

【課題3】疾病リスク低減表示について

1 制度の枠組み

特保の許可制度の中で、医学的・栄養学的に確立している関与成分について疾病リスク低減表示を新たに認めることとする。構造機能強調表示とは別に、疾病リスク低減表示を認めようという国際的な健康強調表示の流れにも合致するものである。

諸外国で既に認められている疾病リスク低減表示制度を見ると、摂取過剰となっている脂肪、コレステロール、ナトリウム等について、例えば、「低ナトリウムの食事は高血圧になるリスクを減らします」等、摂取量を減らすことによる疾病リスク低減表示が一般食品に認められている例があるほか、当該食品又は栄養素の疾病リスク低減効果について、科学的な根拠が乏しいとして限定的な表示をさせているものがある。これらを日本における疾病リスク低減表示の考え方に取り入れることもありうるが、現行の特保の制度になじむものであるかどうかについての検討が必要である。

特保の考え方は、当該許可食品を通じた関与成分の積極的な摂取が健康の保持増進に寄与するというものである。一方、「低ナトリウムの食事は高血圧になるリスクを減らします」等、食品中のある成分の摂取量を直接減らすことによる効果の発現は、特保の考え方とは発想が逆であり、特保の制度になじまないものと考えられる。なお、現行の制度では、低ナトリウム等の表示は特別用途食品（病者用食品）において許可がなされているところである。

また、限定的な疾病リスク低減表示については、科学的根拠のレベル等について将来的な検討が望まれる。

なお、科学的根拠が確立されている「カルシウムと骨粗鬆症」「葉酸と胎児の神経管閉鎖障害」を表示しようとする際の申請に当たっては、有効性を示す資料は規格基準型と同じく省略可能である。薬事・食品衛生審議会及び食品安全委員会における個別審査においては、安全性や再現性、表示内容についての検討を行うこととなる。

（参考）「提言」より

- 疾病リスク低減表示については、アメリカで既に認められているほか、コーデックス、EUにおいても認められる方向にあることから、表示の選択肢を拡げ消費者に対して明確な情報を提供する観点から、わが国においても認めるべきである。
- ただし、認めるにあたっては、疾病には多くの危険因子があることや十分な運動も必要であることなどを表示すること、過剰摂取に十分配慮した表示をつけることを条件とし、さらに、認める表

示内容についても、

- ・ 「日頃の運動と、適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は十代の若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれない。この食品はカルシウムを豊富に含む。」
 - ・ 「適切な量の葉酸を含む健康的な食事は、女性にとって、脳又は脊髄の神経管閉鎖障害を持つ胎児が生まれるリスクを低減するかもしれない。この食品は葉酸を豊富に含む。」
- など、その科学的根拠が医学的、栄養学的に広く認められ確立しているものとするべきである。

2 カルシウム・葉酸以外について求めるエビデンスの考え方

「科学的根拠が医学的、栄養学的に広く認められ確立しているもの」の具体的内容については、以下の通り具体化できる。現時点では、この条件を満たし、個別の食品において疾病リスク低減表示を認める必要があると考えられるものは、上述の「カルシウムと骨粗鬆症」「葉酸と胎児の神経管閉鎖障害」である。これ以外の栄養成分と疾病リスク低減効果の関係について、表示許可を求める場合は、この考え方に沿って文献・データ等を収集し、申請することとなる。

- ・ 国際的または国内において、複数の疫学的研究があること。疫学的研究については、試験デザイン、研究の質等から見て、十分な科学的根拠であると判断されるものであること。また、介入研究だけでなく、観察研究も存在すること。
- ・ 原則として、コクランデータベースに収載されている等、複数の疫学的研究をメタアナリシスした論文があること。例外となるのは、既に多くの諸外国において一致した公衆衛生政策がとられており、その根拠となる疫学的研究が共通していることが示された場合等が考えられる。
- ・ 当該関与成分と疾病の関係が、諸外国で疾病リスク低減表示の対象となっている場合は、その表示が限定的（条件付き）でないこと。

これらの評価のための方法論については、アメリカの疾病リスク低減表示制度（Health Claim）等で用いられている、複数の科学的根拠を総合的に評価する考え方を参考とした。

また、関与成分の疾病リスク低減効果を十分に示すことのほか、以下のような事項について、データを付した説明が必要である。

- ・ 日本国民の疾病の罹患状況等に照らして、当該疾病リスクについての

注意喚起が必要であるか。

- ・ 注意喚起が必要である場合、一般的な勧告や食生活指針等による普及啓発では足りず、個々の食品に対する表示許可という形で行わなければならない合理性はあるか。

3 カルシウム・葉酸についての考え方

カルシウム・葉酸についての科学的根拠は参考資料として添付した。

これらの疾病リスク低減効果を担保するために必要な1日当たり摂取目安量について、通常の食品からの摂取量を踏まえ、特保からの1日当たり摂取目安量として設定することとする。

諸外国の状況を見ると、食品において疾病リスク低減表示を認めている米国では、カルシウムと骨粗鬆症、葉酸と神経管閉鎖障害についても表示の対象である。米国での摂取目安量については、カルシウムについて400mg以上、葉酸は400μgとされているところである。

4 表示について

許可表示文言については、コーデックスガイドラインに沿った2段階表示で、日本語になじむよう前後を入れ替えたものとして、例えば次のような表示とする。

「この食品はカルシウムを豊富に含みます。日頃の運動と、適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれません。」

「この食品は葉酸を豊富に含みます。適切な量の葉酸を含む健康的な食事は、女性にとって、二分脊椎などの神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクを低減するかもしれません。」

また、表示文言にあるように、多くの場合、疾病は種々の要因によって発症するものであり、食生活のみによって発症リスクが低減されるものではないことから、疾病リスク低減効果のある関与成分を大量に摂取しても当該効果は増大しない旨の表示を併せて行うこととする必要がある。

許可マークについては、現行のマークと差別化を図る必要性がないため、現行と同じものとする。

5 個別品目の申請について

カルシウム、葉酸については、医学的、栄養学的に認められていること等から、有効性を確認する試験を求める必要はないと解される。一方、当該食品の安全性については、規格基準型と同じ考え方に則り、現行通りのヒト試験を求めることとする。

なお、カルシウム・葉酸以外の関与成分については、上述「2 葉酸・カルシウム以外について求めるエビデンスの考え方」に沿って十分なエビデンスを揃えた申請があった場合に、専門家による検討（研究班等）を行った上で、審議会にて決定することとする。

おわりに

当研究班では、医薬品的な考えによるとされてきた特保の審査を、食品としての有効性の評価に改めるにはどのようにすればよいか、という観点を中心に据えて検討してきた。これについて、作用機序が明確でない場合、試験結果で有意差が出ない場合、科学的根拠が蓄積している場合等について有効性の根拠として認めることで、食品としての評価方法の考え方を示したものである。

今後は、規格基準型特保の個別の規格基準の作成等、残された課題についての研究を進めることとする。

エビデンステーブル(カルシウムと骨粗鬆症①)

○観察研究

研究	計画	対象	投与方法と投与期間	結果	コメント
Andonら 1991	横断研究	131名の健康な閉経後 白人女性(64.7±7.6歳)。	食物摂取頻度調査による カルシウム摂取量の把握	骨密度測定により、体重と摂取カルシ ウムの間に有意差(+) 606mg/日未満の摂取では明らかに密 度低下(+) 全被験者の平均カルシウム摂取量は 606±302mgである。この平均摂取量よ り摂取量の少ない被験者の腰椎骨密 度は平均摂取量より多い被験者に比 べ有意に低い。さらに、骨密度は体重 とカルシウム摂取量との有意な相関が 認められた。	食物摂取頻度調査 は、カルシウム摂取 量の把握には信頼性 が低い
Chan 1991	横断研究	164名の健康な白人児 童、うち男児:88名、女児 76名である(2~16歳)。	2度の2日間の食事調査か ら習慣的な栄養素等摂取 量を把握	多変量解析により、カルシウム摂取と 小児の骨形成との関係が証明 一日1,000mg以上のカルシウムを摂取 する子供はそれより摂取量少ない子供 に比べとう骨の骨塩量が高い。	カルシウム摂取量を 把握するには手法が やや弱い
Sentipalら 1991	横断研究	49名の健康な白人青年 女性 (8~18才)	4日間の食事調査によるカル シウム摂取量の把握 3日間の活動記録による平 均エネルギー消費量の把 握 第1~第4腰椎の骨密度は 二重エックス線吸収法によ り測定した	81%分散で、骨密度と標準化死亡比、 年齢、カルシウム摂取の相関が認めら れた。 重回帰分析により、81%の腰椎骨密度 の分散は成熟年齢、暦年齢およびカル シウム摂取量により説明できる、またこ れらの値は、骨密度を予測する有力的 な変数である。	カルシウム摂取に よって最大骨密度を 高めることができる
Wheadonら 1991	症例対照研究(後 ろ向き研究)	Ⅱ型骨粗鬆症を有する腰 椎骨折の女性患者15 名、平均66±10才 健康人16名、平均65± 9才 骨折既往歴のある高齢者 15名とその同年齢の対照 者16名、および50名の中 年女性	大腿骨頸部骨折の有無で 2群に分け、ラクトース耐 性、カルシウム摂取量を比 較 食物摂取頻度調査による カルシウム摂取量の把握 経口ラクトース耐性テスト	ラクトース吸収障害が、対象総数31例 中19例に、骨折群の60%に認められ た。摂取カルシウム量は両群で有意差 が認められなかった。 ラクトース吸収不全(乳糖不耐症)の罹 患率は、骨折既往歴のある高齢者と同 年齢の対照者と同じである。しかし、高 齢者の発症率は中年女性より有意に 高かった。高齢者において高いラクト ース吸収不全の罹患率はⅡ型骨粗鬆症 を悪化するリスクファクタである可能性 がある。	Ⅱ型:老人性骨粗鬆 症 乳糖不耐性とカルシ ウム摂取量の関係が 明確にされていない

○介入研究

Eldersら 1991	前向き無作為割付 臨床試験	295名の閉経期(更年期)白人女性 (46~55才)	カルシウム発泡錠剤を2年間服用。0、1000、2000mgの3群で比較。 対照群とカルシウム摂取群(1000mgと2000mg/日の2群)	コントロール群と比較し、1000・2000mg服用群では腰椎の骨量減少の抑制効果が認められた。 カルシウム摂取群の腰椎骨量の減少は対照群より有意に低く、また高回転の骨代謝も抑えられた。しかし、この骨量減少に対する抑制効果は介入1年後に顕著にみられ、2年後には示されなかった。	腰椎骨量減少抑制は、骨代謝量の減少によるものと思われる。
Princeら 1991	二重盲検無作為化比較試験	低骨密度(前腕骨)の120名の閉経後白人女性(56±4歳) 正常骨密度の42名の白人女性(55±3歳)	2年間の介入結果を3群(運動のみ:41名、運動+カルシウム:39名、運動+女性ホルモン)で比較	運動+女性ホルモン群がもっとも有意に骨密度の増加が認められた。 運動単独より運動+カルシウムの骨量減少に対する抑制効果が大きい。さらに運動+女性ホルモンの効果がより顕著であるが、副作用も多く引き起こす。	女性ホルモンの副作用に注意すべきである。
Tilyardら 1992	前向き多施設単盲検無作為化比較試験	椎骨の圧迫骨折を有する622名の閉経後白人女性 (50~79才)	カルシトリオール群:314名 カルシウム群(1g/日):308名 3年間服用し比較	カルシウム群はカルシトリオール群と比較し、椎骨の骨折頻度が高かった。 2群の差は2年目から有意になった。 ベースライン時における骨折回数が5回以下の女性に限定した場合はカルシトリオールはカルシウムに比べて新たな骨折の発生を有意に抑制した。	服薬コンプライアンスが測定されていない。 31%の女性が脱落している。カルシウム単独では骨折の予防にならない。
Dibba Bら、 2000	二重盲検無作為化比較試験	ガンビア在住の子供160名(男児80名、女児80名、年齢8.3~11.9才)	12か月間に渡り、カルシウムを1日1000mg、週5日間摂取する群と、プラセボ群における骨量、骨密度を比較	カルシウム摂取群における、身長及び体重で調整した尺骨中部の骨量(3.0±1.4%; P = 0.034)、密度(4.5±0.9%; P <= 0.0001)、橈骨遠位端の骨量(8.4±3.2%; P = 0.009)、密度(7.0±2.7%; P = 0.011)は有意に高かった。 オステオカルシン濃度はカルシウム摂取群が低かった(-21.9 ± 6.5%; P = 0.001)。	カルシウム摂取量の増加により、骨ミネラル量の増加が認められた。長期的な効果については更なる研究が必要である。
Cadogan J ら、1997	無作為化比較試験	82人の白人女児 (12.2±0.3才)	18か月間にわたり568mlの普通牛乳あるいは低脂肪乳を摂取	介入群の牛乳摂取量は平均300 ml増加し、対照群と比較して骨密度(9.6% v 8.5%, P = 0.017)、骨量(27.0% v 24.1%, P = 0.009)が有意に増加した。骨代謝には影響が見られなかったが、血清インスリン様成長因子(IGF-I)濃度は介入群で有意に上昇した(35% v 25%, P = 0.02)。	牛乳摂取量の増加によって、思春期女児の骨ミネラル量が増加したことは、最大骨量の増加に好ましい影響を及ぼすだろう。

○エビデンステーブル(カルシウムと骨粗鬆症②)

○メタ分析、系統的レビュー

文献	デザイン	対象	方法	結果指標	結果	コメント
Welten DCら、 1995	メタ分析	若年および中年層(18~50才)の閉経前女性と男性	1966~1994年の間に発表され、条件を満たす33研究(27研究が横断研究(18~50歳迄の閉経前女性と男性であり24の研究は女性、3つの研究は男性を対象)、2研究が追跡研究(18~50歳迄の閉経前女性)、4研究が介入研究(18~50歳迄の閉経前女性))を統合	カルシウム摂取量と骨密度	閉経前女性については有意な相関係数を示した単相関係数は有意であった($r=0.13, 95\%CI=0.09-0.16$)。研究の信頼度によって重み付けした偏相関も有意であった($r=0.08, 95\%CI=0.05-0.12$)。介入試験は閉経前女性は、~1,000g/日のカルシウムの補助により尺骨を除く全ての測定部位において年間1パーセントの骨量損失を防げる。	男性に関しては研究数が少ないため結論付けることは出来ない。現在の推奨量800mg/日が少ないと結論付けるためには質の高い長期試験が必要である。既刊の文献のデータは、閉経前女性においてカルシウム摂取量と骨塩量(骨密度)の正の相関を示すという事実を発表している。この関係は種々の研究計画に亘って一定であり、その結果は質の高い方法論を持った研究に基づいている。
Cumming RGら、 1997	系統的レビュー	閉経後女性(57~84才)	1966~1997年に発表され、一般集団(18研究)、入院患者(8研究)、退職者もしくは高齢者福祉施設(5研究)、脊椎骨折患者(3研究)、健康人ボランティア(3研究)を対象とした無作為化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究(コホート研究、症例対照研究):地域相関研究は除外した	カルシウム摂取量と骨折発生率	カルシウム摂取量300mg/日の増加に伴う大腿骨頸部骨折のオッズ比は0.96 (95% CI: 0.93, 0.99)、1000 mg/日では0.88 (95% CI: 0.80-0.97)であった。	骨折の発生率を結果指標とした大規模な無作為化比較試験が必要である。
佐々木 敏、2002	系統的レビュー	特定せず	条件を満たす9研究(7研究がコホート研究、2研究がコホート内症例対照研究)	カルシウム摂取量と骨折発生率	1988年に発表された1研究のみ負の関連を認め、有意ではないものの負の関連が示されたのが2研究であった。他の研究(特に質の高い近年の研究)は両者の間に一定の関連を認めなかった。	カルシウム摂取量と骨密度の間に正の関連が見られることは断面研究では明らかにされているものの、コホート研究の結果はこれを支持しない。

Shea B ら、2004	系統的レビュー (The Cochrane Database of Systematic Reviews)	閉経後女性	2001年までに発表され、1 年以上追跡した無作為化 比較試験(15研究)	カルシウム摂 取量と骨密 度、骨折発生 率	2年以上のカルシウム摂取群にお けるベースラインからの変化率 は、全骨量で2.05% (95% CI 0.24- 3.86)、腰椎で 1.66% (95% CI 0.92- 2.39)、大腿骨で1.60% (95% CI 0.78-2.41)、橈骨遠位端で1.91% (95% CI 0.33 to 3.50)であった。脊 椎骨折の相対危険度は0.79 (95% CI 0.54 to 1.09)、他の部位の骨折 における相対危険度は0.86 (95% CI 0.43 to 1.72)であった。	カルシウム単独の補給は骨密度 に対して弱い好影響をもたらす。 脊椎骨折を予防する傾向も示さ れたが、それ以外の部位におけ る骨折に対する影響は明らかで はない。
------------------	---	-------	---	--------------------------------	--	---

新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究

○ メンバー

上野川修一 日本大学教授

合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

杉山みち子 神奈川県立大学教授

※田中 平三 (独)国立健康・栄養研究所 理事長

橋詰 直孝 東邦大学医学部教授

伏木 亨 京都大学大学院教授

藤井 貴明 千葉大学教授

山田 和彦 (独)国立健康・栄養研究所 食品表示分析・規格研究部長

吉池 信男 (独)国立健康・栄養研究所 研究企画・評価主幹

吉田 勝美 聖マリアンナ医科大学

※主任研究者

文献

(カルシウムと骨粗鬆症①)

○観察研究

(1) Andon, M B, Smith K T, Bracker M, et al. :Spinal Bone Density and Calcium Intake in Healthy Postmenopausal Women. American Journal of Clinical Nutrition, 54:927 - 9, 1991.

(2) Chan GM, :Dietary Calcium and Bone Mineral Status of Children and Adolescents, American Journal of Diseases of Childhood, 145:631 - 634, 1991.

(3) Sentipal JM, Wardlaw GM, Mahan J, et al. :Influence of Calcium Intake and Growth Indexes on Vertebral Bone Mineral Density in Young Females. American Journal of Clinical Nutrition, 54:425 - 8, 1991.

(4) Wheadon M, Goulding A, Barbezat BO, et al. :Lactose Malabsorption and Calcium Intake as Risk Factors for Osteoporosis in Elderly New Zealand Women. New Zealand Medical Journal, 104:417 - 419, 1991.

○介入研究

(5) Elders P J M, Netelenbos JC, Lips P, et al. :Calcium Supplementation Reduces Vertebral Bone Loss in Perimenopausal Women: A Controlled Trial in 248 Women Between 46 and 55 Years of Age. J Clin Endocrinol Metab 73:533-540,1991

(6) Prince R L, Smith M, Dick I M, et al. :Prevention of Postmenopausal Osteoporosis: A comparative Study of Exercise, Calcium Supplementation, and Hormone-Replacement Therapy. New England Journal of Medicine, 325:1189 - 1195, 1991.

(7) Tilyard M, Spears WGFS, Thomson J, et al. :Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Calcitriol or Calcium. New England Journal of Medicine, 326:357 - 62, 1992.

(8) Dibba B, Prince A, Ceesay M, et al. :Effect of Calcium Supplementation on Bone Mineral Accretion in Gambian Children Accustomed to a Low-Calcium Diet. American Journal of Clinical Nutrition, 71:544-9, 2000.

(9) Cardogan J, Eastell R, Jones N, et al. :Milk Intake and Bone Mineral Acquisition in Adolescent Girls: Randomised, Controlled Intervention Trial, BMJ 315:1255-60, 1997.

(カルシウムと骨粗鬆症②)

○メタ分析、系統的レビュー

(10) Welten DC, Kemper HCG, Post GB, et al. : A Meta-Analysis of the Effect of Calcium Intake on Bone Mass in Young and Middle Aged Females and Males. J.Nutr. 125:2802-13, 1995

(11) Cumming RG and Nevitt MC, :Calcium for Prevention of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal Woman. Journal of Bone and Mineral Research, 12:1321-9, 1997.

(12) 佐々木敏, :Evidence-based Nutrition に立ったカルシウム栄養 : カルシウム摂取量と骨密度・骨折に関する疫学研究の統計的レビューより. Clinical Calcium, 12:1316-9, 2002

(13) Shea B, Wells G, Cranney A et al. :Calcium Supplementation on Bone Loss in Postmenopausal Women [Review], The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004