

提出された補足資料の概要

1
2
3
4
5
6
7
8

平成 31 年 3 月 18 日付け提出依頼に対する補足資料

依頼事項 1 ないし 6 のうち、依頼事項 1 ないし 5 についての補足資料は先に提出されており、第 11 回 WG において提示しています。

今般、依頼事項 6 についての補足資料が提出され、また、海外での使用状況に関する追加情報が提出されました。〔参考資料 2〕

依頼事項 6

日本における日光ばく露によるビタミン D₃ の体内での合成量の範囲を考察し、とりうる最大値について推計すること。

9 回答の要旨：

10 日本における日光ばく露によるビタミン D₃ の体内での合成量は、変動幅が大
11 きいが、とりうる最大値を推計するため、皮膚で生合成されるビタミン D₃ 量
12 が測定された 7 月の神戸市の報告（600 cm² の皮膚¹ で 17.9 μg/日）に対して、
13 神戸市の紫外線量と国内で紫外線量の高い那覇市（7 月の紫外線量が最も高い）
14 の紫外線量の比（約 1.2 倍）を用いて約 21.5 μg/日と推計した。

15

事務局より：

摂取量の推計において、日光被ばくによるビタミン D₃ の体内での合成量（最大量）を考慮しながら検討を行うとされたものです。
指定等要請者の推計は妥当でしょうか。

松井専門委員：

妥当であると考えます。

なお、上記のビタミン D₃ の合成量は皮膚 600 cm² あたりの量となっています。脚注に 600 cm² の意味を示した方が良いでしょう（顔面及び両手の甲の面積に相当；食事摂取基準 2020）

事務局より：

ご指摘を踏まえ追記しました。

柴田専門委員：

妥当であると思います。

¹ 顔面及び両手の甲の面積に相当

石見専門委員：

日本人の食事摂取基準（2020年版）には、皮膚で5 μg のビタミン D3 の合成にかかる時間は、7月の那覇市では、2.9分と記載されています。したがって、例えば15分/日の日照により、25 μg /日のビタミン D3 が皮膚で合成されると考えると、推計はおおよそ妥当なものと考えられます。

1

2

1

追加情報

25(OH)D₃の海外での使用状況に関する追加情報

2 追加情報の要旨：

3 2019年6月30日付けで、25(OH)D₃がオーストラリア保健省薬品・医薬品
4 行政局において、Complementary Medicines（補完医薬品）用新規成分として
5 収載された。

6

事務局より：

 当該情報については、評価書（諸外国における使用状況）に記載が必要で
 しょうか。

石見専門委員：

 追加の記載が適当と考えます。

柴田専門委員：

 必要であると思う。

上西専門委員：

 どのような申請書類が提出されたのか、是非入手していただきたいと思
 います。

7

1 令和元年6月28日付け提出依頼に対する補足資料〔参考資料3〕

2

依頼事項 1

毒性発現の観点から、ヒトにおけるビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係についての見解を提出すること。当該見解では、ビタミン D、25(OH)D 及び 1α,25(OH)₂D とビタミン D 受容体 (VDR) との親和性の差異、ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ を摂取させた試験の被験者の血中 (血清又は血漿中) 25(OH)D 濃度及び 1α,25(OH)₂D 濃度、並びに体内動態の差異を整理した上で、ビタミン D₃ 又は 25(OH)D₃ の摂取量あたりの血中 25(OH)D 濃度の上昇の程度を指標とした場合のビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係についての検討を含めること。

3 回答の要旨：

4 ビタミン D 又は 25(OH)D₃ を摂取させた介入試験 (8 試験) につき、

5 ①血中 25(OH)D₃ 濃度の各投与量あたりの増加量を算出し、

6 ②ビタミン D 投与群の増加量を 1 とした時の 25(OH)D₃ 投与群の相対増加比
7 を算出し、

8 ③各介入試験で求められた各相対増加比の中央値を求める 等し、

9 ビタミン D₃ の耐容上限量等を基準に、毒性が発現しない、適切な
10 25(OH)D₃ の投与量を考える場合、ヒトにおけるビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の
11 相対効力の関係は「約 3 倍」と考える。

12

事務局より：

毒性発現の観点から、ヒトにおけるビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の活性の関係について見解を求めたものです。

当該見解について、追加で確認等すべきことはございますか。

松井専門委員：

Quesada-Gomez ら (資料 1_⑤) はビタミン D 栄養状態の背景 (baseline serum 25OHD concentration) がビタミン D₃ と 25(OH)D₃ の相対増加比に影響を及ぼすことを示しています。baseline serum 25OHD concentration を「表 2 ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃ 投与後 (同用量・同期間投与) の血清代謝物濃度の変化」に加えていただけると良いと思います。

背景のビタミン D 摂取が多いと、25OHD への変換が抑制されることが原因だと思えます。(論文では明瞭に示されていないとは思いますが)

ここで重要なのは、補足資料の回答中、「さらに、摂取量の差異による影響を取り除くため、表 1 に示した試験のうち、ビタミン D₃ 及び 25(OH)D₃

を同用量・同期間投与した試験の結果を表 2 にまとめた。その結果、参照した全ての試験結果において、ビタミン D₃ と 25(OH)D₃ を同量投与した場合、血中 25(OH)D 濃度の増加割合は、25(OH)D₃ を投与した場合の方が高く、ビタミン D₃ 投与群と比較すると、血中 25(OH)D 濃度は、2.52~4.99 倍の増加を示し、その中央値は 3.35 であった。以上の結果から、要請者は、ビタミン D₃ に対する 25(OH)D₃ の相対効力は、1 日当たりの 25(OH)D₃ 投与量が 60 μg/日以下の場合、約 3 倍と考える。」

この 3 倍という数値は calcifediol の有害水準推定に重要です。2.52~4.99 倍増加の知見に、ベースラインの血清 25OHD 濃度が大きく異なるものが含まれるなら、その点を考慮する必要があります。

そこで、ベースラインの血清 25OHD 濃度が必要になります。

血清 25(OH)D ベースライン濃度の項目を追加した表を指定等要請者に提出させることでお願いします。

松井専門委員：

- ・ 経口摂取した 25(OH)D は非常に高い割合で小腸から体内に吸収され（ほぼ 100%）、門脈を経て直接全身循環に入る。吸収や全身循環へ入る過程で特別に必要な過程はない。（補足資料 P 2）

「特別に必要な過程はない」は不明瞭だと思います。確かに Calcifediol の吸収に胆汁酸やミセル形成の関与はないですが、

門脈中で DBP と結合しないのでしょうか？また DBP は肝臓で合成されますが、全身循環へ入る過程で DBP と結合しませんか？

Cholecalciferol/ergocalciferol の吸収にはコレステロールトランスポータが関与していることが記載されています。一方、calcifediol に関しては、コレステロールトランスポータが関与していないと推察しています。cholecalciferol/ergocalciferol より親水性の高い calcifediol は別のトランスポータによって取り込まれていると考えるのが正しいと思います。

柴田専門委員：

- ①25(OH)D₃ とビタミン D 受容体 (VDR) の親和力(K_m 値)は知られているのか？
- ②ビタミン D と 25(OH)D₃ の相対効力比は、幼若動物の体重増加量で比較するのが適切であると考え。理由は、ビタミンは動物の正常な生育に必要な化学物質であるからである。

事務局より：

(参考) 指定等要請者が回答に添付した岡野 (1996) ビタミン D の構造と活

性相関【追2 1_①】には、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 等のVDRに対する生物活性であれば掲載されています。

1

依頼事項 2

以下の資料を提出すること

- ・提出資料 11（ロカルトールカプセル インタビューフォーム、中外製薬株式会社、2015 年 4 月（改訂第 7 版））で引用されている文献 22（富澤宏樹，他：応用薬理，27：773，1984）。
- ・ロカルトール注 インタビューフォーム（協和発酵キリン株式会社、2018 年 11 月改訂（第 14 版））で引用されている文献 18（中山幸子他、薬理と治療 23, S-1503-S-1513, 1995）
- ・提出資料 26（食品安全委員会（2014））で引用されている EMEA（1998）において記載のあるラット体内動態試験（静脈内投与）の詳細
- ・提出資料 37（EFSA（2017））で参照されているビタミン D の Full scientific report（EFSA（2016））
- ・追加提出資料 1-a-⑧（FDA CDER（2016））で評価された試験で用いられている遺伝子組換えマウス（001178-T（hemizygous type, CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic）、001178-W（wild type, CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic））の詳細
- ・追加提出資料 3-g-⑤（Munetsuna ら（2014））で用いられている PZ-HPV-7 細胞の詳細

1 要旨：

2 以下の資料が提出された。

3 ① 富澤宏樹，他：応用薬理，27：773，1984

4 ② 中山幸子他、薬理と治療 23,S-1503-S-1513, 1995

5 ③ 動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書，カルシフェロール及び 25
6 -ヒドロキシコレカルシフェロール，食品安全委員会，2014 年 7 月で引用さ
7 れている EMEA（1998）

8 ④ EFSA_Journal(2016)_Dietary reference Values for vitamin D

9 ⑤ 「RasH2 マウス」の説明書

10 ⑥ PZ-HPV-7 製品説明書

11

事務局より：

①及び② 1,25(OH)₂D₃ の血液-胎盤関門通過性、乳汁への移行性に係る原著

③ ラットに 25(OH)D₃ の静脈内投与した試験に言及した EMEA のサマリー
レポート

④ EFSA NDA パネルのビタミン D に係る総説

⑤ 商品名記載されている「RasH2 マウス」の詳細

⑥ PZ-HPV-7 細胞（ヒト前立腺由来培養細胞）がいかなる細胞か

について文献の提出を求めたものです。ご確認をお願いします。

12

依頼事項 3

ビタミン D 又は 25(OH)D の代謝に係る酵素の発現の誘導又は抑制に係る資料を収集、整理し、食品又は医薬品との相互作用のリスクが想定されるか考察すること。

1 回答の要旨：

2 ビタミン D 又は 25(OH)D の代謝に係る酵素の発現の誘導又は抑制につい
3 て、

- 4 ・ 食品については、関連する情報は得られなかった。
5 長い食経験の中で、ビタミン D 及びその代謝体である 25(OH)D が特定
6 の食材の成分により代謝の影響を受けることは想像しがたい。
7 ・ 医薬品については、代謝に係る酵素を誘導するもの及び阻害するもの
8 がある。

9 当該医薬品を必要とする疾病に罹患している場合は、医師らの指導・管
10 理によりビタミン D の適正な給与が行われているものとする。

11 上述以外の医療用医薬品及び一般用医薬品について注意提起がないこと
12 からシトクロム 450 族の発現の誘導又は抑制の可能性は低いものとする。
13

事務局より：

指定等要請者の「医薬品を必要とする疾病に罹患している場合は、医師らの指導・管理によりビタミン D の適正な給与が行われているものとする。」との考察は妥当でしょうか。

適切な場合には、添加物 25(OH)D₃ の評価については、当該医薬品を使用している場合についての検討は要しないとしてよろしいでしょうか。

柴田専門委員：

思わない。検討を要する。ビタミン D の活性型はホルモンである。添加物 25(OH)D₃ は、活性型 (1 α ,25(OH)₂D₃) に変換されたのち、健康上好ましい効果を発揮するために食材に添加される。ホルモンであるので、当然、遺伝子の発現を修飾し、結果的に実行分子である酵素タンパク質やシグナル伝達タンパク質に影響をおよぼし、代謝産物量を変動させる。

25-(OH)D₃ 投与により、血清中の 25-(OH)D₃ 濃度の変動、活性型 (1 α ,25(OH)₂D₃) 濃度変動のみでなく、異化代謝産物である 24,25(OH)₂D₃ と 1 α ,24,25(H)₃D₃ 量の変動も調べることも肝要であると思う。これら異化代謝産物量が増えれば、25-(OH)D₃ の補充は、健康上、無意味となる。さらに、ある量を超えれば、過剰摂取による健康障害のリスクが高まる。このある量を文献で探すのも良い方法であると思う。あれば知りたいです。

依頼事項 4

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

1 回答の要旨：

2 社内資料（清水及び伊藤（2017））【44】について、

- 3 ・プラセボ製剤群と 25(OH)D₃ 群の男女比に統計的に有意な群間差が存在し
4 ていた。無作為割付により男女比が同じになるように調整していないこと
5 が要因と判断
6 ・プラセボ製剤群の試験終了時の 1,25(OH)₂D₃ 濃度は投与前に比べて有意な
7 上昇であったが、季節的要因を含んだ恒常の変動の範囲内であると判断す
8 る。

9

事務局より：

指定等要請者の考察は妥当でしょうか。

評価書に記載すべき留意点、コメント（資料 3-2 25(OH)D₃ を被験物質とする試験成績の番号③）のご検討をお願いします。

石見専門委員：

25(OH)D₃ から 1,25(OH)₂D₃ への代謝は厳格に制御されているため、カルシウムが充足している場合は、活性型である血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度は変動しません。しかし、プラセボ及び被験物摂取群ともに 1,25(OH)₂D₃ 濃度が 16 週間後に上昇したことは、当該試験において、被験者のカルシウム代謝が負の状態にあること、すなわち 1α 水酸化酵素活性が亢進していたことが推定されます。このことは、Baseline の血清 25(OH)D₃ 濃度が 20 ng/ml と低値であることでも確認できます。しかも 16 週間後の血清 1,25(OH)₂D₃ 濃度は、プラセボ群と 25(OH)D₃ 摂取群で有意差が認められます。このように、血清活性型ビタミン D₃ の上昇の有無は、被検者のカルシウムの充足の度合に影響を受けることから、特に 25(OH)D₃ は医薬品的取り扱いが適切と考えます。

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？

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（2017））【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。

柴田専門委員：

（開始前と16週間後のデータ以外にも）データがあれば、開示してほしいと思います。

1

2

1

依頼事項 5

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。

2

3 要旨：

4 以下の資料が提出された。

- 5 ・ビタミン D をヒトに 100 µg/日以上又は長期間に渡り投与した試験（8報）
- 6 のエビデンステーブル
- 7 ・ビタミン D 摂取症例報告

8

事務局より：

25(OH)D₃ を被験物質とする試験成績は全体として情報が不足しているため、ビタミン D を被験物質とするヒトにおける知見を合わせて評価していくこととされたものです。

次回以降、当該試験、症例報告について評価いただく予定です。

現時点で、追加で確認等すべきことはございますか。

柴田専門委員：

ないです。

9