

令和元年度 疾病リスクの低減に関する表示に係る 調査事業報告書

調査委託者 消費者庁食品表示企画課

調査受託者 公益財団法人日本健康・栄養食品協会

本報告書は、消費者庁の委託を受け、公益財団法人日本健康・栄養食品協会が調査事業を実施し、取りまとめたものである。

－ 第 1 章 － 疾病リスク低減表示調査事業報告

－ 第 2 章 － 疾病リスク低減表示の評価書等の概要

－ 第 3 章 － 各評価書等に引用されたエビデンス

－ 第 4 章 － 国別製品ラベル情報一覧

－第1章－ 疾病リスク低減表示調査事業報告

<目 次>

－第1章－ 疾病リスク低減表示調査事業報告	8
第1 本事業の目的	8
1. 調査の背景	8
2. 調査目的と対象	8
3. 用語の整理	9
第2 本事業の実施方針等	10
1. 実施体制	10
2. 検討会及び海外調査班、調査統括班の構成	11
3. 調査の実施	13
4. 事業スケジュール（実績）	16
第3 諸外国・地域における疾病リスク低減表示を行うことができる制度と科学的根拠	18
1. 米国	18
1.1 調査方法	18
1.1.1 制度	18
1.1.2 科学的根拠	19
(1) NLEA ヘルスクレーム	19
(2) FDAMA ヘルスクレーム	20
1.2 調査結果	21
1.2.1 制度	21
(1) 制度制定の経緯	21
(2) 制度を所管する組織	21
(3) 根拠法令等	22
(4) 定義及び範囲	23
(5) 表示を認める承認手順・評価手法	24
1) NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）	24
2) FDAMA ヘルスクレーム	26
(6) 表示を行うための要求事項	27
1) NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）	27
2) FDAMA ヘルスクレーム	28
(7) ガイダンスの概要	29
1.2.2 科学的根拠	31
(1) NLEA ヘルスクレーム	31

1) 背景	31
2) 評価のプロセス	33
3) 評価文書の構造	34
4) 特記事項.....	35
5) 各疾病リスク低減表示の科学的評価の概要の要約	35
① カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症	36
② 食事中の脂質とがん	36
③ ナトリウムと高血圧症	37
④ 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患	37
⑤ 食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん	38
⑥ 食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠動脈性心疾患	38
⑦ 果物、野菜とがん.....	39
⑧ 葉酸と神経管閉鎖障害	39
⑨ 非う蝕性糖質甘味料とう歯	40
⑩ 特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患	40
⑪ 大豆タンパク質と冠動脈性心疾患	41
⑫ 植物ステロールエステル、スタノールエステルと冠動脈性心疾患	41
(2) FDAMA ヘルスクレーム.....	43
2. カナダ	44
2.1 調査方法	44
2.1.1 制度	44
2.1.2 科学的根拠	44
2.2 調査結果	45
2.2.1 制度	45
(1) 制度制定の経緯.....	45
(2) 制度を所管する組織	46
(3) 根拠法令等.....	46
(4) 定義及び範囲	47
(5) 表示を認める承認手順・評価手法	47
1) 表示を認める承認手順	47
2) 表示を認める評価手法	48
(6) 表示を行うための要求事項	50
(7) ガイドンスの概要	51
2.2.2 科学的根拠	53
(1) 背景	53
(2) 評価のプロセス	54
(3) 評価文書の構造.....	55

(4) 各疾病リスク低減表示の科学的評価の概要	55
3. EU	56
3.1 調査方法	56
3.1.1 制度	56
3.1.2 科学的根拠	57
3.2 調査結果	57
3.2.1 制度	57
(1) 制度制定の経緯	57
(2) 制度を所管する組織	58
(3) 根拠法令等	59
(4) 定義及び範囲	60
(5) 表示を認める承認手順・評価手法	60
(6) 表示を行うための要求事項	63
(7) ガイドの概要	64
3.2.2 科学的根拠	65
(1) 背景	65
(2) 評価のプロセス	66
(3) 評価文書の構造	67
(4) 特記事項	67
(5) 各疾病リスク低減表示に関する科学的評価の概要の要約	67
1) カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症性骨折 <1, 2>	68
2) カルシウムと骨粗鬆症性骨折 <1, 2>	68
3) ビタミン D と転倒 <3>	69
4) 一価又は多価不飽和脂肪酸と冠状動脈性心疾患 <4>	69
5) 葉酸と神経管閉鎖障害 <5>	70
6) 大麦 β-グルカンと冠状動脈性心疾患 (1) <6>	70
7) 大麦 β-グルカンと冠状動脈性心疾患 (2) <7>	71
8) 甘味料 100%キシリトールのチューインガムとう歯 <8>	71
9) オーツ麦 β-グルカンと冠状動脈性心疾患 <9>	72
10) 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患 <10,11,12,13>	72
11) 植物ステロール、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患 <11,13,14> 74	
12) 植物ステロールと冠状動脈性心疾患 <11,13,15>	75
13) 無糖チューインガムとう歯 (1) <16>	75
14) 無糖チューインガムとう歯 (2) <17>	76
4. 豪州・ニュージーランド	78
4.1 調査方法	78
4.1.1 制度	78

4.1.2 科学的根拠	78
4.2 調査結果	79
4.2.1 制度	79
(1) 制度制定の経緯.....	79
(2) 制度を所管する組織	80
(3) 根拠法令等.....	81
(4) 定義及び範囲	81
(5) 表示を認める承認手順・評価手法	82
(6) 表示を行うための要求事項	85
(7) ガイドンスの概要	86
4.2.2 科学的根拠	87
(1) 背景	87
(2) 評価のプロセス	87
(3) 評価文書の構造.....	88
(4) 各疾病リスク低減表示の科学的評価の概要の要約	88
1) カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症	89
2) 葉酸と神経管閉鎖障害	89
3) 果物、野菜と冠動脈心疾患.....	90
4) 飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠動脈心疾患	90
5) ナトリウム、カリウムと高血圧症.....	91
5. 韓国	92
5.1 調査方法	92
5.2 調査結果	93
5.2.1 制度	93
(1) 制度制定の経緯.....	93
(2) 制度を所管する組織	94
(3) 根拠法令等.....	95
(4) 定義及び範囲	95
(5) 表示を認める承認手順・評価手法	96
1) 表示を認める承認手順	96
2) 表示を認める評価方法	97
(6) 表示を行うための要求事項	98
(7) ガイドンスの概要	99
6. 他アジア	101
6.1 調査方法	101
6.2 調査結果	102
7. コーデックスその他関連情報	112
(1) FAO/WHO コーデックス食品規格委員会	112

(2) WHO.....	113
(3) 疾病リスク低減表示商品に対する消費者の理解、食品市場における評価.....	113
8. 製品ラベル情報.....	115
8.1 調査方法.....	115
8.2 調査結果.....	115
第 4 日本と諸外国との比較.....	116
1. 比較方法及び項目.....	116
2. 結果.....	116
2.1 制度、ガイダンスの比較.....	116
(1) 制度.....	125
(2) ガイダンスとガイドライン.....	125
(3) 日本との比較.....	126
2.2 科学的根拠の比較.....	127
2.3 疾病リスク低減表示文言の比較.....	129
(1) 疾病リスク低減表示の文言と科学的根拠.....	129
(2) 日本との比較.....	129
2.4 最新の研究実績の状況.....	133
第 5 新たな保健の用途に係る表示の検討において想定される論点.....	134
1. 申請ガイダンス及び科学的評価に関するガイドライン.....	134
2. 諸外国で認められている疾病リスク低減表示と科学的根拠.....	135
(1) 評価に利用されている論文等.....	135
(2) 具体的な表示の内容.....	135
3. 疾病リスク低減の表示方法.....	137
4. その他.....	138

<図・表 目次>

<図>

図 1 実施体制	10
図 2 スケジュール	16
図 3 米国の疾病リスク低減表示に関する法令体系	22
図 4 米国の NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）の審査過程	25
図 5 FDAMA ヘルスクレームの表示までの過程	26
図 6 カナダの疾病リスク低減表示に関する法令体系	46
図 7 カナダの疾病リスク低減表示の審査過程	49
図 8 EU 機関とその役割	58
図 9 EU の疾病リスク低減表示に関する法令体系	59
図 10 EU の疾病リスク低減表示の審査過程	62
図 11 豪州・ニュージーランドの疾病リスク低減表示に関する法令体系	80
図 12 豪州・ニュージーランドの疾病リスク低減表示の審査過程	83

<表>

表 1 米国 NLEA の科学的根拠の研究デザイン別集計	42
表 2 カナダの科学的根拠の研究デザイン別集計	55
表 3 EU の科学的根拠の研究デザイン別集計	77
表 4 豪州・ニュージーランドの科学的根拠の研究デザイン別集計	91
表 5 韓国の機能性表示の定義と表示例及び認定基準	94
表 6 東アジア・東南アジア各国の「疾病リスク低減表示」の現状	102
表 7 疾病リスク低減表示の定義と範囲の比較	117
表 8 疾病リスク低減表示制度の比較（１）	118
表 9 疾病リスク低減表示制度の比較（２）	119
表 10 疾病リスク低減表示を行うための要求事項、表示を認める評価手法の比較	120
表 11 疾病リスク低減表示に関するガイダンスの一覧表	121
表 12 疾病リスク低減表示に関するガイダンス文書の構成の各国比較（１）	122
表 13 疾病リスク低減表示に関するガイダンス文書の構成の各国比較（２）	123
表 14 疾病リスク低減表示に関するガイダンス文書の構成の各国比較（３）	124
表 15 複数の国・地域で採用されている疾病リスク低減表示の評価に重視された研究の研究デザイン集計の各国比較	128
表 16 複数の国・地域で採用されている疾病リスク低減表示の表示文言の比較	130
表 17 日本の表示文言と各国との比較	131
表 18 表示文言の末尾の例	131
表 19 米国の疾病リスク低減表示に関する付加情報の例	132
表 20 最新の研究実績論文数一覧	133
表 21 各国の疾病リスク低減表示の種類	136

－第1章－ 疾病リスク低減表示調査事業報告

第1 本事業の目的

1. 調査の背景

① 疾病リスク低減特定保健用食品の現状

特定保健用食品（以下「トクホ」という。）は、生活習慣病の1次予防を目的とした健康の維持増進や医療費削減への寄与が期待される制度として、1991年に特別用途食品として制度化された。また、2005年には「疾病のリスクの低減に資する」旨の表示（以下「疾病リスク低減表示」という。）が容認され、我が国においては、疾病のリスク低減に関する表示を行うことができる食品はその表示許可を受けたトクホのみであり、栄養機能食品及び機能性表示食品では認められていない。

疾病リスク低減表示は、関与成分の摂取により、疾病に罹患するリスクが低減されることが医学的・栄養学的に確立されているものに限定されている。この条件に当てはまるものとして、2005年に「若い女性のカルシウム摂取と将来の骨粗鬆症のリスク」及び「女性の葉酸摂取と神経管閉鎖障害を持つ子供のリスク」の二つが規定されたが、許可実績のある関与成分はカルシウムのみであり、現在に至るまで関与成分の追加等を含めた検討は行われていない。

一方、2018年6月15日に閣議決定された「統合イノベーション戦略」及び「未来投資戦略2018」において、今後、トクホ等の保健の用途に係る表示の拡大の可能性について検討することとしている。

② 欧米における疾病リスク低減表示の現状

疾病リスク低減表示は世界に先駆けて、1991年に米国において導入されたが、以後コーデックスガイドラインの策定を経て、欧州各国を始め、アジア諸国においても検討され、疾病リスク低減表示を含む健康強調表示制度が導入されている。欧米では国民の大多数を対象とした健康維持増進に関わる疾病リスク低減表示が検討され、数多く認められている（米国、カナダ、EU、豪州、ニュージーランドなど）。

2. 調査目的と対象

本事業においては、新たな保健の用途の検討に必要な基礎的な資料を作成することを目的に、諸外国の疾病リスク低減表示に係る制度とその運用状況に関する調査を行う。

当該調査は、米国、カナダ、EU、豪州、ニュージーランド、韓国その他の各国における運用状況や、コーデックスなどの国際動向を対象とすることとした。

さらに、当該調査結果を踏まえ、疾病リスク低減表示に係る制度や許可表示等に関し、日本と各国との比較を行い、新たな保健の用途の検討に向けた課題を整理することとした。

3. 用語の整理

本報告書で用いた用語は以下のとおり整理した。

- ① 「カルシウムと骨粗鬆症」や「果物、野菜とがん」のように、疾病リスク低減表示の対象となる「食品と疾病の関係」を示す場合は「表示項目」と表記した。
- ② ガイドンスは「手引き」、ガイドラインは「指針」の意味で使用したが、文書名としては「△△ガイドンス」、「○○ガイドライン」はそのまま表記した。
- ③ 頻出する組織名や文書名については以下のとおり、邦訳又は頭字語を使用した。

邦訳表記	英文表記	備考
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬局（米国）
連邦規則集	Code of Federal Regulations	規則の固有番号を示す場合には「CFR」も使用した。（米国）
連邦官報	Federal Register	連邦官報の固有番号を示す場合には「FR」も使用した。（米国）

- ④ 頻出する用語については以下の邦訳を使用した。

邦訳表記	英文表記
骨粗鬆症	osteoporosis
神経管閉鎖障害	neural tube defects
冠状動脈性心疾患	coronary heart disease
心疾患	heart disease
う歯	dental caries
非う蝕性糖質甘味料	dietary non-cariogenic carbohydrate sweetner
水溶性食物繊維	soluble fiber
穀物製品	grain product

第 2 本事業の実施方針等

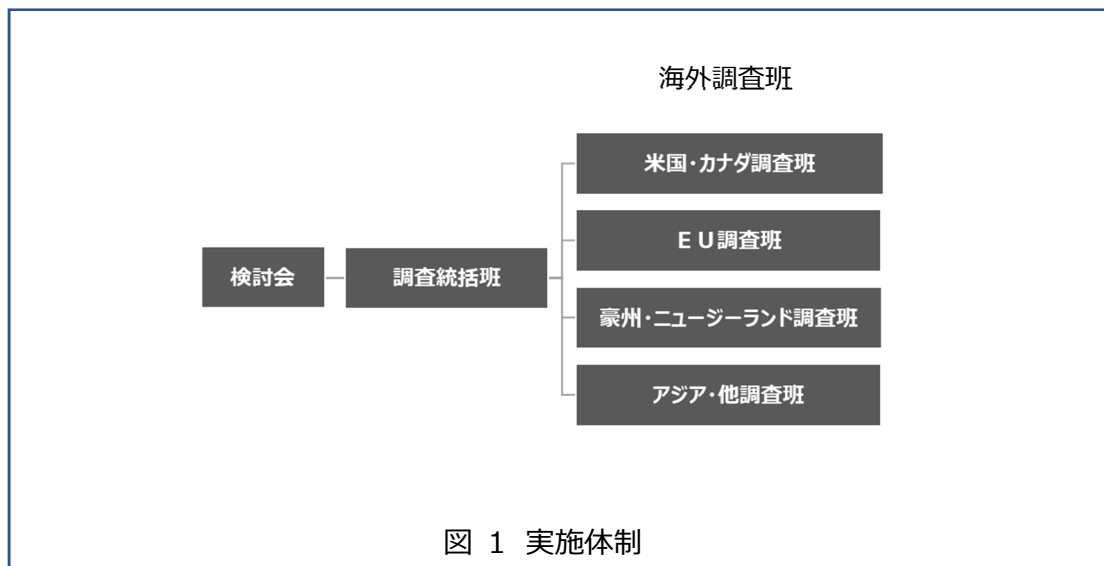
1. 実施体制

本事業では、諸外国における疾病リスク低減表示に係る制度等について基礎的な調査を行うために、「米国・カナダ調査班」、「EU 調査班」、「豪州・ニュージーランド調査班」、「アジア・他調査班」の四つの海外調査班を設置するとともに、コーデックスなどの海外動向及び国内外の最新の研究実績の調査を始め、海外調査班の統括のために「調査統括班」を設置することとした（図 1）。

また、調査精度を高めるとともに、調査結果を踏まえ、専門的な観点から以下の検討を行うために公衆衛生学、疫学、栄養学、食品機能性等の専門的知識等を有する委員から成る検討会（以下「検討会」という。）を設置することとした。

<検討事項>

- ・エビデンステーブル作成のための疾病リスク低減表示制度と科学的評価の各国比較
- ・疾病リスク低減トクホの新たな保健の用途の検討のための課題整理



2. 検討会及び海外調査班、調査統括班の構成

検討会は、疾病リスク低減表示に係る新たな保健の用途の検討に必要な調査と検討を行うために、公衆衛生学、生活習慣病などの疫学、栄養学、食品機能性等の専門的知識とトクホ制度に関する経験や知見を有する4名の委員で構成した（表1）。

海外調査班及び調査統括班は、諸外国の健康強調表示制度に関する知識を有している公益財団法人日本健康・栄養食品協会の特定保健用食品部会の会員の事業者から選定した13名及び同協会の事業部（特定保健用食品部、健康食品部及び機能性食品部）から選定した16名の計29名で構成した（表2）。

表 1 検討会の構成員

氏 名	所属及び役職
磯 博康 (座長)	大阪大学大学院 医学系研究科 社会医学講座 公衆衛生学 教授
清水 誠	東京大学 名誉教授 東京農業大学 客員教授
田中 弘之	東京家政学院大学 人間栄養学部 人間栄養学科 栄養政策学研究室 教授
山崎 壮	実践女子大学 生活科学部 食生活科学科 生活基礎化学研究室 教授

(50音順、敬称略。) 2020年3月13日時点。

表 2 海外調査班・調査統括班の構成員

国・地域	氏 名	会社名
米国・カナダ調査班	朝田 慎也	株式会社ロッテ
	卯川 裕一	株式会社ダイセル
	柏木 佳代子	興和株式会社
	高橋 基史	株式会社明治
	永留 佳明（班長）	日健栄協* 健康食品部
	森口 盛雄	サントリー食品インターナショナル株式会社
	渡辺 卓也	花王株式会社
EU 調査班	池田 健太郎	日健栄協* 機能性食品部
	井前 正人	日健栄協* 機能性食品部
	菊地 範昭（班長）	日健栄協* 機能性食品部
	坂間 厚子	日健栄協* 機能性食品部
	高妻 和哉	日健栄協* 機能性食品部
	竹中 玄	日健栄協* 機能性食品部
	津布久 昌二	日健栄協* 機能性食品部
	西川 敦子	日健栄協* 機能性食品部
	若林 裕之	日健栄協* 機能性食品部
豪州・ニュージーランド調査班	河野 光登	不二製油株式会社
	斎藤 仁美	株式会社富士フイルム
	玉井 忠和	マルハニチロ株式会社
	増山 明弘（班長）	日健栄協* 健康食品部
	盛 威	森永乳業株式会社
アジア・他調査班	駒橋 玲子	日健栄協* 特定保健用食品部
	橋本 聡文	味の素株式会社
	眞鍋 栄一郎	興和株式会社
	矢吹 昭（班長）	日健栄協* 特定保健用食品部
調査統括班	大屋 幸江	日健栄協* 健康食品部
	菊地 範昭	日健栄協* 機能性食品部
	駒橋 玲子	日健栄協* 特定保健用食品部
	土田 博（班長）	日健栄協* 特定保健用食品部
	中澤 信子	日健栄協* 特定保健用食品部
	中森 一樹	株式会社ヤクルト本社
	永留 佳明	日健栄協* 健康食品部
	増山 明弘	日健栄協* 健康食品部
	矢吹 昭	日健栄協* 特定保健用食品部

*日健栄協：公益財団法人日本健康・栄養食品協会

（敬称略。）2020年3月13日時点。

3. 調査の実施

疾病リスク低減表示に係る制度の調査

調査統括班は、米国、カナダ、EU 豪州及びニュージーランドを対象に、疾病リスク低減表示に係る制度について以下の作業を行った。

- ① 制度を所管する行政当局のウェブサイトを検索し、疾病リスク低減表示に係る法令やガイダンスなどの関連文書を入手
- ② ①で入手した文書から、制度の定義及び範囲、表示の承認手順・評価手法、表示を行うための要求事項について整理

アジア・他調査班は、韓国その他のアジア諸国に関して、制度を所管する行政当局のウェブサイトの検索、報告書の内容確認、海外調査班の企業メンバーからの情報提供により、疾病リスク低減表示に係る制度の有無を始め、食品及び成分の確認を行った。

科学的根拠に関する調査

米国・カナダ調査班、EU調査班、豪州・ニュージーランド調査班は、担当する国・地域における疾病リスク低減表示の科学的根拠について以下の作業を行った。

- ① 制度を所管する行政当局のウェブサイトを検索し、疾病リスク低減表示を行うことができる食品及び成分の確認
- ② 疾病リスク低減表示を許可した文書や、許可の判断理由を示した評価書等の入手
- ③ 入手した評価書等の文書を精査することにより、評価のプロセス、評価文書の構造、科学的評価を中心に、疾病リスク低減表示の項目ごとに評価書等の概要を作成
- ④ 許可の過程で重視された文献を特定し入手
- ⑤ 特定した文献について、書誌情報、研究デザイン、研究概要を整理しエビデンステーブルを作成（文献が入手できなかった場合は、書誌情報や評価書等に表示された情報を基にエビデンステーブルを作成）
- ⑥ エビデンステーブルに整理した文献等の数を研究デザイン別に集計

各国における疾病リスク低減表示に関する科学的評価を示した文書及び科学的根拠の所在は以下のとおりであった。

国・地域名等		疾病リスク低減表示に関する科学的評価を示した文書	科学的根拠の所在
米国	栄養表示教育法に基づく疾病リスク低減表示	連邦官報	連邦官報に記載あり
	食品医薬品近代化法に基づく疾病リスク低減表示	届出内容等の概要を示したウェブサイトの説明文（科学的評価を示した文書なし）	科学的根拠として「権威ある声明」の記載あり（科学的根拠の記載なし）
カナダ		カナダ保健省の評価が記載されたサマリー文書	2 項目の表示に関してのみ、サマリー文書に記載あり
EU		欧州食品安全機関による評価（意見書）	意見書に記載あり
豪州・ニュージーランド		豪州・ニュージーランド食品基準機関のレビュー文書	レビュー文書に記載あり

コーデックスその他関連情報の調査

調査統括班は、FAO/WHO コーデックス食品規格委員会が策定した疾病リスク低減表示に係る規格やガイドラインを入手した。また、コーデックスを含む WHO 等の国際機関における動向（見直しの動向を含む）等についてウェブサイトを検索し調査した。

さらに、米国及び EU の食品市場における疾病リスク低減表示の評価、疾病リスク低減表示がされている食品に対する消費者の理解に関する情報等についてウェブサイトを検索し収集した。

製品ラベル情報の調査

海外調査班は、米国、カナダ、EU、豪州、ニュージーランド及び韓国の食品や成分名、申請企業名等の情報から成るデータベースから製品ラベル情報を入手した。

データベースは、株式会社ミントルジャパンの世界新商品データベース（Global New Products Database : GNPD）、米国国立衛生研究所が提供しているダイエタリーサプリメントのデータベース（Dietary Supplement Label Database）を利用した。

各国比較資料の作成

調査統括班は、日本の疾病リスク低減トクホと比較検討するため、調査結果を基に、以下の項目に関する各国比較資料を作成した。

<制度とガイダンス>

- ① 疾病リスク低減表示に関する制度の比較
- ② 疾病リスク低減表示の定義と範囲の比較
- ③ 疾病リスク低減表示に関するガイダンスの一覧表
- ④ 疾病リスク低減表示に関するガイダンス文書の構成の比較

<科学的根拠>

- ⑤ 疾病リスク低減表示に関する科学的根拠の評価の比較
- ⑥ 複数の国・地域で採用されている疾病リスク低減表示の評価において重視された研究の研究デザイン集計の比較

<表示文言>

- ⑦ 複数の国・地域で採用されている疾病リスク低減表示の表示文言の比較
- ⑧ 日本と各国の表示文言の比較
- ⑨ 米国の疾病リスク低減表示に関する付加情報の例

また、複数の国・地域で認められている疾病リスク低減表示の科学的根拠等の比較については、米国と EU で共通しており、かつ、企業が申請した項目の中から 2 項目を選択し、許可以降の研究業績について文献検索を行い、得られた科学的根拠の研究デザイン数を集計した。

検討会と調査班会議の開催

海外調査班と調査統括班は、第 1 回の調査班会議を 2019 年 9 月 4 日に開催し、調査方針、検討項目、スケジュール等について、意見交換を行った。調査班会議の結果を基に、第 1 回検討会を 2019 年 9 月 18 日に開催し、調査方針、調査方法等について専門的観点から整理した。

第 2 回検討会に向けて第 2 回調査班会議を 2019 年 12 月 17 日に開催し、各国の制度や科学的根拠評価に関する調査結果について情報交換を行い、日本と各国との比較資料を基に、新たな保健の用途検討のための課題について整理した。その後第 2 回検討会を 2020 年 1 月 21 日に開催し、調査結果を報告するとともに、新たな保健の用途検討のための論点を整理した。

第 3 回検討会を 2020 年 2 月 25 日に開催し、報告書案、新たな保健の用途検討のための論点について更なる検討を行い、報告書案については、修正後の座長確認を含め了承され、2020 年 3 月 13 日に報告書を取りまとめた。

調査班会議と検討会の前後には必要に応じて、打合せを行い、情報交換、調査方法の統一などを行った。

4. 事業スケジュール（実績）

本事業は図2に示すスケジュールのとおり実施した。

検討会は表3のとおり3回開催し、調査班会議は表4のとおり、計2回開催した。

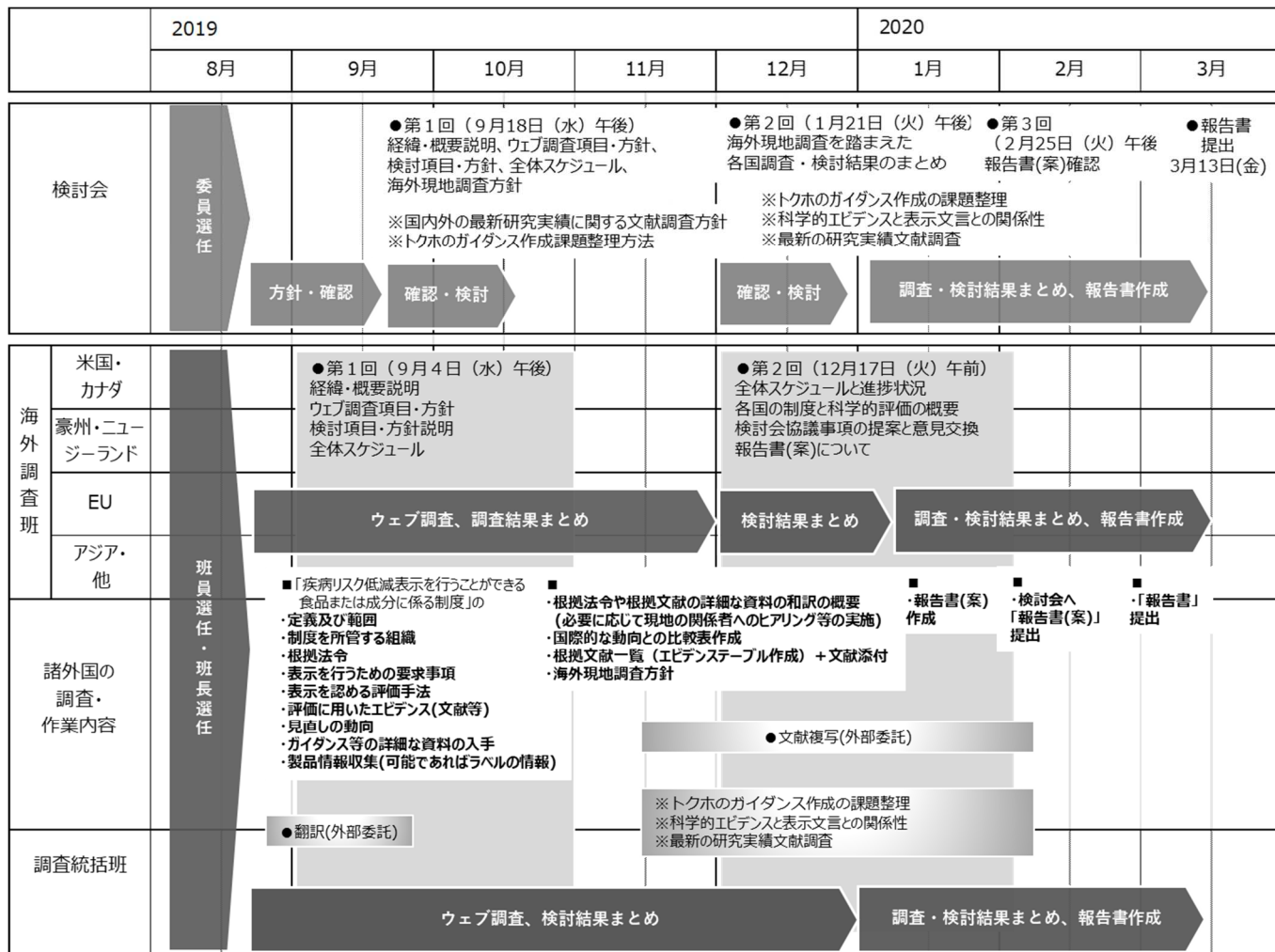


図2 スケジュール

表 3 検討会

回	開催日	議題の概要
1	2019 年 9 月 18 日	1. 開催挨拶 2. 委員紹介 3. 調査事業の概要、検討会での協議事項、スケジュール 4. 具体的な作業の進め方
2	2020 年 1 月 21 日	1. 報告事項 (1) 全体のスケジュールと進捗状況 (2) 疾病リスク低減表示に関する制度の各国比較 (3) 国別の科学的評価 (4) アジア諸国の調査状況 2. 協議事項 (1) 調査結果からみた疾病リスク低減表示に係る新たな保健の用途の検討に向けて (2) 国別の科学的評価 3. 報告書（案） 4. 第 3 回検討会開催予定
3	2020 年 2 月 25 日	1. 報告書（案） 2. 今後のスケジュール

表 4 調査班会議

回	開催日	議題の概要
1	2019 年 9 月 4 日	1. 開会挨拶 2. 調査事業の概要、検討会での協議事項、スケジュール 3. 調査報告書骨子（案） 4. 調査員紹介 5. 具体的な作業の進め方 6. 第 1 回検討会開催予定日
2	2019 年 12 月 17 日	1. 全体のスケジュールと進捗状況 2. 各国の制度概要 3. 各国の科学的評価の概要 4. 第 2 回検討会に向けた協議事項の提案と意見交換 5. 報告書（案）の提案時期 6. 第 2 回検討会、第 3 回調査班会議開催予定日

第 3 諸外国・地域における疾病リスク低減表示を行うことができる制度と科学的根拠

米国、カナダ、EU、豪州・ニュージーランドにおける制度及び科学的根拠について概要をまとめた。なお、科学的根拠については、第 2 章「各国の疾病リスク低減表示の評価書等の概要」及び第 3 章「各評価書等に引用された科学的根拠」に詳細な調査結果をまとめた。

また、韓国その他のアジア諸国の制度、コーデックスの規程等についても概要をまとめた。

1. 米国

1.1 調査方法

1.1.1 制度

ウェブサイトを中心に調査を行い、FDA¹⁾、関連団体のウェブサイトから、関連する法令²⁾³⁾、連邦規則集⁴⁾、ガイダンス、ガイドラインなどの政府機関の文書、ヘルスクレームの解説文書の検索、収集を行った。

なお、国内の関連団体の調査資料として以下を参考とした。

- ・「健康食品調査（米国）」
2015 年 3 月 日本貿易振興機構（ジェトロ） ロサンゼルス事務所
- ・食品の機能性評価モデル事業「海外制度調査報告書」
2012 年 3 月 公益財団法人 日本健康・栄養食品協会

[参考文献・ウェブサイト]

- 1)<https://www.fda.gov/>
- 2)<https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-104/pdf/STATUTE-104-Pg2353.pdf>
- 3)<https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-modernization-act-fdama-1997>
- 4)<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=101>

1.1.2 科学的根拠

米国の疾病リスク低減表示は一般的に「ヘルスクレーム」と称され、栄養表示教育法（Nutrition Labeling and Education Act: NLEA）に基づくもの（以下「NLEA ヘルスクレーム」という。）と食品医薬品近代化法（Food and Drug Administration Modernization Act : FDAMA）に基づくもの（以下「FDAMA ヘルスクレーム」という。）がある。なお、NLEA ヘルスクレームには、科学的根拠が限定的である疾病リスク低減表示（Qualified Health Claims : QHC）（以下「限定的ヘルスクレーム」という。）も含まれるが、本事業では限定的ヘルスクレームに関する詳細な調査は行っていない。

（1）NLEA ヘルスクレーム

これまでに許可された 12 の NLEA ヘルスクレームに関する情報が FDA のウェブサイト⁵⁾に掲載されており、これを科学的根拠調査の出発点とした。12 項目中 5 項目は FDA のウェブサイト上で連邦規則集の関連条項しか示されていないかった。また、連邦官報の記載があったものについても内容を確認した結果、これまでの経緯の説明と許可判断の決定内容のみを記載したものがほとんどであった。科学的評価文書については、この段階で特定できなかったため、更なる調査を行った。

連邦官報の記載があった 7 項目については、本文中に記載のある先行文書をインターネット検索により入手し、科学的評価文書に該当すると判断したものについて内容を確認し概要を整理した。検索は、グーグル検索や米連邦政府サイト^{6), 7)}を用いて行った。

連邦規則集に関連条項のみ記載されていた 5 項目の科学的評価文書は、検索過程で入手した 1991 年と 1993 年の連邦官報^{8), 9)}に合わせて掲載されていたため、これらの 5 項目についても内容確認作業を行った。

科学的評価文書の引用文献から、疾病リスク低減表示の許可の判断において FDA が重視したと考えられる文献等入手し、エビデンステーブルに反映した。引用文献の中で、PubMed¹⁰⁾検索で特定したものの一部、インターネット検索で特定した米国連邦政府、米国科学アカデミーや米国実験生物学会連合（FASEB）等の権威ある学術団体、世界保健機関（WHO）の文書の一部で、無料ダウンロードが可能なものはインターネットから入手した。なお、FASEB のライフサイエンス研究局（LSRO）のウェブサイト¹¹⁾には、1996 年までに許可された 8 項目の許可において大きな影響を与えた報告書が掲載されている。

科学的評価の概要作成に当たっては、FDA による許可判断に直接関連する連邦官報（規則制定案、暫定最終規則、最終規則）の内容を精査し、FDA が許可判断において重視した科学情報（研究論文等）の評価内容と、科学情報の評価に基づき FDA がどのように許可判断や表示の条件設定に至ったかを整理した。

[参考文献・ウェブサイト]

- 5) <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/authorized-health-claims-meet-significant-scientific-agreement-ssa-standard>
- 6) <https://www.federalregister.gov/documents/search#> (連邦官報第 61 巻以降)
- 7) <https://www.loc.gov/collections/federal-register/> (連邦官報第 56 巻、58 巻)
- 8) 連邦官報第 56 巻 No. 229 Pages 60045-60892
<https://cdn.loc.gov/service/ll/fedreg/fr056/fr056229/fr056229.pdf>
- 9) 連邦官報第 58 巻 No. 3 Pages 467-2300
<https://cdn.loc.gov/service/ll/fedreg/fr058/fr058003/fr058003.pdf>
- 10) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 11) LSRO Legacy Reports <https://faseb.org/Publications-and-Resources/Other-FASEB-Publications/LSRO-Legacy-Reports.aspx>

(2) FDAMA ヘルスクレーム

FDA のウェブサイト¹²⁾に、これまで承認された 5 項目の FDAMA ヘルスクレーム (うち 1 項目は 2 件のサブ項目からなる) について、申請者が提示した科学的根拠 (米国連邦政府機関や権威ある学術機関の文書) の概要が説明されており、これらの内容を整理した。

[参考文献・ウェブサイト]

- 12) <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/fda-modernization-act-fdama-claims>

1.2 調査結果

1.2.1 制度

(1) 制度制定の経緯

1990 年、NLEA ヘルスクレームが制度化された。NLEA ヘルスクレーム制度では、申請に基づき FDA が食品と疾病予防との関連性を評価し、専門家により有意な科学的同意（Significant Scientific Agreement : SSA）と認められたものについては疾病リスク低減表示が可能となったが、FDA の評価には時間を要することから、その迅速化を図るため、1997 年に FDAMA ヘルスクレームが制度化された。

その後、2003 年のガイダンス「業界向けガイダンス：科学データの中間的エビデンスに基づくランキングシステム（Guidance for Industry and FDA : Interim Evidence-based Ranking System for Scientific Data）（July 2003）」及び「人間の食品及び食事のサプリメントのための限定的ヘルスクレームの暫定的な手続（Interim Procedures for Qualified Health Claims in the Labeling of Conventional Human Food and Human Dietary Supplements）」によって、限定的ヘルスクレーム（Qualified Health Claims : QHC）が制度化された。これらのガイダンスは、2009 年 1 月に「業界向けガイダンス：ヘルスクレームの科学的評価のためのエビデンスに基づいたレビューシステム（Guidance for Industry : Evidence-Based Review System for the Scientific Evaluation of Health Claims）January 2009」に統合された。

なお、NLEA ヘルスクレーム、FDAMA ヘルスクレーム及び限定的ヘルスクレーム以外の健康強調表示としては、構造／機能表示（Structure/Function Claims）の制度がある。

(2) 制度を所管する組織

一般的に食品及び栄養摂取の目的で口から入るものは、食品の分類に入り、主に FDA で所管している。FDA は、米国産及び輸入食品の安全性についての規制の役割を担っている。

また、FDA では NLEA ヘルスクレーム、FDAMA ヘルスクレーム及び限定的ヘルスクレームの各制度も所管している。

食品及び栄養補助食品（サプリメント）の表示、健康強調表示、メディア広告の監視は、連邦取引委員会（Federal Trade Commission : FTC）が行っている。なお、食品の中でも果物、畜肉、家禽肉、卵製品は農務省（United States Department of Agriculture : USDA）の所管である。

申請者が FDA に申請した NLEA ヘルスクレーム及び限定的ヘルスクレームは、FDA が評価を行い、評価結果（決定内容、根拠等）を通知する。また FDAMA ヘルスクレームについては、製品発売の 120 日前までに販売者から FDA に対し、FDAMA ヘルスクレームの表示及びその根拠文書を提出する必要がある。

(3) 根拠法令等

関連する根拠法令等を以下に示した。

根拠法令	・「栄養表示教育法（Nutrition Labeling and Education Act: NLEA）」 ・「食品医薬品近代化法（Food and Drug Administration Modernization Act : FDAMA）」 ・「連邦規則集 タイトル 21 101.（Part101 Code of Federal Regulations Title21 : 21 CFR 101）」
ガイダンス	・「業界向けガイダンス：科学団体の権威ある声明に基づくヘルスクレーム又は栄養素含有表示に関する通知」 ・「業界向けガイダンス：ヘルスクレームの科学的評価のためのエビデンスに基づいたレビューシステム」 ・「業界向けガイダンス：食品表示ガイド」

法令体系とガイダンス文書について図 3 に示した。

「制度」	NLEA ヘルスクレーム	FDAMAヘルスクレーム
「根拠法」	栄養表示教育法 Nutrition Labeling and Education Act: NLEA	食品医薬品近代化法 Food and Drug Administration Modernization Act : FDAMA
「連邦規則集」	連邦規則集 タイトル21 101. Part 101 The Code of Federal Regulations Title21	
「ガイダンス」	業界向けガイダンス： ヘルスクレームの科学的評価のための エビデンスに基づいたレビューシステム Guidance for Industry :Evidence-Based Review System for the Scientific Evaluation of Health Claims January 2009	業界向けガイダンス：科学団体の 権威ある声明に基づくヘルスクレーム 又は栄養素含有表示に関する 通知 Guidance for Industry : Notification of a Health Claim or Nutrient Content Claim Based on an Authoritative Statement of a Scientific Body June 11, 1998
	業界向けガイダンス：食品表示ガイド Guidance for Industry: Food Labeling Guide	

図 3 米国の疾病リスク低減表示に関する法令体系

(4) 定義及び範囲

米国の「ヘルスクレーム」とは、食品ラベル等に、明示的又は暗示的に、その食品又は食品成分と疾病又は健康状態の関係について記載・表現するものであり、第三者のレファランス、文字、記号、絵を含む食品ラベルに表示されるあらゆる表現を意味するものとなっている。食品又は食品成分と疾病又は健康関連症状との関連性について、科学的根拠の総合性（Totality of Evidence）をFDAが評価し承認している。

ヘルスクレームには、NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）及びFDAMA ヘルスクレームがある。

表示の「対象食品」は、生鮮食品も含めた一般の食品又はダイエタリーサプリメントとされているが、明確な特定はされていない。また、乳幼児食やオーファンドラッグ法（Orphan Drug Act）で定義される医療用食品は含まれない。

「食品成分」とは、特定の食品又は食品の構成成分を意味する。ここでいう食品は、一般的な食品形態である食品又はビタミン、ミネラル、ハーブその他の栄養素を含むダイエタリーサプリメントである。

「疾病又は健康関連症状」とは、体の内臓、部位、構造、機能が正しく機能しなくなる傷害又はそのような機能不全につながる健康状態を示すが、必須栄養素の不足による疾患は含まれない。

(5) 表示を認める承認手順・評価手法

1) NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）

NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）の承認手順及び評価手法の概要を以下に示した。

1. 申請者は、21CFR101.70 に記載された以下の書類、資料を FDA に提出する。
 - (1) 予備的要件（21CFR101.70(f)(A)参照）：21CFR101.14(b)の要求事項を満たしているか否かの説明
 - (2) 科学的データ概要（21CFR101.70(f)(B)）
 - (3) 代表的な食品に存在する物質の量の分析データ（21CFR101.70(f)(C)）
 - (4) 健康強調表示見本案（21CFR101.70(f)(D)）
 - (5) 添付物（21CFR101.70(f)(E)）なお、FDA 自身が特定の疾病領域と食品についての科学的情報の収集・評価を行う場合もある。
 2. FDA は、申請書の受領後 15 日以内に申請者に申請の受領期日を通知する。
 3. FDA は、予備的要件の適合性を検討し、申請受理から 100 日以内に包括的審査を開始するか、申請を却下するかを申請者に通知する。
 4. FDA は、審査開始から 90 日以内に、申請の却下又は連邦官報発行所において要望されたヘルスクレームの使用を規定した規則の提案（proposed rule）が公表されることを申請者に書面で通知し、公表する。
 5. FDA は、ヘルスクレームの使用を規定した規則の提案（proposed rule）に対するパブリックコメントや新規の科学的根拠のデータなどを含め、再レビューを行い、提案公表日から 270 日以内にヘルスクレームの使用を許可する又は使用を認めない理由を説明する最終判断を発表する。許可する場合は、ヘルスクレームの使用規則（final rule）を公表する。

ただし、事情によって FDA は最終判断を延期することができる。延期は 1 回当たり 90 日間までとし（2 回以内）、最終判断は申請受理日から 540 日以内とする。
 6. FDA は、ヘルスクレームを評価するためにふさわしい科学的訓練と経験を積んだ専門家の間で、一般的に入手可能な科学的根拠によって、そのヘルスクレームが裏付けられるという有意な科学的合意（Significant Scientific Agreement：SSA）が存在すると決定した場合のみ、ヘルスクレームの使用規則を発効する。
 7. 科学的根拠の総合評価は、FDA の内部評価、検討委員会の設置、第三者機関への委託等の方法により行う。

評価は科学的根拠に基づくレビューシステムにより、科学的根拠の強さを体系的に評価する。ヘルスクレームの場合は、関与成分と疾病との関係について、許可を受けようとする表示を裏付ける科学的根拠の強さを評価するものであり、評価は次の順序で行う。

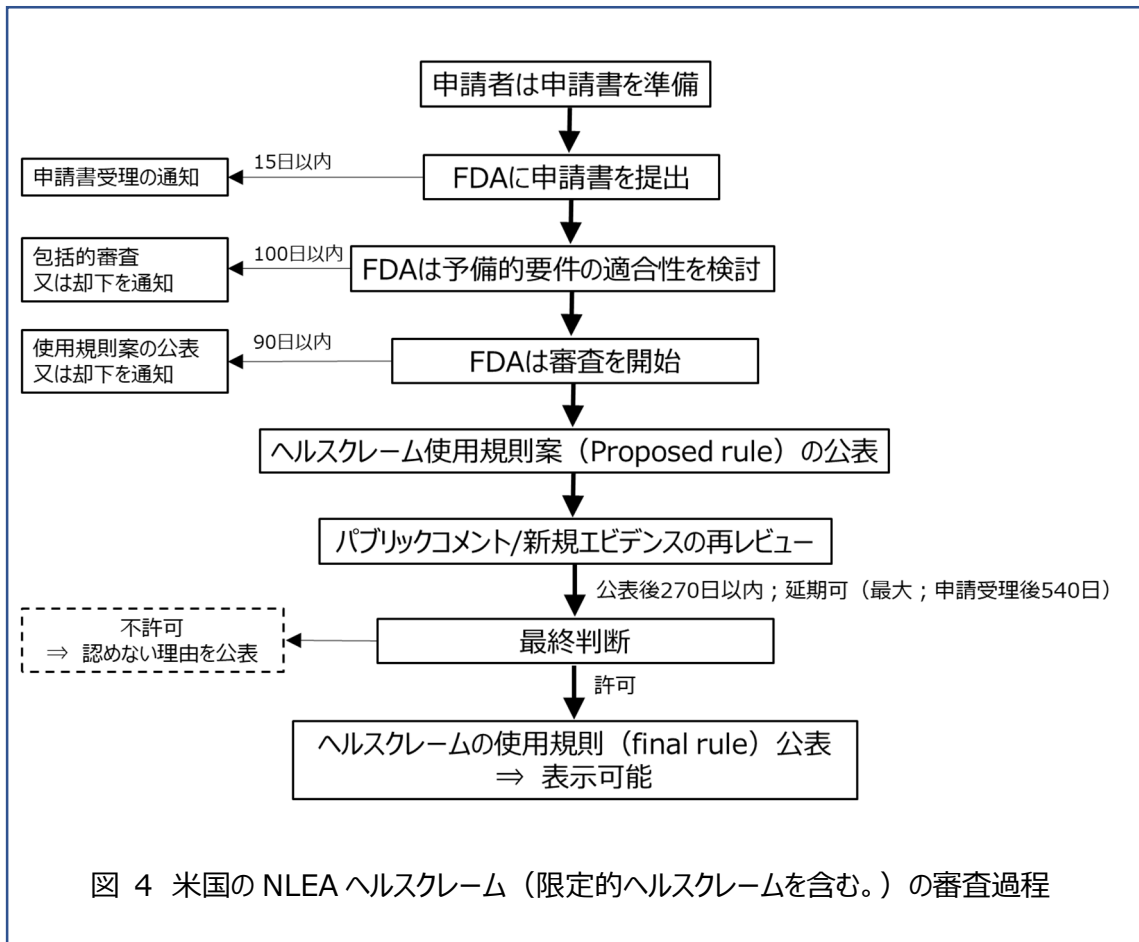
（「業界向けガイダンス：ヘルスクレームの科学的評価のためのエビデンスに基づいたレビューシステム」）

 - (1) 関与成分と疾病に関する結論のない試験を除外する。
 - (2) 試験方法の質と科学的根拠の総合的な強さを評価する。

その際、試験の種類、試験方法の質及び許可を受けようとする表示に対する根拠の質（試験数、被験者数を考慮した上で）を考慮する。
 - (3) 米国人集団及び対象となる集団の関連性
 - (4) 許可を受けようとする表示を支持する試験の再現性
 - (5) 全体的な科学的根拠の一貫性を評価する。
 - (6) 科学的根拠全体を評価した後、ヘルスクレームを支持する SSA 又は QHC を支持する信頼性の高い根拠の有無を判断する。
- 上記の科学的根拠の評価に加え、他の関連する法律等を勘案し、適用の可否を判断する。適用に際して当局は、表示が事実であり誤認を生じないことを確かにするため、表示内容及びその他の付帯情報について結論を出す。

現在 NLEA ヘルスクレームとしては、12 項目が認められている。

図 4 に NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）の審査過程を示した。



2) FDAMA ヘルスクレーム

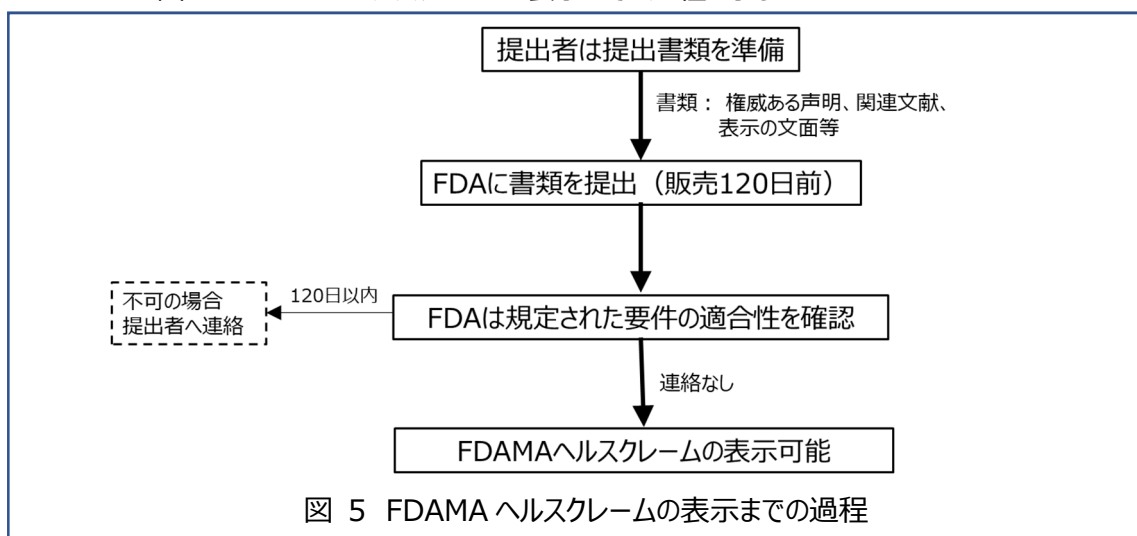
提出者は、米国科学アカデミー（National Academy of Sciences:NAS）を始めとする米国連邦政府の研究機関の権威ある声明（Authoritative Statement）に基づくヘルスクレームの根拠等の文書、予定している表示の文面等を販売日の 120 日前までに FDA に提出する。

FDA は、通知を受け取ると、食品医薬品近代化法 SEC.303,304 で規定された要件に必要な情報が含まれているかを確認し、その要件に準拠していない場合には、提出後 120 日以内に提出者に連絡する。提出後 120 日を経ても FDA から通知がない場合には、提出者は、FDA に異議がないものとみなして表示を行うことができる。なお食品医薬品近代化法では、科学的基準については、有意な科学的合意（Significant Scientific Agreement : SSA）を支持するとしている（「業界向けガイダンス：科学団体の権威ある声明に基づくヘルスクレーム又は栄養素含有表示に関する通知」による）。現在、FDAMA ヘルスクレームとしては、5 項目が認められている。

「業界向けガイダンス：科学団体の権威ある声明に基づくヘルスクレーム又は栄養素含有表示に関する通知」において、米国連邦政府の研究機関（Scientific body）として、NAS 以外の機関としては以下が挙げられている。

- ・米国国立衛生研究所（National Institutes of Health : NIH）
- ・米国疾病予防管理センター
（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）
- ・米国保健社会福祉省の公衆衛生局長官
（The Surgeon General within Department of Health and Human Services）
- ・米国農務省（United States Department of Agriculture）
- ・食料栄養局（Food and Nutrition Service : FNS）
- ・食料安全調査局（Food Safety and Inspection Service : FSIS）
- ・農業研究局（Agricultural Research Service : ARS）

図 5 に FDAMA ヘルスクレームの表示までの過程を示した。



（６）表示を行うための要求事項

疾病リスク低減表示（NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）及び FDAMA ヘルスクレーム）を行う場合は、以下の事項が要求されている。

１）NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）

NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）の表示における要求事項は、「業界向けガイダンス：食品表示ガイド」に説明が記載されている。当該要求事項の概要を以下に示した。

1. ヘルスクレームとは、食品又は食品に含まれる成分が、疾病リスクを低減するなど、疾病と栄養成分に関わる表示であるが、医薬品でないため、疾病を診断、治癒、緩和、治療するという表示は禁止されている。
2. 対象となる食品成分は、米国の一般国民や高齢者等のグループに関連のある疾患又は健康状態との関連性が示されている必要がある。
3. 対象となる食品は、人間の消費用に販売される食品に適用され、従来の食品形態及びダイエタリーサプリメントが含まれる。
4. NLEA ヘルスクレーム及び限定的ヘルスクレームは食品又は食品成分と疾病との関連を製造業者等の申請によって FDA が科学的に評価し認める個別評価であるが、一旦表示が認められた食品又は食品成分については、規則に基づいた表示内容であれば申請者以外の企業も表示が可能となる。
5. 申請された科学的根拠について FDA 評価の結果、評価資格のある専門家により有意な科学的合意がある（Significant Scientific Agreement：SSA）と FDA が判断した場合には、NLEA ヘルスクレームが許可される。科学的根拠の総合評価が「SSA」より劣るものの、一定の科学的根拠を有すると評価された場合には、限定的ヘルスクレームが許可される。
6. NLEA ヘルスクレームは許可された規則（21CFR101.72-83）に記載された特定要件に基づいた表示を行う必要がある。

2) FDAMA ヘルスクレーム

「権威ある声明」(Authoritative Statement) には以下の基準が示されている。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 米国連邦政府の研究機関 (Scientific body) によって出版されているもの2. 現在でも有効なもの3. 研究機関の従業員の個人的な裁量による陳述を含まないもの |
|--|

FDA から「権威ある声明」について以下の見解が出されている。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 米国連邦政府の研究機関の附属機関によって出版される場合には、その研究機関内での意見一致を反映するものであること2. 研究機関による科学的根拠の審議レビューに基づいていること |
|--|

(7) ガイドンスの概要

関連する各ガイドンスの概要を以下に示した。

①「業界向けガイドンス：科学団体の権威ある声明に基づくヘルスクレーム又は栄養素含有表示に関する通知」

内容	FDAMA ヘルスクレーム提出のための手順及び文書作成の注意点について説明されている。ヘルスクレームの根拠となる権威ある声明の対象となる科学機関や科学的基準等に関して説明されている。
目次	1. FDAMA ヘルスクレームのための提出手順と公開記録の使用 2. 科学機関 3. 権威ある声明 4. FDAMA ヘルスクレームに関する科学的基準 5. 通知の内容及びその他の法的要件 6. ダイエタリーサプリメント

②「業界向けガイドンス：ヘルスクレームの科学的評価のためのエビデンスに基づくレビューシステム」

内容	ヘルスクレームの申請のための科学的評価を行うためのガイドンス文書。評価に当たっては、ヒトでの介入研究、観察研究が重要であり、これらの評価方法を中心とする。対象となるヒト集団については米国人との関連性を考慮する。介入試験では二重盲検法による無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）の信頼度が高いとされている。なお、総説やメタアナリシスについては、一般的に詳細な試験条件の記載がないため、副次的な利用の位置付けとされている。また、疾病リスクのためのバイオマーカーの特定、評価の条件等についても記載している。
目次	1. 背景 2. ヘルスクレームの科学的評価のための科学的根拠に基づいたレビューシステム (1) 科学的根拠に基づくレビューシステムとは？ (2) 関与成分と疾病との関係を示す試験の特定 介入研究、観察研究、統合研究、動物実験・in vitro 試験 (3) 疾病リスクのバイオマーカーの特定 (4) ヒト試験の評価 介入研究、観察研究 (5) 試験の方法の質の評価 (6) 科学的根拠総体の評価

③「業界向けガイダンス：食品表示ガイド」

内容	食品表示に関する幅広い規定のガイダンス文書であり、項目ごとに、具体的な表示内容の記載例が示されている。
目次	1. 一般食品表示必要条件 2. 正味内容量表記 3. 成分リスト 4. 栄養表示 5. 強調表示：栄養素成分含有強調表示、健康強調表示、認定健康強調表示、構造／機能強調表示 6. 付録：栄養素含有強調表示の定義 栄養素成分含有強調表示のためのその他の必要条件 健康強調表示

1.2.2 科学的根拠

(1) NLEA ヘルスクレーム

1)背景

1990 年 11 月に制定された栄養表示教育法（NLEA）に基づき、同法の施行後 12 か月以内に「カルシウムと骨粗鬆症」等の疾病リスク低減表示の対象 10 項目についての規則案（Proposed Regulations）を公表するため、FDA は、以下の 10 項目に関する科学的情報の収集・評価を行った。

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">①カルシウムと骨粗鬆症（Calcium and osteoporosis）②ナトリウムと高血圧症（Sodium and hypertension）③脂質と心血管疾患（Lipids and cardiovascular disease）④脂質とがん（Lipids and cancer）⑤食物繊維とがん（Dietary fiber and cancer）⑥食物繊維と心血管疾患（Dietary fiber and cardiovascular disease）⑦葉酸と神経管閉鎖障害（Folic acid and neural tube defect）⑧抗酸化ビタミンとがん（Antioxidant vitamins and cancer）⑨高齢者の亜鉛と免疫機能（Zinc and immune function in the elderly）⑩オメガ-3 脂肪酸と心臓病（ω-3 fatty acids and heart disease） |
|--|

上記 10 項目のうち①から⑥及び⑧に関連する 7 項目（21 CFR 101.72-78）は 1993 年 1 月に、⑦は 1996 年 3 月に許可され（21 CFR 101.79）、⑨及び⑩は許可に至らなかった。

許可された 8 項目は、栄養表示教育法の要求に基づき、FDA が科学的情報の収集と評価を行ったもので事業者等からの申請によるものではない。許可当時の学術文献（観察研究、介入研究）の科学的評価の多くは、食事と健康・疾病に関する米国政府機関や権威ある学術機関（米国科学アカデミー、米国実験生物学会連合等）による報告書の結論や提言を補完する形で評価されている。この段階では観察研究は重要な位置付けとして評価された。

これらの NLEA ヘルスクレームの許可に当たっては、科学的評価結果を踏まえて当初の対象食品の範囲や表現が一部修正され、⑤食物繊維とがんは、「食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん」に、⑧抗酸化ビタミンとがんは、「果物、野菜とがん」に改称して許可された。

また、⑥食物繊維と心血管疾患は、「食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患」に改称し許可されたが、「水溶性食物繊維を含むその他の食品」について事業者による個別の申請が呼び掛けられた。その結果、「全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維」が申請され 1997 年 1 月に対象成分として追加された。これは個別審査型に近く、科学的根拠についても介入試験の結果が重視された。さらに、異なる事業者から「オオバコ種子外皮」の申請があり、「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患」に改称した上で、「オオバコ種子外皮」が対象成分として追加された。その後、更に 3 件の申請・評価が行

われ、2019 年 12 月現在、5 種類の「水溶性食物繊維を含むその他の食品」が対象成分として追加されている。

その後許可された「非う蝕性糖質甘味料とう歯」も同様に、個別の審査により対象成分が追加されている。

なお、これら以外に事業者等から申請があり、「大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患」及び「植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患」の 2 項目が許可され、NLEA で許可された疾病リスク低減表示は以下の 12 項目となっている。

1997 年以降に追加された、事業者等の個別の申請に基づく「非う蝕性糖質甘味料とう歯」、「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患」、「大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患」及び「植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患」の 4 項目は個別審査型のような申請となっているが、米国では申請者の先行的な権利は認められておらず、条件を満たせば申請者以外でも自由に表示ができるような仕組みとなっている。

《 NLEA ヘルスクレームで許可された 12 項目 》

1. カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症
2. 食事中的脂質とがん
3. ナトリウムと高血圧症
4. 食事中的飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患のリスク
5. 食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん
6. 食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患
7. 果物、野菜とがん
8. 葉酸と神経管閉鎖障害
9. 非う蝕性糖質甘味料とう歯
10. 特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患
11. 大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患
12. 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

2) 評価のプロセス

NLEA ヘルスクレームの評価は以下のとおり行われている。

1. 申請者、評価者

1996 年までに許可された 8 項目は、栄養表示教育法の要求に基づき、FDA が科学的情報の収集と評価を行ったもので事業者等からの申請によるものではない。その後、許可された 4 項目は、事業者や業界団体による申請に基づき、FDA が許可・不許可の判断を行った。

2. 評価の流れ

FDA が科学的評価を実施し、連邦官報の規則制定案（Proposed Rule）でヘルスクレームの許可、不許可、場合によっては修正の提案を行い、パブリックコメントを経て最終規則（Final Rule）で判断を確定するのが基本的パターンだが、規則制定案で科学的評価を主として行い、最終規則は判断を公表するだけの場合や、最終規則で改めて行った科学的評価に基づき判断を確定する場合もあり、評価プロセスはケースバイケースである。事例としては少ないが、公表後 75 日を経て問題なければ暫定的な許可とみなされる暫定最終規則（Interim Final Rule）を根拠とするヘルスクレームもある。

3)評価文書の構造

前述のとおり評価のプロセスはケースバイケースであるが、科学的評価の中核をなす規則制定案のコンテンツを中心にしながら、最終規則における重要コンテンツについても、代表的な例を以下に整理する。

1. 背景：科学的評価の前段のコンテンツ

ヘルスクレーム全般の法的根拠（NLEA）や、科学的評価の実施に係る経緯などに続き、ヘルスクレームの対象疾病の米国における疫学上の位置付け、対象食品・成分に関する適格性等が論じられる（規則制定案）。最終規則では規則制定案の判断経緯等も紹介される。

2. 科学的評価

(1) 科学的評価を行う上での基本方針：「食品と疾病の関係を評価する基本」

対象疾病、対象食品、重視するバイオマーカー（代理エンドポイント（surrogate endpoint）の場合もあり）の明確化など

(2) 科学的評価における留意点

- a. 判断に用いる科学的根拠
- b. ヒト研究の選定基準
- c. 対象食品と対象疾病の関係を評価する基準

(3) 科学的評価のサマリー

選定した情報（主に科学文献）について、評価結果やFDAの見解が簡潔かつ淡々と記載されている。

(4) ヘルスクレームを提案するに至った判断

(3) で言及した科学的根拠の中で重要なものに言及しながら結論を導き出している。なお、最終規則における許可判断の場合は「ヘルスクレーム許可の判断」となる。

3. 表示を認める上での要件に関する議論（規則制定案及び最終規則）

科学的評価結果に基づき、ヘルスクレームを認める対象食品の条件（製法、性状、有効成分の1日当たりの摂取目安量、表示製品の通常消費基準量当たりの含有量等）を論じている。また、表示上の追加条件（例：“脂肪やコレステロールの少ない食生活のもとで”）、表示製品の栄養成分に関する制約（例：低脂肪、低コレステロール、食物繊維について連邦規則上の優良供給源（good source）であること）について規定されている場合も多い。

4. 参考文献

参照した論文、資料などの一覧が記載されている。

4)特記事項

科学的評価に当たっては、健康政策上の観点から、対象疾病の米国での発症状況や死亡率、米国民の健康状態、食生活（食事摂取及び栄養摂取状況）、運動などのライフスタイル、疾病リスク低減表示の対象集団（一般国民が限定した集団か）が考慮された。また、食品としての適切性（安全性）や利用（摂取）の頻度・容易さなども考慮された。

「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク」では、当初の対象であるオーツ麦ふすまに追加する形で許可されたオオバコ種子外皮は、水溶性食物繊維の種類が異なることから、独立した形で網羅的な評価が行われた。しかし、その後許可されたオートリム（オーツ麦の酵素処理物）、大麦及び大麦ベータファイバー（大麦の酵素処理物）は、オーツ麦ふすまと同様に β -グルカン水溶性食物繊維を含むことから、同等性を考慮した上で、少数の介入試験の結果に基づき許可された。

なお、疾病リスク低減表示ができる製品の通常消費基準量（RACC）当たりの有効成分量について、科学的評価に基づく1日当たりの摂取目安量を、対象食品の1日当たりの摂取機会（回数）で除すことで設定した事例があった。その際、通常の食生活でも普通に摂取できる一般的な食品成分の場合、1日の摂取回数は4回（食事3回、間食1回）、植物ステロールエステルや植物スタノールエステルの場合、一般的な食品成分ではないこと、含有食品が脂質ベースであることを考慮して摂取回数は1日2回とされた。

5)各疾病リスク低減表示の科学的評価の概要の要約

NLEA ヘルスクレームで許可された12項目の科学的評価の概要は、第2章「疾病リスク低減表示の評価書等の概要」に示した。ここではその要約を記載する。

また、評価の判断において重視した論文は、第3章「評価書等に引用された科学的根拠」にエビデンステーブルとして書誌事項と概要を示した。

さらに、12項目の疾病リスク低減表示に関し、評価において重視した論文を研究デザイン別に集計した結果を表5に示した。

① カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症

21 CFR 101.72 - ヘルスクレーム：カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症

(21 CFR 101.72 - Health claims: calcium, vitamin D and osteoporosis.)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から評価が行われた 10 領域の一つ「カルシウムと骨粗鬆症」を原点とするヘルスクレームである。

FDA は、米国国立衛生研究所等の報告書等を評価し、成長期と成人初期において十分なカルシウムをとることが最大骨量を高め、それにより骨粗鬆症のリスク低減に役立つという一般的な合意があるとした。

その上で、最大骨量に対するカルシウムの役割、高カルシウム摂取による骨折リスクの低減又は骨塩減少の緩和及び骨量に影響するカルシウム摂取量の閾値、の 3 点に関し、最新の介入研究、観察研究の結果を評価し、女性を対象とした将来の骨粗鬆症リスク低減の表示ができるとした。

その後、FDA はカルシウムとビタミン D を同時に摂取した介入試験や観察研究の結果を評価することによって、カルシウム単独だけでなく、カルシウムとビタミン D の摂取によっても、骨粗鬆症リスク低減の表示が可能であると結論付けた。さらに、骨粗鬆症の進行に関するリスク因子としての人種、年齢、性別要件を削除するとともに、健康的な食事の一環として十分量のカルシウム摂取が、身体活動と共に骨粗鬆症のリスクを低減すると結論付けた。

② 食事中の脂質とがん

21 CFR 101.73 - ヘルスクレーム：食事中的脂質とがん

(21 CFR 101.73 - Health claims: dietary lipids and cancer.)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から評価が行われた 10 領域の一つ「脂質とがん」を原点とするヘルスクレームである。

FDA は栄養成分と健康との関係等に関する政府機関の文書、権威ある学術団体による報告書及び科学文献（主として動物研究、ヒト相関的研究、ヒト症例対照研究）を評価し、その結果、3 種類全ての脂肪（飽和、一価不飽和、多価不飽和）が一部のがんのリスクに関連しているという証拠が見つかったことから、脂肪の種類を特定しないことが適切であるとした。提案の段階では乳がん、結腸がん、前立腺がんという部位特異的な関連性を認めていたが、新たな文献を含めて総合的に評価した結果、最終的にはがんの部位について特定することは適切でないと見解を改めた。以上から、脂肪の少ない食事は「いくつかの種類のがん（「いくつかのがん」という表現も可。）」のリスクを低減すると結論付けた。

③ ナトリウムと高血圧症

21 CFR 101.74 - ヘルスクレーム：ナトリウムと高血圧症

(21 CFR 101.74 - Health claims: sodium and hypertension.)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から評価が行われた10 領域の一つ「ナトリウムと高血圧症」を原点とするヘルスクレームである。

FDA は米国政府機関の文書、連邦政府主催の講演会、権威ある学術団体等による報告書、科学文献（主として介入研究、観察研究、研究のメタアナリシス）を評価し、その結果、ナトリウムと高血圧について、関係性があると結論付けできないとの報告も見受けられたが、多くの報告により関係性があるとした。特に、3 年間の長期にわたる介入試験の結果やナトリウムに対する長期にわたる血圧への反応性などが、有用な判断根拠となった。また、塩化ナトリウム以外のナトリウム塩を用いた評価により、ナトリウム自体が高血圧症に関与していることが確かめられた。以上の科学的根拠を総合的に判断して、ナトリウムと高血圧症との関係に科学的合意が存在すると結論付けた。

④ 食事の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患

21 CFR 101.75 - 食事の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患のリスク

(21 CFR 101.75 - Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease.)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から評価が行われた10 領域の一つ「脂質と心血管疾患」を原点とするヘルスクレームである。

FDA は米国政府機関の文書や権威ある学術団体による報告書が、血中総コレステロール及び LDL-コレステロールと冠動脈性心疾患のリスクとの因果関係を一貫して認めていることから、食事の飽和脂肪及びコレステロールが血中総コレステロール及び LDL-コレステロールへ及ぼす影響や、これらと冠動脈性心疾患リスクとの関係に限定して科学的評価を行った。科学的評価では観察研究で得られた知見をベースに介入研究の結果が検討された。その結果、FDA は、飽和脂肪とコレステロールの少ない食事が心臓病のリスクを減らす可能性があるという科学的合意が存在すると結論付けた。なお、食事の飽和脂肪やコレステロール、総脂肪の摂取量低減に伴う安全性も吟味された。

⑤ 食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん

21 CFR 101.76 – ヘルスクレーム：食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん
(21 CFR 101.76 -Health claims: fiber-containing grain Products, fruits and vegetables and cancer.)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から評価が行われた10 領域の一つ「食物繊維とがん」を原点とするヘルスクレームである。

FDA は、対象のがんを結腸直腸がんに限定し、食物繊維との関連性を評価した。その理由として、がんに関する疫学研究や介入研究の大多数、動物研究ではほぼ全てを結腸直腸がんの研究が占めていること、米国におけるがんによる死亡原因の第2 位が結腸直腸がんであることを挙げている。FDA は米国政府機関の文書や権威ある学術団体等による報告書、科学文献（主として相関的研究、症例対照研究、コホート研究等の観察研究）を評価し、その結果、食物繊維自体による直腸結腸がんのリスク低減効果は根拠不十分だが、脂質摂取の少ない食生活の下で、食物繊維の豊富な穀物製品・果物・野菜を摂取することが、ある種のがんのリスクを低減するという科学的合意が存在すると結論付けた。

⑥ 食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.77 – ヘルスクレーム：食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク

(21 CFR 101.77 - Health claims: fruits, vegetables, and grain products that contain fiber, particularly soluble fiber, and risk of coronary heart disease.)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から評価が行われた10 領域の一つ「食物繊維と心血管疾患」を原点とするヘルスクレームである。

FDA は、米国政府機関や権威ある学術団体等の文書を科学的評価の初期段階に確認し、飽和脂肪やコレステロールが少ない食生活は、血液中の総コレステロール及び LDL-コレステロールを低減し、その結果、冠状動脈性心疾患（CHD）のリスクを低減する可能性があるとした。したがって、血中総コレステロール及び LDL-コレステロールをリスク低減効果の代理エンドポイントとして、食物繊維、特に水溶性食物繊維の豊富なオーツ麦、オオバコ等による血中総コレステロール及び LDL-コレステロールの低減効果に関する介入研究結果を主に評価した。その結果、飽和脂肪やコレステロールの少ない食生活の下で、食物繊維の豊富な穀物製品、果物、野菜を摂取することが CHD のリスクを低減するという科学的合意が存在すると結論付けた。

⑦ 果物、野菜とがん

21 CFR 101.78 – ヘルスクレーム：果物、野菜とがん

(21 CFR 101.78 - Health claims: fruits and vegetables and cancer.)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から評価が行われた 10 項目の一つ「抗酸化ビタミンとがん」を原点とするヘルスクレームである。

FDA は、抗酸化ビタミンとがんとの関連について、公表されている疫学及び臨床研究に関する科学的根拠を評価した。その結果、抗酸化ビタミンとがんに関連については、科学的合意はないと結論付けた。科学的にはがんリスクに対してβ-カロチンやビタミン C の効果があることが示唆されているが、その結果の多くが β-カロチンやビタミン C そのものではなく β-カロチンやビタミン C を含む果物や野菜の摂取による研究で得られており、FDA は、抗酸化ビタミンとがんに関連するヘルスクレームは許可しないとの決定を発表した。

ただし、FDA は、低脂肪で果物や野菜を多く含む食事（脂肪が少なく、食物繊維、ビタミン A 及びビタミン C を含む可能性のある食品の摂取）をがんのリスクに関連付けるヘルスクレームとして「果物、野菜とがん」を許可した。

⑧ 葉酸と神経管閉鎖障害

21 CFR 101.79 – ヘルスクレーム：葉酸と神経管閉鎖障害

(21 CFR 101.79 - Health claims: Folate and neural tube defects.)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から評価が行われた 10 領域の一つ「葉酸と神経管閉鎖障害」を原点とするヘルスクレームである。

FDA は 1991 年までの科学的情報を評価し、葉酸を 4 mg 摂取することの有効性について認めている。しかし、効果の持続性、母体や胎児の栄養状態との関係及び安全性に関するデータの不足を理由に、1993 年 1 月の連邦官報で、本クレームについては許可しないと公表した。

その後、1993 年 10 月、過去に本疾患を有する胎児を出産したハイリスク妊婦が葉酸 0.4 mg を摂取していたことに関する 22 報の情報や、アイルランド、英国及びカナダの健康政策等に基づく事例も踏まえて、先に挙げたように不明な点はあることを理解しつつ、0.4 mg の摂取推奨量を設定し、ヘルスクレームを認めることとなった。

⑨ 非う蝕性糖質甘味料とう歯

21 CFR 101.80 – ヘルスクレーム：非う蝕性糖質甘味料とう歯

(21 CFR 101.80 - Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries.)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から評価が行われた 10 領域ではなく、その後の事業者の申請に基づくヘルスクレームである。

糖アルコールとう蝕との関連性の評価において、代表的な食品における糖アルコール又はスクロースの歯垢 pH 及び歯垢の酸産生性を *in vivo* で行った研究を評価した。また、溶液中で糖アルコールの歯垢 pH と酸産生性を測定した *in vitro* 試験、及び糖アルコール又はスクロース含有食品を使用した集団でのう蝕発生を評価した長期う蝕試験の結果を評価した。その結果、FDA は糖アルコールはう蝕を促進しないという重要な科学的合意が存在すると結論付けた。

その後、FDA は糖アルコールに限定せず、非う蝕性糖質甘味料に関する事業者の申請を評価し、許可したものを順次追加している。2019 年 12 月現在、全 12 成分（キシリトール、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルト、加水分解水添デンプン、還元麦芽糖水アメ、エリスリトール、D-タガトース、スクラロース、イソマルツロース）についてヘルスクレームが認められている。

⑩ 特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.81 – ヘルスクレーム：特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク

(21 CFR 101.81 – Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD).)

栄養表示教育法に基づき、健康的な食生活を推進する政策上の観点から許可された「食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク」から派生したと言えるヘルスクレームで、水溶性食物繊維を豊富に含む個別の食品に関する事業者の申請を評価し、許可したものを順次追加するものである。

FDA は、21 CFR 101.77 の評価と同様、冠状動脈性心疾患のリスク低減効果の代理エンドポイントとして、血中総コレステロール及び LDL-コレステロールの低減効果を位置付け、申請食品の血中総コレステロール及び LDL-コレステロールの低減効果に関する介入研究の結果を中心に評価した。

2019 年 12 月現在、5 食品（全粒オーツ麦、オオバコ種子の外皮、オートリム（Oatrim）（全粒オーツ麦の酵素処理物）、大麦、大麦ベータファイバー（大麦の酵素処理物））についてヘルスクレームが認められている。

⑪ 大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患

21CFR 101.82 – ヘルスクレーム：大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク
（21CFR 101.82 – Health claims: Soy Protein and risk of coronary heart disease (CHD).）

栄養表示教育法に基づき、事業者から申請されたヘルスクレームである。FDA は、他のヘルスクレームや米国政府機関の文書や権威ある学術団体等による報告書から冠状動脈性心疾患の疾病リスク低減効果の代理エンドポイントとして血中総コレステロール及び LDL-コレステロールを採用した。規制制定案ではヒト試験の選択基準に合致した 27 例のヒト介入試験、1 例の観察研究、1 例のメタアナリシスの科学的評価を行い、その中で米国国民を対象に含み、良好な試験デザインであった介入試験 14 試験に重点を置いた。最終規則では、再レビューを行い、14 試験に加え 2 試験のヒト介入試験を追加し、その結果を主な評価の対象とした。その結果、飽和脂肪やコレステロールの少ない食生活の下で、大豆タンパク質の摂取が冠状動脈性心疾患のリスクを低減するという科学的合意が存在すると結論付けた。

⑫ 植物ステロールエステル、スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

21CFR 101.83 – ヘルスクレーム：植物ステロール／スタノールエステルと冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク
（21 CFR 101.83 - Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD).）

米国連邦政府機関及び権威ある学術団体は、血中総コレステロール及び LDL-コレステロールの高値はアテローム性動脈硬化症の原因となり、ほぼ間違いなく冠状動脈性心疾患（CHD）発症につながる要因であることを示す疫学的証拠が得られているとした。血中総コレステロール及び LDL-コレステロール値を低下させる因子は、同時に、CHD リスクの低減傾向をもたらす。これらの理由から、FDA は、植物ステロールエステル及び植物スタノールエステル摂取と CHD リスクとの関係性を評価する際に、主として介入試験で示された血中総コレステロール及び LDL-コレステロールの濃度変化を第一の評価対象とした。血中総コレステロール及び LDL-コレステロール値が低下した場合に、HDL-コレステロール濃度の変化に悪影響を及ぼさないかを第二の評価対象とした。その結果、植物ステロールエステル及び植物スタノールエステルの摂取が冠状動脈性心疾患のリスクを低減するという科学的合意が存在すると結論付けた。

表 1 米国 NLEA の科学的根拠の研究デザイン別集計

表示 項目 No.	連邦規則条項	疾病リスク低減表示 (食品と疾病名)	評価の判断において重視した論文数				
			システマ ティック レビュー	メタアナリ シス	介入 研究	観察 研究	その他
①	101.72	カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症					
	(1)	カルシウムと骨粗鬆症	0	0	11	9	24
	(2)	カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症	0	0	14	9	13
②	101.73	食事時の脂質とがん	0	0	0	4	17
③	101.74	ナトリウムと高血圧症	0	5	28	8	6
④	101.75	食事時の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患	0	2	16	16	9
⑤	101.76	食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん	0	1	2	20	10
⑥	101.77	食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠動脈性心疾患	0	1	8	0	9
⑦	101.78	果物、野菜とがん	0	0	0	5	11
⑧	101.79	葉酸と神経管閉鎖障害	0	0	2	6	3
⑨	101.80	非う蝕性糖質甘味料とう歯					
	(1)	糖アルコールとう歯	0	0	13	0	31
	(2)	エリスリトールとう歯	0	0	0	0	1
	(3)	D-タガトースとう歯	0	0	0	0	1
	(4)	スクラロースとう歯	0	0	0	0	3
	(5)	イソマルツロースとう歯	0	0	0	0	1
⑩	101.81	特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患					
	(1)	オーツ麦	0	1	26	0	4
	(2)	オオバコ種子外皮	0	1	10	0	6
	(3)	オートリム (Oatrim (オーツ麦の酵素処理物))	0	0	1	0	0
	(4)	大麦	0	0	4	0	0
	(5)	大麦ベータファイバー (大麦の酵素処理物)	0	0	1	0	0
⑪	101.82	大豆タンパク質と冠動脈性心疾患	0	0	16	0	0
⑫	101.83	植物ステロールエステル、スタノールエステルと冠動脈性心疾患					
	(1)	植物ステロールエステル	0	1	11	0	4
	(2)	植物スタノールエステル	0	1	18	1	

(2) FDAMA ヘルスクレーム

FDAMA ヘルスクレームは、米国政府機関文書や米国科学アカデミー（National Academy of Sciences : NAS）などの権威ある学術団体による信頼できる文書の内容を根拠とする疾病リスク低減表示である。事業者は発売の 120 日前に FDA に関連文書（根拠文書、表示内容等）を提出し、FDA から疑義の通知がない場合には表示が可能となる。これまでに許可された疾病リスク低減表示は以下の 5 項目である。

《 米国の FDAMA ヘルスクレームで許可された 5 項目 》

1. フッ化物とう歯
2. カリウムと高血圧及び脳卒中
3. 飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪と心臓病
4. 食事の飽和脂肪の不飽和脂肪への置換と心臓病
5. 全粒穀物食品と心臓病及びある種のがん

NLEA ヘルスクレームと異なり、FDA による科学的評価はなく、FDA のウェブサイトで各疾病リスク低減表示について概要が紹介されているのみである。概要では、申請事業者名、当該事業者が科学的根拠とした文書が「権威ある声明（Authoritative Statement）」として、該当ページ番号とその記述内容と共に明示されている。また、申請事業者とのやり取りで表示内容等の修正があった場合はその過程が簡単に紹介されている。

ウェブサイトに掲載された以下の文書を評価の概要として、第 2 章「疾病リスク低減表示の評価書等の概要」に示した。

1. フッ化物添加水とう歯のリスクの低減に関するヘルスクレーム届出
(Health Claim Notification for Fluoridated Water and Reduced Risk of Dental Caries)
2. カリウムを含む食品のヘルスクレーム届出
(Health Claim Notification for Potassium Containing Foods)
3. 飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪と心臓病のリスク低減に関するヘルスクレーム届出
(Health Claim Notification for Saturated Fat, Cholesterol, and Trans Fat, and Reduced Risk of Heart Disease)
4. 食事の飽和脂肪を不飽和脂肪に置換することによる心疾患のリスク低減に関するヘルスクレーム届出
(Health Claim Notification for the Substitution of Saturated Fat in the Diet with Unsaturated Fatty Acids and Reduced Risk of Heart Disease)
5. 全粒穀物製品のヘルスクレーム届出
(Health Claim Notification for Whole Grain Foods)

2. カナダ

2.1 調査方法

2.1.1 制度

ウェブサイトを中心に調査を行い、カナダ保健省（Health Canada）¹³⁾などの政府機関、関連団体のウェブサイトから、関連する法令^{14),15)}、ガイダンス、ガイドライン、健康強調表示の解説文書の検索、収集を行った。

なお、国内の関連団体の調査資料として以下を参考とした。

・食品の機能性評価モデル事業「海外制度調査報告書」
平成 24 年 3 月 16 日 公益財団法人 日本健康・栄養食品協会

[参考文献・ウェブサイト]

13)<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>

14)<https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/f-27/>

15)https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,_c._870/index.html

2.1.2 科学的根拠

カナダ保健省のウェブサイト¹⁶⁾にサマリー又はエグゼクティブサマリーとして、許可された 6 項目の疾病リスク低減表示の評価書の要約が掲載されている。そのうち 4 項目については引用文献の記載はなく、他の 2 項目についても参考文献はリスト化されているが引用がなされていなかった。

そのため、6 項目の評価書の要約について、科学的評価に関連しない事務的記述を除き、全訳を行い、参考文献がリスト化されていた 2 項目については、エビデンステーブルを作成した。

[参考文献・ウェブサイト]

16)<https://www.canada.ca/en/health-canada.html>

2.2 調査結果

2.2.1 制度

(1) 制度制定の経緯

1998 年 11 月、カナダ保健省は栄養補助食品／機能性食品及び食品の健康強調表示に関する政策文書を公表し、カナダにおける食品の健康強調表示への取組がスタートした。健康強調表示は、「疾病リスク低減表示（Disease risk reduction claims）」と「機能表示（Function Claims）」の 2 類型に大別される。

2002 年、「健康強調表示の申請を行うための食品のエビデンス評価基準を示した暫定ガイダンス文書（Interim guidance document- Preparing a submission for foods with health claims : incorporating standards of evidence for evaluating foods with health claims）」が発行され、2003 年には食品医薬品規制（Food and Drug Regulations）の改正により、カナダで最初の健康強調表示が認可された。2009 年、カナダ保健省はこの暫定ガイダンス文書を「食品の健康強調表示の提出準備のためのガイダンス文書（Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims）」に更新した。2011 年には、「既存の系統的レビューを用いた健康強調表示の申請準備のためのガイダンス文書（Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims Using an Existing Systematic Review）」が公表された。

なお、食品の健康強調表示とは別の制度として、ビタミン、ミネラル又はアミノ酸が添加された一部の製品、特定の健康強調表示を行う食品などのナチュラルヘルスプロダクト(NHP) があり、現在 NHP として販売されている食品として、エネルギードリンク、ビタミンとミネラルを追加した水及びジュースや、特定の表示のあるヨーグルトなどがある。

法令体系とガイダンス文書を図 6 に示した。

«表示制度»	疾病リスク低減表示 (健康強調表示)
«根拠法»	食品医薬品法 Food and Drugs Act
«規則»	食品医薬品規則 Food and Drug Regulations
«ガイダンス»	食品の健康強調表示の提出準備 のためのガイダンス文書 Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims
	既存の系統的レビューを用いた健康強調表示 の申請準備のためのガイダンス文書 Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims Using an Existing Systematic Review
	食品の健康強調表示の提出準備のための質疑応答集 Questions and Answers about Preparing Submissions for Food Health Claims

図 6 カナダの疾病リスク低減表示に関する法令体系

(2) 制度を所管する組織

疾病リスク低減表示などの健康強調表示制度は、カナダ保健省（Health Canada）が所管しており、食品検査局（Canadian Food Inspection Agency）が運用を担っている。

(3) 根拠法令等

関連する根拠法令及びガイダンスを以下に示した。

根拠法令	・「食品医薬品法（Food and Drugs Act）」 ・「食品医薬品規則（Food and Drug Regulations）」
ガイダンス	・「食品の健康強調表示の提出準備のためのガイダンス文書（Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims）」 ・「既存の系統的レビューを用いた食品の健康強調表示の申請準備のためのガイダンス文書（Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims Using an Existing Systematic Review）」 ・「食品の健康強調表示の提出準備のための質疑応答集（Questions and Answers about Preparing Submissions for Food Health Claims）」

(4) 定義及び範囲

健康強調表示とは、食品又は食品中の成分の摂取と人の健康との間に関係が存在することを示す、示唆又は暗示するラベル又は広告の表現であり、「疾病リスク低減表示」と「機能表示」の2種類がある。「疾病リスク低減表示」は食品又は食品中の成分と、食事関連の疾患又は状態を発症するリスクの低減を結び付ける表示であり、「機能表示」は食品又は食品中の成分が、身体の正常な機能や生理活性に与える特定の有用な効果に関する表示である（カナダ保健省ウェブサイト¹⁷⁾）。

食品には、ヒト用の食品又は飲料、チューインガム及びあらゆる目的のために食品と混合できる成分として使用するために製造、販売される全ての物品が含まれる（食品医薬品法セクション2¹⁸⁾）。

[参考文献・ウェブサイト]

17) <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>

18) <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/f-27/>

(5) 表示を認める承認手順・評価手法

1) 表示を認める承認手順

「疾病リスク低減表示」の承認手順の概要を以下に示した。

1. 食品医薬品法のスケジュール A (A1) リストに記載されているがんや糖尿病などの疾病に関する疾病リスク低減表示については、申請者は、「食品の健康強調表示の提出準備のためのガイダンス文書」に記載された以下の資料をカナダ保健省（健康製品及び食品部門食品局）に提出し、市販前審査を受ける。カナダ保健省は申請を受領した場合には 15 日以内に受領したことを申請者に通知する。なお、カナダ保健省が自ら科学的情報の収集・評価を行う場合もある。
 - (1) 申請者情報
 - (2) 提案された疾病リスク低減表示に関する詳細
 - (3) 他の管轄区域における疾病リスク低減表示の規制状況
 - (4) 食品の特性評価のための情報要件
 - (5) 添付される食品／関与成分（生理活性物質）のラボ分析手順
 - (6) 健康への影響に関するバイオマーカーの特性評価
 - (7) 文献検索に使用されるデータベースと検索パラメーター市販前審査で許可となった場合には、食品医薬品規則が修正され表示が可能となる。
2. 食品医薬品法のスケジュール A (A1) リストに記載されていない疾病・疾患等に関する健康強調表示の場合には、市販前審査が任意のため、カナダ保健省への自発的な提出又は自己保有するかを選択した上で、表示が可能となる。

ただし、食品検査局の要請に応じ、メーカー、輸入業者等は健康強調表示の裏付けとなる科学的根拠の開示が必要となるため、事前にガイダンス等に基づく資料作成が必要と考えられる。

2)表示を認める評価手法

「食品の健康強調表示の提出準備のためのガイダンス文書」には、提案された疾病リスク低減表示の科学的根拠の実証と有効性の評価の原則が以下のように記載されている。この文書は疾病リスク低減表示の申請準備のためのガイダンス文書であり、評価の参考として使用されと考えられる。

1. 体系的アプローチ：体系的で一貫したアプローチにより疾病リスク低減表示が実証されている。
2. 透明性：指針となる検索方法、文献の選択、評価方法が完全に開示されており、提出文書の信頼性を高め、再現性を確保している。
3. 包括性：当該疾病リスク低減表示に関するヒト試験の原著論文が、表示を支持するもの、支持しないものにこだわらず全て含まれている。
4. ヒトにおける科学的根拠：食品と関連のある健康効果が測定されたヒト試験の原著論文に焦点をあてている。
5. 高レベルの確実性：疾病リスク低減表示は、高レベルの確実性によりサポートされている。したがって、質の高いヒト試験の大部分において統計学的に有意な効果によって裏付けられる必要がある。（ $p \leq 0.05$ の統計的有意差が考慮される。）
6. 因果関係の実証：因果関係の実証では、食品の好ましい効果（効果の方向）、食品と健康効果の関連性の強さ（効果の統計的有意性）及び食品の量と効果の関連（用量依存性）を裏付けるヒトに関する原著論文の質と量を考慮する。
7. 表示される効果の生物学的関連性：表示される食品の効果が摂取対象者の健康に資することについて、生物学的又は生理学的に関連性が認められること。表示される効果について生物学的関連性を確認するための代理マーカーは、方法論的にも生物学的にも妥当なものでなければならない。さらにその代理マーカーは食品と健康効果を結び付ける機序の一部である必要がある。
8. 効果用量の摂取可能性：健康効果を得るための食品の摂取量は、摂取対象者の健康でバランスのとれた食事に組み込むことができる量である必要がある。
9. 疾病リスク低減表示の文言：疾病リスク低減表示の文言は、提出文書で実証された健康効果を伝えるもので、実証された健康効果に限定される。例えば、提出文書が感染性下痢のリスク低下をサポートしている場合、製品に「健康な免疫機能をサポートする」とは表示できず、「感染性下痢のリスクを減らす」と表示することとなる。
10. 一つの申請書類においては一つの食品と健康の関連を実証：一つの申請書類では、一つの食品と健康の関連について検討される。申請者は科学的根拠が全ての配合や食品マトリックスに有効であれば、複数の配合や食品マトリックスを提案することは可能であるが、単一の健康効果のみを対象とする必要がある。しかし、一つの健康効果に対して複数のバイオマーカーを使用することはできる。心疾患に対して総コレステロールと LDL-コレステロールを用いる例がある。

審査過程を図 7 に示した。

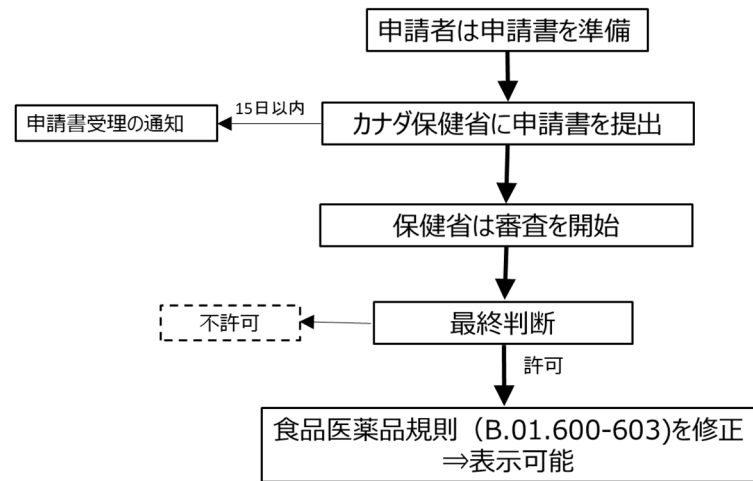


図 7 カナダの疾病リスク低減表示の審査過程

(6) 表示を行うための要求事項

疾病リスク低減表示を行うには、以下の事項が要求されている。

1. 疾病リスク低減表示を行う場合、その表示は真実であり誤解を招かない必要がある（食品医薬品法セッション 5（1））。そのため食品又は食品に含まれる成分の効果について、疾病リスク低減表示には科学的根拠が必要である。
 2. 食品医薬品法のスケジュール A（A1）に記載されている疾病や健康状態（がん、糖尿病など）の予防、治療については、食品へのラベル表示や広告は禁止されている（食品医薬品法セッション 3）。しかし、食品医薬品規則 B.01.601 には、疾病リスク低減表示を行う食品については、医薬品に関する規制等の適用を除外する条項が盛り込まれている。同規則 B.01.603 には適用除外が認められた 6 項目の食品と疾病の関係について、表示内容、表示対象となる食品の条件等が示されている。
 3. 上記の 6 項目以外のスケジュール A（A1）リストに記載されている疾病に関する疾病リスク低減表示については、「食品の健康強調表示の提出準備のためのガイダンス文書」に従って、カナダ保健省に申請し、審査を経て、食品医薬品規則の修正が必要となる。
 4. スケジュール A（A1）リストに記載されていない疾病・疾患等に関する疾病リスク低減表示については、同レベルの科学的根拠が要求されるが、カナダ保健省の市販前評価は任意となる。
 5. スケジュール A（A1）リストに記載されていない疾病・疾患等に関する疾病リスク低減表示について、カナダ保健省による市販前評価がなされていない場合、メーカー等はカナダ食品検査庁の要求に応じてヘルスクレームの裏付けとなる科学的根拠の開示が必要となる。
- 特定の疾病リスク低減表示や製品表示において、同規則 B.24.003(3)に記載の食品を除き、食品ラベル、パッケージや広告は、その食品が減量に使用可能との印象を与えないような表示表現を要件としている。

[参考文献・ウェブサイト]

- 19) カナダ保健省 <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-labelling/health-claims.html>

(7) ガイドンスの概要

関連する各ガイドンスの概要を以下に示した。

①「食品の健康強調表示の提出準備のためのガイドンス文書」

内容	健康強調表示の提出準備及び提出のためのガイドンス文書であり、科学的根拠の具体的な評価手法、資料作成、関連する規制、提出先、提出後の対応等について記載されている。
目次	1. 背景情報：目的、関連規制、提出先、提出後のレビュープロセス、健康強調表示の再評価 2. 提出要件 3. 食品の特性 4. 健康への効果の特性 5. 健康強調表示の妥当性評価 (1) 文献検索方法の説明 (2) 文献検索方法の遵守 (3) 検索した文献の包含基準と除外基準 (4) 文献の分類 (5) 包含された研究と除外された研究のリスト作成 (6) 研究の集計 (7) 研究の質の評価 (8) 健康効果ごとの研究結果集計 (9) 因果関係の評価 (10) 一貫性の評価 (11) 関連の強さの評価 (12) 食品への暴露と健康への影響の関係性の考察 (13) ターゲット集団へのデータの一般化の考察 (14) 食品への暴露の効果の生理学的な意義の考察 (15) 効果を得られる摂取量について、実際に摂取可能かの考察 (16) 結論 6. 提出用チェックリスト

②「既存の系統的レビューを用いた食品の健康強調表示の申請準備のためのガイダンス文書」

内容	既存のシステマティックレビューが健康強調表示の基礎的な根拠として使用可能かの判断基準を示すとともに、提出文書を作成するための記載がある
目次	1. 背景情報：目的、健康強調表示と科学的実証の種類、提出先、提出後のレビュープロセス、健康強調表示の再評価 2. カナダ保健省の健康強調表示の提出要件 3. 既存のシステマティックレビューを使用する提出の要件 (1) 健康強調表示を支持する科学的根拠の情報源 (2) 要請されるアジェンダ a. 科学的根拠の更新 b. ターゲット集団へのデータの一般化 c. 食品への暴露の効果の生理学的な意義 d. 効果が得られる摂取量について、実際に摂取可能か 4. 提出用チェックリスト

③「食品の健康強調表示の提出準備のための質疑応答集」

内容	食品の健康強調表示の提出準備に関連する各項目の質疑応答集
目次	1. カナダの食品の健康強調表示の提出準備に関する一般的情報 2. 食品の特性に関する情報 3. 健康効果の特性に関する情報 4. 科学的根拠の検索、統合、検証に関する情報

2.2.2 科学的根拠

(1) 背景

6 項目の疾病リスク低減表示が認められている。そのうちの 5 項目は、米国の栄養表示教育法に基づき 1993 年に許可された NLEA ヘルスクレームを、カナダ保健省がその後の科学的根拠を含め再評価し、疾病リスク低減表示として許可したものである。残りの 1 項目は、申請者が欧州食品安全局（EFSA）への提出用に準備していた科学的情報をカナダ保健省が評価したものである。

許可された疾病リスク低減表示は以下の 6 項目である。

《 カナダの疾病リスク低減表示で許可された 6 項目 》

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. ナトリウムと高血圧症2. カルシウムと骨粗鬆症3. 食事脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸と冠動脈性心疾患4. 果物、野菜とがん5. 野菜、果物と心疾患6. 無糖チューインガムとう歯 |
|---|

許可された 6 項目に関するカナダ保健省の科学的評価は以下の文書に示されている。

① 米国の NLEA ヘルスクレームに基づく 5 項目（評価書の標題）

1. ナトリウムと高血圧症に関する米国のヘルスクレームについてのカナダ保健省の科学的要約
(Health Canada Scientific Summary on the U. S. Health Claim for Sodium and Hypertension)
2. カルシウムと骨粗鬆症に関する米国のヘルスクレームについてのカナダ保健省の科学的要約
(Health Canada Scientific Summary on the U. S. Health Claim Regarding Calcium and Osteoporosis)
3. 食事脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸と冠動脈性心疾患食事脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸と冠動脈心疾患に関する米国のヘルスクレームについてのカナダ保健省の科学的要約
(Health Canada Scientific Summary on the U. S. Health Claim Regarding Dietary Fat, Saturated Fat, Cholesterol, Trans Fatty Acids and Coronary Heart Disease)
4. 果物、野菜とがんに関する米国のヘルスクレームについてのカナダ保健省の科学的要約
(Health Canada Scientific Summary of the U. S. Health Claim Regarding Fruits, Vegetables and Cancer)
5. 野菜、果物と心疾患に関するヘルスクレームのカナダ保健省による評価の要約
(Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Vegetables and Fruit and Heart Disease)

② EU の EFSA 申請準備資料に基づく 1 項目

6. 無糖チューインガムと虫歯のリスク低減に関するヘルスクレームのカナダ保健省の評価の概要
(Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Sugar-Free Chewing Gum and Dental Caries Risk Reduction)

(2) 評価のプロセス

申請に基づく評価ではなく、全てカナダ保健省が自ら行った評価である。

(3) 評価文書の構造

①参考文献がリスト化されている2項目

評価文書は、以下の構成で作成されている。

1. 背景 (Background)
2. 強調表示を支持する科学的根拠 (Scientific Evidence Supporting the Claim)
3. カナダ保健省の結論 (Health Canada's Conclusion)
4. 健康強調表示 (Health Claim) : 表示できる文言が明示されている
5. 強調表示を表示できる条件 (Conditions for Foods to Carry the Claim)
6. 参考文献

②参考文献がリスト化されていない4項目

エグゼクティブサマリーの見出しの下には、1 ページ程度で科学的評価の概要が説明されている。

(4) 各疾病リスク低減表示の科学的評価の概要

6 項目の評価文書は、エグゼクティブサマリーとして第 2 章「疾病リスク低減表示の評価書等の概要」に示した。また、6 項目の疾病リスク低減表示のうち、参考文献がリスト化されていた 2 項目（「野菜、果物と心疾患」及び「無糖チューインガムとう歯」）については書誌事項と概要を、第 3 章「評価書等に引用された科学的根拠」にエビデンステーブルとして示した。また研究デザイン別に集計した結果を表 2 に示した。

ただし、これらの参考文献が評価において重視されたか否かについてはサマリー文書から特定できなかった。

表 2 カナダの科学的根拠の研究デザイン別集計

食品と疾病名	サマリーに引用された論文数				
	システム ティック レビュー	メタアナ リシス	介入 研究	観察 研究	その他
ナトリウムと高血圧症					
カルシウムと骨粗鬆症					
食事脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸と 冠状動脈性心疾患					
果物、野菜とがん					
野菜、果物と心疾患	1	2	8	13	0
無糖チューインガムとう歯	0	0	15	0	0

3. EU

3.1 調査方法

3.1.1 制度

ウェブサイトを中心に調査を行い、EU の公的機関のウェブサイト²⁰⁾などから、関連する法令²¹⁾、ガイダンス、ガイドライン²²⁾、健康強調表示の解説文書の検索、収集を行った。

なお、国内の関連団体の調査資料として以下を参考とした。

- ・「REGULATION (EC) No 1924/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 December 2006 on Nutrition and Health Claims Made on Foods
食品における栄養強調表示及び健康強調表示に関する 2006 年 12 月 20 日付
欧州議会及び閣僚理事会規則（EC）第 1924/2006 号（翻訳）」
（2008 年 6 月 30 日 財団法人 日本健康・栄養食品協会）
- ・「PASSCLAIM Process for the assessment of scientific support for claims on foods
Consensus on Criteria & PASSCLAIM Diet-related cardiovascular disease
パスクレーム 食品の強調表示に対する科学的根拠の評価手順 評価基準に関するコンセンサス
及びパスクレーム 食事が関与して起きる心血管疾患（翻訳）」
（2007 年 6 月 1 日 財団法人 日本健康・栄養食品協会）
- ・食品の機能性評価モデル事業「海外制度調査報告書」
（2012 年 3 月 16 日 公益財団法人 日本健康・栄養食品協会）

[参考文献・ウェブサイト]

20) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32006R1924>

21) <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:404:0009:0025:EN:PDF>

22) https://www.researchgate.net/publication/289603688_PASSCLAIM_Process_for_the_Assessment_of_Scientific_Support_for_Claims_on_Foods_Consensus_on_criteria

3.1.2 科学的根拠

EU のウェブサイトの「食品への栄養と健康強調表示の EU 登録（EU Register of nutrition and health claims made on foods）」²³⁾から、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority: EFSA）による意見書を入手した。意見書に記載されている科学的根拠の評価を中心に解析し、評価において重視された引用文献等を可能な限り特定した。

[参考文献・ウェブサイト]

23) 食品への栄養と健康強調表示の EU 登録 https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home

3.2 調査結果

3.2.1 制度

（1）制度制定の経緯

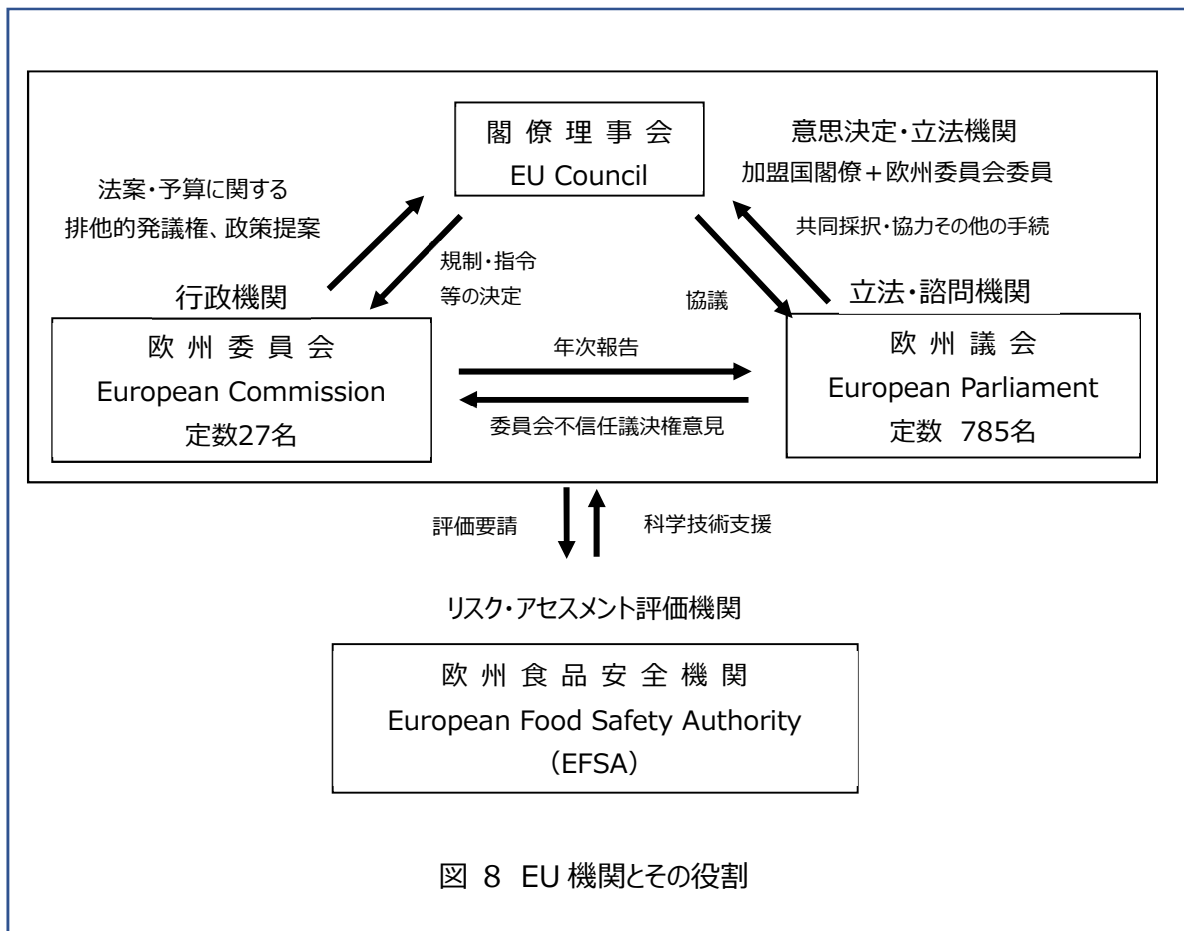
EU では、1989 年からフードサプリメントの汎用的枠組に関する法規規定の検討が始まった。2002 年 6 月には EU 理事会指令（2002/46/EC）「フードサプリメント指令」が最終的に採択され、フードサプリメントの定義、表示基準などが示された。

その後、2006 年 12 月には、栄養強調表示、疾病リスク低減表示、子供の成長と健康に関する強調表示などを含む健康強調表示の制度化として「食品における栄養強調表示及び健康強調表示に関する 2006 年 12 月 20 日付欧州議会及び閣僚理事会規則（EC）第 1924/2006 号：栄養及び健康強調表示法（1924/2006/EC）（Regulation (EC) No 1924/2006 of The European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on Nutrition and Health Claims Made on Foods（1924/2006/EC））」が制定され、2007 年 7 月、施行された。

この動きと連動し、1996 年から 98 年にかけて、評価法とその評価系でのマーカー、健康表示のコンセプトの提案に関するプロジェクト（Functional Food Science in Europe : FU FOSE）が実施された。その後欧州委員会（European Commission）支援の下で、2001 年から 2004 年の 4 年間、協調行動プロジェクト「食品の強調表示に対する科学的根拠の評価プロセス（Process for the Assessment of Scientific Support for CLAIM on foods : PASSCLAIM）」が行われ、科学的根拠と実際の法規を踏まえた申請ガイダンスとしての報告書が出された。パスクレームプロジェクトの主な目的は、健康強調表示の科学的実証のための一般的に適用可能な一連の基準を定義することであった。

(2) 制度を所管する組織

EU では、EU 理事会（EU Council）と欧州議会（European Parliament）が共同して EU の立法を行っている。また欧州委員会（European Commission）は、EU の行政執行機関として政策を実施し、法案提出権を持つ機関として立法に関与している。一方、欧州食品安全機関（European Food Safety Authority : EFSA）は、上記機関とは独立した機関として食品や飼料に関連するリスク評価や科学的根拠評価を行い、欧州委員会等の EU 機関に対して科学的助言を行う機関である。なお、疾病リスク低減表示は、申請者が EU 加盟各国の規制当局に提出し、EU における審査を経て承認（非承認）となる。制度運用の枠組み及びプロセスを図 8 に示した。

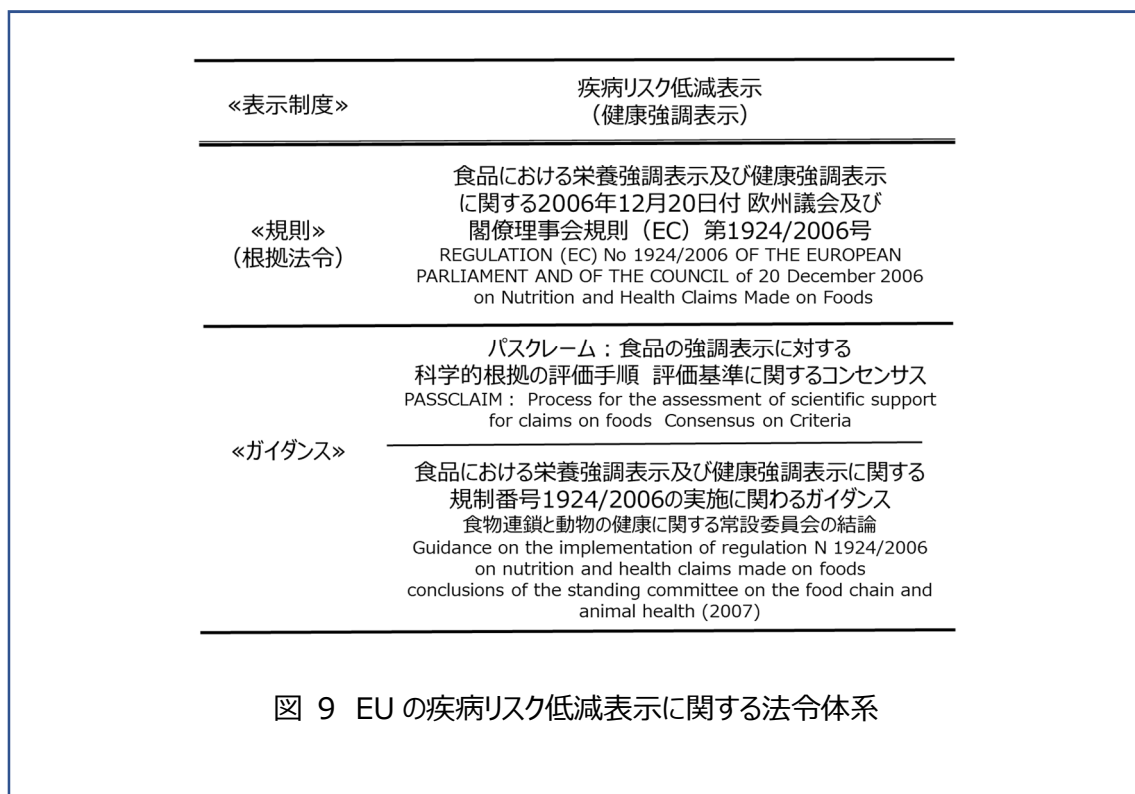


(3) 根拠法令等

疾病リスク低減表示制度の根拠法令及び関連するガイダンスを以下に示した。

根拠法令	・「食品における栄養強調表示及び健康強調表示に関する 2006 年 12 月 20 日付 欧州議会及び閣僚理事会規則（EC）第 1924/2006 号：栄養及び健康強調表示法（1924/2006/EC）（Regulation (EC) No 1924/2006 of The European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on Nutrition and Health Claims Made on Foods）」 上記法令は、2006 年 12 月 20 日制定、2007 年 7 月 1 日に施行された。
ガイダンス	・「パスクレーム：食品の強調表示に対する科学的根拠の評価手順 評価基準に関するコンセンサス（PASSCLAIM：Process for the assessment of scientific support for claims on foods Consensus on Criteria）」 ・「食品における栄養強調表示及び健康強調表示に関する規制番号 1924/2006 の実施に関わるガイダンス 食物連鎖と動物の健康に関する常設委員会の結論（Guidance on the implementation of regulation N 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods conclusions of the standing committee on the food chain and animal health (2007)）」

法令体系とガイダンス文書を図 9 に示した。



(4) 定義及び範囲

「疾病リスク低減表示」の定義及び適用される範囲を以下に示した。

定義	「疾病リスク低減表示」とは「食品カテゴリー、食品又はその一構成成分の摂取が、ヒトの疾病の進展におけるリスク要因を有意に低減することを記載、示唆又は暗示するあらゆる健康強調表示を意味する」とされており、健康強調表示の 1 類型の位置付けとなっている。
範囲	・商業的コミュニケーション（消費者に供給される食品の表示、プレゼンテーション又は広告）においてなされる疾病リスク低減表示に適用される。（1924/2006/EC 第 1 条） ・保健当局や関連団体による食事ガイドラインや助言などの非商業的コミュニケーション、新聞雑誌及び科学刊行物に掲載される非商業的コミュニケーションや情報における文言には適用されない。（1924/2006/EC 説明条項（4））。 ・「対象となる食品」は、食品、食品カテゴリーとの記述があるが、明確な定義は示されていない。なお、消費者やデリバリー店に販売される未包装食品（果物、野菜、パンのような生鮮食品を含む。）、販売時に購入者の要請により包装される食品等は一部表示内容の記載が免除された上で対象となっている（1924/2006/EC 第 1 条）。なお、容積%1.2%以上のアルコールを含む飲料は強調表示を禁止されている（1924/2006/EC 第 4 条）。

(5) 表示を認める承認手順・評価手法

健康強調表示に当たっては、食品における栄養強調表示及び健康強調表示に関する 2006 年 2006 年 12 月 20 日付欧州議会及び閣僚理事会規則（1924/2006/EC）に基づき申請書には以下の内容を含め、個別に申請し承認を得る必要がある。

(1924/2006/EC 第 15 条) 1. 申請者の氏名及び住所 2. 健康強調表示されることになる栄養素、その他の物質、食品、食品のカテゴリー及びその具体的な特徴 3. 当該健康強調表示に関して独立した専門家の審査を経た入手可能な一連の研究の資料及び本規則に定める基準を充足することを説明するために利用可能な他の資料 4. 必要に応じて、検証可能で正当な理由に基づき所有権があるとみなされる情報に関する指示 5. 当該健康強調表示に関連するその他の科学的研究の資料 6. 場合によっては特定の使用条件を含む、承認が求められている健康強調表示の文言についての提案 7. 申請書の要約

承認のための科学的評価の審議は、EFSA（欧州食品安全機関：European Food Safety Authority）が行う（第 15,16,17,23 条）。

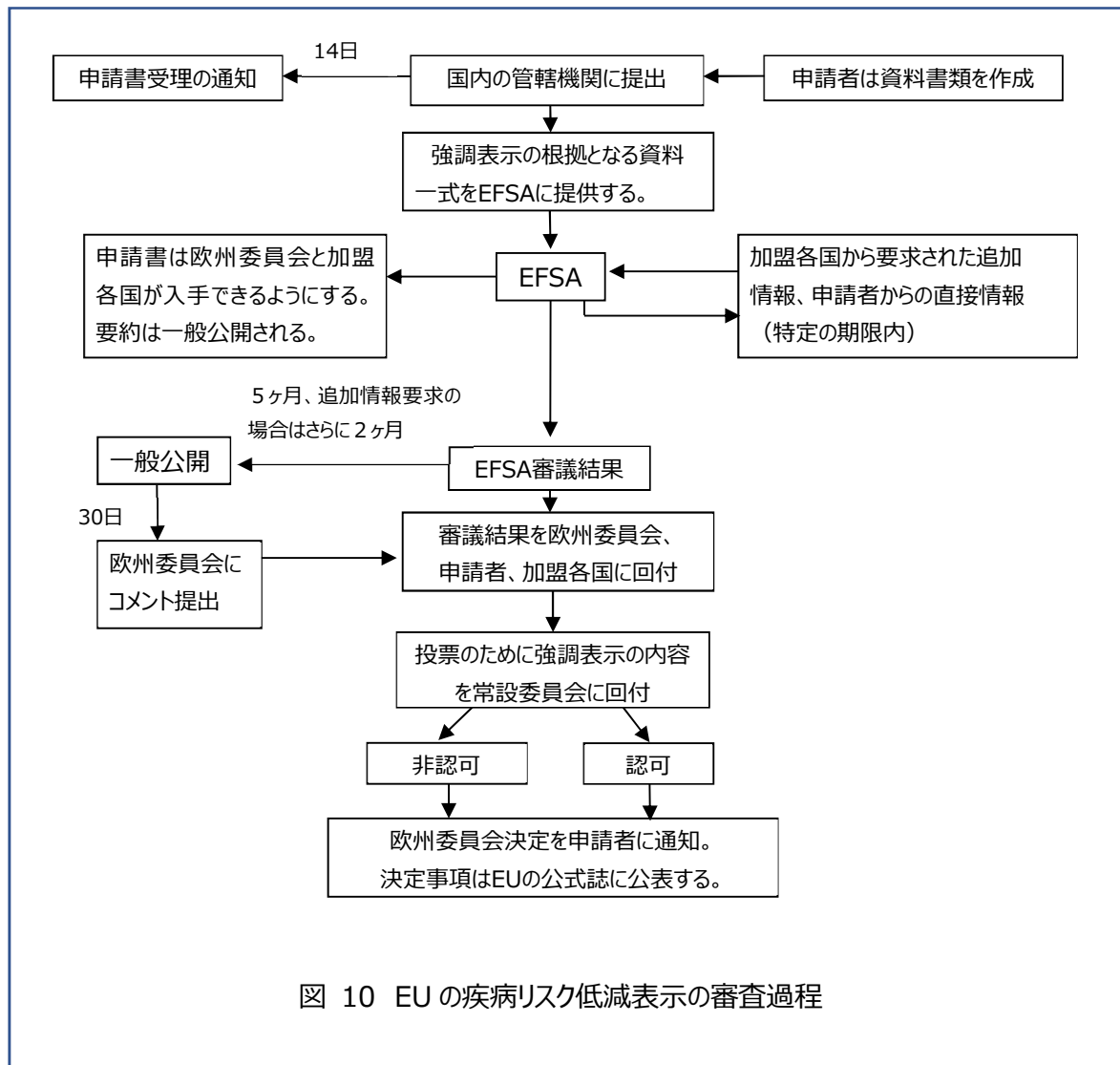
なお、承認されたリストに掲載された健康強調表示の申請者／使用者は当該関係リストの修正を申請することができ、その手続は第 15 条から第 17 条に定める承認手続に準ずる（第 19 条）。

申請者に所有権のある科学的データとその他の情報は、下記の場合、承認の日付から 5 年間の先行権があり、先行申請者が合意しない限り、承認の日付から 5 年間は後続申請者の利益のため、当該データ及び情報を使用することはできない（第 21 条）。

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 先行申請者が申請した時点において当該科学的データ及びその他の情報が所有権のあるものと指定されている場合2. 先行申請者が申請した時点において所有権のあるデータに言及する排他的権利を有していた場合3. 先行申請者による所有権のあるデータの提出なしには健康強調表示が承認され得なかった場合 |
|---|

また、第 14 条に従ってリストに含まれた疾病リスク低減表示は、それらが第 21 条に基づく使用制限（5 年間の先行権）がない場合、いかなる食品事業者も適用条件に従って使用することができる（第 17 条）。

疾病リスク低減表示に関する健康強調表示の申請・承認手順を図 10 に示した。



(6) 表示を行うための要求事項

疾病リスク低減表示を行うには、以下の事項を満たす必要がある。

1. 一般的条件（第 5 条）

強調表示の使用は、下記条件を満たす場合に限り許可される。

- (1) 食品若しくは食品カテゴリー中の栄養素又はその他の物質の含有、不含有若しくは含有量の低減に関する強調表示については、その有益な栄養学的又は生理学的效果が「一般的に認められた科学的根拠」に基づき確立していることが示されていること。
- (2) 強調表示に関わる栄養素又はその他の物質が、「一般的に認められた科学的根拠」に基づき確立された栄養学的又は生理学的效果が生じる量として、最終製品に含まれていること。または、栄養学的又は生理学的效果が生じるよう、当該物質を含まないか含有量を低減していること。
- (3) 強調表示に関わる栄養素又はその他の物質は、人体が利用可能な形態であること。
- (4) 消費される製品により、強調表示をする栄養素やその他の物質の有効量を提供すること。

2. 強調表示についての科学的実証（第 6 条）

表示を行うためには、強調表示の内容が「一般的に認められた科学的根拠」に基づき実証される必要があり、食品事業者は、強調表示が正当であることを証明しなくてはならない。

3. 14 条の追加要件

疾病リスク低減表示については、その包装における表示又は包装に表示がない場合であっても、そのプレゼンテーション及び広告は、当該強調表示が言及している疾病が複数のリスク要因を有することと、これらのリスク要因の一つを変えることが有益な効果を有するか否かが説明をすること。

4. 特定の条件（第 10 条）

- (1) 本規則に従って承認され、（第 13 条及び）第 14 条に定めるリストに掲載されること。
- (2) 健康強調表示は、下記の情報が表示に含まれるか、表示がない場合はプレゼンテーションや広告に含まれる場合に限って許可されること。
 - a. 多様でバランスの取れた食事と健康なライフスタイルの重要性を示した記述
 - b. 強調表示された有益な効果を得るために必要とされる当該食品の量及び摂取方法
 - c. 必要に応じて、当該食品を使用することを回避すべき人に宛てた記述
 - d. 過剰に摂取した場合に健康リスクが生じる可能性がある製品についての適切な警告

(7) ガイドンスの概要

関連する各ガイドンスの概要を以下に示した。

①「パスクレーム：食品の強調表示に対する科学的根拠の評価手順 評価基準に関するコンセンサス」

内容	目次 1.の要旨部分に記載
目次	1. 要旨 パスクレームの重要課題は以下のものであった。 (1) 科学的立証を評価する既存の体系を評価する (2) 食品の健康強調表示の科学的根拠を評価する共通的な手段を作成する (3) 食事と健康の関連を研究するために利用できるマーカーの評価基準を策定する食品の健康強調表示の評価基準は以下の要約形式で提示されている (4) 立証事例を策定するに当たっては、当該食品の摂取が予想される状況で、ヒトに有益であるという直接的な証拠が必要である点を強調している (5) 理想的なエンドポイントを評価対象にし難い場合には、中間結果を表すマーカーが有用である点を認識している (6) 妥当性が証明されているマーカーのみを用いることが重要である点を力説している (7) 強調表示の基礎となる効果の大きさと性質が、統計的に、また、生物学的に有意であることを保証する必要性を特筆している 2. 背景と目的、構成 3. 強調表示の科学的立証の文脈 4. 強調表示の科学的立証の評価基準 5. 結論と考察

②「食品における栄養強調表示及び健康強調表示に関する規制番号 1924/2006 の実施に関わるガイドンス 食物連鎖と動物の健康に関する常設委員会の結論」

内容	目次
	比較クレームの遵守条件と健康強調表示における 13 条クレーム（一般的な健康強調表示）と 14 条クレーム（疾病リスク低減表示並びに子供の発育及び健康に関わる健康表示）の区別についての説明
目次	1. 他の地域の法令との相互作用 2. 比較クレーム (1) 規制に関する規定 (2) 比較クレーム使用のガイドンス 3. 強調表示の分類 (1) 栄養強調表示／健康強調表示 (2) 健康強調表示の分類 a. 機能表示と疾病リスク低減表示のボーダーラインのケース b. 子供の発育と健康に関わる強調表示と他の健康強調表示のボーダーライン c. 13 条と 14 条の分類の影響

3.2.2 科学的根拠

(1) 背景

審議において要求される科学的根拠については、「一般的に認められた科学的根拠（第 5 条）」とされている。「一般的に認められた科学的根拠」の定義は、明確ではないが、2005 年に公表されたパスクレームでは、健康強調表示の科学的根拠の立証のための評価基準として以下が示されている。

1. 健康強調表示される効果をもたらすとされる食品又は食品成分については、特徴を明確にしなければならない。
2. 健康強調表示の根拠の立証は、第一には介入試験で得られたヒトデータを基礎とするものでなければならない。その介入試験の設計においては、以下のような配慮事項を守らなければならない。
 - (1) 標的集団を代表する研究対象集団
 - (2) 適切な対照
 - (3) 食品又は食品成分の効果を証明するための十分な期間の暴露と追跡調査
 - (4) 研究対象集団の食事背景及びその他の関係ある生活様式的側面についての特徴の明確化
 - (5) 消費様式にのっとった食品又は食品成分の分量
 - (6) 食品マトリックスと食事摂取の態様が構成成分の機能的効果に及ぼす影響
 - (7) 被験者の試験対象の食品又は食品成分の摂取基準遵守の監視
 - (8) 仮説を検証する統計の検定力
3. 研究において、強調表示（疾病リスク低減表示）される便益の本来のエンドポイントが直接計測できない場合、マーカーを利用すべきである。
4. マーカーは：
 - ① 最終的効果との関連性が知られており、その標的母集団内での変化の程度が知られていて、それによって生物学的に妥当とされるものであること
 - ② 分析上の特性の観点から、方法論的に妥当なものであること
5. 研究においては、標的となる変数は統計的に有意に変化するものでなければならず、その変化が根拠を立証しようとしている強調表示に適切な標的集団にとって、生物学的に意味を持つものでなければならない。
6. 強調表示（疾病リスク低減表示）は、入手し得るデータ総体を考慮の対象とし、また、その科学的根拠の比較検討を行うことで、科学的に立証されなければならない。

EU で許可された疾病リスク低減表示は、以下に示す 14 項目である。

《 EU の疾病リスク低減表示で許可された 14 項目 》

1. カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症性骨折
2. カルシウムと骨粗鬆症性骨折
3. ビタミン D と転倒
4. 一価又は多価不飽和脂肪酸と冠動脈性心疾患
5. 葉酸と神経管閉鎖障害
6. 大麦β-グルカンと冠動脈性心疾患（1）
7. 大麦β-グルカンと冠動脈性心疾患（2）
8. 甘味料 100%キシリトールのチューインガムとう歯
9. オーツ麦β-グルカンと冠動脈性心疾患
10. 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患
11. 植物ステロール、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患
12. 植物ステロールと冠動脈性心疾患
13. 無糖チューインガムとう歯（1）
14. 無糖チューインガムとう歯（2）

（2）評価のプロセス

EU の疾病リスク低減表示の申請は個別評価型であり、申請者は各国の管轄機関に提出する。申請書は EFSA に提供され、EFSA が科学的評価を行い、評価結果を意見書として公表する。欧州委員会はこの意見書を基に審査し、承認又は非承認の結果が申請者に通知され、公表される。

(3) 評価文書の構造

1. 概要
2. キーワード
3. 要約
4. 索引
5. 背景
6. 参考文献
7. 免責事項
8. 申請者情報
 - (1) 食品・成分の特徴
 - (2) 強調表示されている効果の妥当性
 - (3) 強調表示されている効果の科学的根拠
 - (4) 提案されている文言に対するパネルのコメント
 - (5) 使用上の条件と制限
9. 申請者情報
10. 結論
11. EFSA に提出された資料
12. 参考文献
13. 用語集と略語

(4) 特記事項

申請内容を EFSA が個別に評価した意見書を用いて、欧州委員会が最終的に許可を行っているが、欧州委員会の評価に関して記載された文書は見当たらなかった。また、疾病リスク低減表示の文言は申請時の表現ではなく、「食品成分とバイオマーカーの関係の説明」に続き「バイオマーカーと疾病リスクの関係の説明」をするという 2 段階方式の表現によって疾病リスク低減を表示することに統一されて許可されている。

(5) 各疾病リスク低減表示に関する科学的評価の概要の要約

EU の疾病リスク低減表示で許可された 14 項目の科学的評価の概要は、第 2 章「疾病リスク低減表示の評価書等の概要」に示した。ここでは 14 項目の評価の概要の要約を記載する。疾病リスク低減表示に関する文言の科学的根拠の論拠として重要と考えたため、要約には、申請者から提出された科学的根拠に対する EFSA の考え方を示している。EFSA 意見書は 17 文書あるが、一部内容に重複があるため、項目としては、14 項目である。下記にまとめるに当たり 14 項目の中で別々に採択された EFSA 意見書の番号を山括弧（＜ ＞）で示した。

また、評価の判断において重視した文献は、第 3 章「評価書等に引用された科学的根拠」にエビデンステーブルとして書誌事項と概要を示した。

さらに、14 項目の疾病リスク低減表示について、評価において重視した論文を研究デザイン別に集計した結果を表 3 に示した。

1) カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症性骨折 < 1, 2 >

- ① 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づくカルシウムとビタミン D3 チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する健康強調表示の科学的意見

(Scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) < 1 >

NDA パネル (Dietetic Products, Nutrition and Allergies Panel) は提出されたデータに基づき、単独又はビタミン D との組合せによるカルシウム摂取と、閉経後女性の骨密度減少の抑制との間に、因果関係が確立されていると結論付けている。骨密度減少の抑制は、骨折のリスク低減に役立つかもしれない。以下の文言が科学的根拠を反映している。

「カルシウムは、閉経後の女性の骨密度減少を抑制させるかもしれない。低い骨密度は骨粗鬆症性骨折の発生における危険因子の一つである。」

「カルシウムとビタミン D は閉経後の女性の骨密度減少を抑制させるかもしれない。低い骨密度は骨粗鬆症性骨折の発生における危険因子の一つである。」

NDA パネルは、提供された情報は、強調表示の使用条件を設定するには不十分であると評価している。

- ③ 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づくカルシウム及びビタミン D と骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見

(Scientific Opinion in relation to the authorization procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006)
< 2 >

NDA パネルは、骨折リスク低減に寄与するかもしれない、骨密度の減少に関するリスクを低減する健康強調表示の使用条件を設定する目的で、全ての供給源から摂取するカルシウムを 1 日当たり最低 1,200mg、あるいは全ての供給源から摂取するカルシウムとビタミン D をそれぞれ 1 日当たり最低 1,200mg、800IU と評価すべきと提案している。対象集団は 50 歳以上の女性である。成人についてはカルシウムとビタミン D の許容上限摂取量が設定されている。

2) カルシウムと骨粗鬆症性骨折 < 1, 2 >

意見書は 1) カルシウムとビタミン D (骨粗鬆症性骨折) と同じである。

3) ビタミン D と転倒 < 3 >

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づくビタミン D と転倒リスクの健康強調表示に関する科学的意見

(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and risk of falling pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006)

< 3 >

NDA パネルは、転倒リスクに対する効果を示す全ての試験において、ビタミン D 摂取が毎日カルシウムと組み合わせて摂取されていることに留意している。しかし、カルシウムの生理学的機能（骨ミネラル化を除く）と、食事から摂取するカルシウム摂取量のレベルは無関係であるため、転倒リスクに対するビタミン D の効果を評価するに当たり、カルシウムが必要となる可能性は低いと NDA パネルは評価している。

提出されたデータに基づき、NDA パネルはビタミン D の摂取と転倒リスク低減との因果関係は確立されていると結論付けている。

NDA パネルは、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価する。

「ビタミン D は転倒リスクを低減するかもしれない。転倒は骨折の危険因子の一つである。」

NDA パネルは、強調表示の効果を得るには全ての供給源からビタミン D を 1 日当たり 800IU/20µg 摂取する必要があると評価している。対象集団は 60 歳以上の男女である。

4) 一価又は多価不飽和脂肪酸と冠状動脈性心疾患 < 4 >

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく「オメガ 3 不飽和脂肪酸が豊富な低脂肪・低トランスのスプレッド用脂肪」と LDL-コレステロール濃度の低下に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “low fat and low *trans* spreadable fat rich in unsaturated and omega-3 fatty acids” and reduction of LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) < 4 >

NDA パネルは、飽和脂肪酸の混合物の消費と LDL-コレステロール濃度の増加との間に因果関係が確立されており、食品又は食事の飽和脂肪酸の混合物をグラム単位でシス-一価不飽和脂肪酸及び／又はシス-多価不飽和脂肪酸に置き換えると LDL-コレステロール濃度を低下させると結論付けている。

NDA パネルは、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価している。

「飽和脂肪酸の消費は血中コレステロール濃度を増加させる。飽和脂肪酸の代わりに一価及び／又は多価不飽和脂肪酸を消費すると、血中コレステロールが低下／減少することが示されている。血中コレステロールの低下は、（冠状動脈性）心疾患のリスクを減らす可能性がある。」

5) 葉酸と神経管閉鎖障害 < 5 >

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく葉酸の補足摂取による母体内の葉酸の増加と神経管閉鎖障害のリスクの低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to increasing maternal folate status by supplemental folate intake and reduced risk of neural tube defects pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006)

< 5 >

NDA パネルは、補足的な葉酸摂取による母体内の葉酸の増加と神経管閉鎖障害のリスク低下との間に因果関係が確立されていると結論付けており、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価している。

「補足的な葉酸摂取は母体内の葉酸を増加させる。母体内の葉酸の増加は、神経管閉鎖障害のリスクの低減に貢献する。」

また、表示される効果を得るためには、受胎の少なくとも 1 か月前から 3 か月後まで毎日、400µg の葉酸を補足的に摂取する必要があると評価している。対象集団は、出産適齢期の女性である。

6) 大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患 (1) < 6 >

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく大麦 β-グルカンと血中コレステロールの低下及び冠状動脈性心疾患のリスク低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) < 6 >

NDA パネルは、大麦 β-グルカンの摂取と血中 LDL コレステロール濃度の低下との間に因果関係が確立されていると結論付けており、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価している。

「大麦β-グルカンは、血中コレステロールを下げる／減らすことが示されている。高コレステロールは、冠状動脈性心疾患発症の危険因子である。」

また、表示する効果を得るために、1 日当たり少なくとも 3 g の大麦 β-グルカンを摂取する必要があると評価している。この量は、バランスの取れた食事の一部として合理的に摂取できる。対象集団は、血中コレステロール濃度を下げたいと考えている成人である。

7) 大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患 (2) < 7 >

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく大麦 β-グルカンと血中コレステロールの低下及び冠状動脈性心疾患のリスク低減に関する健康強調表示の実証に対する科学的意見
(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) < 7 >

NDA パネルは、大麦 β-グルカンの摂取と血中 LDL-コレステロール濃度の低下との間に因果関係が確立されていると結論付けており、以下の文言が科学的根拠を反映している。

「大麦β-グルカンは、血中コレステロールを下げる／減らすことが示されている。高コレステロールは、冠状動脈性心疾患発症の危険因子である。」

また、表示する効果を得るために、1 日当たり少なくとも 3g の大麦 β-グルカンを摂取する必要があると評価している。この量は、バランスの取れた食事の一部として合理的に摂取できる。対象集団は、血中コレステロール濃度を下げたいと考えている成人である。

8) 甘味料 100%キシリトールのチューインガムとう歯 < 8 >

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づくキシリトールチューインガム/トローチとう歯のリスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証
(Scientific substantiation of a health claim related to xylitol chewing gum/pastilles and reduction the risk of tooth decay pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) < 8 >

以下の文言が科学的根拠を反映している。

「キシリトールチューインガムは子供のう歯のリスクを低減する。」

表示する効果を得るために、食後少なくとも 1 日 3 回、100%キシリトールで甘味付けしたチューインガム 2～3g を摂取する必要があると評価している。この量は、バランスの取れた食事の一部として容易に摂取できる。キシリトールの過剰摂取は浸透圧性下痢のリスクがある。チューインガムは窒息のリスクが高いため、3 歳未満の子供は摂取を避ける必要がある。

9) オーツ麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患 <9>

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づくオーツ麦β-グルカンと血中コレステロールの低下及び冠状動脈性心疾患のリスク低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見（Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta-glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） <9>

NDA パネルは、オーツ麦 β-グルカンの消費と血中 LDL-コレステロール濃度の低下との間に因果関係が確立されたと結論付けており、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価している。

「オーツ麦β-グルカンは、血中コレステロールを下げる／減らすことが示されています。血中コレステロールの低下は、（冠状動脈性）心疾患のリスクを減らす可能性があります。」

NDA パネルは、この強調表示をするために、食物から 1 日当たり 3g 以上のオーツ麦 β-グルカンを摂取する必要があると評価している。この量は、バランスの取れた食事の一部として合理的に摂取できる。対象集団は、血中コレステロール濃度を下げたいと考えている成人である。

10) 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患 <10,11,12,13>

① 欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づく植物スタノールエステルと血中コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証

（Scientific substantiation of a health claim related to plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） <10>

NDA パネルは、血中コレステロールを下げる必要がある人のみが植物スタノール含有製品を摂取すべきであり、コレステロール低下薬を服用している患者は医学的管理下でのみ、その製品を摂取すべきであると評価しており、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価している。

「植物スタノールエステルは、血中コレステロールを低下／減少させることが示されている。血中コレステロールの低下は冠状動脈性心疾患のリスクを低減させるかもしれない。」

- ② 欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づく植物スタノールエステル及び植物ステロールと血中 LDL-コレステロール低下／減少 に関する健康強調表示の承認手続に関連する、欧州委員会（EC）からの要請及びフランスからの同様の要請に関する栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネルの科学的意見

(Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorization procedure for health claims on plant stanols and plant sterols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <11>

NDA パネルは、1.5～1.9 g /日及び 2.0～2.4 g /日の植物ステロール／植物スタノール摂取によりそれぞれ平均 8.5%～8.9%の血中 LDL-コレステロールの低下が認められていたことを指摘し、1 日当たり 1.5～2.4g の摂取において、平均 7～10.5%の減少が期待できると結論付け、これは冠動脈性心疾患のリスク低減の観点から生物学上意義があると評価している。

NDA パネルは、血中 LDL-コレステロール低下効果は通常最初の 2～3 週間で得られ、植物ステロール／スタノールの継続的な摂取により持続可能であると結論付けている。この効果は 85 週目まで確認されている。

NDA パネルは、マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及びミルク・ヨーグルト・チーズ等の乳製品に添加された植物ステロール／スタノールが血中 LDL-コレステロールを低下させることを一貫して示しているものの、その他の食品に含有される植物ステロール／スタノールの有効性については十分に確立されていないと結論付けている。

- ③ 欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づく植物スタノール（植物スタノールエステルとして）3g/日と血中 LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心臓病リスクの低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <12>

NDA パネルは、委員会規則（EC）No 376/2010 で認められた食品（マーガリンタイプのスプレッド、乳製品、マヨネーズ、サラダドレッシング）における植物スタノール 3 g /日（2.7～3.3 g /日の範囲）中の植物スタノールエステルの摂取が LDL-コレステロールレベルを 11.4%低下させ（95% CI: 9.8、13.0）、植物スタノールエステルによる LDL-コレステロールレベルの低下の最大効果を得るのに必要な最小期間は 2～3 週間であり、また、マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング、牛乳・低脂肪製品も含むヨーグルト・チーズといった乳製品等に含有している植物スタノールエステルが一貫して血中コレステロールレベルの低下を示しているものの、その他の食品に含有される植物スタノールのコレステロール低下効果の大きさは十分に確立されていないと結論付けている。また、NDA パネルは、申請者が所有権（proprietary）を主張した非公表メタアナリシスを考慮することなく、これらの結論に達することができたと考えられる。

- ④ 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 19 条に基づく植物ステロール/スタノール 3g/日と血中 LDL-コレステロール低下と (冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006) <13>

NDA パネルは、植物ステロール及び植物スタノールを、欧州規則 (EC) No 376/2010 で認可されている食品 (マーガリンタイプのスプレッド、乳製品、マヨネーズ、サラダドレッシング) に (1.5～3.0g/日) 含有される植物ステロールと植物スタノールを摂取する場合、植物ステロールと植物スタノールは同様の血中 LDL-コレステロール低下効果を持つと評価している。

NDA パネルは、植物ステロール及び植物スタノールを 3g/日 (2.6～3.4g/日)、欧州規則 (EC) No 376/2010 で認可されている食品 (マーガリンタイプのスプレッド、乳製品、マヨネーズ、サラダドレッシング) で摂取すると、LDL-コレステロールが 11.3% (95%CI: 10.0、12.5) 低下すると評価している。

植物ステロールと植物スタノールの LDL-コレステロール低下効果が最大に達するのに必要な最小期間は、2～3 週間である。

NDA パネルは、申請者が所有権を主張した非公表メタナリシスを考慮することなく、これらの結論に達することができたと考えられる。

11) 植物ステロール、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患 <11,13,14>

- ① 10) の②と同じである。<11>

- ② 10) の④と同じである。<13>

- ③ 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく植物ステロール/スタノールを強化した低脂肪発酵乳製品 (Danacol®) と血中コレステロール低下/減少 及び (冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証

(Scientific substantiation of a health claim related to a low fat fermented milk product (Danacol®) enriched with plant sterols/stanols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <14>

NDA パネルは、食事からのフィトステロールの摂取と LDL-コレステロール低下の因果関係は確立されていると結論付けており、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価している。

「フィトステロールは血中コレステロールを低下/減少することが示されている。高血中コレステロールは、冠状動脈性心疾患発症の危険因子の一つである。」

NDA パネルは、フィトステロールは血中コレステロールを下げる必要がある人のみが摂取すべきであり、コレステロール低下薬を服用している患者は、医学的管理下でのみ、その製品を摂取すべきであると評価している。

12) 植物ステロールと冠動脈性心疾患 <11,13,15>

① 10) の②と同じ。 <11>

② 10) の④と同じ。 <13>

③ 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく植物ステロールと血中コレステロール低下／減少と (冠動脈性) 心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証 (Scientific substantiation of a health claim related to plant sterols and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <15>

NDA パネルは、フィトステロールを添加した食品は、血中コレステロールを下げる必要がある人のみが摂取すべきで、コレステロール低下薬を服用している患者は医学的管理下でのみ、その製品を摂取すべきと評価している。

NDA パネルは、申請された文献を審査し、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価している。

「植物ステロールは、血中コレステロールを低下／減少することが示されている。血中コレステロールの低下は、冠動脈性心疾患のリスクを減少させるかもしれない。」

13) 無糖チューインガムとう歯 (1) <16>

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく無糖チューインガムとう歯のリスクを減らすプラークの酸の中和に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to sugar-free chewing gum and neutralisation of plaque acids which reduces the risk of dental caries pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <16>

NDA パネルは、表示される効果を得るために、無糖チューインガム 2～3g を、食後少なくとも 1 日 3 回、20 分間噛む必要があると評価している。この量は、バランスの取れた食事で容易に摂取することができる。

ポリオールの過剰摂取には浸透圧性下痢のリスクがある。チューインガムによる窒息の危険性が高いため、3 歳未満の子供は摂取を避ける必要がある。

14) 無糖チューインガムとう歯 (2) <17>

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく無糖チューインガムとう歯のリスクを減らす
歯質脱灰の低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to sugar-free
chewing gum and reduction of tooth demineralisation which reduces the risk of
dental caries pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) (欧州規
則 (EC) No 1924/2006) <17>

NDA パネルは、無糖チューインガムの摂取と、歯質の脱灰の減少及びう歯の発生の減少との間に
因果関係が成立すると結論付けた。歯質脱灰は、う歯のリスクを高める可能性がある。

NDA パネルは、健康強調表示の効果を得るために、無糖チューインガム 2～3 g を、食後少なくとも
1 日 3 回、20 分間噛む必要があると評価している。この量は、バランスの取れた食事で容易に摂
取することができる。

ポリオールの過剰摂取では浸透圧性下痢のリスクがある。チューインガムによる窒息の危険性が高い
ため、3 歳未満の子供は摂取を避ける必要がある。

表 3 EU の科学的根拠の研究デザイン別集計

表示 項目 No.	意見書 No.	疾病リスク低減表示 (食品と疾病名)	評価の判断において重視した論文数				
			システ マ ティック レビュー	メタ ナリシ ス	介入 研究	観察 研究	その 他
1)	1, 2	カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症性骨折	0	8	0	0	0
2)	1, 2	カルシウムと骨粗鬆症性骨折	2	3	2	0	1
3)	3	ビタミン D と転倒	0	0	5	0	0
4)	4	一価又は多価不飽和脂肪酸と冠 状動脈性心疾患	0	2	0	0	6
5)	5	葉酸と神経管閉鎖障害	1	0	0	0	4
6)	6	大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患 (1)	0	1	1	0	2
7)	7	大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患 (2)	0	1	1	0	2
8)	8	甘味料 100%キシリトールのチューイン ガムとう歯	0	0	7	2	0
9)	9	オーツ麦β-グルカンと冠状動脈性心疾 患	0	3	1	0	1
10), 11), 12)*	10	植物スタノールエステルと冠状動脈性 心疾患	0	1	0	0	0
	11	植物スタノールエステルと冠状動脈性 心疾患	0	5	10	0	2
	12	植物スタノールエステル (3g/日) と冠 状動脈性心疾患	0	3	7	0	1
	13	植物ステロール/スタノール (3g/日) と冠状動脈性心疾患	0	2	18	0	1
	14	Danacol®と冠状動脈性心疾患	0	5	1	0	1
	15	植物ステロールと冠状動脈性心疾患	0	2	0	0	0
13)	16	無糖チューインガムとう歯 (1)	1	1	0	0	0
14)	17	無糖チューインガムとう歯 (2)	1	1	0	0	0

*10) <10,11,12,13>、11) <11,13,14>、12) <11,13,15> (<意見書No.>)

4. 豪州・ニュージーランド

4.1 調査方法

4.1.1 制度

ウェブサイトを中心に調査を行い、豪州・ニュージーランド食品基準機関（Food Standards Australia New Zealand : FSANZ ²⁴⁾）などの政府機関、関連団体のウェブサイトから、関連する法令 ²⁵⁾、規約 ²⁶⁾、ガイダンス、ガイドライン、健康強調表示の解説文書の検索、収集を行った。なお、国内の関連団体の以下の調査資料を参考とした。

- ・ 平成 17 年度 食品規制実態調査「豪州における食の安全性確保の取組」
2005 年 12 月 日本貿易振興機構（ジェトロ）産業技術・農水産部
- ・ 内閣府食品安全委員会事務局 平成 17 年度食品安全確保総合調査報告書
「豪州及びニュージーランドにおける食品の安全確保の体制に関する調査報告書」
平成 18 年 3 月 三菱 UFJ リサーチ&コンサルティング
- ・ 食品の機能性評価モデル事業「海外制度調査報告書」
平成 24 年 3 月 16 日 公益財団法人 日本健康・栄養食品協会

[参考文献・ウェブサイト]

24)<https://www.foodstandards.gov.au/Pages/default.aspx>

25)<https://www.legislation.gov.au/Details/C2016C01118>

26)<https://www.foodstandards.gov.au/code/Pages/default.aspx>

4.1.2 科学的根拠

豪州及びニュージーランドでは、健康表示の中に「高度健康強調表示」があり、重大な疾患又は深刻な疾病のバイオマーカーに関わる健康強調表示として、食品と疾病リスクとの関連について表示が可能となっている。

FSANZ が「高度健康強調表示」に関する審査を行い、食品基準規約（Food Standard Code）の別表 4-4；表示要件（Food Standard Code S4-4）に表示の要件を定める。「高度健康強調表示」を行うには、この要件を遵守すれば、個別申請の必要はなく、自由に表示ができる規格基準型の制度となっている。「高度健康強調表示」の表示要件は、13 の食品と健康の関係について定められている。これらは、2004 年から 2005 年に実施された科学的評価グループによるレビュー及び科学的評価に基づいている。

食品基準規約の中には、7 項目の「食品と疾病リスク」に関する科学的評価書が掲載されているが、そのうち 2 項目（全粒と冠動脈心疾患、オメガ-3 脂肪酸と心血管疾患）では、科学的評価が確立されていないため、今回の調査では、科学的評価が確立されている 5 項目を評価の対象とした。

4.2 調査結果

4.2.1 制度

(1) 制度制定の経緯

豪州では、1980年代から国内共通の食品基準を採用する動きが高まり、1991年には「全豪食品局法（National Food Authority Act 1991）」に基づき、豪州食品局が設立され、食品基準に係る業務を一元的に行うこととなった。

1995年にはニュージーランドとの協定に基づき、全豪食品局法が、「豪州・ニュージーランド食品局法（Australia New Zealand Food Authority Act）」に改正され、本法に基づき、1996年に豪州・ニュージーランド食品局（Australia New Zealand Food Authority : ANZFA）が設立され、両国共通の食品基準が制定されることとなった。

1998年には「食品規制の見直し報告書（Report of the Food Regulation Review）」が公表され、その後の論議等を経て、全ての食品基準（一般、農業、水産）を一つにまとめ、新しい組織において科学的根拠に基づく基準の制定を目指すこととなった。2002年7月にANZFAの組織改編が行われ、Food Standards Australia New Zealand（FSANZ）となり、豪州・ニュージーランド食品基準規約（食品基準規約：Australia New Zealand Food Standards Code）制定を担うこととなった。2007年には、「豪州・ニュージーランド食品局法」は、「豪州・ニュージーランド食品基準法 1991（Food Standards Australia New Zealand Act 1991 : FSANZ Act 1991）」に改正された。

豪州・ニュージーランドでは、FSANZ Act 1991に基づき、FSANZによる審査を経て承認された「高度健康強調表示（high level health claim）」が食品基準規約別表 4-4

（Food Standards Code S4-4）に登録される。「高度健康強調表示」には、疾病リスク低減表示に該当するものと、直接的には疾病リスク低減に結びつかない健康強調表示とが含まれる。食品基準規約には、「高度健康強調表示」のほかに「一般健康強調表示（general level health claims）；食品基準規約別表 4-5」、「栄養素含量強調表示（nutrition content claims）；食品基準規約別表 4-3」の制度が規定されている。

法令体系とガイダンス文書を図 11 に示した。

「表示制度」	高度健康強調表示 (疾病リスク低減表示)
「根拠法」	豪州・ニュージーランド 食品基準法 1991 Food Standards Australia New Zealand Act 1991
「規則」	豪州・ニュージーランド 食品基準規約 Australia New Zealand Food Standards Code
「ガイダンス」	一般レベルの健康強調表示のための食品 と健康の関係の確立に関する情報 Information on establishing food-health relationships for general level health claims
	正しい表示の作成に向けて Getting Your Claims Right

図 11 豪州・ニュージーランドの疾病リスク低減表示に関する法令体系

(2) 制度を所管する組織

豪州・ニュージーランドにおける疾病リスク低減表示の制度である「高度健康強調表示」は FSANZ が所管している。高度健康強調表示の審査は FSANZ が行い、承認された基準案を上位の「食品規制フォーラム（Forum on Food Regulation；豪州・ニュージーランド食品規制閣僚会議）」に通知する。食品規制フォーラムが最終決定を行い、その決定に基づき FSANZ は食品基準規約を変更する。なお、食品基準規約の執行は、豪州の各州政府やニュージーランド政府の判断による。

(3) 根拠法令等

疾病リスク低減表示に関連する根拠法令及びガイダンスを以下に示した。

根拠法令	・「豪州・ニュージーランド食品基準法 1991 (Food Standards Australia New Zealand Act 1991) 」 ・「豪州・ニュージーランド食品基準規約 (Australia New Zealand Food Standards Code) 」
ガイダンス	・「一般レベルの健康強調表示のための食品と健康の関係の確立に関する情報 (Information on establishing food-health relationships for general level health claims) 」 ・「正しい表示の作成に向けて (Getting Your Claims Right) 」

(4) 定義及び範囲

食品基準規約において、高度健康強調表示とは、重大な疾患又は深刻な疾病のバイオマーカーに関わる健康強調表示であると定義されている。健康強調表示は食品又は食品の特性が健康への効果を持っている又は持っている可能性があることを明示的又は暗示的に示す表示又は表現であり、ラベル又は広告により行われる。バイオマーカーとは、人体に異常なレベルで存在する場合に、重篤な疾患のリスクを予測できる測定可能な生物学的パラメーターをいう（食品基準規約 基準 1.2.7-2）。

食品には、人間が摂取する生、半加工、加工品の食品、食品添加物やチューインガムなどが含まれる。ただし、治療用品法（Therapeutic Goods Act 1989）における治療用商品は食品には含まれない（FSANZ Act 1991, Part1.5）。

なおカバ（胡椒（こしょう）科の木の根の乾燥粉末を水に溶かした伝統的な飲み物）、乳幼児用製品、1.15%を超えるアルコールを含む食品では健康強調表示の申請は禁止されている（食品基準規約 基準 1.2.7-4）。

ラベルとは、販売されている食品に関連するタグ、ブランド、マーク、記述内容やデザイン、説明事項であり、食品やそのパッケージに付いているもの、食品の購入者に与えられるもの、また、販売時に食品と関連して表示・展示されているものをいう（食品基準規約 基準 1.2.1-3）。

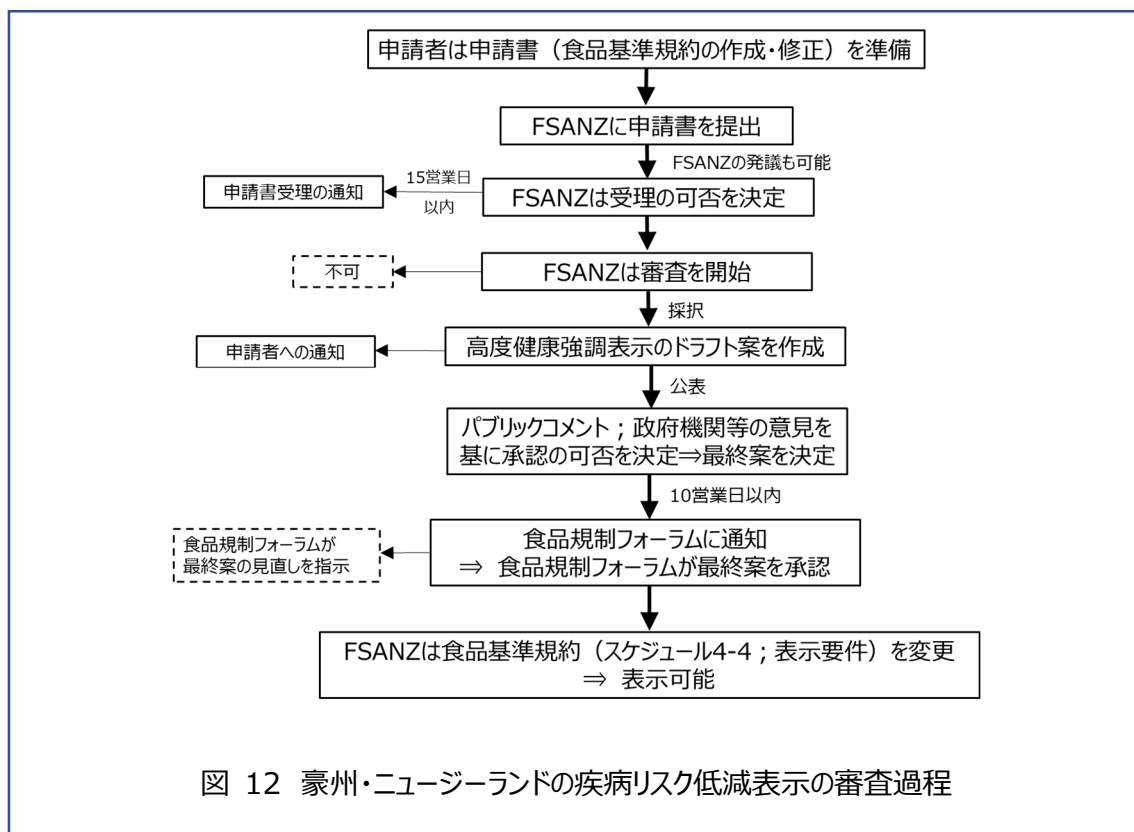
(5) 表示を認める承認手順・評価手法

FSANZ は、高度健康強調表示を含む食品基準の作成・見直しを求める申請書の評価を行う組織であるとともに、自らが食品基準規約の作成・修正の発議を行うことも可能である (FSANZ Act 1991, Part 2 Division 1)。

表示を認める承認の手順は以下のとおりである (FSANZ Act 1991, Part 3 Subdivision A, B, G)。

1. 豪州・ニュージーランド及びその他の国の個人、法人が食品基準規約の作成・変更の申請を行うことができる。
2. FSANZ は申請後、15 営業日以内に申請受理の可否を決定し、受理した場合には申請者に通知する。
3. FSANZ は関連する委員会へ申請の関連情報を通知する。
4. FSANZ は、受理した申請内容について承認の可否を以下の観点、手順で行う。
 - ・公衆衛生と安全性の確保
 - ・消費者が食品の選択を行うための適切な情報及び情報量
 - ・誤認や欺瞞的なものの防止
 - ・関係するステークホルダーの意見を考慮
 - ・パブリックコメントを実施した場合には、提案された意見
5. FSANZ は、審査を経て申請内容を採択した場合には、「高度健康強調表示」のドラフト案を作成し、申請者へ通知し、公表する。
6. FSANZ は、申請者、政府機関等からの意見、パブリックコメントを参考に、申請内容の承認又は拒否を決定する。
7. 承認の場合には最終案を作成し、10 営業日以内に食品規制フォーラム (Forum on Food Regulation ; 豪州・ニュージーランド食品規制閣僚会議) に通知する。
8. FSANZ は、申請者の求めにより「高度健康強調表示」の最終案について承認又は拒否の理由と共にレポートを作成する。
9. 食品規制フォーラムは、最終案の承認を確定するか、又は FSANZ に見直しを求めることができる。
10. 食品規制フォーラムの決定に基づき FSANZ は食品基準規約(別表 4-4 ; 表示要件)を変更する。

疾病リスク低減表示の審査過程を図 12 に示した。



また、評価手法である食品と健康に関わる実証のためのシステムティックレビューの要件については、食品基準規約別表 6（S6）に記載されている。より詳細なガイダンスとして「一般レベルの健康強調表示のための食品と健康の関係の確立に関する情報（Information on establishing food-health relationships for general level health claims）」が公表されている。

別表 6 では、食品と健康の関係を確認するために二つのアプローチによるシステムティックレビューを認めている。一つ目のアプローチはオリジナル又はプライマリーなシステムティックレビューの実施であり、二つ目のアプローチは、既存のシステムティックレビューの更新である。どちらの方法も科学的根拠の品質評価及び批判的評価・評定を含んでいる。

食品基準規約別表 6 には、システマティックレビューの原則として以下が挙げられている。

1. 体系的アプローチ：関連性のある研究を調べるための方法論的かつ一貫的なアプローチがされていること
2. 透明性：文献検索の戦略、選択方法、評価法が完全に開示されており再現性があること
3. 包括性：食品と健康に関わる肯定的、否定的な全ての関連の科学的根拠が含まれること
4. 人の科学的根拠：食品と健康の関係は、動物評価や in vitro 研究では確立されない。人における研究が必須である。
5. 因果関係：因果関係の実証は、食品と人の関係性の直接的なエビデンスの質と量に基づいており、間接的又は機械論的なエビデンスでは不十分である。
また、システマティックレビューのレポートの構造として以下のとおり提起されている。
 - (1) エグゼクティブサマリー
 - (2) 著者及び査読者の資格
 - (3) 食品又は食品の性質の説明
 - (4) 健康への効果の説明
 - (5) 調査対象となった方向性（〇〇の増加、減少、維持）を含めた効果、対象集団
 - (6) 文献検索戦略（データベース含む）、未公開情報の確認方法
 - (7) 選択された研究における重要情報のサマリー
 - (8) 研究の質の評価及び評価法
 - (9) 一貫性の評価と因果関係の実証
 - (10) 因果関係が確立されているかの結論
 - a. 食品又は食品の性質における有効量及び豪州・ニュージーランドにおける対象者が食生活で摂取することが可能か否かの見解
 - b. 参照文献リスト又は研究の最終リスト（未発表を含む）
 - c. 付録

(6) 表示を行うための要求事項

高度健康強調表示を行うための要求事項の概要を以下に示した。

(食品基準規約 基準 1.2.7-18)

高度健康強調表示を行うには、以下の要件が必要である。

食品基準規約別表 4-4 (S4-4) に登録された表示条件を遵守すれば、表示が可能となる。

1. 食品基準規約における栄養プロファイリング採点基準 (Nutrient Profiling Scoring Criterion : NPSC) に適合していること。ただし、特別な目的の食品は NPSC を満たす必要はない。
2. 科学的根拠により所要の承認・決定プロセスを経て、食品基準規約の高度健康強調表示の別表 (S4-4 Conditions for permitted high level health claims) に示された以下の条件に従って表示すること。
 - (1) カラム 1 に記載されている食品又は食品の特質
 - (2) カラム 2 に記載されている健康の効果
 - (3) カラム 3 に、健康の効果が、ある集団グループに関わることを示している場合には、その情報を健康強調表示に関連させ含めること
 - (4) カラム 5 に記載されている関連の条件
3. 食生活に関わる声明として「健康の効果は、バランスのよい食品を摂取する食生活を考慮すること」及び「食品の種類又は食品の特性が健康効果に適切なものであること」などを含めること。ただし、小さなパッケージの食品には、食生活に関わる声明は必須ではない (食品基準規約 基準 1.2.7-20) 。

(7) ガイドンスの概要

関連する各ガイドンスの概要を以下に示した。

①「一般レベルの健康強調表示のための食品と健康の関係の確立に関する情報」 (2016)

内容	高度健康強調表示を含む健康強調表示の申請に関する情報及び手順の説明並びに食品と健康の関係についての実証方法と報告書の作成方法に関するガイドンス文書である。
目次	1. はじめに (1) 文書の目的 (2) 確立された食品と健康の関係を FSANZ に通知するための要件 (3) 関係当局への記録の提供 2. 食品と健康の関係の実証の概要 (1) 実証 (2) システマティックレビュー報告書の作成、構成 3. システマティックレビュー (1) システマティックレビューをするための参考資料 (2) 食品と健康の関係の説明 (3) 科学的根拠の検索-オリジナル文献のみのシステマティックレビュー (4) 含まれた試験の最終リストからのデータの集計 (5) 試験の質の評価 (6) 一連の科学的根拠と結論の評価 (7) 豪州・ニュージーランドへの適用 (8) 既存のシステマティックレビューの更新

②「正しい表示の作成に向けて」(2018)

内容	食品における栄養成分表示、健康強調表示に関するガイドンス文書であり、表示の作成方法について解説している。
目次	1. はじめに 2. 表示作成のための一般的条件と制限 3. 栄養成分表示の作成 4. 健康強調表示の作成 5. 一般健康強調表示の作成 6. 高度健康強調表示の作成 7. 支持団体と支持 8. 各種チェックリスト

4.2.2 科学的根拠

(1) 背景

豪州・ニュージーランドにおける疾病リスク低減表示は、FSANZ Act 1991 に基づき FSANZ による審査を経て、「高度健康強調表示（high level health claim）」として 食品基準規約別表 4-4（Food Standards Code S4-4）に登録される。食品基準規約には、「高度健康強調表示」のほか「一般健康強調表示（general level health claims）；食品基準規約別表 4-5」、「栄養素含量強調表示（nutrition content claims）；食品基準規約別表 4-3」の制度が規定されている。

疾病リスク低減表示では、食品中の栄養素又は物質と、重篤な疾病又は重篤な疾病の生体指標との関係に言及している。例えば、「高カルシウムの食事は 65 歳以上の人の骨粗鬆症のリスクを低下させる可能性がある」などである。疾病リスク低減表示は、食品業界によって自主的に立証されている場合も FSANZ によって事前に承認されている場合と同程度の科学的根拠によって立証されることが要求される。

これまでに EU、カナダ及び米国で承認された疾病リスク低減表示に起因する食品と健康の関連性について、基準に含めることが検討されてきた。

現在までに許可された疾病リスク低減表示は以下の 5 項目である。

《 豪州・ニュージーランドの疾病リスク低減表示で許可された 5 項目 》

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症2. 葉酸と神経管閉鎖障害3. 果物、野菜と冠動脈心疾患4. 飽和及びトランス不飽和脂肪酸、LDL コレステロールと冠状動脈性心疾患5. ナトリウム、カリウムと高血圧症 |
|---|

(2) 評価のプロセス

豪州及びニュージーランドでは、米国、カナダ及び EU で承認された健康強調表示を基に、2004 年から 2005 年に科学的評価グループによってレビュー及び科学的評価が行われた。

FSANZ は、高度健康強調表示を含む食品基準の作成・見直しを求める申請書の評価を行うとともに、自らが食品基準の作成・修正の発議を行うことも可能である。

食品と健康に関わる実証のためのシステムティックレビューの要件については、食品基準規約別表 6（S6）に記載されており、別表 6 では、食品と健康の関係性を実証するために二つのアプローチによるシステムティックレビューを認めている。すなわち、オリジナル又はプライマリーなシステムティックレビューの実施と既存のシステムティックレビューの更新による手法である。どちらの方法もその科学的根拠の品質評価及び批判的評価・評定の手法がガイダンス（一般レベルの健康強調表示のための食品と健康の関係性の実証に関する情報）に示されている。

(3) 評価文書の構造

「高度健康強調表示」に関わる評価書は、「The Relationship Between (食品名・素材名) and (疾病名・疾病リスク)」のタイトルで、FSANZ レビューとしてまとめられている。今回対象とした評価書は 5 項目で、基本的には同じスタイルである。評価書の執筆者は評価書により異なる。評価書は基本的に以下の構成となっている。

1. イントロダクション・当該領域の科学的説明
2. カナダのレビューの評価・課題・問題点
3. カナダのレビュー以降の科学的根拠評価
4. 豪州・ニュージーランドとの関連性
5. 当該領域のバイオマーカーとの関連
6. まとめ・結論

科学的根拠の中には、メタアナリシス、システマティックレビュー、観察研究、介入試験、バイオマーカーとの関連等が含まれており、評価書によって採用している科学的情報は異なる。

なお、個別評価ではないため、タイトルにあるように「食品名・素材名と疾病リスクの関係の科学的評価」であり、結論としては「関係がある」、「政策として適当である」となっており、具体的な疾病リスク低減表示の文言は評価書にはない。例えば、「果物及び／又は野菜が豊富な食事と冠動脈心疾患のリスク低下」の可能性については、「説得力があり、政策提言に十分である」と結論付けている。

(4) 各疾病リスク低減表示の科学的評価の概要の要約

豪州・ニュージーランドの疾病リスク低減表示で許可された 5 項目の科学的評価の概要は、第 2 章「疾病リスク低減表示の評価書等の概要」に示した。ここではその要約を記載する。

また、科学的評価において重視した文献は、第 3 章「評価書等に引用された科学的根拠」にエビデンステーブルとして書誌事項と概要を示した。

さらに、5 項目の疾病リスク低減表示に関し、評価において重視した論文を研究デザイン別に集計した結果を表 4 に示した。

1) カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症

食品からのカルシウム摂取又はビタミン D との関連における骨粗鬆症進行リスクとの関係
(The Relationship Between Dietary Calcium Intake, Alone or in Association With Vitamin D Status, and Risk of Developing Osteoporosis.)

カナダの報告書は、報告書の作成時点で入手可能な科学的根拠を包括的にまとめられている。また、北米閉経学会及び欧州連合からカルシウムとビタミン D の摂取は、効果があるとする報告書が公開されている。豪州・ニュージーランドでのカルシウムとビタミン D の摂取量は、北米や欧州と大きな違いはなく、小児から 70 歳代の高齢者にいたる様々な者の介入研究の解析結果から、豪州・ニュージーランドでのカルシウムとビタミン D サプリメントの効果は、北米や欧州といった他の地域とは差がないと言える。以上のことから、豪州とニュージーランドの女性において、カルシウムサプリメントの有益な効果が、普遍的に認められており、最適な骨の健康には少なくとも 50 nmol / L の 25-ヒドロキシビタミン D レベルが必要であることを示唆している。

2) 葉酸と神経管閉鎖障害

妊娠可能年齢の女性の食事の葉酸摂取量と胎児の神経管閉鎖障害のリスクとの関係
(The relationship between dietary folate intake of women of child-bearing age and risk of neural tube defects in the fetus.)

現在カナダの保健省が葉酸と神経管閉鎖障害（NTDs）に関する研究を評価しているところであり、現時点で評価は引用できないため、カナダの評価の検索及びカナダの評価以降の研究結果について解析した。15 以上の横断研究、コホート研究は全て効果があるとの結果だった。カナダの評価以降、三つの介入試験について公表されているが、FSANZ 実証フレームワークのガイドラインには分類できない。三つの介入試験と、中国の公衆衛生キャンペーンにより、葉酸と神経管閉鎖障害（NTDs）の発生リスクに関する科学的根拠は確認できた。また、豪州・ニュージーランドにおける研究は、発症率が低いため過小評価されたが、葉酸を 400µg/日以上を摂取することで、神経管閉鎖障害（NTDs）の発生リスクを低減することが実証されている。

3) 果物、野菜と冠動脈心疾患

豪州・ニュージーランド食品基準機関 食事と病気に関するレビュー

食事による果物と野菜の摂取と冠動脈心疾患のリスク

(Food Standards Australia New Zealand Diet-Disease Relationship Review
Dietary fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease.)

カナダの報告書では食物繊維と冠動脈心疾患のリスクについての報告があるが、果物及び／又は野菜の摂取との関係はあまり明確ではなかった。カナダの評価以降の果物及び／又は野菜の摂取に焦点を当てた科学的根拠を解析した。メタ解析、コホート研究、ケースコントロール研究により、果物及び／又は野菜の摂取と冠動脈心疾患のリスクとの逆相関を確認することができた。さらに、冠動脈心疾患のバイオマーカーに関する介入研究、横断研究によりバイオマーカーと果物及び／又は野菜の摂取と冠動脈心疾患のリスク低下は関連があることが確認できた。以上の解析により、果物及び／又は野菜が豊富な食事と冠動脈心疾患のリスク低下の可能性については、説得力があり、政策提言に十分である。

4) 飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠動脈心疾患

飽和及びトランス不飽和脂肪酸と LDL-コレステロールと冠動脈性心疾患との関係

(The relationship between saturated and trans unsaturated fatty acids and
LDL-cholesterol and coronary heart disease.)

カナダの報告書では飽和脂肪と冠動脈心疾患のリスクについての報告があるが、心血管リスク因子を総合的に考慮するべきであると、明らかに認識はされなかった。カナダの評価以降の異なるタイプの飽和脂肪酸による冠動脈心疾患のリスク因子に及ぼす影響、飽和脂肪酸を炭水化物、一価不飽和脂肪酸又は多価不飽和脂肪酸に置換した際の冠動脈心疾患のリスク因子に及ぼす影響及びトランス脂肪酸と冠動脈心疾患との関連に焦点を当てた科学的根拠を解析した。介入試験、メタ解析、コホート研究、ケースコントロール研究により、飽和脂肪酸、トランス脂肪酸及び／又は LDL コレステロールの摂取と冠動脈心疾患のリスクとの相関を確認したが、これらの関連性を示す証拠は、「説得力がある」というよりは「ありそうな」と表現する方が適切であった。以上の解析により、飽和脂肪酸、トランス脂肪酸及び／又は LDL コレステロールの摂取と冠動脈心疾患リスクの可能性については、政策提言に十分である。

5) ナトリウム、カリウムと高血圧症

単独又はカリウム摂取と組み合わせた食事によるナトリウム摂取と成人の高血圧リスクとの関係
(The relationship between dietary sodium intake, alone or in combination with potassium intake, and risk of hypertension in adults.)

2000 年のカナダの報告書は、「高血圧は過体重、過度のアルコール摂取、食事からのカリウム不足、運動不足が要因であるが、適切なナトリウムの摂取により、このリスクを低減させる可能性がある」と結論付けている。2000 年以降（2000 - 2004）に発表されたナトリウム摂取と高血圧の関係に関する横断的研究、プロスペクティブ研究、システマティックレビューは信頼性が高く、カナダの報告書の結論を強力にサポートしている。また、これらの研究デザイン及びアウトカムは豪州及びニュージーランドに適用可能である。

表 4 豪州・ニュージーランドの科学的根拠の研究デザイン別集計

疾病リスク低減表示 (食品と疾病名)	評価の判断において重視した論文数				
	システマ ティックレ ビュー	メタアナ リシス	介入 研究	観察 研究	その他
カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症	3	2	9	4	1
葉酸と神経管閉鎖障害	0	1	0	5	0
果物、野菜と冠動脈心疾患	0	1	3	18	0
飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠動脈心疾患	1	1	3	10	1
ナトリウム、カリウムと高血圧症	3	0	0	7	0

5. 韓国

5.1 調査方法

ウェブサイトを中心に調査を行い、韓国食品医薬品安全処²⁷⁾、韓国食品医薬品安全処食品医薬品安全評価院²⁸⁾、韓国法制処 法令情報センター²⁹⁾、韓国健康機能食品協会³⁰⁾等のウェブサイトから、関連する法令、ガイドライン、疾病リスク低減表示に関する解説文書の検索及び収集を行った。なお、国内の以下の調査資料を参考とした。

・ 食品の機能性評価モデル事業「海外制度調査報告書」

平成 24 年 3 月 16 日 公益財団法人 日本健康・栄養食品協会

[参考文献・ウェブサイト]

27) <https://www.mfds.go.kr/index.do>

28) <https://www.nifds.go.kr/index.do>

29) <http://www.law.go.kr/LSW//main.html>

30) <https://www.khsa.or.kr/user/Main.do>

5.2 調査結果

5.2.1 制度

(1) 制度制定の経緯

韓国では2002年8月に健康機能食品法（건강기능식품법）が制定された。なお、2013年に政府機関の組織変更があり、従前の食品医薬品安全庁（식품 의약품 안전청 : Korea Food and Drug Administration: KFDA）が食品医薬品安全処（식품 의약품 안전 처 : Ministry of Food and Drug Safety: MFDS）になり食品に係る制度を所管している。

健康機能食品の評価及び認定は、原則として機能性原料の段階で行われる。なお、最終製品が一般食品や食事代替品など規定外の形状である場合には、最終製品においても認定を要する。

機能性原料には、①食品医薬品安全処長が基準と規格を定め、健康機能食品公典に告示する「告示型（規格基準型）」と、②申請者が原料の安全性、機能性、規格基準等の資料を提出し、食品医薬品安全処長の認定を受けた後、認定事業者のみが同原料を製造・販売できる「個別認定型」がある。

表5のとおり、機能性表示には「疾病リスク低減機能」、「生理活性機能」、「栄養素機能」がある。「個別認定型」は、科学的根拠のレベルにより「疾病リスク低減機能」、「生理活性機能（3段階）」に区分される。

なお「個別認定型」原料は、認定から6年が経過し、品目の製造申告が50件以上ある場合、「告示型」原料に移行されることがあるものの、それまでは認定事業者の先行権が認められている。

現在、「告示型」のカルシウム及びビタミンDにおいて、それぞれ「骨粗鬆症が進行するリスク低減に役立つ」旨の表示が認められていることから、現在、韓国の疾病リスク低減表示は3項目と解される。

「個別認定型」で疾病リスク低減表示が認定されているのは「キシリトール」で、表示内容は「う歯のリスク低減に役立つ」旨となっている。また、同法に基づく健康機能食品には、健康機能食品表示基準に基づき右記の「健康機能食品」（건강기능식품）認証マークが付けられる。



《 韓国の疾病リスク低減表示で許可されている3項目 》

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1.キシリトールとう歯2.カルシウムと骨粗鬆症3.ビタミンDと骨粗鬆症 |
|---|

韓国の機能性表示の定義と表示例及び認定基準は、以下のとおり示されている。

表 5 韓国の機能性表示の定義と表示例及び認定基準

機能性表示	定義と表示例及び認定基準
疾病リスク 低減機能	食品の摂取による疾病の発生や健康状態のリスクの低減に関する表示 【○○発生リスクの減少に役立つ】 病気の発生リスク低減を示す科学的根拠資料のレベルが科学的合意（Significant Scientific Agreement：SSA）に達することができるほど高い場合に表示可能。 基盤研究資料を通じて生理学的効果や機序を明確に証明する必要がある、一貫性のある病気に関するバイオマーカーの改善効果を、多数の人体適用試験（RCT）で確保する必要がある。
生理活性 機能	人体の正常な機能や生物学的活動に特別な効果があり、健康上の貢献や、健康維持・改善を示す表示 <u>評価 1：【○○に役立つ】</u> 基盤研究資料を通じて生理学的効果や機序を明確に証明する必要がある、一貫性のある生理活性に関するバイオマーカーの改善効果を多数の人体適用試験（RCT）で確保する必要がある。 <u>評価 2：【○○に役立つことがある】</u> 基盤研究資料を通じて生理学的な効果やメカニズムを推測することができ、一貫性のある生理活性に関するバイオマーカーの改善効果を少なくとも 1 件以上の人体適用試験（RCT）で確保する必要がある。 <u>評価 3：【○○に役立つことがあるが関連人体適用試験が不十分】</u> 基盤研究資料を通じて生理学的効果又は機序を推測することができる。人体適用試験（RCT）で機能を確保する必要はない。
栄養素機能	人体の正常な機能や生物学的活動のための栄養素の生理的作用。健康機能食品公典に掲載された告示型原料であるため認定の必要はない。 【例】ビタミン A：暗い場所での視覚適応のために必要】

〔参考文献・ウェブサイト〕

- 31)健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定 第 16 条
- 32)健康機能食品表示基準 第 2 条
- 33)健康機能食品機能性評価ガイド(請願ガイド)骨と関節の健康に役立つ編
- 34)健康機能食品の機能性評価

(2) 制度を所管する組織

疾病リスク低減表示制度等を規定する健康機能食品法は、食品医薬品安全処が所管している。

(3) 根拠法令等

疾病リスク低減表示制度に関連する根拠法令・通知及びガイダンスを以下に示した。

根拠法令 ・ 通知	・ 健康機能食品法（건강기능식품법） ・ 健康機能食品法施行令（건강기능식품법 시행령） ・ 健康機能食品法施行規則（건강기능식품법 시행규칙） ・ 健康機能食品の基準及び規格（건강기능식품의 기준 및 규격 고시전문） ・ 健康機能食品表示基準（건강기능식품의 표시기준） ・ 健康機能食品の機能性評価（건강기능식품의 기능성 평가）
ガイダンス	・ 健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定（건강기능식품 기능성 원료 및 기준.규격 인정에 관한 규정 : Regulation on Approval of Functional Ingredient for Health Functional Food） ・ 健康機能食品機能性評価ガイド〔請願ガイド〕（건강기능식품 기능성 평가 가이드[민원인 안내서]） ・ 健康機能食品人体適用試験設計ガイド（건강기능식품 인체적용시험 설계안내서）

(4) 定義及び範囲

「疾病リスク低減表示」とは、食品の摂取による疾病の発生や健康状態のリスクの低減に関する表示と定義されている（健康機能食品表示基準第 2 条 11 項）。

また食品形態は錠剤、カプセル、丸錠、顆粒、液状、粉末、片状、ペースト状、シロップ、ジェル、ゼリー、バー、フィルムなど、1 回の摂取量の管理が容易な形態に加工する必要がある。なお一般食品や食事代替品の場合は「健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定」に基づいて、最終製品において食品医薬品安全処長の認定を受けなければならない（健康機能食品の基準と規格第 2 第 2 項）。

(5) 表示を認める承認手順・評価手法

1) 表示を認める承認手順

健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定第 5 条に基づき、認定申請書に次の資料を添付して、食品医薬品安全処長に提出しなければならない。

〔申請書添付資料〕（健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定第 12 条）

1. 申請の概要
2. 起源、開発の経緯、国内外の認定状況
3. 製造方法に関する資料
4. 原料の特性に関連する資料
5. 機能成分（又は指標成分）の規格と試験方法に関する資料と試験成績書
6. 有害物質のための規格と試験方法に関する資料
7. 安全性に関する資料
8. 機能の内容に関する資料（規定第 14 条の 8）
 - (1) 機能性の内容

その原料の摂取により得られる、保健用途に有用な効果を記載する。
 - (2) 機能性に関する資料として、人体適用試験、動物試験、試験管試験の資料等を提出しなければならない。
 - a. 人体適用試験は、介入研究（intervention study）又は観察試験（observational study）に関する資料を提出しなければならない。特に介入研究は無作為に割り付け、対照群の二重盲検（Randomized Controlled Trial, Double-blind）で設計された試験が好ましく、また、その結果が一般人にも普遍的に適用されるべきである。
 - b. 動物試験及び試験管試験は、原料・成分の作用機序などを示した上で、人体への適用試験結果を科学的に裏付けることができないなければならない。
 - c. 二つ以上の原材料を混合した場合には、混合された状態で機能性が証明されるべきであり、妥当な混合事由とその科学的根拠を提出しなければならない。
 - (3) 機能性材料の要件は次のとおりである。
 - a. 動物試験及び試験管試験に係る資料等は、科学技術論文引用索引（Science Citation Index（Expanded））や韓国学術誌引用索引（Korea Citation Index）と同等以上の学術誌に掲載されたものでなければならない。
 - b. 人体適用試験は、国際人体適用試験管理基準（Guideline for Good Clinical Practice by International Conference on Harmonization）に基づいて、倫理審査委員会（IRB）の承認を受けなければならない。また、次の資料のいずれかを提出しなければならない。
 - (a) 人体適用試験計画書と最終報告書
 - (b) 科学技術論文引用索引や韓国学術誌引用索引と同等以上の学術誌に掲載されたもの（掲載証明書を含む）でなければならない。ただし、学術誌に掲載された論文で提出された場合、人体適用試験計画書と最終報告書の提出を要請することができる。
9. 摂取量、摂取方法、摂取時の注意事項とその設定に係る資料
10. 医薬品又は医薬品と類似していないことを確認する資料

2) 表示を認める評価方法

健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定第 15 条に基づき、食品医薬品安全処長は、原料や成分の安全性と機能性等を以下の観点から評価する。

1. 原料と関連事項
2. 製造方法に関する事項
3. 機能成分と関連事項
4. 有害物質のための規格設定
5. 安全性と関連した事項
6. 機能性と関連した事項
 - (1) 法第 15 条第 2 項の規定に基づき機能性を認める範囲に該当するか。
 - (2) 研究の種類とレベルに応じて機能性が個別に評価されているか。
 - (3) 機能関連人体適応試験等の提出資料は、試験設計、試験対象者などが適切に設定されているか、また有意な結果を示しているか。
 - (4) 推奨摂取量で機能性が確保されているか。
 - (5) 根拠資料の量、一貫性、関連性を総合的に考慮して、機能性が評価されたか。
 - (6) 健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定別紙第 1 号に基づいて営業者が申請した機能性認定内容が適切か。
7. 摂取量、摂取方法、摂取時の注意事項が原料の安全性と機能性を基に設定されているか。
8. 国内外で許可された医薬品成分又は現在許可進行中の原料であるか。（医薬品成分でないことを確認する）
9. 総合評価

原料の起源、開発経緯、国内外認定使用状況、製造方法、原料の特性、伝統的な使用状況、摂取量の評価結果、人体適用試験結果、毒性試験の結果など、提出された全ての資料を総合的に検討して、原料や成分の安全性と機能性が確保されているかどうかを評価する。

 - (1) 規定第 6 条に基づき機能性原料の認定処理期間は受理日から 120 日以内とする。
 - (2) 認定された機能性原料は、認定から 6 年が経過して、品目の製造申告が 50 件以上ある場合（生産実績がある場合に限る）、告示型原料（規格基準型）に移行されることがある。（「健康機能食品の基準及び規格」第 1.総則 6.原料別の基準と規格の追加登載）

(6) 表示を行うための要求事項

疾病リスク低減表示を含む健康機能食品の表示を行うには、以下の事項が要求されている。

1. 健康機能食品（건강기능식품）認証マークを付けること。
2. 製品名は食品医薬品安全処長が認めた名称を使用しなければならない。また不当表示や虚偽・誇大・誹謗の表示・広告に該当する表現、その他の健康機能食品と誤認・混同するような表現は使用してはならない。
3. 栄養成分の実際の測定値は「健康機能食品基準と規格」に適合しなければならない。
4. 法第 14 条及び第 15 条による基準・規格で定められた機能性又は食品医薬品安全処長が認めた機能性を表示しなければならない。
5. 摂取対象別の 1 回摂取量と 1 日摂取回数と摂取方法を表示しなければならない。また摂取時の異常症状や副作用の懸念、過剰摂取による副作用の可能性とその発生のおそれがある量が明らかな場合は表示しなければならない。
6. 病気の予防と治療のための医薬品でない旨を表示することとし、消費者が分かりやすいよう、底面と平行な面に表示しなければならない。
7. 「健康機能食品は人体に有用な機能性を持った原料や成分を使用して製造・加工した食品」である旨は表示できる。

(7) ガイドンスの概要

関連する各ガイドンス及び規定の概要を以下に示した。

① 健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定

内容	法第 14 条第 2 項及び第 15 条第 2 項に基づき、健康機能食品の機能性原料と基準・規格の認定に必要な認定基準、認定手続、提出資料の範囲と要件、評価原則等に関する事項を定めている。
目次	1. 総則 (1) 目的 (2) 定義 (3) 審査対象 (4) 認定基準 2. 認定手続 (1) 申請 (2) 処理期間 (3) 資料の保管 (4) 申請書類の返却 (5) 認定・諮問 (6) 認定取消 (7) 認定書の交付と回収 (8) 認定書返納・変更 3. 機能性原料の認定 (1) 提出資料 (2) 資料作成 (3) 内容及び要件 (4) 機能性原料の評価 (5) 機能性内容認定 4. 健康機能食品の認定 (1) 提出資料 (2) 資料作成 (3) 内容及び要件 (4) 健康機能食品の評価 (5) 認定審査情報公開 (6) 資料等の要求 (7) 規制の見直し

② 健康機能食品機能性評価ガイド〔請願ガイド〕

内容	申請者を支援するガイドとして、機能性原料の評価について、食品医薬品安全評価院が機能別にバイオマーカーの選定や測定方法等についてまとめた評価ガイド（請願ガイド）を作成している。 例）歯の健康に役立つ編 ³⁵⁾ 例）骨と関節の健康に役立つ編 ³⁶⁾

〔参考文献・ウェブサイト〕

35)https://www.nifds.go.kr/brd/m_15/view.do?seq=11933

36)https://www.nifds.go.kr/brd/m_15/view.do?seq=8193

③ 健康機能食品人体適用試験設計ガイド

内容	申請者を支援するガイドとして、人体適用試験の実施について、食品医薬品安全評価院が生命倫理審査の手続や試験設計方法等をまとめたガイドを作成している。

〔参考文献・ウェブサイト〕

37)https://www.nifds.go.kr/brd/m_15/view.do?seq=10054

6. 他アジア

6.1 調査方法

東アジア及び東南アジア 13 の国・地域を対象とし、各国行政機関のウェブサイトを中心に調査を行った。シンガポール、台湾、中国及びマレーシアについては、海外調査班員の所属企業を介して現地法人等に対し聞き取り調査も行った。なお、以下の調査資料を参考とした。

- ・平成 29 年度農林水産省調査（アルゴリンクス社）
「平成 29 年度食品産業グローバル展開推進委託事業のうち食品等規格基準等調査」
事業 報告書 2018 年

6.2 調査結果

東アジア及び東南アジア 13 の国・地域の疾病リスク低減表示に関わる制度の現状について表 6 に示した。

表 6 東アジア・東南アジア各国の「疾病リスク低減表示」の現状

国名	表示の可否	備考
シンガポール	○	制度として「疾病リスク低減表示」の規定があり、フィリピンはコーデックス準拠とされている
台湾		
インドネシア		
タイ		
ベトナム		
フィリピン		
中国	△	疾病リスク低減型と明記された表示はないが、実質的にリスク低減型と思われる表示が存在する
マレーシア*	×	疾病リスク低減型の表示は禁止されている
ラオス		
ブルネイ		
香港	規定なし	「各国の食品・添加物等の規格基準」（農林水産省食料産業局輸出促進課公表）では「規定なし」であった
カンボジア		
ミャンマー		

* マレーシアでは、保健省 医薬品局（National Pharmaceutical Regulatory Division, Ministry of Health）の「医薬品登録ガイダンス記録（Drug Registration Guidance Document）」の中に「Health Supplements の 1 種として Disease Risk Reduction Claims」のカテゴリーが記載されているが、今回の調査では、医薬の範疇に含まれると考え、「食品としては禁止されている」と分類した。

[参考文献・ウェブサイト]

38) <https://www.shokuhin-kikaku.info/>

以下に調査を行った 13 の国・地域の法令等の名称と共に、検索可能なウェブサイトの URL、関連情報を記載した。

法令、ガイドライン、関連情報

① シンガポール

根拠法令	食品規則集 G.N. No. S 264/1988 SC14 (Food Regulations G.N. No. S 264/1988 SC14)

[参考文献・ウェブサイト]

39) <https://sso.agc.gov.sg/SL/SFA1973-RG1#Sc14->

表示可能な例として以下の「カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症リスク低下」など 5 種類の表示のポジティブリストが記載されている。

表示例	「規則的な運動と共に、食事により適切な量のカルシウムとビタミン D を摂取すると、骨が丈夫になり、骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります。(商品名) は、カルシウムの良好な供給源の／カルシウムが多い／カルシウムを高めた／カルシウムを強化した食品です。」
原文	A healthy diet with adequate calcium and vitamin D, with regular exercise, helps to achieve strong bones and may reduce the risk of osteoporosis. (here state the name of the food) is a good source of/high in/enriched in/fortified with calcium.

② 台湾

根拠法令	健康食品管理法 2018/01/24 (HEALTH FOOD CONTROL ACT-20180124)

[参考文献・ウェブサイト]

40) <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f636694066993525677>

同法の第 2 条には、以下のとおり「『ヘルスケア効果』という用語は、人々の健康を改善し、病気の害とリスクを減らすことができることが科学的に証明されている効果を意味します」との記述がある。

和訳	(第 2 条) 「健康食品」とは、ヘルスケア効果があり、その効果についてラベル表示又は宣伝されている食品を示します。 <u>「ヘルスケア効果」という用語は、人々の健康を改善し、病気のリスクを減らすことができることが科学的に証明されていることを意味します。</u>しかし、それは人間の病気の治療や治療を目的とした医学的治療ではありません。そのような「ヘルスケア効果」は、中央の管轄当局によって発表されるものとします。
原文	(Article 2) For the purposes of this Act, the term "health food" shall denote food with health care effects, having been labeled or advertised with such effects. <u>The term "health care effects" shall mean an effect that has been scientifically proven to be capable of improving people's health, and decreasing the harms and risks of diseases.</u> However, it is not a medical treatment aimed at treating or remedying human diseases; such "health care effects" shall be announced by the central competent authority.

③ インドネシア

根拠法令	加工食品の表示と広告における強調表示の管理に関する国家医薬品食品監督庁長官命第 13 号 2016 (PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 13 TAHUN 2016)

[参考文献・ウェブサイト]

41) http://standarpangan.pom.go.id/dokumen/peraturan/2016/PerKa_BPOM_No_13_Tahun_2016_tentang_Klaim_pada_Label_dan_Iklan_Pangan_Olahan.pdf

第 3 章に以下の記載がなされている（下線部参照）。

和訳	第三章 加工食品ラベルに関する強調表示 パート 1 全般 段落 3 (3) (1) の b における健康強調表示には、以下が含まれます。 a. 栄養機能強調表示 b. その他の機能強調表示 <u>c. 疾病リスク低減強調表示</u>
原文	BAB III KLAIM PADA LABEL PANGAN OLAHAN Bagian Kesatu Umum Pasal 3 (3) Klaim Kesehatan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b meliputi: a. Klaim Fungsi Zat Gizi; b. Klaim Fungsi Lain; dan <u>c. Klaim Penurunan Risiko Penyakit.</u>

④ タイ

根拠法令	食品法 B.E. 2522 健康強調表示の評価のリクエスト (Food Act B.E. 2522 Requesting for assessment of health claim)

[参考文献・ウェブサイト]

42) [http://food.fda.moph.go.th/law/data/announ_moph/V.English/No.182-41 Nutrition Labelling.pdf](http://food.fda.moph.go.th/law/data/announ_moph/V.English/No.182-41_Nutrition_Labelling.pdf)

同法に、以下の記載がなされている（下線部参照）。

和訳	<u>疾病リスク低減表示とは、食生活全般における食品又は食品成分の摂取に関連する有益性として、疾患発症リスクの低減又は健康状態の改善に関連付けることを意味します。</u> リスク低減とは、病気又は健康関連に関する主要なリスク因子を大幅に変更することを意味します。ただし、病気には複数の危険因子があり、これらの危険因子の一つを変更しても有益な効果がある場合とない場合があります。
原文	<u>Reduction of disease risk claims mean presentations of properties or benefits relating the consumption of a food or food constituents, in the context of the total diet, to the risk reduction of developing a disease or health-related condition.</u> Risk reduction means significantly altering a major risk factor(s) for a disease or health-related condition. However diseases have multiple risk factors and altering one of these risk factors may or may not have a beneficial effect.

⑤ ベトナム

根拠法令	食品安全法 51/2001/QH10 (LUẬT AN TOÀN THỰC PHẨM 51/2001/QH10)

[参考文献・ウェブサイト]

43) <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/Thuong-mai/Luat-an-toan-thuc-pham-2010-108074.aspx>

同法に、以下の記載がなされている（下線部参照）。

和訳	23.「機能性食品」とは、人間の身体の機能を補助するための食品であり、身体のリラックス、抵抗力の強化、罹患リスクの <u>減少を促す</u> ものであり、補助食品、健康食品、医学的な栄養食品を含むものとする。
原文	23. Thực phẩm chức năng là thực phẩm dùng để hỗ trợ chức năng của cơ thể con người, tạo cho cơ thể tình trạng thoải mái, tăng sức đề kháng, <u>giảm bớt nguy cơ mắc bệnh</u> , bao gồm thực phẩm bổ sung, thực phẩm bảo vệ sức khỏe, thực phẩm dinh dưỡng y học.

⑥ フィリピン

根拠法令	食品における栄養と健康強調表示の使用ガイドライン：B.C. 2007-002 (GUIDELINES IN THE USE OF NUTRITION AND HEALTH CLAIMS IN FOOD : BUREAU CIRCULAR 2007-002)

[参考文献・ウェブサイト]

44) <https://ww2.fda.gov.ph/attachments/article/19776/BC%202007-002%20claims%20in%20food.pdf>

同法に、以下の記載がなされている（下線部参照）。

和訳	<u>保健省の食品医薬品局は、食品のラベル表示及び食品の広告における栄養及び健康強調表示の使用について評価する場合、栄養及び健康強調表示の使用に関するコーデックス委員会ガイドライン（CAC / GL 23-1997, Rev. 1- 2004）を採用します。上記のガイドラインは、製品のラベル表示と広告に関する既存の国内法及び関係する法令に一致する限り、それらに加えて使用されます。</u>
原文	<u>Based on the foregoing premises, the Bureau of Food and Drugs under the Department of Health, hereby adopts the Codex Alimentarius Commission Guidelines for Use of Nutrition and Health Claims (CAC/GL 23-1997, Rev. 1- 2004) in the evaluation of the use of nutrition and health claims in food labeling and in the advertisement of food products.</u> The above guidelines shall be used in addition to, and in so far as it is consistent with, existing national laws on labeling and advertisement of consumer products as well as the rules and regulations implementing such laws.

⑦ 中国

根拠法令	GB 28050—2011 国家食品安全基準 包装済み食品の栄養表示に関する一般規則（食品安全国家标准 预包装食品营养标签通则）

[参考文献・ウェブサイト]

45) http://www.cirs-reach.com/Uploads/file/20180428/1524880232_75595.pdf

同法に、疾病リスク低減表示については明記されていない。

⑧ マレーシア

根拠法令	マレーシア食事ガイドライン (Malaysian Dietary Guideline)

[参考文献・ウェブサイト]

46) <http://www.moh.gov.my/moh/images/gallery/Garispanduan/diet/km14.pdf>

上記ガイドラインに以下の記載がなされている。

和訳	食物又は食物成分の摂取と、病気の発症リスクの減少を結び付ける表示は許可されていません。したがって、「栄養素 A は冠状動脈性心臓病のリスクを減らすのに役立つ」という表示は認められていません。
原文	Claims linking the consumption of a food or food component to the reduced risk of developing a disease is not permitted. Hence, a claim that "nutrient A helps reduce risk to coronary heart disease" is not permitted.

⑨ ラオス

根拠法令	No.519/MoH ビエンチャン首都, 2009 年 3 月 18 日 (No. 519/MoH Vientiane Capital, date 18 March 2009)

[参考文献・ウェブサイト]

47) https://www.wto.org/english/thewto_e/acc_e/lao_e/WTACCLA022_LEG_4.pdf

上記の法令に以下の記載がなされている（下線部参照）。

和訳	栄養素含有表示、栄養素比較表示及び栄養機能表示は、栄養及び健康表示の使用に関するコーデックスガイドラインによって設定された最小基準を満たしていれば許可されます。しかし次の表示は禁止しています：(i) 病気、障害又は他の生理学的状態の予防、緩和、治療又は治癒に使用するための食品に関する表示。
原文	Nutrient content claim, nutrient comparative claim and nutrient function claim may be allowed provided they meet with the minimum criteria set by Codex Guidelines for the Use of Nutrition and Health Claims where applicable. The following claims should be prohibited: <u>(i). Claims as to the suitability of a food for use in the prevention, alleviation, treatment or cure of a disease, disorder or other physiological condition.</u>

⑩ ブルネイ

根拠法令	公衆衛生（食品）規則（R1 182 章）（The Public Health (Food) Regulations (R1 chapter 182)）

〔参考文献・ウェブサイト〕

48) http://www.agc.gov.bn/AGC%20Images/LAWS/ACT_PDF/Cap182subRg1.pdf

上記の法令に以下の記載がなされている。

和訳	食品が、人体に影響を与える病気や状態を予防、緩和又は治癒することを示唆する言葉を表示してはなりません。
原文	There shall not appear on any label any word or words implying that a food will prevent, alleviate or cure any disease or condition affecting the human body.

⑪ 香港

根拠法令	Cap.132W 食品及び医薬品（組成及び表示）規制（Cap. 132W FOOD AND DRUGS (COMPOSITION AND LABELLING) REGULATIONS)

〔参考文献・ウェブサイト〕

49) https://www.elegislation.gov.hk/index/chapternumber?p0=1&TYPE=1&TYPE=2&TYPE=3&LANGUAGE=E&CAP_NO_FR=132W

上記の規則には、疾病リスク低減表示の規定は見当たらなかった。

⑫ カンボジア

根拠法令	カンボジア規定 CS 001-2000 食品表示（CAMBODIAN STANDARD CS 001-2000 LABELLING OF FOOD PRODUCT）

〔参考文献・ウェブサイト〕

50) <https://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/en/kh/kh025en.pdf>

51) [https://www.moc.gov.kh/TradeSwap/userfiles/file/uploadedfiles/Gallery/11.Industrial%20Standard%20of%20Cambodia%20\(CS001-2000\)3_14_2017_16_38_42.pdf](https://www.moc.gov.kh/TradeSwap/userfiles/file/uploadedfiles/Gallery/11.Industrial%20Standard%20of%20Cambodia%20(CS001-2000)3_14_2017_16_38_42.pdf)

上記の規定には、疾病リスク低減表示の規定は見当たらなかった。

⑬ ミャンマー

根拠法令	国家食品法 1997 (The National Food Law 1997)

[参考文献・ウェブサイト]

52) <https://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/en/mm/mm019en.pdf>

上記の規定には、疾病リスク低減表示の規定は見当たらなかった。

7. コーデックスその他関連情報

(1) FAO/WHO コーデックス食品規格委員会

FAO/WHO コーデックス食品規格委員会（FAO/WHO Codex Alimentarius Commission: コーデックス）は公正な貿易と消費者保護を目的に、国際的な食品規格を制定する機関であり、承認された食品規格は、貿易において世界共通の優位な規則となる。また、個別の食品に関する規格のほかに、食品衛生、添加物など食品に係る一般的事項についてガイドラインなどが制定されている。

疾病リスク低減表示は、「栄養と健康強調表示の使用に関するガイドライン CAC/GL 23-1997（Guidelines for Use of Nutrition and Health Claims）」に規定されている。本ガイドラインの起源は 1997 年に採択された「栄養強調表示の使用に関するガイドライン」であり、疾病リスク低減表示を含む健康強調表示に関する内容を追加して 2004 年に改訂された。2009 年には同ガイドラインの付属文書「健康強調表示の科学的実証に関する勧告」が採択された。

直近の改正は 2013 年に行われたが、その後関連するコーデックス部会（食品表示部会、栄養・特殊用途食品部会）において本ガイドラインに関する改正などの動きはない。これらの部会及びコーデックス総会を含め、疾病リスク低減表示に関連すると考えられる議題や討議文書も見当たらなかった。

表示に関連する文書として、食品表示全般については「包装食品の表示に関するコーデックス規格 CSX 1-1985（General Standard for the Labelling of Prepackaged Foods）」及び「強調表示に関するコーデックス一般ガイドライン CAC/GL 1-1979（General Guidelines on Claims）」がある。また、栄養表示に関しては「栄養表示に関するガイドライン CAC/GL 2-1985（Guidelines on Nutrition Labelling）」、「ビタミン及びミネラル補助食品に関するガイドライン CAC/GL 55-2005（Guidelines for Vitamin and Mineral Food Supplements）」があるが、いずれにおいても疾病リスク低減表示についての言及はない。

なお、「栄養表示に関するガイドライン」に規定されている栄養素参照量（Nutrient Reference Values: NRVs）は、日本の栄養素等表示基準値に相当し、このガイドラインは健康的な食事摂取に役立ち、消費者の選択の手助けとなるための表示を目的としている。NRVs は、必要量に基づく栄養素参照量（Nutrient Reference Values-Requirements: NRVs-R）と、非感染性疾患（Noncommunicable Diseases: NCD）のリスクと関わりのある栄養素参照量（Nutrient Reference Values-Noncommunicable Diseases: NRVs-NCD）の 2 種類からなる。具体的には、NRVs-NCD として飽和脂肪酸 20g（参照エネルギー摂取量（2000kcal）当たり）とナトリウム 2000 mg が設定されており、WHO/FAO 合同専門家会議の報告書である「食事、栄養と慢性疾患の予防（Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases）」において定義されている、NCD のリスクとの関係がある「確実な証拠」に基づいている。コーデックス栄養・特殊用途食品部会では、NRVs-NCD の追加候補としてオメガ-3 脂肪酸である EPA と DHA について議論されてきたが、2018 年に開催された第 40 回部会における審議の結果、科学的根拠等の不足により検討は中止となっている。

(2) WHO

2003年に公表された前述のWHO/FAO 合同専門家会議の報告書「食事、栄養と慢性疾患の予防」は、食事に関連する慢性疾患の予防に関する栄養摂取のゴールを定め、「過体重と肥満」、「糖尿病」、「がん」、「歯の疾患」、「骨粗鬆症」の予防に関する勧告を示しており、コーデックスを含むWHOとFAOのその後の活動の大きな指針となっているが、疾病リスク低減表示に関する記述はなかった。WHOのウェブサイトによるとNCDに関する取組は引き続き行われているが、疾病リスク低減表示に関する事業、情報は見当たらなかった。

WHOの「世界アクションプラン 非感染性疾患の予防と管理（Global Action Plan 2013-2020. For the Prevention and control of Noncommunicable Diseases）」はNCDの予防と管理に関する各国政府の目標などを示しているが、ここにも疾病リスク低減表示に関連する記述は確認できなかった。

[参考文献・ウェブサイト]

53) <https://www.who.int/en/>

(3) 疾病リスク低減表示商品に対する消費者の理解、食品市場における評価

米国、カナダ、EU、豪州・ニュージーランドの疾病リスク低減表示を所管する行政機関のウェブサイトにおいて、許可された食品成分や製品情報の調査をする中で、食品市場における評価、疾病リスク低減表示をした食品に対する消費者の理解に関する情報は見当たらなかった。また複数の調査会社にヒアリングを行ったが疾病リスク低減表示のある製品に特化した市場動向についての情報は得られなかった。

一方、「健康強調表示（Health Claims）」、「消費者（Consumer）」のキーワードでウェブ検索したところ、いくつかの学術情報が該当した。そのうちEUのCLYMBOLプロジェクト（Role of health-related **C**laims and **sYMBOLs** in consumer behaviour: CLYMBOL）に疾病リスク低減表示に関連した内容が掲載されていたため、以下に要約する。

[参考文献・ウェブサイト]

54) <https://www.fda.gov/>

55) <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>

56) https://ec.europa.eu/info/food-farming-fisheries/food-safety-and-quality_en

57) <https://www.foodstandards.gov.au/Pages/default.aspx>

《CLYMBOL プロジェクト》

EU のファンドにより 2012 年から 2016 年に行われた、CLYMBOL プロジェクトは、5 か国（英国、オランダ、ドイツ、スロベニア、スペイン）で入手した包装済み食品を対象に、栄養と健康関連の強調表示とシンボルが、包装表示に及ぼす影響とそれが消費者の購買・消費行動にどのように影響しているかを把握することを目的にしたものである。

Hieke S et.al.の報告⁵⁸⁾によると、それぞれの国において、スーパーマーケットから 250 品目、ディスカウント店から 75 品目、その他の店舗から 75 品目の計約 400 品目の食品を入手し、その包装への表示内容を抽出した。食品は、未包装の食品やアルコール飲料などを除外し、ランダムに選択した。表示はシンボルとそうでないものとで分け、EU 規則に従って、栄養表示（含量表示、比較表示）、健康に関連する成分表示、健康強調表示（疾病リスク低減表示、栄養素及びその他の機能強調表示、一般健康強調表示、児童の発育と健康に関する強調表示）に分類して解析した。その結果、調査対象とした全ての食品のうち、5 か国平均で、栄養表示のある食品は 20.8%、健康強調表示のある食品は 10.9%であり、健康強調表示のうち疾病リスク低減表示のある食品は 0.6%であった。また、健康強調表示が多い食品群は、食用油と乳化油脂製品、飲料、穀物と穀物製品、砂糖と蜂蜜関連製品及び乳製品であった。

CLYMBOL のウェブサイト⁵⁹⁾に紹介されている、最新の研究（Yung Hung & Wim Verbeke）⁶⁰⁾では、EU で承認された 17 の健康強調表示のリストについて、「親しみやすさ」、「分かりやすさ」、「信頼性」に関する消費者の評価を把握するために、欧州の 10 か国で 5337 名を対象にしたオンライン調査を行った。17 の健康強調表示のうち、疾病リスク低減表示は、「植物ステロール、スタノールエステルと冠動脈性心疾患」と「無糖チューイングガムとう歯」の 2 項目であった。その結果、「カルシウムと骨」に関する栄養機能強調表示及び「カルシウム、ビタミン D と子供の骨」についての児童の発育と健康に関する強調表示が「親しみやすさ」、「分かりやすさ」、「信頼性」に関していずれも上位のランクを示し、国による差は少なかった。「植物ステロール、スタノールエステルと冠動脈性心疾患」に関する疾病リスク低減表示は、「親しみやすさ」に関して、カルシウムに関する二つの表示、「フッ素と歯の石灰化」、「ナトリウムと高血圧」に続き第 5 位にランクされた。

本研究の結論において、健康強調表示が意図した標的集団に届いているか否かについて、次のように述べられている。「健康強調表示は、表示が意図する特定の健康状態にある消費者に常に届いて利用されているということではなかった。コレステロール低下効果をうたっている植物ステロールとスタノールエステルについての健康強調表示の利用は、個人又はその家族が血中コレステロールが高いことを示す証拠があったが、コレステロールが高くない家庭における使用もあった。消費者が食品選択を改善する際に利用する健康強調表示を支援するためには、表示が意図する対象者に絞り込んだコミュニケーションへの努力が必要とされる。」

[参考文献・ウェブサイト]

58) Hieke S, Kuljanic N, Pravst I, Miklavc K, Kaur A, Brown KA, Egan BM, Pfeifer K, Gracia A, Rayner M. Prevalence of Nutrition and Health-Related Claims on Pre-Packaged Foods: A Five-Country Study in Europe. *Nutrients*. 2016 Mar 3;8(3):137.

59) <http://www.clymbol.eu/>

60) Hung Y, Verbeke W. Consumer evaluation, use and health relevance of health claims in the European Union. Food and Quality and Preference. 2019 74:88.

8. 製品ラベル情報

8.1 調査方法

製品ラベル情報は、各国の疾病リスク低減表示を基に、株式会社ミントルジャパンの世界新商品データベース（Global New Products Database : GNPD）掲載商品から調査した。世界新商品データベース（GNPD）は、各国の大手スーパーマーケット等の商品棚に並ぶ製品を調査員が定点調査し、新商品に関する情報を収集し構築しているものである。

また、米国については、米国立衛生研究所（NIH）が提供しているダイエタリーサプリメントのデータベース（Dietary Supplement Label Database）も活用した。

[参考文献・ウェブサイト]

55) <https://dslid.nlm.nih.gov/dslid/index.jsp>

調査対象国

製品ラベル情報の調査は、以下の六つの国・地域を対象として行った。

①米国、②カナダ、③EU、④豪州、⑤ニュージーランド、⑥韓国

8.2 調査結果

同一の疾病リスク低減表示項目において、多数の製品がある場合には、2 製品を上限に詳細な調査を行った。詳細は、第 4 章「国別製品ラベル情報一覧」に掲載する。

なお、日本のトクホと韓国の健康機能食品のみ、製品に許可マークがあり、疾病リスク低減表示を含む健康強調表示が行われている製品が否かについて判断することが容易であった。

各国の調査結果として、米国では、NLEA ヘルスクレームは 12 項目、FDAMA ヘルスクレームは 5 項目の全ての製品が確認された。掲載製品数はそれぞれ 16 製品、6 製品である。

カナダでは、疾病リスク低減表示 6 項目のうち 4 項目の製品が確認された。掲載製品数は 7 製品である。

EU では、疾病リスク低減表示 14 項目のうち 4 項目の製品が確認された。掲載製品数は 4 製品である。

豪州・ニュージーランドでは、疾病リスク低減表示 5 項目のうち 3 項目の製品が確認された。掲載製品数は 6 製品である。

韓国では、疾病リスク低減表示 3 項目のうち 1 項目の製品が確認された。掲載製品数は 1 製品である。

第 4 日本と諸外国との比較

1. 比較方法及び項目

各国の調査結果を基に、日本の疾病リスク低減トクホと比較するための資料を作成した。

- ① コーデックス等の動向も含めて疾病リスク低減に関する表示を行うことができる食品・成分に関する制度・ガイダンスの比較
- ② 科学的根拠の比較
- ③ 疾病リスク低減表示文言の比較・評価
- ④ 最新の研究実績の追加調査（大麦β-グルカン、キシリトール）

2. 結果

2.1 制度、ガイダンスの比較

調査結果を基に、各国の疾病リスク低減表示の定義と範囲（表 7）、疾病リスク低減表示に係る制度（表 8）と審査手順（表 9）及び表示を行うための要求事項、表示を認める評価手法（表 10）を日本と比較した。また、各国のガイダンス文書等の一覧表を表 11 に、ガイダンス文書等の構成を表 12～14 に示した。

なお、表 7、表 10、表 11、表 14 にはコーデックスのガイドラインも比較対象として加えた。

表 7 疾病リスク低減表示の定義と範囲の比較

国・地域名	定義	範囲
米国	「ヘルスクレーム」とは、食品ラベル等に、明示的又は暗示的に、その食品又は食品成分と疾病又は健康状態の関係について記載・表現するものであり、第三者のレファランス、文字、記号、絵を含む食品ラベルに表示されるあらゆる表現を意味するものとなっている。食品又は食品成分と疾病又は健康関連症状との関連性について、科学的根拠の総合性（Totality of Evidence）を FDA が評価し承認している。	対象となる食品は、生鮮食品を含めた一般の食品又はダイエタリーサプリメントとされているが、明確な特定はされていない。
カナダ	健康強調表示とは、食品又は食品中の成分の消費と人の健康との間に関係が存在することを示す、示唆する又は暗示するラベル又は広告の表現であり、「疾病リスク低減表示」と「機能表示」の 2 種類がある。「疾病リスク低減表示」は、食品又は食品中の成分と、食事関連の疾患又は状態を発症するリスクの低減に結び付ける表示である。	食品には、ヒト用の食品又は飲料、チューインガム及びあらゆる目的のために食品と混合できる成分として使用するために製造、販売される全ての物品が含まれる。
EU	「疾病リスク低減表示」とは食品カテゴリー、食品又はその一構成成分の摂取がヒトの疾病の進展におけるリスク要因を有意に低減することを記載、示唆又は暗示するあらゆる健康強調表示を意味する。	「対象となる食品」は、食品、食品カテゴリーとの記述があるが、明確な定義は示されていない。
豪州・ニュージーランド	高度健康強調表示は、重大な疾患又は深刻な疾病のバイオマーカーに関わる健康強調表示と定義されている。健康強調表示とは食品又は食品の特性が健康への効果を持っている又は持っている可能性があることを明示的又は暗示的に示す表示又は表現であり、ラベル又は広告により行われる。バイオマーカーとは、人体に異常なレベルで存在する場合に、重篤な疾患のリスクを予測できる測定可能な生物学的パラメーターをいう。	食品には、人間が消費する生、半加工、加工品の食品、食品添加物やチューインガムなどが含まれる。ただし、治療用品法（Therapeutic Goods Act 1989）における治療用商品は食品には含まれない。
韓国	「疾病リスク低減表示」とは、食品の摂取による疾病の発生や健康状態のリスクの低減に関する表示と定義されている。	食品形態は錠剤、カプセル、丸錠、顆粒、液状、粉末、片状、ペースト状、シロップ、ジェル、ゼリー、バー、フィルムなど、1 回の摂取量の管理が容易な形態に加工する必要がある。なお一般食品や食事代替品の場合は最終製品において認定を受けなければならない。
コーデックス	食生活全体の観点から、食品又はその成分の摂取を、疾病又は健康に関連した状態の発症リスクの低減と関連付けた強調表示。 リスクの低減とは、疾病又は健康に関連した状態の主要なリスク因子を大きく変化させることを意味している。疾病には複数のリスク因子があり、その一つを変化させることは、有益な効果を持つこともあれば持たないこともある。リスク低減強調表示を行う場合には、例えば適切な言語の使用や他のリスク因子への言及によって、消費者がこれらを予防強調表示と解釈しないようにしなければならない。	食品の範囲については特に言及がない。
日本	特定保健用食品のうち、その特定の保健の用途として疾病リスクの低減に資する旨の表示の許可等を受けたものを指す。具体的には、疾病リスクの低減に資する関与成分を含有する旨及び疾病リスク低減の具体的な内容について表示するものとする。引用：特定保健用食品質疑応答集（平成 28 年 1 月 8 日 消食表第 5 号【問 38】）	通常の食品及び錠剤・カプセルの形態を含む。

表 8 疾病リスク低減表示制度の比較（1）

国・地域名		米国		カナダ	EU	豪州・ニュージーランド	韓国	日本
制度の名称・種類		NLEA ヘルス クレーム ^{*1} (疾病リスク 低減表示)	FDAMA ヘルス クレーム ^{*2} (疾病リスク 低減表示)	疾病リスク 低減表示	疾病リスク 低減表示	高度健康強調 表示 (疾病リスク 低減表示)	疾病リスク 低減表示	特定保健用 食品 (疾病リスク 低減表示)
許可手順	申請先	申請 (FDA)	届出 (FDA)	申請 (カナダ保健 省)	各国に申請 (管轄機関)	申請 (FSANZ ^{*5})	申請 (MFDS ^{*6})	申請 (消費者 庁)
	審査	審査 (FDA)	要件の確認 (FDA)	審査 (カナダ保健 省)	科学的評価 (EFSA ^{*4}) →欧州委員会が 審査	審査 (FSANZ) →食品規制閣 僚会議が決定	審査 (MFDS)	審査(消費 者委員会、食 品安全委員 会)
表示の許可要件		FDA が SSA (有 意な科学 的合意の 基準： Significant Scientific Agreement) と結論 →公定書 に表示要 件記載	—	審査を経て 食品医薬品 規則を修正 ^{*3} (スケジュール A リストの場 合)	審査結果を 公表 →実施は各国 政府	許可決定によ り食品基準規 約(スケジュー ル 4-4)を変 更	審査を経て 公表	許可内容を 公表
既許可表示の扱い		許可された表示条件・内容 の遵守により、使用可能と なる	許可された表示条件・内容 の遵守により 使用可能となる	許可された表示条件・内容 の遵守により 使用可能となる	先行申請者の 先行権期間 (承認の日付 から 5 年間) の経過後は、 適用条件に従 って使用可能と なる。	許可された表示条件・内容 の遵守により使 用可能となる	許可から 6 年 が経過し、品 目の製造申 告が 50 件以 上ある場合、 MFDS は規 格基準型に 移行できる。	製品ごとに申 請・許可
先行権など 優遇措置 申請者への		規定なし	規定なし	規定なし	所有権データ 等で 5 年間の 先行権あり	規定なし	実質 6 年間の 先行権あり (上段の要件 のとおり)	規定なし

* 1 栄養表示教育法 (NLEA)

* 2 食品医薬品近代化法 (FDAMA)

* 3 事前申請不要な疾病もあり

* 4 EFSA: 欧州食品安全機関

* 5 FSANZ: 豪州・ニュージーランド食品基準機関

表 9 疾病リスク低減表示制度の比較（2）

国・地域名		米国		カナダ	EU	豪州・ニュージーランド	韓国	日本
制度（表示） の名称・種類		NLEA ヘルスクレーム ^{*1} (疾病リスク低減表示)	FDAMA ヘルスクレーム ^{*2} (疾病リスク低減表示)	疾病リスク低減表示	疾病リスク低減表示	高度健康強調表示(疾病リスク低減表示)	疾病リスク低減表示	特定保健用食品（疾病リスク低減表示）
審査手順（ガイドライン等）	疾病リスクの評価方法	科学的根拠に基づくレビュー	米国政府機関文書や米国科学アカデミーなどの権威ある学術団体による声明	体系的、透明性、包括性のあるレビュー	科学的根拠の評価科学的実証の評価基準あり（PASSCLAIM）	体系的、透明性、包括性のあるレビュー（システマティックレビュー）	科学的根拠のレビュー	科学的根拠のレビュー
	評価（申請）方法のガイダンス	あり	(Authoritative Statement)	あり	あり	あり	あり	なし
	科学的根拠	ヒト介入試験に重点（再現性、一貫性）。総説、メタアナリシスは、詳細な試験条件の多くが不明なため、副次的に用いる。		ヒト介入試験に重点（確実性、因果関係）	第一に介入試験で得られたヒトデータを基礎とする（試験デザイン重視）	ヒトに関する直接的な科学的根拠（介入試験）が重要。間接的、機械論的科学的根拠では不十分。	ヒト介入試験に重点	諸外国で認められていない場合は原則としてメタアナリシスが必要。複数の疫学的研究が存在（介入試験だけでなく観察研究も含まれる）。
	バイオマーカー	適切なバイオマーカーでの評価が可能	—	適切なバイオマーカーでの評価が可能	適切なバイオマーカーでの評価が可能	バイオマーカーによる評価実績あり	バイオマーカーの扱いが不明	バイオマーカーの扱いが不明
	各国独自性	自国民データを重視	—	疾患の種類により表示規制が異なる。疾病リスト（スケジュール A）の疾病は事前審査が必要。	研究対象集団の食事背景、生活様式の特徴に配慮が必要。	自国の食生活との関係で条件あり（摂取可能性）。	一日摂取量が通常の食生活を介して摂取可能な量であるか。	自国民の罹患状況による注意喚起・訴求の必要性の記載あり。自国民のデータについては記載なし。

*1 栄養表示教育法（NLEA）

*2 食品医薬品近代化法（FDAMA）

表 10 疾病リスク低減表示を行うための要求事項、表示を認める評価手法の比較

国・地域名	疾病リスク低減表示のための要求事項	表示を認める評価手法
米国	1)表示禁止事項 2)対象となる食品成分 3)対象となる食品 4)既許可表示の使用について 5)許可に必要な科学的根拠のレベル	1)科学的根拠の総合評価は、FDA の内部評価、検討委員会の設置又は第三者機関への委託等の方法により行う。 2)評価は科学的根拠に基づくレビューシステムにより、科学的根拠の強さを体系的に評価する。 3)科学的根拠の評価に加え、他の関連する法律等を勘案し、適用の可否を判断する。適用に際して当局は、表示が真実であり誤認を生じないことを確かにするため、表示内容及びその他の付帯情報について結論を示す。
カナダ	1)実証のための科学的根拠の必要性 2)許可内容及び既許可表示の使用について 3)新規申請手順	「食品の健康強調表示申請準備のためのガイダンス文書（Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims）」には、提案されたヘルスクレームの科学的根拠の実証と有効性の評価の原則が記載されている。
EU	1)一般的条件 2)強調表示についての科学的実証 3)当該強調表示が言及している疾病が複数のリスク要因を有すること、これらのリスク要因の一つを変えることが有益な効果を有するか否かを示す説明をすること。 4)特定の条件 ・健康強調表示リストへの収載 ・義務表示事項	審議においては、一般的に認められた科学的根拠が要求される。パスクレームでは、健康強調表示の科学的根拠の立証のための評価基準が示されている。
豪州・ニュージーランド	1)栄養素プロファイリングスコア基準に適合すること 2)食品基準規約の高度健康強調表示に示された義務表示を行う。 ・食品の特質 ・健康効果 ・標的集団がある場合にはその表示 3)食生活に係る義務表示	食品と健康に関わる実証のためのシステマティックレビューの要件については、食品基準規約別表 6（S6）に記載されている。詳細なガイダンスとして「一般健康強調表示に関し、食品-健康の関係を確立することについての情報（Information on establishing food-health relationships for general level health claims）」が公表されている。
韓国	1)認証マークを付けること。 2)栄養成分値は「健康機能食品基準と規格」に適合しなければならない。 3)基準・規格で定められた機能性又は食品医薬品安全処長が認めた機能性を表示しなければならない。 4)1 回摂取量と 1 日摂取回数と摂取方法の表示 5)病気の予防と治療のための医薬品でない旨の表示	「健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定」に基づく申請書を、食品医薬品安全処長が「健康機能食品の機能性評価」の認定基準に照らし合わせ科学的根拠を総合的に評価し、機能性表示を認定する。
コーデックス	1)健康強調表示は、データの科学的レビューにより、健康との関連性を立証する。 2)表示の適格性について、明確な規制の枠組みがあること。 3)強調表示を行う食品成分を定量化する方法があること。 4)強調表示には、成分量、対象集団、使用方法などの情報を記載すること。	栄養及び健康強調表示の使用に関するガイドラインの付属文書「健康強調表示の科学的実証に関する勧告」には、健康強調表示の科学的実証の具体的な指針が以下の項目で定められている。 ・健康強調表示の実証プロセス ・健康強調表示の実証に関する基準 ・証拠の検討
日本	表示は、関与成分の摂取による疾病リスクの低減が医学的・栄養学的に広く認められ確立されているものに限り認めることとする。（引用：特定保健用食品質疑応答集（平成 28 年 1 月 8 日消食表第 5 号【問 38】）） 「医学的・栄養学的に確立されている」ことを証明する必要があるため、特定保健用食品の許可等及び審査の申請に必要な添付資料に加えて、当該関与成分の有効性を検証した論文からなるメタアナリシスの論文及び当該メタアナリシスの論文に引用された論文に基づいて有害事象を生じない摂取量を検証した資料を添付する必要がある。（引用：特定保健用食品質疑応答集（平成 28 年 1 月 8 日消食表第 5 号【問 40】））	当該表示に係る関与成分の疾病リスク低減効果が医学的・栄養学的に確立されたものであることを証するものとして、原則として、当該関与成分の有効性を検証した論文からなるメタアナリシスの論文を添付する。さらに留意点として（ア）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複数の疫学的研究が存在し、介入研究だけでなく、観察研究も含まれること。（イ）メタアナリシスの論文が不要である場合の規定（ウ）当該表示が諸外国において認められている場合には、その疾病リスク低減効果が限定的でないこと。（引用：特定保健用食品の表示許可について（令和元年 7 月 1 日消食表第 141 号【別添 2】第 2 2（4）ウその他））

表 11 疾病リスク低減表示に関するガイダンスの一覧表

国・地域名	ガイダンス名（原文）		ガイダンス名（和訳）	ガイダンスの特徴
米国	Guidance for Industry: January 2009	III Evidence-Based Review System for the Scientific Evaluation of Health Claims	ヘルスクレームの科学的評価のためのエビデンスをベースとしたレビューシステム	産業界のためのガイダンス文書。NLEA ヘルスクレームである疾病リスク低減表示の申請のための科学的根拠評価の指針。
	Guidance for Industry June 11, 1998	Notification of a Health Claim or Nutrient Content Claim Based on an Authoritative Statement of a Scientific Body	科学機関の権威ある声明に基づくヘルスクレーム又は栄養成分クレームに関する通知	FDAMA ヘルスクレーム等に関する説明文書
	Guidance for Industry January 2013	A Food Labeling Guide Guidance for Industry	食品表示ガイド	食品表示全般に関する基本事項についての質疑応答集である
EU	PASSCLAIM : Process for the assessment of scientific support for claims on foods Consensus on Criteria (2005)		バスクレーム：食品の強調表示に対する科学的評価手順、評価基準に関するコンセンサス	食品の強調表示に対する科学的評価手順と評価基準の説明文書
	Guidance on the implementation of regulation N 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods Conclusions of the standing committee on the food chain and animal health (2007)		食品に対する栄養と健康に関するクレームに関する規制 N 1924/2006 の実施に関するガイダンス 食物連鎖と動物の健康に関する常設委員会の結論	比較クレーム及び強調表示に関するガイダンス文書
豪州・ニュージーランド	Information on establishing food-health relationships for general level health claims (2016)		一般レベルの健康強調表示における食品と健康の関係の確立に関する情報	健康強調表示のための食品と健康の関係検証におけるシステムティックレビューの手順
	Getting Your Claims Right (2018)		正しい表示の作成に向けて	健康強調表示、栄養成分表示の作成方法
カナダ	Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims (2009)		食品ヘルスクレームの提出準備のためのガイダンス文書	ヘルスクレーム提出のためのシステムティックレビューの評価方法、評価手順
	Guidance Document for Preparing a Submission for Food Health Claims Using an Existing Systematic Review (2011)		既存のシステムティックレビューを用いた食品ヘルスクレームの提出準備のためのガイダンス文書	ヘルスクレーム提出のための既存のシステムティックレビューを用いる評価方法、評価手順
	Questions and Answers about Preparing Submissions for Food Health Claims		食品ヘルスクレームの提出準備のための Q&A	ヘルスクレームの申請、科学的根拠の内容などに関する質疑応答集
韓国	건강기능식품 기능성 원료 및 기준, 규격 인정에 관한 규정 : Regulation on Approval of Functional Ingredient for Health Functional Food		健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定	認定に必要な認定基準、認定手続、提出資料の範囲と要件、評価原則等に関する事項を定めている。
	건강기능식품 기능성 평가 가이드[민원인 안내서]		健康機能食品機能性評価ガイド〔請願ガイド〕	申請者を支援するガイドとして、食品医薬品安全評価院が、機能別に 바이오マーカーの選定や測定方法等についてまとめた評価ガイド
	건강기능식품 인체적용시험 설계안내서		健康機能食品人体適用試験設計ガイド	人体適用試験（ヒト試験）の実施について、申請者を支援するガイドとして、食品医薬品安全評価院が倫理審査の手続や試験設計方法等をまとめたガイド
コーデックス	CAC/GL 23-1997 Guidelines for use of nutrition and health claims	Guidelines for use of nutrition and health claims	栄養及び健康強調表示の使用に関するガイドライン	栄養及び健康強調表示に関する定義及び表示の使用原則を規定、栄養素含量表示の条件表を含む。
		Annex : Recommendations on the scientific substantiation of health claims	付属文書「健康強調表示の科学的実証に関する勧告」	健康強調表示の科学的実証について、実証のプロセスや基準、根拠の吟味に関する基本的事項を説明している。

表 12 疾病リスク低減表示に関するガイダンス文書の構成の各国比較（1）

国・地域名	ガイダンス	ガイダンス文書の構成
米国	ヘルスクレームの科学的評価のためのエビデンスをベースとしたレビューシステム	- はじめに - 背景 - ヘルスクレームの科学的評価のための科学的根拠をベースとしたレビューシステム - 科学的根拠に基づくレビューシステムとは - 関与成分と疾病との関係を示す試験の特定 - 介入研究、観察研究、統合研究、動物試験、in vitro 試験 - 疾病リスクのバイオマーカーの特定 - ヒト試験の評価 - 試験の方法の質評価 - 科学的根拠総体の評価
カナダ	食品健康強調表示の提出準備のためのガイダンス文書	- 背景情報：目的、関連規制、提出先 - 提出後のレビュープロセス、健康強調表示の再評価 - 提出要件 - 食品の特性 - 健康への効果の特性 - 健康強調表示の妥当性評価 - 文献検索の戦略 - 包含された研究と除外された研究のリスト作成 - 研究の質の評価 - 健康効果ごとの研究結果集計 - 因果関係の評価 - 一貫性、関連性の強さの割合 - 食品の摂取と健康への影響の考察 - ターゲット集団へのデータの一般化の考察 - 食品摂取の効果の生理学的な意義の考察 - 食品の有効量の摂取の実現可能性の考察 - 結論の出し方 - 提出用チェックリスト
	既存のシステマティックレビューを用いた食品健康強調表示の提出準備のためのガイダンス文書	- 背景情報：目的、健康強調表示と科学的実証の種類、提出先、提出後のレビュープロセス、健康強調表示の再評価 - カナダ保健省の健康強調表示提出要件 - 既存のシステマティックレビューを使用する提出の要件 - 健康強調表示を支持する科学的根拠の情報源 - 要請されるアジェンダ - 科学的根拠の更新 - ターゲット集団へのデータの一般化 - 食品摂取の効果の生理学的な意義 - 食品の有効量の摂取の実現可能性 - 提出用チェックリスト

表 13 疾病リスク低減表示に関するガイダンス文書の構成の各国比較（2）

国・地域名	ガイダンス	ガイダンス文書の構成
EU	バスクレーム：食品の強調表示に対する科学的評価手順評価基準に関するコンセンサス	1. 要旨 1.1 バスクレームの重要課題 1.2 科学的立証を評価する既存の体系を評価 1.3 食品の健康強調表示の科学的根拠を評価する共通的な手段の作成 1.4 食事と健康の関連を研究するために利用できるマーカーの評価基準の策定評価基準について 1.5 立証事例の策定ではヒトに有益であるという直接的な証拠が必要 1.6 理想的なエンドポイントを評価対象にし難い場合には中間結果を表すマーカーが有用である点 1.7 妥当性が証明されているマーカーのみを用いることが重要である点 1.8 強調表示の基礎となる効果の大きさと性質が統計的にまた生物学的に有意であることを保証する必要性 2. 背景と目的、構成 3. 強調表示の科学的立証の文脈 4. 強調表示の科学的立証のための評価基準 5. 結論と考察
	食品に対する栄養と健康に関する強調表示に関する規制 N 1924/2006 の実施に関するガイダンス食物連鎖と動物の健康に関する常設委員会の結論	1. 他の地域の法令との相互作用 2. 比較強調表示 2.1 規制に関する規定 2.2 比較強調表示使用のガイダンス 3. 強調表示の分類 3.1 栄養強調表示／健康強調表示 3.2 健康強調表示の分類 3.2.1 機能表示と疾病リスク低減表示のボーダーラインのケース 3.2.2 子供の発育と健康に関わる強調表示と他の健康強調表示のボーダーライン 3.2.3 13 条と 14 条の分類の影響 注）14 条は、疾病リスク低減、子供の発育及び健康に係る健康表示に関する規定である
豪州・ニュージーランド	一般レベルの健康強調表示における食品と健康の関係の確立に関する情報	1. はじめに 1.1 この文書の目的 1.2 確立された食品と健康の関係を FSANZ に通知するための要件 1.3 関係当局への記録の提供 2. 食品と健康の関係の実証の概要 2.1 実証 2.2 システマティックレビュー報告書の作成、構成 3. システマティックレビュー 3.1 システマティックレビューをするための参考資料 3.2 食品と健康の関係の説明 3.3 科学的根拠の検索-オリジナル文献のみのシステマティックレビュー 3.4 対象とした試験の最終リストからのデータの集計 3.5 試験の質の評価 3.6 一連の科学的根拠と結論の評価 3.7 オーストラリア・ニュージーランドへの適用可能性 3.8 既存のシステマティックレビューの更新 注）システマティックレビューの手順は、高度健康強調表示にも適用される
	正しい表示の作成に向けて	1. はじめに 2. 表示作成のための一般的条件と制限 3. 栄養成分表示の作成 4. 健康強調表示の作成 5. 一般健康強調表示の作成 6. 高度健康強調表示の作成 7. 推奨団体による推奨の表示規定 8. 各種チェックリスト

表 14 疾病リスク低減表示に関するガイダンス文書の構成の各国比較（3）

国・地域名	ガイダンス	ガイダンス文書の構成
韓国	健康機能食品の機能性原料と基準・規格認定に関する規定	1. 総則 2. 認定手順 2.1 認定手順 2.2 処理期間 2.3 資料の補完等 2.4 申請書類の返却 2.5 認定・諮問 2.6 認定 2.7 認定書の交付 2.8 認定事項の変更 3. 機能性原料認定 3.1 提出資料の範囲、作成、内容及び要件 3.2 機能性原料評価 3.3 機能性原料の機能性認定等級 4. 健康機能食品認定 4.1 提出資料の作成、内容及び要件 4.2 健康機能食品の評価
	健康機能食品機能性評価ガイド〔請願ガイド〕	1. はじめに 2. 一般事項 3. 機能性試験方法 4. 機能性認定原則と基準 5. 機能性審査事例 6. 参考文献
	健康機能食品人体適用試験設計ガイド	1. ヒト試験適用用語 2. 生命倫理委員会の手続と承認基準 3. ヒト試験設計 4. ヒト試験計画書及び関連文書
コーデックス	栄養及び健康強調表示の使用に関するガイドライン 付属文書「健康強調表示の科学的実証に関する勧告」	1. 範囲 2. 定義 3. 健康強調表示の科学的実証 3.1. 健康強調表示の実証プロセス 3.2. 健康強調表示の実証に関する基準 3.3. 証拠の検討 4. 具体的な安全上の懸念を明らかにすべきである (以下略) 5. 再評価

(1) 制度

疾病リスク低減表示の定義は、米国、カナダ、EU、コーデックス間でおおむね共通していたが、豪州・ニュージーランドでは健康強調表示の定義としてバイオマーカーに関する説明があった。疾病リスク低減表示の範囲については、食品全般とダイエタリーサプリメントが含まれることは各国で共通していたが、カナダではナチュラルヘルスプロダクトという別の制度があることが他国と異なっていた。

諸外国における疾病リスク低減表示制度は、事業者等が申請をし、科学的根拠とその他の要件が満たされた場合に許可となり、規則が制定又は改正される（EU の場合は許可リストが公表される）という点はほぼ共通している。既に許可されている内容に従う場合には、申請や届出が不要であることも共通している（表 8、表 9）。

疾病リスク低減表示を世界で最初に導入した米国では、制度導入時の 8 項目は事業者等の申請によるものではなく、保健政策との関連をベースに政府が発案したものであったが、その後は事業者等の申請に基づき許可されてきた。

各国で評価される対象は、栄養素を含む食品成分である。申請者に対して許可表示が公表される EU においても最終製品での申請・許可は、植物ステロールエステルを用いた発酵乳製品に関する 1 件のみであり、ほかには見当たらず、他の許可は関与成分又は関与成分を主成分とする食品素材が対象であった。

(2) ガイダンスとガイドライン

コーデックスの「栄養と健康強調表示の仕様に関するガイドライン」に健康強調表示の規定が導入されたのは 2004 年であり、その後 2009 年に、科学的な実証に関する内容が附属文書「健康強調表示の科学的実証に関する勧告」として、採択された。調査対象国・地域のガイドラインは、これらの策定と前後して導入されており、いずれの国においても、疾病リスク低減表示の申請のためのガイダンスや関連文書（表 11）が一つ以上あり、いずれも食品の健康強調表示に対する科学的評価手順と評価基準の説明が含まれ、表示に必要な科学的根拠に関する総合的又はシステマティックレビューによる評価方法が示されている（表 12～14）。また、カナダ、豪州・ニュージーランドのガイダンス、韓国の行政文書には、申請の手順や要件についても記載されている。

(3) 日本との比較

制度及びガイダンスに示された科学的根拠の評価について、日本の現状と各国の状況を比較すると以下のとおり相違点があった。

項目	日本の現状
申請、評価方法のガイダンス・ガイドラインの有無	米国、カナダ、EU、豪州・ニュージーランド、韓国にはいずれも審査や評価のためのガイダンスが公表されているが、日本には評価方法、申請要件に関するガイダンスがない。コーデックスには健康強調表示の使用のためのガイドラインがあり、その附属文書には科学的実証に関する勧告が示されている。
科学的根拠の評価方法	米国、カナダ、EU、豪州・ニュージーランド、韓国では複数の科学的根拠を体系的に評価する方法が示されているが、日本にはこのような規定がない。コーデックスのガイドラインには附属文書として科学的実証に関する勧告が示されている。
評価において重点を置く科学的根拠	米国、カナダ、EU、豪州・ニュージーランド、韓国ではヒト介入試験を重視し、必要に応じてメタアナリシスや観察研究も評価対象となっているが、日本ではメタアナリシスを必須の要件としている点が異なる。コーデックスガイドラインでは健康強調表示の実証に関する基準の最初にヒト介入試験によって得られた証拠に基づくべきであると説明している。
バイオマーカーを用いた科学的根拠の取扱い	米国、カナダ、EU、豪州・ニュージーランドでは、疾病又は健康にかかわる状態を特定するために疾病の発生率や死亡率のほかにバイオマーカーを用いた研究を評価に用いることを認めている。EUではバイオマーカーを用いた疾病リスク低減表示となっている。日本においては、バイオマーカーを用いた科学的根拠による評価については規定がなく、実績もない。コーデックスガイドラインにおいてはバイオマーカーの使用が可能である旨の記載がある。
科学的根拠のほかに、国民の健康状態や疾病の発生状況、食生活、国の施策のような各国の独自性、固有のデータに基づく評価の取扱い	米国では自国の独自性に基づく評価をすることが規定され、米国、EU、豪州・ニュージーランド、韓国では自国民の食生活との関係に対する評価がある。日本では制度導入時に、国民の罹患状況による注意喚起の必要性を記載するなどの考えが示されたが、国民のデータの取扱いについては規定がない。コーデックスガイドラインには対象集団に関する評価が必要との記載がある。

2.2 科学的根拠の比較

各国の疾病リスク低減表示の評価に用いた科学的根拠は種類、量共に多様であった。評価に用いられた科学的根拠の研究デザイン別構成（表 1～4）と、各国の疾病リスク低減表示の科学的評価概要を比較したが、傾向は認められなかった。ただし、メタアナリシス論文や観察研究が評価に含まれていない場合が散見された。

次に、複数の国・地域で許可されている疾病リスク低減表示 11 項目（「食品と疾病名」が共通する項目）に着目し、その研究デザイン別構成を比較した。11 項目のうち、3 か国以上で共通している食品と疾病名に関する項目は、「カルシウムと骨粗鬆症（又はカルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症）」、「食事の飽和脂肪とコレステロールと冠状動脈性心疾患」、「葉酸と神経管閉鎖障害」、「果物、野菜と冠状動脈性心疾患」及び「ナトリウムと高血圧症」の 5 項目であった。

この 5 項目に関し、許可されている国において評価に用いた研究の論文数を研究デザイン別に表 15 に示したが、メタアナリシスや観察研究を含め多くの研究を評価対象にしていることが分かる。その背景として、米国の「カルシウムと骨粗鬆症」及び「果物・野菜と冠状動脈性心疾患」は政府機関の報告書などを根拠として評価されており、保健政策との強い関連が示唆されるとともに、介入研究と観察研究を基に総合的な科学的評価をしていること、カナダの「果物・野菜と冠状動脈性心疾患」は米国の科学的根拠を別途評価して採用し、豪州・ニュージーランドの「果物・野菜と冠状動脈性心疾患」はカナダで認められた科学的根拠を再評価して導入したという経緯があった。

日本の「カルシウムと骨粗鬆症」の科学的根拠は、2004 年に厚生労働省が公表した「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・中間とりまとめ」（以下「中間とりまとめ」という。）に示された。そこでは当時の米国の制度を参考に複数の介入研究と観察研究が示されているが、米国で評価対象とされた「その他」文献（専門誌に掲載された記述的レビュー、政府や公的機関による報告書、行政文書等）は用いられていない（表 15）。

「植物ステロールエステルと冠状動脈性心疾患」、「β-グルカン（大麦）と冠状動脈性心疾患」及び「非う蝕性糖質甘味料とう歯」については、米国と EU で許可されているが、いずれも介入研究を中心に評価している（表 15）。

表 15 複数の国・地域で採用されている疾病リスク低減表示の評価に重視された研究の研究デザイン集計の各国比較

疾病リスク低減表示 (食品と疾病名)	国・地域名	論文数				
		システム ティック レビュー	メタアナ リシス	介入 研究	観察 研究	その他
カルシウムと骨粗鬆症	米国	0	0	9	9	25
	EU	2	3	2	0	1
	日本	0	1	5	4	0
果物、野菜と冠動脈性心疾患	米国	0	1	8	0	9
	カナダ	1	2	8	13	0
	豪州・ニュージーランド	0	1	3	18	0
植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患	米国	0	1	18	1	4
	EU	0	1	0	0	0
特定の食品由来の水溶性繊維 (大麦β-グルカン) と冠動脈性心疾患	米国	0	0	4	0	0
	EU	0	1	1	0	2
非う蝕性糖質甘味料とう歯	米国	0	0	13	0	31
	EU	0	0	7	2	0

2.3 疾病リスク低減表示文言の比較

(1) 疾病リスク低減表示の文言と科学的根拠

各国の疾病リスク低減表示の表示文言を比較するために、複数の国・地域で採用されている疾病リスク低減表示（「食品と疾病名」に関する項目）に着目し、米国及びカナダのモデルヘルスクレーム、EU の許可された疾病リスク低減表示を対象に、表 15 と同じ表示項目について各国及び日本の表示文言を比較した（表 16）。

さらに、表 16 以外の疾病リスク低減表示についても確認した結果、米国と EU は表示文言に一定のパターンが認められた。すなわち、米国の NLEA ヘルスクレームは、「食事の一環として特定の食品（成分）の摂取は〇〇（疾病名）のリスクを低減する可能性があります」とあり、リスク低減を直接に述べている。EU では、「〇〇（関与成分）は△△（バイオマーカー）を低下させます。△△は、□□（疾病名）のリスクです。」との 2 段階表示文である。2.2 で述べたとおり、各国の疾病リスク低減表示について科学的根拠の構成やその評価内容を比較した結果一定のパターンはなかったため、表示文言の形式の違いについて科学的根拠の違いにより説明することはできないと考えられた。

(2) 日本との比較

各国の疾病リスク低減表示の文言について、日本との比較を行ったところ、日本の表示文言は末尾の表現が弱いこと、バイオマーカーを用いた表示の実績がないことが分かった（表 16～18）。

その他、米国の NLEA ヘルスクレームではモデルヘルスクレームが複数提示されていること（表 16）、付加的に表示ができる情報が示されている（表 19）ことは、日本にはないものであった。

表 16 複数の国・地域で採用されている疾病リスク低減表示の表示文言の比較

国・地域名	表示文言 1	表示文言 2
■カルシウムと骨粗鬆症		
米国	バランスの取れた食事の一環として、生涯を通じた十分なカルシウム摂取は骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります (may reduce)。	健康的な食事の一環として十分量のカルシウム摂取は、身体活動とあわせて生涯の後期における骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります (may reduce)。
EU	カルシウムは、閉経後の女性の骨塩の損失を減らすのを助けます (help to reduce)。骨密度が低いことは、骨粗鬆症性骨折の発症における危険因子です。	
日本	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。	
■果物、野菜と冠動脈性心疾患		
米国	(1) 飽和脂肪とコレステロールが低い食事の一部として、[水溶性食物繊維の名称又は食品名]などの食品からの水溶性食物繊維を摂取することは、心臓病のリスクを減少させる可能性があります。	(2) [水溶性食物繊維の名称又は食品名]からの水溶性食物繊維を含む飽和脂肪及びコレステロールの少ない食事は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。
カナダ	多種類の野菜や果物を豊富に含む健康的な食事は、心臓病のリスクを減らすのに役立つ可能性があります (may help reduce)。	
豪州・ニュージーランドはモデルヘルスクレームの提示なし		
■植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患		
米国	(1) 飽和脂肪とコレステロールが低い食事の一部として、1 日当たり 2 回以上の食事で少なくとも 3.4g の植物スタノールエステルを 1 食当たり少なくとも 1.7g 含む食品を摂取することは、心臓病のリスクを減らす可能性があります。[食品名]の 1 サービングは、__g の植物スタノールエステルを供給します。	(2) 飽和脂肪とコレステロールが低く、2 回の食事で 1 日合計で少なくとも 3.4g の植物スタノールエステルを提供する 2 食分の食物を含む食事は、心臓病のリスクを減らすことができます。[食品名]の 1 サービングは、__g の植物スタノールエステルを供給します。
EU	植物スタノールエステルは血中コレステロールを低下／減少させることが示されています。高コレステロールは冠動脈性心疾患発症の危険因子です。	
■特定の食品由来の水溶性食物繊維（大麦β-グルカン）と冠動脈性心疾患		
米国	(1) 飽和脂肪とコレステロールの少ない食事の一部として大麦の水溶性食物繊維を摂取することは、心疾患のリスクを減らす可能性があります。[食品名]の 1 サービングは、この効果を得るために 1 日当たり必要な __g の水溶性食物繊維を含みます。	(2) [食品名]に含まれる、大麦からの水溶性食物繊維 __g を含む、飽和脂肪とコレステロールの少ない食事は心疾患のリスクを減らす可能性があります。
EU	大麦のβ-グルカンは、血中コレステロールを下げる／減らすことが示されています。高コレステロールは冠動脈性心疾患発症の危険因子です。	
■非う蝕性糖質甘味料とう歯		
米国	(1) 間食として糖分やでんぶんの多い食品を頻繁に食べると、虫歯を促進する可能性があります (may reduce)。この食品の甘味料であるキシリトールは、虫歯のリスクを減らす可能性があります (may reduce)。	(2) 糖分とでんぶんを多く含む食品を頻繁に食間に摂取すると、虫歯が促進されます。[食品名]のキシリトールは虫歯を促進しません (do not promote)。
EU	100%キシリトール甘味料で甘みを付けたチューインガムは歯垢を減少させることが示されています。大量／高度の歯垢は子供の虫歯発生の危険因子です。	

表 17 日本の表示文言と各国との比較

	米国	カナダ	EU	豪州・ニュー ジーランド	日本
表示文言の提示	モデルヘルス クレーム 複数あり	モデルヘルス クレーム 複数あり	モデルヘルス クレームなし (許可文言の み)	モデルヘルス クレームなし (疾病名の 特定あり)	モデルヘルス クレーム あり
表現の方法*	主として 2	1 又は 2	2 段階表示	－	3
バイオマーカーを用いた 2 段階表示	実績なし	実績なし	○	実績なし	実績なし
追加情報の有無	○	なし	－	－	なし
バイオマーカーを用いた 評価の実績	○	○	○	○	実績なし

*表現の方法		表示文言の末尾
直接的 表示	1	△△のリスクを低減するのを助けます。
	2	△△のリスクを低減する可能性があります。 △△のリスクを低減するのを助ける可能性があります。
	3	△△のリスクを低減するかもしれません。
2 段階表示		○○（関与成分）は△△（バイオマーカー）を低下させます。△△は、□□（疾病名）のリスクです。

表 18 表示文言の末尾の例

*表現の方法	国・地域名	表示例
1	カナダ	シュガーフリーガム、△△個を、食品を食べた後又は食事の後に 1 日 33 回噛むことにより、虫歯のリスクを減らす又は下げるのを助けます (helps reduce/lower)。
2	米国	飽和脂肪とコレステロールが低い食事の一部として、[食品の名称]からの水溶性食物繊維の摂取は、心臓病のリスクを減少する可能性があります (may reduce)。
2	カナダ	多種類の野菜や果物を豊富に含む健康的な食事は、心臓病のリスクを減らすのに役立つ可能性があります (may help reduce)。
3	日本	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 。
2 段階表示	EU	カルシウムは、閉経後の女性の骨塩の損失を減らすのを助けます(help to reduce)。骨密度が低いことは、骨粗鬆症性骨折の発症における危険因子です (Low bone mineral density is a risk factor)。
		大麦β-グルカン血中コレステロールを低下/減少させることが示されています (has been shown to lower/reduce)。高コレステロールは冠動脈性心疾患発症の危険因子です (High cholesterol is a risk factor)。

表 19 米国の疾病リスク低減表示に関する付加情報の例

連邦規則集 (21CFR 101.72 及び 101.79 任意情報から)

NLEA ヘルスクレーム	付加情報 (Optional Information)
カルシウム、 ビタミン D と 骨粗鬆症	ヘルスクレームは身体活動に言及することができる。
	ヘルスクレームは米国において骨粗鬆症や低骨密度である集団の人数についての情報を加えることができる。その情報源は確定されており、the National Center for Health Statistics, the National Institutes of Health, 又は the National Osteoporosis Foundation からの現時点の情報であること。
	ヘルスクレームは、生涯を通じた十分なカルシウム摂取の役割、あるいは条件を満たす場合、十分なカルシウムとビタミン D の摂取は、思春期及び成人期初期における最大骨量の最適化により骨粗鬆症のリスク低減に結び付くことを説明することができる。最大骨量の最適化という内容を伝えるために「良好な骨の健康を形成し維持する」という文言を使用することができる。ヘルスクレームは、十分なカルシウム摂取、あるいは条件を満たす場合、十分なカルシウムとビタミン D の摂取が、骨粗鬆症の家族歴がある人、閉経後の女性及び年配の男女の骨減少率を遅延する機序により、骨粗鬆症のリスク低減に結び付くことを説明することができる。
葉酸と 神経管 閉鎖障害	<u>リスク要因</u> ：表示では、神経管欠損の危険因子を具体的に特定することができる。その場合、§ 101.79(b)(1)又は(b)(2)における説明（例：リスクが高い女性とは神経管閉鎖障害の妊娠歴がある人、神経管閉鎖障害の近親者、インスリン依存性糖尿病患者、バルプロ酸又はカルバマゼピンで治療中の発作障害患者である）又はこの段落(c)(3)(i)の他の部分を用いて説明することができる。
	<u>葉酸と神経管閉鎖障害の関係</u> ：表示には、葉酸と神経管閉鎖障害の関係、及び表示禁止事項以外の重要な関係を要約したこのセクションのパラグラフ (a) 及び (b) の説明を用いることができる。
	<u>神経管閉鎖障害の妊娠の個人歴</u> ：神経管閉鎖障害の妊娠歴のある女性は、妊娠する前に医師又は医療従事者に相談する必要があると表示することができる。この説明を表示する場合は、妊娠を計画する際に全ての女性が医療従事者に相談すべきであるとの説明も表示すること。
	<u>1 日の摂取量</u> ：葉酸の摂取基準の 100% (0.4mg) を摂取目標にできる。
	<u>有病率</u> ：表示には、米国において神経管閉鎖障害を有する出生数の推定を年単位で示すことができる。現在の推定値は§101.79(b)(1)に提示され、年間 10,000 人の出生のうち約 6 人である。より最新の米国公衆衛生局からの推定値又は§101.79(b)(1)で示すデータを使用すること。
	<u>リスクの低減</u> ：全ての女性が出産可能な年齢において十分な葉酸塩を摂取した場合に米国で発生する可能性のある神経管閉鎖障害を有する出生数の減少の推定値を、表示することができる。このセクションのパラグラフ(b)(3)に含まれる情報を使用する。そのような推定値（すなわち、50%）を表示する場合、推定値は集団ベースであり、個々の女性が経験する可能性のあるリスク低減を反映していないことを示す情報を追加すること。
	<u>葉酸が十分に含まれる食事</u> ：「葉酸の供給源には果物、野菜、全粒穀物製品、強化シリアル、栄養補助食品が含まれる」、「果物、濃い緑の葉野菜、マメ科植物、全粒穀物製品、強化シリアル、又は栄養補助食品が豊富な食事から十分量の葉酸を得ることができる。」又は「柑橘類やジュースなどの果物が豊富な食事、濃い緑の葉野菜などの野菜、豆類、パン、米、パスタなどの全粒穀物製品、強化シリアル、又は栄養補助食品から十分な量の葉酸を得ることができる。」などの文言により、葉酸が豊富な食事を説明することができる。

2.4 最新の研究実績の状況

複数の国・地域で採用されている疾病リスク低減表示（「食品と疾病名に」に関する項目）11項目のうち、事業者が申請したものは「植物ステロールと冠状動脈性心疾患」、「β-グルカンと冠状動脈性心疾患」、「非う蝕性糖質甘味料とう歯」及び「シュガーレスガムとう歯」の4項目であった。表15に示したように、「特定の食品由来の水溶性食物繊維（大麦β-グルカン）と冠状動脈性心疾患」及び「キシリトールとう歯」の科学的根拠は介入研究の結果が中心であった。トクホの関与成分として、多種類の食物繊維が用いられていることや、キシリトールも認められていることから、事業者の関心が高く、この2項目に関し、海外における許可後の最新の研究実績について追加調査を行った。具体的には、下記の内容で、国内外の文献検索を行った。

キシリトールに関してはEFSAの評価書が2008年に公表されていたことから、その1年前に当たる2007年から2020年1月までを対象に、PubMed、医中誌及びJDreamⅢの三つのデータベースにおいて、「キシリトール/xylitol」、「う蝕/caries」及び「tooth decay」のキーワードにより文献を検索した。

β-グルカンに関しては、EFSAの評価書が2011年に公表されていたことから、その1年前に当たる2010年から2020年1月までを対象に、PubMed、医中誌及びJDreamⅢの三つのデータベースにおいて、「β-グルカン/b-glucan」、「コレステロール/cholesterol」及び「大麦」のキーワードにより文献を検索した。

調査結果を表20に示した。観察研究はキシリトールで1報あったのみであったが、いずれの項目に関しても、海外での許可後も介入研究のデータが蓄積され、日本人を対象にした研究例もあった。

表 20 最新の研究実績論文数一覧

科学的根拠の種類	成分名	大麦β-グルカン	キシリトール
システマティックレビュー		1（メタアナリシス論文と重複）	5
メタアナリシス		4	5
介入試験 （うち日本人対象の試験）		13 (2)	26 (2)
観察研究 （うち日本人対象の試験）		0 (0)	1 (1)
その他の科学的根拠		0	0

第 5 新たな保健の用途に係る表示の検討において想定される論点

今回実施した基礎調査と各国の比較を踏まえ、検討会で議論を行った結果、疾病リスク低減表示に関する新たな保健の用途に係る表示に関し、今後の検討において想定される論点を示した。

1. 申請ガイダンス及び科学的評価に関するガイドライン

米国、カナダ、EU、豪州、ニュージーランド及び韓国では、事業者が疾病リスク低減表示を申請する際に必要な申請手順や書類作成、申請要件に関する手引きがガイダンスとして示されている（表 11）。また、各国のガイダンスには、申請後の科学的根拠を検証するための評価基準や評価手順などの日本におけるガイドライン（指針）に相当する内容も含まれている（表 12～表 14）。

諸外国のガイダンスでは、評価に用いる科学的根拠について、例えば、米国では、「関与成分と疾病との関係を示す研究の特定」や「疾病リスクのバイオマーカーの特定」の項目において、介入研究や観察研究、統合研究などの結果を基に、疾病リスク低減表示の科学的根拠を評価するためのレビューシステムが示されている。またカナダでは、疾病リスク低減表示の妥当性を評価するために必要な研究方法が示されている。さらに豪州・ニュージーランドでは、多数の科学的根拠を検証するためのシステムティックレビューの評価方法や評価手順が示されており、これらに基づき事業者は申請書を作成・申請し、疾病リスク低減表示の科学的根拠の妥当性について一定の評価を受けることができるような仕組みとなっている。

一方、日本では、規格型で運用されている「カルシウムと骨粗鬆症」及び「葉酸と神経管閉鎖障害」以外の疾病リスク低減トクホを事業者が申請する際、当該疾病リスク低減効果が医学的・栄養学的に確立されたものであることを証明するための資料として、以下の内容が示されているのみである。

特定保健用食品（疾病リスク低減表示）の申請にあつては、当該表示に係る関与成分の疾病リスク低減効果が医学的・栄養学的に確立されたものであることを証するものとして、原則として、当該関与成分の有効性を検証した論文からなるメタアナリシスの論文を添付する。なお、資料の作成に当たっては、以下の点に留意すること。

- （ア）論文を系統的に収集した結果、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複数の疫学的研究が存在すること。なお、これらの研究には、介入研究だけでなく、観察研究も含まれること。
- （イ）メタアナリシスの論文が不要である場合としては、既に外国において、当該表示に係る関与成分の疾病リスク低減効果につ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想定されること。
- （ウ）当該表示が諸外国において認められている場合には、当該表示に係る関与成分の疾病リスク低減効果が限定的でなく、医学的・栄養学的に確立されたものであることを示す論文が必要であること。

*「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日 消食表第 259 号）【別添 2】特定保健用食品申請に係る申請上の留意事項 （4）食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分に係る保健の用途及び 1 日当たりの摂取目安量を医学的及び栄養学的に明らかにした資料 ウ その他

2. 諸外国で認められている疾病リスク低減表示と科学的根拠

(1) 評価に利用されている論文等

日本では規格型で運用されている以外の疾病リスク低減表示の申請においては、上記 1. のとおり、原則として、当該関与成分の有効性を検証したメタアナリシスの論文の添付が求められているが、諸外国の疾病リスク低減表示の評価における論文の研究デザイン（表 1 ～ 4）では、メタアナリシスの論文が含まれていない場合もあり、また、いずれも介入研究を重視し、その論拠の必要性に応じて観察研究などの疫学研究を評価している（表 9）。

(2) 具体的な表示の内容

疾病リスク低減表示は、米国で 17 項目、カナダで 6 項目、EU で 14 項目、豪州・ニュージーランドで 5 項目が許可されている。

日本では米国を参考に、「カルシウムと骨粗鬆症」及び「葉酸と神経管閉鎖障害」の 2 項目の規格型が導入されてから、現在まで新規の項目は許可されていない。

疾病リスク低減表示を世界で初めて導入した米国は、初期の 8 項目については、自国の健康政策的観点から当局が自ら立案・評価したが、非う蝕性糖質甘味料、水溶性食物繊維、大豆タンパク質及び植物ステロールエステルに関する 4 項目は、事業者又は業界団体からの申請を評価して許可されたものである。またカナダは、米国の表示を再評価してその一部を導入し、さらに豪州・ニュージーランドの一部もカナダの表示項目を再評価して導入している。

なお、複数の国・地域で許可されている疾病リスク低減表示において、「食品と疾病名」が共通する表示項目は 11 項目あり、そのうち 3 か国以上で共通している表示項目は、「カルシウムと骨粗鬆症（又はカルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症）」、「食事の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患」、「葉酸と神経管閉鎖障害」、「果物、野菜と冠状動脈性心疾患」及び「ナトリウムと高血圧症」の 5 項目であった。

また、諸外国では、「関与成分が少ないこと（又は含まれないこと）」など、特定の成分を低減することによる疾病リスク低減表示も認められている。

表 21 各国の疾病リスク低減表示の種類

米国（NLEA）		カナダ		EU		豪州・ニュージーランド		日本	
食品 （成分）	リスク低減 の疾病名	食品 （成分）	リスク低減 の疾病名	食品 （成分）	リスク低減 の疾病名	食品 （成分）	リスク低減 の疾病名	食品 （成分）	リスク低減 の疾病名
カルシウム、 ビタミンD	骨粗鬆症	カルシウム	骨粗鬆症	カルシウム、 ビタミンD	骨粗鬆症 性骨折	カルシウム、 ビタミンD	骨粗鬆症	カルシウム	骨粗鬆症
葉酸	神経管 閉鎖障害			葉酸	神経管 閉鎖障害	葉酸	神経管 閉鎖障害	葉酸	神経管 閉鎖障害
食事中的 飽和脂肪、 コレステ ロール	冠状 動脈性 心疾患	食事脂肪、 飽和脂肪、 コレステ ロール、 トランス 脂肪酸	冠状 動脈性 心疾患	一価 又は 多価 不飽和 脂肪酸	冠状 動脈性 心疾患	飽和及び トランス 脂肪酸、 コレステ ロール	冠状 動脈性 心疾患		
ナトリウム	高血圧症	ナトリウム	高血圧症			ナトリウム、 カリウム	高血圧症		
食物繊維、特に 水溶性食 物繊維を 含む 果物、野 菜、穀物 製品	冠状 動脈性 心疾患	野菜、 果物	心疾患			果物、 野菜	冠状 動脈性 心疾患		
特定の 食品由来 の水溶性 食物繊維	冠状 動脈性 心疾患			大麦 β-グルカン	冠状 動脈性 心疾患				
				オーツ麦 β-グルカン					
非う蝕性 糖質 甘味料	う歯			甘味料 100%キシ リトール のチューイ ンガム	う歯				
植物 ステロール エステル、 植物スタノ ールエステ ル	冠状 動脈性 心疾患			植物ステロ ール、植物 スタノール エステル	冠状 動脈性 心疾患				
		無糖チュー インガム	う歯	無糖チュー インガム	う歯				
食物繊維 を含む 穀物製品、 果物、 野菜	がん								
果物、 野菜	がん	果物、 野菜	がん						
食事中的 脂質	がん								
大豆 タンパク質	冠状 動脈性 心疾患								

3. 疾病リスク低減の表示方法

EU では、バイオマーカーを用いた介入研究に基づき、バイオマーカーに対する直接的表現とリスクの説明からなる 2 段階表示として、「(「〇〇 (関与成分) は△△ (バイオマーカー) を低下させます。△△ は、□□ (疾病名) のリスクです」) と表示することができる (表 18)。

「カルシウムと骨粗鬆症性骨折」の例

カルシウムは、閉経後の女性の骨塩の損失を減らすのを助けます。骨密度が低いことは、骨粗鬆症性骨折の発症における危険因子です。(Calcium helps to reduce the loss of bone mineral in post-menopausal women. Low bone mineral density is a risk factor for osteoporotic bone fractures.)

米国やカナダの表示文言の末尾は、「疾病のリスクを減少する可能性があります (may reduce) 」、 「疾病リスクを減らすのに役立つ可能性があります (may help reduce) 」となっている (表 17、表 18)。

一方、日本では疾病リスク低減表示の表示文言の末尾は、「低減するかもしれません」であるが、摂取をする上での注意事項として「リスクがなくなるわけではありません」という表示をすることとなり、「低減するかもしれません」の追加説明をしている。

また、米国の 12 項目の NLEA ヘルスクレームには、複数のモデルヘルスクレームが提示されている (表 16) ほか、健康状態や疾病リスクの低減に係る情報などを付加した表示をすることができる (表 18)。

米国の NLEA ヘルスクレームにおける「カルシウムと骨粗鬆症」の例

- ・ バランスの取れた食事の一環として、生涯を通じた十分なカルシウム摂取は骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります。
- ・ 健康的な食事の一環として十分量のカルシウム摂取は、身体活動とあわせて生涯の後期における骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります。

米国の NLEA ヘルスクレームにおける「カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症」の例

- ・ ヘルスクレームは身体活動に言及することができる。
- ・ 米国における骨粗鬆症や低骨密度である集団における人数についての情報を加えることができる。
- ・ 生涯を通じた十分なカルシウム摂取の役割、あるいは条件を満たす場合、十分なカルシウムとビタミン D の摂取は、思春期及び成人期初期における最大骨量の最適化により骨粗鬆症のリスク低減に結び付くことを説明することができる。
- ・ 最大骨量の最適化という内容を伝えるために「良好な骨の健康を形成し維持する」という文言を使用することができる。
- ・ 十分なカルシウム摂取、あるいは条件を満たす場合、十分なカルシウムとビタミン D の摂取が、骨粗鬆症の家族歴がある人、閉経後の女性、及び年配の男女の骨減少率を遅延する機序により、骨粗鬆症のリスク低減に結び付くことを説明することができる。

4. その他

EU 及び韓国においては、先行申請者について一定程度の期間、保護する仕組みがあった（表 8）。

EU では、申請者に所有権のあるデータ・情報に基づいて承認された強調表示の使用については、以下により承認の日付から 5 年間、申請者のみに制限されている。

- ① 申請時の科学的データと情報の所有権が先行申請者に指定されている
- ② 所有権のあるデータに言及する排他的権利を有している
- ③ 所有権のあるデータなしに強調表示が承認されない

韓国では、認定から 6 年間が経過し、さらに品目の製造申告が 50 件以上ある場合には規格基準型に移行することとなり、それまでの期間は申請者に先行権がある。

－第2章－ 疾病リスク低減表示の評価書等の概要

<目 次>

－第2章－ 疾病リスク低減表示の評価書等の概要	141
1 米国	143
1.1 NLEA ヘルスクレーム	143
1.1.1 カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症	143
1.1.2 食事の脂質とがん	148
1.1.3 ナトリウムと高血圧症	153
1.1.4 食事の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患	158
1.1.5 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん	162
1.1.6 食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠動脈性心疾患	166
1.1.7 果物、野菜とがん	171
1.1.8 葉酸と神経管閉鎖障害	179
1.1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯	182
1.1.10 特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患	199
1.1.11 大豆タンパク質と冠動脈性心疾患	214
1.1.12 植物ステロールエステル、スタノールエステルと冠動脈性心疾患	218
1.2 FDAMA ヘルスクレーム	228
1.2.1 フッ化物とう歯	228
1.2.2 カリウムと高血圧症及び脳卒中	230
1.2.3 飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪と心疾患	232
1.2.4 食事における飽和脂肪の不飽和脂肪による置換と心疾患	234
1.2.5 全粒穀物食品と心疾患及びある種のがん	236
2 カナダ	239
2.1 ナトリウムと高血圧症	239
2.2 カルシウムと骨粗鬆症	241
2.3 食事性脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸と冠動脈性心疾患	244
2.4 果物、野菜とがん	246
2.5 野菜、果物と心疾患	248
2.6 無糖チューインガムとう歯	252
3 EU	255
3.1 カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症性骨折	255
3.2 カルシウムと骨粗鬆症性骨折	259

3.3	ビタミン D と転倒	261
3.4	一価又は多価不飽和脂肪酸と冠状動脈性心疾患	264
3.5	葉酸と神経管閉鎖障害	266
3.6	大麦 β-グルカンと冠状動脈性心疾患 (1)	268
3.7	大麦 β-グルカンと冠状動脈性心疾患 (2)	271
3.8	甘味料 100%キシリトールのチューインガムとう歯	274
3.9	オーツ麦 β-グルカンと冠状動脈性心疾患	276
3.10	植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患	279
3.11	植物ステロール、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患	286
3.12	植物ステロールと冠状動脈性心疾患	290
3.13	無糖チューインガムとう歯 (1)	294
3.14	無糖チューインガムとう歯 (2)	297
4	豪州・ニュージーランド	299
4.1	カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症	299
4.2	葉酸と神経管閉鎖障害	302
4.3	果物、野菜と冠状動脈性心疾患	304
4.4	飽和及びトランス脂肪酸、コレステロールと冠状動脈性心疾患	306
4.5	ナトリウム、カリウムと高血圧症	308

－第2章－ 疾病リスク低減表示の評価書等の概要

本章では、第1章に示した各国において許可されている疾病リスク低減表示についての科学的評価の概要をまとめた。

「概要」作成に用いた各国資料

概要作成を行うに当たっては、以下の資料を用いた。

米国：栄養表示教育法に基づく NELA ヘルスクレーム（12 項目）については、事業者が申請した科学的根拠や FDA 自身が収集した科学的根拠を基に、FDA の審査を経て許可されるため、その審査内容を示した評価書（規則制定案（Proposed Rule）、最終規則（Final Rule）など）が公表されている。これらの評価書を基に評価の概要をまとめた。

食品医薬品近代化法に基づく FDAMA ヘルスクレーム（5 項目）は、米国政府機関文書や米国科学アカデミー（National Academy of Sciences：NAS）などの権威ある学術団体による信頼できる文書を根拠とするヘルスクレームであり、NLEA ヘルスクレームと異なり、FDA による科学的評価書はなく、FDA のウェブサイトで各ヘルスクレームの概要が紹介されているのみである。そのため、FDA のウェブサイト上の記載内容を基に評価の概要をまとめた。

カナダ：疾病リスク低減表示が認められている 6 項目は、事業者の申請によるものではなく、いずれもカナダ保健省が自ら評価したものであり、各々の疾病リスク低減表示についてカナダ保健省による評価書が公表されている。これらの評価書を基に評価の概要をまとめた。

EU：欧州委員会により認められた 14 項目の疾病リスク低減表示についての科学的評価は EFSA が行い、その結果が意見書として公表されている。これらの EFSA による意見書を基に評価の概要をまとめた。第1章で用いた 17 の意見書の番号を < > 内に記載した。

豪州・ニュージーランド：疾病リスク低減表示が認められている 5 項目の評価は、EU、カナダ及び米国における科学的評価を基に FSANZ が行い、評価書としてまとめられ公表されている。これらの FSANZ による評価書を基に評価の概要をまとめた。

「概要」における文献の引用番号及びエビデンステーブルとの照合について

本章における「引用文献番号」は、評価書等の原著に記載された文献リストの番号と一致するとともに、対応する疾病リスク低減表示のエビデンステーブル（第 3 章）に示した引用文献番号と一致することを基本とした。

評価に関する概要作成時の引用文献番号と、エビデンステーブルとの照合、原著との照合について、以下を注記する。

米国：概要に示した文献の引用番号（文中で（ ）内に示した数字）は、最終規則等を示した連邦官報に記載されている引用番号、及びエビデンステーブルに示した引用文献番号と一致する。

ただし、一つの表示項目に関し複数の連邦官報を参照した場合（「カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症」、「果物、野菜とがん」、「非う蝕性糖質甘味料とう歯」及び「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク」）には、エビデンステーブルの表示項目の次に連邦官報の番号と標題を記載し、その後に該当する文献情報を列記した。

カナダ：6 項目の評価書のうち 4 項目の評価書（「ナトリウムと高血圧」、「カルシウムと骨粗鬆症」、「食事脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸と冠状動脈性心疾患」及び「果物、野菜とがん」）には評価の対象となった文献が示されていないため、エビデンステーブルには記載していない。残り 2 項目（「野菜、果物と心疾患」及び「無糖チューインガムとう歯」）については、評価の対象となった引用文献が著者のアルファベット順に示されており番号の記載はなかったため、エビデンステーブルには引用文献番号を付けて記載した。

EU：EFSA の見解書では引用文献が著者名のアルファベット順に示されており引用文献番号の記載はない。概要作成時に引用した順に仮の番号を付けて整理した。「概要」に示した引用番号とエビデンステーブルの引用文献番号は一致するが、文献と EFSA 見解書の原著との対応は、著者名の確認による必要がある。

豪州・ニュージーランド：番号付きの引用文献リストがある評価書（「カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症発症」、「果物、野菜と冠状動脈性心疾患」及び「ナトリウム、カリウムと成人の高血圧」）については、評価書原著の引用文献番号と概要の引用文献番号（文中で（ ）内に示した数字）が一致するよう作成した。引用文献が著者名のアルファベット順で示されている評価書（「葉酸と胎児の神経管閉鎖障害」及び「飽和及びトランス不飽和脂肪酸、LDL-コレステロールと冠状動脈性心疾患」）については、概要作成時に引用した順に仮の番号を付けて整理した。その場合、「概要」に示した引用番号とエビデンステーブルの引用文献番号は一致するが、文献と評価書の原著との対応は、著者名の確認による必要がある。

1 米国

1.1 NLEA ヘルスクレーム

1.1.1 カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症

連邦規則集 (Code of Federal Regulations: CFR) 21 巻第 101 条 72 項 (21 CFR 101.72) § 101.72 - Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis.

評価のプロセス

栄養表示教育法に基づき、ダイエタリーサプリメントを含む食品にカルシウム摂取による骨粗鬆症リスク低減の表示を可とする、米国連邦官報 (Federal Register) 規則制定案 (Proposed Rule) 第 56 巻 60689 (規則制定案 56 FR 60689) 「ヘルスクレーム：カルシウムと骨粗鬆症」(Health Claims: Calcium and Osteoporosis) が示された (1991 年 11 月)。これに対するパブリックコメントへの回答、最新のエビデンスの追加と評価が行われ、米国連邦官報最終規則 (Final Rule) 第 58 巻 2665 (最終規則 58 FR 2665) 「ヘルスクレーム：カルシウムと骨粗鬆症」(Health Claims; Calcium and Osteoporosis) が示された (1993 年 1 月)。

その後、カルシウムに加え「カルシウムとビタミン D」を対象成分とする申請が行われ、ビタミン D に関するエビデンスの評価のほか、対象集団の特定の解除などの修正を含めた規則制定案 72 FR 497 「ヘルスクレーム：カルシウムと骨粗鬆症、カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症」(Health Claims; Calcium and Osteoporosis, and Calcium, Vitamin D, and Osteoporosis) が示された (2007 年 1 月)。これに対するパブリックコメントへの回答と情報の追加を行い、最終規則 73 FR 56477 「ヘルスクレーム：カルシウムと骨粗鬆症、カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症」(Health Claims; Calcium and Osteoporosis, and Calcium, Vitamin D, and Osteoporosis) が示された (2008 年 9 月)。

カルシウムと骨粗鬆症に関する科学的根拠のほとんどは最初の規則制定案 56 FR 60689 に示されているため、その内容を中心に科学的評価の概要を整理した。さらに、対象成分としてビタミン D を追加して改正した際の、科学的評価が規則制定案 72 FR 497 に示されており、その内容についても整理した。

「ヘルスクレーム：カルシウムと骨粗鬆症」

科学的評価の概要 (規則制定案 56 FR 60689 及び最終規則 58 FR 2665)

1. 科学的評価の方針

米国食品医薬品局は、米国国立衛生研究所 (National Institute of Health: NIH) の報告書や他の権威ある公共機関の文書を基に、成長期と成人初期において十分なカルシウムを取ることが最大骨量を高めるのに役立ち、それにより骨粗鬆症のリスク低減に役立つという一般的な同意があると

た（56 FR 60689: 1-13）。その上で、関連する介入研究、観察研究を評価した。

2. 科学的評価で考慮された根拠情報

成長期と成人初期における十分なカルシウム摂取が最大骨量を高め、その後の骨粗鬆症のリスク低減に役立つという NIH の報告書や他の権威ある公共機関の文書に加え、カルシウム摂取と骨量・骨密度との関係についての介入研究、カルシウム摂取と骨量や骨折に関する観察研究を評価した。また、カルシウム摂取量の閾値、食事からのカルシウム摂取の影響、安全性についても検討を行った。

3. ヒト研究の選定基準

ヒト研究の対象者の選択条件は、健常者で、かつ妊婦や授乳婦でない、成長期又は成人の臨床データであること、骨塩量のように骨の状態を直接測定していること、カルシウム又はカルシウムサプリメントの摂取量の水準が明確であることとした。

4. カルシウムと骨粗鬆症に関する評価

上記の基準に合致するヒト試験研究の結果について、FDA が評価し、規則制定案 56 FR 60689 を示した。さらに、最終規則 58 FR 2665 では、規則制定案 56 FR 60689 に対するパブリックコメントへの回答とエビデンスを追加した。

主要な科学的評価は以下の 3 点であった。

1) 最大骨量に対するカルシウムの役割について

幅広い年齢に関する、最大骨量についての横断的又は縦断的研究を含む論文を取り上げた。最新の研究は、高カルシウム摂取と最大骨量達成とを関係付ける決定的な証拠とはならないが、高カルシウム摂取と骨量や骨密度との強い相関関係を示している（56 FR 60689: 97, 36, 60, 111）。さらに高カルシウム摂取が最大骨量到達後の閉経前女性の骨減少率を低下させる効果があることが示されている（56 FR 60689: 25, 78, 111）。その結果、カルシウム摂取と骨量との間には正の相関があるが、これが最大骨量の増加によるものなのか、その後の骨量減少を抑制することによるものなのかは明確でない。したがって、最新のデータは決定的ではないが、十分量のカルシウム摂取と最大骨量の形成との関係を支持する（56 FR 60689: 148, 145, 149）ものとしては十分である。

2) 高カルシウム摂取による骨折リスクの低減又は骨塩減少の緩和について

十分量のカルシウム摂取は閉経期にある女性の骨減少率を一般的に低下し（56 FR 60689: 25, 78, 111, 123）、閉経後期の女性において主として皮質骨の減少を抑制するという仮説を支持する（56 FR 60689: 36, 47, 55, 102, 113）。さらに最終規則 58 FR 2665 において、これらを支持するエビデンスが追加された（58 FR 2665: 144, 150, 151, 146, 147, 149）。

3) 骨量に影響するカルシウム摂取量の閾値

有効量の上限値、最小値に関し科学的根拠を評価した（56 FR 60689: 10, 65, 78, 60, 47, 13）。

5. ヘルスクレーム許可の決定

ヘルスクレーム許可に当たって、上記のカルシウムと骨粗鬆症との関係についての評価内容に加え、公衆衛生の観点（56 FR 60689: 18, 65, 79, 80, 8, 87）、食事からのカルシウム摂取の影響（56 FR 60689: 35, 54, 105）、カルシウム源（56 FR 60689: 54, 63）、カルシウム摂取のガイドライン（56 FR 60689: 3）、カルシウムの安全性（56 FR 60689: 22, 63, 73, 53）に関するデータと根拠を説明した。

さらに、カルシウムの重要性として、対象集団を特定する根拠、カルシウム以外の骨粗鬆症リスク因子についても評価をしているが、以下の「ヘルスクレーム：カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症」の「3. その他の改正内容」で説明するように、集団を特定する条件は現行の最終規則で削除されていることから、引用文献を省略する。

「ヘルスクレーム：カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症」

科学的評価の概要（規則制定案 72 FR 497 及び最終規則 73 FR 56477）

1. ビタミン D の追加

2004 年 7 月 12 日、The Beverage Institute for Health and Wellness はカルシウムと骨粗鬆症ヘルスクレームに関し、対象成分にビタミン D を加えること、対象者を限定するという条件等を削除することを申請した。これに対し、FDA は 2007 年 1 月に規則制定案 72 FR 497 を示し、対象成分をカルシウムとビタミン D とし、ビタミン D は D2（エルゴカルシフェロール）、D3（コレカルシフェロール）又は D2 と D3 の混合物とした。

規則制定案 72 FR 497 では、事前に要件のレビューを行い、1) ビタミン D は、米国国民のリスクとなっている疾病と関連があること、2) ビタミン D は、食品の成分であること、3) ビタミン D は、安全であり食品関連法令に反しないことを確認した。

2. カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症に関する評価

カルシウムとビタミン D の摂取と骨粗鬆症との関係性を評価する基盤として、カルシウムと骨粗鬆症の関係（72 FR 497: 2）、カルシウムの恒常性維持におけるビタミン D の生理学的役割（72 FR 497: 6, 13, 14, 15）を評価した。

カルシウムと骨粗鬆症のリスク低減に関しては最終規則 58 FR 2665 に示されたとおり、専門家において有意な科学的同意があると結論しており、FDA はその結論を変更しなかった。

最新の科学的根拠として、カルシウムとビタミン D を同時摂取させた 13 件の介入研究（72 FR 497: 18-30）のほか、前向きコホート研究（72 FR 497: 32）、前向きサブコホート研究（72 FR 497: 33, 34）、横断研究（72 FR 497: 35-39）、信頼性の高い研究として、NIH 及び米国公

衆衛生総監報告（72 FR 497: 2, 4）を評価した。

ビタミン D の摂取量に関しては、食品に対するビタミン D 強化に関する規制の状況、食事摂取基準において設定されている耐用上限量の説明（72 FR 497: 6, 7）及び食品や栄養補助食品からのビタミン D 摂取の現状を説明し（72 FR 497: 8, 9, 10, 11）、安全性を考察している。

また、ビタミン D の追加に際しては、カルシウムと骨粗鬆症のヘルスクレームを表示できる食品の条件、及びカルシウムとビタミン D と骨粗鬆症のヘルスクレームを表示できる食品の条件を規定した（72 FR 497: 22, 29）。

3. その他の改正内容

骨粗鬆症の進行に関するリスク因子としての人種、年齢、性別要件を削除することとし（72 FR 497: 2, 4, 44, 45）、健康的な食事（72 FR 497: 4）や身体活動（72 FR 497: 2, 4, 46, 47）の重要性を評価した。その結果を踏まえ、性別、年齢、人種に関する特別な言及は不要とするが、食事の栄養学的内容と身体活動は、骨の健康、すなわち骨粗鬆症進行のリスクに重要な影響を与え、と結論した。

さらに、骨粗鬆症のリスクは一般集団に等しく存在するとの説明をしないという要件を削除し、ヘルスクレームが骨粗鬆症進行に関して特定のリスク状態にある集団を確定するという要件を削除した（72 FR 497: 2, 4）。

規則制定案 72 FR 497 に対するコメントへの回答を含め、最終規則 73 FR 56477 においてビタミン D を追加するほか、以下の変更を行った（2008 年 9 月）。

- ・ 性別・人種・年齢を特定するという要件の削除。
- ・ 骨粗鬆症のリスクは一般集団に等しく存在するとの説明をしないという要件の削除、及び骨粗鬆症進行に関する特定のリスクがある集団を明確にするという要件の削除。
- ・ カルシウムは骨粗鬆症のリスクを低減することの作用機序を確定するという要件の削除。
- ・ このヘルスクレームを有する、ある種の製品はカルシウムの効果は限定的であるとの説明を含むという要件の削除。
- ・ 食品が 400 mg 以上のカルシウムを含む場合、RDA（1 日当たりの推奨摂取量）の 200%（2,000 mg のカルシウム）を超えるカルシウム摂取は、骨の健康に対して更なる効果があるものではない、という説明を記述する、という要件の削除。
- ・ 身体活動の必要性を表示できることを追加。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.72）

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていること。
2. ヘルスクレームは、生涯を通じ、健康な食事の一環として十分なカルシウム摂取、又は条件を満たす場合、十分なカルシウムとビタミン D の摂取が骨粗鬆症のリスクを低減するのに必須であるとの重要性を明確にすること。ヘルスクレームは、十分なカルシウム摂取、又は条件を満たす場合、十分なカルシウムとビタミン D の摂取が、骨粗鬆症の低減に関して唯一の認められたリスク因子であることを示すものではない。
3. ヘルスクレームは、生涯を通じて十分なカルシウム摂取を維持すること、又は条件を満たす場合、十分なカルシウムとビタミン D の摂取を維持することによる骨粗鬆症のリスク低減のいかなる度合いにも言及してはならない。
4. 当該食品は§101.54(b)に規定した「高い」水準のカルシウムに関する条件以上のカルシウムを含むこと。
5. 当該食品のカルシウムは生体利用可能であること。
6. ダイエタリーサプリメントは、成分とするカルシウム塩に適用する米国薬局方 (United States Pharmacopeia: USP) の崩壊性と溶解性基準に従うこと。USP 基準がない場合は、表示に説明した使用条件下での適切な利用性を有すること。
7. 重量比でカルシウム以上のリンを含まないこと。
8. 当該食品が§101.54(b)に規定した「高い」水準のビタミン D に関する条件以上である場合に、ヘルスクレームに「ビタミン D」と表示する。

1.1.2 食事中的脂質とがん

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 73 項 (21 CFR 101.73)

§ 101.73 - Health claims: dietary lipids and cancer.

評価のプロセス

1990 年 11 月に制定された栄養表示教育法の規定に基づき、米国食品医薬品局 (FDA) は「食事脂肪とがん」について科学的情報を収集・評価した上で、1991 年 3 月米国連邦官報 (Federal Register) 第 56 巻 12932「Food Labeling; Health Claims and Label Statements; Submission of Scientific Data for Ten Topic Areas」(56 FR 12932) にて、「食事脂肪とがん」等に関する科学的情報の提供を求めた。

その後、FDA は 1991 年 11 月の米国連邦官報規則制定案 (Proposed Rule) 第 56 巻 60764 (規則制定案 56 FR 60764) で、栄養成分と健康との関係等に関する政府機関の文書や権威ある学術団体による報告書 (1~8) 等に基づき、脂肪とがんとの関係に関するこれらのレポートを信頼するとして、食品 (食事) の脂肪とがんとの関連性を認めた。「脂肪とがん」という広範なテーマの性質上、脂肪の種類及びがんの部位についてそれぞれ個別に文献を検証・議論し、結果として脂肪の種類は特定せず、がんの部位については特定する (乳がん、結腸がん及び前立腺がん) という暫定的な結論を出した。パブリックコメント後の 1993 年 1 月の米国連邦官報最終規則 (Final Rule) 第 58 巻 2787 (最終規則 58 FR 2787) では、食品やダイエタリーサプリメントに、健康強調表示を認める提案を行った規則制定案 56 FR 60537 に対して寄せられた意見への見解を示すとともに科学的根拠の再評価を行い、ヘルスクレームとして 21 CFR 101.73「食事脂肪とがん」を改めて認めたが、規則制定案 56 FR 60764 において「関連性のあるがんは部位特異的である」とした結論を覆し、ヘルスクレームに特定の部位のがんを含めることは適切ではないとした。一方で、全てのがんのリスクに効果があるという示唆もまた誤解を招く可能性があるとし、「いくつかのタイプのがん」又は「いくつかのがん」との文言を使用することを求めた。

規則制定案 56 FR 60764 と最終規則 58 FR 2787 の内容を以下に整理した。なお、両文書共通の引用文献には、同じ引用文献番号が付けられている。最終規則 58 FR 2787 では、更に追加の引用文献 (91 以降) が示されている。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針

FDA は、前述した政府機関の文書、権威ある学術団体等による報告書 (1~8)、関連する学術文献などを科学的評価の初期段階に確認した。その結果、脂肪と心血管疾患との関係と比較して、脂肪とがんとの関係については説得力が低いとしながらも、特定部位のがんのリスクに影響する可能性を示唆したと結論付け、米国における一般的な食事ガイドラインは全て、低脂肪摂取を推奨しているとした。

2. 科学的評価で考慮された根拠情報

前述した政府機関の文書や、一般に権威ある学術団体による報告書（1～8）に加えて、関連するヒト研究及び動物研究の文献を評価した。規則制定案 56 FR 60764 で評価された研究に加えて、最終規則 58 FR 2787 では、更に 53 例が評価された。

3. 研究の選定基準

米国科学アカデミー（National Academy of Sciences: NAS）の「Diet and Health」が出版された後（1988 年以降）に公開及び実施されたものであり、次の事項を満たすこと。

- 1) 動物又は人間の研究で行われた一次データである
- 2) 英語で閲覧可能である
- 3) 単一の栄養素として、又は食物の成分として、食事脂肪摂取の直接測定を含む
- 4) がんのリスクの直接測定（予後指標、発生率、発生、有病率又は死亡率）を含む

4. 科学的評価の際の判断基準、留意点

動物研究

- 1) 実験的な食事が生理学的範囲内にあるかどうか、特に食事中的魚油又は総脂肪のレベルが人間が消費できる量の範囲内にあるかどうか、及び食事により宿主及び腫瘍細胞の成長に十分なリノール酸が提供されたかどうか（引用文献 20, 27, 71）。
- 2) 交絡因子が制御されたかどうか、特に食事から摂取されるエネルギー量が等しくなるよう制御されたかどうか。
- 3) 研究のために選択された動物種が、食餌療法の変化に対する反応においてヒトと十分に類似していたかどうか。
- 4) 被験動物の数が信頼できるデータを生成するのに十分だったかどうか。
- 5) 暴露期間と観察期間が適切だったかどうか。
- 6) 疾患のエンドポイントの測定に使用される方法が信頼でき、正確であったかどうか。

ヒト研究

- 1) 食物摂取の分析及び疾患のエンドポイントの測定に使用される方法の信頼性と精度
- 2) コントロール対象の選択（例：病院ベースと集団ベース）
- 3) 被験者の代表性
- 4) データ分析における交絡因子、特に脂肪摂取と高い相関関係を持つエネルギー摂取の制御
- 5) 食事摂取又は疾患のエンドポイントに関する個人の誤分類の可能性
- 6) リコールバイアスとインタビューバイアスの存在
- 7) コンプライアンスの程度とコンプライアンスの評価方法

5. 食事脂肪とがんとの関係に関する評価（規則制定案 56 FR 60764）

- 1) 初期段階で政府機関の文書や権威ある学術団体による報告書（1～8）、1988 年以降の動物研究及びヒト研究の評価に基づき、食事による脂肪の摂取が乳がん、結腸がん及び前立腺がんのリスクに影響を与える可能性がある結論付けた。
- 2) 動物研究の結果（10～19, 21, 22）は一貫していないが、高脂肪食はエネルギー摂取の影響と無関係に、乳腺、結腸、膵臓、肺の腫瘍発達を促進することを示し、脂肪の種類ではなく、食事脂肪の総量が腫瘍形成の原因であると考えられた。
- 3) オメガ-3 脂肪酸を多く含む魚油の効果を調べた複数の動物研究は、これらの魚油が腫瘍形成を抑制すると主張したが、FDA は、これらの研究の多くは生物学的妥当性に欠陥があり、結果を人間に応用できないとした。
- 4) ヒト相関研究（37, 38）及びコホート研究（40, 62）では、エネルギー摂取とは無関係に、食事による脂肪摂取が特に乳房、結腸及び前立腺の腫瘍形成と関連しているが、子宮頸がん又は肺がんの発生とは関連していないという結果を踏まえ、影響が部位特異的であるとした。
- 5) 特定の脂肪の種類がその他の種類と比較してがんの原因となりやすいという科学的証拠は認められず、全ての種類の脂肪（飽和、一価不飽和、多価不飽和）を関連付けることができるとした。
- 6) がんのリスク低減に関連して、米国における現行の食事ガイドライン類のほぼ全てで低脂肪の食事を推奨しており、FDA もこれを支持しているとした。
- 7) 以上から、FDA は規則制定案 56 FR 60764 で、低脂肪食が特定の種類のがん、特に乳がん、結腸がん、前立腺がんのリスク低下に関連する旨のヘルスクレームを食品表示に使用することを承認すると提案した。
- 8) この提案について、FDA は書面でのコメントを求めるとともに、1992 年 1 月に公聴会を開催した。
- 9) FDA は関係団体、企業及び機関から、約 80 のコメントを受領した。

6. 食事脂肪とがんとの関係に関する評価（最終規則 58 FR 2787）

規則制定案 56 FR 60764 以後に発表された 53 研究について評価された。その結果、食事による脂肪摂取とがんとの間に関係があるという結論は変更しないが、乳がん、結腸がん及び前立腺がんという部位特異的な表記は適切ではないとした。

- 1) ヒト研究及び動物研究において、複数の研究が、影響が部位特異的であるとした規則制定案 56 FR 60764 の結論を曖昧にするものであった。新しく評価した研究は、規則制定案 56 FR 60764 で結論付けられた乳房、結腸、前立腺以外の部位についても食事による脂肪の影響を受けることを示唆した。したがって、規則制定案で検討された文献については、栄養成分と健康との関係等に関する政府機関の文書や権威ある学術団体による報告書（1～8）を除き、エビデンステーブルに反映しないこととした。以下に、エビデンステーブルに反映する文献の内容を述べる。
- 2) 高脂肪食が、がんのリスクを高める仮説を支持する相関研究として、最終規則 58 FR 2787 の「C. 新しいエビデンスについての結論」で引用文献 92 及び 93 が挙げられたため、この 2 つの研究をエビデンステーブルに反映した。
- 3) 乳がんに関して、規則制定案 56 FR 60764 で評価した研究と比較し、食事による脂肪と弱い関

連しかないことを示唆するヒト研究（主に症例対照研究）が見つかった。これを主な理由として、FDA はがんのリスクに関する部位特異的な言及を避ける判断を下した。したがって、乳がんに関するヒト研究はエビデンステーブルへ反映しなかった。

- 4) 前立腺がんに関する 2 つの新しい症例対照研究（105, 106）は、脂肪によるリスクの増加を示したことから、この 2 つの研究をエビデンステーブルに反映した。
- 5) 新しく評価された動物試験は、食事の総脂肪量が、がんのリスクと関係しているという規則制定案 56 FR 60764 の結論をより強く裏付けるものであるとした。したがって、最終規則 58 FR 2787 で新たに評価され、食事の総脂肪量ががんのリスクに関連していると主張する動物試験 6 例（112, 113, 114, 118, 120, 121）をエビデンステーブルに反映した。
- 6) 新しく評価した研究では脂肪の影響をエネルギーの影響から切り離すことは困難であるとしながらも、FDA は規則制定案 56 FR 60764 で評価した研究（11, 17, 23）が、脂肪の影響がエネルギーの影響と無関係であるという適切な証拠になるとした。したがって、上記 3 研究をエビデンステーブルに反映した。

以上から、エビデンステーブルには食事脂肪とがんの関連を支持する次の引用文献（11, 17, 23, 92, 93, 105, 106, 112, 113, 114, 118, 120, 121）を反映する。

7. 食事による脂肪とがんとの関係のヘルスクレームの許可に至った判断

FDA は、評価した研究を総合的に判断した結果、3 種類全ての脂肪（飽和、一価不飽和及び多価不飽和）が一部のタイプのがんのリスクに関連しているというエビデンスが見つかったことから、ヘルスクレームに関して脂肪の種類を特定しないことが適切と判断した。がんの部位については上述のとおり部位特異的な表記は認めないとする一方で、全てのがんのリスクが関連するという示唆は誤解を招くと考えられるため、「いくつかの種類のがん」又は「いくつかのがん」という用語を使用することを求めた。

エビデンスとして動物研究を多く採用したことに関して、FDA は最終規則 58 FR 2787 において、「動物研究の慎重な評価が、脂肪のメカニズムや他の栄養成分に対する特異性に関する有用な情報を提供できると考えている」と述べている。またヒト研究に関しては、最終規則 58 FR 2787 において、「症例群と対照群の間に脂肪パラメータの差を見いだすことが困難である場合が多く、この点で症例対照研究の結果が曖昧であることは驚くべきことではない」と述べている。これらの状況から、FDA はヘルスクレームの許可に当たり、多くの動物研究をエビデンスとして採用し、総合的に判断したと考えられる。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.73）

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていること。
2. 表示対象食品は、§101.62 の「低脂肪」の要件を満たすこと。ただし、魚や狩猟動物の肉（鹿、バイソン、ウサギ、ウズラ、七面鳥、ガチョウ及びダチョウ）は、§101.62 の「脂肪が極めて少ない（extra lean）」の要件を満たすこともよい。
3. 脂肪の少ない食事は、いくつかのがんのリスクを低減する可能性がある（“may”、“might”）旨の

表示とすること。

4. 疾病を特定する場合の用語として、「いくつかの種類のがん」又は「いくつかのがん」と表示すること。
5. 栄養成分を特定する場合の用語として、「総脂肪」又は「脂肪」を用いること。
6. がんのリスクに関して特定の脂肪や脂肪酸を特定しないこと。
7. がんのリスク低下について、その減少の程度を脂肪の少ない食事と結び付けないこと。
8. がんの発症は多くの因子により影響を受ける旨を記載すること。

1.1.3 ナトリウムと高血圧症

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 74 項 (21 CFR 101.74)

§ 101.74 - Health claims: sodium and hypertension.

評価のプロセス

栄養表示教育法により、ヘルスクレームの制度化が行われたことに伴い、米国食品医薬品局（FDA）はナトリウム摂取と血圧の関係について科学的情報を収集・評価した。この結果、ナトリウム摂取と血圧との関係に専門家による有意な科学的同意があると結論した暫定案を米国連邦官報（Federal Register: FR）規則制定案（Proposed Rule）第 56 巻 60825（規則制定案 56 FR 60825）として公表した。

さらに、この内容についての消費者、消費者団体などからのパブリックコメント、新たに収集した科学的根拠の評価などにより総合的に判断した。その結果、ナトリウムと高血圧症に関するヘルスクレームについて、有意な科学的な同意があるとして米国連邦官報（FR）最終規則（Final Rule）第 58 巻 2820（最終規則 58 FR 2820）で公表し、ナトリウム摂取と血圧の関係についてのヘルスクレームを認めた。

規則制定案 56 FR 60825 及び最終規則 58 FR 2820 の科学的評価の概要について以下に整理し、最終的な科学的評価と関連する学術文献はエビデンステーブルへ記載し、その他の学術文献は、原文に表記されている引用文献番号のみを記載した。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針

高血圧の定義は、米国国立衛生研究所（National Institutes of Health: NIH） / 米国心臓肺血液研究所（National Heart, Lung, and Blood Institute: NHLBI）合同委員会が示したものを採用し、収縮期血圧（Systolic blood pressure: SBP）140 mmHg 以上及び拡張期血圧（Diastolic blood pressure: DBP）90 mmHg 以上とした。連邦政府機関の文書、連邦政府機関主催による講演会、権威ある学術団体による報告、関連する学術文献の評価報告などから科学的評価を行った。

2. 科学的評価で考慮された根拠情報

連邦政府文書（3 報）、連邦政府講演会、権威ある学術団体による報告（3 報）及び FDA による関連する学術文献の評価報告（21 報）を規則制定案 56 FR 60825 で根拠情報として示し、FDA による追加の関連する学術文献の評価報告（19 報）を、最終規則 58 FR 2820 で根拠情報として示した。

3. ナトリウムと高血圧症との関係に関する評価

1) 連邦政府文書

3 報の連邦政府文書は、いずれもナトリウムの過剰摂取と血圧上昇の関係について述べている。血圧が高い人に対するナトリウム摂取低減の有用性だけでなく、血圧が正常である者が、適切にナトリウムを摂取することによって、高血圧リスクの低減に寄与する可能性についても言及している。

① 高血圧の予防、発見、診断及び治療に関する米国合同委員会の報告書（1988 年）（38）

高血圧の予防、発見、診断及び治療に関する米国合同委員会（Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure）による報告書である。ナトリウムの摂取低減、体重低減、適度のアルコール摂取により、加齢に伴う血圧上昇を予防する可能性があると結論付けている。

② 米国公衆衛生総監報告（Surgeon General's Report）「栄養と健康」1988 年版（43）

食事に起因する肥満やナトリウム・アルコールの過剰摂取などは、明らかに高血圧に結び付くことが臨床試験により証明されていると結論付けている。米国成人の平均ナトリウム摂取量は、4,000 から 6,000 mg/日であり、推奨摂取量である 1,100 から 3,300 mg/日と比べて、明らかに過剰であると報告している。

③ 米国人のための食事指針（Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans）第 3 版（85）

米国人に対して 7 種類の栄養素を推奨しており、その他では、食塩、ナトリウムを適切に使用すべきであるとしている。ナトリウムのより少ない食品を選択し、調理においても、ナトリウムの使用を控えることを推奨している。

2) 連邦政府講演会

NIH の下部機関である NHLBI が協賛して、1989 年 11 月に、ナトリウムと高血圧に関する講演会を開催した。開催目的は、ナトリウムと血圧の関係についての科学的根拠、ナトリウム感受性の個人差、医療的・大衆的な健康政策、今後の研究方針についてレビューすることである。講演会では、様々な意見が出され、ナトリウムの摂取制限に関しては、意見が二極化した。介入試験等で効果が認められ、治療や予防の点でも十分に貢献しているため、ナトリウムの摂取制限は効果的である（98）との意見がある一方で、ナトリウム制限の効果については、更なる検証が必要との意見もあった。その理由として、ナトリウム以外の電解質が血圧に影響を与えている可能性があるからという意見（110）や、ナトリウム制限の影響には個人差があり、ある人には細胞外液の減少に近い状態となり、ある人には急性ナトリウム欠乏ストレス後の回復が困難になる可能性があるため、効果がある人に対してのみ実施すべきであるからという意見（112）があった。なお、本項の学術文献は、議論の過程であり、最終的な科学的評価と直接関連しないのでエビデンステーブルへの記載を行わない。

3) 権威ある学術団体による報告

権威ある学術団体による3報の報告により、ナトリウムの摂取と高血圧の関係について述べている。

① 慢性疾患リスクを減らすための食事と健康への影響（62）

米国科学アカデミー（National Academy of Sciences: NAS）による報告である。この報告書で、以下のように述べられている。血圧値は、習慣的な食塩摂取と強く関連しており、ナトリウム摂取は、高血圧発症の重要な因子となっている。1日当たりの食塩摂取量は、6 g（ナトリウム換算で2,400 mg）を超えるべきではなく、将来的な目標として4.5 g（ナトリウム換算で1,800 mg）とすること、ナトリウム含有量がより低い食品を選択すること及び調理においてナトリウムの使用量をなるべく少なくすることを推奨する。また、食塩誘導性高血圧は、遺伝的要因により個人差が大きいことから、他の人よりも食塩感受性が高い人もいるが、どのような人が食塩感受性が高く、ナトリウム制限に対して有効であるかを見分けることは困難である。以上のことから、ナトリウムを制限することは、集団的に見た場合、高血圧リスクの低減に一定の寄与をすると考えられ、また、ナトリウムを制限することによる有害作用はないと考えられるとしている。

② 栄養所要量（Recommended Dietary Allowances）第10版（63）

米国科学アカデミー-米国研究協議会による報告である。特に食塩感受性が高い人において、ナトリウムを過剰に摂取することは、高血圧を誘因する。この内容は、NASの報告にある1日当たりのナトリウム摂取推奨量2,400 mgを支持している。成人では、安全性に問題のない1日当たりのナトリウム摂取の下限値は500 mgであり、一方、ナトリウムを多く摂取することでのメリットは認められないとしている。

③ 食塩摂取と血圧（108）

米国実験生物学会連合（The Federation of American Societies for Experimental Biology: FASEB）による報告である。食塩又はナトリウムの摂取増加と血圧値上昇の関係について、ナトリウムと塩素の組合せによる効果であり、カリウムやカルシウムが存在する場合、この効果は低下するとしている。また、高血圧者及び健常者それぞれを含む様々な人種集団を対象として塩化ナトリウムの影響を調べた臨床試験により、多くの信頼できる根拠が得られている。一方、同一人種での研究結果は、結論を得られず、食塩又はナトリウムの摂取量と血圧上昇との関連性も低かった。また、長期間摂取時の影響についての根拠も十分でなかったとしている。

4) FDAによる評価報告

FDAによる科学的根拠文献の選択基準は、英語で書かれており、ナトリウムと高血圧の関係を主評価とした研究であるものとされている。FDAによる評価では、いくつかの研究では結論を得られなかったものもあったが、世界の52の地域からの10,079名を対象としたINTERSALT研究、15例の近年の臨床研究、5例のメタアナリシスにより、ナトリウム摂取と血圧値との間には関連性があるとした。この評価の概要について以下に示す。

INTERSALT 研究 (37)

INTERSALT 研究は、世界の 52 の地域からの 10,079 名を対象とし、大規模かつ多国籍に実施された、ナトリウムを含む電解質と血圧の関係を調査した研究である。ブラジル系インド人を対象とした 2 つの研究、パプアニューギニアでの研究及びケニアでの研究は、ナトリウム摂取量が非常に低く

(5~1,180 mg/日)、血圧の平均値も最も低く(収縮期血圧 (SBP) 103 mmHg、拡張期血圧 (DBP) 63 mmHg) になっているため、これらの地域を含めるか否かにより結果が異なってくる。これらの地域を含んで解析した場合は、ナトリウムと血圧は、明らかに関連性があるという結果になった。ナトリウムを 2,300 mg 減少させると SBP が 2.2 mmHg、DBP が 0.1 mmHg 低下し、たとえ血圧の小さな変化でさえも集団全体としてみれば、国民の健康に有益であると推察した。近年、INTERSALT 研究データについて、多くの解析が実施されており、これらの知見も判断材料とした。これらの知見は、その多くが先に行われた「食塩と高血圧に関するワークショップ」と同様の見解であったが、ナトリウム制限については効果が認められず、かつ有害作用の可能性があったとした報告もある (90, 120)。米国では、85%の人が血圧関連の死亡リスクを有するとされている (114)。Stamlers らは、INTERSALT 研究のデータを解析し、SBP が 2.2 mmHg 低下すると心疾患死亡率は 4%減少、脳卒中死亡率は 6%減少すること、45 歳から 64 歳の人で毎年 12,000 人弱の死亡者が減少することを報告した。さらに、25 歳から 55 歳の人において SBP が 9 mmHg 低下すると心疾患死亡率は 16%減少、脳卒中死亡率は 23%減少すると推計した (69, 114)。なお、本項の学術文献は、議論の過程であり、最終的な科学的評価と直接関連しないためエビデンステーブルへの記載を行わない。

5) 臨床試験

FDA は、高血圧とナトリウムの関係を検証している 15 例の臨床試験 (41, 42, 44, 45, 55, 70, 71, 76, 79, 80, 109, 121, 122, 123, 124) について評価を行った。

① 高血圧とナトリウムの関係を支持した研究

11 例の臨床試験 (41, 44, 45, 55, 71, 76, 80, 109, 121, 122, 123) においてナトリウム摂取と高血圧の関係を支持する結果であった。いずれの試験においても、ナトリウム摂取量又は尿中ナトリウム濃度と血圧に関連が認められた。この内容については、エビデンステーブルに反映した。

② 高血圧とナトリウムの関係を支持しなかった研究

4 例の臨床試験 (42, 70, 79, 124) は、ナトリウム摂取と高血圧の関係を支持しない結果であった。介入試験において、コントロール群で尿中ナトリウム濃度に変化が認められないにもかかわらず血圧が低下していたなどの内容であった。支持しなかった研究の概要については、エビデンステーブルに示した。

③ メタアナリシス

FDA は、5 例のメタアナリシス (94, 97, 100, 106, 107) により、ナトリウム摂取と血圧の関係について評価した。この内容については、エビデンステーブルに反映した。3 つのメタアナリシスは、以前に評価された INTERSALT 研究よりもナトリウム摂取と高血圧の関連が高いことが示され、INTERSALT 研究は過小評価されていると結論付けた。また、適切なナトリウム摂取は、母集団全体での血圧を低下

させ、また個人ベースでも年齢や血圧値に応じて、有用な影響があることが示唆された。

6) FDAによる追加の評価報告

規則制定案 56 FR 60825 に関して、パブリックコメントで寄せられた意見について FDA が見解を述べた。その上で、ナトリウム摂取と血圧の関係などを検証した臨床試験の結果による科学的根拠の追加を行った。内容は、ナトリウム摂取と血圧の関係、高血圧のリスクファクター、高血圧と正常血圧、食塩感受性、長期間での影響、塩化ナトリウムと他のナトリウム塩の影響、ナトリウム摂取量低減による投薬治療への影響、疾患患者におけるナトリウム摂取の影響、小児に対する根拠についてである（125, 126, 127, 128, 129, 130, 132, 133, 134, 136, 139, 140, 141, 143, 146, 147, 148, 149, 150）。この内容については、エビデンステーブルに反映した。

4. ナトリウムと高血圧症の関係のヘルスクレームの許可に至った判断

ナトリウムと高血圧の関係について、結論付けできないとの報告も見受けられたが、多くの報告により関係性があると評価された。特に、3年間の長期にわたる介入試験結果（145）やナトリウムに対する長期間にわたる血圧の反応性（143）などは、有用な判断根拠となった。また、塩化ナトリウム以外のナトリウム塩を用いた評価により、ナトリウム自体が関与していることが確かめられた（129）。以上の科学的根拠を総合的に判断して、ナトリウムと高血圧症との関係のヘルスクレームを認めることとした。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.74）

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていることである。
2. 表示対象食品は、「21 CFR 101.61 - Nutrient content claims for a “low sodium” food.（低ナトリウム食品に関する栄養素含有強調表示）」（§101.62）の「低ナトリウム」の要件に適合していることである。「低ナトリウム」の要件とは、「一般的に摂取される参考量である通常消費基準量（Reference Amounts Customarily Consumed: RACC）中 140 mg 以下（通常消費基準量が少量の場合には 50 g 当たり）。食事及び主菜では、100 g につき 140 mg 以下。」である。
3. ナトリウムの少ない食事が高血圧のリスクを低減する可能性がある（“may”あるいは“might”）旨を説明すること。
4. 疾病名を特定する場合の用語として、「高血圧症」を使用すること。
5. 栄養成分名を特定する場合の用語として、「ナトリウム」を使用すること。
6. 高血圧症のリスクについて、その減少の程度をナトリウムの少ない食事と結び付けないこと。
7. 高血圧症の発症は多くの因子により影響を受ける旨記載すること。

1.1.4 食事中的飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 75 項 (21 CFR 101.75)

§ 101.75 - Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease.

評価のプロセス

栄養表示教育法の規定に基づき、米国食品医薬品局 (FDA) は、1991 年 3 月米国連邦官報 (Federal Register) 第 56 巻 12932「Food Labeling; Health Claims and Label Statements; Submission of Scientific Data for Ten Topic Areas」(56 FR 12932) にて、10 領域に関する科学的情報の提供を求めた。

その後 FDA は、1991 年 11 月の米国連邦官報規則制定案 (Proposed Rule) 第 56 巻 60727 (規則制定案 56 FR 60727) で、食事中的脂質 (特に飽和脂肪とコレステロール) の低減による心血管疾患 (特に冠状動脈性心疾患) のリスク低減に関するヘルスクレームを認める提案を行った。その後、1993 年 1 月の米国連邦官報最終規則 (Final Rule) 第 58 巻 2739 (最終規則 58 FR 2739) で、規則制定案 56 FR 60727 のパブリックコメントで寄せられた意見についての FDA の見解を示した上で、パブリックコメントで提出された新たな科学的情報の評価も行い、ヘルスクレーム「食事中的飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患のリスク」を認めた。規則制定案 56 FR 60727 と最終規則 58 FR 2739 の内容を以下に整理した。なお、両文書共通の引用文献には、同じ引用番号が付けられている。最終規則 58 FR 2739 では、更に追加の引用文献 (152 以降) が示されている。

このほか、2016 年 12 月に米国連邦官報暫定最終規則 (Interim Final Rule) 第 81 巻 91716 (暫定最終規則 81 FR 91716) が公布されたが、1993 年に認めたヘルスクレームは脂質含有量の関係で対象となり得なかった果実等を追加するための修正であり、整理の対象外とした。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針

米国政府機関や権威ある学術団体による報告書 (20, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 78, 149, 150) の結論が、飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患のリスクとの因果関係を一貫して認めていることから、また、評価すべき情報が広範囲に及ぶことから、既に十分な科学的合意が存在する飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患との関係に限定して科学的評価が行われた。評価に当たっては、ヒト研究、特にプラセボ対照 (又は自己対照)、ランダム化二重盲検試験を重視した。また、疫学研究については、様々な試験デザインの研究があったが試験デザインごとの特徴も踏まえて評価された。さらに、食事中的飽和脂肪やコレステロール、総脂肪の摂取量低減に伴う安全上の懸念についても検討された。

2. 科学的評価で考慮された根拠情報

食生活・栄養成分と健康との関係等に関する米国政府機関や権威ある学術団体の文書、さらに最新の学術文献に関する科学的評価が行われた。また、規則制定案 56 FR 60727 のパブリックコメントで寄せられた意見や、パブリックコメントで提出された新たな科学的情報も評価された。

3. ヒト研究の選定基準

英語で公開されていること、食事中の脂質類の直接測定又は定量的推定を含むこと、及び冠状動脈性心疾患のリスクの測定（発生率及び有病率、死亡率、血中総コレステロール値並びに低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールの臨床測定）を含むこと。

4. 「食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患のリスク」の評価

- 1) 「血液中の総コレステロール及び LDL-コレステロールの高値が冠状動脈性心疾患の原因の一つである」との米国政府機関や権威ある学術団体による評価文書（20, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 78, 149, 150）の結論は、当時の最新研究（12, 14, 16, 17, 27, 38, 42, 76, 85, 86, 87, 106, 108, 109, 128, 131, 137, 146）で裏付けられた。
- 2) また、血液中の総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の低減と冠状動脈性心疾患のリスク低減の因果関係も同様に裏付けられた（12, 14, 16, 42, 76, 85, 86, 106, 128, 137, 146）。
- 3) 横断研究や前向き研究（5, 17, 28, 68, 134, 139）により、食事中的飽和脂肪とコレステロールが血清コレステロールの上昇に関連するとの結論が裏付けられた。
- 4) なお、FDA は、食事中的コレステロールより飽和脂肪の方が、冠状動脈性心疾患との関係の強さと一貫性が強いとの認識を示した。
- 5) 1991 年の米国実験生物学会連合（Federation of American Societies for Experimental Biology: FASEB）ライフサイエンス研究局（Life Sciences Research Office: LSRO）の報告書（78）は、血清コレステロールが 1 mg/ml 上昇すると、冠状動脈性心疾患リスクの 1.5%の上昇につながることを示しており、血清総コレステロール値 5 mg/dL 以上が低減すると、冠状動脈性心疾患の死亡率低減につながるとした。また、摂取総カロリー中の飽和脂肪を 7%低減することで、血液中のコレステロールは 10～14%低下し、早期の冠状動脈性心疾患のリスクは 10 年間で 20%、生涯リスクは 30%低下するとした。
- 6) また、FDA はヘルスクレームを許可する意義として、血中総コレステロール値を 8%低下することは、心筋梗塞リスクの 19%の低下、原因を問わない死亡率の 7%の低下につながるとした（141）。
- 7) 最終規則 58 FR 2739 で追加的に評価された研究（154, 161, 162, 168, 169, 170, 176, 180, 183, 184, 190, 221）でも規則制定案 56 FR 60727 の結論が支持された。なお、221 は本文上の記述では、76 研究が統合解析されたメタアナリシスとなっているが、221 にリストされている研究は介入研究であり、論文を特定できなかった。
- 8) FDA は、規則制定案 56 FR 60727 でヘルスクレームにおける飽和脂肪について以下のとおりとしている。
 - ① 飽和脂肪は、炭素数 12～18 のラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸及びステアリン酸とした。

- ② 食品業界からは飽和脂肪の範囲を血清コレステロールの上昇作用が明確なラウリン酸、ミリスチン酸及びパルミチン酸に限定すべきとの意見があった。
 - ③ しかし、血中コレステロールの上昇は冠状動脈性心疾患の唯一のリスク因子ではなく、他の飽和脂肪も血栓形成作用など、心血管に影響する原因と関係があるとされる。
 - ④ したがって、ヘルスクレームにおける飽和脂肪を血中コレステロールに影響する飽和脂肪に限定しないこととした。
- 9) ヘルスクレームが認められた場合の、飽和脂肪の摂取量低減により、トランス脂肪酸や多価不飽和脂肪の摂取量が増えることに伴う安全面の懸念に関しても評価された。
- 規則制定案 56 FR 60727 で FDA は、米国政府や権威ある学術団体による評価文書（20, 35, 78）が、不飽和脂肪酸やトランス脂肪酸の摂取量増大による長期的影響のデータ不足のため、現状の摂取基準を維持すべきとしているとした。
- ① トランス脂肪酸：FDA は最終規則 58 FR 2739 で、LSRO の報告書（196）が示唆したトランス脂肪酸の LDL-コレステロール上昇作用についておおむね同意するが、政策的判断に反映させるには根拠不十分とした。更なる研究知見が今後得られれば将来的な政策判断に反映させるとした。
 - ② 不飽和脂肪酸：FDA は最終規則 58 FR 2739 で、脂質・脂肪酸・コレステロール含量に関する栄養素含有強調表示（21 CFR 101.62）における「低脂肪」の要件を課していることから、安全性に懸念がある量の不飽和脂肪酸を摂取するリスクは低いとした。

5. 「食事中的飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患のリスク」のヘルスクレームの許可に至った判断

FDA は、収集した科学的根拠を総合的に判断した結果、関連する科学領域の適格な専門家の中で、飽和脂肪とコレステロールの少ない食事が心疾患のリスクを減らす可能性があるという重要な科学的根拠があると結論付けた。FDA は、米国では冠状動脈性心疾患の有病率が高く、食事中的脂質（特に飽和脂肪）とコレステロールの低減により大多数の米国民が恩恵を受けるとし、ヘルスクレームを許可した。

21 CFR 101.75 におけるヘルスクレームの対象食品及び表示の条件

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていること。

ただし、生鮮果物・野菜に関しては、§101.14 の(e)(6)の要件は適用されない。

§101.14 の(e)(6)の要件：

栄養補助食品又は CFR 101 のサブパート E のほかの規制で規定されている場合を除き、当該食品には栄養素強化なしの状態、ビタミン A、ビタミン C、鉄、カルシウム、タンパク質又は食物繊維の 1 日基準摂取量又は基準値の 10%以上が含まれていること。

なお、最終規則 58 FR 2739 では、ほとんどの果物、野菜、脱脂乳製品、小麦粉、穀物、パスタ

（卵パスタを除く）及び多くの朝食シリアルが対象になり得るとしている。

2. 表示対象食品は、「21 CFR 101.62 - Nutrient content claims for fat, fatty acid, and cholesterol content of foods.（脂質・脂肪酸・コレステロールに関する栄養素含有強調表示）」（§101.62）の「低飽和脂肪」及び「低コレステロール」に適合していること。
3. 表示対象食品は、生の果物又は野菜である場合を除き、§101.62 の「低脂肪」の要件を満たすこと。ただし、魚や狩猟動物の肉（すなわち、鹿、バイソン、ウサギ、ウズラ、七面鳥、ガチョウ及びダチョウ）は、§101.62 の脂肪が極めて少ない（“extra lean”）への適合も可。
4. 飽和脂肪とコレステロールが低い食事は、心疾患のリスクを減らす可能性がある（“may”、“might”）旨の表示とする。
5. 疾患を特定する場合の用語として、「心疾患」又は「冠状動脈性心疾患」を使用すること。
6. 栄養素を特定する場合の用語として「飽和脂肪」及び「コレステロール」を使用し、両方を記載すること。
7. 冠状動脈性心疾患のリスク低下の程度を、飽和脂肪及びコレステロールの低い食事と結び付けないこと。
8. 冠状動脈性心疾患のリスクは多くの要因に依存すると記載すること。

1.1.5 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 76 項 (21 CFR 101.76)

§ 101.76 - Health claims: fiber-containing grain products, fruits, and vegetables and cancer.

評価のプロセス

栄養表示教育法の規定に基づき、米国食品医薬品局 (FDA) は、1991 年 3 月、米国連邦官報 (Federal Register) 第 56 巻 12932「Food Labeling; Health Claims and Label Statements; Submission of Scientific Data for Ten Topic Areas」(56 FR 12932) にて、10 領域に関する科学的根拠の提供を求めた。

その後 FDA は、1991 年 11 月の米国連邦官報規則制定案 (Proposed Rule) 第 56 巻 60566 (規則制定案 56 FR 60566) で、栄養成分と健康との関係等に関する米国政府機関や権威ある学術団体の文書、科学文献等の評価に基づき、食物繊維の摂取によるがんのリスク低減は根拠不十分とした。しかし、食物繊維の豊富な食品の、がんのリスク低減効果に肯定的な見方を示し、食物繊維の豊富な食品のがんのリスク低減効果に関するヘルスクレームの可能性を示した。規則制定案 56 FR 60566 では、ヘルスクレーム「食事中的食物繊維とがん」を認めなかった判断の是非、食物繊維の豊富な食品のがんのリスク低減効果に関するヘルスクレームの適格性等に関する意見をパブリックコメントで求めるとした。

1993 年 1 月の米国連邦官報最終規則 (Final Rule) 第 58 巻 2537 (最終規則 58 FR 2537) では、規則制定案 56 FR 60566 に対して寄せられたパブリックコメントへの見解を示すとともに科学的根拠の再評価を行い、ヘルスクレームとして「食物繊維を含む穀物・果物・野菜とがん」を認めるに至った。

規則制定案 56 FR 60566 と最終規則 58 FR 2537 の内容を以下に整理した。なお、両文書共通の引用文献には、同じ引用文献番号が付けられている。最終規則 58 FR 2537 では、更に追加の引用文献 (53 以降) が示されている。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針

対象とするがんは結腸直腸がんに限定し、食事中的食物繊維の摂取との関連性が評価された。その理由として、がんに関する疫学研究や介入研究の大多数、動物研究ではほぼ全てを結腸直腸がんが占めること、結腸直腸がんは米国におけるがんによる死亡原因の第 2 位であることが挙げられている。

2. 評価に用いられた根拠情報

米国政府機関の文書や権威ある学術団体等による報告書及び科学文献が評価された。科学文献については、相関的研究 (correlational study)、症例対照研究 (case control study)、コホ

ート研究（cohort study）等の疫学研究を主な対象とした。併せて動物研究も評価された。

3. ヒト研究の選定基準

広く入手可能な英語文献であること。研究デザインや結果が適切に記述されていること。単一成分又は食品の構成成分としての食物繊維の総摂取量の直接的測定や推定、結腸直腸がんのリスクの直接的測定（予後指標、発症率、進行、有病率及び死亡率）を含むこと。

4. ヒト研究、動物研究の科学的評価の際の判断基準、留意点

- 1) 適切な研究デザイン、実行、解析がなされているか。
- 2) 各タイプの疫学研究の特徴、慢性疾患リスクに係る食事内容の評価の手法
- 3) 疫学研究の評価では次の基準が用いられた。食物摂取分析及び疾患のエンドポイントの測定に使用される方法の信頼性と正確性、対象被験者の選択、被験者の代表性、交絡因子の制御（例えば、脂肪や他の栄養素の摂取、野菜の摂取）、誤分類の可能性（個人食事摂取量、及びリコールバイアスとインタビューバイアス）。
- 4) FDA は個々の研究の特徴を評価した。米国政府の報告書、他の報告書、科学文献について、関連性の強さ、結果の一貫性、報告された関連性の特異性、用量反応関係、及び生物学的妥当性等の要素に基づき、全体的な証拠の強度を評価した。
- 5) FDA の結論は、様々な種類の研究から得られた結果の強さ、一貫性及び一致度を反映している。
- 6) また、FDA は米国科学アカデミー（National Academy of Sciences: NAS）が、食物繊維と、がんの関係を評価した際に提示した要素も考慮した。NAS は、熱量や脂質の摂取量の管理の下で行われた研究が有用であるとした（30）。

5. 食物繊維の摂取とがんとの関係に関する評価（規則制定案 56 FR 60566）

米国政府機関や権威ある学術団体の栄養成分と健康との関係等に関する文書、科学文献等の評価に基づき、食物繊維の摂取によるがんのリスク低減は根拠不十分とした。しかし、食物繊維の豊富な食品のがんのリスク低減効果に肯定的な見方を示し、食物繊維の豊富な食品のがんのリスク低減効果に関するヘルスクレームの可能性を示した。

1) 米国政府文書の評価

米国人のための食事ガイドライン第3版（"Dietary Guidelines for Americans," 3rd ed.）（45）、米国保健福祉省（Department of Health and Human Services: HHS）公衆衛生局（Public health service）の文書（46）、米国公衆衛生総監（Surgeon General）による報告書（47）が評価された。いずれも、単に摂取する食物繊維量を増やすのではなく、食物繊維を豊富に含む食品の摂取量を増やすことによる結腸直腸がんのリスク低減を示唆している。

- ① 米国人のための食事ガイドライン第3版（45）は、食物繊維の豊富な食事により得られる効能は食物繊維自体ではなく食物繊維を含む食品によるものと思われると評価している。また、食物繊維

の過剰摂取は消化器の異常やミネラルの吸収阻害につながる懸念があるとしている。

- ② 公衆衛生局の文書（46）は、野菜（豆類含む）・果物・穀物製品の豊富な食生活は様々な健康効果（ある種のがんのリスク低減を含む）と関連付けられるとしている。
- ③ 米国公衆衛生総監による報告書（47）は、根拠として十分とは言えないが、食物繊維の豊富な食品の摂取量を増加させることによって、結腸直腸がんのリスク低減につながることを幾つかの研究が示唆しているとした。ただし、同報告書は全粒穀物製品・シリアル製品・野菜・果物の摂取量を増やすには慎重さが必要としている。

2) 権威ある学術団体による報告書の評価

規則制定案 56 FR 60566 で評価された権威ある学術団体による当時における最新の報告書（24, 25, 30, 31, 51, 52）の結論も、先述の米国政府機関の文書と同様、食物繊維自体による結腸直腸がんのリスク低減効果は根拠不十分だが、食物繊維の豊富な食品の摂取量増大と結腸直腸がんのリスク低減を関連付けるものであった。

3) 科学文献の評価

1988 年以降の入手可能な科学文献（4, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 21, 23, 26, 29, 37, 40, 41, 43, 44, 48, 49, 50）が評価されたが、既に述べた米国政府文書や権威ある学術団体の報告書の結論を覆すものは見出せなかった。

6. 食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがんとの関係に関する評価（最終規則 58 FR 2537）

新たに評価した研究は、食物繊維が豊富な食品の摂取と結腸直腸がんとの関係について規則制定案 56 FR 60566 の判断を支持するものであり、FDA は脂質摂取量の少ない食生活の下で、食物繊維の豊富な穀物製品・果物・野菜の摂取が、ある種のがんのリスク低減につながると結論付けた。

規則制定案 56 FR 60566 以降に入手可能になったヒトを対象とした研究論文の中で、食事とがんの関係に関する 5 研究（56, 62, 63, 64, 65）について論じているが、論文 62 を除き食物繊維の独立した効果を認めるものではなかった。なお、論文 62 は下行結腸の病変のみが考慮されたこと、被験者は男性のみで典型的な米国型食生活より脂質が少なく、野菜を多く摂取する食生活であったことから、適用性に限界があるとされた。

7. ヘルスクレーム「食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん」の許可に至った判断

FDA は、様々な研究の評価の結果、食物繊維の総摂取量や個別の食物繊維、穀物・野菜・果物中の他の成分の役割は完全には解明されていないが、脂質摂取の少ない食生活の下で、食物繊維の豊富な穀物製品・果物・野菜（これらは一般的に低脂肪でもある）を摂取することで、ある種のがんのリスクを低減すると評価した。具体的な成分に言及しない、単なる食生活の助言になり、ヘルスクレームに適合しないことから、「食物繊維を含む」との文言が入れられた。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.76）

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていること。
2. 表示対象食品は、穀物製品・果物・野菜のいずれかを含む食品とすること。
3. 表示対象食品は、「21 CFR 101.62 - Nutrient content claims for fat, fatty acid, and cholesterol content of foods.（脂質・脂肪酸・コレステロールに関する栄養素含有強調表示）」（§101.62）の「低脂肪」に適合していること。
4. 表示対象食品は、強化していない状態で食物繊維量が「連邦規則集 21 巻第 101 条 54 項（21 CFR 101.54）栄養素含有強調表示『優良供給源』、『高い』、『より多い』、『最も高い』（21 CFR 101.54 - Nutrient content claims for “good source,” “high,” “more,” and “high potency.”（§101.54））の優良供給源に適合していること。
5. 低脂肪で食物繊維を豊富に含む穀物製品、果物、野菜を多く含む食事は、一部のがんのリスクを低減する可能性がある旨の表示とすること。
6. 疾患を特定する場合の用語として、「いくつかの種類のがん」又は「いくつかのがん」と表示すること。
7. がんの発症は多くの因子により影響を受ける旨記載すること。
8. がんのリスクの減少程度を、低脂肪で食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜の多い食事と結び付けないこと。
9. 表示された食品の食物繊維成分を特定する場合の用語として、「繊維」、「食物繊維」又は「総食物繊維」を使用すること。
10. がんのリスクに関連する可能性のある食物繊維の種類を特定しないこと。

1.1.6 食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 77 項 (21 CFR 101.77)

§ 101.77 - Health claims: fruits, vegetables, and grain products that contain fiber, particularly soluble fiber, and risk of coronary heart disease.

評価のプロセス

栄養表示教育法の規定に基づき、米国食品医薬品局 (FDA) は、1991 年 3 月、米国連邦官報 (Federal Register) 第 56 巻 12932「Food Labeling; Health Claims and Label Statements; Submission of Scientific Data for Ten Topic Areas」(56 FR 12932) にて、10 領域に関する科学的情報の提供を求めた。

その後 FDA は、1991 年 11 月の米国連邦官報規則制定案 (Proposed Rule) 第 56 巻 60582 (規則制定案 56 FR 60582) で、栄養成分と健康との関係等に関する米国政府機関の文書や権威ある学術団体による報告書 (39, 40, 48, 62-66, 71) 等に基づき、食物繊維の摂取による心血管疾患 (より具体的には冠状動脈性心疾患) のリスク低減は根拠不十分とした。しかし、食物繊維が豊富に含まれる食品の摂取による心血管疾患のリスク低減効果に肯定的な見方を示した。1993 年 1 月の米国連邦官報最終規則 (Final Rule) 第 58 巻 2552 (最終規則 58 FR 2552) では、規則制定案 56 FR 60582 に対して寄せられたパブリックコメントへの見解を示すとともに、科学的情報の再評価を行い、ヘルスクレームとして「食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物・野菜及び穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク」を認めるに至った。

規則制定案 56 FR 60582 と最終規則 58 FR 2552 の内容を以下に整理した。なお、両文書共通の引用文献には、同じ引用文献番号が付けられている。最終規則 58 FR 2552 では、更に追加の引用文献 (76 以降) が示されている。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針

FDA は、前述した米国政府機関の文書や権威ある学術団体等による報告書 (39, 40, 48, 62-66, 71)、関連する学術文献などを科学的評価の初期段階に確認した。その結果、飽和脂肪やコレステロールが少ない食生活など、血液中の総コレステロール及び LDL-コレステロールを低減させるような食事は冠状動脈性心疾患リスクの低減に関連付けられるとした。一方、HDL-コレステロールは総コレステロールの低減に係る因子であり、総コレステロールや LDL-コレステロールを低減させるような食事であっても、HDL-コレステロールを低減させることは好ましくないとの認識を示した。

したがって、疾病リスク低減効果の代理マーカー (surrogate marker) として血中総コレステロール及び LDL-コレステロールの低減効果が採用された。なお、水溶性食物繊維が由来する素材として、オーツ麦ふすまやその他のシリアルふすま、マメ科植物、ペクチン、オオバコ、グアガム等が評価された。

2. 科学的評価で考慮された根拠情報

前述した米国政府機関の文書や権威ある学術団体による報告書（39, 40, 48, 62-66, 71）に加えて、米国科学アカデミー（National Academy of Sciences: NAS）による報告書（48）の対象外である 1987 年以降のヒト研究が評価された。規則制定案 56 FR 60582 で評価された研究に加えて、最終規則 58 FR 2552 ではさらにヒト研究 40 例が評価された。

3. ヒト研究の選定基準

試験デザインと方法が適切に説明され、必要なデータが示された英語文献であり、水溶性食物繊維の摂取量の推定のための十分な情報、総コレステロール等の冠動脈性心疾患に関連した血液指標が測定されていること。介入試験では、十分な期間（3 週間以上）が設定されていること、さらに被験者は一般的な米国国民を代表し得ること（血中のコレステロールが 300 mg/dL 未満）。内容が不明確なものは除外する。

4. 科学的評価の際の判断基準、留意点

- 1) 食物繊維及び水溶性食物繊維の摂取量、冠動脈性心疾患と関連付けられるエンドポイントである総コレステロールや血中の脂質関連指標の評価手法に信頼性・正確性があること。
- 2) そのほかの一般的な試験デザインの適切性：被験者のランダム化、適切な対照の設定、適切な被験者設定及び脱落率、被験者の食事摂取状況に関する割り当てミスの潜在的可能性、思い出しバイアスや質問者バイアス、交絡因子（飽和脂肪酸やその他の栄養成分の摂取量、体重の把握、体重減少の管理等）、統計試験の適切性と統計的検出力、摂取期間は 3 週間以上。
- 3) 血中総コレステロール値が高め（200～300 mg/dL）、正常（200 mg/dL 未満）の被験者を対象にした研究を分けて評価すること。
- 4) 被験者の食事内容について、米国国民の典型的なパターンである研究と低脂肪食（米国心臓協会 Step I 食事療法又は同等のもの）の研究とを分けて評価すること。

米国国民の典型的なパターン：カロリー摂取の 37%が脂質由来、13%が飽和脂肪酸由来、コレステロールの 1 日摂取量が 300 mg 以上

米国心臓協会 Step I 食事療法又は同等のもの：脂質由来のカロリー摂取が 30%未満、飽和脂肪酸由来が 10%未満、コレステロールの 1 日摂取量が 300 mg 未満

- 5) インスリン依存性糖尿病患者、血中コレステロールが 300 mg/dl 以上や、既に心筋梗塞を経験しているような被験者を対象にした研究は重視しない。

5. 食物繊維の摂取と心血管疾患との関係に関する評価（規則制定案 56 FR 60582）

- 1) 米国政府機関の文書や権威ある学術団体による報告書（39, 40, 48, 62-66, 71）、1987 年以降のヒト研究の評価に基づき、食物繊維、水溶性食物繊維の摂取による冠動脈性心疾患のリスク低減は根拠不十分とした。
- 2) 評価した研究の多くは介入期間も短く、研究デザインにも問題があった。観察された効果の主体が

食物繊維や水溶性食物繊維によるものか、研究に用いられた野菜・果物・穀類など食物繊維の豊富な食品中の他の成分も関与しているのか不明確であった。

- 3) 一方、冠状動脈性心疾患のリスク低減に関連して、米国における現行の食事ガイドライン類のほぼ全てで食物繊維が豊富な食品（全粒穀物、果物、野菜等）の摂取を推奨しており、FDA もこれを支持しているとした。
- 4) したがって、FDA は規則制定案 56 FR 60582 で、「果物・野菜・全粒穀物の豊富な食生活が、がんや心血管疾患のリスク低減につながる」等の文例を示し、意見を求めるとした。
- 5) 以上から、規則制定案 56 FR 60582 で評価されたヒト研究はエビデンステーブルに反映しないこととした。

6. 食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患との関係についての評価（最終規則 58 FR 2552）

規則制定案 56 FR 60582 以後に発表された 40 研究が評価された。評価したヒト研究の多くは、規則制定案 56 FR 60582 で評価された研究と同様、被験者数が少ない、介入期間が短い、体重変化やそのほかの食事上的変化等の管理の不備等、研究デザインに問題があった。

- 1) 2 研究（104, 118）は、水溶性食物繊維の摂取による血中総コレステロール及び LDL-コレステロール低減効果について示唆的な結果を示した。
- 2) 一方、効果が見られない研究もあったが、これらについて論文著者は実験に用いたオーツ麦ふすま中の水溶性食物繊維量が少なかったことをその要因と説明している（83, 91）。
- 3) また 1 研究（98）では、オオバコ強化のシリアルで血中コレステロール値は有意に低下したが、LDL-コレステロール値は低下したものの有意ではなかった。
- 4) 5 研究の結果に基づくメタアナリシス（125）は、食生活にオーツ麦（β-グルカンが主体の水溶性食物繊維が豊富）を取り入れることで、血中コレステロール値が穏やかに（5～6 mg/dL）低下すると結論付けた。また水溶性食物繊維 1 日 3 g 以上の摂取が効果的で、用量依存性が示唆された。しかし、論文著者はオーツ麦中の他の成分の寄与も考えられることから、複数の用量を設定した 6 か月以上の介入試験を必要とした。
- 5) そのほか、複数の研究（引用資料：92, 99, 100, 103, 106, 109）で水溶性食物繊維摂取の好ましい効果が示されたが、3 研究（99, 100, 109）は食生活に関する適切な情報がなく、交絡因子の影響が否定できなかった。なお、2 研究（103, 106）は適切な試験デザインの下で実施された研究であった。
- 6) 以上から、エビデンステーブルには次の引用文献（83, 91, 92, 98, 103, 104, 106, 118, 125）を反映する。

7. ヘルスクレーム「食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク」の許可に至った判断

FDA は、評価した研究を総合的に判断した結果、関連する科学領域の適格な専門家の中で、飽和脂肪やコレステロールの摂取量が少なく、水溶性食物繊維が豊富な果物、野菜（豆類含む）及び穀

物製品の摂取量が多い食生活と冠状動脈性心疾患のリスク低減との関連性について科学的根拠があると結論付けた。一方で、こうした水溶性食物繊維の豊富な食品の効果が、水溶性食物繊維によるものか、カリウムやマグネシウム等のその他の成分、あるいはこれらの組合せによるものか、科学的合意は得られていないとした。ただし、水溶性食物繊維は果物・野菜・穀物製品の効果の指標として有効であり、ヘルスクレームの条件を満たすために（果物、野菜及び穀物製品だけでは食事ガイドラインでありヘルスクレームとは言えない）、果物、野菜及び穀物製品と水溶性食物繊維を組み合わせた表現としたことが説明されている。

ヘルスクレームの表示条件及び表示内容（21 CFR 101.77）

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていること。
2. 表示対象食品は、果物、野菜及び穀物製品のいずれか、あるいはそれらを含む食品とする。
3. 表示対象食品は、「21 CFR 101.62 - Nutrient content claims for fat, fatty acid, and cholesterol content of foods.（脂質・脂肪酸・コレステロールに関する栄養素含有強調表示）」（§101.62）の「低飽和脂肪」、「低コレステロール」、「低脂肪」に適合していること。
4. 通常消費基準量（RACC）当たり少なくとも 0.6 g の可溶性食物繊維が、強化することなく含まれていること。
5. 飽和脂肪とコレステロールが少なく、食物繊維を含む果物、野菜及び穀物製品を豊富に含む食事は、心疾患のリスクを低減する可能性がある旨の表示とすること。
6. 疾患を特定する場合の用語として、「心疾患」又は「冠状動脈性心疾患」を使用すること。
7. 食物繊維を特定する場合の用語として、「繊維」、「食物繊維」、「ある種の食物繊維」、「ある食物繊維」又は「ある繊維」という用語を使用すること。なお、これらの用語に加えて「水溶性食物繊維」を使用してもよい。
8. 脂肪成分を特定する場合の用語として、「飽和脂肪」又は「コレステロール」を使用すること。
9. 心疾患の発症は多くの要因に依存することを示唆すること。
10. 冠状動脈性心疾患のリスク低下の程度を、飽和脂肪とコレステロールが少なく、食物繊維を含む果物・野菜・穀物製品を豊富に含む食事と結び付けないこと。
11. 水溶性食物繊維の含有量を表示する場合は、「21 CFR 101.9 - Nutrition labeling of food.（食品の栄養表示）」（§101.9）の(c)(6)(i)(A)と一致して、栄養成分表示上で表示されるものとする。

(c)(6)(i)(A) :

「水溶性食物繊維」（任意）： 1 サービング中の水溶性食物繊維のグラム数の説明は、ラベル表示中で水溶性食物繊維に係るヘルスクレームがなされている場合以外は任意である。水溶性食物繊維は、このセクションの(c)(6)(i)の食物繊維の定義に適合すること。

製造者は、水溶性食物繊維と食物繊維の定義を満たさない非消化性の糖質との混合物が食品中に存在する場合、水溶性食物繊維の表示量を検証できるよう、このセクションの(g)(10)及び(11)に従って記録を作成し、保存すること。

水溶性食物繊維含有量は、食物繊維の下に1文字分ずらして、最も近い整数のグラム単位の値を表示するものとする。ただし、1サービングで水溶性食物繊維1g未満の場合は「1g未満含有する」若しくは「1g未満」と記載してもよい。当該サービングで0.5g未満の場合は、含有量はゼロとしてもよい。

0.6 g の根拠：

米国実験生物学会連合（Federation of American Societies for Experimental Biology: FASEB）ライフサイエンス研究局（Life Science Research Organization: LSRO）の文書（39）が、成人の場合1日20～30g/日の食物繊維、その25%程度の6g/日の水溶性食物繊維の摂取を推奨している。この6gの水溶性食物繊維の摂取は、現行の食事ガイドラインにも適合している。

「0.6 g」は、「“優良供給源”、“高”、“より多い”、“高い効能”」を示す栄養素含有強調表示（Nutrient content claims for “good source,” “high,” “more,” and “high potency.”: 21 CFR 54）で規定されている「優良供給源」の条件（通常消費基準量（RACC）の10%～19%）と整合性を持たせた数値である。なお、「High Source」の条件（20%以上）を満たす食品はほとんどないと整理した。

1.1.7 果物、野菜とがん

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 78 項 (21 CFR 101.78)

§ 101.78 - Health claims: fruits and vegetables and cancer.

評価のプロセス

栄養表示教育法の規定に基づき、米国食品医薬品局 (FDA) は、1991 年 3 月、米国連邦官報 (Federal Register) 第 56 巻 12932「Food Labeling; Health Claims and Label Statements; Submission of Scientific Data for Ten Topic Areas」(56 FR 12932) にて、10 領域に関する科学的情報の提供を求めた。

その後、FDA は 1991 年 11 月の米国連邦官報規則制定案 (Proposed Rule) 第 56 巻 60624 (規則制定案 56 FR 60624) で、栄養成分と健康との関係等に関する政府機関の文書や権威ある学術団体による報告書等に基づき、抗酸化ビタミン及びがんに関連するヘルスクレームの使用をサポートする重要な科学的合意はないと結論付けた。科学的証拠は、がんリスクに対するベータカロチンの効果を示唆しているが、これまでに利用可能な研究はベータカロチンそのものではなくベータカロチンを含む果物や野菜を多く摂取することによるものである。また、がんリスクに対するビタミン C の効果を示唆しているが、データに一貫性はなく、そのほとんどが高レベルのビタミン C を多く含む食品の摂取による研究で得られている。がんリスクに対するビタミン E の効果の証拠は限られており、決定的ではない。

1993 年 5 月の米国連邦官報最終規則 (Final Rule) 第 58 巻 2622 (最終規則 58 FR 2622) では、規則制定案 56 FR 60624 に対して寄せられたパブリックコメントへの見解を示すとともに新規のエビデンスも加えて科学的情報の再評価を行い、FDA は、抗酸化ビタミンとがんの関連に関連するヘルスクレームは許可しないという決定を発表した。ただし、FDA は、低脂肪で果物や野菜を多く含む食事 (脂肪が少なく、食物繊維、ビタミン A 及びビタミン C を含む可能性のある食品) をがんのリスクに関連付けるヘルスクレーム 21 CFR 101.78「果物・野菜とがん」として承認した。

規則制定案 56 FR 60624 と最終規則 58 FR 2622 の内容を以下に整理した。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針

FDA は、ベータカロチン及び抗酸化ビタミン (ビタミン C 及び E) の摂取とがんのリスク低下との関連に関する科学的根拠について評価した。FDA は規則制定案 56 FR 60624 で、米国政府機関文書や米国科学アカデミーなどの権威ある学術団体による文書 (2, 3, 4a, 14, 35, 36, 37, 38) も評価した。FDA は、これらの文書と新しい文献のうち、全てのヒト研究をレビューすることにより、動物研究の結果や、ヒトの研究、作用メカニズムを可能な範囲で検討した。

FDA は評価対象としてベータカロチン、抗酸化ビタミン (ビタミン C 及び E) を選択したが、ビタミン C と E は直接抗酸化機能を発揮するビタミンであるため選択された。FDA はさらに抗酸化物質であり、ビタミン A の前駆体である、ベータカロチンを選択した。FDA は、抗酸化ビタミンが含まれる全ての食品と栄養補助食品の両方に、このトピック領域拡大を検討した (56 FR 60624) 。さらに、最終規則 58 FR

2622 では、FDA は新しい研究をリストアップし、規則制定案（56 FR 60624）で説明されているものと同じ基準を使用して、ベータカロチン、抗酸化ビタミン（ビタミン C 及び E）について利用可能な科学文献の報告書及びコメントの一部として提出された研究を評価し、ビタミン及びがんの部位ごとに評価した。FDA は、あらゆる食品の抗酸化ビタミンとがんに関するヘルスクレームを認めるべきかどうかについても調査することにした。

2. 科学的評価で考慮された根拠情報

前述した政府機関の文書や権威ある学術団体による報告書に加えて、関連するヒト研究及び動物研究の文献を評価した。

3. ヒト研究の選定基準

ビタミン類及びがんに関する公開されている科学的根拠（疫学及び臨床研究の実施によるもの）について検討した。年齢、性別、人種などが一致しており対照区を設定している研究、喫煙などの交絡因子を制御する研究及び食事評価への使用に適することが検証済みである機器を使用し適切な研究規模を備えた研究に最も重点が置かれた。反対に、観察された関連性が、主にビタミン類の状態に影響を与える疾患に起因する可能性を否定できない場合、又は食品中の別の物質の影響に起因する可能性を除外できない場合、重要視しないこととした。

4. 科学的評価の際の判断基準、留意点

- 1) FDA は、良好な実験計画、実行及び分析のための一般的な基準に対して、ヒト研究によるデータを評価した。疫学研究の評価に使用された基準は次のとおりである。
 - ① 食物摂取の分析及び疾患のエンドポイントの測定に使用される方法の信頼性と精度
 - ② 対照被験者の選択（例：病院ベースと集団ベース）
 - ③ 被験者の代表性
 - ④ データ分析において、交絡因子、特に脂肪、果物と野菜の摂取と逆相関のある食物繊維摂取及び正の相関のある食物繊維摂取の制御
 - ⑤ 食事摂取又は疾患のエンドポイントに関する個人の誤分類の可能性
 - ⑥ リコールバイアスとインタビューバイアスの存在
 - ⑦ コンプライアンスの程度とコンプライアンスの評価方法
- 2) FDA は個々の研究の特徴を評価した。
- 3) FDA はその後、関連性の強さ、所見の一貫性、関連性の特異性、生物学的メカニズムの証拠及び用量反応関係の有無を考慮して、総合的な証拠（例、疫学研究及び動物研究）の強さを評価した。FDA の結論は、データの強度、一貫性、優位性を反映している。

5. 抗酸化ビタミンとがんとの関係に関する評価（規則制定案 56 FR 60624）

以下に記載の引用文献番号は、規則制定案 56 FR 60624 上の番号である。

1) 米国政府及び権威ある学術機関による文書のレビュー結果

8 文書（2, 3, 4a, 14, 35, 36, 37, 38）が評価された。

- ① 果物、野菜及び穀物の摂取量が多い食事パターンは、ある種のがんのリスク低下など、様々な健康上の利点に関連するとした（2, 3, 4a）。
- ② また、カロテノイドが持つ抗がん効果は、ビタミン A への変換ではなく、むしろ抗酸化物質その他の特性に関連している可能性があるとして、カロテノイドが豊富な食品を多く摂取することは有益である可能性を示唆した。また、ビタミン C は、亜硝酸塩を減らすことにより発がん性ニトロソアミンの形成を防ぎ、ビタミン C が豊富な果物や野菜の摂取は、一部のがんの発生率の低下に関連しているが、ビタミン C がそのような効果の要因であるという証拠はないと結論付けた。（14）
- ③ 米国実験生物学会連合（FASEB）のライフサイエンス研究局（LSRO）は、3 文書でビタミン A（36）、C（37）、E（38）によるがんのリスク低減をレビューしている。ビタミン A については、がんのリスク低減は決定的ではないが、様々な部位のがん、特に肺がん、結腸がん、直腸がん、乳がんの発生率を減らす上で、果物と野菜のベータカロチン含有量は、ある程度の保護効果を果たしている可能性があるとした。ビタミン C については、ビタミン C を豊富に含む食品の摂取と胃がん、口腔がん、食道がんのリスク低減の可能性があると示唆した。

以上のように米国政府文書及び権威ある学術機関による文書は、ビタミン自体の効果より、むしろビタミンを豊富に含む食品の摂取効果を示唆するものであった。以下、ベータカロチン、ビタミンとがんのリスク低減に関する科学文献の評価結果を示す。

2) ベータカロチン

- ① ベータカロチンを含む食品の摂取量が多いほど、ハワイの男性と女性の多民族集団で肺がんのリスクが低下する（39）。
- ② 肺がんリスクの低下は、ベータカロチンの摂取よりも、全ての野菜、深緑色及びアブラナ科の野菜、トマトの摂取との間に強い関連性がある（40）。
- ③ 食事摂取と前立腺がんの関連データを再評価したところ、ベータカロチン摂取と前立腺がんのリスクの関連性はない（41）。
- ④ 前立腺がんのリスクは、日本で実施された 2 つの研究で、70 歳以上の男性のベータカロチンを含む食品の摂取量に反比例すると報告された（42, 43）。
- ⑤ ベータカロチンの多量摂取により、卵巣がんのリスクが減少する（44）。
- ⑥ 果物と野菜のサラダの摂取は、胃がんのリスクと反比例する（45）。
- ⑦ 結腸直腸がんのリスクは、ベータカロチンを含む野菜の摂取量と相関しているか、カロテノイド指数とビタミン C が高い野菜の摂取量と逆相関している（46, 47）。
- ⑧ 3 つの研究で、カロテノイドが豊富な果物や野菜の摂取と、乳がん、肺がん、上皮がんのリスクとの間に逆相関がみられた（51-53）。

- ⑨ ベータカロチンが豊富な食品の摂取と、様々な部位でのがんとの間に関連性はない（54）。
- ⑩ 後にがんを発症した被験者の血清又は血しょうカロテノイドを測定した前向き研究では、血中ベータカロチン濃度と肺がん及び胃がんとの間に逆相関がみられる（55, 57, 58）。
- ⑪ 12 年間の追跡研究では、全体的ながん死亡率はコレステロール値に調整された血しょうカロチンと反比例し、気管支がんと胃がんは総血しょうカロチンと反比例する（59,60）。
- ⑫ 深緑色野菜・黄色野菜の摂取量と食事ベータカロチン、又は血しょうベータカロチンレベルは前がん病変の発生率と逆相関した（62-66）。

これらと動物研究からのデータを総合的に評価した結果、ベータカロチンの摂取とがんの発症リスクの低下との直接的な関係性は決定的ではないことから、カロテノイドの摂取とがんのリスクに関するヘルスクレームを許可しない暫定的決定を下した。

3) ビタミン C

- ① 連邦政府の文書では、結腸ポリープがビタミン C 摂取により退行又は減少したことを示した研究などを挙げているが、ビタミン C の効果を実証するほとんどの研究では、実際の摂取量が定量化されていないことに言及し、がん発症におけるビタミン C の役割について完全に一貫した全体像は定義されていないと結論付けた。
- ② 米国実験生物学会連合（Federation of American Societies for Experimental Biology: FASEB）ライフサイエンス研究局（Life Sciences Research Office: LSRO）は、ビタミン C の摂取又はビタミン C が豊富な食品とがんの関係をレビューし、疫学的研究が特定のがんのリスクの低減における栄養素の役割の証拠を示したと結論付けた（37）。最も一貫性のある疫学的所見の 1 つは、ビタミン C を豊富に含む食品を多く摂取することと胃がんのリスクの減少との関連性についてであった（29）。また、ビタミン C が豊富な食品を摂取することは、結腸がん、前立腺がん、卵巣がんとは関係がなく、膵臓がんに関する結果は曖昧であり、乳がんに関する結果は一貫していないと結論付けた（2, 29）。
- ③ 1987 年以降は、30 以上の症例対照研究、1 つの前向き研究、2 つの無作為化臨床介入試験について発表されている。
- ④ 肺がんでは、450 人の肺がん患者と 902 人の対照被験者の間でビタミン C 摂取量に差は認められない報告（74）と、特定の種類の肺がんに対し、緑葉野菜、ニンジン、豆腐、果物及び魚を多く摂取することで効果がみられた報告があった（76）。
- ⑤ 結腸及び直腸のがんでは、直腸がんのリスクの低下は、野菜からのカロテノイド、ビタミン C、食物繊維の摂取量の増加と関連しているとする複数の報告がみられた（47, 78, 79）。一方、大腸がん患者と対照対照の症例対照研究において、大腸がんのリスクとビタミン C の摂取量との関連性はみられないとの報告もあった（80）。また、結腸又は直腸のポリープの再発に対するビタミン C の介入試験が 2 例あるが、いずれも有意な差はなかった（81, 82）。
- ⑥ 乳がんでは、ビタミン C の摂取と乳がんのリスクとの間に関連性は認められないとする報告（83）がある一方、食事と乳がんに関連する全ての症例対照研究を含むメタアナリシスでビタミン C と乳がんとの間に統計的に有意な逆相関があるとの報告もある（85）。
- ⑦ 前立腺がんでは、食物からのビタミン C の摂取は、前立腺がんのリスクと有意に関連していないとす

る複数の報告（42, 43, 86）がみられた。

- ⑧ 膵臓がんでは、果物又は果汁の摂取量が増加すると、膵臓がんのリスクが有意に低下したとする報告（48, 88）がある。一方、膵臓がんのリスクと、果物、缶詰又は冷凍果物、柑橘類、グリーンサラダ又は調理された緑色野菜の摂取との間に関係はないとする報告がみられた（87）。
- ⑨ 胃がんでは、ベータカロチン、ビタミン C 及びカルシウムの消費が増加すると、胃がんのリスクが低下した（89）とする報告、症例対照研究において、果物の摂取と胃がんのリスクの逆相関を示した報告（90）、ほかにも同様の効果を支持する報告が複数（61, 91-94）みられた。
- ⑩ 頭頸部のがんでは、柑橘類をより頻繁に摂取すると、リスクの低下が観察されたとする報告（95, 96）があった。
- ⑪ 子宮頸部及び卵巣のがんでは、ビタミン C、深緑色又は黄色の野菜、果実ジュースが子宮頸がんに対して有意な保護効果又はリスク低下を示したとする報告（62, 63）がある。一方、卵巣がん又は子宮頸がんのリスクに対する、食事によるビタミン C の摂取の影響が報告されていない研究も複数みられる（44, 97, 98）。

これらと動物研究からのデータを総合的に評価した結果、特定の食品、特に高濃度のビタミン C を含む傾向がある多くの果物や野菜を摂取すると、一部の部位、特に胃や消化器の他の部位でのがんのリスクが低下するという強力な疫学的証拠があるものの、現在利用可能なデータから、特定の部位のがんのリスク低下が食物のビタミン C 含有量によるものなのか、それとも他の成分によるものなのかを判断することはできないとした。したがって、FDA はビタミン C の摂取とがんのリスクに関するヘルスクレームを許可しないとする暫定的決定を下し、直接関係するデータ（（1）ビタミン C 自体が、食物の他の成分ではなく、ヒトのがんのリスクを減少させるかどうか。（2）ビタミン C がこの効果を生み出す摂取範囲。）の提出を要求した。

4) ビタミン E

- ① 連邦政府の文書では、ビタミン E 濃度とがんのリスクとの間に関係は見られなかったと結論付けた。
- ② 全ての部位のがんで検討した研究では、一般に、血清ビタミン E とその後のがんとの逆相関が確認された（109-113）
- ③ 一方、血しょうビタミン E 濃度と全ての部位のがんとの間に有意な関連性はないとする報告もみられる（61）。
- ④ 肺がんでは、血清ビタミン E と肺がんの間の有意な関係性があるとする報告（114）と、逆に血清ビタミン E とその後の肺がんの発生との有意な関連性はないとする報告（57, 109）、肺がん患者の血清ビタミン E 濃度が低いことが確認されたとする報告（120）がみられた。
- ⑤ 胃腸がんでは、ビタミン E と胃腸がんとの関連性が確認された報告（109, 113）、ビタミン E と胃がん又は消化器がんの有意な逆相関が確認された報告（92, 121）と関連性が確認されなかった報告（60, 61）があった。
- ⑥ そのほか、血清ビタミン E と膵臓がんのリスク低下との明らかな関連性があるとする報告（115, 116）、ビタミン E 摂取量と乳がんの関連性があるとする報告（119）、ビタミン E 濃度とその後の乳がんの発症との間に関係はないとする報告（84, 110, 113, 114, 117, 118）があった。
- ⑦ ビタミン E と特定の部位のがん（直腸がん及び喉頭がん）の間に有意な関連性は認められないと

する研究もあった（123, 124）。

これらと動物研究からのデータを総合的に評価した結果、FDA はビタミン E とがんの関係について結論を出すには科学的証拠は不十分であると結論付け、ビタミン E の摂取が、がんのリスクに関連するヘルスクレームを許可しない暫定的な決定を下した。また、FDA は以下の直接関係するデータの提出を要求した。（1）食品に含まれる他の成分ではなく、ビタミン E 自体が、がんのリスクを低下させるかどうか、（2）ビタミン E がこの効果を発揮する摂取量又は頻度の範囲及び（3）ビタミン E の効果を制限する要因。

規則制定案 56 FR 60624 で検討された米国政府機関や権威ある学術機関による文書（2, 3, 4a, 14, 35, 36, 37, 38）はエビデンステーブルに反映する。しかし、科学文献については、ベータカロチンとビタミン C に対するがんのリスク低下に関連するヘルスクレームを支持しなかったことからエビデンステーブルには反映しないこととした。

6. 抗酸化ビタミンとがんとの関係に関する評価（最終規則 58 FR 2622）

以下に記載の引用文献番号は、最終規則 58 FR 2622 上の番号である。

規則制定案 56 FR 60624 で FDA はベータカロチン及び抗酸化ビタミン（ビタミン C 及び E）をがんのリスクに関連付けるヘルスクレームの使用を拒否することを提案し、書面によるパブリックコメントを要求した。直接関係するデータの提出を明確に要求した。要求した事項は以下のとおりである。（1）食物の他の成分ではなく、ベータカロチン及び抗酸化ビタミン（ビタミン C 及び E）自体が、がんのリスクを減らすかどうか、及び（2）この効果を生み出すベータカロチン及び抗酸化ビタミン（ビタミン C 及び E）の摂取の範囲。

さらに、公聴会を開催し、抗酸化ビタミンとがんを含む 3 つの特定のヘルスクレームトピックのパブリックコメント期間を再開する通知を発行した（57 FR 32751）。FDA は新しい研究をリストアップし、それらに関するパブリックコメントを求めるとともに新しい研究についてレビューした。

- 1）全体的ながん死亡率：米国民のビタミン C 摂取量と総死亡率及びがん関連死亡率の関係は、国民健康栄養調査（NHANES I）のデータの評価により調査され、ビタミン C 摂取量の増加はがん死亡率の低下と有意な関係がないことを示した（1）
- 2）膀胱がんの研究（2）では、喫煙量及び総カロリーを調整した後、食品からのビタミン E 摂取量が高くなると、膀胱がんのリスクが僅かに低下する結果であった。
- 3）乳がん抗酸化ビタミンを含む食品に関する研究（3）では、食事によるベータカロチンとビタミン C の摂取が乳がんのリスクからの保護に関連していることが判明したが、これらの成分を栄養補助食品として使用しても、乳がんのリスクに影響はなかった。乳がんの別の症例対照研究（4）では、ベータカロチンが豊富な果物と乳がんのリスクとの僅かな保護効果との関連が報告された。症例対照研究（5）では、対照よりも乳がん症例の方がビタミン E の摂取量と血清濃度が有意に高く、血清ビタミン E /総コレステロール比が高いことが報告された。
- 4）子宮頸がんでは、果物や果実ジュースの摂取量が多いことと子宮頸がんのリスクとの関連が僅かであるが認められた報告（7）、抗酸化ビタミンの血清濃度とリスクとの関係が統計学的に有意ではなかった報告（9）がある。
- 5）結腸がん又は直腸がんのリスクとビタミン A、レチノール、カロチン、ビタミン C、又はビタミン E の摂取量との間に有意な関連性は認められなかったとする報告（10）があった。

- 6) 肺がんでは、抗酸化ビタミンの食事による摂取と肺がんのリスクに関する前向きコホート研究において非喫煙者の肺がんのリスクに対してビタミン A、E、C が豊富な食品を摂取することが保護効果を示すとの報告があった(11)。
- 7) 口腔がんと咽頭がんでは、果物、野菜及び栄養補助食品をより多く摂取することで、それらのがんのリスクが減少する可能性があるとの報告がある(13)。
- 8) 膵臓がんに関する研究では、食事によるビタミン C の摂取と膵臓がんのリスクとの間に保護効果との関連があることが報告された(14)。別の研究(15)では、膵臓がんからの保護効果のリスクに対する野菜摂取の統計的に有意な差が報告された。
- 9) 前立腺がんでは、食事によるビタミン A 又は C の摂取量と前立腺がんのリスクとの間に関連性は認められなかった(16)。別の症例対照研究(17)では、高齢男性のビタミン A 摂取が前立腺がんのリスクに対し、僅かに保護効果の影響があったことが報告された。
- 10) 皮膚がんでは、血清ベータカロチン濃度の上昇に関連してメラノーマのリスクが大幅に減少することが報告された(18)。
- 11) 胃がんでは、症例対照研究により、果物と野菜に含まれるビタミン C と胃がんのリスクとの間に有意な保護効果との関連性が見出された(19)。いくつかの研究は、ビタミン C と N-ニトロソ化合物の形成又は N-ニトロソ化合物と胃がん又は胃の前がん性病変との関係に向けられていた。

以上のうち、果物と野菜とがんに含まれる物質に関連するヘルスクレームを許可する決定に至った判断の根拠と考えられる文献として、いくつかのがんのリスクと果物と野菜の摂取が反比例するとの報告がなされている「栄養と健康に関する米国公衆衛生総監報告」(35)、米国科学アカデミー米国研究評議会(NRC)による報告書(36)、米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局の報告書(37)の3報告と、野菜や果物の摂取とがんの間に関係性があるという結果が得られている5報告(7, 11, 13, 15, 19)をエビデンステーブルに反映させることとした。

7. 抗酸化ビタミンとがんに関連するヘルスクレームを許可しない決定、及び果物と野菜とがんに含まれる物質に関連するヘルスクレームを許可する決定に至った判断

FDA は、連邦政府の報告書を含む多数の権威ある文書、食事とがんのリスクに関する最近の研究を評価し、規則に基づき受け取った全てのコメントを検討した。その結果、抗酸化ビタミン(ベータカロチン、ビタミン C 及びビタミン E)とがんのリスク低下の間に関連があるという専門家間の合意はないと結論付けた。一方で、公開されている科学的証拠は、2種の抗酸化ビタミン(ビタミン A としてのベータカロチン及びビタミン C)の優れた供給源である果物や野菜を多く含む食事と、がんのリスクの低下との関連性を裏付けていた。

果物や野菜を多く消費する食事は、脂肪の摂取量が少ないだけでなく、食物繊維とビタミン A 及び C の摂取量が多い特徴もあるため、これらの栄養素は、食品の種類を識別するための有用なマーカーとして役立つ。がんリスクの低下に関連する食事、果物や野菜を多く含む食事からのビタミン A 及びビタミン C の摂取量は、がんリスクの低下と相関しているが、これが抗酸化ビタミン成分によるものなのか、これらの食事のその他の成分ががんに対する保護効果をもたらすのかは不明である。したがって、FDA は、低脂肪、果物及び野菜の豊富な食事とがんのリスクの低下との関連に関する表示及びヘルスクレームの使用を認可した。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.78）

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていること。
2. 表示対象食品は、果物若しくは野菜であること又は果物若しくは野菜を含むこと。
3. 表示対象食品は、食物繊維・ビタミンA及びCのうち、一つ以上で「21 CFR 101.54 - Nutrient content claims for “good source,” “high,” “more,” and “high potency.”（“優良供給源”、“高”、“より多い”、“高い効能”を示す栄養素含有強調表示）（§101.54）の優良供給源に適合していること。
4. 表示対象食品は、「21 CFR 101.62 - Nutrient content claims for fat, fatty acid, and cholesterol content of foods.（脂質・脂肪酸・コレステロールに関する栄養素含有強調表示）」（§101.62）の「低脂肪」に適合していること。
5. 低脂肪で果物、野菜を多く含む食事は、一部のがんのリスクを低減する可能性がある旨の表示とすること。
6. 疾病を特定する場合の用語として、「いくつかの種類のがん」又は「いくつかのがん」と表示すること。
7. 果物・野菜を、低脂肪で、食物繊維、ビタミン A 及び C を含む食品として特徴付けること。
8. がんのリスク低下について、その減少の程度を低脂肪で果物、野菜の多い食事と結び付けないこと。
9. 表示対象食品の脂肪の種類を特定する場合の用語として、「総脂肪」又は「脂肪」を使用すること。
10. がんのリスクに関して、脂肪や脂肪酸の種類を特定しないこと。
11. 表示対象食品の食物繊維の種類を特定する場合の用語として、「繊維」、「食物繊維」又は「総食物繊維」を使用すること。
12. がんのリスクに関して、食物繊維の種類を特定しないこと。
13. がんの発生は多くの因子により影響を受ける旨記載すること。

1.1.8 葉酸と神経管閉鎖障害

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 79 項 (21 CFR 101.79)

§ 101.79 - Health claims: Folate and neural tube defects.

評価のプロセス

栄養表示教育法の規定に基づき、米国食品医薬品局 (FDA) は、1991 年 3 月、米国連邦官報 (Federal Register) 第 56 巻 12932「食品表示 ; ヘルスクレームと包装表示 ; 10 の領域に関する科学的データの提供 (Food Labeling; Health Claims and Label Statements; Submission of Scientific Data for Ten Topic Areas)」(56 FR 12932) にて、10 領域に関する科学的情報の提供を求めた。その後 FDA は、1993 年 1 月の米国連邦官報でこれら 10 領域中 7 領域に関するヘルスクレームを許可したが、「葉酸と神経管閉鎖障害」については許可しないとした (最終規則 (Final Rule) 第 58 巻 2606 (最終規則 58 FR 2606))。

FDA は、最終規則 58 FR 2606 で、同じ米国保健福祉省の組織である公衆衛生局 (Public Health Service: PHS) が、米国の出産可能な年齢の全ての女性に対して、胎児の神経管閉鎖障害のリスク低減のために 4 mg/日の葉酸摂取を推奨する一方、食品中の適切な葉酸レベルや、葉酸摂取の増加に関する安全性の懸念など、未解決の問題があると指摘した。FDA は、PHS によって提起された安全性への懸念等が解決されるまで、葉酸に関するヘルスクレームを許可できないと結論付けた。

しかしながらその後、1993 年 10 月、過去に神経管閉鎖障害を有する胎児を出産したハイリスク妊婦が葉酸 0.4 mg を摂取していたことに関する 22 報の情報や、アイルランド、英国及びカナダの健康政策等に基づく事例も踏まえて、0.4 mg の摂取推奨量を設定し、ヘルスクレームを認めることとなった。FDA は 1993 年 10 月の規則制定案 58 FR 53254 で、ヘルスクレーム「葉酸と神経管閉鎖障害」を承認し、食品中の葉酸配合に関するいくつかの規制を改正し、安全性を考慮した上で暫定的に表示を許可した。その後、パブリックコメントを経て、1996 年 3 月の最終規則 61 FR 8752 で許可に至った。以降、両文書の内容を中心に整理した。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針

利用可能なヒトでの研究を全て評価した。その中で神経管閉鎖障害 (NTD) の再発可能性の高い、ハイリスクの妊婦を被検者とした 4 つの観察研究結果を重要視した (5, 6, 7, 8, 9)。また、妊娠の前後の各種ビタミンの血中濃度測定の結果及び複数の動物試験の結果も考慮した。

2. 科学的評価で考慮された根拠情報

英国医学研究審議会 (Medical Research Council of the United Kingdom) の結果 (4) を除いて、葉酸の特定の効果に関して、決定的な結果は得られなかった。この論文では 4 mg/日の葉酸の投与によって、NTD のハイリスク妊婦で NTD リスクが抑制されることが示された。この結果は、他のビ

タミンとの関連性を無視できるほど、葉酸を多量に摂取することが有用であることを示した。

規則制定案 58 FR 53254 において、新規にハンガリーのランダム化介入試験（24）及びボストンの症例対照研究（26）のデータを加えて再評価した。ハンガリーの試験では、0.8 mg の葉酸を含むマルチビタミンサプリメントが投与され、有用性が示された。また、ボストンの症例研究では、0.4 mg の葉酸投与が安全性も高く、有用性が高いことが示された。これらの結果をもって、表示許可に至った。

3. ヒト研究の選定基準

1. 科学的評価の方針に準ずる。

4. 「葉酸と神経管閉鎖障害」の評価

最終規則 61 FR 8752 において以下を結論付けている。

- 1) 0.4 mg/日の葉酸は、NTD を過去に起こしたハイリスクな女性に対して、保護効果があることを示している。
- 2) 葉酸のNTDに対する保護効果又は潜在的な保護効果が長期持続するというエビデンスはない。
- 3) 母体及び胎児の栄養に加えて、個別の食事、栄養及び健康ファクターも NTD のリスクに影響する。
- 4) NTD の病因と、葉酸単独又は他のビタミンと組み合わせることで、NTD から保護する方法について、知見は大幅に不足している。
- 5) 遺伝子誘発性又は薬物誘発性の NTD に必要な葉酸は、生理的に必要な葉酸摂取量よりも高いか否か、また、その量はその他の微量栄養素よりも高いか否かは現時点で不明である。

5. 「葉酸と神経管閉鎖障害」のヘルスクレームの許可に至った判断

英国医学研究審議会の結果（4）に、ハンガリーのランダム化介入試験（24）及びボストンの症例対照研究（26）のデータを加えて再評価した結果、FDA は有効性を認めると判断した。

摂取量についてはアイルランド、英国、カナダの健康政策に基づく事例（54, 55, 56）を参考に安全性を考慮し、0.4 mg/日に設定した。これは有効性だけではなく、過剰摂取に関連する副作用についても考慮された結果である。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.79）

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていること。ただし、「良好な供給源」（“good source”）との定義を満たしている場合は、ヘルスクレームの対象となる可能性がある。
2. §101.14 で定義されている葉酸の「良好な供給源」（“good source”）の要件を満たすか、それを超えていること。

3. 栄養成分を明記する場合、「葉酸」(folate) 、「葉酸 (folic acid) 」、「フォラシン folacin (フォラシン) 」、「葉酸、ビタミン B」(folate, a B vitamin) 、「葉酸、ビタミン B」(folic acid, a B vitamin) 又は「フォラシン、ビタミン B」(folacin, a B vitamin) のいずれかを使用すること。
4. 先天異常を特定する際、「神経管閉鎖障害 (neural tube defects) 」、「先天性二分脊椎又は無脳症 (birth defects spina bifida or anencephaly) 」、「脳又は脊髄無脳症又は二分脊椎の先天異常 (birth defects of the brain or spinal cord anencephaly or spina bifida) 」、「二分脊椎及び無脳症、脳又は脊髄の先天異常 (spina bifida and anencephaly, birth defects of the brain or spinal cord) 」、「脳又は脊髄の先天異常 (birth defects of the brain or spinal cord) 又は「先天性の脳又は脊髄の異常 (brain or spinal cord birth defects) 」のいずれかを使用すること。
5. 葉酸摂取が神経管閉鎖障害の唯一認識された危険因子であることを暗示してはならない。
6. 神経管閉鎖障害のリスク低下の程度を、出産期を通して葉酸を適切に摂取することと結び付けてはならない。一部の女性は、出産年中に葉酸を適切に摂取することにより、神経管欠損妊娠のリスクを減らすことができると記述すること。
7. 毎日摂取する場合の上限：成人及び4歳以上の子供を対象とする製品で葉酸の1日当たりの摂取目安量 400 µg を超える場合又は妊娠中又は授乳中の女性を対象とする製品で 800 µg を超える場合は、1日当たりの安全な上限摂取量 1,000 µg (1 mg) を明記すること。なおこの1日当たりの安全な上限摂取量 1,000 µg を括弧書きで表示することができる。
8. 葉酸は健康的な食事の一部として摂取する必要があると記述すること。
9. ダイエタリーサプリメントの場合：崩壊及び溶解に関する米国薬局方 (USP) の基準を満たすこと。ただし、適用される USP の基準がない場合はこの限りではない。葉酸塩は製品ラベルに記載されている使用条件下で生物学的に利用可能であることが表示されていること。
10. 1回の食事当たりのビタミン A の含有量がレチノールとして若しくはビタミン A として、又はビタミン D の含有量が1日当たりの RDI (摂取推奨量) の 100%を超える場合、ヘルスクレームの表示を行ってはならない。
11. 栄養表示として、食品中の葉酸の量に関する情報を記載しなければならない。この情報は、ビタミン A、ビタミン C、カルシウム及び鉄の含有量のみが表示されている場合は、鉄の後に表示されなければならない。他のビタミン又はミネラルが表示されている場合は、§101.9 (c) (8) 及び (c) (9) に従って表示されなければならない。

1.1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 80 項 (21 CFR 101.80)

§ 101.80 - Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries.

全体概要

CFR の規定では表示対象成分が、非う蝕性糖質甘味料 (Noncariogenic carbohydrate sweeteners) であるが、1996 年 8 月の米国連邦官報 (Federal Register) 最終規則 (Final Rule) 第 61 巻 43433 (最終規則 61 FR 43433) で、8 種の糖アルコール (キシリトール (Xylitol)、ソルビトール (Sorbitol)、マンニトール (Mannitol)、マルチトール (Maltitol)、ラクチトール (Lactitol)、イソマルト (Isomalt)、加水分解水添でんぷん (Hydrogenated starch hydrolysates: HSH)、還元麦芽糖水あめ (Hydrogenated glucose syrups: HGS)) 及びそれらの混合物が認められた。その後、エリスリトール (Erythritol) (1997 年 12 月)、D-タガトース (D-tagatose) (2002 年 12 月)、スクラロース (Sucralose) (2006 年 3 月)、イソマルツロース (Isomaltulose) (2007 年 9 月) が認められ、現在合計 12 成分への表示が認められている。このように、具体的食品の申請内容を米国食品医薬品局 (FDA) が評価し、妥当と判断すれば次々と成分を追加できる建付けとなっている。各成分について科学的評価の概要と、それに基づきどのような考えで疾病リスク低減表示が認められたかを整理する。

以下においては、総説、介入研究に加えて、*in vitro* 研究、*in vivo* 研究 (ヒトを用いた歯垢内 pH 試験を含む)、*in situ* 研究 (例：ヒトに義歯等を装用させた上での試験)、動物研究の結果にも言及している。総説と介入研究は研究タイプを明示した上で、エビデンステーブルに反映した。一方、*in vitro* 研究、*in vivo* 研究及び *in situ* 研究については、必ずしも種別を明示していない場合もある。なお、総説、介入研究以外についても、重要と思われるものはエビデンステーブルに反映した。

1.1.9.1 糖アルコールとう歯 (最終規則 61 FR 43433 : 1997 年 1 月)

Food Labeling: Health Claims; Sugar Alcohols and Dental Caries

評価のプロセス :

科学的評価とそれに基づく表示の条件・内容等の検討は最終規則 61 FR 43433 とその先行文書である 1995 年 7 月の米国連邦官報規則制定案 (Proposed Rule) 第 60 巻 37507 (規則制定案 60 FR 37507) で行われた。科学的評価や表示の条件・内容が規則制定案で示され、最終規則では規則制定案のパブリックコメントで寄せられた意見についての FDA の見解が示された上で最終版として提示された。

評価結果が、規則制定案 60 FR 37507 と最終規則 61 FR 43433 の内容を以下に整理した。なお、両文書共通の引用文献には、同じ番号が付けられている。最終規則 61 FR 43433 では、更に追加の引用文献 (91 以降) が示されている。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針：

申請されたヘルスクレームの主題は、糖アルコール含有食品、特にチューインガムや菓子類によるう蝕の抑制である。この主張を裏付けるには、糖アルコールがう蝕進行に寄与しないことを示す科学的根拠が必要であるが、そのような研究には、糖、発酵性糖質、糖アルコールを含まない対照群が必要となる。しかしながら、そのような研究を設計及び実施することは、不可能ではないにしても困難である。

糖アルコール含有食品によるう蝕の抑制を直接評価した研究がないため、FDA は、代表的な食品（例：製菓及び飲料）における糖アルコール又はショ糖の歯垢 pH 及び歯垢の酸産生性を *in vivo* で評価した研究を重視した。これらの *in vivo* 測定により、口腔環境での糖アルコールの効果、より具体的には歯垢と歯表面の界面における pH に関する情報が得られる。歯表面の環境が酸性であるほど、エナメル質の脱灰とう蝕形成の可能性が高くなる。

FDA は、溶液中で糖アルコールの歯垢 pH と酸産生性を測定した *in vitro* 試験及び糖アルコール又はショ糖含有食品を使用した集団でのう蝕発生を評価した長期う蝕試験も検討した。エナメル質の脱灰又は再石灰化を *in situ* で調査した研究は、補強結果であるとみなされた。

2. ヒト研究の選定基準

試験デザインと方法が適切に説明されデータが示された英語文献であり、糖アルコールの摂取量の推定のための十分な情報、*in vivo* 又は *in vitro* を含む歯垢 pH 又は歯垢の酸産生の変化の評価を含むこと。う蝕の発生に関する介入研究では、試験期間が2年以上であること。さらに、被験者は一般的な米国国民を代表し得ること（大人又は子供）。内容が不明確なものは除外し、糖アルコールを含むチューインガムや他の食品、洗口剤を調査している研究を評価した。またう蝕の発生、歯垢 pH、歯垢の酸産生性を測定した研究を評価した。

3. ヒト研究の評価における留意点、判断基準

- 1) 糖アルコール及びショ糖における歯垢の歯垢 pH 及び酸産生性を *in vivo* で評価した研究を重視
 - 2) 糖アルコール又はショ糖を含む食品を使用した集団におけるう蝕発生を評価した長期う蝕試験を評価
 - 3) 被験者選定基準の適切性、介入前の被験者の口腔状態の妥当性、被験者の歯垢タイプの評価範囲（例：付着、非付着、厚い、薄い等）、歯垢収集の方法、研究のエンドポイントを評価するために使用された方法（例：歯垢 pH の評価）等が妥当であること
- そのほかの一般的な試験デザインが適切であること：被験者のランダム化、適切な対照の設定、脱落率の報告（脱落の理由を含む）、被験食品の摂取頻度、交絡因子（被験者の試験期間中のフッ化物の使用等）、統計的手法の適切性

4. 糖アルコールとう蝕の関係の評価

4-1 キシリトール (Xylitol)

- 1) キシリトール研究の総説 (14) は、ショ糖をキシリトールに完全又は部分置換した効果の評価研究に基づき、キシリトールは非う蝕性とみなされると結論付けた。
- 2) 食事に含まれるショ糖をキシリトールにほぼ完全置換した2年間の介入研究 (23, 25) は、キシリトール群の歯のホワイトスポットが有意に減少したのに対して、ショ糖群は有意に増加したこと、キシリトール群のう蝕スコアはショ糖群と比較して有意に低いことを示した。
- 3) WHO による介入研究 (22, 26, 28~30) は、ショ糖群と比較してキシリトール群のう蝕が著しく少ないことを報告した。ハンガリー (26, 28)、フランス領ポリネシア (29, 30)、タイ (29) での研究は、キシリトールとソルビトール配合チューインガム (29) 又はキシリトール配合スナック食品 (30) を摂取した子供のう蝕発生率とう蝕増加率が、非糖アルコール群より低いことを示した。
- 4) 酸産生性又は歯垢 pH に対するキシリトールの影響は、10 件の研究 (38, 39, 41, 43~46, 48, 50, 76) で評価されたが、9 研究 (38, 39, 41, 43~46, 48, 50) が、キシリトールによる酸産生はないか無視できるレベルであり、歯垢 pH の変化はないか僅かであることを示した。
- 5) 動物を用いた 12 研究 (52, 54, 56~60, 62, 63, 68, 73, 77) が評価されたが、おおむねキシリトールの非う蝕性を支持するものであった。

4-2 ソルビトール (Sorbitol)

- 1) ソルビトール研究の総説 (15) は、ソルビトールのう蝕原性に関する動物研究及びヒト研究を評価した結果、ショ糖、フルクトース、グルコース、デキストリンよりも、う蝕原性が低いと結論付けた。また、ソルビトールが歯垢 pH 6 までゆっくりと発酵すること、及びソルビトール含有製品の長期使用による口腔細菌叢の適応の可能性を指摘した。
- 2) 介入研究 (20) は、リン酸カルシウム含有ソルビトールガムを摂取した子供は、対照群 (ガム摂取なし) と比較して、健全な歯面数が多く、う蝕の増加率が少ないことを報告した。
- 3) 介入研究 (32) は、ソルビトールガムを2年間使用した子供のう蝕歯面数、う蝕歯数は、対照群と比較して有意差がないことを報告した。
- 4) 介入研究 (21) は、2年間、食間にソルビトール含有菓子を食った子供のう蝕の増加の程度は、ショ糖含有菓子を食った子供と比較して有意に少ないことを報告した。3年後の群間に有意差はなかった。
- 5) また *in situ* 研究 (35) は、人工白斑病変を伴うヒトエナメル質を埋め込んだアプライアンスを被験者が装着する口腔内試験を実施した。被験者は各食事と間食の後に、20 分間ソルビトール等含有ガムをそしゃくした結果、ソルビトールガム摂取期間は、ベースライン及びガムそしゃくなし (ショ糖) 期間と比較して、有意に多量の再石灰化を示した。
- 6) 12 件の研究で、ソルビトールを添加した洗口剤 (39~41, 45, 47)、溶液 (38, 46, 76)、錠剤 (42)、ミント (49)、チューインガム (50)、甘草 (43) による歯垢 pH の変化が評価された。ソルビトールの存在下での歯垢 pH 変化は、ベースライン pH から減少したが、ほぼ pH6.0 以上を維持した (39~42, 45~47, 50)。濃縮歯垢懸濁液中のソルビトール濃度が増加する

と、歯垢 pH 値が徐々に低下した研究 (38) もあった。0.1~1.0%溶液では歯垢 pH は僅かに低下し、10%ソルビトール溶液では pH 5.8 に低下した。また研究 (76) は、濃縮歯垢を 10%ソルビトール溶液と共に 24 時間培養した場合、12 時間後に pH は 6.0 であり、24 時間後には pH 4.6 であることを報告した。

- 7) ソルビトール又はソルビトールとキシリトールの混合物を配合したミントを使用すると、特定のスナック食品の酸産生能が低下することが判明したが、最終的な pH 値は低いままであった (49)。別の研究 (43) は、歯垢 pH が食品の甘味成分以外の影響を受けることを示した。
- 8) 5 件の研究 (39~41, 43, 48) で、ソルビトールによる歯垢の酸産生性 (APA) が測定された。全ての研究においてソルビトールはゆっくりと発酵され、ショ糖又はグルコースに対し 10~30%の酸産生を示した。高い酸産生率 (30%) は、*S. mutans* 及び歯垢細菌によるソルビトールへの適応に起因した。また、糖アルコール存在下での歯垢細菌の複数の継代培養後に、ソルビトール及び他の糖アルコールの発酵の著しい増加が報告された (46)。しかし、ソルビトール及び他の糖アルコールへの適応は、グルコースで一度継代培養した後に失われた。
- 9) ソルビトールを評価した動物実験 (52, 58, 59, 62, 64, 73) において、ソルビトール群はショ糖群よりも著しく少ないう蝕を示した。

4-3 マンニトール (Mannitol)

- 1) マンニトール研究の総説 (16) は、口腔内う蝕原性試験での酸産生、歯垢 pH 変化及びウシエナメル質の微小硬度変化に対するマンニトールの影響に関する動物研究及びヒト研究を評価した。*in vivo* 又は *in vitro* でのヒト歯垢研究は、30 分間で歯垢 pH が 0~1.0 低下することを示した。口腔内細菌の適応がない場合、マンニトールはショ糖よりもう蝕原性が低く、動物実験の結果と一致すると結論付けた。
- 2) *in vitro* 研究 (38) において、濃縮歯垢懸濁液中のマンニトール濃度を 0.1%, 1.0%, 10% とし、20 分間の培養における歯垢 pH の変化を測定した結果、マンニトールの濃度が増加すると歯垢 pH が低下することを示した。最終歯垢 pH 値は、それぞれ pH 5.67、pH 5.54、pH 5.22 であった。
- 3) ヒトの歯垢及び臼歯を 1%マンニトール溶液中で 24 時間培養した場合、12 時間にわたり僅かな酸産生と pH 低下をもたらし、24 時間後は pH 5.1 であった。しかし、*in vitro* での脱灰試験の結果、カルシウムとリンの損失はほとんどなく、グルコースによるミネラルの損失よりも大幅に少ないことが示された (76)。
- 4) しかし、そのほかの研究 (39, 45) の結果は、マンニトールが歯垢 pH にほとんど変化をもたらさないことを示している。研究 (39) は、マンニトール濃縮溶液による洗口後の歯垢 pH の僅かな変化を報告した。さらに、歯垢懸濁液中のマンニトールによる酸産生率がショ糖に対し 0%であると報告した。介入研究 (45) は、口腔内測定により歯垢 pH に対する糖アルコールの影響を評価した。20%マンニトール溶液にさらされた歯垢は pH 6.0 を僅かに上回ることを示した。
- 5) マンニトール (59, 64) 又はマルチトール (66, 67, 69) を与えられた動物は、ショ糖食を与えられた動物と比較して、う蝕が著しく減少した。これらの研究における糖アルコールの濃度は、10~56%の範囲であった。

4-4 マルチトール (Maltitol)

- 1) 3件の研究(33, 34, 36)は、部分床義歯に装着したウシのエナメル質断片を用いた口腔内う蝕原性試験(口腔内脱灰再石灰化法 (intraoral cariogenicity test: ICT))により、マルチトール溶液及びショ糖溶液のエナメル質脱灰に対する影響を測定した。研究(33)において、ショ糖はマルチトールよりも有意に多量の脱灰を示した。追加で行ったラットう蝕試験の結果は、口腔内う蝕原性試験の結果と一致した。マルチトール含有食餌を与えられたラットは、ショ糖群よりう蝕が有意に少なかった。研究(34)は、マルチトール暴露後のエナメル質の硬度は、ショ糖暴露後より有意に高いことを報告した。ただし、研究の詳細が不明で結果を完全に評価することは困難である。研究(36)は、マルチトール群のエナメル質の脱灰は、ショ糖群より有意に少ないと報告した。
- 2) 3件の研究(39, 41, 46)でマルチトールの歯垢 pH と酸産生性が評価された。研究(39)において、様々な甘味料を添加した口内洗浄剤使用後のヒト歯垢の酸産生と pH の変化を、*in vitro* で測定した。マルチトールの酸産生速度は、ショ糖の 10~30%であった。歯垢 pH はマルチトール存在下においてベースライン (pH 約 6.9) から僅かに低下した。研究(41)において、歯垢 pH はマルチトール存在下において 30 分間でベースライン (pH 約 7.0) から僅かだが有意に変化した。ただし、最低歯垢 pH では pH 約 6.8 であった。*in vitro* 試験において、マルチトールによる酸産生は、グルコースの約 26~32%であった。研究(46)は、う蝕活動性及びう蝕なしの被験者からの口腔細菌を培養した場合の pH 及び酸産生性を測定し、*in vitro* で 1%マルチトール溶液が歯垢細菌によってゆっくりと発酵して酸になることを示した。マルチトール添加 *S. mutans* 懸濁液の pH は、ベースラインにおける pH 7.0 から pH 6.5 に低下した。マルチトール存在下での頻繁な継代培養は、*S. mutans* の適応をもたらし、発酵の著しい増加を示した。しかし、この糖アルコール発酵能の著しい増加は、グルコース存在下で一度継代培養すると失われた。

4-5 ラクチトール (Lactitol)

- 1) 1%ラクチトール溶液が *S. mutans* 及び放線菌によって発酵されることが示された。ラクチトール添加 *S. mutans* 懸濁液の pH は、2 時間の培養後に、ベースラインにおける pH 7.0 から pH 6.5 に低下した。ラクチトール存在下での頻繁な継代培養は、*S. mutans* の適応をもたらし、発酵の著しい増加により pH 5.0 を示した。しかし、適応株の糖アルコール発酵能は、グルコース存在下で一度継代培養すると失われた(46)。ヒトの歯垢及び臼歯を 1%ラクチトール溶液中で 24 時間培養した場合、僅かな酸の産生により pH 6.3 となり、歯のエナメル質からカルシウムとリンがほとんど失われなかった(76)。
- 2) 2 件の動物研究の結果(73, 77)は、飼料中のショ糖をラクチトールに置換すると、う蝕が有意に減少することを示した。ラクチトール群のう蝕は、キシリトール群及び対照群より僅かに多く(有意差なし)、ソルビトール群より有意に少なかった(73)。ラクチトール含有飼料又はキシリトール含有飼料を与えられた動物のう蝕スコアに有意差はなかった。ラクチトールビスケット群は、ショ糖ビスケット群と比較してう蝕が有意に少なかった。ラクチトールビスケット群の平均う蝕スコアは、1 動物当たり 1 未満であった(77)。

4-6 イソマルト (Isomalt)

- 1) 歯垢 pH に対するイソマルトの影響について、*in vitro* 研究 (38) と介入研究 (45) で調査された。*in vitro* 研究 (38) は、成人被験者の歯垢 pH を測定した結果、歯垢 pH 値の範囲は pH 6.6 (0.1%溶液) ～pH 5.7 (10%溶液) であり、イソマルトの濃度が増加すると歯垢 pH が低下することを示した (38)。介入研究 (45) では、イソマルトにより測定開始 5 分後に最小歯垢 pH 6.0 になり、その後 27 分間で徐々に増加し pH 6.3 となった。
- 2) ラットの食餌中のイソマルト濃度を 16～30%とした動物実験の結果は、ショ糖食と比較してう蝕が有意に減少したことを示した (57, 60, 62, 63, 65, 70)。口腔乾燥症ラットのう蝕の発生率は、非口腔乾燥症ラットよりも高かった。しかし、非口腔乾燥症ラットにおいて、イソマルト群はショ糖群よりもう蝕が有意に少なかった (57)。

4-7 加水分解水添でんぷん (Hydrogenated starch hydrolysates: HSH)、還元麦芽糖水あめ (Hydrogenated glucose syrups: HGS)

- 1) 介入研究 (31) は、通常のショ糖入りキャンディーとガムの組合せ (対照)、ショ糖を HSH に置換したキャンディーとソルビトール入りのガムの組合せによる子供のう蝕増加に対する影響を比較した。両者に有意差は見られなかったが、FDA は本研究について、コンプライアンスの悪さ、試験者間のばらつき、盲検化の欠如など複数の問題を抱えているとした。
- 2) 研究 (36) は、ショ糖、塩化ナトリウム、HSH の存在下でのエナメル硬度を口腔内う蝕原性試験により測定した結果、HSH によるエナメル質の脱灰が有意に少ないことを報告した。
- 3) 8 件の研究は、HSH に関する暴露 (38, 46)、洗口 (39, 41, 45, 47)、キャンディー (42, 43) による歯垢 pH の変化を測定した。研究 (38) は、HSH の濃度が増加すると歯垢 pH が低下することを示した。得られた歯垢 pH の最低値は 5.0 (10%HSH 溶液) であった。研究 (46) は、1%HSH 溶液が *S. mutans* 及び放線菌によって発酵されたことを示した。HSH 含有 *S. mutans* 懸濁液は、ベースラインにおいて pH 7.0 から pH 6.5 への低下を示した。また、HSH 存在下での頻繁な継代培養による *S. mutans* の適応の結果、発酵が著しく増加し pH 6.0 未満を示した。しかし、適応株の糖アルコール発酵能は、グルコース存在下で一度継代培養すると失われた。研究 (39) は、スウェーデン製又はフランス製の HSH を含む洗口液の使用後の歯垢 pH を測定した。フランス製 HSH は歯垢 pH に、ほとんど影響を与えなかった。スウェーデン製 HSH の場合は pH 6.0 弱まで低下した。研究 (41) は、スウェーデン製 HSH 添加のトローチ剤を被験者が 3 か月間摂取した後、スウェーデン製 HSH 添加洗口剤を使用した後の歯垢 pH 変化を測定した結果、HSH が歯垢 pH を低下させることを示した。ただし、最小値は pH 6.0 を超えていた。研究 (45) は、20%HSH 溶液洗口により、口腔内歯垢 pH が 6.6 から 5.6 に変化したことを報告した。研究 (47) は、5 種類の HGS 洗口液による隣接歯間歯垢 pH 値が、ショ糖対照と比較して統計的に有意に異なることを示した。HGS 溶液とソルビトールコントロールの違いに有意差はなかった。HGS 溶液で得られた最小値は pH 6.0 を超えていた。研究 (42) は、HSH キャンディーを摂取した被験者の歯垢 pH の僅かな低下 (pH 6.7～6.5) を報告した。ショ糖のトローチ剤は

pH 5.8、ショ糖溶液は pH 5.3 を示した。研究（43）は、歯垢 pH が食品の甘味成分以外の影響を受けることを示した。

- 4) *in vitro* における酸産生性は 2 件の研究（39, 51）で報告されている。研究（39）は、グルコースシロップに対し、フランス製 HSH は 20～40%、スウェーデン製 HSH は 50～70%の酸生成率を報告した。研究（51）は、スウェーデン製 HSH はグルコースに比べ酸生成速度が著しく低い（発酵速度が遅い）ことを報告した。
- 5) HSH を評価した動物実験の結果は、HSH がショ糖と比較して非う蝕性であることを示した（52, 53, 64, 69）。

5. 糖アルコールとう蝕の非促進に関するヘルスクレームの提案に至った判断

FDA は糖アルコール（キシリトール、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、イソマルト、ラクチトール）について、それぞれの評価に基づき、糖アルコールと、う蝕の抑制に関するヘルスクレームを提案することを決定した（規則制定案 60 FR 37507）。パブリックコメントを受けた最終規則 61 FR 43433 でもこの判断は維持された。

加水分解水添でんぷん（HSH）及び還元麦芽糖水あめ（HGS）に関しては、規則制定案 60 FR 37507 で最終規則に準拠しているかどうかを判定する方法についてパブリックコメントを行った結果、最終規則 61 FR 43433 において、HSH 等の潜在的な酸産生性に関する懸念は歯垢内 pH 試験でカバーされているとのコメントが出され、FDA はこれに同意した。

§101.14 (e) (6) の規定に基づき、栄養補助食品又は他で規定されている場合を除き、栄養素添加前に一日摂取目安量の 10%以上のビタミン A、ビタミン C、鉄、カルシウム、タンパク質又は食物繊維を含有することが要求される。申請者は、チューインガムなどの糖アルコール含有食品は§101.14 (e) (6) の要件を満たすことが困難であるとして当該要件の免除を要請した。これに対し FDA は、食事ガイドラインで推奨されている糖摂取量の低減は公衆衛生の推奨事項と一致しているとして、§101.14 (e) (6) の要件から糖アルコール含有食品を免除することを提案した。パブリックコメントを受けた最終規則 61 FR 43433 でもこの判断は維持された。

5-1 キシリトール (Xylitol)

米国実験生物学会連合（Federation of American Societies for Experimental Biology: FASEB）ライフサイエンス研究局（Life Sciences Research Office: LSRO）による総説（14）は、ショ糖をキシリトールに完全置換又は部分置換した効果の評価研究に基づき、キシリトールは非う蝕性とみなされると結論付けた。

また、FDA が、総説（14）以降に公開された介入研究（22, 23, 25, 26, 28～30）及びその他の研究（38, 39, 41, 43～46, 48, 50, 76）を評価した結果、ヒトのう蝕に関する研究結果（26, 28）は、食品やチューインガムにおいて、ショ糖をキシリトールに置換するとう蝕の発生率が低くなることを示唆している。歯垢 pH 及び酸産生性の研究（38, 39, 41, 43～46, 48, 50）は、この結果を裏付けている。キシリトールは歯垢 pH 又は歯垢の酸産生性にほとんど影響を及ぼさなかった。10 以上の動物研究（52, 54, 56～60, 62, 63, 68, 73, 77）の結果は、臨床研究及び *in vitro* 研

究の結果を裏付けた。

FDA は、介入研究及び動物研究の結果を総合的に判断し、キシリトールが歯垢の酸産生を抑制することからう蝕を促進しないという観察結果を強く支持すると結論付けた。キシリトールに関しては、総説（14）、介入研究（22, 23, 25, 26, 28～30）に加えて、他の成分でも引用されている *in vitro* 研究（38, 46, 45, 50）、動物研究（52, 59, 60, 62, 63, 73, 77）もエビデンスレベルに反映した。

5-2 ソルビトール (Sorbitol)

FASEB の LSRO による総説（15）は、動物研究に基づき、ソルビトールは、ショ糖や他の発酵性糖よりも、う蝕原性が低いと結論付けた。

FDA が、総説（15）以降に公開された臨床研究（20, 21, 32）、*in situ* 研究（35）をレビューした結果、ショ糖含有菓子を摂取し、食間にソルビトール含有ガムを噛んだ被験者は、ベースラインやガムを噛まなかった被験者と比較してう蝕が少なかった。歯垢 pH 及び酸産生性の研究（38～43, 45～47, 49, 50, 76）は、ソルビトールが、歯垢細菌、特に *S. mutans* によってゆっくりと発酵することを一貫して示している。しかし、当該結果は、歯垢中の酸によってエナメル質の臨界 pH まで低下しないことを示した。ソルビトールの長期継続摂取が *S. mutans* や他の歯垢細菌の適応をもたらし、酸産生が増加することが示唆されたが、適応は他の糖の存在下で喪失した（46）。動物研究（52, 58, 59, 62, 64, 73）の結果は、ヒト研究の観察結果を支持した。ソルビトール含有餌を摂取した動物のう蝕発生率は、ショ糖含有餌を摂取した動物よりも有意に低かった。

FDA はヒト研究及び動物研究の全体的な結果から、口腔細菌はソルビトールの存在下で持続できず、酸性度の変化はエナメル質の安全範囲内であると、暫定的に結論付けた。

ソルビトールに関しては、総説（15）、介入研究（20, 21, 32）以外に 13 の研究（35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 50, 76）、動物研究（52, 59, 62, 64, 73）をエビデンスレベルに反映した。

5-3 マンニトール (Mannitol)

FASEB の LSRO による総説（16）は、酸産生、歯垢 pH 変化、ウシエナメル質の微小硬度変化の結果に基づき、口腔内細菌の適応がない場合、動物研究の結果と同様に、マンニトールはショ糖よりも低う蝕性であると結論付けた。*in vitro* 研究（38）では、マンニトールを含む濃縮ブラーク懸濁液で歯垢 pH を評価しており、マンニトール 1% 溶液及び 10% 溶液を含む濃縮ブラーク懸濁液は、pH 5.5 以下となった。しかしこれらの結果に反して、3 研究では、僅かな酸産生と、pH 6.0 を下回らない歯垢 pH の小さな変化が示された（39, 45, 76）。同様に、*in vitro* においてマンニトールによる脱灰の報告はほとんど無かった（76）。餌に含まれるショ糖をマンニトールに置換したラット研究では、マンニトール餌によるう蝕の有意な減少が示された（59, 64）。

FDA は、ヒト研究及び動物研究の結果を総合的に判断し、マンニトールはう蝕を促進しないとの主張を支持すると暫定的に結論付けた。

マンニトールに関しては、総説（16）以外に 6 研究（38, 39, 45, 59, 64, 76）をエビデンス

ーブルに反映した。

5-4 マルチトール (Maltitol)

3 件の口腔内う蝕原性試験 (33, 34, 36) の結果は、マルチトールはショ糖より脱灰が有意に少ないことを示した。歯垢 pH 研究は、マルチトールは非常にゆっくりと発酵し (酸産生がショ糖の 10～30%)、ベースライン値からの歯垢 pH 変化は小さいことを示した。動物研究 (66, 67, 69) は、マルチトールはショ糖よりも、う蝕原性が有意に低いことを確認した。

FDA は、ヒト研究及び動物研究の結果を総合的に判断し、マルチトールはう蝕を促進しないとの主張を支持すると暫定的に結論付けた。

マルチトールに関しては、以上の 6 研究 (33, 34, 36, 66, 67, 69) をエビデンステーブルに反映した。

5-5 ラクチトール (Lactitol)

2 件の *in vitro* 歯垢 pH 研究 (46, 76) において、ラクチトールはほとんど酸を産生せず、歯垢 pH はベースライン値から僅かな変化を示すのみであった。2 件の動物研究 (73, 77) の結果は、これらの結果と一致しており、ラクチトールはショ糖よりも、う蝕原性が著しく低いことを示した。ラクチトールとキシリトールのう蝕原性に有意差は無かった。

FDA は、ラクチトールはう蝕を促進しないとの主張を支持すると暫定的に結論付けた。

ラクチトールに関しては、4 研究 (46, 73, 76, 77) をエビデンステーブルに反映した。

5-6 イソマルト (Isomalt)

FDA は、イソマルトの酸産生性を評価した 2 件の歯垢 pH 研究 (38, 45) を評価した。*in vitro* における 10%イソマルトの結果は、最小歯垢 pH 5.7 を示した。イソマルト 20%溶液を用いた口腔内試験は、最小歯垢 pH6.0 を報告した。5 件の動物実験 (60, 62, 63, 65, 70) の結果から、イソマルトはショ糖よりも、う蝕原性が有意に低いことが一貫して示された。

FDA は、イソマルトが歯垢 pH を 5.5 未満に低下させず、う蝕を促進しないと暫定的に結論付けた。

イソマルトに関しては、動物への局所療法研究である 65 を除く 6 研究 (38, 45, 60, 62, 63, 70) をエビデンステーブルに反映した。

5-7 加水分解水添でんぷん (Hydrogenated starch hydrolysates: HSH)、還元麦芽糖水あめ (Hydrogenated glucose syrups: HGS)

キャンディーのショ糖を HSH に置換し、HSH の子供のう蝕増加に対する影響を研究した介入研究 (31) では、HSH の効果は見いだせなかった。「4-7」で述べたように、FDA は、この研究は複数の問題を抱えているとしており、結果として、規則制定案 60 FR 37507 上のヘルスクレームの許可判断部分「IV.」「G」では研究について言及されておらず、FDA はこの結果を重視しなかったと思われる。

口腔内う蝕原性試験（36）の結果は、HSH 溶液はショ糖より脱灰が有意に少ないことを示した。また、観察された HSH による脱灰は、他の食品成分に起因すると考えられた。HSH を評価した 7 件の歯垢内 pH 試験（38, 39, 41, 42, 45, 46, 47）の結果には一貫性がなかった。HSH は、食品グレードのでんぷんを、様々な長さのデキストリンと糖の混合物に、酸や酵素で加水分解することによって製造される。水素化混合物には、ソルビトール、マルチトール、マルチトリオール、マルトトリチトール及び様々な分子量の水素化デキストリンが含まれる。最終物質中の各糖アルコール成分の割合は、製造プロセスと管理に依存する。研究で使用された主要な 2 種類の HSH（スウェーデン製、フランス製）は、歯垢 pH 及び酸産生試験で全く異なる結果をもたらした。スウェーデン製はフランス製よりも発酵性多糖類の割合が高く、歯垢 pH 5.5～6.0、ショ糖に対し 50～70%の酸産生を示した。フランス製は、歯垢 pH 6.0 以上、ショ糖に対し 20～40%の酸産生を示した。組成不明の HGS の結果は、全て歯垢 pH 6.0 以上を示した。4 件のラット研究（52, 53, 64, 69）の結果は、HSH はショ糖よりう蝕の発生が有意に少なく、う蝕原性が低いことを示した。

FDA は、以上の結果を総合的に判断し、HSH と HGS はう蝕を促進しないとの主張を支持すると暫定的に結論付けた。ただし、FDA は HSH と HGS が歯垢中の酸産生反応に差異を生じる可能性があることに留意した。酸産生反応の差異は、これらの物質の化学組成の違いに起因している。これらの物質の糖アルコール組成は製造プロセスによって異なる。したがって、FDA は、HSH などの糖アルコール混合物が最終規則に準拠しているかどうかを判定する方法についてパブリックコメントを求めた。HSH 等の潜在的な酸産生性に関する懸念は歯垢内 pH 試験でカバーされているとのコメントが出され、最終規則 61 FR 43433（1996 年 8 月）において、FDA はこれに同意した。

HSH 及び HGS に関しては、介入研究（31）、研究（36, 38, 39, 41, 42, 45, 46, 47）と動物研究（52, 53, 64, 69）をエビデンステーブルに反映した。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.80）

1. 表示対象素材

評価に用いた科学的情報に基づき、FDA は、表示対象素材をヘルスクレームの対象成分である糖アルコールについて、キシリトール（xylitol）、ソルビトール（sorbitol）、マンニトール（mannitol）、マルチトール（maltitol）、ラクチトール（lactitol）、イソマルト（isomalt）、HSH、加水分解水添でんぷん（hydrogenated starch hydrolysates）、HGS、還元麦芽糖水あめ（hydrogenated glucose syrups or a combination of sugar alcohols）、あるいはこれらの糖アルコールの組合せに限定している。

2. 糖アルコールの有効量と表示に必要な製品中の含有量

FDA は、糖アルコールは砂糖の代替として使用されるため、その有効量及びヘルスクレームの表示に必要な製品中の含有量を指定していない。したがって、製品中の糖アルコールの含有量は、求める甘さを達成するのに必要な量となる。

3. その他

ヘルスクレームの表示に当たっては、21 CFR 101.60 (c) (1) (i) で定義されている糖類不使用食品の要件を満たさなければならない。

対象成分リスト (§101.80 (c) (2) (ii)) にない糖質が食品中に存在する場合、歯垢内 pH 試験において、摂取中又は摂取後 30 分まで歯垢 pH が 5.7 未満に下がってはならない。

1.1.9.2 食物糖アルコールとう歯（最終規則 62 FR 63653 : 1997 年 12 月）

Food Labeling: Health Claims; Dietary Sugar Alcohols and Dental Caries

評価のプロセス：

Cerestar Holding B.V., Mitsubishi Chemical Corp., Nikken Chemicals Co.は 1997 年 4 月、21 CFR 101.80「食物糖アルコールとう歯」における糖アルコールとして、エリスリトール (erythritol) を 21 CFR 101.80 の対象食品に追加することを共同申請した。

FDA は、申請に基づき科学的評価を開始し、1997 年 7 月の規則制定案 62 FR 36749 で、21 CFR 101.80 の糖アルコールとして、エリスリトールを追加することを提案し、パブリックコメントを行った。その後、1997 年 12 月の最終規則 62 FR 63653 で、パブリックコメントで寄せられた意見は規則制定案を支持する 1 件のみで、反対意見はなかったとして、規則制定案 62 FR 36749 の判断を維持した。以下、規則制定案 62 FR 36749 の内容を整理する。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針：

最終規則 61 FR 43433 (1996 年 8 月) に基づき、対象成分リスト (§101.80 (c) (2) (ii)) にない糖アルコールを申請する場合、申請者はその物質が食品安全規定 (§101.14 (b) (3) (ii)) に照らし安全かつ合法であることを示す必要がある。同時に、その糖アルコールが歯垢 pH を 5.7 未満に低下させない根拠を示す必要がある。これが実証されると、FDA は本規則のリストに物質を追加する措置を講じる。

この要求に基づき、申請者はエリスリトールのう蝕原性を評価した歯垢内 pH 試験、*in vitro* 研究、動物研究の結果を提出し (1)、FDA は科学的評価とそれに基づく表示の条件・内容等の検討を実施した。

2. エリスリトール (erythritol) とう蝕の関係の評価

以下、申請書 (1) が示した科学的根拠の概要を示す。

1) 歯垢内 pH 試験

歯垢内 pH 試験の結果、パラフィン群は pH 6.9～7.0、エリスリトール群は pH 6.0～6.65 であり、両群間に有意差が無かったのに対し、ショ糖洗口後は pH 4.25～4.9 であり、エナメル質の臨界 pH 5.7 より十分に低かった。

2) *in vitro* 研究

様々な菌種 (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, and *Actinomyces*) を使用して、細菌がエリスリトールを乳酸産生及び歯垢形成の基質として利用できるかを調査した。その結果、エリスリトールは *Streptococcus mutans* や特定の他の口腔細菌によって乳酸産生又は歯垢形成の基質として利用されないことが示された。

3) 動物研究

ラットを無作為に 6 群 (スターチ群、スターチ+ショ糖群、スターチ+エリスリトール群、スターチ配合チョコレート群、ショ糖配合チョコレート群、エリスリトール配合チョコレート群) に割り付けた。ラットに 5 日間被験食を与えた後、*Streptococcus sobrinus* を感染させ、さらに 50 日間被験食を与えた。そして、70 日齢における下顎う蝕スコアが測定された。

合計う蝕スコアは、スターチ群 12.5、スターチ+ショ糖群 60.5、スターチ+エリスリトール群 3.1 であり、スターチ+エリスリトール群はスターチ群やスターチ+ショ糖群よりも、う蝕が有意に少ないことを示した。同様に、合計う蝕スコアは、スターチ配合チョコレート群 18.5、ショ糖配合チョコレート群 82.8、エリスリトール配合チョコレート群 6.7 であり、エリスリトール配合チョコレート群はスターチ配合チョコレート群やショ糖配合チョコレート群よりも、う蝕が有意に少ないことを示した。

3. エリスリトール (erythritol) を対象成分リストに追加する提案に至った判断

歯垢内 pH 試験の結果は、エリスリトールが歯垢 pH を 5.7 未満に低下させず、エナメル質の脱灰を促進しないことを明確に示している。*in vitro* 研究及び動物研究の結果は、歯垢内 pH 試験の結果と一致しており、エリスリトールは歯垢内で酸を産生する口腔細菌の増殖に寄与せず、う蝕原性がないことを示している。FDA は、これを踏まえ、エリスリトールがう蝕を促進しないことを示す重要な科学的根拠があると結論付け、§§101.14 (d) 及び 101.80 で規定された要件を満たしていると判断し、対象成分リストに追加することを提案した (規則制定案 62 FR 36749)。パブリックコメントを受けた最終規則 62 FR 63653 でもこの判断は維持された。

エビデンステーブルには、申請書 (1) を反映する。

ヘルスクレームの表示内容及び条件 (21 CFR 101.80)

本件によりエリスリトールが対象成分リストに追加されたが、基本的な構成は最終規則 61 FR 43433 から変更はない。

1.1.9.3 D-タガトース (D-tagatose) とう歯 (暫定最終規則 67 FR 71461 : 2002 年 12 月)

評価のプロセス：

Arla Foods Ingredients amba は 2002 年 1 月、D-タガトースについてのヘルスクレームを申請し、FDA は科学的評価を開始した。FDA は、1997 年 12 月制定の 21 CFR 101.80「食物糖アルコールとう歯」を 2002 年 12 月の暫定最終規則 67 FR 71461 にて、「非う蝕性糖質甘味料とう歯」に修正し、対象食品として D-タガトースを追加し、パブリックコメントを行った。75 日のパブリックコメント期間を経て、2003 年 7 月に、暫定最終規則 67 FR 71461 の内容をそのまま確定するとした最終規則 68 FR 39831 を公布した。以下、暫定最終規則 67 FR 71461 の内容を整理する。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針：

申請者は D-タガトースのう蝕原性を評価した歯垢内 pH 試験の結果を申請書（1）の中で示し、FDA は科学的評価とそれに基づく表示の条件・内容等の検討を実施した。

2. D-タガトース（D-tagatose）とう蝕の関係の評価

歯垢内 pH 試験の結果、パラフィン群は pH 6.7～7.15、D-タガトース群は pH 5.7～6.55 であり、両群間に有意差が無かったのに対し、ショ糖洗口後は pH 4.10～4.90 であり、エナメル質の臨界 pH 5.7 より十分に低かった（1）。

3. D-タガトース（D-tagatose）を対象成分リストに追加する提案に至った判断

- 1) FDA は、D-タガトースがう蝕を促進しないことを示す重要な科学的根拠があると結論付けた。
- 2) 21 CFR 101.60 (c) (1) (i) で定義されている糖類不使用食品の要件を満たさなければならぬにもかかわらず、栄養表示上の定義（21 CFR 101.9 (c) (6) (ii)）において、D-タガトースは「糖」であり、D-タガトースを含む食品は糖類不使用食品に該当しない。
FDA が検討した結果、§101.80 (c) (2) (iii) (A) を修正し、除外規定“except that the food may contain D-tagatose (D-タガトース含有食品を除く)”を加えた。
- 3) FDA は、規定された要件を満たしていると判断し、対象成分リストに D-タガトースを追加した（暫定最終規則 67 FR 71461）。
エビデンステーブルには、申請書（1）を反映する。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.80）

対象物質として、糖アルコールに加えて非う蝕性糖質が追加されたことを反映して、§101.80 のタイトルを“Dietary Sugar Alcohols and Dental Caries（食物糖アルコールとう歯）”から“Health

Claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. (非う蝕性糖質甘味料等) ”に修正した。そのほか、基本的な構成は最終規則 61 FR 43433 から変更されていない。

1.1.9.4 非う蝕性糖質甘味料とう歯（最終規則 71 FR 15559 : 2006 年 3 月）

Food Labeling; Health Claims; Dietary Noncariogenic Carbohydrate Sweeteners and Dental Caries

評価のプロセス：

McNeil Nutritionals は 2004 年 4 月、21 CFR 101.80「非う蝕性糖質甘味料とう歯」における非う蝕性糖質甘味料として、スクラロース（sucralose）を 21 CFR 101.80 の対象食品に追加することを申請した。

FDA は、申請に基づき科学的評価を開始し、2005 年 5 月の規則制定案 70 FR 25496 で、21 CFR 101.80 の非う蝕性糖質甘味料として、スクラロースを追加することを提案し、パブリックコメントを行った。その後、2006 年 3 月の最終規則 71 FR 15559 で、規則制定案 70 FR 25496 に寄せられたパブリックコメントへの見解を示した上で、規則制定案 70 FR 25496 の判断を維持した。以下、規則制定案 70 FR 25496 の内容を整理する。なお、引用文献番号は規則制定案 70 FR 25496 に記載のものとする。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針：

申請者はスクラロースのう蝕原性を評価した歯垢内 pH 試験の結果を提出し、FDA は科学的評価とそれに基づく表示の条件・内容等の検討を実施した。

2. スクラロース（sucralose）とう蝕の関係の評価

- ① 水（70 FR 25496: 7）、コーヒー（8）、アイスティー（9）を用いた歯垢内 pH 試験（介入研究）の結果、スクラロース群は pH 6.56 ± 0.23 （水）、pH 6.04 ± 0.44 （コーヒー）、pH 6.73 ± 0.34 （アイスティー）であるのに対し、ショ糖洗口後は pH 5.29 ± 0.30 （水）、pH 5.35 ± 0.37 （コーヒー）、pH 5.46 ± 0.33 （アイスティー）であり、エナメル質の臨界 pH 5.7 より低かった。プラセボ群は 5.92 ± 0.41 （コーヒー）、 6.79 ± 0.31 （アイスティー）であった。
- ② *in vitro* 研究（10, 11）は、スクラロースがミュータンスレンサ球菌や他の歯垢細菌の増殖や酸産生に寄与しないことを示した。う蝕発症に関する実験ラットモデルを用いた研究（12, 13）は、スクラロースが非う蝕性であることを示した。

3. スクラロース（sucralose）を対象成分リストに追加する提案に至った判断

- 1) FDA は、スクラロースがう蝕を促進しないことを示す重要な科学的根拠があると結論付けた。
 - 2) FDA は、規定された要件を満たしていると判断し、対象成分リストにスクラロースを追加した（最終規則 71 FR 15559）。
- エビデンスベースには、介入研究（7, 8, 9）のみ反映する。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.80）

本件によりスクラロースが対象成分リストに追加されたが、基本的な構成は最終規則 61 FR 43433 から変更されていない。

1.1.9.5 非う蝕性糖質甘味料とう蝕（暫定最終規則 72 FR 52783 : 2007 年 9 月）

Food Labeling; Health Claims; Dietary Noncariogenic Carbohydrate Sweeteners and Dental Caries

評価のプロセス：

Hyman、Phelps & McNamara は 2006 年 8 月、21 CFR 101.80「非う蝕性糖質甘味料とう蝕」における非う蝕性糖質甘味料として、イソマルツロース（isomaltulose）を 21 CFR 101.80 の対象食品に追加することを申請した。

FDA は、申請に基づき科学的評価を開始し、2007 年 9 月の暫定最終規則 72 FR 52783 で、21 CFR 101.80 の非う蝕性糖質甘味料として、イソマルツロースを追加した。75 日間のパブリックコメントを経て、2008 年 5 月に、暫定最終規則 72 FR 52783 の内容をそのまま確定させることを内容とする最終規則 73 FR 30299 が公布された。以下、暫定最終規則 72 FR 52783 の内容を整理する。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針：

申請者は申請書（1）の中でイソマルツロースのう蝕原性を評価した歯垢内 pH 試験の結果を示し、FDA は科学的評価とそれに基づく表示の条件・内容等の評価を実施した。

2. イソマルツロース（isomaltulose）とう蝕の関係の評価

歯垢内 pH 試験の結果、イソマルツロース群は pH 6.00～6.35（洗口）、pH 5.80～6.65（錠剤）であり、ショ糖洗口後は pH 4.40～4.90 であり、エナメル質の臨界 pH 5.7 より十分に低かった（1）。

3. イソマルツロース（isomaltulose）を対象成分リストに追加する提案に至った判断

- 1) FDA は、イソマルツロースがう蝕を促進しないことを示す重要な科学的根拠があると結論付けた。
- 2) FDA は、糖類不使用食品の要件 (§101.80 (c) (2) (iii) (A)) の除外規定にイソマルツロースを加えた。
- 3) FDA は、規定された要件を満たしていると判断し、対象成分リストにイソマルツロースを追加した (暫定最終規則 72 FR 52783) 。

ヘルスクレームの表示内容及び条件 (21 CFR 101.80)

本件によりイソマルツロースが対象成分リストに追加されたが、基本的な構成は最終規則 61 FR 43433 (1996 年 8 月) から変更されていない。

現行の CFR における表示上の具体的な条件

条件

- (1) § 101.14 に記載されている全ての要件を満たさなければならない。ただし、当セクション(c)(2)(ii) に記載された非う蝕性糖質甘味料を含む食品は§ 101.14(e)(6)が免除される。

(2) 特殊条件

- (i) 当セクション (c)(2)(iii) に記載された食品の表示をうたう、他の糖質と比較してう蝕を促進しない非う蝕性糖質甘味料に係るヘルスクレームは、以下の条件で表示する。

- (A) 糖やでんぷんを多く含む食品を食間に頻繁に摂取すると、う歯が進行することを、表示に明記する。
- (B) 食品中の非う蝕性糖質甘味料は、「う蝕を促進しない」、「う蝕のリスクを減らす可能性がある」、「う蝕の抑制に役立つ」又は「う蝕の抑制が明白である」ことを、表示する。
- (C) 栄養素について表示する場合、「糖アルコール」、又は当セクション(c)(2)(ii) に記載された物質の名称 (例：ソルビトール) を、表示する。D-タガトースは「タガトース」としてよい。
- (D) 病気について明記する場合、「dental caries」又は「tooth decay」を表示に用いる。
- (E) 非う蝕性糖質甘味料含有食品の使用による、う蝕リスク低下の程度は、どの程度であれ表示してはならない。
- (F) 非う蝕性糖質甘味料含有食品が、う蝕のリスクを低下できる唯一認められている手段であると表示してはならない。
- (G) パッケージにおけるラベル表示面積が 15 平方インチ未満の場合は当セクション(A), (C) の要件は免除される。
- (H) 表示対象物質が非う蝕性糖である場合、他の糖とは異なり、う蝕を促進しない糖として物質を明らかにしなければならない。

- (ii) 適格な非う蝕性糖質甘味料は以下のとおり。

- (A) 糖アルコール類としてキシリトール、ソルビトール、マルチトール、イソマルト、ラクチトール、加水分解水添でんぷん、還元麦芽糖水あめ、エリスリトール、それらの組合せ

- (B) 糖として D-タガトース、イソマルツロース
 - (C) スクラロース
- (iii) 食品の特性
- (A) D-タガトース、イソマルツロースを含有する食品を除き、糖含量に関する § 101.60(c)(1)(i)の要件を満たさなければならない。
 - (B) 当セクションのヘルスクレームをうたう食品は、当セクション(c)(2)(ii)に記載された非う蝕性糖質甘味料を一つ又はそれ以上含まなければならない。
 - (C) 当セクション(c)(2)(ii)に記載されているもの以外の糖質が食品中に含まれる場合、“Identification of Low Caries Risk Dietary Components” (T. N. Imfeld, in Volume 11, Monographs in Oral Science, 1983.) で示された歯垢 pH 試験において、摂取中又は摂取後 30 分まで、細菌の発酵によって歯垢 pH が 5.7 未満となつてはならない。

1.1.10 特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 81 項 (21 CFR 101.81)

§ 101.81 - Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD).

全体概要

栄養表示教育法の規定に基づき、米国食品医薬品局 (FDA) は、1991 年 3 月、米国連邦官報 (Federal Register) 第 56 巻 12932「Food Labeling; Health Claims and Label Statements; Submission of Scientific Data for Ten Topic Areas」(56 FR 12932) にて、10 領域に関する科学的情報の提供を求めた。

その後、FDA は、1993 年 1 月の米国連邦官報 (Federal Register) 最終規則 (Final Rule) 第 58 巻 2552 (最終規則 58 FR 2552) で、ヘルスクレーム「食物繊維と心血管疾患」を認めないとした。一方で、水溶性食物繊維の豊富な食品の心血管疾患のリスク低減効果に肯定的な見方を示し、ヘルスクレーム「食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物・野菜及び穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク」(21 CFR 101.77) を認める判断を下した。FDA はこの最終規則 58 FR 2552 の中で、事業者に対して、水溶性食物繊維を豊富に含む個別の食品については別途申請を行うことを推奨するとした。

その後、FDA は事業者からの申請を科学的に評価し、1997 年 1 月の最終規則 62 FR 3584 で、新たなヘルスクレームとして、21 CFR 101.81「全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患 (CHD) のリスク」を認めた。なお FDA は、この最終規則 62 FR 3584 の中で、ヘルスクレームの対象を「特定食品の水溶性食物繊維」のように全粒オーツ麦由来以外のβ-グルカンやβ-グルカン以外の水溶性食物繊維にまで広げることは時期尚早とし、事業者へ個別申請をすることを促した。以降、更に 4 つの表示対象食品、オオバコ種子の外皮 (1998 年 2 月)、Oatrim (オートリム：全粒オーツ麦の酵素処理物) (2003 年 7 月)、大麦 (2006 年 5 月)、Barley Betafiber (大麦ベータファイバー：全粒大麦の酵素処理物) (2008 年 8 月) が 21 CFR 101.81 に追加された。つまり、21 CFR 101.81 は個別の食品の申請内容を FDA が評価した上で妥当と判断すれば、追加できる建付けとなっている。

なお、現行の 21 CFR 101.81 の対象食品名“Soluble fiber from certain foods” (特定の食品由来の水溶性食物繊維) は、1998 年 2 月にオオバコ種子の外皮を追加した最終規則 63 FR 8103 により、当初の“Soluble Fiber From Whole Oats” (全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維) から変更されたものである。

以上の 5 つの食品について、科学的評価の概要と、それに基づきどのような考えで疾病リスク低減表示が認められたかを整理する。

1.1.10.1 全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク (最終規則 62 FR 3584: 1997 年 1 月、最終規則 62 FR 15343: 1997 年 3 月)

Food Labeling: Health Claims; Soluble Fiber From Whole Oats and Risk of Coronary

評価のプロセス

FDA はクエーカーオーツ社（Quaker Oats Co.）の申請に基づき科学的評価を開始した。1997 年 3 月の最終規則 62 FR 15343 は、ヘルスクレーム「全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患のリスク」を認めた 1997 年 1 月の最終規則 62 FR 3584 に対する改正が中心である。科学的評価とそれに基づく表示の条件・内容等の検討は、最終規則 62 FR 3584 とその先行文書である 1996 年 1 月の米国連邦官報規則制定案（Proposed Rule）第 61 巻 296（規則制定案 61 FR 296）で行われた。科学的評価や表示の条件・内容が規則制定案で示され、最終規則 62 FR 15343 では規則制定案のパブリックコメントで寄せられた意見に対する FDA の見解が示され、最終版として公表された。

規則制定案 61 FR 296 と最終規則 62 FR 3584 の内容を以下に整理する。両文書共通の引用文献には、同じ番号が付けられている。最終規則 62 FR 3584 では、更に追加の引用文献（52 以降）が示されている。

なお、規則制定案 61 FR 296 上の対象食品の表現「Oats」（オーツ麦）が、最終規則 62 FR 3584 では「Soluble Fiber From Whole Oats」（全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維）へ変更された。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針：

規則制定案 61 FR 296 の中で、FDA は栄養成分と健康との関係等に関する米国政府機関の文書（規則制定案 56 FR 60582¹⁾、規則制定案 56 FR 60727²⁾、3, 4, 5）や米国科学アカデミー（National Academy of Sciences: NAS）による報告書（6）に基づき、血液中の総コレステロール及び低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールを低減する食事は、冠動脈性心疾患リスクの低減に関連付けられるとした。一方、高密度リポタンパク質（HDL）コレステロールは総コレステロールの低減に有効な因子であるため、総コレステロールや LDL-コレステロールを低減する食事であっても、HDL-コレステロールも低減する作用を持つことは好ましくないとの認識を示した。

したがって、申請のあったオーツ麦製品（オーツ麦ふすま、オートミール）の血中総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールへの影響を調べた介入研究が主に評価された。

- 1) 規則制定案 56 FR 60582 Food Labeling: Health Claims; Dietary Fiber and Cardiovascular Disease（1991 年 11 月）
- 2) 規則制定案 56 FR 60727 Food Labeling and Label Statements; Lipids and Cardiovascular Disease（1991 年 11 月）

2. ヒト研究の選定基準

ヒト研究の選定基準は以下のとおり。

試験デザインと方法が適切に説明されデータが示された英語文献であり、水溶性食物繊維の摂取量の推定のための十分な情報、総コレステロール等の冠動脈性心疾患に関連した血液指標が示されていること。さらに、被験者は一般的な米国国民（血中のコレステロールが 300 mg/dL 未満）を代表し得ること。内容が不明確なものは除外する。インスリン依存性糖尿病患者、血中コレステロールが 300 mg/dl 以上の者、高コレステロール血症の子供、心筋梗塞の罹患歴がある被験者を対象にした研究は評価しなかった。

3. ヒト研究の評価における留意点、判断基準

- 1) 「食物繊維と心血管疾患リスク」の規則制定案 56 FR 60582 で用いられた基準を適用した。
- 2) 食物繊維及び水溶性食物繊維等の摂取量の評価手法に信頼性・正確性があること。
- 3) オーツ麦製品と対照品の水溶性食物繊維又はβ-グルカン（オーツ麦中の水溶性食物繊維の主要成分）の含有量情報が示されていること。
- 4) 研究のエンドポイントである総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールの測定結果が示されていること。
- 5) その他の一般的な試験デザインが適切であること：被験者のランダム化、適切な対照の設定、被験者設定及び脱落率の適正性、被験者の食事摂取状況に基づく割り付けにおいてミスをする潜在的可能性、思い出しバイアスや質問者バイアス、交絡因子（飽和脂肪酸やその他の栄養成分の摂取量、体重の把握、体重減少の管理等）、統計試験の適切性と統計的検出力
- 6) 摂取期間は 3 週間以上であること。
- 7) 被験者を血中総コレステロール値が高め（200～300 mg/dL）と、正常（200 mg/dL 未満）とに分けて評価。
- 8) 被験者を、食事内容が米国国民の典型的なパターンである人と低脂肪食（米国心臓協会 Step I 食事療法又は同等のもの）である人とに分けて評価。

米国人の食事内容の典型的なパターン：カロリー摂取の 37%が脂質由来、13%が飽和脂肪酸由来、コレステロールの 1 日摂取量が 300 mg 以上

米国心臓協会 Step I 食事療法又は同等のもの：脂質由来のカロリー摂取 30%未満、飽和脂肪酸由来が 10%未満、コレステロールの 1 日摂取量が 300 mg 未満

4. 申請食品と冠動脈性心疾患の関係の評価

規則制定案（61 FR 296）では、オーツ麦ふすま及びオートミールと血清コレステロールに関する 37 例のヒト研究（8-32, 34-39, 41-46）と 1 例のメタアナリシス（33）について科学的評価が行われた。最終規則 62 FR 3584 では、全粒オーツ麦粉に関するヒト研究 1 例（70）が評価された。規則制定案 61 FR 296 の 37 例のヒト研究中、4 研究（9, 14, 22, 30）は、摂取期間が 18 日以下であり、FDA が示した最低 3 週間の条件を満たしていないため、エビデンステーブルには反映しないこととする。

1) 総コレステロール及び LDL-コレステロール低減効果を支持した研究

- ① 17 研究で、総コレステロール及び LDL-コレステロール低減効果が示された（8, 11, 12, 15, 17, 20, 21, 23, 24, 25, 29, 35, 39, 42～45）。これらの多くは、血清コレステロールが高めの被験者が対象であったが、3 研究は血清コレステロールが正常な被験者を対象としたものであった（17, 29, 42）。
- ② 総コレステロール及び LDL-コレステロール低減に効果を示したオート麦ふすま及びオートミールの量は、34 g（水溶性食物繊維 2.5 g）から 123 g（水溶性食物繊維 10.3 g）であった。
- ③ HDL-コレステロールについて、3 研究で僅かな低減が見られたが有意差はなかった（8, 11, 21）。有意差が認められなかったため、これら 3 文献はエビデンステーブルに反映しないこととする。
- ④ 13 研究のデータを統合的に解析したメタアナリシス（33）は、水溶性食物繊維（オート麦及びオートミールの効果の指標成分として位置付け）3 g 以上の摂取による血清総コレステロール値の穏やかな低減（5～6 mg/dL）を示唆した。
- ⑤ なお、規則制定案 61 FR 296 へのパブリックコメントを踏まえた最終規則 62 FR 3584 で新たに評価されたヒト研究（70）は、全粒オート麦粉の摂取による血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の有意な低下が見られたとした。

2) 効果の評価ができなかった研究

5 研究（10, 19, 32, 37, 46）は、介入条件（果物入りオート麦製品の使用）や被験者設定の問題などにより、効果の評価ができなかった。このため、エビデンステーブルには反映しないこととする。

3) 効果を支持しなかった研究

11 研究で効果が見られなかったが、FDA は以下のような理由を挙げている。

- ① 被験者側のコンプライアンス上の問題、食事パターンの変化（18, 27, 31, 34, 41）
- ② オーツ麦の品種の問題（13, 26, 28, 36）：これらの研究はニュージーランド産のオート麦を使用したもので、効果を支持した研究で用いられた他国産のものより水溶性食物繊維の含有量が少ないことを論文著者が言及。
- ③ 加工による影響（38）：オート麦ふすま濃縮物の製造過程（フィンランド産オート麦の湿式粉碎）がβ-グルカンのコレステロール低減作用を減弱。
- ④ 1 例（16）では、全ての試験群で総コレステロール値の有意な低下が見られたが、試験中の頻繁な体重変動から結果は信頼性は低い。

5. ヘルスクレームを認めるに至った判断

FDA は、評価の結果、冠動脈性心疾患のリスク低減因子である血液中の総コレステロール及び LDL-コレステロールの低減は、オート麦由来の水溶性食物繊維（具体的にはβ-グルカン）の作用によるものと結論付けた。

FDA は、効果を得られた作用の 17 研究（特に 12, 25, 29, 39, 45）及びメタアナリシス（33）

の評価に基づき、オーツ麦ふすま及びオートミールの冠動脈性心疾患リスク低減のヘルスクレームの許可を提案し、パブリックコメントを踏まえた最終規則 62 FR 3584 においてもこの判断は認められた。

ヘルスクレームの対象食品の表現は、由来食品と成分を明確にするために、規則制定案 61 FR 296 の「Oats」（オーツ麦）から、最終規則 62 FR 3584 及びその軽微な修正版である最終規則 62 FR 15343 では「Soluble Fiber From Whole Oats」（全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維）に変更された。また、成分名については、「β-グルカン」ではなく、消費者にとってより理解しやすい「水溶性食物繊維」が用語として採用された。なお、具体的なオーツ麦製品として、「Oat bran」（オーツ麦ふすま）、「Rolled oats」（押しオーツ麦、当初の oatmeal の代替表現）、「Whole oat flour」（全粒オーツ麦粉）がその定義と共に採用されている。

なお、最終規則 62 FR 3584 では、規則制定案 61 FR 296 になかった全粒オーツ麦粉を追加した理由として、次の説明がなされている。①全粒オーツ麦粉は、オーツ麦ふすまや押しオーツ麦と同様、β-グルカン水溶性食物繊維を含んでいる、②全粒オーツ麦粉は押しオーツ麦と同じ原料から得られるもので、粒のサイズを除いて両者は実質的に同等である、③オーツ麦ふすまや押しオーツ麦の効果に関連する消化管における粘性において、げっ歯類を用いた動物研究では、全粒オーツ麦粉はオーツ麦ふすまや押しオーツ麦と同様の粘性を示している、④全粒オーツ麦粉は、ヒト研究 1 例（70）や数例の動物研究でオーツ麦ふすまや押しオーツ麦と同様の効果を示している。

ヘルスクレームの対象食品及び表示条件（21 CFR 101.81）

1.1.10.5 にて記載する。

1.1.10.2 特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患のリスク（オオバコ種子の外皮）（最終規則 63 FR 8103: 1998 年 2 月）

Food Labeling; Health Claims; Soluble Fiber from Certain Foods and Risk of Coronary Heart Disease (Psyllium husk)

評価のプロセス：

ケロッグ社（Kellogg Co.）は 1996 年 6 月、オオバコ種子外皮由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患のリスクについてのヘルスクレームを申請し、FDA は科学的評価を開始した。FDA は、1997 年 3 月制定の 21 CFR 101.81「全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患のリスク」を 1997 年 5 月の規則制定案 62 FR 28234 にて、「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患のリスク」に修正し、対象食品としてオオバコ種子の外皮を追加することを提案し、パブリックコメントを行った。その後、1998 年 2 月の最終規則 63 FR 8103 で、規則制定案 62 FR 28234 に寄せられたパブリックコメントへの見解を示すとともに、62 FR 28234 で評価した科学的情報に新たな情報を追加して再評価を行った。その結果、規則制定案 62 FR 28234 の判断が維持されたことから、以下、規則制定案 62 FR 28234 と最終規則 63 FR 8103 の内容を整理する。

なお、規則制定案 62 FR 28234 と最終規則 63 FR 8103 共通の文献について、番号の一部が

両文書で一致していないことから、共通文献の番号は最終規則 63 FR 8103 の表記に沿って記載する。

1. 科学的評価の方針：

最終規則 63 FR 8103 では、「全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク」の評価を行った規則制定案 61 FR 296 及び最終規則 62 FR 3584 と同様、申請された食品の、血中総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール等の血中脂質への影響を調べた介入研究について主に評価された。

なお、申請者は科学的根拠として 1965 年～1996 年の文献を示したが、FDA はそのうち、米国公衆衛生総監（Surgeon General）による報告書（3）が公表された 1988 年以降の文献を評価した。また、米国実験生物学会連合（Federation of American Societies for Experimental Biology: FASEB）ライフサイエンス研究局（Life Science Research Organization: LSRO）による報告書 2 報（5, 6）の結論も考慮された。

2. ヒト研究の選定基準

試験デザインと方法が適切に説明されデータが示された英語文献であり、水溶性食物繊維の摂取量の推定のための十分な情報、総コレステロール等の冠状動脈性心疾患に関連した血液指標が示されていること。さらに、被験者は一般的な米国国民（血中のコレステロールが 300 mg/dL 未満）を代表し得ること。内容が不明確なもの、インスリン依存性糖尿病患者、血中コレステロールが 300 mg/dl 以上の者、脂質管理のための医薬品の服用者、高コレステロール血症の子供、心筋梗塞の罹患歴がある被験者を対象にした研究は除外された。また、オーツ麦等との混合物が評価された研究も除外した。

3. ヒト研究の評価における留意点、判断基準

「食物繊維と心血管疾患」の規則制定案 56 FR 60582、「オーツ麦と冠状動脈性心疾患のリスク」の規則制定案 61 FR 296 で用いられた基準が適用された。

4. 申請食品と冠状動脈性心疾患の関係の評価と 21 CFR 101.81 への申請食品の追加を認めた判断

- 1) 規則制定案 62 FR 28234 において、FDA は 21 報（8-28）のヒト研究を評価したが、そのうち研究デザインが適切で、飽和脂肪とコレステロールの摂取量が報告されていた 7 研究を重視した（13, 14, 15, 18, 22, 23, 28）。これら 7 研究におけるオオバコ種子外皮の摂取量は、3.4 g/日（水溶性食物繊維は 2.6 g/日）（14）から 11.6 g/日（水溶性食物繊維は 8 g/日）（22, 23）であった。また、摂取期間は 4 週間（28）から 24 週間（14）であった。
- 2) 規則制定案 62 FR 28234 では、これら 7 研究を総合的に評価した結果、血液中の総コレステロール値が高めの被験者が、低脂肪・低コレステロールとなるよう管理された食事をし、かつオオバコ種

子外皮を摂取した場合、血液中の総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が低値を示し、冠状動脈性心疾患のリスク低減につながると結論付けた。なお、HDL-コレステロールは、総コレステロールの低減に係る因子であるが、HDL-コレステロールレベルについて悪影響は見られなかった。これら 7 研究をエビデンステーブルに反映する。

- 3) 最終規則 63 FR 8103 では、更に 3 研究（12, 17, 25）が上記 7 研究に加えて重視された。これら 3 研究の結果は、オオバコ種子外皮由来の水溶性食物繊維の摂取による、心疾患のリスク低減を支持するものであった。これら 3 研究もエビデンステーブルに反映する。
- 4) 最終規則 63 FR 8103 に追加されたメタアナリシス（34）は、血液中の総コレステロール濃度が高めの被験者において、オオバコ種子外皮を含むシリアルでは、対照のシリアルと比べて、総コレステロール濃度及び LDL-コレステロール濃度がそれぞれ約 5%、約 9% 有意に低下したと結論付けた。
- 5) なお、最終規則 63 FR 8103 は、規則制定案 62 FR 28234 で FDA が重視しなかった研究も、オオバコ種子外皮由来の水溶性食物繊維による血中の脂質レベルへの効果を支持するもので、これらの研究の被験者は性別を問わない高齢者を含む広い年齢層で構成されているとした。
- 6) FDA が評価した研究の多くはコレステロールが高め（225～275 mg/dL）の被験者を対象に行われていた。FDA は規則制定案 62 FR 28234 で、こうした研究結果は一般の人々に適用できるとの見解を示したが、パブリックコメントでは反対の意見もあった。しかし、FDA は最終規則 63 FR 8103 で 1993 年の米国保健福祉省（Department of Health and Human Services: HHS）の報告書（37）にも言及し、規則制定案 62 FR 28234 の考えを維持するとした。また、この考えはこれまでの「飽和脂肪及びコレステロールと冠状動脈性心疾患のリスク」の最終規則 58 FR 2739（1993 年 1 月）の考えに沿ったものであるとも説明している。
- 7) ヒト研究のいくつかでサプリメント形状のものが用いられたが、パブリックコメントではこうした研究の結果を採用することに否定的意見があった。FDA は、最終規則 63 FR 8103 でオオバコ種子外皮由来の水溶性食物繊維の効果は、一般食品とサプリメント形態のものをを用いた研究で同様の結果が得られているとして、摂取の形態は問わないとの見解を示した。
- 8) 最終規則 63 FR 8103 では、以上の評価結果と 1989 年の米国実験生物学会連合（FASEB）ライフサイエンス研究局（LSRO）による報告書（5）の結論を踏まえて、21 CFR 101.81 の対象食品としてオオバコ種子外皮の追加を認めるとした。

ヘルスクレームの対象食品及び表示条件（21 CFR 101.81）

1.1.10.5 にて記載する。

安全性

FDA は、最終規則 63 FR 8103 でオオバコ種子外皮の安全上の懸念として、過剰摂取、結腸上皮細胞の増殖、アレルギーの誘発性、消化管閉塞、緩下剤的效果（下痢）の可能性について言及した。

まず、摂取上限量については、1 日 25 g のオオバコ種子外皮の摂取を、健康面のリスク要因とする考えには根拠がないとした 1993 年の米国実験生物学会連合（FASEB）ライフサイエンス研究局

(LSRO) の報告書 (39) に言及した。この 25 g は冠状動脈性心疾患のリスク低下に有効な 10.2 g/日を大きく超えるものであるとし、オオバコ種子外皮の食品素材としての特性から摂取量が 10.2 g/日を大きく超えることは考えにくく、上限量の設定は不要と判断した。

オオバコ種子外皮の摂取による結腸上皮細胞の増殖については、動物実験による結果は不明確であるため、重視する必要はなく、さらに結腸上皮細胞の増殖について結腸の腫瘍形成の予測因子としての信頼性は確立されていないとした。

アレルギーの誘発性については、オオバコ種子外皮によるアレルギーの報告のほとんどは水溶性食物繊維の純度が 95%未満であり、申請者の情報では、アレルギーの誘発性は純度と負の相関があると説明されている。したがって、ヘルスクレームの条件として、オオバコ種子外皮の純度は水溶性食物繊維 95%以上に設定された。また、表示において、原材料として明記する以上の補足的な注意喚起は必須ではないとした。

消化管閉塞については、オオバコ種子外皮を十分な液体と共に摂取しなかった場合、食道及び消化管の閉塞を起こす可能性は否定できないとして、「少なくともグラス 1 杯の液体と共に摂取すること、十分量の液体と共に摂取しない場合は、喉を詰まらせる可能性がある。嚥下機能に問題がある場合は摂取を避けること。」といった表示を求めることとした。

緩下剤的効果 (下痢) については、10.2 g/日を超えた摂取量で便量が増え、便通も促進するが、下痢を引き起こすことは考えにくいとした。

1.1.10.3 特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク (オートリム) (最終規則 68 FR 44207: 2003 年 7 月)

Food Labeling; Health Claims; Soluble Fiber from Certain Foods and Risk of Coronary Heart Disease (Oatrim)

評価のプロセス:

クエーカーオーツ社 (Quaker Oats Co.) とロディア社 (Rhodia, Inc.) は 2001 年 4 月、21 CFR 101.81「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク」における全粒オーツ麦由来のβ-グルカン水溶性食物繊維の第 4 の供給源として、両社のブランドオートリム (Oatrim) 又はオートリム (ベータトリム) (Oatrim (BETATRIM)) を 21 CFR 101.81 の対象食品に追加することを共同申請した。

FDA は、2002 年 10 月の米国連邦官報暫定最終規則 (Interim Final Rule) 第 67 巻 61773 (暫定最終規則 67 FR 61773) で、21 CFR 101.81 の全粒オーツ麦由来のβ-グルカン水溶性食物繊維の供給源として、オートリム (オーツ麦ふすま又は全粒オーツ麦粉のα-アミラーゼ加水分解物のβ-グルカン含有可溶性画分であって、β-グルカン水溶性食物繊維を最大で 10%含有し、かつ原材料の含量以上含むもの) を追加した。これに対してパブリックコメントを行った結果、意見がなかったため、2003 年 7 月の最終規則 68 FR 44207 で暫定最終規則 67 FR 61773 の内容をそのまま確定させるとした。以下、暫定最終規則 67 FR 61773 の内容を整理する。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針：

冠状動脈性心疾患と全粒オーツ麦（規則制定案 61 FR 296）やオオバコ種子外皮（規則制定案 62 FR 28234）の摂取との関係性を評価した際と同様、申請食品による血中総コレステロール値、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール等の血中脂質への影響を調べた介入研究が主に評価された。

また、既にヘルスクレームの対象食品として認められている全粒オーツ麦製品との同等性・近似性について、2つの観点（①成分（β-グルカン水溶性繊維とその関連成分）、②消化管内での粘性（水溶性繊維の冠状動脈性心疾患のリスク低減効果の重要因子））で評価された。

2. ヒト研究の選定基準

冠状動脈性心疾患と全粒オーツ麦（規則制定案 61 FR 296）やオオバコ種子外皮（規則制定案 62 FR 28234）の摂取との関係性を評価した際と同様の基準が採用された。さらに、今回の評価では水溶性食物繊維の供給源として、オートリムやベータリム製品を用いた研究に限定して評価された。

3. 申請食品と冠状動脈性心疾患の関係の評価と 21 CFR 101.81 への申請食品の追加を認めた判断

- 1) 申請で示されたヒト研究 5 報のうち、4 報は選定基準に適合せず評価対象から除外され、1 報（10）のみ採用された。
- 2) 採用されたヒト研究（10）は、オーツ麦ふすま又は全粒オーツ麦粉のα-アミラーゼ加水分解物のβ-グルカン含有可溶性画分（β-グルカンを最大 10%まで含有）には、オーツ麦ふすま・押しオーツ麦・全粒オーツ麦粉と同様、血中の総コレステロール及びLDL-コレステロール濃度を低減し、その結果、心疾患のリスクを低減させる可能性があるとした。また、動物研究 3 報でも同様の効果が示された。
- 3) さらに消化管内の粘性を調べた動物研究でも、全粒オーツ麦製品（オーツ麦ふすま、押しオーツ麦、全粒オーツ麦粉）由来のβ-グルカン水溶性食物繊維との生理学的な同等性が確認された。
- 4) 以上の結果から、申請された食品のうち、ヒト研究（10）で用いられたオートリム製品について、ヘルスクレームの対象食品に追加することが認められた。

ヘルスクレームの対象食品及び表示条件（21 CFR 101.81）

1.1.10.5 に記載する。

1.1.10.4 特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク（大麦）（最終規則 71 FR 29248: 2006 年 5 月）

Food Labeling; Health Claims; Soluble Dietary Fiber from Certain Foods and Coronary

評価のプロセス：

全米大麦食品協議会（The National Barley Foods Council）は 2004 年 8 月、21 CFR 101.81「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患のリスク」におけるβ-グルカン水溶性食物繊維の供給源として、大麦及び大麦製品を 21 CFR 101.81 の対象食品に追加することを申請した。

FDA は、申請に基づき科学的評価を開始し、2005 年 12 月の暫定最終規則 70 FR 76150 で、21 CFR 101.81 におけるβ-グルカン水溶性食物繊維の供給源として大麦を追加した。これに対して、パブリックコメントを行った結果、意見がなかったため、2006 年 5 月の最終規則 71 FR 29248 で、暫定最終規則 70 FR 76150 の内容をそのまま確定させるとした。以下、暫定最終規則 70 FR 76150 の内容を整理する。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針：

21 CFR 101.81 関連の科学的評価における、血中総コレステロール及び LDL-コレステロール濃度が冠動脈性心疾患のリスク低減の代理マーカーであるとの一貫した考えに基づき、申請食品による血液中の脂質（血中総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール等）への影響を調べた介入研究が主に評価された。

2. ヒト研究の選定基準

申請で提示された 11 のヒト介入研究（6-16）のうち、抄録しかないもの（6）、β-グルカンを含んでいない食品を用いた研究（7）、申請の範囲外である湿式粉碎した大麦を用いた研究（8）、試験食中のβ-グルカン量が不明なもの（9-11）の 6 研究が除外された。したがって、その他の 5 研究（12-16）をエビデンステーブルに反映する。

3. 申請食品と冠動脈性心疾患の関係の評価と 21 CFR 101.81 への申請食品の追加を認めた判断

- 1) 申請で提示された 11 のヒト介入研究中、5 研究（12-16）が評価された。
- 2) これら 5 研究は、乾式粉碎した大麦製品の摂取による、少なくとも 1 日 3 g 以上のβ-グルカン水溶性食物繊維の摂取（4～5 週間）が、血清中の総コレステロール及び LDL-コレステロール濃度を有意に低減し、結果として、冠動脈性心疾患のリスクを低減する可能性を一貫して示した。
- 3) これら 5 研究で用いられた乾式粉碎した大麦製品は、全粒大麦、大麦ふすま、大麦粉、大麦フレーク及び精白大麦であった。FDA は、これら製品は、粒の大きさのみが異なり、本質的には同等との認識を示した。
- 4) FDA は、オーツ麦由来と大麦由来のβ-グルカンの効果はいずれも用量に起因し、類似しているとの申請者のコメントに同意し、両者の効果は同等との認識を示した。さらに、大麦のみを用いた場合

だけでなく、大麦をオーツ麦と混合した場合も 21 CFR 101.81 に追加することとした。

ヘルスクレームの対象食品及び表示条件

1.1.10.5 にて記載する。

1.1.10.5 特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク（大麦ベータファイバー）（最終規則 73 FR 47828: 2008 年 8 月）

Food Labeling: Health Claims; Soluble Fiber from Certain Foods and Risk of Coronary Heart Disease (Barley Betafiber)

評価のプロセス：

カーギル（Cargil Inc.）は 2006 年 6 月、21 CFR 101.81「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク」におけるβ-グルカン水溶性食物繊維の供給源として、全粒大麦粉のセルラーゼ及びα-アミラーゼ加水分解物のエタノール沈殿により得られた水溶性画分である大麦ベータファイバー（Barley Betafiber）を 21 CFR 101.81 の対象食品に追加することを申請した。

FDA は、申請に基づき科学的評価を開始し、2008 年 2 月の暫定最終規則 73FR 9938 で、21 CFR 101.81 のβ-グルカン水溶性食物繊維の供給源として、申請のあった食品（暫定最終規則 73FR 9938 の II.に製法記載）を追加した。その後、パブリックコメントを行ったが、意見がなかったため、2006 年 5 月の最終規則 73 FR 47828 で、暫定最終規則 73FR 9938 の内容をそのまま確定させるとした。以下、暫定最終規則 73FR 9938 の内容を整理する。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針：

21 CFR 101.81 に関係する科学的評価における血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が冠状動脈性心疾患のリスク低減の代理マーカーであるとの一貫した考えに基づき、申請食品による血液中の脂質（血中総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール等）への影響を調べた介入研究が評価された。

2. ヒト研究の選定基準

暫定最終規則 73 FR 9938 ではヒト研究の選定基準に関する具体的な記述はなかった。

3. 申請食品と冠状動脈性心疾患の関係の評価と 21 CFR 101.81 への申請食品の追加を認めた判断

- 1) 申請者が提示した、大麦ベータファイバーの心疾患リスクや血中脂質への影響を調べたプラセボ対照ランダム化二重盲検試験（4）が評価された。
- 2) FDA は、この研究（4）により、少なくともβ-グルカン水溶性食物繊維 3 g/日を供給する大麦ベータファイバーは、血清 LDL-コレステロール値の低減に効果的であるとした。
- 3) また、この研究（4）では、大麦ベータファイバー（酵素による加水分解物）は加水分解を経てい

ない大麦からのβ-グルカン抽出物と同等の効果を示した。

- 4) FDA はこの研究により、大麦ベータファイバー由来のβ-グルカン水溶性食物繊維の効果は、21 CFR 101.81 で認められているオーツ麦や通常の大麦由来のβ-グルカン水溶性食物繊維と同等であることが示されたと評価した。
- 5) なお、FDA はさらに他のタイプのβ-グルカン（濃縮物、抽出物及びガム）を用いたランダム化比較試験論文 10 報（10-19）の内容も評価した。その結果、FDA は、β-グルカン水溶性食物繊維の効果は、その由来や加工方法等により異なり、科学的評価は申請食品ごとにケースバイケースで実施すべきとの従来の考えを維持するとした。なお、個々の論文の内容についての説明もなされていないこと、これら 10 報は大麦ベータファイバーの科学的評価に直接関わるものではないことから、エビデンステーブルには反映しないこととした。

ヘルスクレームの表示条件及び表示内容（21 CFR 101.81）

1. 表示対象食品

表示対象の 5 食品の関連 7 素材であるオーツ麦ふすま、押しオーツ麦、全粒オーツ麦粉、オートリム、全粒大麦及び乾式粉碎大麦、大麦ベータファイバー並びにオオバコ種子外皮については、その定義（製法を含む）や分析方法が規則において記載されている。その中で、加工度の高い 2 素材の定義について、評価書（官報）本文での記述も併せて示す。

オートリム（暫定最終規則 67 FR 61773）

申請された食品は、α-アミラーゼ又は酸/アルカリにより加水分解され、β-グルカン水溶性食物繊維を 4～25% 含有するものであった。しかし、β-グルカン水溶性食物繊維含有量が 10% 以上のものや、酸加水分解を経たものの効果は、ヒト試験では確認されていないことから、「オーツ麦ふすま又は全粒オーツ麦粉のα-アミラーゼ加水分解物のβ-グルカン含有可溶性画分であって、β-グルカン水溶性食物繊維を最大で 10% 含有し、かつ原材料の含量以上」という条件が示された。また、申請者が表示対象を自社ブランドに限定する申請を行ったのに対し、FDA は他社製品であっても条件に適合すれば表示を認めるとした。

大麦ベータファイバー（暫定最終規則 73FR 9938）

全粒大麦粉のセルラーゼ及びα-アミラーゼ加水分解後のエタノール沈殿可溶性画分であり、主として部分的に加水分解されたβ-グルカンと、十分に加水分解されたでんぷんを含む抽出物である。乾燥重量ベースでβ-グルカン水溶性食物繊維を少なくとも 75% 以上含有しなければならない。

2. 表示の条件

- 1) 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていること。ただし、オオバコ種子外皮を含む食品の表示は、「21 CFR 101.17-Food labeling warning, notice, and safe handling statements.（食品表示上の警告、注

意喚起及び安全な取扱いに関する記述)」(§101.17) (f) の規定と一致しなければならない。

§101.17 (f) の規定 (オオバコ種子外皮を含む食品)

(1) 乾燥又は不完全に脱水されたオオバコ外皮 (オオバコ種子外皮とも呼ばれる) を含む食品であって、ヘルスクレーム「オオバコ種子外皮由来の水溶性食物繊維と冠狀動脈性心疾患」を表示する場合は、消費者に対して、そのような食品を適切に使用するには、適切な量の液体と共に摂取すること、使用上の推奨事項に従わない場合の潜在的な結果 (窒息) について警告し、えん下困難のある場合には製品の摂取を避けるよう、表示しなければならない。

(2) 表示対象食品は、「21 CFR 101.62 - Nutrient content claims for fat, fatty acid, and cholesterol content of foods. (脂質、脂肪酸、コレステロールに関する栄養素含有強調表示)」(§101.62) の「低飽和脂肪」及び「低コレステロール」の要件に適合していること。

(3) 表示対象食品は、§101.62 (b)(2)の「低脂肪」の要件を満たすこと。ただし、21 CFR 101.81 のパラグラフ(c)(2)(ii)(A)にリストされた全粒オーツ麦製品 (オーツ麦ふすま、押しオーツ麦及び全粒オーツ麦粉) 由来の脂肪のために「低脂肪」の要件を超えた場合はこの限りではない。

(4) 特定の食品由来の水溶性食物繊維を含む飽和脂肪とコレステロールが少ない食事は、心疾患のリスクを低減する可能性がある旨の表示とする。

(5) 疾患を特定する場合の用語として、「心疾患」又は「冠狀動脈性心疾患」を使用する。

(6) 物質を特定する場合の用語として、21 CFR 101.81 の(c)(2)(ii)で示された水溶性食物繊維源 (2019 年 11 月末時点: オーツ麦ふすま、押しオーツ麦、全粒オーツ麦粉、オートリム、全粒大麦及び乾式粉碎大麦、大麦ベータファイバー並びにオオバコ種子外皮) の名称で修飾された「水溶性食物繊維」を使用する。さらに、水溶性食物繊維を含む食品の名称を使用してもよい。

(7) 脂質の種類を特定する場合の用語として、「飽和脂肪」と「コレステロール」を使用すること。

(8) 冠狀動脈性心疾患のリスク低下の程度と、上記の水溶性食物繊維源由来の水溶性食物繊維を含む飽和脂肪とコレステロールが少ない食事とを結び付けた表示をしないこと。

(9) 上記の水溶性食物繊維源由来の水溶性食物繊維を含む飽和脂肪とコレステロールが少ない食事が、冠狀動脈性心疾患のリスクを低減する唯一の認められた手段であることを暗示しないこと。

(10) 冠狀動脈性心疾患のリスク低減に必要な水溶性食物繊維源の 1 日当たりの摂取量と、1 日当たりの摂取量に対する製品 1 食分の寄与を明記すること。冠狀動脈性心疾患のリスク低減に必要な、水溶性食物繊維源の 1 日当たりの摂取量は以下のとおり。

全粒オーツ麦 (単独) 又は大麦 (単独)、若しくは全粒オーツ麦と大麦の組合せ: 1 日当たり 3 g 以上のβ-グルカン水溶性食物繊維。

オオバコ種子外皮: 1 日当たり 7 g 以上の水溶性食物繊維。

(11)「21 CFR 101.81」(c)(2)(ii)(A)の(1)オーツ麦ふすま、(2)押しオーツ麦、(3)全粒オーツ麦粉、及び(5)全粒大麦及び乾式粉碎大麦の 1 つ以上を含む場合は、通常消費基準量 (RACC) 当たり少なくとも 0.75 g の水溶性食物繊維が含まれていること。

(12) 又は、「21 CFR 101.81」(c)(2)(ii)(A)の(4)オートリムあるいは(6)大麦ベータファイバーを含む場合は、通常消費基準量 (RACC) 当たり少なくとも 0.75 g のβ-グルカン水溶性食物繊維

維が含まれていること。

(13) 又は、「21 CFR 101.81」(c)(2)(ii)(B)に準拠するオオバコ種子外皮を含む場合は、通常消費基準量（RACC）当たり少なくとも 1.7 g の水溶性食物繊維を含むこと。

上記 11) 及び 12) の 0.75 g の設定根拠

FDA は、科学的根拠を評価した結果、飽和脂肪とコレステロールの少ない食生活を前提にした場合、オーツ麦由来のβ-グルカン水溶性食物繊維 1 日 3 g 以上の摂取は、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の低減効果があり、結果として冠状動脈性心疾患のリスク低減効果があると結論付けた。規則制定案 61 FR 296 では、申請内容に基づき 1 日 3 回の摂取でβ-グルカン水溶性食物繊維 3 g を摂取できるとして含有すべき量は、一回の食事あたりに通常消費される標準量である通常消費基準量（RACC）当たり 1 g とされた。パブリックコメント後の最終規則 62 FR 3584 では、1 日 4 回（食事 3 回、間食 1 回）の摂取回数とすることとされ、含有すべき量は、通常消費基準量（RACC）当たり 0.75 g とされた。なお、1 日 4 回の摂取は FDA の従来からの考えであり、パブリックコメントの意見でも 4 回とすることを求める意見が多かった。

さらに FDA は、「オーツ麦由来と大麦由来のβ-グルカンの効果はいずれも用量依存的であり、類似している」との申請者の意見に同意し、両者の効果は同等との認識を示し、大麦由来のβ-グルカンについても通常消費基準量（RACC）当たり 0.75 g を適用した。

上記 11)では水溶性食物繊維、12)ではβ-グルカン水溶性食物繊維とされた理由

11)では、「β-グルカン」は、全粒オーツ麦及び大麦由来の水溶性食物繊維の大半を占めるものの専門用語であるため、消費者にとって、より理解しやすい「水溶性食物繊維」が用語として採用された。一方、12)のオートリムや大麦ベータファイバーの場合は酵素処理を経ており加工度が高く、これらを利用した最終製品にβ-グルカン以外の水溶性食物繊維が配合されることもあり得ることから、「通常消費基準量（RACC）当たりβ-グルカン水溶性食物繊維を少なくとも 0.75 g 含有すること」となった。

上記 13) の 1.7 g の設定根拠

FDA は規則制定案 62 FR 28234 で、オオバコ種子外皮由来の水溶性食物繊維の効果量を 7 g/日とした。この量は用量依存性を調べた研究に基づくものではないが、評価に用いた研究において飽和脂肪及びコレステロールが少ない食事条件の下で一貫して効果が示された量であるとした。最終規則 63 FR 8103 では、メタアナリシスでもオオバコ種子外皮 10.2 g（水溶性食物繊維 7 g）/日が効果が示された量とされ（63 FR 8103 の 34）、オオバコ種子外皮 10.2 g/日以上以上の摂取では効果の変化は見られなかったとした。1997 年 1 月に 21 CFR 101.81 として「全粒オーツ麦由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスク」を制定した最終規則 62 FR 3584 と同様、製品中の必要量の算定に 1 日 4 回の摂取回数が採用され、含有すべき量は、通常基準消費量（RACC）当たり少なくとも 1.7 g とされた。

なお、摂取回数を 1 日 4 回とした点について、パブリックコメントではオオバコ種子外皮製品の種類・市場での流通量は少なく非現実的との意見があった。最終規則 63 FR 8103 の中で、FDA は評価に用いた研究では様々な食品（シリアル、果汁飲料、ピーナッツバター、クッキー、マフィン、パン、パスタ、スナッ

クバー）に用いられていたこと、申請者もビスケット、トルティーヤ、ワッフル、パンケーキ、ピザ生地等の製品を示していると指摘した。ヘルスクリームを認めることで、製造者に製品への使用を拡大する動機を与え、心臓に良い食生活の普及につながるとした。

1.1.11 大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 82 項 (21 CFR 101.82)

§ 101.82 - Health claims: Soy protein and risk of coronary heart disease (CHD).

評価のプロセス

栄養表示教育法に基づき、プロテインテクノロジーインターナショナル社 (Protein Technologies International, Inc.) から申請された「大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患 (CHD)」に関わるヘルスクレームについて、FDA が評価を行った。FDA は、心疾患分野で、既に、「食事の飽和脂肪及びコレステロールと冠状動脈性心疾患」(21 CFR 101.75) 及び「食物繊維、特に可溶性の食物繊維を含有する果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク」(21 CFR 101.77) のヘルスクレームを許可していた。CHD は心血管疾患 (CVD) の中でも米国において最も罹患数が多く、かつ重篤な疾患であり、FDA は評価の結果、大豆タンパク質と CHD のリスク低減との関連性について肯定的に捉え、1998 年 11 月に、規制制定案 63 FR 62977 を公表した。パブリックコメント後の 1999 年 10 月の米国連邦官報最終規則 (Final Rule) 第 64 巻 57700 (64 FR 57700) では、規制制定案 63 FR 62977 に対して寄せられた意見への見解を示すとともに、科学的根拠の再評価を行い、当該申請については有意な科学的コンセンサス (Significant Scientific Agreement : SSA) があり、ヘルスクレームとして「大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患 (CHD) のリスク」を認めるに至った。

規制制定案 63 FR 62977 と最終規則 64 FR 57700 の内容を以下に整理した。なお、両文献共通の引用文献には、同じ引用文献番号が付けられている。最終規則では、更に追加の引用文献 (73 以降) が示されている。

なお、2017 年 10 月に、2009 年のガイダンス「業界向けガイダンス：ヘルスクレームの科学的評価のためのエビデンスに基づくレビューシステム (Guidance for Industry: Evidence-Based Review System for the Scientific Evaluation of Health Claims, January 2009)」に基づき、公に利用できる科学的根拠の再評価を行った結果、エビデンスはヘルスクレームに対する以前の SSA の評価をサポートしないと暫定的に結論付けられるとして、ヘルスクレーム取消しの規制制定案 82 FR 50324 が提案されたが、その後の動きがないまま現在に至っている。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針

FDA は、これまでのヘルスクレーム許可時の評価や、米国政府機関の文書、権威ある学術団体等による評価を引用し、CHD の疾病リスク低減効果のバイオマーカーとして、血中総コレステロール値と LDL-コレステロール値を採用し、高コレステロール血症、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が正常域の被験者における低減作用、HDL-コレステロールの変化を評価した。またタイプ II、家族性高コレステロール血症への効果についても評価した。大豆タンパクは、分離した大豆タンパク質 (isolated soy protein : ISP)、大豆タンパク濃縮物 (soy protein concentrate : SPC)、

大豆粉（soy flour：SF）、そして食感を肉に似せた代替肉などの多様な加工形態で評価された。また大豆中のイソフラボン等の関与についても評価された。

2. 科学的評価で考慮された根拠情報

FDA は、ヒト研究の結果を最も重視するという立場から、規制制定案 63 FR 62977 において申請されたヒト介入試験 38 試験（27-64）のうち幼児を対象とした 2 試験を除き、包括的に評価し、ヒト試験の選択基準に適合し（28 試験）、かつ米国国民を代表する被験者を含み、食事調査、試験規模、試験デザインが良好な 14 試験（27, 28, 30, 31, 36, 37, 40-1, 40-2, 44, 49, 51, 54, 58, 59）に重点を置いた。併せて、FDA は疫学研究 1 件（65）とメタアナリシス 1 件（66）についてレビューを行った。規制制定案に対しては、約 130 の意見が寄せられた。評価の結果に基づきヒト試験 2 例（136, 137）を追加の重点を置く試験として評価した。

3. ヒト試験の選定基準

試験デザインと方法が適切に説明され、必要なデータが示された英語の文献であり、大豆タンパク質の摂取について、摂取量も含め十分な情報があること。血中コレステロールや CHD に関連する脂質の直接的な測定値があること。

さらに被験者は米国国民を代表しており、かつコレステロール値が 300 mg/dL 以下と考えられる成人であること。また内容が不明確なものは除外する。

4. ヒト研究の評価における留意点、判断基準

- 1) 第一義的には、大豆タンパク質含有食品を用いる食事による大豆タンパク質の摂取量と血中の総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の変化の関係性を評価のベースとした。
- 2) 第 2 に、血中の総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の減少が HDL-コレステロールの減少に与える影響の観点から評価した。
- 3) 大豆タンパク質を含めた栄養素摂取分析に用いられた方法の信頼性と正確性が確保されていること。
- 4) 飽和脂肪とコレステロールの摂取量が見積もられていること。
- 5) 大豆タンパク質の試験食品と対照食品に関する情報が記載されていること。
- 6) エンドポイントの測定値である血中脂質濃度が測定されていること。
- 7) 一般的な試験デザインの要素である、ランダム化、コントロールの適切性、脱落率、試験期間等が適切であること。

5. 申請食品と冠状動脈性心疾患（CHD）の関係の評価

規則制定案（63 FR 62977）では、大豆タンパク質と血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値に関して、ヒト試験の選択基準に適合した 28 例のヒト介入試験（27-31, 33-37, 40-1,

40-2, 42-46, 49, 51, 53-56, 58-60, 63, 64) と 1 例の観察 (疫学) 研究 (65) と 1 例のメタアナリシス (66) の科学的評価が行われたが、FDA はこの中で 14 例のヒト介入試験 (27, 28, 30, 31, 36, 37, 40-1, 40-2, 44, 49, 51, 54, 58, 59) を重視した。これらの試験は FDA の選択基準に合致し、一般的な米国国民を代表する被験者を含み、試験デザイン設定が良好な試験であった。最終規則 (64 FR 57700) では、再評価を行い、上記の 14 試験に加え 2 試験が追加された。そのため、エビデンステーブルには 16 試験を記載した。

- 1) 低飽和脂肪、低コレステロール食を摂取した、高コレステロールの被験者を対象とした 7 試験 (27, 28, 31, 40-1, 40-2, 44, 51) のうち、5 試験において、大豆タンパク質摂取により、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の有意な低下が観察された。大豆タンパク質摂取により、HDL-コレステロール値は 5 試験 (27, 31, 40-1, 40-2, 51) で変化がなく、2 試験で僅かではあるが有意な増加を示した (28, 44)。総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を有意に低下させる大豆タンパク質量は分離した大豆タンパク質として 25-50 g であった。
- 2) 高コレステロール値の被験者を対象にし、通常食を摂取させた 3 試験は、やや一貫性に欠ける結果であった。大豆タンパク質を ISP として 99 g 摂取した試験 (37) では、総コレステロール値及び LDL-コレステロール値は有意な低下を示したが、ISP として 17 g 摂取 (49) 及び 57 g 摂取 (54) した試験では、総コレステロール値が初期の高いベースラインから低下するなどやや一貫性に欠ける結果であった。
- 3) 正常なコレステロール値の被験者を対象とした大豆タンパク質摂取の介入試験 (30, 36, 58, 59) では、大豆タンパク質の、総コレステロール値及び LDL-コレステロール値に対する効果は、より一貫性が低い結果であった。
- 4) FDA は重視はしていないものの、肥満者を被験者とする介入試験、タイプ II 又は家族性高コレステロール血症を被験者とした介入試験、疫学研究 1 例についてもレビューを行っている。なお、メタアナリシスのレビューでは、「research synthesis」研究について、その手法の意義付けが確立していないとの評価をしている。
- 5) FDA は、大豆タンパク質の効果に関するイソフラボンの役割について、2 つの介入試験 (31, 28) のレビュー及びその他のパブリックコメントで提出された文献も含めたレビューの結果から、血中脂質低減の効果にイソフラボンが関わっていることのエビデンスは十分でないと結論付けた。
- 6) 米国のコレステロール教育プログラムステップ I (NCEP Step1) を利用した最終規則に追加された 2 試験 (136, 137) は、適切にデザイン、管理された試験であったが、その 2 試験の結果について FDA は、大豆タンパク質の摂取により CHD のリスクが低減するとの考えをサポートすると考えた。
- 7) FDA は、利用可能な科学的根拠は、普遍的ではないにせよ、一貫して、低飽和脂肪かつ低コレステロールの食事の中の大豆タンパク質がコレステロール低減作用をサポートしていると結論付けた。異なる試験条件 (食事の内容、大豆タンパク質の形態と量、被験者の初期のコレステロールレベルの多様性等) で見られた一貫性は注目に値する。
- 8) FDA は、総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の低減に効果がある摂取量を、タンパク質の 1 日摂取量 (RDI) 50 g の半量である 25 g/日に定めた。この値は、評価したサポートデータからの臨床的に有意な効果等から設定した。

- 9) FDA は、科学的根拠に基づき、低飽和脂肪、低コレステロール食に含まれる大豆タンパク質は、HDL-コレステロール値に悪影響を及ぼさず、かつ血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を低下させることができると結論付けた。

6. 「大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク」のヘルスクレームの許可に至った判断

FDA は、収集した科学的根拠を総合的に判断した結果、関連する科学領域の評価資格のある専門家の中で、低飽和脂肪、低コレステロール食に含まれる大豆タンパク質が冠状動脈性心疾患のリスクを減らす可能性があるという有意な科学的コンセンサスがあると結論付けた。米国では、冠状動脈性心疾患の罹患率が高く、公衆衛生の主要な問題であることから、FDA は許可により多くの米国人が恩恵を受けるとしてヘルスクレームを許可した。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.82）

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満たされていること。
2. 表示対象食品は対象食品の通常摂取される量（基準量）当たり少なくとも 6.25 g の大豆タンパク質を含むものとする。
設定根拠：科学的評価の結果、冠状動脈性心疾患のリスク低下のために必要な大豆タンパク質の摂取量は 25 g 以上/日とした。21 CFR 101.81 と同様、1 日当たりの喫食機会を 4 回と想定して、製品における含有量はその 1 / 4 である 6.25 g と設定した。
3. 表示対象食品は、「21 CFR 101.62 - 脂質・脂肪酸・コレステロールに関する栄養素含有強調表示（Nutrient content claims for fat, fatty acid, and cholesterol content of foods.）」（§101.62）の「低飽和脂肪」及び「低コレステロール」に適合していること。
4. 飽和脂肪とコレステロールが低く、大豆タンパク質を含む食事は、心疾患のリスクを減らす可能性がある旨の表示とする。
5. 疾患を特定する場合の用語として、「心疾患」又は「冠状動脈性心疾患」を使用すること。
6. 栄養素を特定する場合の用語として「大豆タンパク質」を使用すること。
7. 脂肪成分を特定する場合の用語として、「飽和脂肪」及び「コレステロール」を使用すること。
8. 冠状動脈性心疾患のリスク低下について、その減少の程度を飽和脂肪及びコレステロールが低く、大豆タンパク質を含む食事と結び付けないこと。
9. 飽和脂肪及びコレステロールが低く、大豆タンパク質を含む食事の摂取が、冠状動脈性心疾患のリスク低下のための唯一の認められた手段である旨の表示をしないこと。
10. 冠状動脈性心疾患のリスク低下のために必要な大豆タンパク質の 1 日の食事摂取量は 25g 以上であること。

1.1.12 植物ステロールエステル、スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

米国連邦規則集 第 21 巻 101 条 83 項 (21 CFR 101.83)

§ 101.83 - Health claims: plant sterol/sterol esters and risk of coronary heart disease (CHD).

評価のプロセス :

FDA は、2000 年 2 月 1 日のリプトン社 (Lipton) 、続いて 2 月 15 日のマクニールコンシューマーヘルスケア社 (McNeil Consumer Healthcare) の申請に基づき評価を開始した。前者の申請食品は、ある種の植物ステロールエステル含有食品の一種、後者は植物スタノールエステル含有の食品及びサプリメントであった。FDA は 2000 年 9 月の米国連邦官報 (Federal Register) 暫定最終規則 (Interim Final Rule) 第 65 巻 54686 (暫定最終規則 65 FR 54686) で、植物ステロール／スタノールエステルと冠状動脈性心疾患のリスクのヘルスクレームを暫定的に認めた。その後、2001 年 6 月の暫定最終規則 66 FR 30311 で最終規則公布の延期、2001 年 10 月の暫定最終規則 66 FR 50824 で 2000 年 11 月 22 日に締めきったパブリックコメントを再開し、新たな意見募集期間を 45 日間設定した。その後、関連した最終規則は公布されていないが、暫定最終規則は一定期間を経て問題なければ最終規則として扱われることから、暫定最終規則 65 FR 54686 の内容を整理する。

なお、2010 年 12 月に米国連邦官報規則制定案 (Proposed Rule) 第 75 巻 76526 (規則制定案 75 FR 76526) が公布されているが、同規則制定案は対象食品の非エステル体への拡大と、その他軽微な文言修正に関する変更であり、また、最終規則も公布されていないことから対象外とした。

科学的評価の概要

1. 科学的評価の方針

植物ステロール・スタノールエステルと冠状動脈性心疾患 (coronary heart disease: CHD) との関係の評価するに当たり、FDA は、これらの物質が食品により摂取された時の血中コレステロール値及び CHD 発症のリスクに対する効果について重点的に検討した。FDA は、CHD の発症に寄与する危険因子は多数あるが、特に、血中コレステロール値が高いことは改善が可能な重要な危険因子の一つであるということについて広く意見が一致していると述べている。

米国連邦政府機関や複数の権威ある学術団体は、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロールの値が高いことはアテローム性動脈硬化症の原因となり、CHD 発症の重要な寄与因子であることをほぼ確実にする疫学的証拠が得られていると結論付けている (規則制定案 56 FR 60727、同 56 FR 60582) 。血中総コレステロール値と LDL-コレステロール値を減少させる因子は CHD のリスクも低減する。飽和脂肪とコレステロールの高い食事の摂取は血中総コレステロール値と LDL-コレステロール値を上昇させる。したがって、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を低下させる食事性の因子は、CHD のリスクに影響を及ぼすことが広く認められている (18, 19, 20) 。

これらの理由から、FDA は、植物ステロール・スタノールエステル摂取と CHD リスクとの関係性を評価す

る際に、植物ステロール・スタノールエステル含有製品による介入の結果誘発される血中総コレステロール濃度及び LDL-コレステロールの濃度変化を第一の基準とし、審査した。二番目に考慮した点は、血中総コレステロール濃度、LDL-コレステロール濃度が好ましい方向に変化した場合に、HDL-コレステロール濃度の変化に悪影響を及ぼさないかということであった。

2. ヒト研究の選定基準

データ、試験デザイン及び方法に関する記載が適切な英語文献であること。植物ステロール、スタノール、エステル体摂取量の推定値若しくは推定に十分な情報の記載、血中総コレステロール値及びその他の血中脂質値の直接測定値の記載があること。米国民を代表する平均的な被験者（血中総コレステロール濃度が 300 mg/dL 以下の成人）を対象とした研究であること。

3. ヒト研究の評価における留意点、判断基準

- 1) 試験方法の明確な記載があり、研究によって解明しようとした課題の解答を得るための適切な試験デザインであること。
- 2) 被験者数は、効果の有意差を検出するのに統計学的に十分だったかどうかなど、対象集団が妥当であること。
- 3) 食餌介入が明確に規定され、適切な測定が行われたかどうか、といった介入と結果の評価が適切であること。
- 4) 得られたデータに対する適切な統計解析方法が適用されていること
- 5) 一般的な試験デザイン（被験者採用基準、比較対照設定、被験者無作為割付け、盲検化、被験者の聞き取りや聞き取り者による偏りの有無、脱落の背景も含めた自然脱落率、食事摂取に関する被験者の分類、体重測定及び体重減少の管理といった交絡因子の認識や管理、統計的検定法と比較）が適切であること。
- 6) 試験期間が 3 週間以上あること。
- 7) 軽度ないし中等度の高コレステロール血症を有する被験者（血中総コレステロール濃度が 200 mg/dL ないし 300 mg/dL）を対象とした試験と、血中コレステロール濃度が正常被験者（血中総コレステロール濃度は正常値の 200 mg/dL 未満）を対象とした試験を区別して審査すること。
- 8) 植物ステロール・スタノールエステルの効果を「典型的」アメリカ食（1 日当たり、摂取エネルギーの 37%が飽和脂肪由来、コレステロールは 300mg 以上）の一部として評価した試験と、脂肪摂取量が制限された食事療法を試験プロトコルで定めている試験を区別して評価すること。

4. 植物ステロールエステルと冠動脈性心疾患の関係の評価

暫定最終規則 65 FR 54686 では、FDA は植物ステロールエステル又は他の植物ステロールに関するヒト臨床 10 試験を評価した（51, 52, 57, 58, 61 及び 62 （1 試験）, 63-1 及び 64-1 （1 試験）, 65, 67, 74, 75）。

これら 10 試験のうち 9 試験は先述の選定基準に適合していた（51, 57, 58, 61 及び 62（1 試験）, 63-1 及び 64-1（1 試験）, 65, 67, 74, 75）。残りの試験（52）は、被験集団（家族性高コレステロール血症小児）が米国国民全体を代表するものではないため、エビデンステーブルには反映しないこととした。これらのほかには、申請の対象とされた多数の植物ステロールエステル関連試験を統合した研究論文（100）があった。

1) 被験者が高コレステロール血症（血清コレステロール値 300 mg/dL）かつ低飽和脂肪・低コレステロール食摂取

- ① 1 試験で、総コレステロール値及び LDL-コレステロール値低減効果が示された（61、62）。
- ② 効果を示した植物ステロールの量は、1 日摂取量として、低摂取量群で 1.76 g、高摂取量群で 3.52 g であった（61、62）。
- ③ HDL-コレステロールについては変化がなかった（61、62）。

当該試験（61、62）の論文は、投稿手続中であり、抄録のみ公表されていることから FDA は完全な論文が公表されるまでの予備的な結果であるとした。

2) 被験者が高コレステロール血症（血清コレステロール値 300 mg/dL）かつ「典型的」又は「通常」食摂取

- ① 4 試験（57, 58, 67, 74）では、米国における典型的な食事を摂っている高コレステロール血症被験者において、植物ステロールの摂取と血中コレステロール値の低下との間に相関があることが示された。1 試験（63-1、64-1）からは、決定的な結論は得られなかった。
- ② 1 試験（63-1、64-1）で決定的な結論が得られなかった理由として、FDA は、これら 2 報（1 試験）からは、方法及び結果の項の記載内容に相違があることから結論的な所見は得られないとの見解を示した。
- ③ 効果を示した植物ステロールの量は、1 日摂取量として、1.33 g から 5.18 g であった（57）。
- ④ HDL-コレステロール値については変化がなかった（57, 58, 67, 74）。

3) 被験者が血中コレステロール値が正常な者かつ「典型的」又は「通常」食摂取

- ① 3 試験（51, 65, 75）では、総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の低減効果が示された。
- ② 効果を示した植物ステロールの量は、1 日摂取量として、0.74 g（65）から 8.6 g（51）であった。
- ③ HDL-コレステロール値については変化しなかった（51, 65, 75）。

4) 他の試験：統合研究（メタアナリシス）

FDA は、Law によって実施された植物ステロール及び植物スタノールの血清コレステロール値に対する作用に関する研究統合試験（100）を評価の対象としている。メタアナリシス手法を含む研究統合試験は関心が寄せられているとともに、一方で、食品成分と疾患関係解明に、こういった解析手法を用いることが適切であるかどうかはいまだ結論が出ていない。この種の解析を実施・応用する際に考慮すべき

基準や、判断に重要な要因を特定するための取組が行われており、現在は、本方法論の標準化に向けての作業が行われている段階である。したがって、植物ステロール、植物スタノールエステルと CHD との関係に関して、この研究統合試験は一連の証拠資料を裏付けるものとの位置付けで、あまり重要視されなかった。FDA は、上記 1) ～3) の結論は、本メタアナリシスによって裏付けられたものであるとの見解を示した。

5. 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患の関係の評価

暫定最終規則 65 FR 54686 では、FDA は遊離体及びエステル体を含む植物スタノールに関する 24 試験を評価した (58, 63-2 及び 64-2 (1 試験), 67, 74, 77 から 80, 81 及び 82 (1 試験), 83～97)。これら 24 試験中の 15 試験は先述の選定基準に適合していた (58, 63-2 及び 64-2 (1 試験), 67, 74, 77, 78, 80, 81 及び 82 (1 試験), 88～92, 94, 97)。残りの 9 試験 (79, 83～87, 93, 95, 96) は、試験デザインや方法を評価するに十分な情報が与えられていないこと、被験者集団が米国成人全体を代表しているとは言えないなど、選定基準を満たしていなかった。例えば、一部の試験は、タイプ II 又は家族性高コレステロール血症を有する小児を対象として行われ、また、他の試験では、平均血清総コレステロール濃度が 300 mg/dL 超である成人が対象とされ、疾患 (例えば、糖尿病) を有する被験者が対象とされていた試験もあった。これらの選定基準を満たさなかった 9 試験はエビデンステーブルに反映しないこととした。コミュニティ介入試験 (102) の結果及び申請書に添付された多くの植物スタノールエステル試験を含む統合研究 (100) の結果については、証拠資料を裏付けるものであった。

1) 被験者が高コレステロール血症 (血清コレステロール値 300 mg/dL) かつ低飽和脂肪・低コレステロール食摂取

- ① 2 試験 (77, 80) で、総コレステロール値及び LDL-コレステロール値低減効果が示された。1 試験 (97) は、1 日摂取量として、3 g をダイエタリーサプリメントとして摂取させた結果、総コレステロール及び LDL-コレステロール低減効果は認められなかった。
- ② FDA は、1 試験 (97) で効果が認められなかった理由として、この試験で被験者は、ベニバナ油 1 g を含有する各ダイエタリーサプリメントを毎食時 4 カプセルずつ服用するように指示された (被験者は計 12 カプセル (3000 mg) を 1 日 3 回食事ごとに服用) ことに由来して、余分な 12 g の脂肪を試験期間中に摂取することになってしまったためとした。また、この試験は申請書の他の試験と異なり、無作為化されておらず対照もなく二重盲検でもなかった。このため FDA は審査に当たって、本試験を重要視しなかった。
- ③ 効果を示した植物ステロールの量は、1 日摂取量で、3.4 g (80) 及び 3.9 g (97) であった。
- ④ HDL-コレステロールについては変化しなかった (77, 80, 97)。

2) 被験者が高コレステロール血症 (血清コレステロール値 300 mg/dL) かつ「典型的」又は「通常」食摂取

- ① 10 試験のうち、8 試験 (63-2 及び 64-2 (1 試験), 67, 78, 81 及び 82 (1 試験), 88 から 90, 94) では、米国における典型的な食事を摂取している高コレステロール血症被験者にお

いて、植物スタノールの摂取と血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の低下との間に関係があることが示された。これらのうち、63-2 及び 64-2（1 試験）では結論につながる所見は得られていない。また、2 試験（58, 74）では、米国における典型的な食事を摂取している、同様の属性の被験者では、植物スタノールの摂取と血中 LDL-コレステロール値の低下との間に関係があるが、血中総コレステロール値に関しては関係はないことが示された。

- ② 63-2 及び 64-2（1 試験）で結論につながる所見が得られなかった理由としては、統計的検出力が十分でなかった（例えば、両群間での差の仮説を検出するには被験者数が少なかったため）、また、植物スタノール摂取量が少なく、十分な効果の発現には到らなかったためと考えられ、方法及び結果の記載に整合性がなく、解釈が困難であったと FDA が見解を示している。
- ③ 10 試験（58, 63-2 及び 64-2（1 試験）, 67, 74, 78, 81 及び 82（1 試験）, 88 から 90, 94）で判明した植物スタノールエステルが血中の総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を低下させる有効摂取量レベルは、1 日摂取量として 1.36 g から 5.8 g の間であった。
- ④ HDL-コレステロールについては、10 試験の中で 8 試験（58, 67, 74, 78, 88 から 90, 94）で、植物スタノールエステル摂取によって HDL-コレステロール値には顕著な影響は認められないことが報告されている。

3) 被験者が血中コレステロール値が正常な者かつ「典型的」又は「通常」食摂取

- ① 2 試験（91, 92）では、米国における典型的な食事を摂取している、血中コレステロール値が正常な被験者において、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値又は非 HDL-コレステロール値が有意に低下することが報告されている。
- ② 植物スタノールエステルの有効摂取量レベルは、1 日摂取量として 6.8 g（92）、5.1 g（91）であった。
- ③ HDL-コレステロールについては、これらの 2 試験（91, 92）では、有意な影響を受けなかった。

4) 他の試験：

① 統合研究（メタアナリシス）：

FDA が評価に用いたこの統合研究（100）では、群間比較又はクロスオーバー比較法により、植物ステロール又は植物スタノール（それぞれ摂取量 20 段階）のいずれかと対照基剤との間での比較が行われた合計 14 の無作為割付試験で得られたデータが蓄積され、植物ステロール及び植物スタノール込みでの血清コレステロール値に対する作用が解析された。対象とされたデータは、植物ステロール又は植物スタノール添加又は非添加スプレッド（マヨネーズ、オリーブオイル及びバターを含む）を使用して検討された血清 LDL-コレステロール値に対する作用に関するデータである。

対照群補正後の血清 LDL-コレステロール濃度に関する解析によって、食事で摂取する量のスプレッド（マヨネーズ、オリーブオイル及びバターを含む）に添加した 2 g の植物ステロール（植物ステロールエステル 3.2 g/日相当量）又は植物スタノール（植物スタノールエステル 3.4 g/日相当量）による平均血清 LDL-コレステロール低下量は、50 代では 20.9 mg/dL ($p=0.005$)、40 代では 16.6 mg/dL (0.43 mmol/l) ($p=0.005$)、30 代では 12.8 mg/dL ($p=0.005$) であることが示された。すなわち、2 g 摂取した場合、若年層より高齢者の方が血清 LDL-コレステロール値が低下する

ことが示された。血中総コレステロール値の低下は血清 LDL-コレステロール値の低下と同程度であり、血清 HDL-コレステロールに関しては濃度の変化はほとんど認められなかった。本解析の結果では、それぞれ 1 日摂取量を植物ステロールの 2 g (植物ステロールエステル 3.2 g/日相当量) 及び植物スタノールの 2 g (植物スタノールエステル 3.4 g/日相当量) 以上に増量しても、LDL-コレステロール値の低下の程度が更に大きくなることは示されなかった。

② 血清コレステロール値と心疾患リスクとの関係：

血清コレステロール値と心疾患リスクとの関係に関する観察試験及び無作為割付試験 (101) では、50 歳から 59 歳の被験者で約 19.4 mg/dL (0.5 mmol/L) の LDL-コレステロール値の低下が見られ、これは約 2 年後の心疾患リスクの 25% の低減に対応することが示された。

③ コミュニティ介入試験：

Puska ら (102) によるコミュニティ介入試験では、フィンランド北カレリア地方での、植物スタノールエステル含有マーガリン摂取と血清総コレステロール値との関係が検討された。FDA は、この試験を、植物スタノールエステルと CHD との関係についての補助的証拠資料とみなした。被験者の血清総コレステロール値は平均で 9% 程度低下した ($p < 0.001$)。Puska らの報告によると、自己申告ではあるが、植物スタノールエステル含有スプレッドを食事に使用している量が多くなるほど、血清コレステロール低下の程度が大きくなるとのことであった。さらに、植物スタノールエステル含有スプレッドを 1 日当たりスプーン 5 杯分以上使用していると報告した被験者では、平均して 21.3% の血清総コレステロール値の低下が得られたとされている。

④ FDA は、上記 1) ～3) の結論は、統合研究 (100) 及びコミュニティ介入試験 (102) によって裏付けられたものであるとの見解を示した。

6. 植物ステロールエステルと冠状動脈性心疾患リスク低減を関係付けるヘルスクレーム認可までに行われた判断

申請時に示された情報は、血清コレステロール値が正常ないし軽度から中等度に上昇している被験者を対象とし、植物ステロール又は植物ステロールエステルによる食事性介入によって血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が受ける影響を評価したヒト試験に関するものであった。FDA は、申請書に示された情報や、FDA が実施した文献調査情報を基に評価を行った。

FDA は、これらの科学的に示された根拠資料は、内容に不完全な点がなく、植物ステロールエステル摂取と CHD リスクとの間に関連があることを裏付ける有意な科学的合意が成立していると結論付けた。このことは、植物ステロールエステル摂取が、CHD の主要危険因子である血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値に及ぼす影響について検討した試験結果を根拠資料としている。軽度ないし中等度にコレステロール値が上昇 (総コレステロール値 300 mg/dL) している被験者を対象としたほとんどの介入試験で、植物ステロールエステルは、血中総コレステロール値、血中 LDL-コレステロール値のいずれかを有意に低下させるということが判明した (57, 58, 61 及び 62 (1 試験), 67, 74)。また、HDL-コレステロール値には変化がないということも判明した (57, 58, 61 及び 62 (1 試験), 67,

74)。コレステロール値が正常の被験者で得られた結果（51, 65, 75）は、軽度又は中等度の高コレステロール血症被験者で得られた結果と同様であった。軽度又は中等度にコレステロール値が上昇している被験者を対象とした試験のほとんどは、管理栄養食（58, 74）又は通常の生活における食事（57, 63-2 及び 64-2（1 試験）, 67）のいずれかを摂取していたが、1 試験（61 及び 62（1 試験））では低飽和脂肪・低コレステロール食を摂取していた。また、血中コレステロール値が正常の被験者を対象に行われた 3 試験全てで、管理栄養食（51, 65）又は通常の生活における食事（75）のいずれかが摂取されていた。植物ステロールエステルは、「通常」食又は低飽和脂肪・低コレステロール食のいずれかを摂取した、軽度又は中等度の高コレステロール値の被験者で、血中コレステロール値を低下させることが報告されている。また、「通常」食を摂取した血中コレステロール値が正常の被験者でも、植物ステロールエステルによる血中コレステロール値の低下が報告されている。

上記のように、被験者が摂取した食事の種類とは無関係に、血中コレステロール値低下作用が発現するということが示唆された。植物ステロール（エステル体又は遊離体）はスプレッド（マーガリン、バター）等の食品に混合されて試験に供されたが、食品の種類や調製法が異なっているにもかかわらず、一貫した結果が得られている。

植物ステロール及び植物ステロールエステルが試験食として供される際の食品の量に大きな差があった場合でも、シアバター及び米油由来の植物ステロール（67, 75）を除き、植物ステロールに対する血中コレステロール値への反応は再現性があり、かつ本質的なものと思われた。

公表された科学的根拠資料は、内容に不完全な点がなかったことから、FDA は、ある種の植物ステロールエステルは血清コレステロール濃度を低下し、その結果として CHD 発症のリスクを低減するのに有用であるということに関して有意な科学的合意が成立していると結論付けた。植物ステロール又は植物ステロールエステルを評価したヒト臨床試験の結果では、植物ステロール介入によって最も影響を受ける脂質分画は血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値であった。

政府機関による評価及び権威ある学術団体による科学的評価を通じて得られた結論は、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が高くなることが、CHD 発症の主要な因子であり、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を低下させる食事性因子は CHD 発症リスクを低下させると考えられる十分な疫学的及び臨床的証拠が得られているというものであった（規則制定案 56 FR 60727、同 56 FR 60728 及び 18, 19, 20, 21）。

これらの根拠資料に鑑み、FDA は、植物ステロールエステルと CHD リスク低減との関係に関するヘルスクレームを認可した。

7. 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患リスク低減を関係付けるヘルスクレーム認可までに行われた判断

申請時に示された情報は、血清コレステロールが正常又は軽度から中程度に上昇している者を被験者とし、植物スタノール又は植物スタノールエステルによる食事性介入によって血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が受ける影響を評価した適切なヒト試験に関わるものである。FDA は、申請書で示された情報や、FDA が実施した文献調査による情報を基に評価を行った。

FDA が得た結論は、これらの科学的根拠資料は内容に不完全な点がなく、植物スタノールエステル摂取と CHD 発症リスクとの間には関連があることを裏付ける有意な科学的合意が成立しているというこ

とであった。これは、CHD の主要危険因子である血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値に植物スタノールエステル摂取が及ぼす影響について検討した試験成績を根拠としている。

軽度又は中等度にコレステロール値が上昇（総コレステロール値 300 mg/dL）している被験者を対象とした介入試験のほとんどで、植物スタノールエステルは血中総コレステロール値、血中 LDL-コレステロール値のいずれかを有意差に低下させるということが判明した（58, 63-2 及び 64-2（1 試験）, 67, 74, 77, 78, 80, 81 及び 82（1 試験）, 88 から 90, 94）。ほとんどの介入試験では、HDL-コレステロール値には変化がないということも判明した（58, 67, 74, 77, 80, 88～90, 94）。コレステロール値が正常な被験者を対象とした試験で得られた結果（91, 92）は軽度又は中等度の高コレステロール血症被験者で得られた結果と同様であった。軽度又は中等度にコレステロール値が上昇している被験者を対象とした試験のほとんどは、管理栄養食（58, 74）又は通常の生活における食事（63-2 及び 64-2（1 試験）, 67, 78, 81 及び 82（1 試験）, 88～90, 94）のいずれかの「通常」食が摂られていたが、3 試験（77, 80, 97）では試験期間中に低飽和脂肪・低コレステロール食が摂られていた。血中コレステロール値が正常である被験者を対象として行われた 2 試験（91, 92）では、通常の食事が摂られていた。植物スタノールエステルは、「通常」食又は低飽和脂肪・低コレステロール食のいずれかを摂取した軽度又は中等度のコレステロール値上昇被験者及び「通常」食を摂っている血中コレステロール値が正常な被験者では、血中コレステロール値を低下させることが報告されてきた。以上のように、血中コレステロール低下作用は、被験者が摂取した食事の種類とは無関係に発現することが示唆された。

植物スタノールエステルはスプレッド（マーガリン、バター、マヨネーズ、ショートニング）等の食品に混合されて試験に供されたが、食品の種類や調製法が異なっているにもかかわらず、一貫した結果が得られている。植物スタノールや、植物スタノールエステルが被験食として供される際の食品の量に大きな差があったにしても、血中コレステロール値への作用は再現性があり、本質的なものと思われる。

評価に用いた科学的根拠資料は無いように不完全な点がなかったことから、FDA は、植物スタノールエステルは血清コレステロール値を低下させ、その結果 CHD 発症リスクを低減するのに有用であることに関しての有意な科学的合意が成立していると結論付けた。CHD 発症リスクと関連性があることが検証されている植物スタノールエステルは、101.83 (c) (2) (ii) (B) (1) 節に規定されている。植物スタノールエステルを評価した臨床試験の大部分の結果では、植物スタノール介入によって最も影響を受ける脂質分画は血中総コレステロール及び LDL-コレステロールであった。連邦政府機関及び学術団体による評価を通じて、FDA は、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が高くなることが CHD 発症の主要な寄与因子であり、血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を低下させる食事性因子は CHD 発症リスクに影響すると考えられる十分な疫学及び臨床的証拠が得られていると結論付けた（規則制定案 56 FR 60727、同 56 FR 60728 及び 18, 19, 20, 21）。

根拠資料に鑑み、FDA は、植物スタノールエステル及び CHD 発症リスク低減との関係に関するヘルスクレームを認可した。

ヘルスクレームの表示内容及び条件（21 CFR 101.83）

1. 連邦規則集 21 巻第 101 条 14 項（21 CFR 101.14） - ヘルスクレーム：一般要求事項（§101.14 - Health claims: general requirements.）に記載されている全ての要件が満

たされていること。ただし、サラダ用ドレッシング及びスプレッドについては、50g 当たりの総脂肪の不
適格レベルに関する§101.14(a)(4)の規定、サラダ用ドレッシングについては、§101.14(e)
(6)の規定は適用されない。

2. 表示対象食品は、「21 CFR 101.62 -脂質・脂肪酸・コレステロールに関する栄養素含有強調表示 (Nutrient content claims for fat, fatty acid, and cholesterol content of foods.)」 (§101.62) の「低飽和脂肪」、「低コレステロール」に適合していること。
3. 飽和脂肪とコレステロールが低く、植物ステロール／スタノールエステルを含む食事は、心疾患のリスクを減らす可能性がある旨の表示とする。
4. 疾患を特定する場合の用語として、「心疾患」又は「冠動脈性心疾患」を使用すること。
5. 冠動脈性心疾患のリスク低下の程度を、飽和脂肪及びコレステロールが低く植物ステロール／スタノールエステルを含む食事と結び付けないこと。
6. 植物ステロールエステルは、食用脂肪酸と食用油由来の植物ステロールとの混合物をエステル化することにより調製される。植物スタノールエステルは、食用脂肪酸と食用油又はクラフト紙用パルプの製造過程の副産物との混合物をエステル化することにより調製される。植物ステロールの混合物は少なくとも 80%のβ-シトステロール、カンペステロール、スチグマステロールを含み（混合重量として）、植物スタノールの混合物は少なくとも 80%のシトスタノール、カンペスタノールを含む（混合重量として）こととする。
7. 植物ステロールを 1 日合計 0.8 g 以上、植物ステロールエステルを 1 日合計 1.3 g 以上摂取すると血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が低下し、心疾患のリスクを低減すると結論付けた。植物スタノールについては、1 日合計 0.8 g から 4 g（1.36 g から 6.8 g の植物スタノールエステルに相当）の摂取で血中総コレステロール値及び LDL-コレステロール値が低下することが報告されているが、申請者は 1 日合計 3.4 g の植物スタノールエステルの摂取で心疾患のリスク低減に有効と主張した。これを否定する論文もあるものの、FDA は 4 報の強固な根拠（strong evidence）が上記の主張を支持すると結論付けた。

通常消費基準量（RACC）当たりの量について、FDA は 1 日 2 回に分けて摂取することを想定して、植物ステロールエステルは少なくとも 0.65 g、植物スタノールエステルは少なくとも 3.4 g に設定した。FDA はこれまで許可したヘルスクレーム（21 CFR 101.81「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠動脈性心疾患のリスク」、21 CFR 101.82「大豆タンパク質と冠動脈性心疾患（CHD）のリスク」）では、1 日の摂取機会を 4 回（食事 3 回＋間食 1 回）と設定した。この場合、通常の食事でも容易に摂取できる食品であるが、植物ステロールエステルや植物スタノールエステルは、様々な食品から容易に十分量を摂取できるものではないこと、植物ステロールエステルや植物スタノールエステル含有食品は脂質ベースであることを考慮して、1 日の摂取機会を 2 回と限定することとした。

表示には、運動や健康指導、体重管理も心疾患のリスクを減らすことを明記した上で、例えば、「1 食当たり植物ステロールエステルを最低 0.65 g 含み、1 日 2 回、1 日合計 1.3 g 以上を食事と共に摂取すれば、食物中の飽和脂肪酸やコレステロールを減らし、心疾患のリスクを低減します。（食品名） 1 食当たり：〇〇 g の植物ステロールエステル。」と表示できる。

表示の条件として、1 日当たりの規定量は、植物ステロールエステルとして 1 日摂取量 1.3 g 以上、植物スタノールエステルとして 1 日摂取量 3.4 g 以上を、1 日 2 回に分けて他の食品と共に摂取することとした。

1.2 FDAMA ヘルスクレーム

FDA のウェブサイト¹⁾ 上の記載順に従って、5 項目の評価の内容を整理した。

1.2.1 フッ化物とう歯

フッ化物添加水のヘルスクレームの届出（2006 年 10 月 14 日）

Fluoride and the Risk of Dental Caries: Health Claim Notification for Fluoridated Water
October 14, 2006²⁾

2006 年 6 月 16 日、FDA はフッ化物添加水とう歯のリスク低減に関するヘルスクレームに関する届出を受理した。届出の提出から 120 日後の 2006 年 10 月 14 日以降、製造業者は、届出されたヘルスクレームを 10 月 13 日付けの FDA への書簡において届出者が修正した内容で、かつ、FDA 又は裁判所が当該ヘルスクレームを禁止しない限り、以下に記載の規格基準を満たす食品の表示に使用することができる。

FDA は、届出の評価に当たって、申請書で引用されている声明について検討した結果、次の 3 つの声明は、この届出の目的に沿ったものとみなすこととした。

フッ化物を使用して米国におけるう歯の予防と管理を行うための勧告（2001 年）

米国におけるう歯の予防とコントロールにフッ化物を用いることの勧告（Recommendation for Using Fluoride to Prevent and Control Dental Caries in the U.S. (Centers for Disease Control, 2001)）：「フッ化物の広範な使用は、米国や他の経済的先進国におけるう歯の罹患率と重症度の低減の主因である。適切な使用により、フッ化物は、う歯の予防と制御に安全かつ効果的な働きを示す。米国居住者は、複数の供給源から得られるフッ化物にある程度暴露されている可能性が高い」（概要セクション、1 頁）

「地域の飲料水へのフッ化物添加を継続し、拡大する：地域の飲料水のフッ化物添加は、う歯を防ぐための安全で効果的で安価な方法である。この方法は、全ての年齢層と経済的地位の人々に利益をもたらす...」（推奨セクション、24 頁）

米国における口腔保健：米国公衆衛生総監報告（2000 年）

米国における口腔の健康：公衆衛生総監報告 2000（Oral Health in America: A Report of the Surgeon General (2000)）

「地域の飲料水へのフッ化物添加は、子供と大人の両者にとってう歯を予防する上で安全かつ効果的な働きを示す。フッ化物添加水は、社会的・経済的地位に関係なく、地域の全ての住民に利益をもたらす。フッ素を用いた口の洗浄やゲル、歯磨き、栄養補助食品の使用、歯科シーラントの適用など、専門的かつ個々の対策は、う歯を予防する追加的手段である。」（エグゼクティブサマリー）

フッ化物のレビュー：利点とリスク（公衆衛生サービス、1991 年）

フッ化物の総説：利点とリスク（Review of Fluoride: Benefits and Risks (Public Health Service, 1991)）

「過去 50 年間にわたる研究により、フッ化物添加飲料水を利用している人は、う蝕が減少することが確立されている。飲料水以外のフッ素源が利用可能になったため、飲料水の効果は最近減少しているが、フッ化物添加水の利点は依然として明らかである。」（結論セクション、87 頁）

6 月 16 日の届出と 10 月 13 日の FDA への書簡によると、ヘルスクレームを表示することができる食品は、21 CFR 165.110 に定められた基準を満たすボトル入り飲料水で、総フッ化物を 0.6-1.0 mg/L 含み、最低限の栄養素以外のヘルスクレームのための一般的な要件（21 CFR 101.14）を全て満たさなければならない（21 CFR 101.14(e)(6)）。ヘルスクレームの文章は、「フッ化物添加水を飲むと「う蝕」のリスクを減らすことができる。」である。なお、ヘルスクレームは、幼児用のボトル入り飲料水製品での使用は想定していない。

〔参考文献・ウェブサイト〕

- 62) <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/fda-modernization-act-fdama-claims>
- 63) <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/health-claim-notification-fluoridated-water-and-reduced-risk-dental-caries>

1.2.2 カリウムと高血圧症及び脳卒中

カリウムを含む食品のヘルスクレームの届出（2000 年 10 月 31 日）

Potassium and the Risk of High Blood Pressure and Stroke: Health Claim Notification for Potassium Containing Foods October 31, 2000¹⁾

2000 年 7 月 3 日、FDA は、カリウム含有食品と血圧及び脳卒中の関係に関するヘルスクレームを含む届出を受理した。その後、FDA は、ヘルスクレームの修正や、ヘルスクレームを表示できる食品の性質を明確化した申請者からの修正を受理した。この届出では、米国科学アカデミー（National Academy of Sciences:NAS）報告書「食事と健康：慢性疾患リスク低減のために」（Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.）にある 2 つの声明（11 頁及び 15 頁）がヘルスクレームのよりどころとなる権威ある声明として挙げられている。最初の声明は次のとおりである：「疫学的及び動物における研究は、脳卒中関連死のリスクが血圧にかかわらずカリウムの摂取量に逆相関していることを示し、その関係は用量依存的である。低ナトリウムと高カリウム摂取の組合せは、最低血圧及び脳卒中の罹患率の低さに関連している。ナトリウム摂取量の低減とカリウム摂取量の増加の影響は様々であり、個人では小さい場合もあるが、集団に対する脳卒中関連死亡率の推定減少率は大きい。」

第 2 の声明は、「野菜や果物はカリウムの良い供給源である。毎日約 75 mEq（カリウムとして約 3.5 g）を含む食事は、脳卒中のリスク低減に寄与する可能性があり、これは全ての人種の高齢者と全世代の黒人に認められる。カリウムのサプリメントは、一般集団の場合は必要でなく推奨もされない。」

届出内容は修正され、ヘルスクレームの対象食品は「カリウムの良好な供給源」（カリウムの 1 日摂取基準の 10%以上を含む）であり、「ナトリウムが少ないこと」でなければならないとされ、具体的には、通常消費基準量（reference amount customarily consumed : RACC）当たりカリウム 350 mg 以上及び RACC 当たりナトリウム 140 mg 以下の食品である必要がある。さらに、対象食品は、表示上の「脂肪が少ない」、「飽和脂肪が少ない」、「コレステロールが低い」といった条件を満たさなければならないとされ、具体的には、RACC 当たり総脂肪 3 g 以下、RACC 当たり飽和脂肪酸 1 g 以下かつ飽和脂肪酸由来の熱量が 15%以下及び RACC 当たりコレステロール 20 mg 以下の食品である必要がある。

1997 年 5 月、NAS の下部機関である米国研究評議会（National Research Council : NRC）理事会は、NAS、NRC 及び米国医学研究所（the Institute of Medicine: IOM）による権威ある声明に関する政策声明を承認した。政策声明によれば、権威ある声明は「正式に任命された委員会のコンセンサス又は正式に任命された主任研究者の見解を表すもので、NAS のレポートレビュープロセスを完了したレポート中の明確な調査結果・結論・勧告」に限定される。政策声明に明示されているように、「食事と健康」（総報告書でレビューされた全ての証拠を統合したもの）のエグゼクティブサマリーは、「食事と健康委員会」のコンセンサスに基づく報告の結果、一般的な結論及び勧告を提供するものである。FDA の手続に従って、2000 年 8 月 21 日、FDA は届出で引用された「食事と健康」からの声明についてコメントする機会を NAS に与えたが、NAS からのコメントはなかった。

高血圧と心血管疾患に関する既存の承認されたヘルスクレームに照らして、FDA は、「食事と健康」からの権威ある声明を見直した。FDA は、修正されたヘルスクレームを禁止又は変更する対応をしていな

い。したがって、2000 年 10 月 31 日以降、製造業者は、届出に記載された規格基準を満たすヘルスクレームを使用することができる。ヘルスクレームは「カリウムの良い供給源であり、ナトリウムが少ない食品を含む食事は、高血圧と脳卒中のリスクを減らすかもしれない」("Diets containing foods that are good sources of potassium and low in sodium may reduce the risk of high blood pressure and stroke.") である。

〔参考文献・ウェブサイト〕

- 64) <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/health-claim-notification-potassium-containing-foods>

1.2.3 飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪と心疾患

飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪と心疾患のリスク低減に関するヘルスクレームの届出（2006 年 11 月 15 日）

Saturated Fat, Cholesterol, and Trans Fat, and the Risk of Heart Disease: Health Claim Notification for Saturated Fat, Cholesterol, and Trans Fat and Reduced Risk of Heart Disease November 15, 2006¹⁾

2006 年 7 月 18 日、FDA は、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪の食事による摂取と心疾患の関係に関するヘルスクレームについて、届出を受理した。届出の提出日から 120 日後の 2006 年 11 月 15 日以降、製造業者は 11 月 10 日付けの FDA への書簡において届出者が修正したヘルスクレームを、FDA 又は裁判所がヘルスクレームを禁止しない限り、以下に記載の規格基準を満たす食品の表示に使用することができる。

11 月 10 日付けの書簡は、このヘルスクレームのよりどころとなる権威ある声明として、「2005 年の米国人のための食事ガイドライン」（2005 Dietary Guidelines for Americans）からの声明を引用している。FDA は、次の声明をこの届出の目的に沿った権威あるものとみなすこととした。

エグゼクティブサマリー（8 頁）又は主要な推奨事項（30 頁）：

「飽和脂肪酸からの熱量は 10%未満、300 mg/日未満のコレステロール摂取、可能な限りトランス脂肪酸の消費量を少なくすること」

脂肪に関する章の概要（29 頁）：

「飽和脂肪、トランス脂肪、コレステロールの摂取量が多いと、血中の脂質異常のリスクを高め、冠状動脈性心疾患のリスクを高める可能性がある。」

7 月 18 日の申請者からの届出及び 11 月 10 日付けの FDA への書簡によると、ヘルスクレームの対象食品は、①21 CFR 101.62(c)(2)及び(3)並びに 21 CFR 101.62(d)(2) 及び(3)で定義されている「低飽和脂肪」及び「低コレステロール」をそれぞれ満たすこと（RACC 当たり飽和脂肪 1 g 以下、コレステロール 20 mg 以下であること）、②通常消費基準量（reference amount customarily consumed: RACC）当たりトランス脂肪 0.5 g 未満か、定義が確立されている場合は「低」トランス脂肪の定義を満たす必要があること、③RACC 当たり総脂肪は 6.5 g 未満であること、④ヘルスクレームが 21 CFR 101 のサブパート E に特に提供されるという要件を除き、ヘルスクレームは 21 CFR 101.14 にある全ての一般的なヘルスクレームの要件に従うこと。ヘルスクレームの一般要件には、食品が RACC 当たり 480 mg 以下のナトリウムを含むという要件が部分的に含まれる。食品はヘルスクレームのための最低限の栄養要件も満たす必要がある（21 CFR § 101.14 (e)(6)）。ヘルスクレームの正確な文言は「飽和脂肪とコレステロールが低く、トランス脂肪ができるだけ低い食事は、心疾患のリスクを減らすかもしれない」（Diets low in saturated fat and cholesterol, and as low as possible in trans fat, may reduce the risk of heart disease.）である。

[参考文献・ウェブサイト]

- 65) <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/health-claim-notification-saturated-fat-cholesterol-and-trans-fat-and-reduced-risk-heart-disease>

1.2.4 食事における飽和脂肪の不飽和脂肪による置換と心疾患

食事における飽和脂肪の不飽和脂肪への置換による心疾患のリスク低減に関するヘルスクレーム届出（2007年5月25日）

Substitution of Saturated Fat with Unsaturated Fatty Acids and Risk of Heart Disease: Health Claim Notification for the Substitution of Saturated Fat in the Diet with Unsaturated Fatty Acids and Reduced Risk of Heart Disease May 25, 2007¹⁾

2007年1月24日、FDAは、FD&C法第403条(r)(3)(C)に基づき提出された届出、すなわち食事における飽和脂肪を不飽和脂肪で代替することと心疾患のリスク低減の関連性に関する届出を受理した。届出の120日後の2007年5月24日以降、製造業者は、5月11日付けのFDAへの書簡において届出者が修正した内容で、FDA又は裁判所がそのヘルスクレームを禁止しない限り、そのヘルスクレームを以下に記載の規格基準を満たす食品の表示に使用することができる。

1月24日の届出に記載されている1989年のNAS報告書「食事と健康：慢性疾患リスク低減のために（Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.）」の以下の記述は、権威ある声明とみなされる。

「臨床研究及び動物研究は、飽和脂肪酸を置換したオメガ-6 多価不飽和脂肪酸が血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値を低下させ、通常HDL-コレステロール値も幾分低下させることを示している。」

「臨床研究は、飽和脂肪酸を一価不飽和脂肪酸で置換すると、HDL-コレステロールの減少無しに血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値を減少させることを示している。」

申請者が提案したヘルスクレームの文章は、5月11日の書簡において次のように変更された。

「飽和脂肪を等量の不飽和脂肪に置換すると、心疾患のリスクを減らすことができる。この効果を達成するためには、毎日の総摂取カロリーを増加すべきではない。」

1月24日の届出によると、申請者は総脂肪の80%以上の総不飽和脂肪含有量を有する植物油及びスプレッドにこのヘルスクレームを適用するとしている。さらに、クラッカー、サラダドレッシング、サラダ、ソースとディップ、穀物、野菜、果物ベースの snacks のカテゴリーにある油脂含有食品にこのヘルスクレームを適用するとしている。ただし、FD&C法第403条(r)(3)(C)に基づくヘルスクレームの要件を満たす食品（21 U.S.C. § 343(r)(3)(C)）に対して、このヘルスクレームは利用可能であり、届出に記載されているものに限定されるものではないとしている。

FDAMAの下では、そのヘルスクレーム及びヘルスクレームが表示される食品がFD&C法第403条(r)(3)(A)(ii)に準拠しており、それ以外の場合はFD&C法第403条(a)及び第201条(n)に準拠している場合、他の承認済みのヘルスクレームを使用することが可能である（21 U.S.C.(r)(3)(C)(iii)は、それぞれ21 U.S.C. § 343(r)(3)(A)(ii)、343(a)及び321(n)を参照）。FDAがヘルスクレームに関してFD&C法第403条(a)及び第201条(n)に基づき実行する規制は、21 CFR 101.14（ヘルスクレームの一般的な要件）及びサブパートE（21CFR 101.70 ~ 101.83）の特定のヘルスクレームの要件に含まれている。これらの規制は、ヘルスクレームが虚偽又は誤解を招くものではないことを保証する。特に虚偽又は誤解を招く食品表示は、FD&C法第403条(a)に基づき不当表示とみな

される。

21 CFR 101.14 にある一般的なヘルスクレームの要件と、冠動脈性心疾患（CHD）に関する特定のヘルスクレームに関する要件には、多くの栄養素の要件が含まれる。例えば、一般的なヘルスクレーム要件においては、通常の食品は、何らかの栄養素を添加していない段階で、1日当たりのビタミンA、ビタミンC、鉄、カルシウム、タンパク質、食物繊維を通常消費基準量（reference amount customarily consumed: RACC）当たり少なくとも10%含まない限り、ヘルスクレームを表示できない（21 CFR 101.14(e)(6)）。また、21 CFR 101.14(e)(3) では、食品が 21 CFR 101.14(a)(4)に記載された総脂肪、飽和脂肪、コレステロール又はナトリウムの量を超えた場合、ヘルスクレームの表示ができないこととされている。CHD 関連のヘルスクレームを承認する規制では、FDA はヘルスクレームが表示された食品が、一部の例外を除き 21 CFR 101.62(b)(2)に記載された「低脂肪」、CFR 101.62(c)(2)に記載された「低飽和脂肪」及び 21 CFR 101.62(d)(2)にある「低コレステロール」である必要がある（21 CFR §§ 101.75、101.77、101.81、101.82、及び 101.83 の認可ヘルスクレームを参照）。ヘルスクレームの使用を希望する流通業者及び製造業者は、自社製品が、法令に準拠していることを確認する責任がある。FD&C 法及びその実施規則並びにヘルスクレームに関する FDA ガイドンスは、www.fda.gov から入手可能である。

〔参考文献・ウェブサイト〕

- 66) <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/health-claim-notification-substitution-saturated-fat-diet-unsaturated-fatty-acids-and-reduced-risk>

1.2.5 全粒穀物食品と心疾患及びある種のがん

Whole Grain Foods and the Risk of Heart Disease and Certain Cancers

1.2.5-1 適度な脂肪含有量の全粒穀物食品のヘルスクレームの届出（2003年12月9日）

Health Claim Notification for Whole Grain Foods with Moderate Fat Content December 9, 2003¹⁾

2003年8月8日、「全粒穀物食品やその他の植物性食品が豊富で、飽和脂肪やコレステロールが少ない食事は、心疾患のリスクを減らすのに役立つ可能性がある」というヘルスクレームを含む届出（全粒穀物届出）がFDAに提出された。提出から120日後である2003年12月9日以降、製造業者は、FDA又は裁判所がそのヘルスクレームを禁止しない限り、以下に記載された規格基準を満たす食品に「全粒穀物届出」で指定されたヘルスクレームを使用することができる。

「全粒穀物届出」は、ヘルスクレームのよりどころとなる権威ある声明として、NAS 報告書「食事と健康：慢性疾患リスク低減のために（Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.）」（7、8、13頁）の声明を挙げている。

「植物性食品の多い食事、すなわち、果物、野菜、豆類及び全粒穀物は、冠状動脈性心疾患、肺、結腸、食道及び胃のがんの発症の減少に関連している」。（8頁）

「これらの効果の根底にあるメカニズムは完全には理解されていないが、冠状動脈性心疾患との逆相関は、通常、このような食事は低飽和脂肪酸及びコレステロールの含有量が低いことによって説明することができる。このような食事はまた、特定のがんのリスクに直接関連する総脂肪も低いが、糖質（でんぷん及び食物繊維）と特定のビタミン、ミネラル、微量元素及び非栄養成分が豊富であり、これらの因子もおそらく特定のがんや冠状動脈性心疾患に対する保護作用を呈する。」（8頁）

「総脂肪の摂取量自体は、高血中コレステロール値及び冠状動脈性心疾患と関連していない。しかし、総脂肪摂取量の低減は、飽和脂肪酸摂取量の減少につながる。したがって、総脂肪摂取量の低減により、特定のがん、そしておそらく肥満のリスクが減るだけでなく、冠状動脈性心疾患のリスクを減らすことにつながると考えられる。」（7頁）

「ヒト及び動物を用いた大規模で説得力のある試験は、飽和脂肪酸とコレステロールの少ない食事がアテローム硬化性心血管疾患リスクの低さに関係していることを示している。高脂肪食はまた、いくつかのタイプのがんや、肥満の発生につながる。したがって、総脂肪及び飽和脂肪酸摂取量を減少させることは、これらの慢性疾患の発症を抑制させる可能性がある。脂肪の摂取量は、食事における脂肪の主要な供給源の摂取を控えることによって低減する必要がある。例えば、高脂肪食品を魚、皮のない家禽肉、赤身の肉、低脂肪又は無脂肪乳製品に置換することで、女性にとって重要な栄養素である鉄分とカルシウムの十分な摂取量を確保しながら、総脂肪と飽和脂肪酸の摂取量を減らすことができる。脂肪は、揚げ物の摂取量を制限したり、脂肪を多く含む焼き菓子、脂肪や油分を含むスプレッドやドレッシングを制限したりすることでも減らすことができる。」（13頁）

1997年5月、NASの下部機関の米国研究評議会（the National Research Council: NRC）

理事会は、NAS、NRC 及び米国医学研究所（Institute of Medicine: IOM）による権威ある声明に関する政策声明を承認した。政策声明によれば、権威ある声明は「正式に任命された委員会のコンセンサス又は正式に任命された主任研究者の見解を表すもので、NAS のレポートレビュープロセスを完了したレポート中の明確な調査結果・結論・勧告」に限定される。また、「食事と健康」（総報告書で評価された全ての根拠を統合したもの）のエグゼクティブサマリーは、「食事と健康委員会」のコンセンサスに基づく報告書の結果、一般的な結論及び勧告を提供するものである。

FDA は、冠状動脈性心疾患のための既存のヘルスクレームと現在の科学的知見に照らして、「食事と健康」に示された声明を見直した。既定の FDA の手続に沿って、2003 年 9 月 9 日、FDA は届出で引用された「食事と健康」での声明についてコメントする機会を NAS に与えた（「業界向けガイダンス：科学的機関の権威ある声明に基づくヘルスクレーム又は栄養素含有強調表示の届出（1998 年 6 月 11 日）（Guidance for Industry: Notification of a Health Claim or Nutrient Content Claim Based on an Authoritative Statement of a Scientific Body）」を参照）が、NAS からのコメントはなかった。

「全粒穀物届出」は、1999 年の届出で指定した「全粒穀物食品」を、「通常消費基準量（RACC）当たりの重量で 51%以上の全粒穀物成分を含む食品」として定義した。FDA は、米国における主要穀物である、全粒小麦の食物繊維含量を参照することにより、定義を評価した。全粒小麦は 100 g 当たり 11 g の食物繊維を含む。したがって、ヘルスクレームを表示する食品に必要な食物繊維の量は、次の式によって決定される： $11\text{ g} \times 51\% \times \text{RACC}/100$ 。

「全粒穀物届出」は、ヘルスクレームのための適格要件として以下を定義している：①最低 51%の全粒穀物を含むこと（食物繊維を指標として使用すること）、②「低飽和脂肪」と「低コレステロール」の条件を満たすこと（RACC 当たり飽和脂肪 1 g 以下とコレステロール 20 mg 以下であること）、③トランス脂肪量を表示すること、④RACC 当たり総脂肪 6.5 g 未満、トランス脂肪 0.5 g 以下であること。

1.2.5-2 全粒穀物食品のヘルスクレームの届出（1999 年 7 月 8 日）

Health Claim Notification for Whole Grain Foods July 8, 1999²⁾

1999 年 3 月 10 日、全粒穀物食品と心疾患及び特定のがんの関係に関するヘルスクレームが FDA に提出された。この届出は、NAS 報告書「食事と健康：慢性疾患リスク低減のために」（Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.）のエグゼクティブサマリー（8 頁）の次の記述を権威ある声明として引用した：「植物性食品の多い食事、すなわち果物、野菜、豆類、全粒穀物は、冠状動脈性心疾患の発症、及び肺、結腸、食道、胃のがん発症が少ないことに関係している。」

このヘルスクレームを表示する目的で、届出は「全粒穀物食品」を、通常消費基準量（RACC）当たり重量で 51%以上の全粒穀物成分を含む食品として定義した。この定義に適合しているかどうかは、主要穀物である全粒小麦の食物繊維含有量を参照することにより評価できると提案した。全粒小麦には 100 g 当たり 11 g の食物繊維が含まれている。したがって、ヘルスクレームを表示するために必要な食物繊維の適格量は、次の式によって決定することができる： $11\text{ g} \times 51\% \times \text{RACC}/100$ 。

1999 年 3 月 12 日、FDA は、届出で引用された声明が FDAMA のセクション 303 の要件を満た

しているかどうかに関するコメントを NAS に求めた。1999 年 4 月 30 日の書簡によると、食品栄養委員会（Food and Nutrition Board: FNB）の委員長は、1997 年 5 月に、NAS の米国研究評議会（National Research Council: NRC）運営理事会が、その下部機関である NRC 及び医学研究所（the Institute of Medicine: IOM）が公表した声明に関し、これらの声明は「正式に任命された委員会のコンセンサスを表すもの、又は正式に任命された研究者の見解を表すものに限定され、又は機関報告書の査読プロセスを終了した報告書に示された所見、結論、推奨事項である」という政策声明を承認したことを指摘した。

FNB 委員長はまた、FDAMA の下で、FNB と NRC は、その声明がどの程度権威あるものかを、届出ごとに評価する立場にないことも指摘した。しかし、前に示したように、総報告書でレビューされた全ての根拠を統合した「食事と健康」のエグゼクティブサマリーは、「食事と健康に関する委員会」のコンセンサスに基づく報告書の知見、一般的な結論及び提言を提示している。

FDA は NAS の情報を考慮し、既存のヘルスクレームと比較して、NAS による声明の追加レビューを行った。FDA がヘルスクレームを禁止又は変更しないという 1999 年 7 月 8 日の決定は、製造業者が届出に記載された規格基準を満たす製品の包装及び表示に以下のヘルスクレームを使用することができることを意味する:「全粒穀物食品と他の植物性食品が豊富な、そして総脂肪、飽和脂肪、コレステロールが低い食事は、心疾患や特定のがんのリスクを減らすのに役立つ可能性がある（Diets rich in whole grain foods and other plant foods and low in total fat, saturated fat, and cholesterol, may help reduce the risk of heart disease and certain cancers.）」。

[参考文献・ウェブサイト]

- 67) <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/health-claim-notification-whole-grain-foods-moderate-fat-content>
- 68) <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/health-claim-notification-whole-grain-foods>

2 カナダ

カナダ保健省のウェブサイトには、食品又は食品成分と疾病リスク低減に関する以下の6項目について、健康強調表示に関する科学的評価の概要を説明した文書が掲載されている。

①ナトリウムと高血圧症、②カルシウムと骨粗鬆症、③食事性脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸と冠動脈性心疾患、④果物、野菜とがん、⑤野菜、果物と心疾患、⑥無糖チューインガムとう歯

⑤及び⑥では、文書の最後に引用文献の記載があるが、①～④は科学的評価の概要説明のみで具体的な文献情報の記載がない。したがって、エビデンステーブルには⑤及び⑥に記載の文献情報を反映する。

2.1 ナトリウムと高血圧症

ナトリウムと高血圧症に関する米国のヘルスクレームについてのカナダ保健省の科学的要約

(Health Canada Scientific Summary on the U. S. Health Claim for Sodium and Hypertension)

エグゼクティブサマリー

1993年に、ナトリウムと高血圧症に関する健康強調表示が米国で認められて以降、ナトリウム摂取量の変化により血圧が変化する人々に関する研究、また、この変化の要因を明らかにした研究、正常血圧及び高血圧の集団において食事のナトリウム制限による短期及び長期の血圧変化を明らかにした研究、高血圧の他の危険因子の役割を明確にした研究が行われてきた。また、過剰摂取だけでなく低ナトリウム摂取に関連するリスクも特定されている。

高血圧は、脳卒中、冠動脈性心疾患、末梢血管疾患、うっ血性心不全、腎不全の危険因子であり、主要な公衆衛生上の問題と考えられている。カナダの成人の約22%が高血圧症であり、年齢とともにその発生率が増加し、55歳から64歳の年齢層では46%が高血圧を患っている。さらに、成人の26%は、拡張期血圧が正常高値の範囲にある。高血圧の危険因子には、太り過ぎや肥満、1日2杯を超えるアルコール、運動不足、成人発症糖尿病があり、少なくとも55歳から64歳までの集団の特定の人々では過剰なナトリウム摂取及び他の食物成分、特にカリウムとおそらくカルシウムの摂取不足も危険因子となる。

本報告で扱われている根本的な問題は、全国民のナトリウム摂取量を減らすことで高血圧のリスクが減少するかどうかである。1993年以降、ランダム化比較試験の4つのメタアナリシスが実施されており、短期間のナトリウム摂取量の大幅な低減(100 mmol又は約6gの食塩)により、正常血圧者の収縮期血圧が、その程度は小さいものの統計学的に有意に減少(約1.2 mm Hg)することが一貫して示されている。3年間の長期にわたって、ある程度のナトリウム摂取量の低減(25~50 mmol/d)は達成できるが、血圧への影響は通常の処置と比較して非常に小さく(収縮期血圧で1 mm Hg)、有意な効果はなかった。

これらの4つのメタアナリシスにおいて、高血圧症の者の血圧に対する、ナトリウム摂取量の低減による

効果が短期間で認められた。

近年、ナトリウムに対する血圧反応の生物学的差異が確認されており、正常血圧の集団と高血圧の集団のサブグループでは、比較的多くナトリウムを摂取することで顕著な血圧上昇を示す。ナトリウム感受性は再現可能な現象であるが、栄養状態、特にカリウムとカルシウムの摂取、年齢、過体重/肥満の影響も受ける。ナトリウム感受性が高い人は、正常血圧者の 15～35% 及び高血圧者の 29～50% 存在する。

近年、ナトリウム低減の潜在的なリスクが、三つの前向きコホート研究と一つのメタアナリシスから示唆されている。総死亡率とナトリウム摂取量との逆相関は、ナトリウム制限が状況によっては有害である可能性があることを示唆しているが、これらについて更に研究が必要である。

このデータの専門家の見解と解釈には一貫性がないが、高血圧症のリスクがある集団においてナトリウム摂取量を減らすことは、現在の摂取量（上記の 3 年間の研究では 1 日当たりナトリウム 4.1 g 又は塩分約 10 g）でのその集団の平均血圧にほとんど影響しないという証拠がある。最近の推定によれば、カナダ人男性の 18 歳から 49 歳の 25% 以上、50 歳以上の 10% がナトリウムの過剰摂取（10 g 塩/日）である。カナダ国民の 15-35% はナトリウム感受性が高い可能性があり、22% は高血圧であるため、高血圧のリスクを減らすため、過剰なナトリウム摂取を避ける国民レベルの実効性のある戦略を講じる必要がある。

したがって、健康強調表示は、「ナトリウムの摂取を適度に抑えると、過体重、過剰なアルコール消費、食事性カリウムの不適切な摂取、及び不活動を含む多くの要因に関連する状態である、高血圧のリスクを低減する可能性がある。」¹⁾

("moderation in intake of sodium may reduce the risk of high blood pressure, a condition associated with many factors including overweight, excessive alcohol consumption, inadequate intake of dietary potassium, and inactivity".)

体重減量なども、短期及び長期の両方で高血圧のリスク低減に効果的である。カナダ国民に対する十分に実証された健康強調表示は次のとおりである。「健康的な BMI を達成し、維持することは、多くの要因に関連する状態である高血圧のリスクを低減します。」

この強調表示は規制改正の対象であった。この強調表示の最終的な文言と使用条件については、食品医薬品規則のセクション B.01.603 に続く表を参照すること。

2.2 カルシウムと骨粗鬆症

カルシウムと骨粗鬆症に関する米国のヘルスクレームについてのカナダ保健省の科学的要約

(Health Canada Scientific Summary on the U. S. Health Claim Regarding Calcium and Osteoporosis)

エグゼクティブサマリー

この要約の目的は、1993 年に FDA によってヘルスクレームが承認されて以来公開されている、カルシウム摂取と骨粗鬆症の関係に関する科学文献をレビューすることである。この健康強調表示のために、この分野の専門家として認められた 2 人のカナダの科学者は、カナダ保健省から委託を受け科学文献を独立して評価した。骨粗鬆症、骨密度 (Bone Mineral Density : BMD)、骨塩量、骨折率におけるカルシウムの役割に関する食事摂取基準 (Dietary Reference Intakes: DRI) 報告で特定された研究及び DRI 報告に続いて公開された研究をレビューし、本報告にまとめた。

骨粗鬆症は、骨量の減少と骨組織の微小な構造的劣化を特徴とする疾患であり、骨の脆弱性が高まり、その結果骨折リスクが高まる。最大骨量は、骨粗鬆症の発症リスクを決定する主要な要因であり、人間の骨格は 20 歳頃までに最大骨量の 90～95%に達し、その後 10 年間で骨ミネラルの 5～10%が追加される。最大骨量が大きい人は、骨粗鬆症になりにくい。50 歳以上のカナダ人 (推定 140 万人) の、女性の 4 人に 1 人、男性の 8 人に 1 人が骨粗鬆症を患っていると考えられている。カナダのある調査によると、1993 年の骨粗鬆症に起因する医療費 (入院、患者ケア、薬物療法) の合計は 4 億 6500 万ドルと推定され、長期施設ケアと継続的な病院ケアを含めると、合計は年間 13 億ドルに達すると推定される。

カナダ人のカルシウム摂取に関する全国的なデータはないが、ノバスコシア州とケベック州の調査は、比較的最近のカルシウム摂取量を報告している (データは 1990 年に実施した調査から得られた)。これらの州の平均カルシウム摂取量は、男性と女性でそれぞれ約 770～1160 mg/d 及び 574～788 mg/d (年齢に応じて変動) であり、年齢が上がるとともに摂取量は減少した。カルシウム補給に関する臨床試験 (対照あり) は、ほぼ全ての年齢層 (子供以上) で実施されており、大部分はカルシウムと骨粗鬆症の健康強調表示を支持している。

小児、特にミネラル摂取量が 1,000 mg/日未満の小児では、中程度ではあるが骨塩の沈着に対するカルシウム補給の肯定的な効果が臨床試験で示されている。1,000 mg/日を超えるカルシウム摂取でも同様の効果が見られる。一般に、カルシウム補給により、対照群と比較して BMD 又は骨塩量は 1～5%の増加となる。しかし、このような増加の長期的な利点とその持続性に関しては、現時点では不明である。

若年成人の骨の健康におけるカルシウムの役割に関するデータは、他の年齢層と比較して特に不足している。この年齢層での最近の臨床試験は見つからず、観察研究は有益性を示唆しているものの一貫性がなかった。24 の観察研究のメタアナリシスで、カルシウム摂取と骨量の間に小さいながらも有意な相関がみられた。身体活動は、この年齢層における骨の健康の重要な決定要因であると考えられる。

DRI 報告でレビューされた研究と DRI 報告以降に実施された研究は、閉経後の女性の骨量減少におけるカルシウムの役割に関していくつかの一貫した効果を示している。閉経後初期の女性は、閉経後

後期の女性よりもカルシウム補給に対する反応性が低い。効果は皮質骨で認められる傾向があり、脊椎はカルシウムに反応しにくい。カルシウム摂取量が少ない閉経後後期の女性は、カルシウムの摂取量が多い女性よりも、カルシウム補給による BMD 増加が高い傾向があった。閉経後の女性と男性を対象とした 1 例の観察研究では、一般に骨密度に対するカルシウムの肯定的効果が示された。いくつかの研究では、人生の早い段階での高カルシウム摂取は、閉経後の女性の骨折の発生率の低下又は BMD の増加につながることを示唆された。

高齢者を対象とした多くの研究では、カルシウム補給又はより高いカルシウム摂取が、臨床的に重要なアウトカムである骨折率の改善に有益であることを示している。高齢者を対象とした試験のほぼ半数で、骨密度の変化に比例して、骨折の発生率の低下が認められた。この年齢層における多くの研究では被験者に男性が含まれているため、男性にも同様に効果があるようである。高齢者では、ほとんどの研究でビタミン D とカルシウムのサプリメントが提供されている。ビタミン D 欠乏症は高齢者、特に施設入居者や家に引きこもった人に最も多く見られることを考えると、カルシウムの利用性を高める、あるいはカルシウム補給の恩恵を受けるためには十分なビタミン D を摂取することが重要と考えられる。

この証拠に基づいて、この健康強調表示には以下の要件が必要である。

1. 適切な骨形成に必要な全ての栄養素（たんぱく質、ミネラル、ビタミン、必須脂肪酸）を提供する健康的な食事について言及する必要がある。
2. カルシウム単独では、負荷運動がない状態で骨量減少を防ぐことはできず、最近のいくつかの研究とメタアナリシス（1998）は、この健康強調表示は運動と関係していることを支持する。
3. 1997 年の DRI パネルによって推奨された水準又はそれに近い水準のカルシウムは、小児及び青年の骨量を増加し、高齢者の骨損失を減らすという十分な証拠があった。DRI パネルは推奨事項を適切な摂取量と命名しているため、「十分な（enough）カルシウム量」という用語よりも「適切なカルシウム量」という用語の方が望ましい。
4. 小児期の十分なカルシウム摂取が骨形成を更に促進し、閉経後後期及び高齢者では、カルシウムが骨量減少及び骨折を防ぐことができるという証拠があった。したがって、健康強調表示は十代の若者や若い成人に限定されるべきではない。
5. 特定の民族への言及は、カナダでは正当化されていない。全ての民族には何らかのリスクがあり、先住民族、インド系住民などのカルシウム摂取量が骨指標に及ぼす影響に関する情報はほとんどない。
6. DRI パネルと高齢者を対象にした試験結果が示すように、カルシウムの必要性に性差があるとの証拠はない（ただし、男性についての研究は女性よりも少ない）。したがって、性別を指定する必要はない。
7. 「骨粗鬆症」という用語は、カナダ骨粗鬆症協会などによる広報において一般的に使用されており、この用語の使用によりこの健康強調表示の理解が妨げられてはならない。
8. ビタミン D は、特に高齢者や子供にとって、カルシウムを適切に利用できるようにする上で重要であり、この健康強調表示の一部である必要がある。カナダの子供たちは、栄養価を強化した牛乳とマーガリンの摂取、日照暴露により十分なビタミン D を摂取していると考えられるが、高齢者の必要量は 10 µg/日（51～70 歳）～15 µg/日（70 歳以上）であり、若年層の推奨摂取量の 2～3 倍となるため、食事からの摂取が不可欠である。カルシウム等の他の栄養素の摂取を過度に優先す

ることにより、ビタミン D の摂取が不足することを防ぐことができる。カルシウムの健康強調表示をした食品は、参照量及び 1 食分当たり少なくとも 200 mg のカルシウムを含む必要がある。

健康強調表示の様々な構成要素に関連する論文のレビューに基づき、カナダ政府に対して次の健康強調表示を提案する。

「適切なカルシウムを含む健康的な食事と定期的な運動は、子供や青年の強い骨を作るのに役立ち、高齢者の骨粗鬆症のリスクを減らすかもしれません。ビタミン D の適切な摂取も必要です。」

(A healthy diet with adequate calcium and regular exercise may help to achieve strong bones in children and adolescents and may reduce the risk of osteoporosis in older adults. An adequate intake of vitamin D is also necessary.)

この健康強調表示をする食品には、以下の組成基準を提案する：食品は 1 食当たり少なくとも 200 mg のカルシウムを提供すること、リン含有量（フィチン酸塩によって提供されるものを除く）はカルシウム含量以下であること。¹⁾

- 1) この強調表示は規制改正の対象であった。この強調表示の最終的な文言と使用条件については、食品医薬品規則のセクション B.01.603 に続く表を参照。

2.3 食事性脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸と冠動脈性心疾患

食事性脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸と冠動脈性心疾患に関する米国の健康強調表示についてのカナダ保健省の科学的要約

(Health Canada Scientific Summary on the U. S. Health Claim Regarding Dietary Fat, Saturated Fat, Cholesterol, Trans Fatty Acids and Coronary Heart Disease)

エグゼクティブサマリー

この報告は、食事中的冠動脈性心疾患（CHD）の総脂肪、飽和脂肪、コレステロール及びトランス脂肪酸のレベルと、CHD の血しょう脂質危険因子との関係に関する 1993 年から 2000 年までの科学文献のレビュー及び評価である。これらの累積的な証拠は、食事性脂肪が飽和脂肪酸とトランス脂肪酸に関連していることを強く示している。最近の代謝研究は、飽和脂肪の摂取量を低減させない限り、総脂肪の摂取量のみを低減させても、血しょうコレステロール又はリポタンパク質レベルの低下にはつながらないことを示している。総脂肪の減少は、CHD 又は飽和脂肪の低下に影響を受けない CHD リスク因子に有益な効果をもたらさない。

血しょうコレステロールの減少、特に CHD の主要な危険因子である LDL-コレステロール値の減少における食事性飽和脂肪の効果は十分に確立されている。これは、過去 7 年間の科学的知見と、過去 30 年間に報告された代謝研究のメタアナリシスによって支持されている。飽和脂肪の減少は炭水化物を増やすことではなく、シス-一価不飽和脂肪酸若しくは多価不飽和脂肪酸のいずれか又は両方の組合せ（すなわち、脂肪の質を変更する）に置き換えることによる、より好ましい効果を生み出す。これは、血しょう HDL-コレステロールが低く、血しょうトリグリセリドが高いことが CHD のリスク因子であること及び炭水化物の増加と合わせ、食事性脂肪を低減することが、心臓保護効果のある HDL-コレステロールを減少させ、粥状硬化（アテローム）発生の要因となる中性脂肪を増加させることを示した臨床試験に基づく。

トランス脂肪酸が多い食事の摂取は、LDL-コレステロールの血しょう濃度の増加をもたらす。さらに、トランス脂肪酸は、飽和脂肪酸とは対照的に、HDL-コレステロールの血しょう濃度を低下させ、アテローム性リポタンパク質の血中濃度を上昇させる。これは、トランス脂肪酸が食事性飽和脂肪酸よりも CHD の大きな危険因子である可能性を示唆している。

1993 年から 1999 年にかけて、食事コレステロールが一般集団の血しょうコレステロール及びリポタンパク質レベルに影響を与える主因ではないことを示す証拠が蓄積された。血しょう総コレステロール値に対する食事性コレステロール 100 mg の影響、すなわち、食事性コレステロール各 100 mg/日に対して 1.75 mmol/L という以前の予測は高すぎたようである。

1993 年以降に報告された全てのメタアナリシスと入念に管理された研究では、食事性コレステロールが 100 mg 減少すると、血しょうコレステロールが 0.05 mmol/L 低下すると推定されている。集団におけるこの変化は、平均的に血しょうコレステロール濃度の約 1%にすぎず、あまり重要ではない。

食事性コレステロールの効果は一般の人々にとって非常に小さいにもかかわらず、科学文献は、特定のヒトが食事性コレステロールに高い反応を示す可能性があるという証拠を示している。ただし、その影響は主に血しょう総コレステロール値にあるようである。食事性コレステロールの血しょうコレステロールに対する影響は、報告書によって異なる。

結論として、CHD のリスクを下げるために、食事性飽和脂肪及びトランス脂肪の摂取量を減らすことの利点については、かなりの科学的支持があった一方で総脂肪とコレステロールを減らすことによる利点は、比較的弱いものであった。したがって、CHD の予防のためのガイドラインは、飽和脂肪及びトランス脂肪の食事摂取量を減らすことに主に焦点を当てるべきである。「飽和脂肪及びトランス脂肪が少ない食事は心疾患のリスクを「may reduce」又は「might reduce」する」(diets low in saturated and trans fats "may" or "might" reduce the risk of heart disease) と述べる健康強調表示が、最も適切であると提案する。¹⁾

- 1) この強調表示は規制改正の対象であった。この強調表示の最終的な文言と使用条件については、食品医薬品規則のセクション B.01.603 に続く表を参照。

https://laws.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,_c._870/FullText.html#h-51

2.4 果物、野菜とがん

果物、野菜とがんに関する米国のヘルスクレームについてのカナダ保健省の科学的要約

(Health Canada Scientific Summary of the U. S. Health Claim Regarding Fruits, Vegetables and Cancer)

エグゼクティブサマリー

1993 年に、果物と野菜が豊富な低脂肪食と、がんリスクの低減に関する米国のヘルスクレームが承認されて以来、その後公表されたレビューは、特に果物と野菜に関する健康強調表示を一貫して支持している。世界がん研究基金 (World Cancer Research Fund) と米国がん研究協会 (American Institute for Cancer Research) の報告 (WCRF / AICR, 1997) は、多様ながんに対する果物と野菜の保護効果を支持する説得力のある証拠があると結論付けた。この結論は、がん罹患していない対照者と比較して、がん患者が果物と野菜の消費量が少なかったことを示した多数の症例対照研究に基づいている。そのレビューでは、果物として高でんぷんプランテンとバナナを除外し、野菜は高でんぷんの根と塊茎を除外した。ジャガイモは北米の食事で大量に消費されるため、ジャガイモを野菜として含めることは野菜摂取の影響を混乱させる可能性があった。1997 年の WCRF / AICR は、健康強調表示に「低脂肪食」という表示を含めることを支持しなかった。なぜなら、可能性はあるが、決定的判断を下すには証拠が十分ではなかったからである。

現在のカナダにおけるジャガイモとトウモロコシを除く野菜の摂取量は、成人男性と女性の合計で 140 g/日 (ノバスコシア州) から 194 g/日 (ケベック州) の範囲であり、ジュースを含む果物摂取量は 164 g/日 (ノバスコシア州) から 212 g/日 (ケベック州) の範囲である。ケベック州の調査では、普通の一回の食事で食べられると規定する量に基づく果物と野菜の平均摂取量は、1 日 4 サービングであった。果物と野菜の消費量がやや増加すると、例えば肺がんと胃がんの相対的リスクを低下させる可能性があることを示していると評価できる。

1997 年以降に実施された多数の症例対照研究と最近のレビューは、果物や野菜が豊富な食事が特定の種類のがんのリスクを減らすことを一貫して支持している。前向きコホート研究から得られた証拠は、特定のがんと特定の果物又は野菜のグループとの関係を裏付けているが、全てのがんには適用できないものであった。過体重と全てのがんの死亡率との関連を考慮すると、エネルギー摂取量と体格指数 (BMI) の両方を潜在的な交絡因子としてコントロールする必要があったが、ほとんどの研究はこれらの要因の 1 つしかコントロールしていなかった。しかし、通常は BMI がコントロールされている場合、果物と野菜の摂取は有意な、単独の効果を示した一方、ある最近の大規模ランダム化比較試験では、対照群と比較して食物繊維、果物、野菜を多く含む低脂肪食を摂取する腺腫の罹患歴を持つ高齢者 (平均年齢 61 歳) で 4 年間にわたる試験を行った結果、結腸直腸腺腫の有意な減少は示されなかった。したがって、がんの発生とがんの予防に対する食事の効果はまだ確立されていない。

果物や野菜のがんリスク低減に関する疫学研究やその他の研究の一貫性を考慮すると、「多種類の果物や野菜が豊富な食事は、多くの要因が関与する病気である、ある種のがんのリスクを低減する可能性がある」¹⁾ (a diet rich in a variety of fruits and vegetables may reduce the risk of some types of cancer, a disease associated with many factors) という健康強調表示が保証される。

食事以外の要因がこのリスクの減少を説明することはほとんどない。高でんぷんの根と塊茎も貴重な栄養素を提供する可能性があるが、これらの食品に健康強調表示を適用する証拠は不十分である。特定の食品成分とがんリスクの減少との関係を裏付ける十分な証拠はない。

- 1) この強調表示は規制改正の対象であった。この強調表示の最終的な文言と使用条件については、食品医薬品規則のセクション B.01.603 に続く表を参照。

2.5 野菜、果物と心疾患

野菜、果物と心疾患に関する健康強調表示のカナダ保健省による評価の要約

(Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Vegetables and Fruit and Heart Disease)

背景

1993年に野菜や果物と心疾患に関する健康強調表示が米国医薬食品局（FDA）に承認された。¹⁾ 2006年、カナダ保健省は、オンライン審議のためにカナダで使用する米国の5つのヘルスクレームに関するポジションペーパーを掲載した。このポジションペーパーには、カナダにおける、野菜、果物と心疾患のリスクに関する健康強調表示の提案が含まれていた。あらゆる業種の利害関係者は、基本的にこの健康強調表示を承認するという決定を支持した。一部の利害関係者は、心疾患のリスク低減の証拠の欠如を指摘し、健康強調表示に対するジュースの適格性に疑問を呈した。

2015年6月13日に、カナダ保健省は官報第I部で提案された規則の改正を発表した。²⁾ 野菜、果物と心疾患のリスク低減に関する新しい健康強調表示の規制案に対しては、関係者の間で支持されていたが、健康強調表示の対象から特定の食品が除外されたことについて、一部の関係者は疑問を呈した。これらのコメントへの対応として、カナダ保健省は、健康強調表示を使用するための条件を一部修正した。

健康強調表示を裏付ける科学的根拠

規則制定案は、米国の健康強調表示の承認以降、2000年までに公開された科学的根拠の評価を基に作成された。評価の基とした8件の対照試験中、4件で野菜や果物の摂取による血中脂質への好ましい影響が報告された。4件の肯定的試験のうち2件には、脂質や血圧が高い被検者が含まれていた。選択された13の前向きコホート研究のうち10研究は、冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク低減に対する野菜と果物の効果を支持した。試験規模が最大で最も良好にコントロールされた対照研究では、CHD死亡率の低下は15から37%の範囲であり、1日3サービング未満を摂取している人と比較して、1日8サービング以上を摂取している人のCHD死亡率は20%減少した（Joshi et al, 2001）。

2011年、カナダ保健省は2000年以降に発行された3つのシステマティックレビューを評価し、科学的根拠は引き続きこの健康強調表示を支持していることを確認した。Dauchetら（2006）は、野菜と果物の1日当たりの追加摂取1サービングごとに、CHDのリスクが4%[RR（95%CI）：0.96（0.93-0.99）、P = 0.0027]減少することを報告した。Heら（2007）は、1日3サービング未満の人と比較して、1日5サービング以上摂取する人のCHDのリスクが17%減少したと報告した[0.83（0.77-0.89）、P < 0.0001]。Menteら（2009）は、野菜とCHDリスク低減の因果関係については強固な証拠、果物とCHDリスク低減の因果関係については中程度の証拠があると結論付けた。

マメ科植物及びジャガイモ（及びヤムイモ、キャッサバ、プランテンなどのその他のでんぷん質の根及び塊茎）の摂取量は、通常、野菜及び果物の摂取量に含まなかった。さらに、ジャガイモは一般に他の野菜

に比べて消費量が多く、単独の食品としては CHD リスクの減少とは関連していなかった（Joshiपुरら、2001）。

野菜や果物で作られた調味料、ジャム、粉末も一般に野菜や果物に含まなかった。同様に、ココナッツ、カシューナッツ、アーモンド、ピスタチオ、クルミ及びピーカンは、植物学上は果物又は果物の種であるが、果物の摂取量には含まなかった。

トウモロコシは、本健康強調表示の対象外とする食品のリストには含まれていない。トウモロコシは、植物学的には穀物であるが、カナダの食品ガイド Canada's Food Guide を含め、野菜とみなされることがよくある。さらに、トウモロコシはいくつかの重要な研究（看護師の健康研究及び医療専門家のフォローアップ研究を含む）の野菜摂取量の推定値に含まれており、他の研究においても特にトウモロコシを除外したと言及はない。³⁾

カナダ保健省はジュースと CHD のリスク低減の関係性を支持する根拠があるかについても調査した。調査対象とした 8 例の対照試験のうち 3 例は、CHD バイオマーカーに対する果汁の効果を試験していた。その 3 例のうち 2 例では CHD のリスク低減の効果は認められなかった。残りの 1 例の研究では、低いレベル（1 日当たり 2 又は 4 サービング）ではなく、1 日 6 サービングのオレンジジュースを 4 週間摂取した結果、高コレステロール血症患者の HDL-コレステロール値及び HDL-コレステロールと LDL-コレステロールの比率が改善された（Kurowska ら、2000）。ただし、この摂取量は、カナダの食品ガイドで推奨されている健康的な食事のパターンと一致していない。

いくつかの前向きコホート研究で、野菜と果物の摂取量の推定にジュースの摂取量が含まれており、様々な結果が得られているが、野菜や果物の代わりにジュースを消費することについては、特に果汁の糖含有量に関して懸念がある。果汁は、一般に制限すべき栄養素とされている遊離糖類を多く含んでいる。⁴⁾ 野菜ジュースと野菜飲料は、糖類の含有量が果物ジュースよりもはるかに少ないため、野菜ジュースと野菜飲料はこの健康強調表示を表示する上で不適格な食品のリストには含まれていない。

カナダ保健省の結論

カナダ保健省は、野菜や果物の消費と心疾患のリスク低下に関する健康強調表示を裏付ける十分な科学的根拠があると結論付けた。この健康強調表示は関連性があり、カナダ国民に適用可能である。心疾患はカナダの主要な公衆衛生上の問題である。2011 年では、心疾患はカナダで 2 番目に多い死因であり、全ての死因のうち 20%を占めている。⁵⁾

健康強調表示

食品医薬品法のセクション 3 は、スケジュール A に記載された状態（動脈硬化を含む）の治療、予防又は治癒について言及する表示及び広告を禁止している。最も一般的なタイプの心疾患である CHD は動脈硬化の同義語として使用される⁶⁾ ことが多いため、心疾患に関する健康強調表示も禁止されている。

カナダ保健省は 2016 年 12 月 14 日の官報で、カナダの市場で販売されている表示の要件を満たす野菜や果物について、心疾患に関連する以下の健康強調表示を許可する最終修正を発表した。

「多種類の野菜や果物を豊富に含む健康的な食事は、心疾患のリスクを減らすのに役立つ可能性があります。⁷⁾」

(A healthy diet rich in a variety of vegetables and fruit may help reduce the risk of heart disease.)

健康強調表示を表示できる食品の条件

以下は、健康強調表示を表示できる食品の適格基準である。⁷⁾

食品は：

- (a) 次の野菜又は果物に該当し、販売承認のセクション 2 の対象となる食品添加物、塩、ハーブ、スパイス、調味料、水のみを含むものとする。
 - (i) 生鮮、冷凍、缶詰、又は乾燥野菜
 - (ii) 生鮮、冷凍、缶詰又はドライフルーツ
 - (iii) 野菜ジュース又は野菜飲料
 - (iv) (i) から (iii) のいずれかに記載されている食品を組み合わせたもの。
- (b) 次のいずれでもない又は次のいずれも含まないもの。
 - (i) ジャガイモ、ヤム芋、キャッサバ、プランテン、成熟したマメ科植物及びそれらから作られたジュース
 - (ii) マラスキーノチェリー、糖化フルーツ、砂糖漬けのフルーツ、タマネギのフレークなど、調味料、付け合わせ又は香料として使用される野菜若しくは果物
 - (iii) ジャム又はジャムタイプのスプレッド、マーマレード、ジャム (preserves)、ゼリー
 - (iv) オリーブ
 - (v) 果物ジュース又は果物飲料
 - (vi) 野菜又は果物の粉末
 - (vii) アーモンド、カシューナッツ、ココナッツなどの核果として知られる果物の種子
- (c) アルコール含量 0.5%以下
- (d) 普通の一回の食事で食べられると規定する量、参照量当たり、記載したサービング当たり、及び参照量が 30 g 又は 30 mL 以下の場合は 50 g 当たり、として 1 日の摂取基準の 15%未満のナトリウムを含む。

- 1) 米国保健福祉省食品医薬品局 ヘルスクレーム：食物繊維、特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、及び穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク 米国連邦官報最終規則第 58 巻 2578 (1993 年 1 月 6 日)
- 2) カナダ政府、カナダ官報パート I (2015 年 6 月 2 日確認)
<http://www.gazette.gc.ca/archives/part1-archivespartie1-eng.html>.
- 3) ポップコーンも穀類ではあるが、通常野菜とはみなされないため、本健康強調表示をすることはできない。
- 4) 世界保健機関 2015 年 ガイドライン：成人と子供の砂糖摂取 (2016 年 2 月 15 日確認)
http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/
- 5) カナダ統計局 2011 年の死亡の十大原因 (2015 年 5 月 11 日確認)
<http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/article/11896-eng.htm>.
- 6) カナダ保健省 ガイダンス文書：食品医薬品法のスケジュール A とセクション 3

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/scha_guide_ld-eng.php

- 7) 最終的な表示の文言と条件は、食品医薬品規則 B.01.603 の後の表に示されている。

2.6 無糖チューインガムとう歯

無糖チューインガムとう歯のリスク低減に関する健康強調表示のカナダ保健省の評価の概要

(Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Sugar-Free Chewing Gum and Dental Caries Risk Reduction)

背景

2011 年 9 月、カナダ保健省は、無糖チューインガムとう歯のリスク低減に関する健康強調表示の申請を受理した。この申請は、元々欧州食品安全機関（EFSA）に申請するために準備された根拠資料に基づいていた。以下の情報は、「既存のシステムティックレビューを使用した食品の健康強調表示の申請準備に関するガイダンス文書」に基づいてカナダ保健省が実施したレビューの要約である。

カナダ保健省は最近、食品と自然健康製品（Natural Health Product）の境界における食品分類の明確な原則に照らして、疾病リスクの低減に関する健康強調表示を行っている食品と、治療的強調表示のある食品の分類について再検討した。カナダ保健省としては、疾病リスクの低減又は治療的効果のために食事の一部として通常摂取されるような食品が販売される場合、これらの製品は食品として分類及び規制される可能性がある、ということである。言い換えれば、疾病リスク低減の表示（健康強調表示）又は治療的強調表示の使用だけでは、その製品を自然健康製品として分類するのに十分ではない。

健康強調表示を裏付ける科学的根拠

申請者は、この健康強調表示を裏付ける 12 の研究を提示した。カナダ保健省による調査により、更に 3 研究が特定され、関連する研究の総数は 15（31 の関連する試験群）となった。全ての研究は、一般的な健常な児童を対象に実施された。そのうち 6 研究（20 の試験群）では、う歯のリスクが高い児童を対象とした。試験したガムの 1 日量は、1 本のスティックで 2 回から、2 個のペレットで 5 回までの範囲にあった。ガムの甘み付けに使用される糖アルコールは、キシリトール（11 試験群）、キシリトールとソルビトールの組合せ（9 試験群）、ソルビトール（7 試験群）、ソルビトールとマンニトールの組合せ（3 試験群）であった。1 日当たりの糖アルコール負荷量は 1.9 g から 12.4 g の範囲であった。ガムは常に間食や食事の後に与えた。一定時間（通常は 5 分又は 20 分）後にガムを口から出すよう児童に指導した。研究期間は 2 年から 3 年であった。う蝕のリスクに対する無糖チューインガムの効果を評価するために、う歯、欠損又は充填歯面指数（decayed, missing and filled tooth per tooth surface (DMFS) index）を測定した。う蝕の予防率は、無糖チューインガムを噛んだ児童の DMFS と、ガムを噛まなかった児童の DMFS の比率を算出して求めた。

全体として、効果には一貫性があり、試験群の 91%において、ガムを摂取しない場合と比べ無糖チューインガムの摂取がう歯の予防に有効であった。統計的に有意な関係性のみを考慮すると、効果の方向は、無糖チューインガム試験群の 74%で有効であった。

う蝕予防率の中央値は 42%であり、無糖チューインガム群の児童は、試験期間中、ガムを噛まなかった児童と比較してう歯が 42%少なかった。キシリトール、キシリトールとソルビトール、ソルビトール、ソルビトールとマンニトールを含むガムのサブグループを個別にみると、う蝕予防率の中央値はそれぞれ 63%、

49%、13%、8%であった。ハイリスクの児童を対象に実施された研究を除外すると、予防率全体の中央値は42%から13%に低下したが、それでもなお生物学的に妥当なう歯率の低下と考えられる。1日当たり1.9 gを投与した1研究を除き、糖アルコールの1日当たりの最低量はほぼ2.4 gに集中した。

カナダ保健省の結論

カナダ保健省は、無糖チューインガムとう歯のリスク低減に関する健康強調表示を支持する科学的証拠が存在すると結論した。この健康強調表示は、カナダの一般集団に適用可能であると考えられる。なぜならば、a) う歯はしばしば小児期に進行し始め、成人期まで続く、b) う歯の有病率は子供よりも成人ではるかに高い、c) う歯の発生プロセスは、大人と子供で同じであるためである。

健康強調表示

基準を満たす場合、次のとおり食品の表示と広告¹⁾を行うことができる。

基本の強調表示：²⁾

「（ブランド名）シュガーフリーガム、[△△個（メートル法又は1食分当たりの数量）]を、食品を食べた後又は食事の後に1日3回噛むことにより、う歯（dental caries/tooth decay/cavities）のリスクを減らす又は下げるのを助けます。」

例：³⁾

「食後1日3回、1枚（2.7 g）の無糖チューインガムを噛むと、う歯のリスクを減らすのに役立ちます。」

単一の小さな包装に表示する場合、以下の追加の文章を包装上に、基本強調表示の最大2倍のサイズの文字で配置し、その後にアスタリスクを付けて、消費者を同じ包装表示の別の領域にある基本強調表示に導く。単一の包装ではない、あるいは一般的に小さいと見なされない広告素材及び包装表示の場合、以下の追加文章を基本強調表示の最大2倍の大きさと目立つ文字で、基本強調表示に隣接して配置できる。

追加説明：⁴⁾

・「（無糖チューインガム：製品名）*は、う歯（dental caries/tooth decay/cavities）のリスクを下げる/減らすのに役立ちます。」

又は

・「（無糖チューインガム：製品名）*は、う歯（dental caries/tooth decay/cavities）から歯を保護するのに役立ちます。」

健康強調表示をする食品の条件

健康強調表示が可能な無糖のチューインガムに該当するための条件は、次のとおり。

a) 1食分及び参照量当たり少なくとも0.8 gの糖アルコール甘味料を含む。

- b) 医薬食品規則 B.01.513 に続く表の 37 項に規定される「糖分を含まない」条件を満たす。
- c) 0.25%以下のでんぷん、デキストリン、単糖、二糖、オリゴ糖又は他の発酵性炭水化物の組合せを含む。0.25%を超える発酵性炭水化物を含む場合、Imfeld T.N.ら（Volume 11, Monographs in Oral Science, 1983）による「低う蝕性食事成分の特定」に言及されている内在性プラーク pH 試験により測定し、消費後 30 分間の細菌発酵によりプラークの pH が 5.7 以下に低下しないこと。
- 1) 本文書中の情報はカナダ食品検査局発行の情報を補足している。関連するカナダの規制に従うことが全ての製造業者と輸入業者の責任である。
- 2) [] は必須、() はオプション、/ は他の文言も可能
- 3) 例は説明上のものである。これらは必ずしも承認可能な健康強調表示を反映していない。
- 4) ()*は、表示面積が小さい単一の包装の表示についてのみのオプションである。

3 EU

3.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症性骨折

- ① 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく、カルシウム及びビタミン D3 チューイングタブレットと、骨量減少による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する健康強調表示の科学的意見
(Scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <1>
- ② 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく、カルシウム及びビタミン D と、骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見
(Scientific Opinion in relation to the authorization procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <2>

評価のプロセス

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づき、カルシウム及びビタミン D と、骨粗鬆症性骨折に関する疾病リスク低減表示の申請がドイツ所管官庁へ提出された。申請書は欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) へ送られ、EFSA ではこれを受けて、栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル) が科学的評価を行い、「単独又はビタミン D との組合せによるカルシウム摂取と、閉経後の女性の骨ミネラル密度減少の低減との間に因果関係は確立されている。骨ミネラル密度減少の低減は、骨折のリスク低減に役立つかもしれない。」とした意見書 (Question No EFSA-Q-2008-721: <1>) を 2009 年 8 月 7 日に公表した。

上記意見書 (Question No EFSA-Q-2008-721: <1>) において、NDA パネルは「提出された情報は、強調表示の使用条件を設定するには不十分である」と評価したため、欧州委員会は EFSA にカルシウム、ビタミン D と 50 歳以上の女性の骨量減少リスク低減に関する強調表示の適切な使用条件について科学的意見を述べるよう求めた。EFSA ではこれを受けて、NDA パネルが使用条件に関する科学的評価を行い、表示の要件について「全ての供給源から摂取するカルシウムは 1 日当たり 1,200mg 以上、あるいは全ての供給源から摂取するカルシウムとビタミン D はそれぞれ 1 日当たり 1,200mg、800IU 以上である。対象集団は 50 歳以上の女性である。」とした意見書 (Question No EFSA-Q-2009-00940: <2>) を 2010 年 5 月 17 日に公表した。

欧州委員会は NDA パネルの意見書 (Question No EFSA-Q-2008-721: <1>) に基づき、疾病リスク低減表示「カルシウム及びビタミン D は閉経後女性の骨ミネラル減少を減らすのを助ける。低骨ミネラル濃度が低いことは骨粗鬆症性骨折の危険因子である。」を認める委員会規則 (EU) No 1228/2014 を 2014 年 11 月 17 日に採択した。また、欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 16

条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

＜2009 年 8 月 7 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2008-721: <1>）の概要＞

事業者からの申請を受け、欧州委員会から NDA パネルはカルシウムとビタミン D₃ チューイングタブレットと、骨量減少及び骨粗鬆症性骨折のリスク低減に関する健康強調表示の科学的実証について意見を述べるよう求められた。

申請の領域は疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

強調表示の対象となる食品はカルシウム単独又は、カルシウムとビタミン D を有効成分として含むチューイングタブレットである。カルシウムとビタミン D は知られた栄養素で、食品中の測定方法が確立されている。カルシウムは、通常生体に利用可能な様々な形態で食品中に自然に含有されている。ここで示される意見は、あらゆるものから摂取されるカルシウムとビタミン D について、適切な生物学的利用能を備え、食品中に自然に含有している全ての形態及び食品やサプリメントへの使用が認められた形態に適用される。NDA パネルは、食品の構成要素であるカルシウムとビタミン D は十分に性質が明らかにされていると評価している。

申請された強調表示する効果は、「骨密度を改善する」及び「骨粗鬆症性骨折のリスクを低減する」である。対象集団は 50 歳以上の女性である。NDA パネルは、骨ミネラル密度の減少を閉経後女性に限定すれば、骨粗鬆症性骨折のリスク低減はヒトの健康に有益である可能性があると評価する。

申請者は、強調表示に関連する 53 の文献を評価した。これらは、骨折や骨粗鬆症性骨量減少を防ぐため、カルシウムやビタミン D 又はそれらの組合せが使われている 43 のヒト試験（RCT）と、RCT による 10 のメタアナリシスである。食事中に自然に含有されているカルシウム及びビタミン D を研究した試験は除外されていた。

これらを統合した結果、NDA パネルはメタアナリシスではカルシウム単独又はカルシウムとビタミン D の組合せによる摂取と、閉経後女性の骨ミネラル密度減少の抑制及び脊椎/非脊椎骨粗鬆症性骨折リスクの低減との因果関係を一貫して支持していると評価している。さらに NDA パネルは、カルシウム単独又はカルシウムとビタミン D の組合せの摂取による閉経後女性の骨ミネラル密度減少の抑制は、骨折リスクの低減に貢献する可能性があると評価している。

カルシウムの効果に関するメタアナリシスでは、カルシウムは単独で 1 日当たり 500~1,600mg の範囲で食事に追加されていたが、カルシウムとビタミン D の組合せ効果に関するメタアナリシスでは、カルシウムとビタミン D は 1 日当たりそれぞれ 200~1,200mg、200~800IU の範囲で食事に追加されていた。NDA パネルは、申請者から提示された根拠からは、カルシウム及びビタミン D と、骨ミネラル密度や骨粗鬆症性骨折との用量反応関係についての情報は限定的であることを指摘している。

NDA パネルは申請者から提出された根拠に基づき、カルシウム単独又はカルシウムとビタミン D の組合せによる摂取と、閉経後女性の骨ミネラル密度減少の抑制との間に因果関係が確立されていると結論付けている。骨ミネラル密度減少の抑制は、骨折のリスク低減に役立つ可能性がある。

科学的根拠を反映した文言として、以下の文言が示されている。

「カルシウムは、閉経後女性の骨ミネラル減少を抑制させる可能性がある。低い骨ミネラル密度は骨粗

鬆症性骨折の発生における危険因子の一つである。」

「カルシウムとビタミン D は閉経後女性の骨ミネラル減少を抑制させる可能性がある。低い骨ミネラル密度は骨粗鬆症性骨折の発生における危険因子の一つである。」

NDA パネルは、申請者から提供された情報では、強調表示の使用条件を設定するには不十分であると評価している。

＜使用条件の設定に関する 2010 年 5 月 17 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2009-00940: <2>）の概要＞

NDA パネルは、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づくカルシウム及びビタミン D と骨量減少の抑制による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見を述べるよう欧州委員会から求められた。

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、カルシウムを 1,000mg、ビタミン D3 を 800IU 含むチューイングタブレットによる、骨量減少と骨粗鬆症性骨折のリスク低減に関する申請が、事業者からドイツ所管官庁を通じて提出された。推奨一日摂取量は、通常の食事に追加して 1 日 1 粒で、対象集団は 50 歳以上の女性であった。しかし、対象集団において骨ミネラル密度減少を抑制するカルシウム及びビタミン D の効果は、食事から摂取してもサプリメントから摂取しても違いがないため、健康強調表示の科学的評価は全てのカルシウムとビタミン D に適用された。このことは、カルシウム及びビタミン D と 50 歳以上の女性の骨量減少リスク低減に関する強調表示の適切な使用条件を、申請者の提案するサプリメントから摂取されるカルシウム及びビタミン D にではなく、全てのカルシウムとビタミン D 摂取に対し設定すべきであることを意味している。

カルシウムの単独又はカルシウムとビタミン D の組合せによる摂取と、骨ミネラル密度減少の抑制との因果関係は確立されていた。この因果関係から、当該強調表示の効果に関しては、カルシウムが重要な栄養素であることが示唆される。

冬期における血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度を約 50nmol/L に維持するために、64 歳を超える女性の 97.5%において必要とされるビタミン D の 1 日摂取量は約 876IU（21.9µg）である。

習慣的にカルシウム摂取量が少ない（1 日当たり約 300mg）場合、1 日当たり 500mg のカルシウム摂取は閉経後女性の骨ミネラル密度減少の抑制によって、骨粗鬆症性骨折リスクを低減するとみられる。骨ミネラル密度減少の予防と骨折リスク低減の観点から、1 日当たり約 700~1,100mg の習慣的なカルシウム摂取に加えて、1 日当たり 500~1,200mg のカルシウムを摂取すると、さらに有用であることが観察されている。米国医学研究所（IOM）は、出納試験、所要量の要因評価、骨ミネラル密度と骨ミネラル含有量の推移データから得たカルシウム体内保持量に基づき、50 歳を超える成人のカルシウム適正摂取量を 1 日当たり 1,200mg と設定している。

NDA パネルは、骨折リスクの低減に寄与するかもしれない骨ミネラル密度の減少に関するリスク低減表示の使用条件は、摂取するカルシウムを 1 日当たり最低 1,200mg、あるいは摂取するカルシウムとビタミン D をそれぞれ 1 日当たり最低 1,200mg、800IU とすべきと評価している。対象集団は 50 歳以上の女性である。成人についてはカルシウムとビタミン D の許容上限摂取量が設定されている。

委員会規則（EU）No 1228/2014 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

1 日当たりカルシウムを 400mg 以上、ビタミン D を 15 μ g 以上含むサプリメントであること。

特に 50 歳以上の女性を対象としており、効果を得るためには、全ての供給源から 1 日当たり 1,200mg 以上のカルシウム、800IU 以上のビタミン D を摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。
カルシウム及びビタミンD添加サプリメントの場合、50歳以上の女性を対象であること。

3.2 カルシウムと骨粗鬆症性骨折

意見書は 3.1 カルシウムとビタミン D（骨粗鬆症性骨折）と同じである。

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者からカルシウムと骨粗鬆症性骨折に関する疾病リスク低減表示の申請がドイツ所管官庁へ提出された。申請書は欧州食品安全機関（European Food Safety Authority: EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル）が科学的評価を行い、「カルシウム単独又はビタミン D との組合せによる摂取と、閉経後女性の骨ミネラル密度減少の低減との間に因果関係は確立されている。骨ミネラル密度減少の抑制は、骨折のリスク低減に役立つかもしれない。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2008-721: <1>）を 2009 年 8 月 7 日に公表した。

上記意見書（Question No EFSA-Q-2008-721）において、NDA パネルは「提供された情報は、強調表示の使用条件を設定するには不十分である」と評価したため、欧州委員会は EFSA にカルシウム及びビタミン D と 50 歳以上の女性の骨量減少リスク低減に関する強調表示の適切な使用条件について科学的意見を述べるよう求めた。これを受けて、NDA パネルが使用条件に関する科学的評価を行い、「全ての供給源から摂取するカルシウムは 1 日当たり 1,200mg 以上、あるいは全ての供給源から摂取するカルシウムとビタミン D はそれぞれ 1 日当たり 1,200mg、800IU 以上である。対象集団は 50 歳以上の女性である。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2009-00940: <2>）を 2010 年 5 月 17 日に公表した。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、疾病リスク低減表示「カルシウムは閉経後女性の骨ミネラル減少を減らすのを助ける。骨ミネラル濃度が低いことは骨粗鬆症性骨折の危険因子である。」を認める委員会規則（EU）No 1228/2014 を 2014 年 11 月 17 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

<2009 年 8 月 7 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2008-721: <1>）の概要>

以下、3.1 カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症性骨折の NDA パネルによる科学的評価の概要<2009 年 8 月 7 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2008-721: <1>）の概要>を参照。

<使用条件の設定に関する 2010 年 5 月 17 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2009-00940: <2>）の概要>

以下、3.1 カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症性骨折の<使用条件の設定に関する 2010 年 5 月 17 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2009-00940: <2>）の概要>を参照。

委員会規則（EU）No 1228/2014 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

1 日当たりカルシウムを 400mg 以上含む食品であること。

特に 50 歳以上の女性を対象としており、効果を得るためには、全ての供給源から 1 日当たり 1,200mg 以上のカルシウムを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

カルシウムを添加した食品の場合、50 歳以上の女性を対象であること。

3.3 ビタミンDと転倒

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づくビタミン D と転倒リスクの健康強調表示に関する科学的意見

（Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and risk of falling pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） <3>

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者からビタミン D と骨折に関する疾病リスク低減表示の申請がイギリス所管官庁へ提出された。申請書類は欧州食品安全機関（European Food Safety Authority: EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル）が科学的評価を行い、「ビタミン D の摂取と転倒リスク低減との因果関係は確立されている。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2010-01233: <3>）を 2011 年 9 月 30 日に公表した。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、疾病リスク低減表示「ビタミン D は姿勢の不安定さと筋肉の弱さに起因する転倒リスクを減らすのを助ける。転倒は 60 歳以上の男女の骨折の危険因子である。」を認める委員会規則（EU）No 1228/2014 を 2014 年 11 月 17 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

<2011 年 9 月 30 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2010-01233: <3>）の概要>

事業者の申請を受け、NDA パネルは欧州委員会からビタミン D と転倒リスクに関する健康強調表示の科学的実証について見解を述べるよう求められた。

申請の領域は、疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

NDA パネルは、この健康強調表示の対象となる食品成分であるビタミン D（D₂ 及び D₃）は十分に性質が明らかにされていると評価している。

申請された強調表示する効果は「転倒リスクを低減する。転倒は骨折のリスク要因の一つである。」である。申請された対象集団は 60 歳以上の男女である。NDA パネルは、60 歳以上の男女における転倒リスクの低減は、骨折リスクの低減につながるため、ヒトの健康に有益であると評価している。

7 報のランダム化比較試験（RCT）、5 報の観察研究、4 報のメタアナリシスが当該表示に関連する資料として提出された。

3 報のメタアナリシスでは、個々の RCT において申請者が関連すると評価した試験の一部分のみを採用しており、当該表示の科学的実証のための追加的情報は提供されていない。1 報のランダム化二重盲検プラセボ対照介入試験においては、カルシウム摂取量を管理せずにカルシウムとビタミン D の組合せ

効果を検証していた。NDA パネルは、これらの参考文献からは強調表示の科学的実証についての結論は得られないと評価した。

5 報の RCT は、ビタミン D サプリメント（800~1,000IU/20~25µg 含有）をカルシウムと組み合わせ毎日摂取する高齢者における転倒リスク（例えば、複数回の転倒、最低 1 回の転倒、あるいは両方の転倒のリスク）は、カルシウムを単独で摂取する高齢者と比較して有意に低いことを示している。それ以外の RCT のうち 1 報では、1 日当たり 200~800IU/5~20µg のビタミン D 摂取による高齢者施設における高齢者の転倒リスクに対する効果は示されなかったが、この試験は、主要評価項目がビタミン D の摂取状態であった結果の関連について、過小評価されている可能性がある。これらの RCT から得られた統計データは、1 日当たり 800~1,000IU/20~25µg のビタミン D とカルシウムを組み合わせた摂取が、カルシウム単独摂取と比較して転倒リスクを有意に低減することを一貫して示している。NDA パネルは、現在入手可能なデータからは強調表示の効果を得るために必要なビタミン D の最少摂取量に関する情報は得られないと評価している。

NDA パネルは、観察研究の結果には一貫性がなく、残余交絡を排除することができないと評価している。

ビタミン D が強調表示の効果を発揮する作用機序については、3 報の RCT において、ビタミン D 摂取が身体の揺れ、筋肉の機能強化、あるいはその両方に対する効果を有すること、転倒リスクを有意に低減させることを示していた。提供された観察研究からは、ビタミン D の摂取状況と筋肉強度との間の関連性は見られなかった。NDA パネルは、高齢者におけるビタミン D 摂取量又はビタミン D の摂取状態と、筋肉増強や身体パフォーマンス、バランスとの関係は、説得力はあるものの確立されていないことに留意している。

NDA パネルはこれらのエビデンスの評価に当たり、申請者から提供された 5 報の RCT では転倒を主要評価項目としており、1 日当たり 800~1,000IU/20~25µg のビタミン D とカルシウムを組み合わせた摂取が、カルシウム単独摂取と比較して高齢者の転倒リスク（すなわち、複数回の転倒、最低 1 回の転倒、あるいは両方の転倒のリスク）を有意に低減すること、そしてこれらの RCT から得られた統計データが一貫して転倒リスクを有意に低減していることを考慮した。

NDA パネルは、毎日のビタミン D 摂取が転倒リスクに対する効果を示す全ての試験において、ビタミン D とカルシウムとを組み合わせていることに留意している。しかし、カルシウムの（骨ミネラル化を除く）生理学的機能と、食事からのカルシウム摂取量のレベルは無関係であるため、転倒リスクにおいてビタミン D が効果を発揮するためにカルシウムが必要となる可能性は低いと NDA パネルは評価している。

提出されたデータに基づき、NDA パネルはビタミン D の摂取と転倒リスク低減との因果関係は確立されていると結論付けている。

科学的根拠を反映した文言として、以下の文言が示されている。

「ビタミン D は転倒リスクを低減するかもしれない。転倒は骨折の危険因子の一つである。」

NDA パネルは、強調表示の効果を得るには、全ての供給源からビタミン D を 1 日当たり 800IU/20µg 摂取する必要があると評価している。対象集団は 60 歳以上の男女である。

委員会規則（EU）No 1228/2014 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

1 日当たりビタミン D を 15 μ g 以上含むサプリメントであること。

効果を得るには全ての供給源からビタミン D を 1 日当たり 20 μ g 摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

60 歳以上の男女を対象としたビタミン D 添加サプリメントであること。

3.4 一価又は多価不飽和脂肪酸と冠状動脈性心疾患

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づく「不飽和脂肪酸とオメガ 3 系脂肪酸が豊富な低脂肪及び低トランスプレッド性脂肪」と LDL-コレステロール濃度の低下に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

（Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “low fat and low *trans* spreadable fat rich in unsaturated and omega-3 fatty acids” and reduction of LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） < 4 >

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から一価不飽和脂肪酸 mono unsaturated fatty acid: MUFA）又は多価不飽和脂肪酸 poly-unsaturated fatty acid: PUFA）と冠状動脈性心疾患に関する疾病リスク低減表示の申請がフランス所管官庁へ提出された。申請書類は欧州食品安全機関（EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル）が科学的評価を行い、「食事による飽和脂肪酸（saturated fatty acid: SFA）の摂取と LDL-コレステロール濃度の増加との間に因果関係が確立されており、食品又は食事に含まれる SFA をグラム単位でシス-MUFA 及び／又はシス-PUFA に置き換えると、LDL-コレステロール濃度を低下させる。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2009-00458: <4>）を 2011 年 5 月 25 日に公表した。なお、申請書類には申請者が所有権を主張するデータが含まれていたが、所有権の保護は認められなかった。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、疾病リスク低減表示「食事の不飽和脂肪酸を置き換えると血中コレステロールを低下／減少させることが示されている。高コレステロールは冠状動脈性心疾患発症の危険因子である。」を認める委員会規則（EU）No 1226/2014 を 2014 年 11 月 17 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から「不飽和脂肪酸とオメガ 3 系脂肪酸が豊富な低脂肪及び低トランスプレッド性脂肪」と LDL-コレステロール濃度の低下に関する健康強調表示の科学的実証について意見を述べるよう求められた。

申請は疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

健康強調表示の対象となる食品は、「不飽和脂肪酸とオメガ 3 系脂肪酸が低脂肪及び低トランスプレッド性脂肪（ソフトマーガリン）」であり、強調表示される効果を得るために「飽和脂肪酸又はトランス脂肪酸（trans fatty acid: TFA）が豊富な脂肪（「ハード脂肪」、バター、スティックマーガリン）」を置き換えたものである。申請者によって提供されたデータにおいて、NDA パネルは、強調表示された効果の原因となる食品成分は不飽和脂肪酸（シス-MUFA 及び／又はシス-PUFA の混合物）であり、

表示された効果を得るために食事中の SFA 及び TFA と置換されたものであると指摘している。NDA パネルは、食品又は食事に含まれる SFA と TFA の混合物である食品成分、及び食品又は食事中で SFA と TFA に置き換えられる食品成分（すなわちシス-MUFA 及び／又はシス-PUFA の混合物）が健康強調表示の対象であり、これらは十分に性質が明らかにされていると評価している。

申請された強調表示する効果は、「LDL-コレステロールを減らすのに役立つ。LDL-コレステロールは心血管危険因子である」である。申請者が提案する対象集団は、一般集団における中程度の高コレステロール血症の被験者及び食事を改善したい人である。NDA パネルは、血中 LDL-コレステロール濃度を下げることが、冠動脈性心疾患のリスクを減らすことにつながるため有益な生理学的効果であると評価している。

食品又は食事に含まれる SFA の混合物をシス-MUFA 及び／又はシス-PUFA で置き換え、正常な血中 LDL-コレステロール濃度を維持するという強調表示は、既に評価されており、良好な結果が得られている。

権威あるレビューによって提供されたエビデンスは、シス-MUFA 又はシス-PUFA と比較して、トランス-MUFA には総コレステロール値及び血中 LDL-コレステロール濃度を増加させるというコンセンサスがあることを示している。NDA パネルは、TFA を含む食品には通常、SFA も大量に含まれていることを指摘している。これは SFA が LDL-コレステロール濃度に対して TFA と同様の効果がある可能性があることを示している。NDA パネルはまた、SFA を多く含む食品の僅かな量の TFA を置換する効果は、それらの食品の SFA を置換する効果と比較して小さいかもしれないと指摘している。

NDA パネルは、食品に含まれる SFA の摂取と LDL-コレステロール濃度の増加との間に因果関係が確立されており、食品又は食事に含まれる SFA の混合物をグラム単位でシス-MUFA 及び／又はシス-PUFA に置き換えると LDL-コレステロール濃度を低下させると結論付けている。

NDA パネルは、以下の表現が科学的根拠を反映していると評価する。

「飽和脂肪の摂取は血中コレステロール濃度を増加させる。飽和脂肪の代わりに一価及び／又は多価不飽和脂肪を摂取すると、血中コレステロールが低下／減少することが示されている。血中コレステロール濃度の低下は、（冠動脈性）心疾患のリスクを減らす可能性がある。」

NDA パネルは、この強調表示を表示するためには、欧州規則（EU）No 116/2010 の付属書、また、フードチェーン及び動物の健康に関する常設委員会のガイダンス（Guidance on the implementation of Regulation (EC) No 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods – Conclusions of the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health, 14 December 2007.）のセクション 2.2.3 に従い、食品又は食事に含まれるかなりの量の SFA をシス-MUFA 及び／又はシス-PUFA にグラム単位で置き換えるべきであると評価している。対象集団は、血中コレステロール値を下げたい人々である。

委員会規則（EU）No 1226/2014 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

欧州規則（EC）No 1924/2006 別表に規定されている強調表示「不飽和脂肪酸を多く含む」に該当する食品であること。

油脂であること。

3.5 葉酸と神経管閉鎖障害

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づく葉酸の補足摂取による母体の葉酸状態の増加と神経管閉鎖障害のリスクの低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

（Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to increasing maternal folate status by supplemental folate intake and reduced risk of neural tube defects pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） <5>

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から葉酸と神経管閉鎖障害に関する疾病リスク低減表示の申請がイギリス所管官庁へ提出された。申請書は欧州食品安全機関（EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル）が科学的評価を行い、「葉酸補給による母体の葉酸状態の増加と神経管閉鎖障害リスク低下との間に因果関係が確立されている。」とする意見書（Question No EFSA-Q-2013-00265: <5>）を 2013 年 7 月 26 日に公表した。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、「葉酸の補給は妊婦の葉酸量を増加させる。低葉酸量は発育中の胎児の神経管欠損の危険因子である。」との疾病リスク低減表示を認める旨の委員会規則（EU）No 1135/2014 を 2014 年 10 月 24 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

事業者の申請を受け、NDA パネルは、葉酸（folate）の補給摂取による母体の葉酸（folate）量の増加と神経管閉鎖障害のリスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証について意見を述べるよう求められた。

申請の領域は疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

健康強調表示の対象となる食品成分は葉酸（folic acid）である。葉酸（folic acid）は、その安定性のために、合成葉酸（synthetic folate）として栄養補助食品や栄養強化剤で使用され、還元後に生物学的に活性化する。葉酸（folate）はこのビタミン B の一般名であり、様々な形態で食品への添加が許可されている（欧州規則（EC）No 1925/2006 の付属書 II 及び欧州指令 2002/46/EC の付属書 II）。この評価は、食品への添加が許可されている全ての形態の葉酸（folate）に適用される（欧州規則（EC）No 1925/2006 の付属書 II 及び欧州指令 2002/46/EC の付属書 II）。

NDA パネルは、健康強調表示の対象となる食品成分である葉酸（folate/folic acid）は十分に性質が明らかにされていると評価している。

申請者によって提案された強調表示の効果は、「母体の赤血球葉酸を有益に上昇させることによる、胎児の神経管閉鎖障害に対する葉酸の保護効果」である。申請者が提案する対象集団は、出産適

産婦人科の女性である。NDA パネルは、葉酸（folate/folic acid）の補給による母体の葉酸量の増加は、胎児の神経管閉鎖障害のリスクを減らすという観点から有益な生理学的効果であると評価している。

エビデンスを評価するに当たり、NDA パネルは、母体の葉酸摂取量の低下と胎児の神経管閉鎖障害のリスク増加との関連性が十分に確立されていること、及び最近のシステマティックレビューにより胎児の神経管閉鎖障害のリスクに対する母体の葉酸摂取の効果が示されたことを考慮した。

NDA パネルは、葉酸（folate/folic acid）の補給による母体の葉酸量の増加と胎児の神経管閉鎖障害のリスク低下との間に因果関係が確立されていると結論付けている。

NDA パネルは、以下の表現が科学的根拠を反映していると評価する。

「葉酸補給は母体の葉酸量を増加させる。母体の葉酸量の増加は、胎児の神経管閉鎖障害のリスクの低減に貢献する。」

NDA パネルは、表示される効果を得るためには、受胎の少なくとも 1 か月前から 3 か月後まで毎日、400µg の葉酸（folate/folic acid）を補給する必要があると評価している。対象集団は、出産適齢期の女性である。

委員会規則（EU）No 1135/2014 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

葉酸を 1 日当たり 400µg 以上含むサプリメントであること。

出産適齢期の女性が対象であること、効果を得るために受胎の少なくとも 1 か月前から 3 か月後まで 1 日当たり 400µg の葉酸を補給する必要があることを消費者に伝えること。

3.6 大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患（1）

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づく大麦 β-グルカンと血中コレステロールの低下及び冠状動脈性心疾患のリスク低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

（Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） <6>

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患に関する疾病リスク低減表示の申請がスロベニア所管官庁へ提出された。申請書類は欧州食品安全機関（EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies:NDA パネル）が科学的評価を行い、「大麦β-グルカンの摂取と血中 LDL-コレステロール濃度の低下との間に因果関係が確立されている。」とする意見書（Question No EFSA-Q-2011-00799: <6>）を 2011 年 12 月 8 日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていたが、所有権の保護は認められなかった。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、「大麦β-グルカンは血中コレステロールを低下／減少させることが示されている。高コレステロールは冠状動脈性心疾患発症の危険因子である。」との疾病リスク低減表示を認める委員会規則（EU）No 1048/2012 を 2012 年 11 月 8 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から大麦β-グルカンの血中コレステロール低下と冠状動脈性心疾患のリスク低減に関する健康強調表示の科学的実証について意見を述べるよう求められた。

申請は疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案され、申請者が所有権を主張するデータの保護に関する要求が含まれていた。

健康強調表示の対象となる食品成分は、大麦のβ-グルカンである。β-グルカンは、グルコース分子が長く直線状に重合して連なった非デンプン性の多糖類である。β-グルカンは大麦に自然に存在し、確立された方法にて食品の状態で測定可能である。ここに示される意見は、食品に自然に存在する大麦β-グルカン及びそれらを食品に添加する形態の両方に適用される。NDA パネルは、健康強調表示の対象の食品成分である大麦β-グルカンは十分に性質が明らかにされていると評価している。

申請された強調表示の効果は、「心疾患のリスクを減らす可能性のある血中コレステロールの減少」である。申請者が提案する対象集団は、血中コレステロール濃度を下げたい成人である。NDA パネルは、血中 LDL-コレステロール濃度を下げることが、冠状動脈性心疾患のリスクを減らすため有益な生理学的効果があると評価している。

NDA パネルは、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 13 条（1）に基づき、大麦を含む様々な基原からのβ-グルカン及び正常な血中コレステロール濃度の維持に関して、肯定的な意見を既に発表している。また NDA パネルは、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、大麦β-グルカンと血中コレステロール濃度の低下に関しても、肯定的な意見を既に発表している。

申請者は、健康強調表示に関連するものとして、2 つのメタアナリシスと 6 つのヒト試験を含む計 8 つの参考文献を提出した。

6 つのヒト試験のうち 3 つは対照群が設定されていなかった。1 つの研究は、試験食摂取後の血中脂質を確認する急性試験であった。1 つの研究は、食事由来の脂肪の消化と吸収に関して、標的集団を代表していない回腸人工肛門造設患者で実施されたものであった。NDA パネルは、これらの研究から結論を出すことはできないと評価している。

最初のメタアナリシスには、合計 591 人の被験者を含む 11 の研究（17 の処置群）が含まれていた。7 つの研究はクロスオーバー試験であり、4 つの研究は並行群間比較試験であった。介入期間は 4～12 週間（平均 5.2 週間）であり、10～62 人の被験者が研究に組み入れられた。被験者は、正常又は高コレステロール血症者であり、平均血中コレステロール値は 3.6～8.6mmol/L であった。平均年齢は 20～63 歳であった。試験前の BMI は 19～35kg/m² の範囲であった。大麦β-グルカンの推定摂取量は 3～12g/日であり、介入の中央値は 5g/日であった。大麦のβ-グルカンの供給源には、大麦粉、大麦フレーク、精白大麦、大麦ふすま等であった。対照群のほとんどの人は、それを小麦又は米に置き換えた食事を摂取した。全体として、大麦β-グルカン群は、総コレステロール及び LDL-コレステロール濃度を 0.30mmol/L（95%CI：0.39、0.21、p<0.00001）及び 0.27mmol/L（95%CI：0.34、0.20、p<0.00001）低下させた。HDL-コレステロール濃度は影響を受けなかった。

2 番目のメタアナリシスには 8 つの研究が含まれていたが、そのうち 7 つは上記のメタアナリシスに含まれていた。それ以外の研究は、79 人の高コレステロール血症患者を対象とした 30 日間の無作為化並行群間比較試験であった。このメタアナリシスの結果は、前記のメタアナリシスで得られた結果と同様であった。大麦β-グルカン群は、総コレステロール及び LDL-コレステロール濃度をそれぞれ 0.35 mmol/L（95%CI：0.48、0.21、p<0.05）及び 0.26 mmol/L（95%CI：0.36、0.16、p<0.05）低下させた。他の血中脂質パラメータは影響を受けなかった。出版バイアスに対処するために、ファンネルプロットの視覚的検査、エグガーの加重回帰統計及びトリムアンドフィルメソッドが適用された。欠落している可能性のある研究（すなわち、未発表の否定的な内容の研究）を考慮した場合、大麦β-グルカンは、総コレステロール及び LDL-コレステロール濃度に対して、有意な減少を示した。

無作為化群間比較クロスオーバー試験では、軽度の高コレステロール血症の 24 人の男性に対して、3 週間の馴致期間後に大麦β-グルカン強化食（大麦β-グルカン 6g/日）又は米ぬか強化食をそれぞれ 4 週間（ウォッシュアウト期間は 3 週間）摂取させた。その結果、米ぬか食と比較して、大麦β-グルカン食は血中総コレステロール及び LDL-コレステロールを 0.34mmol/L（95%CI：0.47、0.20、p<0.001）及び 0.21mmol/L（95%CI：0.40、0.02、p = 0.033）低下させた。他の血中脂質パラメータへの影響は観察されなかった。

大麦β-グルカンのコレステロール低下効果は、粘度の増加によるものと考えられ、これにより胆汁酸の再吸収を減らし、コレステロールからの胆汁酸の合成と中性ステロールの糞便排泄の両方を増加させる。

小腸における粘度は、大麦β-グルカンの濃度、分子量及び溶解度によって決まる。

エビデンスを評価する際に、NDA パネルは、11 のランダム化比較試験（RCT）を含む 1 つのメタアナリシスと、少なくとも 3g/日の摂取量での大麦β-グルカンの効果を調査した 1 つの追加 RCT において、正常及び高コレステロール血症の両方の被験者の総コレステロール及び LDL-コレステロール濃度が減少していること、また、効果のメカニズムの生物学的妥当性を支持する証拠があることを考慮した。

NDA パネルは、大麦β-グルカンの摂取と血中 LDL-コレステロール濃度の低下との間に因果関係が確立されていると結論付けている。

NDA パネルは、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価する。

「大麦β-グルカンは、血中コレステロールを下げる／減らすことが示されている。高コレステロールは、冠動脈性心疾患発症の危険因子である。」

NDA パネルは、表示する効果を得るために、1 日当たり少なくとも 3 g の大麦β-グルカンを摂取する必要があると評価している。これは、バランスの取れた食事の一部として摂取可能な分量である。対象集団は、血中コレステロール濃度を下げたいと考えている成人である。

委員会規則（EU）No 1048/2012 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

効果を得るために、1 日当たり 3g 以上的大麦β-グルカンを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

1 回の摂取につき 1g 以上的大麦β-グルカンを含む食品であること。

3.7 大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患（2）

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づく大麦 β-グルカンと血中コレステロールの低下及び冠状動脈性心疾患のリスク低減に関する健康強調表示の実証に対する科学的意見

（Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） <7>

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患に関する疾病リスク低減表示の申請がベルギー所管官庁へ提出された。申請書類は欧州食品安全機関（EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル）が科学的評価を行い、「大麦β-グルカンの摂取と血中 LDL-コレステロール濃度の低下との間に因果関係が確立されている。」とする意見書（Question No EFSA-Q-2011-00798: <7>）を 2011 年 12 月 8 日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていたが、所有権の保護は認められなかった。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、「大麦β-グルカンは血中コレステロールを低下／減少させることが示されている。高コレステロールは冠状動脈性心疾患発症の危険因子である。」との疾病リスク低減表示を認める委員会規則（EU）No 1048/2012 を 2012 年 11 月 8 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から大麦β-グルカンの血中コレステロール濃度低下と冠状動脈性心疾患のリスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関する意見を述べるよう求められた。

申請の領域は疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案され、申請者が所有権を主張するデータの保護に関する要求が含まれていた。

健康強調表示の対象となる食品成分は、大麦のβ-グルカンである。β-グルカンは、グルコース分子が長く直線状に重合して連なった非デンプン性の多糖類である。β-グルカンは大麦に含まれており、確立された方法にて食品の状態で測定可能である。ここに示される意見は、食品に自然に存在する大麦β-グルカン及びそれらを食品に添加する形態の両方に適用される。NDA パネルは、健康強調表示の対象の食品成分である大麦β-グルカンは十分に性質が明らかにされていると評価している。

申請された強調表示する効果は、「心疾患のリスクを減らす可能性のある血中コレステロールの減少」である。申請者が提案する対象集団は、血中コレステロール濃度を下げたい成人である。NDA パネルは、血中 LDL-コレステロール濃度を下げることが、冠状動脈性心疾患のリスクを減らすため有益な生理学的効果があると評価している。

NDA パネルは、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 13 条（1）に基づき、大麦を含む様々な基原からのβ-グルカン及び正常な血中コレステロール濃度の維持に関して、肯定的な意見を既に発表している。NDA パネルはまた、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、大麦β-グルカンと血中コレステロール濃度の低下に関しても、肯定的な意見を既に発表している。

申請者は、健康強調表示に関連するものとして、3 つのメタアナリシスと 10 件のヒト試験、2 件の動物実験、1 件のメカニズムの研究を含む計 16 の参考文献を提出した。

そのうちの 1 つの研究は、NDA パネルにおける科学的評価には不十分とされた。メカニズムに関する研究は、穀物をベースとした食事の単回摂取による短鎖脂肪酸の産生に関する急性試験であった。NDA パネルは、これら 2 つの研究から結論を出すことはできないと評価している。

最初のメタアナリシスには、合計 591 人の被験者を含む 11 の研究（17 の処置群）が含まれていた。7 つの研究はクロスオーバー試験であり、4 つの研究は並行群間比較試験であった。介入期間は 4 ～12 週間（平均 5.2 週間）であり、10～62 人の被験者が研究に組み入れられた。被験者は、正常及び高コレステロール血症者であり、平均血中コレステロール値は 3.6～8.6 mmol/L であった。平均年齢は 20～63 歳であった。試験前の BMI は 19～35kg/m² の範囲であった。大麦β-グルカンの推定摂取量は 3～12g/日であり、介入の中央値は 5 g/日であった。大麦のβ-グルカンの供給源には、大麦粉、大麦フレーク、精白大麦、大麦ふすま等であった。対照群のほとんどの人は、それを小麦又は米に置き換えた食事を摂取した。全体として、大麦β-グルカン群は、総コレステロール濃度及び LDL-コレステロール濃度を 0.30mmol/L（95%CI：0.39、0.21、p<0.00001）及び 0.27mmol/L（95%CI：0.34、0.20、p<0.00001）低下させた。HDL-コレステロール濃度は影響を受けなかった。

2 番目のメタアナリシスには 8 つの研究が含まれていたが、そのうち 7 つは上記のメタアナリシスに含まれていた。それ以外の研究は、79 人の高コレステロール血症患者を対象とした 30 日間の無作為化並行群間比較試験であった。このメタアナリシスの結果は、前記のメタアナリシスで得られた結果と同様であった。大麦β-グルカン群は、総コレステロール濃度及び LDL-コレステロール濃度をそれぞれ 0.35 mmol/L（95%CI：0.48、0.21、p<0.05）及び 0.26mmol/L（95%CI：0.36、0.16、p<0.05）低下させた。他の血中脂質パラメータは影響を受けなかった。出版バイアスに対処するために、ファンネルプロットの視覚的検査、エグガーの加重回帰統計及びトリムアンドフィルメソッドが適用された。欠落している可能性のある研究（すなわち、未発表の否定的な内容の研究）を考慮した場合、大麦β-グルカンは、総コレステロール濃度及び LDL-コレステロール濃度に対して、有意な減少を示した。

申請者は、上記の最初のメタアナリシスで取り上げられた計 8 つの研究を含む 3 番目のメタアナリシスを提出した。NDA パネルは、この 3 番目のメタアナリシスは、健康強調表示の科学的実証のための追加情報にはならないと指摘している。

無作為化群間比較クロスオーバー試験では、軽度の高コレステロール血症の 24 人の男性に対して、3 週間の馴致期間後に大麦β-グルカン強化食（大麦β-グルカン 6g/日）又は米ぬか強化食をそれぞれ 4 週間（ウォッシュアウト期間は 3 週間）摂取させた。その結果、米ぬか食と比較して、大麦β-グルカン食は血中総コレステロール濃度及び LDL-コレステロール濃度を 0.34mmol/L（95%CI：0.47、0.20、p<0.001）及び 0.21mmol/L（95%CI：0.40、0.02、p=0.033）低下させた。他の血中脂質パラメータへの影響は観察されなかった。

2 つの動物実験では、異なる基原（大麦とオーツ麦）のβ-グルカンと、様々な分子量（高分子と低分子）の大麦β-グルカンの効果を比較した。これらの研究は、基原又は分子量に関係なく、β-グルカンが血中総量及び LDL-コレステロール濃度の低下に有効であることを見出した。さらに、両方の研究は、様々なβ-グルカン摂取により糞便中の中性ステロール濃度の増加を確認した。NDA パネルは、これらの研究が大麦β-グルカンの効果を支持すると評価している。

大麦β-グルカンのコレステロール低下効果は、粘度の増加によるものと考えられ、これにより胆汁酸の再吸収を減らし、コレステロールからの胆汁酸の合成と中性ステロールの糞便排泄の両方を増加させる。小腸における粘度は、大麦β-グルカンの濃度、分子量及び溶解度によって決まる。

エビデンスを評価する際に、NDA パネルは、11 のランダム化比較試験（RCT）を含む 1 つのメタアナリシスと、少なくとも 3 g/日の用量での大麦β-グルカンの効果を調査した 1 つの追加 RCT において、正常及び高コレステロール血症の両方の被験者における総コレステロール及び LDL-コレステロール濃度が減少していること、また、効果のメカニズムの生物学的妥当性を支持する証拠があることを考慮した。

NDA パネルは、大麦β-グルカンの摂取と血中 LDL-コレステロール濃度の低下との間に因果関係が確立されていると結論付けている。

NDA パネルは、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価する。

「大麦β-グルカンは、血中コレステロール値を下げる/減らすことが示されている。高コレステロールは、冠動脈性心疾患発症の危険因子である。」

NDA パネルは、表示する効果を得るために、1 日当たり少なくとも 3 g の大麦β-グルカンを摂取する必要があると評価している。この量は、バランスの取れた食事の一部として合理的に摂取可能な分量である。対象集団は、血中コレステロール濃度を下げたいと考えている成人である。

委員会規則（EU）No 1048/2012 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

効果を得るために、1 日当たり 3g 以上の大麦β-グルカンを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

1 回の摂取につき 1g 以上の大麦β-グルカンを含む食品であること。

3.8 甘味料100%キシリトールのチューインガムとう歯

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づくキシリトールチューインガム/トローチとう歯のリスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証

（Scientific substantiation of a health claim related to xylitol chewing gum/pastilles and reduction the risk of tooth decay pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006）
<8>

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から甘味料が 100%キシリトールであるチューインガムとう歯に関する疾病リスク低減表示の申請がフィンランド所管官庁へ提出された。申請書類は欧州食品安全機関（EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies:NDA パネル）が科学的評価を行い、「100%キシリトールで甘み付けしたチューインガムの消費と子供のう歯のリスク低下との間に因果関係が確立されている。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2008-321: <8>）を 2008 年 11 月 14 日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていた。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、疾病リスク低減表示「100%キシリトールで甘み付けしたチューインガムは歯垢を減少させることが示されている。大量／高度の歯垢は子供のう歯発生の危険因子である。」を認める委員会規則（EC）No 1024/2009 を 2009 年 10 月 29 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から、キシリトールチューインガム／トローチとう歯のリスクの低減の係に関する健康強調表示の科学的実証について意見を述べるよう求められた。

申請は、疾病リスクの軽減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

本健康強調表示は、100%キシリトールで甘み付けしたチューインガムと、56%以上のキシリトールで甘み付けしたトローチに関するもので、製造プロセスと安定性に関する情報が記載されている。NDA パネルは、100%キシリトールで甘み付けしたチューインガムと、56%以上のキシリトールで甘み付けしたトローチの性質は十分に明らかにされていると評価している。

表示する効果「う歯のリスクを減らす」は、う歯の発生を減らすことと関係する。対象集団は一般集団である。NDA パネルは、う歯のリスクを減らすことが健康に有益であると評価している。

申請者は、評価中の健康強調表示に関連するヒト介入研究について報告した 31 の出版物、ヒト観察研究について報告した 2 つの出版物、1 つのシステマティックレビュー及び 16 のレビュー出版物を特定した。NDA パネルは、申請者の提案する健康強調表示「キシリトールチューインガム／トローチはう歯の発症リスクを減らす可能性がある」が、キシリトールを含むチューインガム/トローチを通常の食事に加えて習慣的に摂取すると、う歯発症リスクを減らすことができることを示していると評価している。この評価では、

100%キシリトールで甘み付けしたチューインガムと、56%以上のキシリトールで甘み付けしたトローチ／キャンディーの効果を、キシリトールによる処理なしの場合と比較して評価する。

子供を対象に、キシリトールによる処理なしの場合との比較により、100%キシリトールで甘み付けしたチューインガムの効果を調査した 5 つの研究が示された。ほとんどの研究では、DMFS（decayed, missing and filled tooth per tooth surface）として測定されたベースラインからのう歯の増加が一貫して有意に少ないと報告されている。NDA パネルは、提示された研究におけるいくつかの限界を指摘している：提出された研究は、完全に無作為化されていなかったり、結果に影響を与える可能性のある交絡因子について十分に制御されていなかったりした（食事背景や標準的なう歯予防措置は完全に評価及び報告されていなかった）。1 つの研究では、プロトコルごとの分析のみが提示され、100%キシリトールで甘み付けしたチューインガムと対照群との直接比較は報告されていなかった。それでもなお、提出された研究数、被験者、観察年数が多数あること、またそれらの結果の一貫性及び効果の大きさを考慮すると、NDA パネルは、100%キシリトールで甘み付けしたチューインガムの摂取と子供のう歯のリスクの低減との間に因果関係は確立されていると評価している。

申請書では 56%以上のキシリトールで甘み付けしたトローチのカリエス発生率に関する 3 つの研究が提示されている。2 件の研究では、介入群の DMFS として測定されたベースラインからのう歯の増加は、対照群よりも有意に少ないと報告されている。しかし、NDA パネルは、これらの研究の弱点（例えば、トローチ群と対照群の直接比較がない、無作為化の不十分さ、両方の研究の結果に影響を与える可能性のある交絡因子の不十分な制御）は、主張する効果を実証するためのデータソースとしての価値を大幅に制限すると評価している。残る 1 件の研究では、介入終了時にう歯発生率の介入群と対照群の間に差は認められなかった。NDA パネルは、56%以上のキシリトールで甘み付けしたトローチの消費とう歯のリスクの低減との因果関係は確立されていないと評価している。

以下の文言が科学的根拠を反映している。

「キシリトールチューインガムは子供のう歯のリスクを低減する。」

この強調表示の科学的正当性は、食後少なくとも 1 日 3 回、100%キシリトールで甘み付けしたチューインガム 2～3g の消費に関連している。この量のチューインガムは、バランスの取れた食事の一部として簡単に摂取することができる。

キシリトールの過剰摂取は浸透圧性下痢のリスクがある。チューインガムは窒息の危険性が高いため、3 歳未満の子供ではチューインガムの使用を避ける必要がある。

委員会規則（EC）No 1024/2009 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

効果を得るために、食後少なくとも 1 日 3 回、100%キシリトールで甘み付けしたチューインガム 2～3g を摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

3.9 オーツ麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づくオーツ麦β-グルカンと血中コレステロールの低下及び冠状動脈性心疾患のリスク低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

（Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta-glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） <9>

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者からオーツ麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患に関する疾病リスク低減表示の申請がイギリス所管官庁へ提出された。申請書類は欧州食品安全機関（EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies:NDA パネル）が科学的評価を行い、「オーツ麦β-グルカンの消費と血中 LDL-コレステロール濃度の低下との間に因果関係が確立されている。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2008-681: <9>）を 2010 年 12 月 8 日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていたが、所有権の保護は認められなかった。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、疾病リスク低減表示「オーツ麦β-グルカンは血中コレステロールを低下／減少させることが示されています。高コレステロールは冠状動脈性心疾患発症の危険因子である。」を認める委員会規則（EU）No 1160/2011 を 2011 年 11 月 14 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から、オーツ麦β-グルカンと「血中 LDL 及び総コレステロールを積極的に低下／低減できる」に関連する健康強調表示の科学的実証について意見を述べるよう求められた。

申請は疾病リスク軽減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

健康強調表示の対象である食品成分は、オーツ麦β-グルカンである。β-グルカンは、長い線形ポリマー中のグルコース分子で構成される非消化性で非でん粉性の多糖類である。市販の加工食品調製物におけるオーツ麦β-グルカンの分子量は、約 100kDa から 2,000kDa の範囲である。オーツ麦β-グルカンは、オーツ麦のふすまに含まれており、確立された方法により食品中で測定可能である。この意見は、食品に含まれるオーツ麦β-グルカン及びそれが添加された食品に適用される。NDA パネルは、健康強調表示の対象であるオーツ麦β-グルカンの食品成分が十分に特徴付けられていると評価している。

申請された強調表示の文言は、「オーツ麦β-グルカンは、血中 LDL-コレステロールと総コレステロール濃度を積極的に低下／減少させることができる」である。申請者は、対象集団を一般集団、特に高コレステロール血症のリスクが高い人々と指定した。NDA パネルは、血中 LDL-コレステロール濃度を下げるこ

は、冠動脈性心疾患のリスクを減らすことにつながるため有益な生理学的効果であると評価している。

申請者は、健康強調表示に関連するものとして 3 つのメタアナリシス（1 つは未発表）と 19 の RCT（3 つは未発表）を含む計 22 の参考文献を特定した。

NDA パネルは、オーツ麦等の様々な供給源から摂取されるβ-グルカン及び欧州規則（EC）No 1924/2006 第 13 条（1）に基づく正常な血中コレステロール濃度の維持について、既に肯定的な意見を発表している。さらに NDA パネルは、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき冠動脈性心疾患のリスクを低減する可能性がある、血中コレステロール値の低減とオーツ麦β-グルカンについても、既に肯定的な意見を発表している。

最初のメタアナリシスには、1,063 人の被験者を対象とする 12 の研究が含まれていた。研究集団は、正常又は高コレステロール血症者であり、年齢範囲は 20～73 歳であった。平均ベースライン血中コレステロール濃度は、4.6～7.1mmol/L の範囲であった。オーツ麦β-グルカンの推定摂取量は 1.1～7.6g/日で、平均量は 3.7g/日であった。オーツ麦β-グルカンの供給源には、オーツ麦ふすま、オートミール、ロールドオーツがあり、これらは朝食用シリアル、ビスケット、パン、ミューズリー、マフィン及び粉末として摂取された。研究の介入期間は 2.5～12 週間で、平均介入期間は 5.5 週間であった。血中総コレステロール濃度の変化の効果サイズは、-0.13mmol/L（95%CI：-0.19、-0.07）と計算された。

2 番目のメタアナリシスは、オーツ麦製品に関する 25 の研究で構成され、1,600 人を被験者としていた。対象集団（年齢範囲 26～61 歳）は、健康な被験者、高脂血症の被験者又は糖尿病の被験者であった。オーツ麦β-グルカンの量は 1.5～13g/日で、平均 5g/日であった。研究の介入期間は 2～12 週間で、平均介入期間は 5.6 週間であった。オーツ麦β-グルカンの供給源は、オーツ麦ふすま、オートミール、ロールドオーツであり、これらは朝食用シリアル、ビスケット、パン、ミューズリー、マフィン及び粉末として摂取された。1 日当たり 1g のオーツ麦β-グルカンを摂取すると、総コレステロール濃度と LDL-コレステロール濃度がそれぞれ -0.040mmol/L（95%CI：-0.054、-0.026）及び 0.037mmol/L（95%CI：-0.040、-0.034）減少していた。HDL-コレステロール濃度への影響は報告されなかった。

申請者は更に 19 件の研究を提出した。これらの研究のうち 18 件は、3 回目のメタアナリシス（未発表）で分析され、1,080 人を対象としていた。対象集団（年齢範囲 16～77 歳）には、健康な人、高脂血症、糖尿病及び過体重の被験者が含まれていた。オーツ麦のβ-グルカンの 1 日当たりの推定摂取量は 3～9g/日で、平均量は 5g/日であった。介入期間は 2～12 週間で、平均介入期間は 5.7 週間であった。オーツ麦β-グルカンの供給源は、オーツ麦ふすま、オートミール、ロールドオーツ等であり、これらは朝食用シリアル、ビスケット、パン、シリアルバー、ミューズリー、マフィン、パスタ及び粉末として摂取された。18 件の研究の効果は平均して、総コレステロールが -0.34mmol/L（95%CI：-0.42、-0.25、 $p<0.001$ ）減少し、LDL-コレステロール濃度が -0.28mmol/L（95%CI：-0.35、-0.22、 $p<0.001$ ）減少した。平均の効果を用量に対してプロットした場合、フィッティングラインから計算したオーツ麦β-グルカン 3g/日の効果の推定値は、総コレステロール濃度が -0.23mmol/L（95%CI：-0.35、-0.10）、LDL-コレステロール濃度が -0.21mmol/L（95%CI：-0.31、-0.11）であった。HDL-コレステロール濃度は有意に減少しなかった。

1 つの RCT では、75 人の高コレステロール血症の男女が、オーツブランふすま濃縮物としてオーツ麦β-グルカン 6g/日（ $n=35$ ）又はデキストロース水和物 6g/日（ $n=40$ ）を 6 週間摂取した。介入群では、LDL-コレステロール濃度が -0.30 ± 0.1 mmol/L 有意に減少した。

提示されたエビデンスは、オーツ麦β-グルカンのコレステロール減少効果は、胆汁酸の再吸収を減らし、コレステロールからの胆汁酸の合成を増やし、循環コレステロール（LDL-コレステロール）濃度を減らす小腸の粘度増加に依存する可能性があることを示している。小腸の粘度はオーツ麦β-グルカンの濃度、分子量、溶解度によって決まる。オーツ麦β-グルカンは、食品の精製及び製造中に分解される可能性があり、その物理化学的特性に大きく影響する。その結果、オーツ麦β-グルカンのコレステロール減少効果は弱まるか、さらには消失する可能性がある。粘度の違いは、少なくとも部分的に、個々の研究間のLDL-コレステロール濃度減少効果の大きなばらつきを説明できるかもしれない。

エビデンスを評価するに当たり、NDA パネルは、オーツ麦β-グルカンを 3g/日以上摂取した場合の効果进行调查する RCT のほとんどが、正常コレステロール血症と高コレステロール血症の両方の被験者でLDL-コレステロール濃度の統計的に有意な減少を示したこと及び効果の生物学的妥当性を支持する強力な証拠があったことを考慮した。

NDA パネルは、オーツ麦β-グルカンの摂取と血中 LDL-コレステロール濃度の減少との間に因果関係が確立されたと結論付けている。

NDA パネルは、以下の文言が科学的根拠を反映していると評価する。

「オーツ麦β-グルカンは、血中コレステロールを下げる/減らすことが示されています。血中コレステロールの低下は、（冠動脈性）心疾患のリスクを減らす可能性があります。」

NDA パネルは、この強調表示をするために、食物から 1 日当たり 3g 以上のオーツ麦β-グルカンを摂取する必要があると評価している。この量は、バランスの取れた食事の一部として摂取可能な分量である。対象集団は、血中コレステロール濃度を下げたいと考えている成人である。

委員会規則（EU）No 1160/2011 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

効果を得るために、1 日当たり 3g 以上のオーツ麦β-グルカンを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

1 回の摂取につき 1g 以上のオーツ麦β-グルカンを含む食品であること。

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

- ① 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく植物スタノールエステルと血中コレステロール低下/減少と (冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証
(Scientific substantiation of a health claim related to plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <10>
- ② 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく植物スタノールエステル及び植物ステロールと血中 LDL-コレステロール値低下/減少 に関する健康強調表示の承認手続に関連する、欧州委員会からの要請及びフランスからの同様の要請に関する栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネルの科学的意見
(Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorization procedure for health claims on plant stanols and plant sterols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <11>
- ③ 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく植物スタノール (植物スタノールエステルとして) 3g/日と血中 LDL-コレステロール値低下と (冠状動脈性) 心臓病リスクの低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見
(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <12>
- ④ 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 19 条に基づく植物ステロール/スタノール 3g/日と血中 LDL-コレステロール値低下と (冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の実証
(Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006) <13>

評価のプロセス

<委員会規則 (EC) No 983/2009 と使用条件変更 : 委員会規則 (EU) No 376/2010>

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患に関する疾病リスク低減表示の申請がイギリス所管官庁へ提出された。申請書類は欧州食品安全機関 (EFSA) へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル) が科学的評価を行い、「植物スタノールエステルの摂取と LDL-コレステロールの低下の間に用量依存的な因果関係が成立している。食事介入を含むコレステロール低下療法により、冠状動脈性心疾患リスクを低減できる根拠がある。」とした意見書 (Question No EFSA-Q-2008-118: <10>) を 2008 年 10 月 31

日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていた。

欧州委員会では NDA パネルの意見書（Question No EFSA-Q-2008-118: <10>）に基づき討議を行い、植物スタノール及び植物ステロールの血中 LDL-コレステロール低下／減少効果に関する強調表示において定量的な記載が消費者に誤認を与えないよう、また一貫した使用条件を設定するために、EFSA に科学的意見を求めた。EFSA の NDA パネルは科学的評価を行い、「1 日当たり 1.5～2.4g の植物ステロール／スタノールを摂取すると、冠動脈性心疾患リスク低減の観点から意義がある平均 7～10.5%血中 LDL-コレステロール濃度の減少が期待できる。血中 LDL-コレステロール濃度の低下効果は通常最初の 2～3 週間で得られ、植物ステロール／スタノールの継続的な摂取により持続可能である。マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及びミルク・ヨーグルト・チーズ等の乳製品に添加された植物ステロール／スタノールが血中 LDL-コレステロール濃度を低下させることを一貫して示しているものの、その他の食品形態に添加された植物ステロール／スタノールの有効性については十分に確立されていない。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2009-00530 & Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）を 2009 年 8 月 3 日に公表した。

欧州委員会では NDA パネルの意見書（Question No EFSA-Q-2008-118: <10>）に基づき、疾病リスク低減表示「植物スタノールエステルは血中コレステロールを低下／減少させることが示されている。高コレステロールは冠動脈性心疾患発症の危険因子である。」を認める委員会規則（EC）No 983/2009 を 2009 年 10 月 21 日に採択し、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

さらに欧州委員会は、委員会規則（EC）No 983/2009 において認められている、2 つの強調表示（植物ステロールと植物スタノールエステル）の効果の大きさに関する表示が消費者に誤認を与えないようにするため、NDA パネルの意見書（Question No EFSA-Q-2009-00530 & Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）に基づき、委員会規則（EC）No 983/2009 に定めた使用条件を修正する委員会規則（EU）No 376/2010 を 2010 年 5 月 3 日に採択した。

<使用条件変更：委員会規則（EU）No 686/2014>

事業者から委員会規則（EU）No 376/2010 の使用条件を修正する申請がフィンランド所管官庁へ提出された。申請書類は EFSA へ送られ、これを受けて NDA パネルが科学的評価を行い、「委員会規則（EU）No 376/2010 で認められた食品形態（マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及びミルク・ヨーグルト・チーズ等の乳製品）において、植物スタノール 3g/日（2.7～3.3g/日の範囲）に含まれる植物スタノールエステルの摂取は LDL-コレステロール濃度を 11.4%低下させるものの、その他の食品形態に添加した植物スタノールのコレステロール濃度低下効果の大きさは十分に確立されていない。植物スタノールエステルによる LDL-コレステロール濃度低下効果を最大限得るための必要最小期間は、2～3 週間である。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2011-00851: <12>）を 2012 年 5 月 16 日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていたが、所有権の保護は認められなかった。

イギリスでは、異なる事業者から委員会規則（EU）No 376/2010の使用条件を修正する申請がイギリス所管官庁へ提出された。申請書類は EFSA へ送られ、EFSA ではこれを受けて NDA パネルが科

学的評価を行い、「委員会規則（EU）No 376/2010で認められた食品形態（マーガリンタイプ食品、乳製品、マヨネーズ、サラダドレッシング）において、植物ステロール／植物スタノールを3g/日（2.6～3.4g/日）摂取すると、LDL-コレステロール濃度を11.3%低下させる。植物ステロール／植物スタノールによる最大のLDL-コレステロール濃度低下効果を得るための必要最小期間は、2～3週間である。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2011-01241：＜13＞）を2012年5月16日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていたが、所有権の保護は認められなかった。

欧州委員会はNDAパネルの意見書（Question No EFSA-Q-2011-00851）及び（Question No EFSA-Q-2011-01241：＜13＞）に基づき、委員会規則（EU）No 376/2010に定めた使用条件を修正する委員会規則（EU）No 686/2014を2014年6月20日に採択した。

NDAパネルによる科学的評価の概要

＜2008年10月31日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2008-118：＜10＞）での評価＞

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から「植物スタノールエステルと血中コレステロールの低減及び冠動脈性心疾患リスクの低減」に関する健康強調表示の実証について意見を述べるよう求められた。

申請は、疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

本申請において、「植物スタノールエステル」とは、食用植物油（主に大豆油）、トール油又はそれらの混合物に由来する植物ステロールを飽和させ、食用低エルカ酸菜種油由来脂肪酸でエステル化させた植物スタノールの混合物（シトスタノールとカンペスタノール）を指す。NDA パネルは健康強調表示が提案された植物スタノールエステルは十分に特徴付けられていると評価した。

血中 LDL-コレステロール値の上昇は冠動脈性心疾患（CHD）の危険因子の一つと認識されている。CHD は死亡や疾病罹患の重大な原因である。食事介入による LDL-コレステロール値の低下は CHD のリスクを低減させることが示されている。NDA パネルは、LDL-コレステロールを低下させる効果はヒトの健康にとって有益であると評価している。

申請者は、一般的に健康であるとされる、正常～中程度の高コレステロール血症の男女を被験者とする 30 報のランダム化二重盲検プラセボ対照試験による未発表のメタアナリシスを提出した。

提出されたデータでは、1 日当たり植物スタノール 2g 相当の植物スタノールエステルを含む適切な食品（例えば油脂ベースの食品や低脂肪ヨーグルト）を食事と共に摂取することにより、臨床的に有意な約 10%の LDL-コレステロール濃度低下効果が得られるとしている。コレステロール濃度低下効果の大きさは、他の食品においては異なる可能性がある。NDA パネルは、植物スタノールエステルの摂取と LDL-コレステロール濃度の低下の間に用量依存的な因果関係が成立していると結論付けている。

LDL-コレステロール濃度低下と CHD リスク低減との関連性について、NDA パネルは食事介入を含むコレステロール低下療法により、CHD リスクを低減できる根拠があると評価している。しかしながら、集団において LDL-コレステロール濃度低下 CHD の死亡・罹患率に影響を与えることを示す研究は存在しな

い。

NDA パネルは、血中コレステロール濃度を下げる必要があり、それを望む人のみが植物スタノール添加製品を摂取すべきであり、コレステロール濃度低下薬を服用している患者は医学的管理下でのみ、その製品を摂取すべきであると評価している。

NDA パネルは、以下の文言が利用可能な科学的根拠を反映していると評価している。

「植物スタノールエステルは、血中コレステロールを低下／減少させることが示されている。血中コレステロールの低下は CHD リスクを低減させるかもしれない。」

<2009 年 8 月 3 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2009-00530&Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）での評価>

欧州委員会及びフランスから、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、NDA パネルは、欧州委員会から植物スタノール及び植物ステロールと血中コレステロールの低下／減少に関する健康強調表示の承認手続に関連して、科学的助言を述べるよう求められた。

本意見書における植物ステロール／植物スタノールの数量は、フリー体（非エステル化）スタノール及びステロール当量として表示される。

80 件以上のランダム化比較試験において、幅広い形態の食品に添加された植物ステロール／植物スタノールの血中 LDL-コレステロール濃度に対する効果が研究されている。これらの試験に関する多くのメタアナリシスでは、植物ステロール／植物スタノールを約 2g/日以上摂取すると、漸減的・容量依存的に LDL-コレステロール濃度を低下させることが示されている。LDL-コレステロール濃度を下げる効果の程度は、植物ステロールと植物スタノールでは同様である。

NDA パネルは、1.5～1.9 g/日及び 2.0～2.4 g/日の植物ステロール／植物スタノールでそれぞれ平均 8.5%、8.9%の血中 LDL-コレステロール濃度の低下が認められたことを指摘し、1 日当たり 1.5～2.4g の摂取において、平均 7～10.5%の血中 LDL-コレステロール濃度の減少が期待できると結論付け、これは CHD リスク低減の観点から生物学上意義があると評価している。

NDA パネルは、血中 LDL-コレステロール濃度低下効果は通常最初の 2～3 週間で得られ、植物ステロール／スタノールの継続的な摂取により持続可能であると結論付けている。この効果は 85 週目まで確認されている。

NDA パネルは、マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及びミルク・ヨーグルト・チーズ等の乳製品に添加された植物ステロール／スタノールが血中 LDL-コレステロール濃度を低下させることを一貫して示しているものの、その他の食品形態に添加された植物ステロール／スタノールの有効性については十分に確立されていないと結論付けている。

<2012 年 5 月 16 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2011-00851: <12>）での評価>

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から 1 日 3g の植物スタノールエステル摂取と、12%の血中 LDL-コレステロール濃度低下及び（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示について意見を述べるよう求められた。申請者は、当該効果を得るのに必要な最小期間が 1～2 週間であると記すこと、また、当該表示をマーガリンタイプのスプレッド、乳製品、チーズ、ライ麦パン、オート

ミール、発酵豆乳製品（液体及び凝固タイプのヨーグルト様製品）、オーツ麦ベースの乳飲料を含めた、より幅広い食品に認めることを求めている。

申請者は、より幅広い食品に植物スタノールエステルを添加して 1 日当たり 3g を 1～2 週間摂取することにより血中 LDL-コレステロール濃度が 12%低下することを言及できるよう、委員会規則（EU）No 376/2010 で承認済みの強調表示の改正を求めた。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていた。

申請者は、欧州委員会が承認した食品形態において 2.7～3.3 g/日の植物スタノール（植物スタノールエステルとして）摂取による血中 LDL-コレステロール濃度低下効果の有効性について、18 報のランダム化比較ヒト試験による非公表メタアナリシスを提出した。当該メタアナリシスにおいて、LDL-コレステロール低下効果の相対的プール解析結果は 11.4%(95%CI : 9.8, 13.0)であった。NDA パネルは、申請者によるメタアナリシスのいくつかの限界（例えば、研究の質を考慮していない、LDL-コレステロール低下レベルの相対的な純変化量や分散パラメータがほとんどの採用論文で報告されていないにもかかわらず LDL-コレステロール低下効果を推定している）が、評価を不確実なものにしている点を指摘している。

申請者は、効果を得るのに必要な期間を最低 1～2 週間と主張した。植物スタノールを多く含んだ食品の摂取 1 週間後に最初の LDL-コレステロール濃度測定を行った 3 つの介入群のうち 2 つでは、摂取 1 週間後で既に最大の LDL-コレステロール濃度低下効果が、また、3 つ目の試験では摂取 2 週間後に最大効果が達成されていた。植物スタノールエステルによる摂取 2 週間後に最初の LDL-コレステロール濃度測定を行った 8 つの介入群のうち 4 つでは、摂取 2 週間後に最大の低下効果が得られており、残りの 4 つの介入群でも、2 週間の摂取で効果が得られていた。このことから NDA パネルは、植物スタノールの LDL-コレステロール低下の最大の効果が得られるのに必要な最短期間は 2～3 週間と評価した。

使用条件について、申請者は委員会規則（EU）No 376/2010 に規定された食品形態（マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング）に限定すべきではなく、効果はその他の食品形態（ライ麦パン、オートミール、発酵豆乳製品（液体及び凝固タイプのヨーグルト様製品）及びオーツ麦ベースの乳飲料）でも得られると提案した。NDA パネルは、当該メタアナリシスで分析された 18 群全てにおいて委員会規則（EU）No 376/2010 に規定された食品形態が用いられており、また、申請者からはその他の食品形態における 3g の植物スタノール摂取が血中 LDL-コレステロール濃度を 12%低下することを示すヒト介入試験に係る資料が提出されていない点を指摘している。

提出されたデータに基づき、NDA パネルは、委員会規則（EU）No 376/2010 で認められた食品形態（マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品）における植物スタノール 3 g/日（2.7～3.3 g/日の範囲）中の植物スタノールエステルの摂取が LDL-コレステロール濃度を 11.4%低下させ（95%CI : 9.8, 13.0）、植物スタノールエステルによる LDL-コレステロール濃度の低下の最大効果を得るのに必要な最短期間は 2～3 週間であり、また、マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング、牛乳・低脂肪製品も含むヨーグルト・チーズといった乳製品等の食品に添加された植物スタノールエステルが一貫して血中コレステロール濃度を低下させるものの、その他の形態の食品に添加された植物スタノールのコレステロール低下効果の大きさは十分に確立されていないと結論付けている。

NDA パネルは、申請者が所有権を主張した非公表メタアナリシスを考慮することなく、これらの結論に

達したと考えられた。

<2012 年 5 月 16 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2011-01241: <13>）での評価>

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から欧州規則（EC）No 376/2010（欧州規則（EC）No 983/2009 の改正規則）及び欧州規則（EC）No 384/2010 において認められた、植物ステロール／スタノールと血中 LDL-コレステロール濃度低下に関する第 14 条健康強調表示の使用条件を変更する申請の科学的実証について意見を述べるよう求められた。具体的には、申請者は植物ステロール／スタノールを 1.5～3.0g/日摂取することにより、1～2 週間以内に LDL-コレステロールを 7～12%低下させる効果をもたらす旨の表示の使用条件の拡大を求めている。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていた。

申請者は、正常又は高コレステロール血症者に対する、植物ステロール／スタノールの血中 LDL-コレステロール濃度の低下効果の比較を評価した公表済みシステマティックレビューとメタアナリシスを提出した。正常又は高コレステロール血症者における植物ステロールと植物スタノールの効果を直接比較するランダム化比較試験で、初期値からの変化量の計算に適した有効性データが報告されている試験であれば解析に採用していた。また、並行群間比較試験とクロスオーバー比較試験の両方を採用対象とした。14 試験の 531 名のデータでは、植物ステロールとスタノールを欧州規則（EC）No 376/2010 で認められた食品形態（マーガリンタイプのスプレッド、乳製品、マヨネーズ、サラダドレッシング）に添加して、1.5～3.0g/日を摂取していたが、植物ステロールと植物スタノールの間では総コレステロール濃度と LDL-コレステロール濃度低下の効果に統計的な有意差はみられなかった。このメタアナリシス（14 試験 531 名を対象）に採用されなかった 1 つの試験では、植物ステロールと植物スタノール 2.5g/日をマーガリンに添加して、85 週を超える期間摂取したが、LDL-コレステロール濃度の低下効果に統計的な有意差はみられなかった。

申請者は、植物ステロール又は植物スタノールを、欧州委員会で認められた形態の食品に添加して 2.6g～3.4g/日摂取した場合の LDL-コレステロール濃度の低下効果を検証した、RCT27 報による非公表メタアナリシスを提出した。このメタアナリシスにおける LDL-コレステロール濃度の低下効果の相対的プール解析結果は 11.3%（95%CI：10.0、12.5）であった。NDA パネルは、申請者によるメタアナリシスのいくつかの限界（例えば、研究の質を考慮していない、申請者が適用したランダム効果モデルの記述に限界がある、LDL-コレステロール濃度の低下レベルの相対的な純変化量や分散パラメータがほとんどの採用論文で報告されていないにもかかわらず LDL-コレステロール濃度の低下効果を推定している）が、評価を不確実なものにしていると指摘している。

申請者は、効果を得るのに必要な最低期間を 1～2 週間と主張した。摂取 1 週間後に最初の LDL-コレステロール濃度の測定を行った 7 つの介入群のうちの 3 つでは、摂取 1 週間後に既に最大の LDL-コレステロール濃度の低下効果が達成されていたが、残りの 4 つの介入群では、摂取 2 週間、3 週間、4 週間後まで継続的に LDL-コレステロール濃度が低下していた。17 の介入群のうち 7 つでは、摂取 2 週間後に最初の LDL-コレステロール濃度の測定を行い、2 週間の摂取で、最大の LDL-コレステロール濃度の低下効果が得られていた。他の 6 つの介入群では、2 週間の摂取で LDL-コレステロール濃度が低下していたが、4 試験では最大の効果が得られるまでに 2 週間を超える期間がかかった。NDA パネル

は、植物ステロール及びスタノールの LDL-コレステロール低下の最大の効果が得られるのに必要な最単期間は、2～3 週間と評価した。

NDA パネルは、植物ステロール及び植物スタノールを欧州規則 (EC) No 376/2010 で認可されている食品形態（マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品）に添加して 1.5～3.0g/日摂取する場合、植物ステロールと植物スタノールは同様の血中 LDL-コレステロール濃度の低下効果を持つと評価している。

NDA パネルは、植物ステロール又は植物スタノールを 3g/日（2.6～3.4g/日）、欧州規則 (EC) No 376/2010 で認可されている食材（マーガリンタイプのスプレッド、乳製品、マヨネーズ、サラダドレッシング）で摂取すると、LDL-コレステロール濃度が 11.3%（95%CI：10.0、12.5）低下すると評価している。

植物ステロールと植物スタノールの LDL-コレステロール濃度低下の最大の効果が得られるのに必要な最短期間は、2～3 週間である。

NDA パネルは、申請者が所有権を主張した非公表メタナリシスを考慮することなく、これらの結論に達したと考えられた。

委員会規則に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

<委員会規則 (EC) No 983/2009>

効果を得るために、1 日当たり 2g の植物スタノールを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

<委員会規則 (EU) No376/2010（委員会規則 (EC) No 983/2009 の使用条件変更）>

効果を得るために、1 日当たり 1.5～2.4g の植物スタノールを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

効果の大きさに関する言及は、次のカテゴリーに含まれる食品にのみ可能である：マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品

効果の大きさについて言及する場合、「7～10%」と全範囲で示し、効果が得られるまでの期間が 2～3 週間である旨を消費者に伝えること。

<委員会規則 (EU) No686/2014（委員会規則 (EU) No 376/2010 の使用条件変更）>

効果を得るために、1 日当たり 1.5～3g の植物スタノールを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

効果の大きさに関する言及は、次のカテゴリーに含まれる食品にのみ可能である：マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品

効果の大きさについて言及する場合、植物スタノールを 1 日当たり 1.5～2.4g 摂取できる食品には「7～10%」、植物スタノールを 1 日当たり 2.5～3g 摂取できる食品には「10～12.5%」とその範囲を示し、効果が得られるまでの期間が 2～3 週間である旨を消費者に伝えること。

3.11 植物ステロール、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

① 3.10 の②と同じ。＜11＞

② 3.10 の④と同じ。＜13＞

③ 欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づく植物ステロール／スタノールを強化した低脂肪発酵乳製品（Danacol®）と血中コレステロール濃度低下/減少 及び（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証

（Scientific substantiation of a health claim related to a low fat fermented milk product (Danacol®) enriched with plant sterols/stanols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） <14>

評価のプロセス

＜委員会規則（EU）No 384/2010＞

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から植物ステロール／植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患に関する疾病リスク低減表示の申請がフランス所管官庁へ提出された。申請書は欧州食品安全機関（European Food Safety Authority: EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて、栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル）が科学的評価を行い、「食事から摂取するフィトステロール 1.6 g /日と LDL-コレステロール低下の因果関係は確立されている。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2008-779）を 2009 年 8 月 3 日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていた。

欧州委員会では、植物スタノールエステルの疾病リスク低減表示の検討において、植物スタノール及び植物ステロールの血中 LDL-コレステロール濃度低下／減少効果に関する強調表示において、定量的な記載が消費者に誤認を与えないようにするため、また、一貫した使用条件を設定するために、EFSA に科学的意見を求め、これを受け EFSA の NDA パネルは科学的評価を行い、「1 日当たり 1.5～2.4g の植物ステロール／スタノールを摂取すると、血中 LDL-コレステロール濃度が平均 7～10.5%減少することが期待でき、これは、冠状動脈性心疾患リスク低減の観点から意義がある。血中 LDL-コレステロール濃度の低下効果は通常最初の 2～3 週間で得られ、植物ステロール／スタノールの継続的な摂取により持続可能である。マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング、牛乳・ヨーグルト・チーズ等の乳製品に添加された植物ステロール／スタノールが、血中 LDL-コレステロール濃度を低下させることを一貫して示しているものの、その他の食品形態に添加された植物ステロール／スタノールの有効性については十分に確立されていない。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2009-00530 & Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）を 2009 年 8 月 3 日に公表した。欧州委員会はこれを考慮し、効果に関する表示が消費者に誤認を与えないようにするため、また、一貫した使用条件を設定する目的で、申請者の提案とは異なる使用条件を設定することとした。

欧州委員会は NDA パネルの意見書（Question No EFSA-Q-2008-779: <14> 及び Question No EFSA-Q-2009-00530 & Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）に

基づき、疾病リスク低減表示「植物ステロール及び植物スタノールエステルは血中コレステロール濃度を低下／減少させることが示されている。高コレステロールは冠動脈性心疾患発症の危険因子である。」を認める委員会規則（EU）No 384/2010を2010年5月5日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第16条第4項に基づき、NDAパネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

<使用条件変更：委員会規則（EU）No 686/2014>

事業者から、委員会規則（EU）No 376/2010及び委員会規則（EU）No 384/2010の使用条件を修正する申請がイギリス所管官庁へ提出された。申請書はEFSAへ送られ、EFSAではこれを受けてNDAパネルが科学的評価を行い、「委員会規則（EU）No 376/2010で認められた食品形態（マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品）により、植物ステロール／植物スタノールを3g/日（2.6～3.4g/日）摂取すると、LDL-コレステロール濃度を11.3%低下させる。植物ステロール／植物スタノールによる最大のLDL-コレステロール濃度の低下の効果を得るための期間は、最短2～3週間である。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2011-01241: <13>）を2012年5月16日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていたが、所有権の保護は認められなかった。

欧州委員会はNDAパネルの意見書（Question No EFSA-Q-2011-01241: <13>）に基づき、消費者に混乱や誤認を与えないために、消費者向けの表示において、血中LDL-コレステロール濃度を低下させる効果の程度に関して、使用条件を一貫性のあるものにすべきであるとして、委員会規則（EU）No 376/2010及び委員会規則（EU）No 384/2010に定めた使用条件を修正する委員会規則（EU）No 686/2014を2014年6月20日に採択した。

NDAパネルによる科学的評価の概要

<2009年8月3日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2008-779: <14>）での評価>

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から「フィトステロール」と「血中コレステロール濃度の低下／減少と冠動脈性心疾患のリスク低減」に関する健康強調表示の実証について意見を述べるよう求められた。

申請は疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

申請の対象となる食品は、植物ステロール／スタノール（フィトステロール）を添加した低脂肪発酵乳製品である。有効成分であるフィトステロールエステルは、植物油由来で、 β -シトステロール $\leq 80\%$ 、カンペステロール $\leq 40\%$ 、ステグマステロール $\leq 30\%$ 、 β -シトスタノール $\leq 15\%$ 、カンペスタノール $\leq 5\%$ 、ブラシカステロール $\leq 3\%$ 、その他のフィトステロール $\leq 3\%$ の混合物である。これらのフィトステロールは、植物由来の脂肪酸でエステル化されている。申請された食品を用いた試験の公表済みのデータでは、約75～80%の β -シトステノールと8.4～10%のカンペステロールを含むことが示されている。この組成と、EFSAで評価済みの健康強調表示におけるフィトステロールの混合物は同等である。NDA パネルは、今回の健康強調表示が申請されているフィトステロールは、十分に性質が明らかにされていると評価している。

血中 LDL-コレステロール濃度の上昇は、冠動脈性心疾患（CHD）の危険因子の一つと認識されている。CHD は、死亡や疾病罹患の重大な原因である。食事の介入による LDL-コレステロール濃度の

低下は CHD のリスクを低減することが示されている。対象者は、血中 LDL-コレステロール濃度がやや高めの成人である。

NDA パネルは、LDL-コレステロール濃度を低下させる効能は、ヒトの健康にとって有益であると評価している。

申請書は、フィトステロールの LDL-コレステロール濃度低下効果に関しての 23 件の公開資料、19 件のヒトでの比較試験、1 件のヒトでの非比較試験、3 件のメタアナリシスを含む。これらに加えて、申請者は 2 件の非公表メタアナリシスを提出した。

提出されたデータによると、低脂肪発酵乳製品に 1.6g/日のフィトステロールを添加し、摂取することで、有意に LDL-コレステロール濃度が低下する。植物ステロール/スタノールと血中 LDL-コレステロール濃度の低下／減少に関する EFSA 意見書によると、マーガリンタイプのスプレッドやマヨネーズ、サラダドレッシングなどの食品、ミルクやヨーグルト、チーズなどの乳製品に植物ステロールやスタノールを添加し、摂取すると低脂肪発酵乳製品へフィトステロールを添加した場合と同等程度 LDL コレステロール濃度が低下するとされている。

NDA パネルは、フィトステロールの食事からの摂取と LDL-コレステロール濃度低下の因果関係は確立されていると結論付けている。

NDA パネルは、以下の文言が利用可能な科学的根拠を反映していると評価する。

「フィトステロールは血中コレステロールを低下/減少することが示されている。高血中コレステロールは、CHD 発症の危険因子の一つである。」

NDA パネルは、フィトステロールは血中コレステロール濃度を下げる必要がある人々のみが摂取すべきであり、コレステロール低下薬を服用している患者は、医学的管理下でのみ、その製品を摂取すべきであると評価している。

<2009 年 8 月 3 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2009-00530&Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）での評価>

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患の NDA パネルによる科学的評価の概要<2008 年 10 月 31 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2009-00530&Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）での評価>を参照。

<2012 年 5 月 16 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2011-01241: <13>）での評価>

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患の NDA パネルによる科学的評価の概要<2012 年 5 月 16 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2011-01241: <13>）>を参照。

委員会規則に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

<委員会規則（EU）No 384/2010>

効果を得るために、1日当たり1.5～2.4gの植物ステロール/スタノールを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

効果の程度に関する言及は、次のカテゴリーに含まれる食品にのみ表示可能である：マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品

効果の程度について言及する場合、「7～10%」と範囲で示し、効果が得られるまでの期間が2～3週間である旨を消費者に伝えること。

<委員会規則（EU）No 686/2014（委員会規則（EU）No 384/2010の使用条件変更）>

効果を得るために、1日当たり1.5～2.4gの植物ステロール/スタノールを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

効果の程度に関する言及は、次のカテゴリーに含まれる食品にのみ可能である：マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品

効果の程度について言及する場合、植物ステロール/スタノールを1日当たり1.5～2.4g摂取できる食品には「7～10%」、植物ステロール/スタノールを1日当たり2.5～3g摂取できる食品には「10～12.5%」とその範囲を示し、効果が得られるまでの期間が2～3週間である旨を消費者に伝えること。

3.12 植物ステロールと冠動脈性心疾患

① 3.10 の②と同じ。 <11>

② 3.10 の④と同じ。 <13>

③ 欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づく植物ステロール と 血中コレステロール濃度低下／減少と (冠動脈性) 心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証
(Scientific substantiation of a health claim related to plant sterols and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006) <15>

評価のプロセス

<委員会規則 (EC) No 983/2009 と使用条件変更：委員会規則 (EU) No 376/2010>

欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から植物ステロールと冠動脈性心疾患に関する疾病リスク低減表示の申請がスウェーデン所管官庁へ提出された。申請書類は欧州食品安全機関 (EFSA) へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル) が科学的評価を行い、「植物ステロールの摂取と LDL-コレステロール濃度低下の間に用量依存的な因果関係が確立されている。食事介入を含むコレステロール濃度低下療法により、冠動脈性心疾患リスクを減少させる根拠がある。」とした意見書 (Question No EFSA-Q-2008-085: <15>) を 2008 年 8 月 21 日に公表した。

欧州委員会では NDA パネルの意見書 (Question No EFSA-Q-2008-085: <15>) に基づき討議を行い、植物ステロールの血中 LDL-コレステロール濃度低下／減少効果に関する強調表示において、定量的な記載が消費者に誤認を与えないようにするため、また、一貫した使用条件を設定するために、EFSA に科学的意見を求めた。これを受け、EFSA の NDA パネルは科学的評価を行い、「1 日当たり 1.5～2.4g の植物ステロール／スタノールを摂取すると、血中 LDL-コレステロール濃度が平均 7～10.5%減少することが期待でき、これは、冠動脈性心疾患リスク低減の観点から意義がある。血中 LDL-コレステロール濃度低下の効果は通常最初の 2～3 週間で得られ、植物ステロール／スタノールの継続的な摂取により持続可能である。マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング、牛乳・ヨーグルト・チーズ等の乳製品に添加された植物ステロール／スタノールが血中 LDL-コレステロール濃度を低下させることを一貫して示しているものの、その他の形態の食品に添加された植物ステロール／スタノールの有効性については十分に確立されていない。」とした意見書 (Question No EFSA-Q-2009-00530 & Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>) を 2009 年 8 月 3 日に公表した。

欧州委員会では NDA パネルの意見書 (Question No EFSA-Q-2008-085: <15>) に基づき、「植物ステロールは血中コレステロール濃度を低下／減少させることが示されている。高コレステロールは冠動脈性心疾患発症の危険因子である。」との疾病リスク低減表示を認める委員会規則 (EC) No 983/2009 を 2009 年 10 月 21 日に採択し、欧州規則 (EC) No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

さらに欧州委員会は、委員会規則（EC）No 983/2009 において認められている、2つの強調表示（植物ステロールと植物スタノールエステル）の効果の大きさに関する表示が消費者に誤認を与えないようにするため、NDA パネルの意見書（Question No EFSA-Q-2009-00530 & Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）に基づき、委員会規則（EC）No 983/2009 に定めた使用条件を修正する委員会規則（EU）No 376/2010 を 2010 年 5 月 3 日に採択した。

<使用条件変更：委員会規則（EU）No 686/2014>

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から委員会規則（EU）No 376/2010 の使用条件を修正する申請がフィンランド所管官庁へ提出された。申請書類は EFSA へ送られ、EFSA ではこれを受けて NDA パネルが科学的評価を行い、「委員会規則（EU）No 376/2010 で認められた形態の食品（マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品）において、植物スタノール 3 g/日（2.7～3.3 g/日の範囲）に含まれる植物スタノールエステルの摂取は LDL-コレステロール濃度を 11.4%低下させるものの、その他の形態の食品に添加した植物スタノールのコレステロール濃度低下効果の大きさは十分に確立されていない。植物スタノールエステルによる最大の LDL-コレステロール濃度低下効果を得るための必要最短期間は、2～3 週間である。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2011-00851: <12>）を 2012 年 5 月 16 日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていたが、所有権の保護は認められなかった。

欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づき、事業者から委員会規則（EU）No 376/2010の使用条件を修正する申請が所管官庁へ提出された。申請書はEFSAへ送られ、EFSAではこれを受けてNDAパネルが科学的評価を行い、「委員会規則（EU）No 376/2010で認められた形態の食品（マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品）によって、植物ステロール／植物スタノールを3g/日（2.6～3.4g/日）摂取すると、LDL-コレステロール濃度を11.3%低下させる。植物ステロール／植物スタノールによる最大のLDL-コレステロール濃度低下効果を得るための必要期間は、最短2～3週間である。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2011-01241: <13>）を2012年5月16日に公表した。なお、申請書には申請者が所有権を主張するデータが含まれていたが、所有権の保護は認められなかった。

欧州委員会はNDAパネルの意見書（Question No EFSA-Q-2011-00851: <13>）及び（Question No EFSA-Q-2011-01241: <13>）に基づき、委員会規則（EU）No 376/2010に定めた使用条件を修正する委員会規則（EU）No 686/2014を2014年6月20日に採択した。

NDAパネルによる科学的評価の概要

<2008 年 8 月 21 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2008-085: <15>）での評価>

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から「植物ステロールと血中コレステロール濃度の低下／減少と冠動脈性心疾患のリスク低減」に関する健康強調表示の実証について意見を述べるよう求められた。

申請内容は疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

この申請において植物ステロール（遊離体又はエステル体）とは、具体的には欧州規則（EC）No 258/97 に基づき植物ステロールを添加した食品の販売を認める委員会決定に規定された組成を持つ天然由来の植物ステロールを指す。NDA パネルは、健康強調表示が申請された植物ステロールは、十分に性質が明らかにされていると評価している。

血中 LDL-コレステロール濃度の上昇は、冠動脈性心疾患（CHD）の危険因子の一つとして認識されている。CHD は、死亡や疾病罹患の重大な原因である。食事介入による LDL-コレステロール濃度の低下は CHD のリスクを低減させることが示されている。NDA パネルは、LDL-コレステロール濃度の低下効果は、ヒトの健康にとって有益であると評価している。

申請者は、ファットスプレッドなどの油脂ベース食品や、ミルクやヨーグルトなどの低脂肪食品に添加した植物ステロールのコレステロール濃度低下効果を支持するエビデンスを提出している。41 試験によるメタアナリシスでは、2～2.4g/日の植物ステロールをマーガリンに（41 試験のうち 7 試験ではマヨネーズ、オリーブオイル、バターに）添加して摂取すると、LDL-コレステロール濃度を平均 8.9%減少させることを示していた。申請者は、更に平均 2.15g/日の植物ステロールを油脂ベース食品やミルクやヨーグルトなどの低脂肪食品に添加して摂取すると、LDL-コレステロール濃度を 8.8%低下させることを示す非公表メタアナリシスも提出している。提出されたデータによると、2～2.4g/日のフィトステロールを含む食品（例えば、油脂ベース食品や、ミルクやヨーグルトなどの低脂肪食品）を摂取すると、LDL-コレステロール濃度を約 9%低下させるという有意な効果が得られる。植物ステロールによるコレステロール濃度の低下量は、他の形態の食品では異なるかもしれない。NDA パネルは、植物ステロールの摂取と LDL-コレステロール濃度低下の間に用量依存的な因果関係が確立されていると結論付けている。

LDL-コレステロール濃度の低下と CHD のリスク低減との関連性に関しては、食事介入を含むコレステロール低下療法が CHD のリスクを減少させるエビデンスがあると NDA パネルは評価している。しかしながら、植物ステロールの摂取による、ポピュレーションベースで CHD の罹患率や死亡率への影響を示す研究は存在しない。

NDA パネルは、フィトステロールを添加した食品は、血中コレステロール濃度を下げる必要があり、それを望む人のみが摂取すべきで、コレステロール低下薬を服用している患者は医学的管理下でのみ、その製品を摂取すべきと評価している。

NDA パネルは、検討の結果、以下の文言が利用可能な科学的根拠を反映していると評価している。

「植物ステロールは、血中コレステロールを低下／減少することが示されている。血中コレステロールの低下は、冠動脈性心疾患のリスクを減少させるかもしれない。」

<2009 年 8 月 3 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2009-00530&Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）における評価の概要>

3.10 植物スタンールエステルと冠動脈性心疾患の NDA パネルによる科学的評価の概要 <2008 年 10 月 31 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2009-00530&Question No EFSA-Q-2009-00718: <11>）での評価>を参照。

<2012 年 5 月 16 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2011-01241: <13>）におけ

る評価の概要＞

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患の NDA パネルによる科学的評価の概要＜2012 年 5 月 16 日公表の意見書（Question No EFSA-Q-2011-01241: ＜13＞）での評価＞を参照。

委員会規則に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

＜委員会規則（EC）No 983/2009＞

効果を得るために、1 日当たり 2 g の植物ステロールを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

＜委員会規則（EU）No 376/2010（委員会規則（EC）No 983/2009 の使用条件変更）＞

効果を得るために、1 日当たり 1.5～2.4g の植物ステロールを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

効果の程度に関する言及は、次のカテゴリーに含まれる食品にのみ可能である：マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品

効果の程度について言及する場合、「7～10%」と全範囲で示し、効果が得られるまでの期間が 2～3 週間である旨を消費者に伝えること。

＜委員会規則（EU）No 686/2014（委員会規則（EU）No 376/2010 の使用条件変更）＞

効果を得るために、1 日当たり 1.5～3g の植物ステロールを摂取する必要がある旨を消費者に伝えること。

効果の程度に関する言及は、次のカテゴリーに含まれる食品にのみ可能である：マーガリンタイプのスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング及び乳製品

効果の程度について言及する場合、植物ステロールを 1 日当たり 1.5～2.4g 摂取できる食品には「7～10%」、植物ステロールを 1 日当たり 2.5～3g 摂取できる食品には「10～12.5%」とその範囲を示し、効果が得られるまでの期間が 2～3 週間である旨を消費者に伝えること。

3.13 無糖チューインガムとう歯（1）

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づく無糖チューインガムとう歯のリスクを減らす歯垢の酸の中和に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

（Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to sugar-free chewing gum and neutralisation of plaque acids which reduces the risk of dental caries pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006） <16>

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から無糖チューインガムとう歯に関する疾病リスク低減表示の申請がイギリス所管官庁へ提出された。申請書は欧州食品安全機関（EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル）が科学的評価を行い、「無糖チューインガムの摂取と歯垢の酸の中和とう歯の発生率の抑制との間に因果関係が確立されている。歯垢の酸の生成は、う歯のリスクを高める可能性がある。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2010-00120: <16>）を 2010 年 10 月 1 日に公表した。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、「無糖チューインガムは歯垢の酸を中和するのを助ける。歯垢の酸はう歯発生の危険因子である。」との疾病リスク低減表示を認める委員会規則（EU）No 665/2011 を 2011 年 7 月 11 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から無糖チューインガムとう歯のリスクを減らす歯垢の酸の中和に関連する健康強調表示に関して、科学的実証に関する意見を述べるよう求められた。

申請は、疾病リスク低減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

健康強調表示の対象となる食品は、バルク甘味料（通常はキシリトール、ソルビトール、マンニトール）と EU での使用が許可されている高甘味度甘味料の両方を含む無糖チューインガムである。無糖チューインガムの製造時のバルク甘味料と高甘味度甘味料の一般的な割合は、申請者によって説明されている。成分は十分に特徴付けられており、確立された方法で測定することができる。NDA パネルは、健康強調表示の対象である無糖チューインガムは十分に性質が明らかにされていると評価している。

健康強調表示における効果は、「無糖チューインガムが歯垢の酸を中和し、う歯のリスクを減らす」である。対象集団は一般集団である。NDA パネルは、う歯のリスクを減らすという観点から、歯垢の酸の中和は有益な生理学的効果であると評価している。

申請者は、申請に当たり 31 の介入研究、1 つの観察研究、1 つのメタアナリシス、1 つのシステムティックレビュー、8 つのレビュー出版物、5 つのガイドライン／コンセンサス意見を含む合計 47 の出版物を選定した。

申請者は、歯垢の酸の中和について報告されている計 18 の研究を提出した。これらの研究では、

様々な種類の糖を摂取し、それに続く無糖ガムの咀嚼の有無の違いによる歯のバイオフィルムの pH を測定した。測定には微小電極法又は口腔内に取り付けられた電極のいずれかを使用した。結果の測定値は様々だが、ほとんどの研究では、ガムを噛まない場合と比較して無糖ガムを噛んだ場合は、炭水化物（糖）摂取後の歯垢 pH の上昇の程度を最小限にとどめているか、及び／又は、固定された pH（安静時の pH 又は pH 5.5 などの特定の値）以下の歯垢 pH 曲線面積の減少が報告されていた。

ポリオールの種類の違いによる効果の違いは認められなかったが、砂糖を摂取した直後にチューイングした場合の歯の保護効果は大きかった。同様の結果が、唾液分泌能力の低下した成人、健康な成人及び小児で得られていた。したがって、無糖ガムを噛むと、成人及び小児の歯垢 pH が急速に中和されるという研究には一貫性がある。

1 つのメタアナリシスは、6 つのランダム化比較試験、9 つの比較臨床試験及びガムを噛まない場合と無糖ガムを摂取した場合を比較し介入の有効性を調査した 4 つのコホート研究を含む 19 の文献で構成されていた。試験期間は 24～40 か月であり、対象者は全て学齢期の子供であり、経済的状況や国籍は多様であった。使用されたポリオールは、キシリトール、キシリトール-ソルビトール混合物、ソルビトール、ソルビトール-マンニトール混合物であった。共通する指標は、う歯の発生であった。メタアナリシスで使用された指標は、う歯発生の抑制率であった。結果は、キシリトール含有ガムで 58%、キシリトール-ソルビトール含有ガムで 52%、ソルビトール含有ガムで 20%の抑制率を示した。さらに、ソルビトール-マンニトールガムを使用した 3 つの研究のうち 2 つは、う歯の発生率の低下を示した。メタアナリシスに含まれる 1 つの研究では、3 年間の介入で、キシリトールガム、ソルビトールガム、バルク甘味料を含まない対照ガムを摂取したグループと、ガムを摂取しないグループとを比較して、対照ガムを含む 3 つのガム全てでう歯の発生率の増加は有意に低かった。これらの結果は無糖ガム中のバルク甘味料の存在に関係なく、う歯の発生率が減少することを示している。

システマティックレビューには、ソルビトール、キシリトール及びキシリトール-ソルビトールを組み合わせた無糖ガムを使用した効果に関する 8 つの試験が含まれていた。ガムの摂取方法は、1 日当たりの摂取頻度と摂取期間が試験により異なっていた。8 つの研究のうち 7 つでう歯の発生率の大幅な減少を示していた。う歯の発生率の減少は、ポリオールの種類、ポリオール組成、ポリオール濃度及びチューイングの条件とは無関係であると思われた。

歯の脱灰及び再石灰化の平衡は主に唾液によって引き起こされ、主な要因はカルシウム、リン酸塩、重炭酸塩の唾液中濃度及び唾液の流量である。安静時には少量の唾液が分泌されるが、チューイングによる刺激は唾液の流れを 10 倍以上増加させる場合がある。唾液の流量が増加すると、カルシウム、リン酸塩及び重炭酸塩の唾液中濃度が増加し、これらの増加が歯の結晶の再石灰化を促進する。

エビデンスを評価するに当たり、NDA パネルは、無糖ガムの摂取に関する多くのヒト研究が歯垢の酸の中和を示すことで一貫していること、無糖ガムの摂取に関するほとんど全ての臨床試験がう歯の発生率の抑制を示したこと、効果の生物学的妥当性を支持する強力な証拠があったことを考慮した。

NDA パネルは、無糖ガムの摂取と歯垢の酸の中和とう歯の発生率の減少との間に因果関係が確立されていると結論付けた。歯垢の酸の生成は、う歯のリスクを高める可能性がある。

NDA パネルは、表示される効果を得るために、無糖ガム 2～3 g を、食後少なくとも 1 日 3 回、20 分間噛む必要があると評価している。ガムのこの量の摂取と摂取パターンは、バランスの取れた食事に容易に組み込むことができる。

ポリオールの過剰摂取には浸透圧性下痢のリスクがある。また、ガムによる窒息の危険性が高いため、3 歳未満の子供ではガムの使用を避ける必要がある。

委員会規則（EU）No 665/2011 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

効果を得るためには無糖チューインガム 2～3g を、食後少なくとも 1 日 3 回、20 分間噛む必要がある旨を消費者に伝えること。

3.14 無糖チューインガムとう歯（2）

第 14 条に基づく無糖チューインガムとう歯のリスクを減らす歯質脱灰の低減に関する健康強調表示の実証に関する科学的意見

（Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to sugar-free chewing gum and reduction of tooth demineralisation which reduces the risk of dental caries pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006）（欧州規則（EC）No 1924/2006） <17>

評価のプロセス

欧州規則（EC）No 1924/2006 第 14 条に基づき、事業者から無糖チューインガムとう歯に関する疾病リスク低減表示の申請がイギリス所管官庁へ提出された。申請書類は欧州食品安全機関（EFSA）へ送られ、EFSA ではこれを受けて栄養食品・栄養・アレルギーに関する科学パネル（Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies: NDA パネル）が科学的評価を行い、「無糖チューインガムの摂取と歯の脱灰の減少及び歯の発生の減少との間に因果関係が確立されている。歯質脱灰は、歯のリスクを高める可能性がある。」とした意見書（Question No EFSA-Q-2010-00119: <17>）を 2010 年 10 月 1 日に公表した。

欧州委員会は NDA パネルの意見書に基づき、「無糖ガムは歯の脱灰を減少させるのを助ける。歯の脱灰は歯の発生の危険因子である。」との疾病リスク低減表示を認める委員会規則（EU）No 665/2011 を 2011 年 7 月 11 日に採択した。また、欧州規則（EC）No 1924/2006 第 16 条第 4 項に基づき、NDA パネルから提示された強調表示の文言を見直し、具体的な使用条件や使用制限などを当該規則の別表に定めた。

NDA パネルによる科学的評価の概要

事業者の申請を受け、NDA パネルは、欧州委員会から無糖ガムとう歯のリスクを減らす歯の石灰化の維持に関連する健康強調表示に関して、科学的実証に関する意見を述べるよう求められた。

申請は、疾病リスクの低減に関する健康強調表示に該当すると提案された。

健康強調表示の対象となる食品は、バルク甘味料（通常はキシリトール、ソルビトール、マンニトール）と、EU で使用が許可されている高甘味度甘味料の両方を含む無糖ガムである。無糖ガムの製造時のバルク甘味料と高甘味度甘味料の一般的な割合は、申請者によって説明されている。成分は十分に特徴付けられており、確立された方法で測定することができる。NDA パネルは、健康強調表示の対象である無糖ガムは十分に性質が明らかにされていると評価している。

健康強調表示における効果は、「無糖ガムが歯の石灰化を維持し、歯のリスクを減らします」である。対象集団は一般集団である。NDA パネルは、歯のリスクを減らすという観点から、歯質脱灰を減らすことは有益な生理学的効果であると評価している。

申請者は、21 の介入研究、1 つの観察研究、1 つのメタアナリシス、1 つのシステマティックレビュー、8 つのレビュー出版物、5 つのガイドライン／コンセンサスを含む合計 37 の出版物を選定した。8 つの *in situ* 研究では、エナメル質の純脱灰ではなく、病変のある歯組織の純再石灰化に対する無糖ガムのチュ

ーイングの影響を調査していた。NDA パネルは、主張された効果はこれらの研究から実証することはできないと評価した。

1 つのメタアナリシスは、6 つのランダム化比較試験、9 つの比較臨床試験、及びガムを噛まない場合と無糖ガムを摂取した場合を比較し介入の有効性を調査した 4 つのコホート研究を含む 19 の文献で構成されていた。試験期間は 24～40 か月であり、対象者は全て学齢期の子供であり、経済的状況や国籍は多様であった。使用されたポリオールは、キシリトール、キシリトール-ソルビトール混合物、ソルビトール、ソルビトール-マンニトール混合物であった。最も共通する指標は、う歯の発生であった。メタアナリシスで使用された指標は、う歯発生の抑制率であった。結果は、キシリトール含有ガムで 58%、キシリトール-ソルビトール含有ガムで 52%、ソルビトール含有ガムで 20%の抑制率を示した。さらに、ソルビトール-マンニトールガムを使用した 3 つの研究のうち 2 つは、う歯の発生率の低下を示した。メタアナリシスに含まれる 1 つの研究では、3 年間の介入で、キシリトールガム、ソルビトールガム、バルク甘味料を含まない対照ガムを摂取したグループと、ガムを摂取しないグループとを比較して、対照ガムを含む 3 つのガム全てでう歯の発生率の増加は有意に低かった。これらの結果は、無糖ガム中のバルク甘味料の存在に関係なく、う歯の発生率が減少することを示している。

システマティックレビューには、ソルビトール、キシリトール、及びキシリトール-ソルビトールの組み合わせた無糖ガムを使用した効果に関する 8 つの試験が含まれていた。ガムの摂取方法は、1 日当たりの摂取頻度と摂取期間が試験により異なっていた。8 つの研究のうち 7 つでう歯の発生率の大幅な減少を示していた。う歯の発生率の減少は、ポリオールの種類、ポリオール組成、ポリオール濃度及びチューイングの条件とは無関係であると思われた。

歯の脱灰及び再石灰化の平衡は主に唾液によって引き起こされ、主な要因はカルシウム、リン酸塩、重炭酸塩の唾液中濃度及び唾液の流量である。安静時には少量の唾液が分泌されるが、チューイングによる刺激は唾液の流れを 10 倍以上増加させる場合がある。唾液の流量が増加すると、カルシウム、リン酸塩及び重炭酸塩の唾液中濃度が増加し、これらの増加が歯の結晶の再石灰化を促進する。

エビデンスを評価するに当たり、NDA パネルは、無糖ガムの摂取に関するほとんど全ての臨床試験が、う歯の発生率の減少と歯質脱灰の低減を示し、効果の生物学的妥当性を支持する証拠があることを考慮した。

NDA パネルは、無糖ガムの摂取と歯の脱灰の減少及びう歯の発生の減少との間に因果関係が成立すると結論付けた。歯質脱灰は、う歯のリスクを高める可能性がある。

NDA パネルは、健康強調表示の効果を得るために、無糖ガム 2～3g を、食後少なくとも 1 日 3 回、20 分間噛む必要があると評価している。ガムのこの量の摂取と摂取パターンは、バランスの取れた食事に容易に組み込むことができる。

ポリオールの過剰摂取では浸透圧性下痢のリスクがある。ガムによる窒息の危険性が高いため、3 歳未満の子供ではガムの使用を避ける必要がある。

委員会規則 (EU) No 665/2011 に定められた疾病リスク低減表示の条件

疾病リスク低減表示の条件は以下のとおりである。

有益な効果を得るためには無糖チューインガム 2～3g を、食後少なくとも 1 日 3 回、20 分間噛む必要がある旨を消費者に伝えること。

4 豪州・ニュージーランド

4.1 カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症

単独又はビタミン D と関連した食事性カルシウム摂取と骨粗鬆症発症リスクとの関係

(The Relationship Between Dietary Calcium Intake, Alone or in Association With Vitamin D Status, and Risk of Developing Osteoporosis)

1. 緒言

骨は、カルシウムとリン酸塩から成るミネラル層に組み込まれたタンパク質マトリックスで構成される結合組織である。骨が成長あるいは再生している間、骨形成細胞は、骨の骨格タンパク質、主に I 型コラーゲンを生成する。次にカルシウムとリン酸塩がこの繊維状のマトリックスに沈着し、ヒドロキシアパタイト結晶を形成する。骨の量は、骨形成細胞によって蓄積されたタンパク質の量と、骨吸収細胞によって分解されたタンパク質量とのバランスによって決まる。

カルシウム及び／又はビタミン D の極度な不足は、カルシウム循環レベルの低下をもたらす、骨の十分な石灰化ができなくなる。これが、成人では骨軟化症、小児では、くる病といった病態につながる。

カルシウム及び／又はビタミン D がやや不足すると、副甲状腺ホルモンの分泌増につながり、その結果、骨吸収が増加する。この作用機序によって、特に高齢者において、カルシウムとビタミン D が不足した場合に骨量の減少が加速する。十分に日光浴をしても、高齢者のビタミン D の体内合成量は若い人（成人）の 50～70 % まで低下するとの報告もあるが（46）、ビタミン D は、オーストラリア及びニュージーランドでは重要な食品成分ではなく、日光にさらされることにより、必要量が皮膚で合成されます。

2. カナダのレビュー

カナダのレビューは、入手可能なエビデンスを包括的にまとめている。

カルシウムとビタミン D を組み合わせて摂取することによる、虚弱高齢者における抗骨折効果や、幅広い年齢層における骨密度へのプラスの影響が見られる。カルシウム単独摂取により閉経後の女性の骨折のリスクが低減されることが示唆されており、また、若い段階からカルシウムを摂取することで老年期の骨折のリスクが低下する可能性があることを示唆している。

一般的に摂取可能な範囲でカルシウムを多量に摂取することによる唯一の悪影響は便秘である。また、カルシウムサプリメントを使用すると、腎結石のリスクが増加する可能性がある。

このレビューは、カルシウム又はビタミン D の必要摂取量を決定するためではなく、カルシウム及びビタミン D の合成物の摂取量を一定水準以上に高めることが、骨の健康に前向きな影響を及ぼすかどうか考察するためのものである。ランダム化比較試験では、ベースラインとして 500～900 mg/日カルシウムを摂取している人が、さらに 500～1,000 mg/日摂取すると、骨密度に有益な変化があった。これは、0.5 g/日の摂取量よりも 1.5 g/日の摂取量の方が望ましいことを示唆している。

カナダのレビューに採用された研究者により、更に 2 つの試験が報告されている。その結果、カルシウム・ビタミン D 製剤服用者により骨折した者の数が減少していた（12, 13）。

カルシウムの生体利用効率の重要性はいまだ不明である。可溶性カルシウム源が多いほど、より容易に吸収されると考えられるが、データには一貫性がない。

骨の健康に対するリン酸塩摂取量の影響に関する十分なデータはない。リン酸塩の大量摂取により副甲状腺ホルモン分泌が刺激され、骨量減少が促進されることが懸念されているが、これを一貫して証明するデータはない。説得力のあるデータがない以上、リン酸塩が骨の健康にどのように寄与するのか、確固たる声明を出すことは、オーストラリア・ニュージーランドの保健当局として不可能と言わざるを得ない。

3. カナダのレビュー以降の科学的根拠

3-1. 小児／未成年

小児に関する4つの前向き縦断研究が発表されている。これらの研究では、カルシウムの摂取により、西洋式の食事を摂取している小児及び青年の骨量増加率が数パーセント増加することが示された（76, 35）。

小児又は青年を対象としたランダム化比較試験が新たに発表されている（10件）。ほとんどの試験でカルシウムの摂取により骨密度が約1%増加するとの効果が示され、これらの効果は試験食の摂取を中止すると消失した（29, 9）。

3-2. 成人

成人を対象とした13のランダム化比較試験が新たに発表された。そのうち、11の試験ではカルシウムの摂取により骨密度が約1～2%増加するとの効果が示され（83）、1つの試験では、カルシウム及びビタミンD摂取が閉経後女性の骨折発生率が減少すると示された（58）。

3-3. システマティックレビュー

カルシウムと骨の関係を研究している学会等は、カルシウムとビタミンDの摂取量を増やすことを支持する声明を発表している（42, 7）。

臨床試験の結果のレビュー等を行っている団体であるコクラングループの骨粗鬆症に関する研究グループは閉経女性のカルシウム摂取に関するデータに対して定量的メタアナリシスを実施した。その結論は以下のとおりである。

「カルシウム摂取だけでも骨密度が僅かに増加する効果がある。カルシウムの摂取によって、椎骨骨折発生率が減少する傾向もあるが、椎骨以外の骨折発生率の減少に効果があるとは認められていない。」なお、このメタアナリシスはカルシウム及びビタミンDを組み合わせた介入研究は除外されている（106）。

最近、小児を対象とした研究のシステマティックレビューが発表されたが、コクラングループの結論に対しより否定的な結論が導かれている。

「牛乳やその他の乳製品の摂取量を特に増加させることで、乳児や青年期の骨の石灰化を促進するとした栄養ガイダンスを支持するエビデンスは乏しい。」（57）

このような否定的な結論もあるが、ランダム化比較試験では、カルシウムを摂取することによって骨密度が僅かに増加すると報告されており、これらの試験では、カルシウムの摂取を中止すると効果が持続することはなかった。

4. 豪州・ニュージーランドへの適用

香港と中国での2つの研究成果として、9～10歳の女性に対する18～24か月のコホート研究があり、カルシウムの摂取による1～3%の骨密度の増加が観察されている(63, 31)。文献106の研究では、カルシウム(430 mg/日)及びビタミンDの相加的な効果が示唆され、文献57の研究では、骨密度に対する効果は用量依存性があり、カルシウム摂取が1,300 mg/日の場合に顕著な効果が得られた。

香港の閉経後の女性を対象としたRCTにより、3年間のカルシウム摂取で1%程度の骨密度低下の抑制の効果が得られ、同様のプロトコルにより実施されたマレーシアのRCTでも有益な効果が得られた(61, 62, 14)。

上記の研究等から、アジア人を対象とした骨粗鬆症性骨折の疫学研究の結果は、西洋人の結果とほぼ同等の結果が得られているとまとめられている(60)。

WHOによると、骨粗鬆症は低骨密度がエンドポイントであると定義しており、骨代謝の生化学的マーカーの変化は、骨代謝に対する影響を示すものとして、一般に骨密度又は意義のある解釈ができるレベルのデータが必要である。カルシウムのバランスなど、あまり直接的ではない評価は誤解を招く可能性がある(87)。

5. 結論

データ解析の結果、以下の結論が導かれた。

- ・虚弱な高齢者、特に女性におけるカルシウム及びビタミンDを組み合わせた摂取は抗骨折効果があると言える(convincing)。
- ・特に幅広い年齢層の女性において、カルシウム補給によって骨密度に対する有益な効果があると言える(convincing)。
- ・閉経後の女性においてカルシウム単独でも骨折が減少することを示唆している(probably)。
- ・若い段階から高齢まで高い摂取量を維持した場合、カルシウムを多く摂取することは、高齢者の骨折リスクを低減する可能性があることを示唆している(probably)。
- ・小児の段階での数年間の食事における平均を大幅に上回るカルシウム摂取が、骨格の維持に対して有益であるという証拠はほとんどない。
- ・カルシウムサプリメントの効果は、その形態に関係なく実証されている。
- ・カルシウムサプリメントの効果は、オーストラリアとニュージーランドの女性において、普遍的に認められている。
- ・骨の健康には少なくとも50 nmol/Lの25-ヒドロキシビタミンDのレベルが必要であることを示唆している。

4.2 葉酸と神経管閉鎖障害

女性の食事の葉酸摂取量と胎児の神経管閉鎖障害のリスクとの関係

(The relationship between dietary folate intake of women of child-bearing age and risk of neural tube defects in the foetus.)

1. 緒言

葉酸 (Folate) は、食物に自然に含まれる水溶性ビタミン B である。合成した葉酸 (Folic acid) は、高い安定性と生物学的利用能により、サプリメントに使用され、強化食品に添加される形状である。葉酸 (Folate) は、新しい細胞の生成と維持に役立つため、妊娠などの急速な成長期に重要である。

神経管閉鎖障害 (neural tube defects) すなわち、受胎後約 28 日で発生する重度の先天異常は、胎児の脳 (無脳症) 及び脊椎 (二分脊椎) の奇形を引き起こす。無脳症の乳児は出生時又はその直後に死亡し、二分脊椎の乳児は麻痺と障害に苦しむことがある。30 年以上前に、葉酸 (Folic acid) を受胎直後に摂取すると、神経管閉鎖障害の発生を減らす可能性があることが最初に示唆された。

2. カナダのレビュー

カナダ保健省は現在葉酸と神経管閉鎖障害の関係について研究レビューをしているところであるため、現時点では関連するレビューを利用することはできない。

3. カナダのレビュー以降の科学的根拠

2000 年 1 月から 2005 年 3 月にかけて、コクランデータベースのシステマティックレビュー検索を葉酸又は葉酸及び神経管欠損の用語を使用して行い、9 件の引用が得られた。そのうち関連する 1 報である Lumley らによる葉酸塩と神経管閉鎖障害のレビューは 2001 年に公開され、6,425 人の女性を対象とした 4 報のランダム化比較試験が含まれていた。この研究では、受胎前後の 360 ~ 4,000 µg/日の葉酸補給により胎児の神経管閉鎖障害の発生率が減少することが示された (RR 0.28 ; 95 %CI : 0.13, 0.58)。この研究は、食事による葉酸塩の摂取について健康強調表示が可能であることを示唆している (1)。現在、妊娠前や妊娠中に葉酸 (Folic acid) を摂取すると、胎児の神経管閉鎖障害への罹患のリスクを軽減できるという強力な証拠がある。

15 報以上の横断研究及び Case-control 研究がこの関係を調査しており、ほぼ全てが上記の証拠を支持している。最も確固とした科学的根拠は、3 報のランダム化比較試験と中国で実施された公衆衛生キャンペーンから得ることができる。中国の公衆衛生キャンペーンでは、中国北部で葉酸 (Folic acid) 400 µg を摂取している女性は胎児の神経管閉鎖障害を伴う妊娠のリスクが 80 %減少した (2)。

米国では、葉酸摂取の強化前の 24 か月 (1995~1996 年) と葉酸摂取の強化後の 24 か月 (1999~2000 年) の間に胎児の神経管閉鎖障害有病率が僅かに 27 %減少した (3)。カナダのオンタリオ州では、葉酸強化後に胎児の神経管閉鎖障害有病率が 50 %減少した (4)。カナダのニューファンドランドでは、78 %減少していた (5)。

ある研究では、妊娠前に葉酸（Folic acid）を単独で（4 mg）又はマルチビタミンの一部として摂取すると、胎児の神経管閉鎖障害を伴う妊娠経験のある女性であってもそのリスクが 72 %減少した（1）。

胎児の一次神経管閉鎖障害予防に関する別の研究では、マルチビタミンサプリメントの一部として葉酸（Folic acid）800 µg を摂取している女性では神経管閉鎖障害の症例はなく、プラセボを摂取している女性では 6 例であり、効果があるとの結果が得られている（6）。葉酸（Folate）が神経管閉鎖障害のリスクを低減させるという証拠はあるが、その効果の程度を示すことはできない。胎児の神経管閉鎖障害を伴う妊娠をしているほとんどの女性は葉酸が欠乏しているわけではない。

受胎期前後に葉酸を摂取することは、女性において胎児の神経管閉鎖障害に関する代謝経路をブロックすることに役立つ。受胎期に葉酸を補給しても、全ての胎児の神経管閉鎖障害を予防しない。それにもかかわらず、受胎前後に葉酸（folic acid）を摂取すると、広範囲の集団及び研究デザインにおいて神経管閉鎖障害に対して有効であることが示されている。

4. 豪州・ニュージーランドへの適用

オーストラリアやニュージーランドでは、葉酸摂取量を増やすことは胎児の神経管閉鎖障害に対して効果的ではない。元々オーストラリアとニュージーランドでは、胎児の神経管閉鎖障害の発症率が低いため、葉酸（Folic acid）の補給による胎児の神経管閉鎖障害の減少率が大きく変わるということはないだろう。

公衆衛生では、妊娠を計画している女性は、妊娠の少なくとも 1 か月前から妊娠の 3 か月目まで、400 µg／日の葉酸（Folic acid）を提供する葉酸含有サプリメントを摂取する必要があると推奨している。

5. 結論

妊娠を計画している女性は、胎児の神経管閉鎖障害予防のために、天然由来の葉酸や栄養強化食品に頼るべきではない。約半数の妊娠が計画外であるため、妊娠する可能性のある女性は、葉酸を補給できるように準備しておくことが必要である。天然由来の葉酸の摂取では、「おそらく胎児の神経管閉鎖障害を防ぐことができるだろう」程度である。証拠が不十分である理由として、バイオアベイラビリティ、安定性及び濃度の測定の問題がある。天然由来の葉酸の摂取によって胎児の神経管閉鎖障害を予防するために必要な用量を示すことは不可能である。胎児の神経管閉鎖障害を防ぐために必要な葉酸の最小量は、確実には分らない。

介入試験で有効であることが実証された葉酸（Folic acid）の最低用量は、400 µg／日である。

ただし、赤血球中の葉酸量の変化を基にすると、1 日当たり 100～200 µg の葉酸（Folic acid）を慢性的に摂取すると、ある程度の効果が得られる場合がある。

女性の場合、葉酸の摂取量を 1 日当たり 200～400 µg にするには、35 µg の葉酸（Folic acid）を含む食品を約 6～11 食分食べる必要がある。

4.3 果物、野菜と冠状動脈性心疾患

食事による果物、野菜の摂取と冠状動脈性心疾患のリスクとの関係

(Dietary fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease)

1. 緒言

果物と野菜は食物繊維の主要な供給源であり、冠状動脈性心疾患リスクとの関係が考えられる。果物と野菜と冠状動脈性心疾患との関係について検討を行った。

2. カナダのレビュー

1999 年のカナダの報告書では食物繊維と冠状動脈性心疾患のリスクとの関係に関する包括的な分析を報告している。穀物と穀物製品に加えて、果物と野菜が食物繊維の主要な供給源であった。当該報告の結論は、「飽和脂肪酸とコレステロールが低く、全粒穀物、新鮮な果物、野菜などの食物繊維が豊富な食事は、心疾患のリスクを減らす可能性がある。」であった。しかし、果物や野菜の摂取と冠状動脈性心疾患のリスクとの関係は、あまり明確ではなかった。

3. カナダのレビュー以降の科学的根拠

果物及び／又は野菜の摂取と冠状動脈性心疾患のリスクに焦点を当てたレビューでは、観察研究における果物及び／又は野菜の摂取と冠状動脈性心疾患のリスクとの逆相関を明確に示している。これは、8つの研究のデータを蓄積して再分析したメタアナリシスで確認することができる(29)。

冠状動脈性心疾患の罹患率又は死亡率に関連する結果を調査した結果、9件の前向きコホート研究(13, 17, 18, 23, 20, 19, 21, 22, 36)と4件のケースコントロール研究が特定された(26, 24, 27, 28)。

研究デザインや、被験者の年齢、性別、国籍などが異なる場合でも、一貫して果物や野菜の摂取量と冠状動脈性心疾患のリスクについて逆相関があることが報告されている。ただし、関連の度合いについては研究間で異なっており、統計的な有意差は得られなかった。

この逆相関について、正確なメカニズムは不明だが、生物学的には様々な可能性が考えられる。果物や野菜には、食物繊維、抗酸化ビタミン、抗酸化植物栄養素などの生物活性物質などが含まれる。これらの生物活性物質の摂取に加えて、果物や野菜を摂取することで、食生活における脂質、エネルギー、コレステロール及びナトリウム摂取にも影響を与える。

冠状動脈性心疾患の原因であるアテローム性動脈硬化症には、多くのプロセスがあり、果物や野菜の摂取によって変化する可能性がある。冠状動脈性心疾患のリスクのバイオマーカーに関連する果物や野菜の摂取に焦点を合わせた研究は、このことを支持している。

無作為化対照試験では、果物や野菜の摂取量の増加は、収縮期及び拡張期血圧の低下と関連していることを示している(53, 52, 90)。

横断研究では、血中脂質レベルと果物及び／又は野菜の摂取量との逆相関が観察されている(96, 97, 99)。

ホモスチニン及び C 反応性タンパク質の初期の研究結果では、果物及び／又は野菜の摂取量の増加により、血中のホモスチニン及び C 反応性タンパク質の濃度を下げることが報告されている（100, 101）。

4. 豪州・ニュージーランドへの適用

冠状動脈性心疾患はオーストラリアとニュージーランドの最も一般的な死因である。ニュージーランドの冠状動脈性心疾患による死亡率はオーストラリアよりも僅かに高く、米国とほぼ同じある。レビューされた研究は、主に米国とヨーロッパで、死亡率の高い国と低い国の両方で実施された。果物や野菜の摂取量は、ニュージーランドでは多く、オーストラリアでは他国に比べて中程度から低めである。冠状動脈性心疾患のリスクの減少を示す研究は、一般的なオーストラリアとニュージーランドにおける果物や野菜の摂取量よりも摂取量が多い集団と少ない集団で実施された。したがって、今回の研究レビューはニュージーランド及びオーストラリアに適用できる。

5. 結論

全体として、果物や野菜が豊富な食事と、冠状動脈性心疾患のリスク低下の可能性については、科学的根拠があり、政策提言に十分である。

4.4 飽和及びトランス脂肪酸、コレステロールと冠状動脈性心疾患

飽和及びトランス脂肪酸、LDL-コレステロール及び冠状動脈性心疾患との関係

(The relationship between saturated and trans unsaturated fatty acids and LDL-cholesterol and coronary heart disease)

1. 緒言

冠状動脈性心疾患（CHD）の死亡率は過去数十年で低下したものの、オーストラリア及びニュージーランドの成人における重篤な疾患及び主な死亡原因である。そのほとんどの場合は、動脈の内側の細胞層の損傷に続く、動脈の壁におけるリポタンパク質、血小板、単球、内皮細胞、及び平滑筋細胞の蓄積を伴うアテローム性動脈硬化症である。アテローム性動脈硬化は動脈の狭窄を引き起こし、結果として心筋への血液供給が減少する。CHD には潜在的に多くの危険因子があるが、LDL-コレステロールは其中で最も明確に確立されていることは注目に値する。LDL-コレステロールは総コレステロールの主要な寄与因子であり、また、総コレステロールは容易に測定できるため、LDL-コレステロールの代用としてしばしば用いられる。CHD の決定因子を検討した前向き疫学研究では、総コレステロールに対して明らかな用量反応効果が認められており、平均コレステロール値が低い集団では CHD の発生は極めてまれである。ランダム化比較臨床試験では、薬物療法か食事療法かにかかわらず、コレステロール値の低下に比例する CHD リスクの低下という点で LDL-コレステロールの低減の有益性が示されている。このように、LDL-コレステロールは CHD のバイオマーカーの中で最も影響力のあるものであり、LDL-コレステロールを低下することで CHD リスクを低下できると一般的に受け入れられている。

2. カナダのレビュー

今回のレビューの出発点は、2000 年にラトナヤクとマクドナルドがカナダで行った報告にある。この報告では飽和脂肪酸の摂取が総コレステロール及び LDL-コレステロールに影響を及ぼしているという点を再確認した。この関連性は疑いなく「説得力のある」ものであり、多くのランダム化比較試験から得られた結果から、飽和脂肪酸量の増加に伴って明確な用量依存効果がある（1, 2, 3, 4, 5, 6）。この報告は、ラウリン酸、ミリスチン酸及びパルミチン酸のコレステロール上昇効果と比較して、ステアリン酸の LDL-コレステロールに対する効果はごく僅かであったが、食事によって飽和脂肪酸の種類が異なる場合、リポタンパク質に対する効果も異なることが示された（7, 8, 9）。しかし、ステアリン酸はしばしば他の飽和脂肪酸と共存し、ステアリン酸は血栓形成を促進し、アテローム性動脈硬化のリスクを増大させるという事実を考慮すると、このことは全体的な関連性を損なうことはなく、また、飽和脂肪酸の総摂取量を低下させることによる LDL-コレステロールの低減に対する効果を損なうことはない。カナダのレビューでは、飽和脂肪酸の減少に対する反応のばらつきは詳細には検討されていないが、飽和脂肪酸摂取量の減少によってリスクが減少するだろうと評価している。最後に、飽和脂肪酸の摂取量を低下させることによって達成される LDL-コレステロール低下の程度は、補充エネルギー源に依存することに留意すべきである。飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸に置き換える場合、炭水化物又は一価不飽和脂肪酸に置き換える場合よりも、LDL-コレステロールをより減少できる（10）。飽和脂肪酸の減少は、部分的又は全体的に置き換えることによる減少だけでなく、その結果、体重が減少すると、LDL-コレステロールも更に減少する。

3. カナダのレビュー以降のエビデンス

飽和脂肪酸と CHD との関連を示す直接的な根拠は比較的少ない。飽和脂肪酸と冠動脈性心疾患との関係を示唆するもっともらしい仮説を示す研究がいくつかあるが、それらのデータにはいくつかの矛盾がある（11, 12）。したがって、飽和脂肪酸の減少は LDL-コレステロール及び他の冠動脈性心疾患の危険因子だけでなく心血管疾患も減少させる可能性が高いと考えているが、飽和脂肪酸と冠動脈性心疾患との直接的な関連性を示す現在の証拠は、おそらく「説得力のある（convincing）」というよりは「ありそうな（probably）」と表現する方が適切であると言える。

4. 豪州・ニュージーランドへの適用

トランス脂肪酸に関するデータは少ないが、ランダム化比較試験を含む研究では、トランス脂肪酸と LDL-コレステロールとの関連性が示されている（8）。一方、カナダのレビュー及び最近のデータでカバーされている研究には、2つの大きな限界がある。これらの研究の多くは、主に植物由来の油脂の水素添加によって生成されるトランス脂肪酸が動物由来であるか植物由来であるかを区別していない。さらに、LDL-コレステロールに対するトランス脂肪酸の影響が、オーストラリアやニュージーランドでみられるような低レベルの摂取で生物学的に意味があるかどうかは不明である（13, 9）。一方で、これらはトランス脂肪酸と LDL-コレステロールとの関連性が「説得力のある」ものであるという結論を排除するものではない。

5. 結論

トランス脂肪酸と CHD とが直接関連するデータは、飽和脂肪酸の場合と比べ少ない。しかし、飽和脂肪酸と CHD を関連付ける研究と比べると、矛盾も少ない。1 件の症例対照研究では、トランス脂肪酸と心臓突然死との間に関連性がないことが明らかにされたが、最近の 3 件の症例対照研究では関連性が確認されており、別の研究では正の関連性が示唆されている（13, 14, 15, 16）。明らかな証拠の強さにもかかわらず、いくつかの矛盾が残っており、したがって、トランス脂肪酸と冠動脈性心疾患との関連を「説得力がある」（convincing）というよりは「ありそうな（probably）」と記述する方がより適切であると考えられる。

4.5 ナトリウム、カリウムと高血圧症

ナトリウム単独又はカリウムと組み合わせた食事によるナトリウム摂取と成人の高血圧リスクとの関係

(The relationship between dietary sodium intake, alone or in combination with potassium intake, and risk of hypertension in adults.)

1. 緒言

食事からのナトリウム、カリウムの摂取と高血圧の関係について、ナトリウム単独での摂取の場合、又はカリウムと組み合わせてナトリウムを摂取した場合について検討を行った。

2. カナダのレビュー

2000 年以降に発表された研究は、ナトリウム摂取量と血圧との関係について科学的根拠を提供している。さらに、これらの研究はカナダのレビュー（1）の知見すなわちナトリウム制限は血圧低下に対して効果があるが、その効果は小さいとの知見を裏付けるものである。

カナダのレビュー（1）で指摘されているように、ナトリウム摂取量を低下させるための広範なプログラムを実施することによる公衆衛生への潜在的な効果については、依然として意見が分かれている。

3. カナダのレビュー以降の科学的根拠

多様な集団を対象に実施された横断的研究（14, 15, 16, 17, 18）の結果から、カリウムやカルシウムなどの他の栄養素に加えてナトリウムが血圧に影響を及ぼすことが確認された。

前向き研究では、ナトリウム排泄量の減少（20）又は血圧の低下（21）が心血管系エンドポイントを低下させることが示されているが、介入試験では、死亡又は心血管イベントに対するナトリウム制限の明確な効果は認められていない（44）。

食事改善及び生活習慣改善に加えて、ナトリウムの制限が血圧低下に及ぼす効果について報告した試験が数多く発表されている。これらの知見は、ナトリウムと血圧の関係、及び高血圧の予防又は管理における複数の因子の関与について、更に説得力のある科学的根拠を提供した。

システマティックレビュー（44, 50, 52）に要約されているが、いくつかの介入試験の結果は、僅かではあるがナトリウムの制限が血圧に対して統計的に有意な効果があることを示している。6 か月以上の試験では、35 mmol/d ナトリウム摂取量の減少により、収縮期／拡張期血圧が $-1.1 / -0.6$ mm Hg 低下した（44）。短期試験（ > 4 週間）では、ナトリウム排泄量の減少は、正常血圧及び高血圧群の収縮期/拡張期血圧をそれぞれ $-2.03 / -0.99$ mm Hg 及び $-5.06 / -2.70$ mm Hg 低下させた（50）。主に白人を対象とした短期試験の結果を解析すると、収縮期/拡張期血圧に対するナトリウム低減の効果は、正常血圧及び高血圧参加者でそれぞれ $-1.27 / -0.54$ mm Hg 及び $-4.18 / -1.98$ mm Hg であった（52）。

4. 豪州・ニュージーランドへの適用

上記試験のデザイン及びアウトカムはオーストラリア及びニュージーランドに適用可能であるが、アフリカ系アメリカ人を対象とした試験のデータが含まれているため、高血圧患者におけるナトリウムと血圧の関係について、オーストラリア及びニュージーランドに適用した場合、過大評価となる可能性がある（52）。

5. 結論

2000 年以降に得られたエビデンスは信頼性があり、さらにカナダのレビューの結論「高血圧は、過体重、過度のアルコール摂取、食事によるカリウムの不足、運動不足など多くの原因に関係しているが、適切なナトリウム摂取によってそのリスクを低減させる可能性がある」を強力にサポートしている。

－第 3 章－ 評価書等に引用されたエビデンス

各国における疾病リスク低減表示の評価書・意見書等の評価の基となった文献等に関するエビデンステーブルを示す。

1 米国	1.1～1.12	NLEA ヘルスクレーム 12 項目の評価書等に関するエビデンステーブル
2 カナダ	2.1～2.2	2 項目のサマリーに関するエビデンステーブル
3 EU	3.1～3.14	14 項目（17 件）の意見書に関するエビデンステーブル
4 豪州・ニュージーランド	4.1～4.5	5 項目の評価書に関するエビデンステーブル

エビデンステーブルは国・地域別、評価書・意見書等ごとに、根拠となった重要と考えられる文献について、以下の内容を記載した。

①文献番号

疾病リスク低減表示の評価に関する「概要」に示した文献の引用番号は、評価書等の原著に記載された文献リスト及びエビデンステーブルに示した文献番号と一致する。

なお、米国については、複数の連邦官報から文献を引用した表示項目があるため（「カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症」、「果物、野菜とがん」、「非う蝕性糖質甘味料とう歯」、「特定の食品由来の水溶性食物繊維と冠状動脈性心疾患」）、表示項目に続けて連邦官報の番号と標題を記載し、その後に該当する文献情報を列記した。

また、EU の全ての表示項目及び豪州・ニュージーランドの一部の表示項目（「葉酸と神経管閉鎖障害」及び「飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠状動脈性心疾患」）に関しては、意見書等に記載された引用文献が著者のアルファベット順に示されており、文献番号の記載がない。そのため、エビデンステーブルの文献番号は概要作成時に引用した順に付与したものであり、意見書等の原著における引用箇所は、著者名により確認する必要がある。

②論文タイトル

③著者

④書誌事項

⑤研究デザイン

評価に用いられた科学的根拠の研究デザインを明らかにするため、以下の 5 類型に分類した。

- i) システマティックレビュー
- ii) メタアナリシス：定量的システマティックレビュー
- iii) 介入研究：RCT、非ランダム化比較試験、クロスオーバー等
- iv) 観察研究：コホート研究、症例対照研究、横断研究等

介入研究と観察研究等におけるヒト試験の実施条件等をエビデンステーブルで一覧可能とするため、介入研究における被験者特性（被験者数、年齢、性別、国名、人種等）の記入欄と、観察研究の対象者、期間の記入欄をエビデンステーブルの同じ列に配置した。同様に介入条件（食品の摂取量、試験期間、比較対照食品、測定指標等）の記入欄と観察研究等の観察項目やアウトカム（食事調査項目、測定項目、疾病の発症等）の記入欄をエビデンステーブルの同じ列に配置した。なお、システマティックレビューとメタアナリシス（定量的システマティックレビュー）については、これらの欄に該当する情報を記入した。

- v) その他：記述的レビュー（総説）、行政文書、成書等

研究デザインで「その他」に分類した文献は、ヒト試験の内容に該当する情報がないため、「被験者特性」、「介入条件」、「結果」、「備考」の各欄を一つにし、「その他文献についての概要」を記載した。

1 米国

1.1 カルシウムと骨粗鬆症

21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1. Health Claims; Calcium and Osteoporosis. (カルシウムと骨粗鬆症) 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60689、最終規則58 FR 2665								
1	The Surgeon General's Report on Nutrition and Health.	DHHS, Public Health Service.	Washington D.C., DH-IS (PHS) Publication No. 017-001-00465-1, U.S. Government Printing Office, 1988.	その他	栄養と健康に関する米国公衆衛生局長官報告			
2	Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.	Committee on Diet and Health, Commission on Life Sciences, National Research Council.	Washington, DC, National Academy Press, 1989.	その他	食事と健康：慢性疾患のリスク低減に向けて十分なカルシウムの摂取が最大骨量を高めるのに役立ち、それにより骨粗鬆症 のリスク低減に役立つことを支持する。			
3	Recommended Dietary Allowances: 10th Edition.	National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他	第10版 米国RDA			PMID: 25144070
4	Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans, 3rd ed.	U.S. Department of Agriculture and Department of Health and Human Services (USDA/DHHS).	U.S. Government Printing Office, Washington, DC. 1990.	その他	第3版 米国人のための食事ガイドライン			
5	Osteoporosis-Cause, Treatment, Prevention.	DHHS, National Institutes of Health. National Institutes of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases	NIH Publication No. 86-2226, U.S. Government Printing Office, May 1984 and May 1986.	その他	カルシウムと骨粗鬆症に関する米国政府の報告書： 閉経初期、女性に次ぐ第3の骨粗鬆症リスク因子として白人女性であることを指摘、さらに白人女性は黒人女性よりもリスクが高く、白人男性は黒人女性よりもリスクが高い、東洋人女性もリスクが高いと指摘しているが、確認できる十分なデータがないと説明。			
6	Consensus conference: Osteoporosis.	記載なし	JAMA. 1984 Aug 10;252(6):799-802.	その他	1984年4月に米国立衛生研究所（NIH）が開催した、「骨粗鬆症に関するコンセンサス形成会議」の結果を報告。 パネルの結論：骨粗鬆症は公衆衛生上の主要な課題である。すべての骨が影響を受けるが、特に脊椎、手首、大腿骨の骨折が多い。骨粗鬆症進行のリスクは年齢とともに増加し、女性、特に白人女性において高い。骨折の予防が基本であり、その対応方針は、閉経後女性のエストロゲン投与、1,000-1,500 mgの十分なカルシウム摂取、中程度の加重負荷運動である。			PMID: 6748181 特になし
7	Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis.	記載なし	Am J Med. 1991 Jan;90(1):107-10.	その他	米国立関節炎、骨格筋、皮膚疾患研究所（NIAMS; National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases）、欧州骨粗鬆症と骨疾患基金、米国骨粗鬆症基金の後援により1990年に開催された、骨粗鬆症の予防と治療に関する専門家によるコンセンサス形成会議の結果報告。 骨粗鬆症の定義、重要性、病因と危険因子、予防と治療、骨量の測定方法と骨代謝に関する生化学的評価法に関して簡潔に説明されている。			PMID: 1986575 特になし

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
8	Osteoporosis: Research, Education, Health Promotion.	DHHS, National Institutes of Health, National Institutes of Arthritis, Musculoskeletal and Skin Diseases,	NIH Publication No. 91-3216, U.S. Government Printing Office, 1991.	その他	骨粗鬆症の研究、教育、健康促進に関する米国政府の報告書：日々の尿、消化管からの分泌、汗によって損失するカルシウムよりも、カルシウム摂取量が少ない可能性がある骨粗鬆症リスクが高い集団として、女性、高齢者を指摘			特になし
9	Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group.	記載なし	World Health Organ Tech Rep Ser. 1990;797:1-204.	その他	食事性因子を冠動脈性心疾患、高血圧、脳卒中、がん、糖尿病、骨粗鬆症などのいくつかの慢性疾患の発症に結びつける証拠の確からしさを調査した専門家グループが達したコンセンサス。慢性疾患の病因として特定の栄養素と食事性因子に関して疫学的証拠を評価し、その予防のための栄養素の推奨摂取範囲目標を示した。			特になし
10	Proceedings of the National Conference on Women's Health Series-Special Topic Conference on Osteoporosis,	記載なし	Public Health Rep. 1989 Sep-Oct; 104(Suppl)	その他	1987年に開催された「FDA Special Topic Conference on Osteoporosis」のプロシーディング。同会議は骨粗鬆症予防のための特定の検査と介入に関して信頼できる知見のベースラインを確立するために行われ、聴衆は、医師、看護師、薬剤師、公衆衛生指導者等の前線のヘルスケア専門家であった。「骨量、骨減少の測定」、「栄養と運動」、「予防と治療」、「管理と教育」及び「情報源」について各分野の専門家の報告がまとめられている。			特になし
11	Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives and Full Report, with Commentary.	DHHS, Public Health Service.	U.S. Government Printing Office, Washington, DC, pp. 120-121, 1991.	その他	1990年代の米国国民の健康を大幅に改善するための戦略を提示。フィットネス、栄養、タバコ、母体と乳児の健康、がん、心血管疾患、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、予防接種、環境衛生等22の優先分野で300の特定の健康目標を特定。そのパート1は、「Healthy People 2000」というタイトルで6つのセクション（紹介、年齢層、特別な集団、国の目標、健康増進と疾病予防の優先度及び共有の責任）が含まれ、パート2「国民の健康増進と疾病予防の目標」には、6つのセクション（健康増進、健康保護、予防サービス、監視とデータシステム、年齢関連の目標、及び特別な集団目標）が含まれる。			特になし
12	Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements.	Institute of Medicine (US) Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.	その他	パートI：妊娠中の栄養：妊娠中の体重増加とさまざまな要因（妊娠前の身長に対する母親の体重）との関係を調査し、妊娠中の体重増加のための目標範囲と適切な測定のためのガイドラインを提示。 パートII：妊娠中のビタミンとミネラルのサプリメントについて説明し、妊娠中の栄養ニーズを満たすための食事の妥当性を検討し、特別な状況に対して特定の量のサプリメントを推奨			PMID: 25144018
13	Evaluation of Publicly Available Scientific Evidence Regarding Certain Nutrient-Disease Relationships: 3. Calcium and Osteoporosis.	LSRO.	Bethesda, MD, 1991.	その他	1991年4月にFDAがヘルスクレームを想定した10領域について科学的データと情報の提供を依頼したことに対する米国実験生物学会連合（LSRO）のライフサイエンス研究局（Life Science Research Office)の報告書。3. カルシウムと骨粗鬆症			特になし
18	Osteoporosis: the role of calcium intake and supplementation.	Angus RM, Eisman JA.	Med J Aust. 1988 Jun 20;148(12):630-3. Review.	観察研究	白人女性（23-75歳）159名	4 日間のカルシウム摂取量、骨指標（腰椎と前腕の骨密度など）	カルシウム摂取量と骨量の間に有意な相関を認めず	骨量はカルシウム以外の食事因子の影響を受けていることが示唆された。 PMID: 3288849.

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
22	Calcium and Phosphorus.	Arnaud C, Sanchez S.	in: Present Knowledge in Nutrition. Brown ML (ed.) Sixth Edition. Washington, DC, Nutrition Foundation, 1990	その他	カルシウム摂取と骨粗鬆症との関係性を判断する根拠の一つとした。			特になし
25	Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three-year prospective study.	Baran D, Sorensen A, Grimes J, Lew R, Karellas A, Johnson B, Roche J.	J Clin Endocrinol Metab. 1990 Jan;70(1):264-70.	介入研究（RCT）	30~42歳の閉経前女性37名、対照群22名	乳製品で、平均カルシウム摂取負荷610 mg/日	3年間の腰椎骨密度に変化がなかったが、対照群では有意な低下を認めた。	PMID: 2294135.
35	Dietary intake source data: United States, 1976-80.	Carroll MD, Abraham S, Dresser CM.	Vital Health Stat 11. 1983 Mar;(231):1-483.	その他	第 2 次のNHANES食事摂取調査結果			特になし
36	Endogenous estrogen levels and calcium intakes in postmenopausal women. Relationships with cortical bone measures.	Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Sandler RB, Sashin D, Powell JG.	JAMA. 1988 Dec 2;260(21):3150-5.	観察研究	174人の閉経後女性（平均年齢58歳）	3年間の観察期間において、1年目と3年目に血清ホルモンレベル、骨密度を測定した。また、小児期、成長期、成人後のカルシウム摂取量を牛乳の摂取頻度の思い出し法により評価した。	アンドロゲンレベルと橈骨骨密度との関係はほとんど認められなかった。エストロンレベルは橈骨骨密度と相関した。日常のカルシウム摂取が多い女性においてのみ、カルシウム摂取による骨の保護効果を認めた。エストロンが高く、カルシウム摂取が多い女性では、カルシウム摂取が少ないか又はエストロンが低い女性よりも有意に骨密度が高かった。	PMID: 3240335
47	A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women.	Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S.	N Engl J Med. 1990 Sep 27;323(13):878-83.	介入研究（RCT）	健康な閉経後女性301名 半数はカルシウム摂取量が400 mg/日以下、他の半数は400-650 mg/日	炭酸カルシウム又はクエン酸マレイン酸カルシウムをカルシウムとして500 mg/日、2年間摂取 腰椎、大腿骨頸部、橈骨の骨密度を測定	閉経後5年以内の女性では腰椎骨密度はカルシウム摂取の影響を認めなかった。 閉経後6年以上の女性では、カルシウム摂取量が高い人の骨損失率はプラセボ群よりも低かった。	日常のカルシウム摂取量が400 mg以下の健康な閉経後女性の骨損失は400 mgのカルシウム補給により有意に低下した。 PMID: 2203964.
53	Vitamin and Mineral Drug Products for Over-the Counter Human Use.	FDA	Federal Register, 44 FR 16126-16176, March 16, 1979.	その他	ビタミンとミネラルのOTC医薬品が一般的に安全と認められ（GRAS）、有効で、不当表示とならないための条件を確立するための米国連邦官報に記載された規則制定案。			特になし

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
54	Food Intakes: Individuals in 48 States, Year 1977-78.	USDA Human Nutrition Information Service.	Nationwide Food Consumption Survey Report No. 1-2, 1977-1978.	その他	1977年4月から1978年3月に米国農務省が実施した国民食品消費調査の結果報告。48州の36,100人を対象に3日間の食品摂取を調査した。調査結果は、10の食品群とさらに43のサブカテゴリーに分け、性別、年齢別、所得別等の表で示している。			特になし
55	Increase of bone mineral density by calcium supplement with oyster shell electrolysate.	Fujita T, Fukase M, Miyamoto H, Matsumoto T, Ohue T.	Bone Miner. 1990 Oct;11(1):85-91.	介入研究 （プラセボ対照無し）	70歳以上の健常アジア人女性、年齢相応の骨質減少	試験群12名、対照群20名。 24か月間、毎日の食事（カルシウムは600 mg）に蛎殻ミネラル（カルシウムとして900 mg）を補給	介入群の橈骨骨密度は有意に増加、対照群は有意に低下。腰椎骨密度には変化なし	身体活動の差が結果に交絡した可能性がある。年齢による摩耗の割合が大きいことが研究の欠陥 PMID: 2268740.
60	Lifetime calcium intake and physical activity habits: independent and combined effects on the radial bone of healthy premenopausal Caucasian women.	Halioua L, Anderson JJ.	Am J Clin Nutr. 1989 Mar;49(3):534-41.	観察研究	閉経前白人女性（20-50歳）181名。	生涯のカルシウム摂取量、生涯の身体活動量、非利き腕の橈骨の骨密度と骨塩量、骨幅を評価	身体活動量で調整した場合、1日当たりのカルシウム摂取量が500 mg以上では骨関連指標が有意に高かった。	PMID: 2923086.
63	Calcium nutrition and bone health in the elderly.	Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, Neer R, Parfitt AM, Whedon GD.	Am J Clin Nutr. 1982 Nov;36(5Suppl):986-1013. doi: 10.1093/ajcn/36.5.986. Review.	その他	高齢者のカルシウム摂取状況と骨の健康状態に関する総説。 カルシウム摂取量を増加させることが骨粗鬆症をなくすことにはならないが、骨粗鬆症の発症にカルシウム栄養が重要であることは確かである。			PMID: 6765074
65	The calcium controversy: finding a middle ground between the extremes.	Heaney RP.	Public Health Rep. 1989 Sep-Oct;104 Suppl:36-46.	その他	退縮性骨量減少及び「骨粗鬆症」と呼ばれる骨折症候群は多因子現象である。性ホルモンの欠乏、運動不足及び多数のライフスタイル要因がその病因に関与している。カルシウムは骨量がピークに達する35歳頃までの成長期に重要である。中年及び高齢者におけるカルシウムの役割に関しては、カルシウム効果が弱い結果を示す集団研究があるが、退縮性骨量減少の多因子性を認識し、習慣的なカルシウム摂取量のような国の違いなどに注意を払うことで整理できる。代謝、疫学及び介入研究は内部的に一貫しており、不十分なカルシウム摂取は退縮性骨量減少における重要因子であることを示している。			PMID: 2517699
73	The absorption of calcium carbonate.	Ivanovich P, Fellows H, Rich C.	Ann Intern Med. 1967 May;66(5):917-23.	介入研究（その他）	牛乳摂取による急性アルカローシスと診断された成人男性（5名） 絶食状態で無胃酸の成人男性（4名） 健常成人男性（5名：対照群）	カルシウム同位体で標識した炭酸カルシウム及び通常の炭酸カルシウムを摂取して、血清カルシウム、カルシウム吸収を測定した。	炭酸カルシウムの摂取量を1、4、8、12 gと増加させることにより血清カルシウムは増加した。 絶食時に2 gの炭酸カルシウムを摂取させた結果、アルカローシス患者群と対照群のカルシウム吸収はほぼ同じであった。 炭酸カルシウムからのカルシウム吸収を認めなかったのは無胃酸の患者であった。	PMID: 6025232.

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
78	Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women.	Kanders B, Dempster DW, Lindsay R.	J Bone Miner Res. 1988 Apr;3(2):145-9.	観察研究	25～34歳の健康女性60名（月経正常者）	24時間思い出し法による習慣的カルシウム摂取量 橈骨、腰椎骨密度	平均カルシウム摂取量は871 mg/日 腰椎骨密度は身体活動度と相関があった。	最適カルシウム摂取量は、800-1000 mgである。 PMID: 3213609.
79	Calcium supplementation of the diet--I.	Kanis JA, Passmore R.	BMJ. 1989 Jan 21;298(6667):137-40. Review.	その他	カルシウムに関する研究の歴史を説明し、食事によるカルシウム摂取量と骨量との関係について論じた。カルシウム摂取量と骨量や骨密度、骨形態との関係性よりも、運動その他の栄養因子の方が影響が大きいとした。			PMID: 2493832
80	Calcium supplementation of the diet--II.	Kanis JA, Passmore R.	BMJ. 1989 Jan 28;298(6668):205-8. Review.	その他	閉経に伴う骨量減少、高齢者における骨量減少、骨折頻度に及ぼすカルシウム摂取の効果に関するエビデンスについて論じた。結論として健康な国民にカルシウム補給は不要であるとした。			PMID: 2493864
87	Intestinal Absorption of Calcium, Magnesium and Phosphorus.	Lemann F.	Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, M. 1. Favus (ed.) First Edition, Kelseyville, CA: American Society for Bone and Mineral Research, 1990.	その他	カルシウム吸収に関する研究の解説： 便と尿の排泄によって失われる量よりもカルシウム摂取量が低い場合には最大骨量が低くなり、成人の骨量減少以上になる可能性がある。その境界に当たるカルシウム摂取量として、一般には1日当たり150～300 mgとされているが、本書では300～400 mgとしている。			特になし
97	Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females.	Matkovic V, Fontana D, Tominac C, Goel P, Chesnut CH 3rd.	Am J Clin Nutr. 1990 Nov;52(5):878-88.	介入研究	健康な成人女性30名	対照群 9 名（カルシウム摂取量750 mg/日）、試験群22名は、カルシウム強化牛乳摂取10名、炭酸カルシウム摂取12名（カルシウム1640 mg/日）で 2 年間実施。 3 日間の食事記録 橈骨と腰椎骨密度	高カルシウム摂取により骨密度増加傾向があったが有意ではなかった。	身体活動の差を調整していない。 n数が少ない。 PMID: 2239765.
102	A 1-y walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women: effects on bone.	Nelson ME, Fisher EC, Dilmanian FA, Dallal GE, Evans WJ.	Am J Clin Nutr. 1991 May;53(5):1304-11.	介入研究（RCT）	閉経後10.8年の白人女性（60.2歳）36名 標準体重の130%以下	カルシウム強化牛乳摂取(831 mg/日)、プラセボ牛乳(41 mg/日) 12か月間 腰椎、大腿骨頸部、橈骨骨密度 運動負荷 2 水準とカルシウム摂取 2 水準による 4 群	腰椎骨密度に運動の影響を認めたが、カルシウム摂取の影響は有意でなかった。	カルシウムは海綿骨ではなく皮質骨に影響することを確認した。 研究の質は高い。 PMID: 2021138.
105	Nutrient Intakes: Individuals in 48 States, year 1977-1978.	Human Nutrition Information Service, USDA.	Nationwide Food Consumption Survey Report No. 1-2, 1977-1978.	その他	1977年4月から1978年3月に米国農務省が実施した国民食品消費調査の結果をもとに、14の食品群によるエネルギーと14の栄養素摂取への寄与について報告。調査結果は、エネルギーと栄養素の平均摂取量、1980年のRDAとの比較などを報告した。			特になし

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
111	Premenopausal bone mineral content relates to height, weight and calcium intake during early adulthood.	Picard D, Ste-Marie LG, Coutu D, Carrier L, Chartrand R, Lepage R, Fugère P, D'Amour P.	Bone Miner. 1988 Jul;4(3):299-309.	観察研究	正常月経の健康な女性（平均43.8歳）183名 フランス系カナダ人	3 日間の思い出し法による日常的カルシウム摂取量 カルシウム摂取量として、1 日当たり、1000 mg以上、500-1000 mg、500 mg以下に区分け	高カルシウム摂取群と低カルシウム摂取群の骨密度には有意差を認めた。 閉経前女性においては日常的カルシウム摂取量が腰椎骨量に有意に影響すると結論	カルシウムの効果が、最大骨量の大きさに影響したか、その後の骨減少に影響を与えたかについては不明である。 PMID: 3191285.
113	Effect of calcium supplementation on forearm bone mineral content in postmenopausal women: a prospective, sequential controlled trial.	Polley KJ, Nordin BE, Baghurst PA, Walker CJ, Chatterton BE.	J Nutr. 1987 Nov;117(11):1929-35.	介入研究	65歳以上の閉経後女性	対照期間 9 か月、処置期間 9 か月 低ナトリウム群、乳製品付加群(1,250 mg/日)、カルシウムサプリメント(1,000 mg)群(1,700 mg/日)、無処理対照群 食事由来カルシウム摂取量は各群とも 1 日当たり約700 mg 前腕骨塩量	骨塩量に群間の有意な差を認めず	PMID: 3316538
123	Calcium supplementation and bone loss in middle-aged women.	Smith EL, Gilligan C, Smith PE, Sempos CT.	Am J Clin Nutr. 1989 Oct;50(4):833-42.	介入研究（RCT）	女性（35～65歳）169名 骨粗鬆症などのカルシウム代謝に影響を与える症状を有するものを除外	4 年間、炭酸カルシウム錠(カルシウム500 mg)を摂取 橈骨、尺骨、上腕骨の骨塩量	骨塩量と骨幅当たりの骨塩の減少率はカルシウム補給群で対照群よりも低下した。これは左右の上腕骨、右橈骨で有意であった。 閉経全女性では左尺骨のみ有意に減少率が低かった。 閉経後女性では12の骨指標の減少が低値であった。	カルシウム補給は閉経による骨減少の緩和に有効である。 PMID: 2801589.
144	Spinal bone density and calcium intake in healthy postmenopausal women.	Andon MB, Smith KT, Bracker M, Sartoris D, Saltman P, Strause L.	Am J Clin Nutr. 1991 Nov;54(5):927-9.	観察研究	健康な閉経後女性（平均64.7歳）131名 自力生活者	食事カルシウム摂取量と腰椎の骨密度を測定	全体の平均カルシウム摂取量以下のグループは、平均以上摂取している他グループよりも骨密度が有意に低値であった。 骨密度は体重及び食事カルシウム量と有意な相関があった。	PMID: 1951167
145	Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents.	Chan GM.	Am J Dis Child. 1991 Jun;145(6):631-4.	観察研究	白人児童（2 -16歳）164名。 男児88名、女児76名	カルシウム摂取量と橈骨骨密度を評価	カルシウム摂取量と骨密度は相関した。 血清中のミネラル、ビタミンD、PTHは正常値域内であり、骨密度との相関を認めなかった。	PMID: 2035492

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
146	Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age.	Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P, van Ginkel FC, Khoe E, Leeuwenkamp OR, Hackeng WH, van der Stelt PF.	J Clin Endocrinol Metab. 1991 Sep;73(3):533-40.	介入研究（RCT）	閉経期女性295名	1 日当たり1000 mg又は2000 mgのカルシウムを 2 年間補給	カルシウム補給により、腰椎の骨損失は対照群よりも有意に低下した。	PMID: 1874931.
147	Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy.	Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, Harris MM.	N Engl J Med. 1991 Oct 24;325(17):1189-95.	介入研究（RCT）	前腕の骨密度が低い閉経後女性（平均56歳）120名 正常骨密度の対照者42名	運動負荷群、運動負荷+カルシウム補給群、運動負荷+エストロゲンとプロゲステロン投与群 2 年間、前腕 3 か所の骨密度測定	対照群と運動負荷群の骨密度は開始時に比較して低下した。 運動負荷を行ったカルシウム補給群の骨密度減少は有意に低かった。 運動負荷を行ったエストロゲン投与群の骨密度は有意に増加した。	PMID: 1922205 特になし
148	Influence of calcium intake and growth indexes on vertebral bone mineral density in young females.	Sentipal JM, Wardlaw GM, Mahan J, Matkovic V.	Am J Clin Nutr. 1991 Aug;54(2):425-8.	観察研究	健康な白人女性（8 -18歳）49名	4 日間の食事記録によるカルシウム摂取量と腰椎骨密度測定	多変量解析により、腰椎骨密度の変動の81%は成熟年齢、年齢、カルシウム摂取量によって説明可能であり、これらは全て有意であった。	成長期におけるカルシウム摂取は最大骨量を最適化する、という仮説を支持する研究結果であった。 PMID: 1858707.
149	Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Calcitriol or Calcium.	Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S.	N Engl J Med. 1992 Feb 6;326(6):357-62.	介入研究	1 か所以上の腰椎圧迫骨折のある女性622名	カルシトリオール(0.25 μg×2/日) 又は無期カルシウム(1000 mgカルシウム)を 3 年間摂取し、新たな腰椎骨折を測定した。	カルシウム摂取群に比較して、カルシトリオール摂取群の新たな腰椎骨折発生率の低下が有意であった。	PMID: 1729617
150	Lactose Malabsorption and Calcium Intake as Risk Factors for Osteoporosis in Elderly New Zealand Women.	Wheadon M, Goulding A, Barbezat GO, Campbell AJ.	N Z Med J. 1991 Oct 9;104(921):417-9.	観察研究	腰椎骨折の高齢女性15名、年齢をマッチさせた腰椎骨折のない対照者16名 健康な若い女性	乳糖不耐を判定 頻度調査による食事摂取カルシウム量	骨折の有無にかかわらず、高齢者の乳糖不耐は若年者の乳糖不耐よりも有意に多かった。 カルシウム摂取量は乳糖不耐の有無で差がなかった。	PMID: 1923091
151	Calcium supplementation and bone loss: a review of controlled clinical trials.	Dawson-Hughes B.	Am J Clin Nutr. 1991 Jul;54(1 Suppl):274S-280S. doi: 10.1093/ajcn/54.1.274S. Review.	その他 （介入研究の報告）	閉経後女性に対するカルシウム補給の効果は、閉経後の期間、骨部位及び日常的に摂取するカルシウムの量によって異なる。		PMID: 2053573.	

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
2. Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis.（カルシウム、ビタミン D と骨粗鬆症） 参照連邦官報：規則制定案72 FR 497								
2	Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.	[No authors listed]	NIH Consens Statement. 2000 Mar 27-29;17(1):1-45.	その他	骨粗鬆症の予防、診断及び治療に関するNIHコンセンサスステートメント 結論（一部）：骨粗鬆症は、全ての集団及び全ての年齢で発生するが、閉経後の白人女性ではより発生しやすい。骨粗鬆症のリスクは低骨密度として現れ、骨折のリスクは重複しているが、同一ではない。最適なピーク骨量を形成し、生涯にわたって骨量を維持するには、カルシウムとビタミンDの適切な摂取が重要である。食物からの推奨摂取量が低い場合、生物学的に利用可能な形態でこれらを補充する必要がある。		PMID: 11525451	
4	Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General.	Office of the Surgeon General (US).	Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004.	その他	骨の健康と骨粗鬆症に関する米国公衆衛生総監報告。 高齢化により、骨疾患及び骨折の有病率は他の慢性疾患と同様に著しく増加すると予測される。しかし、身体活動と、栄養を含む予防及びライフスタイルの変更、並びに早期診断及び適切な治療に焦点を当てることにより、米国民は骨疾患やその他の慢性疾患の影響の多くを回避できる。		PMID: 20945569	
6	Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.	Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1997.	その他	米国民及びカナダ国民の栄養素の摂取に関する食事基準値を示す一連の報告のうち、「カルシウム、リン、マグネシウム、ビタミンD及びフッ素のDRI」の第7章である。		PMID: 23115811	
7	Dietary Reference Intakes for Calcium,Phosphorus, Magnesium, Vitamin D andFluoride, Chapter 3.	Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1997.	その他	米国民及びカナダ国民の栄養素の摂取に関する食事基準値を示す一連の報告のうち、「カルシウム、リン、マグネシウム、ビタミンD及びフッ素のDRI」の第3章である。		PMID: 23115811	
8	Dietary intake of macronutrients, micronutrients, and other dietary constituents: United States 1988-94.	Bialostosky K, Wright JD, Kennedy-Stephenson J, McDowell M, Johnson CL.	Vital Health Stat 11. 2002 Jul;(245):1-158.	その他	1988年から94年にかけて行われた第3回国民健康栄養調査（NHANES III）の結果をもとに、主栄養素、微量栄養素等の摂取量を解析した。		PMID: 15787426	
9	Prevalence of leading types of dietary supplements used in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988--94.	Ervin RB, Wright JD, Reed-Gillette D.	Adv Data. 2004 Nov 9;(349):1-7.	その他	1988年から94年にかけて行われた第3回国民健康栄養調査（NHANES III）で摂取された主要な栄養補助食品の傾向を示している。2か月齢以上の米国国民の約40%が何らかの種類の栄養補助食品を服用していると報告しており、主要な補助食品はマルチビタミン/マルチミネラル（22%）、マルチビタミンとビタミンC（15%）、ビタミンC単一（13%）、ハーブや植物のサプリメントなどの他の栄養補助食品（7%）、ビタミンE単一（6%）であった。その他の主要なものとして、子供が鉄またはフッ化物のマルチビタミン、青年期及び若年女性が鉄、中年及び高齢の女性がカルシウムを摂取していた。		PMID: 15586828	

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
10	Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective.	Rajakumar K.	Pediatrics. 2003 Aug;112(2):e132-5.	その他	ビタミンD、タラ肝油及び日光の発見に関連し、ビタミンD欠乏症であるくる病の歴史を報告			PMID: 12897318
11	Memorandum to the record, Determination of Amounts of Vitamin D and Calcium in Common Dietary Supplement Products, prepared by FDA, February 22, 2006.	Kevala J H	FDA, February 22, 2006	その他	通常のダイエタリーサプリメント製品中のビタミンD含量及びカルシウム含量の決定に関するFDAの記録文書。製品のビタミンD 含量とサービングサイズに基づき、実際のビタミンD摂取量を算定し、安全性に関する情報として示している。			特になし
13	PASSCLAIM - Bone health and osteoporosis.	Prentice A, Bonjour JP, Branca F, Cooper C, Flynn A, Garabedian M, Müller D, Pannemans D, Weber P.	Eur J Nutr. 2003 Mar;42 Suppl 1:l28-49. Review.	その他	結論： ・骨密度(BMD)は年齢と性別を問わず、骨の指標として増強機能の根拠となりうる。 ・50歳以上では骨粗鬆症性の骨折の指標となりうる。 ・骨の代謝回転やカルシウム利用性は骨の健康のエンドポイントに十分に関連しないが、補助的情報とはなる。			PMID: 12664322
14	Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.	DeLuca HF. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.	Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S. Review.	その他	ビタミンDの生理学的機能についての総説			PMID: 15585789
15	Hormonal Control of Calcium Metabolism and the Physiology of Bone.	William FG.	Chapter 21 in Review of Medical Physiology, 21st ed., New York, McGraw-Hill Companies, 2003.	その他	カルシウムの恒常性維持におけるビタミンDの生理学的役割を解説。 「血清カルシウムの上昇は甲状腺におけるカルシトニンの生産を刺激し、それは骨吸収を抑制し、腎臓からのカルシウム排泄を増加させる」という内容を引用した。			特になし
18	Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss.	Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA.	Ann Intern Med. 1994 Jan 15;120(2):97-103.	介入研究	118人の閉経後3～6年後の健康な白人女性	1,700 mgカルシウム摂取群、エストロゲンとプロゲステロンとカルシウム1,700 mg投与群、プラセボ群 全ての被検者は1日当たり400 IUのビタミンDを摂取 全身カルシウム量、脊椎、大腿骨及び橈骨骨密度	エストロゲン-プロゲステロン-カルシウムよりも効果は低い、カルシウム補給単独では、大腿骨頸部からの骨損失を有意に遅らせ、閉経後早期の女性のカルシウムバランスを改善した。閉経後早期の骨量減少を防ぐためには、食事によるカルシウムの補給が推奨されるべきである。	PMID: 8256988

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
19	Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women.	Baeksgaard L, Andersen KP, Hyldstrup L.	Osteoporos Int. 1998;8(3):255-60.	介入研究（RCT）	58～67歳の健康な女性240名	1日当たりカルシウム1,000 mgと14 μgのビタミンD ₃ を2年間摂取。対照群はプラセボ摂取 腰椎、大腿骨、前腕の骨密度を測定。 食事調査を2回実施。	カルシウムとビタミンD摂取群の腰椎骨密度は1年後、2年後有意に増加したが、対照群では変化を認めなかった。 腰椎骨密度も同様の傾向を示したが有意ではなかった。 前腕骨骨密度はいずれの群においてもベースラインからの有意な変化を認めなかった。 血清カルシウムとPTHの変化と合わせると、カルシウム及びビタミンDの摂取は、食事からのカルシウム及びビタミンDが良好であった初期の閉経女性において骨密度に有効であった。	PMID: 9797910 特になし
20	Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women.	Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ.	N Engl J Med. 1992 Dec 3;327(23):1637-42.	介入研究（RCT）	3,270人の健康で歩行可能な女性（平均年齢、84±6歳）	1,634人に1.2 gのカルシウムと20 μg（800 IU）のビタミンD ₃ を毎日18か月間投与。 1,636人の女性にプラセボを毎日18か月間投与。	カルシウム及びビタミンD投与群の股関節骨折、非脊椎骨折は有意に低い値を示した。 近位大腿骨骨密度は、ビタミンD ₃ カルシウムグループで2.7%増加し、プラセボグループで4.6%減少した。 ビタミンD ₃ とカルシウムの補給は高齢女性の非脊椎骨折及び股関節の骨折リスクを軽減する。	PMID: 1331788
21	Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women.	Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ.	BMJ. 1994 Apr 23;308(6936):1081-2.	介入研究	自立可能な高齢女性（平均年齢84歳）	試験群には、カルシウム1.2 g（リン酸3カルシウムとして）と800IU(20 μg)のコレカルシフェロールを3年間毎日与えた（872名）。 対照群（893名）にはプラセボを与えた。 試験期間中の大腿骨骨折、腰椎以外の骨折を評価し、一部の被検者の生化学的指標を6か月ごとに測定	カルシウムとビタミンDを与えた試験群の骨折は対照群に対し有意に少なかった。 開始時に血清PTHが高く、血清25OHDが低い値を示した女性は3年間の介入により正常な値を示したが、対照群では血清PTHが開始時に比較して有意に増加し、血清25OHDが低い値のままであった。	PMID: 8173430
22	Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women.	Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G.	Ann Intern Med. 1991 Oct 1;115(7):505-12.	介入研究（RCT）	日常のビタミンD摂取量が1日当たり100 IUである健康な閉経後女性249名	1日当たり377 mgのカルシウム及び400 IUのビタミンD補給を1年間行った。対照群はプラセボ摂取。 腰椎と全身の骨塩量を測定	北緯42度において、ビタミンDの補給は健康な閉経後女性の冬季における骨損失を有意に減少した。	PMID: 1883119

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
23	Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older.	Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE.	N Engl J Med. 1997 Sep 4;337(10):670-6.	介入研究（RCT）	65歳以上の在宅者、男性176名、女性213名	1日当たり500 mgのカルシウム及び700 IUのコレカルシフェロールを3年間与えた。対照群はプラセボ摂取。 骨密度、血清及び尿の生化学分析 腰椎以外の骨折の有無を確認	65歳以上の男女において、カルシウムとビタミンDの補給により、大腿骨頸部、脊椎、全身の骨損失が減少した。 腰椎以外の骨折発生が減少した。	PMID: 9278463
24	Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women.	Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE.	Am J Clin Nutr. 2000 Sep;72(3):745-50.	介入研究（RCT）	68歳以上の高齢者295名	カルシウム及びビタミンDを3年間補給、プラセボ摂取群あり 摂取完了後2年間フォローアップ	128名の男子では補給によって増加した腰椎と大腿骨頸部の骨密度はカルシウムとビタミンD補給を休止した2年間に減少した。 167名の女子では全身の総骨密度、部位別骨密度に良い影響が現れなかった。	PMID: 10966893
25	Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency.	Grados F, Brazier M, Kamel S, Duver S, Heurtebize N, Maamer M, Mathieu M, Garabédian M, Sebert JL, Fardellone P.	Joint Bone Spine. 2003 Jun;70(3):203-8.	介入研究（RCT）	被検者の平均年齢は75±7歳、 介入群の1日当たりのカルシウム摂取量は697 mg、ビタミンD摂取量は66.8 IU、対照群ではカルシウム摂取量は671 mgとビタミンD摂取量は61.8 IU	500 mgのカルシウムと400 IUのビタミンDを、65歳以上の女性ビタミンD欠乏者（血清25-OHDが12 ng/ml以下）に12か月間投与した。	カルシウム及びビタミンD補給群では、腰椎、大腿骨頸部、大腿骨転子の骨密度が有意に高かった。	PMID: 12814763
26	Effect of supplementation with vitamin D3 and calcium on quantitative ultrasound of bone in elderly institutionalized women: a longitudinal study.	Krieg MA, Jacquet AF, Bremgartner M, Cuttelod S, Thiebaud D, Burckhardt P.	Osteoporos Int. 1999;9(6):483-8.	介入研究（RCT）	平均年齢84.5歳の女性	53名は440 IUのビタミンD及び500 mgのカルシウムを1日2回摂取を2年間継続した。 対照群は50名 踵骨を定量的超音波法により測定した。	施設入居中の高齢女性の集団において、骨内伝播速度（SOS）ではなく、広帯域減衰（BUA）は骨に対するカルシウム及びビタミンD ₃ 補給の効果を示した。	PMID: 10624454
27	The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation.	Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR, Deftos LJ, Sexton G.	Ann Intern Med. 1990 Jan 1;112(1):29-34.	介入研究（RCT）	30～87歳の健康な男子	1日当たり1,000 mgのカルシウムと25 μgのコレカルシフェロールを3年間与えた。対照群はプラセボ摂取。 橈骨、腰椎骨塩量測定	被検者集団の食事からのカルシウム摂取量は高く(1,159 mg/day)、カルシウム及びコレカルシフェロールの摂取が骨損失に与える影響は骨の部位に関わらず認めなかった。	PMID: 2152844

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
28	Low dose estrogen and calcium have an additive effect on bone resorption in older women.	Prestwood KM, Thompson DL, Kenny AM, Seibel MJ, Pilbeam CC, Raisz LG.	J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jan;84(1):179-83.	介入研究（RCT）	70歳以上の健康な女性31名 高齢女性11名を無処置で36週間フォローし対照群とした。	17β-エストラジオールまたは1日当たり1,500 mgのカルシウム及び800 IUのビタミンDを12週間で与えた。その後12週間は両方のグループにエストラジオール及びカルシウムとビタミンDを与えた。 処置前後12週間を含め、骨代謝マーカーを測定した。	骨吸収に関するマーカーは全て初回の処置で減少し、続く混合治療でも減少した。 骨形成マーカーはカルシウム及びビタミンDを与えた群で減少した。 対照群ではこれらのマーカーは変化しなかった。 低用量のエストロゲン及びカルシウムは高齢女性の骨再吸収に効果がある。	PMID: 9920080
29	The effect of 25-dihydroxyvitamin D on the bone mineral metabolism of elderly women with hip fracture.	Sosa M, Láinez P, Arbelo A, Navarro MC.	Rheumatology (Oxford). 2000 Nov;39(11):1263-8.	介入研究	骨粗鬆症で近位大腿骨骨折をした65歳以上の女性58名	介入群には1日当たり1,000 mgのカルシウム及び1週間当たり10,640 IUの25-OHD3を1年間与え、対照群にはカルシウムのみを1年間与えた。	25OHD3により、二次的高PTHの補正、尿中カルシウム排泄の増加、大腿骨頸部の骨量増加を認めたが、新たな骨折発生には影響がなかった。	PMID: 11085807
30	Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures.	Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Blanchette P, Bonds DE, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller LH, Langer RD, Lasser NL, Limacher MC, Ludlam S, Manson JE, Margolis KL, McGowan J, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Sarto GE, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Whitlock E, Anderson GL, Assaf AR, Barad D.	N Engl J Med. 2006 Feb 16;354(7):669-83. Erratum in: N Engl J Med. 2006 Mar 9;354(10):1102.	介入研究	閉経後女性（50～79歳） 36,282名	1日当たり、カルシウム1,000 mg及び400 IUのビタミンD ₃ を補給、対照群はプラセボ 平均フォローアップ7年間における骨折を確認、骨密度を測定。	健康な閉経後女性において、カルシウム及びビタミンDの補給により、大腿骨骨密度が有意に改善したが、大腿骨骨折の減少は有意ではなかった。 介入群では腎臓結石のリスクが増加した。	PMID: 16481635

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
32	Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women.	Cumming RG, Nevitt MC.	J Bone Miner Res. 1997 Sep;12(9):1321-9.	その他	閉経後女性	カルシウムサプリメントに関する14研究、食事カルシウムと大腿骨骨折に関する18研究、食事カルシウムと他の部位の骨折に関する 5 研究を対象としたシステマティックレビューにより、カルシウム摂取と骨折の関係について解析した。	高齢女性における骨折予防に関し、カルシウム摂取量を高めることを推奨する。臨床及び公衆衛生政策を支持する結果であった。	PMID: 9286747.
33	Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.	Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR.	Ann Intern Med. 2000 Mar 7;132(5):345-53.		4 地域の臨床施設において、69歳以上の女性5,452名を対象	同位体を用いたカルシウム吸収測定。骨折を観測。	平均4.8年間で、腰椎以外の骨折が13%発生した。 カルシウム吸収が低く、カルシウム摂取量が低い女性は腰椎骨折のリスクが高かった。 カルシウム吸収は腰椎以外の骨折リスクに関係がなかった。 高齢者におけるカルシウム吸収の減少は腰椎骨折の重要なリスク因子であるという仮説を支持するものであった。	PMID: 10691584
34	Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study.	Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP.	J Bone Miner Res. 2000 Apr;15(4):710-20.	観察研究	開始時平均年齢74歳の800名の高齢者男女	4年後の骨密度といくつかのリスク因子を多重解析した。	骨損失はカフェイン、身体活動、血清25OHD、カルシウム摂取量の影響を受けなかった。 女性であること、痩せ又は体重減少が一貫して骨損失のリスク因子であった。 エストロゲンの利用や体重増加は女性における骨の維持に役立つ可能性がある。	PMID: 10780863
35	Relation of nutrition, body composition and physical activity to skeletal development: a cross-sectional study in preadolescent females.	Ilich JZ, Skugor M, Hangartner T, Baoshe A, Matkovic V.	J Am Coll Nutr. 1998 Apr;17(2):136-47.	観察研究	8～13歳の健康な白人女性456名	体格、成長指標、栄養因子及び身体活動度を調査 全身及び橈骨の骨密度及び骨塩量を測定 第2中手骨のX線指標測定 骨指標と独立指標との関係を多重回帰分析した。	成長期女性の骨量の最も重要な予測因子は、骨面積、除脂肪体重、骨格年齢及び食事のカルシウム量であった。	PMID: 9550457

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
36	Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe.	Kardinaal AF, Ando S, Charles P, Charzewska J, Rotily M, Väänänen K, Van Erp-Baart AM, Heikkinen J, Thomsen J, Maggolini M, Deloraine A, Chabros E, Juvin R, Schaafsma G.	J Bone Miner Res. 1999 Apr;14(4):583-92.	観察研究	欧州 6 ャ国から、11-15歳の健康な白人女性1,116名、20-23歳の526名	橈骨骨密度測定 3 日間の食事記録によりカルシウム摂取量を調査	広範囲のカルシウム摂取量の対象者に関し、食事カルシウムは最大骨密度の決定因子であるとの仮説を支持しなかった。	PMID: 10234580
37	Serum 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in 16-20 years-old girls: lack of association.	Kristinsson JO, Valdimarsson O, Sigurdsson G, Franzson L, Olafsson I, Steingrimsdottir L.	J Intern Med. 1998 May;243(5):381-8.	観察研究	アイスランド在住の、16, 18, 20歳の白人女性259名をランダムに選択	腰椎、大腿骨、前腕骨遠位の骨密度を測定 血清25OHD測定 食事からのカルシウム及びビタミンD摂取量を調査	対象者の18.5%の血清25OHDは、成人としては低値境界とされている25 nmol/L以下であった。 血清25OHDと骨密度には有意な関係がなかった。 中年及び高齢者において正常と報告されている値よりも低い血清25OHDの青年期女性において、血清カルシウムとリンは正常であり、骨密度も正常であったとの結論であった。	PMID: 9651561
38	Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe?	Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Kärkkäinen MU, Rita HJ, Valsta LM.	J Bone Miner Res. 2001 Nov;16(11):2066-73.	観察研究	フィンランド南部の31～43歳の健康な成人（女性202名、男性126名）。	前腕の骨密度、血清25-OHD及び血清iPTHを測定。 ビタミンD摂取量を測定。	血清25OHD及び血清iPTHの非線形回帰分析から、女性の80%、男性の56%はビタミンD不足状態であった。 直線回帰分析により、血清25OHD濃度の決定因子はビタミンD摂取量、サプリメントの利用、アルコール摂取及び年齢であった。 カルシウム摂取量は男性で1037 ± 489 mg、女性で962 ± 423 mgであった。	PMID: 11697803

1.1 カルシウムと骨粗鬆症								
21 CFR 101.72	Health claims: calcium, vitamin D, and osteoporosis. カルシウムと骨粗鬆症；カルシウム及びビタミン D と骨粗鬆症							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
39	Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia.	Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, Chaperon A, Kizlansky A.	Calcif Tissue Int. 2000 Sep;67(3):220-4.	観察研究	アルゼンチン在住で、ビタミンDの補給をしたことがない白人で思春期前の児童163名、若年成人234名。 冬季に血清25OHDが低く、PTHが高い地域、及び通年で十分な紫外線と十分なビタミンD摂取状態にある地域から被検者を選択した。	橈骨の骨塩量と骨密度を測定し、年齢と性別をマッチングさせた2群を比較した。	冬季に血清25OHDが低い地域の女性のうち、カルシウム摂取量が1日当たり800 mg以下の場合、それより摂取量が高い群に比較して、骨塩量及び骨密度が有意に低かった。 冬季の血清25OHDや紫外線照射量に差があるにもかかわらず児童と成人の骨塩量と骨密度は2地域においてほぼ同じであった。	PMID: 10954776
44	Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures.	Cummings SR, Melton LJ.	Lancet. 2002 May 18;359(9319):1761-7. Review.	その他	総説：骨粗鬆症性骨折のアウトカムと疫学。 骨粗鬆症のアウトカムとして最も重要な大腿骨骨折は高齢化に伴い年々増加している。 骨折歴と低骨密度はほとんどの骨折のリスクであるが、同時に骨折の類型ごとにも固有のリスク因子がある。 医薬品による骨折予防は高価であるので、高価な治療を割り当てるために疫学的研究によりハイリスクのヒトを確定する必要がある。			PMID: 12049882
45	Increasing hip fracture incidence in California Hispanics, 1983 to 2000.	Zingmond DS, Melton LJ 3rd, Silverman SL.	Osteoporos Int. 2004 Aug;15(8):603-10. Epub 2004 Mar 4.	観察研究	米国カリフォルニア州における大腿骨骨折患者（55歳以上）。	372078件の大腿骨骨折例を対象に、カリフォルニアの人口動態をもとに年齢調整して算出した骨折発生率について、性別・人種別の変化（1983年～2000年）を解析した。	大腿骨骨折発生率は女性で0.74%低下したが、男性では差がなかった。 非ヒスパニック系女性では1年間で0.6%低下し、ヒスパニック系女性では4.9%増加した。 ヒスパニック系男性では4.2%増加し、非ヒスパニック系男性では0.5%の増加であった。 黒人、アジア人では変化がなかった。	PMID: 15004666
46	Longitudinal study of calcium intake, physical activity, and bone mineral content in infants 6-18 months of age.	Specker BL, Mulligan L, Ho M.	J Bone Miner Res. 1999 Apr;14(4):569-76.	観察研究	6 か月齢の乳児72名	乳児に粗大運動プログラムを1日15-20分間、1週5日負荷した。 6、9、12、14、18か月時点における3日間の食事記録と全身骨塩量を測定。	乳児の骨塩量は初期のカルシウム摂取量に相关した。	PMID: 10234578
47	Randomized trial of physical activity and calcium supplementation on bone mineral content in 3- to 5-year-old children.	Specker B, Binkley T.	J Bone Miner Res. 2003 May;18(5):885-92.	介入研究（RCT）	幼児（3～5歳）239人（完全実施は178人）	幼児に対し、1日30分間の運動（20分間のジャンプ等の運動を含む）を週に5日、12か月間負荷した群と安静群に対し、1日当たり1,000 mgのカルシウム又はプラセボを与えた。 開始時と12か月後に経骨骨密度を測定。	骨密度に対するカルシウム又は運動の効果は有意ではなかった。 カルシウム補給がある場合、運動負荷群における遠位脛骨の皮質骨の厚さと面積が高値を示した。	PMID: 12733728

1 米国

1.2 食事中の脂質とがん								
21 CFR 101.73		Health claims: dietary lipids and cancer. 食事中の脂質とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60764、最終規則58 FR 2787						
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives.	DHHS, Public Health Services.	DHHS Pub. No. (PHS) 91-50213, a, pp. 412-416 and 119-120, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1991.	その他 (米保健福祉省による文書)	FDAは、科学的評価の初期段階でこれらを確認して、食事脂肪とがんとの関連性を認め、その後、脂肪の種類及びがんの部位についてそれぞれ個別に文献を検証した。			
2	Trend Changes in Use and Current Intakes of Tropical Oils in the United States.	Park YK, Yetley EA.	Am J Clin Nutr. 1990 May;51(5):738-48.	その他 (著者は、米保健福祉省所属)				
3	Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.	National Research Council (US) Committee on Diet and Health.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他 (米科学アカデミーの文書) PMID: 25032333				
4	The Surgeon General's Report on Nutrition and Health.	DHHS.	DHHS (PHS) Pub. No. 88-50210 (GPO Stock No. 017-001-00465), p. 177-203, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1988.	その他 (米保健福祉省公衆衛生総監報告)				
5	Recommended Dietary Allowances: 10th Edition.	National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他 (米科学アカデミーの文書)				
6	Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans, 3rd ed.	USDA, DHHS.	Home and Garden Bulletin, No. 232, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1990.	その他 (米農務省、米保健福祉省による文書)				
7	Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group.	記載無し	World Health Organ Tech Rep Ser. 1990;797:1-204.	その他 (世界保健機関による文書)				

1.2 食事の中の脂質とがん								
21 CFR 101.73	Health claims: dietary lipids and cancer. 食事中の脂質とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60764、最終規則58 FR 2787							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
8	評価書中のタイトル：The Role of Dietary Lipids in Cancer. 論文タイトル：Evaluation of publicly available scientific evidence regarding certain nutrient-disease relationships: 10. Lipids and cancer	LSRO, FASEB.	In press, 1991. 連邦官報では印刷中となっているが、調査の結果、このPDFが得られた。	その他 (米実験生物学会連合による文書)				
11	Enhancement of mammary carcinogenesis by high levels of dietary fat: a phenomenon dependent on ad libitum feeding.	Welsch CW, House JL, Herr BL, Eliasberg SJ, Welsch MA.	J Natl Cancer Inst. 1990 Oct 17;82(20):1615-20.	動物試験	55日齢 雌Sprague-Dawleyラット 41～42個体/グループ	7, 12-Dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) 自由摂食及び12%エネルギー制限食。 高コーン油食（20重量%）及び低コーン油食（5重量%） 16週間	高脂肪食は、乳がんの収量（数と体重）を有意に（～2倍）増加させた。 12%のエネルギー制限により、高コーン油グループでの乳がんの発生率（数）が大幅に減少した。 12%のエネルギー制限により、脂肪レベルの影響をなくした。	PMID: 2136369
17	Enhancement of pancreatic carcinogenesis in hamsters fed a high-fat diet ad libitum and at a controlled calorie intake.	Birt DF, Julius AD, White LT, Pour PM.	Cancer Res. 1989 Nov 1;49(21):5848-51.	動物試験	6週齢 雄シリアンハムスター 30個体/グループ	N-nitrosobis-(2-oxopropyl)amine (BOP) 高コーン油食（20.5重量%）及び低コーン油食（4.3重量%）	膵管がんの発生率（%）と収量（有効な動物あたりのがん数）は、低脂肪群と比較して高脂肪群で有意に（3～4倍）増加した。なお、生存率に違いはない。	PMID: 2790796
23	Dietary fat effects on the initiation and promotion of two-stage skin tumorigenesis in the SENCAR mouse.	Birt DF, White LT, Choi B, Pelling JC.	Cancer Res. 1989 Aug 1;49(15):4170-4.	動物試験	4週齢、雌SENCARマウス 30～40匹/群	12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) 処理によってマウスの皮膚に腫瘍を発生させ、その後、12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）により腫瘍を促進させた。 高コーン油食（24.6重量%）または比較対照として低コーン油食（5.0重量%）をDMBA処理前と後の1週間与え、さらにTPA処理後1週間与えた。	皮膚乳頭腫発生率は、DMBAによる発生期間中の脂肪摂取量の影響を受けなかったが、TPAによる腫瘍促進期間中は、対照群に比較して高コーン油食群で乳頭腫発生率が高かった。 最終的ながんの収量（有効な動物あたりの数）は飼料の脂肪量の影響を受けなかった。	PMID: 2472874
92	Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States.	Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL.	Int J Epidemiol. 1991 Mar;20(1):76-81.	相関研究（中国人とアメリカ人の結腸、直腸、女性の乳房、及び前立腺のがん発生率）	コネチカット州の白人アメリカ人、サンフランシスコの中国系アメリカ人及び上海の中国人 1968～1981年のデータ	結腸、直腸、女性の乳房、及び前立腺のがんの発生率及び食料消費データ。	アメリカ人の結腸がん発生率は中国人の4倍、アメリカ人の直腸がん発生率は中国人の2倍、アメリカ人の前立腺がん発生率は中国人の26倍、アメリカ人の閉経後の乳がん発生率は中国人の10倍であった。アメリカ人は中国人の6倍の肉と卵、55倍の牛乳、1.3倍の油脂類、3倍の果物を消費している。	PMID: 2066247

1.2 食事中の脂質とがん								
21 CFR 101.73	Health claims: dietary lipids and cancer. 食事中の脂質とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60764、最終規則58 FR 2787							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
93	Dairy fat, saturated animal fat, and cancer risk.	Kesteloot H, Lesaffre E, Joossens JV.	Prev Med. 1991 Mar;20(2):226-36.	観察研究（相関研究：36か国の男女、がん全体及びいくつかのタイプのがん発生率）	36か国の男女	1985年から1987年のWHOデータを使用した特定のがん死亡率の原因を、1979年から1981年のFAOデータの食物バランスシートから得られた乳製品及びラードの脂肪摂取量と比較した。	乳脂肪とラード脂肪の摂取と、男性と女性の両方の総がん、結腸及び直腸がん、男性における肺がんと前立腺がん、女性における乳がんによる死亡率との間に、非常に有意な相関が見られた。総カロリー摂取量又は総カロリー摂取量から総脂肪摂取量を調整した場合、相関関係は有意なままであった。	PMID: 2057469
105	Dietary factors and prostatic cancer.	Bravo MP, Castellanos E, del Rey Calero J.	Urol Int. 1991;46(2):163-6.	観察研究（症例対照研究）	1983～1987年 スペイン 症例90人及び入院日と年齢で一致する同じ病院からの180人の対照：対照は泌尿器疾患又は原発腫瘍以外の疾患を有する。	通常消費される食品の種類と量に関するインタビュー、肥満度指数によって測定される肥満。結果は総カロリーに対して調整されていない。	前立腺がんのリスクは、動物性脂肪が豊富な食事によって増加した：相対危険度 (RR) = 2.6 (1.3-5.0)。植物性脂肪が豊富な食事、ビタミンA及びC欠乏症は、前立腺がんのリスク増加とは関連していなかった。肉の消費はリスクの増加に関連していた：相対危険度 (RR) = 2.3 (1.2-4.4)。しかし、肉の種類によるリスクの増加はなかった。肥満に伴うリスクはなかった。	PMID: 2053225
106	Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors.	West DW, Slaterry ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW	Cancer Causes Control. 1991 Mar;2(2):85-94.	観察研究（症例対照研究）	ユタ州 前立腺がん 1984～1985年 症例358名（45～67歳179名、68～74歳179名）及び対照679名（45～67歳387名、68～74歳292名）	183種類の食品を含む食事アンケートを使用したインタビュー。 症例の食事は発症の3年前に評価。 対象の食事はインタビューの3年前に評価。 非盲検試験 結果は総カロリーに合わせて調整。 食事の変数と人口統計及びライフスタイルの要因との相互作用と交絡は見つからなかった。	データを年齢（45-67歳、68-74歳）と湿潤性腫瘍によって解析した。高齢者層（68-74歳）と湿潤性腫瘍の関係が最も有意であった。この年齢層では食事脂肪が最大の危険因子であり、総体危険度を示すオッズ比は総脂肪で2.9（95%信頼区間 (CI)1.0-8.4）、飽和脂肪では2.2(0.7-6.6)、モノ不飽和脂肪では3.6(1.3-9.7)、高度不飽和脂肪では2.7（1.1-6.8）であった。タンパク質と炭水化物では有意な関係がなかった。エネルギー摂取量では2.5（1.0-6.5）であったが、食事コレステロールの影響はなかった。食事脂肪は高齢者層における浸潤性腫瘍のリスクを増加することが示唆される。	PMID: 1873441 特になし

1.2 食事中の脂質とがん

21 CFR 101.73	Health claims: dietary lipids and cancer. 食事中の脂質とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60764、最終規則58 FR 2787							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
112	Effects of high dietary fat on the total DNA and receptor contents in rats with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary carcinoma.	Kumaki T, Noguchi M.	Oncology. 1990;47(4):352-8.	動物試験	50日齢 雌バージンSprague-Dawlyラット 36～38個体/グループ DMBA誘導性の乳がん	低脂肪食（コーン油0.5重量%） 高脂肪食（コーン油20重量%） DMBA誘導後20週生育テスト DNAインデックス、S期細胞率、ホルモン受容率をテスト	高脂肪食は、低脂肪食に比べて発生率（86%対46%）、平均サイズ（直径13.9mm対7.9 mm）が有意に上昇し、潜伏期間（10.0週対13.9週）が短縮した。 ホルモン受容体に違いはなかった。	PMID: 2114597
113	Modulation of N-nitrosomethylurea-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat.	Cohen LA, Kendall ME, Zang E, Meschter C, Rose DP.	J Natl Cancer Inst. 1991 Apr 3;83(7):496-501.	動物試験	5日齢 雌バージンF-344ラット 30個体/グループ N-nitrosomethylurea誘導性の乳がん	食餌： Ⅰ．23.5%コーン油 Ⅱ．23.5%コーン油及び10%繊維 Ⅲ．5%コーン油 Ⅳ．5%コーン油及び10%繊維 繊維は白小麦ふすまで、ベース食はAIN-76Aラット静脈内にN-ニトロソメチル尿素（NMU）を投与し、15週間食事を与えた。 腫瘍の発生率と発達を測定 17B-エストラジオールとプロゲステロンの血中濃度を測定	5%コーン油食は、発生率（63% 対 90%）及び多重度（個体当たり1.1腫瘍 対 2.5腫瘍）を減少させ、23.5%コーン油食と比較して、潜伏期間を有意に延長した。 繊維により、23.5%CO群では腫瘍の発生率と多様性が有意に低下したが、5%CO群では低下しなかった。 ホルモンレベルに違いはなかった。	PMID: 1706438
114	Effect of dietary fat on growth of MCF-7 and MDA-MB231 human breast carcinomas in athymic nude mice: relationship between carcinoma growth and lipid peroxidation product levels.	Gonzalez MJ, Schemmel RA, Gray JI, Dugan L Jr, Sheffield LG, Welsch CW.	Carcinogenesis. 1991 Jul;12(7):1231-5.	動物試験	5週齢～13週齢 無胸腺雌ヌードマウス 移植ヒト乳がん細胞の成長を測定	食餌（リノール酸重量%）： Ⅰ．5%コーン油、3.87 kcal/g (2.8) Ⅱ．20%コーン油、4.55 kcal/g (11.2) Ⅲ．20%バター、4.55 kcal/g (0.36) Ⅳ．19%牛脂及び1%コーン油、4.55 kcal/g (0.9) Ⅴ．19%魚油及び1%コーン油、4.55 kcal/g (0.75) がん細胞移植後、マウスに6～8週間食餌を与えた。腫瘍成長（腫瘍数及び体積）及びがん中の脂質過酸化を測定した。 ヒト乳がん細胞は、MCF-7及びMDA-MB231を使用した。	低コーン油食（Ⅰ）よりも高コーン油食（Ⅱ）のMDA-MB23腫瘍体積が有意に大きかった（0.4～4 cm ³ 対 0.2～3.4 cm ³ ）。 高脂肪群（Ⅱ～Ⅴ）では、高コーン油食が有意に腫瘍体積を増加させ、魚油は有意に腫瘍体積を減少させた。	PMID: 2070488

1.2 食事中の脂質とがん								
21 CFR 101.73		Health claims: dietary lipids and cancer. 食事中の脂質とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60764、最終規則58 FR 2787						
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
118	Inhibition of experimental colorectal carcinogenesis by dietary N-6 polyunsaturated fats.	Nicholson ML, Neoptolemos JP, Clayton HA, Talbot IC, Bell PR.	Carcinogenesis. 1990 Dec;11(12):2191-7.	動物試験	5 週齢 雄ウィスターラット 57個体/グループ 結腸がんへの食事脂肪の影響を測定	食餌：（リノール酸%、アラキドン酸%） 5%牛脂（12.7、2.3） 20%牛脂（5.4、0.5） 5%コーン油（42.4、0.9） 20%コーン油（48.6、0.5） ラットはアゾキシメタン投与（週に1回、6週間）前に16週間、後に6週間各食餌を与えられた。腺腫及びがんの収量を測定した。粘膜及び腫瘍中の脂肪酸組成を測定した。	腺腫の収量に差はなかった。 牛脂食はコーン油食と比較し、有意にがんを発生した（5%コーン油：5%牛脂=1：12、20%コーン油：20%牛脂=2：28）。 20%牛脂は5%牛脂よりも有意にがんを発生した（28：12）。 コーン油の量の差による有意差はなかった。 脂肪源に関わらず、アラキドン酸は結腸粘膜よりも腫瘍の中に多く含まれた。 N-6脂肪酸は結腸がんの発達を抑制すると考えられる。データはプロスタグランジン及び結腸がんの発達との関係性を示唆する。	PMID: 2124952
120	Quantity and saturation degree of dietary fats as modulators of oxidative stress and chemically-induced liver tumours in rats.	Hietanen E, Bartsch H, Bereziat JC, Ahotupa M, Camus AM, Cabral JR, Laitinen M.	Int J Cancer. 1990 Oct 15;46(4):640-7.	動物試験	4 週齢 雄ウィスターラット 酸化ストレス及び化学誘導によるラット肝臓がんにおける脂肪の変調を調べた。	食餌：ヒマワリ油重量%、ラード重量% I. 2、0 II. 1、0 III. 12.5、0 IV. 1、11.5 V. 25、0 VI. 1、24 N-ニトロソジメチルアミン（NDMA）強制経口投与の前に10週間、後に33週間ラットに食餌を与えた。 腫瘍有病率、血しょう中脂質及び脂質過酸化度を測定した。	多価不飽和脂肪酸高含有食（25%ヒマワリ油）は、低含有食（2%ヒマワリ油）と比較し有意に腫瘍発生率を高めた（80%対42%）。 脂肪の種類による有意差はなかった。 多価不飽和脂肪酸高含有食（25%又は12.5%ヒマワリ油）は飽和脂肪酸高含有食（25%又は12.5%ラード）と比較し、血しょう中のコレステロール及びトリグリセリドを減少させた。	PMID: 2210884
121	Effects of a high-fat diet and L364,718 on growth of human pancreas cancer.	Smith JP, Kramer S, Bagheri S.	Dig Dis Sci. 1990 Jun;35(6):726-32.	動物試験	5 週齢～6 週齢 雄無胸腺ヌードマウス 15個体/グループ 高脂肪食及びコレシストキニンレセプターアンタゴニストがヌードマウスに移植したヒト膵臓がん細胞の成長に与える効果を調べた。	食餌： 4.3%脂肪 20.3%脂肪：4.3%脂肪＋16%コーン油 w/ SW-1990ヒト膵臓がん細胞をマウスに移植し、食餌を23日間与えた。食事脂肪とコレシストキニンレセプターアンタゴニストL364718の膵臓がん発達への効果を調べた。	L364718非処理マウスでは、高脂肪食が低脂肪食と比較して有意に腫瘍体積及び腫瘍のたんぱく質含有率を高めた。 L364718は有意に腫瘍収量を減少させた。内因性コレシストキニンはマウスにおけるすい臓がんの成長を促進する可能性がある。	PMID: 2344806

1 米国

1.3 ナトリウムと高血圧症								
21 CFR 101.74	Health claims: sodium and hypertension. ナトリウムと高血圧 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60825（124まで）、最終規則58 FR 2820							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
ナトリウムと高血圧の関係を支持する研究								
37	Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group.	Intersalt Cooperative Research Group.	BMJ. 1988 Jul 30;297(6644):319-28.	観察研究（横断研究）	男女10,079名 32ヵ国、52地域 ナトリウム排泄量の範囲が0.2 ～ 242 mmol/24 h	血圧測定、24時間の採尿、体格指数（Body Mass Index：BMI）及び食事調査を実施し、データ解析。	尿中ナトリウム排泄量は、血圧及び有意な関連が認められた。	PMID: 3416162
41	Urinary electrolyte excretion, alcohol consumption, and blood pressure in the Scottish heart health study.	Smith WC, Crombie IK, Tavendale RT, Gulland SK, Tunstall-Pedoe HD.	BMJ. 1988 Jul 30;297(6644):329-30.	観察研究（横断研究）	男女7,354名 年齢40～59歳 スコットランド	血圧測定、24時間の採尿、BMI、アルコール摂取量の測定を実施し、データ解析。	尿中ナトリウム排泄量は、血圧とは弱い相関が認められ、アルコール摂取量、カリウム排泄量とは強い相関が認められた。	PMID: 3416163
44	Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee.	[No authors listed]	Lancet. 1989 Feb 25;1(8635):399-402.	介入研究（RCT、二重盲検）	103名（男性86名、女性17名） 平均年齢58.4歳 血圧やや高め（拡張期血圧が90～100 mm Hg)	6週間の導入期間に続き、8週間の食事介入。低ナトリウム食に食塩又は対照が添加された。被験者は、2週間ごとに24時間蓄尿。食事からのナトリウム摂取は、1,840 mgになるよう管理された。	低ナトリウム摂取群（1日当たり1,840 mgのナトリウム）では、通常のナトリウム摂取群（1日当たり3,680 mg）と比較して、収縮期血圧が0.6 mm Hgに対して6.1 mm Hg、拡張期血圧が0.9 mm Hgに対して3.7 mm Hgと、有意に低下した。	PMID: 2563786
45	Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet: a crossover study. Australian National Health & Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee.	Australian National Health & Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee.	Clin Exp Hypertens. 1989;11(5-6):1011-24.	介入研究（クロスオーバー比較）	中程度の高血圧を示す、治療を受けていない男女88名 平均年齢58.6歳 拡張期血圧（Diastolic blood pressure: DBP）90～100 mmHg	摂取期間8週間のクロスオーバー比較介入研究 ①低ナトリウム群 ナトリウム 80 mmol/日 未満の食事と 8個/日のプラセボタブレット ②通常群 ナトリウム 80 mmol/日 未満の食事と 8個/日の徐放性塩化ナトリウム（10 mmol）タブレット	低ナトリウム群と通常群を比較することにより、適度のナトリウム制限によって、収縮期血圧（Systolic blood pressure: SBP）で 3.5-5.5 mmHg、DBPで 2-3.5 mmHg 有意に低下することが分かった。	PMID: 2676249
55	The effects of daily sodium intake on the relationship of blood pressure, renal plasma flow and natriuresis in essential hypertension.	Lasaridis AN, Hatzioannou CA, Gramaticos P, Dedusi H, Sofos A, Kaisis C, Arzoglou PI, Asvesta SB, Misailidis P, Zembekakis P, et al.	J Hypertens Suppl. 1989 Dec;7(6):S180-1.	介入研究	高血圧者の男女18名 平均年齢47.3歳	2日間のコントロール期間後、5日間の低ナトリウム食摂取、5日間の高ナトリウム食摂取を実施し、血圧値、尿中ナトリウム濃度を測定。	ナトリウム食摂取により、尿中ナトリウム濃度が上昇し、血圧値も有意に上昇した。	PMID: 2632712

1.3 ナトリウムと高血圧症

21 CFR 101.74	Health claims: sodium and hypertension. ナトリウムと高血圧 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60825（124まで）、最終規則58 FR 2820							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
71	Relationship of blood pressure to sodium and potassium excretion in Japanese women.	Takemori K, Mikami S, Nihira S, Sasaki N.	Tohoku J Exp Med. 1989 Aug;158(4):269-81.	観察研究（横断研究）	女性7,441名 年齢40～69歳 日本人 すべての都道府県を含む169地域（都市部88、地方部81）	対象者に対して、血圧値、尿中ナトリウム濃度及び尿中カリウム濃度を測定。	血圧値とナトリウム排泄量には正の相関があり、カリウム排泄量には負の相関があった。	PMID: 2588259
76	Dietary treatment of patients with mild to moderate hypertension in a general practice: a pilot intervention study (2). Beyond three months.	Koopman H, Spreeuwenberg C, Westerman RF, Donker AJ.	J Hum Hypertens. 1990 Aug;4(4):372-4.	介入研究（非ランダム化比較介入研究）	対象者28名 Ⅰ度、Ⅱ度高血圧者	12か月間の食事指導と尿中ナトリウム排泄量及び血圧を測定。	尿中ナトリウム排泄量が有意に低下し、SBP、DBPともに有意に低下した。	PMID: 2258877
80	The cardiac study in Tanzania: salt intake in the causation and treatment of hypertension.	Mtabaji JP, Nara Y, Yamori Y.	J Hum Hypertens. 1990 Apr;4(2):80-1.	介入研究（２群）	男性30名 タンザニア人	7日間にわたり、高ナトリウム食又は低ナトリウム食を摂取し、血圧を測定。	低ナトリウム食群では、血圧が有意に低下し、高ナトリウム食群では、血圧が有意に上昇した。	PMID: 2338696
94	An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure.	Cutler JA, Follmann D, Elliott P, Suh I.	Hypertension. 1991 Jan;17(1 Suppl):127-33.	メタアナリシス	23試験の統合 1,536名の高血圧者、健康な者	1,536名からなる23試験について統合を行い、血圧の変化を高血圧者、健康者ごとに解析。	全体では、SBPが2.9 mmHg、DBPが1.6 mmHg低下した。高血圧者のみでは、SBPが4.9 mmHg、DBPが2.6 mmHg低下、健康な者のみでは、SBPが1.7 mmHg、DBPが1.0 mmHg低下した。	PMID: 1987008
97	Observational studies of salt and blood pressure.	Elliott P.	Hypertension. 1991 Jan;17(1 Suppl):13-8.	メタアナリシス	16の地域からなる14試験の観察研究の統合 13,343名の男女（うち男女両方を調査対象とする試験における対象人数は12,503名）	16の地域からなる14試験の観察研究を統合を行い、13,343名のナトリウム低減量と血圧の関係を解析。	男女を区別せず12,503名を対象に行った解析では、平均ナトリウム低減量2,300 mg/日に対して、SBP3.7 mmHg、DBP2.0 mmHg低下した。	PMID: 1987009
100	By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II--Analysis of observational data within populations.	Frost CD, Law MR, Wald NJ.	BMJ. 1991 Apr 6;302(6780):815-8.	メタアナリシス	14試験の統合 欧州、アジア、米国からなる12,773名	12,773名からなる14試験について統合を行い、血圧とナトリウム摂取量、排泄量の関係の評価。	24時間でナトリウム摂取量が100 mmol低下するごとに2 mmHgの血圧の低下が認められた。	PMID: 2025704
106	By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I--Analysis of observational data among populations.	Law MR, Frost CD, Wald NJ.	BMJ. 1991 Apr 6;302(6780):811-5.	メタアナリシス	世界24地域の47,000名	100 mmol/24 h のナトリウム摂取量の違いによが血圧に与える影響を検討し、血圧とナトリウム摂取量の関係の評価。	血圧とナトリウム摂取量の関係が認められ、特に年齢が高く、初期血圧値が高いほど、影響が大きかった。	PMID: 2025703

1.3 ナトリウムと高血圧症								
21 CFR 101.74	Health claims: sodium and hypertension. ナトリウムと高血圧 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60825（124まで）、最終規則58 FR 2820							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
107	By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III--Analysis of data from trials of salt reduction.	Law MR, Frost CD, Wald NJ.	BMJ. 1991 Apr 6;302(6780):819-24.	メタアナリシス（クロスオーバー試験68例とランダム化並行群間比較試験10例を対象とした）	論文に明記なし	血圧とナトリウム摂取量の関係を評価。	初期血圧値が高いヒト、正常血圧のヒトともに、血圧とナトリウム摂取量の関係が認められた。	PMID: 1827353
109	Sodium chloride raises blood pressure in normotensive subjects. The study of sodium and blood pressure.	Mascioli S, Grimm R Jr, Launer C, Svendsen K, Flack J, Gonzalez N, Elmer P, Neaton J.	Hypertension. 1991 Jan;17(1 Suppl):l21-6.	介入研究（クロスオーバー比較）	男女48名 平均年齢52歳 平均SBP131 mmHg、DBP84 mmHg	4週間にわたり、ナトリウム又はプラセボを摂取し、血圧を測定。	ナトリウム摂取は、プラセボ摂取と比較して、SBP、DBPともに有意に上昇した。	PMID: 1987006
121	Corcoran lecture: the case for or against salt in hypertension. Arthur Curtis Corcoran, MD (1909-1965). Tribute and prelude to Corcoran Lecture of 1988.	Dustan HP, Kirk KA.	Hypertension. 1989 Jun;13(6 Pt 2):696-705.	介入研究（非ランダム化比較）	高血圧者40名、正常血圧者96名	3日間のナトリウム制限の後、4日間のナトリウム摂取負荷を行い、血圧の変化を測定。	正常血圧者においては、ナトリウム摂取負荷と血圧の関連は、認められなかったが、高血圧者においては、関連が認められた。	PMID: 2661426
122	Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension.	MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, Cappuccio FP.	Lancet. 1989 Nov 25;2(8674):1244-7.	介入研究（ランダム化並行群間比較）	20名 平均SBP164 mmHg、DBP 101 mmHg	摂取期間3か月の群間比較試験。ナリウム摂取量を3用量設定して、血圧との関係を評価。	ナトリウム摂取量が増加するに従い、SBPで147、155、163 mmHg、DBPで91、95、100 mmHgの血圧上昇が認められた。	PMID: 2573761
123	The TOHP Collaborative Research Group. "Results of the Trials of Hypertension Prevention (TOHP)," abstract.	The TOHP Collaborative Research Group.	-	介入研究（非ランダム化比較）	2,182名の男女 DBP80-89 mmHg	介入期間6か月又は18か月間、8群の群間比較試験。 ①コントロール群 ②介入群 減量と運動、ナトリウム制限、ストレスコントロール、カルシウム摂取、マグネシウム摂取、カリウム摂取及び魚油摂取	18か月後、ナトリウム制限群の39%が血圧が低下し、低下量は、SBP 1.5 mmHg、DBP 0.8 mmHgであった。	特になし-
125	Relationship of sodium balance to arterial pressure in black hypertensive patients.	Dustan HP, Kirk KA.	Am J Med Sci. 1988 Apr;295(4):378-83.	介入研究（1群）	高血圧者と健康な者	3日間のナトリウム制限又はナトリウム負荷を実施し、血圧の変化を評価。	高血圧者でナトリウム制限、健康な者では、ナトリウム負荷と制限において血圧に影響が認められた。	PMID: 3364466
126	Sodium and blood pressure: positive associations in a north London population with consideration of the methodological problems of within-population surveys.	Elliott P, Forrest RD, Jackson CA, Yudkin JS.	J Hum Hypertens. 1988 Aug;2(2):89-95.	観察研究（横断研究）	イギリス人男女58名	24時間の尿中ナトリウム排泄量と血圧への影響を評価。	血圧変化は、尿中ナトリウム排泄量と関連していた。	PMID: 3266642
127	Plasma and urinary catecholamines in salt-sensitive idiopathic hypertension.	Gill JR Jr, Güllner G, Lake CR, Lakatua DJ, Lan G.	Hypertension. 1988 Apr;11(4):312-9.	非ランダム化比較介入研究	・高血圧者19名 ・ナトリウム感受性又は耐性者	7日間、3段階のナトリウム用量の摂取による血圧変化、血中ホルモン濃度の変化を評価。	ナトリウム感受性及び耐性者において、血圧上昇におけるナトリウム摂取の用量反応性が認められた。	PMID: 3281896

1.3 ナトリウムと高血圧症

21 CFR 101.74	Health claims: sodium and hypertension. ナトリウムと高血圧 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60825（124まで）、最終規則58 FR 2820							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
128	The association between blood pressure, age, and dietary sodium and potassium: a population study.	Khaw KT, Barrett-Connor E.	Circulation. 1988 Jan;77(1):53-61.	観察研究（横断研究）	アメリカ人（南カリフォルニアのアップーミドル階級者） 男性584名、女性718名	24時間食事の思い出し法により、ナトリウム摂取量と血圧の関係を評価。	ナトリウム摂取量と血圧には関連があると結論した。	PMID: 3257173
129	A randomized crossover study to compare the blood pressure response to sodium loading with and without chloride in patients with essential hypertension.	Shore AC, Markandu ND, MacGregor GA.	J Hypertens. 1988 Aug;6(8):613-7.	介入研究（クロスオーバー比較）	本態性高血圧者 6 名	5 日間、塩化ナトリウム又はリン酸ナトリウムを摂取し、尿中のナトリウム量、血圧を評価。	尿中のナトリウム排泄量は、どちらも変わらなかったが、血圧は塩化ナトリウムを摂取した時のみ変化が認められた。	PMID: 3183367
130	Sodium sensitivity in normotensive and borderline hypertensive humans.	Sullivan JM, Prewitt RL, Ratts TE.	Am J Med Sci. 1988 Apr;295(4):370-7.	介入研究（単群）	健康な者92名、境界域血圧者65名	ナトリウム摂取制限に対する血圧への影響を評価。	血圧のナトリウム感受性は、健常者よりも境界域血圧者で大きかった。	PMID: 3284356
132	Salt and blood pressure: a community trial.	Forte JG, Miguel JM, Miguel MJ, de Pádua F, Rose G.	J Hum Hypertens. 1989 Jun;3(3):179-84.	介入研究（非ランダム化比較）	ポルトガル人800名、うち30%が高血圧者	対象者に対して、ナトリウムと血圧との関連についての教育を介入として、比較。	非介入群では、血圧の変化が認められなかったのに対して、介入群では、1年後、2年後ともに有意な低下が認められた。	PMID: 2671369
133	The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents.	Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M.	N Engl J Med. 1989 Aug 31;321(9):580-5.	介入研究（単群）	肥満者60名、非肥満者18名 年齢10～16歳	2週間の高ナトリウム摂取後、2週間の低ナトリウムを摂取し、血圧への影響を評価。	低ナトリウム摂取において、非肥満者では血圧への影響は認められなかったが、肥満者では影響が認められた。	PMID: 2668763
134	Body sodium in normal subjects predisposed to hypertension.	Beretta-Piccoli C.	J Cardiovasc Pharmacol. 1990;16 Suppl 7:S52-5.	介入研究（非ランダム化比較）	本態性高血圧の家族歴のある男性31名、家族歴のない男性31名	ナトリウム代替物の摂取による血圧の影響を評価。	代替塩は、血圧に影響を与えず、血圧上昇の初期にはナトリウムが関与していないと考えられた。	PMID: 1708025
139	Relation of electrolytes to blood pressure in men. The Yi people study.	He J, Tell GS, Tang YC, Mo PS, He GQ.	Hypertension. 1991 Mar;17(3):378-85.	介入研究（非ランダム化比較）	中国人男性419名	被験者を住んでいる地域で4群に分け、尿中、血中ナトリウム量などと血圧の関係を評価。	血中ナトリウム濃度と血圧の関連は認められなかったが、尿中ナトリウムと血圧との関連はいずれの群においても認められた。	PMID: 1999367
140	A controlled trial of a low sodium, low fat, high fibre diet in treated hypertensive patients: effect on antihypertensive drug requirement in clinical practice.	Little P, Girling G, Hasler A, Trafford A.	J Hum Hypertens. 1991 Jun;5(3):175-81.	介入研究（コントロール比較）	イギリス人196名 本態性高血圧者	以下の群に分けて、降圧効果を比較することにより、降圧薬の服用の必要性を評価。 A群：コントロール B群：高食物繊維食 C群：低ナトリウム食 D群：低脂肪食 E群：低ナトリウム、低脂肪、高食物繊維食の組合せ	コントロール群では、降圧薬の必要性が33%低減したのに対し、高食物繊維食では47%、低ナトリウム食では45%、低脂肪食では38%低減した。組合せ食では、64%低減し、57.5%が降圧薬服用を中止した。	PMID: 1656039

1.3 ナトリウムと高血圧症

21 CFR 101.74	Health claims: sodium and hypertension. ナトリウムと高血圧 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60825（124まで）、最終規則58 FR 2820							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
141	Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time.	Weinberger MH, Fineberg NS.	Hypertension. 1991 Jul;18(1):67-71.	介入研究（クロスオーバー比較） 観察研究（横断研究）	クロスオーバー試験：健康な者、高血圧者からなる28名 横断研究：高血圧者230名、健康な者430名	クロスオーバー試験：1年間に渡り、ナトリウム摂取量と血圧のナトリウム感受性を検討。 横断研究：食塩感受性と血圧の関係を検討。	ナトリウム感受性の高い人は、感受性の低い人より、より大きな血圧の上昇が認められた。また、高血圧者の方が、この割合が高かった。	PMID: 1860713
143	The Salt Step Test: its usage in the diagnosis of salt-sensitive hypertension and in the detection of the salt hypertension threshold.	Espinel CH.	J Am Coll Nutr. 1992 Oct;11(5):526-31.	介入研究（非ランダム化比較）	成人の高血圧者30名	高血圧者に対するナトリウムの影響を検証するため、ナトリウムの3段階負荷試験を実施。	ナトリウム摂取制限のない通常状態から、ナトリウムを負荷することにより、30名中13名がナトリウム感受性があることがわかり、高血圧となる食塩量の閾値は、3～16 g/日であることがわかった。	PMID: 1452951
145	The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I.	[No authors listed]	JAMA. 1992 Mar 4;267(9):1213-20.	介入研究（ランダム化並行群間比較）	男女2,182名 年齢30～54歳 DPB80～89 mmHg	18か月間、生活習慣への介入群（体重低減、ナトリウム制限、ストレス管理）及び6か月間、栄養成分摂取への介入群（カルシウム、マグネシウム、カリウム、魚油）で血圧を評価。	ストレス管理や栄養成分介入では、血圧に変化は認められなかったが、ナトリウム制限群で有意な血圧低下が認められた。	PMID: 1586398
146	Salt sensitivity of blood pressure in patients with primary hypertension.	Pavek K, Pavek E.	J Cardiovasc Pharmacol. 1990;16 Suppl 8:S59-61.	観察研究（24時間観察）	男女35名 I度高血圧者	自由行動下24時間血圧測定によるDBPの測定、ナトリウム、カリウムなどの24時間での尿中排泄量を評価。	DBP値の低下は、24時間尿中ナトリウム排泄量と相関が認められた。	PMID: 1706035
147	Trends in systolic blood pressure, 24-hour sodium excretion, and stroke mortality in the elderly in Belgium.	Joossens JV, Kesteloot H.	Am J Med. 1991 Mar;90(3A):5S-11S.	観察研究（前向きコホート）	ベルギー人3,328名 年齢70～81歳	19年間にわたり血圧などを観察。	SBP159 mmHg以上の人の割合は、男性で51%から21%になり、女性では66%から22%となった。	PMID: 2006661
148	Effects on blood pressure of a decrease in sodium use in institutional food preparation: the Exeter-Andover Project.	Ellison RC, Capper AL, Stephenson WP, Goldberg RJ, Hosmer DW Jr, Humphrey KF, Ockene JK, Gamble WJ, Witschi JC, Stare FJ.	J Clin Epidemiol. 1989;42(3):201-8.	介入研究（非ランダム化比較）	・341名の高校生 ・アメリカ人	1年間にわたり、食生活と血圧の関係を評価。 ・介入群：学校で調理されたものを摂取する群 ・コントロール群：通常生活のみ	介入群において、15-20%の血圧値の低下が認められた。	PMID: 2709080 特になし

1.3 ナトリウムと高血圧症

21 CFR 101.74	Health claims: sodium and hypertension. ナトリウムと高血圧 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60825（124まで）、最終規則58 FR 2820							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
150	Blood pressure response to dietary sodium restriction in healthy normotensive children.	Miller JZ, Weinberger MH, Daugherty SA, Fineberg NS, Christian JC, Grim CE.	Am J Clin Nutr. 1988 Jan;47(1):113-9.	介入研究（単群）	・149名の子供（男性64名、女性85名） ・正常血圧者 ・インド人	12週間のナトリウム摂取制限により、血圧値の変化を評価	男性では、SBP、DBPともに有意な変化が認められなかったが、女性のDBP、平均血圧値で有意な低下が認められた。	PMID: 3337029 特になし
ナトリウムと高血圧の関係を支持しなかった研究								
42	Salt intake and blood pressure in the general population: a controlled intervention trial in two towns.	Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Joossens JV, Lijnen P, Amery A.	J Hypertens. 1988 Dec;6(12):965-73.	介入研究（単群比較）	・2,211名の男女 ・年齢20歳以上 ・ベルギーの2つの都市	・コントロール群とナトリウム低減介入群で5年後を比較 ・血圧測定、24時間の尿中ナトリウム量の測定を実施し、データ解析	女性において、介入群は尿中ナトリウム濃度がコントロール群と比較して、有意に低下していたが、血圧は両群とも同程度に低下していた。男性においては、介入群で尿中ナトリウム濃度と血圧値がともに低下していたが、有意な低下ではなかった。	PMID: 3065411 特になし
70	Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial.	Stamler R, Stamler J, Gosch FC, Civinelli J, Fishman J, McKeever P, McDonald A, Dyer AR.	JAMA. 1989 Oct 6;262(13):1801-7.	介入研究（ランダム化並行群間比較）	・男女201名（2群） ・正常高値血圧者	介入期間5年間の群間比較試験 ①コントロール群（99名） 通常生活 ②介入群（102名） 食事、生活指導による介入（ナトリウム制限、アルコール制限、減量、運動指導）	コントロール群は、高血圧発症率が19.2%であったのに対し、介入群では、8.8%であった。また、介入群では、2.7 kgの体重減少、25%の食塩摂取量の減少、身体活動量の増加が認められ、SBP2.6 mmHg、DBP1.3 mmHg低下した。しかし、介入群では複数の介入が実施されており、ナトリウムと血圧の関係は、明確にできなかった。	PMID: 2778913 特になし
79	Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man.	Luft FC, Zemel MB, Sowers JA, Fineberg NS, Weinberger MH.	J Hypertens. 1990 Jul;8(7):663-70.	介入研究（クロスオーバー比較）	・20名（健常血圧者10名、血圧高めの方10名）	摂取期間7日間として、塩化ナトリウム（NaCl）または炭酸水素ナトリウム（NaHCO ₃ ）を摂取することによる血圧変化を測定	NaCl摂取は、血圧に影響を与えなかったが、NaHCO ₃ は、SBPを5 mmHg低下させた。	PMID: 2168457 特になし

1.3 ナトリウムと高血圧症								
21 CFR 101.74 Health claims: sodium and hypertension. ナトリウムと高血圧 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60825（124まで）、最終規則58 FR 2820								
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
124	The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. Hypertension Prevention Trial Research Group.	Hypertension Prevention Trial Research Group.	Arch Intern Med. 1990 Jan;150(1):153-62.	介入研究（ランダム化並行群間比較）	・男女841名 ・年齢25～49歳 ・DPB78～89 mmHg	介入期間 3 年間の群間比較試験 ①コントロール群（食事指導なし） ②介入群（食事指導あり） カロリー制限、ナトリウム制限、カロリーとナトリウム制限、ナトリウム制限とカリウム摂取	カロリーとナトリウム制限群において、血圧低下への影響が認められたが、ナトリウム制限群ではナトリウムと血圧の低下が認められたが、血圧の低下は有意な低下ではなかった。	PMID: 2404477 特になし
136	Increased dietary sodium chloride in patients treated with antihypertensive drugs.	Carney SL, Gillies AH, Smith AJ, Smitham S.	Clin Exp Hypertens A. 1991;13(3):401-7.	介入研究（クロスオーバー比較）	・Ⅰ～Ⅱ度高血圧者、11名 ・降圧薬服用者 ・オーストラリア人	摂取期間を 6 週間としてナトリウム摂取、プラセボ摂取時の血圧を評価。	降圧薬服用者において、ナトリウム摂取による血圧への影響は、認められなかった。	PMID: 1893612 特になし
149	Sodium and potassium intake and blood pressure change in childhood.	Geleijnse JM, Grobbee DE, Hofman A.	BMJ. 1990 Apr 7;300(6729):899-902.	観察研究（前向きコホート研究）	・233名の子供（男性108名、女性125名） ・年齢 5 ～17歳 ・オランダ人	7 年間にわたり、ナトリウム摂取と血圧変化の関係を評価	ナトリウム摂取と血圧の変化に関連は認められなかった。	PMID: 2337712 特になし
米国政府文書								
38	The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.	Joint National Committee-on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.	Arch Intern Med. 1988 May;148(5):1023-38.	ナトリウム摂取の低減、体重低減、適度のアルコール摂取は、加齢に伴う血圧上昇予防の可能性がある。				政府機関 PMID: 3365073 特になし
43	The Surgeon General's report on nutrition and health.	DHHS, Public Health Service (PHS).	U.S. Government Printing Office, Washington, DC, pp. 1-20, 139-175, 1988.	肥満並びにナトリウム又はアルコールの過剰摂取などの食事因子は、明らかに高血圧に結び付くことが臨床試験により証明されている。				政府機関 特になし
85	Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans.	U.S. Department of Agriculture U.S. Department of Health and Human Services.	3d ed., "Home and Garden Bulletin No.232," USDA, DHHS, 1990.	米国人に対して 7 種類の栄養素を推奨しており、その他では、食塩、ナトリウムを適切に使用すべきであるとしている。よりナトリウムの少ない食品を選択し、調理においても、より少なくナトリウムを使用することを推奨している。				政府機関 特になし

1.3 ナトリウムと高血圧症								
21 CFR 101.74	Health claims: sodium and hypertension. ナトリウムと高血圧 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60825（124まで）、最終規則58 FR 2820							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
権威ある学術団体による報告書								
62	Diet and Health-Implications for Reducing Chronic Disease Risk," Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board. Commission on Life Sciences.	National Academy of Sciences (NAS).	NRC National Academy Press, Washington, DC. pp. 3-40, 413-430, 549-561. 1989.	ナトリウムを制限することは、集団的に見た場合、高血圧リスクに一定の寄与をすると考えられる。また、ナトリウムを制限することによる有害作用はないと考えられる。				著名な学術団体特になし
63	Recommended Dietary Allowances 10th Edition.	National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances.	Washington (DC): National Academies Press (US); pp. 247-261. 1989.	食塩感受性が高い人において、ナトリウムを過剰に摂取することは、高血圧を助長する。成人では、安全性に問題のない1日当たりのナトリウム摂取の下限値は500 mgであり、多く摂取することでのメリットは認められないとしている。				著名な学術団体特になし
108	Evaluation of publicly available scientific evidence regarding certain nutrient-disease relationships: 4.Sodium and Hypertension.	Life Science Research Organization (LSRO), Kotchen T.	The Canter for Food Safety and Applied Nutrition, 223-88-2124, Task Order No. 9, Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), November, 1991.	さまざまな人種集団における食塩またはナトリウムの摂取増加と血圧上昇の関係について、ナトリウムと塩素の組み合わせによる効果であり、カリウムやカルシウムが存在するとこの効果は低下するとしている。一方、同一人種での研究結果においては、結論できず、関連性も低く、長期間摂取時の影響についての根拠も十分でなかったとしている。				著名な学術団体特になし

1 米国

1.4 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患								
21 CFR 101.75	Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
米国政府文書：飽和脂肪及びコレステロールと冠動脈性心疾患のリスクとの因果関係を一貫して認めている								
29	Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans.	USDA, DHHS.	Home and Garden Bulletin. No. 232, U.S. Government Printing Office, Third Edition, 1990.	その他 米国保健福祉省、農務省の文書	アメリカ人の食事中の脂質で、アテローム性冠動脈性心疾患のリスク増加と最も頻繁にかつ強く関連しているのは、飽和脂肪とコレステロールである。冠動脈性心疾患の発症率と人口リスクは、平均血清コレステロールレベル、特にLDL-コレステロールレベルと最も強く関連しているとした。			特になし
31	National Cholesterol Education Program High Blood Cholesterol in Adults, Detection. Evaluation, and Treatment.	DHHS, PHS, NHLBI	NIH Publication No. 88-2925, Washington, DC, 1988.	その他 米国保健福祉省等の文書	米国コレステロール教育プログラム（The National Cholesterol Education Program: NCEP）関連文書： 飽和脂肪、総脂肪、食事性コレステロールの過剰摂取は、過剰な体重とともに、血中コレステロール値の上昇に寄与するとした。			特になし
32	Working Report on Management of Patients with Hypertension and High Blood Cholesterol.	DHHS, PHS, NIH, National High Blood Pressure Education Program, and NCEP.	NIH Publication No. 90-2361, 1990.	その他 米国保健福祉省等の文書				
33	Population Strategies for Blood cholesterol Reduction, Executive Summary.	DHHS, PHS, NIH, NCEP.	Publication No. 90-3047, 1990.	その他 米国保健福祉省等の文書				
34	Report on the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents.	DHHS, PHS, NHLBI, NCEP.	In Press, April 1991.	その他 米国保健福祉省等の文書				
35	The Surgeon General's Report on Nutrition and Health.	DHHS, PHS.	Publication No. 017-001-00465-1, Washington DC, 1988.	その他 米国保健福祉省等の文書	米国保健福祉省公衆衛生総監による文書： 疫学、臨床及び動物研究により、飽和脂肪の摂取量の多さと、血中コレステロールの上昇及び冠動脈性心疾患のリスク増加について、強力かつ一貫した関係が示された。これに基づき、脂肪（特に飽和脂肪とコレステロール）の摂取量を減らすことを推奨した。 なお、血中コレステロールの上昇に対する食事から摂取するコレステロールの影響は、飽和脂肪に比べて一貫性が弱いとした。			特になし
36	Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives.	DHHS, PHS.	Full Report, with Commentary, U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1990.	その他 米国保健福祉省等の文書	冠動脈性心疾患のリスクに影響を与える重要な修正可能な因子として、喫煙、高血中コレステロール、高血圧、過剰体重、座りがちな生活習慣が含まれるとした。また、心臓病や心臓発作による死亡率、血中コレステロールを下げるには、総脂肪の摂取をカロリー摂取の30%未満、飽和脂肪の摂取をカロリー摂取の10%未満にすることを推奨した。			特になし
149	The Lipid Research Clinics Population Studies Data Book. vol. ii, "The Prevalence Study-Nutrient Intake."	DHHS, NIH.	NIH Publication No. 62-2W14. 1982.	その他 米国保健福祉省、米国立衛生研究所の文書	米国における脂質異常症の有病率を報告。			特になし

1.4 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.75	Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
150	The Relationship Between Dietary Cholesterol and Blood Cholesterol and Human Health and Nutrition, A Report to the Congress.	DHHS, USDA.	Pub. L. 99'-198, Subtitle B, Section 1453. 1986.	その他 米国保健福祉省、農務省の文書	食事中のコレステロールは、LDL-コレステロールの上昇につながると結論。			特になし
権威ある学術団体による報告書								
20	Diet and Health: Implications for Reducing Chronic-Disease Risk.	Committee on Diet and Heaih Food and Nutrltion Board, Commission of Life Sciences, National Research Council	National Academy Press. Washington, DC, 1989.	その他 米国科学アカデミーの文書	食事中の総量と種類が心血管疾患のリスクに影響する明確な証拠があると結論付けた。飽和脂肪酸とコレステロールの摂取と冠動脈性心疾患との因果関係に関する証拠は特に強く説得力があったとした。さらに、総脂肪の摂取をカロリー摂取の30%未満、飽和脂肪酸の摂取をカロリー摂取の10%未満にすることを推奨した。			特になし
78	Dietary Lipids and Cardiovascular Disease.	LSRO, FASEB.	「196」のドラフト In press, Bethesda, MD, 1991.	その他 米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書	飽和脂肪及びコレステロールの摂取量を減らすことにより、血中の総コレステロールとLDL-コレステロールの濃度が低下し、結果として米国人口における冠動脈性心疾患のリスクが低下すると結論づけた。冠動脈性心疾患のリスクにおける食事性脂質（飽和脂肪、他の脂肪及びコレステロール）の役割に関する米国政府の文書の主要な結論と、他の著名な科学団体の報告の内容を支持する内容である。			特になし
196	Evaluation of Publicly Available Scientific Evidence Regarding Certain Nutrient-Disease Relationships: 9. Lipids and Cardiovascular Disease.	FASEB, LSRO.	November 1991.	その他 米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書：トランス脂肪酸のLDL-コレステロール上昇作用	上記「78」の確定版： 飽和脂肪とコレステロールの摂取量を減らすことにより、血中の総コレステロールとLDL-コレステロールのレベルが低下し、結果として米国人口における冠動脈性心疾患のリスクが低下すると結論づけた。冠動脈性心疾患のリスクにおける食事性脂質（飽和脂肪、他の脂肪、及びコレステロール）の役割に関する米国政府の文書の主要な結論と、他の著名な科学団体の報告の内容を支持する内容である。			特になし
学術文献								
5	Dietary and other determinants of lipoprotein levels within a population of 315 Dutch males aged 28 and 29.	Berns MA, de Vries JH, Katan MB.	Eur J Clin Nutr. 1990 Jul;44(7):535-44.	観察研究	28～29歳のオランダ人男性315人 1週間間隔で2回測定	身長、体重、皮下脂肪、ウエスト、ヒップサイズ及び食事歴を観測。	典型的なオランダの食事には、1日当たり3282カロリー中、39%の脂肪、43%の炭水化物が含まれていた。飽和脂肪酸（カロリー15.5%）とコレステロール（1,000カロリー当たり128 mg）の多い食事は、総血清コレステロールとLDL-コレステロールとの弱いながら有意な正の相関が見られた。	PMID: 2401284 参加者の総コレステロール値は非常に高かった。
12	Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B.	Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT.	N Engl J Med. 1990 Nov 8;323(19):1289-98.	介入研究（RCT、二重盲検比較）	62歳以上の男性146人 ハイリスクCVD 冠動脈性心疾患既往歴、アポプロテインB 125 mg/dL以上	介入期間：2.5年 ①ロバスタチン 40 mg/日 コレスチポール 30 mg/日 ②ナイアシン 4 mg/日 コレスチポール 30 mg/日 ③プラセボ（LDL-コレステロール上昇時にコレスチポール投与） 心血管イベント（死亡、心筋梗塞、血管再形成）発生数は ①3/46 ②2/48 ③10/52	冠動脈性心疾患患者では、集中的な脂質低下療法が心血管イベントの発生率を減少させる。 ①群 LDL-コレステロール 46% 減少 HDL-コレステロール 13% 増加、病変の進行 21% 軽減 32%。 ②群 LDL-コレステロール 32% 減少 HDL-コレステロール 43% 増加、病変の進行 25% 軽減 39%。 ③群 LDL-コレステロール 7% 減少 HDL-コレステロール 5% 増加。	PMID: 2215615 冠動脈性心疾患の変化が視覚的、定量的に評価された。

1.4 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.75	Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
14	Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH).	Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, Pearce MB, Yellin AE, Edmiston WA, Smink RD Jr, et al.	N Engl J Med. 1990 Oct 4;323(14):946-55.	その他： 外科的介入試験	心筋梗塞患者838人（対照群 417人 手術群 421人 男性 (90.7%)） 平均年齢51歳	・両グループとも、AHAフェーズII食を摂取。 ・試験期間：平均フォローアップ期間9.7年 部分回腸バイパス手術によって誘発されるコレステロール低下が冠動脈による全体的な死亡率又は死亡率に好影響を及ぼすかどうかを調査。	・総コレステロール 23%、LDL-コレステロール 37% 減少。HDL-コレステロール 14.3% 上昇。冠 状動脈性心疾患による死亡率減少（44 vs 32）、MI イベント再発減少（39 vs 24）、全死亡数減少 （62 vs 49） 部分回腸バイパスは、心筋梗塞を起こした患者の 血中脂質パターンの持続的な改善を生じ、冠状動 脈性心疾患によるその後の罹患率を減少させる。	PMID: 2205799 倫理上、血清コレステロールを 低下させる食事や薬を与えざる をえなかった。
16	Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART).	Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM.	Lancet. 1989 Sep 30;2(8666):757-61.	介入研究	心筋梗塞患者 2033人（男性） 中央値 56歳 ウェールズ 試験期間：2年間	①低脂肪摂取（30%） ②飽和脂肪に対する多価不飽和脂肪の比率を増 加(1.0) ③脂肪魚の摂取量を増加(200-400 g/週） ④食物繊維を増加(18 g/日） に対する食事についてのアドバイスを受けた4 群とそうでない群の比較。	虚血性心疾患による再梗塞と死亡の2年間の発生 率は、どの食事療法にも有意差はなかった。脂肪 の多い魚（サバ、ニシン、ヨーロッパマイワシ （pilchard）、イワシ、サケ、マス）の適度な摂 取(週に2～3回)は、心筋梗塞から回復した男性 の死亡率を減少させる。食物繊維のグループは、 少し生存率が下がった。	PMID: 2571009 ①低脂肪摂取グループと対照群 の食事の違いは大変小さい。 （ともに、およそ脂肪 32%、 P/S率 0.78） 食物繊維増加のアドバイスを受 けた群④は、これを良く遵守し ていた（対照群の9 g/日に対し て④群は19 g/日）
17	Cholesterol, lipoproteins, and coronary heart disease in women.	Bush TL, Fried LP, Barrett-Connor E.	Clin Chem. 1988;34(8B):B60-70.	メタアナリシス（対象は 前向き研究）	前向き研究9例の結果について論説。 （フラミンガム研究、米国国民健康栄養調査等） 食生活による血中総コレステロールとLDL-コレステロールへの影響。		総コレステロールが、265 mg/dL 以上の女性で は、心筋梗塞のリスクが3倍以上。 女性の冠状動脈性心疾患の単独の前兆として、 HDL-コレステロールは強い関連がある。HDL-コ レステロールが 10 mg/dL 減少すれば心筋梗塞は 50% 減少する。 低脂肪食と高 P/S 食は、女性では、総コレステ ロールと LDL-コレステロール、HDL-コレステ ロールを減少させる。 太りすぎの女性では、総コレステロールと LDL- コレステロールは高く、HDL-コレステロールは 低い。	PMID: 3042201 HANES調査は、食事と血清コレ ステロールの関連性を示さな かった。
27	First coronary heart disease event rates in relation to major risk factors: Quebec cardiovascular study.	Dagenais GR, Robitaille NM, Lupien PJ, Christen A, Gingras S, Moorjani S, Meyer F, Rochon J.	Can J Cardiol. 1990 Sep;6(7):274-80.	観察研究（前向きコホー ト研究）	冠状動脈性心疾患にかかっていな いケベック州の男性4576人 35～64歳 12年間（1974～86）	603人が冠状動脈性心疾患を発症した。 狭心症（6.7/1,000人）致命的でない心筋梗塞 （4.7/1,000人）死に至った冠状動脈性心疾患 （2.2/1,000人）であった。	冠状動脈性心疾患の発症と収縮期（Z = 4.67）及び 拡張期（Z = 6.50）血圧には正の関係があった。 狭心症、致命的でない心筋梗塞、死に至る心筋梗 塞においても同様に正の関係があった。 血清コレステロールは全ての冠状動脈性心疾患に 関係している（Z = 4.99）が、特に狭心症と致命的 でない心筋梗塞に関係している。 特に1日に20本以上の喫煙は冠状動脈性心疾患の 発症に関係する。	PMID: 2224616 血圧の上昇は冠状動脈性心疾患 の危険因子であるから、高血圧 療法は交絡因子の可能性があ る。

1.4 食事時の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.75	Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事時の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
28	Relationship between serum cholesteryl ester composition, dietary habits and coronary risk factors in middle-aged men.	De Backer G, De Craene I, Rosseneu M, Vercaemst R, Kornitzer M.	Atherosclerosis. 1989 Aug;78(2-3):237-43.	観察研究（横断研究）	ベルギーのケント州の男性134人 45～64歳	血清コレステロール、動脈血圧、喫煙習慣とボディマス指数(BMI)を測定。 パルミチン酸、オレイン酸、リノール酸及びアラキドン酸を測定。 3日間の食事摂取記録。	コレステリルエステルの測定は、特に脂肪摂取に関して異なる食習慣を持つ人々をサブグループとして区別するために使用できる。 食事と血清脂肪酸との間には強い関連性がある。 しかし、総血清脂肪と間には関連性はない。	PMID: 2783205
38	The relationship between sex hormones and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy adult men.	Duell PB, Bierman EL.	Arch Intern Med. 1990 Nov;150(11):2317-20.	観察研究（横断研究）	健康な成人男性55人 シアトルのワシントン大学の脂質研究クリニックの募集に応募した男性で、投薬を受けた被験者は除外された。	激しい運動の頻度、年齢、総コレステロールの濃度、LDL-コレステロール、中性脂肪及び炭水化物摂取量。アルコール摂取量、HDL-コレステロール。エストラジオール濃度、テストステロン濃度	内因性ホルモンは、健康な成人男性の HDL-コレステロール値に影響を与えるように見えない。あるいは、この男性のグループにおけるHDL-コレステロールの不均一性の大部分は、環境要因によって説明することができる。	PMID: 2241440
42	Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey.	Frantz ID Jr, Dawson EA, Ashman PL, Gatewood LC, Bartsch GE, Kuba K, Brewer ER.	Arteriosclerosis. 1989 Jan-Feb;9(1):129-35.	介入研究（RCT、二重盲検）	男性4,393人、女性4,664人 試験期間：4.5年間（平均期間は384日、1568人の被験者が2年以上）	脂肪食(18% 飽和脂肪酸、5% 多価不飽和脂肪、446 mgのコレステロールの食事/日)摂取。 低脂肪治療食(9% 飽和脂肪、15% 多価不飽和脂肪酸、166 mg のコレステロール/日)摂取。	試験前の平均血清コレステロール値は207 mg/dl、低脂肪治療食摂取後は 175 mg/dl、対照群は 203 mg/dl。 心血管疾患、心血管死、総死亡率に対照群との差はなかった。	PMID: 2643423 81% の患者が1年以内の入院で、病院の管理外であった。 低飽和脂肪酸食では他の原因での死亡が多かった。 心筋梗塞と死亡数は年齢差がある。
68	On the within-population relationship between nutrition and serum lipids: the B.I.R.N.H. study.	Kesteloot H, Geboers J, Joossens JV.	Eur Heart J. 1989 Mar;10(3):196-202.	観察研究（横断研究）	男性5,485人 女性4,856人（ベルギーの42州で） 平均年齢49歳	24時間の食事記録からの摂取栄養（一価不飽和脂肪、多価不飽和脂肪、飽和脂肪、コレステロール、P/S比）アルコール消費量及び喫煙。 総血清コレステロール、HDL-コレステロール。	飽和脂肪の摂取は、総血清コレステロール値と、HDL-コレステロール値を上げた。(p<0.001) 不飽和脂肪の摂取とHDL-コレステロール値は反比例している。 女性では、食事からのコレステロール摂取は、総血清コレステロール値には影響を与えなかったが、HDL-コレステロール値が増加した (p<0.01)。	PMID: 2707267 年齢、身長、体重、飲酒及び喫煙について、重回帰分析を行った。

1.4 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.75 Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739								
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
76	Prevention of coronary heart disease: some results from the Oslo secondary and primary intervention studies.	Leren P.	J Am Coll Nutr. 1989 Oct;8(5):407-10.	介入研究	ノルウェー オスロ ①1956-58年に心筋梗塞を経験した男性412名（30-64歳） ②高血圧ではないが、冠動脈性心疾患のハイリスクグループ（血清コレステロールや喫煙歴から判断）である1232名の男性（40-49歳） 試験期間：5、8.5、11年	被験者半数ずつに割り当て 低脂肪食：脂質が摂取カロリーの39%（飽和脂肪酸26%、一価不飽和脂肪酸21%、多価不飽和脂肪酸53%） 対照食：通常の食事（脂質：摂取カロリーの40-50%、主として飽和脂肪酸）	①心筋梗塞の既往歴のない冠動脈性心疾患のリスクの高い男性について、5年と8.5年で調査した。食事介入で、死に至る心筋梗塞や致命的でない心筋梗塞の発生を半減した（死に至る心筋梗塞：6/14、致命的でない心筋梗塞：13/22）。 ②5年後、試験食グループは、対照食グループと比較して、心筋梗塞の再発率と死亡率が低下した（低脂肪食群：34人中43回心筋梗塞発症、対照群：54人中64回心筋梗塞発症）。11年後、冠動脈性心疾患による死亡は、試験食グループは79人、対照食グループは94人。	PMID: 2607071 低脂肪食摂取と普通食摂取を比較して、心筋梗塞の再発頻度を調査した。
85	Predictive value for coronary heart disease of baseline high-density and low-density lipoprotein cholesterol among Fredrickson type IIa subjects in the Helsinki Heart Study.	Manninen V, Koskinen P, Manttari M, Huttunen JK, Canter D, Frick HM.	Am J Cardiol. 1990 Sep 4;66(6):24A-27A.	介入研究（RCT）	2,590人の患者（Fredrickson Type IIa）ヘルシンキプラセボ(1,293人)とジェムフィブロジル群(1,297人) ベースラインLDL-コレステロール (mean 193 mg/dl; 5 mmol/liter) HDL-コレステロール(mean 50.2 mg/dl; 1.3 mmol/liter) 平均年齢50 歳 試験期間：5 年	冠動脈性心疾患における血清脂肪の減少の効果の調査。	LDL-コレステロール値にあまり差がない場合、HDL-コレステロール値が高いと冠動脈性心疾患のリスクが低くなる。	PMID: 2392990 薬物介入で、LDL-コレステロール値を下げ、HDL-コレステロール値を上げることは、冠動脈性心疾患のリスクを有意に下げる。
86	Apolipoprotein E polymorphism influences the serum cholesterol response to dietary intervention.	Mänttari M, Koskinen P, Ehnholm C, Huttunen JK, Manninen V.	Metabolism. 1991 Feb;40(2):217-21.	介入研究（二重盲検、ランダム化、前後比較）	冠動脈性心疾患高リスク男性 230 人（半数は試験期間中に心筋梗塞を発症）	医薬品ジェムフィブロジル 600 mgを1日2回服用。 試験期間：15か月の前後比較（「ヘルシンキ心臓研究」の参加者） 試験食：脂質がカロリー摂取量の30-35%、 対照食：脂質がカロリー摂取量の37-40%	食事カウンセリングの後、イブシロン4対立遺伝子を有する者は、血清総コレステロール及びLDL-コレステロールが、同遺伝子を持たないものより有意に大きく減少した。ジェムフィブロジル投与は、イブシロン4対立遺伝子の有無にかかわらず血清総コレステロール及びLDL-コレステロールが減少した。	PMID: 1988781 飽和脂肪酸やコレステロール含有量は記録されていないので、E4遺伝子が関連している脂肪を特定できない。
87	Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men.	Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D.	Lancet. 1986 Oct 25;2(8513):933-6.	観察研究（コホート研究）	35～57歳の男性361,662人 6年間の死亡率	血清コレステロール及び血圧 85% 値を超えるコレステロール値を有する男性では相対的なリスクが大きかった(253 mg/dL以上)。20% 値未満の男性がベースラインリスク群として使用されたとき、冠動脈性心疾患死の半分は、血清コレステロール濃度の上昇に関連付けられていた。これらの死亡の半分は、85% 値を超えるコレステロール値を有する男性であった。	この新しいエビデンスは、一般集団のための適度な脂肪摂取量の政策と危険性の高い人々のための集中的な治療を支持。	PMID: 2877128

1.4 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.75	Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
106	Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial.	Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, McLanahan SM, Kirkeeide RL, Brand RJ, Gould KL.	Lancet. 1990 Jul 21;336(8708):129-33.	介入研究	冠状動脈性心疾患患者48名	試験群（低脂肪ベジタリアンダイエット、禁煙、ストレスマネジメント研修、及び適度な運動）28人 対照群20人（通常の管理） ベースラインと1年後の冠状動脈の状態を定量的冠動脈血管造影により評価	1年間のライフスタイルの介入により、冠状動脈性心疾患患者の冠状動脈の狭窄が改善され、疾病の進行が抑えられた。試験群の総コレステロール値及びLDL-コレステロール値は低下、HDL-コレステロール値は変化なし、中性脂肪は上昇した。脂質摂取は摂取カロリー中、試験群は6.8%、対照群で30%であった。	PMID: 1973470 低脂肪のベジタリアンダイエットは、動脈硬化の状態を改善する。
108	Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease.	Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA.	N Engl J Med. 1990 Jun 14;322(24):1700-7.	観察研究	白人男性 2541人 40～69歳（ベースライン） 平均して10.1年 17% は、初めから何かしらの心血管疾患を持っていた。	血清脂質と冠状動脈性心疾患の死亡率との関係	ベースラインで心血管疾患があり中性脂肪値が6.19 mmol/l以上の方は、望ましい値である5.16 mmol/l以下の方より冠状動脈性心疾患を含む心血管疾患による死亡のリスクが3.45倍高かった（95%信頼区間：1.63～7.33）。 LDL-コレステロール値では、4.13 mmol/l以上のヒトは、3.35 mmol/l以下の方より冠状動脈性疾患を含む心血管疾患による死亡リスクが5.92倍高かった（95%信頼区間：2.59～13.51）。 心血管疾患のなかった人においても、中性脂肪とLDL-コレステロールの高値は、（死亡率は低い）死亡の予測因子と言えた。	PMID: 2342536 落伍者は非常に少なかった。
109	Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and total cholesterol in ischaemic heart disease.	Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN.	BMJ. 1989 Apr 15;298(6679):998-1002.	観察研究（コホート研究）	7,735人のイギリス中年男性 平均7.5年 443の虚血性心疾患発症	総コレステロール及びHDL-コレステロールと中性脂肪を測定。 虚血性心疾患のリスクと比較	総コレステロール値の上昇とHDL-コレステロール値の低下は、虚血性心疾患のリスクの有意な上昇と関連づけられた。中性脂肪は、他の因子を調整すると、予測因子とはならなかった。	PMID: 2499392
128	Continued decline in cardiovascular disease risk factors: results of the Minnesota Heart Survey, 1980-1982 and 1985-1987.	Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, Luepker RV, Blackburn H.	Am J Epidemiol. 1990 Sep;132(3):489-500.	観察研究（症例対照研究）	ミネソタ州ツインシティーメトロポリタン住民 25-74歳 1980-1982年と1985-1987年	心血管疾患の危険因子、罹患率及び死亡率	1980年～1982年の調査及び1985年～1987年の調査と比較すると、血清総コレステロールは男性で5.2 mg/dl、女性で5.8 mg/dl、有意に減少した。 HDL-コレステロールは男性で1.6 mg/dl、女性で0.9 mg/dl減少した。同じ地域（ツインシティーメトロポリタンエリア）で1981年～1986年に行われた調査（病院、死亡診断書）によると、冠状動脈性心疾患による死亡率は男性で20.1%、女性で12.9%減少した。	PMID: 2389753 複数の交絡因子が調整されていない。

1.4 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.75	Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
131	A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction.	Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH.	N Engl J Med. 1991 Aug 8;325(6):373-81.	観察研究（症例対照研究）	14,916人の男性(40歳から84歳) 5年間 新たに心筋梗塞を発症した246人と喫煙状況と年齢が同じ246人を比較	総コレステロール、HDL-コレステロール（HDL2及びHDL3）及びアポリポタンパク質	総コレステロール及びアポリポタンパク質B-100のレベルは、心筋梗塞のリスクの増加と有意に関連していた。 HDL-コレステロールは心筋梗塞の減少と強い関連性があった LDL-コレステロールは測定しておらず、関与は不明であった。 心筋梗塞のリスクを予測する際のHDL-コレステロールの重要性、HDL-コレステロールの中でもHDL3及びHDL2サブフラクションの保護効果が示された。	PMID: 206232 従来の危険因子とHDL-コレステロールに対する総コレステロールの比率を考慮すると、アポリポタンパク質A-I・A-II・B（HDL亜分画）のレベルによる予測の有用性はほとんどなかった。
134	The relationship between dietary factors and serum cholesterol values in the coloured population of the Cape Peninsula.	Steyn K, Langenhoven ML, Joubert G, Chalton DO, Benadé AJ, Rossouw JE.	S Afr Med J. 1990 Jul 21;78(2):63-7.	観察研究（横断研究）	976人の有色人種（15～64歳）	24時間の記憶に基づく食事内容調査 総コレステロール、多価不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸摂取量、多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比	血清総コレステロール値は、食事からの飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸及びコレステロールの摂取量と独立した有意な相関が見られた。	PMID: 2164714 この研究は遺伝的、環境的な変化の寄与が小さくなっているが、血清総コレステロールと栄養成分の関係には不明な点が残っている。
137	Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study.	Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB.	N Engl J Med. 1990 Jun 7;322(23):1635-41.	観察研究（コホート研究）	1950年、1960年、1970年の時点で50～59歳の男性の3コホート群（485名、464名、514名）	心血管疾患の10年間の発生率と心血管による死亡率 総コレステロール、収縮期血圧	1970年群の冠状動脈性心疾患の10年間の死亡率は、1950年群に対して43%の低下、ベースラインで冠状動脈性心疾患のなかった被験者に限定すると60%の低下を示した。ベースラインからの中性脂肪の低下は、1970年群は22 mg/dl、1950年群は12 mg/dlであった。喫煙率は、56%、34%の低下であった。高血圧の減少は36%、20%であった。	PMID: 2288563 冠状動脈性心疾患による死亡率低下に、疾患発生率の低下と医学的介入の改善が寄与している可能性を排除できない。
139	Consumption of olive oil, butter, and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. The Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council.	Trevisan M, Krogh V, Freudenheim J, Blake A, Muti P, Panico S, Farinaro E, Mancini M, Menotti A, Ricci G.	JAMA. 1990 Feb 2;263(5):688-92.	観察研究（横断研究）	4,903人の男女（20～59歳）イタリア イタリア人対象の9研究の一環	卵、バター、オリーブ油及び植物油の摂取（インタビュー形式のアンケート） 冠状動脈疾患のリスクファクター（血圧、血清コレステロール及びグルコース）	バターの摂取量増加は、男性において血中総コレステロール値と血糖値、女性において血糖値の上昇と相関した。オリーブ油、他の植物油の摂取量は、血中総コレステロール値、血糖値、収縮期血圧と逆相関した。バターは、多価不飽和脂肪酸や一価不飽和脂肪酸を多く含む植物油より冠状動脈疾患に有害と考えられる。	PMID: 2296124 データは多くの交絡因子を調整して解析された。53の食事項目から選択された35の中の上位14項目が用いられた。
141	Overview of clinical trials of cholesterol lowering in relationship to epidemiologic studies.	Tyroler HA.	Am J Med. 1989 Oct 16;87(4A):14S-19S.	その他（総説）	1963年から1971年に完了した食生活の介入研究6例や1983年完了の大規模介入研究（被験者3,806名、期間：7.4年）、1983年完了の観察研究1例（4,081名、期間：5年）の結果を総合的に議論。その結果、血清総コレステロール値を下げることで、冠状動脈疾患を予防できる。血中総コレステロールの8%の低下は、心筋梗塞リスクの19%の低下、原因を問わない死亡率の7%の低下に繋がるとした。			PMID: 2679079

1.4 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.75	Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
146	Preliminary report of cardiac study: cross-sectional multicenter study on dietary factors of cardiovascular diseases. CARDIAC Study Group.	Yamori Y.	Clin Exp Hypertens A. 1989;11(5-6):957-72.	観察研究（横断研究）	各国100人の男性、100人の女性（50～54歳） 20か国40施設	食事ファクター 血圧、血液（コレステロール）及び尿（Na、K）	データ解析の途上で、明確な結果は示されていない。	食事中の脂質量を評価する情報が不十分。食事中の脂質と心臓病との関係を結論付けることは難しい。 PMID: 2676265
154	A clinical trial of the American Heart Association step one diet for treatment of hypercholesterolemia.	Bae CY, Keenan JM, Wenz J, McCaffrey DJ.	J Fam Pract. 1991 Sep;33(3):249-54.	介入研究（前後比較試験）	高コレステロール血症（総コレステロール243 mg/dL、LDL-コレステロール169mg/dL）の男性49名と女性38名（平均年齢50歳）	18週間の米国心臓協会STEP-1ダイエット食摂取。食事内容調査。 血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値	6週間後には血清総コレステロール値（-2.6%）とLDL-コレステロール値（-3.5%）有意に低下したが、その後のさらなる低下はみられなかった。実験終了時には、51%の被検者にLDL-コレステロール値の改善(-0.2% to -26.3%)がみられた。	PMID: 1880482 論文著者は被験者は実験開始前から高コレステロール血症であることを知っていたため、飽和脂肪酸、低脂肪、低コレステロールの食事を摂っていた可能性があるとした。
161	Differential reduction of plasma cholesterol by the American Heart Association Phase 3 Diet in moderately hypercholesterolemic, premenopausal women with different body mass indexes.	Cole TG, Bowen PE, Schmeisser D, Prewitt TE, Aye P, Langenberg P, Dolecek TA, Brace LD, Kamath S.	Am J Clin Nutr. 1992 Feb;55(2):385-94.	介入研究（前後比較試験）	中程度の高コレステロール血症、閉経前の女性19人	典型的な①米国食を28日摂取後、②低脂肪食（米国心臓協会のStep-3ダイエット）を5か月摂取。 ①と②の比較：脂質（37% vs. 21%）、飽和脂肪（15.7% vs. 4.7%）、コレステロール（271 mg/日 vs. 96 mg/日） 総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪及びBMI	Step-3ダイエットの摂取により、血中総コレステロール値、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値の低下が見られた。しかし、BMIに基づき分類した細身の被験者でのみ有意差が見られた。	PMID: 1734676 論文著者は、太めの女性は食事中の炭水化物への感受性が高く、低脂肪・低飽和脂肪・低コレステロール食への応答が悪いこと、飽和脂肪の代替に炭水化物以外の成分がより効果的であることを示唆した。
162	Effects of fats high in stearic acid on lipid and lipoprotein concentrations in men.	Denke MA, Grundy SM.	Am J Clin Nutr. 1991 Dec;54(6):1036-40.	介入研究（自己管理のクロスオーバー試験）	男性10人（平均年齢66歳）	試験食：飽和脂肪酸の種類と量が異なるが、熱量を同等に調整した液状食品 飽和脂肪及びステアリン酸：バターで25%・4%、牛脂で18%・7.6%、カカオバターで23%・13%、オリーブ油で8%・1.2%	飽和脂肪を多く含むバター、牛脂、カカオバターは、飽和脂肪が少ない場合と比較して、血中総コレステロール及びLDL-コレステロール値を有意に上昇させた。 牛脂とカカオバターに多いステアリン酸は、血中総コレステロール及びLDL-コレステロール値の上昇を抑える効果はなかった。論文著者はこの実験系においては、ステアリン酸の血中のコレステロール類への影響はなかったとした。	PMID: 1845606 論文著者は、より多くの健康な被験者を用いた試験が必要とした。結果を一般の人々にも適用できるよう、試験食も栄養的情報がより得られる固形物を用いる必要があるとした。

1.4 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.75	Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
168	Studies of women eating diets with different fatty acid composition. I. Plasma lipoproteins and steroid excretion.	Garcia PA, Hanson KB, Kies C, Oh SY, Story JA, Dupont J.	J Am Coll Nutr. 1991 Aug;10(4):315-21.	介入研究（クロスオーバー）	20人の女子大学生（うちデータ解析対象は、中国系5人、欧州系14人）	自己選択の食事に続いて、以下の2タイプの試験食（28日ずつ）の比較（クロスオーバー） 「US74」食：総カロリー中の脂肪含有量38%、飽和脂肪酸18%、一価不飽和脂肪酸14%、多価不飽和脂肪酸4%、コレステロール600 mg /日 「MOD」食（米国公衆衛生当局の推奨）：総カロリー中の脂肪含有量30%、飽和脂肪酸10%、一価不飽和脂肪酸10%、多価不飽和脂肪酸10%、コレステロール300 mg /日）と比較した。 血漿総コレステロール・HDL-コレステロール・LDL-コレステロール・中性脂肪	試験期間を通して、中国系女性は欧州系女性に対して、血中総コレステロール値、LDL-コレステロール値、HDL-コレステロール値、中性脂肪が一貫して高かった。 欧州系女性：「MOD」食に対して「US74」食は、総コレステロール値とLDL-コレステロール値を有意に低下させた。 中国系：「US74」食は、総コレステロール値と超低密度リポタンパク質コレステロール（VLDL-コレステロール）を、自己選択のダイエット（脂肪は総カロリーの34%、飽和脂肪酸は約12%、一価不飽和脂肪酸は13%、多価不飽和脂肪酸は8%、コレステロール360 mg/日）と比較して上昇させた。	PMID: 1894887 被験者の人種の偏りや、被験者が選定された2地域間で体格の差が大きかった。試験食の有意な影響は他の試験食の影響の残余による可能性もある。
169	Immediate and sustained reduction in serum cholesterol achieved in 4-week Heart Tune program.	Groth K, Kirk M, Alvin B.	J Am Diet Assoc. 1991 Sep;91(9):1100-3.	介入研究（健康教育）前後比較試験	高コレステロール血症の49名（男性30名、女性19名） 4週間のHeart Tune Programの参加者	4週間のHeart Tune Program： 各週2.5時間ずつ、心臓病、脂肪の種類、食品選択、食品の準備の教育 血清コレステロール指標の前後比較	4週間後、ベースラインと比較して、総コレステロール値及びLDL-コレステロール値は有意に低下した。	PMID: 1918763 こうした教育プログラムの効果は明らかであり、一般人に対しても有効と考えられる。
170	The benefits of treating hyperlipidemia to prevent coronary heart disease. Estimating changes in life expectancy and morbidity.	Grover SA, Abrahamowicz M, Joseph L, Brewer C, Coupal L, Suissa S.	JAMA. 1992 Feb 12;267(6):816-22.	その他（食生活変化や医学的介入による影響のコンピュータ予測）	冠動脈性心疾患に未罹患の男女（35～65歳） 血清総コレステロール5.2～7.8 mmol/L（200～300 mg/dL）、冠動脈性心疾患の追加のリスク因子を有する者となない者から構成	血清総コレステロールを減少させるための食事療法や薬物療法 血清総コレステロール 冠動脈性心疾患の発症と寿命 コンピューター予測	血清総コレステロールを5%から33%減少させると、平均寿命が0.03年（11日）から3.16年伸び、冠動脈性心疾患の発症を0.06年（22日）から4.98年遅らせる。	PMID: 1732653 使用されたコンピュータモデルは、比較的短期間のデータに基づいている。
176	Changes in lipid and lipoprotein levels and body weight in Tarahumara Indians after consumption of an affluent diet.	McMurry MP, Cerqueira MT, Connor SL, Connor WE.	N Engl J Med. 1991 Dec 12;325(24):1704-8.	介入研究（前後比較試験）	メキシコのタラフマラ族13名（成人男性：7名、12歳男児：1名、女性：5名） ベースラインの総コレステロール値：121 mg/dL 伝統食を普段から摂取	試験食としての西洋食（4,100 kcal、摂取熱量中の総脂肪が43%、飽和脂肪が21%で、コレステロールは1,020 mg/日）を伝統食（2,700 kcal、摂取熱量中の総脂肪が20%、飽和脂肪が7%で、コレステロールは50 mg）と比較。 試験食（西洋食）を5週間摂取 血清総コレステロール、総脂肪、飽和脂肪及び体重	血清総コレステロール値、LDL-コレステロール値及びHDL-コレステロール値はいずれも西洋食摂取により有意に上昇した（それぞれ、31%、39%、31%上昇）。 LDL-コレステロール値とHDL-コレステロール値の比の変化はほとんどなかった。 中性脂肪は18%増加 体重は平均で7%増加	PMID: 1944471 試験食の熱量は必要量の151～186%であり、結果はこうした摂取熱量過剰による可能性がある。

1.4 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患								
21 CFR 101.75	Health claims: dietary saturated fat and cholesterol and risk of coronary heart disease. 食事中の飽和脂肪、コレステロールと冠動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60727（150まで）、最終規則58 FR 2739							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
180	Linoleic acid lowers LDL cholesterol without a proportionate displacement of saturated fatty acid.	Rassias G, Kestin M, Nestel PJ.	Eur J Clin Nutr. 1991 Jun;45(6):315-20.	介入研究（RCT、クロスオーバー）	軽度の高コレステロール血症の27～74歳の男女12人（男性 5 名、女性 7 名）	前観察 2 週間後、それぞれ 3 週間の試験期間 試験食①：基本食に飽和脂肪酸を17.3%追加 試験食②：基本食にリノール酸の形で不飽和脂肪酸を14.8%追加。 総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪	飽和脂肪酸を強化した試験食①は基本食と比較して、LDL-コレステロールを有意に上昇させた。リノール酸群（試験食②）は、基本食群や試験食①群と比較して、総コレステロールが有意に減少した。	PMID: 1915205
183	Relationships of dietary fat consumption to serum total and low-density lipoprotein cholesterol in hispanic preschool children.	Shea S, Basch CE, Irigoyen M, Zybert P, Rips JL, Contento I, Gutin B.	Prev Med. 1991 Mar;20(2):237-49.	観察研究（コホート研究）	ヒスパニック系小児（4～5 歳）108人	6 か月ごと 2 回と 3 か月ごと 4 回24時間のアンケート 半定量食品頻度アンケート（Willett semiquantitative food frequency questionnaires)を母親にした。 血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値	最高 3 分位（摂取熱量中36.2%の脂質、14%の飽和脂肪）と最低 3 分位（摂取熱量中30%の脂質、11%の飽和脂肪）を比較した結果、総脂質と飽和脂肪の摂取量増加は総コレステロール値及びLDL-コレステロール値の上昇と関連付けられた。	PMID: 2057470 データは線形回帰モデルで解析された。
184	Nutritional regulation of cholesterol synthesis and apolipoprotein B kinetics: studies in patients with familial hypercholesterolemia and normal subjects treated with a high carbohydrate, low fat diet.	Stacpoole PW, von Bergmann K, Kilgore LL, Zech LA, Fisher WR.	J Lipid Res. 1991 Nov;32(11):1837-48.	介入研究（クロスオーバー）	家族性高脂血症患者 5 人、対象群（健康成人） 4 人	1 か月の前観察（基本食：炭水化物45%、脂質40%）、3 か月のウォッシュアウトを挟んだ 1 か月ずつの試験食摂取期間。 試験食は著しく低脂肪（カロリーの8.2%）かつ著しく高炭水化物（カロリーの90.5%）。 総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	・家族性高脂血症患者群と対照群で同じように総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。 ・家族性高脂血症患者では、低脂肪、高炭水化物食は、コレステロール合成を抑制し、血清中の濃度を下げる。	PMID: 1770303 試験結果は、一般人に適用できないと説明。
190	Egg intake does not change plasma lipoprotein and coagulation profiles.	Vorster HH, Benadé AJ, Barnard HC, Locke MM, Silvis N, Venter CS, Smuts CM, Engelbrecht GP, Marais MP.	Am J Clin Nutr. 1992 Feb;55(2):400-10.	介入研究（非ランダム化比較試験）	健康な男性70人（18～19歳）	3 か月の前観察（卵3個/週、総脂肪 40%、3,350 cal/日） 卵 3 個/週、卵 7 個/週、卵14個/週の 3 群（ほぼ同数）に分けて、5 か月間摂取させた。 総コレステロール、LDL-コレステロール及び中性脂肪	各群の総コレステロール、LDL-コレステロール及び中性脂肪に有意差なし。	PMID: 1734677 飽和脂肪酸と比較して不飽和脂肪酸の少ない高脂肪食が、食事性コレステロールの潜在的な血清コレステロール上昇効果を相殺した可能性がある指摘。また、被験者がコレステロール合成を減らすか、コレステロール排出を増やすことによって食事に適応した可能性も指摘した。

1 米国

1.5 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん

21 CFR 101.76	Health claims: fiber-containing grain products, fruits, and vegetables and cancer. 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60566（52まで）、最終規則58 FR 2537						
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究	結果	備考
					被検者特性 ： 介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等		
					対象者、期間 ： 観察項目/食事調査/アウトカム		
米国政府文書							
45	Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans, 3rd ed.	U.S. Department of Agriculture, Department of Health, and Human Services (USDA/DHHS).	U.S. Government Printing Office, Washington, DC. 1990.	その他	米国農務省、米国保健福祉省による「米国人のための食事ガイドライン第3版」：繊維の豊富な食事により得られる効能は繊維自体ではなく繊維を含む食品によるものと思われると評価している。また、繊維の過剰摂取は消化器の異常やミネラルの吸収阻害に繋がる懸念があるとしている。		特になし
46	Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives.	U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service (DHHS/PHS).	Washington, DC, 1990.	その他	米国保健福祉省公衆衛生局の文書：野菜（豆類含む）・果物・穀物製品の豊富な食生活は様々な健康効果（ある種のがんのリスク低減を含む）と関連付けられるとしている。		特になし
47	The Surgeon General's Report on Nutrition and Health.	U.S. Department of Health and Human Services.	DHHS, PHS Publication No. 88-50210 U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1988. 48. West, D.	その他	米国保健福祉省公衆衛生総監の文書：繊維の豊富な食品の摂取量の増加はおそらく結腸がんのリスク低減に繋がるとした。ただし、同報告書は全粒穀物製品・シリアル製品・野菜・果物の摂取量を増やすには慎重が必要としている。		特になし
権威ある学術団体等による報告書：上記の米国政府機関の文書と同様、食物繊維自体による直腸結腸がんのリスク低減効果は根拠不十分だが、繊維の豊富な食品の摂取量増大と直腸結腸がんのリスク低減を関連付けれるものとFDAが説明している。							
24	Physiological effects and health consequences of dietary fiber.	Life Sciences Research Office (LSRO).	Federation of American Societies for Experimental Biology; 1987.	その他	米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書：様々な国からのデータを使用した相關研究が、食物繊維の結腸がんに対する保護効果を示唆しているとした。しかし、観察された効果が繊維自体によるものか、低脂肪で繊維の豊富な食事によるものか明確ではないとした。症例対照研究でも食物繊維の結腸がんに対する予防効果について肯定的研究と否定的研究が共存するものの、報告書は健康な成人人口に対して、全粒穀物製品、果物、野菜などの幅広い種類の食品の摂取（1日当たり20～35 gの食物繊維、1000 kca当たり約10～13 g）を推奨した。		特になし
25	Dietary Fiber and Cancer.	Life Sciences Research Office (LSRO).	Federation of American Societies for Experimental Biology; 1991.	その他	米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書：上記文書（24）と同様の結論を示した。		特になし
30	Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.	National Research Council (US) Committee on Diet and Health.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他	米国科学アカデミー米国研究協議会による報告書：食物繊維の結腸がんに対する予防効果の根拠は決定的ではないとし、動物試験の結果は食物繊維の種類的重要性を示唆しているとした。また、いくつかの研究で観察された効果は、食品中の食物繊維以外の成分による効果も考えられるとした。しかし、野菜、果物、パン、穀物、マメ類の摂取を増やすことを推奨した。		PMID: 25032333
31	Recommended Dietary Allowances: 10th Edition.	National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他	米国科学アカデミー米国研究協議会による報告書：植物性食品が豊富な食物、すなわち繊維の摂取の増加は、心血管疾患、結腸がん及び糖尿病の発生率との逆相関が見られるが、食物繊維の消費量の増加は、他の食物成分の摂取量の変化を伴うため、食物繊維のみの効果を把握するのは困難とした。食物に食物繊維の濃縮物を添加するのではなく、ミネラル、ビタミンの供給源でもある果物、野菜、マメ科植物及び全粒穀物を摂取の摂取を通じた望ましい食物繊維の摂取量を達成することを推奨した。		PMID: 25144070

1.5 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん

21 CFR 101.76 Health claims: fiber-containing grain products, fruits, and vegetables and cancer.
繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60566（52まで）、最終規則58 FR 2537

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
51	Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group.	なし	World Health Organ Tech Rep Ser. 1990;797:1-204.	その他	世界保健機関の文書： 直腸結腸がんに対して、食物繊維に効果があるのか、他の食品成分に効果があるのか、曖昧であるとした。			PMID: 2124402
52	Report of the Expert Advisory Committee on Dietary Fiber.	Health and Welfare Canada.	Health Protection Branch, Health and Welfare Canada, Ottawa; 1985.	その他	カナダ保健福祉省の文書： いくつかの世界的な疫学研究で、結腸がんの死亡率と食事中の繊維量に逆の相関が見られるとしながらも、他の食品成分の影響を排除できない疫学研究の限界も指摘した。しかし、食物繊維の豊富な食品による食物繊維の摂取量増加を推奨した。			特になし

学術文献

4	A population-based case-control study of colorectal cancer in Majorca. I. Dietary factors.	Benito E, Obrador A, Stiggelbout A, Bosch FX, Mulet M, Muñoz N, Kaldor J.	Int J Cancer. 1990 Jan 15;45(1):69-76.	観察研究（症例対照研究）	スペインのマヨルカ島で実施。大腸がん患者286人、年齢と性別が一致するコミュニティコントロール295人、病院コントロール203人	インタビューの6か月前を対象とした食事頻度アンケート実施	アブラナ科野菜の摂取は、結腸直腸がんのリスクに対して防御効果が見られた。	PMID: 2298506 総繊維又はその成分に関するデータは提供されていない。食物繊維の効果というより、食品の効果を評価した研究。
7	Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis.	DeCosse JJ, Miller HH, Lesser ML.	J Natl Cancer Inst. 1989 Sep 6;81(17):1290-7.	介入研究（無為化二重盲検プラセボ対照試験）	家族性腺腫性ポリポシスの患者58人	大腸新生物に関する化学予防試験（4年間）。4gのアスコルビン酸（ビタミンC）/日と400 mgのα-トコフェロール（ビタミンE）/日単独又は穀物繊維サプリメント（22.5 g /日）	患者のコンプライアンス状況に合わせて調整した結果、試験の中間2年間に高繊維サプリメントのより強い効果が見られた。この研究集団で11 g /日を超える穀物繊維サプリメントによる良性大腸腫瘍の抑制効果が示された。	PMID: 2549261 この結果が、より一般的な結腸ポリープに適用できるか不明。
8	Diet, body mass and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm.	Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Steineck G, Rieger A, Norell SE.	Int J Cancer. 1990 Nov 15;46(5):832-8.	観察研究（症例対照研究）	結腸がん452症例、直腸がん268症例、年齢に合わせて対照624症例。 ストックホルム（スウェーデン）で実施	過去5年間の食物摂取頻度に関する質問票で得られた食事データ（総エネルギー、タンパク質、脂肪、食物繊維）、体重及び結腸直腸がんに関する繊維の計算方法は提示されていない。	繊維が豊富で、低タンパク質の食事を摂取している人は、結腸直腸がんのリスクが最も低かった。繊維は男性の結腸がんに対してのみ保護的で、男性と女性の両方の直腸がんに対して保護的であった。	PMID: 2172171 微量栄養素や脂肪に関するデータ分析は管理されていない。
9	Risks associated with source of fiber and fiber components in cancer of the colon and rectum.	Freudenheim JL, Graham S, Horvath PJ, Marshall JR, Haughey BP, Wilkinson G.	Cancer Res. 1990 Jun 1;50(11):3295-300.	観察研究（症例対照研究）	428の結腸がん症例（男性223人、女性205人）、422件の直腸がん症例（男性145人、女性277人）、コミュニティコントロール428人（男性223人、女性205人）。 ニューヨーク州西部で1975年から1986年に実施	参加者は、症状の発症前1年間の食品の摂取頻度についてインタビューされた。食物繊維は通常の食事として摂取した（摂取量サウスゲイトのテーブル又はランザとブトラムで推定）。	大腸がんのリスクは、穀物繊維を摂取した男性・女性、果物や野菜の食物繊維を摂取した男性で減少した。不溶性の穀物繊維の摂取は、水溶性食物繊維よりもがんのリスクがより強く低下した。穀物繊維ではなく果物や野菜の食物繊維をより多く摂取している人では、直腸がんのリスクが低下した。	PMID: 2159379 微量栄養素や脂肪に関するデータ分析は管理されていない。
10	A case-control study of diet and rectal cancer in western New York.	Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Wilkinson G.	Am J Epidemiol. 1990 Apr;131(4):612-24.	観察研究（症例対照研究）	FDAは、上記の論文と合わせて上記の説明を行っている。			PMID: 2156419

1.5 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん								
21 CFR 101.76	Health claims: fiber-containing grain products, fruits, and vegetables and cancer. 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60566（52まで）、最終規則58 FR 2537							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
13	Diet and colorectal cancer with special reference to fiber intake.	Heilbrun LK, Nomura A, Hankin JH, Stemmermann GN.	Int J Cancer. 1989 Jul 15;44(1):1-6.	観察研究（前向きコホート研究）	8,006人の米ハワイ州の日系人から選定。大腸がん：102例、直腸がん：60例。対照：361例	食事による粗繊維の摂取量は、1965年から1968年の間に収集された24時間の思い出しに基づく。被験者は17～20年間でがん発生を追跡された。食物繊維の摂取量は1.3～43.2 g/日。食物繊維量の計算方法は不明（FDAによる記述）	コホート全体で、食物繊維による結腸がんの相対リスクへの影響はなかった。大腸がん症例の脂肪摂取量の中央値でコホートを2つのグループに分けたとき、食物繊維は低脂肪グループで保護的であった。野菜と果物の摂取も保護的であった。	PMID: 2545631 論文著者は、結果は予備的とし、24時間の思い出しによる食事内容からの食物繊維量は普段の食事内容の推定には不十分など問題点を指摘している。
15	Epidemiology of polyps in the rectum and sigmoid colon. Evaluation of nutritional factors.	Hoff G, Moen IE, Trygg K, Frølich W, Sauar J, Vatn M, Gjone E, Larsen S.	Scand J Gastroenterol. 1986 Mar;21(2):199-204.	観察研究（症例対照研究）	結腸直腸がんの前段階である腺腫（ポリープ）の内視鏡スクリーニングプロジェクト参加の男女155名（結腸ポリープ78名、ポリープなし77名）。ノルウェーで実施	被験者は連続した5日間の食物摂取を記録した。23の食品成分量が、ノルウェーの食品成分データベースを使用して推定された。ただし、パンの食物繊維量は重量分析により求められた。	ポリープのない患者に比べて、ポリープの多い患者の総食物繊維と総炭水化物の摂取量が有意に少なかった。ビタミンCとアブラナ科の野菜の摂取量は、ポリープの有無にかかわらず患者間で有意差はなかったが、複数のポリープを持つ患者は、単一のポリープを持つ患者と比較してアブラナ科の野菜とビタミンCの摂取量が有意に少なかった。	PMID: 3012767 被験者はデータ収集の際は、ポリープの存在を認識していなかった（この研究の強み）。
21	Case-control study of dietary etiological factors: the Melbourne Colorectal Cancer Study.	Kune S, Kune GA, Watson LF.	Nutr Cancer. 1987;9(1):21-42.	観察研究（症例対照研究）	結腸がん患者：392人。323人の直腸がん患者：323人。コミュニティコントロール：727人。観察期間：1年	過去20年間をカバーする食事内容の情報を栄養士によるインタビューで収集。食事の季節変動も考慮された。がん患者は病院で術後インタビューを受けた。解析対象の栄養成分：タンパク質、脂肪、食物繊維、エネルギー、ベータカロチン及びビタミンC	単独ではなく食物繊維及び野菜の豊富な食事の組み合わせは、結腸直腸がんを予防した。食物繊維の由来となる食品（果物、野菜及び穀物）による影響は見いだせなかった。関連する食物繊維の種類（水溶性又は不溶性）は特定されていない。	PMID: 3027675 食物繊維の水溶性や不溶性の種類は不明。
23	Colorectal cancer and diet in an Asian population--a case-control study among Singapore Chinese.	Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Estève J, Lee J, Day NE.	Int J Cancer. 1989 Jun 15;43(6):1007-16.	観察研究（症例対照研究）	シンガポールの同じ病院の中国系患者：大腸がん132例、直腸がん71例、対照は他の病棟の患者426例	インタビューの1年前に摂っていた通常の食事に関する情報が得られた。	結腸がん：アブラナ科の野菜からの有意な保護効果があったが、食物繊維の有意な影響はなかった。高肉/低野菜摂取は危険因子であった。直腸がん：アブラナ科野菜、総野菜、β-カロチン、総食物繊維について有意な保護効果が認められた。	PMID: 2731998 症例が少ない（特に直腸がん）。
26	Dietary factors in colon cancer: international relationships. An update.	McKeown-Eyssen GE, Bright-See E.	Nutr Cancer. 1985;7(4):251-3.	その他（総説）	世界38か国の結腸がんによる死亡率と食物繊維摂取量などの栄養成分と食品摂取の推定データを解析	結腸がんと総食物繊維の摂取量に逆相関がみられ、脂肪や肉の摂取量を調整した後も、食物繊維の保護効果が見られた。	PMID: 3010249 特になし	
29	Cancer of the rectum in relation to components of the Spanish diet.	Morales Suárez-Varela M, Llopis-González A, Castillo-Collado A, Vitoria-Miñana I.	J Environ Pathol Toxicol Oncol. 1990 Jul-Oct;10(4-5):214-9.	観察研究（相関的研究：correlational study）	スペインの50地域 対象期間：1977年から1985年 食餌成分：総脂質、動物性脂肪、植物性脂肪、バターとポークラード、マーガリン、繊維、アルコール（すべてg /人/日） 間接的な手法で、人口100,000人あたりの年齢と性別にグループ化された罹患率と死亡率を算定	直腸及びS状結腸がんによる罹患率と死亡率の進化と食事の構成成分との関係。 食餌成分：総脂質、動物性脂肪、植物性脂肪、バターとポークラード、マーガリン、繊維、アルコール（すべてg /人/日） 間接的な手法で、人口100,000人あたりの年齢と性別にグループ化された罹患率と死亡率を算定	食事内容と罹患率及び死亡率との関連は見られなかった。	PMID: 2262885 直腸及びS状結腸がんの罹患率と死亡率と一緒に解析されており、解釈が難しい。

1.5 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん								
21 CFR 101.76	Health claims: fiber-containing grain products, fruits, and vegetables and cancer. 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60566（52まで）、最終規則58 FR 2537							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
37	Diet and cancer mortality in the counties of Sweden.	Rosén M, Nyström L, Wall S.	Am J Epidemiol. 1988 Jan;127(1):42-9.	観察研究（相関的研究：correlational study）	スウェーデンの24地域のランダムに選定した5,760世帯。期間：1969-1978年	食物繊維は、1978年の食物消費支出に基づいて計算（レストランでの脂質は除く）された食物繊維の摂取量とがんによる死亡率の関係。2週間の全ての食物消費支出を記録	食物繊維の豊富な摂取は、男女共に結腸直腸がんに対して防御的であった。この関係は脂質含量の影響を考慮しても同様であった。なお、野菜のみでは影響は見られなかった。	PMID: 2827460 直腸及びS状結腸がんの罹患率と死亡率と一緒に解析されており、解釈が難しい。
40	Diet and colon cancer: assessment of risk by fiber type and food source.	Slattery ML, Sorenson AW, Mahoney AW, French TK, Kritchevsky D, Street JC.	J Natl Cancer Inst. 1988 Nov 16;80(18):1474-80.	観察研究（症例対照研究）	大腸がん231例、対照391対照（男性185人、女性206人）。症例と対照はすべて白人。ランダムな数字ダイヤルで対照を選定。米ユタ州	診断の2年前の食事に関するインタビューでデータ収集。食物繊維摂取量は、直接的な食物分析又は成分表から計算された。食物頻度アンケートのインタビューに基づいて、中性デタージェント繊維（不溶性繊維）、食物繊維及び粗繊維量が計算された。	男性において、粗繊維で用量依存的な有意なリスク低減。不溶性繊維で一貫性のない弱い効果。食物繊維（ビトナーの方法で分析）又は穀物繊維の影響なし。女性のデータも同様だったが、95%信頼区間には1.0が含まれていた。男性において果物繊維で用量依存的で有意なリスク低減。野菜の影響は少なく、穀物繊維の影響はなかった。女性では、野菜は有意な保護効果を示した。果物繊維は用量依存性を示したが、95%信頼区間には1.0が含まれていた。データはカロリー摂取量、年齢、高ボディマス指数（この研究では結腸がんのリスク因子）に関して調整された。	PMID: 2846855 いくつかの種類の食物繊維の効果を調べた数少ない研究の一つ。
41	Diet and survival of patients with colon cancer in Utah: is there an association?	Slattery ML, French TK, Egger MJ, Lyon JL.	Int J Epidemiol. 1989 Dec;18(4):792-7.	観察研究（症例対照研究）	大腸がん患者410名（先行2研究の患者データと統合）米ユタ州	診断から6か月以内の食物摂取頻度アンケートにより、結腸がんの診断の2～5年前の食事に関するデータが収集された。診断前の食物摂取から粗食物繊維量が計算された。	粗食物繊維摂取の最大四分位は、死亡リスクの増加と相関していた。明確な摂取反応効果はなかった。	PMID: 2559896 粗食物繊維の摂取量の効果。
43	Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence.	Trock B, Lanza E, Greenwald P.	J Natl Cancer Inst. 1990 Apr 18;82(8):650-61.	メタアナリシス	1970年～1988年の研究を対象。23例の症例対照研究、7例の世界的相関研究、8例の特定の国内相関研究、2例のコホート研究、3例のtime-trend study。37件の観察疫学研究から得られた証拠の強度の総合評価と、23件の症例対照研究のうち16件からのデータのメタ解析	食物繊維、野菜摂取と結腸がんの関連性	両タイプの分析により、大部分の研究が食物繊維が豊富な食事による予防効果を支持していることが明らかになった。野菜消費に基づくリスク推定値（OR = 0.48）は、食物繊維摂取量の推定値に基づくもの（OR = 0.58）よりも僅かに説得力があった。しかし、食物繊維による影響と野菜の非繊維成分の影響を区別することはできなかった。	特になし。
44	Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium.	Tuyns AJ, Haelterman M, Kaaks R.	Nutr Cancer. 1987;10(4):181-96.	観察研究（症例対照研究）	結腸又は直腸がんの818症例対照：食習慣の異なるベルギーの2州で2851人	患者は、病気の発症の1週間前、対照は面接時に、週単位の通常の食事内容が調査された。総食物繊維は、17.5～22.8 g / 日と計算された（サウスゲートの表）。	豊富な繊維摂取と野菜摂取の組み合わせが保護的であったが、食物繊維摂取の増加による結腸直腸がんのリスクの大幅な減少が男女双方、両地域で見られた。カロリー摂取量を調整すると、用量依存性が強まった。また、カロリー摂取量を調整した場合、多糖類（でんぷん）の防御的な影響も用量依存性を示した。	PMID：2829139 全体的に見て、総食物繊維摂取の防御的効果が示された。

1.5 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん

Health claims: fiber-containing grain products, fruits, and vegetables and cancer. 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60566（52まで）、最終規則58 FR 2537								
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
48	Dietary intake and colon cancer: sex- and anatomic site-specific associations.	West DW, Slattery ML, Robison LM, Schuman KL, Ford MH, Mahoney AW, Lyon JL, Sorensen AW.	Am J Epidemiol. 1989 Nov;130(5):883-94.	観察研究（症例対照研究）	結腸がん231例：男性112人、女性119人。 対照：391人、同じコミュニティの男性185人と女性206人。 米ユタ州	インタビュー前2～3年の食物摂取頻度調査に基づく食物摂取状況。食物繊維の摂取量は、米国農務省のデータベースと食料品の分析結果から計算。微量栄養素又は脂肪の摂取は考慮されなかった。	年齢、肥満度指数、エネルギー摂取量を調整した上で、粗食物繊維による結腸がんの統計的に有意なリスク低減が男女両性で見られた。男女ともに弱いながら用量依存性が見られた。	PMID: 2554725 食物繊維の見かけ上の効果は、果物や野菜に含まれる他の成分によるものである可能性がある。
49	Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women.	Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE.	N Engl J Med. 1990 Dec 13;323(24):1664-72.	観察研究（前向きコホート研究）	88751人の女性看護師（34～59歳）	肉及び脂肪の摂取量と結腸がんの関係の研究。1976年以降の6年間のフォローアップ。食事アンケートのデータが食物繊維の摂取量の計算やサウスゲイト表に使用された。	大腸がんに対する粗食物繊維の防御効果はなかった。野菜や穀物からではなく、果物からの粗食物繊維を十分に摂取することは、有意な保護効果を示したが、この効果は赤身肉の摂取と統計的に独立していなかった。	PMID: 2172820
50	Aromatic amine acetyltransferase as a marker for colorectal cancer: environmental and demographic associations.	Wohlleb JC, Hunter CF, Blass B, Kadlubar FF, Chu DZ, Lang NP.	Int J Cancer. 1990 Jul 15;46(1):22-30.	観察研究（症例対照研究）	男性患者：結腸直腸がん切除43人、対照：41人。 米アーカンソー州	脂肪、繊維、野菜、及び肉の摂取量を推定するために選択された55の食品の概算週摂取量（現在の食事の調査）。 自己管理アンケート：脂肪、繊維、野菜、及び肉の摂取量を推定するために選択された55の食品の概算週摂取量（現在の食事の調査）を記録。総食物摂取量の記録なし	カリフラワー（アブラナ科の野菜）の摂取は、がんの発症率の低さと有意に関連した。押しオーツ麦、食物繊維を多く含む他の食品（小麦ふすまと皮付きリンゴ）の摂取も、結腸直腸がんに対する保護因子であることが示された。	PMID: 2365498 繊維の種類は調べていない。小規模研究。
56	Cholecystectomy and right colon cancer in Puerto Rico.	Soltero E, Cruz NI, López RE, Alonso A.	Cancer. 1990 Nov 15;66(10):2249-52.	観察研究（症例対照研究）	盲腸又は上行結腸の腺がん（1984年から1989年の間に診断された）の200人の患者。 対照：年齢と性別を一致させた200人の近隣住民。 プエルトリコで実施	食事頻度アンケートが実施された（被験者が死亡した場合は近親者）。	がんを有する被験者は、対照よりも有意に肉及び家禽の消費が多く、食物繊維（粗食物繊維として）及び野菜の摂取量が有意に少なかった。脂肪の摂取量の違いは統計的に有意ではなかった。食物繊維の供給源がシリアルのみかその他の多くの食品を含むのか不明確であった。野菜にも保護効果が見られた。	PMID: 2224781 食物繊維について報告された効果が繊維自体によるものなのか、食物繊維含有食品の他の栄養成分によるものなのかを判断することはできなかった。
62	Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men.	Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G, Rimm EB, Willett WC.	J Natl Cancer Inst. 1992 Jan 15;84(2):91-8.	観察研究（前向きコホート研究）	1986年に食物摂取頻度アンケートに記入し、1986年から1988年の間に大腸内視鏡検査又はS状結腸鏡検査を受けた7284人の男性医療従事者。左結腸又は直腸の腺腫170症例が報告された。 米国。	アンケートにより食事を記録し、S状結腸鏡検査の生検報告に基づいて結腸腺腫の発生率を評価した。	動物性脂肪の摂取は、ポリープ発生率と正の相関を示した。果物、野菜及び穀物からの食物繊維は、粗食物繊維又は食物繊維として測定されたどうかにかかわらず、すべて有意に保護的であった。野菜由来のβ-カロテン、ビタミンC及びEも有意に防御的であった。	PMID: 1310511 次の点で問題があり、結果をそのまま評価出来ない。 ①研究対象が全て男性で、ほとんどの被験者の総脂肪摂取量は一般的なレベルより低かった。②結腸の右側病変は考慮されていない。
63	Colorectal polyps, diet, alcohol, and family history of colorectal cancer: a case-control study.	Kune GA, Kune S, Read A, MacGowan K, Penfold C, Watson LF.	Nutr Cancer. 1991;16(1):25-30.	観察研究（症例対照研究）	組織学的に確認された結腸ポリープ（1 cm超）を持つ患者49人。 対照：コミュニティコントロール727人。 オーストラリア、メルボルン	過去20年間の食事習慣についてインタビュー	繊維と野菜の消費は、ポリープの相対的なリスク（両性）の有意な減少と関連。男性では牛乳、牛肉、ビールの消費はすべてリスクの有意な増加と関連	PMID: 1656394 繊維と野菜の消費を組み合わせているため、繊維の独立した役割を評価することは困難。

1.5 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん								
21 CFR 101.76	Health claims: fiber-containing grain products, fruits, and vegetables and cancer. 繊維を含む穀物製品、果物、野菜とがん 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60566（52まで）、最終規則58 FR 2537							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
64	Effect of high-fat and low-fiber meals on the cell proliferation activity of colorectal mucosa.	Gregoire R, Yeung KS, Stadler J, Stern HS, Kashtan H, Neil G, Bruce WR.	Nutr Cancer. 1991;15(1):21-6.	介入研究	健康な人43人	5日間の摂食試験。 直腸細胞の増殖、糞便中の胆汁酸濃度及び糞便のpHを確認。 介入群：10人又は11人の次の4群 ①低脂肪/低繊維、②低脂肪/高繊維、③高脂肪/低繊維、④高脂肪/高繊維の食事。 食物繊維は、食物繊維源として小麦ふすま43%、小麦粉45%、トラガカントゴム2%を含むパンから摂取。高繊維群は 1日当たり約41 gの繊維、低繊維群では 1日当たり6～7 g/日。	チミジン標識率、糞便pH及び糞便中の胆汁酸濃度に対して、食物繊維による統計的に有意な影響は見られなかった。	PMID: 1850128 脂肪と食物繊維以外の食事要素が管理されていない。直腸細胞の増殖はエンドポイントにはならない。
65	Colonic fermentation of dietary fibre to short chain fatty acids in patients with adenomatous polyps and colonic cancer.	Clausen MR, Bonnén H, Mortensen PB.	Gut. 1991 Aug;32(8):923-8.	観察研究（相関的研究）	対照16人、腺腫性ポリープ切除患者17人、結腸がん切除患者17人	糞便短鎖脂肪酸組成の比較。便は、小麦ふすま又はオオバコのポーラスを加えて6～24時間、 <i>in vitro</i> インキュベート	腺腫及びがん腫患者の便の酪酸塩精製は比較的少なかった。	PMID: 1653178 被験者に小麦ふすま又はオオバコを与えた場合、 <i>in vitro</i> インキュベーションと同じ効果が <i>in vivo</i> で起こるかどうかが判断出来ない。ヒトの結腸発がんにおける酪酸及び他の短鎖脂肪酸の役割は明確に確立されていない。

1 米国

1.6 繊維、特に水溶性繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠動脈性心疾患のリスク								
21 CFR 101.77	Health claims: fruits, vegetables, and grain products that contain fiber, particularly soluble fiber, and risk of coronary heart disease. 繊維、特に水溶性繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60582（71まで）、最終規則58 FR 2552							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究	結果	備考	
					被検者特性 ：			介入条件
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間 ：			観察項目/食事調査/アウトカム
米国政府文書								
62	Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans, 3rd ed.	U.S. Department of Agriculture and Department of Health and Human Services (USDA/DHHS).	U.S. Government Printing Office, Washington, DC. 1990.	その他	米農務省及び保健福祉省による「米国人のための食事ガイドライン」：食物繊維による心血管疾患（特に冠動脈性心疾患）のリスク低減効果の証拠は決定的ではないと結論付けた。		特になし	
63	The Surgeon General's Report on Nutrition and Health.	DHHS, Public Health Service (PHS).	U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1988.	その他	米国保健福祉省公衆衛生総監の報告書：食物繊維による心血管疾患（特に冠動脈性心疾患）のリスク低減効果の証拠は決定的ではないと結論付けた。しかし、疫学、代謝及び動物の研究により、飽和脂肪の摂取、高血中コレステロールとCHDの増加率との関係が裏付けられたとした。		特になし	
64	Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives.	DHHS, PHS.	Washington, DC, 1990.	その他	米国保健福祉省公衆衛生局の文書：食物繊維による心血管疾患（特に冠動脈性心疾患）のリスク低減効果の証拠は決定的ではないと結論付けた。		特になし	
65	National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.	DHHS, PHS and the National Institutes of Health (NIH).	NIH, Bethesda, MD, 1989.	その他	米国保健福祉省、公衆衛生局、米国立衛生研究所等の文書：LDL-コレステロール濃度は、冠動脈性心疾患のリスクと直接的な関連性があるとした。米国人の食生活を変えることで、血中コレステロール濃度を下げ、結果として冠動脈性心疾患のリスク低減につながるとした。		特になし	
66	National Cholesterol Education Program: Population Panel Report.	DHHS, PHS and the National Institutes of Health.	Bethesda, MD, 1989.	その他	米国保健福祉省、公衆衛生局、米国立衛生研究所等の文書：食物繊維による心血管疾患（特に冠動脈性心疾患）のリスク低減効果の証拠は決定的ではないと結論付けた。しかし、上記文書（65）の結論を踏まえ、食事での飽和脂肪酸、総脂肪、コレステロールの摂取量を減らし、果物、野菜、全粒穀物製品、豆類の摂取量を増やすことを推奨した。		特になし	
権威ある学術団体による文書								
39	Physiological effects and health consequences of dietary fiber.	Life Sciences Research Office (LSRO).	Federation of American Societies for Experimental Biology, 1987.	その他	米国実験生物学会連合のライフサイエンス研究局の文書：食物繊維による心血管疾患（特に冠動脈性心疾患）のリスク低減効果の証拠は決定的ではないと結論付けた。観察された結果が、食物繊維自体によるものか、他の食品成分によるものか又はこれらの複合効果かを今後明らかにする必要があるとした。しかし、報告書は健康な成人に対して、全粒穀物製品、果物、野菜等の幅広い種類の食品の摂取（1日当たり20～35 gの食物繊維、1000 kcal当たり約10～13 g）を推奨した。		特になし	
40	Dietary Fiber and Cardiovascular Disease.	LSRO, FASEB.	Bethesda, MD, 1991.	その他	米国実験生物学会連合のライフサイエンス研究局の文書：上記文書（39）と同様の結論を示した。		特になし	
48	Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.	National Research Council (US) Committee on Diet and Health.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他	米国科学アカデミー米国研究協議会による報告書：疫学研究や臨床研究により、食物繊維による心血管疾患（特に冠動脈性心疾患）のリスク低減効果が示唆されているが、決定的な証拠は得られていないとした。		PMID: 25032333	
71	Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO Study Group.	記載なし。	World Health Organ Tech Rep Ser. 1990;797:1-204.	その他	世界保健機関（WHO）による文書：様々な食品成分が生活習慣病発症に対して影響を及ぼす。これらの多くは血中コレステロールに影響し、動脈硬化の進行の上で調整可能な要素であるとした。食物繊維（非でんぷん多糖類）の摂取について、下限16 g及び上限24 gを示した（総食物繊維27 g～40 gに相当）。		PMID: 2124402	

1.6 繊維、特に水溶性繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク								
21 CFR 101.77	Health claims: fruits, vegetables, and grain products that contain fiber, particularly soluble fiber, and risk of coronary heart disease. 繊維、特に水溶性繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60582（71まで）、最終規則58 FR 2552							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
学術文献								
83	Effects of increasing quantities of oat bran in hypercholesterolemic people.	Leadbetter J, Ball MJ, Mann JI.	Am J Clin Nutr. 1991 Nov;54(5):841-5.	介入研究 ラテン方格法(4×4)	高コレステロール血症（総コレステロール250～348 mg/dL)の男女40人（25～64歳） ニュージーランド	0、30、60及び90 g/日のオート麦ふすま（βグルカン水溶性繊維の含有量3.7～4.2%） ラテン方格法(4×4)に基づき、一般食に追加して1か月ずつ介入。ウォッシュアウト期間なし。 一般食からの食物繊維の摂取量は23～27 g/日。 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	全ての介入条件で血清コレステロールの値に対するオート麦ふすまの影響に有意差はなかった。 この試験に使ったオート麦ふすまの水溶性食物繊維含有量（3.7～4.2%β-グルカン）が少なかったことが結果に影響した可能性を指摘。	PMID: 1659171 効果が見られなかった要因として、FDAはオート麦の栽培品種の問題（ニュージーランド栽培品種のβ-グルカン含有量の少なさ）に注目した。
91	Oat bran and cholesterol reduction: evidence against specific effect.	Bremer JM, Scott RS, Lintott CJ.	Aust N Z J Med. 1991 Aug;21(4):422-6.	介入研究（RCT、単盲検、クロスオーバー試験）	男女12名 38～66歳の高コレステロール血症（総コレステロール 220～348 mg/dL)	3か月の米国心臓協会Step 2 食事療法の後に、8週間の介入。 試験食品：オート麦のふすまを加えたパン 摂取期間に取った総食物繊維は32.2 g 比較対照食品：小麦ふすまを加えたパン 摂取期間に取った総食物繊維は34.1 g 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール。	総コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪には、オート麦のふすま摂取と小麦ふすま摂取で有意差は無かった。 どちらも血清コレステロール値が約4% 減少した。 オート麦のふすまでのみHDL-コレステロール値が有意に上昇した。 試験に用いたニュージーランド産のオート麦のβ-グルカン水溶性食物繊維の含有量の少なさが結果に影響した可能性を指摘。	PMID: 1659358
92	Hypocholesterolemic effects of different bulk-forming hydrophilic fibers as adjuncts to dietary therapy in mild to moderate hypercholesterolemia.	Anderson JW, Floore TL, Geil PB, O'Neal DS, Balm TK.	Arch Intern Med. 1991 Aug;151(8):1597-602.	介入研究（RCT：併行群間試験）	男女105名 コレステロール高め（200～300 mg/dL）、理想体重の130%以内	8週間の米国心臓協会Step 1 食事療法の後に、8週間の介入。 試験食品： オオバコ：10.2 g/日 比較対照食品： ①メチルセルロース：6 g又は10.2 g/日、②カルシウムポリカルボフィル：4 g、③セルロース（プラセボ）：4 g	プラセボと比較して血清LDL-コレステロールは、オオバコで8.8%低下（有意）、メチルセルロースで3.2%低下（有意差なし）。血清総コレステロールは、オオバコで4.3%低下（有意差なし）、メチルセルロースで1.4%低下した（有意差なし）。 水溶性食物繊維の量は管理されなかったが、オオバコ群が最も摂取量が多かった。	PMID: 1872664
98	Synergistic effects of psyllium in the dietary treatment of hypercholesterolemia.	Neal GW, Balm TK.	South Med J. 1990 Oct;83(10):1131-7.	介入研究（並行群間試験）	59名 高コレステロール血症（総コレステロール 215～396 mg/dL)	7週間の米国心臓協会Step 1 食事療法の後に、13週間の介入。 試験食品： オオバコ：20.4 g/day（30人） 比較対照食品： 米国心臓協会Step 1 食を継続（29人）	総コレステロールは、オオバコ群で7.1%減、対照群で1.6%減と5.5%の差異があり有意差があった。しかし、LDL-コレステロールは両群で5.1%の差異があったが有意差はなかった。	PMID: 2218650 介入期間中の総脂質、飽和脂肪、水溶性食物繊維の摂取量を報告していない。

1.6 繊維、特に水溶性繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク								
21 CFR 101.77	Health claims: fruits, vegetables, and grain products that contain fiber, particularly soluble fiber, and risk of coronary heart disease. 繊維、特に水溶性繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状動脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60582（71まで）、最終規則58 FR 2552							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
103	A Multicenter Study of a Five Fiber Supplement in the Treatment of Hypercholesterolemia." final report.	O'Connor. R. R., J. Jin, D. S. Hwang.	unpublished study submitted with comments. 1992.	介入研究（RCT、二重盲検並行群間試験）	男女127名 18～70歳の軽度から中程度の高コレステロール血症	試験群：15週間の米国心臓協会Step I 食事療法とともに、試験食（グア、ペクチン等の5種類の食物繊維を含む食品：水溶性食物繊維7.5 g、不溶性食物繊維2.5 g）を1日1回又は2回に分けて摂取。 対照群：15週間の米国心臓協会Step 1食事療法とともに、5.2 gの不溶性食物繊維含有食品（水溶性食物繊維は含まず）を朝食及び夕食前に摂取 食物繊維以外の栄養素は同等に調整された。	血清総コレステロールとLDL-コレステロールは、全ての試験群でプラセボと比較して有意に減少した。さらに36週間（合計51週間）、長期的な有用性を評価した。ベースラインと比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールの濃度が大幅に低下した（それぞれ5.3%と8.4%）。この研究は、特定の水溶性食物繊維製品が血中脂質を低下させる効果と、低脂肪食での水溶性食物繊維補給の長期的な利点の両方を示した。	未発表データ（パブリックコメント時に提出） FDAの評価：食事因子や他の交絡因子について適切に管理して実施された。
104	Oat bran lowers plasma cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic men.	Whyte JL, McArthur R, Topping D, Nestel P.	J Am Diet Assoc. 1992 Apr;92(4):446-9.	介入研究（クロスオーバー）	男性23名 総コレステロール平均値：5.84 mmol/L LDL-コレステロール値：4.11 mmol/L	試験食品：オート麦ふすまシリアル 123 g（水溶性繊維10.4 g） 対照食品：小麦ふすまシリアル 54 g（水溶性食物繊維3.4 g） まず、3週間、小麦ふすまシリアル食を摂取後、試験食又は対照食に切り替えて4週間摂取、クロスオーバーしてさらに4週間摂取。 脂質と飽和脂肪の摂取量は同等に調整された。	オート麦のふすまを加えた食事は血しょう総コレステロールとLDL-コレステロール値を有意に低下した。	PMID: 1313467
106	Role of water-soluble dietary fiber in the management of elevated plasma cholesterol in healthy subjects.	Haskell WL, Spiller GA, Jensen CD, Ellis BK, Gates JE.	Am J Cardiol. 1992 Feb 15;69(5):433-9.	介入研究（RCT・二重盲検試験） 並行群間試験（①②）とクロスオーバー（③）	条件① 男女56名（平均年齢57歳）、条件② 男女40名（同56.4歳）、条件③ 男女16名（同52.5歳）、条件④ 男女49名（同56.3歳）血中総コレステロール：200～280 mg/dL	①食物繊維混合物17.2 g（アカシアガム9.7 g、オオバコ4.9 g、グアガム2.6 g）/日・12週間、対照：果糖15 g、②アカシアガム15 g/日・4週間、対照：果糖15 g、③食物繊維混合物15 g/日（ペクチン3.9 g+オオバコ6.3 g+グアガム3.3 g+ローカストビーンガム1.5 g）、グアガム10 g（水溶性繊維6.7 g）/日、4週間ずつのクロスオーバー、④③の試験食の3用量（5・10・15 g/日）・4週間と対照（果糖15 g/日）との比較	①②：ベースライン、対照に対して有意差なし。 ③：2条件共に血清コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下、しかし、HDL-コレステロールも有意に低下した。④：食物繊維混合食の最大用量15 g/日は、対照に比べて、総コレステロール、LDL-コレステロール共に有意に低下した。また、3用量の低下幅は用量依存的であった。	PMID: 1310566 FDAの評価：食事因子が管理されていないが、水溶性食物繊維の混合物の効果が明確に示されている。
118	Cholesterol-lowering effects of psyllium-enriched cereal as an adjunct to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia.	Anderson JW, Riddell-Mason S, Gustafson NJ, Smith SF, Mackey M.	Am J Clin Nutr. 1992 Jul;56(1):93-8.	介入研究（RCT、二重盲検並行群間試験）	44名 高コレステロール血症（総コレステロール 200～300 mg/dL）	1週間の前観察の後、米国心臓協会Step 1 食事療法に加えて オオバコフレーク 114 g（水溶性食物繊維12 g）/日・6週間 対照：小麦ふすまフレーク114 g（水溶性食物繊維をほとんど含まない）	血清コレステロール、LDL-コレステロールともに、オオバコはベースラインから有意に低下し、小麦ふすまに対しても有意差があった。小麦ふすままではベースラインから有意な変化はなかった。 HDL-コレステロール及び中性脂肪には、変化はなかった。	PMID: 1319110

1.6 繊維、特に水溶性繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状態脈性心疾患のリスク								
21 CFR 101.77	Health claims: fruits, vegetables, and grain products that contain fiber, particularly soluble fiber, and risk of coronary heart disease. 繊維、特に水溶性繊維を含む果物、野菜、穀物製品と冠状態脈性心疾患のリスク 参照連邦官報：規則制定案56 FR 60582（71まで）、最終規則58 FR 2552							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
125	Oat products and lipid lowering. A meta-analysis.	Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr, Elmer PJ, Welch RR, Van Horn L, Liu K, Turnbull WH, Thye FW, Kestin M, et al.	JAMA. 1992 Jun 24;267(24):3317-25.	メタアナリシス	・20研究 ・1991年3月現在の公開試験と未公開トライアルを選択。	オーツ麦由来の水溶性食物繊維の血中コレステロールへの影響を評価。	水溶性食物繊維（オーツ麦ふすま及びオートミールのマーカーとして使用）3 g以上の摂取は、血清総コレステロール値の僅かな減少（平均5～6 mg / dLの減少）をもたらした。総コレステロールの減少は、総コレステロール値が高かった被験者を対象とした試験で最大であった。	PMID: 1317928 水溶性食物繊維以外のオーツ麦の成分による影響も示唆。

1 米国

1.7 果物、野菜とがん

21 CFR 101.78	Health claims: fruits and vegetables and cancer. 果物、野菜とがん 文献番号参照官報：規則制定案56 FR 60624（サブ文書番号：1）、最終規則58 FR 2622（サブ文書番号：2）							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
文献番号参照官報：規則制定案56 FR 60624								
2	Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.	National Research Council (US) Committee on Diet and Health.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他 （米国科学アカデミー米国研究協議会による報告書）	野菜、果物、穀物の摂取量が多い食事パターンは、ある種のがんのリスク低下など、様々な健康上の利点に関連するとした。			PMID: 25032333 最終規則58 FR 2662の文献（36）と同じ
3	Healthy People 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives.	DHHS, PHS.	1990. 88-50210.	その他 （米国保健福祉省等の文書）				特になし
4a	The Surgeon General's Report on Nutrition and Health.	DHHS, Public Health Service.	Washington, DC, Publication No. 017-001-00465-1, U.S. Government Printing Office, 1988.	その他 （米国保健福祉省公衆衛生総監の文書）				最終規則58 FR 2662の文献（35）と同じ
14	Recommended Dietary Allowances: 10th Edition.	National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the Recommended Dietary Allowances.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他 （米科学アカデミーの文書）	カロテノイドが持つ抗がん効果は、ビタミンAへの変換ではなく、むしろ抗酸化物質又ははその他の特性に関連している可能性があるとして、カロテノイドが豊富な食品をたっぷり摂取することは有益である可能性を示唆した。また、ビタミンCは、亜硝酸塩を減らすことにより発がん性ニトロソアミンの形成を防ぐ。ビタミンCが豊富な果物や野菜の摂取は、一部のがんの発生率の低下に関連しているが、ビタミンCがそのような効果の原因であるという証拠はないと結論付けた。			特になし
35	Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans.	USDA, DHHS.	Home and Garden Bulletin. No. 232, U.S. Government Printing Office, Third Edition, 1990.	その他 米国保健福祉省、農務省の文書	野菜と果物を豊富に摂取することを推奨したが、これらの食品の消費増加とがんのリスク低下の役割については特に言及しなかった。			特になし
36	Vitamin A and Human Cancer.	Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology.	Bethesda, MD, 1991.	米国実験生物学会連合（FASEB）のライフサイエンス研究局（LSRO）発行文書 若干タイトルは異なるが、内容・発行機関・発行年から、該当すると思われる文書をダウンロードした。	「ビタミンAとがんを関連付けるデータは決定的ではないが、様々な部位のがん、特に肺がん、結腸がん、直腸がん、乳がんの発生率を減らす上で果物と野菜のβ-カロチン含有量は、ある程度の保護的役割を果たしていると思われる。」とした。			特になし
37	Vitamin C and Human Cancer.				最も一貫性のある疫学的所見の1つは、ビタミンCを豊富に含む食品の摂取の増加と胃がんのリスク減少との関連性は、最も一貫性のある疫学的所見の1つとした。また、柑橘類の摂取は口腔がんのリスクの有意な低下と関連しており、ビタミンCが豊富な果物やジュースの摂取量の増加により食道がんのリスクが低下するとした。			特になし
38	Vitamin E and Human Cancer.				ビタミンEの摂取とがんのリスク低減の証拠は決定的ではないとした。			特になし

1.7 果物、野菜とがん								
21 CFR 101.78	Health claims: fruits and vegetables and cancer. 果物、野菜とがん 文献番号参照官報：規則制定案56 FR 60624（サブ文書番号：1）、最終規則58 FR 2622（サブ文書番号：2）							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
文献番号参照官報：最終規則58 FR 2622								
35	The Surgeon General's Report on Nutrition and Health.	DHHS, Public Health Service.	Washington, DC, Publication No. 017-001-00465-1, U.S. Government Printing Office, 1988.	その他	米国保健福祉省公衆衛生総監の文書：いくつかのがんと果物と野菜の消費はリスクに反比例する としている。			特になし
36	Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.	National Research Council (US) Committee on Diet and Health.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他	米国科学アカデミー米国研究協議会による報告書：果物と野菜を多く含む食事パターンとがんのリスクの減少との関連性に関する科学的合意が得られているとしている。			PMID: 25032333
37	Evaluation of Publicly Available Scientific Evidence Regarding Certain Nutrient-Disease Relationships: 8A. Vitamin A and Cancer.	Ross AC.	LSRO, FASEB. Bethesda, MD, 1991.	その他	米国実験生物学会連合のライフサイエンス研究局の文書：いくつかのがんと果物と野菜の消費はリスクに反比例する としている。			PMID: 25032333
7	A case-control study of nutrient status and invasive cervical cancer. II. Serologic indicators.	Potischman N, Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Stacewicz-Sapuntzakis M, Jones CJ, Brenes MM, Tenorio F, de Britton RC, Gaitan E.	Am J Epidemiol. 1991 Dec 1;134(11):1347-55.	観察研究（症例対照研究）	浸潤性子宮頸がんの387例と670の対照を比較	症例及び対照で測定された8つの微量栄養素の血清レベル。	・レチノール、クリプトキサンチン、リコペン、 α -カロテン、ルテイン及び α -トコフェロールの摂取量は、症例とコントロール間で有意な差はなかった。	PMID: 1755448
11	Dietary antioxidants and the risk of lung cancer.	Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Rissanen A, Aromaa A, Heinonen OP, Albanes D, Heinonen M, Pukkala E, Teppo L.	Am J Epidemiol. 1991 Sep 1;134(5):471-9.	観察研究（前向きコホート）	20歳から69歳の4530人のがんのないフィンランド人男性 20年	前年の総習慣摂取量に基づいて推定された食事歴。 フィンランドの食品の分析に基づいた抗酸化ビタミンの摂取量解析	ビタミンA、B及びCの摂取量と非喫煙者の肺がん発生率との逆相関あり 黄色、緑及び赤野菜の摂取と肺がん発生率の逆相関 マーガリンの摂取と肺がんの発生率に対する強い逆相関 ・フルーツ摂取量（ビタミンC源）の有意な逆相関	PMID: 1897503
13	Vitamin supplement use and reduced risk of oral and pharyngeal cancer.	Gridley G, McLaughlin JK, Block G, Blot WJ, Gluch M, Fraumeni JF Jr.	Am J Epidemiol. 1992 May 15;135(10):1083-92.	観察研究（症例対照研究）	アメリカ人 1984年から1985年 1114人の口腔がん／咽頭がんの症例と1262人の対照を比較	煙草とアルコールの使用 食事、職業、病歴に関する情報 ビタミンサプリメントの使用に関する質問（使用年数、使用開始時期、使用されたマルチビタミン製品の種類（ブランド含む）、及び単一栄養補助食品の使用、使用されたミネラル製品など）	喫煙、アルコール摂取等のリスク因子を調整後の解析で、ビタミンA、B、C、Eを含むサプリメントを摂取している人は、口腔がんのリスクが低かった。特にビタミンEはがんのリスクの有意な低下に関係していた。	PMID: 1632421

1.7 果物、野菜とがん

21 CFR 101.78	Health claims: fruits and vegetables and cancer. 果物、野菜とがん 文献番号参照官報：規則制定案56 FR 60624（サブ文書番号：1）、最終規則58 FR 2622（サブ文書番号：2）							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
15	Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in The Netherlands,	Bueno de Mesquita HB, Maisonneuve P, Runia S, Moerman CJ.	Int J Cancer. 1991 Jun 19;48(4):540-9.	観察研究（症例対照研究）	オランダ人 164人の症例と 480人の対照	116の食品を含む食事アンケートを使用したインタビュー	新鮮な野菜、調理されたアブラナ科野菜の毎日の摂取頻度と膵臓がんが統計的に有意な逆相関がみられた。	PMID: 1646177
19	Case-control study on stomach cancer in Germany,	Boeing H, Frentzel-Beyme R, Berger M, Berndt V, Göres W, Körner M, Lohmeier R, Menarcher A, Männl HF, Meinhardt M, et al.	Int J Cancer. 1991 Apr 1;47(6):858-64.	観察研究（症例対照研究）	ドイツ人 胃がんの死亡率が高い地域と低い地域との比較 2年間 143人の胃がん症例と579人の対照を比較	ビタミンC摂取量 給水源 冷蔵庫の使用年数 スモーク肉作成用機器	ビタミンC相対摂取量が少ない場合、ニトロ化合物としての給水量が少ない場合、冷蔵庫使用 25年未満及び自宅でスモーク肉を作るときに使う機器の使用は、胃がんの発生に関連する要因である可能性があると特定された。	PMID: 2010228

1 米国

1.8 葉酸と神経管閉鎖障害

21 CFR 101.79	Health claims: Folate and neural tube defects. 葉酸と神経管閉鎖障害 参照連邦官報：規則制定案58 FR 53254							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
4	Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group.	[No authors listed]	Lancet. 1991 Jul 20;338(8760):131-7.	介入研究（RCT、二重盲検）	1,817人(4グループ) 平均年齢27歳 女性 UK、ハンガリー、イスラエル、オーストラリア、カナダ、ソビエト連邦及びフランス 以前の妊娠で常染色体劣性疾患のメッケル症候群に関連していない神経管欠損症の影響を受け、別の妊娠を計画しており、ビタミンサプリメントを未服用の場合が対象。 てんかんの女性で葉酸の補充が治療に悪影響を与えた場合には除外。	ランダム化の日付から妊娠の12週目まで（最後の月経期間の初日から推定）毎日1カプセルを服用。葉酸グループには葉酸4 mg。マルチビタミングループには、ビタミンA 4,000 U、D 400 U、B1 1-5 mg、B2 1.5 mg、B6 10 mg、C 40 mg、ニコチンアミド 15 mg。カプセル内の対照物質は、120 mgの硫酸第一鉄と240 mgのリン酸ニカルシウムで乾燥した。測定指標は胎児の奇形、性別、出生時体重、頭囲の詳細。	葉酸の補給が胎児の神経管の欠陥を防ぐことができる。胎児の神経管欠損症の72%が予防された。葉酸以外のビタミンが予防効果を与えたり、葉酸の効果を強化したりする兆候はない。この研究で生まれた異常が通知された乳児の平均出生体重と頭囲は、4つのランダム化グループすべてで類似していた。医学的障害（不妊、月経不順、妊娠中の嘔吐、上気道疾患などの非特異的な病気）を報告する女性の平均数も、4つのグループすべてで類似していた。	PMID: 1677062
5	Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects.	Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ.	JAMA. 1988 Dec 2;260(21):3141-5.	観察研究	生まれた又は死産した神経管欠損症のある347人と先天性欠損症なしで生まれた2,829人。99%白人（黒人やアジア人なども含む）。母親の年齢は20歳未満から35歳以上。アトランタ。1968年から1980年に生まれた子供。ビタミン剤は週3回服用、週3回未満服用したか（分からない・思い出せないは除外）。	受胎前の3か月から妊娠3か月目。重度の奇形をもつ子供の両親と、先天異常のない子供の両親から情報を収集。	神経管欠損症の発生に対する受胎前後のマルチビタミン使用の全体的な明らかな保護効果があった。妊娠後期のマルチビタミン使用の有無は有意差なし。ビタミンAの過剰使用が深刻な構造的先天異常を引き起こす可能性がある。受胎直後のマルチビタミン使用の保護効果は直接的である場合、米国の神経管欠損症症例の約95%が未発症の女性で発生する。	PMID: 3184392
6	Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects.	Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W.	JAMA. 1989 Nov 24;262(20):2847-52.	観察研究（コホート研究）	妊娠16週前後に母体血清フェトプロテインスクリーニング又は羊水穿刺を受けている23,491人。15,627人の女性がMSAFP分析を受け、7,104人が羊水穿刺を受けた。44%は20～29歳、52%は30～39歳、2%は20歳未満、2%は40歳以上。被験者はポストンに33%、マサチューセッツに48%、ニューイングランドに5%、ニューイングランド以外の州に14%住んでいた。	ビタミンのブランド名と週に何回摂取したか。妊娠の3か月前に、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、酵母、葉酸、セレン、亜鉛、鉄、その他の栄養素のいずれかを使用したか、用量と使用頻度。50種類の食品のリストについて、1日、週、月ごとに、妊娠の最初の8週間に食べたか？量は各食品に対して明確に定義（例：牛乳1杯）。シリアルの場合、最も頻繁に食べたブランドと種類を回答。出生前検査の結果、出生異常又は染色体異常の存在、妊娠又は分娩の合併症、新生児の合併症、周産期の母体疾患、神経管欠損症の症例は、二分脊椎、無脳症、脳ヘルニアが単独で発生するか、他の欠陥と組み合わせで発生することと定義	受精前又は受胎前にマルチビタミンを使用したことがない女性、又は受胎前だけにマルチビタミンを使用した女性では、神経管欠損症の有病率は1,000人当たり3.5人。毎日の葉酸摂取量が100 μg未満の神経管欠損症の有病率は、1,000人当たり7.3人。毎日の葉酸摂取量が100 μg以上の神経管欠損症の有病率は1,000人当たり3.1人。サプリメントを使用しなかった女性では、ビタミンAの食事摂取量は神経管欠損症のリスクと関連していなかった。神経管欠損症の予防におけるビタミン摂取、特に葉酸は重要であり、MVサプリメントの明白な保護効果は妊娠の最初の6週間での使用に限定される。妊娠の最初の6週間にフォリー酸を含むMVの摂取がない場合、フォリー酸が不足している食事が神経管欠損症のリスクを高める可能性がある。	PMID: 2478730

1.8 葉酸と神経管閉鎖障害								
21 CFR 101.79	Health claims: Folate and neural tube defects. 葉酸と神経管閉鎖障害 参照連邦官報：規則制定案58 FR 53254							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
7	The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defects Study Group.	Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, Walden ME, Depp OR, Hoffman HJ.	N Engl J Med. 1989 Aug 17;321(7):430-5.	観察研究（症例対照研究）	神経管欠損症の乳児を出産した女性（n=571）、死産又は別の奇形の乳児を出産した女性（n=546）、正常な乳児を出産した女性（n=573）。1985年～1987年。アメリカ。	リコールバイアスを最小限に抑えるため、先天異常又は乳児の出生（平均84日）の診断から5か月以内にほぼ全ての女性にインタビューした。ビタミンの使用（マルチビタミン、葉酸強化シリアル）に関する情報は、妊娠の結果を知らない質問者によって得られた。	神経管欠損症の乳児の母親の妊娠初期のマルチビタミン使用率は、異常又は正常な乳児の母親の間の率と有意な差はなかった。アメリカ人女性によるマルチビタミン又は葉酸含有サプリメントの概念的使用は、神経管欠損症のある乳児を持つリスクを減少させない。	PMID: 2761577
8	Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia.	Bower C, Stanley FJ.	Med J Aust. 1989 Jun 5;150(11):613-9.	観察研究（症例対照研究）	孤立性神経管欠損症の乳児の母親77人、神経管欠損症以外の出生異常の乳児（対照群-1）、先天異常なしの乳児（対照群-2）の母親154人（アボリジニは除外）。1982年から1984年、西オーストラリア州	最後の月経期の3か月前から9か月後までの12か月間に食べた105の食材の摂取頻度に関する質問を含む食物摂取頻度アンケートを実施（葉酸塩をほとんど又は全く含まないいくつかの食品は省略）。12か月間の病気、吐き気、薬物、喫煙、アルコール摂取、調理方法、食事の変化に関するアンケート。アンケートの受信後の週の指定された日に完了する24時間の食事記録。産後葉酸摂取量及び産後の血清及び赤血球葉酸レベル。	妊娠初期における葉酸の食事摂取が乳児の孤立性神経管欠損の発生を防ぐ。ビタミンCは、遊離性葉酸摂取で観察されたものと同様の関連性の強さを示したが、他の栄養素との関連性は葉酸で見られたものよりも少なかった。産後葉酸摂取量、産後の血清及び赤血球葉酸レベルは、乳児における神経管欠損症の発生との関連を示さなかった。	PMID: 2725375
9	Dietary Approaches to the Prevention of Neural Tube Defects.	Laurence KM.	Nutr Health. 1983;2(3-4):181-9.	観察研究（コホート研究）	415人の女性（妊娠しておらず、葉酸療法を受けていない、妊娠予定もない）。妊娠時期と妊娠時の食事を記録	葉酸塩とビタミンB12について分析。	牛乳、果物、野菜などの動物性食品の摂取量が少なく、精製炭水化物や脂肪を多く含むコンビニエンスフードに過度に依存していた。食事の質は血清及び赤血球葉酸濃度と相関があった。食事の質はB ₁₂ のレベルとは関係がなかった。妊娠初期により良い食生活を送っている女性は乳児の神経管欠損症の再発のリスクが低い。乳児の神経管欠損症の再発はすべて、貧しい食生活をしている妊婦（45人）で発生したが、平均的な食生活又は良好な食生活の妊婦（141人）では見つからなかった。栄養カウンセリングは神経管欠損症のリスクが高い女性では食生活の改善に有効である。学校での食育による将来の母親の食生活の改善を無視すべきではない。	特になし

1.8 葉酸と神経管閉鎖障害

21 CFR 101.79	Health claims: Folate and neural tube defects. 葉酸と神経管閉鎖障害 参照連邦官報：規則制定案58 FR 53254							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
24	Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation.	Czeizel AE, Dudás I.	N Engl J Med. 1992 Dec 24;327(26):1832-5.	介入研究（ランダム化比較試験）	7,540人（妊娠したのは4,753人）。35歳未満、ハンガリー、妊娠・出産・不妊治療を行っていない。受胎前～妊娠3ヶ月までの計3ヶ月（妊娠していなかった場合は3か月追加）	ビタミンサプリメント又は微量元素サプリメントを毎日1錠。ビタミンサプリメントは、ビタミンA 6,000 IU(～1989年)（4,000 IU(1989年～)）、ビタミンB1 1.6 mg、ビタミンB2 1.8 mg、ニコチンアミド 19 mg、ビタミンB6 2.6 mg、ビタミンB12 4 mcg、ビタミンC 100 mg、ビタミンD 500 IU、ビタミンE 15 mg、パントテン酸カルシウム10 mg、ピオチン0.2 mg、葉酸0.8 mg、カルシウム125 mg、リン125 mgを含有、微量元素のサプリメントは、鉄60 mg、亜鉛7.5 mg、銅1 mg、マンガン1 mgを含有。	先天性奇形の症例の有病率は、微量元素サプリメント群で有意に高かった。知覚周囲のビタミン補給が神経管欠損症の最初の発生率を減少させた。微量元素サプリメント群の妊娠中2,052例のうち神経管欠損症6例と比較して、ビタミンサプリメント群の妊娠中2,104例には神経管欠損症はなかった。使用したビタミンサプリメントには0.8 mgの葉酸が含まれていたが、他の研究で使用されたサプリメントはすべて再発を防ぐように設計されており、4.0 mgと0.36 mg。医学研究評議会のビタミン研究で高用量の葉酸だけで、神経管欠損症の再発が減少した。葉酸と他のビタミンの組み合わせは、より保護する効果はない。ビタミンサプリメント群の口蓋裂を伴う又は伴わない口唇裂の乳児誕生の報告で使用された葉酸の用量は1日あたり10 mg。	PMID: 1307234
26	Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects.	Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA.	JAMA. 1993 Mar 10;269(10):1257-61.	観察研究（症例対照研究）	神経管欠損症の乳児の母親436人、他の重大な奇形の乳児（対照）の母親2,615人。1988年から1991年まで実施。ボストン、ペンシルバニア州フィラデルフィア、オンタリオ州トロント。分娩後6か月以内。最後の月経期間（LMP）の6か月前から妊娠末期までのビタミンサプリメントの使用に関する質問	LMPの28日前からLMPの28日後までの（1）葉酸を含むビタミンサプリメントの毎日の使用（2）毎日よりは少ない葉酸を含むビタミン補助剤の使用（3）葉酸の状態が不明なマルチビタミンの使用（4）葉酸を含まないマルチビタミンの使用。葉酸量としては0.4 mg未満、0.4 mg（市販のマルチビタミン製剤で最も一般的な用量）、0.5 mg、0.9 mg	0.4 mgの葉酸（市販のマルチビタミン製剤に最も一般的に含まれる用量）の1回の受精前摂取により、神経管欠損症の発生リスクが約60％減少することを示唆している。葉酸の比較的高い摂取量もリスクを減らす可能性がある。	PMID: 8437302
54	Report on the Relationship Between Folic Acid Intake and Neural Tube Defects.	Netherlands Food and Nutrition Council.	The Hague, The Netherlands. August 1992.	その他（食品栄養評議会の報告書）	神経管欠損症の一次予防の方法として葉酸サプリメント又はマルチビタミンサプリメントの使用を刺激する推奨を正当化しないと結論付けた。葉酸摂取、母親の葉酸状態、神経管欠損症の発生に関する研究は行われておらず、妊娠中期における母体の葉酸状態又は葉酸摂取の有無を知ることが重要であると述べた。期間は神経管欠損症の発生のリスク指標を構成する。評議会の報告書は、出産可能年齢の女性が1日当たり200～300 mcg（0.2～0.3 mg）の葉酸を提供する食事を食べることを推奨している。			特になし
55	United Kingdom, letter from the Chief Medical Officers and the Chief Nursing Officers of the 'United Kingdom to Physicians, Nursing Officers, and Directors of Public Health.	記載なし	1992年12月17日	その他（医師、看護士、公衆衛生のディレクターに対する英国のガイドライン）	妊娠しそうな女性は、過剰に調理されていない葉酸が豊富な食品を食べたり、葉酸を強化した食品を食べたりすることで、葉酸/葉酸の摂取量を増やす。また、妊娠を計画している女性は、妊娠しようとし始めてから妊娠12週目まで毎日0.4 mgの葉酸サプリメントを摂取することを勧める。			特になし
56	Issues: Folic Acid, The Vitamin That Helps Protect Against Neural Tube (Birth) Defects.	Health Protection Branch. Health and Welfare Canada.	April 2, 1993.	その他（カナダ保健福祉省による文書）	以下の3点を推奨 ・妊娠を計画する際、できるだけ早く女性は葉酸サプリメントについて医師に相談する必要がある。 ・以前、胎児の神経管欠損症を伴う妊娠を経験した女性は再発のリスクが高く、葉酸サプリメントについて医師に相談する必要がある。 ・出産の可能性があるすべての女性は、カナダの健康的な食事ガイドに従って、葉酸を多く含む食品を選択するよう注意すること。			特になし

1 米国

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯								
21 CFR 101.80	Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1. 糖アルコールとう蝕 参照連邦官報：規則制定案60 FR 37507、最終規則61 FR 43433								
14	Dietary Sugars in Health and Disease, II. Xylitol.	LSRO, FASEB.	Bethesda, MD, July, 1978.	その他（米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書）	ショ糖をキシリトールに完全置換又は部分置換した効果の評価研究に基づき、キシリトールは非う蝕性とみなされると結論付けた。			特になし
15	Dietary Sugars in Health and Disease, III. Sorbitol.	LSRO, FASEB.	Bethesda, MD, July, 1978.	その他（米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書）	ソルビトールのう蝕原性に関する動物研究及びヒト研究を報告した結果、ショ糖、フルクトース、グルコース、デキストリンよりも、う蝕原性が低いことを示唆していると結論付けた。			特になし
16	Dietary Sugars in Health and Disease, IV. Mannitol.	LSRO, FASEB.	Bethesda, MD, July, 1978.	その他（米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書）	口こう内う蝕原性試験での酸産生、歯垢pH変化及びう歯エナメル質の微小硬度変化に対するマンニトールの影響に関する動物研究及びヒト研究を報告した。in vivo又はin vitroでのヒト歯垢研究は、30分間の試験中に歯垢pHが0～1.0ユニット低下することを示した。口こう内細菌の適応がない場合、マンニトールはショ糖よりも、う蝕原性が低く、動物実験の結果と一致すると結論付けた。			特になし
20	The effect of sorbitol-containing chewing gum on the incidence of dental caries; plaque and gingivitis in Danish schoolchildren.	Möller IJ, Poulsen S.	Community Dent Oral Epidemiol. 1973;1(2):58-67.	介入研究（並行群間試験） （学校単位で各群に割り付け）	被検者数：340名（各学校174名、166名） 年齢：8～12歳 国名：デンマーク	食品の摂取量 ①リン酸カルシウム含有ソルビトールガム群 ②対照群（ガム咀嚼なし） 試験期間：2年間	アウトカム/測定指標 dfs ソルビトール群は対照群と比較してう蝕発生率が有意に低かった。	PMID: 4153719 FDAの評価：対照群においてリン酸カルシウム源及びガム咀嚼による唾液分泌がないことは大きな交絡因子である。
21	Three-year results with sorbitol in clinical longitudinal experiments.	Bánóczy J, Hadas E, Esztáry I, Marosi I, Nemes J.	J Int Assoc Dent Child. 1981 Dec;12(2):59-63.	介入研究（RCT、二重盲検並行群間試験）	被検者数：515名 年齢：3～12歳 国名：ハンガリー 特定条件：児童施設入所者	食品の摂取量 ①ソルビトール摂取群（8 g/day） ②対照群（ショ糖摂取） 試験期間：3年間	アウトカム/測定指標 dmf ソルビトール摂取群1.09(1 yr)、0.90(2 yr)、1.18(3 yr)は、対照群2.61(1 yr)、1.86(2 yr)、1.13(3 yr)より有意に低かった。ただし3年目(3 yr)に有意差なし。	PMID: 7042853 FDAの評価：ソルビトールはショ糖よりも、う蝕原性が低いことを示す。
22	Clinical results after 12 months from a study of the incidence and progression of dental caries in relation to consumption of chewing-gum containing xylitol in school preventive programs.	Kandelman D, Gagnon G.	J Dent Res. 1987 Aug;66(8):1407-11.	介入研究（並行群間試験、クラス単位で各群に割り付け）	被検者数：433名 年齢：8～9歳 特定条件：う蝕率の高い社会経済的地位	食品の摂取量 ①15%キシリトール&50%ソルビトール含有ガム群（XYL 15）、（キシリトール0.8 g/day） ②65%キシリトール含有ガム群（XYL 65）、（キシリトール3.4 g/day） ③対照群（ガム咀嚼なし） 試験期間：2年間	アウトカム/測定指標 正味のう蝕進行（NPD） ①XYL 65（1.25）は、②XYL 15（1.87）より有意に低かった（p<0.05）。 ①XYL 65及び②XYL 15は、対照群より有意に低かった（p<0.001）。	PMID: 3476611 FDAの評価：キシリトール含有ガム又はキシリトール／ソルビトール含有ガムが、ガム咀嚼なしよりも有益であることを示唆。
23	Changes in buccal white spots during 2-year consumption of dietary sucrose or xylitol.	Rekola M.	Acta Odontol Scand. 1986 Oct;44(5):285-90.	介入研究（並行群間試験）	被検者数：115名（80名） 年齢：平均28歳 国名：フィンランド	食品の摂取量 ①キシリトール群 ②フルクトース群 ③対照群（ショ糖） 試験期間：2年間	アウトカム/測定指標 カラー写真におけるホワイトスポット面積 キシリトール群は有意に減少したのに対し、対照群は有意に増加した。	PMID: 3468738

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯								
21 CFR 101.80	Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
25	Approximal caries development during 2-year total substitution of dietary sucrose with xylitol.	Rekola M.	Caries Res. 1987;21(1):87-94.	介入研究（並行群間試験）	被検者数：80名 年齢：平均28歳 国名：フィンランド	食事中のショ糖をキシリトールに置換して2年後のう歯について測定した。 ①キシリトール群 ②対照群（ショ糖）	アウトカム/測定指標 X線画像におけるう蝕面積は、キシリトール群では変化がなかったのに対し、対照群は有意に増加した（p<0.001）。	PMID: 3466712 FDAの評価：キシリトールはショ糖よりもう蝕原性が低いという結論を支持。
26	Collaborative WHO xylitol field studies in Hungary. I. Three-year caries activity in institutionalized children.	Scheinin A, Bánóczy J, Szőke J, Esztári I, Pienihäkkinen K, Scheinin U, Tiekso J, Zimmermann P, Hadas E.	Acta Odontol Scand. 1985 Dec;43(6):327-47.	介入研究（現場実証実験）	被検者数：689名（男410名、女279名） 年齢：6～11歳 国名：ハンガリー・ブダペスト 特定条件：う蝕ハイリスク地域在住	食品の摂取量 ①キシリトール群（キシリトール14～20 g/day） ②フッ素群 ③対照群（キシリトールとフッ化物の摂取なし） 試験期間：3年間	アウトカム/測定指標 dmfs キシリトール群（4.2）は、フッ化物群（6.5）及び対照群（7.7）と比較して、う蝕発生率が有意に低かった（p<0.001）。	PMID: 3879082 FDAの評価：キシリトール含有製品がショ糖含有製品よりう蝕原性が低いという結論を支持。
28	Collaborative WHO xylitol field studies in Hungary. VII. Two-year caries incidence in 976 institutionalized children.	Scheinin A, Pienihäkkinen K, Tiekso J, Bánóczy J, Szőke J, Esztári I, Zimmermann P, Hadas E.	Acta Odontol Scand. 1985 Dec;43(6):381-7.	介入研究（現場実証実験）	男女976名 年齢：6～12歳 国名：ハンガリー 特定条件：う蝕ハイリスク地域在住	食品の摂取量 ①キシリトール群（ショ糖をキシリトールに部分置換） ②フッ化物群（全身のフッ化物応用） ③対照群（修復治療のみ） 試験期間：2年間	アウトカム/測定指標 dmfs キシリトール群（3.8）は、フッ化物群（4.8）及び対照群（6.0）と比較して、う蝕発生率が有意に低かった（p<0.001）。	PMID: 3879087 FDAの評価：食事におけるショ糖をキシリトールに代替すると、う蝕発生率が低下することの裏付けとなる。
29-1	Field trials of preventive regimens in Thailand and French Polynesia.	Barmes D, Barnaud J, Khambonanda S, Infirri JS.	Int Dent J. 1985 Mar;35(1):66-72.	介入研究（現場実証実験）	被検者数：1,211名 年齢：7、10歳 国名：タイ	食品の摂取量 ①フッ化物含有キシリトールガム群 ②フッ化物含有ショ糖ガム群 ③ソルビトールガム群 ④対照群（ガム咀嚼なし） 試験期間：3年間	アウトカム/測定指標 dmft, dmfs フッ化物配合キシリトールガム群及びソルビトールガム群は、フッ化物洗口群又はフッ化物配合ショ糖ガム群よりも、DMFT及びDMFSスコアが低いことを示した。	PMID: 3888852
29-2	Field trials of preventive regimens in Thailand and French Polynesia.	Barmes D, Barnaud J, Khambonanda S, Infirri JS.	Int Dent J. 1985 Mar;35(1):66-72.	介入研究（現場実証実験）	男女750名（年齢6～7、9～10、12～13歳、各250名） フランス領ポリネシア う蝕ハイリスク地域在住	食品の摂取量 ①フッ化物洗口群 ②フッ化物配合ショ糖ガム群 ③フッ化物配合キシリトール&ソルビトールガム群 ④キシリトール&ソルビトールガム群 試験期間：3年間	アウトカム/測定指標 dmft, dmfs フッ化物配合糖アルコールガム群は、フッ化物洗口群やキシリトール及びソルビトールガム群よりも優れていた。	PMID: 3888852 FDAの評価：一般的に米国人の結果を反映していない
30	Collaborative WHO xylitol field study in French Polynesia. I. Baseline prevalence and 32-month caries increment.	Kandelman D, Bär A, Hefti A.	Caries Res. 1988;22(1):55-62.	介入研究（現場実証実験）	被検者数：746名（試験完遂は468名） 年齢：6～12歳 国名：フランス領ポリネシア	食品の摂取量 ①キシリトール摂取群（20 g/day） ②対照群（キシリトール非摂取） 試験期間：32ヶ月	アウトカム/測定指標 dmfs キシリトール摂取群では、キシリトール非摂取群と比較して、DMFS増加率が37～39%減少。	PMID: 3422062 FDAの評価：キシリトール含有製品がショ糖含有製品よりもう蝕原性が低いという結論を支持。

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯								
21 CFR 101.80		Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯						
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
31	Substitution of sucrose by lycasin in candy "the roslagen study.	Frostell G, Blomlöf L, Blomqvist T, Dahl GM, Edward S, Fjellström A, Henrikson CO, Larje O, Nord CE, Nordenvall KJ.	Acta Odontol Scand. 1974;32(4):235-54.	介入研究（並行群間試験）	被検者数：225名 年齢：2.5～4 歳	食品の摂取量 ①試験群：HSHキャンディ＋ソルビトール入りガム ②対照群：ショ糖キャンディー＋ガム 試験期間：1.5～2.5年間	アウトカム/測定指標 dmfs、dmft ①HSHキャンディ群と②対照群の間に有意差はなかった。	PMID: 4156451 FDAの評価：コンプライアンスの悪さ、試験者間のばらつき、盲検化の欠如、一貫性のない結果により、HSH利用の歯科的利益を裏付けていない。
32	A two-year clinical trial of sorbitol chewing gum.	Glass RL.	Caries Res. 1983;17(4):365-8.	介入研究（RCT、並行群間試験）	被検者数：540名 年齢：7～11歳 特定条件：非フッ素化地域在住 試験期間：2 年間	食品の摂取量 ①ソルビトールガム群 ②対照群（ガム咀嚼なし） 試験期間：2 年間	アウトカム/測定指標 dfs ①ソルビトールガム群（4.6）と②対照群（4.7）の間に有意差はなかった。	PMID: 6347385 FDAの評価：ソルビトールガムを食事に追加してもう蝕が発生しないことを示唆しているが、う蝕の発生率に対するチューインガム自体の影響は考慮されていない。
33	Maltitol and SE58 in rats and decalcification as human intraoral substrate.	Ikeda TK, Ochiai K, Doi Y, Mukasa T, Yagi S.	Nihon University Journal of Oral Science, 25:1–5, 1975.	その他（ <i>in situ</i> 研究：実験系としてヒトの口こう環境を利用、動物研究）	口こう内う蝕原性試験：口腔内脱灰再石灰化法（intraoral cariogenicity test: ICT）、被験者数の情報の記載なし。 部分床義歯に付けたウシのエナメル質断片を、3%マルチトール溶液又は3%ショ糖溶液（対照）に毎日 1 分間暴露。1 週間後に硬度測定（硬いほど、エナメル質脱灰が進んでいる）。		ショ糖（測定値：2.7）はマルチトール（測定値：1.66）よりも有意に多量の脱灰を示した。追加のラットう蝕試験は、口こう内う蝕原性試験の結果と一致した。	ICTの詳細が示されていないため、試験結果の解釈を難しくしている。
34	Effects of maltitol on insoluble glucan synthesis by S. mutans and change of enamel hardness.	Yagi S.	Nihon University Journal of Oral Science, 4:136–144, 1978.	その他（ <i>in situ</i> 研究）	口こう内う蝕原性試験：口腔内脱灰再石灰化法（intraoral cariogenicity test: ICT）、被験者 4 名 被験者は、ウシのエナメル質スラブを 2 つ付けた義歯を7日間着用した。毎日、片方のエナメルスラブを 3 %マルチトール溶液に、他方のエナメルスラブを3 パーセントショ糖溶液に暴露した。週の終わりに硬度（硬いほど、エナメル質脱灰が進んでいる）を測定した。		ショ糖（測定値：3.35）はマルチトール（測定値：1.47）よりも有意に多量の脱灰を示した。	論文著者は、被験者により結果に大きな差異が見られたとし、原因として、歯垢中の細菌や唾液の質・量を挙げた。
35	Remineralization of artificial caries-like lesions in human enamel in situ by chewing sorbitol gum.	Leach SA, Lee GT, Edgar WM.	J Dent Res. 1989 Jun;68(6):1064-8.	その他（ <i>in situ</i> 研究）	人工白色斑点病変を有するヒトエナメル質を含むバンドを装着した被験者の口腔内試験、成人10名 被験者は、ショ糖を含むスナックを摂取。試験期間の1つで、被験者は、各食事とスナックの後に20分間、ソルビトール、少量のマニトール、HGS及びアスパルテムを含むガムを噛んだ。		食間にソルビトール含有ガムを噛んだ被験者は、ベースラインやガムを噛まなかった期間に比べて、有意に再石灰化が進んだ。	PMID: 2808864 他の糖アルコールも含んでいるため、ソルビトール単独の効果が明確でない。
36	Contribution of maltitol and lycasin to experimental enamel demineralization in the human mouth.	Rundegren J, Koulourides T, Ericson T.	Caries Res. 1980;14(2):67-74.	その他（ <i>in situ</i> 研究）	口こう内う蝕原性試験：口腔内脱灰再石灰化法（intraoral cariogenicity test: ICT）4 週間 グループ①（19歳の男子学生 4 名）：ウシのエナメル質断片を付けたアクリル製のブロック グループ②（56～59歳の成人 4 名）：ウシのエナメル質断片を付けた部分入歯装着 ショ糖（ポジティブ対照）、マルチトール及びHSHの10%溶液、ネガティブ対照として塩化ナトリウムの0.9%溶液が使用された。 被験者は、装着物を毎日 4 回・各10分間、試験溶液に浸漬し、4 週間後にエナメル質断片の硬度と歯垢中のS. mutansの量が測定された。		エナメル質の脱灰は、ショ糖群でマルチトール群やHSH群より有意に多かった。	PMID: 6927967 被験者数が少ない。

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯

21 CFR 101.80	Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
38	Changes in plaque pH in vitro by sweeteners.	Bibby BG, Fu J.	J Dent Res. 1985;64(9):1130-3.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	成人男性 24～48時間、口こう内の洗浄をせず、2時間飲食をしていない被験者から歯垢が採取され、ショ糖、果糖、糖アルコール等の甘味料溶液内でpHが測定された。 濃度：0.1%、1%、10% 甘味料：ショ糖、HSH、マンニトール、イソマルト、キシリトール、イソマルツロース、ソルボース、サッカリン、アスパルテーム。		キシリトール：酸生成はないが無視できるレベルであり、歯垢pHの変化はないか僅かであることが示された。ソルビトール、マンニトール、イソマルト、HSHでは、濃度増加に伴い歯垢pHが低下した。 ソルビトール：0.1%、1.0%溶液では歯垢pHは僅かに低下し、10%溶液ではpH 5.8に低下した。 マンニトール：最終歯垢pH値は、0.1%で5.67、1%で5.54、10%で5.22であった。 イソマルト：歯垢pH値の範囲は 6.6（0.1%溶液）～ 5.7（10%溶液）であった。 HSH：歯垢pHの最低値はpH 5.0（10%HSH溶液）であった。	キシリトールが歯垢pHを5.5より下げないことでう歯を促進しないとの主張が支持された。しかし、ソルビトール、マンニトール、イソマルト及びHSHの結果は、上記主張は支持されなかった。これらの甘味料が食品中に高濃度で存在する場合、歯垢pHは歯のエナメル質の脱灰を促進するレベルに達する可能性があることが示唆された。
39	Acid production from sucrose substitutes in human dental plaque	Birkhed D, Edwardsson S.	Proceedings of ERGOB Conference, pp. 211–217, 1978.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	Not given	①マンニトール ②キシリトール ③マルチトール ④ソルビトール ⑤HSH（フランス製） ⑥HSH（スウェーデン製） ⑦フルクトース ⑧グルコースシロップ ⑨対照群（ショ糖） スウェーデン製またはフランス製のHSHを含む洗口液の使用後の歯垢pHを測定	アウトカム/測定指標 歯垢内pH ①pH 6.8以上、②pH 6.8以上、③pH 6.8以上、④約pH 6.0、⑤pH 6.8以上、⑥pH 6未満 アウトカム/測定指標 ショ糖に対する酸産生 マルチトール、ソルビトール：10～30% HSH（フランス製）：20～40% HSH（スウェーデン製）：50～70%	※PubMedに情報なし
40	Acid production from sorbitol in human dental plaque.	Birkhed D, Edwardsson S, Svensson B, Moskovitz F, Frostell G.	Arch Oral Biol. 1978;23(11):971-5.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：18名 年齢：25～40歳	①10%グルコース溶液洗口（対照群） ②10%ソルビトール溶液洗口 試験期間：6週間の洗口期間の前後に、歯垢内pH試験にて各糖アルコール溶液で洗口	ソルビトール群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かったのに対し、対照群（グルコース洗口）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。6週間後に口腔内細菌のソルビトールへの適応が生じた。	PMID: 35142
41	Effects of 3 months frequent consumption of hydrogenated starch hydrolysate (Lycasin), maltitol, sorbitol and xylitol on human dental plaque.	Birkhed D, Edwardsson S, Ahldén ML, Frostell G.	Acta Odontol Scand. 1979;37(2):103-15.	介入研究（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：110名（男68名、女42名） 年齢：19～58歳	①HSH配合ロゼンジ ②マルチトール配合ロゼンジ ③ソルビトール配合ロゼンジ ④キシリトール配合ロゼンジ ⑤ロゼンジ摂取なし（対照群） 試験期間：3か月間のロゼンジ摂取後、歯垢内pH試験にて各糖アルコール溶液で洗口	HSH配合ロゼンジ群、マルチトール配合ロゼンジ群、ソルビトール配合ロゼンジ群、キシリトール配合ロゼンジ群、対照群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かった。	PMID: 35919

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯

21 CFR 101.80	Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
42	Dental plaque pH in relation to intake of carbohydrate products.	Frostell G.	Acta Odontol Scand. 1969 Mar;27(1):3-29.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被験者数：41名（平均的からひどい状態のうち）	試験期間の前に歯垢を採取しpHを測定した。その後、被験者は試験溶液ですすぐか、キャンディーや試験中の他の食物を摂取した。2、5、10、20、及び30分後に採取された歯垢のpHが再度測定された。 ソルビトールキャンディー（ソルビトール2 g）、ショ糖キャンディー、HSHキャンディー、マーマレード（60%HSHまたはショ糖）	ソルビトール：ソルビトールキャンディー群の歯垢pHはベースラインの約6.5から6.9に増加した。ショ糖キャンディー群の歯垢pHは6.5（ベースライン）から約6.0に低下した。ソルビトール群とショ糖群の歯垢pHの差は、すべての期間で有意であった。 HSH：HSHキャンディー群の歯垢pHは、ショ糖キャンディー群より、すべての期間で有意に高かった。HSHキャンディー群の最低歯垢pHは6.3以上でした。HSH含有マーマレードを摂取した群では、歯垢pHが5分後に約6.0（7.0から）に低下した後、徐々に上昇して最終pHが約6.5になった。ショ糖マーマレードを摂取したグループは、歯垢pHが5分後に約5.3となり、その後、pHが約6.0に徐々に上昇した。	PMID: 5256950
43	Acid production from a nonsugar licorice and different sugar substitutes in Streptococcus mutans monoculture and pooled plaque-saliva mixtures.	Toors FA, Herczog JI.	Caries Res. 1978;12(1):60-8.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	※記載なし	①ショ糖甘草 ②非ショ糖甘草 ③ショ糖	甘草群及び対照群（ショ糖）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	PMID: 271526
45	Intra- and extraoral pH measurements on human dental plaque after rinsing with some sugar and sucrose substitute solutions.	Gehring F, Hufnagel HD.	Oralprophylaxe, 5:13–19, 1983.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：男女 6 名 年齢：19～31歳	①20%グルコース溶液洗口（対照群） ②20%ショ糖溶液洗口（対照群） ③20%フルクトース溶液洗口 ④20%HSH溶液洗口 ⑤20%マンニトール溶液洗口 ⑥20%イソマルト溶液洗口 ⑦20%ソルビトール溶液洗口 ⑧20%ソルボース溶液洗口 ⑨20%キシリトール溶液洗口	キシリトール群、マンニトール群の歯垢内pHはほとんど低下しなかった。HSH群、イソマルト群、ソルビトール群、ソルボース群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かった。グルコース群、ショ糖群、フルクトース群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	※PubMedに情報なし 特になし
46	Some bacteriological aspects of sugar substitutes.	Havenaar, R., J. H. J. Huis In't Veld, O. Backer Dirks, and J. D. de Stoppelaar.	Proceedings from ERGOB Conference on Sugar Substitutes, Geneva 1978, pp. 192–198, 1978.	その他（ <i>in vitro</i> ）	う蝕の無い又はう蝕の活発な被験者から、streptococcic（連鎖球菌）等を採取した。	グルコース（コントロール）、ソルビトール、キシリトール、ラクチトール、マルチトール及びHSHの1%溶液での酸産生は、口腔細菌を含むフェノールレッドブロスで甘味料をインキュベートすることによって確認された（色の変化は酸の形成を示す）。pHの変化は、各甘味料で <i>S. mutans</i> を継代培養した後、各甘味料で頻繁に継代培養して <i>S. mutans</i> の適応株を取得した後、及び適応株をグルコースで1回継代培養し、甘味料で再培養した後測定した。 <i>S. mutans</i> の増殖及びpH測定は、キシリトールを添加した場合と添加しない場合のグルコースブイオンでも測定した。	キシリトールからの酸の生成は見られないが、ソルビトール、ラクチトール、HSHからの酸の生成が見られた。キシリトールではpHに変化がなく、マルチトール、ソルビトール、ラクチトール、HSHでは120分後にpHが約6～6.5（実際の値は示されていない）に中程度に低下した。 <i>S. mutans</i> を甘味料に適応させた結果、発酵が著しく増加し（マルチトールはゆっくり）、最終的なpH値は約4.5～5.5に低下した。ただし、適応株の糖アルコール発酵能は、グルコース存在下で一度継代培養すると失われた。	論文著者は、 <i>S. mutans</i> は糖アルコールをゆっくり発酵すると述べている。

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯

21 CFR 101.80	Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
47	Human plaque acidogenicity studies with hydrogenated starch hydrolysates.	Jensen ME.	Unpublished.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：4名 年齢：24～38歳	①HSH溶液洗口 ②ソルビトール溶液洗口 ③ショ糖溶液洗口（対照群）	HSH群、ソルビトール群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かったのに対し、対照群（ショ糖洗口）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	※Unpublished. 特になし
49	Comparative effect of sorbitol and xylitol mints on plaque acidogenicity.	Park, KK, Schemehorn BR, Bolton JW, Stookey GK.	presented at the International Association for Dental Research, April 17–21, 1991.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：5名 年齢：25～46歳	①94%ソルビトール配合ミント ②79%ソルビトール、15%キシリトール配合ミント ③ミント摂取なし	ミント摂取あり群及びミント摂取なし群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	※PubMedに情報なし 特になし
50	Effect of sorbitol, xylitol, and xylitol/sorbitol chewing gums on dental plaque.	Söderling E, Mäkinen KK, Chen CY, Pape HR Jr, Loesche W, Mäkinen PL.	Caries Res. 1989;23(5):378-84.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：試験群男女21名、対照群男女7名 年齢：19～35歳（平均22.5歳） 特定条件：非喫煙者、DMFS 1～16（平均8.3） 試験期間：2週間のガム摂取後、歯垢内pH試験にて各糖アルコール溶液で洗口	①キシリトール(10.9 g/day)配合ガム摂取 ②ソルビトール(10.9 g/day)配合ガム摂取 ③キシリトール(8.5 g/day), ソルビトール(2.4 g/day)配合ガム摂取 ④ショ糖配合ガム摂取 試験期間：2週間のガム摂取後、歯垢内pH試験にて各糖アルコール溶液で洗口	キシリトール配合ガム群、ソルビトール配合ガム群、キシリトール/ソルビトール配合ガム群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かったのに対し、対照群（ショ糖配合ガム）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	PMID: 2766327
52	Potential cariogenicity of Lycasin 80/55 in comparison to starch, sucrose, xylitol, sorbitol and L-sorbose in rats.	Havenaar R, Drost JS, de Stoppelaar JD, Huis in't Veld JH, Dirks OB.	Caries Res. 1984;18(4):375-84.	その他（動物研究）	<i>S. mutans</i> を接種したラット	次の6種の試験食を1日18回給餌。 ①基礎食に50%でんぷんを加えたもの、基礎食に30%でんぷんと②20%のショ糖、③HSH、④キシリトール、⑤ソルビトール、⑥L-ソルボースを加えたもの。 2回目の実験では、ラットに1日14回同じ食餌を与え、20%のショ糖と10%のグルコースを含む基本食（1日4回）を交互に与えた。	両方の実験で、デンプン、HSH、キシリトール、及びL-ソルボース群は、ソルビトール及びショ糖群より有意に少ない裂溝病変を示した。ソルビトール群は、ショ糖群と比較して、病変の重症度に関して下顎臼歯の裂溝齲蝕が有意に少ないことを示した。	PMID: 6590126
53	Potential cariogenicity of Lycasin 80/55 before and after repeated transmissions of the dental plaque flora in rats.	Havenaar R, Drost JS, Huis in 't Veld JH, Backer Dirks O, De Stoppelaar JD.	Arch Oral Biol. 1984;29(12):993-9.	その他（動物研究）	各実験（5回の連続実験）で、ラットは前の研究（52）で用いられたラットの歯垢を接種された。	ラットは、ショ糖又はHSH 80/55を含む食餌を自由摂取した。	ショ糖と比較して、HSHは比較的非う食性であることが示された。20%のショ糖を摂取したラットの下顎臼歯の裂溝う蝕の発生率は13.1であったが、20%のHSHを摂取したラットの裂溝の発生率は1.5～2.5（p <0.001）であった。	PMID: 6598369
59	The cariogenicity of xylitol, mannitol, sorbitol and sucrose.	Shyu, K.-W., and M.-Y Hsu.	Proceedings of the National Science Council ROC, 4:21–26, 1980.	その他（動物研究）	単純な基礎食を与えられたラット	10%キシリトール、マンニトール、ソルビトール及びショ糖のう蝕原性が調べられた。対照：甘味料を含まない基礎食 う蝕の評価は、摂食の45日目と90日目に行われた。	キシリトール群は、ショ糖群と比較してう蝕が86%少なく（有意）、対照群よりもう蝕が76%少なかった。マンニトール群は、ショ糖群と対照群よりもう蝕がそれぞれ70%と51%少なかった。ソルビトール群は、ショ糖群と対照群よりもう蝕がそれぞれ48%と14%少なかった。	特になし
60	Comparative study of the cariogenic effects of Palatinit, xylitol and saccharose in animals.	Bramstedt F, Gehring F, and Karle EJ.	Unpublished, 1976.	その他（動物研究）	ラット60匹	対照群：半分の合成飼料を含む基本食を摂取 試験群は、甘味料の量を食事の30%まで増やして基本的な食事を摂取 ショ糖、イソマルト、キシリトール群のう蝕数の比較	ショ糖群は、糖アルコール群のいずれよりもう蝕の数が有意に多かった。イソマルト群はう蝕の発生率が僅かに高かったが、基本食、キシリトール及びイソマルト群の間でう蝕の数に有意差はなかった。	特になし

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯								
21 CFR 101.80		Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯						
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
62	The sugar substitute Palatinit with special emphasis on microbiological and cariespreventing aspects. [原文：Der Saccharoseaustauschstoff Palatinit unter besonderer Beruchsichtigung mikrobiologischer und kariesprophylaktischer Aspekte.]	Gehring F, Karle EJ.	Zeitschrift Ernährungswiss, 20:96–106, 1981.	その他（動物研究）	従来型及び微生物叢が特に知られている特別に飼育された実験用ラット	実験①：基本食に30%添加した甘味料（イソマルト、キシリトール、ショ糖）によるう蝕発生を評価。 実験食②：チョコレートにイソマルト、キシリトール、ソルビトール、ショ糖を使用した。基礎食は食事の40%、チョコレートは60%。	イソマルト群はショ糖群よりう蝕が有意に少なく、キシリトール群はイソマルト群よりもう蝕が有意に少なかった。	特になし
63	Palatinit-A New Sugar Substitute and its Carioprophyllactic Assessment.	Karle EJ, Gehring F.	Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift 33:189–191, 1978.	その他（動物研究）	ラット	キシリトール、ソルボース、イソマルト、ラク トース、ショ糖に加えて、低分子量炭水化物を含 まない基本的な食事をラット 6 群に与えた。対照 群は基本的な食事のみ。 甘味料の濃度は、基本飼 料の最大30%までゆっくりと増加させた。	う蝕の最大数は、ショ糖（約33）で、続いて乳糖 （25）、イソマルト（約13）、ソルボース（約 12）、キシリトール（約7）、対照（5）の順で あった。ショ糖と他のグループとの間のう蝕発生 率の差は有意であった。	特になし
64	Reduction of dental caries in rats by intermittent feeding with sucrose substitutes.	Larje O, Larson RH.	Arch Oral Biol. 1970 Sep;15(9):805-16.	その他（動物研究）	ラット	対照（基本食）：う蝕誘発食（ショ糖56%） ショ糖代替物として、マンニトール、ソルビトール等 7 種類が、少なくとも 1 つの実験で使用された。 実験①：各群に対照食を数日間与え、その後、 ショ糖代替物を含む食事の 1 つに変更した。各試 験食は14日ごとに 7 回給餌され、その後対照食に ローテーションされた。 食事は、所定のスケ ジュールに従って 2 又は 3 日ごとに変更された。 実験②：S. mutans を接種されている最初の週に 試験食の 1 つを給餌され、その後の 7 週間はショ 糖を含む対照食が給餌された。 実験③：ショ糖食への細菌移植の期間の後、断続 的にショ糖及びショ糖代替食を与える効果を決定 するために設計されました。 動物は最初の週に対 照食を給餌され、その後 7 週間にショ糖代替物を 含む食餌が給餌された。	実験①：ショ糖群と比較して、すべての糖アル コールで著しく滑らかな表面う蝕が有意に少な かった。また、ショ糖群と比較して、マンニトール 群、ソルビトール群では、有意に（p <0.05） 少ないう蝕が見られた。 実験②：ショ糖群と比較して、ソルビトールを与 えた群で、滑らかな表面う蝕、う蝕が有意に少な かった。 実験③：ショ糖グループと比較して、ソルビトール 群は表面の滑らかなう蝕が有意に（p<0.001） 少なかった。	特になし

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯

21 CFR 101.80	Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯								
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考	
					被検者特性	介入条件			
					観察研究、メタアナリシス等				
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム			
66	Noncariogenicity of maltitol in SPF rats infected with mutans streptococci.	Ooshima, T, Izumitani A, Minami T, Yoshida T, Sobue S, Fujiwari T, Hamada Sand.	Submitted for publication.	その他（動物研究）	S. mutansを接種したラット	マルチトールう蝕原性が評価された。 A群（対照群）は、56%の小麦粉を含む対照食。B～L群は、対照群と同じ食事の小麦粉の一部を甘味料の1つで代替。 B群は、10%マルチトール+ 46%小麦粉を含む基本食。 C群は、20%マルチトール+ 36%小麦粉を含む基本食。 D群は、10%ショ糖+ 46%小麦粉を含む基本食。 E群は、10%ショ糖+ 10%マルチトール+ 36%小麦粉を含む基本食。 F群は、20%ショ糖+ 36%小麦粉を含む基本食。 G群は、20%ショ糖+ 20%マルチトール+ 16%小麦粉を含む基本食。 H群は、24%ショ糖+ 32%小麦粉を含む基本食。 I群は、24%ショ糖+ 16%マルチトール+ 16%小麦粉を含む基本食。 J群は、28%ショ糖+ 28%小麦粉を含む基本食。 K群は、28%ショ糖+ 12%マルチトール+ 16%小麦粉を含む基本食。 L群は、40%ショ糖+ 12%小麦粉を含む基本食。	マルチトールは、小麦粉単独（A群）と比較して、B群及びC群でう蝕を誘発しなかった。 A群、B群、及びC群は、ショ糖群（L群）よりう蝕が有意に（p <0.001）少なかった。 また、ショ糖群（L群）よりショ糖が少ないD群、I群及びK群は、ショ糖群L群より有意に（それぞれp <0.001及びp <0.01）う蝕が少なかった。 この研究は、ショ糖を低う蝕性甘味料又は小麦粉で置き換えると、ラットのう蝕が少なくなることを示唆した。	特になし	
67	Experimental studies on correlations between progressive caries and sugar intake.	Tate N, Wada S, Tani H, Oikawa K.	Unpublished.	その他（動物研究）	S. mutansを接種したハムスター	①群：10%ショ糖 ②群：20%ショ糖 ③群10%ショ糖+ 10%マルチトール ④群10%ショ糖+ 10%カップリングシュガー ⑤群：10%マルチトール ⑥群：10%カップリングシュガー う蝕原性が評価された。	②群（20%ショ糖）で最もう蝕が見られた。 ①群と③群及び④群の間で、う蝕スコアに有意差はなかった。⑤群及び⑥群は、①群（10%ショ糖）や②群（20%ショ糖）よりう蝕が有意に（p <0.01）少なかった。	特になし	
69	The possibility of maltitol and SE 58 as non-cariogenic sweeteners: their utilization by Streptococcus mutans for insoluble glucan synthesis and experimental dental caries in rats.	Mukasa T.	Nihon University Journal of Oral Science, 3:266–275, 1977.	その他（動物研究）	ラット	3群のラットに、30%のコーンスターチとショ糖、マルチトール又はSE58（ショ糖、マルチトールを含む製品）のいずれかを26%含む食餌を与えた。 う蝕原性が評価された。	ショ糖群は、亀裂う蝕スコアが31.5、滑らかな表面う蝕スコアが14.1であった。 マルチトール群の亀裂う蝕スコアは3.1、滑らかな表面う蝕はなかった。 SE58群は、それぞれ4.6と0.5であった。ショ糖群との差異はいずれも有意であった。	特になし	
70	Cariogenicity of disaccharide alcohols in rats.	van der Hoeven JS.	Caries Res. 1980;14(2):61-6.	その他（動物研究）	ラット	試験食①：16%のショ糖と44%の小麦粉を含む基本食 試験食②：16%のイソマルトと44%の小麦粉を含む基本食 対照食：60%の小麦粉を含み甘味料は無添加 14週間の自由摂餌 う蝕原性が評価された。	ショ糖群ではエナメル質亀裂病変の発生率が増加し（2週目＝4; 14週目＝14病変）、イソマルト群ではエナメル質亀裂病変がほとんどなかった（2週目＝0; 8週目＝4; 14週目＝1病変）。 イソマルト群と対照群との間でう歯の発生率に差はなかった。	PMID: 6927966	

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯

21 CFR 101.80 Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
73	Carigenicityof lactitol in program-fed rats.	van der Hoeven JS.	Caries Res. 1986;20(5):441-3.	その他（動物研究）	ラット	試験食：基本部分（50%）、小麦粉（25%）及び試験物質（ラクチトール、ソルビトール、キシリトール、ショ糖）（25%）で構成 対照：基本部分に加えて小麦粉を含む1日当たり0.5 g、18回（計9 g）の食餌 う蝕原性が評価された。	キシロース、ラクチトール、ソルビトール及び小麦粉群では、ショ糖群と比較して、う蝕が有意に少なかった。ラクチトール及びソルビトール群でのう歯の発生率は、小麦粉群よりも僅かではあったが、少なく、その差は有意ではなかった。う歯の発生率はキシリトール群で最低であった。	PMID: 3463426
76	Studies of the dental properties of lactitol compared with five other bulk sweeteners in vitro.	Grenby TH, Phillips A, Mistry M.	Caries Res. 1989;23(5):315-9.	その他（ <i>in vitro</i> ）	試験甘味料：ショ糖、グルコース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール6種類の甘味料のうち1種類の1%溶液を含む培地で24時間インキュベートした。また歯垢微生物は、無傷の表面のセグメント又は微粉化された歯のエナメル質のセグメントを含む甘味料培地でインキュベートされた。 微生物発酵によって生成された酸の脱灰作用は、カルシウム及びリンの分析によって評価された。		ショ糖とグルコース（pH 4.0～4.3）で、最大量の酸生成と最低pH（糖アルコールとは著しく異なる）が報告された。ラクチトールとキシリトールは、24時間にわたってpHと酸の生成に僅かな変化しか示さなかった（最終pH 6.1～6.3）。一方、ソルビトールとマンニトールは、最初の12時間でpHに僅かな変化（pH≧6）を示し、24時間後に徐々に低下して4.6～5.1の最終pHになった。脱灰試験の結果は、ショ糖とブドウ糖及び糖アルコールの間に高度に有意な差（p <0.001）を示した。グルコースの存在下でのミネラル損失と比較して、ソルビトールに溶解するカルシウムとリンの減少は約80～85%、マンニトールは63～69%、ラクチトールとキシリトールは94～98%であった。	PMID: 2766316
77	Dental and metabolic effects of lactitol in the diet of laboratory rats.	Grenby TH, Phillips A.	Br J Nutr. 1989 Jan;61(1):17-24.	その他（動物研究）	ラット	摂餌期間：8週間 最初の実験では、脱脂粉乳、ビタミン・ミネラルのサプリメントなどを含む実験用チャウに甘味料が組み込まれた。 実験の第2部では、ラクチトールの最終濃度が110 g / kgになるように、ラクチトール166 g / kgを含むビスケットが動物用飼料に組み込まれた。	実験①：対照群（ショ糖）と比較して、糖アルコール群のう蝕スコア、病変の総数及び病変の重症度に高度に有意な差が示されました。糖アルコール群にはう蝕がほとんどなく、群間の差は有意ではなかった。 実験②：全てのう歯パラメータにおいてラクチトールビスケット群とショ糖ビスケット群の間に高度に有意な差があった。ラクチトール群の平均う食スコアは、動物あたり1未満であった。	PMID: 2923853

2. エリスリトールとう歯 参照連邦官報：規則制定案62 FR 36749、最終規則62 FR 63653

1	Cerestar Holding B. V., Mitsubishi Chemical Corp., and Nikken Chemicals Co., "Petition to amend the regulation for 21 CFR § 101.80 to authorize a noncariogenicity dental health claim for the sugar alcohol erythritol (1,2,3,4-butanetetrol)," April 4, 1997 [CP1].	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	※記載なし	①エリスリトール配合ロゼンジ ②10%ショ糖溶液洗口（対照群）	エリスリトール群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かったのに対し、対照群（ショ糖洗口）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	申請書を引用

1.9 非う蝕性糖質甘味料とう歯								
21 CFR 101.80	Health claims: dietary noncariogenic carbohydrate sweeteners and dental caries. 非う蝕性糖質甘味料とう歯							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
3.	D-タガトースとう蝕 参照連邦官報：暫定最終規則67 FR 71461、最終規則68 FR 39831							
1	Arla Foods Ingredients amba, “Petition to amend the regulation for 21 CFR Sec. 101.80 to authorize a noncariogenicity dental health claim for D-tagatose,” CP-1, Docket No. 02P-0177, January 9, 2002.			その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：6名	①10%D-タガトース溶液洗口 ②10%ショ糖溶液洗口（対照群）	D-タガトース群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かったのに対し、対照群（ショ糖洗口）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	申請書を引用
4.	スクラロースとう蝕 参照連邦官報：規則制定案70 FR 25496							
7	Effect of aqueous solutions of sucralose on plaque pH.	Steinberg LM, Odusola F, Yip J, Mandel ID.	Am J Dent. 1995 Aug;8(4):209-11.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：10名 年齢：18歳以上 特定条件：う蝕ハイリスク	①スクラロース・水溶液洗口 ②スクラロース/マルトデキストリン・水溶液洗口 ③スクラロース/マルトデキストリン/デキストロース・水溶液洗口 ④ショ糖・水溶液洗口（対照群）	水を用いた歯垢内pH試験の結果、スクラロース群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かったのに対し、対照群（ショ糖洗口）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	PMID: 7576390
8	Effect of sucralose in coffee on plaque pH in human subjects.	Steinberg LM, Odusola F, Mandel ID.	Caries Res. 1996;30(2):138-42.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：12名 年齢：18歳以上 特定条件：う蝕ハイリスク（酸産生性歯垢あり）	①ショ糖・コーヒー溶液洗口（対照群） ②スクラロース・コーヒー溶液洗口 ③スクラロース/マルトデキストリン・コーヒー溶液洗口 ④スクラロース/マルトデキストリン/デキストロース・コーヒー溶液洗口 ⑤コーヒー洗口（ブランク群）	コーヒーを用いた歯垢内pH試験の結果、スクラロース群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かったのに対し、対照群（ショ糖洗口）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	PMID: 8833138
9	Effect of sucralose--alone or bulked with maltodextrin and/or dextrose--on plaque pH in humans.	Meyerowitz C, Syrrakou EP, Raubertas RF.	Caries Res. 1996;30(6):439-44.	その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：14名 年齢：18歳以上 特定条件：う蝕ハイリスク（DMFT > 7、酸産生性歯垢あり）	①ショ糖・アイスティー溶液洗口（対照群） ②スクラロース・アイスティー溶液洗口 ③スクラロース/マルトデキストリン・アイスティー溶液洗口 ④スクラロース/マルトデキストリン/デキストロース・アイスティー溶液洗口 ⑤アイスティー洗口（ブランク群）	アイスティーを用いた歯垢内pH試験の結果、スクラロース群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かったのに対し、対照群（ショ糖洗口）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	PMID: 8946099
5.	イソマルツロースとう蝕 参照連邦官報：暫定最終規則72 FR 52783							
1	Cargill, Inc., “Petition to Amend 21 CFR 101.80 to Authorize a Noncariogenicity Dental Health Claim for Isomaltulose,” Docket No. 2006P-0487, August 31, 2006.			その他（ <i>in vitro</i> 、歯垢内pH試験）	被検者数：6名 特定条件：健康者	・食品の摂取量 ①10%イソマルツロース溶液洗口 ②イソマルツロースタブレット1.5 g摂取 ③10%ショ糖溶液洗口（対照群）	イソマルツロース群の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより高かったのに対し、対照群（ショ糖洗口）の歯垢内pHはエナメル質の臨界pHより低かった。	申請書を引用

1 米国

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1. オーツ麦 参照連邦官報：規則制定案61 FR 296（44まで）、最終規則62 FR 3584								
3	The Surgeon General's Report on Nutrition and Health.	DHHS, Public Health Service (PHS).	U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1988.	その他	米国保健福祉省公衆衛生総監の報告書	FDAはこれらの文書を引用して、総コレステロールとLDL-コレステロールの血中濃度が高いことがアテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患の主な原因であるという実質的な疫学的及び臨床的証拠があるとした。これにより、FDAは血中の総コレステロールとLDL-コレステロールに対する影響を冠状動脈性心疾患のリスクの代理マーカーと位置付けた。		特になし
4	Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.	National Research Council (US) Committee on Diet and Health.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他	米国科学アカデミー米国研究協議会による報告書			
5	National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.	DHHS, PHS and the National Institutes of Health (NIH).	NIH, Bethesda, MD, 1989.	その他	米国保健福祉省、公衆衛生局、米国立衛生研究所の文書			
6	National Cholesterol Education Program: Population Panel Report.	DHHS, PHS and the National Institutes of Health.	Bethesda, MD, 1989.	その他	米国保健福祉省、公衆衛生局、米国立衛生研究所の文書			
総コレステロール及びLDL-コレステロール低減効果を支持した研究								
12	Oat beta-glucan reduces blood cholesterol concentration in hypercholesterolemic subjects.	Braaten JT, Wood PJ, Scott FW, Wolynetz MS, Lowe MK, Bradley-White P, Collins MW.	Eur J Clin Nutr. 1994 Jul;48(7):465-74.	介入研究（RCT、クロスオーバー）	高コレステロール血症（220-308 mg/dL）の男女19名（男性：9名、女性：10名）	試験食：ほぼ完全にβ-グルカン水溶性食物繊維と微量元素で構成されるオーツ麦抽出物7.2 g（β-グルカン5.8 g） 対照食：マルトデキストリン いずれも、非炭酸ダイエットフルーツドリンク250 mlと混合して、1日2回食事と共に4週間摂取。 ベースラインと摂取期間終了後の総コレステロール、LDL-コレステロールを比較	ベースラインと比較してオーツ麦群は、総コレステロールが9.2%（p<0.0001）、LDL-コレステロールが10%（p<0.001）有意に低下した。	PMID: 7956987
15	The hypocholesterolemic effects of beta-glucan in oatmeal and oat bran. A dose-controlled study.	Davidson MH, Dugan LD, Burns JH, Bova J, Story K, Drennan KB.	JAMA. 1991 Apr 10;265(14):1833-9.	介入研究（RCT、単盲検）	高コレステロール血症（230-319 mg/dL）の男女156名（148名が試験完了） 被験者は、複数のリスクファクターを有していた。	試験期間の前に、「NCEP Step 1」食（脂肪30%未満、飽和脂肪10%未満）を8週間 試験期間：6週間 試験食： ①オートミール28 g（β-グルカン1.2 g） ②オーツ麦ふすま28 g（β-グルカン2.0 g） ③オートミール56 g（β-グルカン2.4 g） ④オーツ麦ふすま56 g（β-グルカン3.6 g） ⑤オートミール84 g（β-グルカン4.0 g） ⑥オーツ麦ふすま84 g（β-グルカン6.0 g） 対照：でんぶん28 g	3 g/日以上β-グルカンを含む食事を摂取したグループは、ベースラインと比較して、血中総コレステロール値が7-10%、LDL-コレステロール値が10-16%と有意に低下した。1-2.4 gのβ-グルカンを含む食事を摂取したグループの血中総コレステロール値は、ベースラインと有意差はなかった。	PMID: 2005733 各オーツ麦摂取群に対する対照群が設定されていない。

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
17	Oat bran as a cholesterol-reducing dietary adjunct in a young, healthy population.	Gold KV, Davidson DM.	West J Med. 1988 Mar;148(3):299-302.	介入研究（二重盲検）	72名の男女（25～37歳）、総コレステロールの平均値：178 mg/dL	被験者は3群に分けられ3種類の異なるマフィン2個/日（オート麦ふすま34 g）を通常の食事と共に4週間摂取。 試験食（マフィン2個分） ①オート麦（ふすま：34 g、水溶性食物繊維：10 g、食物繊維10 g） ②オート麦/小麦（ふすま：11 g/16.6 g、水溶性食物繊維：1.8 g、食物繊維：10.6 g） ③小麦（ふすま：22.6 g、水溶性食物繊維：0.66 g、食物繊維：11 g） 総コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪	①のオート麦群は総コレステロール（5.3%減少）、LDL-コレステロール（8.7%減少）共にベースラインに比べて有意に低下した。一方、②のオート麦/小麦群は、ベースラインに比べて、総コレステロール値は変化なく、LDL-コレステロール値は有意な変化がなかった。	PMID: 2200237
20	Stabilized rice bran and oat bran lower cholesterol in humans.	Hegsted M, Windhauser MM, Morris K, Lester SB.	Nutr Res. 1993 Apr 4;13:387-98.	介入研究（クロスオーバー）	血中コレステロールが正常高値（233 mg/dL）の11名（男性10名、女性1名、19～57歳）	試験食：オート麦ふすま100 g/day（総食物繊維：9.1 g、水溶性食物繊維：8.0 g、β-グルカン：3.8 g）又は米ぬか100 g/day（総食物繊維：21.9 g、水溶性食物繊維：2.6 g）を供給。クロスオーバーして3週間ずつ摂取。 対照食：小麦粉を含むが小麦ふすまを含まない。各試験食摂取前に2週間摂取。 総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、VLDL-コレステロール、中性脂肪	オート麦ふすまと米ぬか摂取は対照食の摂取時期と比較して、総コレステロール値とLDL-コレステロール値は有意に低下した。HDL-コレステロール値も有意に低下したが、低下幅は僅かであった。	特になし
23	Randomized, controlled, crossover trial of oat bran in hypercholesterolemic subjects.	Keenan JM, Wenz JB, Myers S, Ripsin C, Huang ZQ.	J Fam Pract. 1991 Dec;33(6):600-8.	介入研究（RCT） 二重盲検、クロスオーバー	20～70歳の男女 145人（15%ドロップアウト） 高コレステロール血症（207-267 mg/dL）	米国心臓協会のステップ1ダイエットを6週間摂取した後、対照群はそのままステップ1ダイエットを12週間、試験食群の2群は、オート麦又は小麦シリアルを6週間摂取し、次の6週間は試験食を入れ替えて摂取。 試験食群①：オート麦28 g×2/日（オート麦由来の水溶性食物繊維3 g、その他の水溶性食物繊維を含めた摂取量は平均8 g） 試験食群②：小麦シリアル（小麦由来の水溶性食物繊維1 g、その他の水溶性食物繊維を含めた摂取量は平均6 g） 総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール	群間差と摂取期間差は繰り返しのあるANOVAで解析。 オート麦群のみが、試験期間を通して、血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が低下した。オート麦群の血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値の低下幅は、小麦群及び対照群と比べて有意であった。HDL-コレステロール値に有意な変化は見られなかった。	PMID: 1660530 摂取期間差の影響が有意で結果の解析を複雑にした
24	Oat bran lowers total and low-density lipoprotein cholesterol but not lipoprotein(a) in exercising adults with borderline hypercholesterolemia.	Kelley MJ, Hoover-Plow J, Nichols-Bernhard JF, Verity LS, Brewer H.	J Am Diet Assoc. 1994 Dec;94(12):1419-21.	介入研究（非盲検、対照のない前後比較）	50歳～84歳（平均65.2歳）で、空腹時血症コレステロールが5.17 mmol/L以上の被験者13名（男性7名、閉経後の女性6名）。被験者の健康状態は良好で、試験開始前に有酸素運動プログラムに3か月参加した。	被験者は、低脂肪・低飽和脂肪食を2週間摂取した後、低脂肪・低飽和脂肪食に1日約94 gのオート麦ふすまを追加して4週間摂取した。 総コレステロール、LDL-コレステロール	一元配置、Fisher's least significant differenceで解析。 試験食の摂取で、血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値がベースラインと比べて有意に低下した。	PMID: 7963194 この研究には適切なプラセボが無かった。

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
25	Comparative effects of three cereal brans on plasma lipids, blood pressure, and glucose metabolism in mildly hypercholesterolemic men.	Kestin M, Moss R, Clifton PM, Nestel PJ.	Am J Clin Nutr. 1990 Oct;52(4):661-6.	介入研究（二重盲検クロスオーバー）	男性24人 29～61歳 軽度高血圧症（186～293 mg/dL）	3週間の対照期間の後、3種類の試験食（パン又はマフィン、総食物繊維11.8 g/日）を低食物繊維食に追加して4週間ずつ摂取した（ウォッシュアウト期間なし）。 ①オーツ麦ふすま（95 g/日、水溶性繊維5.8 g） ②米ぬか（60 g/日、水溶性繊維2.9 g） ③麦（35 g/日、水溶性繊維2.6 g）	オーツ麦摂取群は総コレステロール値及びLDL-コレステロール値共にベースラインと比べて低下した。また、いずれも米ぬか群や麦群に比べて有意に低かった。HDL-コレステロール値は3群共にベースラインと比べて有意ではないが僅かに上昇した。	PMID: 2169702
29	Mechanism of serum cholesterol reduction by oat bran.	Marlett JA, Hosig KB, Vollendorf NW, Shinnick FL, Haack VS, Story JA.	Hepatology. 1994 Dec;20(6):1450-7.	介入研究	男性9人 20～28歳 正常脂質（総コレステロール平均値177 mg/dL）	最初の1か月間は低食物繊維食を摂取、2か月目から1日100 gのオーツ麦ふすまが追加された。	ベースラインと比較して低食物繊維食とオーツ麦ふすま食ともに、血清総コレステロール値が有意に低下したが、オーツ麦ふすま食摂取期間は低食物繊維食摂取期間に比べて、血清総コレステロール値が有意に低下した。	PMID: 7982644 体重変化なし。サンプルが少ない。
33	Oat products and lipid lowering. A meta-analysis.	Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr, Elmer PJ, Welch RR, Van Horn L, Liu K, Turnbull WH, Thye FW, Kestin M, et al.	JAMA. 1992 Jun 24;267(24):3317-25.	メタアナリシス	13研究（11, 15-17, 23, 25, 30, 37, 39, 40, 42-44）を統合解析	オーツ麦由来の水溶性食物繊維の血中コレステロールへの影響を評価。	水溶性食物繊維（オーツ麦ふすま及びオートミールのマーカーとして使用）3 g以上の摂取は、血清総コレステロール値の僅かな減少（平均5～6 mg / dLの減少）をもたらした。総コレステロールの減少は、総コレステロール値が高かった被験者を対象とした試験で最大であった。	PMID: 1317928 論文著者は、水溶性繊維以外のオーツ麦含有成分による影響も示唆。
35	Guar gum and plasma cholesterol. Effect of guar gum and an oat fiber source on plasma lipoproteins and cholesterol in hypercholesterolemic adults.	Spiller GA, Farquhar JW, Gates JE, Nichols SF.	Arterioscler Thromb. 1991 Sep-Oct;11(5):1204-8.	介入研究（クロスオーバー）	13人 成人男女 59～65歳 総コレステロール 204～276mg/dL	グアーガム15 g/日（食物繊維11 g、水溶性食物繊維11 g）又はオーツ麦ふすま77 g/日（食物繊維11 g、水溶性食物繊維5 g、β-グルカン3.3 g）を摂取。 前観察1週間、試験期間それぞれ3週間 総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール	グアーガム摂取群、オーツ麦摂取群のいずれも、血中総コレステロール及びLDL-コレステロール値がベースラインに比べて有意に低下した。HDL-コレステロール値の低下は見られなかった。	PMID: 1655015
39	Reduction of Total and LDL-cholesterol in Plasma by Rolled Oats.	Turnbull WH, Leeds AR.	J Clin Nutr. Gastroenterology. 1987 2:1-4.	介入研究（ランダム化比較試験、クロスオーバーデザイン）	高コレステロール血症（総コレステロール 255 mg/dL）で、23歳～59歳の被験者17名（男性9名、女性8名）	被験者は、1か月の準備期間中に低脂肪食のみを摂取。その後、低脂肪食とともにオーツ麦又は小麦150 g / 日を1か月間摂取。更に1か月間、低脂肪食はそのままで試験食を入れ替えて摂取（摂取順はランダム）。 水溶性食物繊維をオーツ麦群は5.4 g、小麦群は3.1 g摂取した。 試験食による血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値等への影響が評価された。	エネルギーと総脂肪摂取量の増加にもかかわらず、オーツ麦摂取でベースラインと比較して総コレステロールとLDL-コレステロールが有意に低下し、HDL-コレステロールは有意ではないが上昇を示した。一方、小麦摂取では有意な変化はなかった。	特になし

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
42	Serum lipid response to a fat-modified, oatmeal-enhanced diet.	Van Horn L, Emidy LA, Liu KA, Liao YL, Ballew C, King J, Stamler J.	Prev Med. 1988 May;17(3):377-86.	介入研究（ランダム化比較試験）	236人の男女（30～65歳） 血清コレステロール値が正常（163～247 mg/dL） 米国シカゴ	試験食群、対照群ともに米心臓協会のPhase IIダイエット（低脂肪、低飽和脂肪、低コレステロール）をまず 4 週間摂取。 オートミール群：Phase IIダイエットに 1 日56 g のオートミールを追加して 8 週間摂取。 対照食群：Phase IIダイエットのみを 8 週間摂取。 体重、血清脂質レベル、リポタンパク質、及び 3 日間の食品記録。	介入 8 週間後、血清コレステロール値の低下はオートミール群の方が対照群より大きかったが有意差はなかった。しかし、サブグループ解析の結果、ベースラインの血清総コレステロール値が高かったオートミール群の被験者は、より大きい低下が見られた。コレステロールが正常な被験者においてもオートミールの温和な効果が見られた。	PMID: 2841662
43	Serum lipid response to oat product intake with a fat-modified diet.	Van Horn LV, Liu K, Parker D, Emidy L, Liao YL, Pan WH, Giumetti D, Hewitt J, Stamler J.	J Am Diet Assoc. 1986 Jun;86(6):759-64.	介入研究（ランダム化比較試験）	30～65歳の男女 208人 軽度から軽症の高コレステロール血症（平均208 mg/dL、213～285 mg/dL）	被験者はまず最初の 6 週間、米心臓協会の低脂肪ダイエットを摂取。その後、対照群は低脂肪ダイエットのみを、2 群は米心臓協会の低脂肪ダイエットの炭水化物部分をオート麦食で代替。 オート麦群①：オート麦ふすま56 g/日（水溶性食物繊維7.8 g） オート麦群②：オートミール56 g/日（水溶性食物繊維4.3 g）	3 群共に、血中総コレステロール値がベースラインに比べて有意に低下した。オート麦の 2 群は介入期間に更なる低下を示したが、3 群で有意差はなかった。	PMID: 3011876
44	Effects on serum lipids of adding instant oats to usual American diets.	Van Horn L, Moag-Stahlberg A, Liu KA, Ballew C, Ruth K, Hughes R, Stamler J.	Am J Public Health. 1991 Feb;81(2):183-8.	介入研究（ランダム化比較試験、非盲検）	25～76歳の男女80人（男性40人、女性40人）米国シカゴ 中程度の高コレステロール血症（213～285 mg/dL）	試験食：インスタントオート麦（総食物繊維：14.5 g、水溶性食物繊維：5.2 g） 対照食：（総食物繊維：16.0 g、水溶性食物繊維：5.5 g） 両者のカロリー、脂肪、飽和脂肪はほぼ同等。	両群ともに総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が低下したが、インスタントオート麦群の低下の程度は対照群と比較して有意に大きかった。	PMID: 1846723
45	Oat bran lowers plasma cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic men.	Whyte JL, McArthur R, Topping D, Nestel P.	J Am Diet Assoc. 1992 Apr;92(4):446-9.	介入研究（ランダム化比較試験、クロスオーバー）	男性23人（平均45歳） 軽度の高コレステロール血症（209～259 mg/dL）	3 週間のベースラインダイエット（典型的なオーストラリアの食事）に続き、被験者は小麦シリアル又はオート麦シリアルを通常の食事に追加して 4 週間摂取し、次の 4 週間は試験食を入れ替えて摂取した。介入期間中にその他の食物繊維の摂取量を抑える方法も指導された。 小麦シリアル：54 g/日（水溶性食物繊維3.4 g） オート麦シリアル：123 g/日（水溶性食物繊維10.3 g）	オート麦群の総コレステロール値とLDL-コレステロール値は、ベースライン、小麦シリアル群と比較して有意に低かった。 総脂肪と飽和脂肪の平均消費量は、二つの期間中でほとんど同じであった。	PMID: 1313467
70	The Effect of Whole Grain Oat Cereal on Serum Lipids.	Reynolds HR.	Unpublished study 1996.	介入研究	パブリックコメントで提出された未発表資料。具体的情報の記載なし。		ブラセボシリアルと比較して、全粒オート麦粉シリアルの摂取で血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が有意に低下した。	未発表資料

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患									
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク								
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考	
					被検者特性	介入条件			
					観察研究、メタアナリシス等				
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム			
総コレステロール及びLDL-コレステロール低減効果を支持しなかった研究									
18	Investigation of the Potential of Porridge as a Hypocholesterolemic Agent.	Gormley TR, Kevany J, Egan JP, McFarland R.	Israel Journal of Food Science and Technology.1978, 2:85-91.	介入研究（ランダム化比較試験）	記載なし		高コレステロール血症の男性と正常コレステロールの女性の血清コレステロール値又はHDL-コレステロール値に対するオートミールの影響はなかった。論文著者は、被験者の食事摂取情報（摂取量、食事及びオートミール中の総食物繊維量、水溶性食物繊維量）がないとして、解釈が難しいと説明。	効果が見られなかった要因として、FDAは被験者側のコンプライアンス上の問題、食事パターンの変化を指摘。	
27	Effect of oatbran on mild hyperlipidaemia.	Lepre F, Crane S.	Med J Aust. 1992 Sep 7;157(5):305-8.	介入研究（クロスオーバー、二重盲検）	高脂血症（血清コレステロール5.5-8.0 mmol/L）の男性16名、女性21名	試験食：①オート麦ふすまマフィン2個（オート麦ふすま60 g、水溶性食物繊維3.2 g）、②小麦ふすまマフィン2個（小麦ふすま60 g） 前観察8週間で低脂肪食を摂取、その後、試験食①又は②をそれぞれ8週間摂取（摂取順はランダム）	オート麦ふすま摂取により血清コレステロール値及びLDL-コレステロール値が僅かに低下したが、有意差はなかった。また、HDL-コレステロール値は有意ではないが増加が見られた。一方、小麦ふすま摂取で、総コレステロール値、LDL-コレステロール値及びLDL-コレステロール値とHDL-コレステロール値の比（LDL：HDL）に有意でない増加とHDL-コレステロール値の有意でない減少が見られた。	PMID: 1331724 効果が見られなかった要因として、FDAは被験者側のコンプライアンス上の問題、食事パターンの変化を指摘。	
31	Lack of effect of dietary oats on serum cholesterol.	O'Kell RT, Duston AA.	Mo Med. 1988 Nov;85(11):726-8.	介入研究（ランダム化試験）	被験者45名（男性21名、女性24名） 総コレステロール値が正常からやや高め（180～211 mg/dL）	被験者は、1/2～3/4カップのオートミールを毎日3か月間摂取し、その後オートミール無しの通常食で3か月間過ごし、これを再度繰り返した。オートミール食による血清コレステロール値とHDL-コレステロール値の影響を評価。	血清コレステロール値とHDL-コレステロール値に有意な変化はなかった。	PMID: 3193954 研究前及び研究中の被験者の食事摂取量が報告されておらず、被験者のコンプライアンスが適切に扱われていないため、解釈が困難とFDAは説明。	
34	Effect of oat bran consumption on total serum cholesterol levels in healthy adults.	Saudia TL, Barfield BR, Barger J.	Mil Med. 1992 Nov;157(11):567-8.	介入研究（非ランダム化比較試験）	健康な成人20人 総コレステロール値200 mg/dl以上	オート麦ふすま3オンス（約85 g)/日 試験期間：93日間 測定項目：総コレステロール	総コレステロール値に有意差は無かった。（ベースライン：254.4 mg/dL, 31日目：239.4 mg/dL、62日目：242.1 mg/dL、93日目：250.7 mg/dL）	PMID: 1470346 効果が見られなかった要因として、FDAは被験者側のコンプライアンス上の問題、食事パターンの変化を指摘。	
41	A controlled study on the effect of beta-glucan-rich oat bran on serum lipids in hypercholesterolemic subjects: relation to apolipoprotein E phenotype.	Uusitupa MI, Ruuskanen E, Mäkinen E, Laitinen J, Toskala E, Kervinen K, Kesäniemi YA.	J Am Coll Nutr. 1992 Dec;11(6):651-9.	介入研究（非ランダム化比較試験）	36人の軽度から中程度の高コレステロール血症[血清総コレステロール(TC)212-328 mg/dL]の被験者(男性20名、女性16名)	試験食群、対照群共に米心臓協会（AHA Step 1）ダイエット食（低コレステロール）をまず4週間摂取。コレステロール低下食に加えてオートブラン（β-グルカン10.3 g/日）又は小麦ふすまを摂取。 試験期間：8週間（4週間の前観察） 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール	最初の4週間では、オート麦ふすまを摂取した群のみ、総コレステロール値とLDL-コレステロール値が有意に低下したが、8週間目には、ベースラインと有意差は無かった。小麦ふすま群では血清TCまたはLDL-コレステロール値に変化は認められなかった。	PMID: 1334101 効果が見られなかった要因として、FDAは被験者側のコンプライアンス上の問題、食事パターンの変化を指摘。	

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
13	Oat bran and cholesterol reduction: evidence against specific effect.	Bremer JM, Scott RS, Lintott CJ.	Aust N Z J Med. 1991 Aug;21(4):422-6.	介入研究（クロスオーバー）	男女12名 38～66歳の高コレステロール血症（総コレステロール 220～348 mg/dL）	3か月の米国心臓協会Step II 食事療法の後に、8週間の介入。 試験食品：オート麦のふすまを加えたパン 摂取期間に取った総食物繊維は32.2 g 比較対照食品：小麦ふすまを加えたパン 摂取期間に取った総食物繊維は34.1 g 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール	総コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪には、オート麦のふすま摂取と小麦ふすま摂取で有意差はなかった。 どちらも血清コレステロール値が約4% 減少した。 オート麦のふすまでのみHDL-コレステロール値が有意に上昇した。	PMID: 1659358 効果が見られなかった要因として、FDAはオート麦の栽培品種の問題（ β -グルカン水溶性食物繊維の含有量の少なさ）が結果に影響した可能性を指摘。
26	Effects of increasing quantities of oat bran in hypercholesterolemic people.	Leadbetter J, Ball MJ, Mann JL.	Am J Clin Nutr. 1991 Nov;54(5):841-5.	介入研究（ラテン方格法：4×4）	高コレステロール血症（総コレステロール250～348 mg/dL）の男女40人（25～64歳） ニュージーランド	0、30、60、及び90 g/dのオート麦ふすま（ β -グルカン水溶性食物繊維の含有量3.7～4.2%） ラテン方格法（4×4）に基づき、一般食に追加して1か月ずつ介入。ウォッシュアウト期間なし 一般食からの食物繊維の摂取量は1日当たり23～27 g。 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール	全ての介入条件で血清コレステロールの値に対するオート麦ふすまの影響に有意差はなかった。 論文著者は、この試験に使ったオート麦ふすまの水溶性食物繊維含有量（ β -グルカン 3.7～4.2%）が少なかったことが結果に影響した可能性を指摘。	PMID: 1659171 効果が見られなかった要因として、FDAはオート麦の栽培品種の問題（ニュージーランド栽培品種の β -グルカン含有量の少なさ）に注目した。
28	Do beans and oat bran add to the effectiveness of a low-fat diet?	Mackay S, Ball MJ.	Eur J Clin Nutr. 1992 Sep;46(9):641-8.	介入研究（ランダム化クロスオーバー試験）	高コレステロール血症（総コレステロール中央値265 mg/dL）の男女39人（男性22人、女性17人） 28～66歳	低脂肪背景食（脂肪からのエネルギー29%） 高ファイバーオート麦ふすま（ β -グルカン 1日当たり3 g又は55g）と低ファイバーオート麦ふすま（ β -グルカン 1日当たり1.9 g又は55 g）と調理豆（80 g、高ファイバーオート麦と同様の水溶性食物繊維を含有） 試験期間：4週間の前観察、それぞれ6週間の試験期間 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール	いずれの食品でも、総コレステロール値とLDL-コレステロール値に有意差はなかった。 HDL-コレステロール値は、どのグループでもベースラインより有意に上昇した。	PMID: 1327742 効果が見られなかった要因として、FDAはオート麦の栽培品種の問題を指摘。
36	The addition of oatbran to a low fat diet has no effect on lipid values in hypercholesterolaemic subjects.	Stewart FM, Neutze JM, Newsome-White R.	N Z Med J. 1992 Oct 14;105(943):398-400.	介入研究（ランダム化クロスオーバー試験）	総コレステロール215.8～328 mg/dLの成人24人（男性11人、女性13人、21～67歳） 脂肪からの摂取エネルギー30%未満 BMI 19.8-29.3	オート麦ふすま 1日当たり50 g 試験期間：対照食と試験食をそれぞれ6週間 測定項目：BMI、摂取エネルギー量又は脂肪摂取量、総コレステロール、LDL及びHDL-コレステロール、アポリポタンパク質A1及びB、中性脂肪	血清脂質に影響を及ぼさなかった。 全ての測定値に有意差は無かった。	PMID: 1334248 効果が見られなかった要因として、FDAはオート麦の栽培品種の問題を指摘。
38	The addition of oatbran to a low fat diet has no effect on lipid values in hypercholesterolaemic subjects.	Törrönen R, Kansanen L, Uusitupa M, Hänninen O, Myllymäki O, Härkönen H, Mälikki Y.	Eur J Clin Nutr. 1992 Sep;46(9):621-7.	介入研究（RCT、二重盲検）	軽度から中程度の高コレステロール血症（総コレステロール 対照群：216.2～343.5 mg/dL、試験食群：223.9～289.5 mg/dL）の男性28人（25～52歳）	オート麦ふすまを濃縮した β -グルカン濃縮パン（ β -グルカン 11.2 g/日） 試験期間：8週間（前観察：2週間、後観察：2週間） 測定項目：総コレステロール、LDL及びHDL-コレステロール	総コレステロール、LDL及びHDL-コレステロールに有意差はなかった。	PMID: 1396480 効果が見られなかった要因として、FDAは加工による影響と説明。

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患									
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク								
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考	
					被検者特性	介入条件			
					観察研究、メタアナリシス等				
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム			
16	Reduced serum cholesterol with dietary change using fat-modified and oat bran supplemented diets.	Demark-Wahnefried W, Bowering J, Cohen PS.	J Am Diet Assoc. 1990 Feb;90(2):223-9.	介入研究	高コレステロール血症患者	①ステップ1の食事のみ、②ステップ1の食事に加えて50 gのオーツ麦ふすま由来の水溶性食物繊維、③通常の食事に加えて50 gのオーツ麦ふすま、④通常の食事に加えて42 gの加工オーツ麦ふすま 試験期間：12週間	4群ともに血中総コレステロールが有意に低下した。オーツ麦由来の水溶性食物繊維1日当たり4 gを摂取した高摂取群でも、脂肪やコレステロール摂取量のみを変えた群と差はなかった。	効果が見られなかった要因として、FDAは体重変化や食事内容の変化などを指摘し、統計的検出力不足と説明。	
2. オオバコ 参照連邦官報：規則制定案62 FR 28234、最終規則63 FR 8103、なお規則制定案62 FR 28234と最終規則63 FR 8103で異なる文献番号が付与されており、以下は最終規則63 FR 8103の文献番号を表示した。 また、最終規則63 FR 8103の8120-8121頁記載の表にFDAが重視した上記10研究の結果が整理されているが、番号に誤りがあり最終規則63 FR 17327（17327-17328頁）で訂正された。									
3	The Surgeon General's Report on Nutrition and Health.	DHHS, Public Health Service (PHS).	U.S. Government Printing Office, Washington, DC, pp. 83–137, 1988.	その他	米国保健福祉省公衆衛生総監報告書：食生活と心臓病等の様々な生活習慣病との関連性を論じた文書。食物繊維による心血管疾患（特に冠状動脈性心疾患）のリスク低減効果の証拠は決定的ではないと結論付けた。しかし、総コレステロール値とLDL-コレステロール値の血中濃度が高いことがアテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患の主な原因であるという実質的な疫学的及び臨床的証拠があるとした。これにより、FDAは血中の総コレステロール値とLDL-コレステロール値に対する影響を冠状動脈性心疾患のリスクの代理マーカーと位置付けた。			特になし	
5	Physiological Effects and Health Consequences of Dietary Fiber.	LSRO, FASEB.	Bethesda, MD, 1987.	その他	米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書：食物繊維による心血管疾患（特に冠状動脈性心疾患）のリスク低減効果の証拠は決定的ではないと結論付けた。なお、総コレステロール値とLDL-コレステロール値の血中濃度が高いことがアテローム性動脈硬化症、冠状動脈性心疾患の主な原因であるという実質的な疫学的及び臨床的証拠があるとした。これにより、FDAは血中の総コレステロール値とLDL-コレステロール値に対する影響を冠状動脈性心疾患のリスクの代理マーカーと位置付けた。			特になし	
6	Evaluation of Publicly Available Scientific Evidence Regarding Certain Nutrient-Disease Relationships: 6. Dietary Fiber and Cardiovascular Disease.	LSRO, FASEB.	Bethesda, MD, 1991.	その他	米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書：上記文書（5）の2年後に公表された再評価文書で同様の結論を示した。			特になし	
12	Long-term cholesterol-lowering effects of psyllium as an adjunct to diet therapy in the treatment of hypercholesterolemia.	Anderson JW, Davidson MH, Blonde L, Brown WV, Howard WJ, Ginsberg H, Allgood LD, Weingand KW.	Submitted to Family Medicine.	介入研究（RCT）	高コレステロール血症 オオバコ群：131人 対照：28人	米国心臓協会ステップ1ダイエット8週間(食事適応期)後の介入（26週間）。 対照群：ステップ1ダイエット＋セルロース オオバコ群：ステップ1ダイエット＋オオバコ1日当たり10.2 g（水溶性食物繊維～7 g）	総コレステロール値及びLDL-コレステロール値ともに対照群より有意に低下した。	FDAが最終規則で重視した研究。	
13	Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid. Adjunct therapy to a prudent diet for patients with mild to moderate hypercholesterolemia.	Bell LP, Hectorne K, Reynolds H, Balm TK, Hunninghake DB.	JAMA. 1989 Jun 16;261(23):3419-23.	介入研究（RCT、二重盲検）	摂取群40人（男性20人）対照群35人（男性18人） 軽度から中等度の高コレステロール血症を有する患者	1日当たり10.2 gのオオバコ摂取（水溶性食物繊維7 g）。対照食はセルロース。 試験期間：前観察12週間、試験食摂取期間8週間 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	総コレステロール(-9 mg/dL、4.2%)、LDL-コレステロール(-12 mg/dL、7.7%)は、対照群に比べて有意に減少した。HDL-コレステロールには、群間で有意差はなかった。	PMID: 2724486 FDAが重視した研究。	

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
14	Long-Term Effects of Consuming Psyllium-Enriched Foods on Serum Lipids. [Long-term effects of consuming foods containing psyllium seed husk on serum lipids in subjects with hypercholesterolemia.]	Davidson MH, Maki KC, Kong JC, Dugan LD, Torri SA, Hall HA, Drennan KB, Anderson SM, Fulgoni VL, Saldanha LG, Olson BH.	Accepted for publication in the American Journal of Clinical Nutrition, 1997. [Am J Clin Nutr. 1998 67: 367-76]	介入研究（RCT、二重盲検）	摂取群①56人（男性31人）②40人（男性24人）③43人（男性27人）対照群59人(男性36人） LDL-コレステロール濃度が3.36~5.68 mmol/L(130及び220 mg/dL)	1日当たり①3.4（水溶性食物繊維2.3 g）、②6.8（水溶性食物繊維4.6 g）、又は③10.2 g（水溶性食物繊維7 g）のオオバコ種子ふすま(PSH)、対照食は、オオバコ種子ふすま(PSH)なし 試験期間：前観察 8 週間 試験期間 24週間 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	コントロールグループで、LDL-コレステロール値は、ベースラインより3%上回った。 ③群では、24週目にLDL-コレステロール値は5%減少し、総コレステロール値は3%減少した。 HDL-コレステロール値は、群間で有意差がなかった。	PMID: 9497178 FDAが重視した研究。
15	Effects of psyllium hydrophilic mucilloid on LDL-cholesterol and bile acid synthesis in hypercholesterolemic men.	Everson GT, Daggy BP, McKinley C, Story JA.	J Lipid Res. 1992 Aug;33(8):1183-92.	介入研究（クロスオーバー、二重盲検）	中程度の高コレステロール血症(総コレステロール265 ± 17mg/dl、LDL-コレステロール184 ± 15 mg/dl)男性患者 20人 年齢44 ± 4歳、体重79 ± 10 kg	1日当たりオオバコ15.3 g（水溶性食物繊維10 g）、プラセボ（セルロース） 15 g 試験期間： 5 日間の前観察、40日間の試験期間の後、ウォッシュアウト期間(11日)。その後、40日間の試験期間。 測定項目：腸内コレステロール吸収、単離末血単核細胞におけるコレステロール合成、胆汁酸動態、胆嚢運動性及び腸管通過を測定	オオバコは、主に胆汁酸合成の刺激を介してLDL-コレステロールを低下させる。 総コレステロール (-14 mg/dL、5%)減少、LDL-コレステロール(-15 mg/dL、8%)減少。 HDL-コレステロールは群間で有意差なし。	PMID: 1431597 FDAが重視した研究。
17	Effect of Psyllium in Conjunction With a Low-Fat Diet on Plasma Lipids in Elderly Patients With Mild-to-Moderate Hypercholesterolemia.	Keane WF, Miller VT, Bell LP, Halstenson CE, Allgood LD, Tully H, LaRosa JC.	Unpublished, 1996	介入研究（非ランダム化比較試験）	オオバコ摂取群40人（男性18人）、対照群39人（男性 7 人）	1日当たりオオバコ10.2 g（水溶性食物繊維7 g）、対照食はセルロース。 試験期間：前観察12週、26週間の試験期間 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	総コレステロール (-8.7 mg/dL、3%)及びLDL-コレステロール(-11.5 mg/dL、5/9%)には、有意差があったが、HDL-コレステロールには群間で有意差が無かった。	FDAが最終規則で重視した研究。
18	Comparison of psyllium hydrophilic mucilloid and cellulose as adjuncts to a prudent diet in the treatment of mild to moderate hypercholesterolemia.	Levin EG, Miller VT, Muesing RA, Stoy DB, Balm TK, LaRosa JC.	Arch Intern Med. 1990 Sep;150(9):1822-7.	介入研究（平行群間試験、二重盲検）	オオバコ摂取群30人（男性26人）、対照群28人（男性23人） 中等度の高脂血症患者	1日当たりオオバコ10.2 g（水溶性食物繊維7 g）、対照食はセルロース 試験期間：前観察 8 週間、16週間の試験期間 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	総コレステロール (-13 mg/dL、5.6%)、LDL-コレステロール(-13 mg/dL、8.6%)は、低下した。 試験後のHDL-コレステロールは、対照群がオオバコ摂取群より有意に高かった（+6%）。	PMID: 2203322 FDAが重視した研究。
22	Cholesterol-lowering effects of ready-to-eat cereal containing psyllium.	Stoy DB, LaRosa JC, Brewer BK, Mackey M, Meusing RA.	J Am Diet Assoc. 1993 Aug;93(8):910-2.	介入研究（クロスオーバー）	男性23人	1日当たりオオバコ（11.6 g）、シリアル対照食は小麦シリアル(水溶性食物繊維3 g) 試験期間： 4 週間の前観察 8 週間× 5 週間× 5 週間（グループ1：オオバコ×プラセボ×オオバコ、グループ2：プラセボ×オオバコ×プラセボ） 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	総コレステロール (-10 mg/dL、4%)及びLDL-コレステロール(-11 mg/dL、6%)は、低下した。 HDL-コレステロールは、群間で有意差がなかった。	FDAが重視した研究。

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
23	Lipid Lowering Effects of Ready-to-Eat Cereal containing psyllium. 以下のタイトルで刊行されたと推定される。 Cholesterol-lowering effects of ready-to-eat cereal containing psyllium.	Stoy DB, LaRosa JC, Brewer BK, Mackey M, Meusing RA.	Unpublished, 1993. J Am Diet Assoc. 1993 Aug;93(8):910-2.	介入研究（クロスオーバー）	男性22人	1日当たりオオバコシリアル11.6 g(水溶性食物繊維8 g)、対照食は小麦シリアル(水溶性食物繊維3 g) 試験期間：4 週間の前観察 8 週間× 5 週間× 5 週間（グループ1：オオバコ×プラセボ×オオバコ、グループ2：プラセボ×オオバコ×プラセボ） 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	総コレステロール（-10 mg/dL、4%）及びLDL-コレステロール(-11 mg/dL、6%）は、低下した。 HDL-コレステロールは、群間で有意差がなかった。	PMID: 8335874 FDAが重視した研究。
25	Effects of Psyllium on Cholesterol and Low- Density Lipoprotein Metabolism in Subjects With Hypercholesterolemia.	Weingand KW, Le N-A, Kuzmak BR, Brown WV, Daggy BP, Miettinen TA, Howard BV, Howard WJ.	Endocrinol Metab. 1997 Dec;30(4):141-50.	介入研究（クロスオーバー）	23人（男性16人、女性7人）	1日当たりオオバコ10.2 g（水溶性食物繊維7 g）、対照食はセルロース 試験期間：前観察12週、試験期間 8 週間 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	総コレステロール（-9 mg/dL、3.8%）及びLDL-コレステロール(-11 mg/dL、6.2%）は、低下した。 HDL-コレステロールは、オオバコ摂取群が有意に高い。	FDAが最終規則で重視した研究。
28	Effect of psyllium in hypercholesterolemia at two monounsaturated fatty acid intakes.	Jenkins DJ, Wolever TM, Vidgen E, Kendall CW, Ransom TP, Mehling CC, Mueller S, Cunnane SC, O'Connell NC, Setchell KD, Lau H, Teitel JM, Garvey MB, Fulgoni V 3rd, Connelly PW, Patten R, Corey PN.	Am J Clin Nutr. 1997 May;65(5):1524-33.	介入研究（クロスオーバー）	試験① 高脂血症患者32人（男性15人、女性17人） 試験② 高脂血症患者27人（男性12人、女性15人）	試験① 1日当たりオオバコ（シリアル） 11.4 g(水溶性食物繊維7.8 g)、対照食は小麦ふすま 試験② 1日当たりオオバコ（シリアル） 12.4 g(水溶性食物繊維8.4g)、対照食は小麦ふすま 測定項目：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	試験①総コレステロール（-27mg/dL、9.8%）、LDL-コレステロール(-24 mg/dL、12.6%）及びHDL-コレステロール（-6.6 mg/dL、11.3%）は、いずれも対照群に比較して有意に低下。 試験②総コレステロール（-34 mg/dL、12.6%）、LDL-コレステロール(-27.9 mg/dL、14.9%）及びHDL-コレステロール（-4.3mg/dL、8%）は、いずれも対照群に比較して有意に低下。	PMID: 9129487 FDAが重視した研究。

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
34	Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis.	Olson BH, Anderson SM, Becker MP, Anderson JW, Hunninghake DB, Jenkins DJ, LaRosa JC, Rippe JM, Roberts DC, Stoy DB, Summerbell CD, Truswell AS, Wolever TM, Morris DH, Fulgoni VL 3rd.	J Nutr. 1997 Oct;127(10):1973-80.	メタアナリシス	11研究を統合解析（被験者総数404名）	コレステロール高めの被験者へのオオバコ種子外皮を含有するシリアル ¹ の血清脂質への影響を評価	コレステロール高めの被験者において、対照のシリアルに対してオオバコ種子外皮を含むシリアルでは総コレステロール値及びLDL-コレステロール値がそれぞれ約5%、約9%有意に低下したと結論付けた。	PMID: 9311953 メタ解析の対象とした11研究 ² 中6研究をFDAは評価したが、残りの5研究は選定基準に合わなかったとした。
37	Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction (Population Panel Report)Chapter II. Background and Introduction.	DHHS, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Cholesterol Education Program,	NIH Publication No. 93-3046, Bethesda, MD,	その他	米国保健福祉省文書：ヘルスクレームの対象者に関して、FDAが評価した研究の多くはコレステロールが高め（225～275 mg/dL）の被験者で行われていた。FDAは規則制定案62 FR 28234で、こうした研究結果は一般の人々に外挿できるとの見解を示したが、パブリックコメントでは反対の意見もあった。しかし、FDAは最終規則63 FR 8103で本報告書にも言及し、規則制定案62 FR 28234の考えを維持するとした。		特になし	
39	The Evaluation of the Safety of Using Psyllium Seed Husk as a Food Ingredient.	LSRO, FASEB.	Bethesda, MD, December 1993.	その他	米国実験生物学会連合ライフサイエンス研究局文書：1日当たり25 gのオオバコ種子外皮の摂取を健康面のリスク要因とする考えには根拠がないと結論付けた。また、オオバコ種子外皮摂取による食道及び胃腸の閉塞は、適切な量の水なしで摂取した場合に限られており、オオバコ含有シリアルを牛乳とともに摂取する場合とは関連性がないとした。		特になし	
3. Oatrim 参照連邦官報：暫定最終規則67 FR 61773								
10	Effect of beta-glucan level in oat fiber extracts on blood lipids in men and women.	Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch J.	J Am Coll Nutr. 1997 Feb;16(1):46-51.	介入研究（クロスオーバーデザイン）	軽度の高コレステロール血症患者23名（男性7名及び女性16名）	β-グルカンを含有するオーツ麦繊維抽出物（低用量：1重量%、又は高用量：10重量%）の血中脂質への影響が評価された。被験者は1週間の調整食に続き、続いてオーツ麦繊維抽出物を含む試験食をそれぞれ5週間、クロスオーバーで摂取した。維持食の脂肪由来の熱量の5%が、試験食でオーツ麦繊維抽出物に代替された。カロリー摂取量は、各被験者の初期体重を維持するよう調整された。	調整食に続くオーツ麦繊維抽出物を含む試験食の摂取で、低用量、高用量共に血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が有意に低下した。一方、HDL-コレステロール値は変化しなかった。また、高用量では低用量に比べて血中総コレステロール値が有意に低かった。	PMID: 9013433

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.81	Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD). 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
4. 大麦 参照連邦官報：暫定最終規則70 FR 76150								
12	Lipids significantly reduced by diets containing barley in moderately hypercholesterolemic men.	Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch J.	J Am Coll Nutr. 2004 Feb;23(1):55-62.	介入研究 （ラテンスクエアデザインによるランダム化比較試験）	中等度高コレステロール血症の男性18名（28-62歳）	2週間の米国心臓協会ステップ1ダイエット（脂肪30%、炭水化物55%、タンパク質15%、コレステロール<300 mg）に続いて、摂取熱量の約20%を次の3種の試験食で代替した。①玄米/全粒小麦、②玄米（1/2）+大麦（1/2）/全粒小麦、③大麦（3試験食の総食物繊維は当量に調整、大麦由来のβ-グルカン水溶性食物繊維は①<0.4 g、②3 g、③6 gの水溶性食物繊維/ 2800 kcal） 摂取期間：3試験食を5週間ずつラテンスクエアデザインでランダムに割り付け。 血中総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪などが測定された。	試験食の3群とも、摂取前より血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が有意に低下した。また、水溶性食物繊維高摂取群の血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値は中・低摂取群に対して有意に低かった。HDL-コレステロールへの影響は、3試験食間で差は見られなかった。	PMID: 14963054
13	Diets containing barley significantly reduce lipids in mildly hypercholesterolemic men and women.	Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch J.	Am J Clin Nutr. 2004 Nov;80(5):1185-93.	介入研究	軽度の高コレステロール血症の成人男女25名（平均ベースライン：総コレステロール223 mg / dL、LDL-コレステロール145 mg / dL）	上記研究（12）と同じ研究グループ。試験食と介入条件は上記研究（12）と同じ。	上記研究（12）と同様の結果が得られた。	PMID: 15531664
14	Barley and wheat foods: influence on plasma cholesterol concentrations in hypercholesterolemic men.	McIntosh GH, Whyte J, McArthur R, Nestel PJ.	Am J Clin Nutr. 1991 May;53(5):1205-9.	介入研究 （クロスオーバーデザイン）	軽度の高コレステロール血症成人男性21名（30～59歳：平均43歳、平均ベースライン：総コレステロール240 mg / dL、LDL-コレステロール177 mg / dL）	試験期間中、被験者の通常の食事の穀物部分が、パンやパスタ等の形態で、①大麦めか、大麦フレークは②全粒小麦により代替された。①と②は、熱量、飽和脂肪、総食物繊維及び水溶性食物繊維が同等になるよう調整されたが、β-グルカン水溶性繊維は①が1日当たり8.5 g、②が1日当たり1.5 gであった。 通常食による3週間の導入期間に続き、被験者は、4週間ずつ①と②を摂取した（順番はランダム）。	大麦群（β-グルカン水溶性食物繊維を多く摂取）は全粒小麦群（β-グルカン水溶性繊維が少ない）に比べて、血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が有意に低かった。HDL-コレステロール値への影響に差は見られなかった。	PMID: 1850576
15	The Hypocholesterolemic Function of Barley Beta-Glucans.	Newman RK, Newman CW, Graham H.	Cereal Foods World. 1989;34:883-886.	介入研究（RCT、盲検）	成人男性14名（35歳以上、総コレステロール範囲140-247 mg / dL、LDL-コレステロール範囲71-187 mg / dL）	被験者は、通常の食事の一部を①全粒小麦及び小麦ふすま、又は②大麦で作ったパン、シリアル、クッキー等で代替した。①及び②は1日当たり42 gの総食物繊維、②は1日当たり3 gのβ-グルカン水溶性繊維を含有。 被験者は①又は②を4週間摂取。	β-グルカン水溶性食物繊維を多く摂った②大麦群は、②小麦群に比べて、血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が有意に低かった。	特になし

1.10 特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.81 Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease (CHD).
特定の食品由来の水溶性繊維と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
16	Effects of barley intake on glucose tolerance, lipid metabolism, and bowel function in women.	Li J, Kaneko T, Qin LQ, Wang J, Wang Y.	Nutrition. 2003 Nov-Dec;19(11-12):926-9.	介入研究（RCT、クロスオーバーデザイン）	10名の女子学生（平均年齢20歳）。ベースラインの血中総コレステロール及びLDL-コレステロールの平均値：140 mg/dL及び53 mg/dL	試験期間中、被験者は 2 タイプの典型的な日本食（1 日2,000 kcal、脂質35％）を摂取した。大麦食は、米の 1 日摂取量の30%を代替し 1 日当たり約5 gの水溶性食物繊維を供給した。各被験者は、4 週間のインターバルを設けた上で、対照食（米のみ）と大麦食（70%米、30%大麦）を 4 週間ずつ摂取した（摂取順はランダム）。	大麦食の摂取は、対照食の摂取と比較して、血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値は有意に低下したが、HDL-コレステロール値は変化がなかった。	PMID: 14624940

5. 大麦ベータファイバー 参照連邦官報：暫定最終規則73FR 9938

4	The effects of concentrated barley beta-glucan on blood lipids in a population of hypercholesterolaemic men and women.	Keenan JM, Goulson M, Shamlivan T, Knutson N, Kolberg L, Curry L.	Br J Nutr. 2007 Jun;97(6):1162-8. Epub 2007 Apr 20.	介入研究（RCT、二重盲検）	高コレステロール血症の25～73歳の男女。一群30～32名の5群（計155名）。ベースラインのLDL-コレステロール140-190 mg/dL	飽和脂肪酸及びトランス脂肪酸が少ない食事の下で、大麦β-グルカン水溶性繊維濃縮物を強化したシリアル及び果汁飲料として、1日2回食事と共に摂取した。 試験群： ①低分子大麦β-グルカン水溶性繊維濃縮物「大麦βファイバー」を1日あたり3 g ②「大麦βファイバー」を1日あたり5 g ③高分子大麦β-グルカン水溶性繊維濃縮物（「大麦βファイバー」製造時のセルラーゼ処理を省略：大麦中のβ-グルカンと類似の分子量）を1日あたり3 g ④高分子大麦β-グルカン水溶性繊維濃縮物を1日あたり5 g 飽和脂肪酸及びトランス脂肪酸が少ない食事を4週間継続してから摂取開始（期間：6週間）。ベースラインと摂取終了後の血中の脂質指標が比較された。	大麦由来のβ-グルカン水溶性食物繊維濃縮物は、低分子、高分子ともに有意に血中LDL-コレステロール及び総コレステロールを改善した。HDL-コレステロールには影響がなかった。	PMID: 17445284

1 米国

1.11 大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.82	Health claims: Soy protein and risk of coronary heart disease (CHD). 大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク参照連邦官報：規制制定案 63 FR 62977（59まで）、最終規則64 FR 57700							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
27	Intake of 25 g of soybean protein with or without soybean fiber alters plasma lipids in men with elevated cholesterol concentrations.	Bakhit RM, Klein BP, Essex-Sorlie D, Ham JO, Erdman JW Jr, Potter SM.	J Nutr. 1994 Feb;124(2):213-22.	介入研究 （クロスオーバー試験：ラテン方格デザイン）	23-70歳の成人男性（21名） 総コレステロールが220 mg/dL以上、300 mg/dL以下 期間：ベースライン期間2週間に続き試験期間4週間	食事： コントロール食①：カゼイン25 g及び食物繊維20 g（タンパク：熱量の19.0%、飽和脂肪22.0 g、コレステロール314 mg） コントロール食②：カゼイン25 g及び子葉繊維20 g（タンパク：熱量の19.2%、飽和脂肪17.4 g、コレステロール260 mg） 試験食①（大豆タンパク群）：大豆タンパク(ISP)25 g及び食物繊維20 g（タンパク：熱量の19.8%、飽和脂肪21.5 g、コレステロール286 mg） 試験食②（大豆タンパク群）：大豆タンパク(ISP)25 g及び子葉繊維20 g（タンパク：熱量の19.7%、飽和脂肪19.7 g、コレステロール264 mg） 測定：総コレステロール、LDL-コレステロール及びアポリポタンパク質	大豆タンパク群は、コントロールに比べ総コレステロール値が有意に低下。 -16 mg/d L（大豆タンパク＋食物繊維） -19 mg/d L（大豆タンパク＋子葉繊維） LDL-コレステロール値は有意差なし	PMID: 8308570
28	Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women.	Baum JA, Teng H, Erdman JW Jr, Weigel RM, Klein BP, Persky VW, Freels S, Surya P, Bakhit RM, Ramos E, Shay NF, Potter SM.	Am J Clin Nutr. 1998 Sep;68(3):545-51.	介入研究 （二重盲検並行群間試験）	49-83歳の高コレステロール血症の閉経後女性（66名） 総コレステロールが240-300 mg/dL 期間：14日間のコントロール期間後、3群に分けて6か月の試験期間（3食事グループ：いずれもタンパクは40 g/日）	食事： コントロール食：NSEPステップ1＋40 gカゼイン 試験食①：NCEPステップ1、40 g大豆タンパク（ISP）及び56 mgイソフラボン 試験食②：NCEPステップ1、40 g大豆タンパク（ISP）及び90 mgイソフラボン 測定：総コレステロール、HDL-、非-HDLコレステロール、他 NCEP：国立コレステロール教育プログラム	大豆タンパク摂取群（試験食①群及び②群）は、コントロール群に対し、非HDL-コレステロールが有意に減少し、HDL-コレステロールも有意に増加したが、総コレステロールに変化はなかった。総コレステロール：HDL-コレステロール比は有意に低下した。イソフラボンレベルは、血中脂質に影響しなかった。	PMID: 9734729
30	Hypocholesterolemic effect of substituting soybean protein for animal protein in the diet of healthy young women.	Carroll KK, Giovannetti PM, Huff MW, Moase O, Roberts DC, Wolfe BM.	Am J Clin Nutr. 1978 Aug;31(8):1312-21.	介入研究 （ランダム化クロスオーバー試験）	19-25歳の若く健康な女性（10名） 総コレステロールは正常域 期間：5週間のコントロール食、5週間の大豆たんばく食、計78日間のクロスオーバー試験	食事： コントロール食：中脂肪食及び混合タンパク（動物由来40%） 試験食：中脂肪食及びタンパク（大豆タンパク＋豆乳（ISPとして44 g）） （脂肪：熱量の34%、タンパク：熱量の15%、コレステロール：161-168 mg） 測定：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール ISP:isolated soy protein	大豆タンパク摂取群は、コントロール食に対し総コレステロール値が-10 mg/dLと有意に低下した。	PMID: 567007
31	A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins.	Crouse JR 3rd, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL.	Arch Intern Med. 1999 Sep 27;159(17):2070-6.	介入研究 （二重盲検並行群間試験）	20-70歳の健康な男女（156名） LDLコレステロール値は140-200 mg/dL 試験期間：9週間	食事： コントロール食：低脂肪食及びカゼイン飲料（イソフラボン含有せず） 試験食①：低脂肪食、25 gISP（エタノール処理）及び4.9 mgイソフラボン 試験食②：低脂肪食、25 gISP及び23.6 mgイソフラボン 試験食③：低脂肪食、25 gISP及び38.9 mgイソフラボン 試験食④：低脂肪食、25 gISP及び61.8 mgイソフラボン （エネルギー量の32%は脂肪、9%は飽和脂肪、約15%はタンパク） 測定：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール及び中性脂肪	コントロール群に対し、試験食④群は、総コレステロールとLDL-コレステロールを4%、6%各々有意に低下させた。試験食①、②、③群では、有意な低下は観察されなかった。また、LDL-コレステロールの初期値が平均以上の被験者では、試験食③、④において総コレステロール及びLDL-コレステロールは有意に低下した。トリグリセリド及びHDL-コレステロールは有意な変化は観察されなかった。	PMID: 10510993

1.11 大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患								
21 CFR 101.82	Health claims: Soy protein and risk of coronary heart disease (CHD). 大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：規制制定案 63 FR 62977（59まで）、最終規則64 FR 57700							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
36	Constancy of fasting serum cholesterol of healthy young women upon substitution of soy protein isolate for meat and dairy protein in medium and low fat diets.	Giovannetti PM, Carroll KK, Wolfe BM	Nutrition Research, 1986 6:609-618,	介入研究 （クロスオーバー試験：ラテン方格デザイン）	20-28歳の若い女性（12名） 総コレステロールは正常域 試験期間：各食 4 週間	食事： コントロール食①：中脂肪食及び混合タンパク （脂肪：熱量の38%、タンパク：熱量の18%） 試験食①：中脂肪食及び大豆タンパク（66-80 g；総タンパクの88%） （脂肪：熱量の38%、タンパク：熱量の18%） コントロール食②：低脂肪食及び混合タンパク （脂肪：熱量の23%、タンパク：熱量の18%） 試験食②：低脂肪食及び大豆タンパク（66-80 g；総タンパクの88%） （脂肪：熱量の23%、タンパク：熱量の18%） 測定：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	中脂肪食で、大豆タンパク群は、コントロールに比較し、総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロールは減少したが有意差はなかった。低脂肪食では、大豆タンパク群はコントロール群と比較し、LDL-コレステロールは、低下したが有意差はなかった。	特になし
37	Soybean protein independently lowers plasma cholesterol levels in primary hypercholesterolemia.	Goldberg AP, Lim A, Kolar JB, Grundhauser JJ, Steinke FH, Schonfeld G.	Atherosclerosis. 1982 Jun;43(2-3):355-68.	介入研究 （ランダム化クロスオーバー試験）	23-64歳の高コレステロール血症の成人（12名：男性 7 名） 総コレステロールのベース値：227-299（平均260）mg/dL 試験期間：各食 6 週間 x 2 = 12週間（ウオッシュアウト期間なし）	食事： コントロール食：高脂肪食及び混合タンパク（75%は動物性、25%は植物性） （脂肪は熱量の44%、タンパクは熱量の20.4%、飽和脂肪29.3 g、コレステロール215 mg） 試験食：高脂肪食＋タンパク（75%は大豆タンパク、他は大豆以外） （大豆タンパク量はISPとして99 g） （脂肪は熱量の44%、タンパクは熱量の19.8%、飽和脂肪27.3 g、コレステロール219 mg） 測定：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	大豆タンパク群は、コントロール群に比較して、総コレステロールが-8 mg/dL、LDL-コレステロールが-10mg/dLと有意差に低下した。一方、HDL-コレステロールの変化は有意差がなかった。 両方の群で総コレステロール及びLDL-コレステロールはベースラインより低下した。	PMID: 6889432 特になし
40-1	Comparison of the effect of dietary meat versus dietary soybean protein on plasma lipids of hyperlipidemic individuals.	Holmes WL, Ribel GB, Hood SS	Atherosclerosis, 1980 36:379-387	介入研究 （固定シーケンス試験：コントロール→試験食）	・27-60歳の成人12名（男 9 名） ・タイプII、タイプIVの高コレステロール血症者 試験期間：コントロール食3週間＋試験食4週間	食事： コントロール食：中脂肪食及びタンパク（40%牛肉、27%他動物、33%植物由来） （脂肪：熱量の34%、タンパク：熱量の15%、飽和脂肪：熱量の8%、コレステロール：254 mg） 試験食：中脂肪食及びタンパク（牛肉を大豆タンパクに置換；38%は大豆タンパク、31%は他動物、31%は他の植物性）；大豆タンパクは大豆粉として添加 （脂肪：熱量の34%、タンパク：熱量の15%、飽和脂肪：熱量の9%、コレステロール：254 mg） 測定：総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロール	コントロール食期間中に、総コレステロール及びLDL-コレステロールはベースラインから各13%有意に低下した。 その後の試験食期間中にはやや低下したが、有意な低下はなかった。	特になし
40-2	Comparison of the effect of dietary meat versus dietary soybean protein on plasma lipids of hyperlipidemic individuals.	Holmes WL, Ribel GB, Hood SS	Atherosclerosis, 1980 36:379-387	介入研究 （ランダム化クロスオーバー試験）	・28-60歳の成人10名（男 6 名） ・タイプII、タイプIVの高コレステロール血症者	食事： コントロール食：中脂肪食＋タンパク（71%牛肉、29%植物由来） （脂肪：熱量の34%、タンパク：熱量の14%、飽和脂肪：熱量の9%、コレステロール：144 mg） 試験食：中脂肪食＋タンパク（牛肉を大豆に置換、71%大豆タンパク、29%他の植物性由来）；大豆タンパクは大豆粉として添加 （脂肪：熱量の35%、タンパク：熱量の14%、飽和脂肪：熱量の9%、コレステロール：144mg） 試験期間：コントロール食3週間＋試験食3週間＝6週間 測定：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール	コントロール食群、試験食群ともに、最初の食事期間で、総コレステロールが有意に低下した（コントロール食：-18%、試験食：-19%）。その後のクロスオーバーでは、どちらの群も更なる低下は観察されなかった。	特になし

1.11 大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.82 Health claims: Soy protein and risk of coronary heart disease (CHD).
大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：規制制定案 63 FR 62977（59まで）、最終規則64 FR 57700

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
44	Effects of substituting dietary soybean protein and oil for milk protein and fat in subjects with hypercholesterolemia.	Kurowska EM, Jordan J, Spence JD, Wetmore S, Piché LA, Radzikowski M, Dandona P, Carroll KK.	Clin Invest Med. 1997 Jun;20(3):162-70.	介入研究 （ランダム化 3 処置 クロスオーバー試験）	やや高めの総コレステロール値の成人34名（男17名）、平均年齢55歳 ベースの平均総コレステロール値265 mg/dL 試験期間：コントロール食 4 週間 x 2、試験食 4 週間、ウォッシュアウト 2 週間	食事： コントロール食①：中脂肪食（熱量の29%は脂肪）、牛乳及びローファットミルクデザート （タンパク：熱量の19%、飽和脂肪：24.7 g、コレステロール：259 mg） コントロール食②：中脂肪食（熱量の28%は脂肪）、スキムミルク+スキムミルクデザート及び大豆油 （タンパク：熱量の19%、飽和脂肪：18.9 g、コレステロール：185 mg） 試験食②：中脂肪食（熱量の29%は脂肪）、豆乳及び大豆デザート （タンパク：熱量の19%、飽和脂肪：17.8 g、コレステロール：196 mg） 測定：総コレステロール、LDL－コレステロール及びHDL－コレステロール	コントロール食群、試験食群、いずれもベースラインに対し、総コレステロール値、LDL-コレステロール値の変化は有意ではなかったが、大豆タンパク食群のHDL-コレステロール値はベースラインに対し、+7%と有意に増加した。 LDL-コレステロール値の高かった24名の被験者においては、大豆タンパク食群は、ベースラインに対して、LDL-コレステロール値は-11%と有意に低下し、HDL-コレステロール値は+9%有意な増加を示した。	PMID: 9189647
49	Effects on human plasma lipids of substituting soybean protein isolate for milk protein in the diet.	Mercer NJH, Carroll KK, Giovannetti PM, Steinke FH, Molfe BM.	Nutrition Reports International 1987 35:279-287.	介入研究 （ランダム化 クロスオーバー試験）	コレステロール値が正常域からやや高めの25-69歳の成人 33名 平均総コレステロール値221 mg/dL（範囲173-325 mg/dL） 試験期間：コントロール食 6 週間、試験食 6 週間、ウォッシュアウト期間なし	食事： コントロール食：通常中脂肪食（熱量の34%は脂肪）；牛乳含む混合タンパク（タンパク：熱量の17.6%、コレステロール：276 mg） 試験食：通常中脂肪食（熱量の35%は脂肪）；牛乳を豆乳に置き換えた混合タンパク（タンパク：熱量の16.9%、コレステロール：290 mg）；ISPとして17 g 測定：総コレステロール、LDL－コレステロール及びHDL－コレステロール	試験食群は、コントロール群に対し総コレステロール値及びLDL－コレステロール値の有意差のある低下は観察されなかった。しかし、コレステロール値が高い 5 名の被験者では、コントロールに比較して総コレステロール値で9%（16 mg）の有意な低下を示した。LDL-コレステロール値の低下は有意差はなかった。	特になし
51	Depression of plasma cholesterol in men by consumption of baked products containing soy protein.	Potter SM, Bakhit RM, Essex-Sorlie DL, Weingartner KE, Chapman KM, Nelson RA, Prabhudesai M, Savage WD, Nelson AI, Winter LW, et al.	Am J Clin Nutr. 1993 Oct;58(4):501-6.	介入研究 （クロスオーバー試験：ラテン方格デザイン）	総コレステロール値が200mg/dL以上の48-78歳の男性25名 平均総コレステロール値224 mg/dL	対照食：低脂肪食（熱量の22.3%は脂肪）；50%は脱し粉乳由来の混合タンパク、20 gのセルロース添加（タンパク：熱量の18.6%、コレステロール：220 mg） 試験食①：低脂肪食（熱量の24.4%は脂肪）；50%は大豆タンパク（SF）由来の混合タンパク、20 gの大豆子葉繊維添加（タンパク：熱量の19.3%、コレステロール：203 mg） 試験食②：低脂肪食（熱量の20.8%は脂肪）；50%は大豆タンパク（ISP）由来の混合タンパク、20 gのセルロース繊維添加（タンパク：熱量の21.3%、コレステロール：171 mg） 試験期間：コントロール食 6 週間、試験食 6 週間、ウォッシュアウト期間なし 試験食③：低脂肪食（熱量の22.5%は脂肪）；50%は大豆タンパク（ISP）由来の混合タンパク、20 gの大豆子葉繊維添加（タンパク：熱量の21.4%、コレステロール：195 mg） 試験期間：各 4 週間、ベース期間 2 週間 測定：総コレステロール、LDL－コレステロール及びHDL－コレステロール	試験食群①では、ベースラインに対しては変化なし、対コントロールでは、総コレステロールが19mg/dLと有意に低下。 試験食②では、ベースラインに対して総コレステロールが8%低下し、対コントロールでは、総コレステロールが26 mg/dL、LDL-コレステロールが18 mg/dLと有意に低下。 試験食③では、ベースラインに対して総コレステロール、LDL-コレステロールが8%低下し、対コントロールでは、総コレステロールが25 mg/dL、LDL-コレステロールが19 mg/dLと有意に低下。 HDL-コレステロールには影響を与えなかった。	PMID: 8379506
54	Determinants of hypocholesterolemic response to soy and animal protein-based diets.	Shorey RL, Bazan B, Lo GS, Steinke FH.	Am J Clin Nutr. 1981 Sep;34(9):1769-78.	介入研究 （並行群間試験）	総コレステロール値が218 mg/dL以上の平均年齢26歳の男性24名 平均総コレステロール値243 mg/dL	食事： コントロール食：通常食（熱量の30-35%は脂肪）混合タンパク（タンパク：90 g、飽和脂肪：30g、コレステロール：181 mg） 試験食：通常食（熱量の30-35%は脂肪）全ての動物タンパクは大豆タンパクに置換（タンパク：87 g、飽和脂肪：33 g、コレステロール：183 mg） 試験期間：6 週間 測定：総コレステロール、HDL－コレステロール（HDL-C）	コントロール群はベースラインに対して、総コレステロールが22 mg/dL低下した。試験食群は、ベースラインに対して、総コレステロールが16 mg/dL減少し、HDL-コレステロールも8 mg/dL減少した。試験群は、コントロール群に対し、総コレステロールで6 mg/dL増加し、HDL-コレステロールが-4 mg/dL減少した。LDL-コレステロールは測定せず。 両方の群において被験者の体重が有意に低下した。	PMID: 7197116 特になし

1.11 大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患

21 CFR 101.82 Health claims: Soy protein and risk of coronary heart disease (CHD).
大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：規制制定案 63 FR 62977（59まで）、最終規則64 FR 57700

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
58	Effects of casein versus soy protein diets on serum cholesterol and lipoproteins in young healthy volunteers.	van Raaij JM, Katan MB, Hautvast JG, Hermus RJ.	Am J Clin Nutr. 1981 Jul;34(7):1261-71.	介入研究 （並行群間試験：3群）	18-28歳の若い成人男女69名 総コレステロールは約150 mg/dL 試験期間：ベース期間10日間の後、4週間	食事： コントロール食：中脂肪食（熱量の約38%は脂肪）総タンパクの65%はカゼイン（タンパク：熱量の24%、飽和脂肪：熱量の13.2%、コレステロール：387 mg） 試験食①：中脂肪食（熱量の約38%は脂肪）総タンパクの65%はカゼイン：大豆タンパクが2：1（タンパク：熱量の24%、飽和脂肪：熱量の13.8%、コレステロール：398 mg） 試験食②：中脂肪食（熱量の約38%は脂肪）総タンパクの65%は大豆タンパク（タンパク：熱量の24%、飽和脂肪：熱量の12.9%、コレステロール：365 mg） 測定：総コレステロール、LDL－コレステロール及びHDL－コレステロール	試験食①群では、コントロール群に対していずれの項目でも有意な変化は観察されなかった。試験食②群では、コントロール群に対して、LDL-コレステロールが6.6 mg/dLと有意に低下し、HDL-コレステロールは5.8 mg/dLと有意な上昇を示した。LDL-コレステロールは試験食①に対して有意な減少であった。総コレステロールは有意な変化は観察されなかった。	PMID: 6942648
59	Influence of diets containing casein, soy isolate, and soy concentrate on serum cholesterol and lipoproteins in middle-aged volunteers.	van Raaij JM, Katan MB, West CE, Hautvast JG.	Am J Clin Nutr. 1982 May;35(5):925-34.	介入研究 （並行群間試験：3群）	29-60歳（平均46歳）の成人57人 総コレステロール：215 mg/dL(135-305 mg/dL) 試験期間：各4週間、ベース期間2.5週間	食事： コントロール食：中脂肪食（熱量の約34.5%は脂肪）総タンパクの60%はカゼイン（タンパク：熱量の15.9%、飽和脂肪：熱量の15.3%、コレステロール：374 mg） 試験食①：中脂肪食（熱量の約34.5%は脂肪）総タンパクの61%分離大豆タンパクISP（タンパク：熱量の16.2%、飽和脂肪：熱量の15.0%、コレステロール：381 mg） 試験食②：中脂肪食（熱量の約34.5%は脂肪）総タンパクの60%は大豆タンパク濃縮物SPC（タンパク：熱量の16.1%、飽和脂肪：熱量の14.9%、コレステロール：382 mg） 測定：総コレステロール、LDL－コレステロール及びHDL－コレステロール	試験食群①では、総コレステロールは4%、LDL-コレステロールは3%低下し、SPC（大豆タンパク濃縮物）に対して有意に減少したが、コントロールに対しては有意差がなかった。ISP群では、HDL-コレステロールは2%と少ないもののベースラインから有意に増加した。試験食②はコントロールに比較して有意な変化は観察されなかった。	PMID: 7200722
136	Effects of feeding 4 levels of soy protein for 3 and 6 wk on blood lipids and apolipoproteins in moderately hypercholesterolemic men.	Teixeira SR, Potter SM, Weigel R, Hannum S, Erdman JW Jr, Hasler CM.	Am J Clin Nutr. 2000 May;71(5):1077-84.	介入研究 （ランダム化並行群間試験：5群）	23-74歳の成人男子81名 総コレステロール：220-300 mg/dL（5.69-7.76 mmol/L） 試験期間：ベース食3週間後、試験期間6か月	食事：ベース食はNCEP Step1食3週間、 コントロール食：Step1食及び50 gタンパク（カゼイン50 g） 試験食①：Step1食及び50 gタンパク（カゼイン30 g及びISP20 g） 試験食②：Step1食及び50 gタンパク（カゼイン20 g及びISP30 g） 試験食③：Step1食及び50 gタンパク（カゼイン10g及びISP40 g） 試験食④：Step1食及び50 gタンパク（ISP50 g） 測定：総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、アポリボタンパク質A-Ⅰ、B	6週目に、コントロールグループと比較して、いずれのISP試験群（ISP40 g群の総コレステロールを除く）も、非HDL-コレステロール、総コレステロール及びアポリボタンパク質Bのベースラインからの有意な減少が観察された。また3週間目にISPを30 g以上摂取した群ではアポリボタンパク質Bで、ISP40 g以上摂取した群では、非HDL-コレステロールで有意な減少が観察された。	PMID: 10799368
137	Cholesterol-lowering effect of soy protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic men.	Wong WW, Smith EO, Stuff JE, Hachey DL, Heird WC, Pownell HJ.	Am J Clin Nutr. 1998 Dec;68(6 Suppl):1385S-1389S. doi: 10.1093/ajcn/68.6.1385S.	介入研究 （ランダム化クロスオーバー試験：2群）	20-50歳の成人男子26名 コレステロール値が正常域13名 高コレステロール血症13名（境界200 mg/dL（5.17 mmol/L）） 試験期間：5週間の試験期間の後、10-15週間のウォッシュ期間を経て5週間の試験（食事内容は①→②、②→	食事：タンパク20%、30%脂肪及び50%炭水化物。タンパク中の75%以上が大豆タンパク又は動物タンパク 試験食①：NCEP Step1大豆タンパク食 試験食②：NCEP Step1動物タンパク食 測定：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセロール、アポリボタンパク質A、B	試験食①（大豆たんぱく食）群は、試験食②群に対し、LDL-コレステロール及びLDL-コレステロール/HDL-コレステロール比を有意に低下させた。大豆タンパクのコレステロール低下作用は、年齢、体重、治療前の血しょう脂質濃度及び食事療法の順序に関係ないことがわかった。	PMID: 9848504

1 米国									
1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患のリスク									
21 CFR 101.83	Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD). 植物ステロール／スタノールエステルと冠動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686								
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考	
					被検者特性	介入条件			
					観察研究、メタアナリシス等				
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム			
18	The Surgeon General’s Report on Nutrition and Health.	U.S. Department of Health, Human Services, Public Health Service.	Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1988, pp. 83–137.	その他（米国公衆衛生総監報告）	高い血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値はアテローム性動脈硬化症の原因となり、冠動脈性心疾患（CHD）発症の重要な寄与因子であることをほぼ間違いないと示す疫学的証拠が得られていると結論している。また、血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が高くなることがCHD発症の主要な寄与因子であり、血中総コレステロール及びLDL-コレステロール値を低下させる食事性因子はCHD 発症リスクに影響すると考えられる十分な疫学及び臨床的証拠が得られている。			特になし	
19	Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk.	National Research Council (US) Committee on Diet and Health.	Washington (DC): National Academies Press (US); 1989.	その他（米科学アカデミー文書）（291-309頁）、（529-547頁）					
20	National Cholesterol Education Program: Population Panel Report.	U.S. Department of Health, Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.	NIH Publication No. 90–3046, Bethesda, MD, November 1990, pp. 1–40.	その他（米国保健福祉省等による文書）					
21	Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel.	Sempos CT, Cleeman JI, Carroll MD, Johnson CL, Bachorik PS, Gordon DJ, Burt VL, Briefel RR, Brown CD, Lippel K, et al.	JAMA. 1993 Jun 16;269(23):3009-14.	その他（米国保健福祉省等による文書）					
植物ステロール									
51	Safety evaluation of phytosterol esters. Part 5. Faecal short-chain fatty acid and microflora content, faecal bacterial enzyme activity and serum female sex hormones in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine.	Ayesh R, Weststrate JA, Drewitt PN, Hepburn PA.	Food Chem Toxicol. 1999 Dec;37(12):1127-38.	介入研究（RCT）	健康な者21名（男性10名、女性11名）。血清コレステロール158～255 mg/dL	被験群では1日量 13.8 g の植物ステロールエステル（遊離植物ステロール1日量 8.6 g 相当量で、1日量 40 g のマーガリンとして監督下に朝食及び夕食時に摂取）を男性被験者には21日間、女性被験者には28日間摂取させた。また、対照群では被検ステロールエステルを含まないマーガリンを摂取させて比較対照試験を実施した。	被験群での血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値は対照群に比してそれぞれ 18%（p<0.0001）及び 23%（p<0.0001）有意に低下した。HDL-コレステロール値に対する作用に関しては、植物ステロール被験群及び対照群の間には有意差は認められなかった。	PMID: 10654588	

1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患のリスク								
21 CFR 101.83	Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD). 植物ステロール／スタノールエステルと冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
57	Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects.	Hendriks HF, Weststrate JA, van Vliet T, Meijer GW.	Eur J Clin Nutr. 1999 Apr;53(4):319-27.	介入研究（DB-RCT、クロスオーバー）	健康な者と思われる血中コレステロール濃度正常者及び軽度高コレステロール血症者（血中コレステロール290 mg／dL未満）の被験者100名（男性42名、女性58名）	被検査食には、植物ステロールエステルを 3段階の含量（1日量としてそれぞれ遊離植物ステロール 1日量 0.83、1.61及び3.24 g に相当する1.33、2.58及び5.18 g）でスプレッドに混ぜて使用した（各被験者が通常摂取するスプレッドの1日量のうち25 gを置き換え、半量を昼食、半量を夕食時に与えた）。植物ステロールとしては、エステル化率が 82%であるヒマワリ油エステルを使用した。	血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値は、3.5 週後には対照スプレッド摂取群に比して有意に（p<0.001）低下した。植物ステロールエステル1日摂取量 1.33、2.58及び 5.18 g での血中総コレステロール値の低下は、それぞれ4.9、5.9 及び6.8%であった。LDL コレステロールの低下はそれぞれ 6.7、8.5 及び 9.9%であった。植物ステロールエステル濃度3段階の間ではコレステロール低下作用に有意な差は認められなかった。HDL-コレステロール値への影響は全く認められなかった。	PMID: 10334658
58	Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters.	Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE.	J Lipid Res. 2000 May;41(5):697-705.	介入研究（DB-RCT、クロスオーバー）	男性15名を対象。血中コレステロール232～387mg／dL	基礎食としてカナダ栄養所要量に適合する組成の北アメリカ固定食に基づいた食事として与え、クロスオーバー法で被検査を比較する試験を実施した。この男性被験者を対象とした試験では、21日間の1日当り 2.94 g の植物ステロールエステル摂取（1日量遊離植物ステロール1.84 g に相当）し、1日量 23 g のマーガリンとして、1日3回に等分して食事と共に与えられた。	血中総コレステロール及び LDL コレステロール値はそれぞれ 9.1%（p<0.005）及び 13.2%（p<0.02）と有意に低下した。血中HDL-コレステロール値には全ての試験期の間に差はなく、摂取したマーガリンの種類に関係なく有意な体重の変化は認められなかった。	PMID: 10787430
61	Lipid Responses to Plant Stero—Enriched Reduced—Fat Spreads Incorporated into an NCEP Step 1 Diet	Maki, K. C., M. H. Davidson, D. M. Unporowicz, E. Shafer, M. R. Dicklin, K. A. Ingram, S. Chen, J. R. McNamara, B. W. Gebhart, and W. C. Franke	Submitted to American Journal of Clinical Nutrition, 1999.	介入研究（RCT）	軽度又は中等度の高コレステロール血症を示す男女の総計224名	全国コレステロール教育プログラム・ステップ1食餌を摂取し、以下の3群のいずれかに無作為割付された。 (1) 低脂肪スプレッド対照群 (2) 1日摂取量として 1.76 g の植物ステロールエステル（遊離植物ステロール1日摂取量 1.1 g 相当量）を含有する低脂肪スプレッド群（低摂取量群） (3) 1日摂取量として3.52 g の植物ステロールエステル（遊離植物ステロール1日摂取量 2.2 g 相当量）を含有する低脂肪スプレッド群（高摂取量群） 全被験者でのスプレッドの1日摂取量は2回の食事に 7 g ずつに分けて14 g とし、これを他の食品とともに摂取した。	両試験群間での血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値には有意な差は認められなかった。HDL-コレステロール値に関しては両群間に差は認められなかった。	投稿手続き中ではあるが公表されたのは抄録のみであるとのことで、論文原稿の形で申請書に添付されていた。この試験についてのFDAの審査は行なわれたが、その扱いは完全な論文が公表されるまでは予備的な結果であるとした。
62	Lipid Responses to Plant Sterol-Enriched Reduced—Fat Spreads Incorporated into a Step 1 Diet.	Maki, K. C., M. H. Davidson, D. Unporowicz, E. J. Schaefer, M. R. Dicklin, K.A. Ingram, S. Chen, B. Gebhart, and W. C. Franke	Circulation, vol. 100, No.18, Supplement I, p. I-115 (abstract), November 1999.					

1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患のリスク								
21 CFR 101.83	Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD). 植物ステロール／スタノールエステルと冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
63-1	Dietary sitostanol related to absorption, synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes.	Miettinen TA, Vanhanen H.	Atherosclerosis. 1994 Feb;105(2):217-26.	介入研究（DB-RCT）	高コレステロール血症者（血清コレステロール 232 mg／dL超）31 名（男性22 名、女性 9 名）。コントロール群 8 名、シトステロール群 9 名、シトスタノール群 7 名、シトスタノールエステル群 7 名	9 週間の試験を行い、少量のシトステロール及びシトスタノール（それぞれ遊離ステロール 1 日量 700 mg 及び遊離スタノール 1 日量700 mg相当量）を 1 日量 50 gのなたね油製マヨネーズ中に溶解し、それらの血清コレステロール濃度に対する作用を検討した。被験者は 1 日量 50 g の食事性脂肪の代わりに 1 日量 50 g のなたね油マヨネーズを摂取する以外は通常の食事を摂った。	全被験者で、なたね油マヨネーズ導入期（介入開始前に行なう安定化の期間）での血清総コレステロール値はなたね油マヨネーズ導入期前の対照期の濃度に比して低下した(8.5%)。対照なたね油マヨネーズ群でさらになたね油マヨネーズ摂取を続けたところ、試験期にはそれ以上の血中コレステロール値の変化は観察されなかった。試験期についてみると、シトステロール群又はシトスタノール群いずれにおいても対照マーガリン群と比較して血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値には変化は見られなかった。しかし、シトスタノールエステル群での血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値は、対照菜種油マーガリン群に比して有意な低値を示した。さらに、試験期での結果を植物ステロール・スノータル 群全体で込みにして（シトスタノール、シトステロール、シトスタノールエステルを込みにした群）対照群と比較すると、血清総コレステロール値は有意に（p<0.05）4%ほど低下していた。植物ステロール群でのHDL-コレステロール値には対照 群との比較で変化は認められなかった。	植物ステロール摂取と血中コレステロール濃度との関係についての結論的な所見は得られていない。これらの試験は、植物ステロール摂取量といった試験デザインとの関係で結果の解釈は単純には行なえないが、健康上の有用性を期待するのに必要な植物ステロールエステルの最低水準を決めるのに役立つ情報が含まれている。PMID: 8003098、PMID: 1521345
64-1	Effects of unsaturated and saturated dietary plant sterols on their serum contents.	Vanhanen HT, Miettinen TA.	Clin Chim Acta. 1992 Jan 31;205(1-2):97-107.					
65	A diet moderately enriched in phytosterols lowers plasma cholesterol concentrations in normocholesterolemic humans.	Pelletier X, Belbraouet S, Mirabel D, Mordret F, Perrin JL, Pages X, Debry G.	Ann Nutr Metab. 1995;39(5):291-5.	介入研究（ランダム化クロスオーバー）	血中コレステロール値が正常な12 名の男性被験者	管理された食事を与えてクロスオーバー試験を実施し、1 日量 740 mg の遊離大豆油ステロール（非エステル型）を含有する 1 日量 50 g のバターを 4 週間摂取した。対照期及び植物ステロール給食期間中でのエネルギー比率換算での総脂肪摂取量は 36.4%であった。対照及び植物ステロール給食期間中でのコレステロール摂取量は、それぞれ 1 日量として436 mg及び410 mg であった。被験食は植物ステロールとコレステロールとの比が、種々の動物モデルでほとんど一致してコレステロール濃度に影響を与えることが判明していた 2.0 になるように設定された。	対照期と比べて血中総コレステロール値及びLDL-コレステロール値にそれぞれ10%及び15%（いずれも p<0.001）の低下が見られた。対照群及び植物ステロール群間では、HDL-コレステロール値に対する作用に関して有意差は認められなかった。	PMID: 8585698

1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患のリスク								
21 CFR 101.83	Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD). 植物ステロール／スタノールエステルと冠動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
67	Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects.	Weststrate JA, Meijer GW.	Eur J Clin Nutr. 1998 May;52(5):334-43.	介入研究（DB-RCT、クロスオーバー）	血中コレステロール値正常者及び軽度高コレステロール血症者95 名（血中コレステロール値 310 mg／dL未満）	通常食とともに被検マーガリン又は対照マーガリンのいずれかを摂取させ、種々の植物ステロールの血しょう総コレステロール及びLDL-コレステロール値に対する作用を検討した。比較はそれぞれ下記由来のステロール又はスタノールエステルを添加したマーガリンと対照マーガリン（それぞれ 1 日量 30 g）との間で行われた。使用したステロールエステルは大豆油由来（1 日量 4.8 g; 遊離植物ステロール 1 日量3 g相当量）、シアバターノキ油由来(1 日量 2.9 g) 及び米ぬか油由来(1 日量 1.6 g) であり、それ以外にも植物スタノールエステル（1 日量 4.6 g; 遊離植物スタノール 1 日量 2.7 g 相当量）が使用された。大豆油由来のステロールエステルは、主としてシトステロール、カンベステロール及びスチグマステロールのエステルであった。	大豆油由来ステロールエステル化マーガリン群での血しょう総コレステロール値及びLDL-コレステロール値の低下は、対照マーガリン群に比べてそれぞれ 8.3%及び13.0%であり、有意に低下した（p<0.05）。シアバターノキ 油及び米ぬか油由来のステロールは、コレステロール濃度には有意な作用を呈さなかった。 対照群及び被験群のいずれにおいても、HDL-コレステロール濃度に対する作用は認められなかった。	PMID: 9630383
74	Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men.	Jones PJ, Ntanos FY, Raeini-Sarjaz M, Vanstone CA.	Am J Clin Nutr. 1999 Jun;69(6):1144-50.	介入研究（DB-RCT、並行群間）	32 名の高コレステロール血症患者（血中コレステロール 252～387 mg／dL）	非エステル化植物ステロール・スタノール混合物は、カナダ栄養所要量に適合する組成の「脂肪制限」北アメリカ固定食を基礎食として管理された状態で与えられた。被験者は調製食単独又は同じ調製食に植物ステロール・スタノール混合物 1 日量 1.7 g 添加した食事（1 日 3 回の食事ごとにマーガリンとして 1 日量 30 g）のいずれかを 30 日間摂取した。	30 日後の LDL-コレステロール濃度は低下し、対照群で 8.9%（p<0.01）、植物ステロール・スタノール混合物群では 24.4%（p<0.001）であった。すなわち、30 日後では、植物ステロール・スタノール混合物群でのLDL-コレステロール 値の低下は対照群での低下に比して15.5%程有意に（p<0.05）大きかった。試験期間中、HDL-コレステロール濃度には有意な変化は認められなかった。	植物ステロールと植物スタノールとの混合物が及ぼす影響について検討した。この混合物中の植物スタノール化合物としてのシトスタノールの含量は重量で 20%とされた。混合物の他の成分はステロール類の化合物で、これらのほとんどは、トールオイル（松材から採取）由来の植物ステロール化合物としてのシトステロール及びカンベステロールであった。 PMID: 10357732
75	Spreads enriched with plant sterols, either esterified 4,4-dimethylsterols or free 4-desmethylsterols, and plasma total- and LDL-cholesterol concentrations.	Sierksma A, Weststrate JA, Meijer GW.	Br J Nutr. 1999 Oct;82(4):273-82.	介入研究（DBクロスオーバー）	高コレステロール血症者（血中コレステロール値 310 mg／dL未満）76 名（男性 39 名、女性 37 名）	遊離大豆油ステロール(1 日量 0.8 g) で強化した 1 日量 25 g のスプレッドを 3 週間摂取させる被験群と非強化対照スプレッドを摂取させる対照群を設けて二重盲検クロスオーバー試験を行った。	被験群での血しょう総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の低下は対照群に比してそれぞれ3.8%及び6%であり、低下はいずれも有意（p<0.05）であった。HDL-コレステロール濃度には全く変化はなかった。	PMID: 10655976
100	Plant sterol and stanol margarines and health.	Law M.	BMJ. 2000 Mar 25;320(7238):861-4.	メタアナリシス	植物ステロール・スタノールエステルとCHDとの関係に関する補助的証拠資料として取扱っている。この統合研究では、群間比較又はクロスオーバー比較法のいずれかを使用し、摂取量 20 段階の植物ステロール又は植物スタノールのいずれかと対照基剤との間での比較が行なわれた合計14 の無作為割付試験で得られたデータがプールされ、植物ステロール及び植物スタノール込みでの血清コレステロール値に対する作用が解析された。対象とされたデータは、植物ステロール、植物スタノール添加又は非添加スプレッド（マヨネーズ、オリーブオイル又はバターの場合もある）を使用して検討された血清LDL-コレステロール値に対する作用に関するデータである。			PMID: 10731187

1.1.2 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患のリスク								
21 CFR 101.83	Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD). 植物ステロール／スタノールエステルと冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
植物スタノール								
58	Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters.	Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE.	J Lipid Res. 2000 May;41(5):697-705.	介入研究（ランダム化、DBクロスオーバー）	高コレステロール血症（血しょう総コレステロール 232-387 mg/dL）15 名	植物ステロールエステル 1 日量 2.94 g 含有マーガリン23 g、植物スタノールエステル 1 日量 3.31 g 含有マーガリン23 g（遊離植物スタノール 1 日量 1.84 g 相当量；1 日量 23 g のマーガリンとして、1 日 3 回に等分して食事と共に与えられた）及び対照マーガリン 1 日量 23 g の 3 種マーガリンを試験食とし、対照比較試験管理栄養食 21 日試験期クロスオーバー試験を実施した。試験期間中、被験者は基礎食としてカナダ栄養摂取勧告に適合する組成の北アメリカ食品成分固定混合食を摂った。	対照マーガリン摂取期との対比で、植物スタノールエステル群での血しょうLDL-コレステロール値は 6.4%（p<0.02）低下したが、血しょう総コレステロールに関しては有意に低下しなかった。試験 3 群間には血しょうHDL-コレステロール値の差は認められず、摂取したマーガリンの種類に関係なく有意な体重の変化は認められなかった。	PMID: 10787430
63-2	Dietary sitostanol related to absorption, synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes.	Miettinen TA, Vanhanen H.	Atherosclerosis. 1994 Feb;105(2):217-26.	介入研究（DB-RCT）	（63）31 名（男性 22 名、女性 9 名）、高コレステロール血症（血清総コレステロール 232 mg/dL超） （64）24 名、高コレステロール血症（血清総コレステロール 232 mg/dL超）	高コレステロール血症患者 31 名を被験者として 9 週間の試験を行ない、少量のシトステロール及びシトスタノール（それぞれ遊離ステロール 1 日量 700 mg 及び遊離スタノール 1 日量 700 mg 相当量）を 1 日量 50 g のなたね油マヨネーズ中に溶解し、それらの血清コレステロール値に対する作用を検討した。被験者は、1 日量 50 g の食事性脂肪の代わりに 1 日量 50 g のなたね油マヨネーズを摂取する以外は通常の食事を摂った。報告書では、シトスタノールエステル（植物スタノールエステル 1 日量 1.36 g、遊離スタノール 1 日量 800 mg相当量）を 1 日量 50 g のなたね油マヨネーズ中に溶解し、9 週間試験期での後期試験を別途行った。	全被験者で、なたね油マヨネーズ導入期での血清総コレステロール値はなたね油マヨネーズ導入期前の対照期の値に比して低下した（8.5%）。対照なたね油マヨネーズ群でさらになたね油マヨネーズ摂取を続けたところ、試験期にはそれ以上の血中コレステロール値の変化は観察されなかった。試験期についてみると、遊離シトスタノール群（n=7）では、対照 RSOマヨネーズ群に比して血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の有意な低下は観察されなかった。同様に、遊離シトスタノール群では HDL-コレステロール値の変化も観察されなかった。しかし、シトスタノールエステル群（n=7）での血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値の低下は有意であった。血清総コレステロール値の初期値からの平均変化は、対照群は4.6 mg/dL 増加し、シトスタノールエステル群では7.4 mg/dL低下した（p<0.05）。血清 LDL-コレステロール値の初期値からの平均変化は、対照群は3.1 mg/dL増加し、シトスタノールエステル群では 7.7 mg/dLで低下した（p<0.05）。しかし、HDL-コレステロール値については、初期値との対比で統計的に有意な上昇が見られた。	FDA としては、これらの報告内容からは植物スタノール摂取量及び観察されたコレステロール低下作用の程度を読むことができなかった。例えば、シトスタノール群について見ると、方法の項にはシトスタノール 1 日量 800 mg がなたね油マヨネーズとエステル交換されてマヨネーズに添加されたと記載されているが、一方、本文書の表 1 では、なたね油マヨネーズ中のシトスタノールエステル含量は 830 mg であると記載されている。ある量の遊離スタノールに相当するスタノールエステル等価量の計算には換算係数 1.7 が使用されるので、シトスタノール及びシトスタノールエステルの量は正しいとは考えられない。Miettinen 文献の結果の項を見ると、シトスタノールエステル群での対照群対比の血清総コレステロール値の低下は約18%と計算されると述べられているが、Vanhanen 文献の要約では、シトスタノールエステルは血清総コレステロール値を7%低下させると記載されている。FDA は、これらの 2 報からは、方法及び結果の項の記載内容に相違があることから結論的な所見は得られないという見解を持った。PMID: 8003098、PMID: 1521345
64-2	Effects of unsaturated and saturated dietary plant sterols on their serum contents.	Vanhanen HT, Miettinen TA.	Clin Chim Acta. 1992 Jan 31;205(1-2):97-107.					

1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患のリスク

21 CFR 101.83 Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD).
植物ステロール／スタノールエステルと冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
67	Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects.	Weststrate JA, Meijer GW.	Eur J Clin Nutr. 1998 May;52(5):334-43.	介入研究（DB-RCT、クロスオーバー）	正常～軽度高コレステロール血症（血しょう総コレステロール 310 mg/dL未満）95 名	通常の食事に加えて試験マーガリン又は対照マーガリンを摂取した。被験者は、それぞれ植物スタノール エステル（1 日量 4.6 g; 遊離植物スタノール 1 日量 2.7 g 相当量）、シアバターノキ油由来植物ステロールエステル（1 日量 2.9 g）、米ぬか油由来植物ステロールエステル(1 日量1.6 g)及び大豆油植物ステロールエステル(1 日量 4.8 g; 遊離植物ステロール 1 日量 3 g 相当量) を含有するマーガリン(1 日量 30 g) 群並びに対照マーガリン群に分け、無作為割付比較対照二重盲検法で 5 群及び3.5 週試験 4 期間を釣合いの取れた不完全ラテン方格法に添って配置し試験した。	植物スタノールエステル添加 マーガリン群では、対照群との対比において、血しょう総コレステロール及び LDL-コレステロールは有意（p<0.05）にそれぞれ 7.3% 及び 13.0%低下した。大豆油ステロールエステル添加マーガリン群でも、同様な低下が見られた。全試験期を通じて HDL-コレステロール濃度には変化は見られなかった。	PMID: 9630383
74	Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men.	Jones PJ, Ntanos FY, Raeini-Sarjaz M, Vanstone CA.	Am J Clin Nutr. 1999 Jun;69(6):1144-50.	介入研究（DB-RCT、並行群間）	高コレステロール血症（血清総コレステロール 252-387 mg/dL）32 名	植物ステロールと植物スタノールとの混合物が及ぼす影響について検討した。この混合物中の植物スタノール化合物としてのシトスタノールの含量は重量で 20%とした。ステロール混合物の成分はステロール類の化合物のシトステロール及びカンベステロールであった。コレステロール低下作用検討のために、これらの非エステル体植物ステロール・スタノール混合物は、カナダ栄養摂取勧告に適合する組成の脂肪制限北アメリカ食品成分固定食を基礎食として管理された状態で与えられた。被験者は調製食単独もしくは植物ステロール・スタノール混合物 1 日量 1.7 g 添加調製食（1 日 3 回の食事ごとにマーガリンとして 1 日量 30 g）のいずれかを 30 日間にわたり摂取した。	植物ステロールと植物スタノール混合物は血しょう総コレステロール値には有意な影響を与えなかった。しかし、30 日後のLDL-コレステロール値の低下は、対照群での8.9%（p< 0.01）に比して高植物ステロール・スタノール混合物含有食群では24.4%（p<0.001）であった。すなわち、30 日後では、植物ステロール・スタノール混合物群でのLDL-コレステロール濃度の低下は対照群での低下に比して15.5%程有意に（p<0.05）大きかった。試験期間中HDL-コレステロール濃度には有意な変化は認められなかった。	PMID: 10357732

1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患のリスク

21 CFR 101.83 Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD).
植物ステロール／スタノールエステルと冠動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
77	Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.	Hallikainen MA, Uusitupa MI.	Am J Clin Nutr. 1999 Mar;69(3):403-10.	介入研究（DB-RCT、並行群間）	55 名の中等度の高コレステロール血症被験者	4 週間高脂肪食（脂肪は摂取カロリー中ー36 から38%）を摂取し、次いで以下の低脂肪マーガリンをベースとする 3 群のいずれかに無作為割付された。すなわち、木材由来スタノールエステル 1 日量 3.9 g（遊離植物スタノール 1 日量 2.31 g 相当量）含有マーガリン群、栽培食用植物スタノールエステル 1 日量 3.9 g（遊離植物スタノール 1 日量 2.16 g 相当量）含有マーガリン群及び対照マーガリン 群の 3 群であった。マーガリンをアメリカ心臓・肺・血液研究所全国コレステロール教育プログラム・ステップII 食事（カロリー換算での飽和脂肪は7%以下、コレステロール 1 日摂取量が 200 mg 未満である食餌） に合わせて調理した食事の一部として 8 週間にわたり摂取した。	試験期間終了時での血清総コレステロール値は、対照群に比べて木材由来スタノールエステル含有マーガリン群及び植物スタノールエステル含有マーガリン群で有意に低下したが、木材由来スタノールエステル含有マーガリン群及び植物スタノールエステル含有マーガリン 群での低下の間には有意差はなかった。血清LDL-コレステロール値に関しては、対照群に比して木材由来スタノールエステル含有 マーガリン群で有意に低下した。植物スタノールエステル含有マーガリン群での低下は、対照群に比して統計的には有意でなかった。試験期間中にHDL-コレステロール濃度は変化しなかった。	PMID: 10075323
78	Cholesterol reduction by different plant stanol mixtures and with variable fat intake.	Gylling H, Miettinen TA.	Metabolism. 1999 May;48(5):575-80.	介入研究（ランダム化、DBクロスオーバー）	閉経後、高コレステロール血症（血清総コレステロール 213-310 mg/dL）女性 23 名	5.4 g の高シトスタノール植物スタノールエステル又は5.7 g の高カンベスタノール植物スタノールエステルのいずれかを含有する 1 日量 25 g のなたね油製マーガリンであり、被験者はそれぞれのマーガリン摂取 6 週間の試験期に対して無作為に割り付けられた。一方のマーガリンでの 6 週間の試験期が終了した時点で、被験者は別のマーガリンでの 6 週間の試験期に移行した。被験者が通常家庭で摂っている食事を 8 週間のウォッシュアウト期を置いた後に、被験者21 名は 1 日量 25 g のバター又は植物スタノールエステル 1 日量 4.1 g 含有バター 1 日量25 gを引続き 5 週間にわたって摂取 する群のいずれかに無作為に割付けられた。被験者は全試験期間を通じて通常の食事を摂るとされたが、通常食中の脂肪の25 g 分を 1 日 25 g の試験マーガリン又はバターで置き換えた。	マーガリンの場合、木材由来スタノールエステル及び植物スタノールエステル含有の両方で、血清総コレステロール値は摂取前の初期値と比べ有意に低下した。血清LDL-コレステロール値に関しても、木材由来スタノールエステル含有マーガリン及び植物スタノールエステル含有マーガリンの両方で、初期値に比べて有意に低下した。植物スタノールエステル含有バターは、初期値に対し、血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値を有意に低下させることはなかったが、コントロールとの比較では、血清総コレステロール値及びLDL-コレステロール値を有意に低下させた。	PMID: 10337856

1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患のリスク

21 CFR 101.83 Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD).
植物ステロール／スタノールエステルと冠状動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
80	Cholesterol-Lowering Effects of a Stanol Ester-Containing Low-Fat Margarine Used in Conjunction with a Strict Lipid-Lowering Diet.	Andersson, A., B. KarlstroAE4m, R. Mohsen, and B. Vessby.	European Heart Journal Supplements, vol. 1 (Suppl S), pp. S80–S90, 1999.	介入研究（ランダム化、DB）	61 名（男性 28 名、女性 33 名）、高コレステロール血症（血清総コレステロール 195-330 mg/dL）	植物スタノールエステル 1 日量 3.4 g（植物スタノール 1 日量2 g 相当量）含有低脂肪マーガリンを低飽和脂肪・低コレステロールの食事とともに摂取する群、植物スタノールエステルを含有しない対照低脂肪マーガリンを低飽和脂肪・低コレステロールの食事とともに摂取する群及び植物スタノールエステル 1 日量 3.4 g（植物スタノール 1 日量2 g 相当量）含有低脂肪マーガリンと共に被験者の通常食を継続した状態で摂取する群とであった。	3 群のいずれにおいても血清総コレステロール及びLDL-コレステロール値の低下が認められた。植物スタノールエステルを含有しない対照低脂肪マーガリンを低飽和脂肪・低コレステロールの食事とともに摂取した群との比較で、植物スタノールエステル含有低脂肪マーガリンを低飽和脂肪・低コレステロールの食事とともに摂取した群での血清総コレステロール濃度及び血清LDL-コレステロール値を有意に低下させた。植物スタノールエステル含有マーガリンを通常食とともに摂取した群との比較では、植物スタノールエステル含有マーガリンを低飽和脂肪・低コレステロールの食事とともに摂取した群の血清総コレステロール濃度及び血清LDL-コレステロール濃度は有意に低下した。	特になし
81	Effect of Sitostanol Ester on Composition and Size Distribution of Low- and High-Density Lipoprotein.	Blomqvist, S. M., M. Jauhiainen, A. van Tol, M. HyvoAE4nen, I. Torstila, H. T. Vanhanen, T. A. Miettinen, and C. Ehnholm	Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, vol. 3, pp. 158–164, 1993.	介入研究（DB-RCT）	67 名（男性 47 名、女性 20 名）、軽度高コレステロール血症（血しょう総コレステロール 246±33 mg/dL）	4 週間にわたって通常食中の脂肪50 gを50 gのなたね油マヨネーズに置き換えウォッシュアウトした。その後、50 gのなたね油マヨネーズを摂取する群（対照群）又は 50 g 中に植物スタノールエステル5.8 gを溶かしたなたね油マヨネーズ（マヨネーズ 50 g 中に遊離植物スタノール 1 日量 3.4 g 相当量を含有）を摂取する群のいずれかに無作為に割付けた。	植物スタノールエステル高含量食摂取 6 週間後には、血しょう総コレステロール値は対照群に対して植物スタノールエステル群で有意に低下（p<0.001）し、また、血しょう LDL-コレステロール値は対照群に対して植物スタノールエステル群で有意に低下（p<0.01）した。	HDL-コレステロール値は対照群に比して植物スタノールエステル群は有意に低値を示した。対照群被験者数を 32 名ではなく 33 名としてデータを解析しており、HDL-コレステロールには変化はなかったとしている。これら 2 報には被験者数が異なっていた詳細な根拠が記載されていないため、FDA の審査では、この試験はあまり重要視していない。 PMID: 8228636
82	Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant sterols in hypercholesterolemic subjects during dietary sitostanol ester treatment.	Vanhanen HT, Blomqvist S, Ehnholm C, Hyvönen M, Jauhiainen M, Torstila I, Miettinen TA.	J Lipid Res. 1993 Sep;34(9):1535-44.					
88	Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner.	Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI.	J Nutr. 2000 Apr;130(4):767-76.	介入研究（ランダム化、SBクロスオーバー）	22 名（男性 8 名、女性 14 名）、高コレステロール血症（血清総コレステロール 193.5-329 mg/dL）	4 週間の試験期に植物スタノールエステルをそれぞれ 1 日量 1.4、2.7、4.1 及び5.4 g（遊離植物スタノールのそれぞれ 1 日量 0.8、1.6、2.4 及び3.2 g 相当量）含有するマーガリンを 22 名の高コレステロール血症被験者に摂取させて単盲検、クロスオーバー試験を実施した。比較として、対照マーガリンを 4 週間摂取させる対照期を設けた。全被験者は、試験全期を通して同じ標準組成食を摂り、各種マーガリン摂取試験期の順序は無作為に割当てた。	血清総コレステロール濃度の低下は、植物スタノールエステル 1 日摂取量 1.4 g、2.7 g、4.1 g及び 5.4 gでそれぞれ対照期との対比で、2.8 %（p=0.384）、6.8%（p<0.001）、10.3%（p<0.01）及び11.3%（p < 0.001）低下した。	PMID: 10736328

1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患のリスク								
21 CFR 101.83	Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD). 植物ステロール／スタノールエステルと冠動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686							
文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
89	Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population.	Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E.	N Engl J Med. 1995 Nov 16;333(20):1308-12.	介入研究（DB-RCT）	153 名（男性 42%、女性 58%）、軽度高コレステロール血症（血清総コレステロール ±216 mg/dL）	通常の食事に加えて、対照群として 1 日 24 g のカノーラ油マーガリン、試験群では5.1 gの植物スタノールエステル（遊離植物スタノール3 g相当）を添加した同量のカノーラ油マーガリンを 6 か月間摂取させた。6 か月終了時点で、試験群は 5.1 gの植物スタノールエステルを継続して摂取する群と3.4 g（遊離植物スタノール 2 g相当）に減量した群に無作為に分けられた。対照マーガリンを摂取する対照群も 6 か月間引き続き試験を続けた。マーガリン摂取量を計測した結果、平均植物スタノールエステル摂取量は4.4 g（目標 1 日量 5.1 g 群）及び 3.1 g（目標 1 日量 3.4 g 群）であった。	血清総コレステロールの 1 年後の変化は、対照群の0.1%の増加に対して、植物スタノールエステル群（4.4 g/日）では10.2%であった（両グループの変化の差は24 mg/dLで有意差あり）。LDL-コレステロールの低下は、植物スタノールエステル群（4.4 g/日）で14.1%、対照群で1.1%であった（両グループの変化の差は21 mg/dLで有意差あり）。血清総コレステロールとLDL-コレステロールの有意な低下は摂取 6 か月後でも見られた。	PMID: 7566021
90	Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomized controlled trial.	Nguyen TT, Dale LC, von Bergmann K, Croghan IT.	Mayo Clin Proc. 1999 Dec;74(12):1198-206.	介入研究（DB-RCT）	298 名（男性 51%、女性 49%）、高コレステロール血症（血清総コレステロール 200-280 mg/dL）	下記の 3 種試験食又は対照食のいずれかを被験者に 8 週間摂食させて、それらの血中コレステロール低下作用について検討した。3 種の試験食は、植物スタノールエステル 1 日量 5.1 g（遊離植物スタノール 1 日量 3 g 相当量）含有ヨーロッパ式スプレッド、植物スタノールエステル 1 日量 5.1 g（遊離植物スタノール 1 日量 3 g 相当量）含有アメリカ式再調製スプレッド、植物スタノールエステル 1 日量 3.4 g（遊離植物スタノール 1 日量2 g 相当量）含有アメリカ式再調製スプレッドであり、対照食は植物スタノールエステルを含有しないアメリカ式再調製スプレッドであった。被験者は 1 日総量 24 g のスプレッドを食事 1 回 8 g ずつ 3 回摂取し、それ以外の食事内容は通常通りとした。	プラセボ群との対比において、血清総コレステロール及びLDL-コレステロールは 3 種試験食全てで、また、植物スタノールエステル含有スプレッド摂取期での測定の全ての時点で有意に低下した。	PMID: 10593347 特になし
91	Cholesterol-Lowering Effect and Sensory Properties of Sitostanol Ester Margarine in Normocholesterolemic Adults.	Niinikoski, H., J. Viikari, and T. Palmu	Scandinavian Journal of Nutrition, vol. 41, pp. 9-12, 1997.	介入研究（DB-RCT）	24 名（男性 8 名、女性 16 名）、ノン高コレステロール血症（血清総コレステロール 197±38.7 mg/dL平均）	植物スタノールエステル含有マーガリン（植物スタノールエステル 1 日量 5.1 g; 遊離植物スタノール 1 日量3 g 相当量）又は普通のなたね油製マーガリン（対照）のいずれかを 5 週間摂取する群を設け、血清コレステロール値が正常な被験者 24 名をいずれかの群に無作為割付した。被験者は、通常の脂肪摂取 1 日量の一部を被験マーガリン又は対照マーガリンで置き換える以外は通常の食事を摂るようにした。	試験期間中の血清総コレステロール値の低下は、普通のなたね油マーガリン摂取時の 11.6±19.4 に比して植物スタノールエステル摂取時の31±19.4 の方が大きかった（p<0.05）。血清非 HDL-コレステロール（LDL-コレステロール及び超低比重リポタンパクコレステロール）値の低下も、対照マーガリン摂取時の 11.6±19.4 に比して植物スタノールエステル摂取時の 31±23 の方が大きかった（p<0.05）が、植物スタノールエステル含有スプレッド摂取時には、HDL-コレステロール値には変化は見られなかった（群間で p=0.71）。	特になし

1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患のリスク

21 CFR Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD).
101.83 植物ステロール／スタノールエステルと冠動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
92	Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects.	Plat J, Mensink RP.	Atherosclerosis. 2000 Jan;148(1):101-12.	介入研究（DB-RCT）	112 名（男性 41 名、女性 71 名）、ノン高コレステロール血症（血清総コレステロール 252 mg/dL未満）	2 種植物スタノールエステル含有食品の効果を検討した。4 週間の導入期に、被験者 112 名はなたね油製マーガリン(1 日量 20 g)及びショートニング(1 日量 10 g)を摂取した。その後の 8 週間には、被験者のうち 42 名は導入期と同じ摂取を行ない、他の被験者は、植物スタノールエステル混合物（植物スタノールエステル 1 日量 6.8 g; 遊離植物スタノール 1 日量 3.8 g相当量）又は松材油由来スタノールエステル混合物（植物スタノールエステル 1 日量 6.8 g;遊離植物スタノール 1 日量 4 g相当量）のいずれかを含有するマーガリン(1 日量 20 g)及びショートニング(1 日量 10 g)の摂取を行なった。この間、通常の食事から摂取する脂肪の 30 gを試験マーガリン・ショートニング 30 gに変更する以外には摂取する食事を変更することはなかった。	血清総コレステロール値を見ると、対照群に対して植物スタノールエステル群では有意に低下した。同様に、松材油スタノールエステル群での血しょう総コレステロール値は、対照群に対して有意に低下した。LDL-コレステロール値に関しては、植物スタノールエステル 1 日量 6.8 g摂取時には対照マーガリン・ショートニング摂取時と比較して有意に低下した。松材油由来スタノールエステル 1 日量 6.8 g摂取時のLDL-コレステロール値も同様に、対照マーガリン・ショートニング摂取時と比較して、有意に低下した。	PMID: 10580176 特になし
94	Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolaemic subjects.	Vanhanen HT, Kajander J, Lehtovirta H, Miettinen TA.	Clin Sci (Lond). 1994 Jul;87(1):61-7.	介入研究（DB-RCT）	15 名（男性 11 名、女性 4 名）、軽度高コレステロール血症（血清総コレステロール 232 mg/dL未満）	なたね油(RSO)製マヨネーズをベースとし、これに植物スタノールエステル 1 日量 1.36 g（遊離植物スタノール 1 日量 800 mg 相当量）を添加して 9 週間、その後添加量を植物スタノールエステル 1 日量 3.4 g（遊離植物スタノール 1 日量 2 g 相当量）に増量して 6 週間摂取させた時のコレステロール低下作用を、RSO製マヨネーズ単独を対照として比較した。なお、被験者は通常の食事を摂り、その内の 1 日 50 g の脂肪に代えて被験なたね油マヨネーズを摂取した。	植物スタノールエステル低含量マヨネーズ（1.36 g/日））摂取 9 週間では、対照群との比較で血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値はそれぞれ 4.1%（p<0.05）及び 10.3%（有意差なし）低下した。引き続き 6 週間にわたり植物スタノールエステル 3.4 g/日 を摂取したところ、血清総コレステロール値及び LDL-コレステロール値の低下は、9.3%及び15.2%と大きくなった（p<0.05）。なたね油マヨネーズに植物スタノールエステルを配合して摂取しても、対照なたね油マヨネーズ摂取と対比して HDL-コレステロール値には変化は見られなかった。	PMID: 8062521 特になし
97	Lack of efficacy of low-dose sitostanol therapy as an adjunct to a cholesterol-lowering diet in men with moderate hypercholesterolemia.	Denke MA.	Am J Clin Nutr. 1995 Feb;61(2):392-6.	介入研究（固定用量逐次デザイン）	中等度高コレステロール血症男性被験者 33 名	低飽和脂肪・低コレステロール食を摂っている中等度高コレステロール血症男性被験者 33 名に植物スタノール（1 日量3 gをべにばな油に懸濁し、ゼラチンカプセルに充填）をダイエタリーサプリメントとして投与する試験を行なった。	低飽和脂肪・低コレステロール食単独に比べて、植物スタノール摂取においても血しょう総コレステロール濃度又はLDL-コレステロール濃度の低下は観察されなかった。HDL-コレステロール濃度にも同様に変化は見られなかった。	申請書に提出された他の試験例と異なり、非ランダム化試験で対照も無く二重盲検試験でもない。被験者は、植物スタノール摂取期に他の期には摂取しない余分な12 gの脂肪を摂取するなど、試験デザインに問題があるため、FDAは重視しないとした。PMID: 7840080
100	Plant sterol and stanol margarines and health.	Law M.	BMJ. 2000 Mar 25;320(7238):861-4.	メタアナリシス	植物ステロール・スタノールエステルとCHDとの関係に関する補助的証拠資料として取扱っている。この統合研究では、群間比較又はクロスオーバー比較法のいずれかを使用し、摂取量 20 段階の植物ステロール又は植物スタノールのいずれかと対照基剤との間での比較が行なわれた合計14 の無作為割付試験で得られたデータが蓄積され、植物ステロール及び植物スタノール込みでの血清コレステロール値に対する作用が解析された。対象とされたデータは、植物ステロール、植物スタノール添加又は非添加スプレッド（マヨネーズ、オリーブオイル又はバターの場合もある）を使用して検討された血しょうLDL-コレステロール値に対する作用に関するデータである。		PMID: 10731187	

1.12 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患のリスク

21 CFR 101.83 Health claims: plant sterol/stanol esters and risk of coronary heart disease (CHD).
植物ステロール／スタノールエステルと冠動脈性心疾患（CHD）のリスク 参照連邦官報：暫定最終規則65 FR 54686

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究	結果	備考
					被検者特性		
					介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等		
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム	
102	Village Competition as an Innovative Method for Lowering Population Cholesterol.	Puska, P., M. IsokaAE4aAE4ntaAE4, V. Korpelainen, and E. Vartiainen	Postgraduate Medicine A Special Report: New Developments in the Dietary Management of High Cholesterol, Ed. T. T. Nguyen, Minneapolis, MN: McGraw-Hill, November 1998, pp. 44–53.	観察研究（コミュニティー介入研究）	フィンランド北カレリア地方での植物スタノールエステル含有マーガリン摂取と血清総コレステロール値との関係が検討された。FDA は、この試験を植物スタノールエステルとCHDとの関係についての補助的証拠資料と見なした。全参加者の血清総コレステロール低下値の平均は9%であった（p<0.001）。参加16 村落中の14 村落では、血中コレステロールの初回測定値から最終測定値は有意に低下した（p<0.05）。植物スタノールエステル含有スプレッドを食事に使用していると自己申告する量が多くなるほど、血清コレステロール低下の程度が大きくなることであった。さらに1 日量として植物スタノールエステル含有スプレッドをスプーン5 杯分以上使用していると報告した参加者では、21.3%の平均血清総コレステロール値の低下が得られた。		特になし
101	By How Much and How Quickly Does a Reduction in Serum Cholesterol Concentrations Lower Risk of Ischaemic Heart Disease.	Law, M. R., M. J. Wald, and S. G. Thompson	British Medical Journal, vol. 308, pp. 367–373, 1994.	観察研究	血清コレステロール値と心疾患リスクとの関係に関する観察試験及び無作為割付試験であり、年齢層 50 又は 59 歳の被験者で約19.4 mg/dL (0.5 mmol/L) のLDL-コレステロール値の低下が見られ、これは約2 年後での心疾患リスクの25%の低減に対応することが示された。植物ステロール及び植物スタノールの摂取によってこの程度の予防が可能であることが検証された。		特になし

2 カナダ

2.1 野菜、果物と心疾患

Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Vegetables and Fruit and Heart Disease 野菜、果物と心疾患に関するヘルスクレームのカナダ保健省による評価の要約								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Fruit and vegetables and cardiovascular risk profile: a diet controlled intervention study.	Broekmans WM, Klöpping-Ketelaars WA, Kluft C, van den Berg H, Kok FJ, van Poppel G.	Eur J Clin Nutr. 2001 Aug;55(8):636-42.	介入試験（RCT、クロスオーバーなし）	40-60歳の47人 24人：高摂取群 23人：低摂取群 摂取期間：4週間	高摂取群：1日当たり500 gの果物と野菜及び1日当たり200 mlのフルーツジュース 低摂取群：1日当たり100 gの果物と野菜及びエネルギー・脂質（プラセボ食）	血清脂質、血圧、血中脂質への影響は観察されず。 総コレステロール値が高摂取群において0.2 mmol/l低下（有意差無し）。 フィブリノーゲン値が高摂取群において0.1 g/l上昇（有意差無し）。 収縮期血圧が2.8 mmHg高摂取群において上昇（有意差無し）。 血清脂質、拡張期血圧、他の血中指標に変化なし	特になし
2	Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies.	Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J.	J Nutr. 2006 Oct;136(10):2588-93.	メタアナリシス	9報の研究 計221,080人を対象（男性91,379名、女性129,701名）。 ・冠動脈性心疾患（CHD）発症は5,007名 5～19年の観察期間 米国から7報、フィンランドから2報	イベントは心筋梗塞(MI)、心臓発作、CHD発症。以下3パターンに分けて解析。 果物と野菜：6報、男性計48,039名、女性計127,316名、イベント発生は3,561名 果物：6報、男性計67,304名、女性計117,108名、イベント発生は3,446名 野菜：7報、男性計82,524名、女性計117,108名、イベント発生は3,833名	CHDの発生率と果物と野菜の消費量は反比例する。果物と野菜摂取で4%、果物摂取で7%のCHD発症率の低下が観察される。野菜摂取ではファンネルプロットの幅が大きく出版バイアスが懸念される。	特になし
3	A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly.	Gaziano JM, Manson JE, Branch LG, Colditz GA, Willett WC, Buring JE.	Ann Epidemiol. 1995 Jul;5(4):255-60.	観察研究（前向きコホート研究）	1976年に行われたマサチューセッツ州の健康ケア研究のうち食事に関する情報がある1,273名。 66歳以上で老人ホームに行っていない人。中央値は72歳 62%が女性	4.75年の観察期間 317名が期間中に死亡。47名は死因不明。残り270名中の161名が心血管疾患(CVD)で死亡、そのうち48名は心筋梗塞 43食品の食事調査票で各食品を毎日1回以上、毎日、週1回以上、週1回、週1回以下、食べないの6グループに分類。43食品のうちカロテンを含む6食品に着目しカロテン摂取量を計算。摂取量に応じて4群に分類	カロテンの摂取量はCVDでの死亡率と逆相関する。カロテンを最も摂取している群のCVDで死亡する相対リスクは最も摂取していない群と比較して0.54、次に摂取する群でも0.59に低下していた。	特になし
4	Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies.	He FJ, Nowson CA, Lucas M, MacGregor GA.	J Hum Hypertens. 2007 Sep;21(9):717-28. Epub 2007 Apr 19.	メタアナリシス	12報の研究（うち1報は独立したコホート研究を2つ含む） 計278,459名を対象 CHD発症は9,143名 5～26年の観察期間で中央値は11年 米国から8報、フィンランドから4報(うち米国1報がコホート研究を2つ含む)	イベントは心筋梗塞（MI）、CHD発症 全体以外にも、性別、フォローアップ（10以上）、食事調査法、食事管理、野菜か果物の摂取別でも検討されている。	果物と野菜を1日当たり3皿/d以下の摂取群と比較して、1日当たり3～5皿/日摂取群では7%、5皿以上摂取では17%CHDのリスクが減少	特になし

2.1 野菜、果物と心疾患

Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Vegetables and Fruit and Heart Disease 野菜、果物と心疾患に関するヘルスクレームのカナダ保健省による評価の要約

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
5	Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study.	Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D.	Lancet. 1993 Oct 23;342(8878):1007-11.	観察研究（前向きコホート研究）	805名の男性 65-84歳（試験開始時） 観察期間 5 年	食事歴法 CHD発症による死亡率を、全体又はMI履歴がある者（693名）で層別解析。 フラボノイド摂取寄与率の高いリンゴ摂取量、お茶摂取量又はフラボノイド摂取量で低中高の 3 群に分けて比較	フラボノイド低摂取群と高摂取群を比較するとCHDによる死亡率が42%低下	特になし
6	Effect of a very-high-fiber vegetable, fruit, and nut diet on serum lipids and colonic function.	Jenkins DJ, Kendall CW, Popovich DG, Vidgen E, Mehling CC, Vuksan V, Ransom TP, Rao AV, Rosenberg-Zand R, Tariq N, Corey P, Jones PJ, Raeini M, Story JA, Furumoto EJ, Illingworth DR, Pappu AS, Connelly PW.	Metabolism. 2001 Apr;50(4):494-503.	介入試験（RCT、クロスオーバーあり）	10名（8名男性、2名女性） 24-60歳（38±4） BMIが21-32（25±1）	3回の2週間摂取試験 最初の2回は2群に分けて野菜食群、スターチ食群でクロスオーバー。3回目は低飽和脂肪食群摂取。 一回目と二回目のインターバルは9.2±0.3カ月、二回目と三回目のインターバルは8.9±0.2カ月	血中脂質とリポタンパクが野菜食群で有意に低下。糞便中の胆汁酸総量増加（ただし糞便総量自体が増加しているため、糞便中の胆汁酸が高くなったわけではない）。	特になし
7	Effect of a diet high in vegetables, fruit, and nuts on serum lipids.	Jenkins DJ, Popovich DG, Kendall CW, Vidgen E, Tariq N, Ransom TP, Wolever TM, Vuksan V, Mehling CC, Boctor DL, Bolognesi C, Huang J.	Metabolism. 1997 May;46(5):530-7.	介入試験（RCT、クロスオーバーあり）	10名（7名男性、3名女性） 33±4歳 BMIが23±1	2回の2週間摂取試験 野菜食群と被験者になじみのある食品で構成された食事群 インターバルは7±4（少なくとも5か月）	血中のLDLが33%±4%、HDLが21±4%、アポリポタンパク質B/アポリポタンパク質A-Ⅰ比が23±2%減少した。	特になし
8	The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease.	Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Colditz G, Ascherio A, Rosner B, Spiegelman D, Willett WC.	Ann Intern Med. 2001 Jun 19;134(12):1106-14.	観察研究（前向きコホート研究）	・84,251名の女性、年齢34-59歳、観察期間14年 ・42,148名の男性、年齢40-75歳、観察期間 8 年	半定量的食物摂取頻度調査。女性は1980年から始まった61品目、男性は1986年から始まった131品目での調査	果物と野菜の摂取量から4群に分けると最も摂取量が多い群は低い群と比較してCHDの相対リスクが0.8に低下。 1日1皿の野菜が野菜を摂取することにより4%のCHDのリスクが低下。 葉物野菜とビタミンCを豊富に含んだ果物と野菜が最もリスク低下に良い効果を与えている。	特になし
9	Dietary habits and mortality in 11,000 vegetarians and health conscious people: results of a 17 year follow up.	Key TJ, Thorogood M, Appleby PN, Burr ML.	BMJ. 1996 Sep 28;313(7060):775-9.	観察研究（前向きコホート研究）	・4336名の男性（平均年齢45.7）と6435名の女性（平均年齢45.9） ・健康に関心のある人もしくはベジタリアン ・観察期間は平均16.8年	・以前に癌になったことがある被験者、喫煙歴、食事歴のデータが取れなかった被験者は除外。 ・80歳までの死因を調査	喫煙を考慮すると新鮮な果物の摂取により虚血性心疾患での死亡率が24%、脳血管疾患での死亡率が32%、全体の死亡率も21%減少した。	特になし

2.1 野菜、果物と心疾患

Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Vegetables and Fruit and Heart Disease 野菜、果物と心疾患に関するヘルスクレームのカナダ保健省による評価の要約								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
10	Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition	Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, Day N.	Lancet. 2001 Mar 3;357(9257):657-63.	観察研究（前向きコホート研究）	19,496名の男女（男性：8860名、女性：10,636名） 年齢45-79歳 観察期間 4 年	食事を日記形式で記録。 観察期間 1 年経過時に血液採取し、アスコルビン酸濃度測定	1日当たり150 g/日の果物と野菜の摂取に相当する血中ビタミンCの増加（20 μmol/L）でトータルの死亡率及び循環器疾患、虚血性心疾患での死亡率が20%減少する。	特になし
11	Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study.	Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J.	BMJ. 1996 Feb 24;312(7029):478-81.	観察研究（前向きコホート研究）	2,748名の男性と2,385名の女性 ・ 30-69歳 ・ フィンランドの30の地域 ・ 1967-72年より1992年までの観察研究	フラボノイド摂取量 死亡率	フラボノイド低摂取の人は冠状動脈死亡率が高い。フラボノイドによる効果はリンゴとタマネギの摂取量と関連する。	特になし
12	HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia.	Kurowska EM, Spence JD, Jordan J, Wetmore S, Freeman DJ, Piché LA, Serratore P.	Am J Clin Nutr. 2000 Nov;72(5):1095-100.	介入試験	血中の総コレステロール、LDL-コレステロールが高く、中性脂肪量が正常値の男性16名、女性 9 名	250mLのオレンジジュースを 1、 2 又は 3 杯、4 週間摂取。 ウォッシュアウトは 5 週間 血中脂質、葉酸、ホモシステイン及びビタミンCを測定	3 杯摂取によりHDL-コレステロールが21%増加、中性脂肪が30%増加、葉酸が18%増加、LDL-コレステロール-HDL-コレステロール率が16%低下、ホモシステインは変化せず。 血中のビタミンCは摂取量に応じて増加	特になし
13	Alcohol, fish, fibre and antioxidant vitamins intake do not explain population differences in coronary heart disease mortality.	Kromhout D, Bloemberg BP, Feskens EJ, Hertog MG, Menotti A, Blackburn H.	Int J Epidemiol. 1996 Aug;25(4):753-9.	観察研究（前向きコホート研究）	1958年から1964年に7か国で実施された16のコホートの解析 観察期間25年	アルコール、魚、食物繊維、βカロテン、ビタミンC及びビタミンEの摂取量	アルコールと魚の摂取量は冠状動脈性心疾患での死亡率と逆相関するが、飽和脂肪酸、フラボノイド摂取量、喫煙を変数に加えて多変量解析を行うと有意な逆相関はない。	特になし
14	Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study.	Liu S, Lee IM, Ajani U, Cole SR, Buring JE, Manson JE; Physicians' Health Study.	Int J Epidemiol. 2001 Feb;30(1):130-5.	観察研究（前向きコホート研究）（アスピリンとβカロテンの2×2要因デザインの介入試験データを再解析）	1982年に実施された22,071名の男性、年齢40-84歳のうち、野菜摂取量が記録されており、1、4、6年後のデータが記録されている者でデータ取得開始時に心臓病(CHD)、発作、がんではなかった15,220名	食事摂取アンケート	1 日当たり2.5 食以上野菜を摂取する男性はCHDの発生率が 1 日当たり1食の場合と比べて77%に低下する。	特になし
15	Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study.	Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, Buring JE.	Am J Clin Nutr. 2000 Oct;72(4):922-8.	観察研究（前向きコホート研究）	39,876名の心臓病、発作、癌ではない女性 観察期間 5 年	131アイテムの食事摂取質問票（28種の野菜と16種の果物含む）	野菜と果物の摂取が多い者ほどCVDになる確率が低い。	特になし

2.1 野菜、果物と心疾患

Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Vegetables and Fruit and Heart Disease 野菜、果物と心疾患に関するヘルスクレームのカナダ保健省による評価の要約

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
16	Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals.	Mann JI, Appleby PN, Key TJ, Thorogood M.	Heart. 1997 Nov;78(5):450-5.	観察研究（前向きコホート研究）	10,802名の男女(男性4,102名、女性6,700名) 16-79歳 平均観察期間13.3年	食事歴法	総脂質、飽和脂肪、コレステロールの摂取量が高い人はIHDによる死亡率が高い。食物繊維による予防効果をしのぐ悪影響がある。	特になし
17	A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease.	Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS.	Arch Intern Med. 2009 Apr 13;169(7):659-69.	システマティックレビュー	食事とCHDの因果関係を調査した前向きコホート研究とRCTをMedlineから収集	Bradford Hill基準中の4つの因果関係に関するスコアを判定	4つのうち3つのクライテリアに合致したものは魚、 ω -3脂肪酸、葉酸、全粒穀物、食事からのビタミンEとC、 β -カロテン、アルコール、果物、食物繊維であった。 2つ以下のクライテリアにしか合致しなかったものはサプリによるビタミンEとC、飽和・ポリ不飽和脂肪酸、総脂質、 α -リノレン酸、肉、卵、牛乳であった。	特になし
18	Lifestyle and the development of dyslipidemia: a 4-year follow-up study of middle-aged Japanese Male Office Workers.	Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K.	Environ Health Prev Med. 1999 Oct;4(3):140-5.	観察研究（前向きコホート研究）	979名の男性 年齢35-54歳 観察期間4年	血中の総コレステロール、HDL-コレステロール及び中性脂肪を測定。	BMI、喫煙、間食（スナック菓子）はアテローム性脂質プロファイルの悪化リスクを増加。 アルコールと野菜摂取は抗アテローム促進効果がある。	特になし
19	Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men.	Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC.	JAMA. 1996 Feb 14;275(6):447-51.	観察研究（前向きコホート研究）	43,757名の米国男性 年齢40-75歳 観察期間6年	131アイテムの食事摂取質問票	10 g食物繊維を摂取することにより、MI（心筋梗塞）の相対リスクが0.81に低下。食物繊維の主な摂取源である野菜、果物、シリアルの3種の中で特にシリアルに相対リスクの低下作用（0.71）があった。	特になし
20	Effects on plasma ascorbic acid and coronary risk factors of adding guava fruit to the usual diet in hypertensives with mild to moderate hypercholesterolaemia.	Singh RB, Rastogi SS, Singh R, Niaz MA, Singh NK, Madhu SV.	J Nutr Environ Med. 1997;7: 5-14.	介入試験（RCT、ランダム化）	101名の軽度から中程度の高コレステロール血症の人で血中の尿素40 mg/dl以下、血中コレステロール200 mg/dl以下、グアバを毎日500 g食べることができる人。二次高血圧で下痢もしくは赤痢の人は除外 52名の試験食群と49名のコントロール食群。試験食は0.5-1 kgのグアバ。	4週間の事前観察、24週間の試験期間、12週間の事後観察。	24週の試験期間終了時に血圧と血中コレステロールの低下、血中のアスコルビン酸の増加が観察された。	特になし

2.1 野菜、果物と心疾患

Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Vegetables and Fruit and Heart Disease 野菜、果物と心疾患に関するヘルスクレームのカナダ保健省による評価の要約

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
21	Consumption of prunes as a source of dietary fiber in men with mild hypercholesterolemia.	Tinker LF, Schneeman BO, Davis PA, Gallaher DD, Waggoner CR.	Am J Clin Nutr. 1991 May;53(5):1259-65.	介入試験（クロスオーバー）	41名の男性で軽度の高コレステロール血症（5、2-7.5mmol/L） 29-79歳 BMI19.6-28.9	プルーンを12個（100g（食物繊維6 gに相当））4週間摂取。	血中のLDL-コレステロール値が下がり、糞便中の胆汁酸濃度が低下。しかし、糞便量が増えた為、胆汁酸総量としては変化なし。	特になし
22	Dietary antioxidant vitamins and fiber in the etiology of cardiovascular disease and all-causes mortality: results from the Scottish Heart Health Study.	Todd S, Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Bolton-Smith C.	Am J Epidemiol. 1999 Nov 15;150(10):1073-80.	観察研究（前向きコホート研究）（スコティッシュハートヘルススタディーの後解析）	11,629名の男女 年齢40-59歳 観察期間平均7.7年	ビタミンC、ビタミンE、 β -カロテン及び食物繊維の摂取量とCHDの危険率を調査。	男性では食物繊維の摂取によりCHD発症率が低下。この傾向はCHD以外の死亡率にもあてはまる。ビタミンC、ビタミンE、 β -カロテンではその効果は薄かった。女性では食物繊維だけでのみでCHDと死亡率の低下が観察された。	特になし
23	Grape juice attenuates cardiovascular risk factors in the hyperlipidemic subject.	Watkins TR, Bierenbaum ML.	Pharm Biol. 1998;36 (suppl.):75-80.	介入試験（試験食間でのクロスオーバー（赤いグレープジュースと白いグレープジュース））	高コレステロール血症（>5.7mM/l)の男女5名ずつ。	1日当たり180ml (2.6ml/kg)のグレープジュース（赤又は白） 4週間飲んで、2週間のウォッシュアウト	両ジュースで血中脂質変化なし。血小板コラーゲン粘着反応、トロンビンへの反応、血栓の原因となる脂肪酸ヒドロペルオキシド量が白グレープジュースで減少。	特になし
24	Randomised controlled trial of effect of fruit and vegetable consumption on plasma concentrations of lipids and antioxidants.	Zino S, Skeaff M, Williams S, Mann J.	BMJ. 1997 Jun 21;314(7097):1787-91.	介入試験（RCT、ランダム比較）	26名の19-69歳の男性と64名の18-61歳の女性で試験開始。脱落3名。合計87名。	対照群は8皿の野菜又は果物を摂取。一皿の定義は 1カップの生野菜、1/2カップの調理済野菜、3/4カップの野菜ジュース、中ぐらいの果物一つ、1/2カップの調理済果物、又は3/4カップのフルーツジュース	血中のビタミンC、 α ・ β -カロテン量の増加	特になし

2 カナダ

2.2 無糖チューインガムとう歯

Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Sugar-Free Chewing Gum and Dental Caries Risk Reduction 無糖チューインガムとう歯のリスク低減に関するヘルスクレームのカナダ保健省の評価の概要								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Xylitol candies in caries prevention: results of a field study in Estonian children.	Alanen P, Isokangas P, Gutmann K.	Community Dent Oral Epidemiol. 2000 Jun;28(3):218-24.	介入試験（RCT）	740名の10歳の子供（12の学校）で試験開始、3年後の調査終了時は567名	キシリトールが入ったガム又はキシリトール及びマルチトールが入ったキャンディー又はキシリトール及びポリデキストロースが入ったキャンディーで一日5 g摂取。摂取期間は2、3年。	キシリトール摂取群で35～60%のう歯率の低下。キャンディーとガム全てで同様の効果を得ることができた。	特になし
2	The effect of chewing sugar-free gum after meals on clinical caries incidence.	Beiswanger BB, Boneta AE, Mau MS, Katz BP, Proskin HM, Stookey GK.	J Am Dent Assoc. 1998 Nov;129(11):1623-6.	介入試験（RCT）	1,402名の子供（小学5年から中学1年）	ソルビトールが入った砂糖不使用のガムを毎食後に20分摂取。2、3年後にう蝕（DMFS）指標測定。コントロール群はガムの摂取無し。う歯歴のある人は高リスク群として別途解析を行った。	DMFS指数が全ての被験者比較で7.9%、高リスクな被験者比較でも11%の低下が確認された。	特になし
3	The effect of sodium trimetaphosphate (TMP) as a chewing gum additive on caries increments in children.	Finn SB, Frew RA, Leibowitz R, Morse W, Manson-Hing L, Brunelle J.	J Am Dent Assoc. 1978 Apr;96(4):651-5.	介入試験（RCT）	537名の5歳から16歳の子供	①市販のソルビトールとマンニトールが50～70%入った無糖ガム、②その無糖ガムにトリメタリン酸ナトリウム（TMP）が入ったガム、③ソルビトールとマンニトールをスクロースに置き換えたTMPが入ったガム、④ガム摂取無しの4群。朝食後、昼食後、就寝前に摂取。	表面のう歯がトリメタリン酸ナトリウム（TMP）配合のスクロース入りガムで23.3%、TMP配合の無糖ガムでは47.6%低下。	特になし
4	A two-year clinical trial of sorbitol chewing gum.	Glass RL.	Caries Res. 1983;17(4):365-8.	介入試験（RCT）	540名の7～11歳の子供	ソルビトールのガムを摂取する群とガムを摂取しない群。2年間、毎日2枚のガムを2回に分けて摂取。	ガム摂取群と摂取しない群で2年後のう蝕の増加（治療済みのう歯を含む）に有意差を認めなかった。以上からソルビトールにはう歯を悪化させる作用はない。	特になし
5	Xylitol chewing gum in caries prevention: a field study in children.	Isokangas P, Alanen P, Tiekso J, Makinen KK.	J Am Dent Assoc. 1988 Aug;117(2):315-20.	介入試験	366名の11、12歳の子供	キシリトールガム摂取212名とガム無し群154名。朝食、午後、夕食後にガムを摂取。1日のキシリトール摂取量は約10 gで、一回当たり5分間ガムを噛む。	2年間のフォローアップでエナメル質う蝕（D1-2）のう歯がキシリトール摂取群で有意に低下。う蝕が多い子供に限定しもう一年観察すると、コントロール群ではう蝕が大幅に増加したがキシリトール摂取群では大幅な増加はみられなかった。	特になし

2.2 無糖チューインガムとう歯								
Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Sugar-Free Chewing Gum and Dental Caries Risk Reduction 無糖チューインガムとう歯のリスク低減に関するヘルスクレームのカナダ保健省の評価の概要								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
6	A 24-month clinical study of the incidence and progression of dental caries in relation to consumption of chewing gum containing xylitol in school preventive programs.	Kandelman D, Gagnon G.	J Dent Res. 1990 Nov;69(11):1771-5.	介入試験	274名の 8、 9 歳の子供	65%キシリトールを含むガム摂取群(XYL65)、15%キシリトールを含むガム摂取群(XYL15)、非摂取群の3群で 2 年間観察。 ガムは 1 日 3 回 5 分間摂取し、XYL65のキシリトール摂取量は 1 日当たり 3.4g、XYL15では 0.8g。	DMF指数がコントロール群では平均6.06、XYL15群では2.39、XYL65群では2.09であった。コントロール群と二つのキシリトール摂取群では有意な差があったが、キシリトール摂取量が違う 2 つの群 (XYL15、XYL65) では有意な差はなかった。 (DMF 指数とは、永久歯列のう蝕経験の総量を知るために用いられる指標のことで、「D」(decayed teethの略) は未処置う蝕歯、「M」(missing teethの略) はう蝕が原因で抜去した歯、「F」(filled teethの略) はう蝕が原因で処置した歯を指す。)	特になし
7	Use of xylitol chewing gum in daycare centers: a follow-up study in Savonlinna, Finland.	Kovari H, Pienihäkkinen K, Alanen P.	Acta Odontol Scand. 2003 Dec;61(6):367-70.	介入試験	921名のデイクアセンダーに 93-95年にきた 3 及び 6 歳の子供。93年に 8 ヶ月、94年に11か月、95年に11か月の 3 回の介入。	キシリトール摂取群と歯磨き群に分けて試験実施。 キシリトール摂取群は朝食、昼食、おやつ後にガムを摂取。キシリトール摂取量は2.5 g。 5 ～10分の摂取時間。	9 歳児では歯磨き群よりもキシリトール摂取群の方がう蝕が無い子供が多かった。さらにDMFの数も歯磨き群よりもキシリトール摂取群の方が少なかった。	特になし
8	Caries preventive effect of sugar-substituted chewing gum.	Machiulskiene V, Nyvad B, Baelum V.	Community Dent Oral Epidemiol. 2001 Aug;29(4):278-88.	介入試験	602名の9～14歳。 3 年間のフォローアップ。 3 年間観察できたのは432名	ソルビトール・カルバミド含有ガム摂取群、ソルビトール含有ガム摂取群、キシリトール含有ガム摂取群、非糖質甘味料のみのガム摂取 (コントロール) 群(アセK,サッカリンで甘味調整)、 ガム摂取無し群。 1 日 5 個のガムを 1 個当たり 1 0 分間、特に食後に噛む。ソルビトール又はキシリトールの摂取量は 1 日当たり約2.8g。	DMFS指数は、ソルビトール・カルバミド群 11.8、ソルビトール群 9.0、キシリトール群 8.1、コントロール群 8.3、ガム摂取無し群 12.4であった。ガムを噛むという行動自体にMDFSの数を減らす効果がある。 (DMF S指数とは、永久歯列のう蝕経験の総量を知るために用いられる指標のことで、「D」(decayed teethの略) は未処置う蝕歯、「M」(missing teethの略) はう蝕が原因で抜去した歯、「F」(filled teethの略) はう蝕が原因で処置した歯を指す。Sはpermanent teet-surfaceの略で永久歯をいう。)	特になし
9	Polyol chewing gums and caries rates in primary dentition: a 24-month cohort study.	Mäkinen KK, Hujoel PP, Bennett CA, Isotupa KP, Mäkinen PL, Allen P.	Caries Res. 1996;30(6):408-17.	介入試験 (題名にはコホート研究と書いてあるが、ガムの種類で 7 グループに分けている介入試験である)	510名の 6 歳。 2 年。	ガム摂取無群、 100%ソルビトール粒ガム群、 100%ソルビトール板ガム群、 3 : 2 のキシリトール : ソルビトール粒ガム群 4 : 1 のキシリトール : ソルビトール粒ガム群 100%キシリトール板ガム群 100%キシリトール粒ガム群 2.7 g を 1 日 5 回摂取	粒ガム ガム摂取無群と比較してキシリトール粒ガム群、ソルビトール粒ガム群で35%、44%のう蝕低下。 板ガム ガム摂取無群と比較してキシリトール板ガム群、ソルビトール板ガム群で53%、70%のう蝕低下。	特になし

2.2 無糖チューインガムとう歯								
Summary of Health Canada's Assessment of a Health Claim about Sugar-Free Chewing Gum and Dental Caries Risk Reduction 無糖チューインガムとう歯のリスク低減に関するヘルスクレームのカナダ保健省の評価の概要								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
10	Xylitol chewing gums and caries rates: a 40-month cohort study.	Mäkinen KK, Bennett CA, Hujoel PP, Isokangas PJ, Isotupa KP, Pape HR Jr, Mäkinen PL.	J Dent Res. 1995 Dec;74(12):1904-13.	介入試験（題名にはコホート研究と書いてあるが、ガムの種類で9グループに分けている介入試験、二重盲検）	1,277名の平均10.2歳。 40カ月	ガム摂取無群、 砂糖入り板ガム1日5回摂取群 ソルビトール粒ガム1日5回摂取群 3：2のキシリトール：ソルビトール粒ガム1日5回摂取群 1：3のキシリトール：ソルビトール粒ガム1日5回摂取群 キシリトール板ガム1日3回摂取群 キシリトール板ガム1日5回摂取群 キシリトール粒ガム1日3回摂取群 キシリトール粒ガム1日5回摂取群 粒ガムは一度に2粒摂取	糖アルコールを甘味料として配合したガムを噛むことによってう蝕が減少する。ソルビトールよりもキシリトールの方がより効果が高い。	特になし
11	The effect of sorbitol-containing chewing gum on the incidence of dental caries; plaque and gingivitis in Danish schoolchildren.	Möller IJ, Poulsen S.	Community Dent Oral Epidemiol. 1973;1(2):58-67.	介入試験	8歳～12歳の子供 2年間	小学校Tの174名をソルビトールガム摂取群 小学校Kの166名をコントロール群 毎食後1個のガムを摂取	2年後のう蝕増加（治療済みう蝕を含む）指数は、ソルビトールガム摂取群で5.6、コントロール群では6.52であり、有意差を認めた。	特になし
12	Can school-based oral health education and a sugar-free chewing gum program improve oral health? Results from a two-year study in PR China.	Peng B, Petersen PE, Bian Z, Tai B, Jiang H.	Acta Odontol Scand. 2004 Dec;62(6):328-32.	介入試験	1,143名の6-7歳の子供 2年間	コントロール群、 口腔衛生教育群、 口腔衛生及び無糖ガム摂取群	口腔衛生及び無糖ガム摂取群はう蝕（DMFS）の数が他2群と比較して42%低かった。	特になし
13	Carbamide-containing polyol chewing gum and prevention of dental caries in schoolchildren in Madagascar.	Petersen PE, Razanamihaja N.	Int Dent J. 1999 Aug;49(4):226-30.	介入試験	1年生と4年生（人数は群構成を参照） 3年間	1年生ガム摂取群（1日3回）125名 1年生コントロール群 117名 4年生ガム摂取群（1日3回）177名 4年生ガム摂取群（1日5回）74名 4年生コントロール群 209名 摂取するガムは55.5%ソルビトール、4.3%キシリトール、2.3%カルバミドを含み1粒0.8g	1年生では咬合面のう蝕（DMFS）がコントロールと比較して-0.65減少したこと以外に有意な差はなかった。 4年生では有意な差が観察されなかった。	特になし
14	Anticariogenic effect of dicalcium phosphate dihydrate chewing gum: results after two years.	Richardson AS, Hole LW, McCombie F, Kolthammer J.	J Can Dent Assoc (Tor). 1972 Jun;38(6):213-8.	介入試験	850名の子供。大多数が8-10歳 2年間	ガムは1日20分噛むこととした。無糖ガム摂取群、リン酸化糖ガム摂取群、ガム摂取無群の3群比較	う蝕（DMFS）、DMFT等に変化なし	特になし
15	Effect of after-meal sucrose-free gum-chewing on clinical caries.	Szöke J, Bánóczy J, Proskin HM.	J Dent Res. 2001 Aug;80(8):1725-9.	介入試験	547名の子供 2年間	1日3回、20分のソルビトールガム摂取群と何も摂取しないコントロール群 ガムは65%の糖アルコール（ソルビトールとマンニトール）を含んでいる。	ガム摂取群でう蝕の増加が38.7%抑えられた。	特になし

3 EU

3.1カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症性骨折

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.

カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.

カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見

文献No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.								
カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
1	Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis.	Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL.	Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD000227.	メタアナリシス	RCT7研究を統合 閉経女性と男性10,376名（ほぼ女性） 年齢：≧65歳	アウトカム：腰部骨折、非脊椎骨折	腰部骨折、非脊椎骨折について、ビタミンD単独では予防できないが、ビタミンDとカルシウムを併用することによって予防できる。 エフェクトサイズ： 腰部骨折（RR=0.81、95%CI: 0.68、0.96） 非脊椎骨折（RR=0.87、95%CI: 0.78、0.97）	PMID: 16034849
2	Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.	JAMA. 2005 May 11;293(18):2257-64.	メタアナリシス	RCT7研究を統合 男女 9,820名 年齢：≧60歳 フォロー期間≧1年	アウトカム：腰部骨折リスク、非脊椎骨折リスク	1日当たりビタミンD700～800IUの摂取は、カルシウム又はプラセボ摂取と比較して腰部骨折リスク（RR）を26%（RCT3研究、5,572名、プールしたRR=0.74、95%CI: 0.61、0.88）低減し、非脊椎骨折リスクを23%（RCT5研究、6,098名、プールしたRR=0.77、95%CI: 0.68、0.87）低減した。	PMID: 15886381
3	Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials.	Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P.	J Clin Endocrinol Metab. 2007 Apr;92(4):1415-23. Epub 2007 Jan 30.	メタアナリシス	RCT9研究を統合 閉経女性と男性 年齢：≧50歳 ビタミンD摂取4研究：9,083名 ビタミンD及びカルシウム摂取6研究：45,509名 1日当たりカルシウム摂取量 500、1000及び1200mgと1日当たりビタミンD 摂取量400IU及び700～800IU	アウトカム：腰部骨折	腰部骨折のリスク低減は、ビタミンDとカルシウムを併用した時のみ有効である。 ビタミンD及びカルシウムのエフェクトサイズ：（RR=0.82、95%CI: 0.71、0.94）	PMID: 17264183
4	Fracture prevention with vitamin D supplementation: considering the inconsistent results.	Izaks GJ	BMC Musculoskelet Disord. 2007 Mar 9;8:26.	メタアナリシス	RCT11研究を統合 （Bischoff-Ferrari（2005）の7研究に4研究追加）	アウトカム：腰部骨折リスク、非脊椎骨折リスク	メタアナリシスと最近の研究では矛盾が生じている。少なくとも部分的にパブリケーションバイアスと目標とする層での差異による。高用量ビタミンD摂取（1日当たり700IU以上）は、施設入居者では有効であるが、一般住民では有効ではなかった。	PMID: 17349055

3.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症性骨折

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.								
カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
2 Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見								

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考		
					被検者特性	介入条件				
									観察研究、メタアナリシス等	
									対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム
5	The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis.	Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D.	QJM. 2007 Apr;100(4):185-92. Epub 2007 Feb 17.	メタアナリシス	1985～2005年の9研究（8つのRCTと1つの観察研究）を統合（13,176名） 65歳以上の女性を対象（男性を含む男女混在データも一部採用） 25(OH)D <76.2 nmol/L 摂取期間：8週間から5年	アウトカム：転倒リスク、非脊椎骨折リスク、脊椎骨折リスク	ビタミンD摂取による転倒予防の相対リスクは0.88（95%CI: 0.78、1.00）、非脊椎骨折は 0.96（95%CI: 0.84、09）、脊椎骨折は 1.22（95%CI: 0.64、2.31）であった。	PMID: 17308327		
6	Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women.	Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.	Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):560-9.	メタアナリシス	RCT25研究を統合（うち、1日当たりビタミンD摂取400IU以上、1年以上のフォロー期間のRCTが検討対象） 骨折：8研究(1,130名) 骨密度：14研究 閉経女性	アウトカム：脊椎非脊椎骨折の発生、骨密度	ビタミンDは、脊椎骨折を減らし、非脊椎骨折を減らすかもしれない。 脊椎骨折：RR=0.63、 95%CI: 0.45、0.88、p< 0.01 非脊椎骨折：RR=0.77、 95%CI: 0.57、1.04、p= 0.09	PMID: 12202471		
7	Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII: Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis.	Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.	Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):552-9.	メタアナリシス	1999年までの公表RCT15研究を統合 閉経女性1,806名 カルシウム摂取1日当たり400mg以上	骨粗鬆症（脊椎骨折、脊髄外骨折、骨密度）	エフェクトサイズ： 脊髄骨折：RR=0.77、 95%CI: 0.54、1.09、p=0.14 脊髄外骨折：RR=0.86、 95%CI: 0.43、1.72、p=0.66 骨密度：2年以上で1.6～2.0％上昇	PMID: 12202470		

3.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症性骨折								
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss. カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
2 Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
8	Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.	Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A.	Lancet. 2007 Aug 25;370(9588):657-66. Erratum in Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):806.	メタアナリシス	RCT29研究を統合 男女63,897名（女性92％） 年齢（平均±標準偏差）：67.8 ±9.7歳 1日当たり摂取量：カルシウム 200～1,600mg、ビタミンD 200～800IU 平均摂取期間：3.5年	アウトカム：骨密度、骨折リスク	50歳以上の人が骨折を防ぐには、カルシウム単独又はカルシウム及びビタミンD摂取が有効である。 少なくとも1日当たりカルシウム1200mgとビタミンD 800IUを摂取することが望ましい。	PMID: 17720017
2	Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見							
1	Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.	JAMA. 2005 May 11;293(18):2257-64.	メタアナリシス	RCT7研究を統合 男女 9,820名 年齢：≧60歳 フォロー期間≧1年	アウトカム：腰部骨折リスク、非脊椎骨折リスク	1日当たりビタミンD 700-800IUの摂取は、カルシウム又はプラセボ摂取と比較して、腰部骨折リスク（RR）を 26％（RCT3研究、5,572名、プールしたRR=0.74、95％CI: 0.61、0.88）、非脊椎骨折リスクを 23％（RCT5研究、6,098名、プールしたRR=0.77、95％CI: 0.68、0.87）低減した。	PMID: 15886381
2	Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes.	Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos TA.	Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2009 Aug;(183):1-420.	システマティックレビュー	165報の一次論文と、追加の200報以上の一次論文を取り込んだ11報を統合	アウトカム：骨の健康、心血管系疾患、がんを中心とした健康状態	高血圧成人での試験では、カルシウム摂取が収縮期血圧を2～4mmHg低下させた。 カルシウム摂取量の増加の体重への影響は論文毎に異なっていた。 小児のカルシウム摂取の体重や体重増加への影響はなかった。 閉経後女性で、カルシウム及びビタミンD摂取が脊椎や他の部分で骨ミネラル密度を少し高めるというシステマティックレビューが1報あった。 閉経前女性で、カルシウム摂取は乳がんリスクの低下につながっていた。 カルシウム摂取が前立腺がんのリスクを高めるといういくつかの論文があった。	PMID: 20629479

3.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症性骨折								
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.								
カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
3	Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health.	Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V.	Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007 Aug;(158):1-235.	システマティックレビュー	167研究を統合（112のRCT、19の前向きコホート試験、30の症例対象研究、6の前後比較研究） 対象年齢層：子供、生殖年齢の女性、閉経後女性、高齢男性 人数、期間は指定なし	アウトカム：ビタミンD摂取と骨の健康	ビタミンD ₃ とカルシウムの併用は、骨ミネラル密度を少し増加させた。 ビタミンD ₃ （1日当たり700～800IU）とカルシウム（1日当たり500～1,200mg）での試験を合体すると、骨折に対する有効性に一貫性があったが、セッティングによる層別解析では、有効性はとくに老人施設の女性において見られた。 14のRCTにおいて、転倒に対する有効性には一貫性がなかったが、層別解析は閉経後女性のビタミンDの試験と、ビタミンD ₃ 及びカルシウムでの試験において有効性を示した。	PMID: 18088161
4	A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women.	Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S.	N Engl J Med. 1990 Sep 27;323(13):878-83.	介入研究（RCT）	健康な閉経後女性301名 年齢：40～70歳 カルシウム摂取量：約半数は1日当たり400mg未満、他は400～650mg	摂取期間：2年間 炭酸カルシウム又はクエン酸マレイン酸カルシウムをカルシウムとして1日当たり500mg摂取 腰椎、大腿骨頸部、橈骨の骨密度を測定	閉経後5年以内の女性では腰椎骨密度はカルシウム摂取の影響を認めなかった。 閉経後6年以上の女性では、カルシウム摂取量が高い人の骨損失率はプラセボ群よりも低かった。	PMID: 2203964
5	Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis.	Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.	Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):552-9.	メタアナリシス	1999年までの公表RCT15研究を統合 閉経女性1,806名 カルシウム摂取一日当たり400mg以上	アウトカム：骨粗鬆症（脊椎骨折、脊髄外骨折、骨密度）	エフェクトサイズ： 脊髄骨折：RR=0.77、 95%CI: 0.54、1.09、p=0.14 脊髄外骨折：RR=0.86 95%CI: 0.43、1.72、p=0.66 骨密度：2年以上で1.6～2.0％上昇	PMID: 12202470
6	Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.	Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A.	Lancet. 2007 Aug 25;370(9588):657-66. Erratum in Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):806.	メタアナリシス	RCT29研究を統合 男女63,897名（女性92％） 年齢（平均±標準偏差）：67.8 ±9.7歳 1日当たり摂取量：カルシウム 200～1,600mg、ビタミンD 200～800IU 平均摂取期間：3.5年	アウトカム：骨密度、骨折リスク	50歳以上の人々が骨折を防ぐには、カルシウム単独又はカルシウム及びビタミンD摂取が有効である。 少なくとも1日当たりカルシウム1200mgとビタミンD 800IUを摂取することが望ましい。	PMID: 17720017

3.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症性骨折								
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.								
カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
2 Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
7	Randomized controlled trial of the effects of calcium with or without vitamin D on bone structure and bone-related chemistry in elderly women with vitamin D insufficiency.	Zhu K, Bruce D, Austin N, Devine A, Ebeling PR, Prince RL.	J Bone Miner Res. 2008 Aug;23(8):1343-8. doi: 10.1359/jbmr.080327.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検比較試験）	女性302名 年齢：平均77.2±4.6歳 血清25(OH)D：平均44.3nmol/L 1日当たりカルシウム摂取量：平均1,097mg オーストラリア人	摂取期間：1年間 カルシウム1日当たり1,000mg摂取又はブラセボ摂取	カルシウムの摂取は腰部骨折を抑えた。ただし、ビタミンDの追加摂取によるメリットはなかった。	PMID: 18410225
8	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2009) 1180, 1-13.	その他	カルシウムとビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			特になし

3 EU

3.2 カルシウムと骨粗鬆症性骨折

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.
カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

2Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss. カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
1	Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis.	Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL.	Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD000227.	メタアナリシス	RCT7研究を統合 閉経女性と男性10,376名（ほぼ女性） 年齢：65歳以上	アウトカム：腰部骨折、非脊椎骨折	腰部骨折、非脊椎骨折について、ビタミンD単独では予防できないが、ビタミンDとカルシウムを併用することによって予防できる。 エフェクトサイズ： 腰部骨折（RR=0.81、95%CI: 0.68、0.96） 非脊椎骨折（RR=0.87、95%CI: 0.78、0.97）	PMID: 16034849
2	Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.	JAMA. 2005 May 11;293(18):2257-64.	メタアナリシス	RCT7研究を統合 男女 9,820名 年齢：60歳以上 フォロー期間1年以上	アウトカム：腰部骨折リスク、非脊椎骨折リスク	1日当たりビタミンD700～800IUの摂取は、カルシウム又はプラセボ摂取と比較して腰部骨折リスク（RR）を26%（RCT3研究、5,572名、ブールしたRR=0.74、95%CI: 0.61、0.88）低減し、非脊椎骨折リスクを23%（RCT5研究、6,098名、ブールしたRR=0.77、95%CI: 0.68、0.87）低減した。	PMID: 15886381
3	Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials.	Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P.	J Clin Endocrinol Metab. 2007 Apr;92(4):1415-23. Epub 2007 Jan 30.	メタアナリシス	RCT9研究を統合 閉経女性と男性 年齢：50歳以上 ビタミンD摂取4研究：9,083名 ビタミンD及びカルシウム摂取6研究：45,509名 1日当たりカルシウム摂取量 500、1000、1200mgと1日当たりビタミンD摂取量400IU、700～800IU	アウトカム：腰部骨折	腰部骨折のリスク低減は、ビタミンDとカルシウムを併用した時のみ有効である。 ビタミンD及びカルシウムのエフェクトサイズ：（RR=0.82、95%CI: 0.71、0.94）	PMID: 17264183
4	Fracture prevention with vitamin D supplementation: considering the inconsistent results.	Izaks GJ	BMC Musculoskelet Disord. 2007 Mar 9;8:26.	メタアナリシス	RCT11研究を統合 （Bischoff-Ferrari（2005）の7研究に4研究追加）	アウトカム：腰部骨折リスク、非脊椎骨折リスク	メタアナリシスと最近の研究では矛盾が生じている。 少なくとも部分的にパブリケーションバイアスと目標とする層での差異による。高用量ビタミンD摂取（1日当たり700IU以上）は、施設入居者では有効であるが、一般住民では有効ではなかった。	PMID: 17349055

3.2 カルシウムと骨粗鬆症性骨折								
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.								
カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
5	The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis.	Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D.	QJM. 2007 Apr;100(4):185-92. Epub 2007 Feb 17.	メタアナリシス	1985～2005年の9研究（8つのRCTと1つの観察研究）を統合（13,176名） 65歳以上の女性を対象（男性を含む男女混在データも一部採用） 25(OH)D <76.2 nmol/L 摂取期間：8週間から5年	アウトカム：転倒リスク、非脊椎骨折リスク、脊椎骨折リスク	ビタミンD摂取による転倒予防の相対リスクは0.88（95%CI: 0.78、1.00）、非脊椎骨折は0.96（95%CI: 0.84、0.9）、脊椎骨折は1.22（95%CI: 0.64、2.31）であった。	PMID: 17308327
6	Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women.	Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.	Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):560-9.	メタアナリシス	RCT25研究を統合（うち、ビタミンD摂取≧400IU/日、フォロー期間≧1年のRCTが検討対象） 骨折：8研究(1,130名) 骨密度：14研究 閉経女性（平均年齢の記載なし）	アウトカム：脊椎非脊椎骨折の発生、骨密度	ビタミンDは、脊椎骨折を減らし、また、非脊椎骨折を減らすかもしれない。 脊椎骨折：RR=0.63、 95%CI: 0.45、0.88、p< 0.01 非脊椎骨折：RR=0.77、 95%CI: 0.57、1.04、p= 0.09	PMID: 12202471
7	Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII: Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis.	Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.	Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):552-9.	メタアナリシス	1999年までの公表RCT15研究を統合 閉経女性1,806名 平均年齢：50.0～72.1歳 1日当たりカルシウム摂取量：500～1,600mg 摂取期間：1～4年	アウトカム：骨粗鬆症（脊椎骨折、脊髄外骨折、骨密度）	エフェクトサイズ： 脊髄骨折：RR=0.77、 95%CI: 0.54、1.09、p=0.14 脊髄外骨折：RR=0.86、 95%CI: 0.43、1.72、p=0.66 骨密度：2年以上で1.6～2.0％上昇	PMID: 12202470

3.2 カルシウムと骨粗鬆症性骨折								
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss. カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
8	Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.	Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A.	Lancet. 2007 Aug 25;370(9588):657-66. Erratum in Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):806.	メタアナリシス	RCT29研究を統合 男女63,897名（女性92％） 年齢（平均±標準偏差）：67.8 ±9.7歳 1日当たり摂取量：カルシウム 200～1,600mg、ビタミンD 200～800IU 平均摂取期間：3.5年	アウトカム：骨密度、骨折リスク	50歳以上の人が骨折を防ぐには、カルシウム単独又はカルシウム及びビタミンD摂取が有効である。少なくとも1日当たりカルシウム1200mgと1日当たりビタミンD 800IUを摂取することが望ましい。	PMID: 17720017
2	Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見							
1	Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.	JAMA. 2005 May 11;293(18):2257-64.	メタアナリシス	RCT7研究を統合 男女 9,820名 年齢：60歳以上 フォロー期間1年以上	アウトカム：腰部骨折リスク、非脊椎骨折リスク	1日当たりビタミンD 700-800IUの摂取は、カルシウム又はプラセボ摂取と比較して、腰部骨折リスク（RR）を 26％（RCT3研究、5,572名、ブールしたRR=0.74、95％CI: 0.61、0.88）、非脊椎骨折リスクを 23％（RCT5研究、6,098名、ブールしたRR=0.77、95％CI: 0.68、0.87）低減した。	PMID: 15886381
2	Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes.	Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, Lichtenstein A, Patel K, Raman G, Tatsioni A, Terasawa T, Trikalinos TA.	Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2009 Aug;(183):1-420.	システマティックレビュー	165報の一次論文と、追加の200報以上の一次論文を取り込んだ11報を統合	アウトカム：骨の健康、心血管系疾患、ガンを中心とした健康状態	高血圧成人での試験では、カルシウム摂取が収縮期血圧を2～4mmHg低下させた。 カルシウム摂取量の増加による体重への影響は論文に一貫してなかった。 小児でのカルシウム摂取による体重身長増加への影響はなかった。 閉経後女性で、カルシウムとビタミンD摂取が脊椎や他の部分で骨ミネラル密度を少し高めるというシステマティックレビューが1報あった。 閉経前女性で、カルシウム摂取は乳がんリスクの低下につながっていた。 カルシウム摂取が前立腺がんのリスクを高めるといういくつかの論文があった。	PMID: 20629479

3.2 カルシウムと骨粗鬆症性骨折								
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.								
カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
3	Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health.	Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V.	Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007 Aug;(158):1-235.	システマティックレビュー	167研究を統合（112のRCT、19の前向きコホート試験、30の症例対象研究、6の前後比較研究） 対象年齢層：子供、生殖年齢の女性、閉経後女性、高齢男性 人数、期間は指定なし	アウトカム：ビタミンD摂取と骨の健康	ビタミンD ₃ とカルシウムの併用は、骨ミネラル密度を少し増加させた。 ビタミンD ₃ （1日当たり700～800IU）とカルシウム（1日当たり500～1,200mg）での試験を合体すると、骨折に対する有効性に一貫性があったが、セッティングによる層別解析では、有効性はとくに老人施設の女性において見られた。 14のRCTにおいて、転倒に対する有効性には一貫性がなかったが、層別解析は閉経後女性のビタミンDの試験と、ビタミンD ₃ とカルシウムでの試験において有効性を示した。	PMID: 18088161
4	A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women.	Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S.	N Engl J Med. 1990 Sep 27;323(13):878-83.	介入研究（RCT）	健康な閉経後女性301名（解析対象者は236名） 摂取期間：2年間 1日当たりカルシウム摂取量：約半数は400mg未満、他は400～650mg	炭酸カルシウム、又はクエン酸マレイン酸カルシウムをカルシウムとして1日当たり500mg摂取 腰椎、大腿骨頸部、橈骨の骨密度を測定	閉経後5年以内の女性では腰椎骨密度はカルシウム摂取の影響を認めなかった。 閉経後6年以上の女性では、カルシウム摂取量が高い人の骨損失率はプラセボ群よりも低かった。	PMID: 2203964
5	Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis.	Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.	Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):552-9.	メタアナリシス	1999年までの公表RCT15研究を統合 閉経女性1,806名 平均年齢：50.0～72.1歳 1日当たりカルシウム摂取量：500～1,600mg 摂取期間：1～4年	アウトカム：骨粗鬆症（脊椎骨折、脊髄外骨折、骨密度）	エフェクトサイズ： 脊髄骨折：RR=0.77、 （95%CI: 0.54、1.09、p=0.14） 脊髄外骨折：RR=0.86、 （95%CI: 0.43、1.72、p=0.66） 骨密度：2年以上で1.6～2.0%上昇	PMID: 12202470
6	Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.	Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A.	Lancet. 2007 Aug 25;370(9588):657-66. Erratum in Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):806.	メタアナリシス	RCT29研究を統合 男女63,897名（女性92%） 年齢（平均±標準偏差）：67.8 ±9.7歳 1日当たり摂取量：カルシウム 200～1,600mg、ビタミンD 200～800IU 平均摂取期間：3.5年	アウトカム：骨密度、骨折リスク	50歳以上の人が骨折を防ぐには、カルシウム単独又はカルシウム及びビタミンD摂取が有効である。 少なくとも1日当たりカルシウム1200mgと1日当たりビタミンD 800IUを摂取することが望ましい。	PMID: 17720017

3.2 カルシウムと骨粗鬆症性骨折

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.

カルシウム+ビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するAbtei Pharma Vertriebs GmbHの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

Scientific Opinion in relation to the authorisation procedure for health claims on calcium and vitamin D and the reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.

カルシウム及びビタミンDと骨量減少の軽減による骨粗鬆症性骨折リスクの低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関連する科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
7	Randomized controlled trial of the effects of calcium with or without vitamin D on bone structure and bone-related chemistry in elderly women with vitamin D insufficiency.	Zhu K, Bruce D, Austin N, Devine A, Ebeling PR, Prince RL.	J Bone Miner Res. 2008 Aug;23(8):1343-8. doi: 10.1359/jbmr.080327.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検比較試験）	女性302名 年齢：平均77.2±4.6歳 血清25(OH)D：平均44.3nmol/L 1日当たりカルシウム摂取量：平均1,097mg オーストラリア人	摂取期間：1年間 1日当たりカルシウム 1,000mg摂取又はプラセボ摂取	カルシウムの摂取は腰部骨折を抑えた。 ただし、ビタミンDの追加摂取によるメリットはなかった。	PMID: 18410225
8	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Abtei Pharma Vertriebs GmbH on the scientific substantiation of a health claim related to Calcium plus Vitamin D3 chewing tablets and reduction of the risk of osteoporotic fractures by reducing bone loss.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2009) 1180, 1-13.	その他	カルシウムとビタミンD3チューイングタブレットと骨量減少による骨粗鬆症性骨折の疾病リスク低減表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			特になし

3 EU

3.3 ビタミンDと転倒								
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and risk of falling pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. ビタミンDと転倒リスクに関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial.	Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M.	J Bone Miner Res. 2003 Feb;18(2):343-51.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	ビタミンD不足、フレイル、筋衰弱又は転倒リスクを抱える長期老人ケア施設の女性122名 年齢：平均85.3歳（63～99歳） スイス人	摂取期間：12週間 1日当たりカルシウム 1,200mg及びビタミンD 800IU摂取群と1日当たりカルシウム 1,200mg摂取群との2群比較 主要アウトカム：個人の転倒回数 副次アウトカム：筋骨格機能、血清25(OH)D	12週間後の転倒回数で群間差あり（p<0.01） カルシウム及びビタミンD摂取群：平均0.034回/週/人 ビタミンD摂取群：平均0.076回/週/人 筋骨格機能で群間差があった（p<0.0094）。 血清25(OH)Dでも群間差があった（p<0.0001）。	PMID: 12568412
2	Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial.	Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, Nowson CA, Thomas J, Lowndes C, Hopper JL, Wark JD.	J Am Geriatr Soc. 2005 Nov;53(11):1881-8.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	ケア施設男女625名（女性95%） 年齢：平均83.4歳 血清25(OH)D：25～90nmol/L 149施設の多施設共同試験	摂取期間：2年間 2年間のビタミンD（最初1週間は1日当たり10,000IU、その後1日当たり1,000IU）及びカルシウム（1日当たり600mg）摂取又はカルシウム（1日当たり600mg）摂取 アウトカム：転倒、骨折	intention to treat解析で、転倒の出現率は0.73、オッズ比率は、転倒が0.82、骨折が0.69であった。 少なくともカプセルを半分以上摂取した被験者での層別解析で（n=540）、転倒の出現率は0.63、オッズ比率は、転倒が0.70、骨折が0.68であった。	PMID: 16274368
3	Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women.	Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C.	J Bone Miner Res. 2000 Jun;15(6):1113-8. Erratum in J Bone Miner Res 2001 Oct;16(10):1935. J Bone Miner Res 2001 Sep;16(9):1735.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	女性148名 年齢：平均74歳 血清25(OH)D<50nmol/L	摂取期間：8週間（後観察1年間） 8週間のビタミンD1日当たり800IU及びカルシウム1日当たり1,200mg摂取又はカルシウム1日当たり1,200mg摂取、その後1年間後観察 アウトカム：副甲状腺ホルモン、体の揺れ、骨代謝の生化学検査	ビタミンDとカルシウム摂取は、カルシウム単独摂取と比較して、血清25(OH)Dを75％上昇、副甲状腺ホルモンを18％低下、体の揺れを9％低下させた。 1年間の後観察期間の転倒回数は、カルシウム摂取群で0.45回、ビタミンDとカルシウム摂取群で0.24回であった。	PMID: 10841179
4	Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals.	Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H.	Osteoporos Int. 2009 Feb;20(2):315-22. doi: 10.1007/s00198-008-0662-7. Epub 2008 Jul 16.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	地域在住高齢者242名（女性75%） 年齢：70歳以上 血清25(OH)D<78nmol/L オーストラリア人、ドイツ人	摂取期間：12ヵ月、その後オープンで8ヵ月継続 1日当たりカルシウム1,000mg摂取群と、1日当たりカルシウム 1,000mg及びビタミンD800IU摂取群との2群比較	ビタミンDとカルシウム摂取群は、カルシウム摂取群と比較して、転倒が12ヵ月目に27％、20ヵ月目に39％低下した。	PMID: 18629569
5	Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women.	Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K.	Arch Intern Med. 2008 Jan 14;168(1):103-8. doi: 10.1001/archinternmed.2007.31.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	女性302名 年齢：70-90歳 温暖な気候（太陽光をよく浴びている）に在住（パース、オーストラリア、緯度32度） 血清25(OH)D<24.0ng/mL 前年に転倒の経験あり	摂取期間：1年間 1日当たりビタミンD ₂ 1000IU及びクエン酸カルシウム1000mg摂取又はクエン酸カルシウム1000mg摂取 アウトカム：転倒	ビタミンD ₂ 摂取は、1年間で少なくとも1回の転倒リスクを減少させ、群間で有意差があった。 層別解析により、ビタミンD ₂ 摂取は1回目の転倒を冬と春には減少させ、夏と秋には減少させなかった。また、1回だけの転倒を減少させたが、複数回の転倒は減少させなかった。	PMID: 18195202

3 EU

3.4 一価又は多価不飽和脂肪酸と冠状動脈性心疾患

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “low fat and low trans spreadable fat rich in unsaturated and omega-3 fatty acids” and reduction of LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
「不飽和脂肪酸とオメガ3脂肪酸が豊富な低脂肪及び低トランスブレッド性脂肪」とLDL-コレステロール濃度の低下に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials.	Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB.	Am J Clin Nutr. 2003 May;77(5):1146-55.	メタアナリシス	60の臨床試験を統合 (米国 34,オランダ 8,デンマーク 4, カナダ 3,フィンランドイスラエルマレーシアノルウェー各2, ドイツイタリア英国 各1) 1,672名 男性：女性＝70：30	アウトカム：総コレステロール/HDL-コレステロール比 食事調査項目：食事中脂肪の量とタイプ	総コレステロール/HDL-コレステロール比は、飽和脂肪酸を炭水化物に置き換えても変化なく、飽和脂肪酸をシス不飽和脂肪酸に置き換えると減少した。 トランス脂肪酸を炭水化物とシス不飽和脂肪酸に置き換えることは、飽和脂肪酸を置き換えることの2倍の効果があった。	PMID: 12716665
2	Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils.	Mozaffarian D, Clarke R.	Eur J Clin Nutr. 2009 May;63 Suppl 2:S22-33. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602976.	メタアナリシス	13のRCTを統合 518名（男女比不明） 平均年齢：32歳 平均摂取期間：34日間 平均体重：71kg	アウトカム：トランス脂肪酸の血清脂質、リポタンパク質への影響、冠状動脈性心疾患リスクの計算	総コレステロール/HDL-コレステロール比は、トランス脂肪酸の1%エネルギーを、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸へ置き換えることで、それぞれ0.31、0.54、0.67減少した。 冠状動脈性心疾患リスクは、45%のトランス脂肪酸を含む部分水素化植物油の7.5%エネルギーを、バターやカノーラ油に置き換えることで、それぞれ17.6%、19.8%減少した。	PMID: 19424216
3	Opinion of the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies (NDA) related to the presence of trans fatty acids in foods and the effect on human health of the consumption of trans fatty acids.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2004) 81, 1-49.	その他	食品中のトランス脂肪酸摂取がヒトの健康に及ぼす影響に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			特になし
4	Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol.	EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA)	EFSA Journal (2010) 8(3):1461, 107 pp.	その他	飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、トランス脂肪酸及びコレステロールを含む脂肪の食事摂取基準（DRV）に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			特になし

3.4 一価又は多価不飽和脂肪酸と冠状動脈性心疾患								
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “low fat and low trans spreadable fat rich in unsaturated and omega-3 fatty acids” and reduction of LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 「不飽和脂肪酸とオメガ3脂肪酸が豊富な低脂肪及び低トランススプレッド性脂肪」とLDL-コレステロール濃度の低下に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
5	Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to the replacement of mixtures of saturated fatty acids (SFAs) as present in foods or diets with mixtures of monounsaturated fatty acids (MUFAs) and/or mixtures of polyunsaturated fatty acids (PUFAs), and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 621, 1190, 1203, 2906, 2910, 3065) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA)	EFSA Journal (2011) 9(4):2069, 18 pp.	その他	欧州規則（EC）No 1924/2006 第13(1)条に基づく食品又は食事中的飽和脂肪酸混合物と一価不飽和脂肪酸混合物/多価不飽和脂肪酸混合物の置き換えと血中LDL-コレステロールの健康強調表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			特になし
6	Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids.	IoM (Institute of Medicine)	National Academies Press, Washington D.C. 2005.	その他	アメリカの食事摂取基準（DRI）			特になし
7	Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee.	Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M and Wylie-Rosett J.	Circulation. 2006 Jul 4;114(1):82-96.	その他	食事と生活習慣への推奨に関するアメリカ心臓協会の科学的声明			PMID: 16785338
8	Expert Report: Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation.	WHO/FAO (World Health Organization/Food and Agriculture Organization), 2003.	WHO Technical Report Series. WHO Technical Report Series 916. 2003.	その他	食事、栄養及び生活習慣病予防に関するWHO/FAO専門家諮問結果報告書			特になし

3 EU

3.5 葉酸と神経管閉鎖障害

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to increasing maternal folate status by supplemental folate intake and reduced risk of neural tube defects pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.

葉酸の補足摂取による母体の葉酸状態の増加と神経管欠損症のリスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects.	De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP.	Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub2.	システマティックレビュー	5研究を統合 女性7,391名（神経管障害の妊娠既往歴のある2033名と既往歴のない5358名）、乳児6,708名 摂取期間：受胎前、妊娠初期（12週まで） 年齢は指定なし	葉酸摂取と非摂取、プラセボ摂取、他の微量元素摂取の比較 アウトカム：神経管障害と他の乳児アウトカム	葉酸摂取による防御効果が示された。 (RR=0.31、95%CI: 0.17、-0.58、high quality evidence) 層別解析では、葉酸摂取量≧400μg/日で効果があり、葉酸単独摂取かビタミンミネラルとの併用摂取かによる影響は見られなかった。	PMID: 20927767
2	Folat. In: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr.	D-A-CH, 2013. Deutsche Gesellschaft für Ernährung - Österreichische Gesellschaft für Ernährung - Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung - Schweizerische Vereinigung für Ernährung,	Frankfurt am Main, 127-152. 2013.	その他	葉酸の栄養摂取基準（ドイツ、オーストリア、スイス）			特になし
3	Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline.	IoM (Institute of Medicine)	National Academies Press, Washington DC, USA. 1998.	その他	アメリカの食事摂取基準（DRI）			特になし
4	Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand	NHMRC (National Health and Medical Research Council)	National Health and Medical Research Council. 2006. Evidence Appendix. 333 pp.	その他	豪州ニュージーランドの栄養摂取基準（NRV）			特になし
5	Folate and Disease Prevention.	SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition)	TSO, London. 2006.	その他	葉酸と疾病予防に関する英国諮問委員会の報告書			特になし

3 EU

3.6 大麦β-グルカンと冠動脈性心疾患（1）

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 大麦β-グルカンと血中コレステロールの低下と（冠状動脈性）心疾患のリスク低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	β-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials.	AbuMweis SS, Jew S, Ames NP.	Eur J Clin Nutr. 2010 Dec;64(12):1472-80. doi: 10.1038/ejcn.2010.178. Epub 2010 Oct 6.	メタアナリシス	11研究（17投与群）を統合 摂取期間：平均5.2週間（4～12週） 正常高コレステロール血症の人591名 年齢：20～63歳 総コレステロール：3.6～8.6mmol/L BMI：19～35kg/m2 大麦β-グルカン摂取量: 中央値1日当たり5g（1日当たり3～12g）	アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール	総コレステロール：-0.30mmol/L （95%CI: -0.39、-0.21、p<0.00001） LDL-コレステロール：-0.27mmol/L （95%CI: -0.34、-0.20、p<0.00001） HDL-コレステロール：変化なし	PMID: 20924392
2	Beta-glucan- or rice bran-enriched foods: a comparative crossover clinical trial on lipidic pattern in mildly hypercholesterolemic men.	Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Klersy C, Cazzola R and Cestaro B.	Eur J Clin Nutr. 2011 Jul;65(7):864-71. doi: 10.1038/ejcn.2011.48. Epub 2011 Apr 20.	介入研究（ランダム化群間比較クロスオーバー試験）	軽度高コレステロール血症の男性24名 年齢：平均50.3±5.3歳 BMI：平均24.9±1.9kg/m ²	摂取期間：4週間（ウォッシュアウト期間：3週間） 大麦β-グルカン強化食（大麦β-グルカン6g/日）又は米ぬか強化コントロール食 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	大麦β-グルカン食は、コントロール食と比較して、血中総コレステロール及びLDL-コレステロールを0.34mmol/L（95%CI: 0.47、0.20、p<0.001）及び0.21mmol/L（95%CI: 0.40、0.02、p=0.033）低下させた。	PMID: 21505506
3	Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta-glucans and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 754, 755, 757, 801, 1465, 2934) and maintenance or achievement of a normal body weight (ID 820, 823) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)	EFSA Journal (2009) 7(9):1254, 18 pp.	その他	欧州規則（EC）No 1924/2006 第13(1)条に基づくβ-グルカンと血中LDL-コレステロール及び体重の健康強調表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			特になし
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)	EFSA Journal (2011) 9(12):2470, 13 pp.	その他	大麦β-グルカンと血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患の疾病リスク低減表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			特になし

3 EU

3.7 大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患（2）								
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucan and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
大麦β-グルカンと血中コレステロールの低下と（冠状動脈性）心疾患のリスク低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	β-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials.	AbuMweis SS, Jew S, Ames NP.	Eur J Clin Nutr. 2010 Dec;64(12):1472-80. doi: 10.1038/ejcn.2010.178. Epub 2010 Oct 6.	メタアナリシス	11研究（17投与群）を統合 摂取期間：平均5.2週間（4～12週） 正常高コレステロール血症の人591名 年齢：20～63歳 総コレステロール：3.6～8.6mmol/L BMI：19～35kg/m2 大麦β-グルカン摂取量: 中央値1日当たり5g（1日当たり3～12g）	アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール	総コレステロール：-0.30mmol/L （95%CI: -0.39、-0.21、p<0.00001） LDL-コレステロール：-0.27mmol/L （95%CI: -0.34、-0.20、p<0.00001） HDL-コレステロール：変化なし	PMID: 20924392
2	Beta-glucan- or rice bran-enriched foods: a comparative crossover clinical trial on lipidic pattern in mildly hypercholesterolemic men.	Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Klersy C, Cazzola R and Cestaro B.	Eur J Clin Nutr. 2011 Jul;65(7):864-71. doi: 10.1038/ejcn.2011.48. Epub 2011 Apr 20.	介入研究（ランダム化群間比較クロスオーバー試験）	軽度高コレステロール血症の男性24名 年齢：平均50.3±5.3歳 BMI：平均24.9±1.9kg/m ²	摂取期間：4週間（ウォッシュアウト期間：3週間） 大麦β-グルカン強化食（大麦β-グルカン6g/日）又は米ぬか強化コントロール食 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	大麦β-グルカン食は、コントロール食と比較して、血中総コレステロール及びLDL-コレステロールを0.34mmol/L（95%CI: 0.47、0.20、p<0.001）及び0.21mmol/L（95%CI: 0.40、0.02、p=0.033）低下させた。	PMID: 21505506
3	, 2009. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta-glucans and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 754, 755, 757, 801, 1465, 2934) and maintenance or achievement of a normal body weight (ID 820, 823) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)	EFSA Journal (2009) 7(9):1254, 18 pp.	その他	欧州規則（EC）No 1924/2006 第13(1)条に基づくβ-グルカンと血中LDL-コレステロール及び体重の健康強調表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見		特になし	
4	EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2011. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)	EFSA Journal (2011) 9(12):2471, 12 pp.	その他	大麦β-グルカンと血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患の疾病リスク低減表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見		特になし	

3 EU

3.8 甘味料100%キシリトールのチューインガムとう歯

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from LEAF Int, Leaf Holland and Leaf Suomi Oy on the scientific substantiation of a health claim related to xylitol chewing gum/pastilles and reduce the risk of tooth decay.

キシリトールチューインガム/トローチとう歯のリスク低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するLEAF Int、Leaf Holland、Leaf Suomi Oyからの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	The optimum time to initiate habitual xylitol gum-chewing for obtaining long-term caries prevention.	Hujoel PP, Mäkinen KK, Bennett CA, Isotupa KP, Isokangas PJ, Allen P, Mäkinen PL.	J Dent Res. 1999 Mar;78(3):797-803.	介入研究	文献番号3-8-0-9の被験者から抽出した288名 年齢：6.1±0.7歳（平均±標準偏差） 性別の記載なし 介入終了から5年後	キシリトール、ソルビトール、ソルビトール/キシリトール、無投与の4群比較	ソルビトール群は、無投与群と比較して、う歯の予防効果が見られなかったが、キシリトール群とソルビトール/キシリトール群には効果が見られた。	PMID: 10096456
2	Xylitol chewing gum in caries prevention: a field study in children.	Isokangas P, Alanen P, Tiekso J, Makinen KK.	J Am Dent Assoc. 1988 Aug;117(2):315-20.	介入研究	キシリトール群212名、コントロール群154名 年齢：11～12歳 1982～1985年に実施 フィンランド人	摂取期間：2年 1日当たりキシリトール10g（糖質が100%キシリトールのガムを1日3回、食事後に5分間噛む） コントロール群はガムを噛まない	キシリトール群はコントロール群と比較して、う歯の増加を33%予防した。	PMID: 3166474
3	Long-term effect of xylitol chewing gum in the prevention of dental caries: a follow-up 5 years after termination of a prevention program.	Isogangas P, Mäkinen KK, Tiekso J, Alanen P.	Caries Res. 1993;27(6):495-8.	介入研究	文献番号3-8-0-2の被験者から抽出（キシリトール群95名、コントロール群70名） 介入終了から2年後（ハイリスクグループ）又は3年後（その他） 調査開始年齢：11～12歳 性別（男性/女性）：キシリトール群（40名/55名）、コントロール群（34名/36名） フィンランド人	キシリトール群とコントロール群の比較	キシリトール群は、コントロール群と比較して、う歯が49%有意に減少した。 最大の効果は3年後の69%であった。	PMID: 8281565
4	Long-term effect of xylitol chewing gum on dental caries.	Isokangas P, Tiekso J, Alanen P, Mäkinen KK.	Community Dent Oral Epidemiol. 1989 Aug;17(4):200-3.	介入研究	文献番号3-8-0-2の被験者から抽出（キシリトール群38名、コントロール群47名） 平均年齢：11.5歳 男性：女性＝44：56（％） フィンランド人	摂取期間：1年間延長し計3年間 キシリトール群とコントロール群の比較	う歯の発生は、キシリトール群で有意に少なかった。	PMID: 2758793

3.8 甘味料100%キシリトールのチューインガムとう歯

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from LEAF Int, Leaf Holland and Leaf Suomi Oy on the scientific substantiation of a health claim related to xylitol chewing gum/pastilles and reduce the risk of tooth decay.								
キシリトールチューインガム/トローチとう歯のリスク低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するLEAF Int、Leaf Holland、Leaf Suomi Oyからの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
5	Clinical results after 12 months from a study of the incidence and progression of dental caries in relation to consumption of chewing-gum containing xylitol in school preventive programs.	Kandelman D, Gagnon G.	J Dent Res. 1987 Aug;66(8):1407-11.	介入研究	小学生（キシリトール介入群3.3g/日157名、0.9g/日138名、コントロール群138名） 年齢：8～9歳 低所得層 歯科予防プログラム参加 カナダ人	摂取期間：2年間 1日当たりキシリトール摂取量：3.3g、0.9g コントロール群（1日当たり0g）	う歯の発生は、キシリトール群で有意に少なかった。	PMID: 3476611
6	A 24-month clinical study of the incidence and progression of dental caries in relation to consumption of chewing gum containing xylitol in school preventive programs.	Kandelman D, Gagnon G.	J Dent Res. 1990 Nov;69(11):1771-5.	介入研究	小児274名 年齢：8～9歳 低所得者層 カナダ人	摂取期間：2年間 15%キシリトールガム群（1日当たり3回：0.9g）、65%キシリトールガム群（1日当たり3回：3.3g）、コントロール群（ガムを食べない）	歯崩壊の進展は、コントロール群よりキシリトールガム群で有意に低かった。両ガム群間の違いは見られなかった。 キシリトールガムは、全てのタイプの歯表面、特に頬舌面のう歯進展に対して有効であった。	PMID: 2229617
7	Caries preventive effect of sugar-substituted chewing gum.	Machiulskiene V, Nyvad B, Baelum V.	Community Dent Oral Epidemiol. 2001 Aug;29(4):278-88.	介入研究	試験開始時介入群126名、対照群120名 9～14歳 飲料水のフッ素濃度0.2ppm未満 リトアニア人	摂取期間：3年間 キシリトール群とコントロール群の比較	う歯の発生は、キシリトール群で有意に少なかった。	PMID: 11515642
8	Xylitol chewing gums and caries rates: a 40-month cohort study.	Mäkinen KK, Bennett CA, Hujoel PP, Isokangas PJ, Isotupa KP, Pape HR Jr, Mäkinen PL.	J Dent Res. 1995 Dec;74(12):1904-13.	観察研究（前向きコホート）	コントロール群121名、キシリトール群141名、キシリトールソルビトール群126名、スクロース群125名 摂取期間：40ヵ月間 年齢：平均10.2歳 1989～1993年に中米のベリーズで実施	コントロール群（無投与群）、4キシリトール群（1日当たり4.3～9.0g）、2キシリトールソルビトール群（1日当たりポリオールとして8.0～9.7g）、ソルビトール群（1日当たり9.0g）、スクロース群（1日当たり9.0g）	キシリトールの4群はう歯を減らすのに最も効果的であった。 100%キシリトールガムで最も効果があった。（RR=0.27、95%CI: 0.20、0.36、p=0.0001） キシリトールソルビトールガムはキシリトールガムより効果はなかったが、無投与群と比較してう歯を有意に減らした。	PMID: 8600188
9	Polyol chewing gums and caries rates in primary dentition: a 24-month cohort study.	Mäkinen KK, Hujoel PP, Bennett CA, Isotupa KP, Mäkinen PL, Allen P.	Caries Res. 1996;30(6):408-17.	観察研究（前向きコホート）	510名 摂取期間：24ヵ月間 年齢：平均6歳	1日当たり5回、5分ずつガムを噛む 7群間試験（無投与群、キシリトール群（ペレット、スティック）、2ソルビトール群、キシリトール又はソルビトール群（2群））	ポリオール全体では、無投与群と比較してう歯のリスクを有意に下げた（p<0.05）。 キシリトールガム及びソルビトールガムは、無投与群に対して相対リスクがそれぞれ35%、45%であった。	PMID: 8946097

3 EU

3.9 オーツ麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患								
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta-glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
オーツ麦β-グルカンと血中コレステロールの低下及と（冠状動脈性）心疾患のリスク低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis.	Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM.	Am J Clin Nutr. 1999 Jan;69(1):30-42.	メタアナリシス	67研究を統合 摂取期間：平均5.5週間（2～12週） 水溶性食物繊維であるオーツブラン、グアガム、サイリウムの効果をまとめて評価 正常高脂血症糖尿病の人1,600名 年齢：26～61歳 総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール：平均6.3、4.4、1.3mmol/L オーツ麦β-グルカン摂取量：中央値1日当たり 5g（1日当たり1.5～13g/日）	アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール	3gのオーツ麦β-グルカン（オートミール3サービング（28g/サービング））は、総コレステロール及びLDL-コレステロールを 0.13mmol/L低下させる。	PMID: 9925120
2	Concentrated oat beta-glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial.	Queenan KM, Stewart ML, Smith KN, Thomas W, Fulcher RG, Slavin JL.	Nutr J. 2007 Mar 26;6:6.	介入研究（ランダム化プラセボ対照二重盲検群間比較試験）	高コレステロール血症の人75名（女性50名、男性25名） オーツ麦β-グルカン群：35名 プラセボ群：40名 年齢： オーツ麦β-グルカン群：平均44.5±2.2歳 プラセボ群：平均45.3±2.0歳 アメリカ人	摂取期間：6週間 オーツ麦β-グルカン摂取量1日当たり：6g	オーツ麦β-グルカンは、プラセボに対してLDL-コレステロールを有意に低下（-0.30±0.1mmol/L、p=0.026）させた。	PMID: 17386092
3	Oat products and lipid lowering. A meta-analysis.	Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr, Elmer PJ, Welch RR, Van Horn L, Liu K, Turnbull WH, Thye FW, Kestin M, et al.	JAMA. 1992 Jun 24;267(24):3317-25. Erratum in JAMA 1992 Dec 2;268(21):3074.	メタアナリシス	12研究を統合 摂取期間：平均5.5週間（2.5～12週） 正常高コレステロール血症者 1,063名 年齢：20～73歳 総コレステロール：4.6～7.1mmol/L オーツ麦β-グルカン摂取量：中央値1日当たり3.7g（1日当たり1.1～7.6g）	アウトカム：オーツ麦由来の可溶性繊維の血中コレステロールへの影響	水溶性食物繊維（オーツ麦ふすま及びオートミールのマーカーとして使用）3 g以上の摂取は、血清総コレステロール値のわずかな減少（平均5～6mg/dLの減少）をもたらした。 総コレステロールの減少は、総コレステロール値が高かった被験者を対象とした試験で最大であった。	PMID: 1317928

3.9 オーツ麦β-グルカンと冠動脈性心疾患								
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta-glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. オーツ麦β-グルカンと血中コレステロールの低下及と（冠動脈性）心疾患のリスク低減に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
4	Meta-analysis to quantify the effects of oat beta-glucan on cholesterol.	Whitehead, A.	MPS Research Unit, Department of Mathematics and Statistics, Lancaster University, UK. Unpublished, proprietary data (2008).	メタアナリシス（非公表）	18研究（19投与群）を統合 摂取期間：平均5.7週間（2～12週） 正常高脂血症糖尿病軽度肥満者1,080名 年齢：16～77歳 総コレステロール：4.4～7.6mmol/L LDL-コレステロール：2.8～5.2mmol/L オーツ麦β-グルカン摂取量：中央値 5g/日（3～9g/日）	アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール	オーツ麦β-グルカンの摂取は、総コレステロール、LDL-コレステロールを低下させる。 エフェクトサイズ： 総コレステロール：-0.34mmol/L (95%CI: -0.42、-0.25、p<0.001) LDL-コレステロール：-0.28mmol/L (95%CI: -0.35、-0.22、p<0.001)	PMID: なし 非公表文献のため、EFSA 評価書の記述から抽出
5	Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta-glucans and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 754, 755, 757, 801, 1465, 2934) and maintenance or achievement of a normal body weight (ID 820, 823) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)	EFSA Journal (2009) 7(9):1254, 18 pp.	その他	欧州規則（EC）No 1924/2006 第13(1)条に基づくβ-グルカンと血中LDL-コレステロール及び体重の健康強調表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			特になし

3 EU

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease.

植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.

植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.

植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.

植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease.								
植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
1	非公表のため不明	非公表のため不明	非公表のため不明	メタアナリシス（非公表）	RCT30研究を統合 摂取期間：2～52週（うち21研究は4～8週） 正常軽度高コレステロール血症男女 植物スタノールエステル摂取量1日当たり: 0.8～4g	アウトカム：LDL-コレステロール 摂取形態:マーガリン、ヨーグルト、マヨネーズ、ジェルカプセル、バターローファットチーズ牛乳 ミューズリローファットミールパスタ	植物スタノールエステルは、LDL-コレステロールを有意に低下させた。	PMID: なし 非公表文献のため、EFSA 評価書の記述から抽出
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見								
1	Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials.	Abumweis SS, Barake R, Jones PJ.	Food Nutr Res. 2008;52. doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811. Epub 2008 Aug 18.	メタアナリシス	59報のRCTを統合 1992～2006年 約4,500名 男女比、平均年齢は、記載のない論文があるため算出不可 1日当たり摂取量：0.3～9g 摂取期間：3～52週間	アウトカム：LDL-コレステロール	植物ステロール含有製品はプラセボと比較して、LDL-コレステロールを0.31 mmol/L低下させた。LDL-コレステロールの低下は、LDL-コレステロールが正常又は境界域より高値の個人でより顕著であった。LDL-コレステロールの低下は、植物ステロールがスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング、牛乳、ヨーグルトに加えられたとき、クロワッサン、マフィン、オレンジジュース、無脂肪飲料、シリアルバー、チョコレートに加えられたときより、より顕著であった。	PMID: 19109655

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見				
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見				
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見				
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見				

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
2	Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol.	Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G.	Pharmacotherapy. 2005 Feb;25(2):171-83.	メタアナリシス	52報のプラセボ対照二重盲検比較試験（4,596名）を統合（植物ステロール/植物スタノール：23報、ポリコサノール：29報） 平均摂取量：3.4g/日（植物ステロール/植物スタノール）、12mg/日（ポリコサノール） 平均摂取期間：8.6週間（植物ステロール/植物スタノール）、29.6週間（ポリコサノール） 1967年1月～2003年6月 男女比、平均年齢の記載なし	主要アウトカム：LDL-コレステロールの低下 副次アウトカム：他の脂質パラメーター、副作用による被験者の脱落	LDL-コレステロール（23の的確な研究で）は、植物ステロール/スタノールエステル1日当たり3.4g摂取で11.0%低下し（893名）、プラセボ摂取で2.3%低下した（769名）。 LDL-コレステロール（29の的確な研究で）は、ポリコサノール1日当たり12mg摂取で23.7%低下し（1,528名）、プラセボ摂取で0.11%（1,406名）低下した。	PMID: 15767233
3	Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal.	Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, Erichsen N, Ross D, Annison G, Fassoulakis A, Cehun M, Nestel P.	Eur J Clin Nutr. 2004 Mar;58(3):503-9.	介入研究（RCT）	軽度高コレステロール血症の男女58名 年齢：平均54±8歳 試験前値：血清総コレステロール 平均 6.2±0.7mmol/L、BMI 26.2±3.0kg/m2 オーストラリア人	摂取期間：3週間ずつ 4つのステロール入り食品（植物ステロール1日当たり1.6gを含むヨーグルト、シリアル、牛乳、パン）と、コントロールとしてステロールを含まない4種類の食品とを4つの摂取期間（それぞれ3週間ずつ）で評価 主要アウトカム：血清脂質、血漿植物ステロール及びカロテノイド	植物ステロール群（食品形態：牛乳及びヨーグルト）は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した（牛乳：8.7及び15.9%、ヨーグルト：5.6及び8.6%）。 植物ステロールを含んだパンとシリアル摂取群は、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールのみが有意に低下した（それぞれ6.5%、 5.4%）。	PMID: 14985690

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患								
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							
	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性)心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
4	Cholesterol-lowering effect of spreads enriched with microcrystalline plant sterols in hypercholesterolemic subjects.	Christiansen LI, Lähteenmäki PL, Mannelin MR, Seppänen-Laakso TE, Hiltunen RV, Yliruusi JK.	Eur J Nutr. 2001 Apr;40(2):66-73.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	高コレステロール血症の人（5.8mmol/L以上）155名 年齢：25～64歳 フィンランド人	摂取期間：6カ月 1日当たり植物ステロール1.5g又は3gを含んだスプレッド コントロール：なたね油を含んだスプレッド 主要アウトカム：総コレステロール及びLDL-コレステロール	2つの植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが7.5～11.6%（0.46～0.62mmol/L）有意に低下した。 植物ステロール1日当たり1.5gの摂取で十分な効果が得られた。	PMID: 11518201
5	Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment.	de Jong A, Plat J, Lütjohann D, Mensink RP.	Br J Nutr. 2008 Nov;100(5):937-41. Erratum in Br J Nutr. 2009 Dec;102(11):1701-2.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症の人54名 スタチンを服用していて安定している患者	摂取期間：85週間 植物ステロール群（1日当たり2.5g/日）、植物スタノール群（2.5g/日）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：LDL-コレステロール	介入群は、コントロール群と比較してLDL-コレステロールが有意に低下した。 植物ステロール群：0.28mmol/L（8.7%、p=0.08） 植物スタノール群：0.42mmol/L（13.1%、p=0.006）	PMID: 18846701
6	Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake.	Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA.	J Nutr. 2009 Feb;139(2):271-84. doi: 10.3945/jn.108.095125. Epub 2008 Dec 17.	メタアナリシス	141試験群を含む84のRCTを統合 6,805名（男女比は記載のない論文もあるため不明） 平均年齢：22.7～66.0歳 平均BMI：22～31kg/m ² 平均体重：63.0～88.3kg 1日当たり平均摂取量：2.15g	アウトカム：容量依存曲線、LDL-コレステロール低下作用全体の絶対値（mmol/L）と割合(%)	フィトステロール（植物ステロールとスタノール）1日当たり2.15g摂取は、LDL-コレステロールを0.34mmol/L又は8.8%低下させた。 ベースラインLDL-コレステロール値の高いほうが、LDL-コレステロール値をより顕著に低下させた。 植物ステロール対スタノール、脂肪ベース食品対非脂肪ベース食品、乳製品対非乳製品で、容量依存曲線に違いはなかった。	PMID: 19091798

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見						
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見						
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
7	Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.	Hallikainen MA, Uusitupa MI.	Am J Clin Nutr. 1999 Mar;69(3):403-10.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症（5.4～7.5 mmol/L）の人55名（男性20名、女性35名） 年齢：20～60歳 フィンランド人	摂取期間：8週間 植物スタノール入りマーガリン群（1日当たり2.31g）、植物スタノール入り植物油群（1日当たり2.16g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	マーガリン群及び植物油群は、コントロール群と比較して、総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が有意に低下した。 総コレステロール：10.6% (p<0.001) と 8.1% (p<0.05) LDL-コレステロール：13.7% (p<0.01) と 8.6% (p=0.072)	PMID: 10075323
8	Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread.	Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanios FY.	Eur J Clin Nutr. 2003 May;57(5):681-92.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	健康な人185名（男性90名、女性95名） 年齢：35～64歳 オランダ人	摂取期間：1年間 植物ステロール入リスブレッド群（1日当たり1.6g）、コントロールスブレッド群（1日当たり0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール値及びLDL-コレステロール値がそれぞれ平均で4%及び6%有意に低下した（0.01<p<0.05）。	PMID: 12771969
9	Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels.	Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants.	Mayo Clin Proc. 2003 Aug;78(8):965-78.	メタアナリシス	41の介入試験を統合（全被験者数、男女比は記載のない論文もあるため不明） 欧米を中心とした11カ国 植物ステロール又は植物スタノール摂取量1日当たり：0.8～4.2g 平均年齢の記載のある論文：4～60歳 摂取期間：3～52週間（記載のある論文のみ）	アウトカム：LDL-コレステロール	植物ステロール又は植物スタノール1日当たり2gの摂取は、LDL-コレステロール値を10%低下させた。 コレステロール低下剤の使用を検討した疫学及び介入試験から、冠状動脈性心疾患のリスクを最初の5年で12～20%低下させ、生涯では20%以上低下させる。	PMID: 12911045

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

- 1

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease.
植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 2

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 3

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
- 4

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
10	Serum cholesterol-lowering efficacy of stanol ester incorporated in gelatin capsules.	Lagstroem H, Helenius H, Salo P, 2006.	Scand. J. Food Nutr. 50;3:124-130.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	正常及び軽度高コレステロール血症（総コレステロール4.5～7mmol/L、中性脂肪<3.0mmol/L）の人42名（男性20名、女性22名） 35～55歳 フィンランド人	摂取期間：3週間 介入：植物スタノール入りカプセル又はプラセボカプセル 植物スタノール摂取量1日当たり：2g アウトカム：総コレステロール/LDL-コレステロール、LDL/HDL比	植物スタノールエステル群は、プラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した。（p<0.05）	PMID: なし
11	Plant sterol and stanol margarines and health.	Law M.	BMJ. 2000 Mar 25;320(7238):861-4.	メタアナリシス	12のランダム化二重盲検試験を統合 男女690名 年齢：平均33～58歳 オランダ、フィンランド、カナダの3か国 摂取期間：1.4～52週間 植物ステロール又は植物スタノール摂取量1日当たり：0.8～4g	アウトカム：LDL-コレステロール	2gの植物ステロール又は植物スタノールを摂取することは、LDL-コレステロール値を50～59歳では0.54 mmol/L、40～49歳では0.43 mmol/L、30～39歳では0.33 mmol/L低下させた。	PMID: 10731187
12	Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population.	Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E.	N Engl J Med. 1995 Nov 16;333(20):1308-12.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	軽度高コレステロール血症（≧5.58mmol/L）の人153名（男性42%、女性58%） 年齢：25～64歳 フィンランド人	摂取期間：1年 シトステロール群 1日当たり1.8g及び 2.6g、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	シトステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した（p<0.001）。 総コレステロールについては、シトステロール群では10.2%低下、コントロール群は1.1%上昇した。 LDL-コレステロールについては、シトステロール群では14.1%、コントロール群では1.1%低下した。	PMID: 7566021

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見						
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見						
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
13	Plant stanol esters in low-fat milk products lower serum total and LDL cholesterol.	Seppo L, Jauhiainen T, Nevala R, Poussa T, Korpela R.	Eur J Nutr. 2007 Mar;46(2):111-7.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～6.5mmol/L）の人199名 年齢：25～65歳 フィンランド人	摂取期間：5週間 ステロール群（植物ステロール2g含有ヨーグルト、ヨーグルトドリンク、牛乳）及びコントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: 17225918
14	Simultaneous intake of beta-glucan and plant stanol esters affects lipid metabolism in slightly hypercholesterolemic subjects.	Theuwissen E, Mensink RP.	J Nutr. 2007 Mar;137(3):583-8.	介入研究（ランダム化クロスオーバー試験）	軽度高コレステロール血症の人40名 年齢：18～65歳 オランダ人	摂取期間：4週間 コントロール群（小麦シリアル）、β-グルカン群（5gオーツ麦β-グルカンシリアル）、併用群（5gオーツ麦β-グルカン及び1.5g植物ステロール）	β-グルカン群は、コントロール群と比較して、LDL-コレステロール値が5%低下した(p=0.013)。併用群は、コントロール群と比較して、LDL-コレステロール値が9.6%低下した（p<0.001）。β-グルカン群との比較では、4.4%低下した（p=0.036）。	PMID: 17311944
15	Cholesterol-lowering ability of a phytostanol softgel supplement in adults with mild to moderate hypercholesterolemia.	Woodgate D, Chan CH, Conquer JA.	Lipids. 2006 Feb;41(2):127-32.	介入研究（ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）	軽度高コレステロール血症（総コレステロール≧193mg/dL）の人30名（男性21名、女性9名） 年齢：33～70歳 カナダ人	摂取期間：4週間 植物スタノール群（1.6g/日）、プラセボ群	植物スタノール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロール値及びLDL-コントロール値が有意に低下した（それぞれ-8%及び-9%）。	PMID: 17707978
16	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2008) 781 1-12.	その他	植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見				
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見				
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見				
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見				

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
17	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2008) 825 1-13.	その他	植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
1	Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy.	Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB.	Am J Cardiol. 2000 Jul 1;86(1):46-52.	介入研究（ランダム化プラセボ対照群間比較試験）	スタチン服用患者167名（女性67名、男性100名） 年齢：平均56±10歳 LDL-コレステロール≧130mg/dLで血清中性脂肪 <350mg/dL アメリカ人	摂取期間：8週間 植物ステロール群（1日当たり5.1g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	総コレステロールについて、植物ステロール群はプラセボ群と比較して、7%多く有意に低下した（p<0.0001）。 LDL-コレステロールについては、同じく有意に10%多く低下した（p<0.0001）。	PMID: 10867091
2	Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake.	Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA.	J Nutr. 2009 Feb;139(2):271-84. doi: 10.3945/jn.108.095125. Epub 2008 Dec 17.	メタアナリシス	141試験群を含む84のRCTを統合 6,805名（男女比は記載のない論文もあるため不明） 平均年齢：22.7～66.0歳 平均BMI：22～31kg/m ² 平均体重：63.0～88.3kg 平均摂取量：1日当たり2.15g	アウトカム：容量依存曲線、LDL-コレステロール低下作用全体の絶対値（mmol/L）と割合(%)	フィトステロール（植物ステロールとスタノール）1日当たり2.15g摂取は、LDL-コレステロールを0.34mmol/L又は8.8%低下させた。 ベースラインLDL-コレステロール値の高いほうが、LDL-コレステロールをより顕著に低下させた。 植物ステロール対スタノール、脂肪ベース食品対非脂肪ベース食品、乳製品対非乳製品で、容量依存曲線に違いはなかった。	PMID: 19091798

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患						
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見					
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見					
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見					
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見					

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
3	Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.	Hallikainen MA, Uusitupa MI.	Am J Clin Nutr. 1999 Mar;69(3):403-10.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症（5.4～7.5 mmol/L）の人55名（男性20名、女性35名） 年齢：20～60歳 フィンランド人	摂取期間：8週間 植物スタノール入りマーガリン群（1日当たり2.31g）、植物スタノール入り植物油群（1日当たり2.16g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	マーガリン群及び植物油群は、コントロール群と比較して、総コレステロール値及びLDL-コレステロール値が有意に低下した。 総コレステロール値： 10.6% (p<0.001) と 8.1% (p<0.05) LDL-コレステロール値： 13.7% (p<0.01) と 8.6% (p=0.072)	PMID: 10075323
4	Decrease in plasma low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cholesteryl ester transfer protein, and oxidized low-density lipoprotein by plant stanol ester-containing spread: a randomized, placebo-controlled trial.	Homma Y, Ikeda I, Ishikawa T, Tateno M, Sugano M, Nakamura H.	Nutrition. 2003 Apr;19(4):369-74.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	健康な男女105名（プラセボ群：35 名（男性14名、女性21名）、2g群：34 名（男性11名、女性29名※）、3g群：36 名（男性13名、女性23名） 年齢：プラセボ群 46±14歳、2g群 47±13歳、3g群 49±12歳（平均±標準偏差） 日本人 ※男女合計人数と一致しないが、原文のとおり記載する。	摂取期間：4週間 植物ステロール群（1日当たり2g及び3g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	LDL-コレステロールについては、植物ステロール群の両群ともコントロール群に比べ有意に低下させた。 総コレステロールについては、植物ステロール1日当たり3g摂取群のみ有意に低下させた。	PMID: 12679174
5	Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters.	Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE.	J Lipid Res. 2000 May;41(5):697-705.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間クロスオーバー試験）	軽度高コレステロール血症の人15名 年齢：37～61歳 カナダ人	摂取期間：3週間 植物ステロール群（1日当たり1.84g）、植物スタノール群（1日当たり1.84g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロールが有意に低下した（p<0.05）が、植物スタノール群では差が見られなかった。 植物ステロール群／植物スタノール群は両群ともに、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した（p<0.05）。	PMID: 10787430

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見			
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見			
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見			

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
6	Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations.	Mensink RP, Ebbing S, Lindhout M, Plat J, van Heugten MM.	Atherosclerosis. 2002 Jan;160(1):205-13.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	健康な人60名（男性16名、女性44名） 年齢：平均36±14歳 オランダ人	摂取期間：4週間 植物ステロール入り低脂肪ヨーグルト群（1日当たり3g）、コントロール群（1日当たり0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した（p<0.001）。	PMID: 11755939
7	Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomized controlled trial.	Nguyen TT, Dale LC, von Bergmann K, Croghan IT.	Mayo Clin Proc. 1999 Dec;74(12):1198-206.	介入研究（ランダム化プラセボ対照四群間二重盲検比較試験）	健康な人318名 年齢：53±11歳（平均±標準偏差） 男性：女性＝51：49 アメリカ人	摂取期間：8週間 EU3G群（1日当たりスタノール3g：EUフォーミュラ）、US3G群（スタノール1日当たり3g：USフォーミュラ）、US2G群（1日当たりスタノール2g：USフォーミュラ）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	US3G群は、総コレステロール及びLDL-コレステロールがそれぞれ 6.4%及び10.1%低下した。同じようにUS2G群も用量依存的に低下した。	PMID: 10593347

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

文 献 No	論文タイトル	著 者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結 果	備 考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
8	Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects.	Noakes M, Clifton PM, Doornbos AM, Trautwein EA.	Eur J Nutr. 2005 Jun;44(4):214-22. Epub 2004 Aug 17.	<研究1> 介入研究（単盲検群間比較クロスオーバー試験） <研究2> 介入研究（ランダム化二重盲検群間比較クロスオーバー試験）	<研究1> 軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～7.5 mmol/L)の人39名（男性21名、女性18名） オーストラリア人 年齢：51.5±11.2歳（平均±標準偏差） <研究2> 軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～7.5 mmol/L)の人40名（男性17名、女性23名） 年齢：60.4±7.1歳（平均±標準偏差） オーストラリア人	<研究1> 摂取期間：3週間 植物ステロール入り牛乳群（1日当たり2g）、植物ステロール入リスブレッド群（1日当たり2g）、プラセボ群 <研究2> 摂取期間：3週間 植物ステロール入りヨーグルト群（1日当たり1.8g）、植物スタノール入りヨーグルト群（1日当たり1.7g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	<研究1> 両植物ステロール群ともプラセボ群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。 <研究2> 植物ステロール群、植物スタノール群ともに、プラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: 15316827
9	A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials.	Musa-Veloso K, Poon TH, Elliot JA, Chung C.	Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2011 Jul;85(1):9-28. doi: 10.1016/j.plefa.2011.02.001. Epub 2011 Feb 22.	メタアナリシス	113の研究、1つの未公表の研究を統合（階層は182） 平均年齢±標準偏差：植物スタノール 49.8±8.7歳、植物ステロール 48.4±8.8歳 平均摂取量±標準偏差：植物スタノール 1日当たり2.63±1.37g、植物ステロール 1日当たり1.78±1.07g 摂取期間：21～315日	主要アウトカム：LDL-コレステロール	植物ステロール 1日当たり2g以上の摂取は、LDL-コレステロールを低下させ、冠動脈性心疾患の発症リスクを低減させると考えられる。	PMID: 21345662

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
10	非公表のため不明	非公表のため不明	Raisio	メタアナリシス（非公表）	Raisio社が当初提出したメタアナリシス（非公表、2011）で採用の17投与群に Homma et al.（2003）を加えた18投与群（RCT13報）を統合 摂取期間：24.5～365日 植物スタノールエステル摂取量: 1 日当たり約3g	アウトカム：LDL-コレステロール	プール解析による相対的なLDL-コレステロールの低下効果は、11.4%（95%CI: 9.8、13.0）であった。	PMID: なし 非公表文献のため、EFSA 評価書の記述から抽出
11	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2009) 1175, 1-9.	その他	植物スタノール及び植物ステロールと血中コレステロールの低下／減少に関する健康強調表示の承認手続に関連するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患								
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
1	Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy.	Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB.	Am J Cardiol. 2000 Jul 1;86(1):46-52.	介入研究（ランダム化プラセボ対照群間比較試験）	スタチン服用患者167名（女性67名、男性100名） 年齢：平均56±10歳 LDL-コレステロール≧130mg/dLで血清中性脂肪 <350mg/dL アメリカ人	摂取期間：8週間 植物ステロール群（1日当たり5.1g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	総コレステロールについて、植物ステロール群はプラセボ群と比較して、7%多く有意に低下した（p<0.0001）。 LDL-コレステロールについては、同じく有意に10%多く低下した（p<0.0001）。	PMID: 10867091
2	Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment.	de Jong A, Plat J, Lütjohann D, Mensink RP.	Br J Nutr. 2008 Nov;100(5):937-41. Erratum in Br J Nutr. 2009 Dec;102(11):1701-2.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症の人54名 スタチンを服用していて安定している患者	摂取期間：85週間 植物ステロール群（1日当たり2.5g）、植物スタノール群（1日当たり2.5g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：LDL-コレステロール	介入群は、コントロール群と比較してLDL-コレステロールが有意に低下した。 植物ステロール群：0.28mmol/L（8.7%、p=0.08） 植物スタノール群：0.42mmol/L（13.1%、p=0.006）	PMID: 18846701
3	Plant sterol-fortified orange juice effectively lowers cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic healthy individuals.	Devaraj S, Jialal I, Vega-López S.	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Mar;24(3):e25-8. Epub 2004 Feb 5.	介入研究（ランダム化プラセボ対照群間比較試験）	コレステロールが高めの健康な人72名（女性43名、男性29名） 年齢：20-73歳 アメリカ人	摂取期間：8週間 植物ステロール群（1日当たり2g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロール（7.2%）、LDL-コレステロール（12.4%）が有意に低下した（p<0.01）。	PMID: 14764424

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患								
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							
	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
4	Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs.	Goldberg AC, Ostlund RE Jr, Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA.	Am J Cardiol. 2006 Feb 1;97(3):376-9.	介入研究（ランダム化プラセボ対照群間比較試験）	スタチン服用患者26名 プラセボ群13名 （女性6名、男性7名） 植物ステロール群13名 （女性10名、男性3名） 年齢： プラセボ群：40～78歳 植物ステロール群：42～73歳 アメリカ人	摂取期間：6週間 植物ステロール群（1日当たり1.8g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが9.1%（p<0.007）、総コレステロールが12.9mg/dL（p<0.03）有意に低下した。	PMID: 16442399
5	Milk enriched with phytosterols reduces plasma cholesterol levels in healthy and hypercholesterolemic subjects.	Goncalves S, Vasco Maria, A, Silva-Herdade, AS, Martins e Silva, J, Saldanha, C.	Nutrition Research April 2007 27:4 200-205. （PubMed非収載のため 評価書の表記のまま）	介入研究（ランダム化三群間比較試験）	健康な人22名（女性10名、男性12名）、高コレステロール血症の人34名（うち15名（女性12名、男性3名）はコントロール群、19名（女性11名、男性8名）は植物ステロール群） LDLコレステロール：高コレステロール血症 130mg/dl以上、コントロール群 125mg/dl未満 年齢：25～75歳 ポルトガル人	摂取期間：30日間 植物ステロール群（1日当たり2g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	健康な人において植物ステロール群は、コントロール群と比較して、15日後に総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した（それぞれ8.31%（p=0.05）及び11%（p<0.05））。30日後ではいずれも差がなかった。 高コレステロール血症者において植物ステロール群は、コントロール群と比較して、15日後及び30日後に総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: なし
6	Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.	Hallikainen MA, Uusitupa MI.	Am J Clin Nutr. 1999 Mar;69(3):403-10.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症（5.4～7.5 mmol/L）の人55名（男性20名、女性35名） 年齢：20～60歳 フィンランド人	摂取期間：8週間 植物スタノール入りマーガリン群（1日当たり2.31g）、植物スタノール入り植物油群（1日当たり2.16g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	マーガリン群及び植物油群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。 総コレステロール： 10.6%（p<0.001）と 8.1%（p<0.05） LDL-コレステロール： 13.7%（p<0.01）と 8.6%（p=0.072）	PMID: 10075323

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患								
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							
	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
7	Decrease in plasma low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cholesteryl ester transfer protein, and oxidized low-density lipoprotein by plant stanol ester-containing spread: a randomized, placebo-controlled trial.	Homma Y, Ikeda I, Ishikawa T, Tateno M, Sugano M, Nakamura H.	Nutrition. 2003 Apr;19(4):369-74.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	健康な男女105名（プラセボ群：35 名(男性14名、女性21名)、2g群：34 名(男性11名、女性29名※)、3g群：36 名(男性13名、女性23名) 年齢：プラセボ群 46±14歳、2g群 47±13歳、3g群 49±12歳（平均±標準偏差） 日本人 ※男女合計人数と一致しないが、原文のとおり記載する。	摂取期間：4週間 植物ステロール群（1日当たり2g及び3g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	LDL-コレステロールについては、植物ステロール群の両群ともコントロール群に比べ有意に低下させた。 総コレステロールについては、植物ステロール3g/日摂取群のみ有意に低下させた。	PMID: 12679174
8	Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters.	Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE.	J Lipid Res. 2000 May;41(5):697-705.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間クロスオーバー試験）	軽度高コレステロール血症の人15名 年齢：37～61歳 カナダ人	摂取期間：3週間 植物ステロール群（1日当たり1.84g）、植物スタノール群（1日当たり1.84g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロールが有意に低下した（p<0.05）が、植物スタノール群では差が見られなかった。 植物ステロール群／植物スタノール群は両群ともに、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した（p<0.05）。	PMID: 10787430
9	Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet.	Maki KC, Davidson MH, Umporowicz DM, Schaefer EJ, Dicklin MR, Ingram KA, Chen S, McNamara JR, Gebhart BW, Ribaya-Mercado JD, Perrone G, Robins SJ, Franke WC.	Am J Clin Nutr. 2001 Jul;74(1):33-43.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	軽度から中等度の高コレステロール血症の人224名（男性101名、女性123名） 年齢：コントロール群 57.5±10.8歳、低用量群 58.7±10.6歳、高用量群 60.4±9.7歳（平均±標準偏差） アメリカ人	摂取期間：5週間 植物ステロール群（低用量1日当たり1.1g及び高用量1日当たり2.2g）、スプレッド群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群はいずれもコントロール群に比べ、総コレステロールをそれぞれ5.2%及び6.6%、LDL-コレステロールをそれぞれ7.6%及び 8.1%有意に低下させた（いずれもp<0.001）。	PMID: 11451715

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見			
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見			
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見			
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見			

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
10	A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men.	Matvienko OA, Lewis DS, Swanson M, Arndt B, Rainwater DL, Stewart J, Alekel DL.	Am J Clin Nutr. 2002 Jul;76(1):57-64.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	軽度高コレステロール血症の男子大学生34名 総コレステロール $\geq$ 5.10mmol/L、LDL-コレステロール $\geq$ 3.35mmol/L 年齢：コントロール群 22.2 $\pm$ 3.9歳、介入群 23.6 $\pm$ 3.9歳（平均 $\pm$ 標準偏差） アメリカ人	摂取期間：4週間 植物ステロール入りひき肉群（1日当たり2.7g）、コントロールひき肉群（1日当たり0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群はコントロール群に比べ、総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロールをそれぞれ9.3%、14.6%、9.1%有意に低下させた（p<0.001）。	PMID: 12081816
11	Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations.	Mensink RP, Ebbing S, Lindhout M, Plat J, van Heugten MM.	Atherosclerosis. 2002 Jan;160(1):205-13.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	健康な人60名（男性16名、女性44名） 年齢：平均36 $\pm$ 14歳 オランダ人	摂取期間：4週間 植物ステロール入り低脂肪ヨーグルト群（1日当たり3g）、コントロール群（1日当たり0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した（p<0.001）。	PMID: 11755939
12	Effects of phytosterol ester-enriched margarine on plasma lipoproteins in mild to moderate hypercholesterolemia are related to basal cholesterol and fat intake.	Mussner MJ, Parhofer KG, Von Bergmann K, Schwandt P, Broedl U, Otto C.	Metabolism. 2002 Feb;51(2):189-94.	介入研究（ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験）	健康な人63名（女性38名、男性25名） 年齢：平均42 $\pm$ 11歳 LDL-コレステロール $\geq$ 130mg/dL ドイツ人	摂取期間：3週間 植物ステロールエステル高含有マーガリン群（1日当たり1.82g）、コントロール（マーガリン）群（植物ステロールエステル1日当たり0.06g） アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール等脂質マーカー	植物ステロールエステル高含有マーガリン群はコントロール群に対して有意に低下した。 総コレステロール（-3.4%、p<0.005） LDL-コレステロール（-5.4%、p<0.001、144 $\pm$ 28と154 $\pm$ 26mg/dL） HDL-コレステロール（13.4%、p<0.05） アポリポプロテインB（-4.0%、p<0.005） LDL/HDL比（-7.8%、p<0.001）	PMID: 11833047

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

- 1

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease.
植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 2

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 3

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
- 4

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
13	Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomized controlled trial.	Nguyen TT, Dale LC, von Bergmann K, Croghan IT.	Mayo Clin Proc. 1999 Dec;74(12):1198-206.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照四群間二重盲検比較試験）	健康な人318名 年齢：53±11歳（平均±標準偏差） 男性：女性＝51：49 アメリカ人	摂取期間：8週間 EU3G群（1日当たりスタノール3g：EUフォーミュラ）、US3G群（1日当たりスタノール3g：USフォーミュラ）、US2G群（1日当たりスタノール2g：USフォーミュラ）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	US3G群は、総コレステロール及びLDL-コレステロールがそれぞれ 6.4%、10.1%低下した。 同じようにUS2G群も用量依存的に低下した。	PMID: 10593347
14	Effects of yoghurt enriched with free plant sterols on the levels of serum lipids and plant sterols in moderately hypercholesterolaemic subjects on a high-fat diet.	Niittynen LH, Jauhiainen TA, Poussa TA, Korpela R.	Int J Food Sci Nutr. 2008 Aug;59(5):357-67.	<研究1> 介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験） <研究2> 介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）	<研究1> 軽度高コレステロール血症者（総コレステロール 5.4～7.5 mmol/l）15名（男性） 年齢：平均41歳 フィンランド人 <研究2> 軽度高コレステロール血症者（総コレステロール 5.4～7.5 mmol/l）男性15名、更年期女性12名（1名脱落） ステロール群12名 プラセボ群14名 フィンランド人	<研究1> 摂取期間：4週間 植物ステロール（1g入りヨーグルト）群とプラセボ群 <研究2> 摂取期間：8週間 植物ステロール（2g入りヨーグルト）群とプラセボ群	<研究1> 植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロールが0.15mmol/L（2.2%、p<0.235）、LDL-コレステロールが0.19mmol/L（4.3%、p<0.082）低下した。 <研究2> 植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロールが0.41mmol/L（6.3%、p<0.167）、LDL-コレステロールが0.28mmol/L（6.4%、p=0.306）低下した。	PMID: 18979616

3.10 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患								
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠状動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
15	Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects.	Noakes M, Clifton PM, Doornbos AM, Trautwein EA.	Eur J Nutr. 2005 Jun;44(4):214-22. Epub 2004 Aug 17.	<研究1> 介入研究（単盲検群間比較クロスオーバー試験） <研究2> 介入研究（ランダム化二重盲検群間比較クロスオーバー試験）	<研究1> 軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～7.5 mmol/L）の人39名（男性21名、女性18名） オーストラリア人 年齢：51.5±11.2歳（平均±標準偏差） <研究2> 軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～7.5 mmol/L）の人40名（男性17名、女性23名） 年齢：60.4±7.1歳（平均±標準偏差） オーストラリア人	<研究1> 摂取期間：3週間 植物ステロール入り牛乳群（1日当たり2g）、植物ステロール入リスプレッド群（1日当たり2g）、プラセボ群 <研究2> 摂取期間：3週間 植物ステロール入りヨーグルト群（1日当たり1.8g）、植物スタノール入りヨーグルト群（1日当たり1.7g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	<研究1> 両植物ステロール群ともプラセボ群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した。 <研究2> 植物ステロール群、植物スタノール群ともに、プラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: 15316827
16	Dose-dependent cholesterol-lowering effect of a mayonnaise-type product with a main component of diacylglycerol-containing plant sterol esters.	Saito S, Takeshita M, Tomonobu K, Kudo N, Shiiba D, Hase T, Tokimitsu I, Yasukawa T.	Nutrition. 2006 Feb;22(2):174-8.	介入研究（ランダム化二重盲四群間比較試験）	総コレステロールがやや高め（4.65～7.53mmol/L）の健康な男性66名 年齢：0.0g群 39.1±8.1歳、0.3g群 37.7±9.2歳、0.4g群 39.4±7.4歳、0.5g群 38.3±7.8歳（平均±標準偏差） 日本人	摂取期間：4週間 植物ステロールエステルを0.0、0.3、0.4、0.5g含むマヨネーズ 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロールエステル1日当たり0.4g以上の摂取は総コレステロールを有意に低下させた。 植物ステロールエステル1日当たり0.3g以上の摂取はLDL-コレステロールを有意に低下させた。	PMID: 16459230

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見						
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見						
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
観察研究、メタアナリシス等								
対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム							
17	Vegetable Oil Enriched with Phytosterol Ester and the Degree of Serum Cholesterol Lowering Effect in Healthy Subjects.	Seki S, Abe, T., Hidaka, I., Kojima, K., Yoshino, H., Aoyama, T., Okazaki, M., Kondo, K.	J. Oleo Sci. 2003 52(6): 285-294.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	総コレステロールが高めの健康な男性67名（総コレステロール：平均221.5±17mg/dL） 年齢：平均42.7±9.9歳 日本人	摂取期間：4週間 コントロール群（植物ステロール1日当たり0.04g）植物ステロール低用量群（1日当たり0.29g）、植物ステロール高用量群（1日当たり0.45g）群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール高用量群は、他の群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: なし
18	Effects of phytosterol ester-enriched vegetable oil on plasma lipoproteins in healthy men.	Seki S, Hidaka I, Kojima K, Yoshino H, Aoyama T, Okazaki M, Kondo K.	Asia Pac J Clin Nutr. 2003;12(3):282-91.	介入研究（ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験）	健康な男性60名 年齢：コントロール群 39.1±1.9歳、植物ステロール群 39.1±2.1歳（平均±標準誤差） 日本人	摂取期間：12週間 植物ステロール群（1日当たり0.45g）群、コントロール群（植物ステロール1日当たり0.04g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	総コレステロール200mg/dL以上の人において、植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロール（10.3%、p<0.05）及びVLDL-コレステロール（22.5%、p<0.05）が有意に低下した。	PMID: 14505991
19	The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis.	Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman Cl.	J Am Diet Assoc. 2010 May;110(5):719-26. doi: 10.1016/j.jada.2010.02.011.	メタアナリシス	14研究（11研究は高コレステロール血症者を対象、3研究は健康な人か軽度高コレステロール血症者を対象）を統合 531名 介入：植物ステロール又は植物スタノール（1日当たり0.6-2.5g） 1950～2009年の研究 健康な人又は高コレステロール血症者 摂取期間：3～16週 年齢は指定なし	ランダムエフェクトモデル	LDL-コレステロールについて、両群で差は見られなかった。	PMID: 20430133

3.10 植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見						
2	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見						
3	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant stanols as plant stanol esters and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物スタノール(植物スタノールエステルとして)3g/日と血中LDL-コレステロール低下と(冠動脈性) 心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						
4	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
20	Health claim application on plant sterols and stanols and blood cholesterol pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006 (Claim serial No: 0316_UK). November 2011. Submitted by Unilever Unilever PLC (UK) and Unilever NV (NL).	Unilever	Unpublished Report (2011)	メタアナリシス（非公表）	RCT27研究を統合 摂取期間：2週間以上 植物ステロール又は植物スタノール摂取量 1 日当たり 2.6～3.4g 被験者特性（総被験者数、男女比、平均年齢）不明	アウトカム：血中脂質	欧州委員会が認めた食品形態における、植物ステロール及び植物スタノール 1 日当たり 2.6～3.4gの摂取による、プール解析による相対的なLDL-コレステロールの低下効果は、11.3%（95%CI: 10.0、12.5）であった。	PMID: なし 非公表文献のため、EFSA 評価書の記述から抽出
21	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2009) 1175, 1-9.	その他	植物スタノール及び植物ステロールと血中コレステロールの低下／減少に関する疾病リスク低減表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし

3 EU

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.

植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.

植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease.

フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.							
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見								
1	Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials.	Abumweis SS, Barake R, Jones PJ.	Food Nutr Res. 2008;52. doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811. Epub 2008 Aug 18.	メタアナリシス	59報のRCTを統合 1992～2006年 約4,500名 男女比、平均年齢は、記載のない論文があるため算出不可 摂取量：1日当たり0.3～9g 摂取期間：3～52週間	アウトカム：LDL-コレステロール	植物ステロール含有製品はプラセボと比較して、LDL-コレステロールを0.31 mmol/L低下させた。LDL-コレステロールの低下は、LDL-コレステロールが正常又は境界域より高値の個人でより顕著であった。LDL-コレステロールの低下は、植物ステロールがスプレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング、牛乳、ヨーグルトに加えられたとき、クロワッサン、マフィン、オレンジジュース、無脂肪飲料、シリアルバー、チョコレートに加えられたときより、より顕著であった。	PMID: 19109655
2	Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol.	Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G.	Pharmacotherapy. 2005 Feb;25(2):171-83.	メタアナリシス	52報のプラセボ対照二重盲検比較試験（4,596名）を統合（植物ステロール/植物スタノール：23報、ポリコサノール：29報） 平均摂取量：1日当たり3.4g（植物ステロール/植物スタノール）、1日当たり12mg（ポリコサノール） 平均摂取期間：8.6週間（植物ステロール/植物スタノール）、29.6週間（ポリコサノール） 1967年1月～2003年6月 男女比、平均年齢の記載なし	主要アウトカム：LDL-コレステロールの低下 副次アウトカム：他の脂質パラメーター、副作用による被験者の脱落	LDL-コレステロール変化量（23の的確な研究で）は、植物ステロール/スタノールエステル1日当たり3.4g摂取で-11.0%（893名）、プラセボ摂取で-2.3%（769名）であった。 LDL-コレステロール変化量（29の的確な研究で）は、ポリコサノール1日当たり12mg摂取で-23.7%（1,528名）、プラセボ摂取で-0.11%（1,406名）であった。	PMID: 15767233

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
3	Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal.	Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, Erichsen N, Ross D, Annison G, Fassoulakis A, Cehun M, Nestel P.	Eur J Clin Nutr. 2004 Mar;58(3):503-9.	介入研究（RCT）	軽度高コレステロール血症の男女58名 年齢：平均54±8歳 試験前値：血清総コレステロール 平均 6.2±0.7mmol/L、BMI 26.2±3.0kg/m ² オーストラリア人	摂取期間：3週間ずつ 4つのステロール入り食品（植物ステロール 1.6g/日を含むヨーグルト、シリアル、牛乳、パンに）と、コントロールとしてステロールを含まない4種類の食品とを4つの摂取期間（それぞれ3週間ずつ）で評価 主要アウトカム：血清脂質、血漿植物ステロール及びカロテノイド	植物ステロール群（食品形態：牛乳及びヨーグルト）は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した（牛乳：8.7及び15.9%、ヨーグルト：5.6及び8.6%）。 植物ステロールを含んだパンとシリアル摂取群は、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールのみが有意に低下した（それぞれ6.5%、 5.4%）。	PMID: 14985690
4	Cholesterol-lowering effect of spreads enriched with microcrystalline plant sterols in hypercholesterolemic subjects.	Christiansen LI, Lähteenmäki PL, Mannelin MR, Seppänen-Laakso TE, Hiltunen RV, Yliruusi JK.	Eur J Nutr. 2001 Apr;40(2):66-73.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	高コレステロール血症の人（5.8mmol/L以上）155名 年齢：25～64歳 フィンランド人	摂取期間：6カ月 植物ステロール 1日当たり1.5g又は3gを含んだスプレッド コントロール：なたね油を含んだスプレッド 主要アウトカム：総コレステロール及びLDL-コレステロール	2つの植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが7.5～11.6%（0.46～0.62mmol/L）有意に低下した。 植物ステロール 1日当たり1.5gの摂取で十分な効果が得られた。	PMID: 11518201
5	Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment.	de Jong A, Plat J, Lütjohann D, Mensink RP.	Br J Nutr. 2008 Nov;100(5):937-41. Erratum in Br J Nutr. 2009 Dec;102(11):1701-2.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症の人54名 スタチンを服用していて安定している患者	摂取期間：85週間 植物ステロール群（1日当たり2.5g）、植物スタノール群（1日当たり2.5g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：LDL-コレステロール	介入群は、コントロール群と比較してLDL-コレステロールが有意に低下した。 植物ステロール群： 0.28mmol/L（8.7%、p=0.08） 植物スタノール群： 0.42mmol/L（13.1%、p=0.006）	PMID: 18846701
6	Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake.	Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA.	J Nutr. 2009 Feb;139(2):271-84. doi: 10.3945/jn.108.095125. Epub 2008 Dec 17.	メタアナリシス	141試験群を含む84のRCTを統合 6,805名（男女比は記載のない論文もあるため不明） 平均年齢：22.7～66.0歳 平均BMI：22～31kg/m ² 平均体重：63.0～88.3kg 平均摂取量：1日当たり2.15g	アウトカム：容量依存曲線、LDL-コレステロール低下作用全体の絶対値（mmol/L）と割合(%)	フィトステロール（植物ステロールとスタノール）1日当たり2.15g摂取は、LDL-コレステロールを0.34mmol/L又は8.8%低下させた。 ベースラインLDL-コレステロール値の高いほうが、LDL-コレステロールをより顕著に低下させた。 植物ステロール対スタノール、脂肪ベース食品対非脂肪ベース食品、乳製品対非乳製品で、容量依存曲線に違いはなかった。	PMID: 19091798

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
7	Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.	Hallikainen MA, Uusitupa MI.	Am J Clin Nutr. 1999 Mar;69(3):403-10.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症（5.4～7.5 mmol/L）の人55名（男性20名、女性35名） 年齢：20～60歳 フィンランド人	摂取期間：8週間 植物スタノール入りマーガリン群（1日当たり2.31g）、植物スタノール入り植物油群（1日当たり2.16g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	マーガリン群及び植物油群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。 総コレステロール：10.6% (p<0.001) と 8.1% (p<0.05) LDL-コレステロール：13.7% (p<0.01) と 8.6% (p=0.072)	PMID: 10075323
8	Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread.	Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanos FY.	Eur J Clin Nutr. 2003 May;57(5):681-92.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	健康な人185名（男性90名、女性95名） 年齢：35～64歳 オランダ人	摂取期間：1年間 植物ステロール入りスプレッド群（1日当たり1.6g）、コントロールスプレッド群（1日当たり0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールがそれぞれ平均で4%及び6%有意に低下した（0.01<p<0.05）。	PMID: 12771969
9	Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels.	Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants.	Mayo Clin Proc. 2003 Aug;78(8):965-78.	メタアナリシス	41の介入試験を統合（全被験者数、男女比は記載のない論文もあるため不明） 欧米を中心とした11カ国 植物ステロール又は植物スタノール摂取量：1日当たり0.8～4.2g 平均年齢の記載のある論文：4～60歳 摂取期間：3～52週間（記載のある論文のみ）	アウトカム：LDL-コレステロール	植物ステロール又は植物スタノール1日当たり2gを摂取することは、LDL-コレステロールを10%低下させた。 コレステロール低下剤の使用を検討した疫学及び介入試験から、冠動脈性心疾患のリスクを最初の5年で12～20%低下させ、生涯では20%以上低下させる。	PMID: 12911045
10	Serum cholesterol-lowering efficacy of stanol ester incorporated in gelatin capsules.	Lagstroem H, Helenius H, Salo P, 2006.	Scand. J. Food Nutr. 50;3:124-130.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	正常及び軽度高コレステロール血症（総コレステロール4.5～7mmol/L、中性脂肪<3.0mmol/L）の人42名（男性20名、女性22名） 35～55歳 フィンランド人	摂取期間：3週間 介入：植物スタノール入りカプセル又はプラセボカプセル 植物スタノール摂取量：1日当たり2g アウトカム：総/LDL-コレステロール、LDL/HDL比	植物スタノールエステル群は、プラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した。（p<0.05）	PMID: なし

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
11	Plant sterol and stanol margarines and health.	Law M.	BMJ. 2000 Mar 25;320(7238):861-4.	メタアナリシス	12のランダム化二重盲検試験を統合 男女690名 年齢：平均33～58歳 オランダ、フィンランド、カナダの3カ国 植物ステロール又は植物スタノール摂取量：1日当たり0.8～4g 摂取期間：1.4～52週間	アウトカム：LDL-コレステロール	2gの植物ステロール又は植物スタノールは、LDL-コレステロールを50～59歳では0.54 mmol/L、40～49歳では0.43 mmol/L、30～39歳では0.33 mmol/L低下させた。	PMID: 10731187
12	Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population.	Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E.	N Engl J Med. 1995 Nov 16;333(20):1308-12.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	軽度高コレステロール血症（ $\geq 5.58\text{mmol/L}$ ）の人153名（男性42%、女性58%） 年齢：25～64歳 フィンランド人	摂取期間：1年 シトステロール群（1日当たり1.8g及び2.6g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	シトステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した（ $p<0.001$ ）。 総コレステロールについては、シトステロール群では10.2%低下、コントロール群は1.1%上昇した。 LDL-コレステロールについては、シトステロール群では14.1%、コントロール群では1.1%低下した。	PMID: 7566021
13	Plant stanol esters in low-fat milk products lower serum total and LDL cholesterol.	Seppo L, Jauhiainen T, Nevala R, Poussa T, Korpela R.	Eur J Nutr. 2007 Mar;46(2):111-7.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～6.5mmol/L）の人199名 年齢：25～65歳 フィンランド人	摂取期間：5週間 ステロール群（植物ステロール2g含有ヨーグルト、ヨーグルトドリンク、牛乳）及びコントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: 17225918
14	Simultaneous intake of beta-glucan and plant stanol esters affects lipid metabolism in slightly hypercholesterolemic subjects.	Theuwissen E, Mensink RP.	J Nutr. 2007 Mar;137(3):583-8.	介入研究（ランダム化クロスオーバー試験）	軽度高コレステロール血症の人40名 年齢：18～65歳 オランダ人	摂取期間：4週間 コントロール群（小麦シリアル）、 β -グルカン群（5gオーツ麦 β -グルカンシリアル）、併用群（5gオーツ麦 β -グルカン及び1.5g植物ステロール）	β -グルカン群は、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールが5%低下した（ $p=0.013$ ）。 併用群は、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールが9.6%低下した（ $p<0.001$ ）。 β -グルカン群との比較では、4.4%低下した（ $p=0.036$ ）。	PMID: 17311944

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患								
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究 被検者特性 介入条件 観察研究、メタアナリシス等 対象者、期間 観察項目/食事調査/アウトカム		結果	備考
15	Cholesterol-lowering ability of a phytostanol softgel supplement in adults with mild to moderate hypercholesterolemia.	Woodgate D, Chan CH, Conquer JA.	Lipids. 2006 Feb;41(2):127-32.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）	軽度高コレステロール血症（総コレステロール≧193mg/dL）の人30名（男性21名、女性9名） 年齢：33～70歳 カナダ人	摂取期間：4週間 植物スタノール群（1日当たり1.6g）、プラセボ群	植物スタノール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロール及びLDL-コントロールが有意に低下した（それぞれ-8%及び-9%）。	PMID: 17707978
16	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2008) 781 1-12.	その他	植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし
17	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2008) 825 1-13.	その他	植物スタノールエステルと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
1	Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy.	Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB.	Am J Cardiol. 2000 Jul 1;86(1):46-52.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照群間比較試験）	スタチン服用患者167名（女性67名、男性100名） 年齢：平均56±10歳 LDL-コレステロール≧130mg/dLで血清中性脂肪 <350mg/dL アメリカ人	摂取期間：8週間 植物ステロール群（1日当たり5.1g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	総コレステロールについて、植物ステロール群はプラセボ群と比較して、7%多く有意に低下した（p<0.0001）。 LDL-コレステロールについては、同じく有意に10%多く低下した（p<0.0001）。	PMID: 10867091
2	Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment.	de Jong A, Plat J, Lütjohann D, Mensink RP.	Br J Nutr. 2008 Nov;100(5):937-41. Erratum in Br J Nutr. 2009 Dec;102(11):1701-2.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症の人54名 スタチンを服用していて安定している患者	摂取期間：85週間 植物ステロール群（1日当たり2.5g）、植物スタノール群（1日当たり2.5g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：LDL-コレステロール	介入群は、コントロール群と比較してLDL-コレステロールが有意に低下した。 植物ステロール群：0.28mmol/L（8.7%、p=0.08） 植物スタノール群：0.42mmol/L（13.1%、p=0.006）	PMID: 18846701

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見				
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見				
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見				

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
3	Plant sterol-fortified orange juice effectively lowers cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic healthy individuals.	Devaraj S, Jialal I, Vega-López S.	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Mar;24(3):e25-8. Epub 2004 Feb 5.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照群間比較試験）	コレステロールが高めの健康な人72名（女性43名、男性29名） 年齢：20-73歳 アメリカ人	摂取期間：8週間 植物ステロール群（1日当たり2g）、ブラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、ブラセボ群と比較して、総コレステロール（7.2%）、LDL-コレステロール（12.4%）が有意に低下した（p<0.01）。	PMID: 14764424
4	Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs.	Goldberg AC, Ostlund RE Jr, Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA.	Am J Cardiol. 2006 Feb 1;97(3):376-9.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照群間比較試験）	スタチン服用患者26名 ブラセボ群13名（女性6名、男性7名） 植物ステロール群13名（女性10名、男性3名） 年齢： ブラセボ群：40～78歳 植物ステロール群：42～73歳 アメリカ人	摂取期間：6週間 植物ステロール群（1日当たり1.8g）、ブラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、ブラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが9.1%（p<0.007）、総コレステロールが12.9mg/dL（p<0.03）有意に低下した。	PMID: 16442399
5	Milk enriched with phytosterols reduces plasma cholesterol levels in healthy and hypercholesterolemic subjects.	Goncalves S, Vasco Maria, A, Silva-Herdade, AS, Martins e Silva, J, Saldanha, C.	Nutrition Research April 2007 27:4 200-205. （PubMed非収載のため 評価書の表記のまま）	介入研究（ランダム化三群間比較試験）	健康な人22名（女性10名、男性12名）、高コレステロール血症の人34名（うち15名（女性12名、男性3名）はコントロール群、19名（女性11名、男性8名）は植物ステロール群） LDLコレステロール：高コレステロール血症 130mg/dl以上、コントロール群 125mg/dl未満 年齢：25～75歳 ポルトガル人	摂取期間：30日間 植物ステロール群（1日当たり2g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	健康な人において植物ステロール群は、コントロール群と比較して、15日後に総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した（それぞれ8.31%（p=0.05）及び11%（p<0.05））。30日後ではいずれも差がなかった。 高コレステロール血症者において植物ステロール群は、コントロール群と比較して、15日後及び30日後に総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: なし
6	Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.	Hallikainen MA, Uusitupa M.	Am J Clin Nutr. 1999 Mar;69(3):403-10.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症（5.4～7.5 mmol/L）の人55名（男性20名、女性35名） 年齢：20～60歳 フィンランド人	摂取期間：8週間 植物スタノール入りマーガリン群（1日当たり2.31g）、植物スタノール入り植物油群（1日当たり2.16g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	マーガリン群及び植物油群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。 総コレステロール： 10.6%（p<0.001）と 8.1%（p<0.05） LDL-コレステロール： 13.7%（p<0.01）と 8.6%（p=0.072）	PMID: 10075323

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患								
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
7	Decrease in plasma low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cholesteryl ester transfer protein, and oxidized low-density lipoprotein by plant stanol ester-containing spread: a randomized, placebo-controlled trial.	Homma Y, Ikeda I, Ishikawa T, Tateno M, Sugano M, Nakamura H.	Nutrition. 2003 Apr;19(4):369-74.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	健康な男女105名（プラセボ群：35 名（男性14名、女性21名）、2g群：34 名（男性11名、女性29名※）、3g群：36 名（男性13名、女性23名） 年齢：プラセボ群 46±14歳、2g群 47±13歳、3g群 49±12歳（平均±標準偏差） 日本人 ※男女合計人数と一致しないが、原文のとおり記載する。	摂取期間：4週間 植物ステロール群（1日当たり2g及び3g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	LDL-コレステロールについては、植物ステロール群の両群ともコントロール群に比べ有意に低下させた。総コレステロールについては、植物ステロール1日当たり3g摂取群のみ有意に低下させた。	PMID: 12679174
8	Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters.	Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE.	J Lipid Res. 2000 May;41(5):697-705.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間クロスオーバー試験）	軽度高コレステロール血症の人15名 年齢：37～61歳 カナダ人	摂取期間：3週間 植物ステロール群（1日当たり1.84g）、植物スタノール群（1日当たり1.84g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロールが有意に低下した（p<0.05）が、植物スタノール群では差が見られなかった。植物ステロール群/植物スタノール群は両群ともに、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した（p<0.05）。	PMID: 10787430
9	Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet.	Maki KC, Davidson MH, Umporowicz DM, Schaefer EJ, Dicklin MR, Ingram KA, Chen S, McNamara JR, Gebhart BW, Ribaya-Mercado JD, Perrone G, Robins SJ, Franke WC.	Am J Clin Nutr. 2001 Jul;74(1):33-43.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	軽度から中等度の高コレステロール血症の人224名（男性101名、女性123名） 年齢：コントロール群 57.5±10.8歳、低用量群 58.7±10.6歳、高用量群 60.4±9.7歳（平均±標準偏差） アメリカ人	摂取期間：5週間 植物ステロール群（低用量1日当たり1.1g日及び高用量1日当たり2.2g）、スプレッド群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群はいずれもコントロール群に比べ、総コレステロールをそれぞれ5.2%及び6.6%、LDL-コレステロールをそれぞれ7.6%及び8.1%有意に低下させた（いずれもp<0.001）。	PMID: 11451715

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
10	A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men.	Matvienko OA, Lewis DS, Swanson M, Arndt B, Rainwater DL, Stewart J, Alekel DL.	Am J Clin Nutr. 2002 Jul;76(1):57-64.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	軽度高コレステロール血症の男子大学生34名 総コレステロール≧5.10mmol/L、LDL-コレステロール≧3.35mmol/L 年齢：コントロール群 22.2±3.9歳、介入群 23.6±3.9歳（平均±標準偏差） アメリカ人	摂取期間：4週間 植物ステロール入りひき肉群（1日当たり2.7g）、コントロールひき肉群（1日当たり0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群はコントロール群に比べ、総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロールをそれぞれ9.3%、14.6%及び9.1%有意に低下させた（p<0.001）。	PMID: 12081816
11	Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations.	Mensink RP, Ebbing S, Lindhout M, Plat J, van Heugten MM.	Atherosclerosis. 2002 Jan;160(1):205-13.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	健康な人60名（男性16名、女性44名） 年齢：平均36±14歳 オランダ人	摂取期間：4週間 植物ステロール入り低脂肪ヨーグルト群（1日当たり3g）、コントロール群（1日当たり0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した（p<0.001）。	PMID: 11755939
12	Effects of phytosterol ester-enriched margarine on plasma lipoproteins in mild to moderate hypercholesterolemia are related to basal cholesterol and fat intake.	Mussner MJ, Parhofer KG, Von Bergmann K, Schwandt P, Broedl U, Otto C.	Metabolism. 2002 Feb;51(2):189-94.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験）	健康な人63名（女性38名、男性25名） 年齢：平均42±11歳 LDL-コレステロール≧130mg/dL ドイツ人	摂取期間：3週間 植物ステロールエステル高含有マーガリン群（1日当たり1.82g）、コントロール（マーガリン）群（植物ステロールエステル1日当たり0.06g） アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール等脂質マーカー	植物ステロールエステル高含有マーガリン群はコントロール群に対して有意に低下した。 総コレステロール（-3.4%、p<0.005） LDL-コレステロール（-5.4%、p<0.001、144±28と154±26mg/dL） HDL-コレステロール（13.4%、p<0.05） アポリipoproteinB（-4.0%、p<0.005） LDL/HDL比（-7.8%、p<0.001）	PMID: 11833047

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
13	Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomized controlled trial.	Nguyen TT, Dale LC, von Bergmann K, Croghan IT.	Mayo Clin Proc. 1999 Dec;74(12):1198-206.	介入研究（ランダム化プラセボ対照四群間二重盲検比較試験）	健康な人318名 年齢：53±11歳（平均±標準偏差） 男性：女性=51：49 アメリカ人	摂取期間：8週間 EU3G群（スタノール1日当たり3g：EUフォーミュラ）、US3G群（スタノール1日当たり3g：USフォーミュラ）、US2G群（スタノール1日当たり2g：USフォーミュラ）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	US3G群は、総コレステロール及びLDL-コレステロールがそれぞれ6.4%及び10.1%低下した。 同じようにUS2G群も用量依存的に低下した。	PMID: 10593347
14	Effects of yoghurt enriched with free plant sterols on the levels of serum lipids and plant sterols in moderately hypercholesterolaemic subjects on a high-fat diet.	Niittynen LH, Jauhiainen TA, Poussa TA, Korpela R.	Int J Food Sci Nutr. 2008 Aug;59(5):357-67.	<研究1> 介入研究（ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験） <研究2> 介入研究（ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）	<研究1> 軽度高コレステロール血症者（総コレステロール 5.4～7.5 mmol/l)） 15名（男性） 年齢：平均41歳 フィンランド人 <研究2> 軽度高コレステロール血症者（総コレステロール 5.4～7.5 mmol/l)） 男性15名、更年期女性12名（1名脱落） ステロール群12名 プラセボ群14名 フィンランド人	<研究1> 摂取期間：4週間 植物ステロール（1g入りヨーグルト）群とプラセボ群 <研究2> 摂取期間：8週間 植物ステロール（2g入りヨーグルト）群とプラセボ群	<研究1> 植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロールが0.15mmol/L（2.2%、p<0.235）、LDL-コレステロールが0.19mmol/L（4.3%、p<0.082）低下した。 <研究2> 植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロールが0.41mmol/L（6.3%、p<0.167）、LDL-コレステロールが0.28mmol/L（6.4%、p=0.306）低下した。	PMID: 18979616

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
15	Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects.	Noakes M, Clifton PM, Doornbos AM, Trautwein EA.	Eur J Nutr. 2005 Jun;44(4):214-22. Epub 2004 Aug 17.	<研究1> 介入研究（単盲検群間比較クロスオーバー試験） <研究2> 介入研究（ランダム化二重盲検群間比較クロスオーバー試験）	<研究1> 軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～7.5 mmol/L）の人39名（男性21名、女性18名） オーストラリア人 年齢：51.5±11.2歳（平均±標準偏差） <研究2> 軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～7.5 mmol/L）の人40名（男性17名、女性23名） 年齢：60.4±7.1歳（平均±標準偏差） オーストラリア人	<研究1> 摂取期間：3週間 植物ステロール入り牛乳群（1日当たり2g）、植物ステロール入リスブレッド群（1日当たり2g）、プラセボ群 <研究2> 摂取期間：3週間 植物ステロール入りヨーグルト群（1日当たり1.8g）、植物スタノール入りヨーグルト群（1日当たり1.7g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	<研究1> 植物ステロール群とも、プラセボ群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した。 <研究2> 植物ステロール群、植物スタノール群ともに、プラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: 15316827
16	Dose-dependent cholesterol-lowering effect of a mayonnaise-type product with a main component of diacylglycerol-containing plant sterol esters.	Saito S, Takeshita M, Tomonobu K, Kudo N, Shiiba D, Hase T, Tokimitsu I, Yasukawa T.	Nutrition. 2006 Feb;22(2):174-8.	介入研究（ランダム化二重盲四群間比較試験）	総コレステロールがやや高め（4.65～7.53mmol/L）の健康な男性66名 年齢：0.0g群 39.1±8.1歳、0.3g群 37.7±9.2歳、0.4g群 39.4±7.4歳、0.5g群 38.3±7.8歳（平均±標準偏差） 日本人	摂取期間：4週間 植物ステロールエステルを0.0、0.3、0.4、0.5g含むマヨネーズ 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロールエステル1日当たり0.4g以上の摂取は総コレステロールを有意に低下させた。 植物ステロールエステル1日当たり0.3g以上の摂取はLDL-コレステロールを有意に低下させた。	PMID: 16459230

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
17	Vegetable Oil Enriched with Phytosterol Ester and the Degree of Serum Cholesterol Lowering Effect in Healthy Subjects.	Seki S, Abe, T., Hidaka, I., Kojima, K., Yoshino, H., Aoyama, T., Okazaki, M., Kondo, K.	J. Oleo Sci. 2003 52(6): 285-294.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	総コレステロールが高めの健康な男性67名（総コレステロール：平均221.5±17mg/dL） 年齢：平均42.7±9.9歳 日本人	摂取期間：4週間 コントロール群（植物ステロール1日当たり0.04g）植物ステロール低用量群（1日当たり0.29g）、植物ステロール高用量群（1日当たり0.45g）群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール高用量群は、他の群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: なし
18	Effects of phytosterol ester-enriched vegetable oil on plasma lipoproteins in healthy men.	Seki S, Hidaka I, Kojima K, Yoshino H, Aoyama T, Okazaki M, Kondo K.	Asia Pac J Clin Nutr. 2003;12(3):282-91.	介入研究（ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験）	健康男性60名 年齢：コントロール群 39.1±1.9歳、植物ステロール群 39.1±2.1歳（平均±標準誤差） 日本人	摂取期間：12週間 植物ステロール群（1日当たり0.45g）、コントロール群（植物ステロール1日当たり0.04g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	総コレステロール≧200mg/dLの人において、植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロール（10.3%、p<0.05）及びVLDL-コレステロール（22.5%、p<0.05）が有意に低下した。	PMID: 14505991
19	The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis.	Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI.	J Am Diet Assoc. 2010 May;110(5):719-26. doi: 10.1016/j.jada.2010.02.011.	メタアナリシス	14研究（11研究は高コレステロール血症者を対象、3研究は健康な人か軽度高コレステロール血症者を対象）を統合 531名 介入：植物ステロール又は植物スタノール（0.6-2.5g/日） 1950～2009年の研究 健康な人又は高コレステロール血症者 摂取期間：3～16週 年齢は指定なし	ランダムエフェクトモデル	LDL-コレステロールについて、両群で差は見られなかった。	PMID: 20430133

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患								
1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
	2 Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. 3 フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
20	Health claim application on plant sterols and stanols and blood cholesterol pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006 (Claim serial No: 0316_UK). November 2011. Submitted by Unilever Unilever PLC (UK) and Unilever NV (NL).	Unilever	Unpublished Report (2011)	メタアナリシス（非公表）	RCT27研究を統合 摂取期間：≧2週間 植物ステロール又は植物スタノール摂取量 1 日当たり2.6～3.4g 被験者特性（総被験者数、男女比、平均年齢）不明	アウトカム：血中脂質	欧州委員会が認めた食品形態における、植物ステロール及び植物スタノール 1 日当たり2.6～3.4gの摂取による、プール解析による相対的なLDL-コレステロールの低下効果は、11.3%（95%CI: 10.0、12.5）であった。	PMID: なし 非公表文献のため、EFSA 評価書の記述から抽出
21	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation E54to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2009) 1175, 1-9.	その他	植物スタノール及び植物ステロールと血中コレステロールの低下／減少に関する疾病リスク低減表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							
1	An innovative health claim submission by Danone UK to the JHCI for consideration by the JHCI Expert Committee at its meeting on 25th November 2004.	Ashwell M.	Unpublished Report (2004)	メタアナリシス（非公表）	29報 の介入研究を統合 フィトステロール摂取量： 1 日当たり 0.45～9g	アウトカム：LDL-コレステロール	主に野菜油、ファットスブレッド、脂肪分の異なる乳製品等、様々な食品形態へのフィトステロール添加により、血中LDL-コレステロールが平均で8%低下した。	PMID: なし 非公表文献のため、EFSA 評価書の記述から抽出

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見							
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見							
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見							

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
2	Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol.	Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G.	Pharmacotherapy. 2005 Feb;25(2):171-83.	メタアナリシス	52報のプラセボ対照二重盲検比較試験（4,596名）を統合 （植物ステロール/植物スタノール：23報、ポリコサノール：29報） 平均摂取量：1日当たり3.4g（植物ステロール/植物スタノール）、1日当たり12mg（ポリコサノール） 平均摂取期間：8.6週間（植物ステロール/植物スタノール）、29.6週間（ポリコサノール） 1967年1月～2003年6月 男女比、平均年齢の記載なし	主要アウトカム：LDL-コレステロールの低下 副次アウトカム：他の脂質パラメーター、副作用による被験者の脱落	LDL-コレステロール変化量（23の的確な研究で）は、植物ステロール/スタノールエステル1日当たり3.4g摂取で-11.0%（893名）、プラセボ摂取で-2.3%（769名）であった。 LDL-コレステロール変化量（29の的確な研究で）は、ポリコサノール1日当たり12mg摂取で-23.7%（1,528名）、プラセボ摂取で-0.11%（1,406名）であった。N136	PMID: 15767233
3	Study NU263.	Danacol Meta-anaysis	Unpublished Report (2008)	メタアナリシス（非公表）	3つのRCTを統合 393名 植物ステロール1.6gを含む低脂肪の発酵乳の摂取	アウトカム：LDL-コレステロール 摂取形態：低脂肪発酵乳飲料とスプーンで食べる低脂肪発酵乳製品	LDL-コレステロールの相対低下効果 6週間後：8.75 %（95%CI: 11.06、6.45） 3週間後：9.49 %（95%CI: 11.76、7.23）	PMID: なし 非公表文献のため、EFSA 評価書の記述から抽出
4	Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels.	Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants.	Mayo Clin Proc. 2003 Aug;78(8):965-78.	メタアナリシス	41の介入試験を統合（全被験者数、男女比は記載のない論文もあるため不明） 欧米を中心とした11カ国 植物ステロール又は植物スタノール摂取量：0.1日当たり.8～4.2g 平均年齢の記載のある論文：4～60歳 摂取期間：3～52週間（記載のある論文のみ）	アウトカム：LDL-コレステロール	植物ステロール又は植物スタノール1日当たり2gの摂取は、LDL-コレステロールを10%低下させた。 コレステロール低下剤の使用を検討した疫学及び介入試験から、冠動脈性心疾患のリスクを最初の5年で12～20%低下させ、生涯では20%以上低下させる。	PMID: 12911045

3.11 植物ステロールエステル、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from Danone France related to the scientific substantiation of a health claim on phytosterols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease. フィトステロールと血中コレステロール低下/減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関するダノンフランスの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
5	Plant sterol and stanol margarines and health.	Law M.	BMJ. 2000 Mar 25;320(7238):861-4.	メタアナリシス	12のランダム化二重盲検試験を統合 男女690名 年齢：平均33～58歳 オランダ、フィンランド、カナダの3カ 国 植物ステロール又は植物スタノール摂取 量：1日当たり0.8～4g 摂取期間：1.4～52週間	アウトカム：LDL-コレステロール	2gの植物ステロール又は植物スタノールは、LDL-コレステロールを50～59歳では0.54 mmol/L、40～49歳では0.43 mmol/L、30～39歳では0.33 mmol/L低下させた。	PMID: 10731187
6	Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols in low-fat yogurt consumed as a snack or with a meal.	Rudkowska I, AbuMweis SS, Nicolle C, Jones PJ.	J Am Coll Nutr. 2008 Oct;27(5):588-95.	介入研究（ランダム化単盲検三群クロスオーバー試験）	軽度の高コレステロール血症の男女26名（女性は更年期以降） 年齢：40～80歳 LDL-コレステロール≧3mmol/L	摂取期間：4週間（ウォッシュアウト期間は3週間） 植物ステロール1.6g含有ヨーグルト（夕食、間食）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	総コレステロールについては、間食群はコントロール群と比較して有意に低下したが（それぞれ5.30±0.2、5.53±0.2mmol/L、p<0.04）、夕食群とコントロール群の比較では差が見られなかった。 LDL-コレステロールは、間食群、夕食群ともコントロール群と比較して、傾向差が見られた（p<0.06）。	PMID: 18845709
7	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2009) 1175, 1-9.	その他	植物スタノール及び植物ステロールと血中コレステロールの低下／減少に関する疾病リスク低減表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし

3 EU

3.12 植物ステロールと冠状動脈性心疾患

1

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見

2

Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見

3

Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.
植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood								
1 LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見								
1	Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials.	Abumweis SS, Barake R, Jones PJ.	Food Nutr Res. 2008;52. doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811. Epub 2008 Aug 18.	メタアナリシス	59報のRCTを統合 1992～2006年 約4,500名 男女比、平均年齢は、記載のない論文があるため算出不可 摂取量：1日当たり0.3～9g 摂取期間：3～52週間	アウトカム：LDL-コレステロール	植物ステロール含有製品はプラセボと比較して、LDL-コレステロールを0.31 mmol/L低下させた。LDL-コレステロールの低下は、LDL-コレステロールが正常又は境界域より高値の個人でより顕著であった。LDL-コレステロールの低下は、植物ステロールがスブレッド、マヨネーズ、サラダドレッシング、牛乳、ヨーグルトに加えられたとき、クロワッサン、マフィン、オレンジジュース、無脂肪飲料、シリアルバー、チョコレートに加えられたときより、より顕著であった。	PMID: 19109655
2	Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanol.	Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, Pucino F, Csako G.	Pharmacotherapy. 2005 Feb;25(2):171-83.	メタアナリシス	52報のプラセボ対照二重盲検比較試験（4,596名）を統合（植物ステロール/植物スタノール：23報、ポリコサノール：29報） 平均摂取量：1日当たり3.4g（植物ステロール/植物スタノール）、1日当たり12mg（ポリコサノール） 平均摂取期間：8.6週間（植物ステロール/植物スタノール）、29.6週間（ポリコサノール） 1967年1月～2003年6月 男女比、平均年齢の記載なし	主要アウトカム：LDL-コレステロールの低下 副次アウトカム：他の脂質パラメーター、副作用による被験者の脱落	LDL-コレステロール変化量（23の的確な研究で）は、植物ステロール/スタノールエステル1日当たり3.4g摂取した場合-11.0%（893名）、プラセボ摂取で-2.3%（769名）であった。LDL-コレステロール変化量（29の的確な研究で）は、ポリコサノール1日当たり12mg摂取した場合-23.7%（1,528名）、プラセボ摂取で-0.11%（1,406名）であった。	PMID: 15767233

3.12 植物ステロールと冠動脈性心疾患

- 1
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 2
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
- 3
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.
植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
3	Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal.	Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, Erichsen N, Ross D, Annison G, Fassoulakis A, Cehun M, Nestel P.	Eur J Clin Nutr. 2004 Mar;58(3):503-9.	介入研究（RCT）	軽度高コレステロール血症の男女58名 年齢：平均54±8歳 試験前値：血清総コレステロール 平均 6.2±0.7mmol/L、BMI 26.2±3.0kg/m2 オーストラリア人	摂取期間：3週間ずつ 4つのステロール入り食品（植物ステロール 1日当たり1.6gを含むヨーグルト、シリアル、牛乳、パンに）と、コントロールとしてステロールを含まない4種類の食品とを4つの摂取期間（それぞれ3週間ずつ）で評価 主要アウトカム：血清脂質、血漿植物ステロール及びカロテノイド	植物ステロール群（食品形態：牛乳及びヨーグルト）は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した（牛乳：8.7%及び15.9%、ヨーグルト：5.6%及び8.6%）。 植物ステロールを含んだパンとシリアル摂取群は、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールのみが有意に低下した（それぞれ6.5%及び5.4%）。	PMID: 14985690
4	Cholesterol-lowering effect of spreads enriched with microcrystalline plant sterols in hypercholesterolemic subjects.	Christiansen LI, Lähteenmäki PL, Mannelin MR, Seppänen-Laakso TE, Hiltunen RV, Yliruusi JK.	Eur J Nutr. 2001 Apr;40(2):66-73.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	高コレステロール血症の人（5.8mmol/L以上）155名 年齢：25～64歳 フィンランド人	摂取期間：6カ月 植物ステロール 1日当たり1.5g又は1日当たり3gを含んだスプレッド コントロール：なたね油を含んだスプレッド 主要アウトカム：総コレステロール及びLDL-コレステロール	2つの植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが7.5～11.6%（0.46～0.62mmol/L）有意に低下した。 植物ステロール 1日当たり1.5gの摂取で十分な効果が得られた。	PMID: 11518201
5	Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment.	de Jong A, Plat J, Lütjohann D, Mensink RP.	Br J Nutr. 2008 Nov;100(5):937-41. Erratum in Br J Nutr. 2009 Dec;102(11):1701-2.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症の人54名 スタチンを服用していて安定している患者	摂取期間：85週間 植物ステロール群（1日当たり2.5g）、植物スタノール群（1日当たり2.5g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：LDL-コレステロール	介入群は、コントロール群と比較してLDL-コレステロールが有意に低下した。 植物ステロール群： 0.28mmol/L（8.7%、p=0.08） 植物スタノール群： 0.42mmol/L（13.1%、p=0.006）	PMID: 18846701

3.12 植物ステロールと冠状動脈性心疾患

- 1
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 2
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
- 3
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.
植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
6	Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake.	Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA.	J Nutr. 2009 Feb;139(2):271-84. doi: 10.3945/jn.108.095125. Epub 2008 Dec 17.	メタアナリシス	141試験群を含む84のRCTを統合 6,805名（男女比は記載のない論文もあるため不明） 平均年齢：22.7～66.0歳 平均BMI：22～31kg/m2 平均体重：63.0～88.3kg 平均摂取量：1日当たり2.15g	アウトカム：容量依存曲線、LDL-コレステロール低下作用全体の絶対値（mmol/L）と割合(%)	フィトステロール（植物ステロールとスタノール）1日当たり2.15g摂取は、LDL-コレステロールを0.34mmol/L又は8.8%低下させた。 ベースラインLDL-コレステロール値の高いほうが、LDL-コレステロールをより顕著に低下させた。 植物ステロール対スタノール、脂肪ベース食品対非脂肪ベース食品、乳製品対非乳製品で、容量依存曲線に違いはなかった。	PMID: 19091798
7	Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.	Hallikainen MA, Uusitupa MI.	Am J Clin Nutr. 1999 Mar;69(3):403-10.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症（5.4～7.5 mmol/L）の人55名（男性20名、女性35名） 年齢：20～60歳 フィンランド人	摂取期間：8週間 植物スタノール入りマーガリン群（1日当たり2.31g）、植物スタノール入り植物油群（1日当たり2.16g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	マーガリン群及び植物油群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。 総コレステロール： 10.6%（p<0.001）と8.1%（p<0.05） LDL-コレステロール： 13.7%（p<0.01）と8.6%（p=0.072）	PMID: 10075323
8	Safety of long-term consumption of plant sterol esters-enriched spread.	Hendriks HF, Brink EJ, Meijer GW, Princen HM, Ntanios FY.	Eur J Clin Nutr. 2003 May;57(5):681-92.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	健康な人185名（男性90名、女性95名） 年齢：35～64歳 オランダ人	摂取期間：1年間 植物ステロール入リスプレッド群（1日当たり1.6g）、コントロールスプレッド群（1日当たり0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールがそれぞれ平均で4%及び6%有意に低下した（0.01<p<0.05）。	PMID: 12771969

3.12 植物ステロールと冠状動脈性心疾患

- 1
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 2
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
- 3
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.
植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考		
					被検者特性	介入条件				
									観察研究、メタアナリシス等	
									対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム
9	Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels.	Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants.	Mayo Clin Proc. 2003 Aug;78(8):965-78.	メタアナリシス	41の介入試験を統合（全被験者数、男女比は記載のない論文もあるため不明） 欧米を中心とした11カ国 植物ステロール又は植物スタノール摂取量：1日当たり0.8～4.2g 平均年齢の記載のある論文：4～60歳 摂取期間：3～52週間（記載のある論文のみ）	アウトカム：LDL-コレステロール	植物ステロール又は植物スタノール1日当たり2gの摂取は、LDL-コレステロールを10%低下させた。 コレステロール低下剤の使用を検討した疫学及び介入試験から、冠状動脈性心疾患のリスクを最初の5年で12～20%低下させ、生涯では20%以上低下させる。	PMID: 12911045		
10	Serum cholesterol-lowering efficacy of stanol ester incorporated in gelatin capsules.	Lagstroem H, Helenius H, Salo P, 2006.	Scand. J. Food Nutr. 50;3:124-130.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	正常及び軽度高コレステロール血症（総コレステロール4.5～7mmol/L、中性脂肪<3.0mmol/L）の人42名（男性20名、女性22名） 35～55歳 フィンランド人	摂取期間：3週間 介入：植物スタノール入りカプセル又はプラセボカプセル 植物スタノール摂取量：2g/日 アウトカム：総コレステロール/LDL-コレステロール、LDLコレステロール/HDLコレステロール比	植物スタノールエステル群は、プラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した。（p<0.05）	PMID: なし		
11	Plant sterol and stanol margarines and health.	Law M.	BMJ. 2000 Mar 25;320(7238):861-4.	メタアナリシス	12のランダム化二重盲検試験を統合 男女690名 年齢：平均33～58歳 オランダ、フィンランド、カナダの3カ国 植物ステロール又は植物スタノール摂取量：1日当たり0.8～4g 摂取期間：1.4～52週間	アウトカム：LDL-コレステロール	2gの植物ステロール又は植物スタノールは、LDL-コレステロールを50～59歳では0.54 mmol/L、40～49歳では0.43 mmol/L、30～39歳では0.33 mmol/L低下させた。	PMID: 10731187		

3.12 植物ステロールと冠状動脈性心疾患

- 1
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 2
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
- 3
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.
植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
12	Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population.	Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E.	N Engl J Med. 1995 Nov 16;333(20):1308-12.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	軽度高コレステロール血症（ $\geq 5.58\text{mmol/L}$ ）の人153名（男性42%、女性58%） 年齢：25～64歳 フィンランド人	摂取期間：1年 シトステロール群（1.8g/日及び 2.6g/日）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	シトステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した（ $p<0.001$ ）。 総コレステロールについては、シトステロール群では10.2%低下、コントロール群は1.1%上昇した。 LDL-コレステロールについては、シトステロール群では14.1%、コントロール群では1.1%低下した。	PMID: 7566021
13	Plant stanol esters in low-fat milk products lower serum total and LDL cholesterol.	Seppo L, Jauhiainen T, Nevala R, Poussa T, Korpela R.	Eur J Nutr. 2007 Mar;46(2):111-7.	介入研究（ランダム化二重盲検比較試験）	軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～6.5mmol/L）の人199名 年齢：25～65歳 フィンランド人	摂取期間：5週間 ステロール群（植物ステロール2g含有ヨーグルト、ヨーグルトドリンク、牛乳）及びコントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: 17225918
14	Simultaneous intake of beta-glucan and plant stanol esters affects lipid metabolism in slightly hypercholesterolemic subjects.	Theuwissen E, Mensink RP.	J Nutr. 2007 Mar;137(3):583-8.	介入研究（ランダム化クロスオーバー試験）	軽度高コレステロール血症の人40名 年齢：18～65歳 オランダ人	摂取期間：4週間 コントロール群（小麦シリアル）、 β -グルカン群（5gオーツ麦 β -グルカンシリアル）、併用群（5gオーツ麦 β -グルカン及び1.5g植物ステロール）	β -グルカン群は、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールが5%低下した（ $p=0.013$ ）。 併用群は、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールが9.6%低下した（ $p<0.001$ ）。 β -グルカン群との比較では、4.4%低下した（ $p=0.036$ ）。	PMID: 17311944
15	Cholesterol-lowering ability of a phytostanol softgel supplement in adults with mild to moderate hypercholesterolemia.	Woodgate D, Chan CH, Conquer JA.	Lipids. 2006 Feb;41(2):127-32.	介入研究（ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）	軽度高コレステロール血症（総コレステロール $\geq 193\text{mg/dL}$ ）の人30名（男性21名、女性9名） 年齢：33～70歳 カナダ人	摂取期間：4週間 植物スタノール群（1日当たり1.6g）、プラセボ群	植物スタノール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロール及びLDL-コントロールが有意に低下した（それぞれ-8%及び-9%）。	PMID: 17707978

3.12 植物ステロールと冠状動脈性心疾患								
1 Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見								
2 Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
3 Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease. 植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
16	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2008) 781 1-12.	その他	植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし
17	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from McNeil Nutritionals Ltd. related to the scientific substantiation of a health claim on plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2008) 825 1-13.	その他	植物スタノールエステル と 血中コレステロール低下/減少 と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関係したMcNeil Nutritionals Ltd.の要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし
2 Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
1	Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy.	Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB.	Am J Cardiol. 2000 Jul 1;86(1):46-52.	介入研究（ランダム化プラセボ対照群間比較試験）	スタチン服用患者167名（女性67名、男性100名） 年齢：平均56±10歳 LDL-コレステロール≧130mg/dLで血清中性脂肪 <350mg/dL アメリカ人	摂取期間：8週間 植物ステロール群（1日当たり5.1g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	総コレステロールについて、植物ステロール群はプラセボ群と比較して、7%多く有意に低下した（p<0.0001）。 LDL-コレステロールについては、同じく有意に10%多く低下した（p<0.0001）。	PMID: 10867091
2	Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment.	de Jong A, Plat J, Lütjohann D, Mensink RP.	Br J Nutr. 2008 Nov;100(5):937-41. Erratum in Br J Nutr. 2009 Dec;102(11):1701-2.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症の人54名 スタチンを服用していて安定している患者	摂取期間：85週間 植物ステロール群（1日当たり2.5g）、植物スタノール群（1日当たり2.5g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：LDL-コレステロール	介入群は、コントロール群と比較してLDL-コレステロールが有意に低下した。 植物ステロール群：0.28mmol/L（8.7%、p=0.08） 植物スタノール群：0.42mmol/L（13.1%、p=0.006）	PMID: 18846701

3.12 植物ステロールと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見						
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease. 植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下/減少と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する科学的意見（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見						

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
3	Plant sterol-fortified orange juice effectively lowers cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic healthy individuals.	Devaraj S, Jialal I, Vega-López S.	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Mar;24(3):e25-8. Epub 2004 Feb 5.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照群間比較試験）	コレステロールが高めの健常者72名（女性43名、男性29名） 年齢：20-73歳 アメリカ人	摂取期間：8週間 植物ステロール群（1日当たり2g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロール（7.2%）、LDL-コレステロール（12.4%）が有意に低下した（p<0.01）。	PMID: 14764424
4	Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs.	Goldberg AC, Ostlund RE Jr, Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA.	Am J Cardiol. 2006 Feb 1;97(3):376-9.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照群間比較試験）	スタチン服用患者26名 プラセボ群13名（女性6名、男性7名） 植物ステロール群13名（女性10名、男性3名） 年齢： プラセボ群：40～78歳 植物ステロール群：42～73歳 アメリカ人	摂取期間：6週間 植物ステロール群（1日当たり1.8g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが9.1%（p<0.007）、総コレステロールが12.9mg/dL（p<0.03）有意に低下した。	PMID: 16442399
5	Milk enriched with phytosterols reduces plasma cholesterol levels in healthy and hypercholesterolemic subjects.	Goncalves S, Vasco Maria, A, Silva-Herdade, AS, Martins e Silva, J, Saldanha, C.	Nutrition Research April 2007 27:4 200-205.（PubMed非収載のため評価書の表記のまま）	介入研究（ランダム化三群間比較試験）	健康な人22名（女性10名、男性12名）、高コレステロール血症の人34名（うち15名（女性12名、男性3名）はコントロール群、19名（女性11名、男性8名）は植物ステロール群） LDLコレステロール：高コレステロール血症 130mg/dl以上、コントロール群 125mg/dl未満 年齢：25～75歳 ポルトガル人	摂取期間：30日間 植物ステロール群（1日当たり2g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、15日後に総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した（それぞれ8.31%（p=0.05）及び11%（p<0.05））。30日後ではいずれも差がなかった。高コレステロール血症者において植物ステロール群は、コントロール群と比較して、15日後及び30日後に総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: なし

3.12 植物ステロールと冠動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease. 植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
6	Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects.	Hallikainen MA, Uusitupa MI.	Am J Clin Nutr. 1999 Mar;69(3):403-10.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	高コレステロール血症（5.4～7.5 mmol/L）の人55名（男性20名、女性35名） 年齢：20～60歳 フィンランド人	摂取期間：8週間 植物スタノール入りマーガリン群（1日当たり2.31g）、植物スタノール入り植物油群（1日当たり2.16g）、コントロール群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	マーガリン群及び植物油群は、コントロール群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。 総コレステロール： 10.6% (p<0.001) と 8.1% (p<0.05) LDL-コレステロール： 13.7% (p<0.01) と 8.6% (p=0.072)	PMID: 10075323
7	Decrease in plasma low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cholesteryl ester transfer protein, and oxidized low-density lipoprotein by plant stanol ester-containing spread: a randomized, placebo-controlled trial.	Homma Y, Ikeda I, Ishikawa T, Tateno M, Sugano M, Nakamura H.	Nutrition. 2003 Apr;19(4):369-74.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	健常な男女105名（プラセボ群：35 名 (男性14名、女性21名)、2g群：34 名(男性11名、女性29名※)、3g群：36 名(男性13名、女性23名) 年齢：プラセボ群 46±14歳、2g群 47±13歳、3g群 49±12歳（平均±標準偏差） 日本人 ※男女合計人数と一致しないが、原文のとおり記載する。	摂取期間：4週間 植物ステロール群（1日当たり2g及び3g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	LDL-コレステロールについては、植物ステロール群の両群ともコントロール群に比べ有意に低下させた。 総コレステロールについては、植物ステロール1日当たり3g摂取群のみ有意に低下させた。	PMID: 12679174
8	Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters.	Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE.	J Lipid Res. 2000 May;41(5):697-705.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間クロスオーバー試験）	軽度高コレステロール血症の人15名 年齢：37～61歳 カナダ人	摂取期間：3週間 植物ステロール群（1日当たり1.84g）、植物スタノール群（1日当たり1.84g）、マーガリン群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロールが有意に低下した（p<0.05）が、植物スタノール群では差が見られなかった。 植物ステロール群／植物スタノール群は両群ともに、コントロール群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した（p<0.05）。	PMID: 10787430

3.12 植物ステロールと冠状動脈性心疾患

1	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見						
2	Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見						
3	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease. 植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見						

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
9	Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet.	Maki KC, Davidson MH, Umporowicz DM, Schaefer EJ, Dicklin MR, Ingram KA, Chen S, McNamara JR, Gebhart BW, Ribaya-Mercado JD, Perrone G, Robins SJ, Franke WC.	Am J Clin Nutr. 2001 Jul;74(1):33-43.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	軽度から中等度の高コレステロール血症の人224名（男性101名、女性123名） 年齢：コントロール群 57.5±10.8歳、低用量群 58.7±10.6歳、高用量群 60.4±9.7歳（平均±標準偏差） アメリカ人	摂取期間：5週間 植物ステロール群（低用量 1 日当たり 1.1g 及び高用量 1 日当たり 2.2g）、スプレッド群（コントロール） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群はいずれもコントロール群に比べ、総コレステロールをそれぞれ5.2%及び6.6%、LDL-コレステロールをそれぞれ7.6%及び 8.1%有意に低下させた（いずれもp<0.001）。	PMID: 11451715
10	A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men.	Matvienko OA, Lewis DS, Swanson M, Arndt B, Rainwater DL, Stewart J, Alekel DL.	Am J Clin Nutr. 2002 Jul;76(1):57-64.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	軽度高コレステロール血症の男子大学生 34名 総コレステロール≧5.10mmol/L、LDL-コレステロール≧3.35mmol/L 年齢：コントロール群 22.2±3.9歳、介入群 23.6±3.9歳（平均±標準偏差） アメリカ人	摂取期間：4週間 植物ステロール入りひき肉群（1 日当たり 2.7g）、コントロールひき肉群（1 日当たり 0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群はコントロール群に比べ、総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロールをそれぞれ9.3%、14.6%及び9.1%有意に低下させた（p<0.001）。	PMID: 12081816
11	Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations.	Mensink RP, Ebbing S, Lindhout M, Plat J, van Heugten MM.	Atherosclerosis. 2002 Jan;160(1):205-13.	介入研究（ランダム化二重盲検群間比較試験）	健康な人60名（男性16名、女性44名） 年齢：平均36±14歳 オランダ人	摂取期間：4週間 植物ステロール入り低脂肪ヨーグルト群（1 日当たり 3g）、コントロール群（1 日当たり 0g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール群は、コントロール群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した（p<0.001）。	PMID: 11755939
12	Effects of phytosterol ester-enriched margarine on plasma lipoproteins in mild to moderate hypercholesterolemia are related to basal cholesterol and fat intake.	Mussner MJ, Parhofer KG, Von Bergmann K, Schwandt P, Broedl U, Otto C.	Metabolism. 2002 Feb;51(2):189-94.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験）	健康な人63名（女性38名、男性25名） 年齢：平均42±11歳 LDL-コレステロール≧130mg/dL ドイツ人	摂取期間：3週間 植物ステロールエステル高含有マーガリン群（1 日当たり 1.82g）、コントロール（マーガリン）群（植物ステロールエステル 1 日当たり 0.06g） アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール等脂質マーカー	植物ステロールエステル高含有マーガリン群はコントロール群に対して有意に低下した。 総コレステロール（-3.4%、p<0.005） LDL-コレステロール（-5.4%、p<0.001、144±28と154±26mg/dL） HDL-コレステロール（13.4%、p<0.05） アポリポ蛋白B（-4.0%、p<0.005） LDL/HDL比（-7.8%、p<0.001）	PMID: 11833047

3.12 植物ステロールと冠動脈性心疾患

- 1
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 2
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
- 3
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.
植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考		
					被検者特性	介入条件				
									観察研究、メタアナリシス等	
									対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム
13	Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomized controlled trial.	Nguyen TT, Dale LC, von Bergmann K, Croghan IT.	Mayo Clin Proc. 1999 Dec;74(12):1198-206.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照四群間二重盲検比較試験）	健康な人318名 年齢：53±11歳（平均±標準偏差） 男性：女性＝51：49 アメリカ人	摂取期間：8週間 EU3G群（スタノール1日当たり3g：EUフォーミュラ）、US3G群（スタノール1日当たり3g：USフォーミュラ）、US2G群（スタノール1日当たり2g：USフォーミュラ）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	US3G群は、総コレステロール及びLDL-コレステロールがそれぞれ6.4%及び10.1%低下した。 同じようにUS2G群も用量依存的に低下した。	PMID: 10593347		
14	Effects of yoghurt enriched with free plant sterols on the levels of serum lipids and plant sterols in moderately hypercholesterolaemic subjects on a high-fat diet.	Niittynen LH, Jauhiainen TA, Poussa TA, Korpela R.	Int J Food Sci Nutr. 2008 Aug;59(5):357-67.	<研究1> 介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験） <研究2> 介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）	<研究1> 軽度高コレステロール血症者（総コレステロール 5.4～7.5 mmol/l） 15名（男性） 年齢：平均41歳 フィンランド人 <研究2> 軽度高コレステロール血症者（総コレステロール 5.4～7.5 mmol/l） 男性15名、更年期女性12名（1名脱落） ステロール群12名 プラセボ群14名 フィンランド人	<研究1> 摂取期間：4週間 植物ステロール（1g入りヨーグルト）群とプラセボ群 <研究2> 摂取期間：8週間 植物ステロール（2g入りヨーグルト）群とプラセボ群	<研究1> 植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロールが0.15mmol/L（2.2%、p<0.235）、LDL-コレステロールが0.19mmol/L（4.3%、p<0.082）低下した。 <研究2> 植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロールが0.41mmol/L（6.3%、p<0.167）、LDL-コレステロールが0.28mmol/L（6.4%、p=0.306）低下した。	PMID: 18979616		

3.12 植物ステロールと冠状動脈性心疾患

- 1
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見
- 2
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006.
植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見
- 3
Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease.
植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
15	Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects.	Noakes M, Clifton PM, Doornbos AM, Trautwein EA.	Eur J Nutr. 2005 Jun;44(4):214-22. Epub 2004 Aug 17.	<研究1> 介入研究（単盲検群間比較クロスオーバー試験） <研究2> 介入研究（ランダム化二重盲検群間比較クロスオーバー試験）	<研究1> 軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～7.5 mmol/L）の人39名（男性21名、女性18名） オーストラリア人 年齢：51.5±11.2歳（平均±標準偏差） <研究2> 軽度高コレステロール血症（総コレステロール5～7.5 mmol/L）の人40名（男性17名、女性23名） 年齢：60.4±7.1歳（平均±標準偏差） オーストラリア人	<研究1> 摂取期間：3週間 植物ステロール入り牛乳群（1日当たり2g）、植物ステロール入リスブレッド群（1日当たり2日）、プラセボ群 <研究2> 摂取期間：3週間 植物ステロール入りヨーグルト群（1日当たり1.8g）、植物スタノール入りヨーグルト群（1日当たり1.7g）、プラセボ群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	<研究1> 両植物ステロール群ともプラセボ群と比較して、総コレステロール及びLDL-コレステロールが有意に低下した。 <研究2> 植物ステロール群、植物スタノール群ともに、プラセボ群と比較して、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: 15316827
16	Dose-dependent cholesterol-lowering effect of a mayonnaise-type product with a main component of diacylglycerol-containing plant sterol esters.	Saito S, Takeshita M, Tomonobu K, Kudo N, Shiiba D, Hase T, Tokimitsu I, Yasukawa T.	Nutrition. 2006 Feb;22(2):174-8.	介入研究（ランダム化二重盲四群間比較試験）	総コレステロールがやや高め（4.65～7.53mmol/L）の健常男性66名 年齢：0.0g群 39.1±8.1歳、0.3g群 37.7±9.2歳、0.4g群 39.4±7.4歳、0.5g群 38.3±7.8歳（平均±標準偏差） 日本人	摂取期間：4週間 植物ステロールエステルを0.0、0.3、0.4、0.5g含むマヨネーズ 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロールエステル1日当たり0.4g以上の摂取は総コレステロールを有意に低下させた。 植物ステロールエステル1日当たり0.3g以上の摂取はLDL-コレステロールを有意に低下させた。	PMID: 16459230

3.12 植物ステロールと冠状動脈性心疾患								
1Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見 2Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見 3Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease. 植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
17	Vegetable Oil Enriched with Phytosterol Ester and the Degree of Serum Cholesterol Lowering Effect in Healthy Subjects.	Seki S, Abe, T., Hidaka, I., Kojima, K., Yoshino, H., Aoyama, T., Okazaki, M., Kondo, K.	J. Oleo Sci. 2003 52(6): 285-294.	介入研究（ランダム化二重盲検三群間比較試験）	総コレステロールが高めの健常男性67名（総コレステロール：平均221.5±17mg/dL） 年齢：平均42.7±9.9歳 日本人	摂取期間：4週間 コントロール群（植物ステロール1日当たり0.04g）植物ステロール低用量群（1日当たり0.29g）、植物ステロール高用量群（1日当たり0.45g）群 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	植物ステロール高用量群は、他の群と比較して、総コレステロール、LDL-コレステロールが有意に低下した。	PMID: なし
18	Effects of phytosterol ester-enriched vegetable oil on plasma lipoproteins in healthy men.	Seki S, Hidaka I, Kojima K, Yoshino H, Aoyama T, Okazaki M, Kondo K.	Asia Pac J Clin Nutr. 2003;12(3):282-91.	介入研究（ランダム化ブラセボ対照二重盲検比較試験）	健常男性60名 年齢：コントロール群 39.1±1.9歳、植物ステロール群 39.1±2.1歳（平均±標準誤差） 日本人	摂取期間：12週間 植物ステロール群（1日当たり0.45g）群、コントロール群（植物ステロール1日当たり0.04g） 主要アウトカム：総コレステロール、LDL-コレステロール	総コレステロール≧200mg/dLの人において、植物ステロール群は、プラセボ群と比較して、総コレステロール（10.3%、p<0.05）及びVLDL-コレステロール（22.5%、p<0.05）が有意に低下した。	PMID: 14505991
19	The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis.	Talati R, Sobieraj DM, Mekanji SS, Phung OJ, Coleman CI.	J Am Diet Assoc. 2010 May;110(5):719-26. doi: 10.1016/j.jada.2010.02.011.	メタアナリシス	14研究（11研究は高コレステロール血症者を対象、3研究は健常者が軽度高コレステロール血症者を対象）を統合 531名 介入：植物ステロール又は植物スタノール（1日当たり0.6-2.5g） 1950～2009年の研究 健常者又は高コレステロール血症者 摂取期間：3～16週 年齢は指定なし	ランダムエフェクトモデル	LDL-コレステロールについて、両群で差は見られなかった。	PMID: 20430133
20	Health claim application on plant sterols and stanols and blood cholesterol pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006 (Claim serial No: 0316_UK). November 2011. Submitted by Unilever Unilever PLC (UK) and Unilever NV (NL).	Unilever	Unpublished Report（2011）	メタアナリシス（非公表）	RCT27研究を統合 摂取期間：≧2週間 植物ステロール又は植物スタノール摂取量2.6～3.4g/日 被験者特性（総被験者数、男女比、平均年齢）不明	アウトカム：血中脂質	欧州委員会が認めた食品形態における、植物ステロール及び植物スタノール2.6～3.4g/日の摂取による、ブール解析による相対的なLDL-コレステロールの低下効果は、11.3%（95%CI: 10.0、12.5）であった。	PMID: なし 非公表文献のため、EFSA 評価書の記述から抽出

3.12 植物ステロールと冠状動脈性心疾患								
1 Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノールと血中LDL-コレステロール低下/減少に関する欧州規則（EC）No 1924/2006 第14条に基づく健康強調表示の承認手続に関係した欧州委員会とフランスの要請に関するEFSA NDAパネルの科学的意見								
2 Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. 植物ステロール/スタノール3g/日と血中LDL-コレステロール低下と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006 第19条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
3 Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease. 植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
21	Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation E54to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.	EFSA (European Food Safety Authority)	EFSA Journal (2009) 1175, 1-9.	その他	植物スタノール及び植物ステロールと血中コレステロールの低下／減少に関する疾病リスク低減表示に関するEFSA NDAパネルの科学的意見。			特になし
3 Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from Unilever PLC/NV on Plant Sterols and lower/reduced blood cholesterol, reduced the risk of (coronary) heart disease. 植物ステロールと血中LDL-コレステロール低下／減少と（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関連する科学的意見（冠状動脈性）心疾患リスクの低減に関する健康強調表示の科学的実証に関連するUnilever PLC/NVの要請に対するEFSA NDAパネルの科学的意見								
1	Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels.	Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants.	Mayo Clin Proc. 2003 Aug;78(8):965-78.	メタアナリシス	41の介入試験を統合（全被験者数、男女比は記載のない論文もあるため不明） 欧米を中心とした11か国 植物ステロール又は植物スタノール摂取量：1日当たり0.8～4.2g 平均年齢の記載のある論文：4～60歳 摂取期間：3～52週間（記載のある論文のみ）	アウトカム：LDL-コレステロール	植物ステロール又は植物スタノール1日当たり2gの摂取は、LDL-コレステロールを10%低下させた。 コレステロール低下剤の使用を検討した疫学及び介入試験から、冠状動脈性心疾患のリスクを最初の5年で12～20%低下させ、生涯では20%以上低下させる。	PMID: 12911045
2	The Effect of Phytosterol Intake on Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Concentrations: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Unilever R&D Vlaardingen.	Ras RT and Demonty I.	Unpublished Report (2008)	メタアナリシス（非公表）	RCT 84研究を統合 被験者特性（総被験者数、男女比、平均年齢）不明	アウトカム：LDL-コレステロール 摂取形態：牛乳やヨーグルトのような脂肪をベースにした食品又は低脂肪の食品に植物ステロールを付加	1日当たり平均.15gの植物ステロールの摂取により、LDL-コレステロールを8.8%低下させた。	PMID: なし 非公表文献のため、EFSA 評価書の記述から抽出

3 EU

3.13 無糖チューインガムとう歯（1）								
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to sugar-free chewing gum and neutralisation of plaque acids which reduces the risk of dental caries pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
無糖チューインガムとう歯のリスクを減らすプラークの酸の中和に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	The impact of polyol-containing chewing gums on dental caries: a systematic review of original randomized controlled trials and observational studies.	Deshpande A, Jadad AR.	J Am Dent Assoc. 2008 Dec;139(12):1602-14.	メタアナリシス	19研究（ランダム化試験 6、比較臨床試験 9、コホート研究 4）を統合 摂取期間：24～40か月 学齢児童 キシリトール摂取量：1 日当たり2.9～10.7g キシリトール群、キシリトール/ソルビトール群、ソルビトール群、ソルビトール/マンニトール群の4群で比較	アウトカム：う歯発生の抑制率（%）	う歯発生の抑制率（%） キシリトール含有ガム：58% キシリトール/ソルビトール含有ガム：52% ソルビトール含有ガム：20%	PMID: 19047666
2	SUGAR-FREE CHEWING GUM AND DENTAL CARIES – A SYSTEMATIC REVIEW	Mickenautsch S, Leal SC, Yengopal V, Bezerra AC, Cruvinel V.	J Appl Oral Sci. 2007 Apr;15(2):83-8.	システマティックレビュー	8研究を統合 キシリトール群、キシリトール/ソルビトール群、ソルビトール群に限定 摂取期間：3週間～3年 年齢、性別の記載なし	アウトカム：う歯の発生率	無糖ガムは、食後すぐに摂るとう歯を減らすことができる。	PMID: 19089107

3 EU

3.14 無糖チューインガムとう歯（2）								
Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to sugar-free chewing gum and reduction of tooth demineralisation which reduces the risk of dental caries pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006.								
無糖チューインガムとう歯のリスクを減らす歯質脱灰に関連する欧州規則（EC）No 1924/2006第14条に基づく健康強調表示の実証に関する科学的意見								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	The impact of polyol-containing chewing gums on dental caries: a systematic review of original randomized controlled trials and observational studies.	Deshpande A, Jadad AR.	J Am Dent Assoc. 2008 Dec;139(12):1602-14.	メタアナリシス	19研究（ランダム化試験 6、比較臨床試験 9、コホート研究 4）を統合 摂取期間：24～40か月 学齢児童 キシリトール摂取量：1日当たり2.9～10.7g キシリトール群、キシリトール/ソルビトール群、ソルビトール群、ソルビトール/マンニトール群の4群で比較	アウトカム：う歯発生の抑制率（％）	う歯発生の抑制率（％） キシリトール含有ガム：58％ キシリトール/ソルビトール含有ガム：52％ ソルビトール含有ガム：20％	PMID: 19047666
2	SUGAR-FREE CHEWING GUM AND DENTAL CARIES – A SYSTEMATIC REVIEW	Mickenautsch S, Leal SC, Yengopal V, Bezerra AC, Cruvinel V.	J Appl Oral Sci. 2007 Apr;15(2):83-8.	システマティックレビュー	8研究を統合 キシリトール群、キシリトール/ソルビトール群、ソルビトール群に限定 摂取期間：3週間～3年 年齢、性別の記載なし	アウトカム：う歯の発生率	無糖ガムは、食後すぐに摂るとう歯を減らすことができる。	PMID: 19089107

4 豪州・ニュージーランド

4.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症								
The Relationship Between Dietary Calcium Intake, Alone or in Association With Vitamin D Status, and Risk of Developing Osteoporosis								
単独又はビタミンDと関連した食事性カルシウム摂取と骨粗鬆症発症リスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
46	Age, vitamin D, and solar ultraviolet.	Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J.	Lancet. 1989 Nov 4;2(8671):1104-5.	介入研究	12名 (20～30歳の健康な成人白人、62～80歳の高齢白人) 7日間	人工日光に暴露させ血清ビタミンD濃度を測定	成人ではビタミンD濃度が日光の暴露から24時間後 2.6 ± 2.0 ng/mlから30 ± 10 ng/mlまで上昇したのに対し、高齢者では、1.5 ± 1.0 ng/mlから7.6 ± 2.6 ng/mlまでしか上昇しなかった (p<0.01)。	一定の時間日光に暴露されている場合、高齢者のビタミンDの体内合成量は若い成人の50～70 %まで低下する。 まとめではオーストラリア及びニュージーランドでは、ビタミンDの必要量のほとんどは、日光による暴露により皮膚で生合成されるため重要な食事摂取成分でないとコメントしている。
12	Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women.	Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ.	BMJ. 1994 Apr 23;308(6936):1081-2.	観察研究（前向きコホート）	3,750名 施設入居の高齢女性（84 ± 6歳） フランス 3年間のフォローアップ	観察項目：サプリメント摂取の有無による股関節の骨折の有無 (1.2 g Ca + 800 IU/20 μg VitD3)	股関節骨折者の178名から137名への有意な減少 (p<0.02)、その他骨折者も308名から225名に有意に減少した (p<0.02)。	カナダレビューで用いられた研究（Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ 1992 Vitamin-D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 327:1637-1642.）の継続研究
13	Combined calcium and vitamin D-3 supplementation in elderly women: Confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: The Decalys II study.	Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ.	Osteoporos Int. 2002 Mar;13(3):257-64.	観察研究（前向きコホート）	608名 施設入居の高齢女性（85.2 ± 7.1歳） フランス 2年間のフォローアップ	観察項目：サプリメント（カルシウム1.2 g及びビタミンD 800 IU/20 μg）摂取の有無による血中濃度の分析、骨折者の数	ITT分析（対象者583名） 血中ビタミンD（25(OH)Dとして）及びカルシウム濃度の有意な増加（p=0.0001）、副甲状腺ホルモン濃度の有意な低下（p=0.0001） 大腿骨頸部の骨密度の増加傾向（p=0.09） 股関節骨折者の11.6 %から6.9 %への有意に減少した（p<0.02）。	カナダレビューで用いられた研究（Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ 1992 Vitamin-D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 327:1637-1642.）の継続研究
76	The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents.	Mølgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF.	Osteoporos Int. 2001;12(10):887-94.	観察研究（前向きコホート）	健康な5～19歳の男女（男児192名、女児140名） デンマーク	観察期間：1年間 調査項目：カルシウム摂取量 Bone Area（BA）とBMCをDXA にて測定（3回）	身長体重で補正されたBMCは男女ともカルシウム摂取量と正の相関あり（男児 p=0.07、女児 p=0.03）。BAの増加は男児にのみ観察された（p=0.07）。	特になし
35	Meeting calcium recommendations during middle childhood reflects mother-daughter beverage choices and predicts bone mineral status.	Fisher JO, Mitchell DC, Smiciklas-Wright H, Mannino ML, Birch LL.	Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):698-706.	観察研究（前向きコホート）	192名 5歳の健康な女児 非ヒスパニック系白人 USA	観察期間：4年間 調査項目：2年ごとにカルシウム摂取量調査 9歳時にBMCとBMDをDXAにて測定	5年間の平均カルシウム摂取量と、9歳でのBMDには正の関連が見られた（β = 0.27、p <0.001）。BMCでも弱いながらも相関が見られた（p<0.05）。	エネルギー摂取量が多い被験者は、カルシウム摂取量も多くなっていたが、これら被験者は身体活動が盛んであったためか、体重増はそうでない被験者に比べて多くはなかった。身体活動の影響は考察できていない。

4.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症								
The Relationship Between Dietary Calcium Intake, Alone or in Association With Vitamin D Status, and Risk of Developing Osteoporosis								
単独又はビタミンDと関連した食事性カルシウム摂取と骨粗鬆症発症リスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
29	Bone mineral contents and plasma osteocalcin concentrations of Gambian children 12 and 24 mo after the withdrawal of a calcium supplement.	Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Mendy M, Darboe S, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EM.	Am J Clin Nutr. 2002 Sep;76(3):681-6.	介入試験（1年間の介入試験後の2年間の後観察）	160名 農村在住の男女児 8～12歳 ガンビア	試験期間：2年間 調査項目：1年毎にカルシウム摂取量調査 部位ごとのBMCとBMDを測定	橈骨（とうこつ）骨幹中部のBMCとBMD増加の持続性が1年後、2年後ともに観察された。	Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EME. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in Gambian children accustomed to a low calcium diet. Am J Clin Nutr 2000; 71:544-9. には当初のRCTの結果がまとめられている。 1日当たり1,000mgカルシウム摂取による介入試験（1年間） BMC、BMDが有意に増加
9	The effect of calcium supplementation on bone density in premenarcheal females: a co-twin approach..	Cameron MA, Paton LM, Nowson CA, Margerison C, Frame M, Wark JD.	J Clin Endocrinol Metab. 2004 Oct;89(10):4916-22.	介入研究（RCT）	102名（51組の双子姉妹） 10.3 ± 1.5歳 オーストラリア	試験期間：2年間（6か月ごとに検査） 試験食：カルシウムサプリメント1日当たり1,200 mg	カルシウム摂取はBMDの増加と正の相関（p<0.05）あり。BMCは全ての検査時期で有意に高くなった（p<0.001）。	本研究では、試験開始から6か月から18か月までの間では試験食摂取群の約1%の骨密度の増加が認められたが、試験終了時（2年）には、その効果が薄れていた。この年齢域のオーストラリア少女の骨の成長にはカルシウムサプリメントの影響は小さく、生物学的意義は乏しい。
83	Effect of calcium or 25OH vitamin D-3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60.	Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, Johnston CC.	J Clin Endocrinol Metab. 2000 Sep;85(9):3011-9.	介入研究（RCT）	438名（男性122名、女性316名） 平均年齢；男性75.9歳、女性73.7歳 USA	試験期間：4年間（6か月ごとに検査） 試験食：カルシウムサプリメント1日当たり750 mg又は25 OH ビタミンD3 15 μg	カルシウム摂取群以外は、BMDの有意な低下が見られた。 カルシウム摂取群では、骨量減少、二次性副甲状腺機能亢進症、骨代謝回転異常を抑制させた。	4年間の研究によりカルシウム摂取群では、プラセボ群に比べ骨密度が2～3%高い値を示した。 ビタミンDサプリメントの効果は低かったが、ベースラインの血清25-ヒドロキシビタミンDレベルは、約60 nmol/Lあり、それが本研究では有益な効果とならなかったと示唆される。
58	Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study.	Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A.	J Bone Miner Res. 2004 Mar;19(3):370-8. Epub 2003 Dec 22.	介入研究（RCT）	9,605名（男性3,834名、女性5,771名） 平均年齢：74.1歳（66～103歳）	試験期間：3.5年（42か月） 試験食：炭酸カルシウム（カルシウムとして1000 mg）と400 IU（10 μg）のビタミンD ₃ を含む製剤を計4,957名に配布 さらに骨折予防生活プログラムの実施により、製剤＋プログラム、製剤のみ、プログラムのみ、未介入の4群を設定。	カルシウム及びビタミンD製剤を提供した群で、骨折発生率の16%低下（相対リスク [RR]、0.84、CI、0.72～0.98、p=0.025）が観察された。男女別では男性には効果が認められず、女性に有意な効果が認められた。	ひとつのコミュニティを、3つの異なる介入群とひとつの非介入群の4つの群に分け、骨折予防生活プログラムは、その地域の看護師により被験者は在宅で受けている。骨折の有無は、その地域の病院の記録により確認された。

4.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症

The Relationship Between Dietary Calcium Intake, Alone or in Association With Vitamin D Status, and Risk of Developing Osteoporosis
単独又はビタミンDと関連した食事性カルシウム摂取と骨粗鬆症発症リスクとの関係

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究	結果	備考	
					被検者特性			介入条件
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間			観察項目/食事調査/アウトカム
42	The role of calcium in peri- and postmenopausal women: consensus opinion of The North American Menopause Society [Review].	North American Menopause Society.	Menopause. 2001 Summer;8(2):84-95.	その他	北米更年期学会が閉経期及び閉経後におけるカルシウムの役割に関し、公表された医学データを評価し、科学的根拠に基づくコンセンサスオピニオンを作成した。骨粗鬆症以外の疾病についても取り扱われている。 適切なカルシウム摂取は、閉経期及び閉経後の女性の骨量減少を防ぎ、骨折のリスクを減らすことが示されている。カルシウムは、再吸収抑制薬ほど効果的ではないが、骨粗鬆症の再吸収抑制薬による治療における必須成分である。閉経周辺期及び閉経後の女性に対するカルシウムの適切な摂取量の推定値は、骨粗鬆症の予防に関する証拠に基づいている。 ほとんどの女性には、少なくとも1日当たり1200 mg のカルシウムが必要である。2500mg以上は推奨しない。適切なカルシウム吸収を確保するために、日光の照射か、食事やサプリメントの摂取を介して、ビタミンDを400～600 IU摂取することが推奨される。		特になし	
7	The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report.	Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, Lehtonen-Veromaa M, Lips P, Johnell O, Reginster JY.	Osteoporos Int. 2004 Jul;15(7):511-9.	その他	WHO骨粗鬆症予防共同センターの支援と、WHOリウマチ性疾患の公衆衛生的側面に関する共同センター主催による会議にて、骨粗鬆症の予防と治療におけるカルシウムとビタミンDのサプリメントの使用に関する議論を行った結果としてのコンセンサスを報告した。 骨粗鬆症は、最適な治療効果を確保するために医学的治療が必要である疾患である。 適切な用量で投与すると、カルシウムとビタミンDは薬理学的効果があり（特に食事不足の患者において）、安全で、骨粗鬆症性骨折の予防と治療に効果的であることが示されている。 カルシウムとビタミンDは、食事不足の患者の骨粗鬆症の予防と治療のために不可欠な要素であるが、それだけでは十分ではなく、骨折予防の点では抗再吸収薬療法の併用が必要である。 骨粗鬆症におけるカルシウムとビタミンDの有効性に対する認識がまだ低いことは明らかであり、医師、患者、リスクのある女性の間で認識を高めるためにさらなる検証が必要である。		特になし	

4.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症								
The Relationship Between Dietary Calcium Intake, Alone or in Association With Vitamin D Status, and Risk of Developing Osteoporosis								
単独又はビタミンDと関連した食事性カルシウム摂取と骨粗鬆症発症リスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
106	Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis.	Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.	Endocr Rev. 2002 Aug;23(4):552-9.	メタアナリシス	15の研究（少なくとも1年以上の継続研究） 被験者：閉経後の女性計1,806名	アウトカム： 全身、椎骨、股関節、又は前腕の骨密度 骨折の数	カルシウムは、プラセボよりも2年以上の治療後の骨損失率の低下に効果的である。 ベースラインからの変化率のプールされた差 骨密度： 全身：2.05 %（95 %CI 0.24-3.86） 腰椎：1.66 %（95 %CI 0.92-2.39） 股関節：1.91 %（95 %CI 0.33-3.50） 遠位橈骨：1.91 %（95 %CI 0.33-3.50） 脊椎骨折相対リスク（RR）：0.77（95 %CI 0.54-1.09） 非脊椎骨折RR：0.86（95 %CI 0.43-1.72）	この解析で使用されているReidらの研究*について、論文では非脊椎骨折にもかかわらず、レビューでは脊椎骨折として扱われている。そのほかいくつかの不備が見られるが、レビューは一般に有効なものとしてされている。 解析の結果、カルシウムの摂取が閉経後女性に有益な効果をもたらすとあるが、骨折率の低下までは言い切れない。 またこの論文では、カルシウムとビタミンDを同時摂取した研究はメタ解析から外されている。 以上のこともあるが、最終的な結論として、「カルシウムサプリメントの単独摂取だけでも、骨密度に僅かなプラス効果がある。骨折率低下に関しては、椎骨骨折の減少への傾向は認められるが、非椎骨骨折の発生率の減少には有意な効果を示していない。」 * Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med. 1995 Apr;98(4):331-5.

4.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症								
The Relationship Between Dietary Calcium Intake, Alone or in Association With Vitamin D Status, and Risk of Developing Osteoporosis								
単独又はビタミンDと関連した食事性カルシウム摂取と骨粗鬆症発症リスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
57	Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence.	Lanou AJ1, Berkow SE, Barnard ND.	Pediatrics. 2005 Mar;115(3):736-43.	メタアナリシス	22報の横断的研究 13報の後ろ向き研究 10報の縦断的前向き研究 13報のRCT		牛乳やその他の乳製品の摂取量を増加させることで、乳児や青年期の骨の石灰化を促進するとした栄養ガイドンスを支持するエビデンスは乏しい。	乳製品と牛乳の摂取量のみを評価した4つの横断研究。うち3報からはBMDとの関連性は認められなかった。 総カルシウム摂取量とBMDとの関係研究が13報。うち9報では関連性は認められなかった。体重、身体活動、思春期の身体形成、身長、年齢がBMDとの関連因子である。 13報の後ろ向き研究。うち7報が方法的に適切であるが、うち3報は矛盾した結果であり、残り4報は乳製品の摂取量と骨密度の関連性は不明であった。 10報の縦断的前向き研究。カルシウムと骨密度の関係性は認められなかった。 13報のRCT。うち12報は1年間以上の試験であり、うち3報が牛乳や乳製品サプリメントでの試験で、このうち2つの試験で摂取群で骨密度への効果が認められた。カルシウムサプリメントを使った10の試験では、9つの試験でひとつ以上の測定部位でBMD又はBMCの1～6％の増加が認められた。また、この10の試験のうち1つでは12か月後でもBMDの増加が認められた。
63	Benefits of milk powder supplementation on bone accretion in Chinese children.	Lau EM, Lynn H, Chan YH, Lau W, Woo J.	Osteoporos Int. 2004 Aug;15(8):654-8. Epub 2004 Apr 17.	介入研究（RCT）	344名 9～10歳 香港	試験期間：1.5年（6か月ごとに検査） 試験食：1,300 mg及び650 mgのカルシウム含有粉乳と対照群 測定項目：近位大腿骨、腰椎、及び全身の骨密度（BMD）	粉乳摂取が骨密度増加に効果的であると結論付けた。 カルシウム1,300 mg： 股関節全体（試験食群7.4±0.4％と対照群6.3±0.4％） 脊椎（試験食群 8.4±0.5％と対照群7.0±0.5％） カルシウム650 mg: 股関節と脊椎全体のBMDの増加が小さかったが、全身でのBMDの増加は有意に高かった（試験食群 3.1±0.3％と対照群 2.4±0.2％）	本試験の被験者である9～10歳の中国系の少女は、ベースラインのカルシウム摂取量がオーストラリアの試験の被験者よりかなり少ない。骨密度へのカルシウムの効果には容量依存性が認められた。
31	School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing.	Du X, Zhu K, Trube A, Zhang Q, Ma G, Hu X, Fraser DR, Greenfield H.	Br J Nutr. 2004 Jul;92(1):159-68.	介入研究（RCT）	757名 10歳女児 中国（北京の9つの小学校生徒）	試験期間：2年間 試験食：カルシウム強化牛乳群（カルシウムとして1日当たり560 mg）/238名 カルシウム強化牛乳 + ビタミンD（1日当たり5-8 μg）/260名 対照群/259名 測定項目：人体測定、骨密度	ビタミンD添加の有無にかかわらず、カルシウム強化により、身長、座高、体重、及び全身BMC及びBMDの有意な増加が認められた。カルシウムとビタミンDには独立した相関関係に対して、BMC、BMDの有意な増加が認められた。	本試験の被験者である9～10歳の中国系の少女は、ベースラインのカルシウム摂取量がオーストラリアの試験の被験者よりかなり少ない。カルシウムとビタミンDには独立した相関関係が認められた。 カルシウム強化牛乳群では対照群に対して、身長と体重の増加が示唆されたが、これがカルシウムの摂取に起因するかは不明である。

4.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症

The Relationship Between Dietary Calcium Intake, Alone or in Association With Vitamin D Status, and Risk of Developing Osteoporosis 単独又はビタミンDと関連した食事性カルシウム摂取と骨粗鬆症発症リスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
61	Milk supplementation of the diet of postmenopausal Chinese women on a low calcium intake retards bone loss.	Lau EM, Woo J, Lam V, Hong A.	J Bone Miner Res. 2001 Sep;16(9):1704-9.	介入研究（RCT）	200名 閉経後女性（年齢55～59歳） 中国	試験期間：2年間 試験食：ミルクパウダー50 g（カルシウムとして1日当たり800 mg） 測定項目：身長、BMD	身長：試験食 -0.1 ± 0.2 cmと対照 -0.2 ± 0.1 cm 股関節BMD：試験食 -0.06 ± 0.22 %と対照 -0.88 ± 0.26 %。 脊椎BMD：試験食 -0.56 ± 0.29 %と対照 -1.5 ± 0.29 % 全身BMD：試験食 -0.32 ± 0.16 %と対照 -1.2 ± 0.19 % 身長、BMDともに試験食摂取群で有意に低下抑制（p<0.05）	トータル3年間の介入研究により、BMDに対して約1 %の有益な効果が得られた。さらに、No. 16の試験期間（2年間）で介入群では身長の低下が抑えられた。
62	Milk supplementation prevents bone loss in postmenopausal Chinese women over 3 years.	Lau EM, Lynn H, Chan YH, Woo J.	Bone. 2002 Oct;31(4):536-40. Milk supplementatio	観察研究（前向きコホート）	上記No.16試験を1年間延長		全身BMD：0.23 %（95 % CI 0.07 % - 0.39 %） 総脊椎BMD：0.31 %（95 % CI 0.02 % - 0.65 %） ヒップBMD：0.44 %（95 % CI 0.19 % - 0.69 %） 試験食群は、身長とBMDともに低下抑制されていた（p<0.05）	
14	The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia.	Chee WS, Suriah AR, Chan SP, Zaitun Y, Chan YM.	Osteoporos Int. 2003 Oct;14(10):828-34. Epub 2003 Aug 12.	介入研究（RCT）	200名 閉経後5年以上経過の女性（55～65歳） マレーシア在住の中国人	試験期間：2年間 試験食：高カルシウム脱脂粉乳50g（カルシウムとして1日当たり1200 mg） 測定項目：骨量、25-ヒドロキシビタミンDレベル	全身骨量：試験食 -0.13 %と対照 1.04 %、p<0.001 腰椎：試験食 -0.90 %と対照 -0.13 %、 p<0.05 大腿骨頸部：試験食 0.51 %と対照 -1.21 %、p<0.01 股関節：試験食 -0.50 %と対照 -2.17 %、p<0.01 25（OH）：試験食 69.1 ± 16.1 nmol / lから 86.4 ± 22.0 nmol / lに有意に改善した（P<0.01）	アジア系女性性はヨーロッパ女性性に比べて、日常のカルシウム摂取量が少ないにもかかわらず、カルシウム摂取による骨密度増加の効果はヨーロッパ女性と同程度に認められる。ビタミンDの摂取効果はヨーロッパ女性よりも高い（より低用量のビタミンDで効果を発揮する）。
60	The incidence of hip fracture in four Asian countries: The Asian Osteoporosis Study (AOS).	Lau EM, Lee JK, Suriwongpaisal P, Saw SM, Das De S, Khir A, Sambrook P.	Osteoporos Int. 2001;12(3):239-43.	システマティックレビュー	The Asian Osteoporosis Study アジア骨粗鬆症研究	香港、シンガポール、タイ、マレーシアのアジア4か国の多施設共同研究で、股関節骨折の発生率を記録した。50歳以上での骨折患者発生率を米国白人と比較した。	各国の骨折患者発生率（100000人当たり換算、男性/女性、括弧内は米国との比較%） 香港：180/459（96/96） シンガポール：164/442（88/80） タイ：114/289（61/50） マレーシア：88/218（47/41） 米国白人：187/535	アジア女性の骨粗鬆症性骨折とカルシウム摂取との関係の疫学研究の成果は、欧米で認められた結果とほぼ同様。

4.1 カルシウム、ビタミンDと骨粗鬆症								
The Relationship Between Dietary Calcium Intake, Alone or in Association With Vitamin D Status, and Risk of Developing Osteoporosis								
単独又はビタミンDと関連した食事性カルシウム摂取と骨粗鬆症発症リスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
87	PASSCLAIM - Bone health and osteoporosis.	Prentice A, Bonjour JP, Branca F, Cooper C, Flynn A, Garabedian M, Müller D, Pannemans D, Weber P.	Eur J Nutr. 2003 Mar;42 Suppl 1:l28-49.	その他（バイオマーカー解説）	①65歳以上の女性8,134名 2年間の股関節骨折発生の追跡調査 ②大規模コホート（オランダ）	①大腿骨頸部密度（BMD）分析と骨折発症度合い ②BMDと骨折のリスク調査	①65人が股関節骨折し、BMDが低下すると骨折のリスクは2.6倍と算出された。 ②年齢、性別ごとに、BMDと骨折リスクの関係は同じ曲線上にあることが示された。	WHOは、骨密度によって骨粗鬆症を定義している。 骨折は骨粗鬆症の具体的症状と定義されている場合は、BMDは重要なバイオマーカーである。 BMD低下は、骨折リスクの強力な予測因子であり、BMDを増加させることで骨折リスクを低下させることができる。 カルシウム及び／又はビタミンDの摂取による有益な効果は骨折リスクの低下の可能性が高いことを示す幅広いコンセンサスがある。

4 豪州・ニュージーランド

4.2 葉酸と神経管閉鎖障害

The relationship between dietary folate intake of women of child-bearing age and risk of neural tube defects in the foetus.
女性の食事の葉酸摂取量と胎児の神経管欠損症のリスクとの関係

文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects.	Lumley, J., Watson, L., Watson, M., & Bower, C.	Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001056.	メタアナリシス（4 報の ランダム化比較対照試験 のレビュー）	Czeizelらの研究 ①Kirkeら(上記観察研究)、 ②Laurenceら ③MRCグループ ④Watsonらの研究 合計 4 つの研究から得られた 6,425名 妊婦が対象	1 日 当たり 360 μg - 4000 μg 受胎前から妊娠 8 - 12週まで	受胎前後の葉酸投与によって神経管閉鎖障害リス クは72 %低下。 （相対危険率0.28、95 %信頼区間 0.13 - 0.58）葉 酸投与による副作用は確認されていない。	カナダのレビューは使えない が、この 1 報だけが関連してい る。 葉酸としての食事性葉酸塩の健 康強調表示をサポートしてい る。
2	Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a populationbased cohort study	Li Z1, Gindler J, Wang H, Berry RJ, Li S, Correa A, Zheng JC, Erickson JD, Wang Y.	Lancet. 2003 Feb 1;361(9355):380-4.	観察研究（コホート研 究）	285,536人 女性 中国 妊婦と妊娠を計画中の人	400 μg 妊娠初期又は妊娠中の葉酸錠剤の使用との関係 排卵前、受精前後、受胎後の 3 つの期間で錠剤を 摂取することにより、葉酸が多産の発生に影響を 及ぼす可能性があるメカニズムを調査	多産の出生率 1993年10月から1995年9月の間に研究に登録し、 先天性異常の影響を受けない妊娠をした242,015人 の女性のコホートで1,496（0.62 %）の多産が発生 しました。 妊娠初期又は妊娠初期に葉酸を摂取し た女性と摂取しなかった女性の多胎出生率は、そ れぞれ0.59 %と0.65 %でした（率比0.91； 95 % CI 0.82 - 1.00）妊娠中の葉酸サプリメントの摂取 は、多胎出産の増加と関連していない。	中国の人口ベースの予防キャン ペーンでは、中国北部で葉酸 400 μgを摂取している女性の妊 娠のリスクが80 %減少した。葉 酸がNTDリスクを低下させる。
3	Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate	Centers for Disease Control and Prevention.	United States, 1995- 1996 and 1999- 2000.MMWR, 53, 362- 365.	観察研究	女性 米国 妊婦と妊娠を計画中の人	400 μg 1年 1) 食習慣の改善 2) 葉酸で食品を強化する 3) 葉酸を含む栄養補助食品の使用	1998年10月から1999年12月にかけて、報告された 二分脊椎の有病率は31 %減少し、無脳症の有病率 は16 %減少 米国における神経管欠損症の影響を受けた妊娠の 推定数は1995年から1996年の4,000から1999年か ら2000年の3,000に減少した。	米国公衆衛生局（USPHS）は、 妊娠できる全ての女性が1 日 当 たり 400 μgの葉酸を摂取するこ とを推奨。 最も強力な科学的根拠としてい る。
4	Association of neural tube defects and folic acid fortification in Canada	Ray, J., Meier, C., Vermeulen, M., Boss, S., Wyatt, P., & Cole, D.	Lancet, 360,2047-2048.	観察研究	336,963人 女性 カナダ	葉酸強制強化 0.1～0.2 mg	妊娠1,000あたり1.13から、その後の妊娠1,000あ たり0.58に低下 有病率0.52、95 % CI 0.40 - 0.67、p <0.0001 葉酸の食物強化は、神経管欠陥症の顕著な減少と 関連した。 カナダのオンタリオ州では葉酸強化後に神経管欠 損症の有病率が50 %減少	最も強力な科学的根拠としてい る。

4.2 葉酸と神経管閉鎖障害								
The relationship between dietary folate intake of women of child-bearing age and risk of neural tube defects in the foetus. 女性の食事の葉酸摂取量と胎児の神経管欠損症のリスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
5	A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects	Liu, S., West, R., Randell, E., Longerich, L., Steel O'Connor, K., Scott, H., et al	BMC Pregnancy and Childbirth, 4, 20.	観察研究	19歳から44歳の女性と高齢者 女性 ニューファンドランド	葉酸強制強化 食事の評価 血液分析 葉酸サプリメントの知識と使用の評価	NTDの発生率は、葉酸強化の実施後、1991年から1997年の間に出生1,000人当たり4.36から1998年から2001年の間に出生1,000人当たり0.9678%（95 % CI 65 % - 86 %）低下（RR 0.22、95 % CI 0.14 - 0.35）した。 カナダのニューファンドランドでは、葉酸強化後に神経管欠損症の有病率が78 %減少した。 カナダでの強制的な食品強化は現在のレベルで継続する必要がある。	1日当たり400 μg未満の葉酸がNTDに対して有効であるという概念を支持している。 最も強力な科学的根拠としている。
6	Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation	Czeizel AE1, Dudás I.	N Engl J Med. 1992 Dec 24;327(26):1832-5.	観察研究（コホート研究）	7,540人のうち、4,753人妊娠女性 ハンガリー	葉酸1日当たり800 μgを含む12のビタミン、4のミネラル、3つの微量元素を含むサプリメント 受胎前の少なくとも1か月間、2回目の月経不在の日付以降まで毎日 多産の出生率：1993年10月から1995年9月の間に研究に登録し、先天性異常の影響を受けない妊娠をした242,015人の女性のコホート ビタミン投与群：6,000 IUのビタミンAとその後4,000 IU、ビタミンB1 1.6 mg、ビタミンB2 1.8 mg、ニコチンアミド 19 mg、ビタミンB6 2.6 mg、ビタミンB12 4 μg、ビタミンC 100 mg、ビタミンD 500 IU、ビタミンE 15 mg、パントテン酸カルシウム 10 mg、ビオチン 0.2 mg、葉酸 0.8 mg、カルシウム 125 mg、リン 125 mg、マグネシウム 100 mg、60 mgの鉄、1 mgの銅、1 mgのマンガン、7.5 mgの亜鉛が含まれたサプリメント。 微量元素サプリメント投与群：銅 1 mg、マンガ ン1 mg、亜鉛7.5 mg、ビタミンC 7.5 mg	1,496（0.62 %）の多産が発生した。妊娠初期又は妊娠初期に葉酸を摂取した女性と摂取しなかった女性の多胎出生率は、それぞれ0.59 %と0.65 %でした（率比0.91；95 %CI 0.82 - 1.00）妊娠中の葉酸サプリメントの摂取は、多胎出産の増加と関連していない。マルチビタミンサプリメントの一部として葉酸（800 μg）を摂取している女性では神経管欠損症の症例はなく、プラセボを摂取している女性では6例であり、完全な保護効果である。神経管欠損の予想症例数は5.7でしたが2つの研究グループにおける神経管欠損の発生率の差は有意（Fisherの正確検定によるp = 0.029）	受胎期に葉酸1日当たり800 μgを摂取している女性では、神経管欠損症の症例はなく、プラセボ摂取群では6例であり、完全な保護効果が得られている。

4 豪州・ニュージーランド

4.3 果物、野菜と冠動脈心疾患								
Diet-Disease Relationship Review Dietary fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease								
食事による果物、野菜の摂取と冠動脈性心疾患のリスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
29	Whole grain foods and heart disease risk.	Anderson JW, Hanna TJ, Peng X, Kryscio RJ.	J Am Coll Nutr. 2000 Jun;19(3 Suppl):291S-299S.	メタアナリシス	7つの研究（野菜） 8つの研究（果物） 1984年～1999年	果物、野菜の摂取 冠動脈性心臓病：冠動脈性心疾患リスク又は死亡 冠動脈疾患：冠動脈疾患 虚血性心疾患：虚血性心疾患	冠動脈性心疾患（又は関連疾患）のリスク： 野菜の摂取量が多いと、約20％減少（有意） 果物の摂取量が多いと、約15％減少（有意）	食物繊維と冠動脈性心疾患の関係を評価する過去20年間の文献を体系的にレビュー。果物、野菜、マメ科植物、全粒穀物などの食物繊維が豊富な食品も、ビタミン、ミネラル、植物化学物質の豊富な供給源になる傾向がある。抗酸化物質及びその他の微量栄養素が豊富に含まれる。これらの各要因は、食物繊維が豊富な食品の心血管保護効果に独立して寄与している可能性がある。
13	Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study.	Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, Buring JE	Am J Clin Nutr. 2000 Oct;72(4):922-8	観察研究（コホート研究）	39,127名の女性の医療専門職（45～75歳） 5年間のフォローアップ（イベントまで、又はベースラインから6年後までの全ての参加者のフォローアップ）	果物、野菜摂取記録 半定量的食物摂取頻度調査 重篤な心血管疾患（心筋梗塞、脳卒中、冠動脈バイパス手術、冠動脈形成術、心血管疾患での死亡）	毎日の果物、野菜の摂取で心血管疾患、急性心筋梗塞発症のリスク低下（有意） 野菜7食：1.5食で55％の減少（有意） 果物4食：0.6食で43％の減少（有意） 両方摂取110食：2.2食で55％の減少（有意） 果物、野菜の摂取量と心血管疾患リスクの間に有意な逆相関あり。	果物と野菜の摂取量が多いと心血管疾患を予防し、果物と野菜の摂取量を増やすための現在の食事ガイドラインをサポートする可能性があることを示唆している。
17	The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease.	Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Colditz G, Ascherio A, Rosner B, Spiegelman D, Willett WC.	Ann Intern Med. 2001 Jun 19;134(12):1106-14.	観察研究（コホート研究）	女性84,251名 男性42,158名 心血管疾患、がん、糖尿病なし 8年間のフォローアップ	果物、野菜の摂取 半定量的食物摂取頻度調査 重篤な心筋梗塞 重篤な冠動脈疾患	果物・野菜の摂取量高い人は冠動脈性心臓病の相対リスクが0.80（95％CI、0.69～0.93）。 果物又は野菜の摂取量が1日当たり1食増加すごとに、冠動脈性心臓病のリスクが4％低下（相対リスク、0.96 [CI、0.94～0.99]；p＝0.01） 緑の野菜とビタミンC豊富な果物は、果物と野菜の保護効果に大きく関与。（1日当たり1食増加との相対リスク、0.77 [CI、0.64～0.93]）	果物や野菜、特に緑の葉野菜やビタミンCが豊富な果物や野菜の消費は、冠動脈性心疾患に対する保護効果がある。
18	Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study.	Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK	Am J Clin Nutr. 2002 Jul;76(1):93-9	観察研究（コホート研究）	9,608人の成人（25～47歳） 冠動脈疾患なし（9,156名が完了） 平均16.5年間のフォロー	果物・野菜の摂取頻度 食物摂取頻度調査（3つの果物と野菜のアイテム、過去3か月間の摂取量を評価） 脳卒中、虚血性心疾患、心血管疾患の発生率と死亡率	果物と野菜の消費は1日当たり3回以上の場合、 脳卒中発生率が27％低下（相対リスク（RR）：0.73; 95％CI：0.57、0.95；p＝0.01） 脳卒中死亡率の42％低下（0.58；0.33、1.02；傾向のp＝0.05） 虚血性心疾患死亡率の24％低下（0.76；0.56、1.03；p＝0.07） 確立された心血管疾患の危険因子の調整後 心血管疾患死亡率が27％低下（0.73；0.58、0.92；p＝0.008） 全原因死亡率が15％低下（0.85；0.72、1.00；p＝0.02）	1日1回未満と比較して1日3回以上果物と野菜を摂取すると虚血性心疾患により死亡リスクが有意に低下した。果物と野菜の摂取と心血管疾患のリスク及び全死亡率とは逆相関を示した。

4.3 果物、野菜と冠動脈心疾患								
Diet-Disease Relationship Review Dietary fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease								
食事による果物、野菜の摂取と冠動脈性心疾患のリスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
23	Mortality and fresh fruit consumption.	Appleby PN1, Key TJ, Burr ML, Thorogood M.	IARC Sci Publ. 2002;156:131-3	観察研究（コホート研究）	10,741名の成人（16～89歳） 1997年12月31日（18～24年間）までフォロー	新鮮な果物・野菜の摂取頻度 ダイエットとライフスタイルのアンケート 虚血性心疾患による死亡率 全て死亡の原因	果物を1日1回以上摂取する人は、約20％の死亡リスクの低下（有意） 25％虚血性心疾患による死亡リスクの低下（有意） 非喫煙者で僅かにリスク減少 男性より女性で大きいリスク減少	新鮮な果物の結果が他の食品の結果と比較して際立っているという事実は、果物の消費が他の食事やライフスタイルのマーカーとして機能しているわけではなく、それ自体に利点があることを示唆している。
20	Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.	Steffen LM, Jacobs DR Jr, Stevens J, Shahar E, Carithers T, Folsom AR.	Am J Clin Nutr. 2003 Sep;78(3):383-90.	観察研究（コホート研究）	11,940名の成人（45～64歳） 冠動脈疾患、脳卒中、心臓発作、糖尿病、がんなし 全体で約60%の参加率 アフリカ系アメリカ人参加率（42～49%） 白人参加率(67～68%） 11年間のフォローアップ	果物と野菜の摂取 66項目の食物摂取頻度調査 重篤な冠動脈疾患 重篤な虚血性脳卒中 最初の確定的又は可能性のある心筋梗塞 心電図確定冠動脈疾患によるサイレント心筋梗塞 冠動脈血行再建	11年間のフォローアップ期間にわたって、全粒穀物摂取量は総死亡率と重篤な冠動脈疾患に反比例した。 果物と野菜の1日当たり1.5食と比較して約7.5食することは、アフリカ系アメリカ人のみで冠動脈性新疾患のリスクが63％低下（有意）（p = 0.01）。	全粒及び果物と野菜の摂取が、全死亡率及び冠動脈性疾患のリスクに有益な効果をもたらすが、虚血性脳卒中のリスクには効果がないことを示唆している。
19	Low intake of fruits, berries and vegetables is associated with excess mortality in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study.	Rissanen TH, Voutilainen S, Virtanen JK, Venho B, Vanharanta M, Mursu J, Salonen JT.	J Nutr. 2003 Jan;133(1):199-204.	観察研究（コホート研究）	2,641名の男性 （1,950人の男性が心血管疾患なし、42～60歳） 12.8年のフォローアップ（ベースライン：1984～1989）	果物・野菜の摂取 4日間食事記録 心血管疾患による死亡	健康な男性では1日当たり400 g以上の摂取が約130 g以下と比較して、5％の心血管疾患による死亡リスクの減少（有意）（用量依存性） 身体活動調整後は、40％のリスクの減少（有意ではない）（用量依存性） 栄養素調整後は、35％のリスク減少（有意ではない）	平均追跡期間12.8年の間に、心血管系、全心系及び全死因死亡率は、果物、野菜を最も多く摂取した男性の方が低かった。 果物、ベリー、野菜の摂取量が多いと、フィンランドの中年男性の死亡リスクが低下することを示している。その結果、植物由来の食物が豊富な食事が長寿を促進できることを示している。
21	Fruit, vegetable, and antioxidant intake and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in a community-dwelling population in Washington County, Maryland.	Genkinger JM, Platz EA, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ.	Am J Epidemiol. 2004 Dec 15;160(12):1223-33	観察研究（コホート研究）	6,151名のメリーランド州の成人居住者（30～93歳）（ベースライン：1974） 心血管疾患又は他の疾患のベースライン歴のある人の除外なし 13年間のフォローアップ	果物・野菜の通常の摂取 61項目の食物摂取頻度調査 心血管疾患による死亡率	1日当たり約5食分の果物と野菜の摂取は、全原因での死亡リスクが低い（有意）（p=0.004）（1食と比較）。 がん（p=0.08）、心血管疾患は25～30％減少（p=0.15） アブラナ科野菜の摂取で全死因のリスク低下（p=0.04）	果物と野菜の摂取量が多いほど、全ての原因、がん、心血管疾患による死亡のリスクが低くなった。これらの調査結果は、果物と野菜を複数回摂取するための一般的な健康に関する推奨事項をサポートしている。

4.3 果物、野菜と冠動脈心疾患								
Diet-Disease Relationship Review Dietary fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease								
食事による果物、野菜の摂取と冠動脈性心疾患のリスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
22	The combination of high fruit and vegetable and low saturated fat intakes is more protective against mortality in aging men than is either alone: the Baltimore Longitudinal Study of Aging.	Tucker KL, Hallfrisch J, Qiao N, Muller D, Andres R, Fleg JL; Baltimore Longitudinal Study of Aging.	J Nutr. 2005 Mar;135(3):556-61	観察研究（コホート研究）	501名男性 （30～80歳前後） （狭心症又は心筋梗塞なし） 平均18年間の全ての参加者のフォローアップ	果物、野菜の摂取量 4 期間での 7 日間の食事記録 （1961～65、1968～75、1984～91、1993～） 冠動脈性心疾患死亡率 急性心筋梗塞又は突然の冠動脈死	果物 1 日 1 回追加で摂取すると冠動脈性心疾患リスクが、有意ではないが、約14 %減少した（飽和脂肪摂取量を調整した後のリスク低減はごく僅かであった）。 野菜を毎日追加で摂取すると冠動脈性心疾患リスクが約40 %有意に減少した（飽和脂肪酸摂取量調整後は35 %有意に減少した）。 果物と野菜を両方追加で冠動脈性心疾患リスクが約20 %有意に減少した（飽和脂肪酸摂取量調整後は約16 %有意に減少した）。 果物と野菜の摂取量が多く、飽和脂肪の摂取量が少ない男性では、冠動脈性心疾患リスクが約63 %減少した。	冠動脈心疾患の死亡率に対する低飽和脂肪酸及び高果物野菜摂取の保護効果がある。両方の組合せは、単独よりも保護効果がある。これらの効果は異なるメカニズムによる。
36	Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the 'metabolic syndrome' as predictors of coronary heart disease.	Liu S, Manson JE.	Curr Opin Lipidol. 2001 Aug;12(4):395-404.	観察研究（コホート研究）	15,220人の男性医師（40-84歳） 心臓病、脳卒中、がんなし 12年のフォローアップ	野菜の摂取量 8 種類の野菜を含む半定量的食事摂取頻度調査 重篤な心筋梗塞 冠動脈バイパス手術又は冠動脈形成術 重篤な冠動脈性心疾患	野菜の 1 日当たり2.5食は 1 食以下と比較して： 冠動脈性心疾患の発症リスクが20 %有意に減少した（用量依存性）。 初期心筋梗塞のリスクが、有意ではないが、約20 %減少した（用量依存なし）。 冠動脈バイパス手術 / 冠動脈形成術のリスクが約30 %有意に減少した（用量依存性）。 喫煙者の冠動脈性心疾患のリスクが約60 %有意に減少した（用量依存性）。 過体重及び肥満のリスクが、有意ではないが、約25 %減少した。	果物、野菜などの最小限に加工された植物ベースの食品に置き換え、高血糖負荷飲料の摂取量を減らすことは、冠動脈性心疾患の発生を減らすための簡単な戦略を提供する。
26	Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.	Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators.	Lancet. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.	観察研究（症例対象研究）	52か国から15,152件、14,820件 （ほとんどの45～75歳）	果物と野菜の毎日の摂取 構造化アンケート（果物・野菜摂取の再現性） 初期の急性心筋梗塞 症状による診断と心電図	果物や野菜を毎日摂取すると、心臓病の発症リスクが低下した。 全体で約30 %（有意） 女性で42 %（有意） 男性で約26 %（有意） 年配の女性で最大、年配の男性で最小 地域全体でほぼ一貫した結果であった。	異常な脂質、喫煙、高血圧、糖尿病、腹部肥満、心理社会的要因、果物、野菜、アルコールの消費及び定期的な身体活動は、世界中の性別及び全ての地域の全ての年齢の心筋梗塞のリスクのほとんどを占めている。今回の、予防へのアプローチが世界中の同様の原則に基づいており、心筋梗塞の未熟な症例のほとんどを予防する可能性がある。
25	Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score.	Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM.	Eur J Nutr. 2002 Aug;41(4):153-60.	観察研究（症例対象研究）	171例（80歳未満） （パンブローナの 3 つの病院の症例） （95%の回答率） 1999年10月～2000年6月 2000年10月～2001年2月	果物摂取、野菜摂取 半定量136項目食事摂取頻度調査 初期急性心筋梗塞	果物の高摂取は、冠動脈性心疾患発症のオッズが約80 %有意に減少した。 野菜の高摂取は、冠動脈性心疾患発症のオッズが約80 %有意に減少した。	冠動脈のリスクに対する地中海式食事の効果は、食物繊維と果物の高い摂取に起因するかもしれないことが示唆される。

4.3 果物、野菜と冠動脈心疾患								
Diet-Disease Relationship Review Dietary fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease								
食事による果物、野菜の摂取と冠動脈性心疾患のリスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
27	Diet and risk of ischemic heart disease in India.	Rastogi T, Reddy KS, Vaz M, Spiegelman D, Prabhakaran D, Willett WC, Stampfer MJ, Ascherio A.	Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):582-92.	観察研究（症例対象研究）	350人：症例 700人：対照 (21～74歳) (平均.52±11歳、88%男性) (45歳～75歳) 期間： 1999年1月～1999年12月	果物、野菜（ジャガイモを除く）、緑の葉野菜、豆、ジャガイモの摂取量 141項目食事摂取頻度調査 初期の急性心筋梗塞 診断（臨床検査、心電図など）	虚血性心疾患の発症リスクは： 70 %有意に減少した：野菜摂取3食と1食比較（用量依存性） 70 %有意に減少した：緑葉摂取3食と1食比較（用量依存性） 有意ではないが、20 %減少した：ジャガイモ3食と1食比較 有意に2倍以上になった：毎日果物が3対1未満の場合	野菜が豊富な食事やマスタードオイルの使用は、インド人の虚血性心疾患のリスクを低下させる可能性がある。
28	Influence of selected lifestyle factors on risk of acute myocardial infarction in subjects with familial predisposition for the disease.	Tavani A, Augustin L, Bosetti C, Giordano L, Gallus S, Jenkins DJ, La Vecchia C.	Prev Med. 2004 Apr;38(4):468-72	観察研究（3つのケースコントロール研究の組合せ）	ケース：1,713例 対照：2,317例 1983年～1992年 1988年～1992年 1995年～1999年	野菜摂取頻度 質問票（野菜、果物、栄養について） 重篤な心筋梗塞 （WHO基準によるICD9 410.0の診断）	心臓病の発症リスクは以下であった。 野菜摂取が1週間に7.5食以下だと26 %有意に増加した。（心臓病の家族歴のある人では約35 %有意に増加し、心臓病の家族歴のない人では約29 %有意に増加した。）	虚血性心疾患の家族性素因を持つ被験者の急性心筋梗塞のリスクは、その危険因子への介入によって大幅に低下する可能性がある。そのような介入は、家族性の素因を持たない被験者への介入よりも効果的である。
53	Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial.	John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA; Oxford Fruit and Vegetable Study Group.	Lancet. 2002 Jun 8;359(9322):1969-74.	介入研究（RCT）	690人 25～64歳の健康な成人 心血管疾患なし（高血圧症を除く）、胃腸疾患なし、がんなし、重度の精神障害、高コレステロール血症なし 介入： 344例 コントロール： 346例 6か月	介入：果物と野菜の摂取量を増やすことを目的とした行動的介入 コントロール：実施された同じ措置と来院、食事介入なし 測定指標： 収縮期及び拡張期血圧 総コレステロール	α -カロチン、 β -カロチン、ルテイン、 β -クリプトキサンチン、アスコルビン酸の血しょう濃度は、介入群で増加した（ $p = 0.032\sim 0.0002$ ）。 リコピン、レチノール、 α -トコフェロール、 γ -トコフェロール、総コレステロール濃度の変化については差はなかった。 自己申告による果物と野菜の摂取量は、介入群で増加した（ $p < 0.0001$ ）。 介入群で血圧は低下した（拡張期血圧約4 mmHg、収縮期約1.5 mmHg）（ $p < 0.0001$ ）。	果物と野菜の摂取は、血液中の抗酸化物質に影響を与え、血圧を低下させる。一般の心血管疾患を減少させると予想される。
52	The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial.	Conlin PR, Chow D, Miller ER 3rd, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ.	Am J Hypertens. 2000 Sep;13(9):949-55.	介入研究（RCT）	133例 (成人22歳以上) ステージ1高血圧、糖尿病/高脂血症なし、妊娠／授乳なし、サプリメント／制酸薬なし、腎不全なし、過去6か月で心血管イベントなし、BM 135以下、アルコール摂取以下が14 ドリンク／週 8週間の介入ダイエット	3つの食事： 1) コントロール：1日当たり1.9食の果物とジュース、2.0食の野菜 2) F&V：有意に減少した5.2食の果物とジュース、3.0食の野菜（コントロールと比較して、穀物が若干多い、ショ糖は少ない） 3) DASH：果物 5.6食、野菜 5.2食 低脂肪乳製品、全粒穀物、鶏肉、魚の身を使用し、脂肪、赤身、お菓子、甘い飲み物が少ない 測定指標： 収縮期血圧、拡張期血圧	8週間の介入食後の結果： DASH食により血圧低下 （収縮期 11.4 mm Hg低下、 $p < 0.001$ ） （拡張期血圧 5.5 mm Hg低下、 $p < 0.001$ ） F&V食でも血圧低下 （収縮期 7.2 mm Hg低下、 $p < 0.001$ ） （拡張期血圧 2.8 mm Hg低下、 $p = 0.013$ ） DASH食は、果物と野菜の食事よりも有意に大きい血圧低下効果であった（ $p < 0.05$ ）。 介入の摂食を開始してから2週間以内に血圧の変化が観察された。 8週間の介入期間の後、DASH食の70%、F&V食では45%が正常血圧であった。	高血圧症の患者では、DASH配合食は血圧を効果的に低下させ、ステージ1高血圧の制御に役立つ場合がある。野菜と果物に加えて、低脂肪乳製品、全粒穀物、鶏肉、魚の身を使用し、脂肪、赤身、お菓子、甘い飲み物が少ない食事では効果が高い。

4.3 果物、野菜と冠動脈心疾患								
Diet-Disease Relationship Review Dietary fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease								
食事による果物、野菜の摂取と冠動脈性心疾患のリスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
90	DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension.	Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP	Hypertension. 2001 Aug;38(2):155-8.	介入研究（RCT）	72人 （収縮期血圧 140～159 mmHg） （47±22歳） 44のセンターから募集 8週間介入ダイエット	3つの食事 1) コントロール：1日当たり1.6食の果物とジュース、2.0食の野菜 2) F＆V：1日当たり5.2食の果物とジュース、3.0食の野菜（コントロールと比較して、穀物が若干多い、ショ糖は少ない） 3) DASH：果物5.6食、野菜5.2食 低脂肪乳製品、全粒穀物、家禽、魚の身も使用し、脂肪、赤身、お菓子、甘い飲み物が少ない 測定指標： 血圧（収縮期、拡張期、24時間） 初期値：準備期間の最後の2週間での3つの平均 終了：介入期間最後の13日の5回の平均	DASH食での収縮期血圧低下。 （コントロール比較：11.2 mmHg低下、p<0001） （F&V食比較：6.1 mmHg低下、p<0.01） DASH食の血圧は146/85から134/82 mm Hgに低下（24時間血圧でも同様の結果） DASH食では、23人の参加者のうち18人（78%）が収縮期血圧を140 mm Hg未満に低下（対照群と果物／野菜群ではそれぞれ24%と50%）	果物、野菜、低脂肪乳製品が豊富なDASHダイエットは、ステージⅠ高血圧に有効であることを示している。
96	Fruit and vegetable consumption and LDL cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study.	Djoussé L, Arnett DK, Coon H, Province MA, Moore LL, Ellison RC	Am J Clin Nutr. 2004 Feb;79(2):213-7.	観察研究（横断研究）	4,466例 （4つのコホート研究の1つに登録）	果物と野菜の摂取 半定量100品目食事摂取頻度基準（果物6品目、野菜11品目） 測定項目： 血清LDL－コレステロール、HDL－コレステロール、HDLコレステロール：LDLコレステロール比、トリグリセリド（空腹時血液）	野菜と果物摂取により 男性及び女性のLDL－コレステロールが約0.2 mmol/ L有意に低下した（用量依存性）。 HDL－コレステロール低下：男性及び女性のLDL比は約0.2有意に低下した（用量依存性）。 HDL－コレステロールは有意な変化なし（傾向、p= 0.57（男性）、p=0.97（女性））。 トリグリセリド（傾向、p= 0.83（男性）、p=0.60（女性））	果物と野菜の消費は、男性と女性のLDLコレステロールが低下する。（逆相関あり）
97	Role of dietary factors in ethnic differences in early risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes.	Lindquist CH, Gower BA, Goran MI	Am J Clin Nutr. 2000 Mar;71(3):725-32.	観察研究（横断研究）	95人 （子供：6.5～13歳） （白人：54人） （アフリカ系アメリカ人：41人） 非ランダムに募集	1日当たりの果物、野菜の量 3 x 24時間の記録（2週間） （週末1日、平日2日） エネルギーの検証 測定項目： 血清総コレステロール、トリグリセリド（空腹時）	血清コレステロールは、果物及び野菜の摂取と、有意ではないが、負の関連性があるが弱い。 血清トリグリセリドは、果物及び野菜の摂取と、有意ではないが、弱い負の関連を示した。	アフリカ系アメリカ人の子供たちは、体組成、社会階級の背景、食事パターンを調整した後も、白人の子供たちよりも大きなリスクを示した。

4.3 果物、野菜と冠動脈心疾患								
Diet-Disease Relationship Review Dietary fruit and vegetable intake and risk of coronary heart disease 食事による果物、野菜の摂取と冠動脈性心疾患のリスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
99	Food frequency consumption and lipoprotein serum levels in the population of an urban area, Brazil.	Fornés NS, Martins IS, Hernan M, Velásquez-Meléndez G, Ascherio A.	Rev Saude Publica. 2000 Aug;34(4):380-7.	観察研究（横断研究）	1,045人 （成人男性及び女性） （20歳以上）	果物、野菜、豆の摂取 食事摂取頻度基準 測定項目： 血清HDL－コレステロール、LDL－コレステロール （12時間空腹時サンプル）	ブラジルの成人で、果物の摂取が増加すると： LDLコレステロール値は、弱い関連が有意に認められ（ $r = -0.05$ ）、HDLコレステロールは関連が認められなかった。 （年齢・性別のみを調整）LDLコレステロールが大幅に低下した（約6 mg/dL）。 HDLコレステロールは、有意ではないが、僅かに減少した（約0.5 mg/dL）。 ブラジルの成人では、野菜の摂取が次のことに関連： LDLコレステロール値は、弱い関連が有意に認められた（ $r = -0.11$ ）。 （年齢・性別のみを調整）LDL－コレステロールが大幅に低下した（約3 mg/dL）。 HDLコレステロールは、有意ではないが、僅かな減少が認められた（約0.13 mg/dL）。	研究対象集団の食習慣は、血中LDLコレステロール及びHDLコレステロール濃度の変動に大きく寄与している。食事の変更により、冠動脈性心疾患の実質的なリスク低減を達成できる。
100	The associations between smoking, physical activity, dietary habits and plasma homocysteine levels in cardiovascular disease-free people: the 'ATTICA' study.	Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Zampelas A, Papademetriou L, Masoura C, Stefanadis C	Vasc Med. 2004 May;9(2):117-23.	観察研究（横断研究）	1,128人の成人男性 1,154人の成人女性 参加率68% 除外：腎不全、肝疾患、心血管疾患、慢性閉塞性肺疾患、ホモシステインを変化させる薬物の使用 2001年～2002年	果物、野菜の摂取 食事摂取頻度調査 測定項目： 血漿ホモシステイン（12時間絶食後）	成人男性と女性では、血漿ホモシステイン濃度に相関あり： 果物と逆相関（ $r = 0.12$ ）（有意） 野菜と逆相関（ $r = -0.15$ 、 $p = 0.02$ ）（有意） 年齢、喫煙、教育、収入、アルコールとコーヒーの摂取、BMI、収縮期及び拡張期血圧、グルコース、血清コレステロールの調整後も逆相関（ $p < 0.05$ ）（有意）	ホモシステインレベルと最も強い関係を示した要因は、喫煙、持久力運動、果物、野菜の摂取量、アルコール、コーヒーの摂取量。 いくつかのライフスタイル関連の要因は、ホモシステイン濃度に関連している。ただし、他のファクターを調整した場合、関連付けの大部分は弱かった。ホモシステインと心血管リスクとの関係に対する様々な社会人口統計学的、人体測定学的及びその他の臨床的特徴の相互交絡効果を示している可能性がある。
101	Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders.	Gao X, Bermudez OI, Tucker KL.	J Nutr. 2004 Apr;134(4):913-8.	観察研究（横断研究）	445人ヒスパニック系 154人非ヒスパニック系白人 （60歳以上） 1993年～1997年	果物と野菜の摂取量 半定量的食物摂取頻度調査 測定項目： 血漿C-reactive protein（CRP） 血漿総ホモシステイン 高ホモシステイン10.4 $\mu\text{mol/L}$ 以上（女性） 11.4 $\mu\text{mol/L}$ 以上（男性） （12時間空腹時血液サンプル）	果物・野菜の摂取（果物と野菜の平均5.5回/日対1.4回/日）は次のことに関連あり： ・血漿CRPが1 mg/L有意に低下した（用量依存性）。 ・血漿ホモシステインが1 $\mu\text{mol/L}$ 有意に低下した（用量依存性）。 ・高血漿CRPのオッズ比は0.79（0.65～0.79）（リスクが約20 %減少）であった。 ・高血漿ホモシステインのオッズ比は0.83（0.72～0.96）（リスクが約20 %減少）であった。	果物と野菜の摂取頻度の増加は、血漿CRPとホモシステイン濃度の有意な逆相関あり。 これらの代謝産物はどちらも心血管疾患の既知の危険因子であるため、これらの知見は、果物や野菜の摂取量を増やすと心血管疾患のリスクが低下する可能性があるという証拠に貢献している。

4 豪州・ニュージーランド

4.4 飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠状動脈性心疾患								
The relationship between saturated and trans unsaturated fatty acids and LDL-cholesterol and coronary heart disease								
飽和及びトランス不飽和脂肪酸とLDLコレステロール及び冠状動脈性心疾患との関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects.	Tang JL1, Armitage JM, Lancaster T, Silagy CA, Fowler GH, Neil HA.	BMJ. 1998 Apr 18;316(7139):1213-20.	システマティックレビュー	4週間以上継続した19件のランダム化比較試験を含めた。 自立生活者のコレステロールを低下させることを目的とした食事介入研究の最初のシステマティックレビューである。	脂質の摂取に関する個別の指導 / 介入群及び対照群における血中総コレステロール変化値	様々な食事療法に起因する血中総コレステロールの減少率は、少なくとも6か月間継続した試験では、平均で5.3%の減少が認められた。 最初の3か月のみを考慮すると、減少は8.3%とかなり高かったが、12か月での減少（5.5%）は6ケか月後に達成されたものと類似していた。 反復摂取量評価に基づく、食事の変化の目標はほとんど達成されなかったが、報告された変化は、Keys式から予測された変化と一致するコレステロールの変化をもたらした。	総コレステロールの低減によってもたらされるLDL-コレステロールの低下がやや期待外れのレベルであるとしても、コレステロールの1%低下はCHDの発生率の2〜3%低下をもたらすことより、臨床的にかなりの利益をもたらす。 カナダで評価された内容について妥当であるとして、再度、取り上げ、再評価している。
2	Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women.	Hu FB1, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC.	N Engl J Med. 1997 Nov 20;337(21):1491-9	観察研究（前向きコホート研究）	Nurses' Health Studyでは、1980年にCHD、脳卒中、がん、高脂血症、糖尿病が知られていない34〜59歳の女性80000人以上が参加した。 米国ハーバード医科大 ブリガム・アンド・ウィメンズ病院	食事データ（食物摂取頻度に関するアンケートによって得られた）がベースライン時に収集されただけでなく、非致死性又は致死性の心筋梗塞の939例が記録された14年間の追跡期間中に更新された。 多変量解析には、年齢、喫煙状態、総エネルギー摂取量、食事性コレステロール、蛋白質からのエネルギーの割合、食事性脂肪の種類、その他の危険因子を含めた。	総脂肪摂取量は冠動脈性心疾患のリスクと関連していなかった。 炭水化物からの同等のエネルギー摂取量と比較して、飽和脂肪からのエネルギー摂取量が5%増加するごとにCHDのリスクが17%増加した（相対リスク1.17）。 炭水化物からの等価エネルギーと比較して、トランス不飽和脂肪からのエネルギー摂取が2%増加する相対リスクは1.93であり、多価不飽和脂肪からのエネルギー摂取が5%増加する相対リスクは0.62であった。 飽和脂肪からのエネルギーの5%を不飽和脂肪からのエネルギーで置換するとCHDのリスクが42%低下し、トランス脂肪からのエネルギーの2%を非水素化不飽和脂肪からのエネルギーで置換するとリスクが53%低下すると推定できた。	栄養素の摂取は食物摂取頻度の質問票に基づいており、必然的に食品成分表のトランス脂肪酸データは不完全であったと考えられる。 この知見はまた、食事性コレステロールの重要性が低いこと、及び少なくともCHDに関しては、飽和脂肪酸摂取の可能性のある指標以外に総脂肪摂取量の重要性が相対的に低いことを明らかにしているため、重要である。 カナダで評価された内容について妥当であるとして、再度、取り上げ、再評価している。
3	Associations between dietary intakes and blood cholesterol concentrations at 31 months.	Cowin IS1, Emmett PM; ALSPAC Study Team.	Eur J Clin Nutr. 2001 Jan;55(1):39-49.	観察研究（前向きコホート研究）	南イングランドのアボンにて Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC) に登録された小児。 無作為に振り分けられた男子214名、女子175名。 18か月齢、31か月齢、43か月齢のデータ	31か月後に採取した非空腹時血液サンプル。 3日間の非加重食事記録により評価した。	最低及び最高五分位数における飽和脂肪摂取量は、男児でそれぞれ1日当たり21.1g及び23.9g、女児で1日当たり21.0g及び21.3gであった。 男児では、総コレステロール濃度は飽和脂肪摂取量と正の相関を示した（ $r=0.211$ 、 $p=0.002$ ）。 女児では、総コレステロール又はLDL-コレステロールと脂肪摂取との間に有意な関連性は認められなかったが、HDL-コレステロールが多重解析で、飽和脂肪と負に相関した。	子供における知見につき、有名なALISPAC,STRIPやDISC等が評価され、飽和脂肪の低減が男児の血中脂質プロファイルを改善すると、示されている。

4.4 飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠状動脈性心疾患								
The relationship between saturated and trans unsaturated fatty acids and LDL-cholesterol and coronary heart disease								
飽和及びトランス不飽和脂肪酸とLDLコレステロール及び冠状動脈性心疾患との関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
4	Saturated fat, vitamin C and smoking predict long-term population all-cause mortality rates in the Seven Countries Study.	Kromhout D1, Bloemberg B, Feskens E, Menotti A, Nissinen A.	Int J Epidemiol. 2000 Apr;29(2):260-5	観察研究（コホート研究（7カ国））	1958～1964年に登録された40～59歳の男性12763例。 16コホートのうち14コホート（1959～1964年）及び1970年に残りの2のコホートについての無作為なサブサンプルで食事について、食事記録を秤量法によって評価した。	飽和脂肪摂取量は日本の総エネルギーの3.9 %からフィンランドの22.7 %までの範囲であった。	多変量直線回帰は、25年間の総死亡率が飽和脂肪摂取量、喫煙及びビタミンCによって最も確実に予測されることを示し、飽和脂肪からのエネルギー摂取量が5 %低下すると、全死因死亡率が4.7 %低下すると予測された。	飽和脂肪が死亡率に及ぼす影響を示したことに留意すべきである。
5	Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials.	Mensink RP1, Zock PL, Kester AD, Katan MB.	Am J Clin Nutr. 2003 May;77(5):1146-55.	メタアナリシス（食事に関する比較対照試験のメタアナリシス 米国での大多数の研究との比較）	検討中の17歳以上の被験者。 試験の合計1,672例のボランティア、男性が70 %、女性が30 %であった。 1970年1月から1998年12月の間に発表された60件の対照試験。 並行群間比較、クロスオーバー又はラテン方格法、成人被験者のみ、13日以上食事介入、食事性脂肪酸のみの変化量及び食事摂取量が十分に制御された試験	総コレステロールを測定した研究では、総脂肪摂取量の平均は総エネルギーの34.3 %（範囲4.5 - 53.0 %）、飽和脂肪摂取量の平均は10.2 %（2.2 - 24.4 %）であった。	102件の異なる食事についての43件の研究のプールから、飽和脂肪の総エネルギーの1 %変化に対する回帰係数は、飽和脂肪の1 %増加を予測し、その結果、LDLの平均（95 % CI）増加は0.032（0.025、0.039）mmol/L（p = < 0.001）となった。	
6	Prospective, randomized, infancy-onset trial of the effects of a low-saturated-fat, low-cholesterol diet on serum lipids and lipoproteins before school age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP).	Rask-Nissilä L1, Jokinen E, Rönnemaa T, Viikari J, Tammi A, Niinikoski H, Seppänen R, Tuominen J, Simell O.	Circulation. 2000 Sep 26;102(13):1477-83	観察研究（小児コホート研究）	介入群の小児540例、対照群の小児522例。 飽和脂肪の摂取量を減らすことを目的とした、食事及び健康に関する助言について介入家族に個別のカウンセリングを施した。 The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP) フィンランド	試験期間中の様々な時点での血液及び臨床測定値並びに行動評価及び認知評価。 介入児童に対する食事指導は、3歳から30 %の総脂肪エネルギーのうち10 %以下の飽和脂肪を使用した北欧の食事を勧めることを目的とした。	介入群の男児は、7年間の追跡期間を通じて、総コレステロールが対照群の男児より0.20～0.39 mmol/L低かった。 コレステロール値には、対照群の女児と比較して介入群の女児で差は認められなかった。	

4.4 飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠動脈性心疾患								
The relationship between saturated and trans unsaturated fatty acids and LDL-cholesterol and coronary heart disease								
飽和及びトランス不飽和脂肪酸とLDLコレステロール及び冠動脈性心疾患との関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
7	Effect of dietary cholesterol, trans and saturated fatty acids on serum lipoproteins in non-human primates.	Idris CA1, Sundram K.	Asia Pac J Clin Nutr. 2	その他（動物試験）	9頭のサル、霊長類 平均年齢不明 コスタリカ	6週間の食餌、4週間の休業期間。 以下の4種類の飼料を調製した。 トランス、 AHA（米国心臓協会）、 パームオレイン（POL）、 ラウリン・ミリスチン混合物（LM） 「トランス」食餌に含まれるトランス脂肪酸はエネルギーの9.3%。その他では検出不可能なレベル	コレステロールを添加しないとトランス型食餌は他の3種類の食餌と比較して、LDLコレステロール及びLDLコレステロール：HDLコレステロール比が有意に高かった。 t 18:1 n-9及びt 18:1 n-11は、コレステロールを含まない「トランス」飼料を与えたサルの血漿中で最も多くみられたトランス脂肪酸であった。 コレステロールを加えると、t 18:1 n-12及びt 18:1 n-13が上昇し、t 18:1 n-11に匹敵するレベルに達した。	ヒト以外の霊長類を用いた研究も引用されている。 ラウリン・ミリスチン混合物（LM）食餌はAHA食餌と比較して血中総コレステロールを有意に増加させ、またLDLコレステロールはパームオイル（POL）食餌及びAHA食餌と比較して有意に高かった。 カナダのレビューにおける課題の一つとして挙げられた飽和脂肪の種類による冠動脈性心疾患への影響を評価した研究例に相当する。
8	Dietary cis and trans monounsaturated and saturated FA and plasma lipids and lipoproteins in men.	Judd JT1, Baer DJ, Clevidence BA, Kris-Etherton P, Muesing RA, Iwane M.	Lipids. 2002 Feb;37(2):123-31.	介入研究（食事によるクロスオーバー介入試験）	男性50名、平均年齢42歳 食事は、炭水化物食又は他の種類の食餌のいずれかで、炭水化物からの総エネルギーの8%を ①オレイン酸 ②ステアリン酸 ③混合物（ラウリン酸、ミリスチン酸及びパルミチン酸） ④トランス脂肪酸 ⑤ステアリン酸及びトランス脂肪酸で置換した。 ベルツビル人間栄養学研究センター	トランス脂肪酸摂取量は、炭水化物食で全エネルギーの0.2%、トランス脂肪酸/ステアリン酸混合食で4.2%、トランス脂肪酸食で8.3%であった。 個々の飽和脂肪酸摂取量は食事によって異なった。	トランス脂肪酸、トランス脂肪酸とステアリン酸の組み合わせ、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸の組み合わせは、最高の総コレステロールレベルを示した。LDLコレステロールは、高トランス、併用トランス及びステアリン酸食で有意に高かった。トランス及びステアリン酸を組み合わせた高トランス食は、最悪の総HDLコレステロール比を示した。	カナダのレビューにおける課題の一つとして挙げられた炭水化物の代替としての飽和脂肪による冠動脈性疾患への寄与の定量的な評価を行った研究例に相当する。
9	Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study.	Pietinen P1, Rimm EB, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J.	Circulation. 1996 Dec 1;94(11):2720-7.	介入研究（ニュージーランドの食事療法対照クロスオーバー試験）	正常体重の健康な男性20例 2つの食事を3週間の食事介入期間において比較し、4週間以上の休業期間を設けた。 被験者は食事期間中に研究ユニットに居住させた。	食事の種類はバターの種類のみが異っており、標準的なバターと、異なる牛用飼料で製造された改良型のバターとを比較した。 改良バターは総飽和脂肪酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸は低いが、ステアリン酸はやや高い。 対照食は総脂肪から総エネルギーの40%を、飽和脂肪からは20%を与えた。 改良バター食は総脂肪から39%、飽和脂肪から15%の総エネルギーを供給した。 食事性コレステロールも改良バター食で低かった。	バター食を改良した結果、総コレステロール及びLDLコレステロールが有意に低下したが、これは食事介入の3週間後には有意であった。 HDLコレステロールに対する効果には、治療間で有意差は認められなかった。 ベースラインからの変化率として、対照食はLDLコレステロールを2.4%低下させ、改良バター食は9.5%低下させた。	ニュージーランドの食事療法試験にて、飽和脂肪酸を低下させた改良バターが血中LDL及び総コレステロールを低下させた。

4.4 飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠状動脈性心疾患								
The relationship between saturated and trans unsaturated fatty acids and LDL-cholesterol and coronary heart disease								
飽和及びトランス不飽和脂肪酸とLDLコレステロール及び冠状動脈性心疾患との関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
10	The effect of replacing dietary saturated fat with polyunsaturated or monounsaturated fat on plasma lipids in free-living young adults.	Hodson L1, Skeaff CM, Chisholm WA.	Eur J Clin Nutr. 2001 Oct;55(10):908-15.	介入研究（食事介入クロスオーバー試験）	ヒトの栄養学を学ぶ大学生 研究1の男女29例、研究2の男女42例。 20～41歳 研究1では高飽和脂肪食をn-6多価不飽和脂肪食と比較し、研究2では一価不飽和脂肪食と比較した。 それぞれ2週半の摂食。	飽和脂肪食は、実験1及び2において、それぞれ飽和脂肪からの総エネルギーの33.3 %及び34.0 %を提供した。	高飽和脂肪食と比較して、総コレステロールは多価不飽和脂肪食で19 %、一価不飽和脂肪食で12%減少した。 LDL-コレステロールは、飽和脂肪食と比較して、多価不飽和脂肪食で22 %、一価不飽和脂肪食で15 %低下した。	ニュージーランドの食事介入において、飽和脂肪食が、多価不飽和脂肪食、一価不飽和脂肪食と比較し、総及びLDL-コレステロールの増加につながる事が示された。
11	Dietary fat and risk of coronary heart disease: possible effect modification by gender and age.	Jakobsen MU1, Overvad K, Dyerberg J, Schroll M, Heitmann BL.	Am J Epidemiol. 2004 Jul 15;160(2):141-9.	観察研究（コホート研究）	4件のコホート研究（1914年及び1936年のコホート、MONICA I及びIIIのコホート）から得られた30～71歳のデンマーク人の男女3,686例。 1964年から1991年の間に募集された参加者の追跡調査期間の中央値は16年（範囲7～22年）であった。	女性の飽和脂肪の摂取量は、総エネルギーの14.1 %～24.8 %までの範囲であった（10～90パーセントイル）。 男性の摂取量は、総エネルギー量の14.5～24.8 %であった。 食事は7日間の食事記録又はインタビューの重み付けにより評価した。 98名の女性と228名の男性が追跡調査期間中に冠動脈性心疾患で死亡した。	総エネルギーに対する飽和脂肪の寄与(炭水化物の代替)が5%増加した場合の冠動脈性心疾患による死亡の多変量相対リスク（95 % CI）は、女性で1.36（0.98,1.88）、男性で1.03（0.78、1.37）であった。 年齢による分析では、60歳未満の女性の方が効果が大きかった。	カナダのレビューにおける課題の一つとして挙げられた炭水化物の代替としての飽和脂肪による冠動脈性心疾患への寄与の定量的な評価を行った研究例に相当する。
12	Individual saturated fatty acids and nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica.	Kabagambe EK1, Baylin A, Siles X, Campos H.	Eur J Clin Nutr. 2003 Nov;57(11):1447-57.	観察研究（症例対照研究）	症例（n=485）は、男女ともに平均年齢58歳の最初の心筋梗塞の生存者であった。 対照群（n=508）は年齢、性別、居住地域をマッチさせた。 コスタリカ	1995年から1998年の間にサンノゼ首都圏から登録された症例。食物摂取頻度アンケートで収集した食事データ。 飽和脂肪の総摂取量は、対照群で11.7 %、症例群で12.4 %であった。	最初の心筋梗塞の多変量リスクは、摂取量の上位の五分位で2～4倍であった。 トランス脂肪酸摂取が最も高い五分位の被験者（総エネルギーの2.5 %）は、摂取が最も低い五分位の被験者のと比較して、最初の心筋梗塞の相対リスク（95 % CI）が1.83（1.04、3.25）であった。 ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸及びステアリン酸からの総エネルギーの1%増加に対する最初のMIの相対リスク（95 % CI）は、それぞれ1.08（0.65、1.81）、1.16（1.01、1.32）及び1.98（1.08、3.65）であった。	カナダのレビューにおける課題の一つとして挙げられた飽和脂肪の種類による冠動脈性心疾患への寄与の定量的な評価を行った研究例に相当する。 個々の飽和脂肪酸の総エネルギーに対する割合（ラウリン酸又はミリスチン酸の影響を組み合わせで分析した）が最も高いリスクを与えるものとして浮上してきた。

4.4 飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠状動脈性心疾患								
The relationship between saturated and trans unsaturated fatty acids and LDL-cholesterol and coronary heart disease								
飽和及びトランス不飽和脂肪酸とLDLコレステロール及び冠状動脈性心疾患との関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
13	Trans fatty acids in adipose tissue and the food supply are associated with myocardial infarction..	Clifton PM1, Keogh JB, Noakes M.	J Nutr. 2004 Apr;134(4):874-9. Erratum published in J Nutr, 2004, 134: 1848.	観察研究（症例対照研究）	最初の非致死性心筋梗塞209例と対照179例 男女両方 症例群と対照群の平均年齢56.3歳 オーストラリア、アデレード	最初の非致死性心筋梗塞から退院する前に実施した食物摂取頻度調査。 退院後2週間以内に採取した脂肪組織検体。 エンドポイント:脂肪組織の組成、食事摂取量及び最初の心筋梗塞の臨床転帰。 試験期間のほぼ中間である1996年1月及び5月、トランス脂肪酸は、製品及び生検より減少したことが判明。予期せず、人気のあるマーガリンの製造業者2社がトランス脂肪を含まない製品を製造したことによる。	1996年以前、症例は対照よりも有意に高い脂肪組織トランス脂肪酸（t 18:1（n-9）,t 18:1（n-11））を有していた。 ロジスティック回帰は、脂肪組織におけるt 18:1（n-11）が最初のMIの独立予測因子であることを示した。 食事調査によれば、マーガリンからのトランス脂肪酸は脂肪組織におけるt 18:1（n-9）と有意に相関した。 1996年6月以降、症例と対照における脂肪組織中のトランス脂肪の差異は、観察されなかった。 著者らは、1996年以降マーガリンからトランス脂肪酸が減少したことより、動物由来のトランス脂肪酸がオーストラリアにおけるトランス脂肪酸摂取の主要な食生源であると述べている。	豪州におけるコホート研究において、脂肪組織におけるトランス脂肪酸が最初のMIの予測因子であることが示された。 多くの市販のマーガリンのトランス脂肪酸含有が1996年6月以降に低下したと、著者らは報告している。
14	Adipose tissue biomarkers of fatty acid intake.	Baylin A1, Kabagambe EK, Siles X, Campos H.	Am J Clin Nutr. 2002 Oct;76(4):750-7.	観察研究（症例対照研究）	コスタリカ。 年齢、性別、居住地域を調整。 最初の非致死性心筋梗塞482例及び対照482例。 症例群及び対照群は、女性26 %、男性74 %で構成された。 症例群と対照群の平均年齢57歳	記載されていないが、脂肪組織のみからトランス脂肪酸を測定した。	最初の心筋梗塞 MIに対する多変量オッズ比 OR（95 % CI）は、総脂肪組織トランス脂肪酸含量の五分位にわたって有意に増加し、最大2.94（1.36～6.37）であった。 トランスt 16:1脂肪組織量に対する有意な影響は、最高五分位数でのみ認められている。 脂肪組織 t 18:1の影響は認められなかったが、脂肪組織 t 18:2は最初のMIを予測できた。	脂肪組織の総トランス脂肪は心筋梗塞のリスクと有意に正に相関した。これは主に t 18:2によるもので、脂肪組織、及び、コスタリカの人々に用いられている水素化した大豆油、マーガリン、焼成された製品に豊富であった。 水素化した油脂は世界中で利用されるようになってきているが、消費者はこれを含む製品の使用に注意すべきである。
15	Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study.	Oh K1, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC.	Am J Epidemiol. 2005 Apr 1;161(7):672-9.	観察研究（症例対照研究）	78,778名の女性につき1976年の登録時に20年以上経過観察されたCHD症例は1766例であった。 トランス脂肪酸摂取量の五分位数の最高及び最低の年齢中央値（又は年齢の平均、不明）は、それぞれ55歳及び57歳である。 1980年、1986年、1990年、1994年、1998年に実施された食物摂取頻度に関する質問票では、これらに基づいて更新された平均摂取量を用いた分析が行われた。 評価項目:1980年から2000年6月までの非致死性MI又は致死性CHD	トランス脂肪酸からの総エネルギー摂取量の中央値は、最低摂取量の五分位群で1.3 %、最高摂取量の五分位群で2.8 %であった。	トランス脂肪酸摂取量が五分位最高位群におけるCHDの多変量相対リスク（95 % CI）は1.33（1.07、1.66）。 多変量モデルにおける5分位間のトレンドのp値=0.01。 トランス脂肪の摂取量は、1980年から1998年にかけて総エネルギーの2.2 %から総エネルギーの1.6 %に減少した（相対的減少は40 %）。	トランス脂肪の摂取は、65歳未満の女性及びBMIが低い女性におけるCHDのリスクと最も強く関連していた。

4.4 飽和及びトランス不飽和脂肪酸、コレステロールと冠状動脈性心疾患								
The relationship between saturated and trans unsaturated fatty acids and LDL-cholesterol and coronary heart disease								
飽和及びトランス不飽和脂肪酸とLDLコレステロール及び冠状動脈性心疾患との関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
16	Association between trans fatty acid intake and cardiovascular risk factors in Europe: the TRANSFAIR study.	van de Vijver LP1, Kardinaal AF, Couet C, Aro A, Kafatos A, Steingrimsdottir L, Amorim Cruz JA, Moreiras O, Becker W, van Amelsvoort JM, Vidal-Jessel S, Salminen I, Moschandreas J, Sigfrússon N, Martins I, Carbajal A, Ytterfors A, Poppel G.	Eur J Clin Nutr. 2000 Feb;54(2):126-35.	観察研究（横断研究）	50～65歳の男性327例、女性299例。 ヨーロッパ8カ国	食事歴質問票により評価した食事。 臀部上部から採取した脂肪組織サンプル及びガスクロマトグラフィーで測定した脂肪組織の脂肪酸組成。 トランス型脂肪酸の平均摂取量は、男性では全エネルギーの0.87％、女性では全エネルギーの0.95％であった。	消費が最も多かったのはアイスランドで、地中海沿岸諸国では最も少なかった。 心血管リスク因子で補正したところ、総トランス脂肪酸摂取量とLDLコレステロール又はHDLコレステロール又はLDLコレステロール：HDLコレステロール比との間に関連性は認められなかった。 他の脂肪酸の調整は、トランス脂肪酸摂取と総コレステロールとの間に有意な逆相関を示し、主として最も多く消費された異性体であるt 18:1によって寄与した。	トランス脂肪酸と総コレステロール及びLDLコレステロールとの間に関連性が認められない最も妥当な理由は、コスタリカ（Kim et al., 2003）及びTRANSFAIR試験のいずれにおいてもトランス脂肪酸摂取量が非常に少ないことかもしれない。

4 豪州・ニュージーランド

4.5 ナトリウム、カリウムと高血圧症								
The relationship between dietary sodium intake, alone or in combination with potassium intake, and risk of hypertension in adults								
単独又はカリウムと組み合わせた食事性ナトリウム摂取と成人の高血圧リスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
1	Health Canada scientific summary on the US Health Claim on sodium and hypertension.	Johnston JL	Bureau of Nutritional Sciences Food Directorate, Health Products and Food Branch Health Canada .2000	その他（ヘルスクレーム評価書）	-	-	慎重なクレームと言えるのは、適切なナトリウムの摂取は、過体重、過度のアルコール摂取、食事性カリウムの不適切な摂取、運動不足など多くの因子に関連する高血圧のリスクを低下させる可能性がある。 カナダ人に対する十分に実証されたクレームは、健康なボディマス指数（Body Mass Index: BMI）を維持することは、多くの要因に関連する高血圧のリスクを低減することになる。	適切なナトリウムの摂取と高血圧リスク低減の関係について、カナダのヘルスクレームはオーストラリア及びニュージーランドに適用できる。
14	Blood pressure and urinary sodium in men and women: the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk)	Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, O'Brien E, Wareham N, Day N.	Am J Clin Nutr. 2004 Nov;80(5):1397-1403. PMID: 15531692	観察研究（横断研究）	男性10,812人、女性12,922人 年齢：45 - 79歳 期間：1993 - 1997	アンケート調査（病歴、喫煙歴など） 健康診断（身長、体重、血圧） 随時尿の検査（ナトリウム、カリウム、クレアチニン） 食事調査	収縮期血圧（Systolic Blood Pressure: SBP）の 7.2 mm Hg と拡張期血圧（Diastolic Blood Pressure: DBP）は 3.0 mm Hg（p<0.0001）の上下五分位の差で、尿中のクレアチニンに対するナトリウムの比率が増加すると、平均SBP とDBP が上昇した。 この傾向は、年齢、肥満度指数、尿中のカリウムとクレアチニンの比率、及び喫煙とは無関係であり、性別及び高血圧の病歴によって一貫していた。	ナトリウムの摂取と血圧の正の相関をサポートしている。血圧に影響を及ぼすカリウムやカルシウムなどのほかの栄養素に加えてナトリウムの関与が確認された。
15	Blood pressure differences between northern and southern Chinese: role of dietary factors: the International Study on Macronutrients and Blood Pressure (INTERMAP).	Zhao L, Stamler J, Yan LL, Zhou B, Wu Y, Liu K, Daviglus ML, Dennis BH, Elliott P, Ueshima H, Yang J, Zhu L, Guo D; INTERMAP Research Group.	Hypertension 2004 Jun; 43(6):1332-1337. PMID: 15117915	観察研究（横断研究）	839人の中国人 年齢：40 - 59歳 期間：1997 - 1998	健康診断（身長、体重、血圧） 24時間尿の検査（ナトリウム、カリウム、尿素） 食事調査	中国北部では、南部よりSBP とDBP が有意に（SBP 7.4 mm Hg, DBP 6.9 mm Hg）高かった。 一般的に中国南部の人は北部の人よりも健康的なライフスタイル、すなわち、低い BMI、低ナトリウム（ナトリウム／カリウム）の摂取、より高い身体活動量、より高い微量栄養素の摂取であった。 いくつかの食事変数（ナトリウム、カリウム、リン、又はマグネシウムと BMI）の重回帰モデルに含まることで、南北の血圧の差がなくなった。 複数の食事要因が南北の血圧差の重要な原因となっている。	ナトリウムの摂取と血圧の正の相関をサポートしている。血圧に影響を及ぼすカリウムやカルシウムなどのほかの栄養素に加えてナトリウムの関与が確認された。
16	Higher blood pressure in middle-aged American adults with less education-role of multiple dietary factors: the INTERMAP study.	Stamler J, Elliott P, Appel L, Chan Q, Buzzard M, Dennis B, Dyer AR, Elmer P, Greenland P, Jones D, Kesteloot H, Kuller L, Labarthe D, Liu K, Moag-Stahlberg A, Nichaman M, Okayama A, Okuda N, Robertson C, Rodriguez B, Stevens M, Ueshima H, Horn LV, Zhou B.	J Human Hypertension 2003 Sep;17(9):655-775. PMID: 13679955	観察研究（横断研究）	2,195人のアメリカ人 男性1103人、女性1092人 年齢：40 - 59 歳	健康診断（身長、体重、血圧） 随時尿の検査（尿素） アンケート調査（教育、職業、喫煙、病歴など） 食事調査	体重と一緒に複数の特定の食事要因（植物性たんばく質、食物繊維、ビタミンC、ビタミンB1 など）は、教育水準が高いアメリカ人よりも教育水準が低い人の血圧レベルが悪化する主な原因です。教育水準の低い層の食事パターンを改善するための特別な努力は、人口とこれに関連する健康格差の克服に重要に貢献する可能性がある。	ナトリウムの摂取と血圧の正の相関をサポートしている。血圧に影響を及ぼすカリウムやカルシウムなどのほかの栄養素に加えてナトリウムの関与が確認された。

4.5 ナトリウム、カリウムと高血圧症

The relationship between dietary sodium intake, alone or in combination with potassium intake, and risk of hypertension in adults 単独又はカリウムと組み合わせた食事性ナトリウム摂取と成人の高血圧リスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
17	Impact of diet on blood pressure and age-related changes in blood pressure in the US population: analysis of NHANES III.	Hajjar IM, Grim CE, George V, Kotchen TA.	Arch Int Medicine 2001 Feb 26;161(4):589-593. PMID: 11252120	観察研究（横断研究）	17,030人 男性7,953人、女性9,077人 年齢：20歳以上	食事調査 血圧測定 人体測定	SBP は、ナトリウム、アルコール、タンパク質摂取量の増加と正の関連があり（p < 0.05）、カリウムの摂取と負の関連があった（P = 0.003）。DBP は、カリウム及びアルコール摂取と負の関連があった（p < 0.001）。脈圧は、ナトリウム、タンパク質、アルコール摂取と正の相関があった（p < 0.001）。カルシウムの高い摂取量（p = 0.1）は、加齢に伴う SBP の上昇率の低下と関連していた。	ナトリウムの摂取と血圧の正の相関をサポートしている。血圧に影響を及ぼすカリウムやカルシウムなどのほかの栄養素に加えてナトリウムの関与が確認された。
18	Regional variations of blood pressure in the United States are associated with regional variations in dietary intakes: the NHANES-III data.	Hajjar I, Kotchen T.	J Nutr. 2003 Jan;133(1):211-214. PMID: 12514292	観察研究（横断研究）	17,752人 男性 47%、女性 53% 年齢：18歳以上	食事調査 血圧測定 人体測定	アメリカ南部ではSBPとDBPが最も高く（それぞれp <0.005）、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、コレステロールの消費量が最も多く（全てp <0.05）、多変量解析でファイバの量が最も少ないと報告されている（p <0.005）。ナトリウム消費量が一番高いのは南部地域（3.4 ± 0.02 g）で、一番低いのは西部（3.2 ± 0.03 g；p <0.05）。南部では、カリウム、カルシウム、リン、マグネシウム、銅、リボフラビン、ナイアシン、鉄、ビタミンA、C、B6 の消費量も一番少なかった（p <0.005）。アメリカの地域には、食事パターンが高血圧と心血管疾患の高い有病率に影響する可能性がある。	ナトリウムの摂取と血圧の正の相関をサポートしている。血圧に影響を及ぼすカリウムやカルシウムなどのほかの栄養素に加えてナトリウムの関与が確認された。
20	Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study.	Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A.	Lancet. 2001 Mar 17;357(9259):848-851. PMID: 11265954	観察研究（前向き研究）	・フィンランド人 2436人 ・男性 1173人、女性 1263人 ・年齢：25 - 64歳	・健康診断（身長、体重、血圧） ・24時間尿の検査（尿素） ・アンケート調査（喫煙）	24時間尿中ナトリウム排泄の100 mmol 増加に伴う冠動脈性心疾患、心血管疾患、及び全死因死亡率のハザード比は、それぞれ1.51（95 %CI 1.14 - 2.00）、1.45（1.14 - 1.84）、及び1.26（1.06 - 1.50）だった（男女共に）。 急性の脳卒中イベントではなく、急性冠動脈イベントの頻度は、ナトリウム排泄の増加とともに著しく上昇した。性別ごとに分析を行った場合、リスク比は男性のみで有意だった。 心血管系及び全死亡率について、ナトリウム排泄とBMIの間には有意な相互関係があった。ナトリウムによる肥満男性死亡率の予測ができた。 これらの結果は、成人における高塩分摂取の有害な影響の直接的な証拠になる。	前向き研究では、ナトリウム排泄量の減少又は血圧の低下が心血管系エンドポイントを低下させたことが示されている。
21	Secular decrease in blood pressure and reduction in mortality from cardiovascular disease in Israeli workers.	Froom P, Goldbourt U.	J Human Hypertension 2004 Feb;18(2):113-118. PMID: 14730326	観察研究（前向き研究）	イスラエル人12,285人 男性公務員10,048人、男性産業労働者2,237人 年齢：40 - 69 歳	年齢、身長、体重、血圧、喫煙歴など	1987年のコホートと比較し、1963年のコホートは平均 SBP が 8.7 mmHg 増加し（95 % CI：7.7 - 9.6）、付随する心血管疾患死亡率は 1.47（95 % CI：1.16 - 1.87）。SBP を分析に追加した後、1963年のコホートの心血管疾患死亡率のハザード比は1.18に減少した（95 % CI：0.88 - 1.43）。ほかのリスク修飾子を分析に追加しても、ハザード比は同程度に変わらなかった。 全死因死亡率についても同様の結果が得られた。 血圧値の低下は、イスラエルで24年間にわたる心血管疾患死亡率の長期的減少を説明する主要な要因であると結論付けている。	前向き研究では、ナトリウム排泄量の減少又は血圧の低下が心血管系エンドポイントを低下させたことが示されている。

4.5 ナトリウム、カリウムと高血圧症

The relationship between dietary sodium intake, alone or in combination with potassium intake, and risk of hypertension in adults 単独又はカリウムと組み合わせた食事性ナトリウム摂取と成人の高血圧リスクとの関係								
文献 No	論文タイトル	著者	書誌事項	研究デザイン	介入研究		結果	備考
					被検者特性	介入条件		
					観察研究、メタアナリシス等			
					対象者、期間	観察項目/食事調査/アウトカム		
44	Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease.	Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahlm S.	Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003656. PMID: 14974027	システマティックレビュー	3 件の研究（正常血圧、n=2,326） 5 件の研究（未治療の高血圧、n=387） 3 件の研究（治療を受けた高血圧、n=801）	人口特性、介入手順、コントロール手順、死亡率、心血管イベント。 ベースラインから評価期間までの血圧、体重、ほかの栄養素摂取量及びナトリウム排泄の変化。	ナトリウム少量摂取のアドバイスを与えられた患者では、対照と比較してSBP 及びDBP が13 から 60 か月で低下しました（SBP は 1.1 mm Hg、95 %CI 1.8 - 0.4、DBP は 0.6 mm Hg、95 %CI 1.5 - 0.3）。 24時間尿ナトリウム排泄量も同様に減少した（35.5 mmol / 24時間、95 %CI 47.2 - 23.9）。 ナトリウム摂取減少の程度と血圧の変化は関連していなかった。	いくつかの介入試験のアウトカムは、ナトリウム制限が血圧に及ぼす僅かではあるが統計的に有意な効果を実証している。
50	Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure.	He FJ, MacGregor GA.	Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004937. PMID: 15266549	システマティックレビュー	11 件の研究（正常血圧、n=2,220） 20 件の研究（高血圧、n=802）	血圧、24時間尿ナトリウム排泄量 研究デザイン（パラレル、クロスオーバー） 研究タイプ（非盲検、単盲検、二重盲検） 盲検法（プラセボ、ランダム又は自動血圧計、血圧オブザーバー） 研究期間 介入前後の結果	高血圧者は、 尿ナトリウムの減少：78 mmol/24h（食塩 4.6 g/day） 血圧：SBP -5.06 mmHg（95 %CI：-5.81 から -4.31）、DBP -2.70 mmHg（95 %CI：-3.16 から -2.24）。 血圧正常者は、 尿ナトリウムの減少：74 mmol/24h（食塩 4.4 g/day） 血圧：収縮期 -2.03 mmHg（95 %CI：-2.56 から -1.50）、拡張期 -0.99 mmHg（-1.40 から -0.57）。重み付き線形回帰は、尿ナトリウムの減少と血圧の減少の間に有意な関係を示した。 1日当たりの摂取量が3～12 g の範囲内であれば、塩分の摂取量が少ないほど、血圧は低くなる。	いくつかの介入試験のアウトカムは、ナトリウム制限が血圧に及ぼす僅かではあるが統計的に有意な効果を実証している。
52	Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride.	Jurgens G, Graudal NA.	Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD004022. PMID: 14974053	システマティックレビュー	57 件の研究（正常血圧） 58 件の研究（高血圧） 8 件の研究（正常血圧と高血圧） 1 件の研究（日本人、高血圧）	サンプルサイズ 平均年齢 性別、人種 介入の期間 24 時間尿ナトリウム排泄量 介入前後のSBP とDBP 減塩食及び高塩食によるSBP とDBP の変化の差 減塩食及び高塩食による血中ホルモンと脂質の濃度	血圧が正常な人 ナトリウムの多量摂取と比較し、ナトリウムの摂取が少ない場合 SBP -1.27 mm Hg（CI: -1.76; -0.77）（p<0.0001） DBP -0.54 mm Hg（CI: -0.94; -0.14）（p=0.009） 高血圧の人 ナトリウムの多量摂取と比較し、ナトリウムの摂取が少ない場合 SBP -4.18 mm Hg（CI: -5.08; -3.27）（p<0.0001） DBP -1.98 mm Hg（CI: -2.46; -1.32）（p<0.0001） 血圧が正常な人と高血圧の人 ナトリウムの多量摂取と比較し、ナトリウムの摂取が少ない場合 SBP -6.44 mm Hg（CI: -9.13; -3.74）（p<0.0001） DBP -1.98 mm Hg（CI: -4.75; 0.78）（p=0.16） ナトリウムの多量摂取と比較し、ナトリウムの摂取が少ない場合 血漿又は血清レニン 304 %（p<0.0001） アルドステロン 322 %（p<0.0001） ノルアドレナリン 30 %（p<0.0001） コレステロール 5.4 %（p<0.0001） LDL コレステロール 4.6 %（p<0.004） アドレナリン 12 %（p=0.04） トリグリセリド 5.9 %（p=0.03） 血圧正常な人における減塩の効果が小さいが、高血圧の人において、ナトリウム摂取量の低減は、短期的に血圧を下げるのに効果がある。	この研究のデザイン及びアウトカムはオーストラリア及びニュージーランドに適用可能であるが、アフリカ系アメリカ人を対象とした試験のデータを含めると、高血圧患者におけるナトリウムと血圧の関係が僅かながら過大評価される可能性がある。

－第 4 章－ 国別製品ラベル情報一覧

各国で許可された疾病リスク低減表示の製品ラベル情報の調査結果を示す。

- | |
|-------------------|
| 1 米国 |
| 1.1 NLEA ヘルスクレーム |
| 1.2 FDAMA ヘルスクレーム |
| 2 カナダ |
| 3 EU |
| 4 豪州・ニュージーランド |
| 5 韓国 |

製品情報は、株式会社ミネルジャパンの世界新商品データベース（Global New Products Database：GNPD）及び米国立衛生研究所（NIH）のダイエタリーサプリメントのデータベース（Dietary Supplement Label Database）掲載商品を対象に調査を行った。

なお、一つの疾病リスク低減表示の表示項目において、複数の製品がある場合は、2 製品を上限に詳細な調査を行い、製品ラベル情報一覧に示した。

また、国別の疾病リスク低減表示の製品ラベル情報一覧には、以下の関連製品情報を記載した。

- ① 製品 No.：各国・地域別（及び制度別）製品の通し番号
- ② 関与成分名：疾病リスク低減に関わる食品成分名
- ③ 対象の疾病名：疾病リスク低減の対象となる疾病名
- ④ 製品名
- ⑤ 会社名
- ⑥ 食品形態
- ⑦ 1 食当たりの関与成分：食品 1 回の摂取に含まれる関与成分量
- ⑧ 評価書等の疾病リスク低減表示：
 評価書等で許可又は認められた疾病リスク低減表示の内容（原文及び和訳）
- ⑨ 製品に記載されている疾病リスク低減表示
- ⑩ 注意事項：表示された注意事項のうち、疾病リスク低減表示に関連するもの（原文及び和訳）
- ⑪ 製品画像：一部の製品については記載事項の拡大表示を行った。
- ⑫ 出典・会社所在国等：
 出典元のデータベース、EU 及び豪州・ニュージーランドについては製品別の会社所在国

第4章 国別製品ラベル情報一覧

1 米国

1.1 米国（NLEAヘルスクレーム）

製品No.	関与成分名	対象の疾病名	製品名	会社名	食品形態	1食当たりの関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示原文及び和訳	製品に記載されている疾病リスク低減表示原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に関連するもの）	製品画像	出典・会社所在国等
NLEA ①	カルシウム／カルシウム及びビタミンD	骨粗鬆症	21st Century 600+D3	21st Century Healthcare, Inc.	サプリメント	ビタミンD 800IU カルシウム 600mg	Adequate calcium throughout life, as part of a well-balanced diet, may reduce the risk of osteoporosis. バランスの取れた食事の一環として、生涯を通じた十分なカルシウム摂取は骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります。 Adequate calcium as part of a healthful diet, along with physical activity, may reduce the risk of osteoporosis in later life. 健康的な食事の一環として十分量のカルシウム摂取は、身体活動と併せて生涯の後期における骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります。	Adequate Calcium and Vitamin D3 as part of a healthful diet, along with physical activity, may reduce the risk of osteoporosis in later life. 健康的な食事の一環としての適切なカルシウムとビタミンD3は、身体活動と共に、生涯の後期における骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります。	This statement has not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease. この文言は米国食品医薬品局によって評価されたものではありません。この製品は、病気の診断、治療、治癒、予防を目的としたものではありません。		Dietary Supplement Label Database 検索
NLEA ②	カルシウム／カルシウム及びビタミンD	骨粗鬆症	Arbonne Essentials Daily Power Packs For Women	Arbonne International, LLC	サプリメント	ビタミンD 12.5µg カルシウム 500mg	Adequate calcium and vitamin D throughout life, as part of a well-balanced diet, may reduce the risk of osteoporosis. バランスの取れた食事の一環として、生涯を通じた十分なカルシウムとビタミンD摂取は、骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります。 Adequate calcium and vitamin D as part of a healthful diet, along with physical activity, may reduce the risk of osteoporosis in later life. 健康的な食事の一部としてのカルシウムとビタミンDは、身体活動と共に、生涯の後期における骨粗鬆症のリスクを減らす可能性があります。	Adequate calcium and vitamin D throughout life, as part of a well-balanced diet, may reduce the risk of osteoporosis. バランスの取れた食事の一環として、生涯を通して十分なカルシウムとビタミンDを摂取すると、骨粗鬆症のリスクを低減する可能性があります。	These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease. これらの文言は米国食品医薬品局によって評価されたものではありません。この製品は、病気の診断、治療、治癒、予防を目的としたものではありません。		Dietary Supplement Label Database 検索
NLEA ③	食事中の脂質	がん	Soft Twist White Enriched Bread	Lewis Bakery	パン	関連記述なし。	(1) Development of cancer depends on many factors. A diet low in total fat may reduce the risk of some cancers. がんの発症は多くの要因に依存します。総脂肪が少ない食事は、一部のがんのリスクを減らす可能性があります。 (2) Eating a healthful diet low in fat may help reduce the risk of some types of cancers. Development of cancer is associated with many factors, including a family history of the disease, cigarette smoking, and what you eat. 低脂肪で健康的な食事を摂ることは、ある種のがんのリスクを減らすのに役立つかもしれませんが。がんの発症には、病気の家族歴、喫煙、食事など、多くの要因が関係しています。	左の(1)の記述に準じた内容 Development of cancer depends on many factors. A diet low in total fat may reduce the risk of certain cancers. がんの発生は多くの要因に依存します。総脂肪が少ない食事は、特定のがんのリスクを減らす可能性があります。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索
NLEA ④	ナトリウム	高血圧症	Thomas Triple Health Hearty Muffins	Orograin Bakeries Products	パン	関連記述なし。	(1) Diets low in sodium may reduce the risk of high blood pressure, a disease associated with many factors. ナトリウムが少ない食事は、多くの要因に関連する病気である高血圧のリスクを減らす可能性があります。 (2) Development of hypertension or high blood pressure depends on many factors. [This product] can be part of a low sodium, low salt diet that might reduce the risk of hypertension or high blood pressure. 高血圧又は高血圧の発症は多くの要因に依存します。[この製品]は、高血圧や高血圧のリスクを減らす可能性のある低ナトリウム、低塩食の一部になり得る可能性があります。	左の（2）の記述に準じた内容。 Development of high blood pressure depends on many factors. Triple Health™ English Muffins can be part of a low sodium diet that might reduce the risk of high blood pressure. 高血圧の発症は多くの要因に依存します。Triple Health イングリッシュマフィン、高血圧のリスクを減らす可能性のある低ナトリウム食の一部になり得る可能性があります。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索

1.1 米国（NLEAヘルスクレーム）

製品 No.	関与 成分名	対象の 疾病名	製品名	会社名	食品 形態	1食 当たりの 関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示 原文及び和訳	製品に記載されている 疾病リスク低減表示 原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に 関連するもの）	製品画像	出典・ 会社所在国等
NLEA ⑤	食事中の飽和 脂肪、コレステ ロール	冠状動脈性 心疾患	Original Sweeten ed Dried Cranber ries	Ocean Spray	菓子	関連記述なし。	(1) While many factors affect heart disease, diets low in saturated fat and cholesterol may reduce the risk of this disease; 多くの要因が心臓病に影響を及ぼしますが、飽和脂肪とコレステロールが少ない食事はこの病気のリスクを減らすかもしれません。 (2) Development of heart disease depends upon many factors, but its risk may be reduced by diets low in saturated fat and cholesterol and healthy lifestyles; 心臓病の発症は多くの要因に依存しますが、飽和脂肪とコレステロールの少ない食事と健康的なライフスタイルにより、そのリスクは減少する可能性があります。 (3) Development of heart disease depends upon many factors, including a family history of the disease, high blood LDL-cholesterol, diabetes, high blood pressure, being overweight, cigarette smoking, lack of exercise, and the type of dietary pattern. A healthful diet low in saturated fat, total fat, and cholesterol, as part of a healthy lifestyle, may lower blood cholesterol levels and may reduce the risk of heart disease; 心疾患の発症は、疾患の家族歴、高血中LDL-コレステロール、糖尿病、高血圧、過体重、喫煙、運動不足、食事パターンのタイプなど、多くの要因に依存します。健康的なライフスタイルの一環として、飽和脂肪、総脂肪、コレステロールが低い健康的な食事は、血中コレステロール値を低下させ、心臓病のリスクを軽減する可能性があります。	左の（1）と同じ内容	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データ ベース（GNPD）検 索
NLEA ⑥	食物繊維を含む穀物製品、 果物、野菜	がん	Honey Nut Spoon Size Cereal	Post Foods	シリアル	関連記述なし。	(1) Low fat diets rich in fiber-containing grain products, fruits, and vegetables may reduce the risk of some types of cancer, a disease associated with many factors. 繊維を含む穀物製品、果物、野菜が豊富な低脂肪食は、多くの要因に関連する病気であるがんのリスクを減らす可能性があります。 (2) Development of cancer depends on many factors. Eating a diet low in fat and high in grain products, fruits, and vegetables that contain dietary fiber may reduce your risk of some cancers. がんの発症は多くの要因に依存します。低脂肪で、食物繊維を含む穀物製品、果物、野菜を多く含む食事を食べると、いくつかのがんのリスクを減らす可能性があります。	左の（1）と同じ内容	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データ ベース（GNPD）検 索
NLEA ⑦	食物繊維、特に水溶性食物 繊維を含む果 物、野菜、穀 類	冠状動脈性 心疾患	Extra Wide Noodle Style Pasta	New World Pasta Compan y (NWPC)	パスタ	食物繊維 6g （水溶性食物繊維1g未満）	(1) Diets low in saturated fat and cholesterol and rich in fruits, vegetables, and grain products that contain some types of dietary fiber, particularly soluble fiber, may reduce the risk of heart disease, a disease associated with many factors. 飽和脂肪とコレステロールが低く、いくつかの種類の食物繊維（特に水溶性食物繊維）を含む果物、野菜、穀物製品が豊富な食事は、多くの要因に関連する病気である心臓病のリスクを減少させる可能性があります。 (2) Development of heart disease depends on many factors. Eating a diet low in saturated fat and cholesterol and high in fruits, vegetables, and grain products that contain fiber may lower blood cholesterol levels and reduce your risk of heart disease. 心疾患の発症は多くの要因に依存します。飽和脂肪とコレステロールが低く、繊維を含む果物、野菜、穀物製品が多い食事を食べると、血中コレステロール値が低下し、心臓病のリスクが低下する場合があります。	左の（1）と同じ内容	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データ ベース（GNPD）検 索

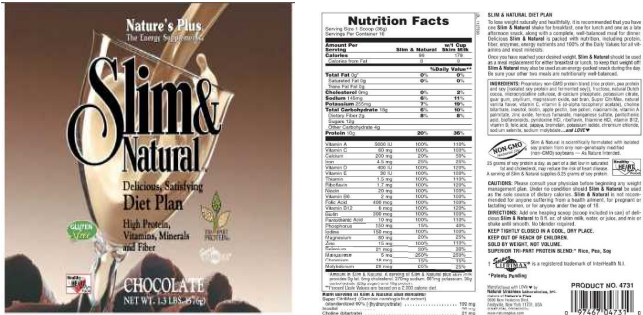
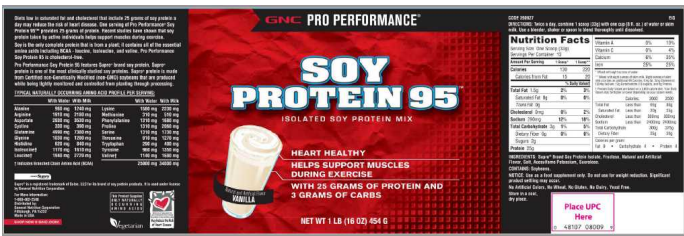
1.1 米国（NLEAヘルスクレーム）

製品 No.	関与成分名	対象の疾病名	製品名	会社名	食品形態	1食当たりの関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示原文及び和訳	製品に記載されている疾病リスク低減表示原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に関連するもの）	製品画像	出典・会社所在国等
NLEA ⑧	果物・野菜（ビタミンA、ビタミンC、食物繊維）	がん	Ruby Juice	Drinkme Beverage	清涼飲料水	関連記述なし。	(1) Low fat diets rich in fruits and vegetables (foods that are low in fat and may contain dietary fiber, vitamin A, and vitamin C) may reduce the risk of some types of cancer, a disease associated with many factors. Broccoli is high in vitamins A and C, and it is a good source of dietary fiber. 果物や野菜が豊富な低脂肪食（脂肪が少なく、食物繊維、ビタミンA、ビタミンCを含む可能性のある食品）は、多くの要因に関連する病気であるいくつかの種類のがんのリスクを減らす可能性があります。ブロッコリーはビタミンAとCが豊富で、食物繊維の優れた供給源です。 (2) Development of cancer depends on many factors. Eating a diet low in fat and high in fruits and vegetables, foods that are low in fat and may contain vitamin A, vitamin C, and dietary fiber, may reduce your risk of some cancers. Oranges, a food low in fat, are a good source of fiber and vitamin C. がんの発症には多くの因子が関連しています。脂肪が少なく果物や野菜が多い食事（脂肪が少なく、ビタミンA、ビタミンC、食物繊維が含まれている食事）は、がんのリスクを低下させる可能性があります。脂肪の少ない食品であるオレンジは、繊維とビタミンCの優れた供給源です。	左の（１）に準じた内容 Low fat diets rich in fruits and vegetables (foods that are low in fat and may contain dietary fiber, vitamin A, and vitamin C) may reduce the risk of some types of cancer, a disease associated with many factors. Kale is high in vitamins A and C, and it is a good source of dietary fiber. 果物や野菜が豊富な低脂肪食（脂肪が少なく、食物繊維、ビタミンA、ビタミンCを含む可能性のある食品）は、多くの要因に関連する病気であるいくつかの種類のがんのリスクを減らす可能性があります。ケールはビタミンAとCが豊富で、食物繊維の優れた供給源です。			(株)ミンデルジャパン 新製品情報データベース検索
NLEA ⑨	葉酸	神経管閉鎖障害	Sundown Naturals Folic Acid 400 mcg	REXALL SUNDO WN, INC.	サプリメント	1日1錠 400μg	(1)Healthful diets with adequate folate may reduce a woman's risk of having a child with a brain or spinal cord birth defect. 適切な葉酸を含む健康的な食事は、女性が脳又は脊髄の先天性欠損症の子供を持つリスクを減らす可能性があります。 (2)Adequate folate in healthful diets may reduce a woman's risk of having a child with a brain or spinal cord birth defect. 健康的な食事での適切な葉酸摂取は、脳又は脊髄の先天性欠損症の子供を持つ女性のリスクを減らす可能性があります。	左の(2)と同じ内容	These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease. これらの文言は米国食品医薬品局によって評価されたものではありません。この製品は、病気の診断、治療、治癒、予防を目的としたものではありません。		Dietary Supplement Label Database 検索
NLEA ⑩	葉酸	神経管閉鎖障害	Jarrow Formula's Methyl Folate 400 mcg Formulation	Jarrow Formulas Superior Nutrition and Formulation	サプリメント	1日1錠 400 μg	(1)Women who consume healthful diets with adequate folate throughout their childbearing years may reduce their risk of having a child with a birth defect of the brain or spinal cord. Sources of folate include fruits, vegetables, whole grain products, fortified cereals, and dietary supplements. 出産期を通して十分な葉酸を含む健康的な食事を摂る女性は、脳又は脊髄の先天性欠損症の子供を持つリスクを減らす可能性があります。葉酸の供給源には、果物、野菜、全粒穀物製品、強化シリアル、栄養補助食品が含まれます。 (2)Women who consume healthful diets with adequate folate may reduce their risk of having a child with birth defects of the brain or spinal cord. Folate intake should not exceed 250% of the DV (1,000 mcg). 適切な葉酸を含む健康的な食事を摂る女性は、脳又は脊髄の先天性欠損症の子供を持つリスクを減らす可能性があります。葉酸摂取量は、1日摂取量（DV）の250%（1,000 mcg）を超えてはなりません。	Healthful diets with adequate folate may reduce a woman's risk of having a child with a brain or spinal cord birth defect. 適切な葉酸を含む健康的な食事は、女性が脳又は脊髄の先天性欠損症の子供を持つリスクを減らす可能性があります。	These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease. これらの文言は米国食品医薬品局によって評価されたものではありません。この製品は、病気の診断、治療、治癒、予防を目的としたものではありません。		Dietary Supplement Label Database 検索
NLEA ⑪	非う蝕性糖質甘味料	う歯	Nature's Plus Source Of Life Power of Immune Booster Natural	Nature's Plus Laboratories, Inc. makers of Nature's Plus	錠菓	2錠 (キシリトール3g)	(iii) Frequent eating of foods high in sugars and starches as between-meal snacks can promote tooth decay. [Name of sugar from paragraph (c)(2)(ii)(B) of this section], the sugar used to sweeten this food, unlike other sugars, may reduce the risk of dental caries. (iii)間食として糖分とでんぷんを多く含む食品を頻繁に食べると、う歯を促進します。こうした食品を甘くするために使用される糖である [このセクションの paragraph (c)(2)(ii)(B)からの糖の名前]は、他の砂糖とは異なり、う歯のリスクを減らす可能性があります。	Foods or snacks high in sugars and starches can promote tooth decay. The xylitol used to sweeten POWER TEEN IMMUNE BOOSTER, unlike common sugars, may reduce the risk of dental caries. 糖分とでんぷんを多く含む食品を頻繁に摂取すると、う歯が促進されます。[POWER TEEN IMMUNE BOOSTER]の甘味料であるキシリトールは、他の糖とは異なり、う歯のリスクを減らす可能性があります。	These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease. これらの文言は米国食品医薬品局によって評価されたものではありません。この製品は、病気の診断、治療、治癒、予防を目的としたものではありません。		Dietary Supplement Label Database 検索

1.1 米国（NLEAヘルスクレーム）

製品 No.	関与成分名	対象の疾病名	製品名	会社名	食品形態	1食当たりの関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示 原文及び和訳	製品に記載されている 疾病リスク低減表示 原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に 関連するもの）	製品画像	出典・ 会社所在国等
			Wild Berry Flavor				(iv) Frequent between-meal consumption of foods high in sugars and starches promotes tooth decay. [Name of sugar from paragraph (c)(2)(ii)(B) of this section], the sugar in [name of food], unlike other sugars, does not promote tooth decay. (iv) 間食として糖分やでんぷんを多く含む食品を頻繁に食べると、う歯が促進されます。[このセクションの段落(c)(2)(ii)(B)からの砂糖の名前]、[食品の名前]の糖は、他の糖とは異なり、う歯を促進しません。 (v) Frequent eating of foods high in sugars and starches as between-meal snacks can promote tooth decay. Sucralose, the sweetening ingredient used to sweeten this food, unlike sugars, does not promote tooth decay. (v)間食としての糖分やでんぷんの多い食品を頻繁に食べると、う歯を促進する可能性があります。この食品の甘味料であるスクラロースは、他の糖とは異なり、う歯を促進しません。				
NLEA ⑫	特定の食品由来の水溶性繊維 (オート麦β-グルカン)	冠状動脈性心疾患	Renew Life Love Your Heart	RenewLife Formulas Inc.	サプリメント	β-グルカン水溶性繊維 750mg	Soluble fiber from foods such as [name of soluble fiber source from paragraph (c)(2)(ii) of this section and, if desired, the name of food product], as part of a diet low in saturated fat and cholesterol, may reduce the risk of heart disease. A serving of [name of food] supplies _____ grams of the [grams of soluble fiber specified in paragraph (c)(2)(i)(G) of this section] soluble fiber from [name of the soluble fiber source from paragraph (c)(2)(ii) of this section] necessary per day to have this effect. 飽和脂肪とコレステロールが低い食事の一部として、[このセクションのバラグラフ (c) (2) (ii) の可溶性食物繊維源の名前、また必要に応じて食品の名前]などの食品からの可溶性食物繊維は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。[食品の名前]の1食分は、この効果を得るために1日当たり必要な [このセクションのバラグラフ(c)(2)(ii)記載の可溶性食物繊維源]由来の[このセクションのバラグラフ (c)(2)(i)(G) で指定された可溶性食物繊維のg] _____ g の可溶性食物繊維を含みます。	Although many factors contribute to heart disease, 3g or more per day of beta-glucan soluble fiber from whole oats, as part of a diet low in saturated fat and cholesterol, may reduce the risk of heart disease. A serving of this product contains 750 mg of beta-glucan soluble fiber. 心臓病には多くの要因が関与しますが、飽和脂肪とコレステロールが低い食事の一部として、オート麦からのβ-グルカン可溶性食物繊維を1日当たり3g以上摂取すると、心臓病のリスクを減らす可能性があります。この製品の1食分には、750 mgのβ-グルカン可溶性食物繊維が含まれています。	This statement has not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease. この文言は米国食品医薬品局によって評価されたものではありません。この製品は、病気の診断、治療、治癒、予防を目的としたものではありません。		Dietary Supplement Label Database 検索
NLEA ⑬	特定の食品由来の水溶性繊維 (オオバコ繊維)	冠状動脈性心疾患	Konsyl 100% All-Natural Original Formula Psyllium Fiber	Konsyl Pharmaceuticals, Inc.	サプリメント	オオバコ由来の水溶性繊維 3g	Diets low in saturated fat and cholesterol that include [_____ grams of soluble fiber specified in paragraph (c)(2)(i)(G) of this section] of soluble fiber per day from [name of soluble fiber source from paragraph (c)(2)(ii) of this section and, if desired, the name of the food product] may reduce the risk of heart disease. One serving of [name of food] provides _____ grams of this soluble fiber. 飽和脂肪とコレステロールが少なく、1日当たり [このセクションのバラグラフ(c)(2)(ii)からの可溶性食物繊維源の名前、また必要に応じて食品の名前] 由来の[このセクションのバラグラフ(c)(2)(i)(G)で指定された可溶性食物繊維 _____g]を含む食生活は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。[食品の名前]の1食分は、_____ gのこの可溶性食物繊維を提供します。	Diets low in saturated fat and cholesterol that include 7 grams of soluble fiber per day from psyllium husk may reduce the risk of Coronary Heart Disease (CHD) by lowering cholesterol. ONE ADULT DOSE OF KONSYL CONTAINS 3.0 GRAMS OF THIS SOLUBLE FIBER = 6 GRAMS OF PSYLLIUM. 1日当たりオオバコ外皮由来7gの可溶性食物繊維を含む飽和脂肪とコレステロールの少ない食事は、コレステロールを下げることで冠状動脈性心臓病（CHD）のリスクを減らす可能性があります。KONSYLの成人1用量には、この水溶性食物繊維の3.0g=サイリウムの6gが含まれています。	These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease. これらの文言は米国食品医薬品局によって評価されたものではありません。この製品は、病気の診断、治療、治癒、予防を目的としたものではありません。		Dietary Supplement Label Database 検索

1.1 米国（NLEAヘルスクレーム）

製品 No.	関与成分名	対象の疾病名	製品名	会社名	食品形態	1食当たりの関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示原文及び和訳	製品に記載されている疾病リスク低減表示原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に関連するもの）	製品画像	出典・会社所在国等
NLEA ⑭	大豆タンパク質	冠状動脈性心疾患	Nature's Plus Slim & Natural Chocolate	Natural Organics Laboratories, Inc.	粉末清涼飲料	大豆タンパク質 6.25g	(1) 25 grams of soy protein a day, as part of a diet low in saturated fat and cholesterol, may reduce the risk of heart disease. A serving of [name of food] supplies ___ grams of soy protein. 飽和脂肪とコレステロールが低い食事の一環として、1 日25gの大豆たんぱく質は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。[食品名]の1食分は、___gの大豆タンパク質を供給します。 (2) Diets low in saturated fat and cholesterol that include 25 grams of soy protein a day may reduce the risk of heart disease. One serving of [name of food] provides ___ grams of soy protein. 1 日25gの大豆タンパク質を含む飽和脂肪とコレステロールの少ない食事は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。[食品名]の1食分は、___gの大豆タンパク質を提供します。	25 grams of soy protein a day, as part of a diet low in saturated fat and cholesterol, may reduce the risk of heart disease. A serving of Slim & Natural supplies 6.25 grams of soy protein.	関連記述なし。		Dietary Supplement Label Database 検索
NLEA ⑮	大豆タンパク質	冠状動脈性心疾患	Pro Performance Soy Protein 95	GNC Holdings Inc.	粉末清涼飲料	大豆タンパク質 25g		Diets low in saturated fat and cholesterol that include 25 grams of soy protein a day may reduce the risk of heart disease. One serving of Pro Performance Soy Protein 95 provides 25 grams of protein.	関連記述なし。		Dietary Supplement Label Database 検索
NLEA ⑯	植物ステロールエステル	冠状動脈性心疾患	ModuChol	Kyolic	サプリメント	植物ステロールエステル 0.65g	(ii) Diets low in saturated fat and cholesterol that include two servings of foods that provide a daily total of at least 1.3 g of vegetable oil sterol esters in two meals may reduce the risk of heart disease. A serving of [name of the food] supplies ___grams of vegetable oil sterol esters. (ii) 飽和脂肪とコレステロールが低く、2回の食事で少なくとも1.3 gの植物ステロールエステルを提供する2食分の食物を含む食事は、心臓病のリスクを減らすことができます。[食品の名前]の1食分は、植物ステロールエステルの___gを供給します。 (2) For plant stanol esters: (i) Foods containing at least 1.7 g per serving of plant stanol esters, eaten twice a day with meals for a total daily intake of at least 3.4 g, as part of a diet low in saturated fat and cholesterol, may reduce the risk of heart disease. A serving of [name of the food] supplies ___grams of plant stanol esters. (2) 植物スタンールエステルの場合： (i) 飽和脂肪とコレステロールが低い食事の一部として、1日当たり2回以上の食事で少なくとも3.4gの植物スタンールエステルを1食当たり少なくとも1.7 g含む食品を摂取することは、心臓病のリスクを減らす可能性があります。[食品の名前]の1食分は、___gの植物スタンールエステルを供給します。 (ii) Diets low in saturated fat and cholesterol that include two servings of foods that provide a daily total of at least 3.4 g of vegetable oil stanol esters in two meals may reduce the risk of heart disease. A serving of [name of the food] supplies ___grams of vegetable oil stanol esters. (ii) 飽和脂肪とコレステロールが低く、2回の食事で少なくとも3.4 gの植物ステロールエステルを提供する2食分の食物を含む食事は、心臓病のリスクを減らすことができます。[食品の名前]の1食分は、植物ステロールエステルの___gを供給します。	Foods containing at least 0.65g per serving of plant sterol esters, eaten two times a day, for a total intake of 1.3g, as part of a diet low in saturated fat and cholesterol, may reduce the risk of heart disease by lowering cholesterol levels. Taking two caps daily ModuChol supplies 1.3g of plant sterol esters per day.	関連記述なし。		Dietary Supplement Label Database 検索

1.2 米国（FDAMAヘルスクレーム）

製品 No.	関与成分名	対象の疾病名	製品名	会社名	食品形態	1食当たりの関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示原文及び和訳	製品に記載されている疾病リスク低減表示原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に関連するもの）	製品画像	出典・会社所在国等
FDAMA①	カリウム（カリウムの摂取奨励、ナトリウムの摂取抑制）	高血圧及び脳卒中	Coconut Water	Theppadungporn Coconut	飲料	習慣的に消費される基準量（reference amount customarily consumed：RACC）当たりカリウム少なくとも350mg ナトリウム140mg以下	Diets containing foods that are good sources of potassium and low in sodium may reduce the risk of high blood pressure and stroke. カリウムの優れた供給源であり、ナトリウムが少ない食品を含む食事は、高血圧と脳卒中中のリスクを減らす可能性があります。	左と同じ内容	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索
FDAMA②	フッ化物物	う歯	Fluoridated Spring Water	CCDA Waters	飲料	総フッ化物物を0.6-1.0mg/L含む	Drinking fluoridated water may reduce the risk of dental caries or tooth decay. フッ素を強化した水を飲むことにより、う歯のリスクを減らす可能性があります。	左と同じ内容	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索
FDAMA③	飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪（いずれも摂取抑制）	心臓病	Spicy Wasabi Dry Roasted Edamame Snack	Seapoint Farms	菓子	習慣的に消費される基準量（RACC）当たり飽和脂肪1g以下 コレステロール20mg以下 トランス脂肪0.5g未満又は定義が確立された場合は「低」トランス脂肪のFDA定義を満たすこと。	Diets low in saturated fat and cholesterol, and as low as possible in trans fat, may reduce the risk of heart disease. 飽和脂肪とコレステロールが低く、トランス脂肪を可能な限り抑えた食事は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。	左と同じ内容	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索

1.2 米国（FDAMAヘルスクレーム）

製品 No.	関与成分名	対象の疾病名	製品名	会社名	食品形態	1食当たりの関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示原文及び和訳	製品に記載されている疾病リスク低減表示原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に関連するもの）	製品画像	出典・会社所在国等
FDAMA④	食事における飽和脂肪を不飽和脂肪に置換	心臓病	Heart Health Power Squares	Kraft Heinz Foods	菓子	関連記述なし。	Replacing saturated fat with similar amounts of unsaturated fats may reduce the risk of heart disease. To achieve this benefit, total daily calories should not increase. 飽和脂肪を同量の不飽和脂肪に置き換えると、心臓病のリスクを減らすことができる可能性があります。この利点を達成するために、1日の総カロリーへの増加は避けるべきです。	左と同じ内容	関連記述なし。		(株)ミントルジャパン 新製品情報データベース検索
FDAMA⑤	全粒穀物食品（全粒穀物食品や他の植物性食品が豊富で、総脂肪、飽和脂肪、コレステロールが少ない食事）	心臓病、がん	Multigrain Sandwich Slenders	Lucerne Foods ブランド： Eating Right	パン	関連記述は確認出来ず。	Diets rich in whole grain foods and other plant foods and low in total fat, saturated fat, and cholesterol, may help reduce the risk of heart disease and certain cancers. 全粒穀物や他の植物性食品が豊富で、総脂肪、飽和脂肪、コレステロールが少ない食事は、心臓病やある種のがんのリスクを減らすのに役立つ可能性があります。	左と同じ内容	関連記述なし。		(株)ミントルジャパン 新製品情報データベース検索
FDAMA⑥	適度な脂肪含有量の全粒穀物食品	心臓病	Dill, Sea Salt & Olive Oil Crackers	Mondelez Global ブランド： Nabisco Triscuit	クッキー	関連記述なし。	Diets rich in whole grain foods and other plant foods, and low in saturated fat and cholesterol, may help reduce the risk of heart disease. 全粒穀物や他の植物性食品が豊富で、飽和脂肪やコレステロールが少ない食事は、心臓病のリスクを減らすのに役立つ可能性があります。	左と同じ内容	関連記述なし。		(株)ミントルジャパン 新製品情報データベース検索

2 カナダ

製品 No.	関与 成分名	対象の 疾病名	製品名	会社名	食品 形態	1食 当たりの 関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示 原文及び和訳	製品に記載されている 疾病リスク低減表示 原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に 関連するもの）	製品画像	出典・ 会社所在国等
カナダ ①	果物、野菜	がん	Just Juice Organic Tart Cherry Juice	Puresource	飲料	関連記述は確認出来ず。	A healthy diet rich in a variety of vegetables and fruit may help reduce the risk of some types of cancer. 様々な野菜・果物の豊富な健康的な食生活は、いくつかの種類のがんのリスクを低減する可能性があります。	Cherry juice, as part of a healthy diet rich in a variety of vegetables and fruit, may help reduce the risk of some types of cancer. チェリージュースは様々な野菜・果物の豊富な健康的な食生活の一部として、いくつかの種類のがんのリスクを低減する可能性があります。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索
カナダ ②	果物、野菜	がん	Applesnax Organic Real Fruit Snack Assortment	Leahy Orchards	ピューレ	関連記述は確認出来ず。	A healthy diet rich in a variety of vegetables and fruit may help reduce the risk of some types of cancer.” 様々な野菜・果物の豊富な健康的な食生活は、いくつかの種類のがんのリスクを低減する可能性があります。	左と同じ内容	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索
カナダ ③	カルシウム	骨粗鬆症	Yoplait Asana Strawberry Probiotic Yogurt	Aliments Ultima	ヨーグルト	カルシウム 1日摂取目安量の30%	A healthy diet with adequate calcium and vitamin D, and regular physical activity, help to achieve strong bones and may reduce the risk of osteoporosis. (Naming the food) is a good source of calcium. 適切なカルシウムとビタミンDを含む健康的な食事と定期的な身体活動は、強い骨を獲得するのに役立ち、骨粗鬆症のリスクを減らす可能性があります。（食品名）はカルシウムの優れた給源です。 法令には他に類似の5例が示されている。	左の記述にブランド名「Yoplait Asana」が挿入されている。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索
カナダ ④	食事脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸	冠状動脈性心疾患	Quaker Quick Oats 100% Whole Grain Canadian Oats	PepsiCo	シリアル	1/3カップ30g当たり コレステロール 0mg ナトリウム 0mg	(1) A healthy diet low in saturated and trans fats may reduce the risk of heart disease. (Naming the food) is free of saturated and trans fats. 飽和脂肪とトランス脂肪が少ない健康的な食事は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。（製品名）には飽和脂肪とトランス脂肪が含まれていません。 (2) A healthy diet low in saturated and trans fats may reduce the risk of heart disease. (Naming the food) is low in saturated and trans fats. 飽和脂肪とトランス脂肪が少ない健康的な食事は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。（食品名）は飽和脂肪とトランス脂肪をあまり含んでいません。	左の（2）の記述に、食品名「Quaker Oatmeal」が挿入されている。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索

2 カナダ

製品 No.	関与成分名	対象の疾病名	製品名	会社名	食品形態	1食当たりの関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示原文及び和訳	製品に記載されている疾病リスク低減表示原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に関連するもの）	製品画像	出典・会社所在国等
カナダ⑤	食事脂肪、飽和脂肪、コレステロール、トランス脂肪酸	冠動脈性心疾患	Health and Wellness Kit	Fresh Express	パックサラダ	関連記述なし。	(1) A healthy diet low in saturated and trans fats may reduce the risk of heart disease. (Naming the food) is free of saturated and trans fats. 飽和脂肪とトランス脂肪が少ない健康的な食事は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。（製品名）には飽和脂肪とトランス脂肪が含まれていません。 (2) A healthy diet low in saturated and trans fats may reduce the risk of heart disease. (Naming the food) is low in saturated and trans fats. 飽和脂肪とトランス脂肪が少ない健康的な食事は、心臓病のリスクを減らす可能性があります。（食品名）は飽和脂肪とトランス脂肪をあまり含んでいません。	左の（2）の記述に、食品名「Health and Wellness Kit」が挿入されている。	関連記述なし。		(株)ミントルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索
カナダ⑥	ナトリウム（十分なカリウム・低ナトリウム）	高血圧症	Shredded Wheat & Bran	Post Foods	シリアル	1カップ47g当たり カリウム190g	6つの類似した表示例があるため、製品記載の基となったものを下記に示す。 (1) A healthy diet containing foods high in potassium and low in sodium may reduce the risk of high blood pressure, a risk factor for stroke and heart disease. (Naming the food) is sodium-free. カリウムが多くナトリウムが少ない食品を含む健康的な食生活は、脳卒中や心臓病の危険因子である高血圧症のリスクを低減する可能性があります。（食品名）はナトリウムを含みません。 (3) A healthy diet containing foods high in potassium and low in sodium may reduce the risk of high blood pressure, a risk factor for stroke and heart disease. (Naming the food) is a good source of potassium and is sodium-free.	左の（1）の記述に、食品名「Post Shredded Wheat Cereal」が挿入されている。	関連記述なし。		(株)ミントルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索
カナダ⑦	ナトリウム（十分なカリウム・低ナトリウム）	高血圧症	100% Natural Prune Nectar	Vergers Paul Jodoin	飲料	1カップ250ml当たり カリウム563mg	カリウムが多くナトリウムが少ない食品を含む健康的な食生活は、脳卒中や心臓病の危険因子である高血圧のリスクを低減する可能性があります。（食品名）はカリウムの優れた供給源であり、ナトリウムを含みません。	左の（3）の記述に、食品名「Prune Nector」が挿入されている。	関連記述なし。		(株)ミントルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索

3 EU

製品 No.	関与成分名	対象の疾病名	製品名	会社名	食品形態	1食当たりの関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示原文及び和訳	製品に記載されている疾病リスク低減表示原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に関連するもの）	製品画像	出典・会社所在国等
EU①	植物ステロール	冠状動脈性心疾患	Benecol	Danone	マーガリン	1.6g	Phytosterols have been shown to lower/reduce blood cholesterol. High blood cholesterol is a risk factor in the development of coronary heart disease. 植物スタノールエステルは血中コレステロールを低下／減少させることが示されています。高コレステロールは冠状動脈性心疾患発症の危険因子です。	Benecol Reduced Fat Margarine with Plant Stanols is now available in a newly designed pack. The 60% reduced fat product contains plant stanols, which are proven to lower cholesterol by 7-10%, and can lower the risk of coronary heart disease. この製品は、植物ステロールを含む脂肪を減らしたマーガリンですが、新しいデザイン包装で新発売しています。60%脂肪を削減した製品は、植物ステロールを含み、コレステロールを7-10%低下させることが証明されており、冠状動脈性心疾患発症のリスクを下げます。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 フランス
EU②	大麦β-グルカン	冠状動脈性心疾患	Farmer Joghurt	Migros	シリアル付きヨーグルト	1g	Barley beta-glucans has been shown to lower/reduce blood cholesterol. High cholesterol is a risk factor in the development of coronary heart disease. 大麦β-グルカンは血中コレステロールを低下／減少させることが示されています。高コレステロールは冠状動脈性心疾患発症の危険因子です。	It contains beta glucan, which is said to reduce the cholesterol in the blood and just 3g per day can contribute in the reduction of cholesterol in the blood. A high cholesterol level is said to be as one of the risk factors for coronary heart disease. この製品はβ-グルカンを含み、血中コレステロールを低下させると言われており、1日3gで血中コレステロールの低下に役立ちます。高コレステロール血症は冠状動脈性心疾患発症の危険因子の一つと言われています。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 スイス
EU③	オート麦β-グルカン	冠状動脈性心疾患	OatWell	CreaNutrition AG（現 DSM）	穀物製品	3g	Oat beta-glucan has been shown to lower/reduce blood cholesterol. High cholesterol is a risk factor in the development of coronary heart disease. オート麦β-グルカンは血中コレステロールを減らすことが示されています。高コレステロールは冠状動脈性心疾患発症の危険因子です。	OatWell™ is a natural oat bran powder rich in oat beta-glucan, which is scientifically proven to lower cholesterol. High cholesterol is a risk factor in the development of coronary heart disease. この製品は、オート麦β-グルカンを多く含んだ天然のオート麦のふすまの粉末であり、コレステロールを低下させることが科学的に証明されています。高コレステロールは冠状動脈性心疾患発症の危険因子です。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 イギリス
EU④	一価又は多価不飽和脂肪酸	冠状動脈性心疾患	Pure Rice Bran Oil	Tilda	食用油	100ml当たり 一価不飽和脂肪酸 39.2g 多価不飽和脂肪酸 30.5g （1食及び一日摂取目安量の記載はない）	Replacing saturated fats with unsaturated fats in the diet has been shown to lower/reduce blood cholesterol. High cholesterol is a risk factor in the development of coronary heart disease. 食事の中の不飽和脂肪酸の置き換えは血中コレステロールを減らすことが示されています。高コレステロールは冠状動脈性心疾患発症の危険因子です。	左と同じ内容	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 イギリス

4 豪州・ニュージーランド

製品 No.	関与 成分名	対象の 疾病名	製品名	会社名	食品 形態	1食 当たりの 関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示 原文及び和訳	製品に記載されている 疾病リスク低減表示 原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に 関連するもの）	製品画像	出典・ 会社所在国等
豪州・ ニュー ジーラ ンド①	カルシウム、ビタミンD	骨粗鬆症	50+ Years Bone & Muscle Calcium Supplement	Pfizer	サプリメント	1日2錠 Ca 1200mg ビタミンD 1000IU	Food or property of food:Calcium and Vitamin D Specific health effect: Reduces risk of osteoporosis 食品又は食品の特性：カルシウムとビタミンD 特定の健康への影響：骨粗鬆症のリスクを軽減する	It is claimed to help prevent and treat osteoporosis, and help the consumer to keep moving. 骨粗鬆症の予防と治療に役立ち、消費者が動き続けるのに役立ちます。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 オーストラリア
豪州・ ニュー ジーラ ンド②	カルシウム、ビタミンD	骨粗鬆症	Advanced Nutrition Supplement	Flavour Creation s	飲料	関連記述なし。	Food or property of food:Calcium and Vitamin D Specific health effect: Reduces risk of osteoporosis 食品又は食品の特性：カルシウムとビタミンD 特定の健康への影響：骨粗鬆症のリスクを軽減する	high levels of calcium and vitamin D to assist with the dietary management of osteoporosis in senior individuals; and is high in vitamin D to assist in the dietary management of normal growth and development in children. 高レベルのカルシウムとビタミンDは高齢者の骨粗鬆症の食事管理を支援します；またビタミンDは、子供の正常な成長と発達の食事管理を支援します。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 オーストラリア
豪州・ ニュー ジーラ ンド③	葉酸	神経管閉鎖障害	Premium Pregnancy Supplement	JTM Global	サプリメント	500µg	Food or property of food:Folic acid (but not folate) Specific health effect: Reduces risk of foetal neural tube defects 食品又は食品の特性：葉酸（folic acid, folateではない） 特定の健康への影響：胎児の神経管欠損のリスクを低減する	helps prevent neural tube defects and promotes maternal tissue growth 神経管欠損を防ぎ、母体組織の成長を促進します。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 オーストラリア
豪州・ ニュー ジーラ ンド④	ナトリウム	高血圧症	Table Salt	Neptune Bio-Innovations	調味料	関連記述なし。	Food or property of food:Sodium or salt Specific health effect:Reduces blood pressure 食品又は食品の特性：ナトリウム又は塩 特定の健康への影響：血圧を下げる。	NBI Heart Salt Table Salt is a 56% less sodium, everyday use product that is said to be the healthier choice for people with high blood pressure 高血圧の人にとってより健康的な選択肢であると言われている、ナトリウムが56%少ない、日常使用の製品です。	関連記述なし。		㈱ミンテルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 オーストラリア

4 豪州・ニュージーランド

製品 No.	関与 成分名	対象の 疾病名	製品名	会社名	食品 形態	1食 当たりの 関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示 原文及び和訳	製品に記載されている 疾病リスク低減表示 原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に 関連するもの）	製品画像	出典・ 会社所在国等
豪州・ ニュージーランド⑤	カルシウム、ビタミンD	骨粗鬆症	Calcium, Magnesium & Vitamin D3 Tablets	Sanofi-aventis	サプリメント	1日2錠 Ca 500mg ビタミンD3 400IU	Food or property of food:Calcium and Vitamin D Specific health effect: Reduces risk of osteoporosis 食品又は食品の特性：カルシウムとビタミンD 特定の健康への影響：骨粗鬆症のリスクを軽減する	It contain calcium that may assist in the prevention and treatment of osteoporosis 骨粗鬆症の予防と治療に役立つカルシウムが含まれています。	関連記述なし。		㈱ミネルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 ニュージーランド
豪州・ ニュージーランド⑥	葉酸	神経管閉鎖障害	Pregnancy Care Folic Acid Tablets	Apotex	サプリメント	1日1錠 0.8mg	Food or property of food:Folic acid (but not folate) Specific health effect: Reduces risk of foetal neural tube defects 食品又は食品の特性：葉酸（folic acid. folateではない） 特定の健康への影響：胎児の神経管欠損のリスクを低減する	The product consists of a supplement for women planning pregnancy and expectant mothers, and is claimed to possibly help prevent spina bifida and other neural tube defects in babies. 妊娠を計画している女性や、将来妊娠を希望する方がこのサプリメントを摂取することにより、赤ちゃんの二分脊椎やその他の神経管欠損の予防に役立つ可能性があると言われてい	関連記述なし。		㈱ミネルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索 ニュージーランド

5 韓国

製品 No.	関与成分名	対象の疾病名	製品名	会社名	食品形態	1食当たりの関与成分量	評価書等の疾病リスク低減表示原文及び和訳	製品に記載されている疾病リスク低減表示原文及び和訳	注意事項（疾病リスク低減表示に関連するもの）	製品画像	出典・会社所在国等
韓国①	ビタミンD	骨粗鬆症	Vitamin D 2000IU	Chong Kun Dang	サプリメント	1日1錠 50μg	골다공증 발생 위험 감소에 도움을 줌 骨粗鬆症のリスク低減に役立つこと 비타민D는 칼슘과 인이 흡수되고 이용되는데 필요하며, 뼈의 형성과 유지에 필요한 요소로서 골다공증 발생 위험 감소에 도움을 줍니다. ビタミンDはカルシウムとリンの吸収と利用に必要であり、骨の構築と維持に必要な要素として、骨粗鬆症のリスク低減に役立ちます。	비타민D는 칼슘과 인이 흡수되고 이용되는데 필요하며, 뼈의 형성과 유지에 필요한 요소로서 골다공증 발생 위험 감소에 도움을 줍니다. ビタミンDはカルシウムとリンの吸収と利用に必要であり、骨の構築と維持に必要な要素として、骨粗鬆症のリスク低減に役立ちます。	関連記述なし。		（株）ミンデルジャパン 世界新商品データベース（GNPD）検索