

25(OH)D₃を被験物質とする試験成績

前書き

評価書本文、エビデンステーブルの作成に先立ち、以下の試験成績の評価をお願いします。
(各試験の詳細は 4 ページ目以降)

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ます。また、ビタミン D 摂取量の増加に伴い、血清 25(OH)D 濃度は上昇しますが、有害影響の閾値は明らかではありません。

第 10 回栄養成分関連添加物ワーキンググループにおいて、25(OH)D₃の摂取によるヒトへの有害影響の評価の指標（エンドポイント）としてビタミン D の過剰摂取で生じる可能性がある有害影響の指標を同様の指標として捉え、

- ・高カルシウム血症（血中カルシウム濃度）
 - ・高カルシウム尿症（尿中カルシウム濃度）
- に着目し、知見を確認することとされました。また、
- ・血清 25(OH)D 濃度、1 α , 25(OH)₂D₃ 濃度
 - ・血清 PTH 濃度（特に、ビタミン D 充足状態を示す指標として）
- についての検討も重要とされました。

25(OH)D₃を被験物質とする知見について、有害影響と判断される影響が認められるかなど、下記【共通確認事項】について、御検討をお願いします。

番号	著者（出版年） 【文献番号】	試験方法	試験対象	被験物質 摂取量 ①ビタミン D ②25(OH)D ③プラセボ	摂取期間 (週)
①	Cashman ら (2012) 【54】	RCT	健康な成人男女	①20 ②7、20 ③0	10 週
②	伊藤ら (2016) 【43】	RCT	健康な閉経後女性	①10 ②10 ③0	16 週
③	清水及び清水 (2017) 【44】	RCT	健康な成人男女	①× ②10 ③0	16 週
④	Shieh ら (2017) 【51】	RCT	健康なヒト（18 歳以上）	①60 ②20 ③×	16 週
⑤	Bischoff-Ferrari ら (2012) 【55】	RCT	健康な閉経後女性	①20 ②20 ③×	4 か月
⑥	Navarro-Valverde ら (2016) 【53】	RCT	健康な閉経後の骨粗鬆症の女性	①20 ②20、40 ③×	12 か月
⑦	Barger-Lux ら (1998) 【52】	介入試験	健康な成人男性	①25、250、1250 ②10、20、50 ③×	①8 週 ②4 週
⑧	Peacock ら (2000) 【56】	RCT	健康な男女	①× ②15 ③0	4 年
⑨	Royaldee	RCT	慢性腎臓病（ステージ	①×	26 週

	第Ⅲ相試験【追 1-a-④、 1-a-⑥】		3 又は 4) 二次性副甲 状腺機能亢進症	②30 (→状態により、 途中で 60 に増量) ③×	
⑩	DSM 社内資料 (2016) 【追 3-d】	RCT	健康な男性、閉経後女 性	①20 ②10、15、20 ③×	6 か月
⑪	Barros ら (2016) 【追 2- b】	比較 試験	腎臓移植を受けたヒ ト	①× ②266 μ g/2 週、 266 μ g/月 ③×	6 か月

- 1 RCT: 無作為割付比較介入試験
- 2 本資料において、基本的に、平均±SD
- 3

【共通確認事項】

1) ヒトにおける影響の 3 以上の変化と考えられる影響はあるか。

例：血清カルシウム濃度の上昇（影響 3）

腎機能の低下（影響 4）

栄養指針 第 2 章各論／第 2 安全性に係る知見／2 ヒトにおける知見

(1) ヒトにおける影響の 1～7 の分類

ヒトへの有害影響につながる一連の事象の中で、栄養成分関連添加物の摂取が引き起こす測定可能な変化は、機能的に重要ではない生化学的影響から臓器機能の不可逆的な障害まで幅広いことから、ヒトにおける影響を次の 7 つに分類し、当該栄養成分関連添加物による影響がどれに該当するかを判断する。

- 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变化
- 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变化
- 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变化
- 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

その結果、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变化）以上の変化を ULadd 等設定のための有害影響とする。なお、十分な情報がある場合は、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变化）を ULadd 等設定のための有害影響とできる。

2) 研究の質はどう考えればよいか。

例：A

C（・・・に問題があり、研究の質が一定レベルといえない）

栄養指針 第 2 章各論／第 2 安全性に係る知見／2 ヒトにおける知見

(2) エビデンステーブルの作成等（A～C の分類）

(略) エビデンステーブルに含める知見については、研究デザインと研究の質の程度に基づき、以下の A～C に分類する(脚注 11)。

なお、メタアナリシス及び症例報告に関しては、エビデンステーブル作成の対象には含めず、それぞれ別に取りまとめる。

- 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(例：無作為割付比較介入試験(RCT：Randomized Controlled Trial)、二重盲検法等により実施された研究)
- 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(例：コホート研究、症例対照研究)
- C A 又は B に該当しない研究

(脚注 11) A～C の分類は、次のような点を考慮して行う。

- ・集団や研究対象、設定、摂取、比較群が明確に記述されているか。
- ・研究の規模は適切か。
- ・結果が適切に測定されているか。
- ・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。
- ・脱落者に関する記述が明確になされているか。
- ・摂取量の評価が適切に行われているか。

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

例：最高用量まで毒性所見が認められないため、最高用量を NOAEL とする

・・・群で・・・が認められたため、・・・を NOAEL と判断する

単一の用量群で実施された試験のため、NOAEL を得ることができない

・・・が不明なため、NOAEL を判断できない

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

傍聴者用資料の注意点：

著作権の関係で論文から引用したグラフ等は傍聴者用資料から削除しています。

①介入試験（Cashman ら（2012））

1 ① 介入試験（Cashman ら（2012））（参照 i）【54】

2 【試験条件】

目的	冬季の血清 25(OH)D 濃度の上昇作用について、25(OH)D ₃ は同量のビタミン D ₃ の 5 倍以上の活性を有するかどうかの検討			
試験方法	無作為割付け並行群間比較試験			
試験場所	アイルランド、コーク地方（北緯 51 度）			
対象者	健康な白人男女（男 25 名、女 31 名、50 歳以上、平均 57.2±6.3 歳、BMI 28.3±4.8 kg/m²） 【被験者選択時に除外】太陽光照射による皮膚でのビタミン D₃ の生合成が多く見込まれる地域で冬期休暇を取得予定の者、日焼け施設利用者、体調不良がひどい者、高カルシウム血症の者、小腸吸収不良症候群の者、極端なアルコール摂取者及びビタミン D の代謝に干渉する薬剤使用者 【解析対象から除外】コンプライアンス不良（被験物質摂取率 80%未満）の者 1 名（25(OH)D₃ 20 µg 群）			
群設定	二重盲検			
	番号	被験物質	用量 (µg/日)	人数
				食事由来ビタミン D (µg/日) 中央値 (四分位範囲)
	1	プラセボ	0 (対照群)	男 6 名、女 10 名
	2	ビタミン D ₃	20	男 5 名、女 8 名
	3	25(OH)D ₃	7	男 7 名、女 7 名
	4		20	男 7 名、女 5 名
	試験 8 週間前からビタミン D サプリメント摂取を中止			
試験期間	1 月～4 月の間でそれぞれ 10 週間			
摂取方法	カプセルで経口摂取			

3 【試験結果等】

4 ・血清 25(OH)D₃ 濃度

5 ビタミン D₃ 群及び 25(OH)D₃ 群で、プラセボ群に比べ上昇。

6 25(OH)D₃ 20 µg 群で、ビタミン D₃ 群及び 25(OH)D₃ 7 µg 群に比べ上昇。

7 ・血清カルシウム濃度

8 全群で有意な変化なし。高カルシウム血症（血清 Ca 濃度>2.6 mmol/L）の報告なし。

9 ・血清 intact PTH 濃度

10 25(OH)D₃ 群で、プラセボ群及びビタミン D₃ 群と比べ低下。

11 【共通確認事項】

12 1) ヒトにおける影響の 3 以上の変化と考えられる影響はあるか。

13 2) 研究の質はどう考えればよいか。

14 3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

①介入試験（Cashman ら（2012））

	上西専門委員	柴田専門委員	祖父江専門委員	林専門参考人	脇専門参考人
1) 3 以上の変化	なし 尿中 Ca 排泄量未記載	なし	なし	なし ただし腎機能未検	なし
2) 研究の質	A	A	A	A	A。ただし症例数は少なく、評価項目も乏しく有害事象は自覚症状によってのみ評価されている
3) NOAEL 等	20 μ g / 日で有害事象なし	NOAEL は 20 μ g / 日以上	NOAEL 20 μ g / 日	用量 7,20 μ g / 日ともに毒性所見なし	20 μ g / 日

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

林専門参考人：

10 週以降さらに 25(OH)D が上昇する可能性はないか。対象が白人。

上西専門委員：

白人、高緯度、冬季の試験

柴田専門委員：

尿中のカルシウム排泄量の記述なし。

脇専門参考人：

北欧の限定的な地域での研究であること。安全性評価のためには症例数や評価項目が乏しく、試験期間も短い。

①介入試験（Cashman ら（2012））

1

2 （論文中 TABLE 2 を引用）

3

② 介入試験（社内資料（伊藤ら（2016）））

1 ② 介入試験（社内資料（伊藤ら（2016）））（参照 ii）【43】

2 【試験条件】

目的	血清 25(OH)D 濃度に与える影響についての検討			
試験方法	無作為割付け並行群間比較試験			
試験場所	日本、東京			
対象者	健康な閉経後の日本人女性（66 名、50～69 歳） 【被験者選択時の条件】血清 25(OH)D₃ 濃度 30 ng/mL 以下（プラセボ投与群（22.5±4.5 ng/mL）、ビタミン D₃ 投与群（22.0±5.6 ng/mL）、25(OH)D₃ 投与群（22.1±6.1 ng/mL）、BMI：18.5～24.9 kg/m²（プラセボ投与群（20.7±1.7 kg/m²）、ビタミン D₃ 投与群（21.0±1.9 kg/m²）、25(OH)D₃ 投与群（20.7±2.1 kg/m²）の範囲である者 【被験者選択時に除外】過度の日光ばく露予定者、血清カルシウム濃度が 10.2 mg/dL 以上の者、ビタミン D サプリメント使用者（過去 3 か月以内）、600 mg/日以上のカルシウムサプリメント使用者（過去 3 か月以内）、腸管吸収障害を持つ者、高カルシウム血症リスク保因者、腎臓障害（腎臓結石、腎不全（クレアチニンクリアランス 30 mL/分以下））を持つ者、脂肪吸収・骨代謝に影響を及ぼす薬物の使用者、無脂肪食の摂食者等 25 項目の要因者 【解析対象から除外】試験実施後に試験計画に合致しないと判断した者			
群設定	二重盲検			
	番号	被験物質	用量（μg/日）	人数等 食事由来ビタミン D（μg/日） ①試験開始前 ②試験終了時
	1	プラセボ	0（対照群）	24 名、 57.5±5.2 歳 ①12.1±9.1 ②10.4±5.5
	2	ビタミン D ₃	10	21 名、 56.1±4.8 歳 ①10.9±7.1 ②10.6±5.9
	3	25(OH)D ₃	10	21 名、 56.2±5.2 歳 ①13.3±12.1 ②11.1±10.4
試験期間	12 月～3 月の間で、112 日間			
摂取方法	毎朝食後に製剤を経口摂取			

3
4 【試験結果等】

5 ・血清 25(OH)D 濃度

6 プラセボ群で投与前に比べ低下。ビタミン D₃ 群及び 25(OH)D₃ 群で投与前に比べ上昇。

7 ・血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度

8 ビタミン D₃ 群及び 25(OH)D₃ 群で投与前に比べ上昇。

9 ・血清カルシウム濃度

10 全群で投与前に比べ上昇。基準値（10.2 mg/dL）を超えた被験者はプラセボ群 1 例（10.0
11 mg/dL→10.5 mg/dL）のみ

12 ・血清 PTH 濃度

13 全群で有意な変動なし。

② 介入試験（社内資料（伊藤ら（2016）））

1

【共通確認事項】

- 1) ヒトにおける影響の3以上の変化と考えられる影響はあるか。
- 2) 研究の質はどう考えればよいか。
- 3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

2

	上西専門委員	柴田専門委員	祖父江専門委員	林専門参考人	脇専門参考人
1) 3 以上の変化	なし。 尿中 Ca 排泄量未記載	なし	なし	なし ただし腎機能未検	なし
2) 研究の質	A	A	A	A	A。 (※1)
3) NOAEL 等	10 μg/日で有害事象なし	NOAEL は 10 μg/日以上	できない	単一用量 10 μg/日で毒性所見なし	10 μg/日。 (※)

(※1) ただし査読を受けていない。検査項目の詳細の記述なく内容が不明。プラセボ群が設定されているのに、群間内での前後の比較のみで、プラセボ群と 25(OH)D₃ 群の比較は行われていない

(※2) しかし、ほぼ自覚症状においてしか評価されていない、拡張期血圧は3群ともに投与後は有意に上昇し、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与とは無関係と推察されるが、群間比較もせず、考察もされていない。論文中(p5)に「拡張期血圧は3群とも有意な変動は認められなかった」とあるが、「収縮期血圧」の誤りだと思われる。

10

11 事務局より：

12 指定等要請者に確認したところ、正しくは御指摘のとおり「収縮期血圧は3群とも有意な変動は認められなかった」とのことです。

14

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

15 林専門参考人：

16 25(OH)D 群で血中 1,25(OH)₂D が上昇したことは、活性型 D 製剤による副作用(腎障害：腎臓内科医にとっては有名だが、処方医が血清 Ca、P、Cr をモニタリングしながら投与すればよいので、禁止などはガイドラインには載っていない)を連想させる。

19

20 上西専門委員：

21 25(OH)D₃ 群で 1α,25(OH)₂D₃ が上昇している点が、注意が必要。

22

23 柴田専門委員：

24 尿中へのカルシウム排泄量の記述なし

25

26 脇専門参考人

27 血清 25(OH)D₃ 濃度 30 ng/mL 以下と低い女性対象者に限った研究。また有害事象評価のためには検査項目が乏しい。(投与後の血圧すら記載されていません)

28

② 介入試験（社内資料（伊藤ら（2016）））

1 （文献中図 1、表 2、3 を引用）

2

③ 介入試験（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

③ 介入試験（社内資料（清水及び伊藤（2017）））（参照 iii）【44】

【試験条件】

目的	血清 25(OH)D 濃度に与える影響についての検討。				
試験方法	無作為割付け並行群間比較試験				
試験場所	日本、東京及び横浜				
対象者	健康な日本人男女（男女 215 名、45～74 歳） 【被験者選択時の条件】血清 25(OH)D₃ 濃度 30 ng/mL（75 nmol/L）以下（プラセボ投与群（19.5±5.2 ng/mL）、25(OH)D₃投与群（19.6±5.5 ng/mL））、BMI：18.5～24.9 kg/m²（プラセボ投与群（21.2±1.6 kg/m²）、25(OH)D₃投与群（21.3±1.6 kg/m²）） 【被験者選択時に除外】、過度の日光ばく露予定者、ビタミン D サプリメント使用者（3 か月以内）、600 mg/日以上のカルシウムサプリメント使用者（3 か月以内）、腸管吸収障害を持つ者、高カルシウム血症リスク保因者、腎臓障害（腎臓結石、腎不全（クレアチニンクリアランス 30 mL/分以下））を持つ者、脂肪吸収・骨代謝に影響を及ぼす薬物の使用者、無脂肪食の摂食者等 25 項目の要因者 【解析対象から除外】試験実施後に試験計画に合致しないと判断した者				
群設定	二重盲検				
	番号	被験物質	用量 (μg/日)	人数等	食事由来ビタミン D (μg/日) ①試験開始前 ②試験終了時
	1	プラセボ	0 (対照群)	男 25 名、女 80 名、 52.6±6.7 歳	①4.32±3.21 ②4.02±3.42
	2	25(OH)D ₃	10	男 41 名、女 69 名、 52.8±6.2 歳	①4.27±2.79 ②4.16±2.59
試験期間	1 月～5 月の間で、112 日間				
摂取方法	毎朝食後に製剤を経口摂取				

【試験結果等】

- ・血清 25(OH)D 濃度
25(OH)D₃ 群で、プラセボ群に比べ上昇。
- ・血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度
25(OH)D₃ 群で、プラセボ群に比べ上昇。
- ・血清カルシウム濃度
両群で、投与前に比べ低下。高カルシウム血症の発症はなし。
- ・血清 intact PTH 濃度
25(OH)D₃ 群で、プラセボ群に比べ低値。
- ・尿中カルシウム/クレアチニン比
両群で有意な変動なし。
- ・有害事象報告
プラセボ群で 74 例 339 件、25(OH)D₃ 群で 73 例 256 件。感冒、腹痛などの症状で、いずれも軽度であり、試験期間中に症状が消失。試験責任医師は試験食品との関連性を否定した。発現率は群間で差を認めなかった。

③ 介入試験（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

1

【共通確認事項】

- 1) ヒトにおける影響の3以上の変化と考えられる影響はあるか。
- 2) 研究の質はどう考えればよいか。
- 3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

2

	上西専門委員	柴田専門委員	祖父江専門委員	林専門参考人	脇専門参考人
1) 3 以上の変化	なし	なし	なし	なし ただし腎機能 言及なし	なし
2) 研究の質	A	A	A	A	A。ただし査読を受けていない。検査項目の詳細の記述なく内容が不明。
3) NOAEL 等	10 μ g / 日で有害事象なし	10 μ g / 日以上	できない	単一用量 10 μ g / 日で毒性所見なし	10 μ g / 日。しかし、ほぼ自覚症状においてしか評価されていない。血圧の結果記述がない。

3

4

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

林専門参考人：

25(OH)D 群で血中 1,25(OH)₂D が上昇したことは、活性型 D 製剤による副作用(腎障害：腎臓内科医にとっては有名だが、処方医が血清 Ca、P、Cr をモニタリングしながら投与すればよいので、禁止などはガイドラインには載っていない)を連想させる。

9

上西専門委員：

25(OH)D₃ 群で 1 α ,25(OH)₂D₃ が上昇している点が、注意が必要。

12

脇専門参考人：

②の試験よりは多様な対象者だが、やはり血清 25(OH)D₃ 濃度 30 ng/mL 以下と低いものに限ったデータである。また安全性評価は血清カルシウム値と尿カルシウム濃度のみで行われ、検査項目が乏しい。(血圧すら経過が記載されていません)

17

③ 介入試験（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

1 （文献中 Figure2、Table 3 を引用）

2

④ 介入試験 (Shieh ら (2017))

④ 介入試験 (Shieh ら (2017)) (参照 iv) 【51】

【試験条件】

目的	血清総 25(OH)D 濃度 (結合型及び遊離型の合計) 及び遊離型 25(OH)D 濃度に与える影響についての検討。また、PTH の変動は総 25(OH)D 濃度又は遊離型 25(OH)D 濃度のいずれとより相関しているかの検討。		
試験方法	無作為割付け並行群間比較試験		
試験場所	アメリカ、カルフォルニア (北緯 34 度)		
対象者	カリフォルニア大学の学生、職員及び患者 (合計 35 名、18 歳以上) 【被験者選択時の条件】 血清 25(OH)D ₃ 濃度 20 ng/mL 未満の者 (ビタミン D ₃ 投与群 : 16.2 ± 3.7 ng/mL、25(OH)D ₃ 投与群 : 17.0 ± 2.5 ng/mL) 【被験者選択時に除外】 高カルシウム血症、高カルシウム尿症、腎石症、小腸吸収障害又はビタミン D 代謝不全の既往がある者		
群設定	盲検		
	番号	被験物質	用量 (μ g/日)
	1	ビタミン D ₃	60 (対照群)
	2	25(OH)D ₃	20
人数等			
16 名 (White 2 名、African American 6 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 2 名) 36.9 ± 12.7 歳 BMI : 25.7 ± 6.1 kg/m ²			
19 名 (White 3 名、African American 5 名、Asian American 6 名、Hispanic/Latino 5 名) 34.8 ± 8.6 歳 BMI : 27.4 ± 7.4 kg/m ²			
食事由来ビタミン D 摂取量について、記載なし			
試験期間	16 週間		
摂取方法	カプセルで経口摂取		

【試験結果等】

- ・血清 25(OH)D 濃度 (総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度)
25(OH)D₃ 群でビタミン D₃ 群に比べ、上昇。
- ・血清 1 α ,25(OH)₂D₃ 濃度
両群で投与前に比べ、上昇傾向。群間差なし。
- ・血清カルシウム濃度
両群で有意な変動なし。高カルシウム血症の報告なし。
- ・血清 intact PTH 濃度
血清 PTH 濃度に影響を及ぼす可能性のある要因 (年齢、BMI、人種、血清カルシウム濃度、補充療法) による補正後、血清総 25(OH)D₃ 濃度及び遊離型 25(OH)D₃ 濃度の上昇と血清 PTH 濃度の減少率との間に、有意な関係性が認められた。
- ・尿中カルシウム／クレアチニン比
両群で有意な変動なし。高カルシウム尿症、腎結石の報告なし

④ 介入試験 (Shieh ら (2017))

【共通確認事項】

- 1) ヒトにおける影響の 3 以上の変化と考えられる影響はあるか。
- 2) 研究の質はどう考えればよいか。
- 3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

1

	上西専門委員	柴田専門委員	祖父江専門委員	林専門参考人	脇専門参考人
1) 3 以上の変化	なし	なし	なし	なし ただし腎機能未検、自覚症状など言及せず。	なし。
2) 研究の質	A	A	A	A	A。
3) NOAEL 等	20 µg/日で有害事象なし	20 µg/日以上	できない	単一用量 20 µg/日で毒性所見なし	20 µg/日

2

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

3 林専門参考人：

4 多人種であることは評価できるが少人数。16 週でなおも上昇傾向にあるようにも見え、
5 長期の影響はどうなのか。論文の記載が安全面にはほとんど注意を払っていない印象。

6

7 柴田専門委員：

8 血清 25(OH)D 濃度 (総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度) を測定した。

9

10 脇専門参考人：

11 多様な人種での研究だが症例数は少ない。血清 25(OH)D₃ 濃度 20 ng/mL 未満の者比較
12 的若年者が対象。有害事象は高カルシウム血症、尿カルシウム濃度、自覚症状にのみで検討
13 されて不十分。

14

④ 介入試験 (Shieh ら (2017))

1 (論文中 Figure 1 を引用)

2

3

⑤ 介入試験 (Bischoff-Ferrari ら (2012))

⑤ 介入試験 (Bischoff-Ferrari ら (2012)) (参照 v) 【55】

【試験条件】

目的	血清 25(OH)D 濃度に与える影響についての検討。また、血圧、下肢機能、自然免疫マーカーに与える影響についての検討。																				
試験方法	無作為割付け並行群間比較試験																				
試験場所	スイス、チューリヒ																				
対象者	閉経後の健康な白人女性 (20 名、50～70 歳) 【被験者選択時の条件】血清 25(OH)D₃ 濃度 8～24 ng/mL (ビタミン D₃ 投与群 (14.18±3.61 ng/mL)、25(OH)D₃ 投与群 (12.28±4.08 ng/mL))、BMI 18～29 kg/m² (ビタミン D₃ 投与群 (25.49±3.38 kg/m²)、25(OH)D₃ 投与群 (23.24±3.22 kg/m²)) の範囲である者 【被験者選択時に除外】医学的にビタミン D 補充が禁止されている者、ビタミン D サプリメント (10 μg 超) の摂取者、体調不良者、試験結果の解釈に影響を与えうる薬剤の使用中等																				
群設定	二重盲検 <table border="1"> <thead> <tr> <th>番号</th><th>被験物質</th><th>用量</th><th>人数等</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td rowspan="2">ビタミン D₃</td><td>20 μg/日</td><td>各群 5 名</td></tr> <tr> <td>2</td><td>140 μg/週</td><td>63.45±7.78 歳</td></tr> <tr> <td>3</td><td rowspan="2">25(OH)D₃</td><td>20 μg/日</td><td>各群 5 名</td></tr> <tr> <td>4</td><td>140 μg/週</td><td>59.48±6.27 歳</td></tr> </tbody> </table> 食事由来ビタミン D 摂取量について、記載なし			番号	被験物質	用量	人数等	1	ビタミン D ₃	20 μg/日	各群 5 名	2	140 μg/週	63.45±7.78 歳	3	25(OH)D ₃	20 μg/日	各群 5 名	4	140 μg/週	59.48±6.27 歳
番号	被験物質	用量	人数等																		
1	ビタミン D ₃	20 μg/日	各群 5 名																		
2		140 μg/週	63.45±7.78 歳																		
3	25(OH)D ₃	20 μg/日	各群 5 名																		
4		140 μg/週	59.48±6.27 歳																		
試験期間	4 か月間																				
摂取方法	カプセルで経口摂取																				

なお、ビタミン D₃ 摂取群及び 25(OH)D₃ 摂取群ともに毎日摂取及び週ごと摂取のデータの間に有意差がなかったため、それぞれビタミン D₃ 摂取群 (20 μg/日。1+2 群) 及び 25(OH)D₃ 摂取群 (20 μg/日。3+4 群) としてデータをまとめて解析している。

【試験結果等】

- ・血清 25(OH)D 濃度
25(OH)D₃ 群でビタミン D₃ 群に比べ、上昇。
- ・血清 1α,25(OH)₂D 濃度
25(OH)D₃ 群でビタミン D₃ 群に比べ、上昇。
- ・血清カルシウム濃度
両群で有意な変動なし。
- ・血漿 intact PTH 濃度
両群で投与前に比べ、減少傾向。
有意な群間差なし。
- ・尿中カルシウム／クレアチニン比
有意な群間差なし。

【共通確認事項】

- 1) ヒトにおける影響の 3 以上の変化と考えられる影響はあるか。

⑤ 介入試験 (Bischoff-Ferrari ら (2012))

2) 研究の質はどうか考えればよいか。
3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

1

	上西専門委員	柴田専門委員	祖父江専門委員	林専門参考人	脇専門参考人
1) 3 以上の変化	なし	なし	なし	なし ただし腎機能の経過は未検	なし。ただし収縮期血圧の低下を有害とみなさない場合。
2) 研究の質	A	A	A	A ただし少人数	A。ただし少数例での研究。
3) NOAEL 等	20 µg/日で有害事象なし	20 µg/日もしくは 140 µg/週以上が NOAEL	できない	単一用量 20 µg/日で毒性所見なし	20 µg/日または 140 µg/週 ただし収縮期血圧の低下を有害とみなさない場合。

2

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

3

4 林専門参考人：

5 少人数。4 か月でなおも上昇傾向にあるように見え、長期の影響はどうか。Daily,
6 weekly の投与方法の差による違いがあったか言及されていない。

7

8 上西専門委員：

9 140 µg/週の結果が示されていない。投与直後、翌日等の短期的な変化が不明である。

10

11 柴田専門委員：

12 1 週間に一度の単回で、140 µg 摂取させたのか、投与方法が不明

13

14 脇専門参考人：

15 血清 25(OH)D₃ 濃度 8~24 ng/mL の閉経女性に限った研究であること。有害事象は血清
16 カルシウム値、尿カルシウム濃度のみでモニターされていること。収縮期血圧が有意に低下
17 しているが、これも好ましい反応としての考察しかされていない。

18

⑤ 介入試験 (Bischoff-Ferrari ら (2012))

1 (論文中 Table1、2、Fig.1、2 を引用)

2

⑥ 介入試験 (Navarro-Valverde ら (2016))

1 ⑥ 介入試験 (Navarro-Valverde ら (2016)) (参照 vi) 【53】

2 【試験条件】

目的	血清 25(OH)濃度に与える影響についての検討			
試験方法	無作為割付け並行群間比較試験			
試験場所	スペインのコルドバ（北緯 36.7 度）			
対象者	全体状態としては健康な、ビタミン D 不足状態（血清 25(OH)D 濃度 37.5 ± 5 nmol/L）の閉経後の骨粗鬆症女性患者（40 名、平均 67 歳、BMI 26.4 ± 4 kg/m ² ）			
群設定	番号	被験物質	用量	人数等
	1	ビタミン D ₃	20 μg/日	10 名
	2	25(OH)D ₃	20 μg/日	10 名
	3		266 μg/週（週ごとに 1 回摂取）	10 名
	4		266 μg/2 週（2 週ごとに 1 回摂取）	10 名
	食事由来ビタミン D 摂取量について、記載なし			
試験期間	12 か月間			
摂取方法	経口摂取			

3 【試験結果】

- 4
- 5 ・血清 25(OH)D 濃度
- 6 25(OH)D₃ 群でビタミン D₃ 群に比べ、上昇。
- 7 ・血漿 PTH 濃度
- 8 25(OH)D₃ 群でビタミン D₃ 群に比べ、低下。
- 9 ・血清カルシウム濃度、尿中カルシウム／クレアチニン比
- 10 全群で投与前に比べ、増加傾向 (基準範囲内の値での変化)。有意な群間差あり。
- 11

12 【共通確認事項】

- 1 1) ヒトにおける影響の 3 以上の変化と考えられる影響はあるか。
- 2 2) 研究の質はどう考えればよいか。
- 3 3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

	上西専門委員	柴田専門委員	祖父江専門委員	林専門参考人
1) 3 以上の変化	なし 尿中カルシウム 排泄量の記載が ない	なし	なし	なし (※)
2) 研究の質	A	A	A	A
3) NOAEL 等	266 μ g/週で有害事象なし	266 μ g/週が NOAEL である と思う。1 日に換	NOAEL 266 μ g/週	投与する 25(OH)D の量 が 20 μ g/日 →266 μ g/週と

⑥ 介入試験 (Navarro-Valverde ら (2016))

		算すると約 40 μ g となる.		増えると血中 25(OH)D も上 昇している。
--	--	--------------------------	--	--------------------------------

(※)ただし腎機能未検/言及なし。血中 25(OH)D が 150 nmol/L 以上を high, 250 nmol/L 以上を risky としているが、25(OH)D 投与群では全例が high となった。これ以外に安全性に関する記載なし。

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

林専門参考人：

12 か月でなおも上昇傾向にあるように見え、長期の影響はどうか。スペインでは 25(OH)D の処方が一般的に行われており副作用としての高カルシウム血症も起こっているようで参考文献 18, 19 に書かれているようですが、スペイン語の文献のようです。

事務局より：

参考文献 18, 19 について、指定等要請者に確認中です。

⑥ 介入試験 (Navarro-Valverde ら (2016))

1 (論文中 Table 2、3、Fig.1 を引用)

2

3

4

⑦ 介入試験 (Barger-Lux ら (1998))

⑦ 介入試験 (Barger-Lux ら (1998)) (参照 vii) 【52】

【試験条件】

目的	血清ビタミン D ₃ 、25(OH)D ₃ 及び 1,25(OH) ₂ D ₃ 濃度に与える影響についての定量的な検討		
試験方法	並行群間比較試験		
試験場所	アメリカ		
対象者	フルタイムの内勤労働者及び医学部学生の男性（116 名、24～37 歳、平均 28±4 歳、体重 81.9±12.9 kg） 【被験者選択時に除外】 カルシウム代謝又は骨生理に影響を及ぼす薬の服用者、多量の日光を浴びる候補者及び 0.47 L/日を超える牛乳を日常的に摂取する者		
群設定	非盲検		
	番号	被験物質	用量（μg/日）
	1	ビタミン D ₃	25
	2		250
	3		1,250
	4	25(OH)D ₃	10
	5		20
	6		50
	7	1α,25(OH) ₂ D ₃	0.5
	8		1
9	2		
食事由来ビタミン D 摂取量について、記載なし 試験 1 週間前からビタミンサプリメント摂取を中止			
試験期間	1 月～4 月の間で 1～3 群： 8 週間 4～6 群： 4 週間 7～9 群： 2 週間		
摂取方法	就寝時に、カプセルで経口摂取		

【試験結果等】

- ・血清 25(OH)D 濃度
ビタミン D₃ 群、25(OH)D₃ 群で用量相関的な上昇量の増加
- ・血清 1α,25(OH)₂D 濃度
1α,25(OH)₂D₃ 群で用量相関的な上昇量の増加
- ・血清カルシウム濃度
1α,25(OH)₂D₃ 1 μg 群以上で投与前と比べ、上昇。1α,25(OH)₂D₃ 2 μg 群で、試験期間中に Ca 濃度高値 (基準値上限 2.55 mmol/L を 0.02 又は 0.03 mmol/L 超過) のためカルシウムを制限するよう指導 (2 名。試験終了時は基準値の範囲内)。1α,25(OH)₂D₃ 群 (7、8 及び 9 群：1、1 及び 2 名) で基準値上限を 0.01~0.10 mmol/L 超過。
- ・血清 intact PTH 濃度

⑦ 介入試験 (Barger-Lux ら (1998))

ビタミン D₃ 250 μg 群以上、25(OH)D₃ 50 μg 群及び 1α,25(OH)₂D₃ 1 μg 群以上
で投与前に比べ、低下

【共通確認事項】

- 1) ヒトにおける影響の 3 以上の変化と考えられる影響はあるか。
- 2) 研究の質はどう考えればよいか。
- 3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

	上西専門委員	柴田専門委員	祖父江専門委員	林専門参考人
1) 3 以上の 変化	なし。 尿中カルシウム 排泄量の記載な し	なし	なし	25(OH)D 投与 群では、血中 Ca 上昇なし。「安全 性」については ほとんど記載さ れていない。腎 機能経過未検。
2) 研究の質	B	B	B	C(該当せず)
3) NOAEL 等	50 μg/日で有害 事象なし	LOAEL は 25(OH)D ₃ 50 μg/日に近い。	NOAEL 50 μg/日	血中 25(OH)D は用量相関性に 上昇。

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

林専門参考人：

若く、血中 25(OH)D があまり低下していない対象者という点で他の論文とは異なる。
25(OH)D 投与による血中 1, 25(OH)₂D 上昇は認めなかった。一定の投与期間で定常状態
に達するのかどうかは重要な問題だが、本研究からは何とも言えない、と著者らも言及して
いる。

⑦ 介入試験 (Barger-Lux ら (1998))

1 (論文中 Table 1、2、4 を引用)

⑧ 介入試験 (Peacock ら (2000))

⑧ 介入試験 (Peacock ら (2000)) (参照 viii) 【56】

【試験条件】

目的	高齢者における、血清カルシウム及び 25(OH) 濃度を基準範囲の中で高値を維持することの、臀部の骨密度及び構造並びに骨代謝回転に与える影響についての検討														
試験方法	無作為割付け並行群間比較試験														
試験場所	アメリカ、インディアナ州フランクリン及び近隣都市														
対象者	白人男女 (男性 (平均 75.9 歳) 及び女性 (平均 73.7 歳)) 【被験者選択時に除外】末期症状の患者、骨ペーজেット病患者、再発性尿路結石症患者、フッ化ナトリウム、ビスホスホネート、ステロイド及びディランチン服用患者、腎疾患治療患者またはかかりつけ医に受診している者														
群設定	二重盲検 <table> <tr> <th>番号</th><th>被験物質</th><th>用量 (μg/日)</th><th>人数等</th></tr> <tr> <td>1</td><td>プラセボ</td><td>0</td><td>男 37 名、75.4$\pm$7.6 歳 女 98 名、72.3$\pm$7.5 歳</td></tr> <tr> <td>2</td><td>25(OH)D₃</td><td>15</td><td>男 37 名、75.5$\pm$7.2 歳 女 95 名、74.1$\pm$8.3 歳</td></tr> </table> 食事由来ビタミン D 摂取量について、記載なし			番号	被験物質	用量 (μ g/日)	人数等	1	プラセボ	0	男 37 名、75.4 $\pm$ 7.6 歳 女 98 名、72.3 $\pm$ 7.5 歳	2	25(OH)D ₃	15	男 37 名、75.5 $\pm$ 7.2 歳 女 95 名、74.1 $\pm$ 8.3 歳
番号	被験物質	用量 (μ g/日)	人数等												
1	プラセボ	0	男 37 名、75.4 $\pm$ 7.6 歳 女 98 名、72.3 $\pm$ 7.5 歳												
2	25(OH)D ₃	15	男 37 名、75.5 $\pm$ 7.2 歳 女 95 名、74.1 $\pm$ 8.3 歳												
試験期間	4 年間														
摂取方法	食事と共に経口摂取														

【試験結果等】

- ・血清 25(OH)D 濃度
25(OH)D₃群で、投与 1 年後、投与前に比べ上昇。その後の試験期間中も近似した値で推移し、97.5 nmol/L 未満の被験者は 10 名にしかすぎず、250 nmol/L を超えた被験者はいなかった。
- ・血清 intact PTH 濃度
25(OH)D₃群で、プラセボ群に比べ低下。
- ・尿中カルシウム／クレアチニン比
25(OH)D₃群で、投与前に比べ増加。高カルシウム尿症(定義:絶食時尿中 Ca/Cr(mM/mM) >0.99 又は 24 時間尿中のカルシウム排泄量 (mmol) >7.5 (女性) 又は 8.7 (男性)) の持続 (例: 複数回の測定時に高値) の報告なし
- ・4 年間の脱落者数は、25(OH)D₃群 (69 名、41%) はプラセボ群 (61 名、45%) に比べ多いが、統計学的に有意な差はない。死亡、骨折、併発症、被験者の意志又は血清クレアチニン上昇のために早期に試験中止した者について、群間で差異は認められなかった。プラセボ群で 1 名高カルシウム血症が認められた。

【共通確認事項】

- 1) ヒトにおける影響の 3 以上の変化と考えられる影響はあるか。
- 2) 研究の質はどうか考えればよいか。

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

1

	上西専門委員	柴田専門委員	祖父江専門委員	林専門参考人
1) 3 以上の変化	なし。 ただし尿中カルシウム排泄量が増加している点が重要	なし	なし	なし。25(OH)D 群 で 血 中 25(OH)D 濃度 は 上 昇 し た が 250 nmol/L を 超 え た も の は な く、血清 Cr 上昇 については 3 群 間で差はなかつ た 。 血 中 1,25(OH) ₂ D 濃 度 は 上 昇 し な か っ た。
2) 研究の質	A	A	A	A
3) NOAEL 等	3 以上の変化で は な い が、15 µg/日 で 尿 中 カ ル シ ウ ム 排 泄 量 増 加 を 毒 性 所 見 と す る か ど う か に よ る	NOAEL は 15 µg/日以上	できない	単一用量 15 µg で毒性所見なし

2

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

3 林専門参考人：

4 意図したわけではないが全員白人。安全性評価とは別に、25(OH)D よりカルシウムのほ
5 うが骨量には効果があった。

6

7

⑧ 介入試験 (Peacock ら (2000))

1 (論文中 Fig 3 を引用)

2

3

⑨ 介入試験（第Ⅲ相試験（CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002））

⑨ 介入試験（第Ⅲ相試験（CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002）、GCP）（RAYALDEE 添付文書（2016）、FDA 審査報告書（2016））（参照 ix、x、xi）【追 1-a-③、追 1-a-④、追 1-a-⑥】

CTAP101-CL-3001、CTAP101-CL-3002 の 2 試験の結果を併せて解析されている。なお、本試験の継続試験として、長期継続投与試験（CTAP101-CL-3003）が実施されている。

【試験条件】

目的	CKD ステージ 3～4 患者に対する、徐放製剤 Rayaldee の有効性及び安全性の確認。母集団薬物動態解析。 【主要評価項目】血漿 iPTH 濃度が摂取開始時に比べ 30%以上低下した被験者の割合														
試験方法	無作為割付け並行群間比較試験														
試験場所	アメリカ（ミシガン州、ミズーリ州及びテキサス州）														
対象者	CKD ステージ 3 又は 4 であり、かつ血清 25(OH)D 濃度が 10～30 ng/mL である二次性副甲状腺機能亢進症（iPTH 濃度が 85～500 pg/mL）の患者（25～85 歳、平均 66 歳）														
群設定	二重盲検 <table border="1"> <tr> <th>番号</th><th>被験物質</th><th>用量 (μg/日)</th><th>人数等</th></tr> <tr> <td>1</td><td>プラセボ</td><td>0</td><td>CTAP101-CL-3001 72 名 CTAP101-CL-3002 72 名</td></tr> <tr> <td>2</td><td>25(OH)D₃ (RAYALDER)</td><td>[12 週間] 30 →[14 週間] 30 又は 60*</td><td>CTAP101-CL-3001 141 名 CTAP101-CL-3002 144 名</td></tr> </table> *摂取開始後 12 週間目に血漿 iPTH$\geq$70 pg/mL、血清 25(OH)D 濃度$\leq$65 ng/mL、血清カルシウム濃度$<$9.8 mg/dL の場合、60 μg/日に増量			番号	被験物質	用量 (μ g/日)	人数等	1	プラセボ	0	CTAP101-CL-3001 72 名 CTAP101-CL-3002 72 名	2	25(OH)D ₃ (RAYALDER)	[12 週間] 30 →[14 週間] 30 又は 60*	CTAP101-CL-3001 141 名 CTAP101-CL-3002 144 名
番号	被験物質	用量 (μ g/日)	人数等												
1	プラセボ	0	CTAP101-CL-3001 72 名 CTAP101-CL-3002 72 名												
2	25(OH)D ₃ (RAYALDER)	[12 週間] 30 →[14 週間] 30 又は 60*	CTAP101-CL-3001 141 名 CTAP101-CL-3002 144 名												
試験期間	26 週間														
摂取方法	就寝前に摂取														

【試験結果等】

・血漿 iPTH 濃度

Rayaldee 群：プラセボ群に比べ、30%以上低下した被験者の割合の増加

		プラセボ群	Rayaldee 群	P
血漿 iPTH 濃度が 30%以上低下した者の割合 ^{注1}	CTAP101-CL-3001	8%	33%	<0.001
	CTAP101-CL-3002	7%	34%	<0.001
iPTH 濃度<30 pg/mL が少なくとも 1 回、認められた者 ^{注2}	合計	1 例 (0.7%)	6 例 (2%)	記載なし

注 1) 摂取開始時の平均血漿 iPTH 濃度 148 pg/mL

注 2) 治験において、減量規定の基準とされた値

⑨ 介入試験（第Ⅲ相試験（CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002））

1 ・血清 25(OH)D 濃度

2 Rayaldee 群：プラセボ群に比べ、30 ng/mL (75 nmol/L) 以上の被験者の割合の増加

	30 ng/mL 以上の被験者の割合			平均 25(OH)D 濃度 (ng/mL)	
	プラセボ群	Rayaldee 群	P	Rayaldee 群 (30 µg/日)	Rayaldee 群 (60 µg/日摂取)
CTAP101-CL-3001	3%	80%	<0.001	50	69
CTAP101-CL-3002	7%	83%	<0.001	56	67

3 注) 摂取開始時の平均血清 25(OH)D 濃度 20 ng/mL

5 ・血清カルシウム濃度

6 Rayaldee 群：プラセボ群に比べ、上昇。

	プラセボ群	Rayaldee 群	P
血清カルシウム濃度の上昇量 平均値 (SE) (mg/dL) 注1	0.1 (0.03)	0.2 (0.02)	<0.001
高カルシウム血症（定義：2 回の連続する測定時の血清カルシウム濃度の上昇 (>10.3 mg/dL)）	0 例 (0%)	6 例 (2%) (減量で回復)	記載なし
高カルシウム血症（臨床症状の有無は不明）の有 害事象報告注2	1 例	2 例	

7 注1) 摂取開始時のカルシウム濃度 9.2 mg/dL

8 注2) 1 例は重篤 (12.5 mg/dL) で、治験中止。臨床症状はなく、中止により回復。当該例の 25(OH)D
9 濃度は基準値の範囲内 (38 ng/mL) であり、感染及び急性腎障害も合併。

11 ・血清リン濃度

12 Rayaldee 群：投与前に比べ、上昇。

	1 群	2 群	P
血清リン濃度の上昇量の平均値 (SE) (mg/dL)	0.1 (0.04)	0.2 (0.03)	有意差なし
高リン血症（定義：2 回の連続する測定時の血清リン濃度上昇 (>5.5 mg/dL)）	0 名 (0%)	1 名 (0.04%)	記載なし

13 注1) 摂取開始時のリン濃度 3.7 mg/dL

14 注2) 転帰は回復で、治験を継続。

16 ・有害事象報告

17 死亡例は、CTAP101-CL-3001、CTAP101-CL-3002 及び CTAP101-CL-3003 の合計で 12
18 例認められ、内訳は、CTAP101-CL-3001 において Rayaldee 群に 4 例 (30 µg 群に 3 例 (創
19 傷感染、尿路性敗血症、虚血性大腸炎・乳酸アシドーシス・呼吸不全)、60 µg 群に 1 例 (心
20 停止))、CTAP101-CL-3002 においてプラセボ群に 1 例 (急性心筋梗塞)、Rayaldee 群に 3
21 例 (30 µg 群に 2 例 (急性呼吸不全、心停止)、60 µg 群に 1 例 (心疾患))、CTAP101-CL-
22 3003 において 4 例 (30 µg 群に 3 例 (敗血症、心停止、うっ血性心不全)、60 µg 群に 1 例
23 (心停止)) であった。

24
25 CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002 の合計で、プラセボ群で 23 例、Rayaldee 群
26 で 52 例に少なくとも 1 件の重篤な有害事象が認められた (CTAP101-CL-3001 においてプ
27 ラセボ群で 12 例、Rayaldee 群で 30 例。CTAP101-CL-3002 においてプラセボ群で 11 例、

⑨ 介入試験（第Ⅲ相試験（CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002））

Royaldee 群で 22 例）。Royaldee 群においてプラセボ群よりも高い頻度で報告された重篤な有害事象は、うっ血性心不全（Congestive heart failure (CHF)；Royaldee 群で 9 例（3.2%）、プラセボ群で 0 例（0%））、血中クレアチニン値上昇（Royaldee 群で 8 例（2.8%）、プラセボ群で 0 例（0%））であった。

CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002 の合計で、プラセボ群で 6 例、Royaldee 群で 18 例が有害事象のために治験中止に至った。Royaldee 群において、複数認められた有害事象は感染症（尿路性敗血症 2 例、肺炎 1 例、創傷感染 1 例）及び心停止（2 例）であり、他の有害事象はそれぞれ 1 例に認められた（高カルシウム血症、うっ血性心不全、体液貯留、腎障害、血中クレアチニン値上昇等）

CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002 の合計で、プラセボ群の 69.4%、Royaldee 群の 67.4%に少なくとも 1 件の有害事象が報告された。過敏反応は報告されていない。

表 RAYALDEE 群の 1.4%以上で報告された有害事象であって、プラセボ群よりも高い頻度で報告された有害事象（CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002）

有害事象	プラセボ群 (%) N=144	Royaldee 群 (%) N=285
Anemia 貧血	3.5	4.9
Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	2.8	4.9
Blood creatinine increased 血中クレアチニン値上昇 【うち重篤な有害事象の割合】	1.4 【0 名/2 名】	4.9 【8 名/12 名】
Dyspnea 呼吸困難	2.8	4.2
Cough 咳嗽	2.1	3.5
Cardiac failure congestive うっ血性心不全 【うち重篤な有害事象の割合】	0.7 【0 名/1 名】	3.5 【9 名/10 名】
Constipation 便秘	2.8	3.2
Bronchitis 気管支炎	0.7	2.8
Hyperkalemia 高カリウム血症	0.7	2.8
Osteoarthritis 変形性関節症	0.7	2.5
Hyperuricemia 高尿酸血症	0.7	1.8
Contusion 挫傷	0.0	1.8
Pneumonia 肺炎	0.7	1.4
Chronic obstructive pulmonary disease 慢性閉塞性肺疾患	0.0	1.4

・上記以外の検査値の（血液学的検査、血液生化学的検査（カルシウム、リン、PTH を除く）、尿検査、尿中カルシウム及びリン濃度等）の変動並びにバイタルサインについて、有意な群間差なし

・Summary review（FDA（2016））には次のような記載がある
死亡報告について、報告頻度の群間差は偶発的な範囲内であり、治験薬との因果関係を示唆する明確な根拠は認められない。（p18）

CHF について、FDA の評価では追加で 5 例（プラセボ群で 1 例、Royaldee 群で 4 例。急性心不全、体液貯留、肺水腫として報告）を CHF として判定。Royaldee 摂取後に重篤な有

⑨ 介入試験（第Ⅲ相試験（CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002））

害事象が認められた症例 11 例全例に高齢、心血管系の合併症の素因となる健康状態等が認められた。11 例中 10 例には CHF の既往があった。治験中止した 2 例を除き、用量調整の必要なく回復し、治験を継続することができた。用量相関性は認められなかった。Rayaldee 摂取終了後も CHF が続く症例も認められた。CHF による死亡は 1 例認められたが、CHF 及び死亡は摂取終了後に認められた。非臨床試験において、CHF に関連するシグナルは認められていない。

結論として、評価時点で新たな安全性上の懸念は認められず、心血管系の有害事象及び体液貯留についての定期的観察（CKD 患者に対しての標準治療）が必要である。（p19～20）

血中クレアチニン上昇について、多くは Rayaldee 自体ではなく、体液貯留又は利尿剤の服用によるもの。重篤な有害事象が報告された症例 8 名中 6 名は適切な水分補給により回復し、治験を継続することができた。急性腎障害の有害事象も認められた 2 名は治験中止に至ったが、1 例には脱水及び胃腸炎が認められ、別の 1 例についてはクレアチニン値が基準値から変化がないが透析を開始するなど、診断が不明確であった。全例で血清カルシウム濃度は基準値の範囲、25(OH)D 濃度は 100 $\mu\text{g/dL}$ 未満であり、ビタミン D 中毒の証拠は認められなかった。試験終了時に平均血中クレアチニン値及び eGFR の変化量に有意な群間差は認められなかった。非臨床試験において、クレアチニン値の変化又は腎機能の悪化に関連するシグナルは認められていない。原疾患悪化等の因子を考慮するとクレアチニン値又は腎機能が変動することは珍しいことでない。

結論として、薬剤性の腎障害のシグナルではなく、他の原因によるものと考えられる。（p20～21）

適切なカルシウム濃度の観察下にある患者における高カルシウム血症のリスクは低い。患者に Rayaldee を投与することで、高リン血症のリスクは増加しない。（p21～22）

治験で認められた所見は、他のビタミン D 誘導体の安全性プロファイルと一貫性があり、安全性上の新たな懸念は認められなかった。（p23）

【個別確認事項】

患者を対象とする本徐放製剤の試験結果について、評価書に記載すべきか。記載する場合、評価対象又は参考資料扱いのいずれが適切か。

第 11 回 WG での議論を踏まえ、25(OH)D 濃度の変化については、腎疾患のあるヒトに関する参考情報として体内動態の項に記載することでよい。

林専門参考人：

腎機能障害患者の二次性副甲状腺機能亢進症（による骨代謝障害）に対する治療薬としての使用なので、一般人に対する食品添加物としての 25(OH)D の安全性を評価する根拠としての参考資料にはならないと思います。

上西専門委員：

林先生と同意見です。

祖父江専門委員：

⑨ 介入試験（第Ⅲ相試験（CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002））

CKD ステージ 3 又は 4 で二次性副甲状腺機能亢進症の患者なので、健康人の安全性評価対象としては不適切。

【共通確認事項（評価対象とする場合は確認）】

1) ヒトにおける影響の 3 以上の変化と考えられる影響はあるか。

柴田専門委員：

あり

2) 研究の質はどう考えればよいか。

柴田専門委員：

A

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

柴田専門委員：

LOAEL は $30\mu\text{g}/\text{日}$ に近い。

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

柴田専門委員：

CKD ステージ 3 又は 4 であり、かつ血清 25(OH)D 濃度が $10\sim 30\text{ ng/mL}$ である二次性副甲状腺機能亢進症（iPTH 濃度が $85\sim 500\text{ pg/mL}$ ）の患者である。

1
2
3

⑩ 介入試験（社内資料（2016））

⑩ 介入試験（社内資料（2016）、GCP）（参照 xii）【追 3-d】

【試験条件】

目的	投与開始後定常状態に至るまでの期間の検討 25(OH)D ₃ とビタミン D ₃ の血清 25(OH)D 濃度の上昇効果の比較検討。		
試験方法	無作為割付け並行群間比較試験		
試験場所	イギリス		
対象者	健康な男性及び閉経後女性（50 歳以上の白人） 【被験者選択時の条件】 BMI：20～32 kg/m ² 【被験者選択時に除外】 過度の日光ばく露予定者、高カルシウム血症の既往がある者、ビタミン D サプリメント使用者（2 か月以内）、500 mg/日以上のカルシウムサプリメント使用者、腸管吸収障害を持つ者、肝臓病又は腎臓病の患者、脂肪吸収・骨代謝に影響を及ぼす薬物の使用者等		
群設定	二重盲検		
	番号	被験物質	用量 （μg/日）
	1	ビタミン D ₃	20
	2	25(OH)D ₃	10
	3		15
	4		20
試験 2 か月前からビタミン D サプリメント摂取を中止			
試験期間	6 か月間摂取、その後 6 か月間観察		
摂取方法	朝食前に 1 日 1 回経口摂取（カプセル）		

【試験結果等】

- ・血清 25(OH)D 濃度
25(OH)D₃群で、ビタミン D₃群に比べ上昇。
- ・血清 1 α ,25(OH)₂D 濃度
全群で基準値（39～193 pmol/L）の範囲内。
25(OH)D₃群とビタミン D₃群とで有意差なし。
- ・血清カルシウム濃度
全群で有意な変化なし。
- ・血清 PTH 濃度
25(OH)D₃群で、ビタミン D₃群に比べ低値
（基準値（1.6～6.9 pmol/L）内の変動）
- ・尿中カルシウム/クレアチニン比
全群で有意な変化なし
- ・24 時間尿中カルシウム排泄量
25(OH)D₃ 15 μ g 群以上で、25(OH)D₃ 10 μ g 群及びビタミン D₃群に比べ増加傾向（基

⑩ 介入試験（社内資料（2016））

準値（<300 mg/24 時間）の範囲内の変動）

・有害事象

観察期間（投与終了後 6 か月間）も含め、有害事象が 88 例 482 件報告された（1 群で 20 例 109 件、2 群で 21 例 108 件、3 群で 23 例 129 件、4 群で 24 例 136 件）。全て被験物質と因果関係なしと評価された。

また、重篤な有害事象は 7 例報告された（1 群で 2 例 2 件（狭心症 2 例）、2 群で 2 例 3 件（心筋梗塞 1 例、転倒による背部負傷及び骨折 1 例）、3 群で 1 例 1 件（大腸閉塞）、4 群で 2 例 2 件（尿路感染疑い、乳がん））。うち死亡は心筋梗塞の 1 例。全て被験物質と因果関係なしと評価された。

検査値異常について、血中 ALT 活性又は AST 活性の僅かな高値（1 群で 1 例、3 群で 1 例、4 群で 2 例）、血清クレアチニン値の軽度な高値（1 群で 3 例、2 群で 3 例、4 群で 1 例）、血清ナトリウム濃度の低値（1 群で 1 例）、ビリルビンの軽度な高値（3 群で 2 例）認められているが、被験物質摂取と関係ありとされたものはない。

【共通確認事項】

1) ヒトにおける影響の 3 以上の変化と考えられる影響はあるか。

2) 研究の質はどう考えればよいか。

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

	上西専門委員	柴田専門委員	祖父江専門委員	林専門参考人
1) 3 以上の変化	なし	なし	なし	なし。 血清クレアチニン上昇は 25(OH)D 投与量とは関係なく軽微。
2) 研究の質	A	A	A	A
3) NOAEL 等	20µg/日 で有害事象なし	NOAEL は 20 µg/日以上.	NOALE 20 µg/日	25(OH)D を 10→15→20 µg/日と増量しても有害事象の増加なし

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

上西専門委員：

BMI が大きい人での解釈が必要かと思います。

事務局より：

appendix は指定等要請者が準備中です。

⑩ 介入試験（社内資料（2016））

1 （文献中 Figure 7-1、8-1、8-3 を引用）

2

⑪ 介入試験（Barros ら（2016））

⑪ 介入試験（Barros ら（2016））（参照 xiii）【追 2-b】

【試験条件】

目的	腎臓移植を受けたヒトに対する 25(OH)D ₃ 補給の用量検討のための、2 つの異なる治療法の安全性及び有効性の検討。		
試験方法	並行群間比較試験 ¹		
試験場所	スペイン		
対象者	腎臓移植を受けたヒト（18 歳以上） 【解析対象から除外】他のビタミン D 製剤を服用した者		
群設定	無作為に治療法を選択、非盲検		
	番号	被験物質	用量
	1	25(OH)D ₃	266 μg/月
	2		266 μg/2 週
	人数等		
	72 名、55.5 ± 15.5 歳		
	96 名、57.3 ± 13.4 歳		
	食事由来ビタミン D 摂取量は不明		
試験期間	6 か月		
摂取方法	経口摂取（液剤）		

【試験結果等】

- ・血清 25(OH)D 濃度
両群で上昇。266 μg/2 週群で 266 μg/月群より高値
- ・血清カルシウム濃度
両群で有意な変化なし（基準範囲内の値での変化）
- ・血清リン濃度
両群で上昇。群間差なし。
- ・PTH 濃度
両群で低下。群間差なし。
- ・腎機能の変化、高カルシウム血症、高カルシウム尿症は両群で認められない

【個別確認事項】

腎臓移植後のヒトを対象とする本試験結果について、評価書に記載すべきか。記載する場合、評価対象又は参考資料扱いのいずれが適切か。

林専門参考人：

腎移植を受けた患者（論文中であまり言及されていませんが免疫抑制剤を服用しているはずです）に対する治療薬としての使用なので、一般人に対する食品添加物としての 25(OH)D の安全性を評価する根拠としての参考資料にはならないと思います。

上西専門委員：

林先生と同意見です。治療のケースは参考資料にならないと思います。

¹ 原著には Prospective observational study とあるが、治療法を無作為に選択（two calcifediol supplementation regimens randomly prescribed by clinicians）とされている。

⑪ 介入試験 (Barros ら (2016))

祖父江専門委員：

腎臓移植を受けたヒトなので、健康人の安全性評価対象としては不適切。

【共通確認事項（評価対象とする場合は確認）】

1) ヒトにおける影響の3以上の変化と考えられる影響はあるか。

柴田専門委員：

なし

2) 研究の質はどう考えればよいか。

柴田専門委員：

C

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

柴田専門委員：

できない

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

柴田専門委員：

腎臓移植を受けた患者が対象者である。ビタミン D の摂取量が不足していると思われる人が対象者ではない。

1 【全体を通してのコメント】

2
3 林専門参考人：

4 今回の論文のほとんどが無条件に「血中 25(OH)D は高いほど善い」という前提を置いて
5 いる印象で、安全性について考察する根拠としてはやや方向違いのようです。「血中
6 25(OH)D が低いことはよくない」のは真実だと思いますが、「血中 25(OH)D がしかるべ
7 きレベルを超えると有害」なのかどうかは、今のところ確定していないように思います。

8 血中の 25(OH)D 濃度を上げるには、25(OH)D そのものを投与した方が良さそうに思
9 いますが、骨折の減少などの「ハードエンドポイント」に対する効果についてはコンセンサス
10 が得られるには至っていないのではないかと思います。

11 25(OH)D には弱いながらも直接にビタミン D 受容体を活性化する作用があるため、大量
12 に摂取すると、native vitamin D の大量摂取時よりもビタミン D 中毒を起こす可能性が高い
13 ような気がします。

14 ビタミン D 製剤（native vitamin D や 25(OH)D、活性型 D）を投与している/摂取して
15 いる、との自覚が医療者や本人にあれば、適切なフォローで D 中毒は避けられると思いま
16 すが、食品添加物となった場合にどれくらいの量をどのくらいの期間にわたって摂取し続け
17 るのか把握することは難しいように思います。

18 多くの論文で血中 PTH が下がることが D 製剤の有効性の指標として使われています。
19 カルシウム・リン代謝や骨代謝を評価する上では意味のある考えだと思いますが、「安全性」
20 という点からはあまり意味がないようにも思います。

21
22 柴田専門委員：

23 トータルの 25(OH)D 濃度ではなく、DBP 結合 25(OH)D 濃度、アルブミン結合 25(OH)D
24 濃度、遊離型 25(OH)D 濃度のパーセンテージが指標に利用可能でしょうか。分別定量した
25 データは極めて少ないのでしょうか。おそらく、遊離型の 25(OH)D 濃度のパーセントが
26 何%以上になれば、過剰摂取による健康障害のリスクが高くなるものと思います

27
28 祖父江専門委員：

29 ここで対象とされている研究は、25(OH)D₃の投与をばく露とする介入研究ではありますが
30 が、エンドポイントを血中 25(OH)D₃とする研究がほとんどですので、有効性や安全性の研
31 究というよりも、体内動態の研究に相当すると思います。安全性の検討について、高カルシ
32 ウム血症をエンドポイントとした場合、どの程度の頻度の高カルシウム血症を問題とするの
33 かが明確にされていないので、高カルシウム血症が観察されなかった場合でも、症例数不足
34 である可能性が残ります。また、もう少し稀なイベント（腎不全等）を含めて検討するため
35 には、症例数が不足しています。その意味では、体内動態の研究としての研究の質は A であ
36 っても、安全性の研究としての研究の質はすべて C とすべきかもしれません。

37
38 脇専門参考人

39 林先生のコメントのように、多くの研究は、投与の安全性評価のためのプロトコールにな
40 っておらず、有害事象が挙がってなくても、安全性が確保できたとは言えないと思います。

41 [血圧の変動に関するコメントについて、ビタミン D 摂取と関連して何らかの懸念がある
42 のか、という事務局からの質問に対し] VitD 製剤については、カルシウム値を注視します
43 が、血清カルシウム値が上がると血圧が上がることもあります。他方、骨粗鬆症治療薬であ

るテリパラチドでは血清カルシウム値が一過性に上昇するとともに、一過性の低血圧にも注意喚起がされています。（【s25】 テリボン皮下注用 56.5 μ g 「使用上の注意」の解説 p6）このように、カルシウムと血圧の関連は一樣ではありません。

また、ビタミン D と心血管の関連はまだ研究途上のようなのですが、多くはビタミン D 不足症と疾患の関連が検討されています。

最近では血中ビタミン D 濃度に及ぼす、遺伝要因（ビタミン D 代謝因子やビタミン D 受容体などの SNP やエピゲノム）の研究もされているようです。（【s26】 Norman ら（2014））

広く食品に添加されるものについて検討する WG にとっては、有害事象となる可能性のある事項について議論したという事実が重要になってくるのではないかと考えます。

そのため、血圧の変動についても、重要かどうかわかりませんが、一応注視したものであります。

事務局より：

栄養指針「（2）エビデンステーブルの作成等（A～C の分類）」p11 に

「エビデンステーブルに含める知見については、研究デザインと研究の質の程度に基づき、以下の A～C に分類する」

また、「（3）ヒトにおける知見に係る判断について」p12 の 3 行目に

「なお、国際機関の評価書等を参考に、当該報告において因果関係ありと判断されているエンドポイントを探索する。当該エンドポイントについて、中間マーカーも含め、（2）で作成されたエビデンステーブルで分類された A～C の評価を念頭に、個々の知見で NOAEL 又は LOAEL が判断できるか否かについて検討を行い、決定する。

また、研究デザインや結果の記述内容といった、（2）で A～C に分類した科学論文としての質のみならず、人種・民族、地域等の要因が効果修飾因子となる場合があることから、評価に当たっては留意が必要である。」

とされています。

エビデンステーブルが研究の質の評価であることを踏まえると、安全性の評価が目的であることを考慮しつつも、まずは、評価の俎上に載せることが可能かどうか、一定レベルの質であるかについて、研究の質（A～C）を評価することとしてはいかがでしょうか（指針（2）に該当）。その後で、その評価も念頭に、安全性評価が可能か、検討するという流れ（指針（3））ではいかがでしょうか。

例えば、科学論文としての質が一定レベルのものであっても、例数等に問題があれば安全性評価に適さず、NOAEL は判断できない、ということも考えられます。

事務局より：（個別試験の議論後に議論予定）

25(OH)D₃ を被験物質とする試験成績について、安全性評価を目的とした試験という観点からは、症例数が少ない、摂取期間が短い、調査のエンドポイントの妥当性（尿中カルシウム排泄量が未検査）などの問題があり、全体として情報が不足していることが懸念されます。上述の栄養指針の記述も踏まえると、25(OH)D₃ を被験物質とする試験成績のうち複数用量のデータが存在する①、⑥、⑦、⑩を中心に評価を実施、但し、今後、ビタミン D を被験物質とするヒトにおける知見と体内動態に係る知見を合わせて評価していくということによろしいでしょうか。

その場合、評価にあたり、次のような試験成績を重点的に確認する（原著を確認する）
ことでよいでしょうか。

- ・比較的高用量（例：ビタミン D の UL（100 μ g/日）以上、25(OH)D 濃度を一定以上
に維持するのに必要な量）のビタミン D を長期間摂取させた研究（特にビタミン D
の中毒症状が現れたとされている研究）
- ・研究の規模（被験者数）が大きな研究

なお、これまでの WG での御議論でもございましたが、最終的に

- ・ビタミン D の試験成績から得られた NOAEL/LOAEL 等から
ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係を考慮し得られる値
 - ・25(OH)D₃ の試験成績から得られた NOAEL/LOAEL 等
- を比較検討することになると考えられますが、よろしいでしょうか。

また、第 10 回 WG での御議論を受けて、特定の集団の検討として、下記についてのビ
タミン D を被験物質とする知見を検討する予定ですが、追加すべき集団はございますで
しょうか。

- ・妊婦、授乳婦、乳児、小児に係る研究

1
2

事務局より：（個別試験の議論後に議論予定）

資料 2 が指定等要請者の作成したエビデンステーブルですが、評価書案のエビデンステ
ーブルとしてまとめるにあたり、項目の過不足等はございますでしょうか。

3

1 参考文献

- i [54] Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M and Hill TR: Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1350-1356
- ii [43] DSM 株式会社社内資料: 25(OH)D3 及びビタミン D3 の経口摂取が閉経後の日本人女性の血中 25(OH)D 濃度に与える影響, 2016 年 (未公表)
- iii [44] DSM 株式会社社内資料: 25(OH)D3 の経口摂取が健常日本人成人男女の血中 25(OH)D 濃度に与える影響, 2017 年 (未公表)
- iv [51] Shieh A, Ma C, Chun RF, Witzel S, Rafison B, Contreras H TM, Wittwer-Schegg J, Swinkels L, Huijs T, Hewison M and Adams JS: Effects of cholecalciferol vs. calcifediol on total and free 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, .2017; 102(4), 1133-40
- v [55] 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 Egli A: Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: 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): 160-169
- vi [53] Navarro-Valverde C, Henríquez MS, Expósito MRA and Quesada-Gómez JM,: Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016; 164: 205-208
- vii [52] 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: 222-230
- viii [56] Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S and Johnston CC: Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3011-3019
- ix [追 1-a-③] 添付文書 RAYALDEE (calcifediol) extended-release capsules, for oral use. OPKO Pharmaceuticals, LLC. Revised: 03/2016
- x [追 1-a-④] Food and Drug Administration, SUMMARY REVIEW: RAYALDEE (calcifediol) extended-release capsules, for oral use, 2016
- xi [追 1-a-⑥] Food and Drug Administration, MEDICAL REVIEW(S): RAYALDEE (calcifediol) extended-release capsules, for oral use, 2016
- xii [追 3-d] DSM 社内資料: Leatherhead Final Study Report: Response of serum 25-hydroxyvitamin D to different doses of Calcifediol 0.25 SD/S compared to vitamin D3 supplementation: A randomized, controlled, double blind, long term pharmacokinetic study. (2016) (非公開)
- xiii [追 2-b] 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