪州申請者は、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ をビタミンD活性を有する新規物質として、Complementary Medicinesへの収載を要請した。提出した介入試験結果より、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  1  $\mu\text{g}$ あたりの摂取における血中  $25(\text{OH})\text{D}_3$ 濃度の上昇の相対効力は、ビタミン  $\text{D}_3$ 比べ約3倍高いと提言した。そこでIOMやEFSAにおけるビタミン  $\text{D}_3$ のULが100  $\mu\text{g}/\text{日}$ であることから、豪州申請者は  $25(\text{OH})\text{D}_3$ のADIを33  $\mu\text{g}/\text{日}$  (100  $\mu\text{g}/\text{日} \div 3$ )と提案し、さらに3倍以上のセーフティーマージンを確保し、9歳以上の妊娠中及び授乳中の女性を含む成人に対し、最大推奨用量10  $\mu\text{g}/\text{日}$ として申請した。

各指摘事項に対応後は、TGA より追加質問は一切なく、2020 年 2 月 TGA より中間決定が発出された（追加資料 1-②）。以下、発出内容の要約を示す（追加資料 1-②, p. 2, 黄色のハイライト箇所）。

- ・ビタミン D（ビタミン D<sub>3</sub> とビタミン D<sub>2</sub> の両形態）は、確立されたプロファイルと使用されてきた歴史がある。25(OH)D<sub>3</sub> は、ビタミン D<sub>3</sub> の直接の代謝物であり、体内でのビタミン D の循環型である。
- ・25(OH)D<sub>3</sub> はビタミン D<sub>3</sub> と同じ健康への益をもたらすが、効力は約 3 倍大きい。TGA が評価後推奨する安全な 1 日の摂取量の上限は、ビタミン D<sub>3</sub> のスケジュール 4（追加資料 1-②, p. 4, 緑のハイライト箇所、以下「スケジュール」及び「スケジュール 4」とは当該箇所を示す：医療的に処方されない限りは、1 日 25 μg/日以下の使用に関しては処方箋必要なし）では 25 μg/日に対し、25(OH)D<sub>3</sub> はビタミン D の約 3 分の 1 である 10 μg/日である。
- ・ビタミン D<sub>3</sub> の直接代謝物としての 25(OH)D<sub>3</sub> は、ビタミン D<sub>3</sub> と同じスケジュールに含めるが、ビタミン D<sub>3</sub> は 25 μg/日以下ではスケジュールから除外されている。さらに TGA が実施した安全性評価では、25(OH)D<sub>3</sub> の安全な投与量は 10 μg/日以下であることが示された。従って医療的に処方されていない限り、スケジュールに 25(OH)D<sub>3</sub> の除外規定を作成して、10 μg/日以下に制限することが提案された。

#### a. 物質のリスクとベネフィット

- ・25(OH)D<sub>3</sub> は、血清 25(OH)D レベルを適切に上昇させることができることが示されており、現在使用されている他のビタミン D 物質よりも経口バイオアベイラビリティが優れて

いる。現在使用されている他のビタミンD物質よりも強力であり、吸収不良疾患の患者に役立つ可能性がある。

・ $25(\text{OH})\text{D}_3$ は他のビタミンD物質と薬力学的に類似しているため、他のビタミンD物質と一致するスケジュールをサポートし、同様の副作用と薬物相互作用があると予想される。

b. 物質が使用される目的と物質の使用範囲

・ビタミンDの補給は、ビタミンDの欠乏が確認された場合にのみ使用すべきであるという現在のコンセンサスの推奨事項は、スケジュール4で要求される医療的監視と一致している。

c. 毒性

・ $25(\text{OH})\text{D}_3$ の有効性と推定される毒性は、同用量の場合、利用可能な他のビタミンD形態（ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンD<sub>2</sub>）の約3倍であると計算される。

・医療的モニタリングと監視が必要と知られている用量関連毒性で、スケジュール4の分類と一致する。

d. 物質の投与量、製剤、ラベリング、パッケージングおよび提起

・介入試験は、1日あたりの低用量での安全性を確認し、成人の1日 $10\ \mu\text{g}$ /日の用量でのスケジュール規定からの除外をサポートしている。

最終的にTGA案「CALCIFEDIOL for human internal therapeutic use except in preparations containing 10 micrograms or less of calcifediol per recommended daily dose.」（追加資料1-③）が承認された。即ちこの解釈は、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ はスケジュール4該当物質（要処方箋）であるが、医療的に処方されない限りは、健康維持目的のため1日 $10\ \mu\text{g}$ 以下の用量においてはスケジュール4から除外され、処方箋なしでComplementary Medicine（いわゆるDietary supplement）として摂取することは可能と言う判断である。

また添付文書に関しては、Therapeutic Goods Regulations 1990のPart 2A-Patient information（追加資料1-⑥, p. 19）及びSchedule 13（追加資料1-⑥, p. 244～246）において、販売業者に1. 製品仕様 2. 目的と作用 3. 使用前の注意 4. 使用方法 5. その他注意事項 6. 想定外の作用 7. 過剰摂取した場合 8. 保存方法 9. 詳細情報入手先 10. 販売業者名 11. 仕様書更新日等を記載する義務が課せられている。豪州申請者は、本品をComplementary Medicines用の原料登録申請を行ったのみで、実際に本品を使用した最終販売業者ではないので添付文書の提出は出来ない。また現時点で最終製品は開発されていないので販売・使用実態はなく、副作用情報も提出出来ない。

(2) Complementary Medicines とは、Therapeutic Goods ACT 1989<sup>注1)</sup>に基づき、Therapeutic Goods Regulations 1990（追加資料 1-⑥）によって規制されている。Complementary Medicines の製造もしくは販売を試みる業者が上記規制に基づいた必要書類と審査料を添えて、TGA に当該製品の有効性・安全性審査を依頼し Complementary Medicines のライセンスを得る手順となっている。Complementary Medicines は、Therapeutic Goods Regulations 1990 の Part 1 Preliminary, 2 Interpretationにおいて「Complementary medicine means a therapeutic good consisting wholly or principally of 1 or more designated active ingredients, each of which has a clearly established identity and a traditional use.」（追加資料 1-⑥, p. 3）のように定義されている。また（1）で報告したように添付文書、市販後副作用報告及び販売業者に対する規制、使用者に対する規制も Therapeutic Goods ACT 1989<sup>注1)</sup> 及び Therapeutic Goods Regulations 1990 の Part 2A-Patient information（追加資料 1-⑥, p. 19）及び Schedule 13（追加資料 1-⑥, p. 244～246）によって規定されている。ライセンス取得、維持には、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP 省令）様の製造・品質管理が求められ、公認担当官による施設への監査が行われる。上述したように、現時点での販売・使用実態はない。

注 1) Therapeutic Goods Act 1989:

<https://www.legislation.gov.au/Details/C2020C00267>

(3) 国内においては、ビタミン D<sub>3</sub>の食品添加物としての使用基準は設定されてないが、本品はビタミン D<sub>3</sub>の約 3 倍の相対効力があることから、適正量を摂取してもらうために使用基準を提案した。国内申請者は、本品の使用に関してカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品、所謂サプリメント様形態に関しては 1 kg につき 50 mg 以下の使用を申請している。即ち一般的な 1 日のサプリメントの摂取量を 200 mg とした場合、25(OH)D<sub>3</sub>を 10 μg 含有することになり、1 日あたりの摂取量は TGA での承認と同量となる。また、引用文献 75 でも示しているように、ビタミン D<sub>3</sub>はサプリメント以外の多くの食品に配合されており、日本ではビタミン D<sub>3</sub>の代替えとして本品の食品への添加を対象にしていることから、サプリメント様形態以外の食品、小麦加工品、穀類加工品、野菜ジュース、ジャム、果汁・果汁飲料、魚介加工品（ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。）、肉類加工品（ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。）、乳製品、油脂、菓子、清涼飲料水に関しては、1 kg につき 10 μg 以下でなければならないと提案した。本品を申請者基準案の上限量（1 kg につき 10 μg）で上述全ての食品に添加した場合、国民健康栄養調査の食品群別摂取量を参照し、25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量を計算すると、6.5 μg/日となる。25(OH)D<sub>3</sub>の一最大推定摂取量は、サプリメントを常用し、且つ栄養強化食品を積極的に摂取する人で 17.7 μg（概要書 4. 一日の摂取量の推

計等：食品由来  $1.2 \mu\text{g}$ +添加物（サプリメント以外） $6.5 \mu\text{g}$ +サプリメント $10 \mu\text{g}$ ）と想定される。豪州においても概要書 3. 我が国及び諸外国における $25(\text{OH})\text{D}_3$ の使用状況（関連物質「ビタミンD」を含む）中、(6) オーストラリア・ニュージーランドの項でも示しているように、ビタミン $\text{D}_3$ は、Food Standards Australia New Zealandにおいて、(1) で述べた TGA における Complementary Medicines 用物質の規定（スケジュール 4：医療的に処方されない限りは、1 日  $25 \mu\text{g}$ /日以下の使用に関しては処方箋必要なし）とは別に食品添加物として、種々の食品への添加が認められている。 $25(\text{OH})\text{D}_3$ は豪州においては、Food Standards Australia New Zealand による食品添加物としての指定を受けていないので、国内申請者の使用基準案のようにサプリメント以外の食品からの摂取が想定されないが、 $20 \mu\text{g}$ /日の用量で 52 週 (Navarro-Valverde ら (引用文献 53))、 $15 \mu\text{g}$ /日の用量で 4 年 (Peacock ら (引用文献 56)) 投与された試験においても悪影響が認められなかったことから、国内申請者が提案する使用基準案においては安全性の懸念は生じないものと申請者は考える。

追加資料 1-① (非開示)  $25(\text{OH})\text{D}_3$ に関する国内外申請書の毒性試験・介入試験・医薬品情報リスト

追加資料 1-② Notice of interim decisions made under Regulation 42ZCZN of the Therapeutic Goods Regulations 1990, calcifediol (抜粋), 6 February 2020, TGA,  
<https://www.tga.gov.au/book-page/13-interim-decision-relation-calcifediol>

追加資料 1-③ Notice of final decisions to amend (or not amend) the current Poisons Standard, calcifediol monohydrate (抜粋), 7 May 2020, TGA,  
<https://www.tga.gov.au/scheduling-decision-final/notice-final-decisions-amend-or-not-amend-current-poisons-standard-may-2020>

追加資料 1-④ SUCESO DOCIO, JOSE A. RIANCHO, AMABILIA PE REZ, JOSE M. OLMOS, JOSE A. AMADO, and JESU S GONZA LEZ-MACIAS, Seasonal Deficiency of Vitamin D in Children: A Potential Target for Osteoporosis-Preventing Strategies, JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, Vol 13, Nov 4 (1998)

追加資料 1-⑤ Bianchi ML, Colombo C, Assael BM, Dubini A, Lombardo M, Quattrucci S, Bella S, Collura M, Messore B, Raia V, Poli F, Bini R,

Albanese CV, De Rose V, Costantini D, Romano G, Pustorino E, Magazzù G, Bertasi S, Lucidi V, Traverso G, Coruzzo A, Grzejdziak AD (2013) Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate., Lancet Respir Med 1(5):377-385.

追加資料 1-⑥ Therapeutic Goods Regulations 1990 (抜粋)

<https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00762>

2. 令和元年 6 月 28 日付け府食第 150 号の別紙の項番号 1 について提出された補足資料につき、

(1) 経口摂取した 25(OH)D の吸収過程（「吸収や全身循環へ入る過程で特別に必要な過程はない。」と説明している点）について、文献等を引用し、当該説明の主旨を補充すること。

(2) 提出された回答に記載されている「表 2 ビタミン D<sub>3</sub> 及び 25(OH)<sub>3</sub> 投与後（同用量・同期間投与）の血清代謝物濃度の変化」の表に血清 25(OH)D のベースライン値の項を追加すること。

(3) Quesada-Gomez ら (2018) は、ビタミン D 栄養状態の背景 (baseline serum 250HD concentration) がビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> の増加量比に影響を及ぼすことを指摘しています。この指摘及び上記 (2) を踏まえ、ヒトにおけるビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> の活性の関係について見解を改めて提出すること。

#### 【DSM 回答】

(1) ビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> の吸収性の違いについては、1970 年代よりラットと人において実証されている。Juliet E らの報告によれば（追加資料 2-①）、12 名の男性健常者に対して、<sup>3</sup>H でラベルしたビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> を経口投与した後、経時的に採血した結果、血漿中の放射性標識の割合は、25(OH)D<sub>3</sub> が著しく高い値を示した。一方、カイロミクロン中では、ビタミン D<sub>3</sub> が高い値を示したのに対し、25(OH)D<sub>3</sub> は著しく低く、25(OH)D<sub>3</sub> が消化管内で直接吸収されていることを実証している。Michael らは（追加資料 2-②）、<sup>3</sup>H でラベルしたビタミン D<sub>3</sub> と 25(OH)D<sub>3</sub> を健常者と胆汁うつ滯性肝疾患患者に経口投与した結果、重度の胆汁うつ滯性肝疾患患者では、ビタミン D<sub>3</sub> がほとんど吸収されなかつたが、25(OH)D<sub>3</sub> は健常者や中程度の胆汁うつ滯性肝疾患患者には劣るもの明らかな吸収が確認された。これらの結果から、ビタミン D<sub>3</sub> の腸管吸収は胆汁酸塩

によるミセル化に依存しているが、 $25(OH)D_3$  は直接吸収されると Juliet E ら及び Michael らは考察している。

経口投与された外因性の遊離  $25(OH)D_3$  の体内循環に関しては、Shieh ら（引用文献 51、再提出追加資料 2-③）によって説明されている。平均 36 歳の健康な男女 19 名のベースライン時の血清中遊離  $25(OH)D$  濃度の割合は総  $25(OH)D$  濃度に対し 0.028 %であったが (Table 1, Calcifediol 被験者のベースライン、Free 25D 4.7 pg/mL、Total 25D 17 ng/mL)、20  $\mu g$ /日の用量で 16 週間投与した結果、被験者の遊離及び総  $25(OH)D$  濃度共に大きく上昇したが、その挙動は酷似し、その割合は 0.027 %と全く変動していかなかった（同 11.6 pg/mL、42.4 ng/mL）。

即ち令和 2 年 6 月 25 日付け回答書、1 に記載したように、経口摂取したビタミン D は、胆汁酸により管腔内でミセルを形成し、吸収率約 70%と比較的高い割合で体内に吸収されるとカイロミクロンに取り込まれて、リンパ管を経て、全身循環に入る。一方経口摂取した  $25(OH)D$  は胆汁酸の影響を受けずに直接ほぼ 100%小腸から体内に吸収される。さらに  $25(OH)D$  のビタミン D 結合たん白 (DBP) との親和性は非常に高く、吸収された外因性の遊離  $25(OH)D_3$  は吸収後速やかに DBP と結合し、肝臓で代謝された内因性の  $25(OH)D_3$  と同様に血清中に存在する。「特別に必要な過程はない」とは、経口投与による  $25(OH)D_3$  の吸収や全身循環へ入る過程で胆汁酸による影響を受けず、カイロミクロン、リンパ管を経る必要がないという主旨である。

(2) 「表 4 ビタミン  $D_3$  及び  $25(OH)D_3$  投与後(同用量・同期間投与)の血清代謝物濃度の変化」に血清  $25(OH)D$  のベースライン値を追加した。

表 4 ビタミン  $D_3$  及び  $25(OH)D_3$  投与後(同用量・同期間投与)の血清代謝物濃度の変化

介入研究	被験物質	投与量 ( $\mu g$ /日)	投与期間 (週)	血清 $25(OH)D$ ベースライン値 (ng/mL) <sup>注1)</sup>	血清 $25(OH)D$ 増加量(ng/mL) <sup>注1)</sup>	血清 $25(OH)D$ 増加量比	血清 $1,25(OH)_2D$ 増加量(pg/mL) <sup>注2)</sup>	血清 $1,25(OH)_2D$ 増加量比
Cashman ら 2012 (引用資料 54)	$D_3$	20	10	19.88	7.720	1.00	—	—
	$25(OH)D_3$	20	10	15.28	38.560	4.99	—	—
Bischoff-Ferrari ら 2012 (引用資料 55)	$D_3$	20	15	14.18	16.810	1.00	1.89	1.00
	$25(OH)D_3$	20	15	12.28	57.190	3.40	20.04	10.60
Navarro-Valverde ら 2016 (引用資料 53)	$D_3$	20	52	16.20	18.280	1.00	—	—
	$25(OH)D_3$	20	52	14.88	60.320	3.30	—	—
伊藤 ら 2016 (引用文献 43)	$D_3$	10	16	22.00	6.700	1.00	12.70	1.00
	$25(OH)D_3$	10	16	22.10	27.900	4.16	25.90	2.04
Iris Kunz ら 2016 (追加資料 3-d 及び Appendix_Safety report 3)	$D_3$	20	26	18.79	15.480	1.00	7.38	1.00
	$25(OH)D_3$	20	26	19.33	38.960	2.52	7.12	0.97
Jetter ら 2014 (引用文献 50)	$D_3$	20	15	12.08	19.120	1.00	—	—
	$25(OH)D_3$	20	15	13.06	54.040	2.83	—	—

注1) 1 ng/mL = 2.5 nmol/L で計算

注2) 1 pg/mL = 2.5 pmol/L で計算

(3) (2) の表 4 に示した血清 25(OH)D のベースライン値と血清 25(OH)D 増加量比について、回帰分析を行った結果（追加資料 2-④及び図 1）、相関係数は 0.0309 と低い値を示した。ビタミン D 栄養状態の指標である血清 25(OH)D 濃度と血清ビタミン D<sub>3</sub>と 25(OH)D の増加量比に関連性がみられなかったことから、申請者はビタミン D 栄養状態が及ぼす影響は少ないと考察する。また、極端な低値、高値の場合を除き、健常者が 20 μg/日以下の用量で摂取する限りにおいては、相対効力は概ね 3 倍強に集約すると申請者は考える。

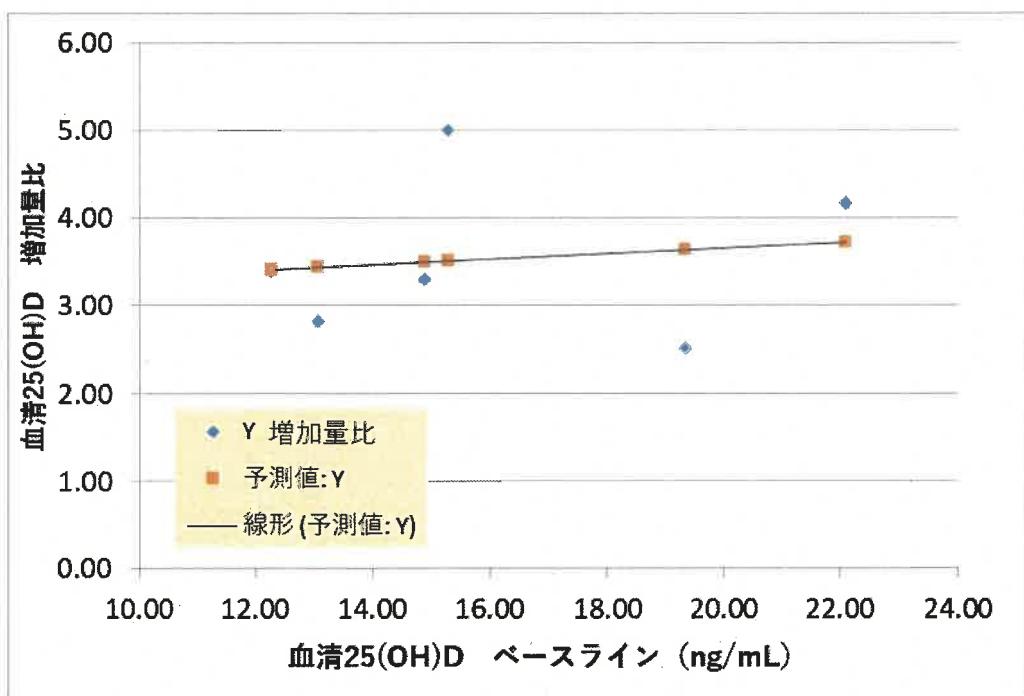


図 1 血清 25(OH)D ベースライン値と増加量比の関係

追加資料 2-① JULIET E. COMPSTON, ANNE L. MERRETT, F. G. HAMMETT, P. MAGILL, Comparison of the appearance of radiolabelled vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the chylomicron fraction of plasma, after oral administration in man, Clinical Science (1981) 60

追加資料 2-② Michael D Sitrin, MD, Jose M Bengoa, MD, Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chronic cholestatic liver disease, Am J Clin Nut 1987;46

追加資料 2-③ (再提出) 引用文献 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

追加資料 2-④ 表 4 ビタミン D<sub>3</sub> 及び 25(OH)D<sub>3</sub>投与後（同用量・同期間投与）の血清代謝物濃度の変化\_回帰分析結果

3. ヒトにおけるビタミン D と 25(OH)D<sub>3</sub>の活性の関係について、幼若動物の体重増加量を指標とした資料を収集、整理し、その指標に基づいて、毒性発現の観点から見解を提出すること。

【DSM 回答】

米国の検索エンジン PubMed を用いて検索ワード「Vitamin D, 25OH, assay, immature」のキーワードで検索したが、活性比較を幼若動物の体重で行った資料は確認できなかつた。日本語でも一般的な検索サイトで「ビタミン D 活性、幼若動物」と検索しても、試験法などは確認できなかつた（検索結果については追加資料 3-①に示す）。

ビタミン D 活性を測定する試験として、米国薬局方 29 版 (USP29、2005 年) には Vitamin D Assay の Biological Assay として以下の試験法が掲載されている（インターネットの検索による）。なお、弊社が所有している 42 版 (USP42、2018 年) には Vitamin D Assay には Biological Assay はなく（追加資料 3-②）、日本薬局方 17 版にも生物学的アッセイ法の記載はない。また、ホルモンハンドブック（1988 年、日本比較内分泌学会編）には、各種ホルモンのバイオアッセイ法も記載されているが、ビタミン D の定量法としてバイオアッセイ法の記載はない（追加資料 3-③）。

USP29 記載の Biological Assay 方法は、

- Preliminary Period: 出生直後から、生後 30 日を超えない期間であり、餌はビタミン D を制限したものである。
- 体重は 44 グラム以上、60 グラム以下の正常個体を選抜し、Depletion Period へ移行。
- Depletion Period: くる病誘発飼料を不断給餌する。給餌期間は 19 日以上、25 日以下とする。
- くる病が誘発されたことを確認し、Assay に使用する個体を選抜する。同腹動物の偏りをなくすよう群分けする。
- Assay Period: Vitamin D 標準物質と被験物質（それぞれ複数用量）を 2 回（1 日目及び 3 日目又は 4 日目）、投与量のそれぞれ半量給餌する。試験期間は 7 から 10 日の間で規定する。

- 試験期間終了時に、解剖し、脛骨を採取する。この試験のエンドポイントは体重ではなく、脛骨のくる病の骨幹端の石灰化線をスコア化したものである。

上述の Biological Assay 法は、くる病を幼若ラットに人為的に誘発させ、ビタミン D を摂取させることによりその脛骨の石灰化程度を活性として数値化する方法で、病的状態の疾患モデル動物を使うアッセイ系のため、毒性発現を考察するには適さないと考える。(試験方法についてはインターネット上に公開されているサイト [http://ftp.uspbpep.com/v29240/usp29nf24s0\\_c581.html](http://ftp.uspbpep.com/v29240/usp29nf24s0_c581.html) を参照した。著作権を考慮し、リンクだけの提示にさせてください)

実験動物ではないが、 $25(OH)D_3$  の飼料添加物指定に際して、幼若動物の試験として、離乳期子豚を用いた 2 試験を提出し農業資材審議会飼料安全部会で評価されている(追加資料 3-④)。豚は雑食性の単胃動物であり、ヒトとの共通性もあるため、幼若動物の毒性を考慮する資料として提出する(試験-1: 追加資料 3-⑤、試験-2: 追加資料 3-⑥)。雄豚の春機発動は生後 125 日齢前後、雌の性成熟は 200 日前後であり、提出した試験は離乳(3~4 週齢)直後から投与しているため、幼若動物の試験に該当すると考える。ビタミン  $D_3$  あるいは  $25(OH)D_3$  を投与し、体重変化などを確認しているが、投与量は適切な効果を期待される量であり、過剰量ではないが、特に体重増加量にはビタミン  $D_3$  投与と  $25(OH)D_3$  投与群では差異はなく、また、病理学的検索を行った 1 試験(試験-2)でもいずれの投与群にも異常は認められなかった。以下に各試験結果の要約を示す。

#### 【試験-1】(追加資料 3-⑤)

平均体重 10.7 kg の離乳期子豚 72 頭を用いて、 $25(OH)D_3$  の至適添加量の 0.5、1、2 倍量にあたる 25、50、100  $\mu g/kg$  飼料 (1.25~1.75、2.5~3.5、5.0~7.0  $\mu g/kg$  体重/日) に対し、ビタミン  $D_3$  を 5、25、50  $\mu g/kg$  飼料 (0.25~0.35、1.25~1.75、2.5~3.5  $\mu g/kg$  体重/日) の計 6 群を設定し、各群に 2 頭を割当てて 6 反復、35 日間の飼育試験を行った。血漿中の  $25(OH)D_3$  濃度は、 $25(OH)D_3$ 、ビタミン  $D_3$  投与群とも飼料への添加量が増加するに連れ上昇していくが、同じ添加濃度で比較した場合、 $25(OH)D_3$  投与群の方がビタミン  $D_3$  投与群と比較して 2.7~2.9 倍量と有意に高い値を示した。カルシウム濃度は 10.0~11.7 mg/100ml、リン濃度は 10.2~12.2 mg/100ml であり、全群で正常な生理学的値の範囲内であった。

#### 【試験-2】(追加資料 3-⑥)

離乳後 2 週目の 6 週齢の雌雄各 24 頭の子豚 (German Landrace × Large White × Pietrain) を 4 群に分け、 $25(OH)D_3$  の至適添加量である 50  $\mu g/kg$  飼料に対し、その量の 1、5、10 倍量にあたる 50、250、500  $\mu g/kg$  飼料 (2.2~3.3、11.0~16.7、

22.0～33.3  $\mu\text{g/kg}$  体重/日) 及びビタミン D<sub>3</sub>を 50  $\mu\text{g/kg}$  飼料 (2.2～3.3  $\mu\text{g/kg}$  体重/日) の添加量で、42 日間飼育した (肥育期前期)。全群で平均体重、飼料要求率に有意な差は認められず同様な効果を示した。血漿中の 25(OH)D<sub>3</sub>濃度は、ビタミン D<sub>3</sub> 50  $\mu\text{g/kg}$  飼料投与群に対し、25(OH)D<sub>3</sub>群で 3.9 倍、13.7 倍、21.8 倍と添加量に比例して有意に増加していくが、カルシウム濃度は 2.38～2.67 mmol/L、リン濃度は 3.75～3.97 mmol/L で全群の間に有意な差は見られず、正常な生理学的値の範囲内であった。剖検、組織病理学的所見及び血液学的性状において 25(OH)D<sub>3</sub> 50  $\mu\text{g/kg}$  飼料投与群とビタミン D<sub>3</sub> 50  $\mu\text{g/kg}$  飼料投与群の間に有意な差はなく、また高用量群においても異常は認められなかった。

従って、25(OH)D<sub>3</sub>を幼若動物に摂取させた実験動物を用いた毒性試験は確認できなかつたが、豚の試験からも幼若動物に特異的に感受性が高いという結果は得られなかつた。離乳豚試験では、体重についても測定しているが、特にビタミン D<sub>3</sub>と 25(OH)D<sub>3</sub>投与を比較して影響は認められなかつた。

#### 追加資料 3-① 検索結果

追加資料 3-② 米国薬局方 42 版 (2018) (抜粋)

追加資料 3-③ ホルモンハンドブック 10-4 その他のステロイド 333～336 (1988、日本比較内分泌学会)

追加資料 3-④ 飼料添加物の効果安全性について (案) , 25-ヒドロキシコレカルシフェロール, 平成 27 年 3 月 2 日第 39 回農業資材審議会飼料分科会資料 農林水産省消費・安全局

追加資料 3-⑤ (非開示) DSM 社社内資料, Comparative evaluation 25-hydroxycholecalciferol (ROVMIX HyD \*) and conventional vitamin D<sub>3</sub> in piglets (2007)

追加資料 3-⑥ (非開示) DSM 社社内資料, Tolerance Evaluation of 25-Hydroxycholecalciferol in Weaner Piglets (2007)

4. ヒトが 25(OH)D<sub>3</sub>を摂取した場合の血清中 25(OH)D<sub>3</sub>及び 1α, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度とともに、異化代謝産物である 24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>及び 1α, 24, 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>の血清中濃度の変動に関する資料を収集、整理し、それらの変動について、毒性発現の観点から見解を提出すること。

当該見解では、仮に 25(OH)D<sub>3</sub>を摂取し、異化代謝産物量が増える場合には、25(OH)D<sub>3</sub>又は 1α, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>による毒性発現リスクが想定されるか考察すること。

#### 【DSM 回答】

血中 25(OH)D<sub>3</sub>の上昇に比例して、血中 24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>も上昇することが報告されている (Lanja ら (追加資料 4-①))。Anouk M. M. らの報告によれば (令和 2 年 6 月 25 日提出回答書添付、資料 1-④。追加資料 4-②として再提出)、24 週間にわたり、D<sub>3</sub> 20 μg/日または 25(OH)D<sub>3</sub> 5、10、15 μg/日の用量で、平均 79 歳の健常者へ投与した結果、血中 24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度は、25(OH)D<sub>3</sub> 5 μg 投与群を除き大幅に上昇していたが、その挙動は血中 25(OH)D<sub>3</sub>に酷似していた。Lanja ら (追加資料 4-①) の報告によると、血清 25(OH)D<sub>3</sub>濃度が 50 nmol/L 以下の 20~50 歳の健常者 52 名に対し (プラセボ : 55 名) ビタミン D<sub>3</sub> 100,000 IU (2,500 μg 相当) の単回経口投与を行い、4 週間後血液を採取し、分析を行った結果、被験者の血清 25(OH)D<sub>3</sub>及び 24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度はベースラインに比べ有意に増加していた一方で、血清中 25(OH)D<sub>3</sub>濃度と 24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度の割合は、プラセボ群やベースラインと比べ変動がなかったと報告されている (89~90% : 7%)。

25(OH)D<sub>3</sub>摂取後の異化代謝産物量が測定されている試験を表 5 にまとめた。

表 5 ビタミン D<sub>3</sub>及び 25(OH)D<sub>3</sub>投与後の血清代謝物濃度の変化

介入研究	被験物質	被験者数	投与量 (μg/日)	投与期間 (週)	血清25(OH)D <sub>3</sub> (ng/mL) <sup>注1)</sup>		血清1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL) <sup>注2)</sup>		血清24,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (ng/mL) <sup>注3)</sup>	
					ベースライン	投与後	ベースライン	投与後	ベースライン	投与後
Saleh ら, 2017 (資料 4-①)	D <sub>3</sub>	52	2500	単回	11.20	4.48 12.64	41.67	8.71 13.46	0.92	1.63 2.04
Vaes ら, 2018 (資料 4-②)	D <sub>3</sub>	14	20	24	15.08	28.64	33.04	38.50	2.29	6.42
		14	5	24	17.36	20.88	28.33	35.75	3.29	3.96
	25(OH)D <sub>3</sub>	15	10	24	15.32	35.48	32.29	33.04	2.58	7.75
		16	15	24	15.44	43.96	33.08	38.33	2.75	11.33

注1) 1 ng/mL = 2.5 nmol/L で計算 注2) 1 pg/mL = 2.4 pmol/L で計算 注3) 1 ng/mL = 2.4 nmol/L で計算

25(OH)D<sub>3</sub>から 24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>への変換は、恒常に保たれている血中カルシウム濃度の上昇を抑制するための制御機序であることは周知である (令和 2 年 6 月 25 日提出回答書添付、資料 1-③。追加資料 4-③として再提出)。Lanja ら (追加資料 4-①) 及び

Anouk M. M. ら（追加資料 4-②）の試験においても血中カルシウム濃度に変動がなかったことから、 $24, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  増加は、抑制機能により  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度に比例しコントロールされた結果であり、毒性発現を示す変動ではないと申請者は考える。

$1\alpha, 24, 25(\text{OH})_3\text{D}_3$  に関しては、新木らの概説によれば（追加資料 4-③）、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の代謝産物と示されている。血中  $1\alpha, 24, 25(\text{OH})_3\text{D}_3$  濃度を測定した石塚らによると、血中  $1\alpha, 24, 25(\text{OH})_3\text{D}_3$  濃度は健常者 12 名の平均で  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度の約 3 分の 1~4 分の 1 で報告されている（追加資料 4-④）。上述と同様に血中カルシウム濃度の影響を受けることから  $25(\text{OH})\text{D}_3$  の投与のみが直接的な影響を及ぼすものではなく、血中  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  濃度が極端な異常値を示さない限り、 $1\alpha, 24, 25(\text{OH})_3\text{D}_3$  は生体に影響を与えるものではないと申請者は考える。

Jones ら（引用文献 48）は血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度が 750 nmol/L 程度までは毒性症状の発現なし、Hathcock ら（引用文献 57）は、血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度が 700 nmol/L 以上になると高カルシウム血症、Heaney ら（引用文献 58）は血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度が 500 nmol/L 以下では毒性認められずと報告している。今回提出している報告書中では、4 週間の 50 μg/日が最高用量であるが、血清  $25(\text{OH})\text{D}$  濃度は 500 nmol/L には達していない。また提出している報告書において、高カルシウム血症もしくは高カルシウム血症を除く、眼疾患、胃腸障害と言った健康障害は報告されていない。従って国内申請者は、本品投与により血清  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度は増加し、それに比例して異化代謝産物量が増えるが、少なくとも血清  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度が 500 nmol/L に達するまで  $25(\text{OH})\text{D}_3$  またはその代謝物である  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  による毒性発現リスクが想定されるものではないと考察する。

追加資料 4-① Lanja Saleh, Jonathan Tang, Joanna Gawinecka, Lukas Boesch, William D Fraser, Arnold von Eckardstein, Albina Nowak, Impact of a single oral dose of 100,000 IU vitamin D<sub>3</sub> on profiles of serum  $25(\text{OH})\text{D}_3$  and its metabolites  $24, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , 3-epi- $25(\text{OH})\text{D}_3$ , and  $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in adults with vitamin D insufficiency, Clin Chem Lab Med 2017

追加資料 4-②（再提出） 資料 1-④ Anouk M. M. Vaes, Michael Tieland, Margot F. de Regt, Jonas Wittwer, Luc J. C. van Loon, Lisette C. P. G. M. de Groot; Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: A randomized controlled trial in older adults: Clinical Nutrition 37 (2018)

追加資料 4-③（再提出） 資料 1-③ 新木 敏正, 須田 立雄, ビタミン D の代謝とその調整, ファルマシア, 30 卷 7 号 (1994)

追加資料 4-④ Seiichi ISHIZUKA, Tatsuyuki NARUCHI, Yoshinobu HASHIMOTO, Hajime ORIMO, Radioreceptor Assay for 1 $\alpha$ , 24(R)25-Trihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in Human Serum, J. Nutr. Sci. Vitaminol., 27, 71-75 (1981)

5. 令和元年 6 月 28 日付け府食第 150 号の別紙の項番号 3 について提出された補足資料につき、ビタミン D 又は 25(OH)D の代謝に関する酵素の発現の誘導又は抑制に関する医薬品を使用している患者のうち、医師らの指導・管理によりビタミン D の適正な給与が行われていない場合における当該医薬品との相互作用のリスクについて見解を提出すること。

**【DSM 回答】**

厚生労働省が医療関係者向けに配信している海外情報（追加資料 5-①）及び令和元年 6 月 28 日付け府食第 150 号の別紙の項番号 3 について提出された補足資料（令和 2 年 6 月 25 日付け）、平成 31 年 3 月 18 日付け府食第 157 号の別紙の項番号 1 について提出された補足資料（令和元年 5 月 24 日付け）に基づき、ビタミン D 又は 25(OH)D の代謝に関する酵素の発現の誘導又は抑制に関する医薬品との相互作用及び想定されるリスクについて表 6 にまとめた。

表 6 ビタミン D と医薬品との相互作用

薬剤名／用途	相互作用及び想定されるリスク
a ・プレドニゾロン等／副腎皮質ステロイド	ビタミン D 代謝阻害によるカルシウムの吸收低下、骨量減少及び骨粗鬆症
b ・フェノバルビタール、フェニトイン／抗てんかん薬	ビタミン D 代謝の亢進（代謝酵素誘導*）によるビタミン D 不活化及びカルシウムの吸收低下
c** ケトコナゾール（抗真菌剤）、アタザナビル（抗 HIV 剤）、クラリスロマイシン（抗生素質）、イトラコナゾール（抗真菌剤）、ネルフィナビル（抗 HIV 剤）、リトナビル（抗 HIV 剤）、サキナビルメシル塩酸塩（抗 HIV 剤）、ボリコナゾール（抗真菌剤）、コビシスタット（抗 HIV 剤）	ビタミン D 代謝酵素（シトクロム P450）の阻害による血漿 25(OH)D <sub>3</sub> 濃度の変動の可能性

\*：申請者による追記（令和 2 年 6 月 25 日付け補足資料中の資料 3-③ 岩橋和彦、洲脇寛、大西純一、細川清：抗てんかん薬によるビタミン D<sub>3</sub>活性化酵素への影響。てんかん研究, 1993; 11: 271-274）

\*\*：令和元年 5 月 24 日付け補足資料中の資料 1-a-④、資料 1-b、資料 1-c より抜粋

表中 a 及び b の薬剤を服用している患者においては、医師らの指導・管理によりビタミン D の適正な給与が行われていない場合、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  を摂取時においても薬剤との相互作用によってビタミン D 代謝阻害または代謝亢進によるビタミン D 不活化に伴うカルシウムの吸収低下を発症するリスクがあると申請者は考える。

次に表中 c の薬剤を服用している患者においては、ビタミン D 代謝酵素（シトクロム P450）が阻害されることにより、理論的には、血漿  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度の変動を引き起こす可能性が示唆されている。従って薬剤との相互作用によって血漿  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度が変動した場合は、カルシウムの吸収に直接関与する  $25(\text{OH})\text{D}_3$  の代謝型である  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の血漿濃度に変動が生じる可能性があり、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  が低濃度の場合は低カルシウム血症、高濃度の場合は高カルシウム血症の発症が考えられる。一方で、活性型である  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の医薬品インタビューフォーム（引用文献 11 医薬品インタビューフォーム、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤）においても  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の代謝に P450 が関与していることが示されているが（p16、5. 代謝）、これら薬剤との相互作用に関して言及されていないことから相互作用によって  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  自身の不活化が助長され、カルシウムの吸収低下が生じるものではないと申請者は考察する。

また c の薬剤のうち、各適用分野の代表薬剤であるアタザナビル（抗 HIV 剤、追加資料 5-②）、クラリスロマイシン（抗生素、追加資料 5-③）及びイトラコナゾール（抗真菌剤、追加資料 5-④）の添付文書においても同様にビタミン D との相互作用に関する記述はなかった。従って c の薬剤を服用している患者においては、医師らの指導・管理によりタミン D の適正な給与が行われていない場合、 $25(\text{OH})\text{D}_3$  の摂取時において、薬剤との相互作用による血漿  $25(\text{OH})\text{D}_3$  濃度の変動に伴う低・高カルシウム血症の発症の可能性は排除出来ないが、取り上げた医薬品のインタビューフォームにおいても相互作用について注意提起されていないことから低・高カルシウム血症の発症のリスクの程度は低いと申請者は考える。

追加資料 5-① 厚生労働省『「統合医療」に係る情報発信等推進事業』、ビタミン D、海外の情報、<https://www.ejim.ncgg.go.jp/pro/overseas/c03/17.html>

追加資料 5-② （抜粋）医薬品インタビューフォーム、レイアタッツカプセル 150 mg、レイアタッツカプセル 200 mg、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（2020）

追加資料 5-③ （抜粋）医薬品インタビューフォーム、クラリシッド錠 200 mg クラリシッド・ドライシロップ 10% 小児用 クラリシッド錠 50 mg 小児用、マイラン EPD 株式会社（2020）

追加資料 5-④ (抜粋) 医薬品インタビューフォーム、イトラコナゾールカプセル  
50 mg 「SW」 日本ケミファ株式会社 (2017)

6. 提出文献 43 (社内資料(伊藤( 2016 ) ) )について、被験物質の摂取開始前及び 16 週間後以外のデータがあれば提出すること。

7. 提出文献 44 (社内資料(清水及び伊藤( 2017 ) ) )について、被験物質の摂取開始前及び 16 週間後以外のデータがあれば提出すること。

【DSM 回答】

試験報告書作成者に確認したところ、摂取開始前と 16 週間後以外のデータはないことが確認されました。

8. EFSA に対し Novel Food として申請された 25(OH)D<sub>3</sub>において、安全性に係る情報(申請書等)を整理し、提出すること。これには、EFSA が申請者に対して求めている追加の情報の内容及び提出された追加の情報を含むこと。なお、既提出のものについては、再度提出いただく必要はありません。

【DSM 回答】

EFSAにおいては追加情報も含め、Novel Food としての評価が終了しておりません。評価中であること、また承認申請書、審査報告書に関しては、他国の評価機関に要請された経験がないことを鑑み、弊社本部の意向により、回答 1. オーストラリアと同様に提出を控えさせて頂きますことご了承願います。

欧州においては、弊社グループ欧州申請者（以下、欧州申請者と略す）より、



欧州申請者が提出した資料については、回答 1 で説明した通りである（追加資料 1-①参照）。

現在 EFSA で評価中であることから、EFSA の評価状況につきましては、資料の提出ではなく、欧州申請担当者のヒアリングミーティング（非公開）を開催していただき、懸念点を具体的にヒアリングしていただければと考えます。

9. 上記 1~8 に関する資料や考察があれば、併せて提供すること。

【DSM 回答】

情報提供が遅れしておりました、海外で承認されている 25(OH)D<sub>3</sub> を有効成分とする医薬品の安全性に係る情報について、新たにベルギー（追加資料 9-①）及びドイツ（追加資料 9-②）で販売されている医薬品情報を提出致します。また諸外国における 25(OH)D<sub>3</sub> 医薬品製剤情報（追加資料 9-③）を更新致しましたので併せて提出致します。

追加資料 9-① ベルギー : Dedrogyl 0.15 mg/ml 経口液剤 製品特性の要約

追加資料 9-② ドイツ : Dedrogyl 0.15 mg/ml 経口液剤 添付文書

追加資料 9-③ 諸外国における 25(OH)D<sub>3</sub> 医薬品製剤情報