

資料 2 指定等要請者が作成したエビデンステーブル（概要書より抜粋）（一部改変。斜体を追記）

別紙 1

【ヒトを対象とした 25(OH)D₃ 投与試験のエビデンステーブル】

資料 1 との
対応
(資料 1 中
の番号)

⑦

⑥

①

| 引用文献 | 対象者 | 研究デザイン | 被験物質/投与量 | | 投与期間 週 | 被験者数 | 背景食 | 評価 | エビデンス レベル |
|---|--|-----------------|--------------------------------|--|-----------------------|------|--|---|--------------|
| | | | 被験物質 | μg/日 | | | | | |
| Barger-Lux ら 1998 (引用文献 52) | 健康男性 116 名 24~32 歳 (平均 28 ± 4 歳) | 無作為化 オープンラベル | D ₃ | 25 | 8 | 13 | <ul style="list-style-type: none"> ・乳摂取量は 0.47L/日以下 ・食事からのビタミン D 摂取量についての情報は無し ・試験 1 週間前からビタミンサプリメント摂取を中止 | <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・血清カルシウム濃度への影響は無かった。 ・血清 PTH 濃度は、D₃ 250、1250 μg/日投与群、25(OH)D₃ 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無かった。 ・NOAEL 設定に適用可（要請者による評価） | A |
| | | | | 250 | 8 | 11 | | | |
| | | | | 1250 | 8 | 14 | | | |
| | | | 25(OH)D ₃ | 10 | 4 | 13 | | | |
| | | | | 20 | 4 | 14 | | | |
| | | | | 50 | 4 | 14 | | | |
| Navarro-Valverde ら 2016 (引用文献 53) | 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） | 無作為化 | D ₃ | 20 | 52 | 10 | 記載無し | <ul style="list-style-type: none"> ・D₃ 投与群よりも 25(OH)D₃ 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。 ・NOAEL 設定に適用不可（要請者による評価） | B |
| | | | | 25(OH)D ₃ | 約 20 (266μg / 2 週) | 52 | | | |
| | | | 約 40 (266μg/週) | | 52 | 10 | | | |
| | | | Cashman ら 2012 (引用文献 54) | 健康男性 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 | | | |
| D ₃ | 20 | 10 | | | | 13 | | | |
| 25(OH)D ₃ | 7 | 10 | | | | 14 | | | |
| | 20 | 10 | | | | 12 | | | |

④

| 引用文献 | 対象者 | 研究デザイン | 被験物質/投与量 | | 投与期間 週 | 被験者数 | 背景食 | 評価 | エビデンス レベル |
|---|---|----------------------------|----------------------|------|-----------|------|-------------------------------------|--|--------------|
| | | | 被験物質 | μg/日 | | | | | |
| Shieh ら 2016 (引用文献 51) | 健全な男女 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 | D ₃ | 60 | 16 | 16 | 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 | <ul style="list-style-type: none"> ・ D₃ 投与群よりも 25(OH)D₃ 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 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、または腎石症の発症は無かった。 ・ NOAEL 設定に適用可 (要請者による評価) | A |
| | | | 25(OH)D ₃ | 20 | 16 | 19 | | | |
| Bischoff- Ferrari ら 2012 (引用文献 55) | 健全な閉経後 女性 20 名 50~70 歳 (平均 65 ± 7.2 歳) | 無作為化二重 盲検 | D ₃ | 20 | 15 | 10 | 記載無し | <ul style="list-style-type: none"> ・ D₃ 摂取群よりも 25(OH)D₃ 摂取群の方が血清 25(OH)D 濃度の増加の程度が有意に高かった。 ・ 血清カルシウム濃度への影響は無かった。(高カルシウム血症の発症は無かった。) ・ 両投与群で、血圧や免疫マーカー、下肢機能の改善がみられた。 ・ その他の健康への影響の有無についての記載は無かった。 ・ NOAEL 設定に適用不可 (要請者による評価) | B |
| | | | 25(OH)D ₃ | 20 | 15 | 10 | | | |
| Peacock ら 2000 (引用文献 56) | 健全男性 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 546mg/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 25(OH)D₃ 投与群の血清 25(OH)D 濃度は、60.5 nmol/L から投与 1 年後に 118.8 nmol/L に増加した。 ・ 4 年間の試験中に血清 25(OH)D 濃度が 250 nmol/L を超えた被験者は無かった。 ・ 高カルシウム血症、高カルシウム尿症の発症は無かった。 ・ NOAEL 設定に適用不可 (要請者による評価) | A |
| | | | 25(OH)D ₃ | 15 | 4 年 | 124 | | | |
| 伊藤 2016 (引用文献 43) | 健全な閉経後 女性 66 名 50~70 歳 血清 25(OH)D 30 ng/mL 未満 | 無作為化二重 盲検並行群間 比較試験 | プラセボ | 0 | 16 | 24 | 試験前 3 ヶ月以内のビ タミン D サプリメント非摂取 | <ul style="list-style-type: none"> ・ D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与群において、血清 25(OH)D 濃度が有意に増加した。 ・ 血清 PTH 濃度は投与による影響は無かった。 ・ 健康への影響は無かった。 ・ NOAEL 設定に適用不可 (要請者による評価) | B |
| | | | D ₃ | 10 | 16 | 21 | | | |
| | | | 25(OH)D ₃ | 10 | 16 | 21 | | | |

②

③

| 引用文献 | 対象者 | 研究デザイン | 被験物質/投与量 | | 投与期間 週 | 被験者数 | 背景食 | 評価 | エビデンス レベル |
|-------------------------------|--|--------------------------|--|-------------------------|-----------|------|--|--|--------------|
| | | | 被験物質 | μg/日 | | | | | |
| 清水ら 2017 (引用文献 44) | 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 | ベースライン時の食事からの D 摂取量: プラセボ群 で 4.32 ± 3.21 、 25(OH)D ₃ 投与群で 4.27 $\pm 2.79 \mu\text{g/日}$ | ・ 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。 ・ 高カルシウム血症の発症は無かった。 ・ 医師により、被験物質摂取による健康への悪影響 は無かったと判断された ・ NOAEL 設定に適用可 (要請者による評価) | A |
| | | | 25(OH)D ₃ | 10 | 16 | 110 | | | |
| Jetter ら 2014 (引用文献 50) | 健常な閉経後 女性 (白人) 35 名 50~70 歳 血漿 25(OH)D 濃度 8~ 24ng/ml | 無作為化二重 盲検並行群間 比較試験 | D ₃ | 20 μg | 15 | 5 | 記載なし | ・ 20 μg/日、140 μg/週投与群において、投与 15 週後の 血漿 25(OH)D 濃度の AUC が、25(OH)D ₃ 投与群は D3 投与群の 2 倍以上であった。 ・ 単回ボース投与において、25(OH)D ₃ 投与群の AUC 及び Cmax は D3 投与群の 2 倍以上であった。 ・ 25(OH)D ₃ と D ₃ 同時投与群において、AUC 及び Cmax は 25(OH)D ₃ 投与群と有意差はなかった。 ・ 全被験者において、試験期間中の血清カルシウム 濃度は正常値 (2.6 nmol/L 以下) であり、尿中カ ルシウム排泄量も、25(OH)D ₃ 投与群と D ₃ 投与群に 差はなかった。 ・ NOAEL 設定に適用不可 (要請者による評価) | B |
| | | | 25(OH)D ₃ | 20 μg | 15 | 5 | | | |
| | | | D ₃ | 20 μg/日相当 (140 μg/週) | 15 | 5 | | | |
| | | | 25(OH)D ₃ | 20 μg/日相当 (140 μg/週) | 15 | 5 | | | |
| | | | D ₃ | 140 μg | 単回 | 5 | | | |
| | | | D ₃ + 25(OH)D ₃ | 各 140 μg | 単回 | 5 | | | |
| Haddad ら 1976 (引用文献 49) | 健常な男女 27 名 (21~40 歳) | 単回経口投与 | 25(OH)D ₃ | 1.5 μg /kg 体重 | 単回 | 4 | 一晩絶食後に投与 | ・ 全群で投与 2 時間後に血清 25(OH)D 濃度が有意 に高値となり、投与後 4-8 時間がピークであっ た。 ・ 5.0、10.0 μg 投与群では、投与後 24 時間で血 清 25(OH)D 濃度が有意に低下した。 ・ 高カルシウム血症やその他の悪影響は認められ なかった。 ・ NOAEL 設定に適用可 (要請者による評価) | B |
| | | | | 5.0 μg/kg 体重 | | 10 | | | |
| | | | | 10.0 μg/kg 体重 | | 8 | | | |
| | | | | 1.0mg 静脈内投与 | | 2 | | | |

⑤と同一の
試験
単回投与は
体内動態に
記載

単回投与は
体内動態に
記載