

25(OH)D₃ を被験物質とする試験成績

青字：第 12 回 WG の審議の結果を踏まえた記載

緑字：第 13 回 WG の審議のため、いただいたご意見等の追記記載

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。

第 12 回 WG では、番号①～⑨について、御審議いただきました（ただし、番号⑦Barger-Lux ら（1998）の試験の質については保留）。

本資料及びエビデンステーブル案〔資料 3-3〕は、第 12 回 WG での御審議を受けて、青字で更新しています。

第 13 回 WG では、

・番号③について提出された補足資料を踏まえ、評価書に記載すべき留意点、コメント

・番号⑦で保留とされた試験の質についての評価

・番号⑩～⑪の評価

・番号⑫（補足資料として提出された試験）の評価

・25(OH)D₃ を被験物質とする試験成績全体を通しての検討

について御審議をいただければと存じます。

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	清水及び伊藤 (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 第 III 相試験【追 1-a-④、1-a-⑥】	RCT	慢性腎臓病 (ステージ 3 又は 4) 二次性副甲状腺機能亢進症	①× ②30 (→状態により、途中で 60 に増量) ③×	26 週
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
⑫	Vaes ら (2018) 【追 2 1_③】	RCT	健康な男女 (65 歳以上)	①20 ②5、10、15	24 週

- 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

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変化）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変化）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

1

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/m ²) 【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 D ₃ 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)D ₃ 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	6.5 (2.9-7.9)
	2	ビタミン D ₃	20	男 5 名、女 8 名	7.6 (2.9-5.4)
	3	25(OH)D ₃	7	男 7 名、女 7 名	5.1 (2.8-6.6)
	4		20	男 7 名、女 5 名	4.4 (3.7-6.1)
	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

4 【試験結果等】

- 5 ・血清 25(OH)D₃ 濃度
6 ビタミン D₃ 群及び 25(OH)D₃ 群で、プラセボ群に比べ上昇。
7 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。
8 ・血清カルシウム濃度
9 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。
10 ・血清 intact PTH 濃度
11 25(OH)D₃ 群で、プラセボ群及びビタミン D₃ 群と比べ低下。
12

【共通確認事項】【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】

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。

なし

2) 研究の質はどう考えればよいか。

A (主要評価項目: 血清 25(OH)D 濃度)

①介入試験 (Cashman ら (2012))

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

本試験における 25(OH)D₃ の NOAEL は最高用量である 20 μg/日

1

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】

以下の点に留意が必要と考えた。

- ・ 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 (白人、50 歳以上等)。
- ・ 安全性評価のためには被験者数が少ない。
- ・ 冬季に高緯度の地域で実施され、日光からのビタミン D の合成量が少ない条件である。
- ・ 試験期間が短い。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。
- ・ 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。

柴田専門委員：
追加なし

2

3

①介入試験 (Cashman ら (2012))

1 (文献中 TABLE 2 を引用)

2

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（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	<p>健康な閉経後の日本人女性（66名、50～69歳）</p> <p>【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</p> <p>【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</p> <p>【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</p>			
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
	2	ビタミン D ₃	10	21名、 56.1±4.8歳
	3	25(OH)D ₃	10	21名、 56.2±5.2歳
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
2
3
4
5

（注）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、指定等要請者に確認したところ、正しくは「収縮期血圧は3群とも有意な変動は認められなかった」。

【共通確認事項】【第12回WGの御審議の内容を記載】

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。

なし

2) 研究の質はどう考えればよいか。

A（主要評価項目：血清25(OH)D濃度）

3) NOAEL又はLOAELが判断できるか

一用量のみの試験であり、25(OH)D₃のNOAELを得ることはできない

6

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか【第12回WGの御審議の内容を記載】

以下の点に留意が必要と考えた。

- ・選択基準（閉経後の女性等）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。
- ・試験期間が短い。終了時までには血清25(OH)D濃度が定常状態に至ったか不明。
- ・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。
- ・ビタミンD₃群及び25(OH)D₃群で1 α ,25(OH)₂D₃濃度の上昇が認められている。
- ・群間差について統計学的検定が実施されていない。
- ・被験者の募集方法に係る記載がない。
- ・社内資料であり、ピアレビューを受けていない。

7

柴田専門委員：

8

実験途中のデータはないのか？データがあれば開示してほしい。

9

10

事務局より：

11

社内資料（伊藤ら（2016））【43】に記載の「試験スケジュール及び調査項目」によると、血液検査等は、開始前と16週間後に行うこととされています。

12

13

14

② 介入試験（社内資料（伊藤ら（2016）））

- 1 （文献中 図 1、表 2、表 3、試験スケジュール及び調査項目を引用）

③ 介入試験（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

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

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、東京及び横浜				
対象者	<p>健康な日本人男女（男女 215 名、45～74 歳）</p> <p>【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)）</p> <p>【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</p> <p>【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</p>				
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				

3 【試験結果等】

- 4 ・血清 25(OH)D 濃度
- 5 25(OH)D₃ 群で、プラセボ群に比べ上昇。
- 6 ・血清 1α,25(OH)₂D₃ 濃度
- 7 25(OH)D₃ 群で、プラセボ群に比べ上昇。
- 8 ・血清カルシウム濃度
- 9 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。
- 10 ・血清 intact PTH 濃度
- 11 25(OH)D₃ 群で、プラセボ群に比べ低値。
- 12 ・尿中カルシウム/クレアチニン比
- 13 両群で有意な変動なし。
- 14 ・有害事象報告
- 15 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、

③ 介入試験（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

- 1 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
2 否定した。発現率は群間で差を認めなかった。
3

【共通確認事項】【第12回WGの御審議の内容を記載】

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。

なし

2) 研究の質はどう考えればよいか。

B（主要評価項目：血清25(OH)D濃度）

3) NOAEL又はLOAELが判断できるか

一用量のみの試験であり、25(OH)D₃のNOAELを得ることはできない

4

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか【第12回WGの御審議の内容を記載】

以下の点に留意が必要と考えた。

- ・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。
- ・女性の被験者について、閉経後の女性の占める割合が不明。
- ・試験期間が短い。終了時までには血清25(OH)D濃度が定常状態に至ったか不明。
- ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない。測定結果が一部しか記述されていない（血圧の測定結果の記述がない）。
- ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。
- ・被験者の募集方法に係る記載がない。
- ・社内資料であり、ピアレビューを受けていない。

5

事務局より：

第12回WGの御議論を受け、指定等要請者に下記内容の補足資料の提出を依頼したところ、回答（参考資料3）が提出されました。

提出文献44（社内資料（清水及び伊藤（2017）））について、プラセボ製剤群と25(OH)D₃ 10 µg含有製剤群の患者背景のうち男女比に統計学的な有意な群間差があるか、確認すること。また、プラセボ製剤群の試験終了時の1,25(OH)₂D濃度が投与前に比べ上昇していたことについて、関連する資料や考察があれば、併せて提出すること

提出された補足資料を踏まえた、評価書に記載すべき留意点、コメントのご検討をお願いします。

(1) 被検者の背景については、以下を記載してはどうか。

- ・被検者の男女比に有意な群間差が認められる。

(2) プラセボ製剤群の試験終了時の1,25(OH)₂D濃度上昇については、季節的要因を含む恒常の変動の範囲内である旨を説明しているところ、留意点、コメントは必要か。

〔仮に、留意点、コメントを記載する場合の案〕

- ・両群で血清1α,25(OH)₂D濃度の上昇が認められた。

③ 介入試験（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

石見専門委員：

16 週後の血清 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度は、両群間に有意差が認められる。

祖父江専門委員：

男女比に群間差があり、ランダム割り付けが適切に行われなかった可能性があるため、研究の質は B

林専門参考人：

補足資料を踏まえても、前回の第 12 回栄養成分関連添加物ワーキンググループに際して③に対して提出した私のコメント（ $25(\text{OH})\text{D}$ 群で血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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。）に付け加えるものではありません。

柴田専門委員：

ビタミン D 関連物質の測定が開始前と 16 週間後のデータしか記載していないのですが、中途の値はないのか？データがあれば開示してほしい。

1 月から 5 月に行ったと記載されている。調査期間がまずい。安全性を確かめるのなら、体内でのビタミン D 合成能力が高い 4 月中旬から 9 月中旬に行うべきであった。

事務局より：

社内資料（清水及び伊藤（2016））【44】に記載の「試験スケジュール及び調査項目」によると、血液検査等は、開始前と 16 週間後に行うこととされています。

③ 介入試験（社内資料（清水及び伊藤（2017）））

1 （文献中 Figure 2、Table 3、試験スケジュール及び調査項目を引用）

2

④ 介入試験 (Shieh ら (2017))

1 ④ 介入試験 (Shieh ら (2017)) (参照iv) 【51】

2 【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	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">盲検</th> </tr> <tr> <th>番号</th> <th>被験物質</th> <th>用量 (μg/日)</th> <th>人数等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>ビタミン D₃</td> <td>60 (対照群)</td> <td>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/m²</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>25(OH)D₃</td> <td>20</td> <td>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/m²</td> </tr> </tbody> </table> <p>食事由来ビタミン D 摂取量について、記載なし</p>			盲検				番号	被験物質	用量 (μ g/日)	人数等	1	ビタミン D ₃	60 (対照群)	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	2	25(OH)D ₃	20	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
盲検																			
番号	被験物質	用量 (μ g/日)	人数等																
1	ビタミン D ₃	60 (対照群)	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																
2	25(OH)D ₃	20	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																
試験期間	16 週間																		
摂取方法	カプセルで経口摂取																		

3

4 【試験結果等】

- 5 ・血清 25(OH)D 濃度 (総 25(OH)D 濃度及び遊離型 25(OH)D 濃度)
- 6 25(OH)D₃ 群でビタミン D₃ 群に比べ、上昇。
- 7 ・血清 1 α ,25(OH)₂D₃ 濃度
- 8 両群で投与前に比べ、上昇傾向。群間差なし。
- 9 ・血清カルシウム濃度
- 10 両群で有意な変動なし。高カルシウム血症の報告なし。
- 11 ・血清 intact PTH 濃度
- 12 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
- 13 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
- 14 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。
- 15 ・尿中カルシウム/クレアチニン比

④ 介入試験 (Shieh ら (2017))

1 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

2

【共通確認事項】【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】

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。

なし

2) 研究の質はどう考えればよいか。

A (主要評価項目: 血清 25(OH)D 濃度)

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

一用量のみの試験であり、25(OH)D₃ の NOAEL を得ることはできない

3

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】

以下の点に留意が必要と考えた。

- ・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 (血清 25(OH)D 濃度が 20 ng/L 未満の比較的若年者等)。
- ・安全性評価のためには被験者数が少ない。多様な人種で構成されているものの、それぞれの人数も少数。
- ・試験期間が短い。終了時までには血清 25(OH)D 濃度が定常状態に至ったか不明。
- ・安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない
- ・血清 25(OH)D 濃度が 16 週で上昇傾向にあるように見え、試験終了時までには定常状態に至ったか不明。

4

5 柴田専門委員:

6 20 μg/d の 25(OH)D 投与に対して、16 週間後の total の 25(OH)D 濃度の増加量は 25
7 ng/mL であった。遊離型の 25(OH)D 濃度の増加量は、25(H)D を投与しても 6 pg/mL で
8 あった。遊離型の 25(OH)D 濃度の増加量は、制御が効きにくい 25(OH)D の量であると思
9 えると、この量の増大が意味することを考える必要があると思う。

10

11

④ 介入試験 (Shieh ら (2017))

1 (文献中 Figure 1 を引用)

2

⑤ 介入試験 (Bischoff-Ferrari ら (2012))

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

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。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)D ₃ 濃度 8~24 ng/mL (ビタミン D ₃ 投与群 (14.18±3.61 ng/mL)、25(OH)D ₃ 投与群 (12.28±4.08 ng/mL))、BMI 18~29 kg/m ² (ビタミン D ₃ 投与群 (25.49±3.38 kg/m ²)、25(OH)D ₃ 投与群 (23.24±3.22 kg/m ²)) 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" style="width: 100%;"> <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																				

3

4 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
5 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)
6 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。

7

8 【試験結果等】

9 ・血清 25(OH)D 濃度

10 25(OH)D₃ 群でビタミン D₃ 群に比べ、上昇。

11 ・血清 1α,25(OH)₂D 濃度

12 25(OH)D₃ 群でビタミン D₃ 群に比べ、上昇。

13 ・血清カルシウム濃度

14 両群で有意な変動なし。

15 ・血漿 intact PTH 濃度

16 両群で投与前に比べ、減少傾向。

17 有意な群間差なし。

18 ・尿中カルシウム/クレアチニン比

19 有意な群間差なし。

20

【共通確認事項】【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】

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))

なし

2) 研究の質はどう考えればよいか。

A (主要評価項目：血清 25(OH)D 濃度)

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

一用量のみの試験であり、25(OH)D₃の NOAEL を得ることはできない

1

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】
以下の点に留意が必要と考えた。

- ・ 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 (白人、閉経後女性等)。
- ・ 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。血清 25(OH)D 濃度について、4 か月でなおも上昇傾向にあるように見え、終了時まで定常状態に至ったか不明。
- ・ 安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない。
- ・ 25(OH)D₃群で収縮期血圧の僅かな低下 (約 5 mmHg) が認められている。

2

3 柴田専門委員：

4 20 μg/日でも 140 μg/週でも同じ結果になるとは、あらためて興味をもった。脂溶性ビ
5 タミンだからでしょうね。私は、血清 25(OH)D 濃度については、ほぼ定常値になっている
6 と判断しても差し支えないと思いました。

7

事務局より：

第 12 回 WG において、本試験【55】では摂取と採血のタイミングが不明であることについて、留意事項としてコメントすべきとされました。

本文献と Jetter ら (2014)【50】の文献は同じ試験 (clinicaltrials.gov の登録番号：NCT00718276) を扱っています。Jetter ら (2014) によれば、採血のタイミングは下記のとおりです。

- ・ 1 及び 15 週目の 1 日目： 摂取前、摂取 2、4、6、8、10、12 及び 24 時間後
- ・ 1 週目の 3~5 日目、2、3、5、7、9、11、13 及び 15 週目の 1 日目： 摂取前

このため、摂取と採血のタイミングについてのコメントは、4) には含めておりません。

8

⑤ 介入試験 (Bischoff-Ferrari ら (2012))

1 (文献中 Table 1、Table 2、Fig.1、Fig.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)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	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

4 【試験結果】

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

【共通確認事項】【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】

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。

なし

2) 研究の質はどう考えればよいか。

A (主要評価項目: 血清 25(OH)D 濃度)

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

本試験における 25(OH)D₃ の NOAEL は最高用量である 266 μg/週

12

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】

以下の点に留意が必要と考えた。

・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 (白人、閉経後の骨粗鬆症の女性等)。

・安全性評価のためには被験者数が少ない。

・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、終了時まで定常状態に至ったか不明。

・安全性評価のためには評価項目が乏しい。腎機能が測定されていない。

⑥ 介入試験 (Navarro-Valverde ら (2016))

柴田専門委員：
なし

1

事務局より：

本文献【53】で参照している文献 18 及び 19 並びにそれらの文献で引用している文献のうち摂取量等の情報が入手可能な文献について、指定等要請者より文献が提出されています。

評価書に症例報告として記載する予定ですが、どのような情報を記載すればよいでしょうか。

(イメージ (P))

●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)) 【53】の参考文献 19 の参照 6】

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)D₃ 製剤) 使用後の有害事象として 27 報の有害事象の報告を受け、有害事象は合計 159 件であった。主な有害事象の種類は内分泌系 (14 件)、神経系 (11 件)、一般状態 (9 件) 及び胃腸系 (8 件) であった。27 例中 10 例 (37%) で 1 件以上の内分泌系の有害事象が認められ、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) が認められた。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)D₃ 製剤の投薬中止後に回復した。

●症例報告 (医薬品の副作用報告の総説) (Dolade ら (2013)) 【53】の参考文献 19】

SEFV-H は、1983 年から 2012 年の間に Hidroferol® (25(OH)D₃ 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)D₃ 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、他の 9 例の高カルシウム血症およびビタミン D 過剰症の原因が除外された。

●症例報告 (医薬品の副作用報告) (Martínez ら (2015)) 【53】の参考文献 18】

動脈性高血圧、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)D₃s 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

⑥ 介入試験 (Navarro-Valverde ら (2016))

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)、クレアチニン濃度は 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)、1.25(OH)₂D 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。

柴田専門委員：

上記の体裁で良いと思います。

1
2
3

⑥ 介入試験 (Navarro-Valverde ら (2016))

1 (文献中 Table 2、Table 3、Fig.1 を引用)

2

⑦ 介入試験 (Barger-Lux ら (1998))

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

2 【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
	人数等		
	各群 11~14 名 : 合計 38 名		
	各群 13~14 名 : 合計 41 名		
	各群 12~13 名 : 合計 37 名		
	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		

3

4 【試験結果等】

5 ・血清 25(OH)D 濃度

6 ビタミン D₃ 群、25(OH)D₃ 群で用量相関的な上昇量の増加

7 ・血清 1α,25(OH)₂D 濃度

8 1α,25(OH)₂D₃ 群で用量相関的な上昇量の増加

9 ・血清カルシウム濃度

10 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
11 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
12 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)。1
13 α,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
14 超過。

15 ・血清 intact PTH 濃度

16 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
17 で投与前に比べ、低下

⑦ 介入試験 (Barger-Lux ら (1998))

1

<p>【共通確認事項】【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】</p> <p>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。 なし</p> <p>2) 研究の質はどう考えればよいか。 <保留> 事務局より：第 12 回 WG では、下表のように B 及び C の種々の意見があり、意見集約に至りませんでした。改めてご審議をお願いします。</p> <p>3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか 本試験における 25(OH)D₃ の NOAEL は最高用量である 50 μg/日</p>

2

3 2) 研究の質についてのコメント

	第 12 回 WG 時のご意見	
石見専門委員	B	1998 年で古い文献だが、著者は変な論文を出すひとたちではない。 エビデンス的に一応データをとっている
上西専門委員	B	例えばコホート研究とか症例対照研究が B ということであれば、十分 B。3 群の間で比較していないが、一つ一つの試験をみれば B でよい
柴田専門委員	B (又は C)	いろいろなお考えを聞くと、C かな、B かなと心が揺れている
祖父江専門委員	B	前向きで観察が行われている
瀧本専門委員		厳密な RCT ではなく、A ではない
松井専門委員	C	かなり問題のある設定である
横田専門委員	消極的に B	全く考慮していない試験でもない
林専門参考人	C	
脇専門参考人	C	群間比較でなく、case control でもない

4

5 祖父江専門委員：

6

B 用量が設定され、前向きに観察されている

7

8 柴田専門委員：

9

興味のあるデータです。B にしておきます。

10

11 林専門参考人：

12

研究の質が問題だというより、安全性を評価するという点からはすぐわない研究だと思います。

13

14

15

⑦ 介入試験 (Barger-Lux ら (1998))

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか【第12回WGの御審議の内容を記載】
以下の点に留意が必要と考えた。

- 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)。
- 摂取期間と被験者の都合を考慮し供与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)D₃摂取群では4週間)。終了時までには血清25(OH)D濃度が定常状態に至ったか不明。
- 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。

1

2

⑦ 介入試験 (Barger-Lux ら (1998))

1 (文献中 Table 1、Table 2、Table 4 を引用)

⑧ 介入試験 (Peacock ら (2000))

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

2 【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、骨ページェット病患者、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		
	番号	被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
	1	プラセボ	0
			人数等
			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
	食事由来ビタミン D 摂取量について、記載なし		
試験期間	4 年間		
摂取方法	食事と共に経口摂取		

3

4 【試験結果等】

5 ・血清 25(OH)D 濃度

6 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
7 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
8 はいなかった。

9 ・血清 intact PTH 濃度

10 25(OH)D₃群で、プラセボ群に比べ低下。

11 ・尿中カルシウム/クレアチニン比

12 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)
13 >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:
14 複数回の測定時に高値) の報告なし

15 ・4 年間の脱落者数は、25(OH)D₃群 (69 名) はプラセボ群 (61 名) に比べ多いが、統計
16 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
17 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
18 名高カルシウム血症が認められた。

19

【共通確認事項】【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】

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。

なし

⑧ 介入試験 (Peacock ら (2000))

2) 研究の質はどう考えればよいか。

A (主要評価項目: 骨密度、構造への影響)

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

一用量のみの試験であり、25(OH)D₃ の NOAEL を得ることはできない

1

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか【第12回WGの御審議の内容を記載】
以下の点に留意が必要と考えた。

- ・ 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。
- ・ 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。腎機能が測定されていない。
- ・ 試験期間を通しての血清 25(OH)D 濃度の変化について詳細が不明。
- ・ 脱落者が多い。
- ・ 25(OH)D₃ 群で尿中カルシウム排泄量が増加している。

2

事務局より:

本試験ではカルシウム摂取群が設けられていますが、カルシウム摂取群については記述を省略しています。

柴田専門委員:

今回は 25(OH)D の安全性に関する事なので省略しても良いと思います。

3

4

⑧ 介入試験 (Peacock ら (2000))

1 (文献中 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））

1 ⑨ 介入試験（第Ⅲ相試験（CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002）、GCP）（RAYALDEE
2 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
3 1-a-⑥】

4

5 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、
6 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。

7

8 【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		
	番号	被験物質	用量 (μ g/日)
	1	プラセボ	0
	2	25(OH)D ₃ (RAYALDER)	[12 週間] 30 →[14 週間] 30 又は 60*
			人数等
			CTAP101-CL-3001 72 名 CTAP101-CL-3002 72 名
			CTAP101-CL-3001 141 名 CTAP101-CL-3002 144 名
	*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 μ g/日に増量		
試験期間	26 週間		
摂取方法	就寝前に摂取		

9

10 【試験結果等】

11 ・血漿 iPTH 濃度

12 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

13

14

15

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。

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

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

1 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、
 2 Rayaldee 群で 22 例)。Rayaldee 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
 3 有害事象は、うっ血性心不全 (Congestive heart failure (CHF) ; Rayaldee 群で 9 例 (3.2%)、
 4 プラセボ群で 0 例 (0%))、血中クレアチニン値上昇 (Rayaldee 群で 8 例 (2.8%)、プラセ
 5 ボ群で 0 例 (0%)) であった。

6
 7 CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002 の合計で、プラセボ群で 6 例、Rayaldee 群
 8 で 18 例が有害事象のために治験中止に至った。Rayaldee 群において、複数認められた有害
 9 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、
 10 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、
 11 腎障害、血中クレアチニン値上昇等）

12
 13 CTAP101-CL-3001 及び CTAP101-CL-3002 の合計で、プラセボ群の 69.4%、Rayaldee
 14 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。

15
 16 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
 17 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	Rayaldee 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

18
 19 ・ 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
 20 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、
 21 有意な群間差なし

22
 23 ・ Summary review (FDA (2016)) には次のような記載がある
 24 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
 25 唆する明確な根拠は認められない。(p18)

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

1
2 CHF について、FDA の評価では追加で 5 例（プラセボ群で 1 例、Rayaldee 群で 4 例。急
3 性心不全、体液貯留、肺水腫として報告）を CHF として判定。Rayaldee 摂取後に重篤な有
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 められていない。

10 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
11 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）
12

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 度は基準値の範囲、25(OH)D 濃度は 100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であり、ビタミン D 中毒の証拠は認
19 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
20 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
21 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
22 機能が変動することは珍しいことでない。

23 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。
24 （p20～21）
25

26 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
27 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）
28

29 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、
30 安全性上の新たな懸念は認められなかった。（p23）
31

【個別確認事項】【第 12 回 WG の御審議の内容を記載】

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か。

ヒトにおける知見としては、評価書（エビデンステーブル）に記載しない。

血中 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。

32 柴田専門委員：

33 上記の通りでよいと思います。

⑩ 介入試験（社内資料（2016））

1 ⑩ 介入試験（社内資料（2016）、GCP）（参照xii）【追 3-d】

2 【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		
人数等			
22 名（男 8 名、女 14 名） 51～81 歳、BMI 26.4±3.1 kg/m ²			
23 名（男 9 名、女 14 名） 51～86 歳、BMI 26.1±2.3 kg/m ²			
24 名（男 12 名、女 12 名） 52～74 歳、BMI 27.1±3.1 kg/m ²			
22 名（男 9 名、女 13 名） 53～76 歳、BMI 25.4±2.5 kg/m ²			
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）		

3

4 【試験結果等】

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 ・血清 1α,25(OH)₂D 濃度

8 全群で基準値（39～193 pmol/L）の範囲内。

9 25(OH)D₃群とビタミン D₃群とで有意差なし。

10 ・血清カルシウム濃度

11 全群で有意な変化なし。

12 ・血清 PTH 濃度

13 25(OH)D₃群で、ビタミン D₃群に比べ低値

14 （基準値（1.6～6.9 pmol/L）内の変動）

15 ・尿中カルシウム/クレアチニン比

16 全群で有意な変化なし

17 ・24 時間尿中カルシウム排泄量

18 25(OH)D₃ 15 μg 群以上で、25(OH)D₃ 10 μg 群及びビタミン D₃群に比べ増加傾向（基
19 準値（<300 mg/24 時間）の範囲内の変動）

⑩ 介入試験（社内資料（2016））

1 ・有害事象

2 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
3 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
4 験物質と因果関係なしと評価された。

5 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
6 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）、
7 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
8 と因果関係なしと評価された。

9 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
10 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
11 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
12 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。

事務局より：

「なし」と考えることでよいでしょうか。

2) 研究の質はどう考えればよいか。

事務局より：

「A（主要評価項目：血清25(OH)D濃度）」と考えることでよいでしょうか。

3) NOAEL又はLOAELが判断できるか

事務局より：

「本試験における25(OH)D3のNOAELは最高用量である20μg/日」と考えること
でよいでしょうか。

13

14 林専門参考人：

15 ⑩は、安全性を評価するうえで一定の意味を持つ研究だと思います。「共通確認事項」の
16 とおりで良いと思います。

17

18 【第12回WGと同じ記載】

	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 20μg/日以上.	NOALE 20μg/日	25(OH)Dを 10→15→20 μg/日と増量し

⑩ 介入試験（社内資料（2016））

				ても有害事象の増加なし
--	--	--	--	-------------

1

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

事務局より：

以下の点を留意点として挙げることでよいでしょうか。また、本試験について、血清 25(OH)D 濃度が定常状態に至ったとする試験実施者の見解は妥当でしょうか。

- ・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（白人、BMI：20～32 kg/m²）
- ・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。

2

3 柴田専門委員：

4 妥当だと思います。

5 投与量に関係なく、投与 50 日間で平衡状態に達するようですね。25(OH)D の投与量
6 が 10 μg から 20 μg になると血清 25(OH)D 濃度は大雑把ですが、50 nmo/L 増えます
7 ね。全血液の量を 5L とすると、250 nmol/L、重量に直すと、血液中だけで約 100 μg の
8 25(OH)D が増えたことになります。

9

10 石見専門委員：

11 安全性の評価のための試験項目が乏しいと考えます。

12

13 **【第 12 回 WG と同じ記載】**

14 上西専門委員：

15 BMI が大きい人での解釈が必要かと思います。

16

17

18

19

⑩ 介入試験（社内資料（2016））

1 （文献中 Figure 7-1、Figure 8-1、Figure 8-3 を引用）

2

⑪ 介入試験 (Barros ら (2016))

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

2 【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)		

3
4 【試験結果等】

- 5 ・血清 25(OH)D 濃度
6 両群で上昇。266 μg/2 週群で 266 μg/月群より高値
7 ・血清カルシウム濃度
8 両群で有意な変化なし (基準範囲内の値での変化)
9 ・血清リン濃度
10 両群で上昇。群間差なし。
11 ・PTH 濃度
12 両群で低下。群間差なし。
13 ・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

14
【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。

事務局より：

試験⑨と同様に、

ヒトにおける知見としては、評価書 (エビデンステーブル) に記載しない。

血中 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。

ことでよいでしょうか。

柴田専門委員：

良いと思います。

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))

石見専門委員：

参考情報で良いと考えます

林専門参考人：

⑪は、前回の第12回栄養成分関連添加物ワーキンググループに際して提出した私のコメントに付け加えるものではありません、本ワーキンググループでの議論に資する研究ではないと思います。「個別確認事項」のとおりで良いと思います。

【第12回WGと同じ記載】

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。

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。

【第12回WGと同じ記載】

柴田専門委員：

なし

2) 研究の質はどう考えればよいか。

【第12回WGと同じ記載】

柴田専門委員：

C

3) NOAEL 又は LOAEL が判断できるか

【第12回WGと同じ記載】

柴田専門委員：

できない

⑪ 介入試験 (Barros ら (2016))

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

【第 12 回 WG と同じ記載】

柴田専門委員：

腎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
2

⑫ 介入試験 (Vaes ら (2018))

1 ⑫ 介入試験 (Vaes ら (2018)) (参照xiv) 【追2 1—③】

2 【試験条件】

目的	ビタミン D ₃ 及び 25(OH)D ₃ の用量反応効果を比較し、血清 25(OH)D ₃ 濃度が 75 から 100 nmol/L になる用量を評価する。		
試験方法	並行群間比較試験		
試験場所	オランダ		
対象者	65 歳以上の男女で、血清 25(OH)D ₃ 濃度が 25~50 nmol/L、BMI が 20~35 kg/m ² 【被検者選択時に除外】血清カルシウム > 2.6 mmol/L、過去 10 年間に腎結石の診断、腎機能不全、肝不全、吸収不良症候群、サルコイドーシス及び原発性副甲状腺機能亢進症 ビタミン D 代謝を妨げる可能性のある薬物 (例: チアジド、副甲状腺ホルモン、ビスホスホネート) の使用、1 日当たり 3 杯以上の飲酒、スクリーニング訪問前 3 か月のビタミン D サプリメントの使用し、試験中にマルチビタミンの使用を止めたくない場合、日光ばく露を増加させると予想される場合 (例えば、日当たりの良いリゾートへの休暇を計画)、献血者又は手術の予定のある者		
群設定	二重盲検		
	番号	被験物質	用量 (µg/日) 人数等
	1	ビタミン D ₃	20 14 名 (男 5 名、女 9 名)
	2	25(OH)D ₃	5 14 名 (男 8 名、女 6 名)
	3		10 15 名 (男 9 名、女 6 名)
4	15 16 名 (男 9 名、女 7 名)		
スクリーニング訪問前 3 か月のビタミン D サプリメント使用は除外			
試験期間	24 週間		
摂取方法	朝食時に 1 日 1 回経口摂取 (カプセル)		

3

4 【試験結果等】

5 ・血清 25(OH)D 濃度

6 両群で上昇。25(OH)D₃ の 10 及び 15 µg/日群でビタミン D₃ 20 µg/日群より高値

7 ・血清カルシウム濃度

8 血清カルシウム濃度は、いずれの群も基準値 2.6 mmol/L 以下を維持。

9 血清カルシウム濃度又は尿中カルシウム/クレアチニン比には、24 週間の投与後も群間で有意差は認められなかった。

11 ・血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度

12 試験期間中、全ての群で変動し、20 週目のピークに向かって徐々に増加。試験終了時までに、血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度の有意な群間差はなかった。

14 ・PTH 濃度

15 試験終了時まで、血漿 PTH 値は 25(OH)D₃ の 15 µg 群が 5 µg 群に比較して有意に低かった。

17 ・高カルシウム血症はいずれの処置群にも認められなかった。

18

⑫ 介入試験 (Vaes ら (2018))

1

【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。

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

3

	祖父江専門委員	柴田専門委員	林専門参考人	
1) 3以上の変化	なし	なし.	なし	
2) 研究の質	A	B	A	
3) NOAEL 等	15 µg/日	NOAEL は 15 µg/日	15	

4

5

4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか

祖父江専門委員：

なし

8

柴田専門委員：

投与量に関係なく、80日から100日で平衡状態に達した、という記述.

11

林専門参考人：

安全性を評価するうえで一定の意味を持つ研究だと思います。

14

⑫ 介入試験 (Vaes ら (2018))

1 (文献中 Table 2、Fig.2 を引用)

2

1 【全体を通してのコメント】

2
3 祖父江専門委員：

4 前回のコメントに加えて、ヒトに対する介入試験の場合、毒性が想定されない範囲での
5 用量設定が行われる（この点について、ある程度の証拠を倫理審査では求められる）ので、
6 毒性試験としての研究の質は、ほとんどの場合 C となるように思います。最高用量を
7 NOAEL と呼ぶのはちょっと違うように思います。

8
9 柴田専門委員：

10 異化代謝産物、例えば、 $25,25(\text{H})_2\text{D}$ の濃度の変動も加味して安全性を評価しても良いと
11 思いました。

12 ニコチンアミドの異化代謝の研究をしていて感じたことです。必須栄養素は余剰になる
13 と積極的に不活性な化合物に代謝する経路が誘導されてくると考えています。ニコチンア
14 ミドという栄養素が余剰に体内に存在すると正常な代謝を乱すので、ニコチンアミドはN¹-
15 メチルニコチンアミド (MNA)、さらに、そのピリドン体へと異化し、尿中に排泄すること
16 で、乱れそうになった代謝を正常化させるためであると考えています。ビタミン D で考え
17 れば、 $25(\text{OH})\text{D}$ を $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ に代謝する反応に相当すると思います。

18
19 林専門参考人：

20 前回同様のコメントですが、有効性を評価する目的の研究が多く、「安全面」については
21 やや弱い感じです。

22
23 【第 12 回 WG と同じ記載】

24 林専門参考人：

25 今回の論文のほとんどが無条件に「血中 $25(\text{OH})\text{D}$ は高いほど善い」という前提を置
26 いている印象で、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
27 $25(\text{OH})\text{D}$ が低いことはよくない」のは真実だと思いますが、「血中 $25(\text{OH})\text{D}$ がしかる
28 べ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
29 す。

30 血中の $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度を上げるには、 $25(\text{OH})\text{D}$ そのものを投与した方が良さそうに
31 思いますが、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
32 センサスが得られるには至っていないのではないかと思います。

33 $25(\text{OH})\text{D}$ 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、
34 大量に摂取すると、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
35 性が高いような気がします。

36 ビタミン D 製剤 (native vitamin D や $25(\text{OH})\text{D}$ 、活性型 D) を投与している/摂取し
37 ている、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
38 いますが、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
39 取し続けるのか把握することは難しいように思います。

40 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。
41 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
42 性」という点からはあまり意味がないようにも思います。

1 柴田専門委員：

2 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
3 25(OH)D 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。
4 分別定量した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
5 のパーセントが何%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
6 思います

7
8 祖父江専門委員：

9 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
10 ますが、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
11 全性の研究というよりも、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
12 て、高カルシ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
13 症を問題とするの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
14 場合でも、症例数不足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
15 等）を含めて検討するためには、症例数が不足しています。その意味では、体内動態の
16 研究としての研究の質は A であっても、安全性の研究としての研究の質はすべて C とす
17 べきかもしれません。

18
19 脇専門参考人

20 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
21 になっておらず、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
22 います。

23 [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
24 るのか、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
25 ますが、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
26 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
27 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 56.5μg「使用上の注意」
28 の解説 p6）このように、カルシウムと血圧の関連は一様ではありません。

29 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
30 足症と疾患の関連が検討されています。

31 最近血中ビタミン 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
32 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
33 (2014)）

34 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
35 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。
36 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
37 あります。

38
【第 12 回 WG と同じ記載】

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。

柴田専門委員：
良いと思います。

第12回WGでの御議論を受けて、資料3-3では「主要評価項目」を添えて、「エビデンスレベル」について記載しています。

1

【第12回WGと同じ記載】

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でも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 μg/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

柴田専門委員：
良いと思います。

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。

柴田専門委員：

良いと思います。

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

柴田専門委員：

上記の通りで良いと思います。

事務局より：

第 12 回 WG のご議論を受け、指定等要請者に下記の補足資料の提出を依頼しました。今後、ビタミン D に係る知見についてご審議をお願いする予定です。(25(OH)D₃ を被験物質とする試験成績は 1 試験ずつ議論をいただいておりますが、ビタミン D については、提出された試験の全体像をご覧いただいた上で、重点的に確認が必要と考えられる点に着目して議論いただくことを想定しています。)

ビタミン D をヒトに投与した試験について、収集・整理し、エビデンステーブルの形でまとめること。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とは別に取りまとめること。また、比較的高用量のビタミン D を長期間摂取させた研究、研究の規模が大きな研究、血清 25(OH)D 濃度が測定されている研究については、原著文献を提出すること。

また、評価書案の作成にあたっては、ビタミン D に係る知見も併せて、評価書「炭酸カルシウム」(2016)と同様に「ヒトにおける知見のまとめ」の項を作成することになると考えております。

(イメージ ※参考：評価書「炭酸カルシウム」(2016))

● ヒトにおける知見のまとめ

ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ の過剰摂取との関連が報告されている疾患として、高カルシウム血症、がん、循環器疾患・・・が挙げられる。

ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ の摂取と・・・との関係については、一致性、関連の大きさ、作用機序、時間関係等を考えて、因果関係ありと判断する十分な根拠がないと判断

した。一方、ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ の摂取と高カルシウム血症、・・・との関係については因果関係があるものと判断した。

25(OH)D₃ を摂取させた試験については、確認した試験は安全性の評価を主目的にしておらず、毒性影響が認められた試験はなかったが、安全性評価の観点からは情報が不足していた。NOAEL を得られた試験のうち、・・・の試験では・・・であることも考慮し、・・・の試験 (NOAEL ……) を NOAEL の根拠とすることが適当と判断した。ただし、当該試験についても、・・・という点に留意が必要であると考えた。

ビタミン D₃ を摂取させた試験については、・・・の試験で・・・が認められている。また、(妊婦、授乳婦、小児、高齢者) において、・・・の知見が存在する。

体内動態で検討したビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ の活性の関係も考慮すると、・・・

1

2

1 参照文献

- 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

^{xiv} [追 2 1_③] Anouk M M Vaes, Michael Tieland, Margot F de Regt, Jonas Wittwer, Luc J C van Loon, Lisette C P G M de Groot: Doseeresponse 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: 808-814