平成16年10月28日

(照会先)

厚生労働省医薬食品局食品安全部

基準審査課新開発食品保健対策室

室長 阿部(内2456)

衛生専門官 田中(内2458)

「新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究」中間とりまとめについて

標記につきましては、本年6月に示された『「健康食品」に係る今後の制度のあり方について(提言)』を受け、関係分野の専門家による検討を行っていただいていたところではありますが、今般、別添のとおり「中間とりまとめ(概要、本文、参考資料、)」として報告を受けましたので、お知らせします。

新特定保健用食品制度に関する基準策定のための行政的研究の中間とりまとめの概要

平成16年10月

1. 中間とりまとめの概要

条件付き特保の導入・審査基準の見直しについて

- ・ 現行の特保に比べ、作用機序（関与成分の体内での作用の仕方）、有効性を確認する試験の方法、の2方向から審査基準を緩和する。

試験 作用機序	無作為比較対照試験（RCT）		非無作為比較対照試験
	有意差あり	有意傾向あり	
明確	現行特保	条件付き特保	条件付き特保
不明確	条件付き特保	条件付き特保	×

- ・ 試験の質の担保、安全性についてのヒト試験等については、従来通り求める。
- ・ 許可表示内容は、「を含んでおり、根拠は必ずしも確立されていませんが、に適していることが示唆されている食品です。」とし、「条件付き特定保健用食品」と表示したマークをつけさせて現行の特保と差別化を図る。

規格基準型特保の創設について

- ・ 既に許可されている特保のうち、一定の基準（）を満たすものについて、研究班で検討した上、薬事・食品衛生審議会で審議する。
許可件数が100件を超えた保健の用途の表示に係る関与成分のうち、最初の許可から6年経過し、複数の企業が許可を取得しているもの（臨床試験を含む試験・成績の共有など共同開発にあっては、一企業として取り扱う）
- ・ この基準を満たすものとして、今回は、「お腹の調子を整える」旨の保健の用途を表示する関与成分のうち、

難消化性デキストリン、ポリデキストロース、小麦ふすま、グァーガム分解物、大豆オリゴ糖、フラクトオリゴ糖、乳果オリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖の規格基準を検討する。

- ・申請に当たっては、規格基準に合致していれば有効性についての試験は不要とし、安全性についてのヒト試験のみ求める。

疾病リスク低減表示の容認について

- ・「提言」で示した「カルシウムと骨粗鬆症」「葉酸と胎児の神経管閉鎖障害」について研究班でその科学的根拠を収集し、摂取量の上限值・下限値等を定める。
- ・申請に当たっては、摂取量が上限値・下限値の範囲内であれば有効性についての試験は不要とし、安全性についてのヒト試験のみ求める。
- ・カルシウム・葉酸以外の関与成分について表示許可を求める場合に必要な科学的根拠の考え方についても示す（諸外国の制度を参考とする）。

2. 今後の予定

10月中旬に中間とりまとめを公表後、パブリックコメントを募集し、薬事・食品衛生審議会に報告した上で年内を目途に通知・実施。

平成16年度厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

新特定保健用食品制度に関する
基準等策定のための行政的研究・中間とりまとめ

主任研究者 田中 平三

平成16年10月28日

はじめに

健康食品に係る今後の制度のあり方については、平成15年4月から「『健康食品』に係る制度のあり方に関する検討会」において検討が進められ、本年6月に「『健康食品』に係る今後の制度のあり方について（提言）」（以下「提言」という。）が示されたところである。

「提言」においては、国民が健やかで心豊かな生活を送るためには、一人一人がバランスの取れた食生活を送ることが重要であるとともに、国民が日常の食生活で不足する栄養素を補給する食品や特定の保健の効果を有する食品を適切に利用することのできる環境整備を行うことが重要であるとされている。そのためには、国民が様々な食品の機能を十分に理解できるよう、正確で十分な情報提供が行われることが必要であり、健康食品において表示できる内容を充実させることがその主要な柱の一つとして提言されている。

具体的には、現行の特定保健用食品の許可制度を維持した上で、科学的根拠に基づく表示内容の一層の充実を図ることとし、以下の～の見直しを行うこととした。なお、これらについては、具体的な基準等を策定するにあたって、関係分野の専門家の意見を聞く場を設け、有効性の評価方法等について検討するべきであるとされている。

条件付き特定保健用食品（仮称）の導入
規格基準型特定保健用食品の創設
疾病リスク低減表示の容認
特定保健用食品の審査基準の見直し

これを受け、新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究班（以下「研究班」という。）では、～について、特に有効性の考え方を中心に検討を行い、今般、以下の通り中間的にとりまとめを行った。

なお、上の～は以下【課題1】～【課題3】に対応しているが、～については、～と重複する論点も多かったことから、【課題1】において検討を行った。

【課題1】条件付き特定保健用食品について

1 制度の枠組み

現行の特定保健用食品（以下「特保」という。）の審査で要求している有効性の科学的根拠のレベルには届かないものの、一定の有効性が確認される食品を、限定的な科学的根拠である旨の表示をすることを条件として、許可対象として認めることとする。

表示内容は現行どおり構造機能強調表示のみとし、申請があれば薬事・食品衛生審議会、食品安全委員会において個別審査を行う。

申請に必要な資料は現行と同じとする。

（参考）「提言」より

条件付き特保の考え方について、

現行の特定保健用食品制度では、身体に対する特定の効果に関する「身体の構造/機能表示」を十分認めることができていないため、消費者にとって曖昧な表示を増加させているおそれがあり、国民に対する情報提供が十分でない。

このため、国民に対する食品機能についての正確で十分な情報提供を確保する観点から、食品機能の表示の科学的根拠が現行の審査基準を完全には満たしていないものであっても、一定の科学的根拠が存在すれば、効果の根拠が確立されていない旨の表示を付けることを条件として、「身体の構造/機能表示」を広く許可するべきである。

なお、特保の審査基準の見直しについては、

以上とは別途、現在の特定保健用食品の審査基準について、関与成分の作用機序や体内動態の明確化を重視する医薬品的な考えに準じた審査を行う仕組みを改め、実際に効果があることが科学的に確認される食品について、必ずしも作用機序が明確化されなくても許可できるよう改めるべきである。

また、審査基準の見直しにあたっては、申請者側の負担、既許可品も含めた再評価や市販後調査の必要性等も考慮して、その明確化を図るべきである。

2 許可の基準

現行の特保の有効性の審査基準は、作用機序が明確であって、RCT（Randomized Controlled Trial:無作為化比較試験）により効果が示される（原則として5%以下の有意水準）ものであるのに対し、条件付き特保に求める審査基準をどのように考えることができるかについて、

研究班では、以下のような意見があった。

研究班における意見

- ・ 試験デザインとしては無作為化比較試験(RCT)を求めることとし、その質に幅を持たせて条件付きを捨てることとするか、RCT以外の介入試験であっても一定の質が担保されるのであれば条件付きとして認めることとするか。
- ・ RCTを求めない場合、当該論文が学術雑誌に受理される可能性が低くなるが、特保の審査において査読に代わりうる十分な検討をすれば足りるのではないか(なお、RCTでない論文であっても受理されているものはある)。
- ・ コホート研究については、当該食品の有効性を示す方法と理屈上なりうるが、特保の許可の根拠データとしての活用は現実味が薄いのではないか。
- ・ 条件付き特保では、当該食品と関与成分の同等性が確保されていれば、当該食品を用いたヒト試験をしていなくても、関与成分に関する知見のみで許可することができるのではないか。
- ・ 有意水準1%や5%でのデータが得られなくとも、有意傾向があれば有効性の根拠の一つとできるのではないか。
- ・ 条件付き特保については、その許可後、特保に移行できる仕組みにしておく必要があるのではないか(例:ヒト試験をもう少し大規模に行う等)。
- ・ 試験デザインにおいて、無作為化については、不要な場合もあるのではないか。2群間の比較可能性を担保するためには、初期値が大きく異なることが必要であるが、無作為化によらない試験も根拠データとなり得るのでないか。
- ・ 主観的な指標のうち、例えば疲労については、学会等において、疲労と食品の因果関係が証明され、それを測る指標がオーソライズされる等、個別の申請時に参考とするに足りる下地があれば、認めてもよいのではないか。
- ・ 主観的な指標のうち、痛みを緩和するようなものについては、食品の保健の用途としてはなじまないのではないか。

以上のような意見を踏まえ、作用機序と試験デザインの2つの要素について、現行の審査基準を緩和したマトリクスを作成し、条件付き特保を認める部分を以下の通りに整理した。

試験 作用機序	RCT（無作為化比較試験）		非無作為化比較試験 （同5%以下）	対照群のない介入試験 （同5%以下）
	有意差あり （有意水準5%以下）	有意傾向あり （5%を超え10%以下）		
明確	現行特保	条件付き特保	条件付き特保	×
不明確	条件付き特保	条件付き特保 （ ）	×	×

比較試験の実施に当たっては、以下の点に留意することが必要である。

- ・ 研究対象者を明確にしておかなければならない。すなわち、対象者の性、年齢、指標（例えば血圧の場合、軽症高血圧、正常高値血圧等、収縮期血圧と拡張期血圧の数値）を記載する。
- ・ プラセボ食品を摂取する対照群の設置は必須である。
- ・ マスク化については、ダブルブラインドが望ましいが試験の性質によってはシングルブラインドでもよい。非マスク化は、心理的効果などのバイアスの混入を否定できないので適当でない。
- ・ 割付については、試験開始時に、全対象者を無作為に当該健康食品摂取群とプラセボ食品摂取群とに配置する方法（非逐次実験法）だけでなく、一時に多数の対象者を得ることができない場合、得られてくる対象者を一人、二人と順次無作為に割り付け、必要な大きさの標本数に達するまで試験を続けていく方法（逐次実験法）も許容される。なお、割付の鍵は、全ての試験を終了した後行うことが必要である。
- ・ 非無作為化比較試験であっても、当該健康食品摂取群とプラセボ食品摂取群との間で、性、年齢、指標等の比較性がある程度担保されなければならない。比較可能性の観点から、当該健康食品摂取群と性、年齢、指標等を、ある程度マッチさせた対照者にプラセボ食品を摂取させるというような研究デザインも考えられる。

対照群のない介入試験については、平均回帰や経時的変動を除外できないことから、有効性を判断する試験デザインとしては不適切であると考えられ、条件付き特保のエビデンスとしても認められないと判断した。

試験の質については、様々な観点からの総合評価となるため、個別の審査時に判断することとするが、判断のために以下の事項について明確な記載がされているべきである。

- ・ エントリー時、介入途中における研究対象者の選択や除外に関する基準
- ・ 対象人数（研究の検出力と有意水準の設定）

- ・ 観察期間
- ・ 比較可能性について（性別・年齢・指標等）
- ・ エンドポイントの測定条件（精度管理を含む）

なお、RCTで有意傾向（有意水準が5%を超え10%以下）がみられるが、作用機序が不明確であるもの（上表中の 部分）については、サンプルサイズ等によっては有効性を判断するエビデンスとして不十分な場合等がありえるため、特に厳密に検証する必要がある。

3 表示について

許可表示文言については、例えば、「 を含んでおり、血圧が高めの方に適した食品です。」という現行の表示に対し、条件付き特保は、「 を含んでおり、根拠は必ずしも確立されていませんが、血圧が高めの方に適していることが示唆されている食品です。」とする。なお、条件付き特保の科学的根拠は4通りあることから、どういう点で科学的根拠が不足して表示に条件が付されているかについて、個々の商品の条件の詳細を別途厚生労働省ホームページ等による積極的な情報提供を行う。

また、許可マークについては、現行のマーク中の文字「特定保健用食品」を「条件付き特定保健用食品」とする。

【課題2】規格基準型特定保健用食品について

1 制度の枠組み

薬事・食品衛生審議会における個別審査で有効性・安全性を確認しなくても特保として許可できるものについて、事務局審査とすることにより、結果として表示許可を迅速に行うことができる制度を創設する。具体的には、関与成分等について規格基準を定め、事務局において適合するか否かの審査を行う。

規格基準を作成するにあたっては、現行の特保の許可件数が多いもの等、有効性・安全性の観点から科学的根拠が蓄積したものについて順次作成していくこととする。

表示できる内容は構造機能強調表示のみとする。

(参考)「提言」より

現行の特定保健用食品制度において許可されている食品の中でも、難消化性デキストリン、オリゴ糖など(いわゆるプレバイオティクス)、乳酸菌、ビフィズス菌など(いわゆるプロバイオティクス)の中には、既に特定保健用食品の表示の許可件数が多い成分がある。

こうした成分や、又は、その食品と「身体の構造/機能表示」との関係に関する科学的根拠が高い成分等については、その他とは分けて、規格基準型とし、表示を迅速に行えるようにするべきである。

2 規格基準策定の対象選定の基準

規格基準を作成する対象の考え方として、「有効性・安全性の観点から科学的根拠が蓄積したもの」を具体化することとなるが、例えば、許可件数、最初の許可からの経過年数、ヒト試験の蓄積本数等の基準が考えられる。

これらについて、研究班では、以下のような意見があった。

研究班における意見

- ・ ヒト試験を行った特保の申請や学術研究が十分蓄積され、様々な食品形態で関与成分が使用されている状態になれば移行してもよいのではないか。
- ・ 腸管から吸収されて機能を発揮する成分(例えば血圧に関与するペプチド、骨形成に関する大豆イソフラボンなど)あるいは腸管からの吸収を抑制する成分(コレステロールの低下に関する低分子アルギン酸ナトリウムやキトサン、食後の血糖値上昇を抑制する難消化性デキス

トリンなど)に関しては、食品の形態、食品中に含まれる他成分が、その機能発現に影響を与えられられる。

- ・ 規格基準の設定から施行までの間に、開発中のメーカーを保護するための猶予期間を設ける必要があるのではないか。
- ・ 効果の再現性を見るという意味で許可件数の蓄積を求めるのであれば、香料違いの許可等はカウントせず、有効性についてのヒト試験を行っている許可に限り考えるべきではないか。

規格基準型への移行については、科学的根拠の蓄積の度合い、他の食品成分との相互作用等について、専門的観点から検討が必要と考えられる。したがって、一定のルールによりスクリーニングをした関与成分について、専門家による検討(研究班等)を行った上で、薬事・食品衛生審議会において規格基準作成の可否及び規格基準の内容について審議することとする。

一定のルールとしては、以下の2つの条件をとともに満たすこととする。

- ・ 許可件数が100件を超えている保健の用途に係る関与成分であること
 - ・ 当該関与成分が最初に許可されてから6年以上経過しており、その6年間に特段の健康障害が出ておらず、かつ複数の企業()が許可を取得していること
- (ただし、臨床試験を含む試験・成績の共有など共同開発にあっては、一企業として取り扱うこととする。)

これらを満たす関与成分について、薬事・食品衛生審議会における審議に先立ち、専門家による検討を行い、必要な情報を整理するものとする。

規格基準の設定に当たっては、類似した関与成分をグループ化し、そのグループ内にある関与成分を含むことにより既に許可されている食品の形態であれば、当該関与成分が当該食品形態において許可されていなくても、当該食品形態での規格基準型特保として、上記の条件を満たすものについて、認めることとする。個々のグルーピングの仕方については、専門家による検討を行うこととする。

3 今回規格基準を作成する関与成分とその内容について

許可が100件を超える保健の用途としては、「おなかの調子を整える」等の表示をするもののみが該当する。

そのうち、スクリーニング基準(関与成分の許可から6年以上経過し、

複数企業が許可を取得していること)を満たす関与成分は以下の通りである。

難消化性デキストリン、ポリデキストロース、小麦ふすま、グァーガム分解物、大豆オリゴ糖、フラクトオリゴ糖、乳果オリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖

(なお、生菌については、現時点でスクリーニング基準を満たすものはない。)

今後、当研究班において、規格基準の作成が可能かどうかの議論及び個別の規格基準の作成を行う。

当該関与成分で許可実績のない食品形態でも規格基準型特保として認めることのできるグループとしては、食物繊維、オリゴ糖、生菌と分けた。これについては、当該グループごとの食品形態であれば、どの関与成分も機能を減弱されることはないと解され、適当であると判断される。

4 表示について

許可表示文言については、保健の用途をもたらす関与成分の効果ごとに基準を決め、その表示のみとする。また、許可マークについては、現行のマークと区別する必要性がないため、現行と同じものとする。

また、研究班においては、同じ関与成分が多種の食品に入ることが想定されるので、消費者が含有量を合計して摂取上限値を超えないようにできるような表示の工夫が必要ではないかという指摘があった。この点については、現行制度においても、関与成分の食事摂取基準(栄養所要量)が定められている場合はその充足率を表示させているため、この仕組みを維持することによって担保できるものとする。

5 個別品目の申請について

安全性については現行通りのヒト試験を求めることとする。

なお、有効性については、規格基準に適合していることをもって確認されており、申請時に現行で求めている資料を提出する必要はないものである。

また、規格基準型特保の許可に当たっては、制度の濫用を防ぐため、許可に当たっては、食品中の他の成分等を関与成分とする特保であるとの誤解を招かない表示がなされているかどうかについて、表示見本を厳正にチェックする。既許可品に含まれていない副原材料等が使われてい

る等、有効性・安全性について事務局で判断できないものについては、通常の個別審査へ移行させることとする。

【課題3】疾病リスク低減表示について

1 制度の枠組み

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

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

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

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

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

（参考）「提言」より

疾病リスク低減表示については、アメリカで既に認められているほか、コーデックス、E Uにおいても認められる方向にあることから、表示の選択肢を拡げ消費者に対して明確な情報を提供する観点から、わが国においても認めるべきである。

ただし、認めるにあたっては、疾病には多くの危険因子があることや十分な運動も必要であることなどを表示すること、過剰摂取に十分配慮した表示をつけることを条件とし、さらに、認める表

示内容についても、

- ・ 「日頃の運動と、適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は十代の若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれない。この食品はカルシウムを豊富に含む。」
- ・ 「適切な量の葉酸を含む健康的な食事は、女性にとって、脳又は脊髄の神経管閉鎖障害を持つ胎児が生まれるリスクを低減するかもしれない。この食品は葉酸を豊富に含む。」

など、その科学的根拠が医学的、栄養学的に広く認められ確立しているものとするべきである。

2 カルシウム・葉酸以外について求めるエビデンスの考え方

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

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

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

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

- ・ 日本国民の疾病の罹患状況等に照らして、当該疾病リスクについての

注意喚起が必要であるか。

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

3 カルシウム・葉酸についての考え方

カルシウム・葉酸についての科学的根拠は参考資料として添付した。

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

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

4 表示について

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

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

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

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

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

5 個別品目の申請について

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

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

おわりに

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

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

エビデンステーブル(カルシウムと骨粗鬆症)

観察研究

研究	計画	対象	投与方法と投与期間	結果	コメント
Andonら 1991	横断研究	131名の健康な閉経後白人女性(64.7±7.6歳)。	食物摂取頻度調査によるカルシウム摂取量の把握	骨密度測定により、体重と摂取カルシウムの間有意差(+) 606mg/日未満の摂取では明らかに密度低下(+) 全被験者の平均カルシウム摂取量は606±302mgである。この平均摂取量より摂取量の少ない被験者の腰椎骨密度は平均摂取量より多い被験者に比べ有意に低い。さらに、骨密度は体重とカルシウム摂取量との有意な相関が認められた。	食物摂取頻度調査は、カルシウム摂取量の把握には信頼性が低い
Chan 1991	横断研究	164名の健康な白人児童、うち男児:88名、女児76名である(2~16歳)。	2度の2日間の食事調査から習慣的な栄養素等摂取量を把握	多変量解析により、カルシウム摂取と小児の骨形成との関係が証明 一日1,000mg以上のカルシウムを摂取する子供はそれより摂取量少ない子供に比べて骨の骨塩量が高い。	カルシウム摂取量を把握するには手法がやや弱い
Sentipalら 1991	横断研究	49名の健康な白人青年女性(8~18才)	4日間の食事調査によるカルシウム摂取量の把握 3日間の活動記録による平均エネルギー消費量の把握 第1-第4腰椎の骨密度は二重エックス線吸収法により測定した	81%分散で、骨密度と標準化死亡比、年齢、カルシウム摂取の相関が認められた。 重回帰分析により、81%の腰椎骨密度の分散は成熟年齢、暦年齢およびカルシウム摂取量により説明できる、またこれらの値は、骨密度を予測する有力的な変数である。	カルシウム摂取によって最大骨密度を高めることができる
Wheadonら 1991	症例対照研究(後ろ向き研究)	型骨粗鬆症を有する腰椎骨折の女性患者15名、平均66±10才 健常人16名、平均65±9才 骨折既往歴のある高齢者15名とその同年齢の対照者16名、および50名の中年女性	大腿骨頸部骨折の有無で2群に分け、ラクトース耐性、カルシウム摂取量を比較 食物摂取頻度調査によるカルシウム摂取量の把握 経口ラクトース耐性テスト	ラクトース吸収障害が、対象総数31例中19例に、骨折群の60%に認められた。摂取カルシウム量は両群で有意差が認められなかった。 ラクトース吸収不全(乳糖不耐症)の罹患率は、骨折既往歴のある高齢者と同年齢の対照者と同じである。しかし、高齢者の発症率は中年女性より有意に高かった。高齢者において高いラクトース吸収不全の罹患率は 型骨粗鬆症を悪化するリスクファクタである可能性がある。	型:老人性骨粗鬆症 乳糖不耐性とカルシウム摂取量の関係が明確にされていない

介入研究

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

エビデンステーブル(カルシウムと骨粗鬆症)

メタ分析、系統的レビュー

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

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

エビデンステーブル(葉酸と神経管閉鎖障害)

観察研究

研究	計画	対象	投与方法と投与期間	結果	コメント
Mulinareら 1988	症例対照研究 アトランタ都市部	NTDを有する乳児と正常な乳児 NTD児の妊娠歴のない妊婦	総合ビタミンサプリメント 0 - 0.8mg葉酸を含有 少なくとも妊娠1ヶ月前から 妊娠3ヶ月まで	サプリメントを摂取した場合NTDの発症は24例、摂取しなかった場合は157例 サプリメントを摂取した場合の正常児405例、摂取しなかった場合は正常児は1075例	サブリ摂取の場合のNTDの相対危険率0.40 (95%信頼区間, 0.25- 0.63)
Bowel, Stanley 1989	症例対照研究 オーストラリア西部	二分脊椎児と正常児 NTD児の妊娠歴のない妊婦	食事の葉酸と総合ビタミン 少なくとも妊娠1ヶ月前から 妊娠3ヶ月まで	NTD児77例を正常児77例、他の先天異常を有する児77例と比較 葉酸サブリ摂取によるリスクの低減は有意ではなかった。	
Millsら 1989	症例対照研究 カリフォルニア、イリノイ	NTD児と正常児 NTD児の妊娠歴のない妊婦	食事に総合ビタミンと葉酸0.8mg以上含有のサプリメントを追加 少なくとも妊娠1ヶ月前から 妊娠3ヶ月まで	NTDの症例でサプリメント摂取が89例、無しが214例 正常例でサプリメント摂取が90例、無しが196例 オッズ比 = 0.91 有意差なし	
Milunsky ら、 1989	前向きコホート研究 ニューイングランド	NTD児と正常児 NTD児の妊娠歴のない妊婦	食事に総合ビタミンと葉酸0.1mg含有のサプリメントを追加 少なくとも妊娠1ヶ月前から 妊娠3ヶ月まで	22,776 例中 49 例にNTDがみられた。受胎前後にマルチビタミンをとらなかった者におけるNTDは3.5 /1000人、妊娠の最初の6週にとったものでは0.9/1000人 (オッズ比, 0.27; 95% 信頼区間 0.12-0.59).	
Werlerら、 1993	症例対照研究 ボストン、フィラデルフィア、トロント	NTD初発例436名と他の奇形を有する対照群2615例	多くが葉酸0.4mgを含む総合ビタミンを毎日使用 最終月経の28日前から28日後までの間	葉酸を含むマルチビタミンの毎日摂取で相対危険率 0.4 (95%信頼区間0.2-0.6).	

Shawら、 1995	症例対照研究 カリフォルニア	NTD児548名と正常児540例 母親と対照例の母親	妊娠3ヶ月前に葉酸を含むビタミンを摂取	受胎前3ヶ月に葉酸を含むビタミン剤の摂取でオッズ比 = 0.65; 95% 信頼区間 = 0.45-0.94.	
----------------	-------------------	-----------------------------------	---------------------	---	--

介入研究

Laurenceら、 1981	無作為割付介入研究 ウェールズ	以前にNTDの既往歴のある妊婦	葉酸4mg又は偽薬 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取60例中2例、 偽薬では51例中4例 リスク比 = 0.4 有意差なし	
Waldら、 1991	無作為割付介入研究 共同研究 英国、ハンガリー	以前にNTDの既往歴のある妊婦	葉酸4mg又は偽薬 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取593例中6例、 偽薬では602例中21例 リスク比 = 0.25 $p < 0.05$	
Kirkeら、 1992	無作為割付介入研究 共同研究 アイルランド	以前にNTDの既往歴のある妊婦	0.36mgの葉酸のサプリメント 総合ビタミンを摂取又は摂取なし 妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取172例の児 / 胎児中0例 NTDは葉酸を摂取しなかった89例の児 / 胎児中1例 不確定な予防効果	
Smithellら、 1983	介入研究 共同研究 英国	以前にNTDの既往歴のある妊婦	0.36mgの葉酸のサプリメントと 総合ビタミン 妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取の場合454例中3例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合519例中24例 リスク比 = 0.14 $p < 0.05$	
Vergelら、 1990	介入研究 キューバ	以前にNTDの既往歴のある妊婦	5mgの葉酸のサプリメント 妊娠1ヶ月以上前から妊娠3ヶ月まで	NTDは葉酸摂取の場合81例中0例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合114例中4例 不確定な予防効果 有意差なし	
Czeizel、 Duaz 1992	無作為割付介入研究 ハンガリー	妊娠を計画している女性	毎日0.8mgの葉酸のサプリメントと総合ビタミン 少なくとも妊娠1ヶ月以上前から2回目の生理予定日まで	NTDは葉酸摂取の場合2104例中0例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合2052例中6例 リスク比 = 0.0	
Robertら、 1999	介入研究 中国北部	妊娠を計画している女性	0.4mgの葉酸の錠剤 妊娠3ヶ月前まで毎日服用	NTDは葉酸摂取の場合18591例中25例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合133	
Robertら、 1999	介入研究 中国南部	妊娠を計画している女性	0.4mgの葉酸の錠剤 妊娠3ヶ月前まで毎日服用	NTDは葉酸摂取の場合11551例中77例 NTDは葉酸を摂取しなかった場合104320中86例	
			服用したのについて妊娠以前の摂取の有無別	NTDは有りの場合58638例中34例 NTDは無しの場合28265例中28例	

メタアナリシス

研究	計画	対象	投与方法と投与期間	結果	コメント
Lumleyら、 2001	受胎前後の葉酸投与と胎児の神経管閉鎖障害発症に関するランダム化比較対照試験のレビュー	Czeizelらの研究(1-15)、Kirkeら(上記観察研究)、Laurenceら(16、17)、MRCグループ(18、19)、Watsonら(20、21)の研究。合計4つの研究から得られた6425名の妊婦	受胎前から妊娠8-12週まで、葉酸を1日0.36mg-0.4mg投与された。	受胎前後の葉酸投与によって神経管閉鎖障害リスクは72%低下。(相対危険率0.28、95%信頼区間0.13-0.58)	葉酸投与による副作用は確認されていない。

メタアナリシス使用文献

1	Czeizel	Br J Obstet Gynaecol. 1996 Jun;103(6):569-73.	PMID: 8645651
2	Czeizel	Lancet. 1995 Apr 8;345(8954):932.	PMID: 7707844
3	Czeizel	Curr Opin Obstet Gynecol. 1995 Apr;7(2):88-94. Review.	PMID: 7787128
4	Czeizel	Arch Gynecol Obstet. 1995;256(3):115-23.	PMID: 7574903
5	Czeizel	N Engl J Med. 1994 Jun 9;330(23):1687-8.	PMID: 8177283
6	Czeizel	Acta Genet Med Gemellol (Roma). 1994;43(3-4):175-84.	PMID: 8588492
7	Czeizel	Arch Gynecol Obstet. 1994;255(3):131-9.	PMID: 7979565
8	Czeizel	BMJ. 1993 Jun 19;306(6893):1645-8.	PMID: 8324432
9	Czeizel	Ann N Y Acad Sci. 1993 Mar 15;678:266-75.	PMID: 8257482
10	Czeizel	N Engl J Med. 1992 Dec 24;327(26):1832-5.	PMID: 1307234
11	Czeizel	Arch Gynecol Obstet. 1992;251(4):181-5.	PMID: 1503509
12	Czeizel	Lancet. 1984 Jul 7;2(8393):40.	PMID: 6145954
13	Czeizel	Orv Hetil. 1994; 135: 2313-2317	
14	Czeizel	JAMA. 1989;262:1634	
15	Czeizel	Orv Hetil. 1996;137: 2401-2405	

16	Laurence	Prog Clin Biol Res. 1985;163B:383-8.	PMID: 3885240
17	Laurence	Prevention of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects. In Dobbing J(ed), London:Academic press. 1983	http://www.amazon.com/exec/obidos/ASIN/0122188608/privacydigest-209-20/103-0077069-8551860
18	MRC	Lancet. 1991 Jul 20:338(8760):131-7.	PMID: 1677062
19	MRC	Lancet. 1999 Jan 23:353(9149):291-2.	PMID: 9929025
20	Watson	Health Expect. 2002 Mar;5(1):38-46.	PMID: 11906540
21	Watson	Health Expect. 1999 Dec;2(4):255-265.	PMID: 11281902