資料２

栄養成分関連添加物ワーキンググループにおける審議結果について

１．審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた25-ヒドロキシコレカルシフェロールに係る食品健康影響評価（平成 31 年１月８日付け厚生労働省発生食0108 第１号）については、令和３年 12 月6日に開催された第 18 回栄養成分関連添加物ワーキンググループにおいて審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

２．25-ヒドロキシコレカルシフェロールに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

令和４年２月１日（火）開催の食品安全委員会（第 846 回会合）の翌日の令和４年２月２日（水）から令和４年３月３日（木）までの 30 日間。

２）受付体制

電子メール（ホームページ上)、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、栄養成分関連添加物ワーキンググループの座長の指示のもと、必要に応じてワーキンググループを開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

添加物評価書

25-ヒドロキシコレカルシフェロール

令和４年（２０２２年）２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 6
Ⅰ．評価対象品目の概要 10
１．用途 10
２．名称 10
３．分子式、分子量 10
４．性状等 10
５．安定性 10
（１）化合物の安定性 10
（２）食品中での安定性 11
６．起源又は発見の経緯 11
７．製造方法等 11
８．我が国及び諸外国における使用状況 12
（１）添加物としての我が国における使用状況 12
（２）添加物としての諸外国における使用状況 12
（３）医薬品等の有効成分としての 25(OH)D_3 の使用状況 13
（４）飼料添加物としての 25(OH)D_3 の使用状況 15
９．我が国及び国際機関等における評価 15
（１）我が国における評価 15
（２）国際機関等における評価 17
（３）医薬品等の有効成分としての 25(OH)D_3 の評価 21
（４）飼料添加物としての 25(OH)D_3 の評価 21
１０．評価要請の経緯、使用基準の設定の概要 22
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 24
１．体内動態 24
（１）吸収 24
（２）分布 37
（３）代謝 43
（４）排泄 52
（５）生理作用 54
（６）医薬品との相互作用 59
（７）体内動態のまとめ 60
２．ヒトにおける知見 63

（１）25(OH)D_3に係る介入試験 63
（２）25(OH)D_3に係る症例報告等 75
（３）25(OH)D_3に係るヒトにおける知見のまとめ 77
（４）ビタミンＤに係るヒトにおける知見 77
３．毒性 84
（１）遺伝毒性 84
（２）急性毒性 84
（３）反復投与毒性 85
（４）発がん性 87
（５）生殖発生毒性 88
（６）アレルゲン性 91
（７）毒性のまとめ 91
Ⅲ.一日摂取量の推計等 93
１．現在の摂取量 93
（１）25(OH)D_3 93
（２）ビタミンＤ 96
２．日光ばく露による体内での合成量 96
３．使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D_3の摂取量 97
（１）通常の食品形態の食品からの摂取量 97
（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 98
４．一日摂取量の推計等のまとめ 98
（１）25(OH)D_3 99
（２）ビタミンＤ 99
（３）ビタミンD_3の摂取量の 25(OH)D_3の摂取量への換算 99
Ⅳ.食品健康影響評価 100
１．体内動態 100
２．ヒトにおける知見 101
３．毒性 101
４．一日摂取量の推計等 101
５．まとめ 102
＜別紙：略称＞ 108
＜参照＞ 110

＜審議の経緯＞

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いて要請（厚生労働省発生食 0108 第 1 号）、関係書類の接受
2019 年 1 月 15 日	第 726 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019 年 2 月 15 日	関係書類（訂正）の接受
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
2019 年 3 月 18 日	補足資料の提出依頼
2019 年 5 月 28 日	補足資料の接受（2019 年 3 月 18 日依頼分）
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
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
2019 年 6 月 28 日	補足資料の提出依頼
2020 年 3 月 11 日	補足資料の接受（2019 年 3 月 18 日依頼分）
2020 年 7 月 2 日	補足資料の接受（2019 年 6 月 28 日依頼分）
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
2020 年 9 月 2 日	補足資料の提出依頼
2021 年 4 月 1 日	補足資料の接受（2020 年 9 月 2 日依頼分）
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
2021 年 5 月 17 日	補足資料の提出依頼
2021 年 6 月 9 日	第 15 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2021 年 7 月 8 日	補足資料の提出依頼
2021 年 7 月 28 日	第 16 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2021 年 8 月 26 日	補足資料の接受（2021 年 7 月 8 日依頼分）
2021 年 11 月 4 日	第 17 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
同日	補足資料の接受（2021 年 5 月 17 日依頼分）
2021 年 12 月 6 日	第 18 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
2022 年 2 月 1 日	第 846 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 6 月 30 日まで）

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

（2021 年 7 月 1 日から）

山本　茂貴　（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
川西　徹（委員長代理　第二順位）
脇　昌子（委員長代理　第三順位）
香西　みどり
松永　和紀
吉田　充

＜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＞

（2021 年 9 月 30 日まで）

頭金　正博（座長）
吉田　宗弘（座長代理）
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
髙須　伸二
瀧本　秀美
松井　徹
横田　惠理子

（2021 年 10 月 1 日から）

吉田　宗弘（座長）
松井　徹（座長代理）
朝倉　敬子
伊吹　裕子
上西　一弘
内山　奈穂子
梅村　隆志
澤田　典絵
髙須　伸二
北條　仁
横田　惠理子

＜第 10 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿＞

田中　清（神戸学院大学栄養学部教授）

＜第 11 回～第 15 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿＞

林　道夫（新開発食品専門調査会専門委員）
北條　仁（添加物専門調査会専門委員）
脇　昌子（新開発食品専門調査会専門委員）

＜第 16 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿＞

林　道夫（新開発食品専門調査会専門委員）
北條　仁（添加物専門調査会専門委員）

＜第 17 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿＞

石見　佳子（東京農業大学農生命科学研究所教授）
宇佐見　誠（麻布大学客員教授）
柴田　克己（甲南女子大学医療栄養学部医療栄養学科教授）
祖父江　友孝（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学教授）
瀧本　秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長）
頭金　正博（名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学分野教授）
林　道夫（NTT 東日本関東病院糖尿病・内分泌内科部長）

＜第 18 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門参考人名簿＞

石見　佳子（東京農業大学農生命科学研究所教授）

宇佐見　誠（麻布大学客員教授）

柴田　克己（甲南女子大学医療栄養学部医療栄養学科教授）

祖父江　友孝（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学教授）

瀧本　秀美（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長）

頭金　正博（名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学分野教授）

要　約

栄養強化剤を用途とする添加物「25－ヒドロキシコレカルシフェロール」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

25-ヒドロキシコレカルシフェロール（25(OH)D_3）は、食品から摂取されるほか、体内でビタミン D_3 から生成される。そこで、本ワーキンググループは、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」については、25(OH)D_3 の知見に加え、適宜ビタミン D_3 の知見も参照して検討することとした。

25(OH)D_3 及びビタミン D_3 を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等に関する試験成績、ヒトにおける知見及び一日摂取量の推計に係るデータを評価に用いた。

１．体内動態

食品から摂取されたビタミン D_3 は、胆汁酸によって形成されたミセルに組み込まれ、ミセルとともに腸細胞に取り込まれる。腸細胞では、ビタミン D_3 は他の脂質とともにキロミクロンを形成し、主に小腸からリンパを介して循環血中を運ばれ各組織に分布する。その過程で、一部のビタミン D_3 は脂肪組織などに取り込まれて蓄積され、脂肪組織からは脂肪動員とともに血中に放出される。一方、脂肪組織などに取り込まれなかったビタミン D_3 は肝臓に移行し、水酸化反応を受けて、25(OH)D_3 となる。紫外線の作用によって皮膚で合成されたビタミン D_3 はビタミン D 結合タンパク質（DBP）と結合して肝臓に運ばれ、同様に代謝される。なお、25(OH)D_3 は、DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれ、活性代謝物である 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（1,25$(OH)_2D_3$）等に代謝される。

経口で摂取された 25(OH)D_3 は、小腸から吸収され、血行性に門脈に移行する。血液中の 25-ヒドロキシカルシフェロール（25(OH)D）のほとんどは、血漿中の DBP に結合している。

ビタミン D_3 の吸収効率は、一般的に 55～99%（平均 78%）であるが、腸の脂肪吸収不良がある場合にはその吸収は著しく損なわれる場合がある。一方、経口摂取した 25(OH)D_3 は非常に高い効率（100%に近い）で吸収される。また、摂取前（ベースライン）血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D_3 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなるが、経口摂取した 25(OH)D_3 は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる。さらに、ビタミン D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。

ビタミン D を大量に摂取すると、血清中の 25(OH)D の濃度が上昇するが、活性代謝物である 1,25-ジヒドロキシカルシフェロール（1,25$(OH)_2D$）の濃度は変化しないかあるいは低下する。他の蓄積代謝物によって DBP から置換された血

漿中の遊離 1,25(OH)$_2$D が、ビタミン D 中毒を増加させるという説もあるが、全体としては 25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられている。

乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D_3 を摂取させた体内動態に関する知見は提出されていない。

２．ヒトにおける知見

25(OH)D_3 の摂取によるヒトへの有害影響の指標（エンドポイント）としては、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

25(OH)D_3 を 1 日当たり 5～50 µg ヒトに摂取させた知見を確認したところ、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかったが、血清 25(OH)D_3 又は 1,25(OH)$_2D_3$ 濃度の上昇が認められた。

25(OH)D_3 をヒトに摂取させた知見で提出されたものは、ビタミン D が充足していない者を対象としていること、安全性評価のためには被験者数が少ないこと等に留意する必要があると考えた。

症例報告としては、海外において医薬品として使用された 25(OH)D_3 製剤に起因する高カルシウム血症、ビタミン D 過剰症等が報告されている。

乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D_3 を摂取させた知見は提出されていない。

３．毒性

遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性に係る NOAEL をラット 6 か月間反復経口投与試験の最高用量である 120 µg/kg 体重/日と判断した。

生殖毒性については、ラット生殖毒性試験において、いずれの用量でも親動物、生殖能、妊娠及び出産に被験物質投与の影響は認められなかったことから、親動物に対する一般毒性及び生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 40 µg/kg 体重/日と判断した。

発生毒性については、ウサギ発生毒性試験において、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加したことから、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 µg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 µg/kg 体重/日と判断した。ウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、作用機序は不明であるものの、母動物では毒性影響が認められなかった用量で認められていることもあり、よりヒトに対する安全性について留意する必要があると考えた。

以上のことから、本ワーキンググループは、25(OH)D_3 の最小の NOAEL は、5 µg/kg 体重/日と判断した。

４．一日摂取量の推計等

一日摂取量の推計等について、1 歳未満の乳児については、ヒトにおける知見

が提出されていないこと等から検討を行わなかった。

25(OH)D_3 はビタミン D_3 の代謝物である。そこで、ビタミン D_3 の摂取量（日光ばく露により体内で合成されるものを含む。）についても併せて推計を行った。

25(OH)D_3 の現在の摂取量は、1.33 μg/人/日と推計した。

本品目由来の 25(OH)D_3 の摂取量は、通常の食品形態の食品からは 7.39 μg/人/日、また、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品からは 300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定し 15 μg/人/日と推計された。

以上を合計し、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の使用基準が策定された場合の 25(OH)D_3 の摂取量は、23.7 μg/人/日と推計した。

ビタミン D の食事からの摂取量は 11.2 μg/人/日、日光ばく露による体内でのビタミン D_3 の生成は 21.5 μg/人/日であり、これらを合計してビタミン D の現在の摂取量を 32.7 μg/人/日と推計した。

摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえず、ビタミン D_3 の摂取量を 25(OH)D_3 の摂取量に換算することはできないと考えた。

５．まとめ

多量のビタミン D 摂取を続けると、高カルシウム血症、腎障害、軟組織の石灰化障害などが起こることが知られている。そして、25(OH)D の蓄積がビタミン D 中毒を引き起こす重要な要因であるという知見は、留意すべきと考えた。25(OH)D_3 は、ビタミン D_3 から体内で生成される。したがって、25(OH)D_3 を多量に摂取すれば、ビタミン D 過剰症と同様の症状を呈するものと考えられる。現に、医薬品としてではあるが、25(OH)D_3 の使用による高カルシウム血症等のビタミン D 過剰症が海外において報告されている。

一方で、体内動態についてビタミン D_3 と 25(OH)D_3 を比べると、吸収及び分布に差違が認められる。また、摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえない。

一日摂取量の推計について、ビタミン D_3 摂取量を 25(OH)D_3 摂取量に換算することはできないと考えたが、25(OH)D_3 はビタミン D_3 から体内で生成されるため、25(OH)D_3 の摂取量のみならずビタミン D_3 の摂取量についても考慮する必要があると考えた。

25(OH)D_3 をヒトに摂取させた知見で提出されたものは、ビタミン D が充足していない者を対象としている。仮にビタミン D_3 摂取量を 25(OH)D_3 摂取量に換算することができれば、ビタミン D の欠乏・不足の程度に応じて 25(OH)D_3 の摂取量から当該欠乏・不足分の 25(OH)D_3 相当量を差し引くことにより、25(OH)D_3 の実質的摂取量を求めることができることとなると考えられる。しかし、その換算はできないため、これらの知見において毒性が見られなかった用量と 25(OH)D_3 推定一日摂取量との単純比較はできないと考えた。

使用基準策定後の 25(OH)D_3 の一日摂取量は、23.7 μg/人/日であり、このうち、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は 300 mg の重量のサプリメントを摂取するとの想定の下 15 μg/人/日と推計した。しかしながら、サプリメントであれば、健康になりたい人や健康を維持したい人、また、より良い健康状態を望む人は、より多量に、高頻度に摂取するおそれがあると考えられる。添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」については、その使用基準案のとおり、25(OH)D_3 自体を栄養強化剤としてカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品に使用するものであることを踏まえると、より多量に、高頻度に摂取するおそれは同様にあると考えられる。

本ワーキンググループは、25(OH)D の蓄積が高カルシウム血症、腎障害、軟組織の石灰化障害などビタミン D 中毒の重要な要因であるとの知見にも留意し、より多量に、高頻度に摂取するおそれを回避するには、リスク管理機関において、使用基準（案）を含むリスク管理措置について改めて検討する必要があると考えた。

本ワーキンググループは、ウサギ発生毒性試験の結果は留意する必要があると考えられること、また、25(OH)D_3 が海外では医薬品として用いられており、妊婦に対しては有益性がリスクを上回るときに使用すること等とされていることも踏まえ、リスク管理機関において、妊婦が栄養強化剤として 25(OH)D_3 を摂取することに関するリスク管理措置を検討する必要があると考えた。

以上のとおり、25(OH)D_3 は、現に食事から摂取され、また、ビタミン D_3 から体内で生成されるものであるが、本ワーキンググループは、栄養成分関連添加物としてこれを使用することについては、現時点では懸念があると考えた。

ビタミン D の食事摂取基準（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）別表第８）で示される耐容上限量は、成人と乳児とではエンドポイントを異にする知見を基にそれぞれ定められている。そうすると、ビタミン D_3 から体内で生成される 25(OH)D_3 については、乳児及び小児といった特定の集団における評価が特に必要と考えられる。しかしながら、25(OH)D_3 を乳児及び小児が摂取した場合の知見は提出されていない。

以上のことから、本ワーキンググループは、乳児及び小児における 25(OH)D_3 の健康に及ぼす影響を評価することはできないと判断した。

Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途

栄養強化剤（参照1）

２．名称

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）

英名：25-hydroxycholecalciferol monohydrate（参照3）

calcifediol monohydrate（参照4）

IUPAC名：(1*S*,3*Z*)-3-[(2*E*)-2-[(1*R*,3a*S*,7a*R*)-1-[(2*R*)-6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl]-7a-methyl-2,3,3a,5,6,7-hexahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol; hydrate（参照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て）（参照 3、5）

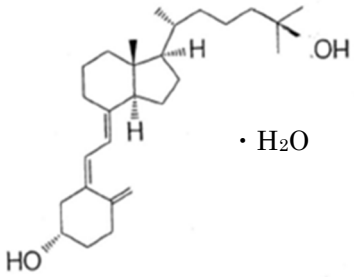
３．分子式、分子量

25-ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物

分子式：$C_{27}H_{44}O_2$・H_2O（参照 3）

分子量：418.66（参照 4）

構造式：



・H_2O

（参照 3、5）

４．性状等

今般、厚生労働省に 25-ヒドロキシコレカルシフェロール（25(OH)D_3）[1]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「指定等要請者」という。）の成分規格案では、含量として「94.0%以上」、性状として「本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末で、においがない。」とされている。（参照 1）

５．安定性

（１）化合物の安定性

25(OH)D_3 を窒素置換した遮光密封容器内で、－20±2℃の条件で 48 か月間保管する試験（n=3）において、保管 48 か月後の 25(OH)D_3 の含有量は、製造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

[1] 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

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)D_3 の含有量は、製造直後の含有量と比べ、100.2%と安定であった。（参照6）

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）

（２）食品中での安定性

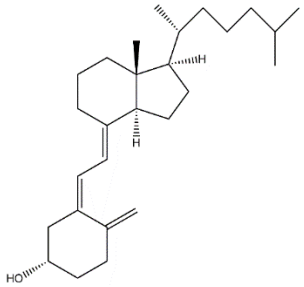
25(OH)D_3 を市販ヨーグルトへ添加・混合し、5℃の条件で 10 日間（賞味期限＋7 日間）冷蔵保管する試験において、10 日後の 25(OH)D_3 の残存率は、平均 98.9%であった。（参照7）

６．起源又は発見の経緯

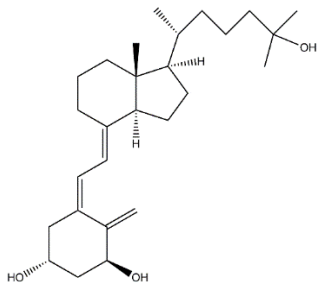
ビタミン D には側鎖構造の違いによりビタミン D_2～D_7 が存在するが、生物効力が高くかつ自然界に広く分布するのはビタミン D_2（エルゴカルシフェロール）及びビタミン D_3（コレカルシフェロール）の 2 種類とされている[2]。ビタミン D_3（図 1）は、1936 年に単離、同定された。また、1968 年にビタミン D_3 の代謝産物として、25(OH)D_3 が単離、同定された。さらに 1971 年に、1α,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（1α,25(OH)$_2D_3$）が単離、同定された[3]。（参照8、9）

指定等要請者によれば、25(OH)D_3 は、1970 年代に米国で医薬品として開発され、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）

図 1　ビタミン D_3 及び 1α,25(OH)$_2D_3$ の構造式



コレカルシフェロール
（ビタミン D_3）



1α,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール
（1α,25(OH)$_2D_3$）

７．製造方法等

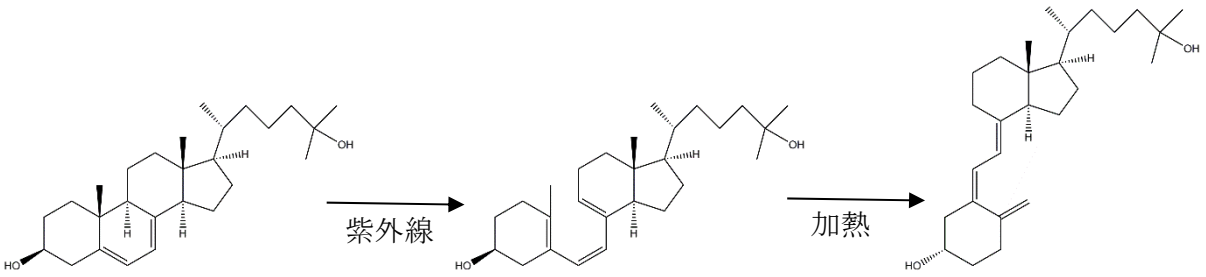
指定等要請者は、25-ヒドロキシプロビタミン D_3（ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロール）に紫外線を照射し、生成する 25-ヒドロキシプレビタミン D_3 に加熱処理を行って 25(OH)D_3 を生成させ、水を加え水和物とした後、結晶を精製し、製造するとしている（図 2）。（参照10）

---

[2] 本評価書において、以降、「ビタミン D」は「ビタミン D_2 及びビタミン D_3」を指す。

[3] 我が国において、1α,25(OH)$_2D_3$ 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。

図２　25(OH)D_3の製造方法



25-ヒドロキシプロビタミン D_3
（ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロール）

25-ヒドロキシプレビタミン D_3

25-ヒドロキシコレカルシフェロール

８．我が国及び諸外国における使用状況

（１）添加物としての我が国における使用状況

①　25(OH)D_3

我が国において、25(OH)D_3は食品添加物として使用が認められていない。

②　ビタミンD

ビタミン D_2及びビタミン D_3は食品添加物として指定されているが、使用基準は設定されていない。（参照11）

なお、食事による栄養摂取量の基準において、ビタミン D の食事摂取基準（目安量、耐容上限量）が規定されている（参照12）。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。

（２）添加物としての諸外国における使用状況

①　コーデックス委員会

ａ．25(OH)D_3

25(OH)D_3は、食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA）に収載されていない。（参照13）

ｂ．ビタミンD

GSFA において、栄養素は食品添加物の定義に該当せず、対象とされていない。（参照 13、14）

②　米国における使用状況

ａ．25(OH)D_3

指定等要請者によれば、25(OH)D_3は食品添加物としての使用は認められていない。（参照 1、15）

ｂ．ビタミンD

ビタミンDは、連邦規則集に、一般に安全とみなされる（GRAS）物質として収載されており、シリアル、麺類、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、ビタミン D_2 を豆乳飲料及び植物を原料とする乳製品代替品等に、ビタミン D_3 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それぞれ添加することが認められている。（参照15、16）

③ 欧州連合（EU）における使用状況

ａ．25(OH)D_3

指定等要請者によれば、25(OH)D_3 は、食品及び栄養成分として使用が認められていない。（参照1）

ｂ．ビタミンD

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い。（参照17）

④ オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況

ａ．25(OH)D_3

指定等要請者によれば、25(OH)D_3 は、食品添加物として使用が認められていない。（参照1、18、19）

ｂ．ビタミンD

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 D_2 及びビタミン D_3 が規定され、シリアル、乳製品及びマーガリン等への最大使用量が設定されている。（参照19、20）

（３）医薬品等の有効成分としての25(OH)D_3の使用状況

我が国において、25(OH)D_3 を有効成分とする医薬品は承認されていない。

一方、米国において、25(OH)D_3 は米国薬局方に収載されており、2016年に25(OH)D_3徐放カプセル（販売名：RAYALDEE）が承認されている。当該医薬品の審査報告書（FDA CDER（2016））によれば、25(OH)D_3 速放製剤（販売名：Calderol）が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、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、21、22）

RAYALDEEは2018年にカナダにおいて承認されている。（参照23）

また、欧州において、25(OH)D_3 は、欧州薬局方に収載されている。（参照5）

スペイン、イタリア、ポルトガル及びポーランドではソフトカプセルとして、スペインでは経口液剤として、また、ベルギー、ドイツ、ポルトガル、フランス、イタリア、ギリシャ、チュニジア、モロッコ、ルクセンブルク及びポーランドでは経口液剤として承認されている。(参照24、25、26)

これらの医薬品の概要については、表1のとおり。

表1：医薬品の概要

製品名 (剤型)	承認国	効能・効果(抄)	用法・用量 (抄)	備考[注1)]
RAYALDEE (カプセル)	米国 カナダ	成人： ステージ3又は4の慢性腎疾患で血清25(OH)D_3が30 ng/mL未満の二次性副甲状腺機能亢進症	1日1回就寝時に30 µgを経口投与	・妊娠中の使用は、潜在的な有益性が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合に限る。 ・授乳中の女性に投与する場合は注意が必要である。
Hidroferol 0.266 mg[注2)] (ソフトカプセル)	スペイン イタリア ポルトガル ポーランド	成人： 以下のような、高用量の初回投与が必要とされる場合又は間隔をあけて投与が好ましい場合のビタミンD欠乏症の治療 ・骨粗鬆症治療の補助剤 ・吸収不良症候群患者 ・腎性骨異栄養症 ・コルチコステロイド薬治療によって誘発された骨の障害	月に1回1カプセル(266 µg)	妊娠中又は授乳中には使用しないこと。
Hidroferol 0.1 mg/mL (経口液剤)	スペイン	成人： ・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って誘発される骨疾患 ・腎不全における腎性骨異栄養症又は低カルシウム血症 小児： ・ビタミンD欠乏症 ・欠乏性くる病、抵抗性くる病	成人： ビタミンD欠乏症：4～12 µg/日 小児： ビタミンD欠乏症：4 µg/日	・潜在的な有益性が胎児への潜在的なリスクを正当化しない限り、妊娠中は使用を避けるべきである。 ・授乳中は経口投与を避けるべきである。

製品名 （剤型）	承認国	効能・効果（抄）	用法・用量 （抄）	備考[注1)]
Dédrogyl 0.15 mg/mL （経口液剤）	ベルギー ドイツ ポルトガル フランス イタリア ギリシャ チュニジア モロッコ ルクセンブルク ポーランド	成人： ・吸収不足又は吸収不良による骨軟化症 ・抗けいれん薬による骨軟化症 ・腎性骨異栄養症及び長期の血液透析 ・肝疾患による低カルシウム血症 ・特発性又は術後の副甲状腺機能低下症 小児： ・新生児・未熟児の低カルシウム血症 ・低カルシウム血症を伴うくる病 ・ビタミン耐性くる病 ・腎性骨異栄養症及び長期の血液透析 ・コルチコステロイド療法による低カルシウム血症、特発性副甲状腺機能低下症、抗けいれん薬による低カルシウム血症	成人：[注3)] 初回に 50～125 µg/日投与し、検査結果に応じ増量。 小児：[注3)] 低カルシウム血症を伴うビタミン D 欠乏性くる病：20～50 µg/日	・妊娠中は、高用量を処方しない。 ・授乳中は服用しない。

注１）いずれかの承認国の添付文書等から妊娠中及び授乳中に係る記載を抜粋した。

注２）承認国により、製品名が異なる。

注３）ドイツの添付文書に基づき、1 滴に 25(OH)D_3 として 5 µg 含有するとして換算した。

さらに、オーストラリアでは、25(OH)D_3 は、2019 年に補完薬（Complementary Medicines）用新規成分として収載され、2021 年に補完薬として販売が開始された。（参照27、28、29）

（４）飼料添加物としての 25(OH)D_3 の使用状況

我が国、米国及び欧州連合等において、25(OH)D_3 は豚及び鶏等を対象とする飼料への添加物として使用が認められている。（参照 2、30、31、32）

９．我が国及び国際機関等における評価

（１）我が国における評価

①　25(OH)D_3

我が国において、食品添加物としての 25(OH)D_3 に係る安全性評価は行われていない。

②　ビタミン D

令和元年に公表された、日本人の食事摂取基準（2020 年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書において、ビタミン D の耐容上限量（UL）が次のように検討されている。

ビタミン D 摂取量の増加に伴い血中 25-ヒドロキシビタミン D（25(OH)D）濃度が上昇しても、必ずし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ため、高カルシ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するのが適当としている。

高カルシウム血症を来しやすい肉芽腫性疾患患者を対象とした研究（Narang ら（1984））を除き、ビタミン D 摂取量が 250 µg/日未満の場合には高カルシウム血症の報告は見られないため、これを NOAEL[4]とし、アメリカ・カナダの食事摂取基準（IOM（2011））に準拠して不確実係数（UF）[5]を 2.5 として、成人（18 歳以上）の UL 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した症例報告（Schwartzman ら（1987）、Davies ら（1978））があり、これを LOAEL とし、UF を 10 として UL を算出しても、ほぼ同等の値となることから、上記の UL 100 µg/日は妥当と考えられたとしている。

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/日としている。

小児については、参考とすべき有用な報告が存在しないとして、18～29 歳の UL（100 µg/日）と乳児の UL（25 µg/日）との間を、参照体重を用いて体重比から外挿し、計算は男女別に行い、それぞれの年齢区分について、男女において数値が少ない方の値を採用している。

乳児に対して出生後 6 日間、平均 44 µg/日を摂取させ、その後 6 か月間における成長を観察した研究（Fomon ら（1966））において、成長の遅れは観察されなかったとの結果を基に、IOM（2011）では、44 µg/日を NOAEL とし、UF を 1.8 として UL を 25 µg/日としている。この評価方法に従い、乳児（0～11 か月）の UL を 25 µg/日としている。

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症を含む健康障害が認められなかったこと（Hollis ら（2011））、また特に妊婦・授乳婦に高カルシウム血症発症リスクが高いという報告がないことから、妊婦・授乳婦における UL を 100 µg/日としている。（参照33）

なお、日本人の食事摂取基準や諸外国で示されたビタミン D の UL は表 2 のとおりである。（参照 33、36、39、42）

---

4 日本人の食事摂取基準（2020 年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書では、「健康障害非発現量」としている。

5 日本人の食事摂取基準（2020 年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書では、「不確実性因子」としている。

表２　ビタミンＤの耐容上限量（UL）（μg/日）

	日本人の食事摂取基準（2020年版）[注]	米国 IOM（2011）	欧州 EFSA（2017）・EFSA(2018)	オーストラリア NHMRC・ニュージーランド MoC（2006）
0～5（月）	25	25	25	25
6～11（月）		38	35	
1～2（歳）	20	63	50	80
3（歳）	30			
4~7（歳）		75		
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

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より、全年齢区分を通じて、日常生活において可能な範囲内での適度な日光浴を心掛けるとともに、ビタミン D の摂取については、日照時間を考慮に入れることが重要である。

（２）国際機関等における評価

①　JECFA における評価

ａ．25(OH)D_3

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、25(OH)D_3についての評価は行われていない。（参照34）

ｂ．ビタミンＤ

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35）

②　米国における評価

ａ．25(OH)D_3

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行われていない。（参照 1）

ｂ．ビタミンD

2011 年、米国医学研究所（IOM）[6]は、高カルシウム血症をエンドポイントとして評価を行い、参照した知見（Hathcock（2007））から 250 μg/日[7]ま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、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る報告を考慮し、約 125～150 nmol/L（50～60 ng/mL）を超えるべきではないとしている。125 μg/人/日のビタミン D_3 を約 20 週間摂取させた試験（Heaney ら（2003））において血清 25(OH)D 濃度が 100～150 nmol/L（40～60 ng/mL）の範囲であったことから、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 100 μg/日と設定している。

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

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る。乳児に平均 44.38 μg/日のビタミン D_3 を摂取させ、6 か月間観察する試験（Fomon ら（1966））において、成長遅延が観察されなかったことから、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 か月児における UL を 38 μg/日としている。

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、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 は成人と同じとしている。（参照36）

③ 欧州における評価

ａ．25(OH)D_3

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としての安全性評価は行われていない。（参照 1）

2021 年、EFSA の Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens（NDA パネル）は、novel food としての 25(OH)D_3 に係る科学的意見書を公表した。その概要は以下のとおり。

---

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

7 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)D_2 及び 25(OH)D_3）濃度及び 1α,25(OH)$_2$D（1α,25(OH)$_2D_2$ 及び 1α,25(OH)$_2D_3$）濃度について、25(OH)D_3 の分子量 400.66、1α,25(OH)$_2D_3$ の分子量 416.64 を用いて換算した。

慢性毒性、発がん性及び生殖毒性の試験結果は提出されていない。栄養目的で食品サプリメントに添加した場合、10 μg/日までの使用量の下で、11 歳以上の小児と、妊娠中及び授乳中の女性を含む成人に対して安全である。小児（3～10 歳）については、バイオアベイラビリティ及び安全性に関するデータが提出されておらず、また、摂取量についての理論的な計算として 25(OH)D_3 をビタミン D に変換するための係数 5 を使用した複合的な摂取量の推定値は、ビタミン D の UL に近いとして、5 μg/日までの使用量における安全性について結論を出すことができなかった。（参照37）

b．ビタミンD

ア　2012 年、EFSA の 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再評価している。健康な男性にビタミン D_3 を 8 週間摂取させた試験（Barger-Lux ら（1998））及び約 5 か月間摂取させた試験（Heaney ら（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 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 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、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（2003）で設定された 25 μg/日の UL を維持している。

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 を設定している。（参照38）

2018 年、EFSA NDA パネルは、高カルシウム尿症、高カルシウム血症、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、ビタミン D の UL（EFSA（2012））を再評価している。評価に用いた知見では、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 濃度が高濃度であってもそれ自体は健康への悪影響を招くものではないが、代替エンドポイントとして考えられるとしている。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 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 nmol/L（80 ng/mL）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 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 か月齢の乳児について UL を 35 μg/日としている。（参照39）

イ　2003 年、英国ビタミン･ミネラル専門家委員会（UK EVM）は、ビタミン D のリスク評価において、UL を設定する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る。成人を対象にビタミン D_3 を最高用量 100 μg/日で 5 か月間投与し、血清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（1980））を参照している。UK EVM は、これらの試験の結果の相違の原因が、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40）

④　オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

a．25(OH)D_3

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）において、25(OH)D_3 の評価は行われていない。（参照41）

b．ビタミン D

2006 年、オーストラリア国立保健医療研究評議会（NHMRC）とニュージーランド保健省（MoH）は、共同でビタミン D の UL について評価している。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）させた試験結果（Vieth ら（2001））を基に、ビタミン D の NOAEL を 100 μg/日としている。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。

乳児（0～12 か月齢）について、ヒトに対する知見（Fomon ら（1966）、Jeans 及び Stearns（1938））から求めた NOAEL 45 μg/日を基に、当該試験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。

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、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42）

（３）医薬品等の有効成分としての 25(OH)D_3 の評価

米国 FDA・医薬品評価研究センター（CDER）は、2015 年 3 月に新薬承認申請が提出された RAYALDEE について、提出された知見を審査し、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。（参照43）

RAYALDEE は、妊娠中の女性を対象とした適切に管理された比較試験はなく、妊娠中の使用は、潜在的な有益性が胎児への潜在的なリスクを正当化する場合に限ることとされ、また、25(OH)D_3 がヒトの母乳中にほとんど排泄されないという根拠は限られており、授乳中の女性に投与する場合は注意が必要であるとされている。（参照 21、23）

オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局は、補完薬用新規成分として収載された 25(OH)D_3 の成分概要において、以下のとおり制限を設けている。（参照 27）

・最大推奨用量として、10 μg/日以下。
・経口薬でのみ使用。
・エルゴカルシフェロール（ビタミン D_2）又はコレカルシフェロール（ビタミン D_3）など他のビタミン D 類似体を含む医薬品に使用してはならない。
・ラベルに次の警告文が必要
  - カルシフェジオール[8]はビタミン D と同様の効果がある可能性があります。他の薬と併用する前に医療専門家に相談してください（その効果を示す表記）。
  - 医学的アドバイスなしに、ビタミン D を含むサプリメントと組み合わせて服用しないでください（又はその旨の表記）。
  - 9 歳未満の子供での使用は推奨されません（又はその旨の表記）。

（４）飼料添加物としての 25(OH)D_3 の評価

①　我が国における評価

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「カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレカルシフェロール」（2014）において、「カルシフェロールはしばしば、過剰投与が問題になる。しかし、通常の食事では過剰量のカルシフェロールを摂取することはなく、補助的なサプリメントなどによる過剰摂取によりカルシフェロール過剰症が起こる可能性が高いとされている。」、「食品を介してヒトが 25-ヒドロキシコレカルシフェロールを過剰に摂取することはないと考えられる。」、「カルシフェロール及び 25-ヒドロキシコレ

[8] 25(OH)D_3 の別名

カルシフェロールは、動物用医薬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る。」と評価している。（参照44）

② 国際機関等における評価

ａ．米国における評価

25(OH)D_3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、2007 年、FDA は、25(OH)D_3は提案された用途において鶏及び消費者に対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、25(OH)D_3 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/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 100 で除して、25(OH)D_3の ADI を 0.05 µg/kg 体重/日としている。なお、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。（参照 30）

ｂ．欧州における評価

2005 年、EFSA の動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル（FEEDAP）は、25(OH)D_3 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D_3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)D_3のビタミンD_3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)D_3の UL を 10 µg/日としている。（参照45）

2009 年、EFSA FEEDAP は、用途拡大の申請に伴い、25(OH)D_3 の飼料添加物としての再評価を行い、EFSA FEEDAP（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、より現実に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)D_3の推定摂取量は 2.44 µg/人/日（当該 UL の 24%）であった。EFSA FEEDAP は、25(OH)D_3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46）

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、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の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（平成 15 年法律第 48 号）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について検討するとしている。（参照47）

使用基準案

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

25-ヒドロキシコレカルシフェロールは、穀類（米、米加工品、小麦粉類、パン類（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態でない食品以外の食品に使用してはならない。

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

ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

１．体内動態

25(OH)D_3及びビタミンDに係る体内動態に関する知見を以下、整理した。

乳児、小児及び妊婦に25(OH)D_3を摂取させた体内動態に関する知見は提出されていない。（参照48）

（１）吸収

①　吸収（ヒト）（Haddad及びRojanasathit（1976））

健康成人（21～40歳、男性12名、女性10名）を対象に、カプセル化した25(OH)D_3一水和物を、それぞれ1.5 μg/kg体重（男性2名、女性2名）、5.0 μg/kg体重（男性6名、女性4名）及び10.0 μg/kg体重（男性4名、女性4名）単回経口投与した後、投与前を含め2時間後から24時間（又は28日後）まで血清25(OH)D濃度を測定する試験（試験Ⅰ）及び健康成人（21～40歳、男性2名、女性1名）に[^{3}H]25(OH)D_3 25.7 μg及び[^{14}C]ビタミンD_3 30.8 μgのエタノール溶液を単回経口投与し、その後直ちに牛乳を摂取させて、血清中の^{3}H及び^{14}Cの放射活性を測定する試験（試験Ⅱ）が実施されている。また、試験Ⅰの10.0 μg/kg体重群のうち4名（性別不明）については投与28日後まで血清25(OH)D濃度を測定して、血清中の半減期を求めた。

その結果、試験Ⅰでは、血清25(OH)D濃度は、投与2時間後には5.0及び10.0 μg/kg体重群で投与前値のそれぞれ約2.5及び約6倍の高値となり、測定された血清中濃度のピークは1.5及び10.0 μg/kg体重群で4時間後、5.0 μg/kg体重群で6時間後であった。また5.0及び10.0 μg/kg体重群において投与24時間後の血清25(OH)D濃度は、それぞれ投与4時間後の73%及び57%まで減少した。10.0 μg/kg体重群（4名）について、血清中測定濃度から算出された血清25(OH)Dの半減期は22日であったが、投与前の血清25(OH)D濃度を差し引いた濃度から算出した半減期は12日となった。

一方、試験Ⅱでは、[^{3}H]25(OH)D_3及び[^{14}C]ビタミンD_3投与1時間後にはそれぞれの放射活性が検出された。[^{3}H]25(OH)D_3に含まれる血清中[^{3}H]のピークは6～10時間後、[^{14}C]ビタミンD_3に含まれる血清中[^{14}C]のピークは8～10時間後となった。（参照49）

②　吸収（ヒト）（Compstonら（1981））

健康成人（男性20～35歳、12名）に、[^{3}H]ビタミンD_3又は[^{3}H]25(OH)D_3を朝食30分後に牛乳とともに単回経口投与（[lα,2α(n)-^{3}H]VitaminD_3（4名）、[23,24(n)-^{3}H]25(OH)D_3（5名）、[26(27)-*methyl*-^{3}H]25(OH)D_3（3名））し、投与2、3、4及び6時間後の血漿及びキロミクロン画分中の放射活性を測定する試験が実施されている。

その結果、[^{3}H]ビタミンD_3群と比較して、各[^{3}H]25(OH)D_3群の血漿中の放

射活性は速やかに上昇した。血漿中の全放射活性に占めるキロミクロン画分中の放射活性の割合は、全ての測定時点において、[^{3}H]ビタミン D_3 群でより高く、[^{3}H]25(OH)D_3 群では少量の放射活性のみがキロミクロン画分で検出された。

Compston らは、この結果に他の文献の結果を踏まえると、25(OH)D_3 の吸収は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示唆されると考察している。（参照50）

③ 吸収（ヒト）（Sitrin ら（1987））

胆汁うっ滞患者（男女、36～63 歳、中等度胆汁うっ滞 5 名、重度胆汁うっ滞 4 名）及び健常者（男女、32～43 歳、4 名）に、[^{3}H]ビタミン D_3 又は[^{3}H]25(OH)D_3 を空腹時に単回経口投与して 0、4、8、12 及び 24 時間後の血漿中の放射活性（全血漿量から推計した全血漿中投与物質の投与量に対する割合：%）を測定する試験が実施されている。

その結果、[^{3}H]ビタミン D_3 の血漿中放射活性は、中等症患者及び健常者ではほぼ同様に経時的に増加し、12 時間後の最高値 20%以上を示したのち 24 時間後に減少傾向となった。重症患者では投与 0 時間から 24 時間後までその上昇はわずか（約 1%[9]）であった。 [^{3}H]25(OH)D_3 の血漿中放射活性は、全群において経時的に増加し、健常者群で 8 時間後（41%以上 [9]）、中等症患者群で 8 時間後（約 35%[9]）、重症患者群で 4 時間後（約 12%[9]）に最高値を示したのち漸減した[10]。[^{3}H]ビタミン D_3 及び[^{3}H]25(OH)D_3 の血漿中放射活性は、中等症患者及び健常者群に対して重症患者群の全ての測定ポイントで有意差が認められた。（参照51）

④ 吸収・代謝（ヒト）（Russo ら（2011））

健康成人（女性 24～72 歳、18 名。うち閉経後 11 名）に、25(OH)D_3 を毎月 1 回、空腹時に牛乳とともに 4 か月間投与（500 μg/回。1～4 月）し、投与期間中の血清 25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D 濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度は、初回投与後（試験 3 日目）から上昇し、その後試験 7 日目より試験終了まで投与前値（18.1±12.5 ng/mL）と比して有意な高値を維持した。試験終了時（試験 120 日目）の血清 25(OH)D 濃度は、16 名は 30 ng/mL を超過し、2 名は 20～30 ng/mL の範囲内であった。なお、測定された血清 25(OH)D 濃度の最大値は 81.6 ng/mL であった。

一方、血清 1,25$(OH)_2$D 濃度は試験 3 日目には上昇し、1 か月間は値が安定

---

9 原著には、数値は記載されていないため、掲載されている図からおおよその数字を読み取ったもの。

10 予備試験において、[^{3}H]ビタミン D_3 の経口投与から 12 時間後、ほとんど全ての血漿中放射活性がビタミン D_3（健常者 64.6%、胆汁うっ滞患者 60.9%）又は 25(OH)D_3（健常者 27.8%、胆汁うっ滞患者 21.9%）として測定された。[^{3}H]25(OH)D_3 の投与後 8 時間で、基本的に全ての放射活性が 25(OH)D_3 として測定された。

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、わずかな差しか認められなかった。（参照52）

⑤ 吸収・代謝（ヒト）（Bischoff-Ferrari ら（2012）、Jetter ら（2014））

健康成人（白人女性、50～70 歳、閉経後、各群 5 名：血漿 25(OH)D_3 濃度 8～24 ng/mL）に、25(OH)D_3 又はビタミン D_3 20 µg を 1 回/日、朝食時に 15 週間摂取（試験Ⅰ）、25(OH)D_3 又はビタミン D_3 140 µg を 1 回/週、朝食時に 15 週間摂取（試験Ⅱ）及び 25(OH)D_3、ビタミン D_3 又は両者同一量での組み合わせ（25(OH)D_3 及びビタミン D_3）を各 140 µg 単回摂取させる試験（試験Ⅲ）が、それぞれ二重盲検無作為化並行群間比較試験として実施され、血清中 25(OH)D_3 濃度及び 1,25$(OH)_2$D 濃度が測定されている。

その結果、各群の血清 25(OH)D_3 濃度を指標とした血中濃度－時間曲線下面積（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 3 のとおりであった[11]。

表 3　血清 25(OH)D_3 濃度を指標とした AUC、C_{max} 及び T_{max}

＜試験Ⅰ（1 回/日、15 週間投与）[注1]＞

供与物質	投与用量（µg/日）	試験開始前 25(OH)D_3 濃度（ng/mL）	AUC_{0-24h}（ng・h/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）
25(OH)D_3	20	13.06	1704.4	73.2	9.9
ビタミン D_3	20	12.08	763.6	33.1	10.8

注１）投与 15 週目第 1 日の投与時の結果。

＜試験 II（1 回/週、15 週間投与）[注2]＞

供与物質	投与用量（µg/週）	試験開始前 25(OH)D_3 濃度（ng/mL）	AUC_{0-24h}（ng・h/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）
25(OH)D_3	140	11.50	2007.2	92.9	6.0
ビタミン D_3	140	16.28	721.3	29.7	5.1

注２）投与 15 週目第 1 日の投与時の結果。

11　ビタミン D_3 投与時の血清中ビタミン D 濃度は未測定。25(OH)D_3 の血清中濃度より、AUC、C_{max} 及び T_{max} が算出されている。

＜試験 III（単回投与）＞

供与物質	投与用量（μg）	試験開始前 25(OH)D_3 濃度（ng/mL）	AUC_{0-96h}（ng・h/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）
25(OH)D_3	140	13.59	2647.4	38.3	8.5
ビタミン D_3	140	8.59	1219.8	14.0	73.2
25(OH)D_3＋ビタミン D_3	140＋140	12.71	2929.2	39.9	7.2

25(OH)D_3 及びビタミン D_3 をそれぞれ同一条件（量、頻度、期間）で摂取させた試験 I 及び試験 II における血清 25(OH)D_3 濃度の AUC 比（25(OH)D_3 摂取群/ビタミン D_3 摂取群）は、それぞれ 2.23 及び 2.78 となり、同様に C_{max} もそれぞれ 2.21 及び 3.13 となった。また、140 μg/人単回投与（試験 III）において、25(OH)D_3 及びビタミン D_3 を同時投与した群の血清 25(OH)D_3 濃度の AUC 及び C_{max} は、25(OH)D_3 投与群と比較して、それぞれ 1.11 倍及び 1.04 倍にとどまった。また、ビタミン D_3 投与群の T_{max} は、その他の単回投与群と比較して著しく遅延していた。（参照53）

また、血清 25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D 濃度の変動は、表 4 のとおりであった。（参照54）

表 4　25(OH)D_3 又はビタミン D_3 反復投与における血清 25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D 濃度[注1]

投与群[注2]（被験者数）		25(OH)D（ng/mL）			1,25$(OH)_2$D（pg/mL）		
供与物質	投与用量	投与前	平均[注3]	投与終了後[注4]	投与前	平均[注3]	投与終了後[注4]
25(OH)D_3（10 名）	20 μg/日、140 μg/週	12.28± 4.08	40.85± 0.82*	69.47± 1.58*	33.02± 13.63	45.98± 1.47	53.06± 2.76*
ビタミン D_3（10 名）	20 μg/日、140 μg/週	14.18± 3.61	22.48± 0.81	30.99± 1.59	38.61± 12.10	42.44± 1.56	40.50± 2.91

注１）平均値±標準偏差

注２）試験 I と試験 II の臨床効果に差がなかったため、供与物質ごとにまとめて評価した。

注３）投与開始から 120 日までの検査値平均

注４）投与開始 4 か月後（投与期間終了 15 日後）

*は、ビタミン D_3 投与群との間に有意差がある（$p<0.005$）ことを示している。

⑥　吸収・代謝（ヒト）（DSM 社社内資料（Kunz ら（2016））

健康成人（白人男女、50 歳以上、女性は閉経後、各群 22～24 名）に、ビタミン D_3（20 μg/日）又は 25(OH)D_3（10、15 又は 20 μg/日）カプセルを 6 か月摂取させ摂取期間中の血清 25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D 濃度を測定する二重

盲検無作為化並行群間比較試験が実施されている。

摂取期間中の血清 25(OH)D 濃度の増加を表 5 に示す。

表 5　6 か月間の摂取期間中の各摂取群における血清 25(OH)D 濃度増加量の平均値

供与物質	摂取量（μg/日）	ベースライン値（nmol/L（ng/mL））[12]	濃度増加量（開始前比較）（nmol/L（ng/mL））	摂取量 1 μg 当たりの増加量（nmol/L（ng/mL））
ビタミン D_3	20	48.3（19.4）	38.7（15.5）	1.9（0.8）
25(OH)D_3	10	48.2（19.3）	50.1（20.1）	5.0（2.0）
	15	47.2（18.9）	72.5（29.0）	5.0（2.0）
	20	47.0（18.8）	97.4（39.0）	4.9（2.0）

摂取開始から摂取期間中にかけて、25(OH)D の血中濃度が定常状態に至るまでの期間はいずれの試験群も約 80～100 日間で、ほぼ同様であったが、摂取前値から摂取終了までの血清 25(OH)D 濃度増加量は、25(OH)D_3 摂取群でビタミン D_3 と比較して明らかに高く、被験物質の投与量当たりの血清 25(OH)D 濃度の変化量は、ビタミン D_3 摂取群では摂取 1 μg 当たり約 2 nmol/L（0.8 ng/mL）の増加に対し、25(OH)D_3 摂取群では摂取 1 μg 当たり約 5 nmol/L（2.0 ng/mL）の増加が認められた。1,25$(OH)_2$D 濃度は、全ての摂取群において 39～193 pmol/L（16.2～80.4 pg/mL）の間で推移し、ビタミン D_3 摂取群と 25(OH)D_3 摂取群の間で有意差はみられなかった。

また、摂取終了後 6 か月の休薬期間中にビタミン D_3 摂取群と 25(OH)D_3 摂取群の血清 25(OH)D_3 濃度を測定されており、算出した両群における 25(OH)D_3 の消失速度等のパラメータを表 6 に示した。

消失半減期は、58.0 日（ビタミン D_3 群）及び 23.6 から 37.7 日（25(OH)D_3 群）であり、ビタミン D_3 群で長く、消失速度はいずれもビタミン D_3 群に比して 25(OH)D_3 群で有意に高かった。これはビタミン D_3 が脂肪組織に蓄積されて徐々に放出、代謝されることによるものと考察されている。

表 6　消失期間における血清 25(OH)D_3 パラメータ

供与物質	ビタミン D_3	25(OH)D_3		
摂取量（μg/日）	20	10	15	20
消失速度（1/時間）	0.0158	0.0252	0.0303	0.0330
消失半減期（日）	58.0057	37.6860	23.5751	23.7591
測定終了時（12 か月後）の濃度（nmol/L（ng/mL））	41.7144（16.7）	42.4049（17.0）	44.1649（17.7）	41.5203（16.6）

[12] 血中（血清中又は血漿中）25(OH)D（25(OH)D_2 及び 25(OH)D_3）濃度及び 1α,25$(OH)_2$D（1α,25$(OH)_2D_2$ 及び 1α,25$(OH)_2D_3$）濃度について、原書に記載の単位が nmol/L 又は pmol/L の場合は、本評価書において、25(OH)D_3 の分子量 400.66、1α,25$(OH)_2D_3$ の分子量 416.64 を用いて ng/mL 又は pg/mL に換算し、併記した（以下同じ）。

被験物質の摂取終了直後から血清 25(OH)D 濃度は著しく減少し、25(OH)D_3 摂取群では摂取量が多いほど減少の割合も大きかった。摂取終了後 182 日目における血清 25(OH)D 濃度は、各群のベースライン値と同程度であった。（非公表）

⑦ 吸収・代謝（ヒト）(Barger-Lux ら（1998))

健常人（男性（平均 28±4 歳）116 名）を対象に、表 7 のような投与群を設定し、ビタミン D_3 を 8 週間、25(OH)D_3 を 4 週間、又は 1α,25$(OH)_2D_3$ を 2 週間、カプセルで摂取させる比較試験が実施されている。

その結果、血清中のビタミン D_3、25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D の濃度の変化量は表 7 のとおりであった。(参照55)

表 7　血清中のビタミン D_3、25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D の濃度変化量[注1]

投与群		ビタミン D_3（nmol/L（ng/mL））[13]		25(OH)D（nmol/L（ng/mL))		1,25$(OH)_2$D（pmol/L（pg/mL))	
投与前値[注2)]		8（4～10）		67±25（26.8±10.0）		92 ±19（38.3± 7.9）	
供与物質	投与用量（μg/日）	被験者数	変化量	被験者数	変化量	被験者数	変化量
ビタミン D_3	25	13	+12.8*（+4.9）	13	+28.6*（+11.5）	13	-5.5（-2.3）
	250	10	+136.6*（+52.5）	11	+146.1（+58.5）	11	+2.0（+0.8）
	1,250	14	+882.7*（+339.5）	14	+643.0*（+257.6）	14	-10.8（-4.5）
25(OH)D_3	10	7	-0.4（-0.2）	13	+40.0*（+16.0）	13	+11.3（+4.7）
	20	6	-2.2（-0.8）	14	+76.1*（+30.5）	14	+2.9（+1.2）
	50	4	-2.0（-0.8）	14	+206.4*（+82.7）	14	+7.4（+3.1）
1,25$(OH)_2D_3$	0.5	5	0.0（0.0）	12	-6.7（-2.7）	12	+10.2*（+4.2）
	1.0	4	-2.0（-0.8）	13	-3.3（-1.3）	13	+46.1*（+19.2）
	2.0	6	+0.4（+0.2）	12	-4.4（-1.8）	12	+60.2*（+25.1）

注１）摂取前と摂取後の血清中濃度差の平均値を示した。

注２）ビタミン D_3 は中央値（四分位範囲）、そのほかは平均値±標準偏差。

*は、投与前値との間に有意差があることを示している。

[13] 血中（血清中又は血漿中）ビタミン D_3 濃度について、原書に記載の単位が nmol/L の場合は、本評価書において、ビタミン D_3 の分子量 384.64 を用いて ng/mL に換算し、併記した（以下同じ）。

⑧ 吸収（ヒト）（Cashman ら（2012））

健康成人（白人男女、50 歳以上（平均 57.2±6.3 歳）、56 名）に、プラセボ、ビタミン D_3（20 μg/日）又は 25(OH)D_3（7 μg/日又は 20 μg/日）を 1 日 1 回、10 週間、カプセルで経口投与して血清 25(OH)D 濃度を測定する無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の変動は表 8 のとおりであった。（参照56）

表 8　血清 25(OH)D 濃度の変動[注1]

試験群（摂取量）	被験者数	血清 25(OH)D 濃度（nmol/L（ng/mL））		
		試験開始前	試験 5 週目	試験 10 週目
プラセボ	16（男性/女性：6/10）	42.7±12.6 （17.1± 5.0）	39.7±11.1 （15.9± 4.4）	41.2±11.1 （16.5± 4.4）
ビタミン D_3（20 μg/日）	13（男性/女性：5/8）	49.7±16.2 （19.9± 6.5）	64.1± 9.5 （25.7± 3.8）	69.0± 8.7 （27.6± 3.5）
25(OH)D_3（7 μg/日）	14（男性/女性：7/7）	42.5± 8.9 （17.0± 3.6）	60.8± 8.1 （24.4± 3.2）	70.7± 9.9 （28.3± 4.0）
25(OH)D_3（20 μg/日）	12（男性/女性：7/5）[注2]	38.2± 9.9 （15.3± 4.0）	98.1±20.5 （39.3± 8.2）	134.6±26.0 （53.9±10.4）

注１）平均値±標準偏差

注２）不適合者１名を結果の統計処理から除いた。

⑨ 吸収（ヒト）（Navarro-Valverde ら（2016））

ビタミンD欠乏状態の骨粗鬆症患者（女性、平均67±6歳、閉経後、40名、ビタミンD欠乏（血清 25(OH)D 濃度 38.7±4.2 nmol/L（15.5±1.7 ng/mL））を 10 名ずつ 4 群に割り振り、それぞれビタミン D_3（20 μg/日）又は 25(OH)D_3（20 μg/日、266 μg を 1 回/週又は 266 μg を 1 回/2 週）を 12 か月間経口投与して 6 か月後及び 12 か月後に血清 25(OH)D 濃度を測定する無作為化並行群間比較試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の変動は表 9 のとおりであった。（参照57）

表 9　ビタミン D_3 又は 25(OH)D_3 反復投与における血清 25(OH)D 濃度

試験群（投与量）	被験者数	血清 25(OH)D 濃度（nmol/L（ng/mL））		
		試験開始前	試験 6 か月後	試験 12 か月後
ビタミン D_3（20 μg/日）	10	40.5±4.7 （16.2±1.9）	80.0± 2.0 （32.1± 0.8）	86.2±23.7 （34.5± 9.5）
25(OH)D_3（20 μg/日）	10	37.2±4.2 （14.9±1.7）	161.0±21.7 （64.5± 8.7）	188.0±24.0 （75.3± 9.6）
25(OH)D_3（266 μg/週）	10	38.0±3.7 （15.2±1.5）	213.5±80.0 （85.5±32.1）	233.0±81.2 （93.4±32.5）
25(OH)D_3（266 μg/2 週）	10	39.5±4.0 （15.8±1.6）	164.5±41.7 （65.9±16.7）	210.5±22.2 （84.3± 8.9）

⑩ 吸収・代謝（ヒト）（Vaes ら（2018））

健常人（男女、65 歳以上、59 名（1 群 14～16 名））を対象として、表 10 のような群を設定し、ビタミン D_3 を 20 μg/日又は 25(OH)D_3 を 5、10 及び 15 μg/日の用量でそれぞれ 24 週間、カプセルで経口摂取させ、血清 25(OH)D_3 及び代謝物 1,25$(OH)_2D_3$ 及び 24,25$(OH)_2D_3$ 濃度を測定する無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施されている。その結果、血清 25(OH)D_3 濃度及び代謝物 1,25$(OH)_2D_3$ 並びに 24,25$(OH)_2D_3$ 濃度の変動は表 10 及び表 11 のとおりであった。（参照58）

表 10　ビタミン D_3 又は 25(OH)D_3 反復投与における血清 25(OH)D_3 濃度[注]

試験群（投与量）	被験者数	血清 25(OH)D 濃度（nmol/L（ng/mL））	
		試験開始前	試験終了時
ビタミン D_3（20 μg/日）	14	37.7± 7.0 （15.1± 2.8）	71.6［63.2～ 80.0］ （28.7［25.3～ 32.1］）
25(OH)D_3 （ 5 μg/日）	14	43.4±15.8 （17.4± 6.3）	52.2［44.4～ 60.2］ （20.9［17.8～ 24.1］）
25(OH)D_3 （10 μg/日）	15	38.3±10.5 （15.3± 4.2）	88.7［81.4～ 96.1］ （35.5［32.6～ 38.5］）
25(OH)D_3 （15 μg/日）	16	38.6±12.9 （15.5± 5.2）	109.9［82.1～117.2］ （44.0［32.9～ 47.0］）

注）値は平均値±標準偏差。角括弧内は値範囲を示す。

表 11　ビタミン D_3 又は 25(OH)D_3 反復投与における血清 1,25$(OH)_2D_3$ 及び 24,25$(OH)_2D_3$ 濃度[注]

試験群（投与量）	血清 1,25$(OH)_2D_3$ 濃度（pmol/L（pg/mL））		血清 24,25$(OH)_2D_3$ 濃度（nmol/L（ng/mL））[14]	
	試験開始前	試験終了時	試験開始前	試験終了時
ビタミン D_3（20 μg/日）	79.3±17.2※ （33.0± 7.2）	92.4［81.1～103.7］ （38.5［34.1～ 43.2］）	5.5±2.1 （2.3±0.9）	15.4［12.8～17.0］ （ 6.4［ 5.3～ 7.1］）
25(OH)D_3（5 μg/日）	68.0±19.2※ （28.3± 8.0）	85.8※［75.0～ 93.6］ （35.7［31.2～ 39.0］）	7.9±3.8 （3.3±1.6）	9.5［ 7.0～12.1］ （ 4.0［ 2.9～ 5.0］）
25(OH)D_3（10 μg/日）	77.5±22.2※ （32.3± 9.2）	79.3［69.3～ 89.3］ （33.0［28.9～ 37.2］）	6.2±3.0 （2.6±1.2）	18.6［16.3～20.9］ （ 7.7［ 6.8～ 8.7］）
25(OH)D_3（15 μg/日）	79.4±19.6※ （33.1± 8.2）	92.0［82.1～102.0］ （38.3［34.2～ 42.5］）	6.6±2.8 （2.7±1.2）	27.2［24.9～29.5］ （11.3［10.4～12.3］）

注）値は平均値±標準偏差。角括弧内は値範囲を示す。

※は測定可能範囲外の値を含むため予想値として算出。

血清 25(OH)D_3 濃度は、全ての投与群で投与 1 か月において試験開始前と比較して有意に高かった。その後も 25(OH)D_3 の 5 μg 投与群を除いて 25(OH)D_3 濃度は増加し、試験終了時には、25(OH)D_3 の 10 及び 15 μg 投与群の血清 25(OH)D_3 濃度はビタミン D_3 20 μg 投与群よりも高値であった。1,25$(OH)_2D_3$

[14] 血中（血清中又は血漿中）24,25$(OH)_2D_3$ 濃度について、原書に記載の単位が nmol/L の場合は、本評価書において、24,25$(OH)_2D_3$ の分子量 416.64 を用いて ng/mL に換算し、併記した。

濃度は、全ての投与群で増加したが、試験終了時まで投与群間で有意な差はみられなかった。24,25(OH)$_2$D$_3$ 濃度は全ての投与群で増加し、25(OH)D$_3$ 濃度との間に関連が認められた（R^2=0.83）。

⑪ 吸収・代謝（ヒト）（総説）（Quesada-Gomez ら（2018））

著者らは、ビタミン D（ビタミン D$_2$ 及びビタミン D$_3$）は、ビタミン D の栄養状態を改善するために広く使用されている化合物であり、経口サプリメントでは、ビタミン D 自体ではなく 25(OH)D$_3$ の経口摂取も考慮すべきとして、経口ビタミン D$_3$ と経口 25(OH)D の比較を扱っている出版物をレビューしている。

著者らは、Thompson ら（1966）、Davies ら（1980）の報告を引用し、糞便中の標識ビタミン D$_3$ の回収から決定されたその吸収効率は平均約 79%（62～91%）であったこと、ビタミン D$_3$ の吸収は、セリアック病、膵機能障害又は胆汁性肝硬変の患者では吸収不良が見られることを紹介している。一方、25(OH)D$_3$ については、放射性標識 25(OH)D$_3$ の腸管吸収は、正常な被験者で 93%であり、セリアック病又は膵臓切除による重度の脂肪吸収不良の患者でもほぼ同等に効率的であり、短腸疾患の患者ではわずかに減少しただけであったという Davies ら（1980）の報告及び腸から吸収された 25(OH)D$_3$ は、主に直接門脈に達するとした Maislos ら（1981）の報告を引用し、これは、25(OH)D$_3$ の腸内吸収が胆汁酸の存在とミセル形成に依存しないという Nechama ら（1978）の観察とも一致しているとしている。

これらの報告から、著者らは、ビタミン D$_3$ の腸管吸収は、おそらく担体媒介性であり、正常な被験者では良好な効果を示すが、腸の脂肪吸収不良がある場合にはその吸収は著しく損なわれる場合があるとし、対して経口 25(OH)D$_3$ は、非常に高い効果（100%に近い）で吸収され、腸から吸収された後、門脈を経由して直接一般血流に運ばれるとし、急性経口摂取後の、血漿 25(OH)D$_3$ レベルの増加が、ビタミン D$_3$ と比較し、より迅速で高いピークを示すことがこれらの違いを説明している、とまとめている。

1 日投与量 25 µg（1000 IU）未満のビタミン D$_3$ と同様の低投与量の 25(OH)D$_3$ を比較したデータのみを使用すると、経口 25(OH)D$_3$ は経口ビタミン D$_3$ よりも 2～5 倍強力である（全 9 つの無作為化比較試験（RCT）の平均は約 3.2）。例えば、25 µg/日以下の投与量の場合、血清 25(OH)D は、1 µg のビタミン D$_3$ 毎に 1.5±0.9 nmol/L（0.6±0.4 ng/mL）増加したが、25(OH)D$_3$ では 4.8±1.2 nmol/L（1.9±0.5 ng/mL）の増加であった。より高いビタミン D$_3$ 投与量（>2000 IU/日）の場合については、25(OH)D$_3$ の効力は、より明らかに高く、ビタミン D$_3$ の大量を経口投与した Barger-Lux ら（1998）の研究では、ビタミン D$_3$ の投与量（10～50,000 IU/日）と最高用量の 25(OH)D$_3$（50 µg（2000 IU）/日）を比較した場合、経口 25(OH)D$_3$ はビタミン D$_3$ 経口投与の 7

～8 倍効果があった。ビタミン D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなることは、ビタミン D_3 摂取量の増加に伴う血清 25(OH)D の非線形な増加によって説明できる。実際、ビタミン D_3 補給の 1 日量を増やしても、血清 25(OH)D は直線的に増加せず、ビタミン D_3 の高用量では効力が低下する。ビタミン D_3 経口摂取後の血清 25(OH)D の増加は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度が低いほど、Δ25(OH)D（25(OH)D 最終血清中濃度からベースライン値を引いた値）が高く、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に有意に依存していた。対照的に、25(OH)D_3 の経口摂取後の Δ25(OH)D は、ベースラインの血清 25(OH)D 濃度とは無関係であった。

以上の知見から、著者らは、

- 25(OH)D_3 経口摂取は、ビタミン D_3 経口摂取と比較して血清 25(OH)D をより迅速に増加させる。
- 25(OH)D_3 経口摂取はビタミン D_3 経口摂取よりも強力であるため、必要な投与量は少ない。
- 経口 25(OH)D_3 は腸内吸収率が高く、さまざまな病気によって腸内吸収能力が低下した場合に重要な利点がある可能性がある。経口 25(OH)D_3 は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく直線的な用量反応曲線を示すという利点もある。（ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D_3 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなる。）
- ビタミン D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。

としている。（参照59）

⑫ 吸収（腎疾患患者）

a．吸収・代謝（慢性腎臓病（CKD）患者）（Petkovich ら（2015））

CKD ステージ 3～4 の二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）患者（性別及び年齢不明、ビタミン D 不足状態（血清 25(OH)D 濃度[15]が 30 ng/mL 未満、29 名）を対象に、25(OH)D_3 を 448 µg 単回静脈内投与する群、及び 25(OH)D_3 の徐放製剤[16]450 µg 又は 900 µg を空腹時に単回経口投与（90 µg/カプセルを 5 又は 10 カプセル投与）する群を設定し、血清 25(OH)D 濃度及び代謝物の濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、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 経口投与群で、それぞれ 0.5、13.1 及び 13.6 時間であった。また、投与前の血清 25(OH)D 濃度で補正後の 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、それぞれ 110.3、6.9 及び 14.2

[15] 血清 25(OH)D 濃度は、ビタミン D の充足度の指標になると考えられている。（参照 60）
[16] 12 時間以上の徐放期間を確認したとされている。

ng/mL であった。

血清 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 濃度については、静脈内投与群では急速に上昇し、投与 6 時間後には 13 pg/mL 上昇した。一方で、450 µg 経口投与群及び 900 µg 経口投与群では、漸増し、48 時間後までには最高で約 3 及び 7 pg/mL 上昇した。

血清 24,25(OH)$_2$D$_3$ 濃度については、静脈内投与群では時間経過に伴い増加し、投与 2 週間後までに投与前より 1.0 ng/mL 上昇し、投与 42 日後も高値を維持していた。450 µg 経口投与群では投与前値付近の値を維持したが、900 µg 経口投与群では前値より約 0.2 ng/mL 上昇傾向にあった。

Petkovich ら（2015）は、後述のラットを用いた試験（（５）③）の結果も踏まえ、25(OH)D$_3$ の静脈内投与によって血清 25(OH)D 濃度が急激に増加し、血清 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 濃度も増加したが、このために CYP24A1 及び線維芽細胞増殖因子（FGF）23 が誘導されるため、1α,25(OH)$_2$D$_3$ 濃度の上昇は抑制されたと示唆されるとしている。（参照61）

b．吸収（審査報告書：健常人・CKD 患者）（FDA CDER（2016））

＜第 1 相試験（健康成人が対象）＞

健康成人（性別及び年齢不明、各群 10 名）を対象として、25(OH)D$_3$ 徐放製剤を単回経口投与（900 µg（90 µg/カプセルを 10 カプセル））する群及び 25(OH)D$_3$ を単回静脈内投与（448 µg）する群を設定し、25(OH)D$_3$ の体内動態を調べる臨床第一相試験が実施されている。

その結果、25(OH)D$_3$ の体内動態パラメータは表 12 のとおりであり、絶対的バイオアベイラビリティは約 25%であったとされている。（参照62）

表 12　25(OH)D$_3$ の体内動態パラメータ

評価項目	900 µg 経口投与群（徐放製剤）	448 µg 静脈内投与群
C_{max}（ng/mL）	35.87±39.39	133.65±20.793
Tmax（時間）	21.00	0.167
$t_{1/2}$（日）	11.28±8.96	11.00±3.43

注）摂取前の血清 25(OH)D$_3$ 濃度で補正後。T_{max} は中央値。他のパラメータは平均値±標準偏差。

＜第 2 相試験（患者が対象）＞

CKD ステージ 3～4 の SHPT 患者（性別及び年齢不明、各群 12～29 名）に 25(OH)D$_3$ 徐放製剤を 0（対照群）、30、60、90 µg/日の用量で 6 週間反復経口投与する試験が実施されている（第 2 相試験）。

その結果は、薬物動態パラメータは表 13 のとおりであったとされている。（参照 62）

表 13　25(OH)D_3 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
$AUC_{0\text{-}6wk}$（ng・h/mL）	9.19±22.62	689.15±238.14	1447.80±360.22	非公表
C_{max}（ng/mL）	3.58±3.61	27.75±8.21	60.33±18.97	平均 86
T_{max}（日）	34.97±30.79	37.75±10.41	41.13±5.24	非公表
$t_{1/2}$（日）	－	25.32±13.98	32.67±8.59	非公表

注）摂取前の血清 25(OH)D_3 濃度（16～20 ng/mL）で補正後。平均値±標準偏差。－：記載なし。

＜第 3 相試験＞

CKD ステージ 3～4 であり、かつ血清 25(OH)D 濃度が 25～75 nmol/L（10～30 ng/mL）の SHPT 患者（性別及び年齢不明、対照群 144 名、25(OH)D_3 徐放製剤投与群 285 名）を対象に、プラセボ又は 25(OH)D_3、30～60 μg を 1 回/日、就寝時に 26 週間経口投与する無作為割り付け二重盲検並行群間比較試験が実施されている（第 3 相試験）。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の平均値について、25(OH)D_3 投与群で漸増し、投与開始 20～26 週間後には約 65 ng/mL でプラトーに至った。一方で、対照群では投与期間を通して血清 25(OH)D 濃度は 30 ng/mL 未満であった。（参照 22、63、56）

上記の第 2 相試験及び第 3 相試験の結果を用いた母集団薬物動態解析の結果、CKD 患者における血清 25(OH)D_3 濃度の半減期は約 25 日であり、約 8～9 週間後に定常状態に達するとされている。また、動態及び活性に影響を与える因子が解析されているが、年齢、性、人種、体重、CKD の状態、推算糸球体濾過量（eGFR）は定常状態における血清 25(OH)D_3 濃度に臨床的に有意な影響を与えないとされている。（参照 21、22）

c．吸収（腎臓移植を受けた患者）（Barros ら（2016））

腎臓移植を受けた患者（18 歳以上、男女、168 名）に 25(OH)D_3 液剤を 266 μg/月（平均 55.5 歳、男性 42 名、女性 30 名）又は 266 μg/2 週（平均 57.3 歳、男性 67 名、女性 29 名）6 か月間経口摂取させて投与前後の血清 25(OH)D 値を測定する試験が実施されている。

その結果、血清 25(OH)D 濃度の平均値は、25(OH)D_3 266 μg/月摂取群では投与前の 14 ng/mL から、投与後の 30 ng/mL に上昇した。また、25(OH)D_3 266 μg/2 週摂取群では投与前の 14 ng/mL から、投与後の 39 ng/mL に上昇した。両群ともに eGFR 値と血清 25(OH)D 濃度上昇程度の関連は認められなかった。（参照64）

⑬ 吸収（総説）（EFSA FEEDAP（2005））

25(OH)D_3はビタミンDの通常の代謝物であり、食事中の25(OH)D_3は体内で生成される25(OH)D_3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)D_3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及びForsgren（1976）、Sitrinら（1982）、Maislos及び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)D_3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)D_3濃度は定常状態に達した（Viethら（2001））。血清25(OH)D_3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日当たり25～250 µg）、75～200 nmol/L（30～80.1 ng/mL）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)D_3濃度を調整していることが示唆される。（参照45）

⑭ 吸収・分布（総説）（食品添加物公定書解説書　第9版（2019））

ビタミン D_3 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 D_3 は α-グロブリン[17]と結合して体内を循環し、19～25 時間の半減期で血液中から消失するが、ラットの脂肪組織には6か月以上も蓄積される。（参照65）

⑮ 吸収（総説）（IOM（2011））

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（Haddad ら（1993）、Holick（1995））。胆汁酸及び膵リパーゼに依存してビタミン D の吸収効率は変化する（Weber（1981、1983））。すなわち、胆汁酸が脂質を乳化し、膵リパーゼがトリグリセリドをモノグリセリド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Dが取り込まれ、そのミセルとともにビタミンDは腸細胞に拡散して取り込まれる。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の吸収は有意に減少する（Thompson ら（1966）、Blomstrand 及び Forsgren（1967）、Compston ら（1981））。

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キロ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肝臓に直接運ばれる。（参照 36）

[17] DBP は α-グロブリンに属するタンパク質である。

⑯ 吸収（総説）（EFSA NDA パネル（2016））

食物中のビタミンDは、主に遠位小腸から、ビタミンD_2及びD_3の区別なく吸収され、吸収効率は一般的に 55～99%（平均 78%）である（Thompson ら（1966）、Lo ら（1985）、Jones（2014）、Borel ら（2015）、Reboul（2015））。

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はキ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））。（参照66）

⑰ 吸収（総説）（EFSA NDA パネル（2018））

正期産児を対象とした試験では、口腔胃管によって供給されたビタミン D_2 は、生後 1 日又は 10 日以上の乳児のいずれでもよく吸収され、胆汁酸塩分泌の増加のため、その吸収効率は成長に伴い上昇していた（Hollis ら（1996））。25(OH)D の C3 エピマー（3-epi-25(OH)D）は、幼児で測定された総血清 25(OH)D 濃度の最大約 40%を占める可能性がある（Stepman ら（2011）、Ooms ら（2016））。乳児期の高濃度の 3-epi-25(OH)D は、おそらく胎児期に蓄えられたのではなく出生後の形成によるものである（Bailey ら（2014））。

胎児は、25(OH)D を合成できないため、経胎盤移行に依存している。25(OH)D は胎盤を介して胎児に輸送され、そこで $1,25(OH)_2D$ 又は $24,25(OH)_2D$ に変換される（Paulson 及び DeLuca（1986）、Salle ら（2002）、Kovacs（2008）、Dror 及び Allen（2010）、Shin ら（2010）、Young ら（2014））。（参照 39）

（２）分布

① 分布（ヒト）（Mason ら（2011））

肥満又は肥満症の女性（50～75 歳、閉経後、Body Mass Index（BMI）：25.0 kg/m^{2}以上、ただし Asian-American の場合 23.0 kg/m^{2}以上、439 名）を対象に、食事療法群（118 名）[18]、運動療法群（117 名）[19]、食事療法及び運動療法群（117 名）[20]、非介入群（対照群；87 名）[21]に無作為に割り付け、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

[18] 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/m^2

[19] 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/m^2

[20] 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/m^2

[21] 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/m^2

測定されている。

その結果、試験群ごとの血清 25(OH)D 濃度変化に有意差は認められなかったが、試験前に比べ体重が減少した 352 名のうち、減少程度が 5%未満、5～9.9%、10～14.9%及び 15%以上の女性では、血清 25(OH)D 濃度が平均でそれぞれ 2.1、2.7、3.3 及び 7.7 ng/mL 上昇した。(参照67)

② 分布（ヒト）(Didriksen ら（2015))

糖尿病を発症したヒトを除く、耐糖能異常又は空腹時血糖異常のあるヒト（性別不明、試験開始時 39～77 歳、29 名）にビタミン D_3（500 μg/週）又は対照としてプラセボを 3～5 年間経口摂取させる試験が実施されており、試験を完遂した被験者及び2型糖尿病を発症して試験を中止した被験者（対照群 11 名、ビタミン D_3 摂取群 18 名）の血清 25(OH)D_3 濃度及び腹部の皮下脂肪組織中のビタミン D_3 並びに 25(OH)D_3 濃度が測定されている。

その結果は、表 14 のとおりであった。(参照68)

表 14　試験開始前の血清 25(OH)D_3 濃度、終了時の血清 25(OH)D_3 濃度及び脂肪組織中のビタミン D_3 及び 25(OH)D_3 濃度

群（人数）	血清 25(OH)D_3 濃度（nmol/L（ng/mL))		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	終了時		
対照群（11 名）	54.2［34.4～94.6］（21.7［13.8～37.9])	62［36～93］（24.8［14.4～37.3])	32［3.6～118］	2.5［1.5～3.5］
ビタミン D_3 摂取群（18 名）	60.6［23.6～93.3］（24.3［9.5～37.4])	99［70～144］（39.7［28.0～57.7])	209［89～510］	3.8［2.4～5.9］

注）平均値。角括弧内は値範囲を示す。

③ 分布（総説）(Jones（2008))

腸管から吸収されたビタミン D はキロミクロンに取り込まれて体内を循環し、徐々に DBP との結合に移行する（Haddad（1993))。DBP へのビタミン D の親和性は比較的低く、1×10^{-5}～1×10^{-7} mol/L と推計される。一方 25(OH)D_3 の親和性は 5×10^{-8} mol/L となり（Haddad 及び Walgate（1976)、Kawakami ら（1979))、循環血漿中 25(OH)D_3 の半減期は 15 日となる。また 1α,25$(OH)_2D_3$ の親和性は 2×10^{-7} mol/L となり（Jones ら（2006、2007))、半減期は 10～20 時間となる（Levine ら（1985)、Fakih ら（2007))。一方、ビタミン 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 か月となるが、血漿中のビタミン D の半減期は約 4～6 時間となる（Mawer ら（1971))。さらに、生理学的な血液中 25(OH)D 濃度が 25～200 nmol/L（10～80.1 ng/mL）（Jones ら（2007)）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 2～5%を占めるに過ぎないことを示し

ている。（参照69）

④ 分布（総説）（EFSA NDA パネル（2016））

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輸送される（Jones（2013））。食事から摂取したビタミン D はキロミクロンにより輸送されるが、キロミクロンから DBP へのビタミン D の移動を示唆する報告が存在する（Jones（2014））。

血液中の 25(OH)D の 85～90%は DBP と結合し、10～15%はアルブミンと結合しており、遊離型の 25(OH)D は 1%未満である（Bikle ら（1985）、Powe ら（2013）、Chun ら（2014）、Yousefzadeh ら（2014））。血液中の $1\alpha,25(OH)_2D_3$ は主に DBP 及びアルブミンと結合している。（Bikle ら（1986）、Jones ら（1998）、Powe ら（2013））。

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 日である（Jones KS ら（2014））が、血清 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ 濃度の半減期は数時間である（Jones ら（1998）、IOM（2011））。

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キロミクロンが加水分解され、ビタミン D は組織内に取り込まれる。25(OH)D 及び $1\alpha,25(OH)_2D$ は骨、小腸、腎臓、膵臓、脳及び皮膚といった種々の組織に DBP により運ばれ、取り込まれて細胞内でビタミン D 受容体（VDR）と結合する（Gropper ら（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いると考えられている（Mawer ら（1972））。

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（Heaney ら（2009）、Whiting ら（2013））。

脂肪組織はビタミン D の主要な貯蔵組織であり（Blum ら（2008））、脂肪細胞内の脂肪滴にビタミン D_3 及びその代謝物（$25(OH)D_3$ 及び $1\alpha,25(OH)_2D_3$）が認められた（Malmberg ら（2014））。

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がある（Saneei ら（2013）、Vanlint（2013））。（参照 66）

⑤ 分布（ラット）（DSM 社社内資料（2014））

Wistar ラット（雌雄、各群 10 匹）を対象に、$25(OH)D_3$ 製剤を 90 日間混餌投与（$25(OH)D_3$ として、0、7、20、60 又は 180 µg/kg 体重/日）[22]する試験が実施され、投与期間中及び投与終了 4 週間後に血漿 $25(OH)D_3$ 及びビタミン D_3 濃度が測定されている。

各群の血漿 $25(OH)D_3$ 及びビタミン D_3 濃度の経時変化を表 15-1 及び表 15-2

[22] 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 $25(OH)D_3$ は 16.8 µg/kg。

に示す。

投与前の血漿 25(OH)D_3 濃度は雄よりも雌が高かった。試験期間中の雌雄差は明らかであり、雌では、血漿 25(OH)D_3 濃度は投与期間中、投与終了 4 週間後とも雄よりも低かった。

25(OH)D_3 の投与の結果、7 μg/kg 体重/日の用量でピークは約 200～260 nmol/L（80～104 ng/mL）、20 μg/kg 体重/日以上の用量ではピークは雄で約 390～430 nmol/L（156～172 ng/mL）、雌で約 280～340 nmol/L（112～136 ng/mL）であった。投与用量にかかわらず、試験 4 週間後に血漿 25(OH)D_3 レベルがピークに達した。同じ投与用量群において投与期間が長くなることで、血漿 25(OH)D_3 濃度にわずかな減少がもたらされるという兆候もみられた。例えば、180 μg/kg 体重/日群の雄の 13 週間後の血漿 25(OH)D_3 レベルは、同群の 4 週目に比べて有意に低かった。投与を停止すると、血漿 25(OH)D_3 濃度は、投与前値又は対照群の値をかなり下回った。

血漿ビタミン D_3 濃度の投与前値は雌雄で差がなかった。

25(OH)D_3 の投与は血漿中ビタミン D_3 レベルに影響を与え、血漿中ビタミン D_3 レベルは、雌雄ともに 25(OH)D_3 用量の増加及びばく露期間の増加にしたがって低下した。また、投与の中止に伴い、血漿ビタミン D_3 レベルは回復した。（非公表）

表 15-1　血漿 25(OH)D_3 濃度の経時的変化

投与群（μg/kg 体重/日）	性別	各測定時期の濃度（nmol/L（ng/mL））				
		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 (14.7)	46.0[a] (18.4)	45.9[a] (18.4)	45.1[a] (18.1)	38.3 (15.3)
	雌	45.0 (18.0)	45.3 (18.1)	43.5 (17.4)	36.2[ac] (14.5)	32.2[a] (12.9)
7	雄	37.5 (15.0)	260[b] (104.2)	258[b] (103.4)	230[bc] (92.2)	
	雌	47.2 (18.9)	200[b] (80.1)	179[bc] (71.7)	147[bc] (58.9)	
20	雄	36.0 (14.4)	404[b] (161.9)	408[b] (163.5)	379[b] (151.9)	
	雌	48.8 (19.6)	331[b] (132.6)	325[b] (130.2)	337[b] (135.0)	
60	雄	34.8 (13.9)	434[b] (173.9)	420[b] (168.3)	422[b] (169.1)	
	雌	42.0 (16.8)	305[b] (122.2)	310[b] (124.2)	309[b] (123.8)	
180	雄	36.9 (14.8)	389[b] (155.9)	358[b] (143.4)	348[bc] (139.4)	30.3 (12.1)
	雌	40.5 (16.2)	278[b] (111.4)	283[b] (113.4)	272[b] (109.0)	22.6[a] (9.1)

注）平均値。

a：同群各性の投与前と比較して有意差あり（p<0.05）

b：同時期各性の対照群と比較して有意差あり（p<0.05）

c：同群各性の 4 週後と比較して有意差あり（p<0.05）

表 15-2　血漿ビタミン D_3 濃度の経時的変化

投与群（μg/kg 体重/日）	性別	各測定時期の濃度（nmol/L（ng/mL））				
		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 (6.5)	20.6 (7.9)	19.6 (7.5)	19.7 (7.6)	18.2 (7.0)
	雌	15.1 (5.8)	19.9 (7.7)	19.7 (7.6)	17.8 (6.8)	19.6 (7.5)
7	雄	15.7 (6.0)	16.1 (6.2)	17.6 (6.8)	16.2 (6.2)	
	雌	17.0 (6.5)	18.0 (6.9)	18.8 (7.2)	19.3 (7.4)	
20	雄	15.1 (5.8)	16.7 (6.4)	16.2 (6.2)	14.3 (5.5)	
	雌	15.7 (6.0)	18.4 (7.1)	17.0 (6.5)	14.7 (5.7)	
60	雄	15.7 (6.0)	13.6 (5.2)	13.5 (5.2)	12.8 (4.9)	
	雌	15.5 (6.0)	13.1 (5.0)	12.3 (4.7)	12.0 (4.6)	
180	雄	15.6 (6.0)	10.1 (3.9)	9.37 (3.6)	8.84 (3.4)	14.3 (5.5)
	雌	15.5 (6.0)	10.9 (4.2)	9.40 (3.6)	7.90 (3.0)	18.0 (6.9)

注）平均値。

⑥　分布（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）

Wistar ラット（雄、8 匹）に[^{14}C]-25(OH)D_3 又は[^{14}C]-ビタミン D_3 を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験において、投与中毎日採血、最終投与後 24 時間に剖検し、血中並びに主要な臓器及び組織における残留放射能濃度の測定が実施されている。

その結果認められた[^{14}C]-25(OH)D_3 及び[^{14}C]-ビタミン D_3 投与 120 時間後の組織中の残留放射能濃度を表 16 に示す。残留放射能濃度は、25(OH)D_3 投与群では、血漿中に最も高く認められ、測定したいずれの臓器も血漿及び全血よりも少なかった。一方ビタミン D_3 投与群では、腎臓と肝臓に多く認められた。と体[23]における残留放射能割合は 25(OH)D_3 投与群で 4.27%TAR（投与量に対する割合）、ビタミン D_3 投与群で 8.59%TAR 認められた。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。

[23] 個体から組織・臓器を取り除いた残りの部分のこと。

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。（非公表）

表 16　投与 120 時間後の各試料中の残留放射能濃度（μg 当量/g（mL））

	[^{14}C]-25(OH)D_3 投与群	[^{14}C]-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
腎臓周囲の脂肪組織	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	0.218
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	1.282
全血	0.779	0.694

注）平均値。

⑦　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。

分布・代謝（ラット・評価要旨）（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）

ラット（系統、匹数等不明）に[^{3}H]25(OH)D_3 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$(OH)_2D_3$ といったより極性の高い代謝物も検出された。（参照70、44）

（３）代謝

① 吸収・代謝（ヒト）（Shieh ら（2017））

健康人及び患者（性別不明、18 歳以上、35 名[24]1 群 16～19 名：血清中 25(OH)D 濃度 20 ng/mL 未満）を対象として、表 17 のような群を設定し、ビタミン D_3 60 µg 又は 25(OH)D_3 20 µg を 1 日 1 回、16 週間摂取させる無作為化並行群間比較試験が実施され、投与前及び投与終了時の血清中 25(OH)D 及び遊離型 25(OH)D 濃度並びに 1,25$(OH)_2D_3$ 濃度の測定が実施されている。

表 17　用量設定

供与物質	用量設定	被験者数
25(OH)D_3	20 µg/日	19 名
ビタミン D_3	60 µg/日	16 名

その結果、得られた血清 25(OH)D（総濃度又は遊離型濃度）及び血清 1,25$(OH)_2D_3$ 濃度は表 18 のとおりであった。（参照71）

表 18　血清 25(OH)D（総濃度又は遊離型濃度）及び血清 1,25$(OH)_2D_3$ 濃度[注]

供与物質	摂取用量	血清中濃度	摂取開始前	摂取 16 週目
25(OH)D_3	20 µg/日	総 25(OH)D_3 濃度（ng/mL）	17.0±2.5	42.4±15.9
		遊離型 25(OH)D_3 濃度（pg/mL）	4.7±1.0	11.6±5.6
		1,25$(OH)_2D_3$ 濃度（pg/mL）	58.8±17.6	70.3±23.4
ビタミン D	60 µg/日	総 25(OH)D_3 濃度（ng/mL）	16.2±3.7	29.6±4.1
		遊離型 25(OH)D_3 濃度（pg/mL）	4.2±0.8	7.8±1.9
		1,25$(OH)_2D_3$ 濃度（pg/mL）	51.8±14.2	66.8±13.9

注）数字は平均値±標準偏差

② 吸収・代謝（ヒト）（Peacock ら（2000））

ヒト（白人男女、60 歳以上（平均年齢：男性 75.9 歳、女性 73.7 歳）、1 群 132～135 名）を対象にして、表 19 のような群を設定し、プラセボ又は 25(OH)D_3 を 1 日 3 回毎食時に、4 年間経口摂取させる無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血清 25(OH)D_3 濃度及び血清 1,25$(OH)_2$D 濃度が測定されている。

[24] 25(OH)D_3 群の構成：White 3 名、African American 5 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 5 名
ビタミン D_3 群の構成：White 2 名、African American 6 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 2 名

表 19　用量設定

供与物質	用量設定	被験者数[注2]
プラセボ	0 µg/日 （0 µg×3 回/日）	135 名（男性 37 名、女性 98 名） （4 年間の脱落者数 61 名）
25(OH)D_3	15 µg/日 （5 µg×3 回/日）	132 名（男性 37 名、女性 95 名） （4 年間の脱落者数 69 名）

注１）食事由来のビタミン D の摂取量について、記述はない。

注２）試験開始前に骨密度を測定され、試験開始後 1 回以上中間測定を受けた被験者の数

その結果、25(OH)D_3 投与群の血清 25(OH)D_3 濃度は、投与開始前の 60.5 nmol/L（24.2 ng/mL）から 1 年後には 118.8 nmol/L（47.6 ng/mL）に増加し、その後の試験期間中も近似した値で推移し、97.5 nmol/L（39.1 ng/mL）未満の被験者は 10 名のみで、250 nmol/L（100.2 ng/mL）を超えた被験者は認められなかった。

血清 1,25(OH)$_2$D 濃度について、試験終了時に群間に有意な差は認められなかった。両群ともに、投与前に比べ減少傾向が認められた。（参照72）

③　吸収・代謝（ヒト）（社内資料（伊藤（2016））

健常人（女性、50～69 歳、閉経後、1 群 21～24 名：血中 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下）を対象として、表 20 のような群を設定し、プラセボ、ビタミン D_3 又は 25(OH)D_3 10 µg を毎朝食後に 1 回、112 日間、経口摂取させる無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中 25(OH)D 濃度及び 1,25(OH)$_2$D 濃度が測定されている。

表 20　用量設定

群	供与物質	用量設定	脱落者等を除く試験完了被験者	食事由来のビタミン D の摂取量の平均値
①	プラセボ	0 µg/日	24 名	12.1 µg/日
②	ビタミン D_3	10 µg/日	21 名	10.9 µg/日
③	25(OH)D_3	10 µg/日	21 名	13.3 µg/日

その結果、25(OH)D 濃度及び 1α,25(OH)$_2$D 濃度の変動は、表 21 のとおりであった。（非公表、参照 1）

表 21　ビタミン D_3 又は 25(OH)D_3 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び 1α,25$(OH)_2D$ 血中濃度[注]

摂取群（被験者数）		25(OH)D（ng/mL）		1α,25$(OH)_2D$（pg/mL）	
供与物質	25(OH)D_3 摂取量（μg/日）	投与前	投与終了後	投与前	投与終了後
プラセボ（24 名）	0	22.5±4.5	18.8± 4.5	51.3±13.9	49.7±10.9
ビタミン D_3（21 名）	0	22.0±5.6	28.7± 9.46	50.4±12.4	63.1±13.8
25(OH)D_3（21 名）	10	22.1±6.1	50.0±19.0	46.6±10.9	72.5±22.7

注）平均値±標準偏差。食事由来のビタミン D の摂取量の平均値：プラセボ群 12.1 μg/日、ビタミン D_3 群 10.9 μg/日、25(OH)D_3 群 13.3 μg/日。

④　吸収・代謝（ヒト）（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

健常人（男女、45～74 歳、日本人：血清 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下、1 群 105～110 名）を対象として、プラセボ又は 25(OH)D_3 10 μg を、毎朝食後に 1 回、112 日間摂取させる無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中 25(OH)D 濃度及び血中 1α,25$(OH)_2D$ 濃度が測定されている。

その結果、25(OH)D 濃度及び 1α,25$(OH)_2D$ 濃度の変動は、表 22 のとおりであった。（非公表、参照 1）

表 22　25(OH)D_3 反復摂取 112 日後の 25(OH)D 及び 1α,25$(OH)_2D$ 血中濃度[注 1]

摂取群（被験者数）		25(OH)D（ng/mL）		1α,25$(OH)_2D$（pg/mL）	
供与物質	25(OH)D_3 摂取量（μg/日）	投与前	投与終了後	投与前	投与終了後
プラセボ（105 名）	0	19.5±5.2	約 23	54.30±14.06	60.27±15.49[b]
25(OH)D_3（110 名）	10	19.6±5.5	約 46[a]	54.14±18.12	74.18±23.92[bc]

注 1）平均値±標準偏差。投与終了後の 25(OH)D 濃度は、原著には数値は記載されていないため、掲載されている図からおおよその値を読み取ったもの。食事由来のビタミン D の摂取量の平均値：プラセボ群 4.32 μg/日、25(OH)D_3 群 4.27 μg/日

a：プラセボとの間に有意差あり（$p<0.01$）

b：投与前値との間に有意差あり（$p<0.001$）

c：プラセボとの間に有意差あり（$p<0.001$）

⑤　代謝（総説）（ビタミン・バイオファクター事典（2021））

皮膚に多く含まれる 7-デヒドロコレステロール（7-DHC）は、日光中の有効紫外線（特に UV-B：280～315 nm）の照射によりプレビタミン D_3 となる。

プレビタミン D_3 から体温による熱異性化反応により生成されるビタミン D_3 [25] は、血中では特異的結合タンパク質である DBP と結合して体内を輸送される。

皮膚で生成されたビタミン D_3 や、小腸から吸収された食物由来のビタミン D_3 であればその多くはキロミクロンに取り込まれてリンパ管を経て、いずれも静脈を通って全身に運ばれるが、血中の DBP に結合して肝臓に運ばれ 25 位が水酸化され、次に腎臓[26]で 1α 位が水酸化され、活性型ビタミン D_3 と呼ばれる $1\alpha,25(OH)_2D_3$ が生じる。

通常 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ の血中濃度は 40～120 pmol/L（17～50 pg/mL）で、$25(OH)D_3$ の血中濃度（20～60 nmol/L（8～24 ng/mL））の約 500 分の 1 である。また、$1\alpha,25(OH)_2D_3$ の血中半減期は約 1 日であるが、$25(OH)D_3$ の血中半減期は約 30 日と極めて長く、この違いは両者の DBP 結合能の違いによると考えられる。腎臓の近位尿細管に存在する受容体メガリンは DBP を認識し、エンドサイトーシスにより $25(OH)D_3$ を取り込み、$25(OH)D_3$ は CYP27B1 により $1\alpha,25(OH)_2D_3$ に変換されることが知られている。ビタミン D_3 及びその代謝物は DBP に結合して血中をめぐり、最終的には胆汁中に排泄される。

ビタミン D の代謝にかかわるシトクロム P450 のうち CYP27A1、CYP27B1 と CYP24A1 はミトコンドリア型で、CYP2R1 はミクロソーム型である。[27]

CYP27A1 は、肝臓のミトコンドリア型酵素で、25 位だけでなく、側鎖のほかの位置を水酸化することができる。さらに、この酵素は側鎖だけでなく 1α 位を水酸化し、ビタミン D_3 から $1\alpha,25(OH)_2D_3$ を生成することができるが、その活性は低く、1α 位水酸化酵素として生理的に意味があるのは CYP27B1 である。

CYP2R1 は、肝臓のミクロソーム型のビタミン D_3 25 位水酸化酵素である。ヒトの CYP2Rl を酵母内で発現させ、その酵素学的性質を調べたところ、ビタミン D3 に対し、高い 25 位水酸化活性を示した。ヒト CYP2R1 の変異 L99P は活性を示さず、くる病を引き起こすことが知られている。

CYP27B1 は、腎臓の近位尿細管に多く存在する 1α 位水酸化酵素で、この酵素が欠損するとくる病になることから、この酵素が生理的に重要な 1α 位水酸化酵素であることは間違いない。血中のカルシウム濃度が低下すると副甲状腺ホルモン（PTH）が分泌され、CYP27B1 遺伝子の転写誘導が起こり、$1\alpha,25(OH)_2D_3$ が生成される。[28]

---

[25] 紫外線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、ビタミン D_3 の生成量は一定量で飽和に達する。（参照 73）

[26] 肝臓で生成された 25(OH)D は DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれる。（参照 73）

[27] これらの酵素が触媒する水酸化反応には、鉄、ビタミン B_2 及びナイアシンといった補欠分子属が必要である。（参照 74）

[28] 血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度（100 mg/L）未満に減少すると、副甲状腺から PTH が分泌され、PTH により腎臓ミト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、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 $1\alpha,25(OH)_2D$ となる。

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 位水酸化酵素の発現は抑制さ

CYP24A1 による代謝はビタミン D 及びビタミン D 誘導体の代謝で最も重要なものと考えられるが、発現しているのは腎臓で、肝臓ではほとんど発現していない。CYP24A1 遺伝子のプロモーター領域には 2 か所のビタミン D 応答配列（VDRE）が存在し、活性型ビタミン D により著しい転写誘導が起こると、翻訳産物である CYP24A1 酵素は多段階に及ぶ反応により活性型ビタミン D を不活性化する。このメカニズムは活性型ビタミン D のレベルを一定に保つ上で極めて重要である。動物に 25(OH)D_3 や 1α,25(OH)$_2D_3$ を投与すると CYP24A1 による代謝物が血中に現れる。これは CYP24A1 が誘導生産され活性を発揮したことを示している。CYP24A1 の反応の特徴は、反応産物が基質結合部位から離れることなく更に反応が進む「連続反応」が起こりやすいことである。これは多くのシトクロム P450 にみられる反応であるが、これほどまでに多くの段階を触媒するシトクロム P450 はほかに見当たらない。ヒト血中には、通常、0.7～4 nmol/L の 24R,25(OH)$_2D_3$ が存在し、これはビタミン D_3 の代謝物としては 25(OH)D_3 に次いで高濃度である。CYP24A1 の基質結合部位から遊離した代謝物は再度 CYP24A1 の基質になり、C-24 経路、C-23 経路それぞれの最終産物まで進行することができる。

そのほか、小腸及び肝臓での代謝において最も重要なシトクロム P450 として CYP3A4 があり、この酵素は 4β, 24*S*, 23*R* 位を水酸化する。また、シトクロム P450 以外で重要な代謝酵素としては 3 位エピメラーゼ、UDP-グルクロン酸転移酵素、硫酸転移酵素があげられる。（参照75）

⑥ 代謝（総説）（食品添加物公定書解説書　第 9 版（2019））

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 位が水酸化されて 25(OH)D_3 となり（Horsting ら（1969））、次いで腎臓に運ばれて、ミトコンドリアで 1 位又は 24 位が水酸化され、1α,25(OH)$_2D_3$ 又は 24,25(OH)$_2D_3$ に代謝される（Holick ら（1971）、Lawson ら（1971）、Holick ら（1972））。（参照 65）

⑦ 代謝（総説）（Jones（2012））

25(OH)D 及び 1α,25(OH)$_2$D は、CYP24A1 により 24 位又は 23 位を水酸化された後、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（Makin ら（1989）、Reddy 及び Tserng（1989））、また、23 位の水酸化体は 26,23-ラクトン体に代謝される（Yamada ら（1984）、Sakaki ら（2000））（図 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 である（Hamamoto ら（2006））。

れ、25(OH)D の 24 位を水酸化する 24R 位水酸化酵素の発現が活性化され、25(OH)D は 24R 位水酸化酵素による水酸化反応を受けて、24 位が水酸化され 24,25(OH)$_2$D となる。（参照 73）

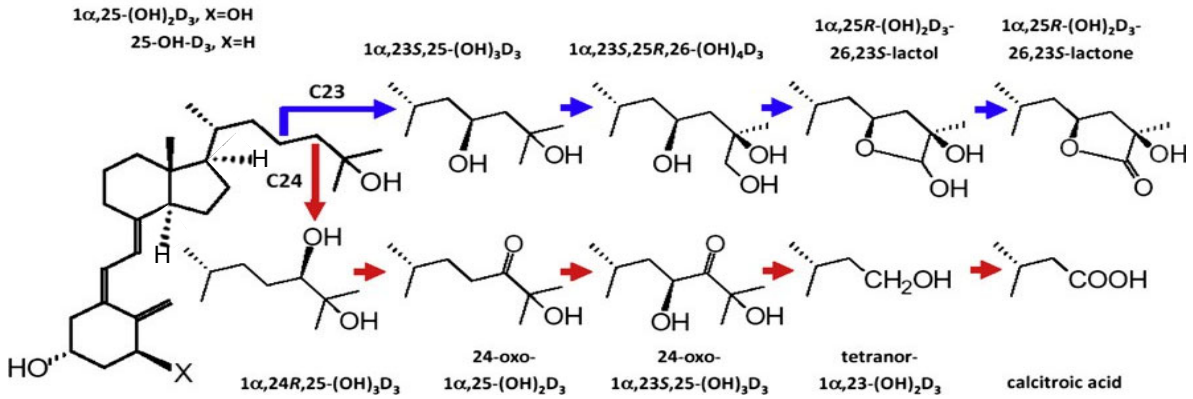
CYP24A1 は、腎臓、骨、小腸等の VDR を有するほとんどの細胞において発現し、VDR のアゴニストにより強く誘導される（Jones（1998））。CYP24A1 の役割は、ネガティブフィードバックの一環として、1α,25(OH)$_2$D の転写活性化作用を制限又は減衰させることと考えられている（Lohnes（1992））。

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

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、1α,25(OH)$_2$D 濃度を低下させる（Shimada ら（2004）、Perwad ら（2007）、Shimada ら（2005）、Bai ら（2003）、Larsson ら（2004）、Inoue ら（2005））。

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血症の原因である可能性が報告されている（Schlingmann ら（2011））。（参照 76）

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



（参照 76（一部改変））

⑧　代謝（ヒト）（Wang ら（2014））

著者らは、25(OH)D$_3$ のグルクロン酸抱合反応を触媒するヒトウリジン 5'-ジホスホグルクロニルトランスフェラーゼ（UGT）の同定を行い、UGT1A4 及び UGT1A3 が、ヒト肝臓における 25(OH)D$_3$ グルクロン酸抱合の主要な触媒であるとした。3 つの 25(OH)D$_3$ モノグルクロニド（25(OH)D$_3$-25-グルクロニ

ド、25(OH)D_3-3-グルクロニド及び 5,6-trans-25(OH)D_3-25-グルクロニド）が組換え UGT1A4/UGT1A3、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞により生成された。ヒト血漿及び胆汁の両方に 25(OH)D_3-3-グルクロニドが存在することが確認されており、このグルクロン酸抱合経路は、ヒトのビタミン D ホメオスタシスに生理学的に関連し貢献している可能性が示唆された、としている。（参照77）

⑨ 代謝（ヒト）（Wong ら（2018））

25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩[29]は、ヒトにおける 25(OH)D_3 の主要な循環代謝物であり、平均循環血中濃度は 25(OH)D_3 に匹敵するとされ（Axelson（1985）、Shimada ら（1995）、Higashi ら（2014））、それが体内の別の 25(OH)D_3 貯蔵形態でもあると仮定されている（Higashi ら（2010））ことから、著者らは 25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩の形成について明らかにする目的で、組換えスルホトランスフェラーゼ（SULT）、肝細胞質、初代肝細胞、腎尿細管上皮細胞及び不死化腸上皮細胞を使用して、ヒトにおける 25(OH)D_3 のスルホン化機序を調べ、肝スルホン化活性の個体間変動の潜在的な遺伝的及び環境的原因を検討した。

25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩は循環中に保持され、体内のさまざまな組織に分配され、そこで 25(OH)D_3 に加水分解され、必要に応じて 25(OH)D_3 プールを補充している可能性があるため、DBP に対する 25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩の結合親和性と、ヒトの尿及び胆汁中のその存在も調べた。

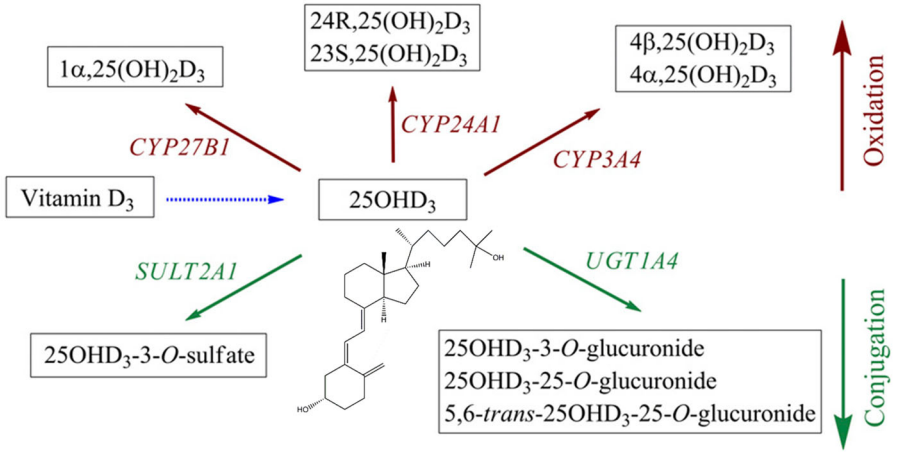
その結果、25(OH)D_3 はヒト SULT2A1 によって選択的に硫酸抱合を受け 25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩となること、肝臓が代謝物形成の主要部位であることを報告している（図 4）。25(OH)D_3 が低濃度（50 nM）の場合には、25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩が最も多い代謝物であり、肝固有クリアランスは次に効率的な代謝経路の約 8 倍と高かった。さらに、25(OH)D_3 スルホン化は、ヒトプレグナン X 受容体アゴニストであるリファンピシンによって誘導されなかった。258 の異なるヒト肝細胞質で評価した 25(OH)D_3 スルホン化速度は、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）のスルホン化の速度と相関していた。さらに、SULT2A1 遺伝子のイントロン 1 内の一般的な一塩基変異（rs296361；マイナーアレル頻度=白人で 15%）と肝臓の細胞質 SULT2A1 含有量及び 25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩形成率との間に有意な関連が明らかになり、SULT2A1 遺伝子の変異が、ビタミン D ホメオスタシスの個人差に重要な役割を果たすことが示唆された。

また、25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩は、DBP に対して高い親和性を示し、ヒトの血漿及び胆汁からは検出されたが、尿サンプルにおいては検出されなかった。これらのことから、著者らは、循環血中濃度の 25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩は急速な腎

[29] 原著では、25OHD_3-3-*O*-sulfate と記載されている。

排泄から保護されているようであり、硫酸塩代謝物が *in vivo* で 25(OH)D_3 の貯蔵庫として機能し、ビタミン D の生物学的効果に間接的に寄与する可能性があるとしている。(参照78)

図 4　25(OH)D_3 代謝経路（酸化と抱合）と関連するヒト肝臓代謝酵素



（参照 78（一部改変））

⑩　代謝（総説）（EFSA NDA パネル（2016））

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、ミトコンドリア型酵素（CYP27A1）及びミクロソーム型酵素（CYP2R1、CYP3A4、CYP2J3）の両方が、ビタミン D の 25 位を水酸化する（Jones G ら（2014））。25 位水酸化反応は、血清 1α,25(OH)$_2$D 濃度が通常の生理学的濃度に比べ低い場合に、より効率的に進行する（Gropper ら（2009））。

1α 位水酸化酵素（CYP27B1）による、25(OH)D から 1α,25(OH)$_2$D への代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 1α,25(OH)$_2$D が産生される。胎盤でも 1α 位水酸化酵素により 1α,25(OH)$_2$D が産生されて、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 1α,25(OH)$_2$D 濃度には寄与しない（Jones（2014））。

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

輸送タンパク質と結合していない 1α,25(OH)$_2$D は不安定である（Norman（2008）、Lehmann 及び Meurer（2010））。標的細胞の近傍で、1α,25(OH)$_2$D 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 1α,25(OH)$_2$D は速やかに代謝されるか、VDR と結合する（Lehmann 及び Meurer（2010））。

25(OH)D 及び 1α,25(OH)$_2$D は 24 位の水酸化を受け、それぞれ 24,25(OH)$_2$D と 1,24,25(OH)$_3$D となり不活化される（Jones ら（2012）、Biancuzzo ら（2013））。ビタミン D 摂取後、数週間遅れて 24-水酸化酵素（CYP27A1）が

誘導されており（Wagner ら（2011））、24-水酸化酵素の代謝物に生理活性があるとする報告も存在する（Jones（2014））。

ビタミンD_2及びビタミンD_3は、構造的な違いはあるものの、主に同じVDRを介した遺伝子発現の調節によって、体内で質的には同一の生物学的反応を引き起こしている。特定のビタミンDシグナル伝達カスケードのどのステップも、分子レベルではビタミンD_2とビタミンD_3を区別していないようにみえる。ビタミンD_2及びビタミンD_3は、くる病を治す効力を持つ点では、生物学的に同等であると考えられている（Jones（2013））。

ビタミンD_2及びビタミンD_3の生物学的効力の違いの可能性については、ビタミンD_2又はビタミンD_3を摂取後の生物学的活性の非機能的な代替マーカーとして、血漿 25(OH)D 濃度の増加を測定した研究で取り上げられている（Jones（2013）、Lehmann ら（2013）、Itkonen ら（2016））。これらの研究では、ビタミンD_2サプリメントの投与により、25-水酸化を受けるビタミンDの全プールに対するビタミン D_3 の寄与率が低下すること、この低下には血清25(OH)D_3 濃度（絶対値）の低下を伴うことが一貫して示されている。ビタミン D_3 が肝臓での 25-水酸化（25(OH)D への変換）に適した基質である可能性を示唆するデータがあるが（Holmberg ら（1986）、Tripkovic ら（2012））、毒性試験や代替試験のデータからは、ビタミンD_2の（ビタミンD_3に比べて）優先的な非特異的異化作用により、その分解が促進されることが示唆されている（Jones（2013））。ビタミンD_2及びビタミンD_3を投与した研究を比較したメタアナリシスでは、ビタミン D_3 のボーラス投与（>125 μg/日以上）は、ビタミンD_2の投与に比べて血清総 25(OH)D 濃度の上昇に効果的であったものの、1 日の投与量が少ない場合には、2 つの形態のビタミン D サプリメントの違いはなくなったと結論している（Tripkovic ら（2012））。

ビタミン D 分解の主な経路は、C23 ラクトン経路及び C24 酸化経路の 2 つである（Holick（1999）、Jones（2014））。体内のビタミン D 代謝物は、CYP24A1（24 位水酸化酵素）の作用により、段階的な側鎖修飾を含む酸化経路で分解される。1,25$(OH)_2$D は、24 位水酸化酵素を刺激することで、自らの分解を強力にコントロールしている（IOM（2011））。いくつかの段階を経て、C24 酸化経路の最終生成物の 1 つであるカルシトロン酸は、主に胆汁中、すなわち糞便中に排泄される。ヒトの CYP24A1 もまた、程度は低いものの、25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D の 23 水酸化反応を触媒し、順次、それぞれ25(OH)D-26,23-ラクトン及び 1,25$(OH)_2$D-26,23-ラクトンを生成する（Jones ら（2014））。これら C23 ラクトン化合物も主に胆汁中に排泄される。また、1,25$(OH)_2$D は、A 環の C-3 にあるヒドロキシル基の配置が変換されることで、3-epi-1α,25$(OH)_2$D にエピマー化される。他のビタミン D 代謝物も同様にエピ

マー化される可能性があり、その場合は生物学的活性が低下する。3-epi-1α,25(OH)$_2$D は、ヒト白血病細胞において、標的遺伝子に対する転写活性と抗増殖／分化誘導活性を示した（Kamao ら（2004））。（参照 66）

⑪ 代謝（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（再掲（２）⑥）

Wistar ラット（雄、8 匹）に[^{14}C]25(OH)D$_3$ 又は[^{14}C]ビタミン D$_3$ を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験において、投与開始から 120 時間後までの血漿、臓器、尿及び糞便を試料として代謝物の同定が実施されている。

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)D$_3$ 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（1,25(OH)$_2$D$_3$ 若しくは 24,25(OH)$_2$D$_3$ 又はこれらの混合物）が多く認められた。一方、ビタミン D$_3$ 投与群では、血漿及び腎脂肪以外の組織において、主な代謝物として 25(OH)D$_3$ が認められた。

尿中では、両投与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なかった。また、両群ともに未変化体は検出されていない。

糞便中では、両投与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なかった。また、両群ともに未変化体が認められている。（非公表）

⑫ 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。

代謝（FDA CDER（2016））

RasH2 マウス（雌雄）に、[^{3}H]25(OH)D$_3$ を単回皮下投与（100 μg/kg 体重）する試験が実施されている。

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 種類の代謝物（最高で放射活性の 14.9%）が検出され、最も多く存在する物質は[^{3}H]25(OH)D$_3$ であり、最も少ない物質は[^{3}H]1α,25(OH)$_2$D$_3$ であった。血清中[^{3}H]25(OH)D$_3$ 濃度について、性差は認められなかったとされている。（参照79）

（４）排泄

① 排泄（ヒト）（Sara ら（1975））

ヒト（正常成人、男性 2 名、女性１名）において[26,27-^{3}H]-25(OH)D$_3$ の少量（5 pg）静脈内投与による分布及び排泄に関する研究が行われ、ビタミン D$_3$ の 25-ヒドロキシル化の役割に加えて、その代謝物の腸への分泌に肝臓が関与することが見いだされた。

被験者に三重管腔の経鼻十二指腸チューブを装着し、投与後は十二指腸吸引

物を1時間毎に30~36時間集めてサンプルを採取し、残りを腸に戻した。連続採血した血液検体及び投与後 12 日間に排泄された全ての尿及び糞便を分析した。

その結果、最初の 6 時間で投与量の 45%が血漿から急速に消失し、同時に十二指腸で投与量の17.1%が認められた。その後、血漿中の放射能はよりゆっくりと減少し、24 時間後には投与量の 26.7%になった一方で、腸管の累積放射能は2倍の35.5%となった。糞便の放射能は試験の最初の24.7時間（平均）において注射用量の3.03%にすぎず、十二指腸内容物中 ^{3}H の少なくとも 85%が再吸収されたことを示した。尿中への排泄量は少なく、24 時間で投与量の1.47%、48時間で2.30%であり、その後もごくわずかな量であった。

以上のように、投与から24時間以内に、放射能の1/3は十二指腸の内腔に、おそらく胆汁とともに分泌された。その後、分泌された放射能の 85%以上が腸管で再吸収されたことから、25(OH)D_3 は胆汁酸のような胆汁の他の構成成分と同様に、腸肝循環を受けることを示唆する。（参照80）

② 排泄（総説）（EFSA NDA パネル（2016））

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））。

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（2013））。乳汁中のビタミン D 濃度は、25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D 濃度よりも高く、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（Makin ら（1983）、Hollis ら（1986））。

妊娠後期（Wall ら（2016））又は授乳期初期（Ala-Houhala ら（1988a）、Hollis 及び Wagner（2004a））からのビタミン D の摂取開始は乳汁中のビタミン D の濃度を増加させる可能性があるが、摂取量が大量でない限り、増加の程度は適度にとどまる。（参照 66）

③ 排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）

胆管カニューレ挿入 Wistar ラット（雄、４匹）に[^{14}C]25(OH)D_3 又は[^{14}C]ビタミン D_3 を単回強制経口投与（0.5 mg/kg 体重）し、投与後 48 時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。

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、表 23 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、個々の代謝物の同定には至らなかった。（非公表）

表 23　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[23]	3.8	0.6
合計	97.6	94.4

④　排泄（ラット）（DSM 社社内資料（2017）、GLP）（再掲（２）⑥）

Wistar ラット（雄、８匹）に[^{14}C]25(OH)D_3 又は[^{14}C]ビタミン D_3 を 5 日間経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）する試験において、放射活性の排泄量を測定する試験が実施されている。

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及び体内残留分の放射活性は、表 24 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、尿中への排泄は少量であった。試験期間中、24 時間当たりの排泄量に有意な変動はなかった。（非公表）

表 24　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 2]	2.08	1.80
消化管内残留物	3.67	3.36
と体[23]	4.27	8.59
合計	99.38	98.57

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

注２）血液は文献を基に体重の 7.4%として算出

（５）生理作用

①　カルシウムのホメオスタシスへの関与

ａ．カルシウムのホメオスタシス（IOM（2011）；添加物評価書「炭酸カルシウム」（2016）で引用）。

血液中のカルシウムイオン濃度を狭い生理学的範囲（2.12～2.62 mM）に

維持するため、主に PTH と 1,25(OH)$_2$D が厳密な調節を行っている。この範囲からわずかでも低下すると、副甲状腺で発現しているカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が増加する。PTH は腎臓に作用し、1α-水酸化酵素（CYP27B1）を活性化して 25(OH)D から 1,25(OH)$_2$D への変換を促すとともに、骨に作用し骨吸収を増加させる。1,25(OH)$_2$D$_3$ は腸管、骨、腎臓で発現しているその受容体の活性化を介して、血清中カルシウム濃度を上昇させる。一方、血清中のカルシウム濃度が上昇すると、副甲状腺のカルシウム感受性受容体を介して PTH の分泌が低下する。また、甲状腺の C 細胞からのカルシトニン（CT）分泌が増加し、骨吸収を抑制することも、血清中カルシウム濃度の低下に貢献する。腎臓での 1,25(OH)$_2$D の産生は血清中リン濃度を低下させるホルモンである FGF23 により抑制される。

1,25(OH)$_2$D は、副甲状腺に存在する受容体に作用し、PTH の産生と分泌を抑制する。（参照 36）

b．生理作用（総説）（IOM（2011））

1α,25(OH)$_2$D$_3$ は、主に標的細胞の核内に局在する VDR と結合し、遺伝子発現を調節する（Jones ら（1998）、Jurutka ら（2001））。

1α,25(OH)$_2$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、骨の形成と維持に作用する（DeLuca（1988）、Reichel ら（1989）、Jones ら（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含め、VDR は体内に広く発現している。VDRE は、多くの遺伝子に認められ、それら遺伝子には細胞増殖、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 36）

c．生理作用（ビタミン総合事典（2011））

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））。

一方で、VDR のリガンド依存的な転写抑制機能も報告されており、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が該当する（Takeyama ら（1997）、Kim ら（2007））。

腎臓において、PTH、カルシトニン、1α,25(OH)$_2$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。1α,25(OH)$_2$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、1α,25(OH)$_2$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）の遺伝子はプロモーター領域に VDRE を有しており、$1\alpha,25(OH)_2D_3$ は NPT2a の転写を促進させることでその発現を促進する（Taketani（1998））。

骨組織では、VDR 欠損マウスに認められる骨成長阻害の異常が高カルシウム・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。

副甲状腺では、$1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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。

妊婦では妊娠初期より血清 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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 $25(OH)D_3$ 濃度は変化を認めないことから、妊娠中の高濃度 $1\alpha,25(OH)_2D_3$ 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））。一方、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。（参照81）

② ビタミン D 過剰時のメカニズム

a．毒性発現のメカニズム（EFSA Journal(2012)）

ビタミン D を大量に摂取すると、血清中の 25(OH)D の濃度が上昇するが、活性代謝物である $1,25(OH)_2D$ の濃度は変化しない（Jones（2008））又は低下する（IoM（2010））という報告がある。ただし、高濃度の 25(OH)D 及びその他のビタミン D 代謝物（$24,25(OH)_2D_3$、$25,26(OH)_2D_3$、$25(OH)D_3$-26,23-ラクトンなど）の存在により、DBP の結合能を超えると、25(OH)D 及び $1,25(OH)_2D$ が遊離する可能性があり、これらの遊離型は標的細胞に入り、遺伝子転写を直接刺激するとの仮説がある（Bouillon ら（2008））。一方、ビタミン D 投与後の重度の高カルシウム血症と体重減少が $1,25(OH)_2D$ を合成できないマウスモデルでも観察されており、$1,25(OH)_2D$ ではなく 25(OH)D が毒性を媒介することが示唆される（DeLuca ら（2011））。

非常に高い血清 25(OH)D 濃度では DBP から $1,25(OH)_2D$ が遊離する可能性があり、それが高カルシウム血症（血清カルシウム濃度>2.75 mmol/L（11 mg/dL）として定義される）を引き起こし得る（Holick（2006）、Pettifor ら（1995）、Vieth（1990））。（参照 38）

ｂ．毒性発現のメカニズム（IOM（2011））

ビタミン D の過剰摂取は、ビタミン D の「中毒」又は「高ビタミン D」の状態を招来する可能性がある。高ビタミン D の状態は、高カルシウム血症を起こし、最終的には軟部組織の石灰化を引き起こし、その結果、腎臓及び心血管の損傷を引き起こす（DeLuca（1974））。

毒性発現に関係するビタミンの形態は 25(OH)D とされている（Vieth（1990）、Jones（2008））。実際、1,25$(OH)_2$D を作ることができない CYP27B1 ノックアウトマウスを使用した栄養補助食品の研究結果は、十分に高濃度の血清レベルの 25(OH)D は、1,25$(OH)_2$D がない場合でもビタミン D と関連した一般的所見の発現を引き起こしうることを示している（Rowling ら（2007）、Fleet ら（2008））。

過剰摂取後に血漿中で急激に上昇するビタミン D の形態は、1,25$(OH)_2$D ではなく 25(OH)D とされており（Vieth（1990）、Jones（2008）、Stephenson 及び Peiris（2009））、Shephard 及び DeLuca（1980）は、段階的な用量のビタミン D_3 又は 1,25$(OH)_2$D をラットに 2 週間投与した結果、明らかな毒性が見られた 650 nmol/日又は 50,000 IU/kg 体重のビタミン D_3 の用量では血中 25(OH)D レベルが 1,607 nmol/L（644 ng/mL）と高値になる一方で、1,25$(OH)_2$D 値が著しく低下していたことを示した。これらの結果は、1,25$(OH)_2$D でなく 25(OH)D による毒性発現を示している。実際、ほとんどの種で、ビタミン D 中毒は、血漿 1,25$(OH)_2$D レベルの低下を伴う（Hughes ら（1977）、Shephard 及び DeLuca（1980）、Harrington 及び Page（1983））。一方、血漿輸送タンパク質である DBP から他の蓄積代謝物によって置換された血漿中の「遊離」1,25$(OH)_2$D が、ビタミン D 中毒を増加させるという説がある（Vieth（2007）、Jones（2008））。しかし、全体としては、25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられる。（参照 36）

③ 生理作用（ラット）（Petkovich ら（2015））（再掲（１）⑫ａ.）

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、25(OH)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 4.5 µg。徐放カプセル[30]）する試験が実施された。

4.5 µg 静脈内投与群の血清 25(OH)D 濃度は投与後 5 分以内に約 320 ng/mL に上昇し、投与 30 分後に 110 ng/mL、投与 24 時間後に 96 ng/mL に低下した。血清 1α,25$(OH)_2D_3$ 濃度は投与 4 時間後には 1.1 ng/mL 増加したが、投与 24 時間後までには投与前の値に戻った。

一方で、4.5 µg 経口投与群の血清 25(OH)D 濃度は、2 時間後から検出され 4

[30] *in vitro* 溶解試験において、12 時間かけて 25(OH)D_3 を放出するカプセルとされている。

時間後に 16 ng/mL でピークに至り、24 時間後には 10 ng/mL に低下した。血清 1α,25(OH)$_2$D$_3$ 濃度は漸増し、24 時間後までに 0.6 ng/mL となった。

腎臓における CYP24A1 の発現は、静脈内投与群でベースラインの 40 倍（投与 4～8 時間後）、経口投与群では 6 倍（投与 12 時間後）であった。血清 FGF23 濃度は静脈内投与群で有意に上昇し、24 時間後でも有意に高かった。腎臓 CYP27B1 mRNA の転写は静脈内投与群で投与 8 時間後まで抑制され（24 時間後に回復）たが、経口投与群では、血清 FGF23 濃度及び腎臓における CYP27B1 発現に変動は認められなかった。

いずれの群においても、投与後 24 時間まで血漿 PTH 濃度は（対照群と比較して）有意に低下したが、血清カルシウム及びリン濃度に有意な変動は認められなかった。（参照 61）

④ 生理作用（マウス）（Rowling ら（2007））

CYP27B1 ノックアウト及び野生型の C57/BL6 マウス（雄、各群 9～10 匹。全 8 群）に、高カルシウム餌又は基礎餌にビタミン D$_3$ を 1000、10000 若しくは 20000 IU 添加したビタミン D$_3$ 強化餌を、それぞれ 12 週間投与する試験が実施され、体重、血清 Ca、ビタミン D 代謝物（血清 1,25(OH)$_2$D$_3$、25(OH)D$_3$）及び骨密度が測定されている。

その結果、CYP27B1 ノックアウトマウスはいずれの投与群でも体重増加は野生型マウスに比較して低く推移した。CYP27B1 ノックアウトマウス、野生型マウスともに添加されたビタミン D$_3$ の濃度に伴い、血清 25(OH)D$_3$ が上昇したが、血清 1,25(OH)$_2$D$_3$ はノックアウトマウスの高カルシウム餌投与群とビタミン D$_3$ 強化餌各投与群で大きな差はなかった。ノックアウトマウスで認められた骨密度の低下等は、ビタミン D$_3$ 強化餌により改善が認められた。また、著者らは CYP27B1 ノックアウトマウスにビタミン D$_3$ を過剰投与することによってビタミン D 依存性の Calbindin D9k 遺伝子等発現が増加していることから、25(OH)D$_3$ がビタミン D 依存性遺伝子発現を増加させる可能性を考察している。（参照82）

⑤ 生理作用（ヒト前立腺由来細胞）（Munetsuna ら（2014））

ヒト前立腺由来培養細胞（PZ-HPV-7 細胞）に 25(OH)D$_3$ 又は 1α,25(OH)$_2$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)D$_3$ 又は 1α,25(OH)$_2$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が、1α,25(OH)$_2$D$_3$ では 25(OH)D$_3$ よりもその作用は低かった。CYP27B1 遺伝子のノックダウンでは 25(OH)D$_3$ 依存性の作用に明らかな影響は見られなかったが、VDR 遺伝子のノックダウンによって、その作用は有意に減少した。

試験実施者は、25(OH)D_3添加時の1α,25(OH)$_2D_3$の生成量はごくわずかで、観察された所見のほとんどは 25(OH)D_3 自身によるものと考察している。(参照83)

⑥ 生理活性（家禽・ラット）（総説）（EFSA FEEDAP（2005））

ビタミン D_3 に対する 25(OH)D_3 の相対的生物活性値は、指標及び用量によって異なっている。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ウムの吸収及び骨の石灰化は、ビタミン D_3 に比べ 25(OH)D_3 に強く影響されたが、既報の知見におけるその相対的生物活性値には 1.25～4 と幅があった。また、ラットにおいても、指標により活性は異なり、相対的生物活性値は 1.5～5 であった（Blunt ら（1968）、Reeve ら（1982））。(参照 45)

（６）医薬品との相互作用

指定等要請者は、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、表 25 中、a 及び b の薬剤を服用している患者は、25(OH)D_3 を摂取時においても当該薬剤との相互作用によってビタミンD代謝阻害又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している。また、同表中 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(OH)D_3 濃度の変動を引き起こす可能性が示唆されており、薬剤との相互作用によって血漿 25(OH)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 1α,25(OH)$_2D_3$ の血漿濃度に変動が生じる可能性があり、低カルシウム血症又は高カルシウム血症の発症が考えられるが、当該薬剤の添付文書等においてビタミンDとの相互作用に関する記述はなく、そのリスクの程度は低いと考えるとしている。(参照84、28)

本ワーキンググループは、25(OH)D_3 と当該医薬品との相互作用のリスクについては、留意する必要があると考えた。

表 25　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収低下、長期適用で骨量減少や骨粗鬆症となる可能性あり（参照85、86）
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代謝を亢進させることによるビタミンD不活性化及びカルシウムの吸収低下（参照 85、87）

	薬剤名／用途	相互作用及び想定されるリスク
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（抗生物質）、イトラコナゾール（抗真菌剤）、ネルフィナビル（抗 HIV 剤）、リトナビル（抗 HIV 剤）、サキナビルメシル塩酸塩（抗 HIV 剤）、ボリコナゾール（抗真菌剤）、コビシスタット（抗 HIV 剤）/シトクロム P450 阻害剤	ビタミン D 代謝酵素（シトクロム P450：CYP24A1、CYP27B1）の阻害及びそれによる血漿 25(OH)D_3 濃度の変動の可能性（参照 22、23、24）

（7）体内動態のまとめ

ア　皮膚に存在する 7-DHC は、日光中の有効紫外線の照射によりプレビタミン D_3 となり、これは体温による熱異性化反応によりビタミン D_3 を生成する。このビタミン D_3 の生成は一定量で飽和する。

紫外線の作用によって皮膚で合成されたビタミン D_3 は DBP と結合して肝臓に運ばれる。

イ　食品から摂取されたビタミン D_3 は、胆汁酸によって形成されたミセルに組み込まれ、ミセルとともに腸細胞に取り込まれる。腸細胞では、ビタミン D_3 は他の脂質とともにキロミクロンを形成し、主に小腸からリンパを介して循環血中を運ばれ各組織に分布する。その過程で、一部のビタミン D_3 は脂肪組織などに取り込まれて蓄積され、脂肪組織からは脂肪動員とともに血中に放出される。

一方、脂肪組織などに取り込まれなかったビタミン D_3 は肝臓に移行し、水酸化反応を受けて、25(OH)D_3 となる。

ウ　経口で摂取された 25(OH)D_3 は、小腸から吸収され、血行性に門脈に移行する。肝臓でビタミン D_3 から合成された 25(OH)D_3 は DBP と結合し血漿中を循環して腎臓に運ばれる。血液中の 25(OH)D のほとんどは、血漿中の DBP に結合している。紫外線の照射、ビタミン D_3 又は 25(OH)D_3 の摂取量の増加に伴い、血清 25(OH)D_3 濃度は上昇する。

ビタミン D_3 の吸収効率は、一般的に 55～99%（平均 78%）であるが、腸の脂肪吸収不良がある場合にはその吸収は著しく損なわれる場合がある。一方、経口摂取した 25(OH)D_3 は非常に高い効率（100%に近い）で吸収される。より極性の高い 25(OH)D_3 の吸収に対する胆汁酸の貢献はビタミン D への貢献と比べて少ない。また、ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D_3 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなるが、経口摂取した 25(OH)D_3 は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取

量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる。さらに、ビタミン D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。

ビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の投与後の循環血中 25(OH)D 濃度変化の相違は投与されたビタミン D_3 と 25(OH)D_3 の相対活性を反映している。循環血中における 25(OH)D_3 の半減期は 15 日とされており、1α,25$(OH)_2D_3$ の半減期は 10～20 時間であるが、血漿中のビタミン D の半減期は約 4～6 時間と短い。一方、ビタミン D は脂肪組織などに蓄積するため全身での代謝は遅く、全身における半減期は約 2 か月と長い。

エ　25(OH)D_3 はビタミン D_3 の通常の代謝物であり、経口摂取された 25(OH)D_3 は体内でビタミン D_3 から生成される 25(OH)D_3 と同様に代謝されると考えられる。

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、ミトコンドリア型酵素（CYP27A1）及びミクロソーム型酵素（CYP2R1、CYP3A4、CYP2J3）の両方が、ビタミン D の 25 位を水酸化する（Jones G ら（2014））。25 位水酸化反応は、血清 1α,25$(OH)_2D$ 濃度が通常の生理学的濃度に比べ低い場合に、より効率的に進行する（Gropper ら（2009））。

25(OH)D は DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれ、ここで 1α 位又は 24 位が水酸化されて 1,25$(OH)_2D$ 又は 24,25$(OH)_2D$ に代謝される。この代謝は血中カルシウム濃度によって変化し、血漿中のカルシウム濃度が生理学的濃度（100 mg/L）未満に減少すると、副甲状腺から PTH が分泌され、PTH により腎臓ミト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、25(OH)D の 1α 位は水酸化され 1α,25$(OH)_2D$ となる。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、腎臓の 1α 位水酸化酵素の発現は抑制され、25(OH)D の 24 位を水酸化する 24R 位水酸化酵素の発現が活性化され、25(OH)D は 24 位が水酸化され 24,25$(OH)_2D$ となる。

一方、25(OH)D_3 は肝臓でヒト SULT2A1 によって選択的に硫酸抱合を受け 25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩となることが報告されている。25(OH)D_3 が低濃度（50 nM）の場合には、25(OH)D_3-3-*O*-硫酸塩が最も多い代謝物であり、DBP に対して高い親和性を示した。この代謝物はヒトの血漿及び胆汁からは検出されたが、尿からは検出されなかったことから、*in vivo* で 25(OH)D_3 の貯蔵庫として循環血中に保持され、体内のさまざまな組織で 25(OH)D_3 に加水分解され、必要に応じて 25(OH)D_3 を補充することでビタミン D の生物学的効果に間接的に寄与している可能性がある。

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））。

ビタミン D 分解の主な経路は、C23 ラクトン経路及び C24 酸化経路の 2 つであり（Holick（1999）、Jones（2014））、25(OH)D は 24,25$(OH)_2$D と 25(OH)D-26,23-ラクトンなどに代謝される。

オ　ビタミン D を大量に摂取すると、血清中の 25(OH)D の濃度が上昇するが、活性代謝物である 1,25$(OH)_2$D の濃度は変化しないかあるいは低下する（Jones（2008）、IOM（2010））。ただし、高濃度の 25(OH)D 及びその他のビタミン D 代謝物の存在により、DBP の結合能を超えると、25(OH)D 及び 1,25$(OH)_2$D が遊離する可能性があり、これらが標的細胞に入り、遺伝子転写を直接刺激するとの仮説がある（Bouillon ら（2008））。一方、1,25$(OH)_2$D を合成できないマウスモデルで、ビタミン D 投与後の重度の高カルシウム血症と体重減少が観察されており、1,25$(OH)_2$D ではなく 25(OH)D が毒性を媒介する可能性が示唆される（DeLuca ら（2011））。

ビタミン D の過剰摂取後に血漿中で急激に上昇するビタミン D の形態は、1,25$(OH)_2$D ではなく 25(OH)D である（Vieth（1990）、Jones（2008）、Stephenson 及び Peiris（2009））。Shephard 及び DeLuca（1980）は、複数の用量のビタミン D_3 又は 1,25$(OH)_2$D をラットに 2 週間投与した結果、明らかな毒性が見られたビタミン D_3 の用量で、血中 25(OH)D 値が高くなる一方で 1,25$(OH)_2$D 値が著しく低下していたことを示した。また、ほとんどの種で、ビタミン D 中毒は、血漿 1,25$(OH)_2$D レベルの低下を伴うとされている（Hughes ら（1977）、Shephard 及び DeLuca（1980）、Harrington 及び Page（1983））。一方、他の蓄積代謝物によって DBP から置換された血漿中の遊離 1,25$(OH)_2$D が、ビタミン D 中毒を増加させるという説もある（Vieth（2007）Jones（2008））が、全体としては 25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられる。

カ　乳児、小児及び妊婦に 25$(OH)D_3$ を摂取させた体内動態に関する知見は提出されていない。（参照 48）

２．ヒトにおける知見

多量のビタミンD摂取を続けると、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎障害、軟組織の石灰化等が起こることが知られている。また、ビタミンDの摂取量の増加に伴い、25(OH)D濃度が上昇することが知られている。（参照88、89）

本ワーキンググループは、25(OH)D_3の摂取によるヒトへの有害影響の指標（エンドポイント）としては、ビタミンDの過剰摂取で生じる可能性がある有害影響の指標と同様と捉え、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

25(OH)D_3及びビタミンDをヒトが摂取した場合の知見を以下、整理した。

（１）25(OH)D_3に係る介入試験

25(OH)D_3を被験物質とする知見に係るエビデンステーブルは表 51 及び表 52 のとおりである。

なお、乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D_3を摂取させた知見は提出されていない。（参照 48）

①　プラセボを対照とした比較試験

ａ．無作為化比較試験（RCT）（科学的水準[31]：A）（Cashman ら（2012））（再掲１．（１）⑧）

健常人（白人、男性 25 名、女性 31 名、50 歳以上（平均 57.2±6.3 歳））を対象にして、表 26 のような投与群を設定し、プラセボ（男性 6 名、女性 10 名）、ビタミン D_3（男性 5 名、女性 8 名）、25(OH)D_3（7 μg/日：男性 7 名、女性 7 名及び 20 μg/日：男性 7 名、女性 5 名）を、紫外線の少ない冬期（1 月～4 月）の間にそれぞれ 10 週間、カプセルで経口摂取させて 5 週間後及び 10 週間後に血清 25(OH)D、カルシウム及び PTH 濃度を測定する無作為化二重盲検試験が実施されている。なお、食習慣調査によると、被験者全員の食事からのビタミンD摂取量の中央値は 5.4 μg/日[32]であり、各群間における有意差はなかった。

---

[31] 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 29 年 7 月食品安全委員会）において、ヒトにおける影響に関する知見について、研究デザインと研究の質の程度に基づき、以下の A～C に分類されている。
A　研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が適切に制御された試験デザインの研究
B　研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が概ね制御された試験デザインの研究
C　A 又は B に該当しない研究

[32] 背景食のビタミンDは表 51 エビデンステーブルに記載

表 26　用量設定

被検物質	投与用量
1）プラセボ	0 µg/日（ビタミン D_3 及び 25(OH)D_3 各群の対照群）
2）ビタミン D_3	20 µg/日
3）25(OH)D_3	7 及び 20 µg/日

その結果、ビタミン D_3 投与群及び 25(OH)D_3 投与群（7 及び 20 µg/日）の血清 25(OH)D 濃度は、プラセボ投与群と比較して、いずれも有意に高く、投与開始 10 週間後の 25(OH)D_3 7 µg/日群と比較した 25(OH)D_3 20 µg/日群の値は、約 2 倍高く認められた。また、それぞれの投与群について投与開始前と 10 週間後の血清 25(OH)D 濃度を比較すると、ビタミン D_3 投与群及び 25(OH)D_3 投与群（7 及び 20 µg/日）については、それぞれ投与開始前と比較して有意な増加が認められたが、ビタミン D_3 投与群では 5 週間後に有意に増加したが 10 週間後にはそれ以上有意な増加は認められなかった。

一方、血清カルシウム濃度は、各投与群とも変化は認められず、高カルシウム血症は発症しなかった。血清 PTH 濃度は、プラセボ及びビタミン D_3 投与群では変化がなかったが、25(OH)D_3 投与群では 5、10 週後の測定で有意な低下が認められた。全群において、被験者の健康への悪影響は認められなかったとされている。

Cashmanらは、摂取する25(OH)D_3とビタミンD_3の量をµg単位で表し、血清25(OH)D濃度の増加量により25(OH)D_3とビタミンD_3の効力を比較した場合、1日に補充される25(OH)D_3量は、ビタミンD_3量の4.2倍（対7 µg/日群）及び5倍（対20 µg/日群）に相当するとしている。（参照56）

本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である25(OH)D_3 20 µg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類[33]で３以上の変化はないと判断した。

なお、本試験は、

・除外基準に該当しない50 歳以上の白人を対象としており、被験者が限定的である。
・ベースラインの血清25(OH)D濃度が20 ng/mL未満の者が対象となってい

[33] 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 29 年 7 月食品安全委員会）において、ヒトにおける影響は、次のとおり分類されている。
1 恒常性の範囲内で後に続く有害影響が示唆されない生化学的変化
2 恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化
3 恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的変化
4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴
5 重大であるが可逆的な影響の臨床的特徴
6 重大であるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴
7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴

た。[34]

・背景食としてビタミンDを5.4 μg/日（被験者全員の中央値）[35]摂取していた。

・冬季に高緯度の地域であり、日光からのビタミンDの合成量が少ない条件で実施された。

・試験期間が短く、終了時までに血清 25(OH)D 濃度が定常状態に至ったか不明である。

・安全性評価のためには被験者数が少なく、尿中カルシウム排泄量又は腎機能が測定されていない等、評価項目が乏しい。

ことに留意する必要があると考えた。

b．無作為化比較試験（RCT）（科学的水準 [31]：A）（社内資料（伊藤（2016））（再掲１．（３）③）

健常人（日本人、女性、50～69 歳、閉経後、1 群 21～24 名：血清 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下）を対象として、表 27 のような投与群を設定し、プラセボ、ビタミン D_3 10 μg/日又は 25(OH)D_3 10 μg/日を毎朝食後に 1 回、112 日間、経口摂取させる無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中の 25(OH)D、1,25$(OH)_2$D、カルシウム及び PTH 濃度並びに HbA1c 及び BMI が測定されている。

表 27　用量設定

被検物質	投与用量
1）プラセボ	0 μg/日（ビタミン D_3 及び 25(OH)D_3 各群の対照群）
2）ビタミン D_3	10 μg/日
3）25(OH)D_3	10 μg/日

その結果、最終検査時のビタミン D_3 投与群及び 25(OH)D_3 投与群の血中 25(OH)D、1,25$(OH)_2$D 及びカルシウム濃度は、プラセボ群と比較して高い傾向を示した（有意差検定は実施されていない）。また、25(OH)D 濃度は、投与開始前と比較してビタミン D_3 投与群、25(OH)D_3 投与群で有意に増加した。一方、プラセボ群では有意な低下を示した。1,25$(OH)_2$D 濃度も同様に、ビタミン D_3 投与群、25(OH)D_3 投与群で有意に増加したが、プラセボ群では変化はなかった。

血中カルシウム濃度は 3 群とも最終検査時で有意に増加したが、ビタミン D_3 投与群、25(OH)D_3 投与群において、カルシウム濃度が基準値（10.2

[34] 各群のベースラインの血清 25(OH)D 濃度は表 51 のエビデンステーブル参照

[35] ビタミン D の食事摂取基準では、18 歳以上の目安量は 8.5 μg/日である。（参照 12）

mg/dL）[36]を超える被験者は認められなかった。血中 PTH 濃度については 3 群とも有意な変動は認められなかった。HbA1c はビタミン D_3 投与群のみ有意に上昇したが、基準値内（4.6～6.2%）[36] での変動であった。BMI に有意な変化はなく、各被験物質摂取による有害事象の報告はなかった。（非公表）

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類[33]で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

・ビタミンD_3群及び25(OH)D_3群で1,25(OH)$_2$D濃度の上昇が認められる。

こと及び本試験は、

・選択基準（閉経後の女性、血中25(OH)D濃度 30 ng/mL以下等）を満たした者を対象としており、被験者が限定的である。

・背景食としてビタミンDを10.9～13.3 μg/日（平均値）[35]摂取していた。この摂取量はビタミンDの目安量[35]より多いが、被験者のベースライン血清25(OH)D濃度はビタミンDが充足していないことを示している。

ことに留意すべきと考えた。

c．無作為化比較試験（RCT）（科学的水準 [31]：B[37]）（社内資料（清水及び伊藤（2017）））（再掲１．（３）④）

健常人（日本人、男女 215 名、45～74 歳、1 群 105～110 名：血清 25(OH)D 濃度 30 ng/mL 以下）を対象として、表 28 のような投与群を設定して、プラセボ又は 25(OH)D_3 製剤を 10 μg/日毎朝食後に 1 回、112 日（16 週）間、経口摂取させる無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血中の 25(OH)D、1α,25(OH)$_2$D 及び PTH 濃度並びに血清及び尿中カルシウム濃度が測定されている。

表 28　用量設定

被検物質	投与用量
1）プラセボ	0 μg/日（対照群）
2）25(OH)D_3	10 μg/日

その結果、血清 25(OH)D 濃度は、プラセボ群及び 25(OH)D_3 群でともに試験開始前と比較して有意に増加した。また、最終検査時には、25(OH)D_3 投与群の血清 25(OH)D 濃度は、プラセボ群と比較し有意に高値（約２倍）であった。最終検査時の 1α,25(OH)$_2$D 濃度は、プラセボ群及び 25(OH)D_3 群

[36] 血液検査を委託した検査機関における基準値

[37] 本試験は、無作為化比較試験ではあるものの、プラセボ群と 25(OH)D_3 群の患者背景のうち、男女比に統計的な有意差があること及び閉経後女性の割合が不明であることから、必ずしも適切にバイアスが制御されたデザインとはいえないため、総合的にその科学的水準は B と分類した。

で試験開始前と比較して有意に増加した。また、プラセボ群と比較して25(OH)D_3投与群で、有意な増加が認められた。一方、最終検査時のPTH濃度は、試験開始前と比較してプラセボ群で増加し、25(OH)D_3群で低下したが有意な変動ではなかった。ただし、両群の間で有意な差が認められた。血中カルシウム濃度及び尿中カルシウム濃度においては、両群で有意な差は認められず、基準値内[38]の変動であった。また、各被験物質摂取による有害事象の報告はなかった。(非公表)

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類[33]で３以上の変化はないと判断した。

なお、

・25(OH)D群では16週間後の血清1α,25$(OH)_2D_3$濃度がプラセボ群よりも有意に増加した。

こと及び本試験は、

・選択基準（血清25(OH)D濃度 30 ng/mL以下等）を満たした者を対象としており、被験者が限定的である。

・背景食としてビタミンDを4.27～4.32 μg/日（平均値）[35]摂取していた。

ことに留意すべきと考えた。

② ビタミンD_3を対照とした比較試験

ａ．無作為化比較試験（RCT）（科学的水準[31]：A）（Shieh ら（2017））（再掲１．（３）①）

健常人及び患者（性別不明、18歳以上、白人5名、非白人30名、合計35名：血清25(OH)D濃度が20 ng/mL未満）を対象として、表29のような投与群を設定し、ビタミンD_3を60 μg/日又は25(OH)D_3を20 μg/日の用量で、それぞれ 16 週間、カプセルで経口摂取させる無作為化比較試験が実施され、血清総25(OH)D、遊離型25(OH)D、1,25$(OH)_2D$及びPTH濃度並びに血清及び尿中カルシウム濃度が測定されている。

表29　用量設定

被検物質	投与用量
1）ビタミンD_3	60 μg/日（2,400 IU/日）（比較群）
2）25(OH)D_3	20 μg/日

その結果、ビタミン D_3 投与群と比較して 25(OH)D_3 投与群では、血清総25(OH)D濃度及び遊離型25(OH)D濃度が有意に高く、それぞれ約1.5倍量高く認められた。また、投与前と比較して、両投与群とも血清総 25(OH)D

[38] 血液検査を委託した検査機関における血清カルシウム濃度の基準値（8.4～10.2 mg/dL）

濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度は、投与 4 週間後からそれぞれ有意に増加し、血清総 25(OH)D 濃度と遊離型 25(OH)D 濃度との間に高い相関性も認められた。一方、血清 1,25$(OH)_2$D 濃度については、投与前と比較して両群とも増加傾向が認められたが、投与後の血清中濃度に群間で有意な差は認められなかった。さらに、血清 PTH 濃度に影響を及ぼす可能性のある要因（年齢、BMI、家系、民族性、血清カルシウム濃度、補充療法）による補正後、血清総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度と血清 PTH 濃度の減少率の間に、有意な関係性が認められた。一方、いずれの投与群においても血清カルシウム及び尿中カルシウム量は、投与 16 週後まで有意な変化は認められず、高カルシウム血症、高カルシウム尿症又は腎結石症の報告はなかった。（参照 71）

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類[33]で３以上の変化はないと判断した。

なお、本試験は、

・選択基準（血清25(OH)D濃度が20 ng/mL未満等）を満たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が限定的である。

ことに留意すべきと考えた。

ｂ．無作為化比較試験（RCT）（科学的水準[31]：A）（Bischoff-Ferrari ら（2012）、Jetter ら（2014））（再掲１．（１）⑤）

健常人（白人女性、50～70 歳、閉経後、20 名（各群 5 名））を対象として、表 30 のような投与群を設定し、25$(OH)D_3$ 又はビタミン D_3 20 µg を 1 回/日、15 週間（試験Ⅰ）、25$(OH)D_3$ 又はビタミン D_3 140 µg を 1 回/週、15 週間（試験Ⅱ）それぞれカプセルで経口摂取させて、25$(OH)D_3$ の血中動態を比較する試験が二重盲検無作為化並行群間比較試験として実施され、血清 1,25$(OH)_2$D 濃度、血清及び尿中カルシウム濃度、PTH、血糖並びに免疫マーカーについても測定されている。

表 30　用量設定

試験Ⅰ及びⅡ

被検物質	投与用量	
	試験Ⅰ	試験Ⅱ
1）ビタミン D_3	20 µg/日（800 IU/日）（比較群）	140 µg/週（5,600 IU/週）（比較群）
2）25$(OH)D_3$	20 µg/日	140 µg/週

なお、ビタミン D_3 投与群及び 25$(OH)D_3$ 投与群ともに毎日投与及び週ご

と投与のデータの間に有意差が認められなかったことから、それぞれビタミン D_3 投与群（20 µg/日）及び 25(OH)D_3 投与群（20 µg/日）として分析データをまとめて解析している。

その結果、血清 25(OH)D 濃度は、両投与群ともそれぞれ投与開始前と比較して有意な増加（約 2.2 倍及び約 5.7 倍）が認められ、ビタミン D_3 投与群と比較して 25(OH)D_3 投与群では、より早く増加して投与開始前より有意に増加し、約 2.2 倍量高く認められた。また血清 1,25$(OH)_2$D 濃度は、25(OH)D_3 投与群では投与開始前と比較して有意に増加し、投与終了時には約 1.6 倍量高く認められた。血清中のカルシウム濃度は両群間の差はなく、投与終了後も 2.6 nmol/L 以上となる被験者はなかった。血清カルシウム濃度と尿中カルシウム/クレアチニン（Cr）比にも両群間の差は認められず、血漿 PTH 濃度は 25(OH)D_3 投与群で減少傾向が認められた。試験期間中に高カルシウム血症を発症した被験者はなかった。（参照 54、53）

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類[33]で３以上の変化はないと判断した。

なお、

・血清1α,25$(OH)_2$D濃度は、25(OH)D_3群でビタミンD_3群に比べて有意に高値である。
・25(OH)D_3投与群で収縮期血圧の有意な低下（約5 mmHg）が認められている。
・血清25(OH)D濃度は、４か月でほぼ定常値になっている。

こと及び本試験は、

・選択基準（血清25(OH)D値が8～24 ng/mL、BMIが18～29 kg/m^2等）を満たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が限定的である。

ことに留意すべきと考えた。

ｃ．無作為化比較試験（RCT）（科学的水準[31]：A）（Vaes ら（2018））（再掲１．（１）⑩）

健常人（男女、65 歳以上、59 名（1 群 14～16 名）血清 25(OH)D 濃度が 25～50 nmol/L（10～20 ng/mL））を対象として、表 31 のとおりビタミン D_3 を 20 µg/日又は 25(OH)D_3 を 5、10 及び 15 µg/日の用量で、それぞれ 24 週間、カプセルで経口摂取させる無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血清 25(OH)D_3、1,25$(OH)_2D_3$及び 24,25$(OH)_2D_3$濃度、血清及び尿中カルシウム並びに血漿 PTH 濃度が測定されている。

表 31　用量設定

被検物質	投与用量
1）ビタミン D_3	20 μg/日
2）25(OH)D_3	5、10、15 μg/日

その結果、血清 25(OH)D_3 濃度は、全ての投与群で投与 1 か月において試験開始前と比較して有意に高かった。その後も 25(OH)D_3 の 5 μg 投与群を除いて 25(OH)D_3 濃度は更に増加し、試験終了時には、25(OH)D_3 の 10 及び 15 μg 投与群の血清 25(OH)D_3 濃度はビタミン D_3 20 μg 投与群よりも高値であった。血清 1,25(OH)$_2D_3$ 濃度は、全ての投与群で増加した[39]が、試験終了時においても投与群間で有意差はみられなかった。血清 24,25(OH)$_2D_3$ 濃度は、各投与群で時間とともに増加し、その変化は 25(OH)D_3 濃度と相関していた。試験終了時の血漿 PTH 濃度は、25(OH)D_3 15 μg 投与群で同 5 μg 投与群よりも有意に低かった。試験終了時の血清カルシウム濃度及び尿中カルシウム濃度は、群間で有意な差は認められず、高カルシウム血症の発症はなかった。また、各被験物質摂取による有害事象の報告はなかった。（参照 58）

本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である25(OH)D_3 15 μg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類[33]で３以上の変化はないと判断した。

なお、

・血清25(OH)D_3濃度は投与量に依存して増加している。
・25(OH)D_3の投与量に関わらず、血清25(OH)D_3濃度は投与開始12週ないし16週で平衡状態に達している。
・1,25(OH)$_2D_3$濃度は全ての投与群で増加するが、投与群間で有意差はみられなかった。

こと及び本試験は、

・選択基準（血清25(OH)D_3濃度 25～50 nmol/L（10～20 ng/mL）等）を満たした者を対象としており、被験者が限定的である。
・背景食としてビタミンDを3.3～4.2 μg/日（平均値）[35]摂取していた。

ことに留意すべきと考えた。

ｄ．無作為化比較試験（RCT）（科学的水準 [31]：A）（Navarro-Valverde ら（2016））（再掲１．（１）⑨）

[39] 血清 1,25(OH)$_2D_3$ 濃度

ベースライン値：	68.0～79.4 pmol/L［28.3～33.1 pg/mL］
終了時（各群の平均値）：ビタミン D_3 群	92.4 pmol/L［38.5 pg/mL］
25(OH)D_3　5 μg 群	85.8 pmol/L［35.7 pg/mL］
25(OH)D_3 10 μg 群	79.3 pmol/L［33.0 pg/mL］
25(OH)D_3 15 μg 群	92.0 pmol/L［38.3 pg/mL］

ビタミン D 欠乏状態の骨粗鬆症患者（女性、平均 67±6 歳、閉経後、40 名、ビタミン D 欠乏（血清 25(OH)D 濃度 38.7±4.2 nmol/L（15.5±1.7 ng/mL)））を 10 名ずつ 4 群に割り振り、表 32 のとおりそれぞれビタミン D_3（20 μg/日）又は 25(OH)D_3（20 μg/日、266 μg を 1 回/週又は 266 μg を 1 回/2 週）を 12 か月間経口投与する無作為化並行群間比較試験が実施され、6 か月後及び 12 か月後に血清 25(OH)D 濃度、血清及び尿中カルシウム並びに血清 PTH 濃度、そのほか骨代謝関連のパラメータ（血清リン、アルカリフォスファターゼ、I 型コラーゲン架橋 C-ペプチド等）が測定されている。

表 32　用量設定

群	被験物質	用量設定
①	ビタミン D_3	20 μg/日
②	25(OH)D_3	20 μg/日
③		266 μg/週
④		266 μg/2 週

その結果、ビタミン D_3 投与群（①群）と比較して 25(OH)D_3 投与群（②～④群）ともに、血清 25(OH)D_3 濃度が有意に高く認められた。試験開始前からの増加量は、ビタミン D_3 投与群（①群）と比較して 25(OH)D_3 投与群（②～④群）の投与 6 か月後で 3.13、4.44 及び 3.16 倍、12 か月後で 3.30、4.27 及び 3.74 倍と高く、群間で有意差が認められた。また、投与 6 か月後から 12 か月後までの増加量は、ビタミン D_3 投与群（①群）と比較して 25(OH)D_3 投与群（②～④群）で、4.35、3.14 及び 7.42 倍と高く、群間で有意差が認められたものの、各群における試験開始前から投与 6 か月後までの増加量のそれぞれ 15.6、21.8、11.1 及び 36.8%であった。12 か月後の血清カルシウム濃度並びに 6 か月及び 12 か月後の尿中カルシウム/Cr 比は、ビタミン D_3 投与群（①群）よりも 25(OH)D_3 投与群（②～④群）の平均値が高かったが、いずれも基準値範囲内の変動であった。血清リン濃度への被験物質投与による影響は認められなかった。PTH は、25(OH)D_3 投与群でビタミン D_3 投与群に比べてより低い傾向を示したが、今回測定した骨吸収・骨形成等、骨代謝に関連する指標については、いずれも全て基準範囲内の値での変化であった。（参照 57）

本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である 25(OH)D_3 266 μg/週（1 日当たりに換算して 38 μg）を摂取してもヒトにおける影響の分類[33]で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

・血清25(OH)D濃度について、12か月でなおも上昇傾向にあるように見え、

終了時までに定常状態に至ったか不明である。

こと及び本試験は、

・選択基準（ビタミンDが欠乏している閉経後の骨粗鬆症女性等）を満たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が限定的である。

・安全性評価のためには被験者数が少ない。

・腎機能が測定されていない等、安全性評価のためには評価項目が乏しい。

・群間差に関する統計学的検定結果の多くが本文及び図表に示されていない。

ことに留意すべきと考えた。

e．無作為化比較試験（RCT）（科学的水準[31]：A）（DSM 社社内資料（Kunz ら（2016））（再掲１．（１）⑥）

健常人（男女、50 歳以上、女性は閉経後、91 名（1 群 22～24 名））を対象として、表 33 のとおりビタミン D_3 を 20 µg/日又は 25(OH)D_3 を 10、15 及び 20 µg/日の用量で、それぞれ 26 週間、カプセルで経口摂取させる無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、血清 25(OH)D 及び代謝物 1,25$(OH)_2D_3$、血清及び尿中のカルシウム及び Cr、血清 PTH 濃度が測定されている。

表 33　用量設定

被検物質	投与用量
1）ビタミン D_3	20 µg/日
2）25(OH)D_3	10、15、20 µg/日

その結果、ベースラインから投与終了までの血清 25(OH)D_3 濃度増加の程度は 25(OH)D_3 投与群で有意に高く（10 µg/日群：50.15 nmol/L（20.1 ng/mL）、15 µg/日群：72.5 nmol/L（29.0 ng/mL）、20 µg/日群：97.4 nmol/L（39.0 ng/mL））、ビタミン D_3 投与群（平均：38.7 nmol/L（15.5 ng/mL））と比較して最高用量の 20 µg/日群で 2 倍以上の増加となった。全ての群で、投与約 80～100 日以内に血清中濃度は定常状態に達したが、25(OH)D_3 の 10、15 及び 20 µg/日投与群は、ビタミン D_3 投与群と比較して有意に高い値で定常状態となった。全ての 25(OH)D_3 群で、1 µg 投与量当たり約 5 nmol/L（2 ng/mL）の血清 25(OH)D 値の増加が認められた。対してビタミン D_3 群では 1 µg 投与量当たりの血清 25(OH)D の増加は、わずか約 2 nmol/L（0.8 ng/mL）であり、25(OH)D_3 投与群の 2.5 分の 1 であった。

1,25$(OH)_2D_3$ 濃度は、全ての投与群で増加したが、いずれの群でも基準値（39～193 pmol/L（16.2～80.4 pg/mL））の範囲内であった。血清 PTH はビタミン D 投与群で 25(OH)D_3 投与群に比較して有意に増加したが、いずれの群でも正常範囲（1.6～6.9 pMol/L）内の値であった。投与終了時の血中

カルシウム濃度及び尿中カルシウム濃度には、群間で有意な差は認められず、高カルシウム血症の発症はなかった。また、各被験物質摂取による有害事象の報告はなかった。(非公表)

本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である25(OH)D_3 20 μg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類[33]で３以上の変化はないと判断した。

なお、本試験は、

・選択基準（白人、BMI：20～32 kg/m^2）を満たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が限定的である。
・一部[40]を除き、ベースラインの血清25(OH)D濃度が低い者が対象となっていた。
・安全性評価のためには被験者数が少ない。
・安全性評価のためには評価項目が乏しい。

ことに留意すべきと考えた。

f．非盲検比較試験（non-RCT）（科学的水準[31]：B[41]）（Barger-Lux ら（1998））（再掲１．（１）⑦）

健常人（男性、平均28±4歳、116名（1群10～14名））を対象に、表34のような投与群を設定し、ビタミン D_3 を８週間、25(OH)D_3 を４週間、又は 1α,25$(OH)_2D_3$ を 2 週間、カプセルで経口摂取させる非盲検（オープンラベル）比較試験が実施され、血清ビタミン D_3、25(OH)D、1,25$(OH)_2$D 濃度に加え、血清カルシウム、リン、PTH 濃度が測定されている。

表 34　用量設定

被検物質	投与用量
1）ビタミン D_3	25、250 及び 1,250 μg/日 （1,000、10,000 及び 50,000 IU/日）
2）25(OH)D_3	10、20 及び 50 μg/日
3）1α,25$(OH)_2D_3$	0.5、1.0 及び 2.0 μg/日

その結果、ビタミンD_3投与群では血清ビタミンD_3及び25(OH)D濃度が、25(OH)D_3 投与群では血清 25(OH)D 濃度が、1,25$(OH)_2D_3$ 投与群では血清

[40] 指定等要請者は、ビタミン D_3 20 μg/日及び 25(OH)D_3 20 μg/日の両群で、試験開始時の血中 25(OH)D_3 濃度からビタミン D が充足している者が１例ずつのみいたとしている。(参照 29)

[41] Barger-Lux ら（1998）では、25(OH)D_3 の体重当たりの投与量と Δ25(OH)D_3 との関連性が調べられており、この結果から、被験者の体重には各群内で約２倍の差があることが認められる。血清カルシウム濃度については測定された値が記されておらず、また、25(OH)D_3 の体重当たりの投与量との関連性についても記載されていない。このため、血清カルシウム濃度については適切に統計学的、分析的手法がとられた上で報告がなされているか、摂取量の評価が適切に行われているかという点については必ずしも適切とはいえないと考えられたが、総合的にはその科学的水準は B と分類した。

$1,25(OH)_2D$ 濃度が、それぞれ有意に増加し、明らかな用量依存性を示した。また、ビタミン D_3 及び $25(OH)D_3$ 投与はいずれも血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度を変化させなかった。

著者らは、摂取されたビタミン D_3 が肝臓中で 25-ヒドロキシラーゼにより $25(OH)D_3$ へ水酸化される過程であるヒドロキシ化が飽和を伴う代謝である可能性があることから、$25(OH)D_3$ の増加は、血清中のビタミン D_3 レベルが影響していると推察している。そのほか、各投与期間終了後の PTH 濃度は、ビタミン D_3 250 及び 1,250 μg/日投与群、$25(OH)D_3$ 50 μg/日投与群、$1,25(OH)_2D_3$ 1.0 及び 2.0 μg/日投与群で、投与前と比較して有意な低下が認められた。また、血清カルシウム濃度への影響については、ビタミン D_3 及び $25(OH)D_3$ 投与群では影響はなかった（$1,25(OH)_2D_3$ 0.5 μg/日及び 1.0 μg/日投与群では有意に増加した）。（参照 55）

本ワーキンググループは、本試験において、最高用量である $25(OH)D_3$ 50 μg/日を摂取してもヒトにおける影響の分類 [33] で３以上の変化はないと判断した。

なお、

・ビタミン D_3 及び $25(OH)D_3$ はいずれも血清 $1,25(OH)_2D$ 濃度を変化させなかった。

こと及び本試験は、

・選択基準を満たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が限定的である（若年層等）。
・$1,25(OH)_2D_3$ 投与群ではカルシウムが多い食品の摂取を制限している。
・摂取期間と被験者の都合を考慮して被験物質の割付が決定されている（非盲検。供与物質の用量の割り付けは無作為化されている。）。
・安全性評価のためには被験者数が少ない。
・試験期間が短い（$25(OH)D_3$ 摂取群では4週間）。終了時までに血清 $25(OH)D$ 濃度が定常状態に至ったか不明である。
・安全性評価のためには評価項目が乏しい。尿中カルシウム排泄量又は腎機能が測定されていない。有害事象の有無について記載がない。
・群間差について統計学的検定が実施されていない。

ことに留意すべきと考えた。

③　並行群間比較臨床試験（プラセボを対照としたその他の比較試験）

ａ．無作為化比較試験（RCT）（科学的水準 [31]：A）（Peacock ら（2000）、特定集団）（骨への影響に関する疫学研究）（再掲１．（３）②）

健常人（白人男女、60 歳以上（平均年齢：男性 75.9 歳、女性 73.7 歳）、高齢により骨密度が減少している人々、1 群 132～135 名）を対象にして、表 35 のような群を設定し、プラセボ又は $25(OH)D_3$ を 1 日 3 回毎食時に、4

年間経口摂取させ、大腿骨上部端の骨量及び骨構造への影響を調べる二重盲検無作為化比較試験が実施され、血清 25(OH)D_3 濃度、血清 1,25(OH)$_2$D 濃度、血清及び尿中カルシウム、血清 PTH 等に加え、骨組織に対する有効性指標（骨密度等）が測定されている。

表 35　用量設定

被験物質	用量設定	被験者数[注1]
プラセボ	0 µg/日 （0 µg×3 回/日）	135 名（男性 37 名、女性 98 名） （4 年間の脱落者数 61 名）
25(OH)D_3	15 µg/日 （5 µg×3 回/日）	132 名（男性 37 名、女性 95 名） （4 年間の脱落者数 69 名）

注１）試験開始前に骨密度を測定され、試験開始後 1 回以上中間測定を受けた被験者の数

その結果、25(OH)D_3 投与群の血清 25(OH)D_3 濃度は、投与開始前の 60.5 nmol/L（24.2 ng/mL）から 1 年後には 118.8 nmol/L（47.6 ng/mL）に増加し、その後の試験期間中も近似した値で推移した。それらのうち 97.5 nmol/L（39.1 ng/mL）未満の被験者は 10 名であり、250 nmol/L（100.2 ng/mL）を超えた被験者はいなかった。血清 1, 25(OH)$_2D_3$濃度については、プラセボ群と比較して有意な変動は認められなかった。一方、血清 PTH 濃度は 25(OH)D_3 投与群において有意な減少が認められた。また、25(OH)D_3 投与による高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の報告はなく、被験物質投与による重大な有害事象は発生しなかった。(参照 72)

本ワーキンググループは、一用量のみの試験であるものの、本試験においてヒトにおける影響の分類[33]で 3 以上の変化はないと判断した。

なお、

・25(OH)D_3群で尿中カルシウム排泄量及び尿中カルシウム/Cr比がプラセボ群よりも増加（尿中カルシウム排泄量：P<0.05、尿中カルシウム/Cr比：有意差なし）している。

こと及び本試験は、

・選択基準を満たし、除外基準に該当しない者を対象としており、被験者が限定的である（高齢者等）。結果的に全員白人であった。

ことに留意すべきと考えた。

（２）25(OH)D_3に係る症例報告等

ａ．症例報告（医薬品の副作用報告の総説）（医薬品安全監視情報（2011））

スペインの医薬品安全性監視システム（SEFV-H）は、2011 年 10 月までに Hidroferol®（25(OH)D_3 製剤）使用後の有害事象として 27 報、計 159 件の有害事象の報告を受けた。主な有害事象は代謝及び栄養性疾患（14 件）、

神経系疾患（11件）、一般的障害（9件）及び胃腸系疾患（8件）であった。27 報中 10 報（37%）で 1 件以上の代謝及び栄養性疾患の有害事象（高カルシウム血症（7 例）、高カルシウム血症及びビタミン D 過剰症（2 例）並びにビタミン D 過剰症（2 例））が認められ、それらのうち 4 例（高カルシウム血症（3 例）及びビタミン D 過剰症（1 例））は、誤投薬による偶発的な過剰摂取によるものであった。これらの症例のうち 3 例は慢性腎不全の既往があり、3 例は重篤で入院を必要とし、25(OH)D_3 製剤の投薬中止後に回復した。（参照90）

b．症例報告（医薬品の副作用報告の総説）（Doladé ら（2013））

SEFV-H は、1983 年から 2012 年の間に Hidroferol®（25(OH)D_3 製剤）の使用に伴う高カルシウム血症又はビタミン D 過剰症に関する 11 例の報告を受け、そのうちの 10 例は過去 2 年間の報告であった。

11 例（男性 5 例、女性 6 例）の年齢の中央値は 78 歳（45 歳～91 歳）であった。11 例中 8 例で高カルシウム血症、2 例で高カルシウム血症及びビタミン D 過剰症、1 例でビタミン D 過剰症が認められ、この 11 例中 4 例は誤投薬による偶発的な過量投与によるものであった。なお、慢性腎不全の既往が 5 例、カルシウム又はビタミン D を含む他の製剤の併用が 6 例に認められ、25(OH)D_3 製剤の投与開始後 2 週間から 2 年間の間に副作用が発現した。5 例に急性腎不全が認められた。9 例は重篤であり、うち 7 例は入院を要し、1 例は緊急治療を要し、1 例は製剤とは因果関係のない原因（白血病）により死亡した。8 例の患者は治療中止後に回復した。9 例では、Hidroferol®は高カルシウム血症及びビタミン D 過剰症の原因から除外された。（参照91）

c．症例報告（医薬品の副作用報告）（Martínez ら（2015））

高血圧症、難聴、高脂血症、左脚ブロック、間欠性跛行の既往のある 81 歳の女性が、骨粗鬆症性脊椎骨折の後に 1,000 mg/日のカルシウム及び 0.266 mg/日の 25(OH)D_3 相当のカルシウム補給剤を 5 か月間摂取し、ビタミン D 中毒に続発する代謝性脳症、脱水症及び高カルシウム血症と診断された例が報告されている。血清の尿素濃度は 68 mg/dL（基準値 10～50 mg/dL）、Cr 濃度は 2.1 mg/dL（基準値 0.7～1.2 mg/dL）、カルシウム濃度は 14.5 mg/dL（基準値 8.5～10.5 mg/dL）、リン酸塩濃度は 2.3 mg/dL（基準値 2.3～4.7 mg/dL）、25(OH)D 濃度は 100 ng/dL 以上（基準値 8～42 ng/dL）[42]、1,25$(OH)_2$D 濃度は 14.9 pg/mL（正常値 18～71 pg/mL）、PTH 濃度は 22.7 pg/mL（基準値 11～54 pg/mL）であり、その他の生化学検査値は正常であった。女性は、非経口的な水分補給及び利尿剤投与により回復した。（参照

[42] 単位は、ng/mL と考えられるが、原著では、ng/dL と記載されている。

92）

（３）25(OH)D_3に係るヒトにおける知見のまとめ

ア　有害影響の指標について

多量のビタミンD摂取を続けると、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎障害、軟組織の石灰化等が起こることが知られている。また、ビタミンDの摂取量の増加に伴い、25(OH)D濃度が上昇することが知られている。

本ワーキンググループは、25(OH)D_3の摂取によるヒトへの有害影響の指標（エンドポイント）としては、ビタミンDの過剰摂取で生じる可能性がある有害影響の指標と同様と捉え、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

イ　25(OH)D_3を1日当たり 5～50 μg ヒトに摂取させた知見を確認したところ、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかったが、血清25(OH)D_3又は1,25$(OH)_2D_3$濃度の上昇が認められた。

上記１.（７）のとおり、ビタミン D を大量に摂取すると、血清中の25(OH)Dの濃度が上昇するが、活性代謝物である1,25$(OH)_2$Dの濃度は変化しないかあるいは低下しており、全体としては 25(OH)D の蓄積がビタミンD中毒を引き起こす重要な要因であると考えられる。

25(OH)D_3をヒトが摂取した場合の知見で提出されたものは、ビタミン D が充足していない者を対象としていること、安全性評価のためには被験者数が少ないこと等に留意する必要があると考える。

ウ　症例報告としては、スペインの医薬品安全性監視システム（SEFV-H）より、医薬品として使用された 25(OH)D_3製剤に起因する高カルシウム血症、ビタミンD過剰症が報告されており、その内訳は誤投与による偶発的過剰投与又は慢性腎不全の既往のある患者であり、重篤な症状のものは入院加療を必要としたが投薬の中止により回復した。同じく医薬品の副作用報告として高血圧症、難聴、高脂血症等の複数の既往のある 81 歳の女性が、骨粗鬆症性脊椎骨折の後に1,000 mg/日のカルシウム及び0.266 mg/日の25(OH)D_3相当のカルシウム補給剤を５か月間摂取し、ビタミンD中毒に続発する代謝性脳症、脱水症及び高カルシウム血症と診断された例が報告されているが、非経口的水分補給及び利尿剤投与により回復しており、いずれの症例も高カルシウム血症の診断後に適切な処置を施すことにより回復している。

エ　乳児、小児及び妊婦に25(OH)D_3を摂取させた知見は提出されていない。

（４）ビタミンDに係るヒトにおける知見

① メタアナリシス及び介入研究

指定等要請者から、ビタミンDの高用量、長期間投与による有害事象のリスクについてレビューしたメタアナリシスが2報、また、健常者を対象にビタミンDを100 μg/日以上又は長期間にわたり投与した報告が表36のとおり、それぞれ提出されている。

ａ．メタアナリシス（Malihiら（2019））

著者らは、ビタミン D_2 又は D_3 2800 IU/日（70 μg/日相当量）以上を1年間以上投与した無作為化対照試験を収集し、全有害事象、腎臓結石、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の累積相対リスクを調査するために、システマティックレビューを実施した。同グループは2016年に同様の調査発表をしており、前回の調査（2015年10月）以降2018年3月までの研究論文を対象とした。選択基準は、ビタミン D_2 又は D_3 2800 IU/日（70 μg/日相当量）以上を1年間以上成人に投与し、全有害事象又はカルシウム関連の有害事象が一つでも認められた論文とされた。除外基準は、被験者に妊婦が含まれる場合、ビタミンD以外の代謝物等を投与した場合、対照群に600 IU/日（15 μg/日相当量）以上のビタミンD又はビタミンDをボーラス投与した場合及び1群10人以下の場合とした。

文献検索及び上述の条件で精査を行った結果、15報（被験者3,150名）が上述の条件を満たすと判断された。8報は新たに認められた試験であり、7報は同グループの以前のレビューに既に含まれていたものであった。有害事象の総数について報告のあった10報（被験者総数1,731名）は、プラセボと比較したところ、ビタミンDの高用量・長期投与による有害事象の増加は認められなかったとされている。腎臓結石について5報（被験者総数1,336名）で報告されていたが、ビタミンDの高用量・長期投与により増加は認められなかったとされている。一方、高カルシウム血症について10報（被験者総数2,598名）が報告し、ビタミンD投与による高カルシウム血症の累積相対リスク増加傾向は有意差を認めるボーダーライン（p=0.05）であったとされている。高カルシウム尿症については3報（被験者総数276名）あり、ビタミンD投与による累積相対リスクは増加傾向にあったが有意でなかったとされている。

結論として、ビタミン D_2 又はビタミン D_3 を2800 IU/日（70 μg/日相当量）以上長期間投与した15報のメタアナリシスから、ビタミン D_2 又はビタミン D_3 の長期間の高用量投与は、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症のリスクを増加させる傾向はあったものの、有害事象又は腎臓結石のリスクを有意に増加させることはなかったとしている。（参照88）

ｂ．メタアナリシス（Vieth（1999））

本報では、ビタミン D 摂取が血清 25(OH)D 濃度に及ぼす影響について調査した文献（投与期間が 4 週間以上）をレビューしている。（参照 89）

血清 25(OH)D 濃度の測定結果がある 12 報（被験者総数は不明）から、投与後の群平均血清 25(OH)D 濃度と 1 日当たりの投与量の関係が用量反応曲線として示されている。投与量が 500 µg/日までは、血清 25(OH)D 濃度は、約 75～220 nmol/L（30.0～88.1 ng/mL）の狭い範囲に維持され、これは、生体内に血清 25(OH)D を調節してビタミン D 摂取量変化の影響を緩衝する恒常性維持機能があることによって説明できるとしている。投与量が更に増加した場合、血清 25(OH)D 濃度の用量反応曲線に急激な上昇がみられたが、25(OH)D を制御するための種々の機能の許容範囲を超える量のビタミン D が投与されたことを意味するとされている。

本レビューの報告当時（1999 年）、米国におけるビタミン D の食事摂取基準は 5 µg/日であり、筆者はその根拠を調べたが、成人を対象として、250 µg/日のビタミン D 摂取によって、血清 25(OH)D 濃度増加に随伴した毒性が認められたといった報告は未だに確認していないと述べている。また、地理的に日照が多い地域の居住者（プエルトリコの農民）、日光を浴びる職業（Lifeguard）の人の平均血清 25(OH)D 濃度は 100 nmol/L（40.1 ng/mL）より高値であることから、筆者は血清 25(OH)D 濃度が 220 nmol/L（88.1 ng/mL）以下であれば、生理的範囲内とみなすべきであると述べている。また、薬理学的量のビタミン D を長期間投与した研究結果をみると、ビタミン D の毒性影響として高カルシウム血症があげられ、ビタミン D 中毒による高カルシウム血症は、常に 220 nmol/L（88.1 ng/mL）以上の血清 25(OH)D 濃度を伴うとされているが、症例から認められた患者の血清 25(OH)D 濃度は 200 nmol/L（80.1 ng/mL）よりかなり高い濃度であり、この濃度に到達するには、1000 µg/日以上のビタミン D 摂取を要したことから、筆者は、1000 µg/日をビタミン D 摂取の控えめな LOAEL に相当するとみなすことができると述べている。

表 36　ヒトにおけるビタミン D 投与試験

対象者 性別、年齢	摂取量（µg/日）	摂取期間	試験地域 日光の照射状況、試験開始時期など 背景食 薬物摂取等	血中25(OH)D濃度変化（nmol/L（ng/mL））[注]	有害影響	参照文献
健常者67名 男性 平均年齢 38.7±11.2 歳	0	20週	米国ネブラスカ州オマハ（北緯41.2度） 10月下旬投与開始、2月下旬又は3月上旬投与終了 試験期間中、スキー旅行やメキシコ湾岸に滞在した被験者は除外 牛乳は1杯/日以下の食習慣で、サプリメント非摂取食事からのD_3摂取量は5 µg/日未満 薬物摂取（記載なし）	-11.4 (-4.6)	125及び 250 µg/日投与群の血清カルシウム濃度には大きな変化はなく、試験終了後も 2.6 mmol/L を超える被験者はなかった。	Heaneyら （2003） （参照93）
	25			12.0 (4.8)		
	125			91.3 (36.6)		
	250			158.4 (63.5)		

対象者 性別、年齢	摂取量（μg/日）	摂取期間	試験地域 日光の照射状況、試験開始時期など 背景食 薬物摂取等	血中25(OH)D濃度変化（nmol/L（ng/mL））注	有害影響	参照文献
健常者24名 男性 平均年齢31歳（22～47歳）	0	7 週	スウェーデン国フッディンゲ（北緯約59度*） 試験は同国で25(OH)D濃度が最も低い2月から4月の期間中に実施。日光への過剰なばく露なし カルシウム摂取量は 800 mg/日（摂取した食品の情報から算出。1日当たり 0.5 Lの牛乳を摂取すること、チーズは摂取しないことを指示） ビタミンD含有医薬品の非摂取を確認	11（4.4）#（投与前値と比較し有意差あり）	血清1α,25(OH)$_2$D濃度に有意な変化は認められなかった。血清カルシウム、リン酸塩、Cr、PTHなどのパラメータには投与群と対照群で有意な差はなかった。 尿中カルシウム量（24時間蓄尿）は、投与群で有意に増加。	Berlinら（1986） （参照94）
	約190（450μg を週 3回）			85（34.1）#（投与前値及び投与後の対照群と比較で有意差あり値）		
健常者98名（うち閉経後女性56名）、平均年齢52.2±1.0歳	15	1 年	カナダ国、トロント地域（北緯約43度*） 日光の照射状況等　（記載なし） 背景食（記載なし） 薬物摂取　（記載なし（ただし、全身性疾患、ホルモン補充療法、骨密度に影響を及ぼす薬物摂取者は試験から除外）） ビタミンD含有医薬品の非摂取を確認	23.7（9.5）#	血漿カルシウム濃度に大きな変化はなく、高カルシウム血症を発症した被験者はなかった。	Fuら（2009） （参照95）
	100			92.9（37.2）#		
健常者61名、平均年齢41±9歳	25	2～5か月	カナダ国、トロント地域（北緯約43度） 1月又は2月に投与開始 背景食（記載なし） 薬物摂取（記載なし）	25.4（10.2）#（投与3か月最高値に達した時点での増加量）	血清カルシウム濃度に影響はなかった。 尿中カルシウム排泄量に影響はなかった。	Viethら（2001） （参照96）
	100			58.5（23.4）#（投与3か月最高値に達した時点での増加量）		
健常者80名 年齢18～60 歳 男女各40名	プラセボ	8 週	カナダ国、トロント地域（北緯約43度） 1月4週に投与開始、4月1週に投与終了 試験期間前後も含み、旅行などで日光に過剰にばく露される可能性のある候補者は除外 ビタミンD強化チーズ（DC）、ビタミンD強化低脂肪チーズ（DLF）、又は液体ビタミンDサプリメント（食事と同時に摂取DS+群、別に摂取DS-群）を週1回摂取 ビタミンDやミネラルに影響を及ぼすと思われる薬物や、ビタミンD代謝に影響を摂取している人は除外 ビタミンDサプリメント400 IU（10 μg）/日以上摂取者は除外	-4.3 (-1.7)	血清カルシウム濃度は、ビタミンD 投与群でプラセボ群と比較して増加傾向であったが、全被験者が正常範囲（2.2～2.6 nmol/L）内の値であった。 高カルシウム血症、高カルシウム尿症、その他の有害事象は認められなかった。	Wagnerら（2008） （参照97）
	100（700/週）			DC　65.3（26.2） DLF 69.4（27.8） DS+ 59.3（23.8） DS- 59.3（23.8）		
5108名、平均年齢65.9±8.3歳	プラセボ	2.5～4.2年	ニュージーランド国、オークランド（南緯約37 度*） 日光照射状況　（記載なし） 背景食（記載なし） 多量のビタミンDサプリメント摂取者は除外 50～70歳：>600 IU（15 μg）/日 71～84 歳：>800 IU（20 μg）/日 高カルシウム血症、腎臓結石、サルコイドーシス、上皮小体疾患、胃バイパス手術の既往のある候補者は除外	血清25(OH)D濃度は、各群から10%のサンプルを無作為抽出し測定した結果、投与後の値はビタミンD投与群がプラセボ群よりも50 nmol/L（20 ng/mL）以上高値であった。 ビタミンD投与群の血清25(OH)D濃度は、投与6か月後に約 2倍	ビタミンD 投与群419名（16.5%）及びプラセボ群399名（15.8%）が一つ以上の有害事象を報告した（自己申告）。 報告された有害事象数については、ビタミンD投与群とプラセボ群との有意差は認められなかった。	Malihiら（2019） （参照98）
	約80（2500 μg/月）					

対象者 性別、年齢	摂取量（μg/日）	摂取期間	試験地域 日光の照射状況、試験開始時期など 背景食 薬物摂取等	血中25(OH)D濃度変化（nmol/L（ng/mL））注	有害影響	参照文献
				に増加したが、1、2、3年後の値に大きな変化はなかった。		

注）平均値。

* の印のある緯度については、参考のため指定等要請者が調べて追記した。

指定等要請者により算出。投与後の平均血中濃度から投与前の平均血中濃度又は平均ベースライン濃度を減じた。

② ビタミンDの摂取に係る症例報告

指定等要請者から提出されたビタミン D の摂取に係る症例報告は、表 37 のとおりである。

表 37 ビタミン D_3 の摂取に係る症例報告

対象者	投与量	背景	血中25(OH)D濃度	主な症状	参照文献
高カルシウム血症患者11名（年齢8～69歳）	50000 μg/調理用油g	ビタミン D_3 を50000 μg/g 含有する調理用油を摂取	1,162 ± 247［847～1,652］nmol/L（465.6 ± 99.0［339.4～661.9］ng/mL）	重度の高カルシウム血症及びその他の中毒症状（腹部の痙攣、嘔吐及び神経症状）を呈していた。10日間入院治療 血清カルシウム濃度は、3.99±0.33 mmol/L、血清25(OH)D濃度は、1,162 ± 247［847～1,652］nmol/L（465.6±99.0［339.4～661.9］ng/mL）、血清1α,25$(OH)_2$D 濃度（106 ± 86 pmol/L（44.2±35.8 pg/mL））が増加したのは3名のみであったが、血清遊離1α,25$(OH)_2$D濃度（856 ± 600 pmol/L（356.6 ± 250.0 pg/mL））は9名測定中6名で増加した。 血清遊離1α,25$(OH)_2$D濃度増加がビタミンD 過剰摂取による高カルシウム血症発症と関連する可能性が示唆された。	Pettiforら（1995）（参照99）
男性2名（29歳、63歳）	42000 μg/日×7か月	ビタミン D_3 を多く含有したテーブルシュガーを毎日摂取	29歳：3,700 nmol/L（1482.4 ng/mL） 63歳：1,555 nmol/L（623.0 ng/mL）	急性腎障害（則腹部痛、結膜炎、食欲不振、発熱、悪寒のどの渇き、嘔吐） 血清25(OH)D濃度からビタミンD中毒と診断された。 29歳の血清1α,25$(OH)_2$D濃度は、266 pmol/L（110.8 pg/mL）、血清カルシウム濃度は、4.39 mmol/L であった。 63歳の血清 1α,25(OH)2D 濃度は、151 pmol/L（62.96 pg/mL）、血清カルシウム濃度は、3.82 mmol/L であった。	Viethら（2002）（参照100）
男児1名2歳	15000 μg/日×4日以上	ビタミンDサプリメントを推奨量より大量に摂取	（数値記載なし）血清ビタミンD濃度測定	疝痛、便秘で来院。血液検査で高カルシウム血症。血清カルシウム濃度は、入院2日目に15.0 mg/dLまで増加。高カルシウムは14日間持続し、持続性高血圧を合併した。 血清ビタミンD濃度は、入院3日目がピークで470 ng/mL。	Barruetoら（2005）（参照101）

対象者	投与量	背景	血中25(OH)D濃度	主な症状	参照文献
原発性副甲状腺機能亢進症患者（D欠乏） 女性2名（53歳、63歳）	53歳：7500 µg/日×8日 63歳：7500 µg/日×15日	量を誤って過剰投与した後、4か月間追跡	53歳：投与2か月目に150 ng/mL以上 63歳：投与1か月目に150 ng/mL以上 いずれも4か後には70 ng/mLに低下。	中等度の一時的な高カルシウム血症と高カルシウム尿症を引き起こしたが、毒性の臨床症状は観察されなかった。 最終投与1週間後のイオン化カルシウム濃度が、1人は1.35から1.41 mmol/Lに、もう1人は1.43から1.62 mmol/Lに増加した。イオン化カルシウム濃度及び尿中カルシウム/Cr比は4か月後に投与前の値に戻った。	Battistaら（2013）（参照102）
健常者 男性1名56歳	100 µg/日×3年続いて200 µg/日×3年	食習慣：牛乳コップ2杯とその他乳製品を摂取	100 µg/日摂取期間：平均［値範囲］130［101～176］nmol/L（52.1［40.5～70.5］ng/mL）、200 µg/日摂取期間：260［189～485］nmol/L（104.2［75.7～194.3］ng/mL）	6年以上の摂取期間中、血清又は尿中のカルシウム濃度は正常範囲内であり、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症は発症しなかった。	Kimballら（2008）（参照103）
多発性硬化症患者 男性1名39歳	4年間で、200～2200 µg/日に増加	乳製品非摂取治療のため、ビタミンDの他にビタミンB_{12}、テストステロン、医療用マリファナの処方	1,126 nmol/L（451.1 ng/mL）	ビタミンD投与量が最高値となったのち、血清カルシウム濃度が正常範囲（2.2～2.6 mmol/L）を超え（総血清カルシウム2.63 mmol/L）、尿中カルシウム/Cr比が増加した。この時点でビタミンD_3摂取を中止し、中止2か月後に全ての生化学値は基準範囲内となり、血清25(OH)Dは約1/2の656 nmol/L（262.8 ng/mL）に低下した。	
多発性硬化症患者 女性1名40歳	開始 2001年1月から20 µg/日、2004年9月から100 µg/日、2005年12月から150 µg/日	多発性硬化症の診断から11年後にビタミンD投与を開始	84～204 nmol/L（33.1～81.7 ng/mL）	10年間にわたるビタミンDの摂取による高カルシウム血症、腎結石症又は高カルシウム尿症は観察されなかった。	van Amerongenら（2012）（参照104）

③ ビタミンDに係るヒトにおける知見のまとめ

a. 高カルシウム血症又は高カルシウム尿症

ビタミンDの高用量、長期間投与によって高カルシウム血症がみられた10報のメタアナリシスの結果より、ビタミンD投与による高カルシウム血症発症の累積相対リスクは有意差の有無のボーダーライン（p=0.05）であり、高カルシウム尿症の累積相対リスクは増加傾向にあったが有意でなかった（Malihiら（2019））。また、薬理学的量のビタミンDを長期間投与した研究結果より、毒性影響として高カルシウム血症が認められた患者の血清25(OH)D濃度は200 nmol/L（80.1 ng/mL）よりかなり高く、Vieth（1999）は、この濃度に達するに要する1000 µg/日をビタミンD摂取の控えめなLOAELに相当するとみなすことができると述べている。さらに、健常者を対象にビタミンDを100 µg/

日以上（最高 250 µg/日）又は長期間（～4.2 年）にわたり投与した試験 6 報の報告の知見では、高カルシウム血症又は高カルシウム尿症は認められていない。（参照 88、89、93、94、95、96、97、98）

症例報告等としては、誤って高用量のビタミン D を摂取、服用した症例が 4 例で、いずれも高カルシウム血症を発症し、うち 3 例は臨床症状を呈したが、いずれも摂取の中止と適切な治療によって症状は消失し、血中カルシウム濃度は正常に回復した。そのほか 100 µg/日又は 200 µg/日を通算 6 年間摂取した健常人の例では血清及び尿中カルシウムに大きな変化はなく、多発性硬化症の療法として長期間ビタミン D を服用した 2 症例では、血中カルシウム濃度をモニターすることによって高カルシウム血症の発症は予防された。（参照 99、100、101、102、103、104）

３．毒性

（１）遺伝毒性

25(OH)D_3を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 38 のとおりである。

表 38　25(OH)D_3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（*in vitro*）	細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 *uvrA*）	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 社社内資料（2013）（非公表）（参照 1）
	マウスリンフォーマ試験（*in vitro*）	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 社社内資料（2016）（非公表）（参照 1）
染色体異常	染色体異常試験（*in vitro*）	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 社社内資料（2004）（非公表）（参照 1）
	小核試験（*in vivo*）	ラット（Wistar、雄、各群 5 匹）（骨髄細胞）	10、25、50 mg/kg 体重 2 回経口投与（24 時間間隔）	陰性	DSM 社社内資料（2016）（非公表）（参照 1）

以上の結果から、本ワーキンググループは、25(OH)D_3 の遺伝毒性は認められないと判断した。

（２）急性毒性

25(OH)D_3を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 39 のとおりである。

表 39　25(OH)D_3に関する急性毒性の試験成績

動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照文献
SD ラット （性別・匹数非公表）	> 320	DSM 社社内資料（1975）（非公表）（参照 1）
Wistar ラット （性別・匹数非公表）	> 200	DSM 社社内資料（2004）（非公表）（参照 1）

（３）反復投与毒性

① ラット 90 日間反復経口投与及び 28 日間回復性試験（DSM 社社内資料（2014）、GLP）（再掲１.（２）⑤）

Wistar ラット（雌雄、各群 10 匹）に、25(OH)D_3 製剤を表 40 の用量で 90 日間混餌投与する試験が実施されている。また、同系統ラット（雌雄、各群 5 匹）に 25(OH)D_3 製剤 0 又は 180 µg/kg 体重/日（25(OH)D_3 として）を 90 日間混餌投与した後、基礎飼料のみ与えて 28 日間飼育した回復性試験も実施されている。（非公表）

表 40　用量設定

製剤として（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）として（µg/kg 体重/日）	0	7	20	60	180

注）回復性試験においても適用された用量

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 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。

血液学的検査において、雌の 180 µg/kg 体重/日投与群でヘモグロビン濃度が投与終了時に有意な低値を示した。

尿検査では投与終了時に以下の所見が認められた。

・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 体重/日以上の投与群
・ナトリウム排泄量減少：雄 60 µg/kg 体重/日以上の投与群
・塩化物排泄量減少：雌 60 µg/kg 体重/日以上の投与群
・カルシウム/Cr 比の高値：雌雄 7 µg/kg 体重/日以上の投与群

ただし、回復期間終了後は雄の 180 µg/kg 体重/日投与群の塩素濃度の高値傾向（有意差なし）以外は対照群とほぼ同等の値に戻っていた。そのほか投与期間中に有意な測定値の変動が見られた項目があったが、いずれも投与用量との関連がない、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なかったことから、投与とは関連がない変化とされている。カルシウムの尿中排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いる。

病理組織学的検査の結果、腎臓において、20 µg/kg 体重/日以上の投与群の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雌の

20 µg/kg 体重/日以上の投与群で投与終了時に軽度の尿路上皮の過形成が認められた。雌の卵巣における間質細胞の肥大（両側性、軽度）の発生頻度が 60 µg/kg 体重/日以上の投与群で増加したが、回復期間終了後には回復していた。25(OH)D_3の前駆体であるビタミンD_3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、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ミン D_3 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。

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いたことから、毒性所見ではないとしている。

以上のことから、試験実施者は、雌雄ともに被験物質投与に起因する毒性的影響は認められていないとして、本試験における 25(OH)D_3 の NOAEL は 180 µg/kg 体重/日（被験物質製剤 13.4 mg/kg 体重/日）とし、NOEL は設定できないとしている。（非公表）

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タミン D_3 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おいて細胞の器質的な変化を伴わないことから、毒性学的な意義の乏しい変化であると考えた。腎盂腎炎及び尿路上皮の過形成については、発生頻度は低く、尿中のカルシウム排泄量の増加及び腎盂における石灰沈着による二次的作用であると考えられることから、25(OH)D_3 の毒性所見ではないと判断した。卵巣の間質細胞の肥大については、両側性に発生しており、その発生頻度には用量依存性が見られるものの、対照群でも 1 例発生していること、病変の程度は軽度であること、卵巣重量には変化が認められないこと、回復試験において十分な回復性を示したこと、さらに、後記②ラット 6 か月間反復経口投与試験（DSM 社社内資料（1972））の最高用量では発生が認められないことを合わせて検討すると毒性学的な意義の乏しい変化であると考えた。以上のことから、本試験における 25(OH)D_3 の NOAEL を本試験の最高用量である 180 µg/kg 体重/日と判断した。

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

にて引用）

SD ラット（雌雄、各群 15 匹）に 25(OH)D_3 を、表 41 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）

表 41　用量設定

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）。

投与の影響とされる病理組織所見は表 42 のとおりである。

表 42　投与の影響とされる病理組織所見

投与群（μg/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

注）腎臓石灰沈着（雌）は、対象群 5/15 例、12 μg/kg 投与群 5/15 例、40 μg/kg 投与群 6/15 例にもみられている。

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

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投与に起因する影響は認められなかった。

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察している（参照 1）。

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、薬理作用に関連する影響と評価している（参照 79）。

本ワーキンググループは、40 μg/kg 体重/日以上の投与群において腎臓の石灰沈着又は尿路結石が認められているものの、細胞の器質的な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 日間回復性試験（DSM 社社内資料（2014））の結果も踏まえ、毒性所見ではないと判断し、本試験における NOAEL は、最高用量である 120 μg/kg 体重/日と判断した。

（４）発がん性

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。

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（FDA CDER (2016)）、GLP）

rasH2 マウス（CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic@Jcl、雌雄、各群 25 匹）に 25(OH)D_3 を、表 43 のような投与群を設定して、26 週間皮下投与する試験が実施されている。

表 43　用量設定

用量設定（μg/kg 体重/日）	0（対照群）[注]	3	10	33

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）

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）に、肉眼的検査における用量相関的な肺結節/腫瘤の発生頻度の増加傾向並び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、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。

これらの結果より、FDA CDER（2016）は、本試験条件下において、25(OH)D_3 に発がん性は認められないとしている。（参照 79）

（５）生殖発生毒性

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

SD ラット（各群雄 10 匹、雌 20 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3 を、表 44 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試験が実施されている。（非公表）

表 44　用量設定

用量設定（μg/kg 体重/日）	0（対照群）[注]	12	40

注）対照群には媒体（コーン油）のみ投与

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

1例で死産（死産児数 10 匹）が認められたため平均死産児数が対照群と比べ高値となったが、用量相関性が認められなかった。（非公表）

FDA　CDER（2016）は、生殖能、妊娠及び出産に対する影響は認められなかったとしている。（参照 79）

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 NOAEL を本試験の最高用量である 40 µg/kg 体重/日と判断した。

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

妊娠 SD ラット（交尾確認日が妊娠 0 日；雌、各群 12 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3 を、表 45 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで 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）

表 45　用量設定

用量設定（µg/kg 体重/日）	0（対照群）[注]	12	40

注）対照群には媒体（コーン油）のみ投与

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が、以下の所見が認められた。

＜母動物＞

・投与群の母動物の体重が対照群に比べて低かった。

＜胚・胎児＞

・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。
・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。
・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 中手骨欠損が認められた。（非公表）

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している。（参照 79）。

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、催奇形性は認められないと判断した。

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

妊娠 SD ラット（交尾確認日が妊娠 0 日；雌、各群 12 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3 を、表 46 のような投与群を設定して、妊娠 6 日から 15 日まで 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）

表 46　用量設定

用量設定（μg/kg 体重/日）	0（対照群）注	60

注）対照群には媒体（コーン油）のみ投与

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。（非公表）

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 79）。

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 μg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められないと判断した。

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）にて引用）

SD ラット（雌、各群 20 匹）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3 を、表 47 の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）

表 47　用量設定

用量設定（μg/kg 体重/日）	0（対照群）注	12	40	60

注）対照群には媒体（コーン油）のみ投与

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）

FDA　CDER（2016）は、妊娠、出産、授乳及び児動物の生存に被験物質の影響は見られなかったとしている。（参照 79）

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/日と判断した。

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

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）にコーン油に懸濁した 25(OH)D_3 を、表 48 のような投与群を設定して、妊娠 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。

表 48　用量設定

用量設定（μg/kg 体重/日）	0（対照群）	5	25	50

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/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。この結果から、25(OH)D_3 は 25 μg/kg 体重/日以上の用量でウサギの胎児に催奇形性を示すとしている。（非公表）

FDA CDER（2016）は、25 μg/kg 体重/日以上の用量で骨格異常及び解剖学的奇形が見られたとしている。（参照 79）

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、必要以上に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）

本ワーキンググループは、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 μg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 μg/kg 体重/日と判断した。25 μg/kg 体重/日以上の投与用量でウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、作用機序は不明であるものの、母動物では毒性影響が認められなかった用量で認められていることもあり、よりヒトに対する安全性について留意する必要があると考えた。

（６）アレルゲン性

25(OH)D_3 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いない。

（７）毒性のまとめ

遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性については、ラット 90 日間反復経口投与及び 28 日間回復性試験（DSM 社社内資料（2014））又はラット 6 か月間反復経口投与試験（DSM 社社内資料（1972））において認められた腎臓の石灰沈着、腎盂腎炎、尿路上皮の過形成、卵巣の間質細胞の肥大及び尿路結石については、毒性学的な意義の乏しい変化であること又は 25(OH)D_3 の毒性所見ではないと判断されることから、反復投与毒性に係る NOAEL をラット 6 か月間反復経口投与試験（DSM 社社内資料（1972））の最高用量である 120 μg/kg 体重/日と判断した。

生殖毒性については、ラット生殖毒性試験（DSM 社社内資料（1975））において、いずれの用量でも親動物、生殖能、妊娠及び出産に被験物質投与の影響は認められなかったことから、親動物に対する一般毒性及び生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 40 μg/kg 体重/日と判断した。

発生毒性については、ウサギ発生毒性試験（DSM 社社内資料（1975））において、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加したことから、母動物に対する

一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 µg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 µg/kg 体重/日と判断した。ウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、作用機序は不明であるものの、母動物では毒性影響が認められなかった用量で認められていることもあり、よりヒトに対する安全性について留意する必要があると考えた。

以上のことから、本ワーキンググループは、25(OH)D_3 の最小の NOAEL は、5 µg/kg 体重/日と判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

25(OH)D_3 はビタミン D_3 の通常の代謝物である。そこで、ビタミン D_3 の摂取量（日光ばく露により体内で合成されるものを含む。）についても併せて推計を行った。

１歳未満の乳児については、ヒトにおける知見が提出されていないこと等から、一日摂取量の推計等について検討を行わなかった。

１．現在の摂取量

（１）25(OH)D_3

指定等要請者は、食品中からの 25(OH)D_3 の一日摂取量を以下のように推計している。（参照 1）

25(OH)D_3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、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・人乳）のみである。（参照56、105）

このため、国外の報告であるが、Schmid ら（2013）及び Dunlop ら（2017）が報告している食品中の 25(OH)D_3 の含量の最大値に、平成 28 年国民健康・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、その一日摂取量を国民全体（1 歳以上）について、1.17 μg/人/日と推計した。（参照106、107）

本ワーキンググループは、各食品群における 25(OH)D_3 の含量については指定等要請者の説明を妥当と考え、Schmid ら（2013）及び Dunlop ら（2017）が報告している食品中の 25(OH)D_3 の含量の最大値（表 49「③」欄）を用いることとした。次に、令和元年国民健康・栄養調査から得られる食品群別摂取量につき、年齢階級別の平均値に同「③」欄の値を乗じて合計したところ、15～19 歳で最大（1.52 μg/人/日）であり、国民全体（1 歳以上）では 1.25 μg/人/日、また、60～69 歳では 1.33 μg/人/日と推計された。後記３．（１）の添加物由来の 25(OH)D_3 との合計は 60～69 歳で最大となるため、60～69 歳で求められた 1.33 μg/人/日を現在の 25(OH)D_3 の一日摂取量として推計した。（参照 112）

表 49　各食品群における 25(OH)D_3 の含量及び推定一日摂取量

食品群			25(OH)D_3 含量（μg/kg）			食品群別食品摂取量平均値（g/人/日）			食品群別 25(OH)D_3 摂取量（μg/人/日）		
			① Schmid ら（2013）（参照 106）	② Dunlop ら（2017）（参照 107）[注6]	③ ①と②の最大値	④-1 国民全体（1 歳以上）	④-2 15～19 歳	④-3 60～69 歳	（③×④-1÷1000）	（③×④-2÷1000）	（③×④-3÷1000）
魚介類	生魚介類		ND～2.5	3.0～7.0	7.0	37.4	26.8	43.5	0.26	0.19	0.30
	魚介加工品		1.1	－	1.1	26.6	16.5	34.2	0.029	0.018	0.038
肉類	畜肉	牛肉	0.2～5.8	－	5.8	15.2	23.7	14.6	0.088	0.14	0.085
		豚肉	0.6～1.4[注1]	－	1.4	40.5	57.6	39.6	0.057	0.081	0.055
		ハム、ソーセージ類				13.4	21.5	12.2	0.019	0.030	0.017
		その他の畜肉	5.7～12（ラム肉）[注2]	－	12	0.2	0.0	0.2	0.0024	0.0	0.0024
	鳥肉	鶏肉	2.0～2.5[注3]	－	2.5	32.2	65.3	26.0	0.081	0.16	0.0065
		その他の鳥肉				0.1	0.0	0.0	0.00025	0.0	0.0
	肉類（内臓）		0.8～23.3	－	23.3	1.3	0.2	1.7	0.030	0.0047	0.040
	その他の肉類		5.7～12[注2]	－	12.0	0.1	0.0	0.2	0.0012	0.0	0.0024
卵類			3.8	1～15	15	40.4	54.7	43.7	0.61	0.82	0.66
乳類	牛乳・乳製品	牛乳	0.041～0.36[注4]	－	0.36	81.6	99.7	63.5	0.029	0.036	0.023
		チーズ	0.5	－	0.5	3.9	4.7	4.1	0.0020	0.0024	0.0021
		発酵乳・乳酸菌飲料	0.27～0.90（クリーム）[注5]	－	0.90	36.8	35.3	41.1	0.033	0.032	0.037
		その他の乳製品				8.8	9.3	8.5	0.0079	0.0084	0.0077
油脂類	バター		0.50～0.96	－	0.96	1.1	1.3	1.2	0.0011	0.0013	0.0012
合計									1.248	1.522	1.335

ND：検出されず。

－：情報なし。

注１）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。

注２）食品群に対応するデータがないことから、ラム肉の値を用いている。

注３）食品群に対応するデータがないことから、鶏肉の値を用いている。

注４）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。

注５）食品群に対応するデータがないことから、クリームの値を用いている。

注６）原著では µg/100 g の単位で記載

（２）ビタミンD

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 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 μg/人/日、中央値 3.4 μg/人/日である。（参照 112）

また、日本人の食事摂取基準（2020 年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書によれば、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 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 の摂取量の中央値は、30～49 歳男性（54 名）、51～81 歳男性（67 名）、30～49 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、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 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/日を目安量としている。（参照 33）

栗原ら（2018）によれば、熊本県玉名市（北緯約 32 度）の病院職員である 23～58 歳の男女 40 名及び長野県東御市（北緯約 36 度）の介護施設職員である 24～69 歳の男女 63 名を対象に、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、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/日であった。（参照108）

西脇ら（2018）[43]によれば、北海道積丹町在住・在勤の 20～60 歳の健康な男女 59 名を対象に、自記式食事歴法質問票（DHQ）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 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。（参照110）

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/日を超える可能性は低いと考察している。（参照 48）

本ワーキンググループは、報告された摂取量のうち中央値としては、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、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年にわたり各季節4日間ずつの食事の秤量式食事記録法の結果に基づき、その結果の中央値のうち最大である11.2 μg/日を現在のビタミンDの一日摂取量と推定した。

２．日光ばく露による体内での合成量

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 D_3 の体内での合成量は、変動幅が大きいが、とりうる最大値を推計するため、皮膚で生合成される

[43] 西脇ら（2018）の調査対象範囲に追加して調査を行った Asakura ら（2020）によれば、北海道積丹町及び熊本県熊本市に在住・在勤の 20～69 歳の健康な男女 107 名（北海道 54 名、熊本県 53 名）を対象に、DHQ を用いた食事調査（調査期間：夏期（8 月～9 月）及び冬期（12 月～2 月））を行った結果、ビタミン D の摂取量（粗値）の平均値は男性で夏期 5.4 μg/日、冬期 5.3 μg/日、女性で夏期 5.2 μg/日、冬期 5.3 μg/日（原著では μg/1000 kcal の単位で記載されている。）であった。摂取量に地域差はなかった。（参照 109）

ビタミン D_3 量が測定された 7 月の神戸市の報告（600 cm^2 の皮膚[44]で 17.9 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/日と推計している。（参照 27）

本ワーキンググループは、指定等要請者の説明を妥当と考え、日本における日光ばく露によるビタミン D_3 の体内での合成量は、最大 21.5 μg/人/日と推計した。

３．使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D_3 の摂取量

（１）通常の食品形態の食品からの摂取量

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)D_3 の一日摂取量を以下のように推計している。（参照 1）

本品目はビタミン D_3 の代替使用を見込んでいる。現在市場にあるビタミン D 強化食品を調査し、25(OH)D_3 による強化が考えにくい生鮮食品を除いた、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 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 647.2 g（約 650 g）であり、これに使用基準案の上限値（1 kg につき 10 μg）を乗じ、指定後の添加物由来の 25(OH)D_3 の一日摂取量を国民全体（１歳以上）について、6.5 μg/人/日と推計した。（参照111、1）

本ワーキンググループとしては、表 50 のとおり、令和元年国民健康・栄養調査における当該食品類の食品群別摂取量につき、年齢階級別の平均値を求めたところ、60～69 歳で最大であったため、これに使用基準案の上限値（1 kg につき 10 μg）を乗じ、添加物由来の 25(OH)D_3 の一日摂取量を 7.39 μg/人/日と推計した。（参照112）

表 50　使用基準策定後の添加物由来の 25(OH)D_3 の推定一日摂取量（カプセル・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）		
			国民全体（1歳以上）	15～19歳	60～69歳		国民平均（1歳以上）	15～19歳	60～69歳
穀類	小麦・加工品	その他の小麦加工品	5.7	7.3	4.7	10	0.057	0.073	0.047
	その他の穀物・加工品		9.9	7.7	12.3	10	0.099	0.077	0.123
野菜類	野菜ジュース		12.4	11.1	14.6	10	0.124	0.111	0.146
果実類	ジャム		1.3	0.7	1.4	10	0.013	0.007	0.014
	果汁・果汁飲料		8.7	18.0	7.4	10	0.087	0.180	0.074
魚介類	魚介加工品	魚肉ハム・ソーセージ	0.8	0.4	1.1	10	0.008	0.004	0.011

[44] 顔面及び両手の甲の面積に相当

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）		
			国民全体（1歳以上）	15～19歳	60～69歳		国民平均（1歳以上）	15～19歳	60～69歳
肉類	畜肉	ハム・ソーセージ類	13.4	21.5	12.2	10	0.134	0.215	0.122
乳類	牛乳・乳製品	チーズ	3.9	4.7	4.1	10	0.039	0.047	0.041
		発酵乳・乳酸菌飲料	36.8	35.3	41.1	10	0.368	0.353	0.411
		その他の乳製品	8.8	9.3	8.5	10	0.088	0.093	0.085
油脂類			11.2	15.3	11.4	10	0.112	0.153	0.114
菓子類			25.7	34.6	25.2	10	0.257	0.346	0.252
嗜好飲料類	その他の嗜好飲料		511.8	440.1	594.8	10	5.118	4.401	5.948
合計			650.4	606.0	738.8		6.504	6.060	7.388

（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

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)D_3 の一日摂取量を以下のように推計している。

現在 1 日に摂取する重量が約 100～300 mg 程度であるビタミン D を配合したサプリメントが流通している（参照113）。指定後はビタミン D から 25(OH)D_3 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 mg）まで 25(OH)D_3 を使用したサプリメントを、1 日 200 mg 摂取した場合を想定し、一日摂取量は 10 μg/人/日と推計した。（参照 1）

本ワーキンググループとしては、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[45、46]、一日摂取量は 15 μg/人/日と推計した。

４．一日摂取量の推計等のまとめ

１歳未満の乳児については、ヒトにおける知見が提出されていないこと等から、一日摂取量の推計等について検討を行わなかった。

---

45 平成 27 年 12 月に公表された「いわゆる「健康食品」に関する報告書」によると、サプリメントであれば、健康になりたい人や健康を維持したい人、また、より良い健康状態を望む人は、より多量に、高頻度に摂取するおそれがあると考えられる。（参照 114）

46 令和 3 年 8 月に公表された「栄養機能食品等の摂取状況等に関する調査事業報告書（未成年者におけるビタミン D を含む加工食品の摂取状況等）」によると、「3～17 歳の子の保護者」又は「15～17 歳の者」8,978 名を対象に、直近 1 週間におけるビタミン D を含む加工食品の摂取頻度等をウェブアンケートにて調査した結果、ビタミン D を含む加工食品を摂取している者のうち摂取食品から試算されたビタミン D の量が日本人の食事摂取基準 2020 年版における性・年齢階級別のビタミン D の耐容上限量を超えている者は、47 名（1.1%）であり（過大申告と思われる回答であっても除外せずに集計した結果であることに留意が必要。）、耐容上限量を超えている者におけるビタミン D 摂取量は、「サプリメント類」が最も多く、年齢階級別で多少の違いはあるものの、次いで「ゼリー飲料類」、「乳製品類」が多かった。（参照 115）

（１）25(OH)D_3

25(OH)D_3の現在の摂取量は、1.33 µg/人/日と推計した。

本品目由来の摂取としては、通常の食品形態の食品からの摂取量は 7.39 µg/人/日、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は 300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定すると 15 µg/人/日と推計された。

以上を合計し、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の使用基準が策定された場合の 25(OH)D_3の摂取量は、23.7 µg/人/日と推計した。

（２）ビタミン D

ビタミン D の食事からの摂取量は 11.2 µg/人/日、日光ばく露による体内でのビタミン D_3の生成は 21.5 µg/人/日であり、これらを合計してビタミン D の現在の摂取量を 32.7 µg/人/日と推計した。

（３）ビタミン D_3の摂取量の 25(OH)D_3の摂取量への換算

EFSA は、novel food としての 25(OH)D_3に係る科学的意見書において、同意見書のための理論的な計算として 25(OH)D_3をビタミン D に変換するために係数 5 を使用しており（参照 37）、また、指定等要請者は、血中 25(OH)D_3濃度が 24 ng/mL 以下のヒトにおける 25(OH)D_3のビタミン D に対する相対効力は概ね 3 倍、同濃度が 24 ng/mL 以上の場合、その相対効力は 3 倍より大きくなると考えると説明している（参照 29）。

ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D_3摂取後の血清 25(OH)D_3の上昇の程度は低くなるが、経口摂取した 25(OH)D_3は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる（参照 59）[47]。また、ビタミン D_3の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。そうすると、摂取したビタミン D_3が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3濃度を上昇させるとはいえず、Δ25(OH)D_3が同じになることを指標としてビタミン D_3及び 25(OH)D_3の摂取量の比から得られる値は一定であるとはいえないから、本ワーキンググループとしては、そのような比から得られる値を用いてビタミン D_3の摂取量を 25(OH)D_3の摂取量に換算することはできないと考える。

---

[47] 指定等要請者はこの点に関して、DSM 社社内資料（Kunz ら（2016））（非公表）の個別データを用いて検討し、ビタミン D 及び 25(OH)D_3 20 µg/日摂取群の全摂取者の血中ベースライン 25(OH)D_3濃度と 25(OH)D_3増加量から得られる回帰直線の説明変数に 30 ng/mL（ビタミン D 充足状態と判定される血清 25(OH)D_3濃度）をそれぞれ代入してその比を計算すると相対効力は 5.02 となると説明し、また、両摂取群で血中ベースライン 25(OH)D_3濃度が充足している 1 例ずつのみの 25(OH)D_3増加量を単純比較すると 7.49 倍となったと説明している。（参照 29）

Ⅳ. 食品健康影響評価

25(OH)D_3は、食品から摂取されるほか、体内でビタミンD_3から生成される。また、血清 25(OH)D 濃度は、ビタミン D の充足度の指標になると考えられている。指定等要請者は、25(OH)D_3を摂取した方がビタミン D を摂取するよりも効率的かつ迅速にその増加・維持をもたらすとして、25(OH)D_3はビタミンD_3の代替用栄養成分としての利用が考えられるとしている。(参照 1)

本ワーキンググループは、25(OH)D_3とビタミンD_3とでは、それぞれ摂取したときの安全性は異なる可能性があると考えるが、25(OH)D_3は体内でビタミンD_3から生成されるので、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」については、25(OH)D_3の知見に加え、適宜ビタミンD_3の知見も参照して検討することとした。

１．体内動態

食品から摂取されたビタミン D_3 は、胆汁酸によって形成されたミセルに組み込まれ、ミセルとともに腸細胞に取り込まれる。腸細胞では、ビタミン D_3 は他の脂質とともにキロミクロンを形成し、主に小腸からリンパを介して循環血中を運ばれ各組織に分布する。その過程で、一部のビタミン D_3 は脂肪組織などに取り込まれて蓄積され、脂肪組織からは脂肪動員とともに血中に放出される。一方、脂肪組織などに取り込まれなかったビタミン D_3 は肝臓に移行し、水酸化反応を受けて、25(OH)D_3 となる。紫外線の作用によって皮膚で合成されたビタミン D_3 は DBP と結合して肝臓に運ばれ、同様に代謝される。なお、25(OH)D_3 は、DBP と結合して血漿中を循環して腎臓へ運ばれ、活性代謝物である 1,25$(OH)_2D_3$ 等に代謝される。

経口で摂取された 25(OH)D_3 は、小腸から吸収され、血行性に門脈に移行する。血液中の 25(OH)D のほとんどは、血漿中の DBP に結合している。

ビタミン D_3 の吸収効率は、一般的に 55～99%（平均 78%）であるが、腸の脂肪吸収不良がある場合にはその吸収は著しく損なわれる場合がある。一方、経口摂取した 25(OH)D_3 は非常に高い効率（100%に近い）で吸収される。また、ベースライン血清 25(OH)D 濃度が高い場合、経口ビタミン D_3 摂取後の血清 25(OH)D 濃度の上昇の程度は低くなるが、経口摂取した 25(OH)D_3は、ベースライン血清 25(OH)D 濃度に関係なく摂取量に応じて血清 25(OH)D 濃度を直線的に上昇させる。さらに、ビタミン D_3 の経口投与量が多い場合ほど、ビタミン D の 25(OH)D への変換割合が低くなる。

ビタミン D を大量に摂取すると、血清中の 25(OH)D の濃度が上昇するが、活性代謝物である 1,25$(OH)_2$D の濃度は変化しないかあるいは低下する。他の蓄積代謝物によって DBP から置換された血漿中の遊離 1,25$(OH)_2$D が、ビタミン D 中毒を増加させるという説もあるが、全体としては 25(OH)D の蓄積が中毒を引き起こす重要な要因であると考えられている。

乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D_3 を摂取させた体内動態に関する知見は提出さ

れていない。

２．ヒトにおける知見

25(OH)D_3 の摂取によるヒトへの有害影響の指標（エンドポイント）としては、高カルシウム血症、高カルシウム尿症が適当と判断した。

25(OH)D_3 を 1 日当たり 5～50 μg ヒトに摂取させた知見を確認したところ、高カルシウム血症及び高カルシウム尿症の発現は認められなかったが、血清 25(OH)D_3 又は 1,25$(OH)_2D_3$ 濃度の上昇が認められた。

25(OH)D_3 をヒトに摂取させた知見で提出されたものは、ビタミン D が充足していない者を対象としていること、安全性評価のためには被験者数が少ないこと等に留意する必要があると考えた。

症例報告としては、海外において医薬品として使用された 25(OH)D_3 製剤に起因する高カルシウム血症、ビタミン D 過剰症等が報告されている。

乳児、小児及び妊婦に 25(OH)D_3 を摂取させた知見は提出されていない。

３．毒性

遺伝毒性は認められないと判断した。

反復投与毒性に係る NOAEL をラット 6 か月間反復経口投与試験の最高用量である 120 μg/kg 体重/日と判断した。

生殖毒性については、ラット生殖毒性試験において、いずれの用量でも親動物、生殖能、妊娠及び出産に被験物質投与の影響は認められなかったことから、親動物に対する一般毒性及び生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 40 μg/kg 体重/日と判断した。

発生毒性については、ウサギ発生毒性試験において、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加したことから、母動物に対する一般毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量の 50 μg/kg 体重/日、胎児の発生毒性に係る NOAEL は 5 μg/kg 体重/日と判断した。ウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、作用機序は不明であるものの、母動物では毒性影響が認められなかった用量で認められていることもあり、よりヒトに対する安全性について留意する必要があると考えた。

以上のことから、本ワーキンググループは、25(OH)D_3 の最小の NOAEL は、5 μg/kg 体重/日と判断した。

４．一日摂取量の推計等

一日摂取量の推計等について、１歳未満の乳児については、ヒトにおける知見が提出されていないこと等から検討を行わなかった。

25(OH)D_3 はビタミン D_3 の代謝物である。そこで、ビタミン D_3 の摂取量（日光ばく露により体内で合成されるものを含む。）についても併せて推計を行った。

25(OH)D_3 の現在の摂取量は、1.33 μg/人/日と推計した。

本品目由来の 25(OH)D_3 の摂取量は、通常の食品形態の食品からは 7.39 μg/人/

日、また、カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品からは 300 mg の重量のサプリメントを摂取すると想定し 15 μg/人/日と推計された。

以上を合計し、添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の使用基準が策定された場合の 25(OH)D_3 の摂取量は、23.7 μg/人/日と推計した。

ビタミン D の食事からの摂取量は 11.2 μg/人/日、日光ばく露による体内でのビタミン D_3 の生成は 21.5 μg/人/日であり、これらを合計してビタミン D の現在の摂取量を 32.7 μg/人/日と推計した。

指定等要請者は、血中 25(OH)D_3 濃度が 24 ng/mL 以下のヒトにおける 25(OH)D_3 のビタミン D に対する相対効力は概ね 3 倍、同濃度が 24 ng/mL 以上の場合、その相対効力は 3 倍より大きくなる等と説明しているが、摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえず、ビタミン D_3 の摂取量を 25(OH)D_3 の摂取量に換算することはできないと考えた。

５．まとめ

多量のビタミン D 摂取を続けると、高カルシウム血症、腎障害、軟組織の石灰化障害などが起こることが知られている。そして、25(OH)D の蓄積がビタミン D 中毒を引き起こす重要な要因であるという知見は、留意すべきと考えた。25(OH)D_3 は、ビタミン D_3 から体内で生成される。したがって、25(OH)D_3 を多量に摂取すれば、ビタミン D 過剰症と同様の症状を呈するものと考えられる。現に、医薬品としてではあるが、25(OH)D_3 の使用による高カルシウム血症等のビタミン D 過剰症が海外において報告されている。

一方で、体内動態についてビタミン D_3 と 25(OH)D_3 を比べると、吸収及び分布に差違が認められる。また、摂取したビタミン D_3 が一定の変換効率で血清 25(OH)D_3 濃度を上昇させるとはいえない。

一日摂取量の推計について、ビタミン D_3 摂取量を 25(OH)D_3 摂取量に換算することはできないと考えたが、25(OH)D_3 はビタミン D_3 から体内で生成されるため、25(OH)D_3 の摂取量のみならずビタミン D_3 の摂取量についても考慮する必要があると考えた。

25(OH)D_3 をヒトに摂取させた知見で提出されたものは、ビタミン D が充足していない者を対象としている。仮にビタミン D_3 摂取量を 25(OH)D_3 摂取量に換算することができれば、ビタミン D の欠乏・不足の程度に応じて 25(OH)D_3 の摂取量から当該欠乏・不足分の 25(OH)D_3 相当量を差し引くことにより、25(OH)D_3 の実質的摂取量を求めることができることとなると考えられる。しかし、その換算はできないため、これらの知見において毒性が見られなかった用量と 25(OH)D_3 推定一日摂取量との単純比較はできないと考えた。

使用基準策定後の 25(OH)D_3 の一日摂取量は、23.7 μg/人/日であり、このうち、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は 300 mg の重量のサプリメントを摂取するとの想定の下 15 μg/人/日と推計した。なお、25(OH)D_3 が海外でビタミン D 欠乏症に対して医薬品として使用される場合の用量は概ね 4～

12 μg/人/日程度である。しかしながら、サプリメントであれば、健康になりたい人や健康を維持したい人、また、より良い健康状態を望む人は、より多量に、高頻度に摂取するおそれがあると考えられる。添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」については、その使用基準案のとおり、25(OH)D_3 自体を栄養強化剤としてカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品に使用するものであることを踏まえると、より多量に、高頻度に摂取するおそれは同様にあると考えられる。

本ワーキンググループは、25(OH)D の蓄積が高カルシウム血症、腎障害、軟組織の石灰化障害などビタミン D 中毒の重要な要因であるとの知見にも留意し、より多量に、高頻度に摂取するおそれを回避するには、リスク管理機関において、使用基準（案）を含むリスク管理措置について改めて検討する必要があると考えた。

本ワーキンググループは、ウサギ発生毒性試験の結果は留意する必要があると考えられること、また、25(OH)D_3 が海外では医薬品として用いられており、妊婦に対しては有益性がリスクを上回るときに使用すること等とされていることも踏まえ、リスク管理機関において、妊婦が栄養強化剤として 25(OH)D_3 を摂取することに関するリスク管理措置を検討する必要があると考えた。

以上のとおり、25(OH)D_3 は、現に食事から摂取され、また、ビタミン D_3 から体内で生成されるものであるが、本ワーキンググループは、栄養成分関連添加物としてこれを使用することについては、現時点では懸念があると考えた。

ビタミン D の食事摂取基準で示される耐容上限量は、成人と乳児とではエンドポイントを異にする知見を基にそれぞれ定められている。そうすると、ビタミン D_3 から体内で生成される 25(OH)D_3 については、乳児及び小児といった特定の集団における評価が特に必要と考えられる。しかしながら、25(OH)D_3 を乳児及び小児が摂取した場合の知見は提出されていない。

以上のことから、本ワーキンググループは、乳児及び小児における 25(OH)D_3 の健康に及ぼす影響を評価することはできないと判断した。

表 51　25(OH)D_3 投与のエビデンステーブル（主要評価項目　血清 25(OH)D 濃度）

対象者	研究デザイン	被験物質	投与量 μg/日	投与期間（週）	被験者数	背景食		血清 25(OH)D [48]（ng/mL）		・試験結果 ＊ヒトにおける影響の分類 [33]	科学的水準 [31]	参照文献
						Ca（mg/日）	ビタミン D（μg/日）	ベースライン	投与後			
健康な白人 男性 25 名、女性 31 名 50 歳以上 （平均 57.2±6.3 歳）	無作為化二重盲検プラセボ対照介入試験	プラセボ	0	10	16	970 平均値	6.5 中央値	17.1	16.5	・血清 25(OH)D 濃度が 25(OH)D_3 20 μg/日摂取群で顕著に増加した。 ・血清カルシウム濃度への影響はなかった。（高カルシウム血症の発症はなし。） ・健康への影響はなかった。 ＊（３以上）なし	A	Cashman ら（2012） （参照 56）
		ビタミン D_3	20	10	13	1,114	7.6	19.9	27.6			
		25(OH)D_3	7	10	14	1,008	5.1	17.0	28.3			
			20	10	12	794	4.4	15.3	53.9			
健常な閉経後女性 66 名 50～70 歳 血清 25(OH)D 30 ng/mL 以下	無作為化二重盲検並行群間比較試験	プラセボ	0	16	24	501 平均値	12.1 平均値	22.5	18.8	・ビタミン D_3 及び 25(OH)D_3 投与群において、血清 25(OH)D 濃度が有意に増加した。 ・血清 1α,25(OH)$_2D_3$ 濃度は、ビタミン D_3 群及び 25(OH)D_3 群で投与前に比べ上昇した。 ・血清 PTH 濃度には投与による影響はなかった。 ・健康への影響はなかった。 ＊（３以上）なし	A	伊藤（2016） （非公表）
		ビタミン D_3	10	16	21	521	10.9	22.0	28.7			
		25(OH)D_3	10	16	21	485	13.3	22.1	50.0			
						試験前 3 か月以内のビタミン D サプリメント非摂取						
健常男性 66 名、女性 149 名（日本人） 45～74 歳	無作為化二重盲検並行群間比較試験	プラセボ	0	16	105	518.8 平均値	4.32 平均値	19.5	記載なし	・投与 16 週後の血清 25(OH)D 濃度はプラセボ群と比較して 25(OH)D_3 投与群が有意に増加した。 ・血清 1α,25(OH)$_2D_3$ 濃度は、25(OH)D_3 群で、プラセボ群に比べて有意に高値。 ・高カルシウム血症の発症はなかった。 ・医師により、被験物質摂取による健康への悪影響はなかったと判断された ＊（３以上）なし	B	清水及び伊藤（2017） （非公表）
		25(OH)D_3	10	16	110	521.3	4.27	19.6	記載なし			

[48] 原著において nmol/L とされている場合は、25(OH)D_3 の分子量を 400.64 として ng/mL に換算した。

対象者	研究デザイン	被験物質	投与量 μg/日	投与期間（週）	被験者数	背景食		血清 25(OH)D [48]（ng/mL）		・試験結果 ＊ヒトにおける影響の分類 [33]	科学的水準 [31]	参照文献
						Ca（mg/日）	ビタミン D（μg/日）	ベースライン	投与後			
健常な男女 18 歳以上 平均 36 歳 血清 25(OH)D 20 ng/mL 未満	無作為化比較試験	ビタミン D_3	60	16	16	記載なし	記載なし	16.2	29.6	・ビタミン D_3 投与群よりも 25(OH)D_3 投与群の方が、血清 total 及び free 25(OH)D 濃度増加の程度が有意に高かった。 ・血清 1α,25(OH)$_2D_3$ 濃度は、両群で投与前に比べ、上昇傾向。群間差なし。 ・血清 total 及び free 25(OH)D 濃度増加と血清 PTH 減少に有意な関連性があった。 ・高カルシウム血症、高カルシウム尿症、又は腎結石症の発症はなかった。 ＊（3 以上）なし	A	Shieh ら（2016）（参照 71）
		25(OH) D_3	20	16	19	記載なし	記載なし	17.0	42.4			
						試験中はカルシウム・ビタミン D サプリメントの摂取を制限						
健常な閉経後女性 20 名 50～70 歳 （平均 65±7.2 歳）	無作為化二重盲検	ビタミン D_3	20	15	10	記載なし	記載なし	14.18	30.99	・ビタミン D_3 投与群よりも 25(OH)D_3 投与群の方が血清 25(OH)D 濃度の増加の程度が有意に高かった。 ・血清 1α,25(OH)$_2$D 濃度は、25(OH)D_3 群でビタミン D_3 群に比べて有意に高値。 ・血清カルシウム濃度への影響はなかった。（高カルシウム血症の発症はなし） ・25(OH)D_3 群で収縮期血圧の有意な低下（約 5 mmHg）が認められた。 ・その他の健康への影響の有無についての記載なし。 ＊（3 以上）なし	A	Bischoff-Ferrari ら（2012）、Jetter ら（2014 ）（参照 54、53）
		25(OH) D_3	20	15	10	記載なし	記載なし	12.28	69.47			
						ビタミン D サプリメント（10 μg 超）、カルシウムサプリメント（600 mg 超）の摂取者を除外						
健康な男女 59 名 65 歳以上	無作為化二重盲検並行群間比較試験	ビタミン D_3	20	24	14	985 平均値	3.7 平均値	15.1	28.7	・25(OH)D_3 10 及び 15 μg/日群でビタミン D_3 20 μg/日群より血清 25(OH)D 濃度が高かった。 ・血清 1,25(OH)$_2D_3$ 濃度は、全ての群で増加したが、試験終了時までに有意な群間差はなかった。 ・高カルシウム血症の発症はなかった。 ＊（3 以上）なし	A	Vaes ら（2018）（参照 58）
		25(OH) D_3	5	24	14	1,204	4.2	17.4	20.9			
			10	24	15	1,041	3.3	15.3	35.5			
			15	24	16	1,111	3.5	15.5	44.0			
						スクリーニング訪問前 3 か月のビタミン D サプリメント中止						

対象者	研究デザイン	被験物質	投与量 μg/日	投与期間（週）	被験者数	背景食		血清 25(OH)D [48]（ng/mL）		・試験結果 ＊ヒトにおける影響の分類 [33]	科学的水準 [31]	参照文献
						Ca（mg/日）	ビタミン D（μg/日）	ベースライン	投与後			
骨減少症の閉経後女性 平均 67 歳 ビタミン D 欠乏状態（血清 25(OH)D 37.5±5 nmol/L（15.0±2 ng/mL））	無作為化並行群間比較試験	ビタミン D_3	20	52	10	記載なし	記載なし	16.2	34.5	・ビタミン D_3 投与群よりも 25(OH)D_3 投与群の方が、血清 25(OH)D 濃度増加の程度が有意に高かった。 ・血清カルシウムやリン、PTH などのバイオマーカーに被験物質投与による悪影響はみられなかった。 ＊（3 以上）なし	A	Navarro-Valverde ら（2016）（参照 57）
		25(OH) D_3	20	52	10	記載なし	記載なし	14.9	75.3			
			約 20（266 μg/2 週）	52	10	記載なし	記載なし	15.2	93.3			
			約 40（266 μg/週）	52	10	記載なし	記載なし	15.8	84.3			
健常男性 38 名、健常閉経後女性 53 名 50 歳以上	無作為化二重盲検並行群間比較試験	ビタミン D_3	20	26	22	記載なし	記載なし			・ビタミン D_3 摂取群よりも 25(OH)D_3 摂取群の方が血清 25(OH)D 濃度の増加の程度が高かった。 ・血清 1α,25(OH)$_2$D 濃度は、全群で基準値（39～193 pmol/L）の範囲内。25(OH)D_3 群とビタミン D_3 群とで有意差なし。 ・高カルシウム血症の発症はなかった。 ＊（3 以上）なし	A	Kunz ら（2016）（非公表）
		25(OH) D_3	10	26	22	記載なし	記載なし					
			15	26	23	記載なし	記載なし					
			20	26	24	記載なし	記載なし					
						・試験 2 か月前からビタミン D サプリメント摂取を中止 ・カルシウムサプリメント（500 mg/日超）の摂取者を除外						
健常男性 116 名 20～37 歳 （平均 28±4 歳）	無作為化オープンラベル	ビタミン D_3	25	8	13	記載なし	記載なし	26.8	38.3	・全群において、各被験物質の血清中濃度が用量依存的に増加した。（ビタミン D_3 及び 25(OH)D_3 は、血清中 1,25(OH)$_2$D 濃度を変化させなかった。） ・血清カルシウム濃度への影響はなかった。 ・血清 PTH 濃度は、ビタミン D_3 250、1250 μg/日投与群、25(OH)D_3 50 μg/日投与群で有意に低下した。 ・その他の健康影響に関する記載はなし。 ＊（3 以上）なし	B	Barger-Lux ら（1998）（参照 55）
			250	8	11	記載なし	記載なし		85.4			
			1250	8	14	記載なし	記載なし		284.5			
		25(OH) D_3	10	4	13	記載なし	記載なし		42.9			
			20	4	14	記載なし	記載なし		57.3			
			50	4	14	記載なし	記載なし		110.0			
						・牛乳 0.47 L/日超の摂取者を除外 ・試験 1 週間前からビタミンサプリメント摂取を中止						

表 52　25(OH)D_3 投与のエビデンステーブル（主要評価項目　骨密度、構造）

対象者	研究デザイン	被験物質/投与量		投与期間	被験者数	背景食	血清 25(OH)D [49]（ng/mL）		・試験結果 ○評価	科学的水準 [31]	参照文献
健常男性 122 名（平均 75.9 歳）、女性 316 名（平均 73.7 歳）	無作為化二重盲検プラセボ対照介入試験	プラセボ	0	4 年	129	試験前の食事からのカルシウム摂取量中央値 546 mg/日	25.0	記載なし	・25(OH)D_3 投与群の血清 25(OH)D 濃度は、60.5 nmol/L（24.2 ng/mL）から投与 1 年後に 118.8 nmol/L（47.6 ng/mL）に増加した。 ・4 年間の試験中に血清 25(OH)D 濃度が 250 nmol/L（100.2 ng/mL）を超えた被験者はなかった。 ・高カルシウム血症、高カルシウム尿症の発症はなかった。 ＊（3 以上）なし	A	Peacock ら（2000）（参照 72）
		25(OH)D_3	15	4 年	124		24.2	47.6			

[49] 原著において nmol/L とされている場合は、25(OH)D_3 の分子量を 400.64 として ng/mL に換算した。

＜別紙：略称＞

略称	名称等
ビタミン D	カルシフェロール
ビタミン D_2	エルゴカルシフェロール
ビタミン D_3	コレカルシフェロール
25(OH)D	25-ヒドロキシカルシフェロール
25(OH)D_2	25-ヒドロキシエルゴカルシフェロール
25(OH)D_3	25-ヒドロキシコレカルシフェロール（カルシフェジオール）
24,25$(OH)_2$D	24,25-ジヒドロキシカルシフェロール
24,25$(OH)_2D_3$	24,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール
1,25$(OH)_2$D	1,25-ジヒドロキシカルシフェロール
1α,25$(OH)_2$D	1α,25-ジヒドロキシカルシフェロール
1,25$(OH)_2D_3$	1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール
1α,25$(OH)_2D_3$	1α,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール（カルシトリオール）
1,24,25$(OH)_3$D	1,24,25-トリヒドロキシカルシフェロール
7-DHC	7-デヒドロコレステロール
BDHQ	brief-type self-administered diet history questionnaire：簡易型自記式食事歴法質問票
BMI	Body Mass Index
CDER	Center for Drug Evaluation and Research：（米国 FDA）医薬品評価研究センター
CKD	chronic kidney disease：慢性腎臓病
Cr	creatinine：クレアチニン
DBP	vitamin D binding protein：ビタミン D 結合タンパク質
DHQ	Diet History Questionnaire：自記式食事歴法質問票
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FEEDAP	Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed：動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル
FGF	fibroblast growth factor：線維芽細胞増殖因子
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般に安全とみなされる
GSFA	General Standard for Food Additives：コーデックス一般規格
IOM	Institute of Medicine：米国医学研究所
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NHMRC	[Australian] National Health and Medical Research Council：オーストラリア国立保健医療研究評議会
SCF	Scientific Committee on Food：欧州食品科学委員会

略称	名称等
SEFV-H	スペインの医薬品安全性監視システム
SHPT	secondary hyperparathyroidism：二次性副甲状腺機能亢進症
TAR	総投与（処理）放射能
Tmax	最高血中濃度到達時間
UF	Uncertainty Factor：不確実係数
UK EVM	United Kingdom Expert Group on Vitamins and Minerals：英国ビタミン･ミネラル専門家委員会
VDR	Vitamin D receptor：ビタミン D 受容体
VDRE	vitamin D-responsive elements：ビタミン D 応答配列

＜参照＞

[1] DSM 株式会社：25-ヒドロキシコレカルシフェロール概要書，2019 年 2 月 15 日
[2] 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）第 3 条第 1 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
[3] Calcifediol. the United States Pharmacopeial Convention: The United States Pharmacopeia 41, Official Monographs, 2018; 616
[4] Calcifediol. U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information: PubChem https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6441383（アクセス日：2018/7）
[5] Calcifediol. Council of Europe: European Pharmacopoeia 9.0 Volume I, 2017; 1901-2
[6] 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] 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)D_3 の安定性試験報告書，2016（非公表）
[8] 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] 日本ビタミン学会：ビタミン D．ビタミン学，1980；99-109
[10] 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] 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；460-1，609
[12] 食事による栄養摂取量の一部を改正する件（令和 2 年厚生労働省告示第 10 号），官報（号外第 11 号），令和 2 年 1 月 21 日
[13] Codex Alimentarius: GSFA Online, Food Additive Index, Updated up to the 40th Session of the Codex Alimentarius Commission, 2017 http://www.fao.org/gsfaonline/additives/index.html（アクセス日：2018/1）
[14] Codex Alimentarius: GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES (CODEX STAN 192-1995) (Revision 2017), 2017; 1-9
[15] Food and Drug Administration: Food Additive Status List, 2018 https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/foodadditivesingredients/ucm091048.htm（アクセス日：2018/2）
[16] Electronic Code of Federal Regulations, Title 21, §184.1950. Vitamin D., § 172.379. Vitamin D 2., §172.380. Vitamin D 3. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm（アクセス日：2018/1）
[17] 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
[18] Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 8 Food additive names and code numbers (for statement of ingredients). As at 13 April 2017
[19] Australia New Zealand Food Standards Code, Schedule 17 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017
[20] Australia New Zealand Food Standards Code, Standard 1.3.2 Vitamins and minerals. As at 13 April 2017
[21] RAYALDEE PRESCRIBING INFORMATION, OPKO Ireland Global Holdings

Ltd 2016.

[22] FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) SUMMARY REVIEW (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208010Orig1_toc.cfm

[23] Health Canada, PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION: RAYALDEE, 2018 https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do;jsessionid=15155B6D4E49A07BEE45532BCADE2096

[24] 技術データシート（DSM 社邦訳） Hidroferol 0.266 mg Cápsulas Blandas, Ficha Técnica, 2015

[25] 技術データシート（DSM 社邦訳） Hidroferol 0.1 mg/ml goats orales en solución, Ficha Técnica, 2015

[26] ベルギー：Dédrogyl 0.15 mg/ml 経口液剤 製品特性の要約

[27] 厚生労働省：食品健康影響評価に係る補足資料の提出について，薬生食基発 0309 第１号令和２年３月９日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知

[28] 厚生労働省：食品健康影響評価に係る補足資料の提出について，薬生食基発 0331 第４号令和３年３月 31 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知

[29] 厚生労働省：食品健康影響評価に係る補足資料の提出について，薬生食基発 1102 第１号令和３年 11 月２日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知

[30] 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): 12560-4

[31] 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

[32] Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, Australian Government: Animal feed products. https://apvma.gov.au/node/10631（アクセス日：2018/2）

[33] 「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，2019

[34] DSM 社: 25(OH)D_3 安全性評価結果検索結果（JECFA），2018 http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx（アクセス日：2018/2）

[35] DSM 社: ビタミン D_2，ビタミン D_3，安全性評価結果検索結果（JECFA），2018 http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/search.aspx（アクセス日：2018/2）

[36] 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, 424-55, 539-48

[37] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allerggens (NDA); Safety of calcidiol monohydrate produced by chemical synthesis as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. EFSA Journal, 2021; 19(7); 6660. 1-30

[38] 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

[39] 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

[40] Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, 2003; 1-26, 27-32, 136-44, 335-42

[41] DSM 社: 25(OH)D_3 安全性評価結果検索結果（FSANZ），2018 http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/pages/completedapplication5509.aspx（アクセス日：2018/1）

[42] VITAMIN D, Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC): Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes, 2005: 127-38

[43] FDA CDER (CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH) APPROVAL LETTER (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016

[44] 食品安全委員会：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

[45] 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-hydroxylcholecalciferol/25-hydroxy-pre-cholecalciferol, as feed additive in accordance with Council Directive 70/524/EEC. The EFSA Journal, 2005; 224; 1-35

[46] 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

[47] 厚生労働省：「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日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課事務連絡

[48] 厚生労働省，食品健康影響評価に係る補足資料について，薬生食基発 0528 第 1 号令和元年 5 月 28 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知

[49] Haddad JG Jr., Rojanasathit S: Acute administration of 25-Hydroxycholecalciferol in man. JCE & M, 1976; 42(2): 284-90

[50] 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: 241-3

[51] 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

[52] 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

[53] Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, Henschkowski J and Bischoff-Ferrari HA: Pharmacokinetics of oral vitamin D_3 and calcifediol. Bone 2014; 59: 14-9

[54] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC,

Edel JO, Stähelin HB, Wolfram S, Jetter A, Schwager J, Henschkowski J, Eckardstein AV, and Egli1 A: Oral Supplementation With 25(OH) D_3 Versus Vitamin D_3: Effects on 25(OH)D Levels, Lower, Extremity Function, Blood Pressure, and Markers of Innate Immunity. Journal of Bone and Mineral Research, 2012; 27(1): 160-9

[55] Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC and Holick MF: Vitamin D and its Major Metabolites: Serum Levels after Graded Oral Dosing in Healthy Men, Osteoporosis Int, 1998; 8: 222-30

[56] Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M and Hill TR: Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D_3 and vitamin D_3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. Am J Clin Nutr, 2012; 95: 1350-6

[57] Navarro-Valverde C, Sosa-Henríquez M, Alhambra-Expósito MR and Quesada-Gómez JM,: Vitamin D_3 and calcidiol are not equipotent, J Steroid Biochem Mol Biol (in press), 2016; 164, 205-8

[58] 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, 2018; 37, 808-14

[59]J.M. Quesada-Gomez, R. Bouillon: Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation?. Osteoporosis International, 2018; 29: 1697-711

[60] 一般社団法人日本内分泌学会・一般社団法人日本骨代謝学会：ビタミン D 不足・欠乏の判定指針，日本内分泌学会雑誌，2017；93(suppl)

[61]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

[62] FDA CDER: CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016

[63] FDA CDER: MEDICAL REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016

[64] Barros K, Rodriguez N, Fuster D, Rodas L, Esforzado N, Mazza A, Rubello D, Campos F, Tapias A, Torregrosa JV: Comparison of two different vitamin D supplementation regimens with oral calcifediol in kidney transplant patients. J Nephrol, 2016; 29: 703-9

[65] 川西徹，穐山浩，河村葉子，佐藤恭子：食品添加物公定書解説書第 9 版，廣川書店，2019

[66] 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

[67] Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Suhubert KE et al.: Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. Am J Clin Nutr., 2011; 94; 95-103

[68] Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM and Jorde R: Vitamin D_3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D_3. European Journal of Endocrinology, 2015; 172; 235-41.

[69] Jones G: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr., 2008; 83(suppl); 582S-6S

[70] EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products):

COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VITAMIN D, SUMMARY REPORT. 1998

[71] 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

[72] Peacock M, Liu G, Carey M, Mcclintock R, Ambrosius W, Hui S and Johnston CC: Effect of Calcium or 25OH Vitamin D_3 Dietary Supplementation on Bone Loss at the Hip in Men andWomen over the Age of 60. J Clin Endocrinol Metab, 2000; 85: 3011-9

[73] 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

[74] 榊利之：ビタミン D 代謝酵素の構造と機能に関する研究．ビタミン，93，469-77，2019

[75] 日本ビタミン学会：ビタミン・バイオファクター総合事典，朝倉書店，2021

[76] Jones G, David E. Kaufmann M: 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CY P24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. Arch Biochem Biophys, 2012; 523: 9-18

[77] Wang Z, Wong T, Hashizume T, Dickmann LZ, Scian M, Koszewski NJ, Goff JP, Horst RL, Chaudhry AS, Schuetz EG et al.: Human UGT1A4 and UGT1A3 conjugate 25-hydroxyvitamin D_3: metabolite structure, kinetics, inducibility, and interindividual variability. Endocrinology, 2014; 155: 2052–63

[78] Timothy Wong, Zhican Wang, Brian D. Chapron, Mizuki Suzuki, Katrina G. Claw, Chunying Gao et al.: Polymorphic Human Sulfotransferase 2A1 Mediates the Formation of 25-Hydroxyvitamin D_3-3-O-Sulfate, a Major Circulating Vitamin D Metabolite in Humans. Drug Metabolism and Disposition, 2018; 46(4): 367-79

[79] FDA CDER: PHARMACOLOGY REVIEW(S) (APPLICATION NUMBER: 208010Orig1s000), 2016

[80] SARA B. ARNAUD, RALPH S. GOLDSMITH, PHILLIP W. LAMBERT, VAY L. W. GO: 25-Hydroxyvitamin D_3: Evidence of an Enterohepatic Circulation in Man. THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE, 1975; 149: 570-2

[81] 日本ビタミン学会：ビタミン総合事典，朝倉書店，2011

[82] 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

[83] Munetsuna E, Kawanami R, Nishikawa M, Ikeda S, Nakabayashi S, Yasuda K et al.: Anti-proliferative activity of 25-hydroxyvitamin D_3 in human prostate cells. Mol Cell Endocrinol, 2014; 382: 960-70

[84] 厚生労働省：食品健康影響評価に係る補足資料の提出について，薬生食基発 0630 第３号令和２年６月 30 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課長通知

[85] NIH (National Institutes of Health) Office of Dietary Supplements: Vitamin D Fact Sheet for Health Professionals https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/（アクセス日：2020/08/20）

[86] 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

[87] 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_3 活性化酵素への影響．てんかん研究，1993；11：271-4

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

[89] Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr, 1999; 69: 842-56

[90] Hidroferol® (calcifediol) casos de hipercalcemia e hipervitaminosis D. Butll Farmacovigilancia Catalunya, 2011; 9: 17

[91] N. García Doladé, G. Cereza García, M. Madurga Sanz, D. Montero Corominas: Risk of hypercalcemia and hipervitaminosis D induced by calcifediol. Review of cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System, Med. Clin. (Barc.), 2013; 141: 88-9

[92] A. Herrera Martínez, M. Viñals Torràs, M.C. Muñoz Jiménez, A.P. Arenas de Larriva, M.J. Molina Puerta, G. Manzano García et al.: Calañas-Continente, Encefalopatía metabñlica secundaria a intoxicaciñn por vitamina D. Nutr Hosp, 2015; 31; 1449-51

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

[94] Berlin T, Emtestam L and Björkhem I: Studies on the relationship between vitamin D_3 status and urinary excretion of calcium in healthy subjects: Effects of increased levels of 25- hydroxyvitamin D_3. Scand J Clin Lab Invest, 1986; 46: 723-9

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

[96] Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD: Efficacy and safety of vitamin D_3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am J Clin Nutr, 2001; 73: 288-94

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

[98] Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, Khaw KT, Camargo CA Jr, Scragg R: Monthly high-dose vitamin D_3 supplementation and self-reported adverse events in a 4-year randomized controlled trial. Clin Nutr, 2019; 38: 1581-7

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

[100] Vieth R, Pinto TR, Reen BS, Wong MM: Vitamin D poisoning by table sugar. Lancet, 2002; 359: 672

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

[102] Battista C, Viti R, Minisola S, Chiodini I, Frusciante V, Scillitani A, Carnevale V: Over-supplementation of vitamin D in two patients with primary

hyperparathyroidism. Hormones, 2013; 12: 598-601

[103] Kimball S, Vieth R: Self-prescribed high-dose vitamin D_3: effects on biochemical parameters in two men. Ann Clin Biochem, 2008: 45: 106-10

[104] van Amerongen BM, Feron F: Effect of High-Dose Vitamin D_3 Intake on Ambulation, Muscular Pain and Bone Mineral Density in a Woman with Multiple Sclerosis: A 10-Year Longitudinal Case Report. Int. J. Mol. Sci, 2012; 13: 13461-83

[105] 文部科学省：日本食品標準成分表 2015 年版（七訂），卵類、乳類 http://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/1365297.htm

[106] Schmid A, Walther B: Natural vitamin D content in animal products. American Society for Nutrition. Adv. Nutr., 2013; 4: 453-62

[107] Dunlop E, Cunningham J, Sherriff JL, Lucas RM, Greenfield H, Arcot J, Strobel N and Black LJ: Vitamin D_3 and 25-Hydroxyvitamin D_3 content of retail white fish and eggs in Australia. Nutrients, 2017; 9: 647 [15pp]

[108] 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，他：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

[109] Keiko Asakura, Norihito Etoh, Haruhiko Imamura, Takehiro Michikawa, Takahiro Nakamura, Yuki Takeda et al.: Vitamin D Status in Japanese Adults: Relationship of Serum 25-Hydroxyvitamin D with Simultaneously Measured Dietary Vitamin D Intake and Ultraviolet Ray Exposure. Nutrients, 2020; 12(3): 743

[110] 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

[111] 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 https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html （アクセス日：2018/2）

[112] 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告，2020

[113] ビタミン D 配合サプリメント製品例（要請者作成資料）

[114] 食品安全委員会：いわゆる「健康食品」に関する報告書，2015

[115] 消費者庁：「栄養機能食品等の摂取状況等に関する調査事業報告書（未成年者におけるビタミン D を含む加工食品の摂取状況等）」，2021