

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

第 12 回 会 合 議 事 録

1. 日時及び場所

令和元年6月10日（月） 14:00～17:01

食品安全委員会中会議室

2. 出席者

【専門委員】

頭金座長、石見専門委員、上西専門委員、柴田専門委員、祖父江専門委員、
瀧本専門委員、松井専門委員、横田専門委員、吉田専門委員

【専門参考人】

協専門参考人

【食品安全委員会委員】

佐藤委員長、川西委員、吉田緑委員

【事務局】

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、池田評価情報分析官
下位課長補佐、三宅係長、新井技術参与

3. 議事

- (1) 「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
- (2) その他

4. 配布資料

資料1 25(OH)D₃を被験物質とする試験成績

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（抄））

参考資料1 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（2017年7月食品安全委員会）

5. 議事内容

○頭金座長 それでは、定刻になりましたので、第12回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を開催いたします。

先生方には、御多忙のところ御出席いただきまして、まことにありがとうございます。

本日は、9名の専門委員に御出席いただく予定ですが、上西専門委員からは、少し遅れて御到着との御連絡をいただいております。

伊吹専門委員、宇佐見専門委員、梅村専門委員、合田専門委員、高須専門委員は、御都合により、御欠席との連絡をいただいております。

また、本日は、新開発食品専門調査会専門委員の脇昌子先生に御出席をいただいております。

新開発食品専門調査会専門委員の林先生、添加物専門調査会専門委員の北條先生は、御都合により、本日は御出席いただいておりますけれども、今回の評価書案等を御確認いただいておりますので、議事次第には欠席専門参考人としてお名前を記載させていただきました。

また、食品安全委員会からも、委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に、第12回栄養成分関連添加物ワーキンググループ議事次第を配付しておりますので、ご覧いただきたいと思っております。

まず事務局から、配付資料の確認と食品安全委員会における調査審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○下位課長補佐 それでは、まず最初に資料の御確認をお願いいたします。

議事次第と、おめくりいただきまして座席表、その次におつけしております専門委員名簿に続きまして、資料1、資料2がございます。

資料1が「25(OH)D₃を被験物質とする試験成績」でございます、これは事務局作成のものになります。

資料2といたしまして「指定等要請者が作成したエビデンステーブル」というものを配付させていただいているということでございます。

最後に参考資料1といたしまして、栄養指針を配付させていただいております。

また、机上配付資料が1枚ございます。

それから、参考文献等はタブレット端末をご覧いただければと思います。

以上、不足の資料等ございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、報告をいたします。

本日の議事であります25-ヒドロキシコレカルシフェロールに関する審議については、本品目の特定企業はDSM株式会社でございます。次の専門委員の先生が文献作成に関与しておりますので、御報告をいたします。

これまでの栄養ワーキンググループでの報告と同一ですが、指定等要請者提出資料の文献2で「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会報告書」及び追加文献5-aの「日本人の食品摂取基準（2020年版）策定検討会報告書案」につきましては、検討会又は検討会

ワーキンググループの構成員として、上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員の4名の先生方が関与しています。

また、指定等要請者の提出文献3「日本人の食事摂取基準（2010年版）策定検討会報告書」につきましては、検討会又は検討会ワーキンググループの構成員として、ただいま申し上げた4名の専門委員のほか、石見専門委員を含め、5名の先生方が関与されております。

なお、これらの文献につきましては、本品目の特定企業の依頼により作成されたというものではございません。

また、これが前回からのアップデートになりまして、5月30日に開催された前回ワーキンググループでも報告いたしました。松井専門委員から、5月17日付で農林水産省の農業資材審議会の長に就任されたとして、変更された確認書を提出いただいております。第11回、前回のワーキンググループの時点では、本ワーキンググループと当該審議会との関連性は未整理でありまして、暫定的な措置として、委員会決定2の（1）に規定する、委員会等が当該委員等の有する科学的知見が委員会等の調査審議に不可欠であると認める場合に該当するとワーキンググループに御確認いただき、調査審議に御参加をいただきました。しかしながら、今回のワーキンググループまでに、本ワーキンググループと当該農業資材審議会との関連性を事務局で確認いたしました結果、委員会決定2の（1）⑤に定める調査審議事項の関連分野の審議会には該当しないと整理したことを御報告いたします。

その他、本日の議事につきましては、平成15年10月2日付け委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

本年2月の第10回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」における取り扱いと同様に、指定等要請者提出文献2、3及び5-aの石見専門委員、上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員の関与の件につきましては、通常どおり審議に参加いただくのが適切かと考えられます。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

その他、提出いただいた確認書について、相異ございませんでしょうか。

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議事に入りたいと思います。

議事「(1)『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」です。資料について、事務局から説明をしてください。

○三宅係長 まず、資料の取り扱いについて御説明をいたします。

参考文献、追加文献につきましては、タブレット端末を御参照いただければと存じます。よろしくお願いたします。

机上配付資料「概要書・引用文献の『マスキング』について」に記載のとおり、一部指定等要請者等の知的財産等に係る情報がありまして、一般には非開示となっております。

具体的には、表に示しましたが、概要書では下記の網かけ部分がマスキングされております。また、表に記載されている資料については、資料全体がマスキングのものです。記載のとおりで、前回から追加されたものはございません。

なお、指定等要請者より、非開示部分に関しましては、専門家が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについては、言及又は資料中に記載することを妨げるものではありませんとの申し出がございましたので、安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについての御発言、評価書等への知見の記載は可能でございます。

それでは、資料について説明いたします。初めに、参考資料1「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」（以下「栄養指針」という。）をご覧ください。

9ページ目の「2 ヒトにおける知見」ですが、「ヒトにおける知見」においては、「(1)」、「(2)」及び「(3)」に基づいてエビデンステーブル、症例報告、メタアナリシスといった知見についてまとめ、考察するとともに、NOAELやLOAELの根拠や判断、又はそれらに係る考察等について記載するとされております。

「(1) ヒトにおける影響の1～7の分類」ですが、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とされ、分類は記載のとおりです。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とされております。

「(2) エビデンステーブルの作成等」につきまして、得られたヒトにおける影響に関する知見について、次のような項目に関してまとめ、エビデンステーブルを作成するとされ、項目については、下に挙げられているとおりです。

ページをめくっていただきまして、11ページ中ほどですが、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に分類するとされ、分類に当たり考慮すべき点が脚注11に記載されております。

「(3) ヒトにおける知見に係る判断について」、ヒトにおける有害影響は一つの知見から判断することが困難であることが多いことから、「(1)」及び「(2)」を踏まえて最終的なNOAEL又はLOAELを判断する際には、個々の知見の科学的水準を考慮することに加えて、複数の知見がある場合には総合的に判断する。その際、メタアナリシスに関する知見を重視する。

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、決定するとされております。

資料2をお願いいたします。

資料2「指定等要請者が作成したエビデンステーブル」を概要書より抜粋したものでございます。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として、記載のとおり

り、引用文献、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、評価として認められた所見又は指定等要請者の評価についてまとめられています。また、エビデンスレベルとしましては、A又はBが付されておりますが、Bとされている試験については、例えば最初のページの2つ目のNavarro-Valverdeらの文献につきましては、対象者が閉経後女性のみとされているような試験でございます。

指定等要請者が作成されたエビデンステーブルと、資料1との関連性につきましては、表の左側に斜体で記載した数字を御参照いただければと思います。

それでは、資料1について説明いたします。

資料1の前書きの9行目から記載のとおり、第10回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」におきまして、25(OH)D₃の摂取によるヒトへの有害影響の評価の指標としまして、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、血清25(OH)D濃度、1α,25(OH)₂D₃濃度、血清PTH濃度に着目することとされました。

今回、栄養指針策定後初めての品目ということもございますので、評価書本文、エビデンステーブルの作成に先立ちまして、個々の試験について御審議をお願いしたいと考えております。

本資料には、21行目以下の表にございますような試験を記載しておりますが、「①」から「⑦」は血清25(OH)D濃度の変化に着目した文献で、うち「①」から「③」がプラセボ対照の試験、「⑧」につきましては骨への影響に主に着目した文献、また「⑨」から「⑪」は追加資料に基づき追加した文献という形に並べております。

4ページをお願いいたします。「①介入試験 (Cashmanら (2012))」、タブレット端末では資料54でございます。

本試験につきましては、目的は、冬季の血清25(OH)D濃度の上昇作用についての検討。試験方法は無作為割付け並行群間比較試験。試験場所はアイルランド。対象者は健康な白人男女。群設定としましては二重盲検で、プラセボ、ビタミンD₃、25(OH)D₃について表のような群が設定されております。試験期間は1月～4月の間でそれぞれ10週間となっており、試験結果等については記載のとおりですが、血清25(OH)D₃濃度につきましては、25(OH)D₃投与群でプラセボ群に比べ上昇、血清カルシウム濃度は全群で有意な変化がなく、高カルシウム血症の報告はございません。また、intact PTH濃度としましては、25(OH)D₃群で、プラセボ群に比べ低下しております。

共通確認事項として下に枠囲みを記載しておりますが、「1）」につきましては、指針の「(1)」に対応しており、ULadd等設定のための有害影響とすべき「3」以上のヒトにおける影響の変化と考えられる影響があるか。また、「2）」としまして、指針の「(2)」に対応しており、エビデンステーブルに記載することとなっている研究の質A～Cについてどう考えればよいか。「3）」につきましては、指針の「(3)」に関連しまして、エンドポイントにつきましては分類されたA～Cの評価を念頭に、NOAEL又はLOAELが判断できるかどうかといったことを伺っております。

資料に事前にコメントをいただいた先生方の意見を5ページの表にまとめておりますけれども、本日御欠席の林専門参考人からは、「1) 3以上の変化」については、「なし。ただし腎機能未検。」

「2) 研究の質」については、「A」。

「3) NOAEL等」が判断できるかについては、「用量 7,20 µg/日ともに毒性所見なし」とのコメントをいただいております。

上西専門委員、柴田専門委員、祖父江専門委員、脇専門参考人からもコメントをいただいておりますが、後から御紹介いただければと思います。まだいらっしゃっていない上西専門委員からは、「3」以上の変化については、「なし。ただし尿中Ca排泄量未記載。」研究の質は「A」。NOAEL等につきましては、「20 µg/日で有害事象なし」とのコメントをいただいております。

「4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか」につきまして、林専門参考人からは、「10週以降さらに25(OH)D濃度が上昇する可能性はないか。対象が白人」といった点について留意すべきというコメントをいただいております。

上西専門委員からは、「白人、高緯度、冬季の試験」であるということについてコメントをいただいております。

38ページをお願いいたします。ここまでの確認事項に関連した、全体を通してのコメントを紹介いたします。

まず、林専門参考人からでございますけれども、4行目以降、「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)DNAがしかる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す。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が得られるには至っていないのではないかと思います。25(OH)Dには弱いながらも直接にビタミンD受容体を活性化作用があるため、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中毒を起す可能性が高いような気がします。ビタミンD製剤を投与している/摂取している、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れくらいの期間にわたって摂取し続けるのか把握することは難しいように思います。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。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」という点からはあまり意味がないようにも思います。」とのコメントをいただいております。

また、祖父江先生、脇先生からも、試験の安全性評価に関連してのコメントをいただいておりますので、後ほど御紹介いただければと思います。

それに関連しまして、39ページのページ中ほどの枠囲みでございますが、今後、試験の質の評価に当たりまして、進め方の提案となりますが、栄養指針に記載されているような記述を踏まえますと、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ますと、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。また、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ではどうか。こういった点につきまして、記載されております。

5ページに戻りますけれども、そのような全体的なことも踏まえまして、本試験について御議論をお願いいたします。

説明については以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、資料1につきまして、個別の試験成績について順に議論していきたいと思えます。

まず、4ページの「①介入試験（Cashmanら（2012））」についてですけれども、5ページに「1）」、「2）」、「3）」と分かれておりますが、「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」という点については、意見をいただいている先生方の判断は「3」以上の変化はないということです。先ほど指針の説明にございましたけれども、「3」以上というのは「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」以上かどうかということになります。ご意見をいただいている先生方は、全員、「3」以上の変化はなしということかと思えますけれども、柴田先生、祖父江先生、脇先生、何か追加のコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

では、「3」以上の変化はないということでよろしいですね。ありがとうございます。

次の「2）研究の質はどう考えればよいか」ということなのですけれども、これにつきましては、先ほど事務局からも説明がありましたように、38ページの【全体を通してのコメント】にも記載のとおり、関連するコメントを先生方からいただいております。

林専門参考人の意見は事務局から紹介がありましたけれども、祖父江先生からも関連して、この研究の質に関してのコメントをいただいているようなのですが、簡単に御説明いただけますでしょうか。

○祖父江専門委員 この研究に限らず、全体を通してなのですけれども、対象数の問題ですね。エンドポイントが血清25(OH)D₃濃度ということが多い研究なので、有害事象とか有効性がエンドポイントではなくて、代謝の反応に関しての研究ということではないかと。その意味では、**randomized trial**をしていて、きちんと介入設計がされていて、サンプルサイズが設計されていると思うのですけれども、有害事象というのはもうちょっとまれな頻度のイベントも扱うわけですし、この場合、高カルシウム血症といっても、どの程度の高カルシウム血症がどの程度の頻度で起こるかということ、どうdetectするかに関してサンプルサイズが設計されているわけではないので、その点からいうと、症例不足という

ことがかなり懸念されるように思います。

第1番目ですと、人数が各群12~16例ぐらいのものですけれども、10例の中で高カルシウム血症が起きなかった、だから安全ですということでもいいのか。さらに、もうちょっと重篤な有害事象、腎不全とか腎機能障害といったものが本当に起こらないのかということに関しては、普通の臨床試験あるいは市販後調査等ですと、もうちょっと大きな数で検討するという事を考えると、確かに事前の評価で例数が制限されている、それから本来の目的でない研究でこういうことを検討しているということからすると仕方ないところはありますけれども、厳しく言うと、研究の質としてはAではなくて、対象数不足でCという判断もできないわけではないかなと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

安全性の評価をするには、研究の質が一定程度保たれていて無作為化がなされていたとしても例数が足りないことが懸念されるということですね。

○祖父江専門委員 はい。

○頭金座長 この点につきまして、事務局のほうから、39ページに事務局案としての四角囲みの中に提案がございます。まず、エビデンステーブルの質の評価に関しては、一定レベルの質であるかについては研究の質（A~C）を評価して、その後、その評価を念頭に置きながら安全性評価の観点で検討する流れではいかがでしょうかという提案がなされております。これにつきまして何か御意見がありましたら、お願いをいたします。

まず、研究の質のA~Cに関しましては、指針に基準がございますので、それをもとに判断する。その上で、安全性という観点で見た場合に症例数が十分でないということが判断されるのであれば、それはその段階で症例数が足りないということ判断して、以降の食品健康影響評価のほうに反映させていくというような考えかと思われまますけれども、いかがでしょうか。

脇先生、どうぞ。

○脇専門参考人 脇でございます。

私もコメントを先に出させていただいて、38ページに記載していただいているのですが、どの論文も、ビタミンDの血中レベルを上げる、あるいは骨密度を上げる、そのような有効性を確かに科学的に立証しようというプロトコルを持ってなされた研究です。今日、ここでの、この製剤が添加物として広く薄く多様な患者さんに一様に摂取されるかもしれないということについての安全性を考えていくという場合には、全くプロトコル違いとか、そういう観点では評価できないのではないかと思います。

なぜならば、例えば今取り上げられている「①」の論文にしましても、対象者をかなり限定して、こういう人は省きますということで除外条件がたくさんあるわけですが、このような方も添加物とするのととる可能性があるわけで、そういうことを全部やっていると、非常にリスクな方も本当はとるかもしれない。そんな中で、この対象者だけで、安全性

の高そうというか、飲める人だけで飲んでいるわけですから、その中で問題ないということは、実際に用いられたときにどうであるかということの評価には少し力不足な研究のように思います。

一般的に食品とか食材、食事でとっている栄養成分の効果ということを見るときも、かなり大規模な疫学的な調査をしないとなかなか効果が見えてこない場合が結構あるかと思うのですが、逆に副作用というか、有害事象も同等ではないかと感じるのです。ですから、非常に評価することが難しいなと考えております。

○頭金座長 ほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

○柴田専門委員 柴田です。どちらかというとは私は栄養学の研究をしていますので、こういう栄養素をとると、このようないいことがあるよということをどうしても重要視してしまいます。けれども、全体を通してのコメントで、林専門参考人とか脇専門参考人、先ほどの祖父江専門委員のお話を聞いていると、確かにそうだなとは思いました。が、やはり栄養素というとはどうしてもいいほうを強調してしまいます。ある一定のところまでの補充というか投与をふやしていくのは栄養学上好ましいと考えてしまいます。25(OH)D₃でしたら20 μg/日あたりまでは有害事象が出ていない。では、それ以上の実験ができるかということ、できないわけですので、あとは動物実験のデータを参考にして評価をするしかないのではないかと思います。

ですので、ヒトに対して毒性実験ということは倫理上できないので、もう少し見方を有効性のほうに重点を置きつつ、ここまでは当WGが提案した評価の「3」以内になっているというような評価の方法をとらざるを得ないのではないかと考えています。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 今の柴田先生の御意見と一緒にです。栄養素のこのような補給試験というのは、有害影響のための試験は倫理上できない。たまにちょっと多めに用量を設定してしまっ、予期できない有害影響があらわれた。そういうものを拾い上げていくしか現実的には方法がないと思います。ですから、その点ではこれは設定上Aでもやむを得ない。

ただ、先ほどからお話がありましたように、やはりちょっと被験者の数が少なめかなという気はいたします。

○頭金座長 ほかはいかがでしょうか。

ヒトにおける知見の御担当の石見先生から、何かコメントございましたら、お願いしたいと思います。

○石見専門委員 やはり全体を見て、脇先生と同じように、被験者数でしたり被験者の対象者が限られているということがあって、このデータで安全性の評価をするのはなかなか難しいなというのが私の意見であります。

先ほど柴田先生がおっしゃったように、確かにヒト試験では安全性については過剰に摂取させるということができませんので、動物に過剰に25(OH)Dを摂取させたときに血清カルシウム上昇がどのぐらいあるのか、そのあたりの文献を集めるというのは必要なことだと思います。

○頭金座長 瀧本先生は、何かコメントがありましたらお願いします。

○瀧本専門委員 私ももう先生方が言っていたのと余り大きな差はないのですが、やはり載っている研究全体が、そもそもの目的が有効性を示すためのstudy designだと思うので、この症例数で有害事象を見つけるのは難しいのではないかと考えます。その中で偶発的に出てきたというものがあれば、そこはちゃんと整理するべきだとは思いますが。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

今回、「2) 研究の質」というのは、あくまでもヒトにおける知見の質を評価していただくものと考えています。先ほど来、動物実験で用いないとわからない部分があるとの指摘ですが、その点は毒性試験のところで御議論をお願いしたいと思います。

ヒトにおける知見の臨床試験のエビデンステーブルをつくる上での研究の質というところの評価について、どのような評価をすればいいかということなのですが、最終的な食品健康影響評価は毒性試験のデータも含めた総合的な評価になるとは思いますが、エビデンステーブルをつくる上でのヒトの知見の臨床試験の質というところでの評価をどうしたらいいかということについて、何かコメントいただければと思います。

脇先生、どうぞ。

○脇専門参考人 ヒトでのデータはこういうものしかないということであれば、これを評価していくということだと思います。ただ、エビデンスレベルはあくまでも有効性を評価するためのエビデンスレベルということで、Aだからいいというわけでは、この場ではないかなと思います。ヒトでのデータを確認していくという作業としては重要だと思います。

○頭金座長 繰り返しになりますが、39ページの事務局案は、Aだからいいというわけではなくて、その後、症例数が少ないということを念頭に置きながら得られている安全性の知見をそれ以降の評価に使用するという考え方でいかがでしょうかという案なのですが。

柴田先生、どうぞ。

○柴田専門委員 論点をずらしてすみませんでした。最初はAだと思ったのですが、やはりA又はBに該当しない、Cかなというふうになるようになってきました。でも、安全性試験や中毒試験に関しては、Cかなということです。

○頭金座長 祖父江先生、いかがですか。

○祖父江専門委員 この評価を通じてNOAEL等を決めることが目的であれば、そこにフォーカスした研究の質評価であるべきだと思います。その意味では、やはりCに近いかな

と私は思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

今回の評価書案の5ページでは5人の先生方がAという評価をされているのですが、ただ今の議論を踏まえるとCが適切ではないかという意見の先生方多いようです。CはA又はBに該当しない研究ということで、評価が難しいということだと思っております。それにつきまして何かコメントがありましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○中山評価第一課長 事務局からですが、この栄養成分関連添加物の指針ができて、ガイドラインの内容をそのまま文章どおり見ると、基本的には研究そのものの質をA～Cで評価するという形のガイドラインになっています。従いまして、そのままストレートに見た場合には、今回の評価については、とりあえずまずはAというのが先生方の一律の意見であったというふうに思っております。

それは現在のガイドラインの記載ぶりからしますと当然の評価だったのかなと思っております。従いまして、今回の整理としては、まずはこの研究自体が評価に使えるものなのかどうかという観点で、質を評価していただき、その上で、最終的に安全性評価を行う上でこれだけでいいのか、不足があるのではないかと、動物実験のデータをもっと増やすべきではないか、あるいはビタミンDのヒトでの臨床結果などをもっと増やすべきではないかなど、最終的な安全性評価を行う上での必要なデータを、さらにその先に評価するという整理があり得るのではないかと、事務局としては提案を出させていただいたこととあります。それが一つの整理ではないかと思っております。

ただ、今回、これから栄養成分を評価する際に同じような事態が生じてくると思われまます。従いまして、ここのA～Cの評価というものが、あくまで安全性という観点に視点を置いた上で研究の質を評価するのだというふうに今後整理していくのだとするならば、このガイドライン自体の記載内容をそもそも見直す必要があるのではないかと、このセットで考えないといけないかなというふうに事務局としては考えているという状況です。

○頭金座長 ありがとうございます。

このガイドラインを作成するとき、ワーキンググループの中で議論をして、A～Cのところはあくまでも臨床試験の質というものを今後評価するに値するかどうかという観点で基準をつくったと思うのです。そのときには安全性というところだけにフォーカスしたような基準のつくり方ではなかったように記憶をしております。そういう観点から、この研究の質というのは、先ほど来議論がありましたように安全性の評価に関して言うならば、試験デザインあるいは症例数が不十分だということは、恐らくそれはコンセンサスとしてあるのだらうと思っております。臨床試験の質という面での評価でA～CをつけるときにAが適切なのか、Cが適切なのかという点が、議論になっているのかなと思っておりますが、いかがでしょうか。

吉田先生、何かありましたらお願いしたいのですが。

○吉田専門委員 結局、エビデンスレベルという言葉があつて、それでAと言ったときに、要は安全性の試験ではないので、安全性に関する項目はほとんど含まれていない論文なのですね。だから、それを果たしてAとしていいのかというのが先生方の御意見だろうと思います。

ただ、指針のほうを見るとA~Cの分類基準はここに書いてある、要は群の設定というのか、評価項目が何かとかいうことは実は触れていなくて、交絡因子がちゃんと制御されているとか、二重盲検法を採用しているとか、そういうことを基準にしてA~Cを判断しようという趣旨だったと思うのです。それはそれで一応確認をしておいた上で、その後で、NOAELを出すのに使えるとかいうのはまた別のところで議論をして、ここはとりあえずこの指針をせっかくつくっているわけですから、これに沿ってまずはやっておかないと、エビデンステーブルに載せるエビデンスレベルの意味が一体何だったかということなのですかね、これは。

○松井専門委員 このエビデンスレベルというのは、いわゆる疫学研究のグレードですね。それをもとにつくっているわけで、今、議論がありましたように、その目的が栄養素の補給であるかどうかというのは、余り気にする必要はないと思います。

実際、先ほどから話がありますように、有害影響を目的とした試験設定は基本的にはあり得ない。つまり、それをCとすると全部Cになります。一部例外的に、例えば今回薬として用いられていますので、副作用の検討のための試験はあるかもしれませんが、それ以外全部Cになってしまいますので、そのような質の評価はおかしいと思います。ですから、その点は今回考慮する必要はないと思います。

先ほど申しましたように、被験者の数ですね。そのコメントがありますので、それでAにするのか、Bにするのかということの議論が必要かとは思いますが。

○頭金座長 どうぞ。

○祖父江専門委員 有害事象をエンドポイントとした試験というのは、普通の場合は組みません。ですから、それをrandomized trialで検証しますということはありません。Aとつくような研究は、有害事象を目的としたものに関してはほとんどないですね、

ただ、全部がCかということではなくて、観察的に後ろ向きのデータを集める、コホート研究なり症例対照研究なりということでは有害事象をエンドポイントとした研究は十分あり得るわけです。だから、有害事象をエンドポイントとした研究として、Bという研究は世の中にいっぱいあると思います。ですから、全部が全部Cではなくて、やはりBというような研究で有害事象の判断、評価をしていくわけですから、今回はBに当たるのかどうかということを考えるべきではないかと。

偶然性、バイアス、交絡因子を適切に制御するということが、この3つともバランスよく制御するということがポイントであつて、1つだけ制御すればそれでいいというわけではないのです。だから、数が多ければいいというわけでもなく、交絡要因を全部制御したからよいわけではなく、3つの攪乱要因をちゃんとバランスよく制御した研究が質がいい

と。これは別に疫学研究だろうと何だろうと、このことに関しては割と普遍的なことだと思います。

以上です。

○頭金座長 祖父江先生の御意見は、「①」の試験に関して言うならば、最初の先生の説明ではAかCかというような御意見だったと思うのですけれども、先ほどの先生のご意見はBということでしょうか。

○祖父江専門委員 有害事象を検討する研究は全てCかということ、そうではないということ、私には言いたかったのですけれども、Aとランクされるのも、恐らくほとんどないだろうとは思いますが。

○頭金座長 Aはほとんどないのですよね。ですから、ここの研究の質の介入研究を判断してしまうのは、Aはほとんどないということになってしまうのではないかと、そこを私も危惧しているのですが。

○祖父江専門委員 だから、Bで判断するというのはあり得る話ではないですか。それを幾つも重ねてメタ解析などをするとかですね。

○頭金座長 祖父江先生のお考えは、今回の「①」のCashmanらの研究は、症例数が足りないでBに該当するのではないかという御判断でしょうか。

○祖父江専門委員 いや、Cですね。

○頭金座長 そうですね。

ちょっとこだわるようなのですけれども、指針のAというのを読んだときに、「①」のCashmanらがAという部分に、確かに先生がおっしゃるように、偶然性、バイアス、交絡因子がバランスよく制御されていないといけないというのはそうだと思うのですけれども、Cashmanらの試験がその部分に関してはバランスよく制御されていないという判断ですか。

○祖父江専門委員 偶然性に関しては完全に欠落しているということです。この場合、偶然性というのはたまたまなかったということですね。

○頭金座長 いかがでしょうか。

○協専門参考人 AとかCとか難しいのですけれども、健康に資する栄養素であるということを検証するためにはAの研究だけでも、有害事象の有無を検定するような目的を持ったデザインではないので、それは何とも言えない。AもCもないかなと思います。エンドポイントが入っていないので、幾らdouble blindでいいデザインでも、副作用についても検証するということが目的になっていないので、有効性についてはAとかCとかつけられないのではないかと。でも、この研究自体は目的を持って、いいデザインになっているという、それはAでいいと思います。

だから、どこをもってランキングするかは先生方でお決めいただいて、デザインとしてはすごくいいと思うのですけれども、検証すべき目的の中に有害事象ということがない論文ばかりなのです。デザインとしてはよく組まれているからAなのですけれども、それをA

とここで書くのか、こういう目的のためのエビデンステーブルをつくる時にAでいいのかというのは、議論が要るかなと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○祖父江専門委員 有害事象でAの研究はないと言いましたけれども、そうでもなくて、たまたま有害事象が出てしまったというのがありますね。βカロテンと肺がんなどは意図しなかったですけれども、**randomized trial**で肺がんがふえましたね。ああいうものはエビデンスとしてはAではないですか。

○頭金座長 上西先生、御意見いただいていますけれども、何かコメントがありましたらお願いします。

○上西専門委員 遅刻してきてすみませんでした。

私が評価したのはあくまでも論文の質としてということなので、有害事象を見ている、見ていないという点ではなくて、論文がきちんと**double blind**でという、その規定に合っていればAというような評価にしましたので、今議論になっている有害事象を見ていないという、それを目的とするのであれば、多くの試験がそれを見ていないのでAというのはつけられないですけれども、評価指針で考えた場合のエビデンステーブルはあくまでも論文の質を見ていきましょうというABCだったと思いますので、それで評価をしました。

だから、目的を変えるのであれば、もう一度その有害事象があるかないかという観点で論文を見ていくことになると思うのですけれども、そうなるほとんどもがそういう目的でやっていないので、松井先生がおっしゃったようにCという判定になるかもしれません。

○頭金座長 どうぞ。

○吉田専門委員 要は偶然性というところをどう考えるかということですね。恐らく動物であれば遺伝的に均一なので、それほど頭数がなくても、何も起こっていなければそれでオーケーという判断ができるのだけれども、人間の場合はどうしても個人差があるので、ある程度の人数を見ないと有害性がなかったとは言えないということだと、評価のところにエビデンステーブルになると、健康への影響はなかったとか、血清カルシウムへの影響はなかったということと言い切るのは、数名程度のグループではなかなか言い切れない。ということになると、この評価を書き込むのであれば、偶然性については配慮できていないのかなという気はしますね。

ただ、この指針をつくったときはそういうことを余り考えていなくて、あくまでも上西先生が言われたように研究のグループの設定のところでのどのような設定をしたかということで、それが適切に設定してあればAとしましょうという、そもそもそこでスタートしたので、ここで偶然性のところに深く入って行って、ある程度の人数の規模がなければ全部Cだとしてしまうと、この指針のところからやり直さないといけないということになってしまうのです。

ですから、とりあえずは、そもそもエビデンスレベルと言っているのは、上西先生が言われたように、試験デザインというか、グループの設定そのものはあるルールにのっとり

てきちんとやっているということでABCという判断をして、その後、その結果の評価の使い方をどうするかというところで判断せざるを得ないかなと思うのです。

○頭金座長 指針をつくったときは、祖父江先生が御指摘になったような偶然性のところについて深く議論できなかつたのかもしれませんが。そういう面では今後こういう評価物質が増えてくれば指針自体をもう一度考え直す必要があると思うのですけれども、現時点での指針に従うと、先ほど吉田先生から話がありましたように、試験の割りつけとかがきちんとしている試験かどうかというところで評価をしていくという観点でこの指針をつくったのではないかと思いますので、それを考えるとAかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員 だから、研究の質の判断とこの有害事象に関する証拠、その場合は、その質が直接判断にかかわってこないですね。それでいいとするのだったらいいですがけれども、わかりにくい記述になるような気がします。エビデンスレベルが高いのにNOAELは決められませんとか、そういうことになるのですね。

○頭金座長 それもあり得るという前提での話です。

どうぞ。

○脇専門参考人 エビデンスレベルですけれども、その論文が何を主要評価項目にしているかを書いてAとかと評価し、しかし有害事象については主要評価項目になっていないということがわかるようなABCの書き方にされてはどうでしょうか。何を主要評価項目にした論文で、それに対してはAレベルのプロトコルだということは言えると思うのです。

○頭金座長 そうすると、5ページの脇先生のコメント、ちょっとこれは内容が違うかもわかりませんが、Aなのだけでも、ただし有害事象が主要評価項目にはなっていない試験デザインだということを記録として残しておくということでしょうか。

○脇専門参考人 横に主要評価項目は何と書いておけばいいかなと。

○頭金座長 これは事務局、エビデンステーブルをつくるときにそういうことは想定していなかったように思うのですけれども、それでも可能ですか。

○池田評価情報分析官 それは可能だと思います。エビデンステーブルの項目の中に主要評価項目を入れていくということかと思うので。

○頭金座長 それでは、現時点ではそのようにおさめさせていただきまして、11個の試験を、改めてまた最後のほうに全体を通してでも御議論いただければと思います。とりあえず現時点では、いろいろ議論いただいたのですけれども、研究の質はAということで、主要評価項目が何々という形で、「①」の5ページのほうの研究の質というのはさせていただきたいと思います。

随分時間をとりましたけれども、「3）」のNOAELにつきましても、御意見いただきました5人の先生方は、最高用量の20 µg/日で有害事象なしという御判断をいただいているのですが、これにつきましても何かコメントがありましたらお願いいたします。

この試験のNOAELは20 µg/日ということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次の「4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか」というところで、これはただ今、議論のあったところをコメントとして、有害性事象が主要評価項目になっていないということだと思います。それ以外に、何人かの先生からコメントいただいておりますけれども、まずは上西先生から御説明いただければと思います。

○上西専門委員 私は、「4)」の前にまず「1)」で「3」以上の変化があったかどうかというところに、尿中のカルシウム排泄量が未記載だということを書かせていただいて、それも評価書に記載すべき留意点かなと思います。

あとは、やはり対象者が白人であることと、非常に高緯度のところでやっていること、それから冬季の試験であるということも、非常に日本とは違う条件でやっていますので、そういうところも考慮する必要があるかなと思って記載をさせていただきました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

柴田先生からもコメントをいただいているようですけれども。

○柴田専門委員 ここに書いてあるとおりで、上西先生が言われた項目の尿中のカルシウム排泄量の記載がないということを書いてはどうかなと思いました。

○頭金座長 ありがとうございます。

脇先生も、ただ今、議論のあったところら辺のことも含めて書かれていると思うのですが、コメントがございましたら、お願いいたします。

○脇専門参考人 特に追加はありません。除外された条件の方もたくさんあったということも注意項目かなと思います。

○頭金座長 そのほか、「①」の試験に関しまして、何か留意点がございましたらお願いしたいと思うのですが。

横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 年齢層が50歳以上に限定されているという点で、栄養物質、添加物としてはいろいろな年代層が使うことを考えると、参考程度のデータになるのかなという気がしました。

○頭金座長 被験者の年齢層が50歳以上になっているということも留意点として記録に残しておいたほうが良いということですか。

○横田専門委員 はい。

○頭金座長 ほかはいかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、いただいたようなことを留意点として記録に残しておきたいと思います。

事務局、「①」はこれでよろしいですか。

○三宅係長 はい。

○頭金座長 では、7ページの「②」の試験について、事務局から説明をお願いいたします。

○三宅係長 7ページ「②介入試験（社内資料（伊藤ら（2016））」でございます。資料番号は43番です。

目的は、血清25(OH)D濃度に与える影響についての検討で、試験方法は無作為割付け並行群間比較試験。試験場所は日本。対象者は健康な閉経後の日本人女性。群設定は二重盲検で、プラセボ、ビタミンD₃、25(OH)D₃について設定がされております。試験期間は12月～3月の間で、112日間の試験です。ただし、これにつきまして、試験結果は記載のとおりなのですが、群間差につきまして統計学的な検定がなされておられません。血清25(OH)D濃度につきまして、投与群で投与前に比べ上昇しております。血清カルシウム濃度も投与前に比べ上昇しておりますが、基準値の範囲内とされております。そのほか記載のとおりです。

共通確認事項につきまして、本日御欠席の林先生の意見を紹介いたしますと、「1) 3以上の変化」については、「なし。ただし腎機能未検。」

「2) 研究の質」につきましては、「A」。

「3) NOAEL等」につきましては「単一用量、10 µg/日で毒性所見なし」。

「4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか」につきまして、林専門参考人からは、「25(OH)D群で血中1α,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」、とのコメントをいただいております。

本試験につきまして、御確認をお願いいたします。

○頭金座長 それでは、この「②」の試験につきましても、8ページの「1)」、「2)」、「3)」について御議論いただきたいと思っております。

まず「1)」の「3」以上の変化かどうかということですが、コメントいただいている先生方はなしということなのですが、上西先生が先ほどと同じ、尿中カルシウム排泄量未記載ということですか。何かコメントがありましたら、お願いいたします。

○上西専門委員 資料の9ページの表2.を見ていただくと、25(OH)D₃群で最後に血清の1α,25(OH)₂Dが上がっています。これだけ上がってくるということは、血清カルシウムはその下の有意には上がっていないということですが、尿中カルシウム排泄量は相当増えているのではないかと予想されますので、そこの記載がないというのは不十分かなと思って記載をさせていただきました。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかの先生方から、なしという判断について、何かコメントがありましたらお願いしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

では、上西先生からいただいたもの、これは「4)」の留意点のほうでもよろしいですか。先ほど留意点のところでお話がありましたけれども、そういうことは記録に残しておきたいと思っております。

次は、先ほど議論していただきました研究の質という点なのですが、これにつきましても、先ほどの議論に何かつけ加えてコメントがありましたら、お願いいたします。

脇先生から御意見いただいておりますが、御説明いただければと思います。

○脇専門参考人 これは社内資料だということで、特に公開されたピアレビューを受けている文献ではないということを一応書きました。

それから、プラセボ群、ビタミンD群、25(OH)D₃群の3群の前後の各群内の比較だけで、群間比較されていないということ。統計的にもう少し検討もあってよかったのではないかと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

プラセボ群の中でのベースラインとファイナルは比較しているのですが、プラセボ群とビタミンD₃群と25(OH)D₃群の間の比較は統計検定がされていないということがありますね。この点も「4」の留意点のコメントのところに記録として残させていただくということによろしいですか。

○脇専門参考人 はい。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかに何かコメントはございますでしょうか。

○脇専門参考人 血圧も論文の中で記載のミスが、収縮期と拡張期を間違えて書いていたとか、そういう論文の質というところでちょっと注意が足りない書きぶりかなということが気になりました。拡張期血圧が上がっている。これはどれも上がっているので、投与成分のせいではないかもしれないのですが、血圧の変動があったということです。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○石見専門委員 先ほどの血中の1α,25(OH)₂Dなのですが、ビタミンD₃群も上がっているのですね。被験者さんのベースラインの25(OH)Dを見ると、22.5±4.5 ng/mLということで、かなりビタミンDが不足している人たちを対象にしているなという印象があったので、それでビタミンD₃摂取でも1α,25(OH)₂Dが上がっているかなと思いました。

○頭金座長 データを見ると、被験者群はビタミンD₃が不足している人たちを対象にしている可能性があるということですか。ほかの先生方、そういう判断でよろしいでしょうか。

では、それも「4」の留意点のところに記録を残すということによろしいですか。

○石見専門委員 他の試験では、ビタミンD₃投与で1α,25(OH)₂Dが上がっているのは余りないのです。この試験はビタミンD₃投与で1α,25(OH)₂Dが上がってしまっているのです、気になったというところです。

○頭金座長 では、それも留意点のところに残させていただきたいと思います。

そのほか、どうぞ。

○瀧本専門委員 これはピアレビューのある論文ではないので、方法の書き方、そもそも

対象者をどうやってリクルートしたかというのがきちんと書かれていなくて、このクリニックでやったというのは書いてあるのと、対象者の選択基準は書いてあるのですが、どこからどうやって集めてきた人たちなのかがわからないというのは、留意点に含めたほうがいいのではないかと思います。

○頭金座長 それは研究の質のABCの判断には影響しないですか。

○瀧本専門委員 質の判断には影響すると思いますけれども、祖父江先生、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員 それはもちろんですね。ですから、Aというには明確な記述がないということですかね。それは積極的に質が低いということでもないですね。このベースラインで、ちょっとビタミンD₃の不足はあるかもしれませんが、何か投与群、非投与群で違ふとかいうことがあるわけではないですから、Bにするほどの理由ではないような気がします。

○頭金座長 瀧本先生、いかがですか。

○瀧本専門委員 Bにするほどの理由ではないですけれども、ちょっとコメントの中にはあってもいいかなと思いました。

○頭金座長 「4)」のコメントで、被験者のリクルートの方法の記載が不十分であるということですか。それを書き加えさせていただきたいと思います。

ほかはいかがでしょう。どうぞ。

○横田専門委員 今のリクルートの関係と、先ほどのそもそもの血中の25(OH)Dの濃度が低いという話から、選択基準にわざわざ25(OH)Dが30 ng/mL以下という不足の人を選んでいる。でも、血清カルシウムはそこそこある人というのは非常に限定した条件、ある意味絞った人たちを対象にした試験なのかなという印象を受けたので、私はちょっと判断ができないのですけれども、そのところはどうかかなと思いました。

○頭金座長 どうぞ。

○上西専門委員 今、いろいろな先生方が血清25(OH)Dのデータを出してきているのですけれども、それを見ていると30 ng/mLを超えている人というのはほとんどいない状況ですので、極端に低い人たちだけを集めているわけではなくて、50～69歳の女性を集めれば大体これぐらいになるかなと。逆に30 ng/mLを超えている人というのは多分10%もいらっしやらないのかなと思います。そんな無理のある集団ではないかなという印象です。

○頭金座長 石見先生、いかがですか。

○石見専門委員 対象が閉経後女性と限定していますので、このぐらいになるということは想定できるのですけれども、ただ、低いので、ビタミンD₃を摂取しても、25(OH)Dを摂取しても、活性型ビタミンDができていますよということで、ビタミンD₃と25(OH)Dの摂取が同じように動いているから25(OH)Dが安全ですという証拠にはならないということをお願いいたします。

○頭金座長 では、リクルートをする被験者の集め方が偏っているということはないとい

うご指摘ですが、横田先生、よろしいですか。

○横田専門委員 わかりました。

○頭金座長 ほかはいかがですか。よろしいですか。

では、これもAということでしたと思います。

次の「3」のNOAELですけれども、これはそもそも試験デザインが単用量試験ですね。25(OH)D₃が10 µg/日という試験ですので、設定できないという祖父江先生の御判断なのですけれども、それでよろしいですか。

では、この「3」の試験のNOAELは設定できないということにしたいと思います。

それから、「4」のコメントを幾つかいただいておりますけれども、それに加えて、上西先生からコメントを8ページの20行目でいただいておりますが、これは先ほど石見先生から御指摘いただいた点とおなじ趣旨ですか。

○上西専門委員 そうです。

○頭金座長 それから、柴田先生から、8ページの24行目のところも先ほどと同じコメントですか。

○柴田専門委員 一緒です。

○頭金座長 脇先生からもコメントをいただいておりますけれども、これも先ほど少し低いというコメントがありましたが、50歳代の閉経女性では決して低くないという上西先生からのお話があったのですけれども、それでよろしいですか。

○脇専門参考人 でも、対象者のリクルート条件に30 ng/mL以下と書いてありますから、そういう条件の人ということで書いておいたほうが良いと思います。

○頭金座長 そうですね。それはコメントとして「4」のほうに残しておくということで先ほど話があったと思います。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それ以外に「2」の試験に関しまして、留意点、コメントがありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、「3」の試験について、事務局のほうから説明をお願いします。

○三宅係長 「③介入試験（社内資料（清水及び伊藤（2017））」の文献でございます。文献番号は44です。

目的は血清25(OH)D濃度に与える影響についての検討の、無作為割付け並行群間比較試験。試験場所は日本。対象者は健康な日本人男女、年齢は45～74歳。群設定につきましては、プラセボ群と25(OH)D₃群が設定されております。試験期間は1月～5月の間で、112日間。試験結果等は記載のとおりですが、25(OH)D₃群はプラセボ群に比べ、25(OH)D濃度が上昇しております。また、血清カルシウム濃度につきましては、投与前に比べ、両群で低下。高カルシウム血症の発症はなしとされております。尿中カルシウム/クレアチニン比につきましては、両群で有意な変動はなしとされています。

11ページ、共通確認事項でございますが、林専門参考人からは、「1）3以上の変化」に

については、「なし。ただし腎機能言及なし。」

「2) 研究の質」については、「A」。

「3) NOAEL等」につきましては、「単一用量10 µg/日で毒性所見なし」。

「4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか」につきまして、林専門参考人より、先ほどと同様、「25(OH)D群で血中1α,25(OH)₂Dが上昇したことは、活性型D製剤による副作用を連想させる」とのコメントをいただいております。

説明につきましては、以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、「③」の介入試験につきましても御議論いただきたいと思いますが、まず、11ページの「1) 3以上の変化」につきましては、コメントいただいた先生方からは、全てなしということなのですが、林先生からは、腎機能についての言及がなしというコメントがあるわけですね。

○三宅係長 これにつきましても、今までの議論同様、「4)」でコメントを残す形になるかと思っております。

○頭金座長 これは「4)」の林専門参考人からのコメントで言及されている、副作用、腎障害を連想させるという意味ですね。腎機能についての言及がないということ「4)」のコメントで残したいと思いますが、そのほか「3)」以上の変化について、なしということでもよろしいでしょうか。コメントがありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

では、なしと判断したいと思います。

それから、「2) 研究の質」につきましても、コメントいただいた先生方からはAという評価をいただいておりますが、脇先生からコメントもいただいているようですけれども、御説明いただければと思います。

○脇専門参考人 やはりピアレビューを受けた論文ではないということと、生化学検査とか、林先生の御指摘のように細かいデータが記載されていないということです。肝機能、腎機能、電解質等、前後で比較しているテーブルがあればより詳細に有害事象も検討できたかなと思うのですが、そういうことも記載されていないということを述べました。

○頭金座長 それは先ほど林専門参考人からのコメントがありましたように、腎機能についての言及なしというところに加えて、肝機能とか電解質もないということですね。

○脇専門参考人 副作用ということであれば、どういうことが起こるかわからないので、一応普通は全部見てあるかなと思うのですが、何も言及がないということでもよしとしているのですが、高カルシウム血症の症例もなかったということは記載がありますが、どのレベルを高カルシウム血症とするとか、ワンポイントで見ているのかとか、細かくは何もわからないということです。

○頭金座長 具体的な検査値としての根拠になるようなデータが記載されていないということですね。

○脇専門参考人 書いた人の判断だけが書いてあるということです。

○頭金座長 では、それも「4)」のコメントのところに残すということによろしいですか。

○脇専門参考人 はい。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほか、研究の質について、何かコメントがございましたらお願いしたいと思います。
どうぞ。

○瀧本専門委員 こちらの研究では、資料のTable 3.を見ると、プラセボ群も投与群もどちらも $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ の血中濃度が上がっているのです。ちょっとわからないのですが、1月～5月の112日間の試験なので、冬から春になっていったせいなのかどうか、そこのプラセボ群も増えている理由。これは有意差ありになっていますけれども、考慮しなくていいのかしらと、ちょっと思わなくはないです。

○頭金座長 先生の御指摘は、Figure 2のプラセボ群がベースラインから16週後で上がっているのではないかということですか。

○瀧本専門委員 有意差を持って上がっていますし、その下のTable 3のところも16週後、プラセボ群も血清値が上がっていますね。16週たつ間に冬から春になって、日照とかの影響を受けたのかなと、これは推測ですけれども。

○頭金座長 Figure 2のほうは $25(\text{OH})\text{D}$ で、Table 3のほうは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ のデータとなっていますが、両方とも16週間後に上がっているのは季節変動の影響を受けた可能性があるという御指摘ですか。

○瀧本専門委員 はい。

○頭金座長 いかがでしょうか。どうぞ。

○上西専門委員 $25(\text{OH})\text{D}$ のほうは季節変動という可能性は十分ありますので、プラセボ群でもこれだけ上がっているけれども、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 投与群ではそれよりもさらに上がっているので効果があったというふうには判定できると思うのですが、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が動くというのは普通はないことなので、これだけの血清 $25(\text{OH})\text{D}$ の変化で $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が有意に上がってしまうというのは何か特別なことが起こっているような可能性も示唆されますので、社内資料ですからあれですけれども、もし例えば論文として投稿されてきたら、その部分をきちんと説明しないと、論文としては通らないかなと思います。そのことに関しては何も記載がないので、そういうところを全体的に、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が上がっていることに関して何か説明が、考慮しないといけないよというコメントをつけたほうがいいのかもしいと思います。

○頭金座長 そうすると、Table 3の $1\alpha,25(\text{OH})\text{D}_3$ が16週後にプラセボ群で上昇している理由が不明確であるというコメントでよろしいですか。むしろFigure 2のほうはリーズナブルなのですか。

では、Table 3の $1\alpha,25(\text{OH})\text{D}_3$ についてのコメントを「4)」の留意点に記載させていただくということによろしいですか。

ありがとうございます。

そのほか、この研究の質に関しまして、よろしいでしょうか。

「3) NOAEL等」ですけれども、これも試験デザインが25(OH)D₃は10 µg/日という単用量試験ですので、祖父江先生からは設定できないというコメントをいただいておりますけれども、そういうことでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

「4)」の評価書に記載すべき留意点、コメント、幾つかいただきましたけれども、10行目からの上西先生は、コメントいただいたとおりですね。

○上西専門委員 そうですけれども、プラセボ群のほうも上がってしまっているのです。普通はプラセボ群は動かないと思います。プラセボ群が動かないで25(OH)D群だけが上がるとすれば、それは余りよろしくないことなのですけれども、両方上がってしまっているのです、そのことはすごく注意しないといけないなと思います。

○頭金座長 これは25(OH)D₃群でも1α,25(OH)₂Dの上昇している点が、注意が必要というのは、留意するべきという意味ですか。どういう意図でしょうか。

○上西専門委員 本来、活性型のビタミンDの値が上がるということは、それだけいろいろな影響が出てくるわけですから、そこが動くというのは望ましいことではないと思いますので、そういう点で注意が必要だというふうに記載しました。

○頭金座長 そうすると、25(OH)D₃群においても1α,25(OH)₂D₃が上昇している点には注意を要するという記載でよろしいですか。わかりました。

石見先生。

○石見専門委員 今の点なのですけれども、やはりベースラインを見ていただくと両群とも25(OH)Dのレベルが20 ng/mLで結構低いのです。なので、気持ち血清カルシウムが低目で1α水酸化酵素活性が上がっていて、25(OH)Dが入ってきたので、血中1α,25(OH)₂D濃度が上がったということが想定されるので、コメントとしては上西先生と同じなのですけれども、そういう理由が考えられるかなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 細かいことかもしれませんが、被験者の割りつけですけれども、プラセボ群と投与群とで男女の比率が結構違う気がするのです。しかも、年齢が45歳以上だと女性の場合は閉経後の女性も含まれると思うと、そういうのをここは考慮しなくてもいいのかなと、ちょっと気になりました。平均年齢とかは一致されていますけれども。

○頭金座長 割りつけで男女比が違うということですか。

○横田専門委員 はい。違わないですか。違いますよね。

○頭金座長 プラセボ群のほうで女性が多くなっている。

○瀧本専門委員 倍以上。

○頭金座長 そうすると「2)」のほうにもかかわってきますか。

○祖父江専門委員 男女比というのは、代謝を考える際に絶対に平等に割りつけないといけないものですか。

○頭金座長 どうぞ。

○瀧本専門委員 閉経の有無は影響すると思うので、割りつけた結果がそうであってもいいのですけれども、閉経後かそうでないかは考慮に入れたのか、入れないのかもわからないので、というところは気になります。

○頭金座長 閉経の影響自体が、例えばこの試験の目的にしているような血清中の25(OH)D₃の血中濃度に影響するということですか。

○瀧本専門委員 女性ホルモンのレベルが骨代謝に影響するので、あとカルシウムの吸収とかにも関与しますので、私は考慮したほうがいいかなと思います。

○頭金座長 そうすると、この試験の主要評価項目自体に男女比のアンバランスが影響するというのであれば、試験の質自体ももう一度再考しないといけないのかということになるかと思いますが、そういう考えでよろしいですか。ほかの先生方からは御意見いかがでしょうか。

吉田先生、何かありませんか。

○吉田専門委員 今の話を総合すると、Aはまずいかなという気がしますね。これはバイアスがちょっとかかっているかなという気がするので、とりあえずこれはBにしておいたほうがいいのかなという気がします。恐らく社内資料なので、多分それなりの理由はあるのでしょうけれども、ただ、いろいろなことが記載されていないので、これをAと判定するのはちょっと苦しいところがありますね。

○頭金座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。この試験に関しては、多分これは個票データの入手は難しいと思うので、今あるデータの中でしか判断しようがないと思うのですけれども、男女比の違い、インバランスというのが評価項目に影響している可能性があるということなので、そういう点で言うと指針にのっとってもBになるのではないかという意見ですが、そういう判断でよろしいでしょうか。よろしいですか。

では、先ほど「③」の試験をAと判断しましたけれども、Bに修正したいと思います。

「4」でそのほか何か留意点がありましたらお願いしたいと思うのですけれども、13行目に脇先生からコメントいただいているようですが、御説明いただけますでしょうか。これもやはり検査項目が乏しいということですか。

○脇専門参考人 はい。ピアレビューを受けている論文ではないということと、対象が25(OH)D₃の低い人であるということと、限られた人たちだということと、データがないということです。血圧について書いたのは、論文で血圧の変化があったのに、ここでも血圧ははかられているようなのですが、結果の記載がないということで、確認したかったけれども、なかったなということで書いています。

男女差について、わからないのですけれども、カイ二乗検定とかをしたら有意差なのではないでしょうか。その辺を確認してもいいかなと思いました。

○頭金座長 すぐには計算ができないのですけれども、大分比率が違うような気がします。そこは後で事務局のほうで確認をしてください。

どうぞ。

○佐藤委員長 先生方がBで判定されるのはいいと思うのですけれども、ガイドラインを見ると、方法論でABを分けているように見えるのです。今の場合には、要するにビタミンDの代謝を考えた場合に閉経後の人は入り方が違うとか、あるいは分けていないとかいう問題だとすると、AとかBとかには関係ないのではないですか。

○祖父江専門委員 やはりランダム割りつけするときに重要な決定要因に関しては層別化してバランスをとるようにするというのが普通だと思いますけれども。

○佐藤委員長 でも、そういう生物学的に決定的に違うようなものはどうするのですかね。はなから分けて考えるなり、あるいは何かうまく対処方法を考えておくというのが、私は普通のような気がしますけれども。

それはいろいろ評価はあるかと思いますが、例示を見ると、方法論の差みたいな気がするのです。

○祖父江専門委員 ランダム化というか、割りつけに際して重要な要因を考慮せずに割りつけたために、そのインバランスが起こったと。

○頭金座長 例えば年齢で大きく影響を受けるような指標は、A群とB群で平均年齢に違いがあったという、それは割りつけが不適切だったということになるのではないかと思うので、同じようなことがここで起こっているのではないかという考えかと思うのです。

○佐藤委員長 Bのほうの例示を見ると、コホート研究とかcase control studyのようになっているわけですね。Aのrandomized controlled trialは、多分、ランダム化がうまくできているかどうかの話ではなくて、方法論としてそれをとっているというのが前提にあって、それがうまくいっているという評価だろうと思うのです。違う読み方をされるのだったらそれでもいいと思いますけれども。

○祖父江専門委員 研究の質は、デザインだけではなくて、実施され方がきちんとされているかの2つで決まるので、randomized trialであっても不適切に実施されたものの質は低いという意味合いを含んでいると思います。

○頭金座長 佐藤先生がおっしゃったのは、BかCかというお話なのですね。BではなくてCではないかというような。

○佐藤委員長 これから素直にいくとCではないかなと思ったのです。Aだというのは、まずrandomized control trial (RCT) だというのが必要条件であって、それをAと判定するかどうかは、ランダム化がうまくいっているかどうかという話なのかなと思ったのです。この例示の仕方を見ていて。

○祖父江専門委員 ということは、AかCかしかないということですね。Bはあり得ないと。

○佐藤委員長 例示を見るとそうなってしまいます。

○頭金座長 今の議論を聞いているとCのような気が私もしてくるのですけれども。

○祖父江専門委員 ただ、やはりABCという連続的に考えて、デザインだけではなく、well conductedという意味でのグレードがあって、それでいくとAはBに下がるとか、そんな意味合いなのだと思うのです。

○佐藤委員長 わかりました。これはいずれ、多分ガイドラインを変更しなければいけないのだろうと思うのですけれども、そのとき考慮いただければと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

「①」のときの議論もありましたように、今回初めてガイドラインを適用するのですけれども、実際に適用してみると、やはりいろいろ問題が出てくるなというのが、ガイドラインをつかった側の人間としての率直な感想です。

では、とりあえず今回のところはBということで判断したいと思いますが、「4）」にコメント、これについて何か追加でございますか。よろしいでしょうか。

それでは、ここで10分休憩をしまして、あの時計で3時50分から再開したいと思いますので、よろしく願いいたします。

(休 憩)

○頭金座長 それでは、予定の時間になりましたので再開したいと思います。

13ページの「④」の試験の説明を事務局からお願いいたします。

○三宅係長 「④介入試験 (Shiehら (2017))」の文献です。文献番号は51番です。

これにつきましては、目的は、血清総25(OH)D濃度及び遊離型25(OH)D濃度に与える影響についての検討です。無作為割付け並行群間比較試験で、アメリカで大学の学生、職員等に対して実施されております。群設定としましては、ビタミンD₃、25(OH)D₃それぞれにつきまして、投与群が設定されております。試験期間は16週間。試験結果等につきまして、血清25(OH)D濃度につきましては、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は両群で有意な変動はなく、尿中カルシウム/クレアチニン比に関しても、両群で有意な変動はございませんでした。

ページをめくっていただきまして、共通確認事項でございますが、林専門参考人から、「1) 3以上の変化」につきましては、「なし。ただし腎機能未検、自覚症状など言及せず」。

「2) 研究の質」につきましては、「A」。

「3) NOAEL等」につきましては、「単一用量で毒性所見なし」。

「4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか」につきましては、「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、長期の影響はどうか。論文の記載が安全面にほとんど注意を払っていない印象」、とのコメントがございます。

説明は以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、共通確認事項について議論していきたいと思いますが、まず「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」という点につきまして、コメントいただいた先生方は、なしという判断ですが、林先生からは、先ほどの「③」の試験と同じでしょうか。腎機能についての言及がないということかと思いますが、そのほか何かコメントがありましたら、お願いをいたします。よろしいでしょうか。

では、ここは、なしという判断にしたいと思います。

「2) 研究の質」ですけれども、コメントいただいております先生方からはAという判断をいただいておりますが、これにつきましてはいかがでしょうか。特に今までの議論に従えば、Aということよろしいですか。

「3) のNOAEL等」についてですけれども、25(OH)D₃に関しましては、20 µg/日という単用量試験ですので、設定できないという御判断を祖父江先生からいただいておりますが、それでよろしいですか。

ありがとうございます。

「4)」の評価書に記載すべき留意点、コメント等についてですけれども、これは林先生のほうから、先ほどの腎障害についての言及がないということが1点あるかと思いますが、それ以外に柴田先生からコメントをいただいております。これも以前にいただいているコメントと同じですか。

○柴田専門委員 はい。

○頭金座長 それから、脇先生からもいただいておりますけれども、症例数が少ないということですね。そのほか何か追加のコメントがありましたら、お願いいたします。

○脇専門参考人 やはり被験者の条件として血清25(OH)D₃値が少ない人を対象としている、若年者であるという条件があるかということです。あと、有害事象については評価項目ではないので、限られた情報の中での判断になるということです。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

これもやはり血清25(OH)D₃濃度としては低いということですか。

上西先生、そういう判断でよろしいですか。

○上西専門委員 いいと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

では、それも留意事項として記載させていただきたいと思います。

そのほか何か留意点、コメント等がありましたら、お願いをいたします。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、次の「⑤」の試験、16ページになりますけれども、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○三宅係長 資料1の16ページ「⑤介入試験 (Bischoff-Ferrariら (2012))」の文献です。文献番号は55番です。

目的としましては、血清25(OH)D濃度に与える影響についての検討が主な目的でございます。無作為割付け並行群間比較試験として実施されております。スイスで、閉経後の健康な白人女性を対象としております。群設定ですが、ビタミンD₃、25(OH)D₃のそれぞれの物質につきまして、20 µgを1日1回投与する群と、140 µgを週に1回投与する群が設定されております。ただし、16ページの4行目から記載しておりますけれども、毎日摂取させる群と週ごとに摂取する群につきまして、データに有意差がなかったため、それぞれまとめて解析したと文献には記載されております。試験期間は4カ月です。試験結果につきましては記載のとおりですが、血清25(OH)D濃度は、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は両群で有意な変動はなく、尿中カルシウム/クレアチニン比につきましても、有意な群間差はなしとされております。

共通確認事項につきまして、林専門参考人からは、「1) 3以上の変化」につきましては、「なし。ただし腎機能の経過は未検」。

「2) 研究の質」につきましては、「A。ただし少人数の試験」。

「3) NOAEL等」につきましては、「単一用量20 µg/日で毒性所見なし」とされております。

また、評価書に記載すべき留意点、コメントにつきまして、林専門参考人からは、「少人数であり、4カ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、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」とコメントをいただいております。

説明は以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、また共通確認事項について御議論いただきたいと思っております。

まず「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」という点です。コメントいただきました先生方からは、なしという判断をいただいているのですけれども、脇先生のほうから、収縮期血圧の低下についてコメントをいただいていると思っておりますが、御説明いただければと思います。

○脇専門参考人 Table 3.のところに、こちらに抜粋はされていないのですけれども、文献55の164ページ。

○頭金座長 164ページのTable 3.ですね。

○脇専門参考人 25(OH)DはビタミンDよりも収縮期血圧が平均して5.7 mmHg、4カ月にわたって低くて、これは基礎の収縮期血圧にかかわらず低くなったと。いろいろな方で血圧が下がったという記載がありますので、これを有害事象とするかどうかということで変わってくるかと思われました。

○頭金座長 「3」の定義が、恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害事象のバイオマーカーとなる生化学的変化ということなのですけれども、この収縮期血圧がビタミンD群に比べて25(OH)D₃群が落ちているというのが「3」に該当するかどうかとい

う論点でよろしいですか。

○脇専門参考人 これが生理的な範囲内の変動という捉え方もできるかもしれませんが、非常に微弱なのですけれども、収縮期血圧5 mmHgの変化というのは、もともと低い方とか、起立性低血圧とか病的な方にとっては問題になることもあるかもしれない。この研究では特にその差が問題になるような対象者ではなかったと思いますけれども、これが下がったということが問題になることも、添加物として対象品目の使用目的であるならば、あり得ることかもしれないと思って、挙げておきました。

○頭金座長 いかがでしょうか。ほかの先生方からコメントがありましたら、お願いしたいと思います。

○脇専門参考人 おおむね血圧は下がったほうが良いという概念ではあると思うのですが、下がり過ぎて困るという方も世の中にはいらっしゃるということです。

○頭金座長 このぐらいの下がり方が恒常性の範囲内ということにはならないですか。

○脇専門参考人 どこかに記載したかもしれませんが、収縮期で5 mmHg下がるというのは、血圧の治療薬で有効性の評価のときには収縮期血圧が十幾つか下がると有効ということで薬品として認めてられたりするのですけれども、5mmHgというのは、治療薬の半分ぐらいの効果がもしかしたらあるかもしれないということで、正常血圧の方にとってはこれくらい何ら問題ないですが、もともと低い人とか、立ったら下がる方とか、下がってはいけない人も中にはいるのです。そういうときに問題にならないかという問題提起です。

○頭金座長 いかがでしょうか。

瀧本先生、どうぞ。

○瀧本専門委員 今、脇先生からお話しいただいたのは、165ページのFig.2.というのが多分、フォローアップ中の変化をプロットしたもので、投与から21日間で点線が25(OH)D₃群のほうだと思うのですが、結構下がって、普通のビタミンD₃群は比較的一定なのに対して、もう一方の群は低いままずっと推移したという図だと思います。その隣のFig.3.は、PTHの推移を示しているというところですか。Fig.3.のほうは有意差がなかったと脚注に書いてあるのですが、Fig.2.のほうは有意差があったという記載がございます。

以上です。

○頭金座長 これが例えば「3」以上になると、その上の「4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴」以上に、この血圧の低下が該当するかどうかということですね。

○脇専門参考人 この分類「1」から「7」についてですが、血圧なので生化学的変化には当たらないので「1」から「3」ではないでしょうか。そうしますと、これが可逆的かどうかは、やめてみていないのでわからないのですが、というようになるかもしれません。

○頭金座長 どうぞ。

○松井専門委員 結局、この血圧が正常か正常ではないかの問題だと思います。脇先生が

おっしゃったように、これを低血圧の人が摂取したらどうなのかという問題は確かに残りますけれども、この試験ではそれは全くわからないですね。ですから、この試験ではとにかく低血圧にはなっていないと判断すると、有害影響は認められないという結論になると思います。

○頭金座長 どうぞ。

○吉田専門委員 この文献の163ページにベースラインの数字が出ていますが、ベースラインの時点で有意差はないのですけれども、平均値だけで見るとビタミンD₃のほうが126 mmHgで、ヒドロキシDのほうは119 mmHgですから、この時点で最初から7 mmHgの差があるのです。その差がずっと最後まで継続しているというだけではないかなと。

ただ、先ほどのFig.2.のグラフとこれが合わないのです。Fig.2.では最初是一緒からスタートしているかのように描いてあるのですが、ベースラインの数字を見ると最初から7 mmHgほど差がある。有意差だから無視するわけにはいかない。

○頭金座長 Table 1.のデータのベースラインを見る限りにおいては、Table 3.のデータはもともとそれぞれの割りつけの群の特徴を維持しているにすぎないというお考えですね。そう見えますよね。ただ、Fig.2.とはちょっと合わないですね。

○瀧本専門委員 多分、Fig.2.はベースラインの値で調整しているのだと思います。

○頭金座長 そうすると、もともと2群間のベースラインに差があったということでしょうか。

○瀧本専門委員 ベースラインには差があったのですけれども、それを考慮に入れた上でどう変化していったかを書いたのがFig.2.ではないのですか。model predicted meansと書いてあります。

○頭金座長 そうすると、Table 3.の値は調整済みなのですか。

○柴田専門委員 Table 1がミスタイプではないのでしょうか。

○瀧本専門委員 Table 3.とFig.2.はまた違うと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○松井専門委員 Table 3.のデータはrepeated measurementの数値なので、これは期間全体を通したデータになりますね。だから、先ほどのFig.2.を見ますと全体的に25(OH)D₃を投与した群では低くなっていますから、これで統計的な有意差が出ることは全然おかしくはないと思います。これは実際のデータではなくて、先ほどからお話に出ているrepeated measurementのプールした平均値ということになると思います。

○脇専門参考人 Table 3.の脚注にありますように、全部、血圧とか年齢、BMI、ベースラインの収縮期血圧をadjustしてもずっと5.7 mmHg違っていたということなので、前値が違うことも踏まえて検討して、年齢もちょっと違うのですけれども、それも考慮しての結果ということなので、確かに5.7 mmHg低いのだと思うのです。

○頭金座長 下がっているというのは多分間違いはないのですけれども、それが正常範囲なのか、そうでないのかという判断になるのかなと思うのですが、その辺についてはいかが

でしょうか。

どうぞ。

○松井専門委員 繰り返しになりますけれども、これは統計学的には有意だけれども、毒性学的にはこのデータは有意な変化ではないと見るのが適切だと思います。

○頭金座長 そうすると、「3」以上の変化はなしという判断が適切だということによろしいですか。

○松井専門委員 データとしてはあります。だけれども、それは毒性学的な見地からは意味がないというような判断になると思います。

○頭金座長 潜在的な有害影響のマーカーではないということですね。

○松井専門委員 先ほど申しましたように、これは、低血圧の患者さんに投与したらどうなのだという疑問はあります。ですけれども、この実験からはそれはわからないので、この実験だけを見ると、111.4 mmHgというのはやはり正常ですね、低血圧ではないですねという判断ができるということだと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは「3」以上の変化はなしということにしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、研究の質は、コメントをいただいている先生方からはA。ただし少人数ということで、これは留意点、コメントのほうに記載させていただきたいと思いますけれども、試験の質としてはAということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それから、「3) NOAEL等」につきましては試験デザインが2つあるようなのですけれども、投与間隔が違うものですから、実質単用量の試験ということで、NOAELが設定できないということにしたいと思いますが、それによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、「4)」の評価書に記載すべき留意点、コメント等ですけれども、先ほど言いましたように、少人数であるのでということですね。

それから、上西先生からいただいているそうですけれども、説明していただけますでしょうか。

○上西専門委員 この試験は1日に20 µgを摂取する。先ほどの「④」もそうだったと思うのですけれども、1日に20 µgを1週間分まとめて140 µgを1週間に1回、weeklyでとったときにどうなるかというのを見ている。そこがすごくおもしろいと思うのですけれども、結果が一緒だったのでまとめて結果を載せているというところはどうしてかなと思うのです。1日20 µgを毎日とると、1回に140 µg、1週間分をまとめてとるのであれば、やはり影響というのは違わないのか。特に短期で見たときに次の日にすごく血清カルシウムが上がるとか、そのようなことも起こらないのかなと思って記載をさせていただきました。

○頭金座長 では、この記載をコメントとして残すということによろしいですね。

それから、柴田先生も同じような趣旨ですか。

○柴田専門委員 私は単純に投与方法が論文を読んでもわからなかった、ということです。140 µgを一気に摂らせたのだらうと思いましたが、そういう記載がなかったので書いたというだけです。見つけられなかっただけかもしれませんが。

○吉田専門委員 それ以外に、これは140 µgを投与した後と採血のタイミングがわかりません。多分、上西先生の御疑問もそのあたり、140 µg飲んだすぐ後にはかかっていれば絶対に高くなっているだろうと思うのだけれども、どのタイミングで採血しているのか全然わからない。ここでの議論とはちょっと別なことですけれども、せっかく1週間に1回と設定されているのに、どうしてこんなところになっているのかなというのは非常に不思議なのです。

○頭金座長 そうしますと、週1回の投与方法、あるいは採血方法が明確でないということを残しておくということによろしいですか。

ありがとうございます。

それから、脇先生からもいただいていますけれども。

○脇専門参考人 やはり対象の特性と症例数が少ないということと、有害事象のモニターとしては血清カルシウムと尿中カルシウム濃度だけである。それから、血圧が下がっているのはいいことだという観点からのアセスメントしかないということです。

○頭金座長 では、先ほどの収縮期血圧のことも留意点のところに、25(OH)D₃群で下がっているということを残しておくということによろしいですか。

○脇専門参考人 はい。

○頭金座長 ほかに何か留意点、コメントで残しておくべきことがありましたら、お願いしたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、「⑥」の試験について、事務局のほうから説明をお願いします。

○三宅係長 19ページ「⑥介入試験 (Navarro-Valverdeら (2016))」です。文献では53番です。

目的としましては、血清25(OH)濃度に与える影響についての検討。試験方法は無作為割付け並行群間比較試験。スペインで閉経後の骨粗鬆症女性患者を対象に行われております。群設定は、ビタミンD₃及び25(OH)D₃を被験物質として、25(OH)D₃につきましては、1日1回、20 µg及び266 µgを週に1回又は隔週に1回投与するような群が設定されております。試験期間は12カ月間で、試験結果は記載のとおりですが、血清カルシウム濃度、尿中カルシウム/クレアチニン比につきましては、全群で投与前に比べ増加傾向。ただし基準範囲内の値での変化とされております。

共通確認事項ですけれども、林専門参考人からは、「1) 3以上の変化」については、「なし。ただし腎機能未検/言及なし。血中25(OH)D濃度が150 nmol/L以上をhigh、250 nmol/L

以上をriskyとしているが、25(OH)D投与群では前例がhighとなった。これ以外に安全性に関する記載なし」とのコメントをいただいています。

「2) 研究の質」については、「A」。

「3) NOAEL等」につきましては、「投与する25(OH)Dの量が20 µg/日から266 µg/週、換算しますと40 µg弱/日とふえると血中25(OH)Dも上昇している」。

「4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか」につきまして、「12カ月でなおも上昇傾向にあるように見え、長期の影響はどうなのか。スペインでは25(OH)Dの処方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」、とのコメントをいただいています。

これにつきまして、補足ですけれども、この文献の参考文献の18、19はスペイン語の文献で、指定等要請者に確認中ですが、症例報告で、介入試験ではありません。追って提出され次第、症例報告として御確認いただくことを予定しております。

説明につきましては以上です。

○頭金座長 それでは、共通確認事項について御意見いただきたいと思います。

「1) 3以上の変化」につきましては、4人の先生方はなしということなのですが、上西先生からは、尿中カルシウム排泄量の記載がないということですか。

○上西専門委員 これは最初のほうの文献のときにもコメントさせていただきましたけれども、評価書に記載すべき留意点のところに記載していただければと思います。

○頭金座長 そのように「4)」に記載させていただきたいと思います。

そのほか「1)」に関しまして、コメントがありましたら、お願いいたします。

脇先生、どうぞ。

○脇専門参考人 やはり対象者が10名ずつということで小さい規模であることと、有害事象については血中のビタミンD濃度しかはかられていなくて、ほかは何もモニターされていないように見えました。有害事象への検討が乏しい論文であるということとは言えると思います。

○頭金座長 そうしますと、やはり「4)」に症例数が少ないということと、あと、林先生のコメントにありますように、腎障害等の有害事象に関しての具体的なデータがないというコメントを記載することでよろしいでしょうか。

○脇専門参考人 はい。

○頭金座長 そのほか「1)」についてはよろしいですか。

それでは、「2) 研究の質」ですけれども、これはAと御判断いただいておりますが、これでよろしいでしょうか。

では、「3) NOAEL等」ですけれども、これは266 µg/週という御判断をいただいていると思いますが、上西先生、何かコメントがありましたらお願いいたします。

○上西専門委員 特にありませんけれども、1日当たり40 µgで、それを1週間まとめて266

μgと少し多目に投与していますので、そちらのほうで有害事象が出ていないというふうに判断しました。

○頭金座長 ほかの先生方からも、266 μg/週というのは最高用量で有害事象が出ていないということですね。そういう判断でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、NOAEL等につきましては、266 μg/週ということにしたいと思います。

「4」の留意点、コメントですけれども、先ほど脇先生、上西先生からいただきましたが、林先生からのコメントに関しましては、スペイン語の症例報告に関する文献が次回以降、提出されるということですね。そのほか何か追加すべき留意点、コメントがありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○上西専門委員 すみません。私、きちんと文献を読み切れていなくて、先ほど尿中カルシウムの記載がないと申しあげましたけれども、尿のカルシウムの値は載っているので、先ほどのコメントのところは削除してください。

○頭金座長 わかりました。では、尿中カルシウムの記載がないというのは、載せないということでもよろしいですか。

ほかに何かありますか。よろしいでしょうか。

それでは、次の「⑦」の試験について説明をお願いいたします。

○三宅係長 22ページ「⑦介入試験（Barger-Luxら（1998）」、文献番号は52番です。

試験条件としまして、目的は、血清ビタミンD₃、25(OH)D₃及び1α,25(OH)₂D₃濃度に与える影響についての検討となっており、アメリカで内勤労働者及び医学部学生の男性を対象に行われております。群設定につきましては、ビタミンD₃、25(OH)D₃、1α,25(OH)₂D₃の3物質について、それぞれ3つの用量を振られておまして、試験期間に記載のとおり、1月～4月の間で、ビタミンD₃については8週間、25(OH)D₃については4週間、1α,25(OH)₂D₃については2週間の試験となっており、試験期間が違いますので、物質については盲検はなされていないと、用量についてのみ盲検されているという試験でございます。

試験結果ですが、記載のとおりで、血清25(OH)D濃度、1α,25(OH)₂D₃濃度につきまして、25(OH)D₃群では、血清25(OH)D濃度につきまして用量相関的な上昇量の増加が認められております。血清カルシウム濃度につきましては、1α,25(OH)₂D₃群で上昇が認められております。

共通確認事項としまして、林専門参考人より、「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」につきましては、「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」につきましては、「C」。

「3）NOAEL等」につきましては、「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」につきましては、「若く、血中25(OH)D

が余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1α,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」とのコメントをいただいております。

説明は以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、共通確認事項の「1) 3以上の変化」についてということで、上西先生からはなしなのですが、これも尿中カルシウム排泄量の記載がないということで、これは「4)」のほうに記載するというのでよろしいですか。

それから、林先生からいただいているコメントは、先ほどの前の試験で脇先生からいただいているコメントと同じ趣旨でしょうか。

○三宅係長 基本的にはなしで、留意点、コメントをいただいている形です。

○頭金座長 留意点のほうにということでよろしいですか。

そうしますと、「3」以上の変化はなしという判断でよろしいでしょうか。何か御意見、コメント等がありましたらお願いしたいのですけれども、よろしいでしょうか。

そうしますと、「2) 研究の質」ですけれども、これは無作為割りつけされていないのですかね。それでBという判断、あるいは林先生はCという判断なのかと思うのですが、祖父江先生、そういうことですか。

○祖父江専門委員 そうです。

○脇専門参考人 私もCだと思います。

○頭金座長 Cですか。BかCか、どうでしょうか。Aには該当しないということになったのですけれども、先ほどもBかCかという議論がありましたが、Bと判断されている先生方、BかCかというのはいかがですか。Bのほうがおおむね制御された試験デザインということと、それに該当しないかという、ちょっと明確な線引きがしにくい記載にはなっているのですけれども、順番にABCという流れで言うと。

脇先生、どうぞ。

○脇専門参考人 これは群間を比較するものではなくて、その投与で結果、血中濃度がどうなるか、それぞれで調べてあるだけかなと思ったので、別に比較でもない、case controlでもないし、そういう意味でC。前後でどうなったかをそれぞれのグループで調べているだけだと思いました。

○頭金座長 そもそもグループの割りつけをしていないということですか。

○脇専門参考人 百何例かエントリーして、3つに分けたよとしか書いていないですし。

○頭金座長 それでCではないかという御判断ですけれども、いかがでしょうか。

瀧本先生、どうぞ。

○瀧本専門委員 プロトコルを見ると、本人の都合、scheduling consideration subject availabilityでどの群かどうかというのを決めて、量はランダムに割りつけたと書いてある

のですけれども、試験期間が異なるから、つき合える人の都合に合わせたと私は読んだのです。なので、厳密なRCTではない。だから、Aではないと思いました。

○頭金座長 そうすると、むしろCのように聞こえるのですけれども、いかがでしょうか。Cでよろしいですか。Cではだめだという先生方はいらっしゃいますか。

○祖父江専門委員 さりとて一応前向きで観察したわけですね。投与をして血中の濃度を測定したと。箸にも棒にもかからないようなデータではなく、一応観察データということだと思いますけれども。

○頭金座長 Bでしょうか。

○祖父江専門委員 Bでいいのではないかなと思いますが。

○頭金座長 なかなかBとCとの判断というのは難しいのですけれども、ほかの先生方、御意見いただければと思います。

○松井専門委員 必ずしもCは評価に使わないというわけでもないですね。これはかなり問題のある設定だとは思いますが、ですから、私はCでいいのかなと思います。

○頭金座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

上西先生、どうですか。

○上西専門委員 私は、無作為割りつけになっていないですし、もちろんAではないですけれども、例えばコホート研究とか症例対照研究がBに入るということであれば、十分Bかなというふうに考えました。

ただ、先ほど脇先生がおっしゃったように、それぞれをただ3つにやっているのですけれども、それぞれを比較していないという点は確かにそうだなと思うのですが、一つ一つの試験を見れば、それでもBでもいいのかなと思います。

○頭金座長 石見先生はいかがですか。

○石見専門委員 非常に難しいところですが、私も上西先生と同じでBかなと思います。ちょっと古い文献なのですけれども、2番目の著者と最後の著者はかなりの大御所で、そんなに変な論文を出す人たちではないはずですが。論文は1998年で古いので、当時はこのぐらいだったのかなと気がしますが、エビデンス的に一応データをとっているの、Bかなと私は思います。

○頭金座長 柴田先生に伺いましたか。

○柴田専門委員 はっきり言って得意ではないのですけれども、最初ときにRCTではない。Cでもない。だからBだろうということにつけたのですが、いろいろな先生のお考えを聞くと、Cかな、Bかなというふうに心が揺れ動いているのが正直なところです。

○頭金座長 まだ御意見をいただいている横田先生はいかがでしょうか。

○横田専門委員 すみません。私も迷っています。ちょっとBともCとも。でも、どちらかというともBでもいいのかなという気はします。全く考慮していない試験でもないしというところで、消極的にBです。

○頭金座長 これは今意見が分かれていますので、この論文の方法論のところをもう一度

御確認いただきまして、これはまた次回確認させていただきます。完全に分かれているので、今日意見を集約するのは難しいと思います。

ここはペンディングさせていただきまして、「3」のNOAELに関しましては、最高用量の50 µg/日で有害事象がないということで、NOAEL等は50 µg/日でよろしいですか。

ありがとうございます。

では、留意点につきましては、上西先生からは、尿中カルシウムの排泄量の記載がないという、これも必要だということですね。

それから、林先生からは、腎機能についての言及がないということですね。そのほか何かコメント、追加すべき留意点等がありましたらお願いしたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○脇専門参考人 外国のデータ、米国のデータで、健常な20代～30代の男性で、8週間までと限られたデータであるということは記載いただきたいのと、有害事象を検討する研究ではないということです。

○頭金座長 観察期間が短いということですか。

○脇専門参考人 有害事象の有無についても言及が全くない。血中濃度ばかりという論文です。

○頭金座長 それは林先生のコメントに加えて、有害事象についての言及がないということでもよろしいですか。

○脇専門参考人 はい。

○頭金座長 観察期間が短いということも書いておく必要がありますか。

○脇専門参考人 そう思います。

○頭金座長 そのほかはいかがでしょうか。よろしいですか。

では、次の試験の説明を事務局のほうからお願いいたします。

○三宅係長 25ページ「⑧介入試験（Peacockら（2000）」）、文献番号は56番です。

この試験の目的は、高齢者における骨密度及び構造、骨代謝回転に与える影響についての検討でございまして、無作為割付け並行群間比較試験がなされております。アメリカの高齢の白人男女を対象としており、群設定としましては、プラセボと25(OH)D₃の投与物質について群を設定しております。試験期間は4年間です。試験結果等については記載のとおりですけれども、血清25(OH)D濃度につきましては、詳細は論文に余り記載がないのですが、250 nmol/Lを超えた被験者はいなかった。尿中カルシウム/クレアチニン比につきましては、25(OH)D₃群で、投与前に比べ増加しておりますが、高カルシウム尿症の報告はなかったとされております。

共通確認事項ですけれども、ページをおめぐりいただきまして、「1) 3以上の変化」につきまして、林専門参考人からは、「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群間で差がなかった。血中

1 α ,25(OH)₂D濃度は上昇しなかった」。

「2) 研究の質」は「A」。

「3) NOAEL等」につきましては、「単一用量15 μ gで毒性所見なし」。

「4) 評価書に記載すべき留意点、コメントはあるか」につきましては、「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うが骨量には効果があった。」

これにつきまして、補足ですけれども、本試験につきましては、先ほど申した2群のほかにカルシウム投与群が設定されております。

説明は以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、共通確認事項について議論したいと思いますけれども、「1) 3以上の変化」については、なしというコメントをいただいているのですけれども、上西先生からは、尿中カルシウム排泄量が増加している点が重要というコメントをいただいておりますが、御説明いただけますでしょうか。

○上西専門委員 その文章のとおりで、このままの状態が続けば結石ができるようなことも考えられますので、それを「3」以上の変化のところに入れるか、評価書に記載すべき留意点ということで「4)」に入れるかということなのですけれども、今までは記載がないというのばかりでしたが、これは記載があって、しかも上がっているということなので、その点を非常に私は重要なと思います。

「3」以上の変化としてはないので、やはり評価書に記載すべき留意点ということで、「4)」のほうに記載していただければいいかなと思います。

○頭金座長 尿中カルシウム排泄量が増加しているという所見があっても「3」でいいけれども、これを留意点のところに記載しておくべきだろうということですね。ありがとうございます。

ほかはいかがでしょう。よろしいでしょうか。

それでは、「2) 研究の質」はAという御判定をいただいておりますけれども、Aでよろしいでしょうか。

それから、「3) NOAEL等」ですけれども、これがそもそも単用量試験ということですので、NOAELは設定できないということにしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、「4)」の留意点、コメント等がありましたら、お願いをいたします。先ほどの上西先生からのコメントに加えまして、ありましたら、お願いをいたします。

どうぞ。

○脇専門参考人 本研究は4年間と長期に研究されているのですけれども、もともと血中25(OH)Dが低めの高齢者のグループでの研究であることと、生化学的、内分泌学的には

PTHとか骨代謝マーカー、クレアチニン、血中のカルシウム値などはモニターされていますが、そのほかについては不明であること。あと、一番の懸念は脱落率の多い研究だということで、25(OH)D₃投与群の脱落率は最終的には52%ぐらいになるのではないかと思うのですけれども、132人中69人が脱落したというふうに取り取れたのです。そういう意味ではフォローアップ率の低い、質という意味では問題のある研究ではないかと思いました。

○頭金座長 ありがとうございます。
対象者が高齢者、それから脱落率が高いということを留意点として記載しておくべきだということよろしいですか。

ほかはいかがでしょうか。どうぞ。

○松井専門委員 先ほど上西先生から、尿中カルシウム排泄量が増加している点、これは書くべきだという御指摘がありました。そのとおりだと思います。

さらに、この文章がわからないのですが、これは高カルシウム尿症と判断される異常値なのかどうかということを書いておいたほうがよろしいかと思います。25ページの文章ですけれども、これは高カルシウム尿症が生じたというような文章でよろしいのですね。

○三宅係長 12行目、13行目の文章ですけれども、試験実施者が定義する高カルシウム血症の報告はなかったというものですので、一般的な意味での高カルシウム血症があったかどうかについては、これには書いていないです。

○松井専門委員 高カルシウム尿症があったかどうかということです。

○三宅係長 一般的な意味での尿症があったかどうかについては書いていないですけれども、変化量につきましては、Fig.3のCのグラフになりますので、これを尿症ととるかどうかだと思います。

○松井専門委員 わかりました。著者は高カルシウム尿症については記載していないということですね。

○頭金座長 著者が定義した高カルシウム尿症には該当しないと判断しているのです。

○三宅係長 一応、試験実施者は、13行目、14行目の括弧の中にあるような症状を高カルシウム尿症と定義して、それに該当するものはなかったとしております。

○松井専門委員 わかりました。ありがとうございます。すみません。勘違いしてございました。結構です。

○頭金座長 よろしいですか。ほかに何か留意点、コメント等がありましたらお願いしたいのですけれども、よろしいでしょうか。

それでは「⑧」の試験は以上にいたしまして、「⑨」の試験の説明をお願いいたします。

○三宅係長 「⑨介入試験」は第Ⅲ相試験となっていて、これはアメリカで承認をとっております医薬品「RAYALDEE」の第Ⅲ相試験に該当いたします。資料番号につきましては、追加資料の1-a-③、④、⑥といった審査報告書が該当いたします。

試験目的としましては、第Ⅲ相試験としまして有効性及び安全性の確認が目的となっております。無作為割付け並行群間比較試験で、アメリカで、CKDステージ3又は4であり、

血清25(OH)D濃度が低値である二次性副甲状腺機能亢進症の患者に対して試験を実施されております。プラセボ群と実薬群に分かれており、26週間の試験期間です。

試験結果等に記載のとおりですけれども、29ページの右上にありますとおり、血清25(OH)D濃度につきましては、実薬群でプラセボ群と比べ、75 nmol/L以上の被験者の割合が増加してございました。血清カルシウム濃度につきましては、実薬群でプラセボ群に比べ上昇し、高カルシウム血症と判定された方も認められております。有害事象報告は記載のとおりですが、めくっていただきまして、重篤な有害事象としましては、うっ血性心不全、血中クレアチニン値上昇等が認められておりますが、30ページの22行目、死亡報告につきまして、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。また、31ページの26行目、知見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という記載がございます。

これにつきましては、個別確認事項としまして、患者を対象とする試験結果につきまし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、という点について、先生方から御意見を伺っておりますけれども、前回、第11回ワーキングの議論を踏まえまして、事務局からの提案となりますが、25(OH)D濃度の変化等につきましては、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、ヒトにおける知見、エビデンステーブルについては記載しないということではいかがかということについて、確認をお願いできればと考えております。

林専門参考人からは、「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」との御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

○頭金座長 「⑨」の試験は、医薬品の第Ⅲ相試験として実施されている試験で、いたが、被験者が健常人ではなくて慢性腎機能障害の患者を対象にした試験ということになっております。そういうことで、このデータをエビデンステーブルに記載すべきかどうかということにつきまして、31ページの四角囲みの中の個別確認事項というところに記載をさせていただいております。何人かの先生方からいただいているのですけれども、林先生からは、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ということです。上西先生、祖父江先生からも同じような御意見かと思われま。

事務局からの提案としては、血中25(OH)D濃度の変化について、腎疾患のあるヒトに関する参考情報として、エビデンステーブルではなくて体内動態のほうに記載してはいかがかという提案でございますけれども、これにつきましてはいかがでしょうか。このような対応でよろしいでしょうか。

では、エビデンステーブルには載せないということで、「⑨」の試験はそういう対応をとらせていただきたいと思います。

今日は「⑩」の試験までやるつもりだったのですが、ちょっと時間がなくなっていましたので、個別の試験の議論につきましては、今日はここまでとさせていただきます、39ページの14行目から四角囲みで全体に関して御議論いただきたい点がありますので、これについて事務局のほうから説明をお願いいたします。

○三宅係長 39ページの14行目の下の枠囲みになりますが、今まで御確認いただいたとおり、25(OH)D₃を被験物質とする試験成績につきましては、症例数、摂取期間、エンドポイント等についての問題点がありまして、全体として情報が不足していることが懸念されます。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併せて評価していくという方針でよろしいかといった点について御確認いただければと思います。

それに際しまして、ページをめくりまして、40ページの上ですけれども、その場合、ビタミンDの試験は多々あると考えられますが、評価に当たり、次のような試験成績を重点的に確認することでよいか。追加で、今後指定等要請者にそういった試験成績について確認、整理をお願いすることになるとは思いますが、留意すべき点があるかどうかについて、御確認いただければと思っております。

例示として挙げておりますのは、比較的高用量、例えばビタミンDのUL以上であったり、25(OH)D濃度を一定以上、一定がどの程度かというのは、御検討が必要だと思っておりますけれども、そういった高用量のビタミンDを長期間摂取させた研究、中毒症状があらわれた研究を中心とした研究。また、研究の規模、被験者数が大きな研究、観察研究等が想定されますが、そういった試験について重点的に確認することでよいか。そういった点について御確認いただければと思います。

その下、なお書きについては省略させていただきますけれども、特定の集団の検討として、妊婦、授乳婦、乳児、小児に係る研究について検討する予定となっておりますけれども、追加すべき集団があるか。現時点で何か御意見がありましたら、いただければと思います。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

今日議論してきた流れからも御理解いただけたらと思うのですが、25(OH)D₃のヒトでの知見を集めると、安全性の評価という点に関して考えれば、十分なデータがそろっていないというのが実情になります。そういう観点から、ビタミンDのヒトにおける知見も今後、評価に使っていったらどうかというのがまず1点です。

その後、ビタミンDのデータを使う場合にどのような点を重点的に確認するかというと、投与量が高用量、長期間、被験者数が大きな研究ということ。それから、特定の集団ということで、妊婦、授乳婦、乳児、小児等のビタミンDのヒトにおける知見を集める、参考に評価していくという提案なのですけれども、これにつきまして、御意見、コメントをいただければと思います。いかがでしょうか。

柴田先生、どうぞ。

○柴田専門委員 やはりお年寄りのデータも見てみたいなど。高齢者、超高齢者のデータです。

○頭金座長 特定の集団について、高齢者。

○柴田専門委員 特に超高齢者です。超が何歳かというのは難しいのですけれども。

吉田先生、何かありますか。

○頭金座長 高齢者にポイントを置いたような試験がないかということも、ビタミンDについて調べてみるということでもよろしいですか。

○柴田専門委員 はい。

○頭金座長 ほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

○松井専門委員 事務局からの提案の方向で進めていただけたらありがたいと思います。ビタミンD過剰のデータはたくさんありますし、 $25(\text{OH})\text{D}$ を補給すると $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が上がってくるということがビタミンDの補給過剰とはちょっと違う点だと思いますが、今回の試験を見ていると $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が上がっても、高カルシウム血症にはなっていないので、ひとまずビタミンDを過剰投与したときの $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度がどうなっているかと、 $25(\text{OH})\text{D}$ を投与したときの $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度がどうなっているのかというところで、ビタミンDのリスクと $25(\text{OH})\text{D}$ の2つのリスクをうまくすり合わせて検討するというやり方が確実に使えると思いますので、そのためにはやはりビタミンD過剰のデータをたくさん集めていただけたらありがたい。ただ、原則は $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度が測定されている知見にはなると思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 ビタミンDの長期摂取あるいは介入研究なのですけれども、いろいろな試験があると思うのですが、ビタミンD₃あるいはビタミンDについては医薬品になっていると思うので、そういうデータもsurveyしてはどうかと思いましたけれども、いかがでしょうか。

○頭金座長 もちろんこの範囲内に医薬品は入っています。よろしいですか。

そのほかいかがでしょうか。

上西先生、どうぞ。

○上西専門委員 $25(\text{OH})\text{D}$ に関しては、海外では医薬品として使われていますね。そのときの申請の情報とか、そういうものはまだ入手できないのでしょうか。

○三宅係長 アメリカにつきましては、申請資料が手に入らないということで、審査報告書のみの提出がされております。

○上西専門委員 安全性とかを評価しているような情報は入手できないということですか。

○三宅係長 今、アメリカ、スペインの国以外は整理中なので、あれば提出されると思いますけれども、添付文書以上のものはアメリカに関しては出てきていない形です。

○頭金座長 市販後調査のデータもない。

○三宅係長 スペインの先ほど申しました文献の準備中というものの一つが、症例報告の集積で添付文書が改訂したときに出たような文書でして、それには症例報告が何例あったとかとありますけれども、網羅的な調査結果かどうかについては確認いたします。

○池田評価情報分析官 確認なのですけれども、承認申請のときの試験成績はないけれども、市販後に症例報告が出てきたようなものの集積のデータはあるということですか。

○三宅係長 文献が1つ出てきているという形です。

○頭金座長 それでよろしいですか。

そのほか、よろしいでしょうか。

エビデンステーブルは次回でいいですか。

○三宅係長 エビデンステーブルにつきましては、残り2つの文献も終わった後に御確認いただければと思います。

○頭金座長 ただいまのコメントに関しまして、よろしいでしょうか。

それでは、今日は本当は全部の試験を議論したかったのですがすけれども、途中で私の不手際で全部済みませんでしたけれども、残りは次回以降にしたいと思います。

それでは、今回の25-ヒドロキシコレカルシフェロールについての調査審議をこれまでにしたいと思います。次回以降、引き続き調査審議することといたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局から、今後の進め方について説明をしてください。

○下位課長補佐 次回以降の日程につきましては、また決まり次第、御連絡をさせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○頭金座長 それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたらお願いをいたします。よろしいでしょうか。

特になければ、本日の栄養成分関連添加物ワーキンググループを終了いたします。

事務局から、次回の予定等について何かありますか。

○三宅係長 先ほど申したとおり、日程が決まり次第、御連絡させていただきます。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして、第12回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を閉会といたします。どうもありがとうございました。