

ヒトを対象とした 25(OH)D<sub>3</sub> 投与試験のエビデンステーブル (案)

事務局より：

指定等要請者が作成したエビデンステーブル【概要書の別紙 1】をベースに、

- ✓ 単回摂取させ体内動態を検討している知見 (Haddad ら (1976) 【49】)、他の文献と試験内容が重複している知見 (Jetter ら (2014) 【50】。【50】は、Bischoff-Ferrari ら (2012) 【55】と同じ試験 (clinicaltrials.gov の登録番号：NCT00718276) を扱っている。) は、削除
- ✓ 介入試験 (社内資料 (2016)) 【追 3-d】 の行を追加 (緑字)
- ✓ 介入試験 (Vaes ら (2017)) 【追 2 1\_③】 の行を追加 (緑字)
- ✓ 第 12 回 WG において、主要評価項目に対するエビデンスレベルをエビデンステーブルにまとめることとされ、「主要評価項目」の列を新設。また、WG が判断したエビデンスレベルを記載。(青字)

といった修正を加えています。

特に、

ア エビデンステーブルに含める項目に過不足がないか

イ 第 12 回 WG の審議を受けて記載した、

(ア) 「試験結果、評価」欄の内容は十分か (例えば、血中濃度の変化量は具体の数値を記載したほうがよいか。)

(イ) 「主要評価項目」の記載内容

について、ご確認をお願いいたします。

石見専門委員：

試験結果、評価のカラムに、血清 1,25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の記載がある文献には、その情報を加えてください

書きぶりですが、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度は 「試験前に比べて上昇」 はよいのですが、群間で比較する場合、「～群に比べて高値」とすべきと考えます (上昇ではなく)。

資料 3-2⑤ 及び ③ の記述で上記がみられました。

有意差がある場合、有意に高値、のような書き方が良いと考えます。

事務局より：

表中に血清 1,25(OH)D<sub>3</sub> 濃度の情報を追記しました。

引用文献	対象者	研究デザイン	被験物質/投与量 ※NOAELは黄色		投与期間 週	被験者数	背景食	試験結果 ○評価	主要評価項目	エビデンスレベル
			被験物質	μg/日						
Barger-Luxら 1998 (引用文献52)  資料3-2の⑦	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 <sub>3</sub>	25	8	13	・牛乳摂取量は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	・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。 <u>(D<sub>3</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>は、血清中1.25(OH)<sub>2</sub>D濃度を変化させなかった。)</u> ・血清カルシウム濃度への影響は無かった。 ・血清PTH濃度は、D <sub>3</sub> 250、1250μg/日投与群、25(OH)D <sub>3</sub> 50μg/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。 ○本試験における25(OH)D <sub>3</sub> のNOAELは最高用量である50μg/日	血清25(OH)D濃度	(保留)
				250	8	11				
				1250	8	14				
			25(OH)D <sub>3</sub>	10	4	13				
				20	4	14				
	50	4	14							
Navarro-Valverdeら 2016 (引用文献53)  資料3-2の⑥	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±5nmol/L)	無作為化	D <sub>3</sub>	20	52	10	記載無し	・D <sub>3</sub> 投与群よりも25(OH)D <sub>3</sub> 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。 ○本試験における25(OH)D <sub>3</sub> のNOAELは最高用量である266μg/週	血清25(OH)D濃度	A
			25(OH)D <sub>3</sub>	20	52	10				
				約20 (266μg/2週)	52	10				
				約40 (266μg/週)	52	10				
Cashmanら 2012 (引用文献54)  資料3-2の①	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	0	10	16	被験者全員の食事からのビタミンD摂取量中央値5.4μg/日(3.5-8.2)	・血清25(OH)D濃度が25(OH)D <sub>3</sub> 20μg/日摂取群で顕著に増加した。 ・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。) ・健康への影響は無かった。 ○本試験における25(OH)D <sub>3</sub> のNOAELは最高用量である20μg/日	血清25(OH)D濃度	A
			D <sub>3</sub>	20	10	13				
			25(OH)D <sub>3</sub>	7	10	14				
				20	10	12				

引用文献	対象者	研究デザイン	被験物質/投与量 ※NOAELは黄色		投与期間 週	被験者数	背景食	・試験結果 ○評価	主要評価項目	エビデンスレベル
			被験物質	μg/日						
Shieh ら 2016 (引用文献 51)  資料 3-2 の④	健康な男女 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 <sub>3</sub>	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"> <li>・ D<sub>3</sub> 投与群よりも 25(OH)D<sub>3</sub> 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。</li> <li>・ <u>血清 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度は、両群で投与前に比べ、上昇傾向。群間差なし。</u></li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul> ○一用量のみの試験であり、NOAEL を得ることはできない	血清 25(OH)D 濃度	A
			25(OH)D <sub>3</sub>	20	16	19				
Bischoff- Ferrari ら 2012 (引用文献 55)  資料 3-2 の⑤	健康な閉経後 女性 20 名 50~70 歳 (平均 65±7.2 歳)	無作為化二重 盲検	D <sub>3</sub>	20	15	10	記載無し	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ D<sub>3</sub> 摂取群よりも 25(OH)D<sub>3</sub> 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。</li> <li>・ <u>血清 1α,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度は、25(OH)D<sub>3</sub> 群でビタミン D<sub>3</sub> 群に比べて有意に高値。</u></li> <li>・ 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。)</li> <li>・ <del>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。</del></li> <li>・ 25(OH)D<sub>3</sub> 群で収縮期血圧の僅かな低下 (約 5 mmHg) が認められた。</li> <li>・ 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。</li> </ul> ○一用量のみの試験であり、NOAEL を得ることはできない	血清 25(OH)D 濃度	A
			25(OH)D <sub>3</sub>	20	15	10				

引用文献	対象者	研究デザイン	被験物質/投与量 ※NOAELは黄色		投与期間 週	被験者数	背景食	・試験結果 ○評価	主要評価項目	エビデンスレベル
			被験物質	μg/日						
Peacockら 2000 (引用文献 56)  資料3-2 の⑧	健康男性 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"> <li>・25(OH)D<sub>3</sub>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。</li> <li>・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。</li> <li>・高カルシウム血症、高カルシウム尿症の発症は無かった。</li> </ul> ○一用量のみの試験であり、NOAEL を得ることはできない	骨密度、構造	A
			25(OH)D <sub>3</sub>	15	4年	124				
伊藤 2016 (引用文献 43)  資料3-2 の②	健康な閉経後女性 66名 50～70歳 血清 25(OH)D 30 ng/mL 以下	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"> <li>・D<sub>3</sub> 及び 25(OH)D<sub>3</sub> 投与群において、血清 25(OH)D 濃度が有意に増加した。</li> <li>・血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度は、D<sub>3</sub> 群及び 25(OH)D<sub>3</sub> 群で投与前に比べ上昇。</li> <li>・血清 PTH 濃度は投与による影響は無かった。</li> <li>・健康への影響は無かった。</li> </ul> ○一用量のみの試験であり、NOAEL を得ることはできない	血清 25(OH)D 濃度	A
			D <sub>3</sub>	10	16	21				
清水ら 2017 (引用文献 44)  資料3-2 の③	健康男性 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 <sub>3</sub> 投与群で 4.27±2.79μg/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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<sub>3</sub> 投与群が有意に増加した。</li> <li>・血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 濃度は、25(OH)D<sub>3</sub> 群で、プラセボ群に比べて有意に高値。</li> <li>・高カルシウム血症の発症は無かった。</li> <li>・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</li> </ul> ○一用量のみの試験であり、NOAEL を得ることはできない	血清 25(OH)D 濃度	B
			25(OH)D <sub>3</sub>	10	16	110				

引用文献	対象者	研究デザイン	被験物質/投与量 ※NOAELは黄色		投与 期間 週	被験 者数	背景食	・試験結果 ○評価	主要評価項 目	エビデンス レベル
			被験物質	μg/日						
社内資料 2016 【追3-d】  資料3-2 の⑩	健康男性 38 名、健康閉経 後女性 53 名 50 歳以上	無作為化二重 盲検並行群間 比較試験	D <sub>3</sub>	20	26	22	・試験 2 か月前からビタ ミン D サプリメント摂 取を中止	・D <sub>3</sub> 摂取群よりも 25(OH)D <sub>3</sub> 摂取群の方が血清 25(OH)D 濃度の増加の程度が高かった。 ・血清 1,25(OH) <sub>2</sub> D 濃度は、全群で基準値 (39 ~193 pmol/L) の範囲内。25(OH)D <sub>3</sub> 群とビタ ミン D <sub>3</sub> 群とで有意差なし。 ・高カルシウム血症の発症は無かった。		
			25(OH)D <sub>3</sub>	10	26	23				
				15	26	24				
				20	26	22				
Vaes ら 2018 【追 2 1- ③】  資料 3-2 の⑫	健康な男女 (65 歳以上)	無作為化二重 盲検並行群間 比較試験	D <sub>3</sub>	20	24	14	スクリーニング訪問前 3 か月のビタミン D サブ リメント中止	・25(OH)D <sub>3</sub> 10 及び 15 μg/日群でビタミン D <sub>3</sub> 20 μg/日群より血清 25(OH)D 濃度が高かった。 ・血清 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 濃度は、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 了時まで有意な群間差はなかった。 ・高カルシウム血症の発症は無かった。		
			25(OH)D <sub>3</sub>	5	24	14				
				10	24	15				
				15	24	16				