

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

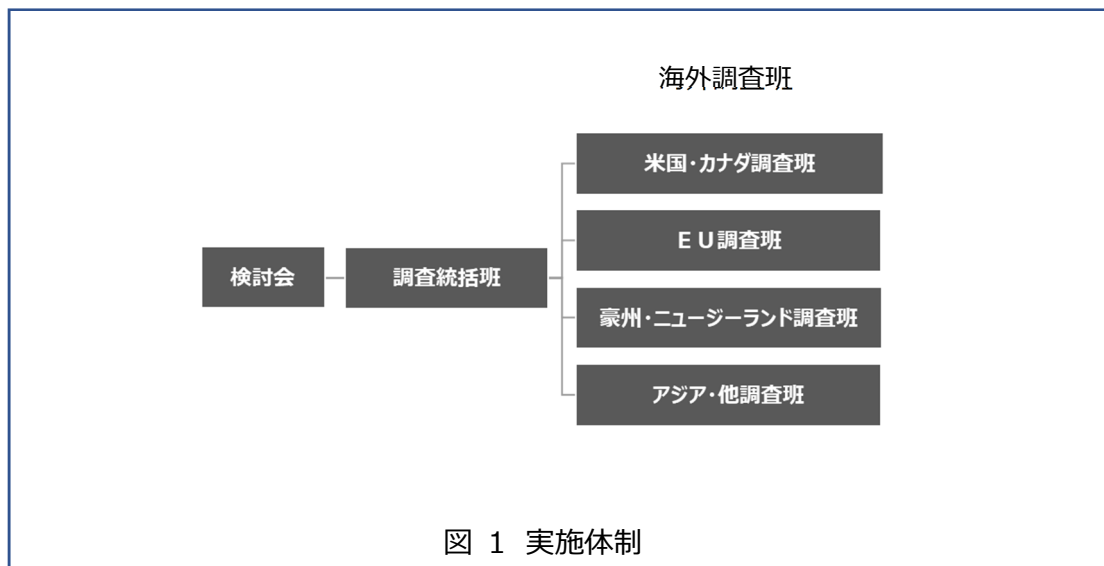
1. 実施体制

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。

		2019					2020				
		8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月		
検討会		委員選任	●第1回（9月18日（水）午後） 経緯・概要説明、ウェブ調査項目・方針、 検討項目・方針、全体スケジュール、 海外現地調査方針 ※国内外の最新研究実績に関する文献調査方針 ※トクホのガイダンス作成課題整理方法					●第2回（1月21日（火）午後） 海外現地調査を踏まえた 各国調査・検討結果のまとめ ※トクホのガイダンス作成の課題整理 ※科学的エビデンスと表示文言との関係性 ※最新の研究実績文献調査		●第3回 （2月25日（火）午後） 報告書(案)確認	●報告書 提出 3月13日(金)
			方針・確認		確認・検討		確認・検討		調査・検討結果まとめ、報告書作成		
海外調査班	米国・カナダ	班員選任・班長選任	●第1回（9月4日（水）午後） 経緯・概要説明 ウェブ調査項目・方針 検討項目・方針説明 全体スケジュール					●第2回（12月17日（火）午前） 全体スケジュールと進捗状況 各国の制度と科学的評価の概要 検討会協議事項の提案と意見交換 報告書(案)について			
	豪州・ニュージーランド										
	EU		ウェブ調査、調査結果まとめ					検討結果まとめ	調査・検討結果まとめ、報告書作成		
	アジア・他										
諸外国の調査・作業内容			■「疾病リスク低減表示を行うことができる食品または成分に係る制度」の ・定義及び範囲 ・制度を所管する組織 ・根拠法令 ・表示を行うための要求事項 ・表示を認める評価手法 ・評価に用いたエビデンス(文献等) ・見直しの動向 ・ガイダンス等の詳細な資料の入手 ・製品情報収集(可能であればラベルの情報)		■根拠法令や根拠文献の詳細な資料の和訳の概要 (必要に応じて現地の関係者へのヒアリング等の実施) ・国際的な動向との比較表作成 ・根拠文献一覧(エビデンステーブル作成) + 文献添付 ・海外現地調査方針		■報告書(案)作成	■検討会へ「報告書(案)」提出	■「報告書」提出		
調査統括班			●翻訳(外部委託)		●文献複写(外部委託)		※トクホのガイダンス作成の課題整理 ※科学的エビデンスと表示文言との関係性 ※最新の研究実績文献調査				
			ウェブ調査、検討結果まとめ					調査・検討結果まとめ、報告書作成			

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	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 報告事項 <ol style="list-style-type: none"> (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 <ol style="list-style-type: none"> (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	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> ・「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	<ul style="list-style-type: none"> ・「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

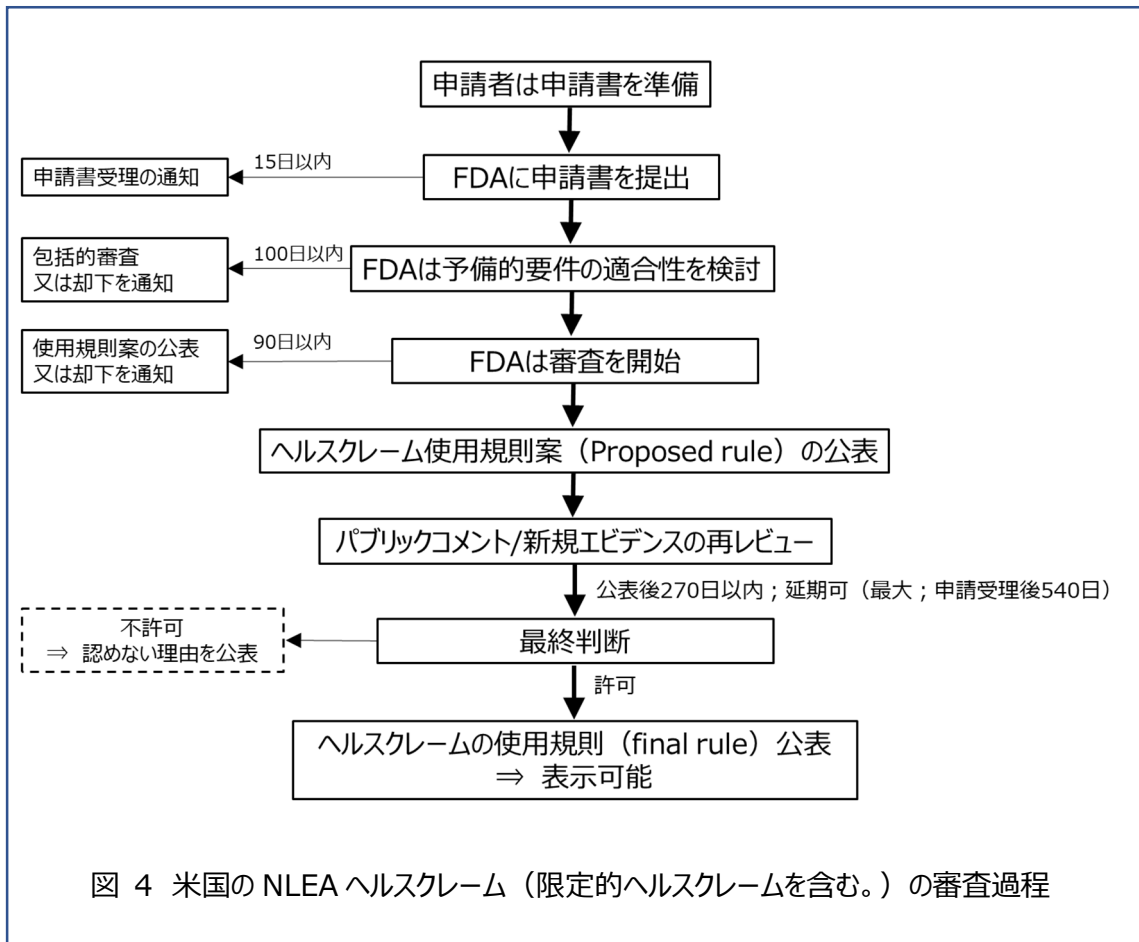
1) NLEA ヘルスクレーム（限定的ヘルスクレームを含む。）

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

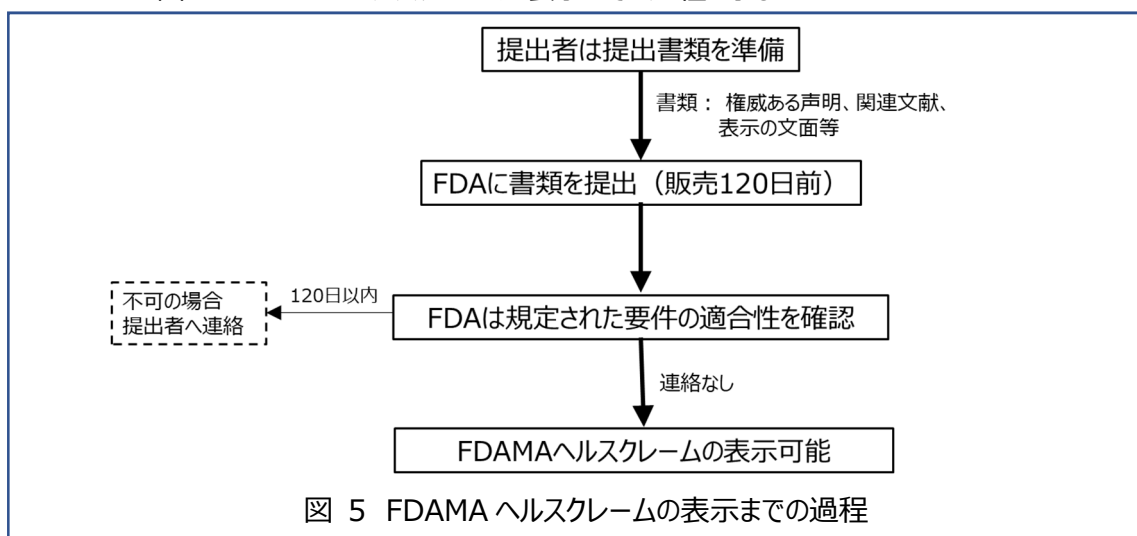
提出者は、米国科学アカデミー（National Academy of Sciences:NAS）を始めとする米国連邦政府の研究機関の権威ある声明（Authoritative Statement）に基づくヘルスクレームの根拠等の文書、予定している表示の文面等を販売日の 120 日前までに FDA に提出する。

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	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> (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	<ol style="list-style-type: none"> 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 》

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">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状動脈性心疾患

21 CFR 101.75 - 食事の飽和脂肪、コレステロールと冠状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、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、これらと冠状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	<ul style="list-style-type: none"> ・「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	<ul style="list-style-type: none"> ・「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。

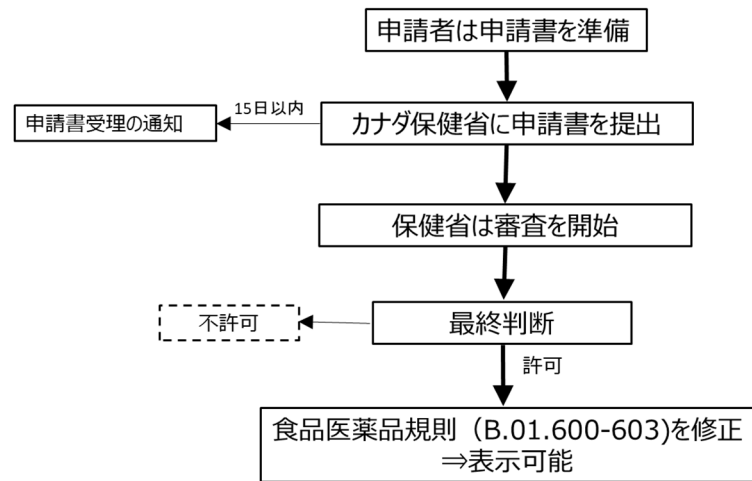


図 7 カナダの疾病リスク低減表示の審査過程

(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	<ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> (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	<ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> (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 <ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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

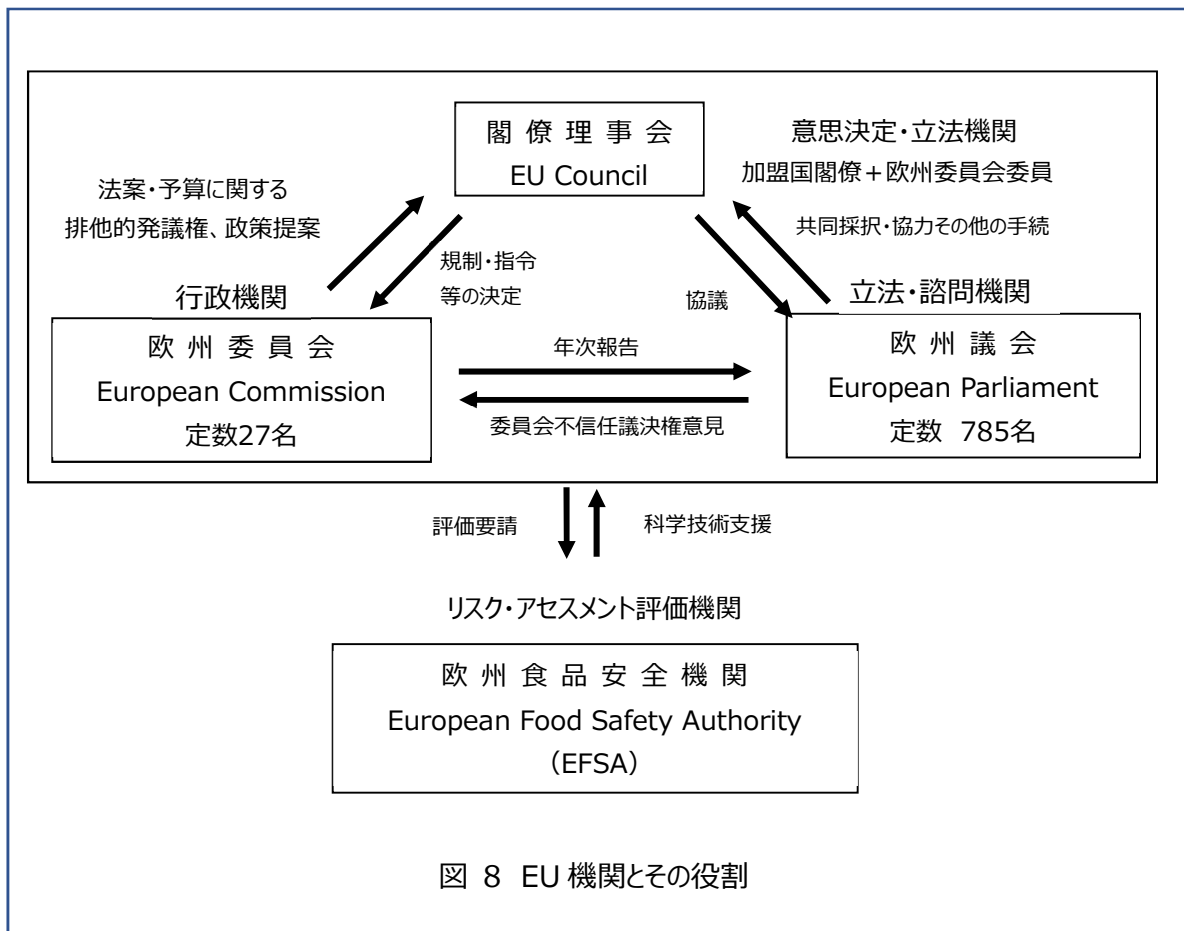
EU では、1989 年からフードサプリメントの汎用的枠組に関する法規規定の検討が始まった。2002 年 6 月には EU 理事会指令（2002/46/EC）「フードサプリメント指令」が最終的に採択され、フードサプリメントの定義、表示基準などが示された。

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。

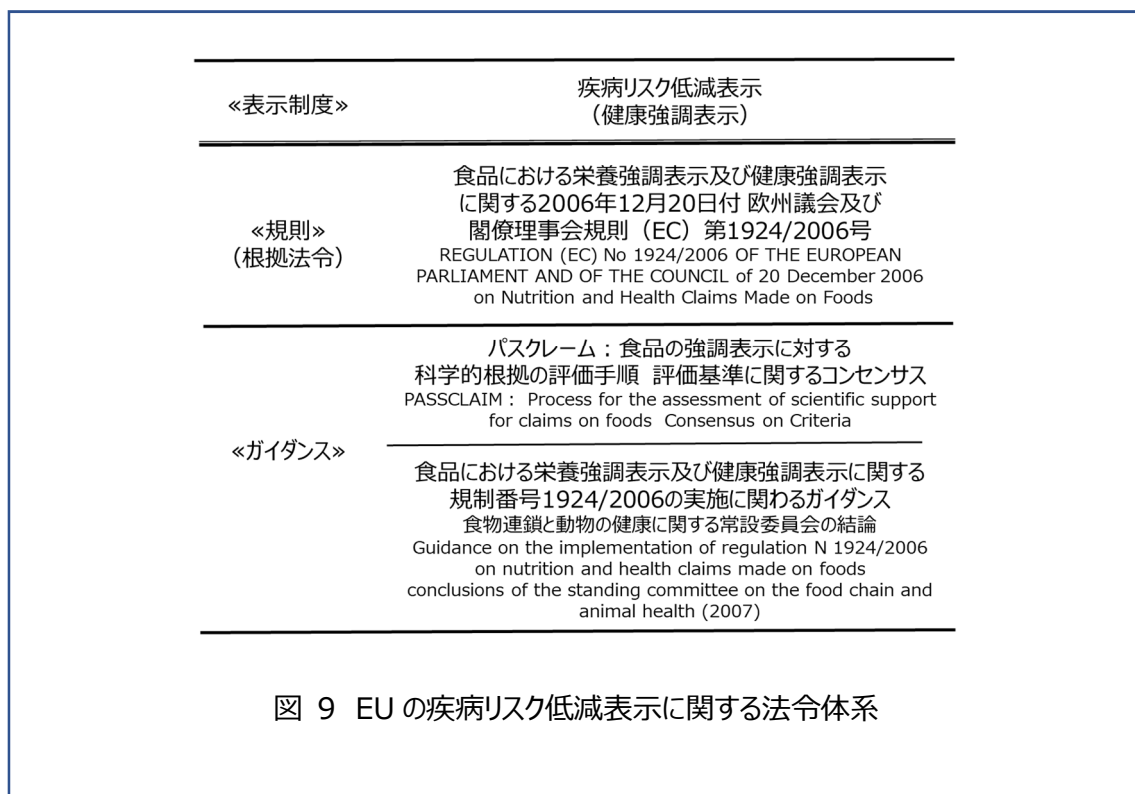


(3) 根拠法令等

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	<ul style="list-style-type: none"> ・「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）」 <p>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。</p>
ガイダンス	<ul style="list-style-type: none"> ・「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	<ul style="list-style-type: none">・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。

<p>(1924/2006/EC 第 15 条)</p> <ol style="list-style-type: none">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）。

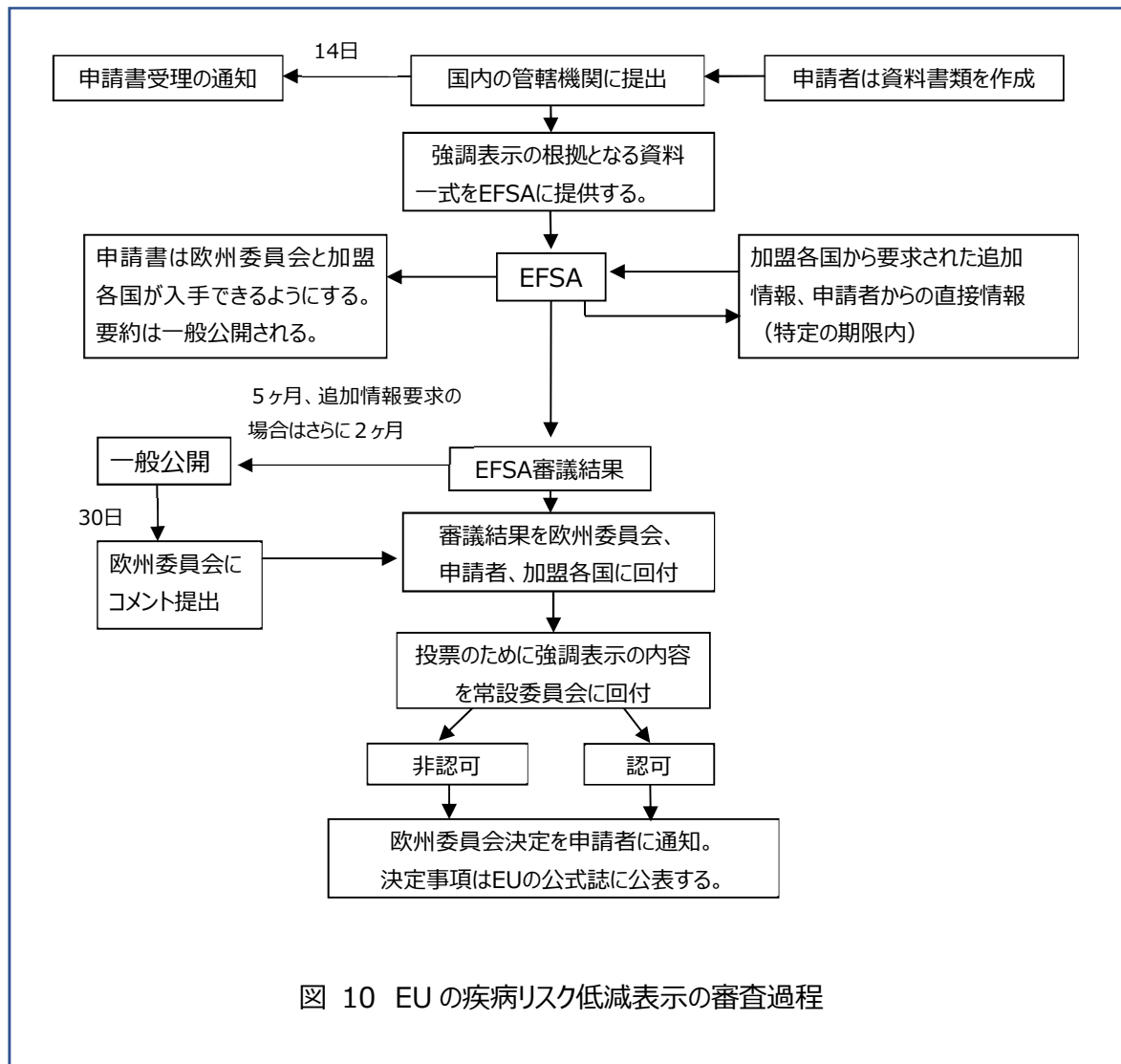
なお、承認されたリストに掲載された健康強調表示の申請者／使用者は当該関係リストの修正を申請することができ、その手続は第 15 条から第 17 条に定める承認手続に準ずる（第 19 条）。

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を説明すること。

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	<p>1. 要旨</p> <p>パスクレームの重要課題は以下のものであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> (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 <p>2. 背景と目的、構成</p> <p>3. 強調表示の科学的立証の文脈</p> <p>4. 強調表示の科学的立証の評価基準</p> <p>5. 結論と考察</p>

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
	<p>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</p>
目次	<ul style="list-style-type: none"> 1. 他の地域の法令との相互作用 2. 比較クレーム <ul style="list-style-type: none"> (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 <ul style="list-style-type: none"> (1) 栄養強調表示／健康強調表示 (2) 健康強調表示の分類 <ul style="list-style-type: none"> 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状動脈性心疾患
5. 葉酸と神経管閉鎖障害
6. 大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患（1）
7. 大麦β-グルカンと冠状動脈性心疾患（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-グルカンと冠状動脈性心疾患
10. 植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患
11. 植物ステロール、植物スタノールエステルと冠状動脈性心疾患
12. 植物ステロールと冠状動脈性心疾患
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	<ul style="list-style-type: none">・「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	<ul style="list-style-type: none">・「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）。

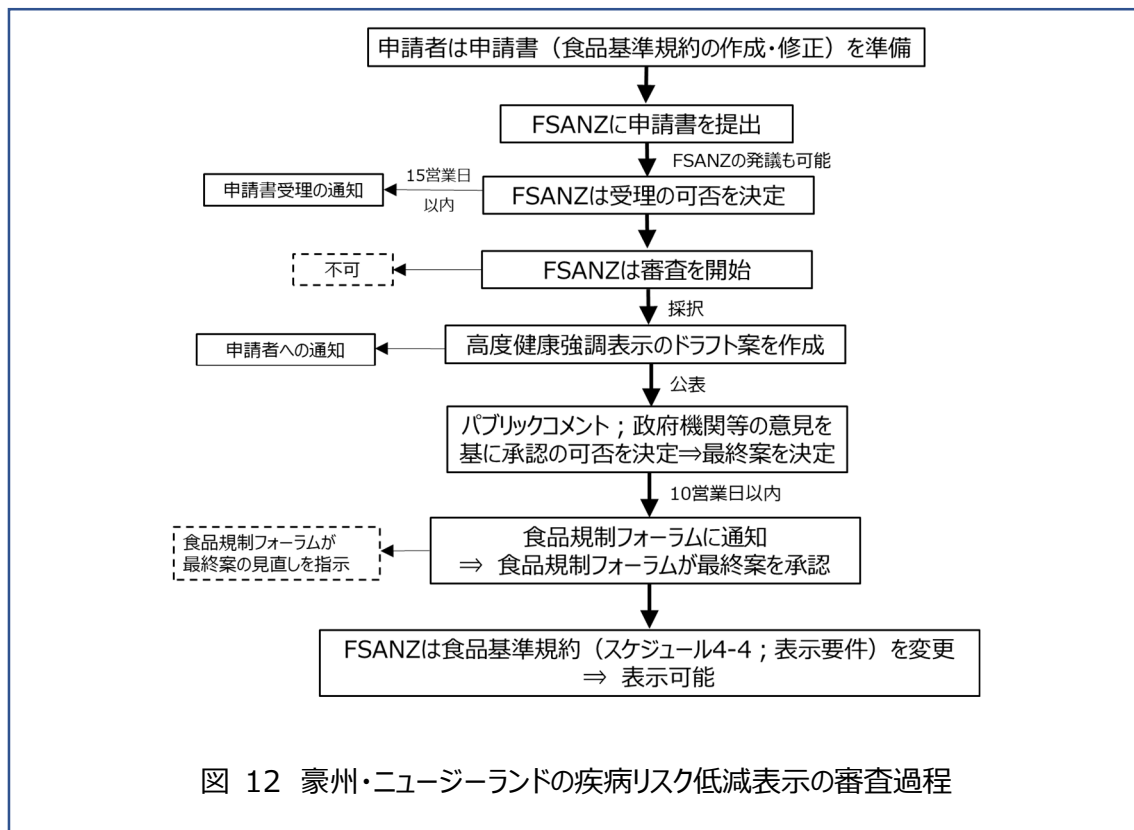
(5) 表示を認める承認手順・評価手法

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	<ol style="list-style-type: none">はじめに<ol style="list-style-type: none">文書の目的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関係当局への記録の提供食品と健康の関係の実証の概要<ol style="list-style-type: none">実証システマティックレビュー報告書の作成、構成システマティックレビュー<ol style="list-style-type: none">システマティックレビューをするための参考資料食品と健康の関係の説明科学的根拠の検索-オリジナル文献のみのシステマティックレビュー含まれた試験の最終リストからのデータの集計試験の質の評価一連の科学的根拠と結論の評価豪州・ニュージーランドへの適用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	<ol style="list-style-type: none">はじめに表示作成のための一般的条件と制限栄養成分表示の作成健康強調表示の作成一般健康強調表示の作成高度健康強調表示の作成支持団体と支持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 foetus.)

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、発症率が低いと過小評価されたが、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」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	<p>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</p> <p>【○○発生リスクの減少に役立つ】</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
生理活性 機能	<p>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</p> <p><u>評価 1：【○○に役立つ】</u></p> <p>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。</p> <p><u>評価 2：【○○に役立つことがある】</u></p> <p>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。</p> <p><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></p> <p>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。</p>
栄養素機能	<p>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。</p> <p>【例】ビタミン A：暗い場所での視覚適応のために必要】</p>

〔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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none">1. 総則<ul style="list-style-type: none">(1) 目的(2) 定義(3) 審査対象(4) 認定基準2. 認定手続<ul style="list-style-type: none">(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<ul style="list-style-type: none">(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<ul style="list-style-type: none">(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. <i>(here state the name of the food)</i> 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	<p>(第 2 条)</p> <p>「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。</p> <p><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。</p>
原文	<p>(Article 2)</p> <p>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.</p> <p><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.</p>

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	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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	<p>BAB III KLAIM PADA LABEL PANGAN OLAHAN Bagian Kesatu Umum Pasal 3 (3) Klaim Kesehatan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) huruf b meliputi:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。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。</u>
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、罹患リスクの減少を促すものであり、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 **sYMBOL**s 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
	科学的根拠のレビューシステムで重点を置く	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	<ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに 2. 背景 3. 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 <ol style="list-style-type: none"> 3.1 科学的根拠に基づくレビューシステムとは 3.2 関与成分と疾病との関係を示す試験の特定 <ol style="list-style-type: none"> 3.2.1 介入研究、観察研究、統合研究、動物試験、in vitro 試験 3.3 疾病リスクのバイオマーカーの特定 3.4 ヒト試験の評価 3.5 試験の方法の質評価 3.6 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 背景情報：目的、関連規制、提出先 <ol style="list-style-type: none"> 1.1 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 <ol style="list-style-type: none"> 5.1 文献検索の戦略 5.2 包含された研究と除外された研究のリスト作成 5.3 研究の質の評価 5.4 健康効果ごとの研究結果集計 5.5 因果関係の評価 5.6 一貫性、関連性の強さの割合 5.7 食品の摂取と健康への影響の考察 5.8 ターゲット集団へのデータの一般化の考察 5.9 食品摂取の効果の生理学的な意義の考察 5.10 食品の有効量の摂取の実現可能性の考察 5.11 結論の出し方 6. 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	<ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 3.1 健康強調表示を支持する科学的根拠の情報源 3.2 要請されるアジェンダ 3.3 科学的根拠の更新 3.4 ターゲット集団へのデータの一般化 3.5 食品摂取の効果の生理学的な意義 3.6 食品の有効量の摂取の実現可能性 4. 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	<p>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</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 要旨 <ol style="list-style-type: none"> 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
	<p>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</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 他の地域の法令との相互作用 2. 比較強調表示 <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>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</p>
豪州・ニュージーランド	<p>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</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>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</p>
	<p>正しい表示の作成に向けて</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. 総則 2. 認定手順 <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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〕	<ol style="list-style-type: none"> 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	<ol style="list-style-type: none"> 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」	<ol style="list-style-type: none"> 1. 範囲 2. 定義 3. 健康強調表示の科学的実証 <ol style="list-style-type: none"> 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動脈性心疾患」、「葉酸と神経管閉鎖障害」、「果物、野菜と冠動脈性心疾患」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かったため、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、健康者で、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の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 食事中の脂質とがん

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）乳がんと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、ショ糖群よりも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 ラクトール (Lactitol)

- 1) 1% ラクトール溶液が *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、pH6.0 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、十分な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、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、冠状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) との関係を評価するに当たり、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「冠状動脈性心疾患」を使用すること。
5. 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状動脈性心疾患のリスク」、21 CFR 101.82「大豆タンパク質と冠状動脈性心疾患（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 CFR101.62(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（21 CFR 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、うつ血性心不全、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状動脈性心疾患

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状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、食事中的冠状動脈性心疾患（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、その後に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いう言及はない。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/20~25 μ g 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/5~20 μ g 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/20~25 μ g 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/20~25 μ g 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/20 μ g 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。

3.8 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、冠状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（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 週間以内で 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 -シトステロールと 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し、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ドラ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 fetus.)

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、確実には分からない。

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下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。