

薬生食基発 1102 第1号

令和3年11月2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3年5月17日付け府食第302号により提出依頼のありました25-ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料につきまして、別紙のとおり提出いたします。



令和3年10月27日

厚生労働省医薬・生活衛生局  
食品基準審査課長 殿

DSM株式会社  
薬事・品質マネジメント本部

### 回 答 書

令和3年5月17日付け食品安全委員会からの府食第302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。

#### 【提出依頼についての回答】

- |   |
|---|
| <p>1. 血中 25(OH)D<sub>3</sub> が有意に増加する程度の量で 25(OH)D<sub>3</sub> を継続的に摂取した後、その摂取を中止した場合、上昇していた血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度が摂取中止時のレベルから変化することが考えられる。この血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の増減について、</p> <p>(1) 摂取中止時のレベルからの増減の程度（急激に増減することはないか、摂取以前のレベル未満まで低下することはないか等）</p> <p>(2) 摂取以前のレベルに復するまでの期間についての見解を提出すること。</p> |
|---|

まず今回提出依頼 1、2 を回答するにあたり、以下のように Kunz らの介入試験報告書（資料①）（令和元年5月24日付けで提出。令和3年7月28日開催第16回栄養成分関連添加物ワーキンググループ、資料1：添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」）評価書（案）、P.91、2. ヒトにおける知見、② ビタミンD<sub>3</sub>を対象として比較試験、e. 無作為割付け比較試験（RCT）に該当）及び付随する血中動態試験報告書及びその動態解析資料（資料②～④）を提出して説明するものとする。また、今まで提出した 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取の介入試験の中で摂取終了後の血中濃度を調べた結果を有するのは本試験のみである。

なお、専門委員からコメントがあったラットにおける90日間反復投与毒性試験（文献62, DSM社内資料）、7.4. Exposure control evaluation (Non-GLP) (page 29 of 707) の高用量群の片性（雌）で認められた「Upon cessation of treatment, 25OHD3 plasma levels fall considerably even below the pre-dose values or the concurrent control levels.」については報告書でも特に考察はなく、なぜ投与終了4週間後の血漿 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度がベースライン値及び無添加群の濃度を下回ったのか申請者は考察出来ないが、同群のラットへの1日当たりの投与量は180 μg/日/kg体重であり、体重50kgのヒトの場合1日当たりの摂取量は9000 μg/日/人に相当し通常想定しえない過剰な摂取量であった。そこで動物実験からの外挿ではなくヒトの摂取終了後に血中濃度を

測定した Kunz らの介入試験を用いて考察する。

また併せて令和 2 年 6 月 25 日付け提出 Quesada-Gomez ら (2018) (資料⑤、同上記評価書 (案) P. 34 1. 体内動態、(1) 吸収、⑩ 吸収・代謝 (ヒト) (総説) に該当) を再提出して説明するものとする。

#### 【再提出資料】

資料① : 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) (令和元年 5 月 24 日付提出資料 3-d\_0\_DSM 社内資\_250HD<sub>3</sub>代謝\_long term pharmacokinetic study) (非公開)

資料② : Report on Pharmacokinetic and Statistical Analysis (同 3-d\_1) (非公開)

資料③ : P156 HDPK, Tables, PK-Analyse (非公開)

資料④ : (差替え) P156 HDPK, Listings, PK-Analyse (非公開)

資料⑤ : J.M. Quesada-Gomez, R. Bouillon; Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? : Osteoporosis International (2018), 29:1697-1711

#### 【DSM 回答】

本試験は、英国にて健康な 50 歳以上の男女 (女性は閉経後) 91 名を対象に、25(OH)D<sub>3</sub> (10、15、20 μg/日) 及びビタミン D<sub>3</sub> (20 μg/日) を 6 か月間毎日摂取させ (資料①)、摂取による影響、及び摂取前から摂取期間中の血中濃度を調べ、また摂取終了後 6 か月に亘り定期的に血中濃度を調べた試験である (資料②)。

この試験の各群の摂取前のベースライン及び 6 か月間の摂取後 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度を図 1 (資料②より抜粋) 及び表 1 (資料③、p. 85~97 より抜粋) に示す。血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度は 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取量に応じて増加し、ビタミン D<sub>3</sub> 20 μg/日摂取群より大きな増加を示した。

その後被験物質摂取を中止し、試験開始 183 日 (摂取終了後 1 日目)、189 日 (摂取終了後 7 日目)、203 日 (摂取終了後 21 日目)、217 日 (摂取終了後 35 日目)、231 日 (摂取終了後 49 日目)、245 日 (摂取終了後 63 日目) 及び 364 日 (摂取終了後 182 日目) の血中濃度を測定した。その推移を図 2 (資料②より抜粋) に示す。摂取終了後全ての群で血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度は減少したが、25(OH)D<sub>3</sub> を摂取した群では血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度は摂取終了直後から 49 日目まで著しく減少し、摂取量が多いほど減少の割合も大きかった。摂取終了後 49 日目では、同様に緩やかに減少したビタミン D<sub>3</sub> 摂取群と 25(OH)D<sub>3</sub> を摂取した全群はほぼ同じ血中濃度となった。その後は全群で試験終了時まで同じような挙動を示した。最終的に試験終了時 (摂取終了後 182 日目) における 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取各群の血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度は、各群のベースライン値と同程度であり、ベ

ースライン値のレベルよりさらに低い値を示すことはなかった（表1）。また、摂取終了後182日目の血中濃度はいずれの用量の25(OH)D<sub>3</sub>摂取でも概ねベースライン値のレベルであったことから25(OH)D<sub>3</sub>摂取において摂取以前のレベルに復するまでの期間は約半年であったと試験報告書では考察している。

以上の試験結果から申請者は、

(1) 血中25(OH)D<sub>3</sub>濃度は、25(OH)D<sub>3</sub>摂取中止直後より速やかに減少するが、25(OH)D<sub>3</sub>摂取量が20 $\mu$ g/日までであれば、摂取中止後もベースライン値を大きく下回するようなことはないと考える。

なお、試験開始245日（摂取終了後63日目）では、全ての群で平均血中25(OH)D<sub>3</sub>濃度の微増が認められたが、試験開始245日目は7月中旬に当たるため、夏季の紫外線暴露増加による生体内合成の増加に起因するものと申請者は考察する。

(2) 摂取以前のレベルに復するまでの期間は約半年であると考える。

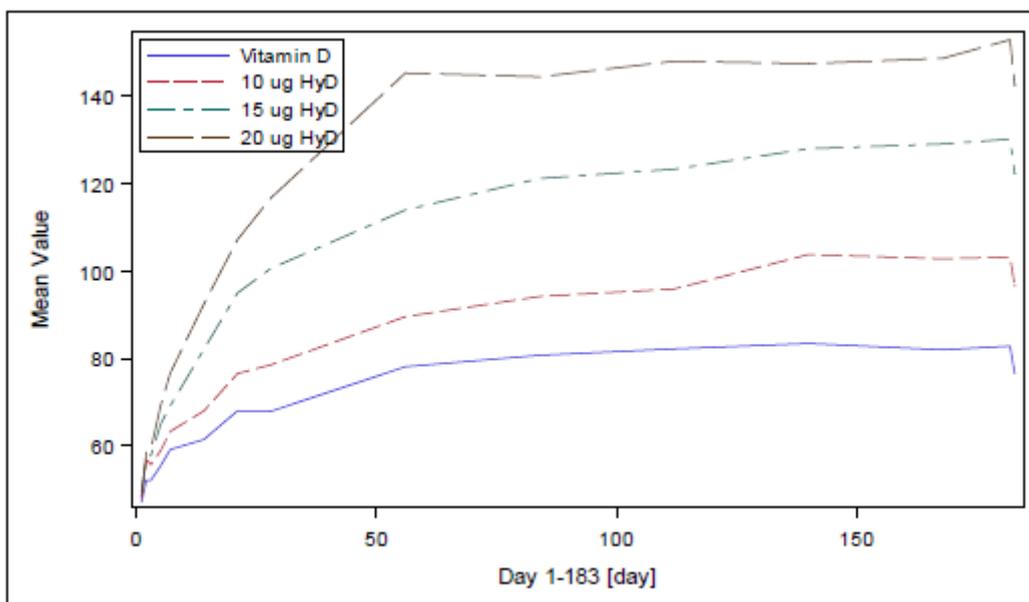


図1 ビタミンD<sub>3</sub>または25(OH)D<sub>3</sub>摂取期間中の平均血中25(OH)D<sub>3</sub>濃度推移 (nmol/L)  
(資料②, p. 51, 9.3.2.2 Mean graphs 抜粋)

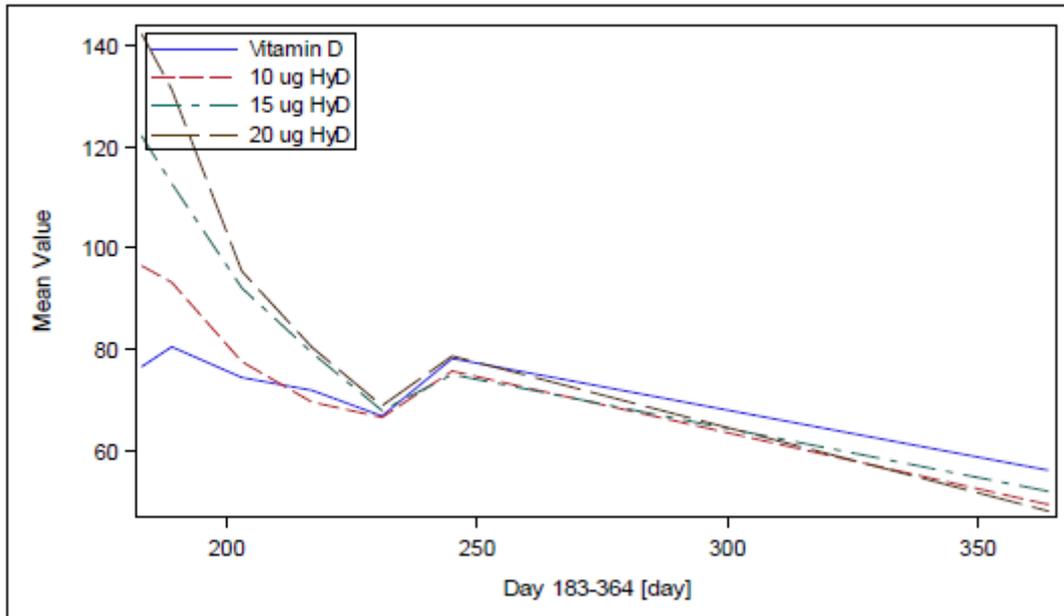


図2 ビタミンD<sub>3</sub>または25(OH)D<sub>3</sub>摂取終了後の平均血中25(OH)D<sub>3</sub>濃度推移 (nmol/L)

(資料②, p. 55, 9.3.2.4 Mean graphs 抜粋)

表1 血中25(OH)D<sub>3</sub>濃度、摂取期間増加量及び摂取終了後182日とベースライン比較

被験物質		25(OH)D <sub>3</sub>			D <sub>3</sub>
摂取量 (μg/day)		10	15	20	20
摂取期間中	① ベースライン				
	② 182日目 (最終摂取日)				
	全摂取期間を通じた増加量* (②-①)				
摂取終了後	③ 183日 (摂取終了後1日)				
	④ 231日目 (摂取終了後49日)				
	⑤ 364日目 (摂取終了後182日)				
摂取終了後182日とベースラインの比較* (⑤-①)					

- ・表中上段の数値は、測定値から算出された群平均血中濃度で資料③、p. 85~97より抜粋。単位はnmol/L。
- ・下段の括弧内の数字は被験者数を示す(各測定時点で除外された被験者については資料①p. 31 6. Subjectの項参照)
- ・\*は申請者が算出

2. これまでに提出されたヒト知見は、ビタミンDが充足していない（血清25(OH)D濃度が30 ng/mL未満）被験者のものであるが、25(OH)D<sub>3</sub>を栄養成分関連添加物として評価するに当たっては、ビタミンDが充足しているヒトにおける25(OH)D<sub>3</sub>摂取の影響も考慮する必要がある。ついては、

- (1) ビタミンDが充足している（ベースラインの血清25(OH)D濃度が30 ng/mL以上）ヒトを対象とした知見があれば提出すること。
- (2) ヒトにおけるビタミンD<sub>3</sub>と25(OH)D<sub>3</sub>の活性の関係は、ビタミンDが充足しているヒトでは充足していないヒトと異なる可能性があることから、上記(1)の知見がある場合には、当該知見を含め、当該活性の関係について見解を改めて提出すること。

また、上記(1)の知見がない場合には、現在把握している知見から、ビタミンDが充足しているヒトと充足していないヒトとの違いを考察し、その考察に基づいて、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。

なお、先に提出された補足資料（令和3年3月24日付け）の項番号2では、増加量比を用いるとベースライン値との相関は認められない等との説明がされていることについて、第14回栄養成分関連添加物ワーキンググループにおいて、専門委員から、以下の発言があったことを申し添える。

Quesada-Gomezら（2018）の見解（ビタミンD<sub>3</sub>を経口摂取した後の血清25(OH)Dの増加は、より重度のビタミンD欠乏症の場合に大きいことが確認されているが、25(OH)D<sub>3</sub>を経口摂取した後の25(OH)Dの増加は、ベースラインの血清25(OH)Dとは無関係である）と、指定等要請者（要請者）の考察が異なっている。すなわち、Quesada-Gomezらの見解によれば、ベースライン値が高ければ、25(OH)D<sub>3</sub>のビタミンD<sub>3</sub>に対する相対効力はより大きくなると考えられるので、それを踏まえた上で、要請者の見解の正当性を示す必要があり、例えば、一部の報告ではビタミンD<sub>3</sub>群と25(OH)D<sub>3</sub>群のベースライン25(OH)D<sub>3</sub>濃度が異なっているなど、現在の見解には、疑問点がある。

#### 【DSM 回答】

(1) これまで提出した資料、または現在把握している25(OH)D<sub>3</sub>摂取に関する知見は、主にビタミンが不足している被験者を対象に行われたもので、ビタミンDが充足しているヒト（血中25(OH)D<sub>3</sub>濃度が30 ng/mL (75 nmol/L) 以上）のみを対象として摂取が行われた知見は確認出来なかったため、知見は提出出来ません。

(2) (1)に記載した通り、ビタミンDが充足しているヒトのみを対象とした介入試験は確認出来なかったため、資料①の個別データ（資料④、p.196、Table 1.2.4(D<sub>3</sub>)、同p.258(25(OH)D<sub>3</sub>))を用いて、ビタミンD<sub>3</sub>または25(OH)D<sub>3</sub>を20 μg/日摂取した被験者を血中25(OH)D<sub>3</sub>濃度のベースラインにより、a) 30 nmol/L (12 ng/mL) 以下、b) 30～

40 nmol/L (12~16 ng/mL)、c) 40~50 nmol/L (16~20 ng/mL)、d) 50~60 nmol/L (20~24 ng/mL)、e) 60 nmol/L (24 ng/mL) 以上の 5 亜群に分け、ベースライン値の違いによる摂取後の増加量について検討した。

表 2 にその結果を示す。

ビタミン D<sub>3</sub> または 25(OH)D<sub>3</sub> を 20 μg/日、182 日摂取した後の平均血中 25(OH)D<sub>3</sub> 増加量は、ビタミン D<sub>3</sub> 群で 36.6 nmol/L、25(OH)D<sub>3</sub> 群で 103.1 nmol/L となり、被験者のベースライン値を考慮せず単純に増加量を比較した場合、25(OH)D<sub>3</sub> 群はビタミン D<sub>3</sub> 群の 2.82 倍となった。一方、ベースライン値で分けた各亜群で増加量比を比較した場合、e) 群では 5.53 倍と a)~d) 群 (1.67~2.89 倍) の増加量比と比較し高い値を示した。

ビタミン D<sub>3</sub> を継続的に摂取した場合、ベースライン値が低い人は血中 25(OH)D<sub>3</sub> 増加量が大きくなり、Quesada-Gomez ら (2018) の見解「ビタミン D<sub>3</sub> を経口摂取した後の血清 25(OH)D の増加は、より重度のビタミン D 欠乏症の場合に大きいことが確認されている」と同じ傾向が見られた。従って、ベースライン値が比較的高い場合 (e 群: 60 nmol/L (24 ng/ml) 以上)、それ以下の群と比較するとビタミン D<sub>3</sub> 摂取後の増加幅が、25(OH)D<sub>3</sub> 摂取後よりも小さくなり、25(OH)D<sub>3</sub> のビタミン D<sub>3</sub> に対する血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の増加量比は大きくなった。この分析結果は、Quesada-Gomez らの解析結果である「(抜粋) The increase in serum 25OHD after oral intake of cholecalciferol depended (significantly) on baseline serum 25OHD concentrations (Fig. 1a) with higher “delta 25OHD” in case of lower baseline serum 25OHD. By contrast, “delta 25OHD” after oral intake of calcifediol was independent from baseline serum 25OHD concentrations (Fig. 1b).」 (p.1705) と同様の結果であった。

以上を踏まえ、以下に申請者の見解をまとめる。

1) 「ベースライン値が高ければ、25(OH)D<sub>3</sub> のビタミン D<sub>3</sub> に対する相対効力はより大きくなる」事象については、Quesada-Gomez らの見解に同意する。

Kunz の試験結果を解析した結果、上述の通り、ベースライン値で分けた各亜群間で増加量を比較した場合、ベースライン値が最も高い亜群の増加量比はその他の亜群と比較し高い値を示した。この解析結果は Quesada-Gomez らの見解を再確認するものであり、申請者も Quesada-Gomez らの見解に同意出来る。さらに、Quesada-Gomez らの解析と同様に、Kunz の試験結果におけるビタミン D<sub>3</sub> または 25(OH)D<sub>3</sub> 20 μg/日全摂取者のベースライン値と血中 25(OH)D<sub>3</sub> 増加量、それらの線形回帰の関係をそれぞれ図 3、図 4 に示す (申請者作成)。ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群では回帰直線が負の傾き (-0.7099) を示す一方で、25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群ではほぼ一定 (0.2024) である。即ち回帰式の説明変数であるベースライン値が高くなるに連れて、目的変数に該当する血中 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群ではほぼ変動のないのに対し、ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群では血中 25(OH)D<sub>3</sub> 増加量が小さくなっていくので、逆に相対効力は大きくなり Quesada-Gomez らの見解と合致する。なお各摂取群の回帰式の説明変数にベースライン充足値である 75 nmol をそれぞれ代入してその比

を計算すると相対効力 (25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群 / ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群) は 5.02 となる\*。

- \* : • ビタミン D<sub>3</sub> 摂取の場合、ベースラインが 75 nmol の人の血中 25(OH)D<sub>3</sub> 増加量 (回帰式による推定値) :  $-0.7099 \times 75 \text{ nmol} + 77.349 = 24.10 \text{ nmol}$
- 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取の場合、ベースラインが 75 nmol の人の血中 25(OH)D<sub>3</sub> 増加量 (回帰式による推定値) :  $0.2024 \times 75 \text{ nmol} + 105.72 = 120.9 \text{ nmol}$
- ベースラインが 75 nmol の人の推定増加量に基づく相対効力 :  $120.9 \div 24.1 = 5.02$

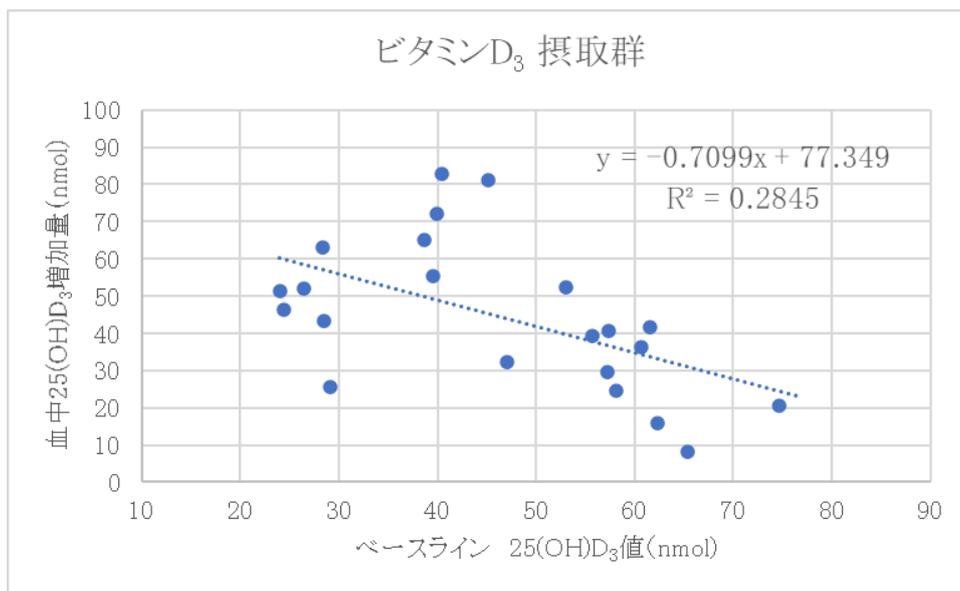


図 3 血中 25(OH)D<sub>3</sub> ベースライン値と増加量の関係 (ビタミン D<sub>3</sub> 摂取群)

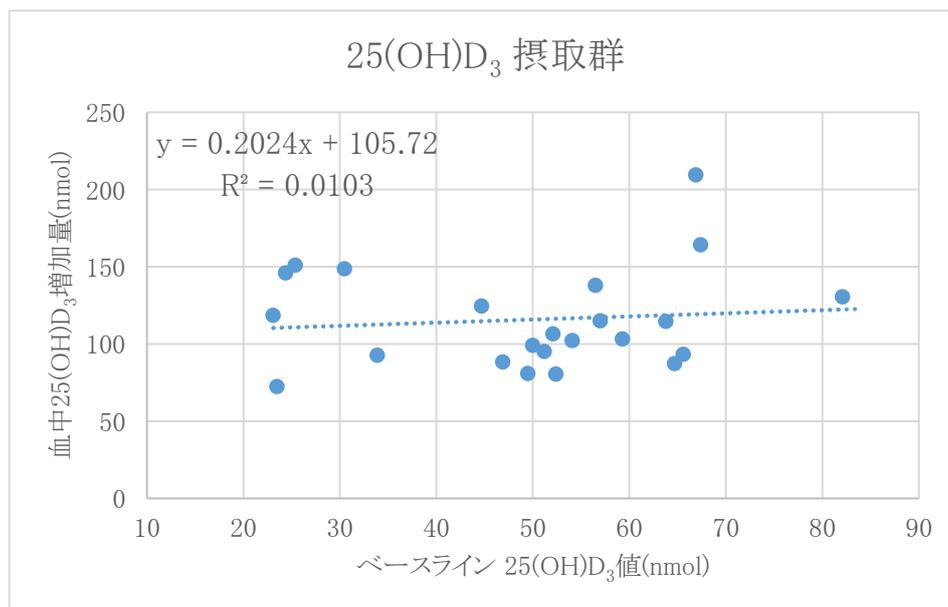


図 4 血中 25(OH)D<sub>3</sub> ベースライン値と増加量の関係 (25(OH)D<sub>3</sub> 摂取群)

2) 申請者が用いた令和3年3月24日付回答書項番号2(表4、図1)で引用した6試験は、いずれも平均血清25(OH)Dのベースライン値が22.10 ng/mL (55.25 nmol/L)以下であったが、6試験それぞれでビタミンD<sub>3</sub>群と25(OH)D<sub>3</sub>群のベースライン25(OH)D<sub>3</sub>濃度に統計学的に有意差はなかったことから増加量比の算出に用いても問題なかったと考える。その上でこの6試験のベースライン値と25(OH)D<sub>3</sub>摂取後の血清25(OH)D濃度の増加比を分析し相関性が見られなかったことから、「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、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。」とこれらの試験の分析結果から見解を述べた。この傾向は上述しているKunzらの試験でも認められ、ベースライン血中25(OH)D<sub>3</sub>が充足している人を含む比較的充足している人(60 ng/mL (24 nmol/L)以上)を除けばその相対効力は3倍以下であった。一方、60 ng/mL (24 nmol/L)以上では表2で示した通り、相対効力は高くなった。血中25(OH)D<sub>3</sub>が充足していない人(24 ng/mL (60 nmol/L)以下)での相対効力は概ね3倍であると考えられる。

3) 1) 及び2) より、血中25(OH)D<sub>3</sub>が充足していない人(24 ng/mL (60 nmol/L)以下)での相対効力は概ね3倍であるが、25(OH)D<sub>3</sub>濃度が充足しているヒトを含む比較的充足している人(24 ng/mL (60 nmol/L)以上)を比較した場合、25(OH)D<sub>3</sub>のビタミンDに対する相対効力は3倍より大きくなると考えられる。

なお、事項1、Kunzらの試験では両摂取群で、試験開始時にベースライン値が充足している被験者は1例ずつのみであった(表2、R112及びR188)。データ不足のため比較には適さないと考えるが、単純比較した場合7.49倍となり試験全体平均2.82倍より高い値を示した。

表 2 ベースラインの違いによるビタミン D<sub>3</sub> または 25(OH)D<sub>3</sub> 摂取後の血中 25(OH)D<sub>3</sub> 濃度変化及び増加量比

(血中濃度測定値は資料④ Table 1.2.4 より抜粋)

	25(OH)D <sub>3</sub> 20 μg/日 摂取								D <sub>3</sub> 20 μg/日 摂取					
<b>a) &lt; 30 nmol/L (&lt; 12 ng/mL)</b>														
被験者 No.	R150	R159	R161	R167					R119	R126	R164	R175	R179	R197
ベースライン(摂取前)														
182日(摂取最終日)														
増加量*														
平均増加量														
増加量比**	2.89													
<b>b) 30 – 40 nmol/L (12 -16 ng/mL)</b>														
被験者 No.	R107	R113						R124	R138	R143				
ベースライン(摂取前)														
182日(摂取最終日)														
増加量*														
平均増加量														
増加量比**	2.56													
<b>c) 40 – 50 nmol/L (16 – 20 ng/mL)</b>														
被験者 No.	R122	R142	R154					R132	R135	R148				
ベースライン(摂取前)														
182日(摂取最終日)														
増加量*														
平均増加量														
増加量比**	1.67													
<b>d) 50 – 60 nmol/L (20 – 24 ng/mL)</b>														
被験者 No.	R104	R134	R137	R146	R177	R181	R186	R192	R111	R115	R160	R184	R189	
ベースライン(摂取前)														
182日(摂取最終日)														
増加量*														
平均増加量														
増加量比**	2.64													
<b>e) &gt; 60 nmol/L (&gt; 24 ng/mL)</b>														
被験者 No.	R112	R118	R127	R131	R196	R200			R101	R105	R165	R170	R188	
ベースライン(摂取前)														
182日(摂取最終日)														
増加量*														
平均増加量														
増加量比**	5.53													
全被験者	<b>25(OH)D<sub>3</sub> 20 μg/日 摂取</b>								<b>D<sub>3</sub> 20 μg/日 摂取</b>					
ベースライン平均														
182日平均														
平均増加量	103.1								36.6					
増加量比**	2.82													

増加量比を除き、単位は血中濃度 nmol/L

\* 増加量:182日の平均血中 25(OH)D<sub>3</sub>濃度－ベースライン平均血中 25(OH)D<sub>3</sub>濃度

\*\* 増加量比:25(OH)D<sub>3</sub>摂取群の増加量/ビタミン D<sub>3</sub>摂取群の増加量

3. 上記1～2に関連する資料や考察があれば、併せて提供すること。

別途（１）及び（２）を補足するよう指示があったので、以下に回答致します。

（１）TGAでの本品を使った Complementary Medicine の市場導入及びその他情報

【DSM 回答】

令和3年3月24日付回答書項番号1、(1)において「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)において「上述したように、現時点での販売・使用実態はない。」と回答した点について補足及び修正を致します。

併せて（１）、⑧において、「同年 3月7日 専門委員会の最終決定公表（追加資料1-③）」と記載しておりますが、正しくは「同年（2020年）5月7日」の間違いでした。この回答書にてお詫び、修正させていただきます。

2020年5月7日、本品がTGAにて Complementary Medicines 用の新規原料として承認された後、提出資料⑥～⑧に示しますように、2020年11月27日及び12月18日、2021年4月14日に本品を含むサプリメント製品の ARTG (Australian Register of Therapeutic Goods) 登録が完了しました。公開されている情報から現在、一粒当たり 25(OH)D<sub>3</sub> を 10 $\mu$ g 配合した 3商品がオーストラリアで販売されているのを確認しました（参考情報①～③）。

前回回答は2020年10月に作成し提出したため、その時点では最終製品は同国で登録されていなかったため販売・使用実態はなかったと回答しました。最終的に弊社回答の受理が2021年3月となったため、回答受理時には本品の製品情報については最新の情報ではありませんでした。従いまして、正しくは2021年1月から本品が配合された Complementary Medicine の販売が豪州において開始されているに改めさせていただきます。

参考情報①のケースであるが、添付文書は存在せず、製品ボトルにTGAより示された下記 Warning（資料⑥、2ページ目）を記載することで添付文書の同封なしで流通することが可能となっている。②、③については、指定等申請者のグループ会社が製造・販売に係っていないので詳細は把握していない。

「(抜粋) Warning

The medicine should not be taken in combination with supplements containing Vitamin D without medical advice (or words to that effect).

Calcifediol may have similar effects to Vitamin D. Consult your health care professional before taking in combination with other medicines.

Use in children under 9 years is not recommended. 」

副作用報告については、TGAにおいて「the Adverse Event Management System」と言うサイトが設けられ（参考情報④）、消費者や販売者が有害事象の疑いを報告するシステムが導入されている。さらにそのサイトにおいて、有害事象と疑われた事例について Alerts として確認でき（参考情報⑤）、最初の製品が実質導入された 2021 年 1 月より Calcifediol に関する Alerts は報告されていない。

また参考情報①の FORTARO では、発売元において TGA に登録した pharmacovigilance person（安全性情報管理者）を有し、副作用に関する報告が寄せられた場合は、管理者より TGA に提出する手順となっている。[REDACTED]

#### 【提出資料】

資料⑥：Summary for ARTG Entry (FORTARO) , Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration (2020)

資料⑦：Summary for ARTG Entry (Opti Active D) , Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration (2020)

資料⑧：Summary for ARTG Entry (Eagle Clinical BIO-D) , Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration (2020)

#### 【参考情報】

①：FORTARO Web ショップ, <https://shop.fortaro.com/>

②：[REDACTED]

③：[REDACTED]

④：TGA the Adverse Event Management System  
<https://aems.tga.gov.au/privacy/>

⑤：TGA Current year alerts  
<https://www.tga.gov.au/current-year-alerts>

(2) EFSA における 25(OH)D<sub>3</sub> (Calcidiol) の安全性評価

1) EFSA による評価の概要

2) Novel Food に関し、製造業者に係る規制、販売業者に係る規制、使用者（消費者）に係る規制について説明

#### 【DSM 回答】

2021（令和 3）年 7 月 1 日に EFSA における 25(OH)D<sub>3</sub> の安全性評価が公表されたので

情報提供致します。

ESFA パネルは、Novel Food<sup>註)</sup>として本品 25(OH)D<sub>3</sub>水和物 (Calcidiol monohydrate) の妊婦、授乳婦を含む 11 才以上に対し、10 μg/日までの用量で安全であると評価しました (資料⑨)。以下に申請者による Abstracts の和訳を示します。この後欧州委員会及び植物・動物・食品・飼料に関する常設専門委員会の審議、加盟国との協議で問題なければ食品サプリメントに限定使用として認可となります。

認可後、25(OH)D<sub>3</sub>を配合したサプリメントの製造・販売を希望する業者が、業者の所在国または販売を予定している EU 加盟国に製品概要・商品名等それぞれの手順に基づき通知を行い、受理後製品ラベルないしボトルに対象者・用量の注意提起を表記の上販売となります。

### 【安全性評価概要】

規則 (EU) 2015/2283 に準拠した新規食品としての化学合成によって生産されたカルシフェジオール水和物の安全性

#### 概要

欧州委員会からの要請を受けて、栄養、新規食品および食品アレルゲンに関する EFSA パネル (NDA) は、規則 (EU) 2015/2283 に従って、新規食品 (NF) としてのカルシジオール水和物の安全性について栄養補助食品に栄養目的で添加された場合のビタミン D<sub>3</sub> の代謝物としての生物学的利用能を含む意見を述べるよう求められました。NF は化学的に製造されます。妊娠中および授乳中の女性を含む 11 歳以上の人に最大 10 μg / 日、3~10 歳の子供には最大 5 μg / 日の栄養補助食品で提案されています。NF の製造プロセス、組成、仕様および安定性は、安全上の懸念を引き起こしません。動物とヒトのデータは、効率的な吸収を示しています。NF には、脂溶性で全身分布に達する可能性が低いナノ粒子の一部が含まれています。遺伝子毒性に関する懸念はありません。成人の研究は安全性の懸念を引き起こしません。NF からのカルシフェジオールと食事からのカルシフェジオールとビタミン D の合計摂取量の推定値は、11 歳以上の被験者のビタミン D の許容上限摂取量 (UL) を下回りました。成人における 1 日あたり 10 μg の NF 摂取後の平均血清 25 (OH) D 濃度は、200 nmol / L 未満のままでした。パネルは、妊娠中および授乳中の女性を含む 11 歳以上の人に対して、提案された使用条件および使用レベル下で NF は安全であると結論付けています。申請者は、小児における NF のバイオアベイラビリティと安全性に関するデータを提供しませんでした。子供 (3~10 歳) の合計摂取量の推定値は、ビタミン D の UL に近いです。したがって、パネルは、提案された 1 日摂取量での子供 (3~10 歳) の NF 消費の安全性について結論を下すことができませんでした。NF は、生物学的に活性なビタミン D の代謝物、すなわち 1, 25-ジヒドロキシビタミン D の生物学的利用可能な供給源です。

注) 「新規食品 (Novel Food) 」とは、1997 年 5 月 15 日以前に EU 内で人間によって相

当量 (significant degree) が消費されていなかった (つまり、ほとんどあるいは全く消費されていなかった) 食品または食品原料を指す概念である。新規食品に関する最初の規則である「規則 (EC) 258/97 号」 (以下「旧規則」という。) が施行されて以来、食品産業は大きな科学的・技術的進歩を遂げてきた。こうした変化を反映し、2015 年11 月25 日に新たな新規食品規則として「規則 (EU) 2015/2283」 (以下「新規則」という。) が採択され、2018 年1 月1 日に発効した。

: 日本貿易振興機構 (2018) , E Uにおける新規食品 (Novel Food) 規制より抜粋

[https://www.jetro.go.jp/ext\\_images/\\_Reports/02/2018/90cbe8dc7fd1f1cb/eu\\_novel\\_food.pdf](https://www.jetro.go.jp/ext_images/_Reports/02/2018/90cbe8dc7fd1f1cb/eu_novel_food.pdf)

**【提出資料】**

資料⑨ : EFSA Journal: Safety of calcidiol monohydrate produced by chemical synthesis as a novel food pursuant to Regulation (EU), 2015/2283

以上