

表1 患者にお願いしたい健康食品の使用状況メモ (例)

	製品名A (メーカー名)	製品名B (メーカー名)	備考・メモ (体調や気になる事項の記録)
○年○月×日	2粒×3回	2粒×1回	調子はかわらない。
○年○月△日	2粒×3回	摂取せず	調子がよい
○年○月△日	摂取せず	2粒×1回	調子がわるい (胃が痛い)
○年○月△日	2粒×3回	2粒×1回	調子がわるい (発疹が出た)

患者自身が摂取状況をメモすることは、体調の変化の自覚、有害事象が起きた時の原因究明に役立つ。

なかった健康食品と併用医薬品の相互作用の早期発見と重大な健康被害の未然防止と拡大防止に役立てることができるでしょう。

## 6. おわりに

薬剤師の役割は、医薬品を利用した適切な医療環境が保持できるようにすることです。その障害となっているものが健康食品です。健康食品の中には、製品としての有効性・安全性が審査されたトクホのような製品もあります。また、ビタミンやミネラルを含む品質のしっかりした製品もあります。全ての健康食品やサプリメントと呼ばれる製品が悪いわけではないのです。製品が有益になるか有害になるかは、「誰が、どのような目的で、どのように利用するか」に大きく依存しています。健康食品の利用が精神的な支えになっている人も現実にはいると思われれます。健康食品を利用して体調が良くなったという人もいます。健康食品が医薬品を用いた治療の障害にならず、また利用者が有害事象を受けないのであれば、その利用は許容されると考えることもできます。トクホでも、利用者がその利用を生活習慣の改善につなげるのであれば、利用価値があります。その他の健康食品についても、日常のバランスのとれた食事や身体活動の実施の動機づけになるのであれば、利用価値があると言えるでしょう。薬剤師が真に消費者のことを考えて、消費者の話に耳を傾け、コミュニケーションを充実す

ることが、健康食品に関する正しい情報の提供、健康食品と医薬品との相互作用の早期発見につながると思います。また、専門職間における情報交換も、現場で起きている問題点の早期発見につながると思います。ちなみに、HFNetでは、薬剤師や栄養士等の専門職の情報交換ひろばを会員サイトに作っています。会員サイトはHFNetの画面の右上からログインできますので、是非、ご活用ください。

## 文 献

- 1) Druesne-Pecollo N, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk : a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer. 2010 ; 127 : 172-84.
- 2) Moertel CG, et al. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. N Engl J Med. 1982 ; 306 : 201-6.
- 3) 日本人の食事摂取基準2010版 (厚生労働省) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>)
- 4) 平成21年度国民健康・栄養調査結果 (厚生労働省) (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000xtwq.html>)
- 5) Bjelakovic G, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention : systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007 ; 297 : 842-57.
- 6) 健康食品の安全性・有効性情報 (独立行政法人国立健康・栄養研究所) (<http://hfnet.nih.go.jp/>)

〈記録〉第32回 日本臨床薬理学会年会 2011年12月1~3日 浜松  
シンポジウム17：機能性食品の臨床薬理的展開と臨床応用

## 4. 健康食品の安全性情報の正しい伝達の為に

梅垣敬三\*

### 1. はじめに

健康食品やサプリメントと呼ばれる多種多様な製品が市場にあふれている。健康食品は「健康に何らかのよい効果が期待できる食品全般」に該当し、サプリメントも健康食品の1つと考えることができる。最近のインターネット等の情報伝達手段の進歩も関係して、健康食品はかなり普及し、利用者の中には病気の治療を期待して摂取している人もいる。このような健康食品の利用は、医療関係者が適切な医療を行い、患者が適切な医療を受けるうえで大きな障害となっている。健康食品は、その名称から摂取するだけで健康になれるといったイメージが持たれ、有害事象を受ける可能性についてはあまり認識されていない。また、誰でも自由に購入して利用できる製品なので、安全性を確保することが最も重要である。そこで本稿では、健康食品の実態、食品の機能表示、有害事象の防止に対する情報提供等の取組みについて紹介する。

### 2. 健康食品の実態と食品の機能食品

健康食品やサプリメントという言葉には法的定義がない。米国の Dietary Supplement には法的定義があり、錠剤・カプセル状等の形状で、通常食品でもなく医薬品でもない別のカテゴリーのものとなっている。一方、日本語でカタカナ表記されているサプリメントは、錠剤・カプセル状の形態から通常の飲料まで幅広い製品が、通常食品のカテゴリーとして流通している。日本で法的定義がある健康食品としては、健康増進法によって規定されている「特定保健用食品（通称、トクホ）」と「栄養機能食品」（両方の総称名が保健機能食品）がある。そして保健機能食品を除く健康食品は、「いわゆる健康食品」と呼ばれている。いわゆる健康食品の中で、違法に医薬品成分が添加された製品、病気の治療・治癒の効果を標榜した製品が行政によって摘発されると、それらの製品は食品のカテゴリーから外れて「無承認無許可医薬品」として分類される (Fig.)。

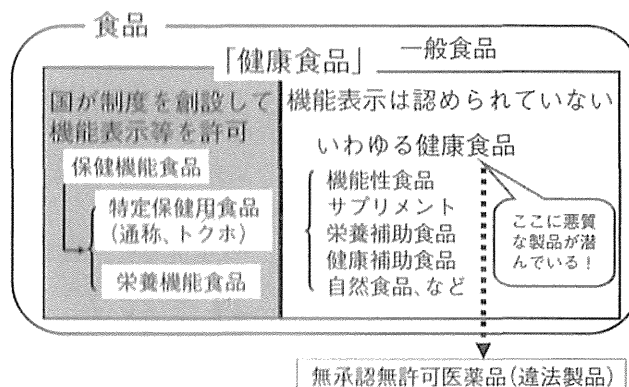


Fig. 健康効果を標榜した多様な健康食品の大きな分類

原則として食品に医薬品と誤解するような身体の構造・機能に影響する表示は認められていない。特定保健用食品（個別製品ごとに有効性・安全性が審査許可）には特定の保健機能、また栄養機能食品（ビタミンやミネラルの含有量が規格基準を満たした製品）には栄養機能がそれぞれ表示できるが、これらはあくまで例外的に認められたものと解釈するべきである。このような食品の機能表示に関する規制は、消費者が食品と医薬品を混同して、科学的な根拠がない製品を病気の治療目的に利用しないようにするためである。ちなみに国が認めている保健機能食品でも、病気の治療・治癒など、医薬品と誤認する表示は認められていない。米国の Dietary Supplement についても同様に、病気の治療・治癒の効果を標榜することはできない。このような事情から、いわゆる健康食品の有効性情報の大部分は、利用者の体験談となっている。インターネット等では、いわゆる健康食品の有効性の科学的根拠があると記載されている情報が多い。しかし、それらの情報の詳細を調べてみると、試験管内実験や動物実験だけで得られた有効性情報、あるいは製品自体でなく単一成分から得られた有効性情報であって、本当に該当製品がヒトで有効かどうかを実証した根拠は認められないことがわかる。

健康食品と医薬品は、製品としての品質（GMP に

\* 独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター  
〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1

則った製品製造)、成分と製品の両方に関する有効性・安全性の科学的根拠の質と量、安全で効果的に利用できる環境、以上の3点で大きな違いがある。とくに製品の品質の違いは注目すべき事項といえる。すなわち、健康食品にはGMPに則って製造された製品もあれば、有効成分量が表示されていなくて必要量が含まれていない製品、有害物質が混入した粗悪な製品もある。品質が一定していない健康食品は、有効性が期待できないだけでなく、安全性が危惧されるのである。また、健康食品では病者を対象とした安全性や有効性の試験が実施されていない。トクホに対して病気の治療効果を期待する人がいるが、トクホも食品の1つとしての位置付けであり、病者を対象とした治療効果は検証されていない。

### 3. 健康食品による有害事象と情報提供の取組み

消費者は健康になろうと思って健康食品を摂取しているが、健康被害を受けている事例が散見される。健康被害を受ける要因としては、1) 製品自体の問題(有害物質を含んだ粗悪な製品など)、2) 利用方法の問題(過剰摂取、医薬品との併用、病者・妊婦・小児・アレルギー体質の人による利用)の2つが考えられ、その両方に影響する要因に、有効性のみを強調した不確かな情報の氾濫がある。健康食品による健康被害の未然防止と拡大防止には、これらの要因を考慮した情報提供が効果的である。消費者が健康食品に対して誤解している特徴的な事項としては、「天然・自然のものなら安全」「摂取量と生体影響の関係の認識不足」「摂取成分の消化吸収の理解不足」が挙げられ、このような消費者の誤解が有害事象の発生につながっている。ちなみに健康食品で多い有害事象は消化管障害やアレルギー症状であり、その頻度は数%程度との報告(平成21年度東京都福祉保健基礎調査)がある。この有害事象の中には、肝臓障害などの重篤な事例も認められている。健康食品が関係した有害事象には多様な要因が関与するため、有害事象が起きたとしても、その因果関係を証明することは極めて難しい。とくに、複数の素材を添加した品質の不明確な製品が、消費者の自己判断で乱用されることは、有害事象の因果関係を明らかにする際の大きな障害となっている。これらの問題を踏まえつつ、有害事象の因果関係を分析するアルゴリズムの開発が最近試みられている(臨床薬理 42(4):211-214, 2011)。

健康食品による健康被害の未然防止と拡大防止に

は、健康食品の実態、悪質製品の具体的な事例、製品に関する科学的根拠に基づく情報を、消費者に継続的に伝えていくことが必要である。そこで(独)国立健康・栄養研究所では2004年から「健康食品の安全性・有効性情報(<https://hfnet.nih.go.jp/>)」というサイト(HFNET)を開設し、安全性を重視した情報提供を行っている。有効性情報の提供はヒトにおける科学的根拠の有無を明確に示し、根拠のない製品の乱用防止に努めている。また、安全性情報では国内外で摘発された悪質な製品や、過去に起きた有害事例(摂取禁忌者や医薬品との相互作用など)を紹介して、有害事例の発生防止を喚起している。消費者は白黒明確になった両極端な情報を好み、情報を拡大解釈する傾向がある。そこでHFNETでは、消費者による情報の受け止め方に配慮して、「誰が、何を、どれだけの量と期間で摂取して、どのような影響を受けたか」という具体的な記述とし、できるだけ出典をつけて情報提供している。健康食品に関する情報提供サイトは他にも国内外にあるが、HFNET情報の特長は、食事や運動などの生活習慣が健康の保持増進の基本であることを前提としている点である。消費者に健康食品情報を提供する人員として、サプリメントのアドバイザリースタッフがあるが、それらの人員がさまざまな考え方で消費者に情報提供してしまうと、消費者は混乱してしまう可能性がある。その対応策として、アドバイザリースタッフが情報提供時に利用するツールも開発し、誰でも利用できるようにHFNETのサイトで公開している。

### 4. おわりに

健康食品の安全性を確保するには、消費者が巷の情報に惑わされて粗悪な製品を購入しないようにすること、利用は生活習慣の改善につながるようにすること、そして製品の利用状況のメモをとるように助言することが効果的である。消費者自身で利用状況(製品名、摂取量、摂取期間、良いという実感または体調異常)のメモをとることは、良いという実感もなく漫然と健康食品を利用することの歯止め、有害事象を受けた時の原因究明に必要な情報収集に役立つ。また、専門職と消費者とのコミュニケーションの充実や、専門職間の情報交換も、健康食品の安全性確保には必要である。現時点で最も重要なのは、保健医療の専門職自身が、健康食品やサプリメントの実態を正しく理解することであろう。

# いわゆる健康食品の安全性確保 (平成25年5月 第105回日本食品衛生学会学術講演会教育講演)

梅 垣 敬 三\*

Ensuring Safety of So-Called Health Foods

Keizo UMEGAKI

Information Center, National Institute of Health and Nutrition:  
1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan

## 1. はじめに

食品の機能性研究の進展に伴い、その成果を利用した多様な健康食品が市場に出現している。体調が気になる高齢者人口の増加も関係して、健康食品の利用者は多い。消費者委員会が実施した『健康食品』等の利用状況に関するアンケート調査結果(平成24年5月)によると、ほぼ毎日利用とたまに利用を加えると約6割の人が何らかの健康食品を利用しており、50代以上では約3割がほぼ毎日利用していることが示されている。このように健康食品はとても身近なものとなっている。しかし、健康食品という言葉が意味する製品は、通常の食品形態から、医薬品のような錠剤・カプセル状までさまざまであり、消費者には健康食品の実態が正確に理解されていない。そして粗悪製品の利用、医薬品的な効果を期待した利用、体質に合わない製品の利用、過剰摂取、医薬品との併用による相互作用などによって、健康被害が起きている。本稿では、このような健康食品の実態と問題点および安全性確保について、筆者が行っている取り組みを踏まえて紹介する。

## 2. 多様な健康食品の種類と実態

健康食品とは「健康の保持増進に資する食品全般」が該当し、その言葉が意味する製品に法的定義はない。そして健康食品という言葉からイメージする製品は、消費者と専門職(栄養士、薬剤師)の間で異なっている<sup>1)</sup>。そのような多様な健康食品は、表示制度から国(消費者庁)が機能等の表示を認めている保健機能食品(特定保健用食品と栄養機能食品の総称)と、機能等の表示が認められていない「いわゆる健康食品」に分けることができる(図1)。特定保健用食品(通称、トクホ)は、消費者委員会がヒトでの有効性・安全性を個別製品として審査し、消費者庁が保健機能表示を許可した食品である。また、栄養機能食品は、ヒトでの有効性・安全性の科学的根拠が蓄積しているビタ

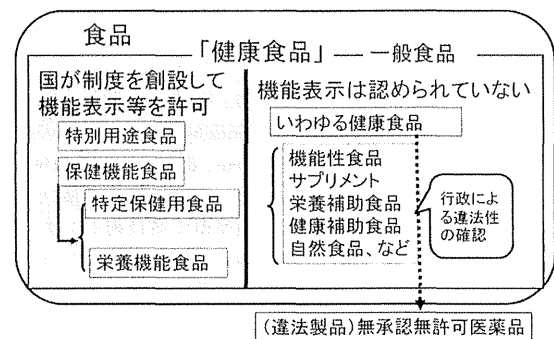


図1. 健康食品の大まかな分類

健康食品という名称に法的定義がないため、健康食品 = いわゆる健康食品、健康食品 = 保健機能食品 + いわゆる健康食品、健康食品 = 特別用途食品 + 保健機能食品 + いわゆる健康食品、といったさまざまな考え方があ

る。ミンやミネラル(ビタミンK以外のビタミン12成分、およびカルシウム、鉄、マグネシウム、亜鉛、銅)について、その製品中の含有量が一定の基準を満たしていれば、既定の栄養機能表示できる食品である。これらの保健機能食品も、あくまで食品の1つであり、「治る」「効く」など医薬品的な効能・効果は表示できない。いわゆる健康食品に該当する食品名としては、サプリメント、機能性食品、栄養補助食品、健康補助食品、自然食品などがあり、これらには保健機能も栄養機能も表示することは認められていない。それゆえ、製品の有効性は体験談を使って消費者にアピールされている。米国のdietary supplementは、1994年のDietary Supplement Health and Education Act(日本語訳は、栄養補助食品健康教育法)という法的定義された製品である。この米国のdietary supplementがわが国に入ってきたとき、栄養機能食品の規格基準を満たしていなければ法的定義のないサプリメントと呼ばれ、いわゆる健康食品の1つとして扱われている。いわゆる健康食品の中には、違法に医薬品成分を添加した製品や、病気の治療効果を標榜した製品がある。これらの製品の違法

\* 独立行政法人国立健康・栄養研究所: 〒162-8636 東京都新宿区戸山1-23-1

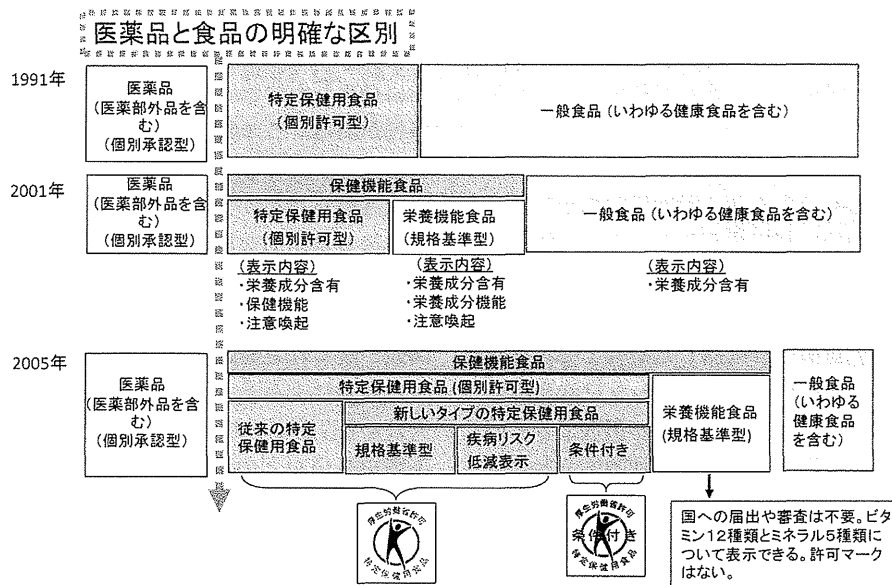


図2. 食品の機能表示の変遷

性が行政によって明らかにされると、「無承認無許可医薬品」として摘発されている。実は、健康食品で発生した有害事象と考えられている事例の多くに、この無承認無許可医薬品に該当する製品が関係している。

### 3. 健康食品と医薬品の区別

健康食品はあくまで食品の1つであり、製品としての品質、ヒトにおける有効性・安全性の科学的根拠、利用環境の3点において、医薬品とは全く異なるものである。医薬品はすべてGMP（適正製造規範）に基づき、一定の品質が確保されて製造されているが、多くの健康食品はGMPでは製造されていない。錠剤・カプセル状の健康食品では、有害成分も濃縮される可能性が高いことからGMPの導入が求められているが、現時点では進んでいない。また、健康食品では医薬品のように病気の治療・治癒効果を検証した報告がほとんどない。さらに健康食品は、消費者の自己判断によって選択・利用されるものであり、医薬品のように医師や薬剤師が関与して安全で効果的に利用できる環境は整備されていない。

それにもかかわらず、多くの消費者は健康食品に医薬品のような効果を期待し、その現象は患者でより強いようである。例えば、病気の治療効果を期待して健康食品を利用する人は、通院患者よりも入院患者が多いことが示されており<sup>2)</sup>、また、患者は医療関係者に健康食品の利用を伝えていないという実態がある<sup>3)</sup>。そのため、健康食品は国民の健康に役立つどころか、むしろ適切な医療が実施されることの障害になっている。

わが国では、1991年に特定保健用食品、2001年に栄養機能食品を追加した保健機能食品の制度が創設された。しかし、医薬品（医薬部外品を含む）と食品は明確に区別されてきている（図2）。2001年に保健機能食品制度が創設

され、製品が錠剤・カプセル状であっても直ちに医薬品とは判断されないこととなったが、その際には「食品と記載されていれば」という条件が付けられている。医薬品とそれ以外を明確に区別する取り組みは海外でも同様であり、米国で法的定義のあるDietary supplementも、「病気を診断する、治療する、軽減する」などの医薬品的な表示は認められていない。現在、医療費の削減を期待して食品に対する機能表示の拡大が求められている。その際、消費者が食品表示から、医薬品と混同・誤認しないようにすることは極めて重要である。食品が消費者の自己判断によって病気の治療や治癒の目的に使用されると、消費者は適切な医療を受ける機会を逃してしまい、医療関係者は適切な医療が提供できなくなってしまう。

### 4. 保健機能食品に関する理解不足

食品の機能性研究が進み、試験管内実験や動物実験のみで保健機能をアピールした製品が出現してきた。このような問題に対応するため、国が製品としての有効性・安全性を審査・評価し、表示内容の妥当性を評価した特定保健用食品制度が創設された。この制度創設後20年以上が経過しているが、特定保健用食品の意義と内容は消費者には正しく理解されていない。「この製品だけを摂取すれば乱れた食生活の影響が解消できる」「特定保健用食品に医薬品のような効果が期待できる」といった間違った認識を持っている人も少なくない。特定保健用食品の許可要件は8項目あるが、その一番目に記載されているのは「食生活の改善が図られ、健康の維持増進に寄与することが期待できるものであること」である。すなわち、食生活の改善が図られなければ、特定保健用食品の存在意義はないと言ってもよく、製品の善し悪しよりも、どのように製品を効果的に使うかが重要な問題となっている。特定保健用食品を効果的

に利用する方法とは、これまで摂取していた同種の食品と特定保健用食品を置き換え、さらに正しい生活習慣を実施することの「きっかけ、動機づけ」として利用することと考えるべきである。

栄養機能食品は必要な栄養成分（ビタミンやミネラル）の補給・補完に利用するものであり、栄養成分を十分に摂取できていない人が補助的に利用することにより、表示されている栄養機能が期待できるものである。必須の微量元素であるセレンは、有効性を示した海外論文が多いが、それはセレンの不足気味の対象者に補給した条件で認められた結果である<sup>4)</sup>。日本人は通常の食事（セレンは海産物に多く含まれている）から十分な量のセレンが摂取できているので、さらに補給の必要性はなく、もし補給するとセレンの過剰症を起こす可能性がある。そのような理由から、セレンは現時点では栄養機能食品として栄養機能表示をすることができない。食生活は国によって異なっている。わが国における該当成分の摂取実態も考慮しないで海外論文を根拠として有効性を議論することは適切でない。国民健康・栄養調査の結果と日本人の食事摂取基準で示されている推奨量や目安量から、「現代の日本人はビタミンやミネラル不足の状態になっている」といった情報が出されているが、この考え方は正しくない。推奨量や目安量は、該当成分を十分に摂取できているかどうかを推定することができても、不足状態の判断には利用できない。

最近、特定成分が手軽に摂取できる錠剤・カプセル状のサプリメントの利用が拡大し、その影響を評価した論文が出されている。それらの論文の中には、サプリメントからビタミンを摂取することの有効性を否定したものがある<sup>5)</sup>。過剰摂取したことによる有害性を示した論文も出されている<sup>6)</sup>。例えば、閉経後の女性の骨粗しょう症予防にカルシウムのサプリメント摂取が推奨されているが、カルシウムのサプリメントの過剰摂取は、心臓血管系の疾病リスクを高める可能性が指摘されている<sup>7)</sup>。有用性の科学的根拠が明確であっても、消費者がサプリメントをうまく使えていない実態も明らかになっている。胎児の神経管閉鎖障害のリスク低減に、妊婦による葉酸サプリメントの摂取は有効である。ただし、胎児の神経管閉鎖は妊娠の極めて初期に起こるため、葉酸サプリメントは妊娠の1か月以上前から摂取する必要がある。しかし、多くの妊婦は、実際には妊娠に気がついてから葉酸サプリメントの摂取を開始しており、摂取時期が遅すぎるという実態が明らかになっている<sup>8)</sup>。

## 5. 健康食品による被害

健康食品による被害の多くは経済的な被害であるが、健康被害も起きている。違法製品である「無承認無許可医薬品」の利用では重大な健康被害を起こしている。違法製品は、シブトラミン<sup>\*1</sup>を添加したダイエット関連や、シルデナフィル<sup>\*2</sup>などを添加した強壮・強精関連の製品が多く、それらはインターネットで購入されているという特徴

がある。

違法とは言えない製品による健康被害としては、2003年に発生したアマメシバ加工品による閉塞性細気管支炎の事例がある。この事例では、同様の健康被害が台湾で多数発生していたことが把握されていたため、食品衛生法による流通禁止措置が迅速にとられた。その対応が奏功して、その後の全国的な調査によると被害者は8名にとどまっていた<sup>9)</sup>。この事例以降、わが国では健康食品が関係した重大な健康被害は認められていない。しかし、健康食品との関連が疑われる健康被害は発生しており、東京都で実施された調査によると、健康食品によって体調の不調を感じた人は4%程度であり<sup>10)</sup>、それらの症状の多くは、消化管の不調や発疹などのアレルギー症状となっていた。ただし、健康食品は消費者の自己判断で利用されているため、現状では健康被害の実態は正確には把握できていない。

## 6. 消費者への情報の提供

消費者が入手している健康食品情報のほとんどは、製造販売者側から提供されている有効性を強調した情報である。そして消費者は有効性・安全性の科学的根拠が乏しいCM情報を参考に商品を購入している。そこで筆者の研究所では、2004年から「健康食品」の安全性・有効性情報 (<https://hfnet.nih.go.jp/>) というサイト（通称、HFNET）を構築し、科学的根拠に基づく健康食品関連の情報を提供している（図3）。

HFNETによる情報提供の基本的な考え方は、1) バランスのとれた日常の正しい食生活や運動を含めた生活習慣の推進が健康の保持増進に最も重要であること、2) 情報の作成と提供については消費者の視点および安全性を重視していること、3) 国の保健機能食品制度等を推進するために寄与できるものであること、4) 科学的根拠に基づいた質の高い学術論文情報を収集してデータベース化し、継続的に蓄積・提供することである。提供情報の具体的な項目は、①健康食品の基礎知識、②国内外の健康被害に関連した情報、③話題の食品成分に関する情報、④健康食品の素材情報データベースである。それぞれの情報は拡大解釈されないように「誰が、何を、どれだけの期間と量で摂取し、どのような症状を呈したか」という詳細な内容とし、出典を明示して提供している。

誰にでも理解できる情報の作成は難しく、同じ情報であっても、読む人の理解度やその人の置かれている状況によって、その解釈は異なる。そこでHFNETでは、保健医療に関係する専門職や健康食品のアドバイザースタッフを介した情報提供を重視している（図4）。その際、消費者にアドバイスする者が行政機関等で作成された健康食品関連のパンフレットやリーフレットを自由にダウンロード

\*1 シブトラミン：医薬品成分、海外では医薬品としての承認あり（国内は未承認）。（適応：肥満症の治療）

\*2 シルデナフィル：国内ではシルデナフィルのクエン酸塩が医薬品（販売名：バイアグラ錠）として承認。（適応：勃起不全）



図3. 「健康食品」の安全性・有効性情報サイト（通称、HFNET）<https://hfnet.nih.go.jp/>

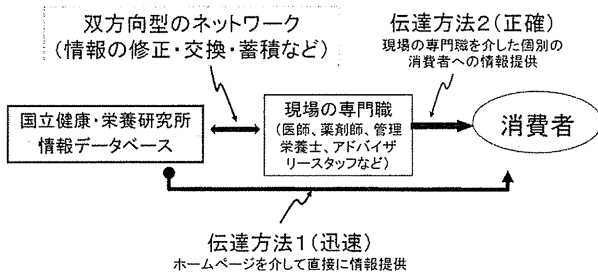


図4. データベースを介した情報伝達の考え方

して利用できるようにサイトに掲載している。一定の考え方で作成された資料を提供することは、多様なアドバイザースタッフから間違った情報が消費者に伝えられることを防ぐという意味もある。

7. 有害事象の収集と活用

健康食品は一般に生体に対する作用が強いものはないが、利用方法や利用対象者によって、希に起こる有害事象も考えられる。そのような有害事象は製品の市販前に検討することは困難である。したがって、市販後の有害事象を積極的に把握し、その情報から問題点を明らかにすること

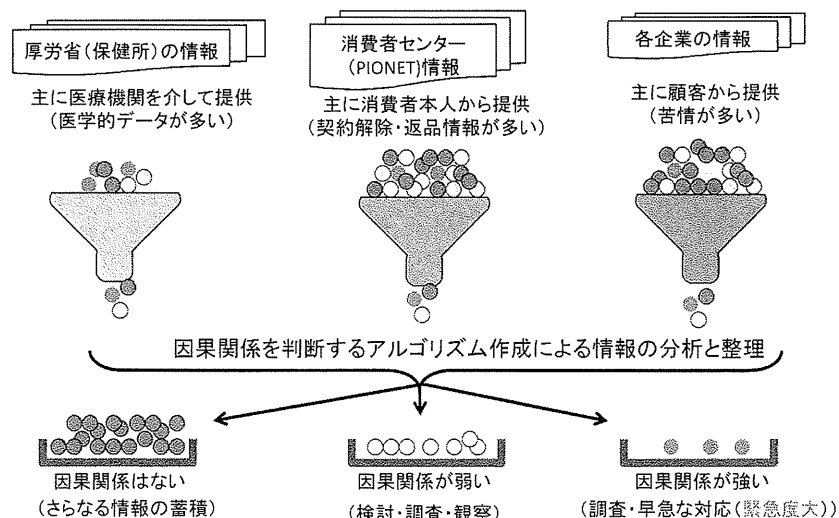


図5. 異なる情報源から得られた健康被害事例の分析と統合・活用法

が重要になる。現在、健康食品の有害事象の情報源は、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報（保健所情報）、消費者センターから国民生活センターに集約されている全国消費生活情報ネットワーク・システム（PIO-NET）情報、各企業が独自に収集している情報（企業情報）がある。これらの情報は、各機関や組織の独自の考え方によって取り扱われているため、それらを単純に統合することはできない。そこで筆者らは、有害事象と製品の因果関係を明らかにすることを目的とした情報収集を行い、有害事象の因果関係を客観的に評価し、その中の類似事象を統合して注目すべき事象を明確にする取り組みを検討している（図5）。現在、有害事象の因果関係評価法として、健康食品の特徴を考慮したポイント付評価法と樹枝状評価票を開発し、それらの評価法に、保健所情報、PIO-NET情報、企業情報を適用して、評価法の妥当性及び利便性の検証を行っている<sup>11)</sup>。有害事象の評価には実験的な検証も必要であることから、特に医薬品と健康食品素材の相互作用に関する検討も行っている<sup>12)</sup>。実験から得られた情報は、医療関係者が臨床現場において医薬品と健康食品の併用による有害事象の発生を観察する際の参考情報になると考えている。

## 8. おわりに

消費者の食品に対する安全・安心の関心は高い。しかし消費者は、安全性の検証や利用環境が整備されている食品添加物を排除する一方で、安全性の検証が行われていない天然・自然の表示がある健康食品は抵抗もなく利用している。いわゆる健康食品に分類される製品に機能表示ができないのは、表示できるほどの科学的根拠がないからであるが、それでも消費者は食品に機能表示を求め、さらに健康食品に医薬品のような効果を期待している。このような現象が起きるのは、消費者が食品の安全性・有効性を科学的に正しく理解できていないからである。私たちが生きていくうえで食品は必要不可欠なものであり、その影響は長期的な視点で考えるべきである。多くの消費者に食品の安全にかかわる基本的な考え方を認識してもらうためには、異なる機関や組織が連携できる取り組みが重要である。筆者の研究所で行っているHFNETを介した健康食品情報の提供は、そのような取り組みの基盤となりうるものである。本稿の読者がHFNETの存在を認識され、できるだけ活用していただくことを願いたい。

## 文 献

- 1) 佐藤陽子, 星山佳治, 小島彩子, 橋本洋子, 中西朋子, 遠藤 香, 梅垣敬三. 薬剤師, 栄養士, 一般人のサプリメント利用行動と意識の実態に関する検討. 臨床栄養, **111**, 675-684 (2007).
- 2) 田中 淳, 金力賢治, 楽 真澄, 河相和代, 徳島裕子, 久保孝二郎, 益充 高. 機能性食品（健康食品）についての意識調査. 日本病院薬剤師会雑誌, **40**, 37-39 (2004).
- 3) 三菱総合研究所. 「健康食品」の利用に関する調査結果 平成17年9月26日. [http://www.mri.co.jp/PRESS/2005/pr050926\\_ssu02.pdf](http://www.mri.co.jp/PRESS/2005/pr050926_ssu02.pdf) (2005)
- 4) Lee, E. H., Myung, S. K., Jeon, Y. J., Kim, Y., Chang, Y. J., Ju, W., Seo, H. G., Huh, B. Y. Effects of selenium supplements on cancer prevention: *meta-analysis* of randomized controlled trials. *Nutr. Cancer*, **63**, 1185-1195 (2011).
- 5) Myung, S. K., Ju, W., Cho, B., Oh, S. W., Park, S. M., Koo, B. K., Park, B. J. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and *meta-analysis* of randomised controlled trials. *BMJ*, **346**, f10 (2013).
- 6) Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., Simonetti, R. G., Gluud, C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and *meta-analysis*. *Jama*, **297**, 842-857 (2007).
- 7) Xiao, Q., Murphy, R. A., Houston, D. K., Harris, T. B., Chow, W. H., Park, Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: The National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern. Med.*, 1-8 (2013).
- 8) Sato, Y., Nakanishi, T., Chiba, T., Yokotani, K., Ishinaga, K., Takimoto, H., Itoh, H., Umegaki, K. Prevalence of inappropriate dietary supplement use among pregnant women in Japan. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **22**, 83-89 (2013).
- 9) 東元一晃, 大中原研一. 健康食品“アマメシバ”摂取に関連した閉塞性細気管支炎. 医学のあゆみ, **232**, 261-265 (2010).
- 10) 東京都福祉保健局. 第2章 健康食品の使用状況. 平成21年度東京都福祉保健基礎調査「都民の健康と医療に関する実態と意識」の結果 (2009).
- 11) 梅垣敬三, 山田 浩, 千葉 剛, 中西朋子, 佐藤陽子, 福山 哲. 健康食品に関する健康被害事例の情報源およびその有用性評価. 食衛誌, **54**, 282-289 (2013).
- 12) 横谷馨倫, 千葉 剛, 佐藤陽子, 中西朋子, 村田容常, 梅垣敬三. 3種類のハーブエキスの肝シクロムP450に対する作用と医薬品との相互作用の可能性. 食衛誌, **54**, 56-64 (2013).



# 機能性成分の安全性と有効性 —最近の「健康食品」の安全性・有効性情報から—

(独) 国立健康・栄養研究所 情報センター長

うめ がき けい そう  
梅 垣 敬 三

## 1. はじめに

食品の機能性研究の進展に伴って、その成果を活用した多様な製品が流通するようになっている。それらの製品は機能性食品や健康食品と呼ばれ、製品の中にはヒトにおける有効性や安全性が最終製品として検証されている特定保健用食品（通称、トクホ）のようなものもあるが、一方で科学的根拠に基づかない製品や、科学的根拠があったとしても試験管内実験や動物実験だけでヒトへの有効性を拡大解釈した製品もある。

機能性食品や健康食品で留意すべき点は、それらはあくまで食品の1つであり、薬のように病気の治療や治癒を目的に利用するものではないことである。一般に食品という名称が付く製品は、消費者の自己判断によって利用されるものであり、安全性が最も優先されなければならないことはいうまでもない。開発された食品が安全かつ効果的に利用されるためには、個々の消費者が製品の安全性と有効性の両面を理解できることが重要である。また、開発された食品が、健康の保持増進の基本となる「バランスのとれた食事・運動などの生活習慣を遂行すること」の障害となってはならない。

以上の事項を踏まえて、筆者の研究所では「健康食品」の安全性・有効性情報 (<https://hfnet.nih.go.jp/>) (HFNET) というウェブサイト (第1図) を構築し、食品や食品素材に関する有効性と安全性の情報を提供している。本稿では、そのHFNETによる情報提供について、また食品の機能性に関連した最近の話題およびHFNETの新

たな情報提供等の試みについて紹介する。

## 2. 健康食品の安全性・有効性情報データベース

インターネットやテレビ等の通信手段の目覚ましい普及によって、私たちは情報を容易に入手できるようになったが、同時に不確かな情報の氾濫という問題によって、収集した情報を取捨選択しなければならなくなった。インターネットで情報を検索すると、あまりにも多くの情報がヒットし、どれが信頼できるかが判断できない状態となっている。テレビや雑誌で紹介されていた食品の機能性に関する情報の中には、過去にねつ造されていた事例もあった。このように様々な情報が氾濫しているため、科学的根拠に基づく信頼できる情報の提供が求められている。信頼できる情報とは、具体的な研究結果が記載された一次情報、現時点の科学的な考え方に基づく情報で多くの研究者に支持される情報といえるであろう。以上の背景を考慮して、(独) 国立健康・栄養研究所では、2004年からHFNETというウェブサイトを構築し、食品や食品成分に関する情報提供を行っている。

HFNETによる情報提供では、バランスのとれた食事や運動などの生活習慣が健康の保持増進の基本であること、また、食品は有効性よりも安全性が最も重視されることを基本的な考え方としている。具体的に提供している情報は、①健康食品の基礎知識（健康食品情報の見方や考え方、国の保健機能食品制度など）、②安全情報・被害関連情報（健康被害に関連した国内外の製品情報）、

独立行政法人 国立健康・栄養研究所  
**「健康食品」の安全性・有効性情報**  
 Information system on safety and effectiveness for health foods

栄養研HOME | このサイトについて | サイトマップ |

ユーザ名  会員ログイン  
 パスワード  新規登録 パスワード紛失

トップへ | 最新ニュース | 基礎知識 | 被害関連情報 | 話題の食品・成分 | 素材情報データベース | 用語解説 | 関連リンク | よくある質問

アクセス件数: 26,366,336 件

Mr.サブリのサプリメントクイズ  
 ▶ダウンロードはこちら

ここに調べたい文字を入力 掲載情報内の検索

**最新ニュース** 一覧へ: 全 777 件

- 2013年11月更新の被害関連情報(更新中!) [2013/11/20]
- 2013年11月新規作成の素材情報データベース(更新中!) [2013/11/20]
- 2013年11月更新の素材情報データベース(更新中!) [2013/11/20]
- 厚生労働省がアセチルコリン(acetylcholine)を含む製品「VERS」 [2013/11/14]
- 厚生労働省がDNP(2,4-ジニトロフェノール)を含む製 [2013/11/01]
- 2013年10月更新の被害関連情報 [2013/10/31]

**基礎知識** 一覧へ: 全 30 件

- 行政機関発行のパンフレット集 [2013/04/02]
- 特定保健用食品(通称:トクホ)の上手な利用法(Ver. [2013/03/25]
- 健康食品の説明用資料 [2012/03/01]
- ミネラルを多く含むメニュー紹介 [2012/07/12]
- 生活習慣病予防のためのメニュー紹介 [2012/06/12]

**被害関連情報** 一覧へ: 全 1284 件

- 米国FDAが医薬品成分(シルデナフィル類似成分など) [2013/11/20]
- 米国FDAが医薬品成分(シルデナフィル類似成分など) [2013/11/19]
- 米国FDAが医薬品成分(クロラムフェニール)を含む3 [2013/11/18]
- シンガポールHSAが基準値以上の重金属(水銀など)を [2013/11/18]
- シンガポールHSAが医薬品成分(シクロフェナク)を含 [2013/11/18]

**話題の食品・成分**

- 特定保健用食品の製品情報 [全284件]
- 特別用途食品・栄養療法エビデンス情報
- ビタミンについての解説 [全15件]
- ミネラルについての解説 [全12件]
- 話題の食品・成分(その他) [全15件]

**素材情報データベース** 一覧へ: 全 580 件

あ か さ た な は ま や ら わ A-F G-L M-R S-Z

ここに紹介している情報は、現時点(最終更新日時)で調査できた素材(原材料)に関する科学論文情報であり、市販の個別商品の安全性・有効性の情報ではありません。

栄養研HOME | このサイトについて | サイトマップ |

最新ニュース | 基礎知識 | 被害関連情報 | 話題の食品・成分 | 素材情報データベース | 用語解説 | 関連リンク | よくある質問

© Copyrights National Institute of Health and Nutrition. All Rights Reserved.

第1図 「健康食品」の安全性・有効性情報 (https://hfnet.nih.go.jp/) のトップ画面

③話題の食品成分に関する情報(特定保健用食品の個別製品情報、ビタミンやミネラルの総合的な情報など)、④健康食品素材情報データベース(健康食品の原材料について網羅的に収集した論文情報)である。

健康食品素材データベースで提供している情報は、あくまで健康食品に利用されている原材料情報であり、消費者が手にする製品情報と必ずしも一致しないことに配慮している。また、有効性情報ではヒト試験情報(無作為化比較試験で実施された論文)を中心とし、現時点でどこまでヒトでの有効性が科学的に明らかにされているかを明確にし、科学的根拠のない製品が乱用されないことを期待している。安全性情報では、過去に起きた健康被害事例や動物の安全性研究の結果等も積極的に引用し、健康被害の未然防止と拡大防止に寄

与できることを期待している。掲載内容は、「誰が、何を、どれだけの量と期間で摂取し、どのような症状を呈したか」について、できるだけ具体的に記載し、必ず出典を示して情報が拡大解釈されないように配慮している。情報を掲載する際の基本的な判断基準は、第1表に示した通りである。

日常摂取している食品中の成分でも、その安全性や有効性の評価は研究の進展によって変わってくる可能性がある。例えば、植物性で健康に良いと考えられていたマーガリンは、トランス脂肪酸を含むために心血管疾患のリスクを高める可能性があるとして評価されている<sup>1)</sup>。また、どれだけ摂取しても悪影響がないと考えられていたβ-カロテンは、濃縮物として多量に摂取すると、人によって肺がんの発症リスクを高めると評価されている<sup>1)</sup>。これらは、以前と大幅に評価が変わった代表的な

第1表 「健康食品」の安全性・有効性に掲載する情報の判断基準

情報の種類	素材情報データベース		被害関連情報 <sup>※3</sup>
	有効性 <sup>※1</sup>	安全性 <sup>※2</sup>	
原著論文	"ヒトRCT or メタ分析のみ○"	ヒトと動物で○	○
会議録・学会発表	×	○	×
図説	×	×	×
講義	×	×	×
解説	×	×	×
総説	×	○	×
一般	×	×	×
座談会	×	×	×
Q & A	×	×	×
レター	×	△	×
症例検討会	×	○	×
コメント	×	×	×
報告会	×	△	×
紀要	×	△	×
書籍	△	△	×

- ※1 有効性情報の掲載基準：対象は複数の査読者によって審査されたヒト試験の学術論文（試験の規模や研究デザインによっては対象外となることもある）
- ※2 安全性情報の掲載基準：対象外は、企業による自社製品についての安全性試験で安全であったという内容
- ※3 被害関連情報：国内外の公的機関プレスリリースが対象

事例といえるであろう。そこで、HFNETで紹介している各素材情報には掲載日を付け、情報がどの時点で調べたものであるかが明確になるように努めている。

消費者は、「効くか効かないか」「安全か危険か」といった二者択一の情報を求めている。しかし現実的には、どのように優れた成分でも、全て

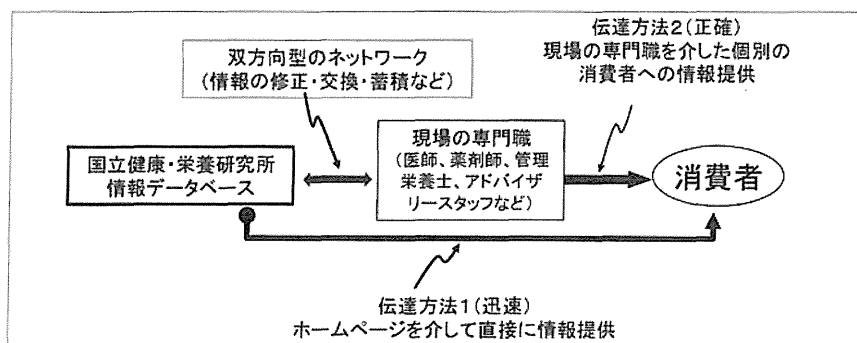
の人に安全で効果がでるものはない。誰が、何を、どのような目的で、どれだけの量と期間で摂取するかによって、摂取した成分は有益にも有害にもなる。そこでHFNETでは、多様な消費者に情報提供する方法として、第2図に示した専門職（保健医療に関与する者、健康食品のアドバイザー・スタッフなど）を介した情報伝達方法を意識している。また、健康食品や食品成分に関する基礎的な知識を消費者にできるだけ普及する目的で、公的機関が作成したパンフレットやリーフレット、また専門職が消費者に説明する際に利用可能な情報提供ツール（パワーポイントファイルなど）もホームページ上で紹介している。

### 3. 注目される最近の情報

#### 3-1) ビタミンとミネラルに関する情報

酸化ストレスは多くの疾病発症に関連することが示唆されていることから、抗酸化ビタミンのサプリメントが注目されている。抗酸化サプリメントの利用に関する複数の無作為化比較試験を総合的に分析・評価したシステマティック・レビュー論文が2008年に出され、抗酸化サプリメントの摂取が死亡率を上昇させるという結果が出された。その後実施された新しい論文をさらに取り入れ、再度分析したレビュー論文が2012年に出された<sup>2)</sup>。その論文では

78件の無作為化比較試験（参加者は全体で296,707人）が解析され、β-カロテンとビタミンEは死亡率を上昇させ、高用量のビタミンAも同様の可能性があること、また、ビタミンCとセレンでは関連しないことが示されている。そして、現時点のエビデンスでは、一般集団または様々な疾



第2図 「健康食品」の安全性・有効性情報を介した情報伝達の考え方

患の患者における抗酸化サプリメントの利用はサポートできないと判断されている。

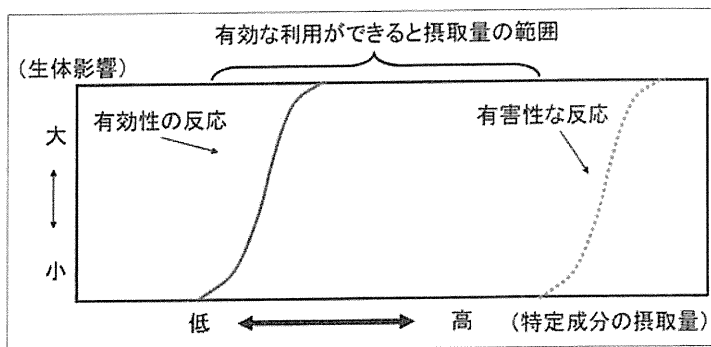
閉経後の女性は骨粗しょう症に罹患する可能性が高いことから、カルシウムのサプリメントを摂取している。しかし、最近の報告によると、カルシウムのサプリメントの摂取は心血管疾患のリスクを高める可能性が示されている<sup>3-6)</sup>。一方でカルシウムのサプリメントの摂取にそのような影響はなかったという報告もある<sup>7,8)</sup>。現状ではカルシウムのサプリメントが心血管疾患のリスクを高めるかどうかは明確ではなく、摂取条件等についてさらなる検討が必要といえるであろう。

以上の抗酸化サプリメントとカルシウムの知見は、信頼できる方法で実施された多くの研究を総合的に評価したものである。そして、日常摂取しているビタミンやミネラルでも、それが濃縮されたサプリメントのような形態では、継続的に過剰摂取されるために望まない悪影響が出る可能性があること示している。そもそもビタミンやミネラルは不足状態で摂取することの有効性は明確であるが、必要以上に摂取することの有効性はいまだ明確にはなっていないのである。私たちが摂取した成分は、医薬品成分であれ食品成分であれ、第3図のように摂取量と生体影響に用量依存的な関係がある。そして、摂取成分の量が一定の範囲では、有効な効果を期待することができるが、過剰量になれば、当然望まない影響が出てしまうのである。容積や味・香りを有する通常の食品形態の製品であれば、私たちの嗜好性も関係して特定成分が過剰量になるまで継続して摂取することはない。ちなみに、上記のカルシウムと心血管疾患の発症について、通常の食品から摂取した条件での悪影響はなかったことが示されている<sup>9)</sup>。このような結果から、消費者が機能性成分を錠剤・カプセル・粉末という濃縮物の形態で有効かつ安全に利用することは難しく、機能性食品はできるだけ容積や味・香りのある通常食品として設計することが重要といえるであろう。

### 3-2) 天然物に関する情報

天然・自然は安全というイメージが持たれていることから、天然由来の成分や原材料が機能性成分として期待され、その研究も盛んに行われている。しかし、ビタミンやミネラルなどの栄養素に比べて、天然物由来の成分や素材に関する研究成果はかなり不足している。第3図に示したような安全で効果的な摂取量の範囲についても、天然由来成分ではほとんど明らかにされていないといっても過言でない。それにもかかわらず、天然物由来の成分や素材が、機能性食品成分として利用されている。

ハーブ類は、その薬理作用がある程度は明らかにされ、機能性素材になっているものもある。しかし、有効と考えられる成分の含有量は、産地や収穫時期、利用される植物の部位によって異なっている可能性がある。また、粉末や濃縮物になると、実際に使われたハーブが正しいかどうかを判断することが難しい。最近、消費者が実際に利用している製品中に、表示通りのハーブが正しく含まれているかどうかを調査した報告が出された。その研究は、DNAバーコーディング法（種の違いを反映している遺伝子領域をDNAバーコードとして種名を特定する方法）によって、製品中のハーブが、実際に正しいかどうか調べられた。その結果、表示されているハーブの原材料を正しく利用していた企業はわずかに2/12社という驚くべき実態が明らかになった<sup>10)</sup>。ブラックコホーシュは月経前症候群や更年期症状の緩和に利用されている人気の高いハーブであるが、この



第3図 特定成分の摂取量と生体影響の関係

ハーブを含む市販サプリメントを分析した報告でも、25%の製品にブラックコホーシュとは異なる別の植物が利用されていた実態が報告されている<sup>11)</sup>。ブラックコホーシュを含む製品では肝障害事例の報告があり<sup>12)</sup>、その利用に対して注意喚起情報が出されているが、本来の表示と異なる植物が添加されているという実態は、本当のブラックコホーシュと肝障害の因果関係の原因究明において大きな障害となる。

コレステロールを低下させる機能性素材として紅麴が知られている。紅麴中のコレステロールを低下させる機能性成分はモナコリン（ロバスタチン）である。紅麴中に含まれているモナコリンの含有量は薬のレベルではない。しかし、紅麴がスタチン系薬と同様にコレステロール低下作用を発現することは、悪影響としてスタチン系薬のような筋障害を起こす可能性を意味している。実際に2013年10月18日フランスの機関は、紅麴含有サプリメント製品の利用によってスタチン系薬と同様の有害事象が収集されたことから、紅麴サプリメントの利用に関する注意喚起情報を出している<sup>13)</sup>。この紅麴の事例は、生体に対して強い機能性を発現する素材は、同時に有害事象も起こしやすいことを示したものと見える。

#### 4. 新たな情報提供の試み

機能性食品では食品の三次機能である体調調節作用のみが注目されるが、美味しく摂取できることも、その機能性を活用する重要な要素である。まずい機能性食品であれば、長期的に摂取されることはなく、結果として実生活において機能性を期待できるものにはならない。研究結果が蓄積されているビタミンやミネラルでも、それら食材をどのように美味しく調理すれば、どれだけの量が補給できるかを消費者は知りたいと思っている。食材中のビタミンやミネラルの含有量は食品成分表で提供されているが、消費者の視点からすると、どのようなメニューで栄養素が摂取できるかという具体的な情報提供が必要なのであ

る。HFNETでは素材の論文情報は提供してきたが、どのようなメニューとして栄養成分が摂取できるかについては全く情報提供してこなかった。

そこで1つの試みとして、栄養機能が期待できるビタミンやミネラルを美味しく摂取できるメニューと、その際に摂取できる栄養素の量の紹介を試みている。現在提供している情報は、月刊『栄養と料理』（女子栄養大学出版部）で既に紹介されている記事を出版社の許可を得て転載したものである。具体的なミネラルとしては、カルシウム、鉄、マグネシウム、亜鉛の情報がある。また、ビタミンとしては、葉酸、ビタミンK、ビタミンDの情報がある。生活習慣病予防を期待したメニューとしては、食物繊維が多く含まれているメニュー、食後の血糖値の上昇をゆるやかにするメニュー、塩分を控えめにするメニュー、食物繊維や不飽和脂肪酸が多く含まれているメニューなどもある。子供のサプリメントの利用は国内外で広まっており<sup>14)</sup>、その要因の1つとして、子供の偏食に対する親の不安がある。子供の頃から特定成分が濃縮されたサプリメントの利用は、子供が将来健全な食生活をするための障害となり、長期的視点で見れば生活習慣病の増加につながる可能性が高い。そこで保護者から子供が安易にサプリメントを与えられないようにするため、「魚嫌いの子ども向けのメニュー」「子どもが喜ぶおやつメニュー」も紹介している。このようなメニューの紹介は、食品素材の具体的な活用を消費者に示すことができる取り組みであり、今後は新規機能性素材についても同様に検討する価値があると考えられる。

#### 5. 有害事象の収集と活用

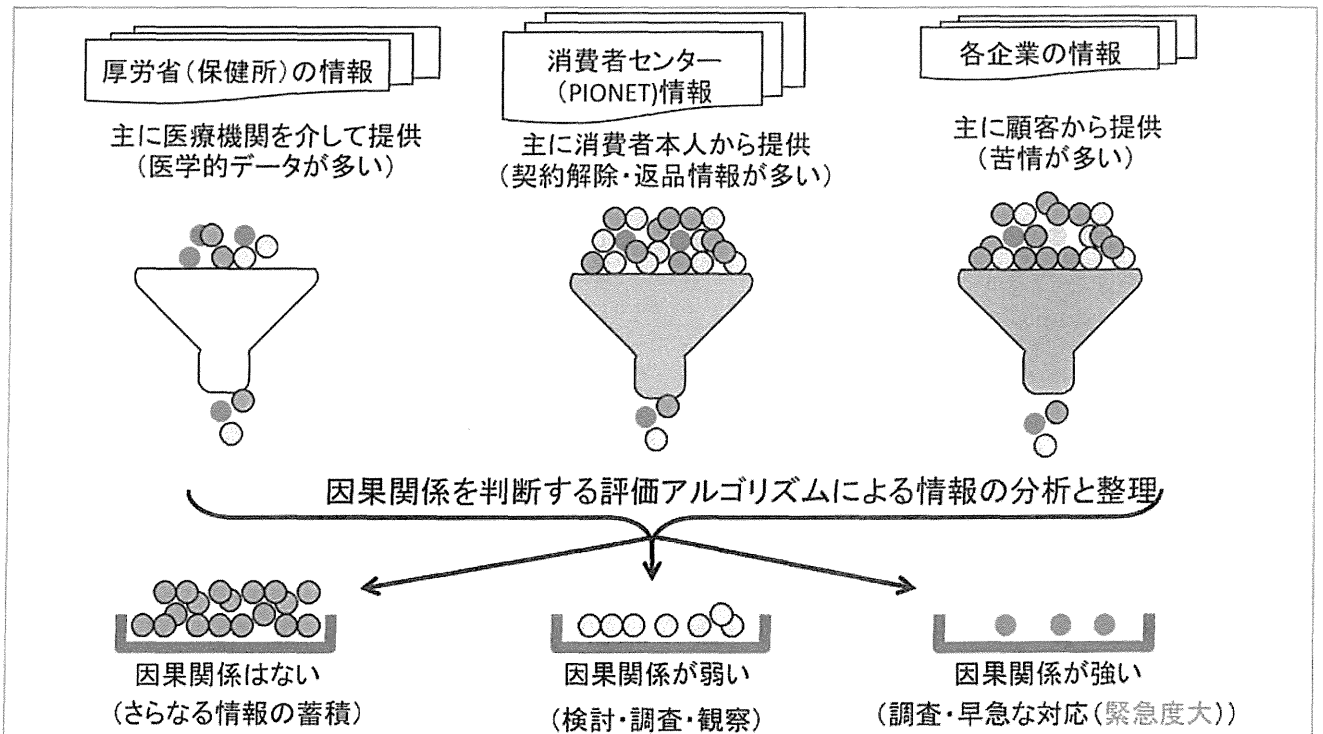
食品として流通している製品は一般的には生体に対する作用が強くはなく、有害事象が起こりにくい。有害事象としては、利用者の体質や薬との飲み合わせなど、市販後に多くの人利用して初めて発覚する可能性が考えられ、そのような有害事象の発生を製品の市販前に検討することは容易でない。そこで、製品の市販後に起こる有害事象

を積極的に把握し、その情報から有害事象の原因を調べ、その対策をすることが現実的である。現在、食品の有害事象の情報源としては、保健所を介して厚生労働省に集約されている情報（保健所情報）、消費者センターから国民生活センターに集約されている全国消費生活情報ネットワーク・システム（PIO-NET）情報、各企業が独自に収集している情報（企業情報）がある。これらの情報は、各機関や組織の独自の考え方によって取り扱われているため、それらを単純に統合することは困難で、有効に活用されていない。そこで、筆者らは有害事象と製品の因果関係を明らかにすることを目的とした有害事象の収集、そして収集された有害事象の因果関係を客観的に評価できる因果関係評価法（評価アルゴリズム）の作成、その評価結果で類似事象を統合し、注目すべき事象を明確にすることができる取り組みを検討している（第4図）。有害事象の因果関係評価法として、健康食品の特徴と利便性を考慮した樹枝状評価法を開発し<sup>15)</sup>、それらの評価法の妥当性を現在検証し

ている。この取り組みが進めば、まれに発生する有害事象であっても、それを早急に捉えて被害の拡大を防止することが可能になると考えている。

## 6. おわりに

昨今の消費者の健康意識は高く、機能性食品に対する期待はますます高くなっている。しかし、どれだけ優れた製品でも、効果的な利用ができなければ無駄な利用や乱用によって健康被害につながる可能性がある。現状の機能性食品の研究は、生産者の視点で行われていて、実際に製品を利用する消費者の視点が欠如しているように感じられる。機能性食品が本当に消費者の健康に役立つものとなるには、消費者が開発された製品を安全で有効に利用できることを考慮した製品設計、さらに製品の効果的な利用方法を提供する必要がある。機能性食品が社会に本当に役立つものとなるためには、より消費者の視点を重視した今後の取り組みが必要であろう。



第4図 「健康食品」が関連した有害事象の収集とアルゴリズムによる分析・評価とその結果の活用

## 参 考 文 献

- 1) 日本人の食事摂取基準2010年版. 食事摂取基準策定検討会報告書, 厚生労働省 (2009) .
- 2) Bjelakovic, G., Nikolova, D., et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, **3**, CD007176 (2012) .
- 3) Bolland, M. J., Barber, P. A. et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*, **336**, 262-266 (2008) .
- 4) Michaelsson, K., Melhus, H. et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*, **346**, f228 (2013) .
- 5) Bolland, M. J., Avenell, A. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*, **341**, c3691 (2010) .
- 6) Li, K., Kaaks, R. et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg) . *Heart*, **98**, 920-925 (2012) .
- 7) Lewis, J. R., Calver, J. et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*, **26**, 35-41 (2011) .
- 8) Wang, L., Manson, J. E. et al. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*, **152**, 315-323 (2010) .
- 9) Xiao, Q., Murphy, R. A. et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*, **173**, 639-646 (2013) .
- 10) Newmaster, S. G., Grguric, M. et al. DNA barcoding detects contamination and substitution in North American herbal products. *BMC Med*, **11**, 222 (2013) .
- 11) Baker, D. A., Stevenson, D. W. et al. DNA barcode identification of black cohosh herbal dietary supplements. *J AOAC Int*, **95**, 1023-1034 (2012) .
- 12) Vitetta, L., Thomsen, M., Sali, A. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust*, **178**, 411-412 (2003) .
- 13) <http://www.anses.fr/en/thematique/food-and-nutrition>
- 14) Sato, Y., Yamagishi, A. et al. Use of dietary supplements among preschool children in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* , **55**, 317-325 (2009) .
- 15) 一丸佳代, 井出和希, 他. 健康食品の摂取に伴う有害事象の因果関係評価のための樹枝状アルゴリズムの改変. *臨床薬理*, **44**, 405-410 (2013) .

