

(ハーブ素材)および植物由来素材配合製剤(ハーブ配合製剤)に関する科学委員会(Science committee)の討議報告を受けて、EFSA は、2005年8月に植物由来素材(ハーブ素材)および植物由来素材配合製剤(ハーブ配合製剤)の安全性評価に関する2段階法を開発することを科学委員会に依頼した。この取り組み内容は、下記の2項目である。

- (1) 入手可能な情報に基づく安全性評価レベル
- (2) 新規に得られたデータを含む安全性評価レベル

現在のガイダンス資料は、サプリメントに使用される植物由来素材(ハーブ素材)および植物由来素材配合製剤(ハーブ配合製剤)に焦点を絞ったものであるが、選択された取り組みは食品および飼料の分野における植物由来素材(ハーブ素材)および植物由来素材配合製剤(ハーブ配合製剤)といった他の使用にも適用できる。

安全性評価のための一般的な枠組みは科学委員会より提案されているが、その枠組みの中で、十分な情報がある植物は追加試験が不要で安全であろうという推定されている可能性がある。このような結論に到達するために注意深く考察された課題が、現在のガイダンスの基に詳細な討議がなされた。既存情報にもとづいては検討できない安全性の推定に関する植物由来素材(ハーブ素材)および植物由来素材配合製剤(ハーブ配合製剤)に関しては、より多くの追加の安全性評価が必要となる。

科学委員会は同時に安全性評価に関する植物由来素材(ハーブ素材)の優先付けに関する基準を開発し、毒物、中毒性物質、向精神性物質あるいはこれらを引き起こす可能性がある物質を含有することが報告されている植物由来素材(ハーブ素材)の概要一覧表を編纂した。この概要一覧はガイダンスの一部であると考えられるべきであり、この主要な目的は、サプリメントに使用できる原材料としての植物由来素材(ハーブ素材)の安全性評価を検討する際の問題点の整理、および安全性評価の優先順位確立の促進である。

科学委員会は、概要一覧の維持・更新を勧奨しており EU 外で使用されている植物も含めて

最新版への改定を推奨している。

2) サプリメントの原材料の安全性評価のために必要なデータの提案

安全性評価のために必要なデータとして以下に述べる

(1) 技術的データ

1. 起源植物の特定と性質
2. 製造工程
3. 化学組成
4. 規格成分；栄養学的あるいは生物学的活性のある構成成分、もしそれがわかっているならば、化学的なマーカーを選択する。
5. 安定性
6. 目的とする使用方法と摂取推奨量
7. 既存の評価に関する情報

(2) 暴露；範囲と期間

1. 予想されるヒトの暴露量(最大および平均の一日摂取量)、頻度、期間。
2. 同時に摂取されると思われる異なるカテゴリーの食物、サプリメント、医薬品などに含まれる植物原材料の曝露の可能性
3. 使用方法(モダリティ)
4. ヒトの集団における、使用方法(モダリティ)および暴露量に関する歴史的データ(食物、サプリメント、医薬品)

(3) 毒性学的データ

毒性試験およびトキシコキネティクス試験は、国際的に認められたプロトコルを用いて実施されるべきである(OECDガイドラインなど)

3) サプリメントの原材料として安全性評価のフレームワークの提案

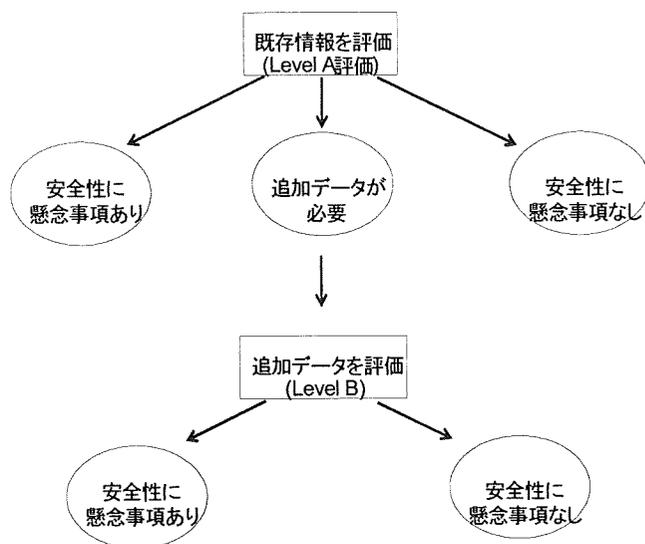
本ガイダンスの適用は、サプリメントとしての使用量、提案された暴露量での長い食経験があるかどうか、ヒトの健康に対する有害事象の報告がないかどうか、によって決まる。

構成成分の食経験がない、あるいは目的とする使用量が経験的な摂取量をはるかに超えている場合は、安全性評価は、実験動物を使った試験によって得られる毒性試験データを頼りにする。ここに提案されている植物および植物成分の安全性評価のアプローチは、特別な規制の枠には

められず、次の2つのレベルで構成される。

Level B；追加試験やデータを含む安全性評価

Level A；入手可能な知見に基づく安全性評価



段階法による植物・植物原料の安全性評価の
提案

3)-1 Level A: 既存情報による安全性評価

この評価では、入手可能な情報より植物成分の既知のレベルの曝露が大規模集団で長年にわたり有害事象の報告がない場合、追加データは不要であると判断される。

従って、上述の“2. サプリメントの原材料の安全性評価に必要なデータの種類の提案”で述べたデータが揃っており、サプリメントで使用予定のレベルは食歴と比較して有意な増加が無いという予測は、重要な要件となる。この事は、単に使用量だけではなく、植物に含まれる化学物質の種類と植物原料の化学物質の構成も食歴と同じであるべきである。

対象となる植物あるいは植物原料に有害物質が含まれていると思われる場合（概要一覧表参照）、有害物質がその植物の部位あるいは調整法により植物原料より少なくなる、あるいは有意に減少させられると確固たる証拠があるときに安全性であると推定される。

このような物質が植物に含まれていることが既知の場合、更なる検討が植物原料の安全性推定のために必要となる。その物質の概した曝露量は ADI や TDI といった health-based guidance（健常者を対象としたガイダンス）と

比較し評価する。また、その物質に関連する TTC(Threshold Toxicological Concern 毒性的閾値)値も参考になるだろう。Health-Based guidance が無い場合は、あるいは遺伝毒性および発がん性双方を有する物質を含む場合、Margin of Exposure (MOE)法による評価が適用できるかもしれない。MOE 法ではヒトにおける曝露量と毒性を示す量を比較する。

3)-2 Level B: 追加データによる評価

Level B は、予定されている摂取量がこれまでの摂取量と比べて明らかに高い場合、あるいは経験的な摂取量が不明な場合などが考えられる。なお、毒性試験は可能な限り、OECD などの関連のガイドラインに順ずることが推奨される。被験物質はよく識別され、特徴付けられ、標準化されているべきであり、規格に適合しているかどうか記載されていることが重要である。

<代謝を含めたトキシコキネティクス>

植物・植物原料の成分間でバイオアベイラビリティ、代謝、毒性に相互作用の可能性がある場合や、医薬品との相互作用の可能性がある場

合などケースバイケースで実施する。

<遺伝毒性試験> (in vitro 2 種を行い判断がつかない場合は in vivo)

遺伝子、および染色体レベルの in vitro 試験が要求される。試験としては Ames 試験と染色体異常試験または小核試験、可能であればマウスリンフォーマ tK 試験である。in vitro 試験で判断がつかない場合は、in vivo 試験を追加する。

<亜慢性毒性試験>ラットを用いた 90 日間反復投与試験を行い NOAEL の設定を最低限行う*。

*遺伝毒性試験の結果とは無関係で行われるべきである。

<その他の試験>

遺伝毒性試験および亜慢性毒性試験の結果、および関連情報に基づき、さらなる試験が要求される (たとえば、生殖毒性試験、発生毒性試験、神経や免疫毒性試験)。

4) 植物の概要一覧の作成と安全性評価における優先順位

植物の概要一覧は毒性、中毒性、向精神性物質の含有について記載されている。この一覧を作成する主な目的は、サプリメントに使用する植物成分の安全性を評価する際に配慮すべき項目に注意を向けるためのものである。

この一覧には次のような情報が含まれている

- ・その植物の種類 (種および品種) 異名
- ・植物の部位
- ・毒性学的に潜在的懸念のある物質
- ・不純物のコンタミ
- ・参考文献

安全性評価における優先順位

以下の勧告に従って評価されるべきである。

- 確立された食経験があることが知られており、有意なレベルで問題となる物質を含んでいる
- 使用予定の量が高いことが知られている、あるいは期待されており、一部の EU 諸国では使用されているものの、EU のある国では使用が認められていない、あるいは推

奨されていない

- 有害事象の報告がある (疫学的データ、動物実験の結果や、類似植物の報告も含む)
- 近年、明らかに消費量が増加している
- 限定的な食歴と毒性データがあり、比較的使用量が高い

毒性の可能性が低いと報告され、予定している摂取量または曝露量が EC 加盟国の平均食事摂取量の摂取量の範囲内である場合、優先順位は低くなる。

参考文献

1) EFSA Journal 2009;7, 1249

2. ダイエタリーサプリメント及び非処方箋薬に対する消費者保護法

サプリメントの健康被害 (副作用) に関する情報を的確に収集することにはかなりの困難があり、これまでもさまざまな方法が試みられてきていた。米国で、重篤なサプリメントに関連する有害事象を、企業から FDA に報告する制度が実施されたのは、法律公布後の 2007 年 12 月 22 日であった。その後の約 1 年間で、FDA に提出された重篤な有害事象報告は急増している。その意味では、この方法も効果的であったと推測されるが、副作用の実態をどこまで把握し得たかについては疑問が出されている。殊に、重篤例に限定した報告制度が、副作用の全体像を隠してしまう危険性を指摘する立場もある (後述: 米国会計検査院の勧告)。一方で行政上、この制度を充実させることに対する要求も大きく、FDA はこの法律の実効を上げるためにガイダンスを公表して、事業者に更なる対応を促している。以下にその概要を纏めて示す。また、FDA が採用した有害事象報告のためのフォーマットを入手しているので、邦訳を付表の表 E 及び表 F として文末に添付した。

ダイエタリーサプリメントおよび非処方箋薬に対する消費者保護法が、米国議会上院で 2006 年 12 月 6 日 (ブッシュ大統領の署名: 12 月 22 日) 可決された。この法律は重篤な有害事象が発生した場合には、製品を発売している企業にその事実を FDA に報告する義務を課す

ものである。

現在、本法に関して、事業者向けに有害事象報告、記録保管およびダイエタリーサプリメントのラベル表示に関するガイダンスが発表されている。

1) 制度について

(1) 定義

- ①有害事象 (Adverse Event) ダイエタリーサプリメントの使用に関連する有害である、あらゆる健康被害
- ②重篤な有害事象 (Serious Adverse Event) 次のような結果に至るもの：
 - ・ 死
 - ・ 生死に関わる事態
 - ・ 入院を必要とする事態
 - ・ 持続性のある重篤な障害あるいは無能力
 - ・ 先天的奇形または出生時欠損、或いは
 - ・ 合理的な医学的判断に基づいて、上記の結果を生じないようにするために内科的または外科的な処置を必要とする場合
- ③重篤な有害事象報告書 (Serious Adverse Event Report) ダイエタリーサプリメントの製造者、包装業者、または販売業者が、米国における栄養補助食品の使用に関連した重篤な有害事象のあらゆる報告を受理した場合に、MedWatch Form 3500A で FDA に提出しなければならない報告書。MedWatch Form 3500A は専用報告書として指定されており、オンライン入手あるいは電話にて請求できる。

(2) 一般原則

ダイエタリーサプリメントとして米国市場で販売されている製品のラベルに表示されている製造者、包装業者、販売業者（以後、当該者と記す）は、製品による重篤な有害事象について入手した報告を総て、ラベルのコピーまたはパッケージおよび関連書類を添えて報告しなければならない。

この対象商品は、すでに製造中止になっているものを含んでいる。

(3) 報告書の提出

- ①提出の時期 当該者は重篤な有害事象に関する報告を受理してから 15 営業日以内
- ②提出先 FDA CFSAN あてに郵送する。FAX およびオンラインでの提出は現時点では不可
- ③更新情報 当該者は長官に対して、既に報告した重篤な有害事象について最初の報告から 1 年以内に得られた更新情報を総て報告しなければならない (15 営業日以内)。更新情報は Med Watch Form 3500A を使わず、更新情報のコピーを、すでに Med Watch Form 3500A で提出した初回報告のコピーとともに提出する。

(4) 報告の内容

本稿で規定する重篤な有害事象に関する報告は MedWatch Form 3500A の様式を用いて提出される。必要最低限の報告内容は以下のとおり

- ・ 特定可能な患者の情報 (セクション A)
- ・ 重篤な有害事象の内容 (セクション B)
- ・ 疑わしい栄養補助食品 (セクション C) の情報
- ・ 最初の報告者 (セクション E) の連絡先
- ・ 当該責任者 (すなわち、重篤な有害事象報告書を FDA に提出しようとしている当該者) の身元および連絡手段 (セクション G)

(5) 報告書の保存と検閲

① 保管対象

- ・ Med Watch Form 3500A で提出した有害事象報告書および添付書類
- ・ 重篤な有害事象についての全ての更新情報
- ・ 重篤な有害事象についての更新情報の FDA への全ての報告書
- ・ 当該責任者と最初の報告者および重篤な有害事象に関連した他のあらゆる情報提供者との連絡記録・文書
- ・ 非重篤な有害事象記録

② 保管期間 6 年間 (電子媒体での保管を認める)

③ 報告の検閲 当該者は当局の要求に応じて、保管されている報告の検閲を認めなければなら

ない。

(6)製品ラベル表示

有害事象報告を受理する米国内の住所または電話番号の記載を必須とする。

消費者が重篤な有害事象を報告するよう知らせる記述をラベル内に載せることを勧めている。

(7)重篤な有害事象との因果関係

重篤な有害事象報告書の提出をもって、その有害事象とダイエタリーサプリメントとの因果関係があるとFDAは解釈しない。

(8)その他

このガイダンスでは、法的義務外の有害事象について、MedWatch Form 3500による報告を認めている。MedWatch Form 3500の対象は以下のとおり

①消費者、医療従事者、ダイエタリーサプリメントの製造者、包装業者、または販売業者以外の事業体による報告

②ダイエタリーサプリメントの製造者、包装業者、または販売業者による非重篤な有害事象報

告

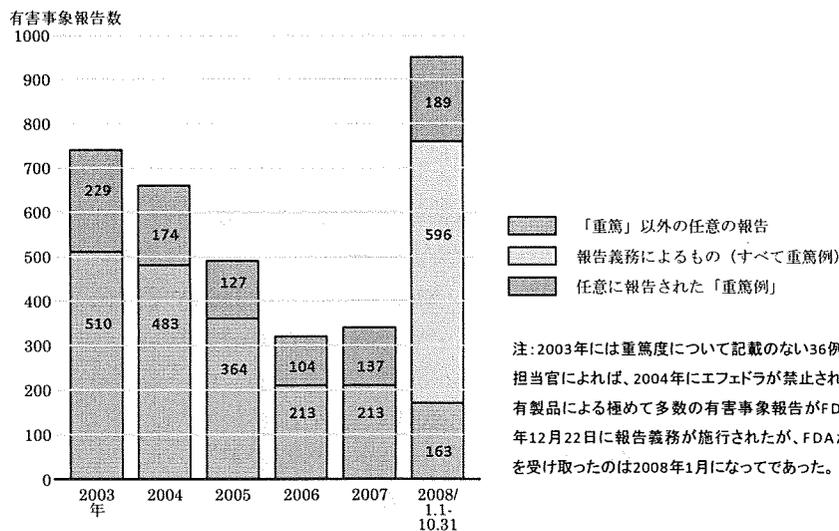
③ダイエタリーサプリメントの製造者、包装業者、または販売業者が当該責任者ではない場合の報告

④ダイエタリーサプリメントではない食品における重篤な有害事象

これらの報告は義務ではないが、FDAとしては奨励している。

2) 運用実態について

2003年1月1日から2008年10月31日までにCAERSに提出されたサプリメント関連有害事象報告数は、948件でありそのうち義務的報告数は596件であった。2003年には重篤度について記載のない36例が含まれている。FDA担当官によれば、2004年にエフェドラが禁止される前には、エフェドラ含有製品による極めて多数の有害事象報告がFDAに提出された。2007年12月22日に報告義務が施行されたが、FDAが報告義務による情報を受け取ったのは2008年1月になってであった。



注:2003年には重篤度について記載のない36例が含まれている。FDA担当官によれば、2004年にエフェドラが禁止される前には、エフェドラ含有製品による極めて多数の有害事象報告がFDAに提出された。2007年12月22日に報告義務が施行されたが、FDAが報告義務による情報を受け取ったのは2008年1月になってであった。

図 2003年1月1日から2008年10月31日までにCAERSに提出されたサプリメント関連有害事象報告数

表 2003年1月1日から2008年8月6日までにFDAに報告義務として提出されたサプリメント関連の有害事象報告

サプリメントの種類	2007年12月22日から2008年10月31日までに報告された重篤な有害事象数	報告された全有害事象の割合
複数成分の組み合わせ製品で他に分類されない製品	391	65.6%
ビタミン	240	40.3
ミネラル	111	18.6
脂肪及び脂肪代替物	55	9.2
ハーブ及びその他の植物（お茶以外）	24	4.0
食物繊維	20	3.4
ハーブティー及びその他の植物のお茶	15	2.5
タンパク質	9	1.5
動物副産物及び抽出物	1	0.2%
合計	596*	

出典: FDA

- 有害報告の中には複数の項目にまたがる例があるため、「合計」欄には数値をいれていない。例えば、FDAによると、消費者がビタミンCのサプリメントとエキナセアのサプリメントを摂取して有害事象が発現した場合、当該有害事象は「ビタミン」と「ハーブ及びその他の植物」に分類される。もし摂取した製品がビタミンとエキナセアを同時に含んでいた場合には、当該有害事象は「組み合わせ製品」に分類される。

3. EU の食品及び飼料に関する緊急警報システム (RASFF)

EU では、すでに 1797 年に食品による有害事象報告を加盟国間で共有するシステムとして、Rapid Alert System on Food and Feed (RASFF) を導入している。このシステムは、各加盟国で収集した健康被害情報を、速やかに各国間で共有できるようにしたネットワークシステムである。このシステムの運用は基本的に変わっていないが、図 1 に示した RAFFS のシステム図（情報の流れ）が、現在図 2 に示すように書き換えられ、判りやすい表現になっているので、RASFF の概要とともに以下に示す。

(1) EU の Rapid Alert System on Food and Feed (RASFF)

① 背景

RASFF は、食品安全を保証するための手段の一つとして、効率的な情報共有を可能にするためのシステムとして 1979 年に導入され、欧州食品法 (178/2002/EC) では対象を飼料まで

拡大し、EU 全加盟国、欧州委員会、欧州食品安全機関を包括するネットワークシステムとして改めて規定された。

② 内容

- 食品、飼料に起因するヒトへの健康危害リスクが生じた場合、加盟国はそのリスクに関する詳細情報、行政処置内容とその理由について、直ちに欧州委員会に報告する義務を負う。
- 欧州委員会はその情報を Alert（回収などの行政処置が必要なケース）、Information（EU 上市前に排除されたケース）、News（食品安全に係る一般情報）、Border rejection（検査に基づき国境で輸入拒否されたケース）に分類し、RASFF ネットワークと共有する。必要に応じて、関連第三国、国際機関への通知も行う。情報の流れは図 1 の通り（フローチャート）。
- 消費者への通知は各加盟国の責任で実施する。
- 加盟国内におけるリスク情報の収集方法や評価方法などについては、食品衛生管理などのしくみの中に独自に組み込まれており、EU 一律の方法などは定められていない。

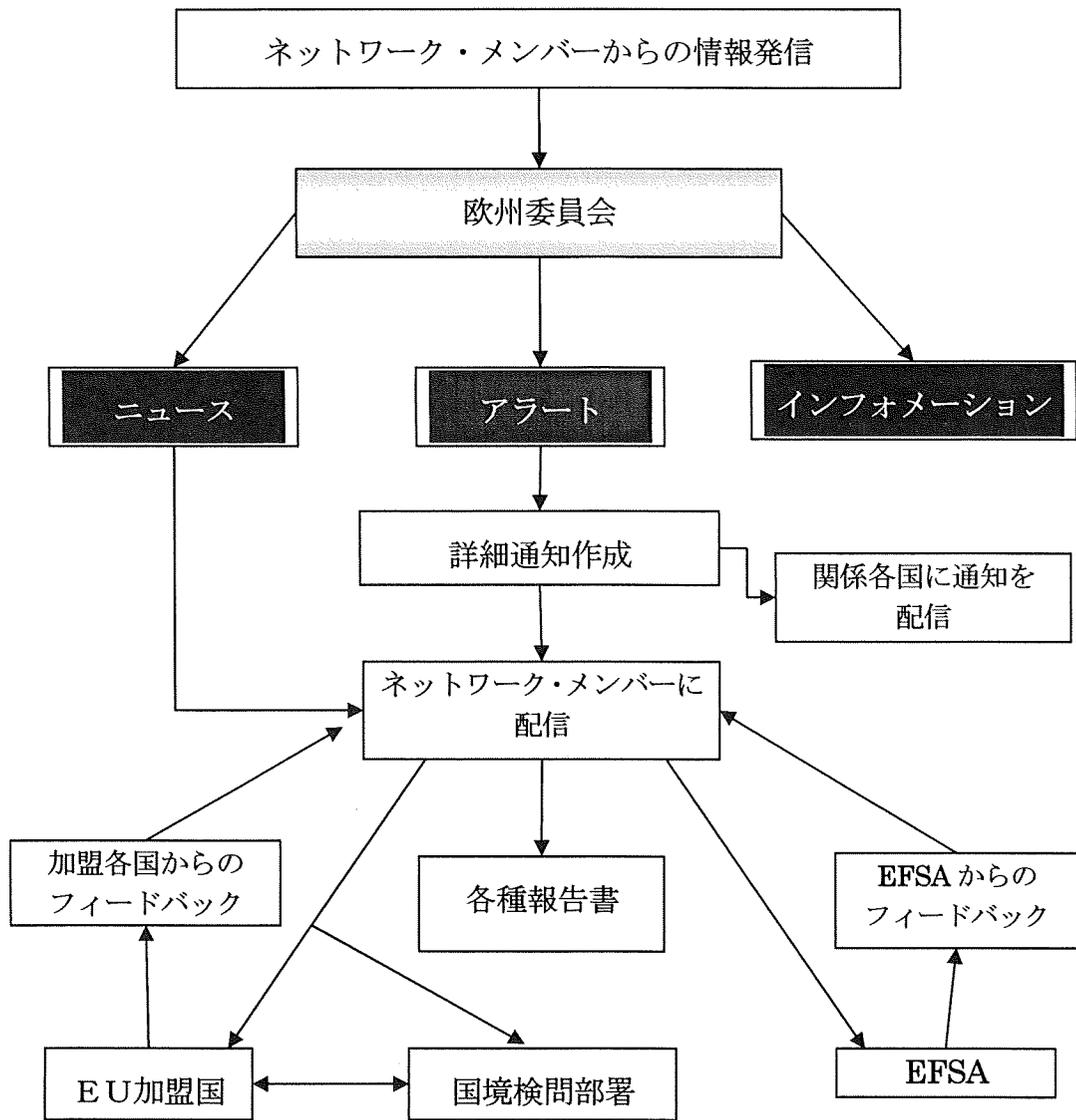


図1 RASFF：情報伝達フローチャート

SCHEMATIC REPRESENTATION OF THE INFORMATION FLOW OF THE RASFF

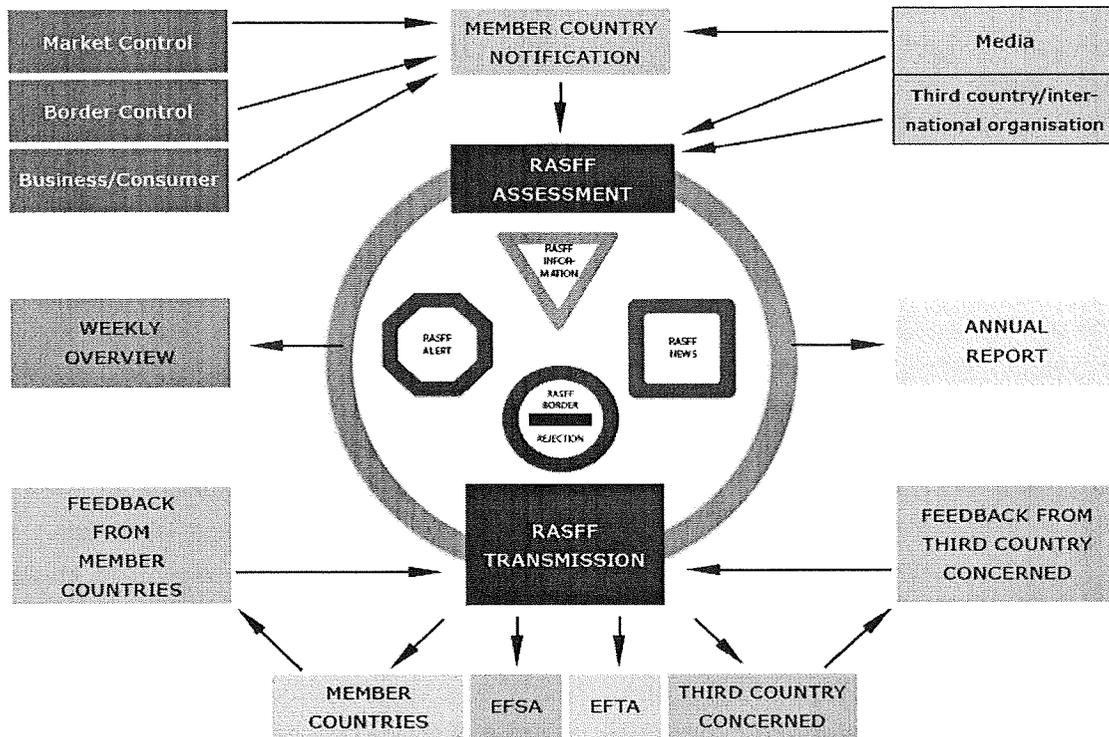


図2 現行のRASFFシステム（現在、欧州委員会のRASFFのページで公開されている図）

4. GAOによるFDAへの勧告

米国会計検査院は、法律の施行状況について所轄の行政機関に対して勧告を行う役割もっているが、1994年にDSHEAが施行されてから、今回のものを含めてすでに2回FDAに対して法施行に関する勧告を行っている。最初の勧告は2000年であったが、この時点で出された勧告内容は、サプリメントの安全性に係る幅広いものであった。今回の勧告（2009年）は2000年の勧告を前提に行われたものと推測されるが、有害事象報告制度を始めとして、サプリメントの安全性確保と施策、サプリメント成分を添加した通常の食品の安全性確保と施策、サプリメントの安全性と有効性についての消費者への効果的な情報提供の4項目にわたっており、やはり、サプリメント安全性確保に係る全般的なものとも見ることができる。この勧告の内容をみると、サプリメントというカテゴリーの持つ意義の本質と安全性確保に対する考え

方の基本が見えてくるように思われる。サプリメント（健康食品）の今後を考える上で、重要な示唆を与え得るものと考えられるので、以下にその大要を纏める。

FDAのダイエタリーサプリメント行政に対するGAO(米国会計検査院)の勧告—ダイエタリーサプリメントの監督および消費者の理解向上のためのFDAの施策に対する改善要請—

概要

米国では1994年10月25日にダイエタリーサプリメント（以下、サプリメントと略す）のための法律「Dietary Supplement Health and Education Act(ダイエタリーサプリメント健康教育法、以下DSHEAと略)」が制定され、同日より施行された。この法律の所轄部門であるFDAはサプリメントの成分、表示、安全性、品質等に関する規制およびそれらについて情報提供を通して消費者保護を図っている。DSHEA

の最大の特徴はサプリメントの定義において錠剤、カプセル状等の形状をとる食品と規定している点であり、これはその後米国に続いてサプリメントの法制度化を行った EUをはじめとする諸外国に影響を与えてきた。成分にはビタミン、ミネラルなどの通常の栄養素以外に、ハーブやその抽出物、濃縮物などを認め、製品には科学的根拠に基づいて身体の構造あるいは機能に及ぼす作用について表示を認めている。

DSHEA はサプリメントという新たなカテゴリーを確立するために議員立法によって成立した法律であるが、施行後既に 15 年が経過した。この間 FDA は DSHEA の弱点を補い、あるいは新たな制度を追加することによってサプリメント行政を充実させてきた。例えば、限定的ヘルスクレーム制度の導入、機能性表示のための企業向けガイダンスの公表、重篤な有害事象報告制度の導入や cGMP (Current Good Manufacturing Practice、最新の適正製造規範) の制定等があげられ、また FDA は消費者向けに情報提供を行って、サプリメントについての消費者の理解を向上させると同時に消費者保護にも努めてきた。

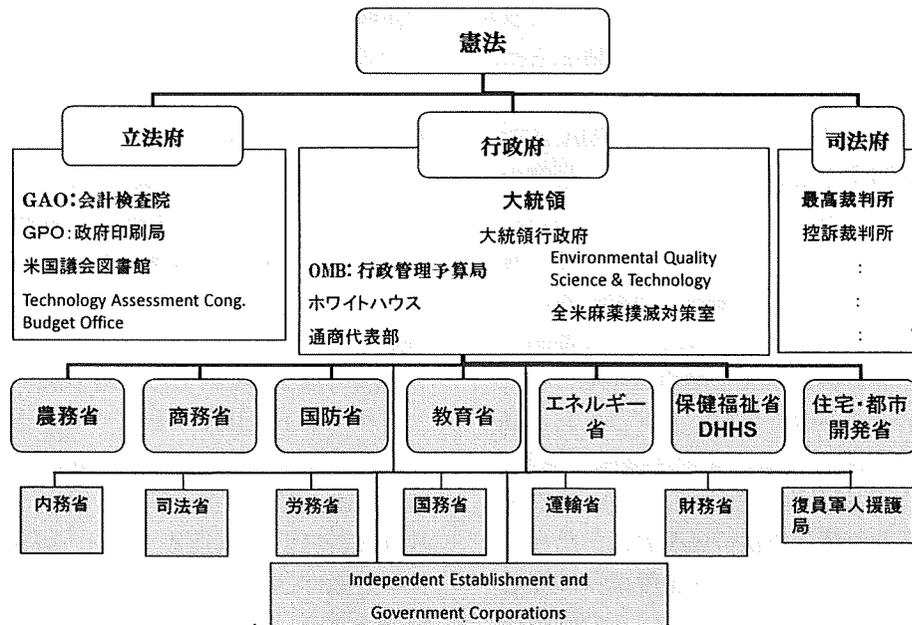
このような FDA のサプリメント行政に対して米国議会の要請を受けて評価し、勧告を行う使命を有しているのが GAO (Government

Accountability Office、米国会計検査院)である。2009 年 1 月、GAO は FDA のサプリメントに係る安全性確保と消費者保護を主な目的として FDA の施策を評価し、4 項目にわたる勧告を含む報告書を公表した。過去の例をみると、GAO による勧告は、やがて FDA による新たな規制あるいはガイダンスとして具体化されていることから、今後の FDA のサプリメント行政が注目される。

GAO について

GAO は立法府に属する機関であり 1921 年に創設された。その使命は、米国議회를助け、中央政府の活動がアメリカ国民の利益に叶い、発展するようサポートすることである。一方、FDA は大統領府に直轄される米国保健福祉省 (HHS または DHHS: Department of Health and Human Services) の下部機関として食品、医薬品行政を担当している。尚、同じく DHHS に所属し、主にサプリメントの有用性に関する研究推進を担当しているのが NIH (National Institute of Health、米国立衛生研究所)である。米国政府の組織図を以下に示す。

米国政府組織と GAO



査は2000年にも実施され、以下の6項目が勧告項目として挙げられた。

- (1) 新規サプリメント成分(NDI: New dietary ingredient)の安全性の根拠に関する基準の制定、
- (2) 通常の食品とサプリメント(特に通常の食品形態で販売されているサプリメント)の区別の明確化、
- (3) サプリメントに表示を義務付ける安全性情報についての規則等の制定、
- (4) サプリメントに関する健康被害報告の記録と分析のための高度なシステムの開発、
- (5) 身体に対する構造・機能表示の科学的根拠の基準等の制定、
- (6) 科学的根拠のない構造・機能表示の監視、およびそのような表示をした製品の販売企業に対する法的措置の立案と実行。

これらの勧告を受けて、以下の二項目に関しては新たな規制とガイダンスの形でFDAは対応した。しかし、その他の項目については未だ具体的な施策に至っておらず、今回(2009年)の報告書で再度指摘を受けたものもある。

・「ダイエタリーサプリメントおよび非処方箋薬に対する消費者保護法、Dietary Supplement and Nonprescription Drug Consumer Protection Act」(2006年12月6日公布、2007年12月22日施行)。本法はサプリメントおよび非処方箋薬の摂取による重篤な有害事象報告を企業に対して義務化するものである。

・サプリメントに身体の構造・機能表示をする場合の科学的根拠に関する企業向けガイダンスの公表(2009年6月)。

前回のGAOの調査が主に表示の適正化を対象とするものであったのに対し、今回の調査はサプリメントの安全性確保と消費者教育に重点が置かれている。今回の調査項目は以下の通りである。

- (5) 新有害事象報告制度の実効性
- (6) サプリメントの安全性確保と施策
- (7) サプリメント成分を添加した通常の食品の安全性確保と施策
- (8) サプリメントの安全性と有効性についての消費者への効果的な情報提供

FDAのサプリメント行政に対するGAOの現状分析

1) 新有害事象報告制度

GAOは2007年12月22日に施行された新有害事象報告制度の実効性を評価し、有害事象を未然に防ぐために今後FDAが何をなすべきかについて分析した。

有害事象報告制度を円滑に運用するためにFDAは企業向けガイダンスをこれまでに2回公表し、また、既存のコンピュータデータ収集システムの改善を図った。その結果、新法施行後10カ月間でサプリメントによる重篤な有害事象報告例は948件となり、新法施行前の1年間の298件に比べて報告数は約3倍となった。948件中企業の報告義務に基づくものが596件あり、残る352件は軽度あるいは中等度の有害事象で、医療従事者や消費者から直接FDAに任意に報告されたものであった。このように新制度は一定の効果をあげているが、FDAはサプリメントによる有害事象は年間50,000例以上と推定していることから、消費者保護のためには重篤例の収集のみならず軽症、中等症を含むすべての有害事象を収集し、シグナル分析をして有害性発現の徴候を早期に検出することが重要であるとしている。また、簡単に有害事象報告ができるようにするたために、FDAは新たなインターネット利用報告システムとしてMedWatch Plusを開発中である。これはウェブサイトに容易にアクセスでき、且つ収集データの評価と分析のためのコスト削減も可能とするシステムである。

消費者保護の観点でFDAが従来から抱えている問題は、FDAがサプリメント製品に対して安全性の懸念を持ったとしても、その流通を禁止するには非常に困難なプロセスを経なければならないということである。即ち、製品の流通禁止にはFDAによるサプリメント成分の有害性立証が必須であることがDSHEAによって規定されているのである。そのため消費者保護に重大な禍根を残した事例としてエフェドラ(マオウ)含有サプリメントによる多数の死亡例発現がある。本事例では、FDAが最初に有害事象報告を入手してからエフェドリンアルカロイドの有害性を実証して製品の流通禁止に至るまで10年もかかることとなった。そこでGAOはこのようなプロセスの見直しと共に、サプリメント関連企業および製品の登録制度の導入によるトレーサビリティの確保の必要性について勧告

を行った。

2) cGMP と査察強化対策

FDA は医薬品や化粧品、通常の食品に比べて、サプリメントの監視にはわずかの資源しか使っていない。例えば、FDA は 2000 年から 2008 年までに海外の医薬品、食品等工場の査察を 973 件実施したが、サプリメント企業は 1 件も入っていない。国内では毎年約 15,000 件の査察を FDA 自らが実施しているが、サプリメント関連施設の査察は 1%にも満たない現状である。米国では DSHEA により 2006 年 6 月に cGMP (最新の適正製造規範) が公布され、2007 年より工場の規模によって順次施行されてきたが、2010 年 6 月からは全面的に cGMP が施行され、輸入品にも適用される。GAO はサプリメントの品質および安全性確保の観点からも GMP の重要性を認めており、サプリメントの製造、保存、表示に係る cGMP 対象工場の査察強化を求めている。これについては FDA も同様の見解を有しており、FDA はすでに各州政府と批准して今後は FDA のみならず州政府も国内外の積極的な査察を実施する予定である。

3) サプリメント成分の安全性基準とガイダンスの公表

DSHEA の規制の弱点の一つはサプリメントの原材料、特に新規サプリメント成分 (NDI : new dietary ingredient) の安全性に関する判断基準の公表が遅れていることである。DSHEA 制定当時はサプリメントは概して安全であると考えられていたため、FDA はサプリメント製品について販売前に安全性と有効性についての許認可権を与えられていない。但し、1994 年 10 月 15 日以前に米国内でサプリメントとして販売実績のない原材料 [サプリメント成分 (dietary ingredient)] は、NDI として製品を販売する 75 日前迄に FDA に届け出ることになっている。75 日たっても FDA から特に指摘がなければ企業は当該成分あるいはそれを含む製品を流通させることができる。しかし、FDA は NDI の安全性基準について未だガイダンスを公表していない。このガイダンスの公表については 2000 年の GAO の勧告にも含まれていた。最近ではナノテクノロジーなどの新技術の応用も盛んであることから、NDI に関するガイダンスの重要

性はますます高まっており、GAO はその早期公表を求めた。

4) サプリメント成分を添加した通常の食品形態を有するサプリメント製品と錠剤・カプセル状等のサプリメント製品との区別の明確化と安全性確認

DSHEA ではサプリメントを次のように定義している。

「ダイエタリーサプリメントとは、食事の補充を目的とした食品 (タバコを除く) で、下記成分を一つ以上含んでおり、ダイエタリーサプリメントと表示したもので、通常の食品あるいは食事の一品目全体の代替とはならないもの。

- ・ビタミン
- ・ミネラル
- ・ハーブまたはその他の植物
- ・単糖類、多糖類等の糖質および食物繊維
- ・脂質
- ・上記以外の天然成分で人間が食用に使用することが可能な成分
- ・上記の成分の抽出物、濃縮物、代謝物、混合物又は代謝産物で、人間の食用に資することが可能なもの

錠剤、カプセル、粉末、ソフトジェル、ジェルカップ、または液体として摂取するようにしたもので、通常の食品の形態をとらず、それ自体を食品の一部として使用しない。」

このようにサプリメントの形状について定義されていながらも、米国の市場には通常の食品形態のサプリメント製品が増えている。たとえば、アイスティ等の飲料、シリアルやスナック等にサプリメント成分 (dietary ingredient) としてイチョウ葉エキス、エキナケアやカバなどのハーブを添加し、身体に対する機能性表示をして販売されている。DSHEA 制定時に新設された NIH のダイエタリーサプリメント局 (ODS: Office of dietary supplement) は、サプリメントの形状について「サプリメントは通常の飲食物以外のものとして摂取し、DSHEA の剤形の項に記載されている方法によって供給されるものである」と改めて解釈を示した上で、このように通常の食品形態の製品がサプリメントとして販売される理由として、DSHEA のサプリーメン

トの定義の中にある「食事の補充を目的とした食品」という表現が拡大解釈された結果であると指摘している(ODS編集「Merging Quality Science with Supplement Research. A strategic Plan for the Office of Dietary Supplements」1998)。

通常の食品形態の製品、即ち通常の食品にサプリメント成分を“添加する”した場合の問題は以下の通りである。米国食品医薬品化粧品法(FDCA: Federal Food, Drug and Cosmetic Act)は、通常の食品に添加できる成分は①FDAの認可を受けた食品添加物か、②GRAS(Generally Recognized as Safe)基準を満たした成分のいずれかでなければならないとしている。従って、サプリメント成分を通常の食品に添加するには、このいずれかに区分される必要がある。

企業はGRAS成分であると判断した成分をFDAに届け出て追認してもらうか、あるいは、届け出ずに自己認証のステップで終了することができる。前者をGRAS Notification、後者を自己認証GRAS(Self-Affirmed GRAS)という。自己認証GRASの場合には、安全性に関する判断が正しく行われなかったとしてもFDAは消費者に健康被害がでるまでそのことを知ることはできない。従って、サプリメント成分を自己認証GRASとして合法的に通常の食品に添加することはできるが、FDAとGAOが懸念しているのは、その安全性の判断の適切性である。一方、DSHEAにおいてはサプリメント成分は食品添加物規制を受けないこととされており、DSHEA制定前に米国市場にサプリメントとして流通していた成分はGrandfathered substanceとして既得権を認められ、FDAによる安全性評価を経ることなくサプリメント製品に使用することが可能とされている。また、前述のごとくDSHEAにはサプリメントの形状についての定義に一部曖昧性があるために、通常の食品に「サプリメント」と表示すればDSHEAの対象製品となるため、食品添加物でもGRAS成分でもないサプリメント成分を添加することが可能となる。

このようにすれば、GRAS評価や食品添加物としての認可をFDAから得ることなくサプリメント成分を通常の食品に“添加”し、それが同時に通常の食品の差別化にもつながることから、

現在では米国の市場に極めて多くの製品が氾濫する事態を招いている。これは錠剤、カプセル状等の特殊な形態をとらずに通常の食品形態であればより安全であるとする消費者心理をついた企業戦略の一つでもある。このような通常の食品形態をとったサプリメント製品について、DSHEAの定義に基づくサプリメント製品との区別を明確にした上で、どのようにして安全性を確保すべきかについてのガイダンスをFDAは早急に出すよう求めている。

追加：

本項目に関連して、FDAは2009年12月9日に「業界向けガイダンス：液状のサプリメントと飲料の区別要因、新規成分に関する見解および飲料その他の通常の食品のラベル表示」と題するガイダンスを公表された。現在60日間のパブリックコメント募集に付されている。

本ガイダンスを作成した背景としてFDAは、ラベル表示には通常の食品に求められる事項しか表示しかしていないにもかかわらずサプリメントとして販売されている飲料が増えていることを認識しており、また飲料や通常の食品にハーブエキスなどの新規成分を添加した製品も増えていることを挙げている。

サプリメントは「通常の形態をとらず、食事あるいは食事療法(diet)の1品目とにならない」と定義されており、FFDCAにおいて飲料は通常の食品とされている。飲料製品のラベルにたとえ「サプリメント」と表示されていても、実際にはサプリメントとはならない製品が多い。飲料製品については表示、容器、内容量と用量、製品名等から通常の食品であると判断されることになるとしている。

そこで本ガイダンスでは「飲料」、「ドリンク」、「・・・水」、「ジュース」等の表示をしている製品は基本的には通常の食品として取り扱うべきであり、もしそれらの製品にハーブエキスなど、成分的にも量的にも食習慣のない成分あるいは量を意図して添加する場合にはFFDCA法に準拠して、食品添加物としてFDAの認可を取得しなければならないことが明記された。但し、資格のある専門家がGRASと判断した物質は食品添加物の認可を行わなくてもよいとされている。尚、GRASの証明には原則として公表資

料を用いなければならない。従って、飲料や通常の食品に上記以外の成分を添加したものは汚染された食品としてFFDCA法違反と判断される。

5) サプリメントに関する消費者教育と情報提供

GAOはFDAの消費者対策のための施策は極めて限られたものだったと評価している。そのためにサプリメントに対する消費者の理解が不十分であり、そのことはこれまでのいくつかのアンケート調査や世論調査によっても示されている。例えば、FDAは過去にNIHと共に「サプリメントを使用していることを医師に告げよう」というパンフレットを40,000枚発行し、そのウェブサイト閲覧も数は171,000回であった。しかし、2007年にNIHが実施した全米健康聞き取り調査では、米国成人の約半数以上、即ち、1億1千4百万人がサプリメントを利用していることが判明しており、この数からすれば、ウェブサイト閲覧者はサプリメント利用者のわずか1%にも満たない。

さらに問題なのは、消費者がサプリメントの安全性、有効性に関して十分な情報を与えられておらず、サプリメントについて正しく理解していないということである。2002年のハリス世論調査結果では、成人のほとんどがサプリメントは市場に流通する前に政府機関によって認可されていると信じており、また、この調査では、ラベル表示内容が消費者にとって分かりにくいことも明らかになった。HHSの検閲総監もその調査で、サプリメントのラベル表示は消費者が容易に理解できるものではないとしている。結局、消費者はサプリメントの安全性、有効性、その他の表示事項についてきちんと理解しないまま製品を利用しているという現実が浮かびあがってきている。このような状態では、薬剤とサプリメントの相互作用など、より大きなリスクに消費者が曝されているという危険がある。また、ハリス世論調査では、回答者の3分の2がサプリメントのラベルには注意喚起事項や副作用の可能性など医薬品に準じる記載が義務化されていると信じていた。しかしながら、実際にはそうした表示義務はなく、実際にカバやブラックコホシュなどの有害事象が報告されているハーブ製品でさえ、注意喚起表示はなされていないな

った。

消費者は今も製品が自然由来であれば安全であると信じる傾向が強く、少量で体によればより多く摂取してより大きな効果を得ようとし、ラベルに注意喚起表示がなければ安全であると思こんでいる。特に薬剤との相互作用については極めて理解に乏しく、問題が起きてもサプリメントとの関係を疑おうとはしないことが多い。従って、消費者の理解を向上させるためのFDAの施策も喫緊の課題の一つとなっている。GAOはFDAに対し(1)サプリメントの有効性、安全性、その他ラベル表示事項について消費者教育に有効な方法を明らかにし、(2)それらを実施し、(3)その効果を評価するよう求めた。

まとめ

今回のFDAに対するGAOの勧告は以下のとおりであり、FDAはそれらに対して概ね了承する旨の回答書を提出している。

勧告1. FDAによるサプリメント関連企業およびサプリメント製品情報の管理

- ・ サプリメント企業の登録と1年毎の更新
- ・ 企業が販売する全サプリメント製品のリスト化とラベルコピーの提出および1年毎の更新
- ・ サプリメントのすべての有害事象(軽症～重症)報告の義務化

勧告2. 新規サプリメント成分の判断基準、安全性証明に必要なエビデンス、当該成分を同定する適切な方法論確立のためのガイダンスの公表

勧告3. 「サプリメント」と「サプリメント成分を添加した通常の食品形態のサプリメント」の区別を明確にするためのガイダンスの公表。

勧告4. 消費者関連団体との協力により、サプリメントの安全性、有効性、表示に関する消費者教育のための施策立案と運用および実効性評価

1994年にDSHEAが施行されて以来、米国のサプリメント市場は毎年堅実な伸びを示し、2007年現在で約237億USドル(約2.4兆円)に達しており、サプリメント利用者は全米の成

人の半数となっている。しかしながら、消費者はサプリメントの安全性、有効性について十分な情報を与えられているとは言い難く、サプリメントについての理解も不足している。また、消費者が思い描いているサプリメント像と実際の製品には食い違いが認められる。そのような状況の中で無謀にサプリメントを利用することは、消費者がより大きな健康リスクにさらされてしまうことにもなりかねない。従って、適切な情報提供と正しいサプリメントの利用推進が、米国において益々重要になっていると GAO は分析している。

また、錠剤、カプセル状等の形態をとるサプリメントとサプリメント成分を添加した通常の食品形態をとる製品との区別を明確にし、それぞれの区分について安全性確保のための施策の充実を求めている。また、従来より求められている新規サプリメント成分の安全性評価基準についても、既に FDA はガイダンスの最終調整段階に入っていると思われ、その公表が待たれている。

尚、製品の安全性と有効性の担保には品質の問題が重要であり、そのための最重要事項として GAO は「サプリメント cGMP」の徹底を挙げている。しかし、国におけるサプリメント cGMP の全面施行が 2010 年 6 月からとなっているため、今回の GAO の勧告には cGMP の実効性の評価は取り上げられていない。但し、国内外のサプリメント関連施設に対する FDA と米国州政府の担当部門による査察強化については GAO は確認をとっている。

以上、GAO による FDA のサプリメント行政に対する調査と現状分析ならびに勧告をまとめたが、FDA はいよいよサプリメントの本質にせまる問題に本腰を入れて取り組むことが求めら

れているということができよう。

参考文献：

- 1) 財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会編、社福協欧米健康食品視察報告書、2006
- 2) United States General Accounting Office, Food Safety. Improvements needed in overseeing the safety of dietary supplements and “functional foods”, July 2000
- 3) United States General Accounting Office, Dietary Supplements. FDA should take further actions to improve oversight and consumer understanding. January, 2009.

III. 栄養摂取基準(NRV)設定に使う RDA/EAR の選択の状況 (コーデックスの状況)

2009 年 11 月に開催されたコーデックスの 2009 年 11 月に開催された (第 31 回) で、栄養摂取基準(NRV)設定に使う RDA/EAR の選択について部会が開かれたので、部会の報告書の該当部分を以下に示す

栄養摂取基準(NRV)設定に使う RDA/EAR の選択の状況

コーデックスの状況：2009 年 11 月に開催された第 31 回栄養・特殊用途食品部会では一般原則を修正してステップ 5 に上げ、CAC 総会の承認を得る段階であり、RDA/EAR の選択は最終的にはまだ決定されていない。以下に第 31 回栄養・特殊用途食品部会報告書の該当部分を示した。

議題 4. コーデックス栄養表示ガイドラインにおける表示目的の NRVs (Nutrient Reference Values) の追加/改定提案 (ステップ 4)

これまでの経緯：

1. 2004 年、第 26 回会議において、「ビタミン・ミネラルフードサプリメントのガイドライン案 (現在の CAC/GL 55-2005) のステップ 8 合意に伴い、部会として FAO/WHO 専門家会議に、NRVs (Nutrient Reference Values) 改定のための科学的助言を要請する件につき討議。FAO/WHO 専門家会議では、1988 以降、改定の検討をしていない。FAO/WHO 専門家会議に科学的助言を要請する際には、要請内容を明確にする必要があった。

南アフリカを座長とする作業部会において、FAO/WHO 専門家会議に科学的助言を要請する際に必要な改定 NRV

作成の原則、リストに掲載されるべき栄養素、年代別性別、各国の現状等を含めた新たな討議資料を作成することとした。

- 2, 2005年、第27回会議において南アフリカより、それまで受理した各国コメントをもとにNRV策定の原則、異なる集団におけるNRVの基準、栄養素選択の基準を含む改訂報告書が説明された。その中で、WHA 56.23の観点から、この作業の重要性が指摘され、最適NRVの策定は、全ての人により良い健康をというWHOのゴールを達成する指標になり得ることが強調された。

議長より、NRV策定の目的は1988年ヘルシンキ会議において勧告されたように、栄養素強調表示に用いるためであり、最適栄養を求めるためではないこと、誤った情報から消費者を保護するためにビタミン・ミネラルのNRV策定に関する一般原則作成に集中すべきである、とするコメントがあった。

- 3, 2006年、第28回会議において、南アフリカによる討議書の改定案が示された。また同時に、この重要な案件の議長を続けるについては、余力が無いとして交替を要請した。これを受けて韓国より、この重要な案件の議長を引き受けても良い旨の意志表示があり、満場一致で合意された。

ECより、NRVの改定は極めて重要でありこの作業は続ける必要がある。討議書の作成に際しては、成人及び6か月から36か月の乳幼児を対象とし、特にビタミンとミネラルのNRV改定から始めるべきである旨の発言があった。

- 4, 2007年、第29回会議において、韓国代表団の調整により電子作業部会による検討を行い、年齢階層の異なるグループにおけるNRV策定のための討議文書および各国の現状についてその概要の報告がなされた。

米国を含む一部の国からは、乳幼児を対象としたNRVの作成は非常に重要であるが、まず一般を対象としたNRVを作成しその後作業に入るべきだと主張する一方、ECからは、乳幼児を対象としたNRVの作成と、一般を対象としたNRVの作成を同時並行すべきとの意見が提出された。

当部会においては、まず一般に対するNRVを作成し、これを原則として乳幼児を対象とするNRVを作成するか否かについて再度検討すべきであるとともに、ビタミン、ミネラルに関する部分を優先し実施することとし、引き続き韓国により各国の意見を集めつつ次回会合までに再修正した討議資料（新規の作業としてCAC委員会の承認を得るための作業提案書）を準備することとした。

- 5, 第31回CAC総会（2008）において、表示を目的としたビタミン、ミネラルのNRV改訂作業が承認された。

- 6, 2008年、第30回会議において、

- NRV策定基準の策定に当たり、UNU（United Nations University）Workshopの用語を用いることとした（International Harmonization of Approaches for Developing Nutrient-Based Dietary Standards, Food and Nutrition Bulletin, vol.28, No.1, 2007）。
- NRVの策定基準（原則）の選択に際し、以下の2つの策定基準が議論された。

Option 1: Average Nutrient Requirements (ANR), the estimated nutrient intake values that meet the requirements of 50 percent of an apparently healthy specific sub-group of population

Option 2: Individual Nutrient Level (INLx), the estimated nutrient value that meets the requirements of most (98 percent) of an apparently healthy specific sub-group of population

参考：日本の食事摂取基準における5つの指標（2005）

推定平均必要量 (EAR: Estimated Average Requirement) :

ある集団を対象として測定された必要量から、性、年齢階級別に日本人の必要量の平均値を推定したもの。ある性別、年齢階級に属する人々の50%が必要量を満たすと推定される1日の摂取量。

推奨量 (RDA: Recommended Dietary Allowance) :

ある性別、年齢階級に属する人々のほとんど（97～98%）が1日の必要量を満たすと推定される1日の摂取量（原則としてEAR + 2SD）。

目安量 (AI: Adequate Intake) :

推定平均必要量（EAR）、推奨量（RDA）を算定するのに十分な科学的根拠が得られない場合に、ある性別、年齢階級に属する人々が、良好な栄養状態を維持するのに十分な量。

上限量 (UL: Tolerable Upper Intake Level) :

ある性別、年齢階級に属するほとんど全ての人々が、過剰摂取による健康障害を起こすことのない栄養素摂取量の最大限の量。

目標量 (DG: tentative Dietary Goal for preventing life-style related diseases) :

生活習慣病の一次予防をもつばらの目的として、ある集団において、その疾患のリスクや、その代理指標となる生体指標 (バイオマーカー) の値が低くなると考えられる栄養状態を達成する量。

- 日本は 2006 年より「栄養素等表示基準値」において ANR/EAR を採用している事から、ANR を残すよう主張したが、他の多くの国は INLx/RDA を支持し、部会としては INLx を採用した。
- 年齢・性別基準については、以下の 4 つ基準が議論された。

Option 1: Highest values from the different age-sex groups

Option 2: Population-weighted values using census data from one country or region and populations of each age-sex group

Option 3: Population-weighted values using a hypothetical age-sex distribution

Option 4: Specific sub-group population weighted means, such as means of adult males and females values

- 少数の国がオプション 1 を支持したが、日本を含め部会の多くはオプション 2 を支持した。
- オーストラリアより、オプション 2 についての修正案 (Average mean value for chosen reference population group that reasonably represents the general population above 3 years of age, such as means of adult male and female values) が提案された。また、部会からこれらオプションの選択に際し具体的なもの (数値等) がないと判断しにくいとの意見があり、オーストラリアに対し、具体的な計算例を求める意見が出された。
- 米国から、こうした背景からオプション 1 および 2 は共に残すよう提案があり、部会として共に括弧つきで残す事を合意した。
- 上限摂取量 (UNL, Upper Nutrient Level) に関する考察については原案をそのまま維持し、その定義については脚注から新たな定義の項に記述することを合意した。
- 適切な情報源の選択については FAO/WHO Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition (2nd Edition, 2004) が世界中で用いられており、このデータを基に部会として NRV を策定することが合意された。
- 最終的に本案件についてはステップ 2/3 に戻し、次回会議での討議のため、電子作業部会 (韓国、オーストラリアによる NRV 値の試算を含む) による文書の再作成が合意された。

- 前回部会の合意に基づき、韓国座長による電子作業部会における作業の結果、“General Principles” についての修正提案および NRV の追加/修正リストが示された。
- まず表題タイトルについてより明確に示すため、“General Principles for Establishing Nutrient Reference Values of Vitamins and Minerals for the General Population” と修正した。
- 日本より、同 Principles の前文 (Preamble) 中の “In addition, government may establish NRVs for food labeling that take into account country or region specific factors that affect nutrient absorption or utilization.” とした内容に関連して発言し、日本の立場を説明した (The Delegation of Japan drew the attention of the Committee to the fact that they may consider the suitability of the general principles taking into account the characteristic of its own nutrition problems in establishing its own NRVs for labeling purposes (para. 55))。
- 定義: INL₉₈ (Individual Nutrient Level 98) is the daily nutrient intake that is estimated to meet the nutrient requirement of 98 percent of the apparently healthy individuals in a specific life stage and sex group. および、“General Population” とは、36 か月以上とすることで合意した。
- NRV 策定のための情報源として、FAO/WHO Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition (2nd Edition, 2004) および米国の Institutes of Medicine (IOM) を用いることで合意した。
- その他文言修正の上、ステップ 5 に上げ第 33 回 CAC 総会の承認を得ることで合意した。
- NRV の追加/修正リストについては、FAO/WHO Vitamin and Mineral Requirements in Human

Nutrition (2nd Edition, 2004) および米国の Institutes of Medicine (IOM)を基に試算結果が示されたが、以下に示すように栄養素によっては過少あるいは過大等、事前の想定とはかなり異なった結果となったため、更に見直す必要があるとしてステップ3に戻し、次回会議での再検討とした。

- 韓国座長（共同座長オーストラリア）による作業部会を次回会議の直前に開催する（使用言語は英語、フランス語およびスペイン語とする）。

NRV の追加/修正リスト (試算)

Vitamins & Minerals	栄養素等表示基準 (6歳以上) (2005)	Codex NRV CAC/GL 2-1985 (Rev. 1-1993)	ALINORM 10/33/26 APPENDIX IV at Step 3 (2009)
Vitamin A	450	800	550 µgRE (Retinol Equivalents)
Vitamin D	5.0	5	5 µg
Vitamin E	8.0	--	8.8 mgα-TE (Tocopherol Equivalents)
Vitamin K	70	--	60 µg
Vitamin C	80	60	45 mg
Thiamin	1.0	1.4	1.2 mg
Riboflavin	1.1	1.6	1.2 mg
Niacin	11	18	15 mgNE (Niacin Equivalents)
Vitamin B6	1.0	2	1.3 mg
Folate	200	200	400 µgDFE (Dietary Folate Equivalents)
Vitamin B12	2.0	1	2.4 µg
Pantothenate	5.5	--	5.0 mg
Biotin	45	--	30 µg
Calcium	700	800	1000 mg
Magnesium	250	300	240 mg
Iodine	90	150	150 µg
Iron	7.5	14	14.3 mg (15%Bioavailability) 18.0 mg (12%Bioavailability) 21.6 mg (10%Bioavailability) 43.1 mg (5%Bioavailability)
Zinc	7.0	15	3.6 mg (High Bioavailability) 6.0 mg (Moderate Bioavailability) 11.9 mg (Low Bioavailability)
Selenium	23	--	30 µg
Phosphorus	1000	--	700 mg (Value based on the IOM)
Chloride	--	--	2.3 g (Value based on the IOM)
Copper	0.6	--	900 µg (Value based on the IOM)
Fluoride	--	--	3.5 mg (Value based on the IOM)
Manganese	3.5	--	2.1 mg (Value based on the IOM)
Chromium	30	--	30 µg (Value based on the IOM)
Molybdenum	17	--	45 µg (Value based on the IOM)

D. 考察・結論

欧米を中心に、サプリメントの安全性確保に関する最新の取り組みについて調査し、法制度の概要を取りまとめて報告した。安全性は有効性（機能性）との関わりの中で評価する、所謂リスク／ベネフィットアナリシスが、現在欧米では議論の中心になってきており、有効性に関する評価の考え方を抜きにして安全性を議論できなくなりつつあるので、本報告書においても欧米における有効性評価の現実を併せて調査し、サプリメントが現在置かれている状況の実態を明らかにするための作業を行った。なお、コーデックスが2009年のCAC総会において採択した健康強調表示の科学的根拠に関する推奨事項としてのガイドライン、「栄養および健康強調表示の使用に関するガイドライン」においても、そのガイドラインの適用範囲に健康強調表示に伴う安全性の評価が含まれると表明されており、機能性表示と安全性の密接な関係が示されている。

これまで欧米で懸案とされてきた様々な課題に対して、かなり議論が煮詰まってきたように思える。本報告では特に安全性に係る懸案事項としてサプリメントによる有害事象情報入手の制度化の状況と、サプリメントの機能性表示に係る科学的評価の現状について取り上げたが、それぞれ一つの方向が見えてきたように思われる。

サプリメントに対する考え方は、特にこの数年において大きく変わりつつあるように思われる。換言すれば、サプリメント及びその成分の安全性及び有効性を科学の場において検証する意味の重要性が明らかに高まり、同時に科学的な方法論の妥当性についての議論が重要になってきている。そのために、評価結果はかなり厳しいものとなりつつある。しかし、このような状況が、一概にサプリメントに対する考え方が否定的な方向にシフトしつつあるという判断に結びつくものと考えてはならない。むしろ、サプリメントの位置づけをより明確にし、サプリメントの真の意義を確立する方向に進みだしたのではないかと思える。なぜならば、EFSAによるヘルスクレームの科学評価においても、米国のFDAによるSSA基準のガイダンスにおいても、また、コーデックスによる健康強調表示の科学的根拠に関するガイダンスにおいても、機能性が明確かつ科学的に検証できるものを確

実に取り上げて、そこからサプリメント本来の姿を引き出そうとする試みが実行の段階に入ったと考えられるからである。機能性においてあいまいな形で容認されるような状況を排除し、科学的な検証に基づいて、確かなものは確かであると表明して、サプリメントの存在を意義あるものにして行こうという機運がすでに欧米においては生じていると言えよう。

もうひとつ、ここで見逃してならないと思える重要な現象は、米国のSSAおよびQHC、EUのヘルスクレーム、コーデックスの健康強調表示の科学的根拠のいずれの考え方においても、その基本的な枠組みの構成が極めて近似してきていることである。換言すれば、サプリメントの機能性に対する科学的検証の方法論が一つの方向に向けて一致してきたということであり、科学的検証を経てヘルスクレームを表示するための仕組みも共通のものになりつつあるということである。そこで、重要なことはエビデンスの検証に際して、公表された信頼のおける試験結果の科学的な基準に基づく評価と、すべての試験から得られた評価のtotality(特にヒト試験結果に対して)としての判断が重要であるとされ、漠然としたあいまいさの残るエビデンスは遠ざけられつつあるということである。また、これらのエビデンス検証には、時間とともに再評価が必要になるということも重要な指摘となっている。したがって、再評価の問題も含めて、データの検証に際しては、適切な方法に基づく文献検索が極めて重要であることは言うまでもない。

サプリメント自体がこれまでのどちらかと言えば制度や機関による多様な解釈に依拠して存在していた状態から脱却して、人類に対して特定の役割を担う一つのジャンルへとパラダイスシフトし始めたようにも考えられる。言うまでもなくこのような状況の変化には、適切な法律に基づく制度の確立が不可欠であり、制度の適切な運用によってサプリメントが有効に機能すると言える。我が国の健康食品の将来の在り方に対しても、欧米における状況の変化は大きな意味をもつと考えらる。

安全性については、成分の安全性を検証する科学的方法論はすでに一定の評価を得ていると思われるが、ヒトにおける安全性の確保につい

ては、方法論的に未完成の部分が残されている。特に動物試験の結果をヒトに外挿する場合の不確定性の問題が大きい。したがって、安全性を検証する際のヒト試験の実施と取り扱いが問題になる。このように科学的視点において、未解決の部分がある場合には市販後調査のように、実際に使用実態に併せて有害事象の発生状況を把握し、その結果に基づいて当該成分の安全性確認において不十分だった部分を補う必要が出てくる。この考え方は、医薬品において採用されているものと本質的に同じである。

このように考えてみると、サプリメントというカテゴリーは、その存在意義においてあいまいさを排除し、人類に対して意義のある存在として制度の面でも社会的な存在としても確立されなければならない時点に到達しているように思われる。このような考え方は、ヘルスクレームの検証に対して起こりつつあるパラダイムシフトと共鳴しているように思われる。このような制度は、当然法律によって確保され制御されなければならない。米国会計検査院の(GAO)のFDAに対する勧告は、サプリメントに係る行政上の課題に対して向けられたものであるが、基本的には安全性にかかわる部分が主体となっており、上述のようにサプリメント制度をさらに成熟させていくための方向付けになっていると考えられるのではないだろうか。サプリメント(日本では健康食品)は一部の人の関心において使用されるものではなく、人類共通の課題として取り上げられるべき状況に達してきているように思われる。

現在、我が国においても健康食品の安全性確保を中心に、特定保健用食品の制度の在り方も含めて、様々な課題が議論され始めている。上

記の欧米で進行している状況は、その背後に明確な法律による規定があって初めてクローズアップされてきた様々な問題に基づいて発展してきたと言える。逆に言えば、明確な法律による基準と考え方があって初めて、様々な問題が的確に抽出される、ということになる。我が国における安全性にかかわる問題、表示に係る様々な違反例などに取り組む際に、欧米におけるサプリメントに係る様々な事象、現在取り上げられている多くの議論、その結果としての制度化などは、健康食品の在り方に対しても様々な示唆を与えるものと考えられる。

付表

- 付表 A EU 栄養／健康強調表示に関する EFSA の評価 (13-1 条：一般に認められた科学的根拠に基づくヘルスクレーム)
- 付表 B EU 栄養／健康強調表示に関する EFSA の評価 (13-5 条：新規な科学的根拠に基づくヘルスクレーム)
- 付表 C EU 栄養／健康強調表示に関する EFSA の評価 (14 条：疾病リスク低減)
- 付表 D EU 栄養／健康強調表示に関する EFSA の評価 (14 条：子供の発育及び健康)
- 付表 E 米国健康福祉省 MEDWATCH 有害事象・製品の問題および製品誤使用のための自発的報告書
- 付表 F 米国健康福祉省米国食品医薬品庁 MEDWATCH 販売業・輸入業・卸売業・流通業および製造業用義務的報告書

表 A: EU 栄養/健康強調表示に関する EFSA の評価 (13(1)条: 一般に認められた科学的根拠に基づくヘルスクレーム)

報告書 番号	評価対象成分	評価対象表示	申請 ID 番号	EFSA 結論	EFSA 提案のヘルスクレーム	日本での 表示可否	クレームの使用条件
1	Calcium	Maintenance of bone and teeth	224, 230, 231, 354, 3099	Established	"Calcium is needed for the maintenance of normal bones and teeth"	FNFC	
		Muscle function and neurotransmission	226, 227, 230, 235	Established	"Calcium contributes to normal muscle function and neurotransmission"	x	A food should be at least a source of calcium as per Annex to Regulation (EC) 1924/2006.
		Blood coagulation	230, 236	Established	"Calcium contributes to normal blood clotting"	x	
		Energy-yielding metabolism	234	Established	"Calcium contributes to normal energy metabolism"	x	The UL for calcium in adults is 2500 mg/day (SCF, 2003).
		Normal function of digestive enzymes	355	Established	"Calcium contributes to the normal function of digestive enzymes"	x	
		Maintenance of normal blood pressure	225, 385, 1419	Not established		x	
2	Fluoride	Maintenance of tooth mineralisation	275, 276	Established	"Fluoride contributes to maintain tooth mineralisation"	x	A food should be at least a source of fluoride as per Annex to Regulation 1924/2006. The target population is the general population. Excess intake may harm tooth formation during childhood. Tolerable Upper Intake Levels for fluoride at different ages have been defined in the EU.
		Maintenance of bone	371	Not established		x	
3	Vitamin B12	Red blood cell formation	92, 101	Established	"vitamin B12 contributes to normal red blood cell formation".	FNFC	
		Cell division	93	Established	"vitamin B12 contributes to normal cell division".	x	A food should be at least a source of vitamin B12 as per Annex to Regulation (EC) No 1924/2006.
		Energy-yielding metabolism	99, 190	Established	"vitamin B12 contributes to normal energy metabolism".	x	
		Function of the immune system	107	Established	"vitamin B12 contributes to a normal function of the immune system"	x	
4	Magnesium	Electrolyte balance	238	Established	"Magnesium contributes to electrolyte balance"	x	A food should be at least a source of magnesium as per Annex to Regulation (EC) No 1924/2006. The target population is the general population.
		Energy-yielding metabolism	240, 247, 248	Established	"Magnesium contributes to normal energy-yielding metabolism"	FNFC	
		Neurotransmission and muscle contraction including heart muscle	241, 242	Established	"Magnesium contributes to normal muscle function including the heart muscle", "magnesium contributes to normal nerve function"	x	An UL of 250 mg Mg/day for older children and adults has been established for readily dissociable magnesium salts and compounds like MgO in nutritional supplements, waters or added to food and beverages (SCF, 2001).