

厚生労働科学研究:食品安全確保研究事業

特定保健用食材の安全性及び有用性に関する研究

平成 15 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 池 上 幸 江

目次

平成 15 年度厚生労働科学研究

特定保健用食材の安全性及び有用性に関する研究

総括	池上 幸江	1
分担研究報告		
食品における健康強調表示の国際的動向調査	池上 幸江 青江 誠一郎 堀口 美恵子	5
糖質関連食品素材の消化管機能に及ぼす影響	山田 和彦 石田 達也	25
機能性脂肪酸含有素材の安全性と有用性に関する研究	合田 敏尚	51
中枢神経機能を指向する新開発食品等の安全性に関する研究	志村 二三夫	67
特定保健用食品素材と医薬品の相互作用に関する研究	篠塚 和正 窪田 洋子	100
特定保健用食品素材の安全性評価手法の検索	江頭 祐嘉合	121
食物繊維のエネルギー評価に関する研究	奥 恒行 中村 禎子	136

総括:特定保健用食材の安全性と有用性に関する研究

主任研究者 池上幸江 大妻女子大学

【研究目的】

わが国では平成 13 年 4 月より、新たな食品表示制度 保健機能食品が発足した。これは、栄養機能食品と特定保健用食品から構成されている。このうち、特定保健用食品は国際的には健康協調表示といわれる表示制度に該当し、従来は食品形態のみが許可されていたが、今回の新しい制度への変更に伴って、錠剤やカプセルのような医薬品的な形態も対象となる。従って、これまで健康上の効果を表示することができなかつたいわゆる健康食品についても、有効性についての科学的な根拠や安全性などのデータがあれば、特定保健用食品としての表示も可能となった。

我々はこれまで健康食品や新たな食品素材の安全性を中心に研究を進めてきたが、新たな特定保健用食品制度の発足に合わせて、特定保健用食品の素材となりうる成分について、その安全性と有用性について検討することとした。本研究は新制度が、国民の健康維持や増進に有用な食品が提供される制度として発展することを目的として行うものである。

研究は次の7課題の分担研究から構成されている。

- 1 食品における健康強調表示の国際動向調査
- 2 糖質関連食品素材の消化管に及ぼす影響
- 3 機能性脂肪酸含有食品素材の安全性と有用性に関する研究
- 4 中枢神経機能を指向する新開発食品などの安全性に関する研究
- 5 特定保健用食品素材と医薬品の相互作用に関する研究
- 6 特定保健用食品素材の安全性評価手法の検索
- 7 食物繊維のエネルギー評価に関する研究

【研究結果の概要】

- 1 食品における健康強調表示の国際動向調査

わが国では平成 3 年より特定保健用食品の制度が作られ、世界に先駆けて国による審査に基づく健康強調表示の制度が発足した。平成 7 年には栄養成分表示基準制度、平成 13 年には保健機能食品制度を設け、食品に対する栄養表示、栄養機能表示、健康強調表示が整備された。これらの表示制度は CODEX における栄養表示の勧告や健康強調表示の議論が反映されたものである。

CODEX では健康強調表示は栄養機能表示、疾病リスク低減表示、その他の健康強調表示(2002 年までは高度機能表示と称していた)に分けて議論されている。2002 年まではステップ5にとどまっていたが、2003 年にはステップ8となり、国際的な合意がまじかになっている。

米国の健康強調表示は独自の制度であり、疾病リスク低減表示と身体の機能・構造に関連した表示が認められている。前者は現在 14 種が認められている。後者はとくに FDA による認可を受けずに、科学的な根拠を持っていれば表示ができる dietary supplement である。2003 年にはこの両者に対して、限定的健康強調表示が追加された。これは FDA に科学的な根拠を示す資料を提出して審査を

受けるものである。現在4群の食品に対して認可がされた。

EUとしては2003年に健康強調表示に関する指令がだされた。現在ヨーロッパの一部の国では健康強調表示は疾病リスク低減表示と新規食品の表示を認めている国がある。しかし、わが国のように国による審査ではなく、民間や官民による審査機関であり、これまでに許可されている食品数もわずかである。しかし、EU指令が出たことによって今後各国での制度整備が進むものと思われる。

2 糖質関連食品素材の消化管に及ぼす影響

プロバイオティクス機能を有する菌種等について摂取時期、対象者の違いに着目し、健康への安全性、有用性に焦点をあて、消化管に及ぼす影響について文献的な調査を継続した。また、カスピ海ヨーグルトの構成菌について 16S rDNA 塩基配列、同遺伝子に基づく系統解析および DNA/DNA 相同性試験を行い、分類学的な検討を行った。構成菌は、*Lactococcus lactis* subsp *cremoris* と *Acetobacter orientalis* に帰属することが明らかとなり、菌種のプロバイオティクス機能の可能性および安全性について文献的に調査し、問題点を整理した。また特定保健用食品に含まれるプロバイオティクス機能を有する菌種についてシャペロニンの一構造遺伝子である groEL に着目し、菌種、菌株特異的プライマーを作成し、新たな定性の検査法、定量法について検討を行った。その結果、特異的プライマーは、菌種の確認は十分可能であり、特定保健用食品の乳酸菌の分析方法に応用が可能であることが分かった。

3 機能性脂肪酸含有食品素材の安全性と有用性に関する研究

現在特定保健用食品の素材として特殊な構造をもつ脂肪が認可されている。本研究ではグリセロール骨格に結合する多価不飽和脂肪酸の配置や数に特徴を持たせた構造脂質型食品素材の安全性や有用性について検討することとした。本年度はアラキドン酸と中鎖脂肪酸で構成される構造脂質をモデルとして用い、1位と2位に配置したアラキドン酸の作用を、血清脂質および脂質代謝関連遺伝子の発現変動から比較検討した。その結果、中鎖脂肪の摂取は体脂肪の蓄積を抑制するが、高トリグリセリド血症を生ずることが分かった。しかし、中鎖脂肪の2位をアラキドン酸に置換すると、特異的に血清トリグリセリドの上昇を抑制した。

本研究では、摂取する機能性脂肪は、その脂肪酸組成やグリセロール骨格への脂肪酸の結合位置によって、脂質代謝に対する影響が異なることが示された。機能性脂肪の有効性や安全性評価には本研究で示された各脂肪酸のバランスやグリセリドへの結合位置についても検討する必要性を示している。

4 中枢神経機能を指向する新開発食品などの安全性に関する研究

本研究ではこれまで中枢神経機能を指向する新開発食品として主にハーブ類を対象として検討してきた。これまでの研究成果を踏まえて、ハーブ類の安全性や有用性を2つの側面から検討した。1つはわが国で販売上位にあるハーブ類についてその有用性と安全性を Natural Medicines Comprehensive Database に基づいて評価し、米国の販売上位のハーブ類と比較した。その結果、日本におけるトップ20の素材は安全性、有効性、総合点のいずれにおいても米国のものに比べて低いことが判明した。とくにトップ10のものについてはこの傾向が強く、日米間の評点に大きな隔たりが認められた。

第2は、ハーブ類の安全性評価のための動物試験法の検討である。本試験法には LEC ラットと、

モデル化合物としてカバを用いて検討した。カバのように肝臓障害などの有害作用をもつハーブ類については、LEC ラットは有用であった。また、肝臓における CYP 遺伝子の発現に対する影響をみることは、肝臓への有害作用や医薬品のバイオアベイラビリティへの影響が危惧されるハーブ類については有用な方法と考えられる。

5 特定保健用食品素材と医薬品の相互作用に関する研究

特定保健用食材や健康食品の素材として広く利用されている成分 イチョウ葉エキス、茶カテキン、インフラボン、プロポリスについて、その安全性と有用性を薬物との相互作用の観点から明らかにする目的で、正常(若齢)、老齢、生活習慣病モデルラットを用いて検討した。

とくに循環器機能に対する薬物の作用を指標に肝臓機能に対する影響をについて観察した。若齢ラットではイチョウ葉エキスを長期に投与すると、肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、医薬品(ニカルジピン)の作用を減弱させることを明らかにしたが、老齢ラットではその作用は弱く、肝臓への影響が若齢ラットに比べて低下していた。

他方、生活習慣病モデル動物として SHR-cp を用いて、神経伝達物質の体内動態に対する影響を観察した。モデル動物では生活習慣病に関連した血糖値、血中コレステロール、インスリン、中性脂肪が正常動物に比べて有意に高かった。これに対して、胸腺、脳のコリンやアセチルコリンの低下が見られた。コリンやアセチルコリンは加齢に伴う生体機能に関わっており、今後健康食品の評価のためのモデル動物として有用であることを明らかにした。

また、イチョウ葉エキス、杜仲茶、プロポリスが *in vitro* の系によって高血圧改善作用を有することを明らかにした。

6 特定保健用食品素材の安全性評価手法の検索

ある種の疾病時には、食品の吸収や代謝など食品に対する感受性が変化することがある。そこで、本研究では疾病時に特定保健用食品素材や健康食品素材を摂取した時の安全性を検討することにした。今年度は糖尿病および腎臓障害状態における実験動物の成長や血液成分への影響を観察した。素材としては、フラクトオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖、ラクチュロース、アガリクス、カルシウムを用いた。併せて、ポリフェノールの一種であるフェルラ酸について、その吸収・代謝について検討した。

その結果、用いた食材はいずれも糖尿病状態を増悪させることはなかった。一方、腎臓障害ラットにおいては、カルシウムが腎臓の肥大、および血清尿素窒素を上昇させることが認められた。

フェルラ酸およびその誘導体は腸管からの吸収、排泄はすばやく、その主要代謝産物はフェルラ酸スルホグルクドニドであることが明らかした。

7 食物繊維のエネルギー評価に関する研究

加工食品には健康増進法の栄養成分表示基準制度に基づいて、エネルギーをはじめ主要成分の表示が義務付けられている。しかし、食物繊維を含む難消化性糖質のエネルギー評価法が確立されていないために、食品関係法律の改正によって、食物繊維のエネルギー表示に混乱をきたしている。そこで、本研究ではこれまでの文献によって食物繊維のエネルギー値について提案し、文献データの少ない食物繊維のエネルギー評価法について検討した。

食物繊維は大腸における発酵の程度がそのエネルギー値に影響するところから、昨年度はヒトにお

ける食物繊維の発酵による呼気中の水素ガス排出量を摂取後8時間にわたって計測した。しかし、8時間のデータでは食物繊維の有効エネルギー量を評価するには十分ではないことが明らかになった。そこで、今年度は24時間の呼気捕集を行った。サンプルはフラクトオリゴ糖(2kcal/g)を基準とし、グルコマンナン、グアーガム、低分子化アルギン酸ナトリウム、ポリデキストロース、難消化性デキストリン、セルロース、ハイアミロースデンブンをを用いた。8時間捕集では、グルコマンナン、セルロース、ハイアミロースデンブンは発酵度が25%以下であり、0kcal/gとなり、グアーガム、低分子化アルギン酸ナトリウム、ポリデキストロース、難消化性デキストリンはいずれも1kcal/gとなった。しかし、24時間の捕集ではいずれの素材も1kcal/gとなった。すなわち、不溶性食物繊維でもヒト大腸内では発酵を受ける可能性が明らかとなった。

他方、ヒト糞便を用いたin vitroにおける発酵分解性試験を試みた。しかし、in vivoにおける結果との一致はみられず、食物繊維のエネルギー評価に用いるにはさらに検討が必要であることを確認した。

【要約と考察】

以上のように7課題について、それぞれの角度から研究を進めた。健康強調表示の国際動向調査からは、特定保健用食品制度のみならず、健康強調表示の食品やその安全性確保における各国の状況を把握することができた。糖質や脂質の特定保健用食品素材については、今後の有用性や同定における新たな試験方法への提案あるいは新たな素材開発への可能性を提起した。ハーブ類に関しては、安全性と有用性の両面からみた日本の現状を分析し、安全性評価に医薬品との相互作用や肝機能試験の方法の有用性を示した。他方、安全性試験において、疾病モデルを用いる方法について検討し、特定の疾患における感受性の変化を示唆した。

さらに行政上の緊急の必要性から食物繊維のエネルギー評価をヒトによって行うことを検討した。国際的にも食物繊維のエネルギー評価法は確立されていない中で、ヒト大腸における発酵を指標としてエネルギー評価が可能であることを示した。

いずれの課題もそれぞれに一定の成果を得、特定保健用食品の制度、有用性や安全性評価に有効な資料を提供した。他方、今後への課題や更なる発展の可能性も示した。

食品における健康強調表示の国際的動向調査

分担研究者	池上幸江	大妻女子大学家政学部
研究協力者	青江誠一郎	大妻女子大学家政学部
研究協力者	堀口美恵子	大妻女子大学短期大学部

【研究目的】

わが国では平成13年度より新たな食品への栄養表示と健康強調表示の制度を発足させた。この制度は、CODEXにおける健康強調表示の議論や諸外国における制度整備の状況、あるいは規制緩和などを考慮して作られたものである。他方、健康強調表示については、CODEXの議論も継続中であり、またEUおよびヨーロッパ諸国でも制度の確立には至っていない。これまで、健康強調表示についてCODEXでの議論の内容、米国の制度、EUとヨーロッパ諸国の動向、あるいは関連する伝統/補完代替医療に関する国際的な動向を調査した。

本年度はCODEXの動向を調査し、さらに米国やEUにおける新たな健康強調表示の動きがあり、これらについて調査した。同時に昨今のわが国での健康食品による被害の広がりに関連して、EUを中心として健康強調表示の食品安全確保への対応について調査した。

2003年に開催されたCODEXの第31回食品表示部会、およびEUの食品の栄養強調表示、および健康強調表示に関する欧州議会では、健康強調表示の中でも特に疾病リスク低減表示に関する議題が取り上げられ、それぞれ進展があった。一方、米国のFDAが定める健康強調表示では、1990年に制定された栄養表示教育法(Nutrition Labeling and Education Act NLEA)に基づく疾病リスク低減表示(Health Claims)¹⁾と1994年に制定された栄養補助食品健康教育法(Dietary Supplement Health and Education Act DSHEA)に基づく構造・機能強調表示(Structure/Function Claims)²⁾がある。さらに、2000年には疾病リスク低減表示の規制緩和の一環として限定的健康強調表示(Qualified Health Claims)³⁾が暫定的に制定され、2003年9月から運用が開始された。本報告では、これらの健康強調表示の制度について動向を調査し、わが国の保健機能食品制度における法的整備の参考資料とすることを試みた。

近年、わが国では「いわゆる健康食品」や「サプリメント」と称する健康食品の摂取が原因と疑われる被害が発生している。これらの中には、医薬品の成分を含む無承認無許可の医薬品や、原材料表示からは分からない成分を使用しているものがある。しかし、健康被害には有害物質の混入による製品の問題と利用者側の体質や医薬品の併用による障害が混在している場合が多いため、明らかに違法な医薬品の添加や有害物質が検出された場合は別として、因果関係が明確にされた事例はそれほど多くない⁴⁾。したがって、過去の事例も被害の情報よりも警告・注意喚起を主体としたものが多い。本報告では、欧州の行政等による健康食品、サプリメント等の警告・注意喚起の現状を調査し、今後の警告・注意喚起のあり方を考える上での示唆を得ることとした。これらの幅広い食品表示に関連した情報をまとめることは、今後の我が国の制度整備には必要な資料となると考える。

【研究方法】

1 CODEX、およびEUにおける健康強調表示のその後の動向

CODEX においては第 31 回食品表示部会(カナダ、オタワ、2003 年 4 月 28 日～5 月 2 日)で議論された健康・栄養強調表示の使用に関するガイドライン草案を、EU においては食品の栄養強調表示、および健康強調表示に関する欧州議会、および欧州理事会規則案(2003 年 7 月 16 日欧州委員会提出)を中心に、それぞれ検討されている内容をまとめた。

2 米国における限定的健康強調表示の動向

FDA のホームページ⁵⁾を中心に資料を収集し、限定的健康強調表示に関連する制度や運用に関する動向をまとめた。

3 欧州における健康食品の警告・注意喚起の現状

以下の資料集・報告書、セミナー資料、ホームページ等から資料を収集し、関連する項目を抽出してまとめた。

①資料集・報告書

- ・ 米英韓三カ国の行政による消費者被害救済制度に関する調査研究(国民生活センター)
- ・ 機能性食品の今日と明日(財団法人 食品産業センター)
- ・ 食品安全情報 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 No 1-20(2003), No 1-6(2004)

②セミナー講演資料

- ・ 機能性食品およびニュートラシューティカルの審査制度 2003 年 9 月(カナダ大使館後援 CANTOX セミナー)
- ・ フランスにおける機能性食品の現状と将来 2003 年 10 月((財)食品産業センター、在日フランス大使館, ILSI Japan 主催)
- ・ The Functional Food Industry in Europe 2003 年 5 月 (オランダ大使館主催)

③ホームページ

- ・ EU 欧州食品安全機関(EFSA, European Food Safety Authority)
- ・ 英国食品基準庁(FSA, Food Standard Agency)
- ・ フランス食品衛生安全庁(AFSSA, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments)
- ・ ドイツ連邦リスク評価研究所(Bundesinstitut für Risikobewertung)
- ・ 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 健康食品安全情報ネット(日本)
- ・ 東京都健康局食品医薬品安全部安全対策課安全情報係 健康食品注意報(日本)

【研究結果】

1 CODEX、および EU における健康強調表示のその後の動向

1) CODEX における状況⁶⁾⁷⁾

第 31 回食品表示部会(カナダ、オタワ、2003 年 4 月 28 日～5 月 2 日)において、これまで議論されてきた健康強調表示に関するガイドライン草案がステップ 6 から 8 に進められた。健康強調表示(Health Claims)は前回の部会から、栄養素機能強調表示(Nutrition Function Claims)、その他の機能表示(Other Function Claims)、疾病リスク低減表示(Reduction of Disease Risk Claims)に分けて議論されている。これらの定義は、栄養素機能強調表示は「身体の成長、発達、および正常な機能における栄養素の生理学的役割を示す強調表示」、その他の機能表示は「身体の正常な機能、または生物学的な活動に対して、食事全体との関連における食品、または

食品成分の摂取による特定の有益な効果に関するもので、健康、または機能の改善、または健康の維持増進に対するプラスの貢献に関する強調表示」、疾病リスク低減表示は「食生活において、ある食品、またはその食品成分の摂取と疾病、または健康状態のリスク低減との関係を示す強調表示」と定義されている。リスク低減は「疾病、または健康状態に対する主なリスクを明らかに改善することを意味する」としている。その上で「疾病には多様なリスク要因がある。それらのリスク要因の一つを改善することは、有益な効果をもたらすかもしれないし、もたらさないかもしれない。したがって、リスク低減表示の表現は、例えば、適切な言葉の使用や他のリスク要因の言及によって、消費者が予防的強調表示と誤解しないように伝えなければならない。」とされている。適切な表示例として「栄養素、または物質 A の含有量が少ない健康的な食事は、疾病 D のリスクを低減させるかもしれない。食品 X は、栄養素、または物質 A の含有量が少ない。」、「栄養素、または物質 A の含有量が多い健康的な食事は、疾病 D のリスクを低減させるかもしれない。食品 X は、栄養素、または物質 A の含有量が多い。」の 2 例を挙げている。今回の部会では、上記 3 種類の強調表示の中でも、特に懸案であった疾病リスク低減表示が承認されたことが注目に値するといわれている。このガイドライン草案は、第 32 回食品表示部会（ローマ、イタリア、2004 年 6 月 30 日～7 月 7 日）において採択される予定である。

2) EU における状況^{8 9)}

食品の栄養強調表示、および健康強調表示に関する欧州議会、および欧州理事会規則案（2003 年 7 月 16 日欧州委員会提出）においても、CODEX と同様、特に疾病リスク低減表示について議論され、疾病リスク低減表示を認めることを提案している。疾病リスク低減表示は「食品分類、食品、または食品成分の摂取により、ヒトの疾病進行のリスク要因が明らかに低減されることを明言する、示唆する、または暗示するすべての強調表示」とであると定義している。またこの表示を行うに当たって「疾病には多様なリスク要因があること、およびこれらのリスク要因のひとつを変えることは有益な効果をもたらすかもしれないし、もたらさないかもしれない。」という内容も表示の中に記載しなければならないとしている。なお、疾病リスク低減表示の許可に必要な科学的根拠のレベルをどのように設定するかについては、今後の検討課題であるが、ポジティブリストにおける「一般に認められた科学的データ」とは、「栄養学の教科書レベルで認められた」ことを示す。また、次に示す米国での限定的強調表示の様に科学的根拠の有効性に基づく格付けシステムを作成する予定はない。

その他の規則案では、第 4 条の栄養プロフィールの原則、特定の食品やアルコールについての表示、および第 11 条の暗示的な強調表示の禁止が議論の争点となっている。強調表示を行うに当たって、第 4 条では、脂肪・飽和脂肪酸・トランス型脂肪酸、糖質、塩・ナトリウムの含有量を特に規定すること、アルコールを 12 % (v/v) 以上含む飲料は健康強調表示をしてはいけないことが示された。また、例えば子供向けシリアルのように砂糖が多く含まれる食品に、健康強調表示を行うことはバランスを欠き不適切であるとしているが、シリアルの業界では科学的根拠があれば健康強調表示を許可するべきであると反対している。また、第 11 条では、全般的な健康、および生活改善に関する栄養素、または食品の一般的な不特定の有益性をうたう健康強調表示や心理的・行動的な機能をうたう健康強調表示など暗示的な表示を禁止している。このように栄養・健康強調表示に関する規則案は、議論が煮詰まり、EU 指令 (Regulation of the European Parliament and of the Council on nutrition and health claims on foods) として出されたことから、

今後加盟国はこれに併せて制度整備が進められることになる。

2002年に制定された「ビタミン、およびミネラルに限定される補助食品(Food Supplement)に関する理事会指令」では、補助食品を「ビタミン、ミネラル、または栄養的、生理学的効果をもつ他の物質の濃縮物を含むカプセル、錠剤等の医薬品のような形態の食品」と定義し、使用可能なビタミン、およびミネラルの種類を限定し、表示すべき項目を規定した。この件について加盟国は、2003年7月31日までにこの指令に合致するように国内法令を整備しなければならず、2005年8月1日以降はこの指令に適合しない製品の域内取引が禁止されることになっている。

2 米国における限定的健康強調表示の動向

1) 限定的健康強調表示制度制定の背景

NLEAに基づいて制定された疾病リスク低減表示は、疾病、または健康状態の指標との関係が科学的に立証された栄養成分が一定量以上含まれており、かつ、総脂肪、飽和脂肪、コレステロール、ナトリウムが基準値未満の食品であれば、FDAによる表示の承認を得てその栄養成分による疾病リスク低減効果が表示できる健康強調表示である。FDAは現在、以下の14項目について疾病リスク低減表示を認めている¹⁰⁾。

- ① Calcium and Osteoporosis
- ② Sodium and Hypertension
- ③ Dietary Fat and Cancer
- ④ Dietary Saturated Fat and Cholesterol and Risk of Coronary Heart Disease
- ⑤ Fiber-Containing Grain Products, Fruits, and Vegetables and Cancer
- ⑥ Fruits, Vegetables and Grain Products that contain Fiber, particularly Soluble Fiber, and Risk of Coronary Heart Disease
- ⑦ Fruits and Vegetables and Cancer
- ⑧ Folate and Neural Tube Defects
- ⑨ Dietary Sugar Alcohol and Dental Caries
- ⑩ Soluble Fiber from Certain Foods and Risk of Coronary Heart Disease
- ⑪ Soy Protein and Risk of Coronary Heart Disease
- ⑫ Plant Sterol/stanol esters and Risk of Coronary Heart Disease
- ⑬ Potassium and the Risk of High Blood Pressure and Stroke
- ⑭ Whole Grain Foods and Risk of Heart Disease and Certain Cancers

なお、⑬と⑭は1997年に制定されたFDA近代化法令(Food and Drug Administration Modernization Act FDAMA)¹¹⁾に基づき、2000年10月と2003年12月にそれぞれ追加された項目である。FDAMAは数年を要するNLEAによる評価を、迅速に行うために制定された。NLEAによる疾病リスク低減表示の内容は、その食品成分と疾病予防に関する研究データが一般に利用可能であり、その内容が専門家によって合意される科学的な根拠(Significant Scientific Agreement SSA)¹⁾であることを基準に許可される。これに対し、FDAMAでは権威ある文献(National Institutes of Health、Centers for Disease Control and Prevention、National Academy of Sciences、Institute of Medicineなど)による根拠があれば、発売の120日以上前に企業がFDAへ申請することにより疾病リスク低減表示が承認される。

限定的健康強調表示は「健康強調表示に関して有効性を支持する科学的根拠があっても、決定的ではないという理由で、FDA が強調表示を認めないことは違法である」という1999年6月の判決を受け、2000年10月に承認された条件付きの疾病リスク低減表示で、食品の他、栄養補助食品についても適用される。この制度は2003年9月1日から申請が開始されており、FDAへの申請により疾病リスク低減表示が可能である。表示の認可においては、ある食物成分による疾病リスク低減の有効性を支持する科学的根拠が、支持しない科学的根拠と比較して、質、または量において勝るかどうかを判定の基準となるが、その6ステップに及ぶ判定基準については、FDAのホームページで明確に提示されている。許可された場合は、「有効性を支持する根拠はあるが、決定的ではない」という主旨の表示が義務付けられているため、限定的健康強調表示と呼ばれている。

2) 限定的健康強調表示に関する電子情報

(1) FDA ホームページの概要

FDAのホームページから検索できる項目は、FDAがその規制に関わっている食物、薬品、医療器具、ワクチン・血液製剤、家畜・ペットの医療品、化粧品、電磁波関連製品などの分野である。食物を選択すると、Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)¹²⁾へとリンクする。そのプログラムエリアに、食品表示、栄養補助食品、HACCPなどに関する情報が含まれており、食品表示に関する情報はFood Labeling and Nutrition¹³⁾というサイトで得られる。以下にこのサイト内の7分野を示す。

- ① Overview and Recent Announcements
- ② General Information and How to Use the Food Label
- ③ Consumer Nutrition and Health Information
- ④ Industry Information, Guidance and Regulations
- ⑤ Label Claims
- ⑥ Specific Topics and Categories
- ⑦ Search and Subject Index

⑤のLabel Claimsの分野には、一般的な表示制度(栄養素含量表示、疾病リスク低減表示、構造・機能強調表示)の解説の他、2003年9月に申請手続きが開始された限定的健康強調表示が新しい話題として大きく取り上げられている。ここでは、その申請に必要な疾病リスク低減に関する科学的根拠の質と信頼性を分類するシステム、および現在までに承認された表示内容について解説する。

(2) 「科学的根拠に基づく格付けシステムの間中措置」¹⁴⁾

(Interim Evidence-based Ranking System for Scientific Data)

この格付けシステムは、FDAが申請された成分と疾病との関連を、科学的根拠の強度によって格付けを行うための指針である。具体的には以下に示す6つの段階(Step 1~6)により、膨大なデータが系統的に解析され、総合的に評価される。

Step 1	A proposed relationship between a substance and a disease or health-related condition is identified
Step 2	Individual studies are identified that are pertinent to the substance/disease relationship
Step 3	Individual studies are classified according to study design type. Different design types are graded higher than others, based on their ability to minimize bias. Thus assignment of a study design automatically provides a rating.
Step 4	Individual studies are assigned a designator of +, 0, -, or N/A to reflect the study quality. (The general criteria for quality determination are described in this guidance)
Step 5	The strength of the scientific evidence in support of the substance/disease relationship is given a rank. This rank is determined taking into account the quantity, consistency, and relevance to disease risk reduction of the aggregate of the studies.
Step 6	The rank is reported.

① Step 1

成分と疾病、または健康状態との関連を確認する段階である。関連を認めるまでのプロセスは、研究の対象者や分野を明確にし、研究の質を評価するための基礎となる。

② Step 2

全ての関連研究を収集して提出する段階であり、関連する成分の有効性を示す研究だけではなく、有効性を否定する研究も含めた全ての調査結果を報告しなければならない。申請される関連研究の評価は、主としてヒトの試験に基づくものとする。

③ Step 3

研究試験のデザインにより分類する過程であり、研究の質に関係なく自動的に以下の 4 タイプ (Study Design Type 1~4) に分類される。

Study Design Type 1	<ul style="list-style-type: none"> • Randomized, controlled intervention trials
Study Design Type 2	<ul style="list-style-type: none"> • Prospective observational cohort studies
Study Design Type 3	<ul style="list-style-type: none"> • Nonrandomized intervention trials with concurrent or historical controls • Case-control studies
Study Design Type 4	<ul style="list-style-type: none"> • Cross-sectional studies • Analyses of secondary disease endpoints in intervention trials • Case series

④ Step 4

個々の関連研究を質によって評価する過程であり、以下の 4 段階(+、0、-、N/A)がある。

(+) means the report has adequately addressed issues of scientific quality such as inclusion/exclusion, bias, generalizability, and data collection and analysis

(Ø) means some uncertainties exist as to whether the report has adequately addressed issues of scientific quality such as inclusion/exclusion, bias, generalizability, and data collection and analysis

(-) means the report has not adequately addressed issues of scientific quality such as inclusion/exclusion, bias, generalizability, and data collection and analysis

N/A means the report is not a primary reference, therefore the quality has not been assessed, and such a reference is not considered as part of the body of evidence on which the final ranking is based. Examples of non-primary references are review articles and meta analyses

⑤ Step 5

申請内容を試験量、整合性、関連性の観点から、一連の科学的根拠の強度によって各々3段階(***, **, *)で評価する過程である。具体的には以下のように、実施試験の回数や試験の対象者数が充分であるか、様々なデザインの試験の間で結果の一致、または不一致の両方に整合性がみられるか、試験対象者における疾病リスクの低減効果は充分であるか、などが評価の対象となる。

Quantity

(***) means the number of studies and the number of individuals tested (from all studies of design types one and two that are of high quality (+) combined) are sufficiently large to comfortably generalize to the target population

(**) means there are a sufficient number of studies and individuals tested from study design type three and higher (i.e. study design types one and two) of at least moderate quality (Æ) but uncertainties remain as to generalizability to the target population

(*) means that the number of studies and the number of individuals tested is insufficient to generalize to the target population

Consistency

(***) means a sufficient number of studies of design types one and two that are of high quality (+) have consistent results. Any inconsistencies should be explained satisfactorily

(**) means there is a moderate consistency across all study levels

(*) means that the results of studies are inconsistent

Relevance to Disease Risk Reduction in the General Population or Target Subgroup

(***) means that the magnitude of the effect observed in studies of design types one and two that are of high quality (+) is physiologically meaningful and achievable under intake and use conditions that are appropriate for such conventional human food and human dietary supplements that would be the subject of the claim

(**) means there is some suggestion from studies of design type three and higher (i.e. study design types one and two) and of moderate (Ø) to high (+) quality that the effect will be physiologically meaningful, and achievable under intake and use conditions that are appropriate for such conventional human food and human dietary supplements that would be the subject of the claim but uncertainties remain

(*) means that the magnitude of the effect in the studies is not likely to be physiologically meaningful or achievable under intake and use conditions that are appropriate for such conventional human food and human dietary supplements that would be the subject of the claim

⑥ Step 6

申請された疾病リスク低減効果に対して、科学的根拠の強度が以下の 5 段階に格付けされる最終過程である。

- 1 The first level, or highest rank of scientific evidence to support the substance/disease relationship, meets the “Significant Scientific Agreement among qualified experts” standard (For the purpose of this guidance, the first level rank is used only as a reference point. In all other respects it is outside the scope of this guidance.)
- 2 The second level rank of scientific evidence to support the substance/disease relationship is the highest level for a qualified health claim, and represents a moderate/good level of comfort among qualified scientists that the claimed relationship is scientifically valid.
- 3 The third level rank of scientific evidence to support the substance/disease relationship is the middle level for a qualified health claim and represents a low level of comfort among qualified scientists that the claimed relationship is scientifically valid. It would have low consistency with statements from authoritative bodies or be ranked as “low” in terms of scientific support by qualified scientists.
- 4 The fourth level, or the lowest rank of scientific evidence to support the claimed substance/disease relationship, is the lowest level for a qualified health claim and represents an extremely low level of comfort among qualified scientists that the claimed relationship is scientifically valid. It would have very low consistency with conclusions of authoritative bodies or be ranked very low by qualified scientists.
- 5 If the scientific evidence to support the substance/disease relationship is below that described as the fourth level (see above) no claim will be appropriate.

1 のレベルは SSA に相当する。食物成分による疾病リスク低減の正当な科学的根拠が充分にある最高のランクであり、NLEA に基づいて制定された疾病リスク低減表示に適用される。限定的健康強調表示には用いられない。2 のレベルが限定的健康強調表示における最高レベルであるが、疾病リスクを低減する科学的根拠の正当性は中間、または良いであり、有望であるが決定的ではない。3 のレベルは限定的健康強調表示における中間レベルであるが、疾病リスクを低減する科学的根拠は低く、限られたものであり、決定的ではない。4 のレベルは限定的健康強調表示における最低レベルで

あり、疾病リスクを低減する初歩的な研究はあるが非常に低く、健康強調表示を示唆する科学的根拠はほとんどないレベル。さらに低い 5 のレベルにおいては、強調表示は適切でない。すなわち、限定的健康強調表示には 2、3、4 のレベルが用いられるが、SSA には合致しないことから、「有効性を支持、または示唆する科学的根拠はあるが、その根拠は決定的ではない」という主旨の表示を添付することが義務付けられている。以下にこれらのレベルについて、科学的根拠のランク(B~D)との対応、および適切な条件文を示した¹⁵⁾。

Scientific Ranking ¹	FDA Category	Appropriate Qualifying Language ²
Second Level	B	"although there is scientific evidence supporting the claim, the evidence is not conclusive "
Third Level	C	"Some scientific evidence suggests however, FDA has determined that this evidence is limited and not conclusive "
Fourth Level	D	"Very limited and preliminary scientific research suggests FDA concludes that there is little scientific evidence supporting this claim "

¹From Final Guidance Interim Evidence-based Ranking System for Scientific Data

²The language reflects wording used in qualified health claims as to which the agency has previously exercised enforcement discretion for certain dietary supplements During this interim period, the precise language as to which the agency considers exercising enforcement discretion may vary depending on the specific circumstances of each case

(3) 限定的健康強調表示の例

2003年9月に提示された報告書(Summary of Qualified Health Claims Permitted)では、以下のように、ガン、冠状動脈心疾患、認識機能障害や痴呆、神経管障害についてのリスク低減効果が条件付で認められている。

- ① Qualified Claims About Cancer Risk
 - Selenium and Cancer
 - Antioxidant Vitamins and Cancer
- ② Qualified Claims About Cardiovascular Disease Risk
 - Nuts and Heart Disease
 - Walnuts and Heart Disease
 - Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease
 - B Vitamins and Vascular Disease
- ③ Qualified Claims About Cognitive Function
 - Phosphatidylserine and Cognitive Dysfunction and Dementia
- ④ Qualified Claims About Neural Tube Birth Defects

0.8 mg Folic Acid and Neural Tube Birth

上記各項目内では、a Required Claim Statements、b Eligible Foods、c Conditionsに分けて解説されている。②のナッツ類、 ω -3 脂肪酸、および④の葉酸についての概要を以下に示す。

Nuts and Heart Disease

- a ある科学的根拠では、1日1.5オンス(約43g)のナッツ類を飽和脂肪とコレステロールが少ない食事の一部として摂取することは、心疾患のリスクを低減させる可能性があることを示唆するが、これは決定的なものではない。
- b アーモンド、ヘーゼルナッツ、ピーナッツ、ピーカン、松の実、ピスタチオ、クルミ
- c ナッツ類50g当たりの飽和脂肪は4gを超えないこと。

Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease

- a ω -3 脂肪酸の摂取は、冠状動脈心疾患のリスクを低減させる可能性がある。FDAはこのデータを評価し、クレームを示唆する科学的根拠を得たが、その根拠は決定的ではないと判断した。
- b ω -3 長鎖多価不飽和脂肪酸(エイコサペンタエン酸(EPA)と/またはドコサヘキサエン酸(DHA))を含む栄養補助食品。
- c EPAとDHAの1日当たりの摂取量が2gを超えることを推奨しない。FDAは製造者に対して限定的健康強調表示をする製品における1日当たりの ω -3 脂肪酸の摂取量が1g、またはそれ以下になるよう制限することを要請する。

0.8 mg Folic Acid and Neural Tube Birth

- a FDAはこのクレーム「栄養補助食品から1日当たり0.8gの葉酸を摂取することは、通常の食事から少量摂取するより、神経管障害のリスク低減に有効である。」を支持しない。米国科学アカデミーは神経管障害のリスクを低減するために、女性が葉酸を強化した食品や栄養補助食品から1日当たり0.4g摂取することを推奨する。
- b 葉酸を含む栄養補助食品。
- c aのFDAはこのクレームを支持しないという内容(「」以外の文章)を、「」内の文章と同様の字のサイズ、タイプ、コントラストで明記すること。

なお、上記8項目の限定的健康強調表示が2003年9月に認可された後、2004年3月まで、さらに以下の9項目が申請され、それぞれのDocket Numberとともに、表示内容が一覧表として提示されている。

- Calcium and Kidney/Urinary Stones
- Calcium and Bone Fractures
- Calcium and Menstrual Disorders
- Calcium and Hypertension
- Calcium and Various Cancers
- Green Tea and Reduced Risk of Cancer

- Qualified Health Claim for Eggs with Enhanced Omega-3 Fatty Acid Content and a Balanced 1:1 Ratio of Omega-3/Omega-6 Fatty Acids and reduced risk of heart disease and sudden fatal heart attack
- Whole Grains and Coronary Heart Disease
- Monounsaturated fatty acids and reduced risk of coronary heart disease

なお、食品として初めて限定的健康強調表示が許可されたものはナッツ類であり、これは2003年7月に Tree Nut Council Nutrition Research and Education Foundation が申請したものである。その後、ウォールナツの他、緑茶、卵(ω-3 脂肪酸とω-6 脂肪酸の比が1対1になるようにω-3 脂肪酸を強化したもの)、全粒粉について限定的健康強調表示が申請されている。FDAに認可された食物成分と疾病リスク低減との関連性については、申請者以外でもFDAへ報告することによって用いることができる。例えば、一価不飽和脂肪酸と冠状動脈心疾患リスク低減の項目には、2003年12月19日から2004年1月29日までの短期間に、さまざまな企業や協会から29件もの申請がFDAへ提出されている。

3 欧州における健康食品の警告・注意喚起の現状

1) 健康食品の扱いについて

欧州では、健康食品は2種類が規制下にあり、“いわゆる健康食品”は一般の食品としての法的規制を受ける。したがって、健康食品の警告・注意喚起は、一般食品またはサプリメントのカテゴリーから発信されている場合が多い。ハーブ製品については、欧州では医薬品も販売されているため、医薬品の安全情報にも警告・注意喚起がある。

	カテゴリー	規制法令	特徴
食品	サプリメント Food Supplement または Dietary Supplement	EU指令 2002/46号	錠剤、ゼラチンカプセルで提供される。ビタミン、ミネラルについてのみ規制。2007年までにアミノ酸、食物繊維、ハーブ抽出物を検討する。その他の成分は国ごとにサプリメントの規制が行われている。
	特定栄養強化食品 Dietetic Food	EU指令 89/398号	特定の人を対象とした食品。元来、乳幼児、妊産婦、授乳婦に対する食品に対してのみ認められていたが、高齢者、特定のアレルギーのある人、アスリートなども対象となる。ビタミン、ミネラルを強化した食品が規制を受ける。
	健康食品 (機能性食品)	規制なし	普通の食品として摂取されるもの。特別な規制はかかっていない。ほとんどの警告・注意喚起は、農薬、抗生物質、重金属、微生物汚染等の品質に関わるものである。

EUにおける Food Supplement(補助食品)の審査は以下のようにになっている¹⁶⁾。

- ・ 新指令 2002/46/EC はビタミン13種、ミネラル15種とその化学構造を銘記している(ポジティブリスト)。
- ・ 各栄養素について最大摂取量を提示している。
- ・ 化学的リスクアセスメントに基づいている。
- ・ ポジティブリストへの追加は欧州食品安全機関(EFSA, European Food Safety Authority)に判定をしてもらう。
- ・ アミノ酸、食物繊維、種々の植物およびハーブ抽出物の追加を検討中である。報告期限は2007年7月である。それまでは、その他の補助食品は国内規制で制御される。
- ・ 本規制は、15加盟国すべての法規の統一が可能である。個別製品の認可ではなく、広範な食品カテゴリーとしての認可が取得できる。しかし、欧州以外からの手続きは複雑で時間がかかる。

2) 欧州の食品の安全性に関する動向

近年のBSE問題等による食品に対する不信感を受けて、欧州各国で食品安全評価に関する動きがあった。食品の安全には絶対はなく、リスクの存在を前提に制御するという考えのもとに取り組みが行われている。リスク評価機関として、フランス食品安全庁AFSSA(1999)、欧州食品安全機関EFSA(2002)、ドイツ連邦リスク評価研究所(2002)が設立された。リスク評価とリスク管理は別々のセクションまたは組織で行われる。以下に主な国のリスク評価とリスク管理を行う組織をまとめた。

国	リスク評価	リスク管理
EU	欧州食品安全機関 European Food Safety Authority	欧州委員会、欧州議会、加盟国のリスク管理部局等
英国	食品基準庁が外部に委託	食品基準庁 Food Standards Agency
フランス	食品衛生安全庁 Agence Française de Securite Sanitaire des Aliments の下におかれる 専門委員会	農漁業省 雇用社会連帯省 経済財政産業省
ドイツ	連邦リスク評価研究所 Bundesinstitut für Risikobewertung	連邦消費者保護・食品安全庁 連邦消費者保護・食料・農業省

(参考)

米国	食品安全性・応用栄養センター Center for Food Safety and Applied Nutrition 農務省食品安全検査局 Food Safety and Inspection Service	食品安全性・応用栄養センター 農務省食品安全検査局
----	--	------------------------------

3) 欧州主要国における警告・注意喚起を行う組織について

国	機関名	特徴
EU	欧州食品安全機関 European Food Safety Authority (EFSA) ¹⁷⁾	O-157 や BSE、ダイオキシン問題等に対応し、EU 内での食品安全性確保に向けた包括的、統一的なアプローチが必要とのことから 2000 年 1 月に欧州委員会が白書を公表。2002 年 1 月に設立の根拠となる規則を採択。EU 機関からは法的に独立している。食品安全、栄養、遺伝子組み換え食品など広範な事項に関して加盟国等の要請に応じてリスク管理決定の基礎となる科学的助言を提供する。公衆との直接のリスクコミュニケーションも行う。
英国	食品基準庁 Food Safety Agency(FSA) ¹⁸⁾	独立した行政組織で、保健大臣を通じて国会へ報告。BSE をはじめとした食品の安全性に対する信頼低下や食品安全性に関する業務を分割する目的で 2000 年 4 月に発足。
フランス	食品衛生安全局 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) ¹⁹⁾	保健省、農業省および消費省の共同所管の公共機関である。1999 年 4 月に設立。フードチェーン全体について食品栄養・衛生リスク評価を行い、科学的見地から政策立案や規制の実施について勧告・助言を行う。
ドイツ	連邦リスク評価研究所 Bundesinstitut für Risikobewertung ²⁰⁾	食品の安全性ならびに消費者の健康に関するリスク評価を行う。ウェブサイトでは、製品、食品、化学物質、農薬などの情報や助言、出版物の紹介なども行っている。
オランダ	Centre for Substances and Risk Assessment ²¹⁾	化学物質、農薬、動物用医薬品、食品、食品添加物、食品包材、新規食品(novel foods)、遺伝子組み換え食品等のリスク評価を行う組織。
スウェーデン	Livsmedelsverket National Food Administration ²²⁾	食品の安全性と品質、食品表示をはじめとした製造業、健康な食習慣などについて扱う組織。ウェブサイトでは刊行物、研究プロジェクト、食品規制、消費者情報などを公開している。

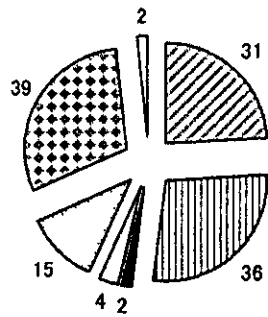
3) 主な警告・注意喚起システムについて

① EU の RASFF(the rapid alert system for food and feed)²³⁾

RASFF は EU がメンバー国対象に毎週発行している通知で、警告通知(Alert notification)と情報通知(Information notification)がある。警告通知はリスクのある食品や飼料が市場に出ているとすぐに回収が必要とされる場合に出される。情報通知は、食品や飼料でのリスクがたとえばある国などで確認されたが、他のメンバー国では販売されておらず、すぐに回収等の措置をとる必要のない場合に出される。日本における健康茶や D-ソルビトールを多量に含む健康食品に関する警告通知のような類似事例は 2003 年度は見当たらなかった。2003 年には警告通知が 454 件、情報通知が 1856 件出された。

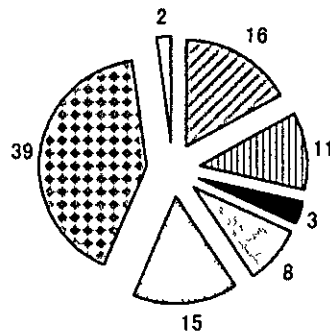
次頁にその内訳を示す。

警告通知(%)



- ☐ 微生物汚染
- ▨ 化学物質汚染
- 残留農薬
- 重金属
- 残留動物用医薬品
- ▤ カビ毒
- 不適切な表示

情報通知(%)



- ☐ 微生物汚染
- ▨ 化学物質汚染
- 残留農薬
- 重金属
- 残留動物用医薬品
- ▤ カビ毒
- 不適切な表示

2003年度のトピックスは以下の通り²⁴⁾。

事例	件数	概要
ナッツ中のアフラトキシン	763件	ほとんどはピスタチオナッツ。イラン産が多かった。
ダイオキシン	26件	動物飼料用の成分や添加物汚染 11件、動物飼料の乾燥工程 10件、魚油 2件、生きた牛 1件、ミルク 1件、乾燥ハーブ 1件
小魚中の多環芳香族炭化水素 (PAH)	12件	エストニア (6件) およびラトビア (6件) 産の小魚に PAH が検出されたとの報告が主にドイツからあった。
醤油中の 3-モノクロロプロパン-1, 2-シオール (3-MCPD)	20件	極東および東南アジア産醤油中の 3-MCPD に関する通知。食品加工の過程で生成する。
メカシキやイカ・タコ類のカドミウムおよび水銀汚染	記載なし	EU 規制の上限値を超えた場合に報告される。2003年にEUはEFSAに食品中の水銀に関する健康リスクについての科学的意見の諮問をしており、2004年上期に意見が出される見込み。