

健康食品産業協議会 資料

資料 5 - 1

機能性表示食品制度に対する健康食品産業協議会の考え方

平成 28 年 3 月 15 日

健康食品産業協議会

会長 関口 洋一

健康食品産業協議会としては本制度の要諦を「グローバルに研究されている食の機能を安全性情報と共に消費者に提示する事による商品選択の合理性確保」と認識しております。この情報に接する我が国の消費者は国際的にみてもリテラシーの高い選択眼を持っており、その事は消費者の皆様と直接接している我々事業者は日々痛感しているところで、今後この制度の発展により益々磨かれていくと考えます。

また今回の制度は商品だけでなく成分の機能性評価を機能性表示の科学的根拠に利用できる事が特徴で、食品の機能に関する膨大なグローバル研究資源の有効活用に適していると考えています。

この制度には一定の機能性を持つ商品全てが安全性・機能性情報を消費者の皆様にご提供できる事が重要で、この情報提供によりイメージでなく合理的な商品選択を可能にすると確信しています。

今回の議論の栄養素で、例えば古くから研究されているビタミン・ミネラル等の微量栄養素及び三大栄養素も今なお研究が行われ、その新たな研究成果はEUや米国等では商品に機能表示され、消費者の商品選択、自身の健康維持・向上に対し役立っています。

また現在栄養成分のカテゴリーとみなされるために機能性を表示できない糖類等の成分領域も存在しますが、三次機能の利用という観点からこの制度に組み入れる事が妥当と考えます。

機能性関与成分の明らかでない食品も一定の品質を担保出来る品質・生産管理を検討し本制度への参加を可能にする事により、現在市場に存在する商品の品質向上につながると考えております。

以上述べた観点で栄養成分と機能性関与成分が明確でない食品をこの制度に組み入れるには、①食事摂取基準の耐受上限量を定めた安全性の考え方を第一義に各ビタミン・ミネラルの三次機能利用に関する安全性確保の可否検討。②既存の関連制度である栄養機能食品制度基準と医薬品基準（一般用医薬品および医薬部外品）との機能性表示等に関する整合性確保。③機能性関与成分の明らかでない食品の原料GMP管理も含む製造・品質管理。等、今後の検討会で具体的な方策を議論して参りたく、よろしくお願い致します。

以上

食品安全委員会ワーキンググループ
『いわゆる「健康食品」に関する報告書とメッセージ』
(2015年12月)
から

日本人における
ビタミンDサプリメントの必要性と安全性について考える

大阪樟蔭女子大学健康栄養学部
日本ビタミン学会 代議員

津川 尚子

2

はじめに

2015年12月に『いわゆる「健康食品」に関する報告書』および『いわゆる「健康食品」に関するメッセージ』が食品安全委員会より公表された。食の安全が求められる中で、このようなメッセージが国民に対して発信されることは国民の健康を守るうえで非常に重要なことである。

しかし、本報告書およびメッセージに記載されるビタミン、特にビタミンDについては看過し難い部分があり、意見を述べさせていただきたい。ビタミンDはわが国においても不足や欠乏の頻度が高く、骨代謝、カルシウム代謝において栄養改善が望まれている。しかし、公表された文書ではビタミンDについて栄養改善の必要性はなく、過剰摂取のリスクのみが強調されているととれる表現がある。サプリメント等から通常(普通に)摂取される量で過剰症が引き起こされる可能性は低く、必要以上の恐怖心が国民の栄養改善にネガティブに働く可能性も危惧される。以下、報告書およびメッセージ記載事項に対する意見ならびにビタミンDの栄養改善効果に関する科学的根拠を述べさせていただく。

3

資料の概略

1. 『いわゆる「健康食品」に関する報告書』 および『いわゆる「健康食品」に関するメッセージ』に関連する記載事項、特にビタミンDについて

- ・ ビタミンD補給とカルシウム補給には効果がないのか？
- ・ ビタミンDの過剰量と安全量の適切な理解
- ・ ビタミンD欠乏・不足の状況と健康影響

2. ビタミンDの栄養改善効果＜新機能性を含む＞について

4

1. 『いわゆる「健康食品」に関する報告書』 および『いわゆる「健康食品」に関するメッセージ』に関連する記載事項について

- ・ ビタミンDとカルシウム補給には効果がないのか？

5

・ビタミンD補給には効果がないのか？

『いわゆる「健康食品」に関する報告書』 P11 記載事項

6. 「健康食品」のリスク要因からみたリスクを減らす方策、安全に摂るために知っておくべき事項について
<ビタミン・ミネラル>

「…また、最近の単一の臨床試験として、大腸腺腫切除後にビタミンD₃1,000 IU/日、カルシウム1,200 mg/日、またそれらの両方を摂取しても、3~5年間の大腸腺腫の再発リスクは有意には低下しなかったとの報告がある(参照45)。」

ガンの発症予防や再発リスク低減におけるビタミンDの効果については、未だ研究データ集積中で明確な結論が得られていない効果と理解している。

ビタミンDの第1の機能は、生体内のCa代謝調節、骨代謝調節であり、腺腫の再発リスク低下の報告を以てビタミンD補給には意味がないと記述することは、国民の誤解を招き、ビタミンD栄養改善推進における障害となる。

参照文献45

Baron JA, et al. : A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. N Engl J Med 2015, 373(16):1519-1530.

6

・骨折予防におけるビタミンDとカルシウム補給効果

『いわゆる「健康食品」に関する報告書』 P11記載事項

6. 「健康食品」のリスク要因からみたリスクを減らす方策、安全に摂るために知っておくべき事項について
<ビタミン・ミネラル>

「…ほかにも、最近のメタ・アナリシスの論文では、カルシウムについて、食事からの摂取量を増加させても骨折予防の効果はなく、サプリメントを摂取しても、骨折予防に寄与するという根拠は弱く一貫性がないものであり、高齢者に広く摂取されているカルシウムのサプリメントは、意味のある骨折の減少に結びつかないであろうとの報告がされている(参照44)」

参照文献44 Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, Reid IR : Calcium intake and risk of fracture: systematic review. BMJ 2015;351:h4580.

(参照文献44について)

文献44では、まずカルシウムを補給した研究(カルシウム単独、カルシウム+ビタミンD併用を含む)のメタ解析を行い、カルシウム補給が全骨折と椎体骨骨折リスクを低減することを示している。

しかし、著者らは解析に用いた研究のうち、Chapuyらの報告*の効果は全体の解析に強い影響を与えていることを指摘し、これを除外して判断するべきとしている。

その理由は、Chapuyらの研究における対象者のベースラインカルシウム摂取量が他の研究集団に比べて低く(513 mg/日)、ビタミンD栄養状態を反映する血中25-Hydroxyvitamin D(25-D)濃度も低いため**、他の研究対象者の背景と異なり、不顕性の骨軟化症に対するカルシウムとビタミンD補給の治療効果が表れたからとしている。

*Chapuy MC et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med. 1992, 327(23):1637-42.

**文献44では25-D濃度 20 nmol/L(=8 ng/mL)と記載されているが、Chapuyらの報告の原文では平均16±11 ng/mLと記載⁷

(参照文献44 続き)

本論文では、Chapuyらの報告にあるような低カルシウム摂取、低ビタミンD栄養状態の女性に対するカルシウムとビタミンD補給は有効であるのが当然ということを前提とし、一般的な欧米人のカルシウム摂取量にさらにカルシウムを追加補給しても有意な骨折の減少にはつながらないと述べている。



日本人に当てはめるとどうか？

カルシウム摂取量513 mg/日、血中25-D濃度16 ng/mLは、現在の日本人において高頻度に見られる低カルシウム摂取・低ビタミンD栄養状態であり、本論文の内容は逆に日本人の骨折予防におけるカルシウムとビタミンD補給の有効性を示唆するものである。

参照文献44の記載事項は欧米人の食生活に基づく内容であり、日本国民の現状には沿わないと判断できる。

骨折予防におけるビタミンDとカルシウム補給効果のメタ解析

Chochrane library では、骨折予防にはカルシウムとビタミンDの同時摂取が有効であると報告されている*。

また、Bischoff-Ferrariら**による大規模無作為化比較試験(RCT)のメタアナリシスでは、400 IU (10 μ g)/日のビタミンD補給では骨折予防効果はなく、700-800 IU (17.5 - 20 μ g) /日のビタミンD補給で大腿骨頸部骨折と椎体骨骨折のリスクが有意に低下することが示されている。

ごく最近発表されたメタアナリシスでは、カルシウムとビタミンDの介入を行った8つのRCT(対象者30,970名)から、介入により全骨折のリスクは0.85(95%信頼区間0.73~0.98)、大腿骨近部骨折は0.70(95%信頼区間は0.56~0.87)に、有意に減少することが示されている***。

*Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D. et al.: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 3. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227. pub2

**Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al.: Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009, 169; 551-561.

***Weaver CM, Alexander DD, Boushey C et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2016, **27**, 367-376

1. 『いわゆる「健康食品」に関する報告書』 および『いわゆる「健康食品」に関する メッセージ』に関連する記載事項について

・ ビタミンDの過剰量と安全量の適切な理解

10

過剰量と安全量の適切な理解

『いわゆる「健康食品」に関する 報告書』P18記載事項

(2)「健康食品」の特性に由来するリスク要因

② 形態

「・ ビタミンD: 体内での貯留期間が長く、投与を中止しても1か月程度効果が持続するが(参照80)、代謝物(25-ヒドロキシビタミンD)の血清中濃度が長期間のビタミンD過剰摂取中止後1年以上異常高値を維持したとの小児での報告もある(参照81)。過剰量を、長期にわたって摂取すると、カルシウムの過剰吸収を起こし、高カルシウム血症、腎障害、軟組織の石灰化等の健康障害が起こる(参照65)。」

- ・ 一般的なビタミンD中毒の記載としては間違いはなく、ビタミンDの過剰摂取には十分注意が必要であることは事実であるが、安全かつ適正な量についても併せて言及されるべきである。
- ・ サプリメント等で用いられるビタミンDの一般的な使用量は200～1000 IU (5～25 μ g)/日、耐用上限量は4000 IU (100 μ g)/日であるのに対して、文献81で報告される過剰症例のほとんどは、サプリメントや強化ミルク製造過程での誤った過剰添加による大過剰(240,000IU-4500,000IU; 6000 μ g – 1,125,000 μ g)の摂取が原因である。乳児に対する両親の補給ミス(12,000 IU; 300 μ g)もあるが、日本では小児、成人を含めて食品やサプリメントによるビタミンD過剰症で診察を受ける例はほとんどなく、現在のわが国の現状に沿わないのではないかと考えられる。
- ・ 参照文献81はReview articleで、報告書記載の「代謝物(25-ヒドロキシビタミンD)の血清中濃度が長期間のビタミンD過剰摂取中止後1年以上異常高値を維持したとの小児での報告もある」の根拠がいずれの論文のものかはっきりしない。

81 Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD : Drugs, and therapeutics committee of the pediatric endocrine society: Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. J Clin Endocrinol Metab 2014, 99(4):1132-1141.

11

過剰量と安全量

参照文献81では、過剰摂取事例とともに小児における安全な補給量についても言及されている。これと同様に、成人におけるビタミンDのリスクと安全性を評価した論文も数多くあり、現在市販のサプリメントに含有される程度の量(5~25 $\mu\text{g}/\text{日}$)を適正利用することに問題がない~~である~~ことは明らかである。

<ビタミンDのリスクと安全性を評価した論文例>

“Risk assessment for vitamin D.”

Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R.

Am J Clin Nutr. 2007, 85(1):6-18.

“Safety issues of vitamin D supplementation.”

Zittermann A, Prokop S, Gummert JF, Börgermann J.

Anticancer Agents Med Chem. 2013, 13(1):4-10.

12

適正なビタミンD摂取量と血中25-D濃度

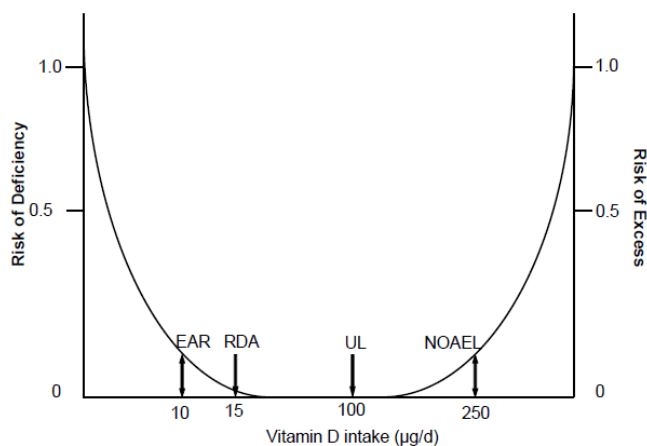


Fig. (1). Safety range of oral vitamin D intake in adults *

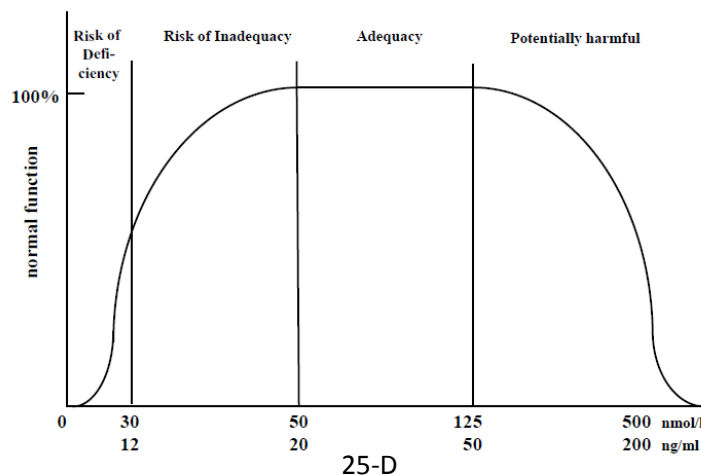


Fig. (2). Stages of vitamin D status according to circulating 25-hydroxyvitamin D level *

*IOM (Institute of Medicine). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.

Zittermann A, et al. “Safety issues of vitamin D supplementation.” *Anticancer Agents Med Chem*. 2013, 13(1):4-10.より

13

日本人におけるビタミン・ミネラルの過剰摂取例について

『いわゆる「健康食品」に関する報告書』 P14記載事項

(2)「健康食品」の特性に由来するリスク要因

② 形態

「・さらにほかのビタミン・ミネラル過剰摂取の例として、既往症のない48歳の日本人女性が、乳酸カルシウム、アスコルビン酸(1日6,000 mg)、ビタミンDのサプリメント及び便秘薬を長期間摂り、尿細管閉塞や狭窄等の石灰化を伴う重症な近位尿細管機能不全を発症したという報告がある(参照64)。」

(文献64)

Ohtake T, Kobayashi S, Negishi K, Moriya H.

Supplement nephropathy due to long-term, high-dose ingestion of ascorbic acid, calcium lactate, vitamin D and laxatives. Clin Nephrol. 2005, 64(3):236-40.

参照文献64はサプリメント摂取に関するコンプライアンス情報が示されていない1つの症例報告であり、このような症例をもってビタミン・ミネラルの過剰摂取例とするのはいかなものか。

特に、本症例におけるビタミンDサプリメントは250 IU(6.25 μ g)/日というごく一般的な補給量で、日常的に食品から摂られる量と同等なものである。この補給量で過剰症を起こす可能性はほとんど無く、血中Ca濃度も正常であることからビタミンDの関与については否定的である。

14

1. 『いわゆる「健康食品」に関する報告書』 および『いわゆる「健康食品」に関するメッセージ』に関連する記載事項について

・ ビタミンD欠乏・不足の状況と健康影響

15

(2)「健康食品」の特性に由来するリスク要因

② 形態

「しかし日本においては、これら微量栄養素の欠乏症が問題となることはまれであり、微量栄養素を食事以外のサプリメント等によって摂取する必要性を示すデータは今のところない。」

ビタミンDは食物から摂取される他、紫外線存在下、皮膚で産生される。このため、緯度・季節などがビタミンD栄養状態に大きく影響し、沖縄では季節を問わず皮膚で多くのビタミンDが産生されるが、冬の札幌では極めてわずかのビタミンDしか産生されないことが環境省から発表されている。

また、国の機関である環境省の『紫外線環境保健マニュアル2015』には、すでに以下のような記述がある。

P18「ヒトは食事と日光紫外線から必要なビタミンDを得ていますが、日本では近年、日焼けを避ける若年女性が増えたことから、特に乳幼児のビタミンD欠乏症が増加しています。」

P18「また、母乳栄養の赤ちゃんやアレルギーなどで食事制限をしている赤ちゃんは、骨の成長に必要なビタミンDが不足しがちです。ビタミンD欠乏症になると、カルシウムの不足からけいれんをおこしたり、1歳を過ぎて歩きはじめるころになってから骨が曲がりやすくなって、ひどいO脚(ビタミンD欠乏性くる病)になったりします。妊婦さんや授乳中のお母さんは、ビタミンD不足にならないよう、普段から食事に十分気をつけるほか、適度な日差しを浴びる(時間の目安については26ページ参照)ことも効果的と考えられます。食事からの摂取や日光浴等でのビタミンD補充が難しいお母さんの場合には、赤ちゃん用のビタミンDサプリメントを使用するののも一つの方法です。」

16

環境省の『紫外線環境保健マニュアル2015』続き

P26「ビタミンDは食物としては、きのこ類や脂身の魚類に多く含まれていますが、その他の食品には少ししか含まれておらず、必要量を食事だけから摂るのは困難です。そのため、多くの人が必要ビタミンD(1日400-1000IU単位、10-25μg)の半分以上を日光紫外線に依存しているのが現状です。皮膚色の薄い欧米人と比べて、皮膚色の濃いアジアやアフリカの人々がビタミンD欠乏症に陥りやすい事は良く知られていますが、特に日光にあたることの少ない人がハイリスクです。さらに、ビタミンDをつくる紫外線の波長は日焼けをする紫外線の波長とほぼ同じで、SPF30の日焼け止めをしていると、皮下でのビタミンD産生は5%以下に落ちてしまうことにも注意が必要です。日本では近年、特に乳幼児のビタミンD欠乏症が増加しており、高度のO脚や、けいれんで外来に受診する乳幼児が急増しています。日焼けを避ける若年女性が増えたことがあり、妊婦さんがビタミンD欠乏状態にあり、元々骨量の少ない赤ちゃんが多いうえに、完全母乳栄養やアトピー性皮膚炎に対する除去食、生後の日光浴不足が重なることがリスク要因と考えられています。(中略) なお、食物からの摂取や日光浴等が難しい場合には、ビタミンDのサプリメントを利用することも一つの方法です。」

皮膚での産生・食事からの摂取、いずれの面からも十分量のビタミンDが得られない例、すなわちサプリメントからビタミンDを摂取することのメリットが大きい対象者は存在する。

17

日本人のビタミンD栄養の現状

日本人の血中25-D濃度は、平均約50 nmol/L (= 20 ng/mL)であり、約半数は<50 nmol/LのビタミンD不足である。

日本人女性の血中25-D濃度

区分	n	平均±標準偏差 (nmol/L)	備考
12-14歳 ^{a)}	197	55.5 ±14.9	<50 nmol/L : 39%
15-18歳 ^{a)}	521	51.7 ±17.6	<50 nmol/L : 51%
19-29歳 ^{a)}	319	46.5 ±12.7	<50 nmol/L : 63%
30-49歳 ^{a)}	28	45.8 ±14.9	<50 nmol/L : 68%
50-69歳 ^{a)}	244	50.1 ±13.6	<50 nmol/L : 57%
70歳以上 ^{a)}	190	48.8 ±15.0	<50 nmol/L : 57%
妊婦(1) (平均34.8歳) ^{b)}	284	24.5±11.8	25.8±12.8(夏) 23.0±10.5(冬)

a) 岡野登志夫ら, 治療学 2008, 42, 873-876

b) Shiraishi M et al., J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2014; 60(6): 420-428

また、大規模コホート研究のROAD Study *では、1,683名(男性595名、女性1,088名)の対象者において、ビタミンD不足者は81.3%にも達したと述べられている。

*Yoshimura N, et al. *Osteoporosis International*, 2013, **24**, 2775-2787

18

ミネラルやビタミンの摂取不足の状況

『いわゆる「健康食品」に関する 報告書』P16記載事項

(2)「健康食品」の特性に由来するリスク要因

② 形態

「厚生労働省による国民健康・栄養調査における「栄養素摂取量」と「日本人の食事摂取基準(2015年版)」(参照65)に示されている「推定平均必要量」を性・年齢層別に比較した場合、カルシウムや鉄等一部のミネラルやビタミンにおいては、摂取不足が懸念される人が相当数存在するように見える。しかしながら、栄養素の必要量には個人差があるため、国民・健康栄養調査成績の平均摂取量が「推定平均必要量」に達していなくても、全ての個人が欠乏症等の健康障害に結びつく栄養素不足の状態にあるわけではない。さらに、個々の人が自分の栄養素摂取量を計算することは困難である。したがって、個人が自己判断でサプリメントからビタミン・ミネラルを大量に長期間にわたって補給することは過剰摂取につながる可能性がある。」

全ての個人が欠乏症等の健康障害に結びつく栄養素不足の状態にあるわけではない。しかし、厚生労働省が実施した国民健康・栄養調査の結果から「摂取不足が懸念される国民」が一定数存在するのは確かである。

必要以上の栄養素をサプリメントから摂取する必要はないが、この記述では適切な栄養補給をすることに対してネガティブで推奨されない印象を与える。

過剰症の回避は非常に重要でこれを警告することに異論はないが、適切な栄養改善をも妨げかねない表現については改善を求めたい。

19

「国民に対するメッセージ」について

(原文)

ビタミン・ミネラルをサプリメントで摂ると過剰摂取のリスクがあります。

- ・現在の日本では、通常の食事をしていればビタミン・ミネラルの欠乏症が問題となることはまれであり、ビタミン・ミネラルをサプリメントで補給する必要性を示すデータは今のところありません。健全な食生活が健康の基本です。
- ・むしろサプリメントからの摂り過ぎが健康被害を起こすことがあります。特にセレン、鉄、ビタミンA、ビタミンDには要注意です。

(必要以上の恐怖心を煽らず正しく理解していただくために)

ビタミン・ミネラルをサプリメントで摂る際には過剰摂取にならないよう適正な使用を心掛けましょう。

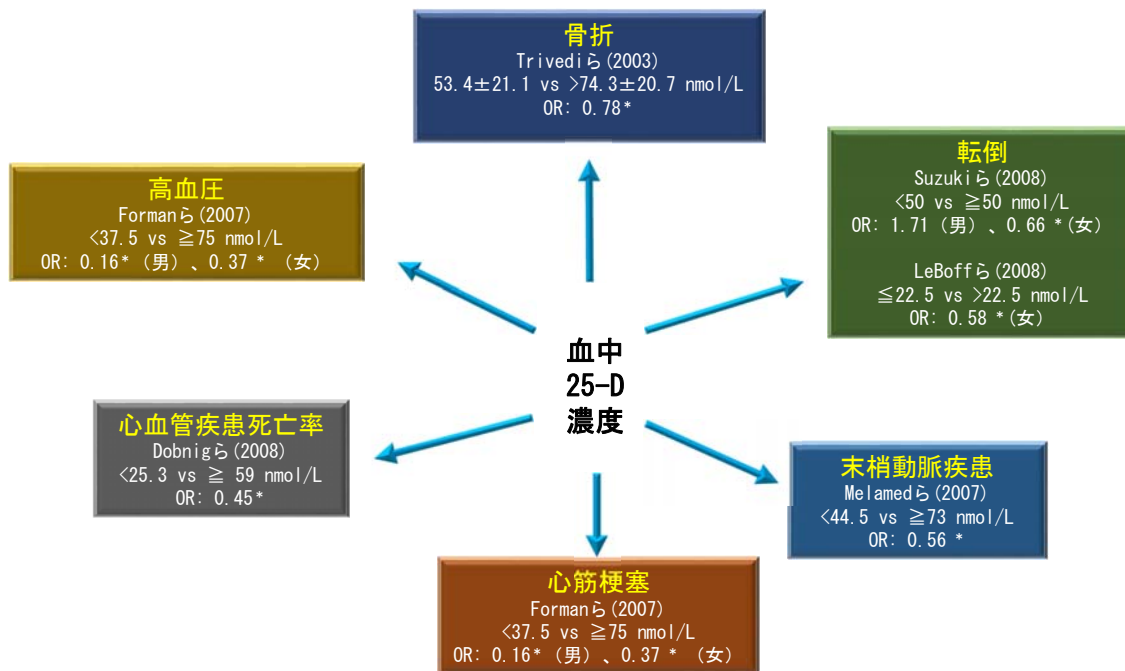
- ・現在の日本では、通常の食事をしていればビタミン・ミネラルの重篤な欠乏症が問題となることは少なくなりました。ビタミン・ミネラルの摂取については健全な食生活が基本です。しかし、カルシウムやビタミンDなどのいくつかのビタミン・ミネラルは日本人の伝統的な食生活や生活スタイルの変化によって不足する場合もあり、その際は専門家(医師、薬剤師、管理栄養士、登録販売者、サプリメントのアドバイザースタッフ等)のアドバイスを受けて適正に利用することが大切です。
- ・サプリメントの不適正な使用や製造規範に基づかない粗悪な製品による摂り過ぎが健康被害を起こすことがあり、海外ではセレン、鉄、ビタミンA、ビタミンDの過剰摂取の事例が報告されています。利用の際には信頼できる製品を適正に使用することを心掛ける必要があります。

20

2. ビタミンDの栄養改善効果〈新機能性を含む〉について

21

血中25-D濃度と疾病リスクの関連に関する報告



OR: 低血中25-D濃度群に対する高血中25-D濃度群のオッズ比

すべての疾患リスクとの関係が明確になっているわけではなく、今後の研究データの集積が必要

22

メタ解析による評価

骨折予防

・ビタミンDとカルシウムとの同時補給が骨折予防に有効

Avenell A., et al.: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 3. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227. pub2

・700-800 IU (17.5 - 20μg) /日のビタミンD補給が大腿骨頸部骨折と椎体骨骨折リスクを低減

Bischoff-Ferrari H.A et al.: Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009; 169; 551-561.

・ビタミンDとカルシウム補給により、全骨折リスクは0.85、大腿骨近部骨折リスクは0.70に低減

Weaver CM, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2016; 27, 367-376

23

メタ解析による評価

転倒予防

- ・ビタミンD補給により、転倒リスクは0.86に低減。特に、補給前のビタミンD欠乏・不足者において効果が顕著

Murad MH, et al.

Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis.

J Clin Endocrinol Metab, 2011; **96**, 2997-3006.

- ・ビタミンD不足者(血中25-D濃度が<20 ng/mL)の割合が、非転倒者に比べて転倒者で多い。

Annweiler C, et al.

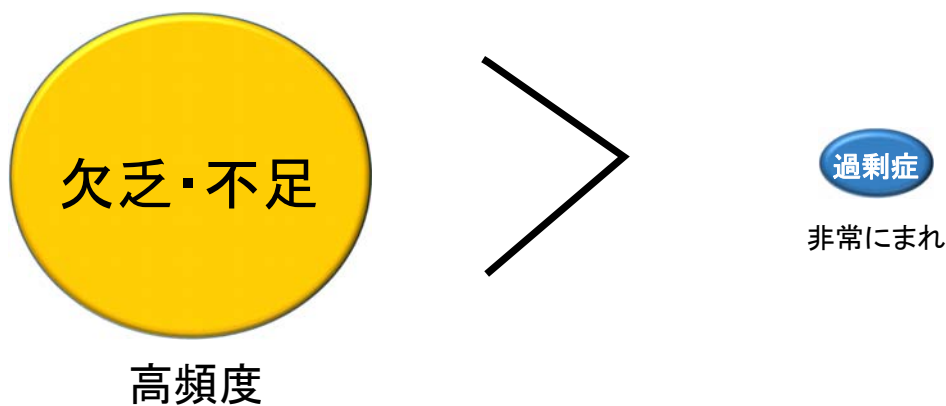
Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers: a meta-analysis to address a 'forgotten step'.

J Intern Med. 2015; **277**, 16-44.

24

まとめ

ビタミンD欠乏・不足とビタミンD過剰症の頻度



ビタミンDの栄養改善は骨粗鬆症予防や骨折率低減において取り組むべき重要な課題である。過剰摂取に対する注意は必要であるが、健康維持のために不足する栄養素を適正に補給することに対して否定的に捉えられないように努めることも重要と考える。

25

ビタミンEの新機能性について

武蔵野大学薬学部SSCI研究所分析センター
日本ビタミン学会理事
阿部 皓一

26

1. ビタミンEの機能性表示の現状

1-1) 栄養機能性食品

ビタミンEの機能性表示

(栄養機能性食品: 食生活等の理由により、不足しがちな栄養成分の補給を目的とした食品。特定の栄養素を厚生労働省の設定した基準を含んでいれば、食品衛生法に基づき、表示が許可される(規格基準型)。)

ビタミンEは、抗酸化作用により、体内の脂質を酸化から守り、細胞の健康維持を助ける栄養素です。

1日当たりの摂取目安量に含まれる栄養成分量
下限値 2.4mg(3.6 IU) 上限値 150mg (224 IU)

27

1-2) 医薬品

- 医療用医薬品としてはトコフェロール酢酸エステルが100-300mg(医薬品ではdl- α -トコフェロール酢酸エステルを用いているので100-300 IU)の用量で(1)ビタミンE欠乏症の予防及び治療(2)末梢循環障害(間歇性跛行症、動脈硬化症、静脈血栓症、血栓性静脈炎、糖尿病性網膜症、凍瘡、四肢冷感症)(3)過酸化脂質の増加防止の効能効果が認められています。
- 一般用医薬品としては d- α -トコフェロールが300mg(447 IU)の用量で(1)末梢血行障害による次の諸症状の緩和:肩・首すじのこり、手足のしびれ・冷え、しもやけ(2)更年期における次の諸症状の緩和:肩・首すじのこり、冷え、手足のしびれ、のぼせ(3)月経不順の効能・効果が認められています。

28

3. ビタミンE(VE)の新機能性

(1)DNA／タンパク質／脂質の酸化抑制
栄養機能食品で認められている機能

(2)血管循環の正常維持

(3)肝臓の機能維持

(4)認知機能の維持

(5)歯の健康維持

(6)筋肉の正常化

他に(7)免疫システムの正常化、(8)骨の健康維持、

(9)毛髪の維持、(10)皮膚の健康維持、(11)心臓の健康

維持、(12)眼のレンズ体の保護による目の健康維持、

(13)ビタミンCの還元体の再生、(14)頭皮の健康維持

29

3-(2) 血管の正常維持

- Ashor AW et al: Brit J Nutr, 2015, 113, 1182-1194

Medline, Embase, Cochrane Library, Scopusより該当する文献(2172報)を選択しVEとビタミンC(VC)の血管機能(血流依存性血管弛緩)に関してSystematic Review(46報、非病者14報)を行った。その結果、VEとVCで血管機能の改善効果を確認した。VE単独(27試験、被験者742名)では(300-1800IU/d, d- α -Toc換算値201-1208mg/d)で血管機能(内皮依存性血管弛緩の改善が見られた($p=0.0001$))。また、血漿中VE濃度が低いほどVE摂取の効果が見られた。

30

3-(3) 肝臓の生理機能の維持

- Sato K et al: Nutrition, 2014, 31, 923-930

PubMed, Medline, Cochrane Library Full Text Database, Japan Medical-Literature Database (医学中央雑誌)から該当する文献(293報)を抽出して適合する5試験につきメタアナリシスを行った。VE(400-800 IU/d, d- α -Toc換算値268-537 mg/d)投与によりNASH(非アルコール性脂肪性肝炎)を含むNAFLD(非アルコール性脂肪性肝疾患)患者はとコントロール群と比較して肝機能(AST, ALT, ALP)、炎症および繊維化が改善した。

- Xu R et al: Int J Clin Exp Med, 2015, 8, 3924-3934

PubMed, Embase, Cochrane Library

meta-analysisによるとVE投与(>800mg/d α -Toc、24-96週)によりNASH患者で肝の組織化学的パラメータ(大滴性脂肪, 肝細胞バルーニング, 実質炎症、線維化)が改善した。大滴性脂肪, 肝細胞バルーニング, 実質炎症では用量に関係なく改善作用が認められた。

31

3-(4) 認知機能の維持

- Dysken MW et al: JAMA, 2014, 311, 33-44

2重盲検試験 613名の軽度から中等度のアルツハイマー(AD)患者613名に VE(dl- α -Toc ace) 2000 IU/d(d- α -Toc換算値 1342 mg/d)投与した際に、プラセボに比較して認知機能低下が遅延した。

- Mangialasche F et al: Exp Gerontol, 2013, 48, 1428-1435; Mangialasche F et al: Neurobiol Aging, 2012, 33, 2282-2290

高齢者を対象にして血清中VE濃度が低いほど認知機能が低下が大きかった。

32

3-(5) 歯の健康維持

- Muniz FW et al: Arch Oral Biol, 2015, 60, 1203-14

Systematic Review

Medline, Liacs, ScieloのDatabase(1153→7報)から抗酸化物質の歯の健康を調べたところ、抗酸化作用とは関連せず、VE投与(200mg、隔日)により歯槽膿漏のインデックスが改善された。

33

3-(6) 筋肉の正常化

- Meydani S et al: Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 1993, 264, R992-R998

VE(800 IU/d, dl- α -Toc ace 800 mg/d)投与により、尿中の過酸化脂質が低減した。

- Satchek JM et al: Free Radic Biol Med, 2003, 34, 1575-1588

VE(1000 IU/d, d- α -Toc換算値671 mg/d)投与により運動後の酸化ストレスを軽減した。

34

VEの安全性

- はじめに
- 日本人の食事摂取基準2015では
耐容上限量(UL)はビタミンEでは
男性 800 mg(1192 IU)、女性 650 mg(969 IU)
- 参考までにサプリメントとしてVEのULは
US 1000 mg (1490 IU), UK 540 mg (805 IU)である。
また、従来から、VEの安全性が高いことが認められており、Kappus Hら(Free Radic Biol Med, 13, 55-74, 1992)は3200IU(d- α -Tocとして2148mg)でも有害作用はないと報告している。さらに、上述の大規模臨床試験では、高用量の投与でも有害作用の報告はされていない。

35

・総死亡率に対する考察

「400 IU以上のビタミンE投与で総死亡率は上がる」という Miller 3rdらのメタアナリシスの論文が発表されて以来、ビタミンEと死亡率に関するメタアナリシスがいくつか追加発表されている。そのうち3報{Miller 3rd ER(2005), Bjelakovic G (2007,2012), Gee PT(2011)}は僅かながら有意な死亡率の上昇が述べられているが、2報{Fortman SP(2013), Albert EL(2011)}では影響がないことが示されている。さらに Miller 3rd、Bjelakov, Geenの論文ではいくつか問題点も指摘されている (Curts AJ et al: Cardiovasc Drugs, 2014, 28, 563-573 ; Hathcock JN: Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition, PP43-45,2014)。

健康成人を対象としたメタアナリシス(14759報から18報を選択) (Curts AJ et al: Cardiovasc Drugs, 2014, 28, 563-573) においてビタミンE 23-800 IU(d- α -Toc換算値15-537mg/d)摂取で総死亡率に影響がないことが報告されている。

36

VEの安全性の考察

・VEの一日摂取量は機能ごとに設定されることが好ましく、抗酸化機能による栄養機能性食品の上限(150 mg)などを適応することは適切とは考えられません。

もちろん、過剰摂取を懸念して設置された耐受上限量 (UL、650-800mg) 以内の摂取量を採用することが望ましいと考えています。

37

結論

- ビタミンEはサプリメントとして国内外の多くの人に利用されている。その機能性も多岐にわたり、抗酸化作用(抗酸化作用は機能ではなく特性と考えることが適切)以外の機能性も言われている。種々の制度上の問題もあるが、機能性表示食品に耐受上限量(ラベルなど表示する)以内で注意喚起なども含めて十分に過剰摂取を防止する工夫をして、医薬品、栄養機能食品の機能性以外のビタミンEの新たな機能性を加えることを可能にすることは、国民の健康維持と向上に貢献すると考えている。

38

参考)VEのIU換算

- 臨床試験におけるVEの量はIUで記載されるケースが多いので、以下に参考までに換算値を記載する。食事摂取基準ではd- α -トコフェロールとして計算されているので、

1mg d- α -トコフェロール=1.49 IU

1IU= 0.67mg d- α -トコフェロール

39

機能関与成分の 設定と品質管理

横浜薬科大学 漢方薬学科
薬用資源学 榊原 巖



40

漢方製剤GMP基準 (行政通知)

薬審120号通知 (マル漢通知) [厚生省1986年10月]
「医療用漢方エキス剤の取り扱いと品質について」

管理指標成分の設定と含量保証

1. 指標成分

1処方につき少なくとも2種類の成分を設定すること

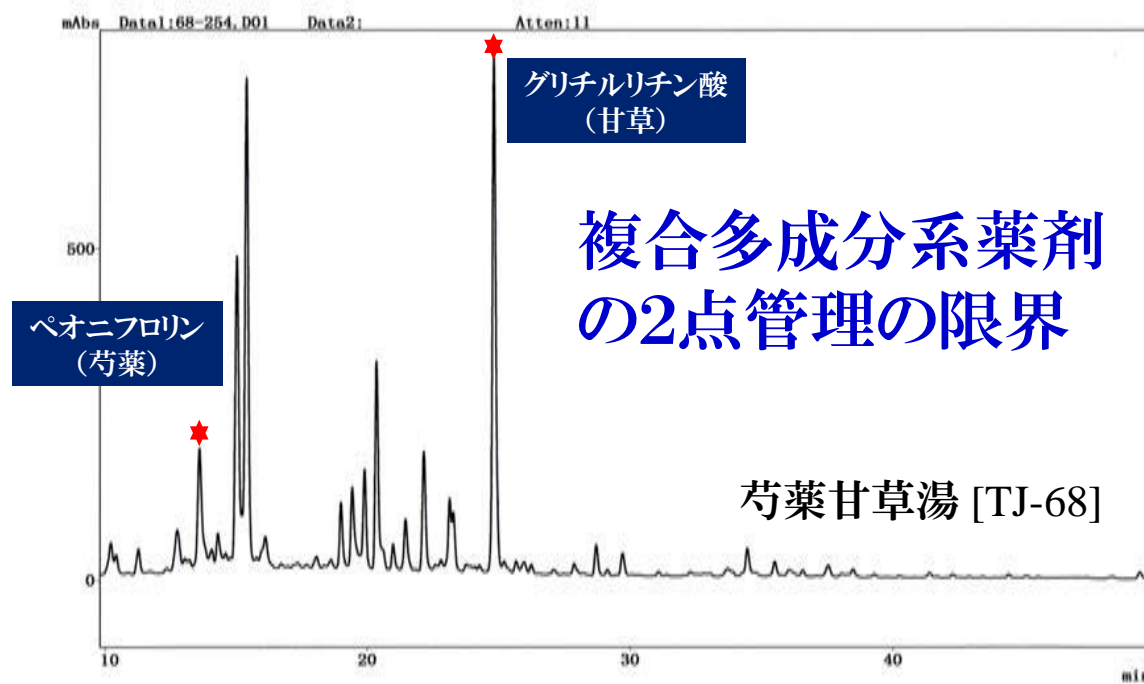
2. 標準湯液

標準湯液を設定すること

エキス剤中の指標成分の含量が、標準湯液中の
それらの70%以上の含量を保証すること

41

二成分での品質管理のイメージ



42

葛根湯の薬効成分とはどれか？

麻黄	エフェドリン	⇒	気管支拡張、発汗解熱
甘草	グリチルリチン酸	⇒	抗炎症、抗アレルギー
葛根	プエラリン	⇒	鎮痙
桂皮	ケイアルデヒド	⇒	抗炎症
芍薬	ペオニフロリン	⇒	鎮痙
生姜	6-ギンゲロール	⇒	抗炎症
大棗	???		

葛根湯は単なる風邪薬ではない
蓄膿症、乳腺炎、神経痛、蕁麻疹、
結膜炎、中耳炎 などの多様な
適応症を持ちます

43

植物製剤の品質に関する欧米の考え方

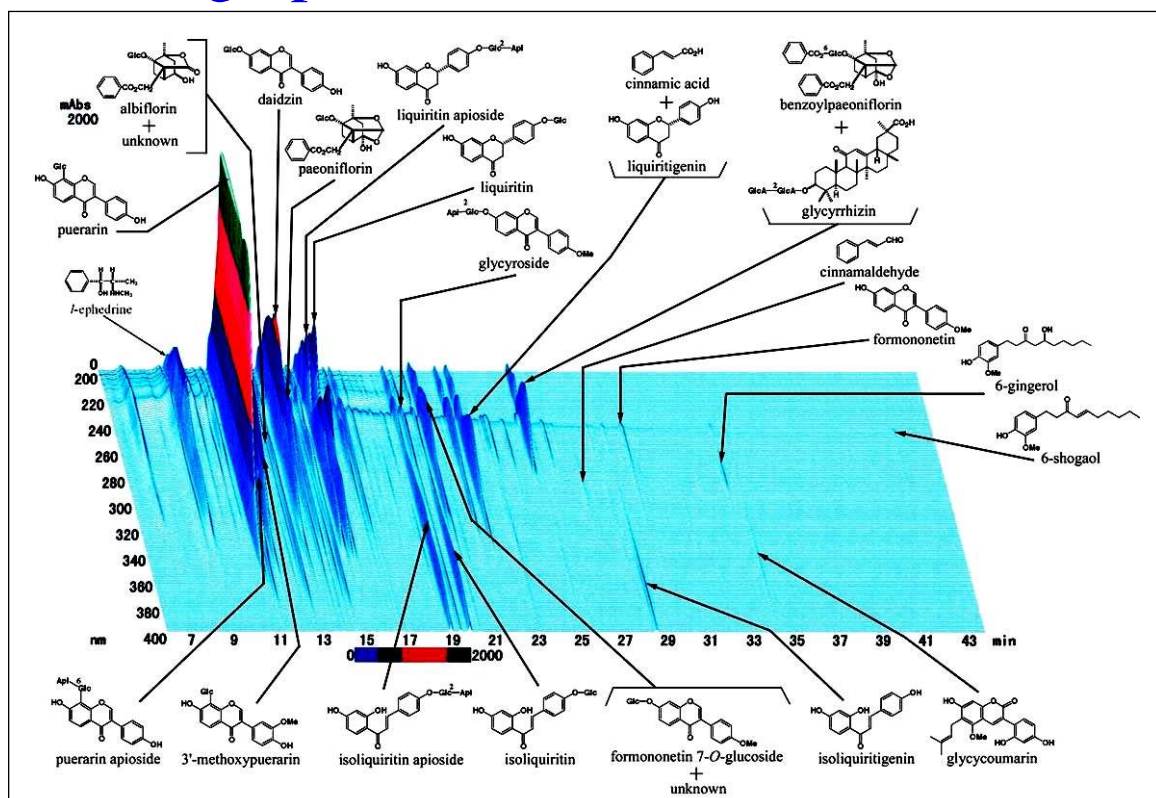
“Guidance for Industry Botanical Drug Products”
(FDA) [2000, August]

“CMC (Chemistry, manufacturing and control)”
Requirement of chemical identification by
spectroscopic or chromatographic **fingerprints**
both botanical raw materials and finished products.

欧米を中心に補完代替医療(CAM)が注目されている
米国FDAならびに欧州EMAでは植物製剤の品質保証
にはGAP(栽培指針)ならびにQC(Quality Control)として
最終製品と原料生薬の**フィンガープリント**が必要だと
提唱している

44

3D Fingerprint of TJ-1(葛根湯)



45

近赤外分光法による品質管理への応用

近赤外分光法

近赤外分光法は近赤外光(可視と中赤外の間の波長領域;約800~2500nm)を用いた分光法(optical spectroscopy)の一種で、物質を構成する分子の振動構造を調べることで、物質の物理化学的な「状態」を知ることができる。近赤外光は極めて透過性がよい特徴を持ちます。



赤外分光器 (顕微ユニット付)

～ 長所 ～

- (1) 非破壊: 比較的低エネルギーの小さな光を用いるので、測定中・測定後も試料の破壊・分解を起こしません。
- (2) 非接触: 試料からの反射光や透過光を観測するため、ガラス越しなど、直接触れずに測定することができます。
- (3) 前処理不要: 液体・固体・粉体等、あらゆる形態の試料を、ありのままに測定することができます。
- (4) 迅速性: フーリエ変換型ならば1測定あたり数秒で測定できます。ラインを流れている製品をリアルタイムに測定できます。
- (5) 多情報性: 一つのデータから得られる情報が非常に多いため、欲しいパラメータごとに行っていた分析を一度で済ませることができます。

～ 短所 ～

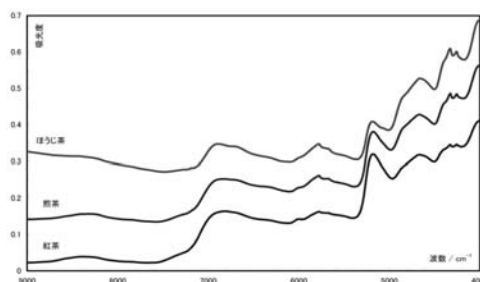
- (1) 相対的分析法なので、検量線を引くための指標がないと解析が困難です。
- (2) データが非常に複雑なため、解析には「ケモメトリクス」という難解な手法がよく用いられます。

食品への近赤外分光法の応用例

米	でんぷん(アミロース), たんぱく質, 水分, 灰分, アミノ酸, 食味値
小麦(小麦粉)	でんぷん, たんぱく質, 水分, 灰分, 硬軟質, 損傷でんぷん, さび病, SDS沈降性, α-アミラーゼ活性, カラーバリュー, ふすま質混入率, 品質判別, アミノ酸, 製パン適性
大豆	たんぱく質, 水分, 脂質
茶(乾燥葉)	たんぱく質, 水分, 全窒素, カフェイン, テアニン, 全遊離アミノ酸
牛乳	水分, 脂質, たんぱく質, 乳酸, TMS, カゼイン
チーズ	脂質, たんぱく質, 固形分, 水分, 灰分, チロシン, PH
畜肉(肉製品)	たんぱく質, 水分, 脂質, 塩分, エネルギー, PH, 調理適性
ワイン	アルコール, エキス分, 糖, 滴定酸度
日本酒	アルコール, 酸度, アミノ酸, 日本酒度, 直糖, 全糖
果実ジュース	ブドウ糖, 果糖, ショ糖
豆乳	たんぱく質, 水分
シリアル加工品	繊維 糊化度
パン	たんぱく質, 水分, 脂質
ビスケット(ドウ)	脂質, ショ糖, 小麦粉, 水分
醤油	塩分, 窒素, アルコール, 乳糖, グルタミン酸, グルコース
味噌	水分, 食塩, 全窒素, 全糖, 直接還元糖, 脂質, 灰分, アルコール, ホルモール窒素
乾燥野菜	たんぱく質, 脂質, 灰分, ADF
乾のり	品質等級, タンパク質, 色素
サトウキビ	粗繊維, 水分, 糖度(Brix), ショ糖, 還元糖
モモ, ナシ	糖度(Brix)
リンゴ	糖度(Brix), 硬度
トマト	糖度(Brix), 滴定酸度
温州みかん	糖(Brix)



ハンディー型近赤外分光器による、みかん糖度の測定例



積分球を用いて測定した、ほうじ茶・煎茶・紅茶の近赤外吸収スペクトル

資料 5-5 健康食品産業協議会

健康食品産業協議会の意見

本制度に関する基本的な考え方

機能性表示食品制度は、科学の進展により、健康に有益な機能の根拠が明確になった栄養成分を含む食品成分および食品につき、安全性・品質の確保下で、消費者がその有益性を享受できるために期待できる保健機能食品であるといった観点から健康栄養政策にも貢献する可能性がある有益な制度である。安全性の考え方については、ゼロリスクではなく、リスクベネフィット評価の考え方を根幹とする。

【栄養成分、関与する成分が特定できないもの：共通】

- ① 機能性と安全性が確認されている成分や食品は全て制度に組み込むのが適切である。
- ② 機能性、安全性、機能性表示に対して求めるレベルは現行と同等とすることが適切であり、そのために必要とされる安全性の確保・機能性表示の適切性に関する方策の論議を今後それぞれについて進めるべきである。

<その理由>

【栄養成分】

- ① この領域の研究の進展は目覚ましいものがあり、それら成果を消費者に広く知らせ、健康に役立たせることは有益なことである。
- ② 欧米ではこれらの機能性情報が日本に比べ数倍提供されており、消費者の健康の維持増進に有効活用されている。(例：EFSA の許可表示は栄養機能食品の 6 倍弱)

<参考資料 5-3 参照>

- ③ 製品の個別試験を必須とする特定保健用食品に比べ、世界中の膨大な研究成果を研究レビューの形で活用できる本制度は、機能性の効率的な情報提供が可能である。
- ④ 栄養機能食品は栄養素の不足を補うことが目的であり、食の第 3 次機能を実現するための制度設計とは、異なっている。
- ⑤ 機能性<第 3 次機能>を有する糖質、タンパク質、脂質（オメガ-3 脂肪酸を除く）も対象成分とされるべきである。<資料 5-4 および 5-5 参照>
- ⑥ トコトリエノールおよびγ-トコフェロールも対象成分とされるべきである。<参考資料 No.5-6 参照>

【機能性関与性成分が不明確】＜参考資料 5-7 参照＞

- ① 「健康食品」が健康訴求を行うには「科学的根拠」が必須である以上、根拠を有する製品・素材は全て本制度に引き上げられるような道筋を作り、玉石混合且つ暗示的広告を展開する「いわゆる健康食品」は縮小する流れに方向づけすべきである。
- ② 当領域は市場のほぼ半分を占めており、ここに道を開かないと上記の状況がいつまでも残存する結果となる。

議題 1. 【栄養成分】＜参考資料 5-1 の 6～12 ページ参照＞

安全性の確保について＜考え方と具体的方法＞＜参考資料 5-2 参照＞

- ① 食事摂取基準の耐容上限量、栄養機能食品の配合上限量等の各種安全量の基準を踏まえて配合可能範囲の設定という考え方で調整している。ただし、科学的根拠のレベルの高い事例では、例外も考慮すべきと思われる。
- ② ①に記載した考え方で設定された上限量に対する摂取目安量の比率を表示するように努める。

品質の確保＜考え方と具体的方法＞

・届け出完了成分と同等の管理を行う。すなわち、現行ガイドラインに従う。

機能性表示の範囲＜考え方＞

- ① 届け出完了成分と同等の管理を行う。すなわち、現行ガイドラインに従う。
- ② OTC 医薬品、医薬部外品、特定保健用食品、栄養機能食品と有効性の表示内容については、これらの商品群とは差別化する。

消費者情報＜考え方と具体的方法＞

- ① OTC 医薬品、医薬部外品、特定保健用食品、栄養機能食品との役割や使い方の相違点を色々な場面や手段でオピニオンリーダーおよび消費者に向けてのセミナー等によって啓発する活動を予定している。
- ② 関係者で協力して栄養成分 HP を作成し、OTC 医薬品、医薬部外品、栄養機能食品、機能性表示食品それぞれの特徴と使い方の情報を盛り込む。健康栄養研究所のデータベース HP もそのうちのひとつとして、検討いただければありがたい。
- ③ 容器包装に添付文書を付け、安全な摂取方法等の詳細説明を行えるようにすることができるように検討している。
- ④ 容器包装と広告では上記 HP を参照するよう促すこととする。

- ⑤ 表示や広告において適切な注意喚起<強調注意喚起>を行うこととする。

議題 2. 【機能性関与性成分が不明確】 <資料 5 の 13~20 ページ参照>

安全性の確保について<考え方と具体的方法>

- ① 安全性の評価につき、販売実績だけでなく、安全性に関するデータの収集に努めることを検討する。
- ② あるカテゴリーに属する製品については、製品の安全性データを収集することについて、その実現性も含めて検討をすることに向けて調整している。

品質の確保<考え方と具体的方法>

- ① 複数のカテゴリーを設定し、それぞれに対する管理基準を構築して、ガイドラインに追記する。
- ② 原料及び製造の管理を厳格に行い、届出資料に記載した品質の根拠から製品が逸脱することがないようにする。すなわち、原料は同等性を保証する仕組みを構築し、製造においては、先行している海外の事例を参考に、GMP 管理・HACCP 管理等の製造・品質管理手法を義務付けする方向性で検討したい。

機能性表示の範囲<考え方>

- ① 届け出完了成分と同等の管理を行う。すなわち、現行ガイドラインに従う。

消費者情報<考え方と具体的方法>

- ① 安全性の届出情報の充実を図る。すなわち、販売実績だけでなく、当該成分・製品の安全性データを公表するように努める。
- ② 販売時の説明が充実できるように、説明者の充実を図る体制構築に向けて努力する。
- ③ 容器包装に添付文書を付け、安全な摂取方法等の詳細説明を行えるようにすることができるように検討している。
- ④ 容器包装と広告では上記 HP を参照するよう促すこととする

その他

- ① 現在、「広告自主基準」を消費者庁のアドバイスも得ながら策定中であり、完成後はJADMA 等他団体とも連携しながらその徹底と実際の運用を図っていく予定である。
- ② 顧客のために真摯に企業努力を行っている実態を産業界として伝えきれていないので、今後は啓発活動を強化し、信頼の醸成に努めたい。
- ③ 超高齢社会の進展を踏まえ、国民の健康の維持向上をどのように図っていくか、民間のノウハウの有効活用も含めた全体像の議論を行う中で、本制度の位置づけの明確化を図るべきである。
- ④ 制度自体についての課題や個別製品の問題点が様々に指摘されているが、それらについては専門性を有するステークホルダーによる委員会等を領域ごとに立ち上げて論議を行い、問題点をひとつずつ是正していくべきである。
- ⑤ 保健機能食品制度に関して、初等教育で教えることが求められる。その結果として、安全で有益な食品が健康栄養政策にとって重要な一つの要因であることの理解が上昇すると思われる。

以上