

## 欧米におけるサプリメントに対する取組み

大濱 宏文

## Legal Situations of Supplements in the United States and European Union

Hirobumi OHAMA

*The Japanese Institute for Health Foods Standards, 6-26-12 Hongo,  
Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan*

(Received February 18, 2008)

The importance of supplements is well recognized both in the United States (US) and European Union (EU) as substances to maintain and promote health and to reduce the risk of various diseases. From a legal point of view, systems to regulate the health claims of products classified as supplements have been established in both the US and EU. The health claims are divided into two categories, that is, disease risk reduction claims and structure/function claims, and the claims must be substantiated with concrete scientific evidence. In particular, to substantiate the disease risk reduction claims, reliable human clinical studies, such as randomized controlled interventional trials, are acceptable as strong evidence. Evaluation of the safety of the ingredients for supplements is another important issue. The safety is mainly evaluated by means of risk analysis. However, the concept of risk-benefit analysis is gradually becoming more important than previous risk analysis techniques. The regulations for supplements and health claims currently enforced in both the US and EU are discussed in this article in comparison with the current regulatory systems applied to health foods in Japan.

**Key words**—legal situation; supplement; health claims; risk-benefit analysis; United States; European Union

## 1. はじめに

サプリメントに対する制度化の取組みは、過去十数年間、欧米をはじめとする多くの国で積極的に進められてきた。この制度化が進められる状況の背後には、健康政策の見直しと栄養成分の機能を前提とするサプリメントの存在意義に対する見直し、サプリメントに対する消費者の需要の高まりなどがあるように思われる。現在、海外の主要国における取組みは、ヘルスクレームを表示する制度の確立とサプリメントに対する法制度化として結実している。このような海外における状況は、日本の健康食品制度の進め方とはかなり趣を異にしているが、その根底には健康政策の上での栄養成分の持つ機能性への取組み方の違いがあるように思われる。

現在欧米において、サプリメントに対する取組み

みとしての最重要課題は安全性である。安全性の確保はリスクアナリシスの手法によって実施されているが、特に、有効性評価との関連で取り上げられるリスク／ベネフィット・アナリシスの視点での見直しに関心が持たれ始めている。本稿では、欧米において進められているサプリメントの制度化を、日本の健康食品制度との対比において紹介し、特に最近、海外で重要視されてきているサプリメントの課題について述べる。

## 2. 健康食品／サプリメントの名称と制度

海外の主要国、特に英語圏のほとんどの国ではサプリメント (Supplement) という用語が用いられ、サプリメントの持つ語義に基づく制度化がなされている。一方、漢字圏の国では栄養成分の機能性を前提とした用語がそれぞれの国の実情を配慮して付けられている。以下に主要国及びコーデックスが採用している名称を示す。

Codex : Vitamin and Mineral Food Supplement

欧州連合 (EU) : Food Supplement

米国 (USA) : Dietary Supplement

日本健康食品規格協会 (〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-12)

e-mail: ohama@biohealth.com

本総説は、日本薬学会第127年会シンポジウムS9で発表したものを中心に記述したものである。

Australia/New Zealand : Nutritional Supplement

ASEAN : Health Supplement

Canada : Natural Health Product

中国 : 保健食品

韓国 : 健康機能食品

台湾 : 健康食品

日本 : 健康食品

サプリメントの語義は言うまでもなく補う、追加するであるがこの用語を用いた制度では、サプリメントを通常の食事からは得られない栄養素の機能を補充することを意図したものと考えている。この点において、各国のサプリメント制度は共通しているといえる。これらの制度に共通する部分を集約すると、次のようになる。

「サプリメントは通常の食事からは期待し得ない、機能性を有する成分の摂取によって人体の健康な機能を維持、増進、改善することを目的としており、1つ以上の栄養成分を含み、錠剤、カプセル状等の一定少量毎に摂取可能であって、飲食などの通常の食品の形態をとらないもの」

日本を除く漢字圏の法制度においても、基本的には上記のサプリメント制度とほぼ同じ考え方が採用されているといえる。一方、日本では厚生労働省の通知によって示された定義によって「健康食品」が規定されている。平成17年2月28日付の厚生労働省の通知「『健康食品』に係る制度に関する質疑応答集」では、健康食品を「健康食品」と規定して次のように説明している。「法令上に規定された保健機能食品（特定保健用食品および栄養機能食品）と「いわゆる健康食品」を併せたものを指して「健康食品」とする」（法令上の定義に基づくものではない）、という解釈が示されている（食安新発第0228001号）。ここで言う「いわゆる健康食品」は、健康に関する効果や食品の機能等を表示して販売されている食品であって、保健機能食品でないものと規定されている（平成17年2月28日、食安発0228001）。したがって、以下のような図式が成立する。

「健康食品」= 保健機能食品 + 「いわゆる健康食品」  
 （保健機能食品 = 特定保健用食品 + 栄養機能食品）

特定保健用食品は厚生労働大臣の承認によって発売が認められる製品であって、さらに条件付特定保

健用食品、特定保健用食品（規格規準型）、特定保健用食品（疾病リスク低減表示）を含む細分化された構成になっている。栄養機能食品は厚生労働大臣によって承認された表示が許される規格規準型の健康食品である。日本では、海外のサプリメント制度のような独立した健康食品を包括する制度は存在せず、薬事法が健康食品の存在の基盤となり、健康増進法、食品衛生法、食品安全基本法、景品表示法などの複数の法律によって取り扱われる存在である。<sup>1)</sup>

### 3. EUにおけるサプリメント関連制度

**3-1. EUにおける行政機構と関連法制度** サプリメントの正式名称としてEUはフードサプリメントを採用しているが、米国と同様にサプリメントそのものの法制度と表示（ヘルスクレーム等）に関する法制度は互いに独立して存在しており、後者はフードサプリメントに限定せず、食品全体を包括する制度になっている。EU（現在27カ国で構成）ではEU理事会の下で欧州委員会（European Commission）が行政府として機能しており、表示及びフードサプリメントに関する重要な決定がなされている。また、これらの立法・行政機構とは独立した組織として欧州食品安全機関（EFSA; European Food Safety Authority）が存在しており、安全性の評価、新規食品成分の評価等を行う重要な機能を果たしている。<sup>2,3)</sup>

EUにおいて施行されている関連法制度は次項に示す通りであるが、EU自体が27カ国の連合によって構成されているために、法令自体も運用上いくつかの種類に分かれている。制度を理解する上で特に重要な法令は法律（Regulation）と指令（Directive）である。法律は加盟国全体に直接拘束力を発揮するもので、従来加盟国において施行されていた各国の国内法との調節を図ることなく、自動的に全加盟国に適用されることになっている。一方、指令



大濱宏文

東京理科大学理学部化学科卒業。東京大学応用微生物研究所。名古屋大学医学部生化学教室。医学博士（名古屋大学医学部）。名古屋大学医学部非常勤講師。厚生労働科学特別研究班分担研究者（2回）。厚生労働省検討会委員（6回）。現在：日本健康食品規格協会理事長、IADSA 科学者会議アジア地区委員、日本学術会議連携会員。

は、そのもの自体に法的拘束力はなく、加盟国の国内法に組み込まれて効力を発揮するものである。フードサプリメントの場合、指令に準拠した製品のみが EU 域内で流通可能になる。<sup>2,3)</sup>

### 3-2. EU におけるフードサプリメント関連法規

フードサプリメントに関連する重要な法規には以下のものが挙げられるが、中でも最も基本的なものが欧州食品法で、食品の全領域に渡って安全性、品質、事業主の責任などを規定している。したがって、フードサプリメントも基本的にはこの法律によって規定されることになる。以下に、関連法規を示す。

**3-2-1. 欧州食品法 (178/2002/EC)** この法律は食品の定義、一般原則を示す食品に関する基本法で、安全で健康によい食品の EU 域内における自由な流通、市民の健康と福祉に対する寄与、社会と経済の活性化等を基本的な目的としている。このような要件、特に食品の安全性に求められる要求はすべての加盟国に共通であると規定している。特に、安全性に対する要求は重要で、製造、加工、流通等のすべてにおいて保証されると同時にこれらのすべてにおいてトレーサビリティが確立されなければならない。そのために重要な事業主の責任の範囲が規定されている。安全性の評価、新規食品成分の評価等を行う重要な機能を果たす EFSA の設置の根拠もこの法律に置いており、EU の安全性政策に科学的助言と支援を行う役割が課せられている。もう 1 つの欧州食品法による重要な規定は緊急警報システムの設置に関するものであり、EU 全域に渡る健康食品危害情報のネットワークシステム (RASFF)<sup>3)</sup>が、この法律を根拠に設定されている。

### 3-2-2. 栄養及び健康強調表示法 (1924/2006/EC)

この法律は 2006 年 12 月に欧州理事会 (European Council) で採択されたもので、2007 年 7 月 1 日から施行されている。栄養及び健康強調表示法は加盟国で販売される食品全般に対する栄養表示及び健康強調表示 (ヘルスクレーム) を規定したものである。特に重要なことは、この法律によってヘルスクレームが明確に規定されているということである。サプリメントのような食品に対してヘルスクレームを付けることの是非が今なお明確に論じられていない日本にとって、EU におけるヘルスクレームの規定は、様々な意味で参考になると考えられ

る。この点については米国も EU と同様の立場を取っており、考慮に値する。なお、この法律による用語の定義としていくつかの項目が挙げられているが、その中でも重要なものは栄養成分に対する定義であり、以下のように規定されている。

1) 栄養素 (Nutrient) : タンパク質、炭水化物、脂肪、繊維、ナトリウム、ビタミン及びミネラルで、これらの具体的な内容は後述するフードサプリメント指令の付表 (ポジティブリスト) に記載されている。

2) 他の物質 (Other Substances) : 栄養学的又は生理学的作用を有する栄養素以外の物質 (ポジティブリストは現在検討中)。

ヘルスクレームは、「特定の食品群、食品又は食品の成分の 1 つとヒトの健康の間に存在する関係について述べ、示唆し又は暗示するすべてのクレーム」と定義付けられている。ヘルスクレームには「疾病リスク低減表示」と「疾病リスク低減表示以外のヘルスクレーム」の 2 つのカテゴリーが含まれる。前者の疾病リスク低減表示は、「特定の食品群、食品又は食品の成分の 1 つを摂取することによって、人の疾病の発症及び進行に係わるリスクを有意に低減させることを表現し、示唆し又は暗示するヘルスクレーム」となっている。これらの疾病リスク低減表示は法律に記載されている手順と条件、並びにクレームを使用する際に求められる条件を満たした場合に使用することができる。

一方、疾病リスク低減表示以外のヘルスクレーム (Health Claims other than those referring to the reduction of disease risk) は、身体の構造・機能に対する栄養素又は他の物質の影響表示に該当し、以下の内容が含まれる。

- 1) 成長、発達、及び身体の機能に対する役割
  - 2) 心理的及び行動に関する機能
  - 3) スリミング (減量)、体重コントロール、飢餓感の減退、満腹感の増強、食品から摂取するエネルギーの低下 (ただし、体重低下の程度 (量) 及び割合について言及するものは不可) に係わる機能
- これらのクレームは、ポジティブリストに記載された承認済みのものに限定されるが、さらに次の条件を満たす必要がある。

1) 一般に認められた科学的データに基づく表示であること

2) 平均的な消費者によって十分に理解可能なもの

新たに開発された科学的データに基づく表示については加盟各国が 2008 年 1 月 31 日までに提出し、欧州委員会が 2010 年 1 月 31 日までに採用の可否を決定することになっている。

### 3-2-3. フードサプリメント指令 (2002/46/EC)

この指令は、EU 市場で流通している多くのサプリメント製品について、各国間の貿易障壁を取り除き、流通促進、消費者による安全かつ適切な製品選択等を目的として各国共通の基準を作成するためのものである。各国は指令に基づいて法的な整備を行わなければならない。2005 年 8 月 1 日以降はこの指令によらない製品の流通が禁止されている。この指令において、フードサプリメントは以下のように定義付けられている。

「通常の食事における栄養素の摂取を補う目的で、特殊な形態(注)をとって市場に流通している、栄養学的又は生理学的な機能を有する濃縮された栄養素又はその他の成分で、具体的には、ビタミン、ミネラル、アミノ酸、必須脂肪酸、食物繊維、植物／ハーブのエキス、その他の成分が含まれる。(注：カプセル、トローチ、錠剤、丸剤、その他の同様の形状、粉末のサシェ、液体のアンプル、液体滴下ボトル等、少量単位で摂取するためにデザインされた液体及び粉末状の形状)」

これらの成分のうち、13 種類のビタミン及び 15 種類のミネラルがリスト (Table 1) に挙げられており、さらに別表にこれらのビタミン及びミネラルに対応する約 100 種類の化合物がポジティブリストとして挙げられている。ビタミン及びミネラル以外の成分に関しては、2002 年 7 月以前に EU 域内で食品として使用実績のあるもの約 400 種類の化合物が公表され、現在、特例として暫定的に製品としての流通が認められている (2009 年まで)。これらの化合物は EFSA による安全性の評価が実施され、製品への使用が認められたものはポジティブリストに記載されることになっている。

ビタミン及びミネラルについては、摂取上限値及び下限値の設定が義務付けられており、これらの値の設定方法に対する討議資料が 2006 年 6 月に公表されている。現在、欧州委員会において検討されているところである。

Table 1. Positive List for Vitamins and Minerals Defined by the Food Supplement Directive 2002/46/EC

Vitamins	Minerals
Vitamin A	Calcium
Vitamin D	Magnesium
Vitamin E	Iron
Vitamin K	Copper
Vitamin B1	Iodine
Vitamin B2	Zinc
Niacin	Manganese
Pantothenic Acid	Sodium
Vitamin B6	Potassium
Folic Acid	Selenium
Vitamin B12	Chromium
Biotin	Molybdenum
Vitamin C	Fluoride
	Chloride
	Phosphorus

### 3-2-4. 新規食品規制法 (258/97/EC: Novel Food Law)

新規食品規制法 (ノーベルフーズ法) は 1997 年 5 月 15 日以前に食用として EU で広く市場導入されていなかった食品あるいは食品成分に対する安全性評価、申請方法、表示等に関する法令である。新規食品としては、「微生物、菌類、藻類からなる、あるいは分離された食品や食品成分」、「植物や動物から分離された成分を含む食品や食品成分 (伝統的な繁殖や栽培で得られたものや長い使用の歴史があるものを除く)」等が対象となる。なお、新たな機能性、特質等を有する植物抽出物など、食品になんらかの影響を及ぼす新たな技術によってもたらされた食品、及び他の地域で食されている外来の食品等も新規食品と解釈される。

1997 年 5 月 15 日以前に EU で食品に使用されていなかった食品あるいは食品成分は、製品化に先立って安全性評価を受けなければならない。このような物質は EU 加盟国を経由して申請され、最終的に欧州委員会により正式に認可されて使用可能になる。なお、申請に際しては栄養学的情報、微生物学的情報、及び毒性学的情報が必要である。

## 4. 米国におけるサプリメント関連制度

### 4-1. 米国における行政機構と関連法制度

米国ではサプリメントの正式名称としてダイエタリーサプリメントを採用しているが、米国においても、サプリメントそのものの法制度と表示 (ヘルスク

レーム等)に関する法制度は互いに独立して存在しており、後者はダイエタリーサプリメントに限定せず、食品全体を包括して表示に関する規制を行っている。米国では、健康社会福祉省 (HHS; Department of Health and Human Services) に設置された 12 機関の 1 つである米国食品医薬品庁 (FDA; Food and Drug Administration) がダイエタリーサプリメントの安全性及び効能評価に関する業務を実施している。一方、国立衛生研究所 (NIH; National Institute of Health) に設置されたダイエタリーサプリメント局 (ODS; Office of Dietary Supplements) はダイエタリーサプリメントに関する法律 (DSHEA; Dietary Supplement, Health and Education Act) に基づいて、ダイエタリーサプリメントに関する研究の推進・奨励を行っており、これによってダイエタリーサプリメントの科学的根拠に基づく開発の推進を図っている。<sup>3-5)</sup>

**4-2. 米国におけるダイエタリーサプリメント関連法規** 米国では、食品、医薬品、及び化粧品を広範囲に包括する基本法として食品・医薬品・化粧品法 (FDCA; Food, Drug, and Cosmetic Act) が存在しており、表示に関する法律、ダイエタリーサプリメントに関する法律 (DSHEA)、食品添加物に関する法律等はすべてこの FDCA に組み込まれた形で成立している。ダイエタリーサプリメントのように新たな概念が法に組み込まれる場合には、FDCA の部分修正あるいは項目追加という形で、法全体の整合性を取りつつ新しい制度が構築される。しかし、FDCA はかなり膨大な法体系になっており、必要な部分のみを探し出すのにも手間が掛かるので、特定の制度について FDCA の中から必用な部分を抽出して編集し、あたかも独立した法規のように扱われる場合がある。表示に関する法律である栄養表示教育法 (NLEA; Nutrition Labeling and Education Act)、ダイエタリーサプリメント健康教育法 (DSHEA; Dietary Supplement, Health and Education Act) などにはこれに該当し、本来は FDCA の一部を構成して独立した法律ではない。<sup>3-5)</sup>

**4-2-1. 栄養表示教育法 (NLEA)** NLEA は 1990 年に議員立法によって成立し、1994 年 6 月から実施されており、食品の表示に関する一般原則に加えて、健康強調表示 (ヘルスクレーム) の制度を

この法律によって確立している。なお、EU ではヘルスクレームに二つのカテゴリーが含まれているが、米国の場合、ヘルスクレームは「疾病のリスク低減表示」のみを指すので、EU と米国の制度の間で混同しないように注意する必要がある。NLEA によって規定されるヘルスクレームは、食品あるいはその成分と疾病あるいは健康に関する状態との間の特異的な関係を疾病リスク低減表示として示すものである。同時に、消費者が摂取する食品に関して科学的に検証された情報を消費者に提供することが、この法律の重要な目的として掲げられている。

ヘルスクレームが成立するためには上記の特異的な関係に対して「明確な科学的合意 (SSA; Significant Scientific Agreement)」に基づく評価が必要であり、この SSA 基準 (SSA Standard) に基づく FDA の承認が必要である。実際の評価は厳密な評価基準に従って行われるもので、公表された前臨床試験データ及び臨床試験データが評価の対象になる。評価に際しては、臨床試験の重み付けに基づいてなされる判断が重要であり、評価が終了したのちに新たな試験データが追加されてもその結果は評価結果に影響しないといわれるほどの厳密さが要求されると言われている。また、ヘルスクレームとして示される情報は、1 日に摂取する全栄養素に組み込んだものとして消費者に理解されるものでなければならず、完全で、真実であり、誤解を与えないものでなければならない。さらに、ヘルスクレームの表示は定量的なリスクリダクションであってはならないとされ、同時に、疾患に影響する因子は多数存在し、1 つではないことを示す必要がある。専門家からなる委員会が当該表示に対して十分な科学的根拠があると合意した場合に、ヘルスクレームは FDA 長官によって承認される。SSA 基準に基づいて FDA により承認された疾病のリスク低減表示は以下の通りである。

- (1) カルシウムと骨粗鬆症
- (2) 食事脂肪とがん
- (3) ナトリウムと高血圧症
- (4) 飽和脂肪、コレステロールと冠状動脈心疾患
- (5) 食物繊維を含む穀類、果物、野菜とがん
- (6) 特に水溶性食物繊維を含む果物、野菜、穀類と冠状動脈心疾患
- (7) 果物、野菜とがん

- (8) 葉酸と神経管欠損症
- (9) 糖アルコールとう触
- (10) ある種の食品(オーツ麦, サイリウム種子)の水溶性食物繊維と冠状動脈心疾患
- (11) 大豆タンパクと冠状動脈心疾患
- (12) 植物ステロール及びスタノールエステルと冠状動脈心疾患

**4-2-2. 条件付ヘルスクレーム (QHC: Qualified Health Claim) 制度** 上述の疾病リスク低減表示の承認制度は極めて厳密な制度であったために、承認されるヘルスクレームが限られており、サプリメントについては認められることがなかった。このような状況に対して、FDA はあまりにも恣意的であり厳密過ぎるという反発が産業界から起こり、最終的にこの主張が最高裁判所の判決によって認められることになった。FDA は判決を受けて、「よりよい栄養摂取のための消費者健康情報 (The Consumer Health Information for better Nutrition Initiative)」についてタスクフォースチームを立ち上げ、2003年7月に検討結果を公表した。この報告には主たる目的として次の3項目が挙げられている。

- 1) 食品やサプリメントがもたらす健康上の利点に関して、正確かつ最新の科学に基づいた情報を米国国民に提供する (科学の進歩に柔軟に対応する取り組みが重視され、SSA 基準に基づく評価法とは異なる)
- 2) 当該製品の健康に関する成果について、消費者に虚偽又は誤解を及ぼす情報が伝達されることを防止する (虚偽・誇大表示の禁止)
- 3) 信頼性のある科学的情報に基づいた情報を消費者に提供することによって、食品の栄養学的価値に基づく競争を促す (適正な市場競争原理を刺激する)

この検討結果に基づいて、FDA は暫定的な制度として条件付 (又は限定的) ヘルスクレーム (QHC) 規則を公表した。この規則は、ヘルスクレームに対する科学的根拠が SSA 基準を満たしていない場合であっても、強調表示を支持する根拠がそれを否定する根拠よりも質的に勝っている場合に、適切な条件付ヘルスクレームとして正式に認める考え方である。この制度は 2003 年 12 月から実施され、2006 年末には運用に関するより詳細な手続き、要件等を示したガイドラインを公表する予定だ

ったが、現在、いまだ公表には至っていない。したがって、QHC 制度は、現時点においても法律ではなく暫定的な制度であるが、これによって認められた表示は、条件に従う限り実際に用いることができる。QHC 承認の具体的な考え方は以下の通りである。

QHC 規則によるヘルスクレームの原則も、疾患と栄養成分の間になんらかの関係があることをリスク低減表示の形で示すという点では、従来の考え方となんら変わらない。しかし、ヘルスクレームの承認基準をその根拠の確かさによって 3 段階にグレード分け (条件付け) することになるので、承認に際してその評価基準と評価方法 (Rating System) を明確する必要がある。また、この規則では、透明性の確保が重要事項として挙げられている。QHC の導入によって、ヘルスクレームは従来の SSA 基準に基づくものに加えて、以下のように最終的に 4 ランクに分類されることになる。

A) SSA 基準に基づくカテゴリーで、科学的ランキングは第 1 レベルにあると規定する。便宜上、Unqualified Health Claim とも称する。

B) 科学的ランキングが第 2 レベルにあると判断される QHC で、条件 (限定辞) として、「クレームを支持する科学的根拠はあるが、その根拠は決定的ではない」というような文章をクレームに併せて表示しなければならない。

C) 科学的ランキングが第 3 レベルにあると判断される QHC で、条件 (限定辞) として、「いくつかの科学的根拠により (クレームが) 支持されるが、FDA はその根拠を決定的であると結論付けていない」というような文章をクレームに併せて表示しなければならない。

D) 科学的ランキングが第 4 レベルにあると判断される QHC で、条件 (限定辞) として、「クレームを示唆する科学研究は極めて限られており、かつ予備的なものである。FDA は当該クレームを支持する科学的根拠はほとんどないと結論付けている」というような文章をクレームに併せて表示しなければならない。

条件付けプロセスは以下のように考えられている。ヘルスクレームの根拠となる文献の評価に際して信頼度の基準を上記の QHC に相当する 3 段階にランク付けし、消費者が表示内容を判断する際の判

断基準としてその確かさを理解できるようにする。実際には、以下のステップに従って具体的な評価が進められる。

ステップ 1: 成分と疾患との間の特定の関係を明確化し、関係を想定した場合の被験者の母集団の層別化を図ると同時に収集すべき文献データの決定と質的評価の基準を設定する

ステップ 2: 関連文献の収集（主としてヒト試験に基づく）を行う

ステップ 3: 収集した文献の試験デザインを評価し、個々の試験方法を以下のタイプに準じて分類する

Type1: Randomized, controlled, intervention trials

Type2: Prospective observational cohort studies

Type3: Nonrandomized intervention trials with concurrent or historical controls; Case-control studies

Type4: Cross-sectional studies; Analysis of secondary disease endpoints in intervention trials; Case series

ここではタイプ 1 の無作為化比較臨床試験 (RCT) が最も強いエビデンスを与えることになるが、タイプ 4 にランク付けられる試験ではエビデンスにはなり得ないと考えられている。

ステップ 4: 試験毎にエビデンスとして質的評価を行うが、この際、試験対象除外規定、患者背景、適用方法、データの集計及び解析に関する質的評価が重要である。評価結果に応じて以下の評点に分類する。

+ : 科学的評価に耐え得る

0 : 一部不確定の部分がある

- : 科学的評価が十分に行えない

N/A : 一次論文でないため、質的評価不可  
なお、メタアナリシスなどの二次資料は質的評価の対象に該当しないとされている。

ステップ 5: このステップでは収集した論文に記載されているすべての試験に対して総合的評価を行う。この際、個別の質的評価がすべての試験を通してどの程度一致するかという全体性 (totality) の評価が重要になる。これらのすべての作業に基づいて総合評価から、一般人ある

いは目標被験者群を対象にした場合の疾病のリスク低減表示の妥当性を、ヘルスクレームのための根拠の強さに応じてランク付けする。

ステップ 6: ランク付けした結果の報告を行うが、この際の透明性の確保が求められる。

以上の評価プロセスをみると、QHC の評価に試験の「質」を極めて重要な要因として捉えていることが判るが、評価そのものは最終的に以下の 3 点に集約される。

- 1) 研究デザインの評価
- 2) 個別の研究の質の評価
- 3) エビデンス全体の強さの評価

FDA は現在までに QHC に対して 17 件の評価を終了しており、以下のものが QHC により許可された食品（成分）と疾病又は機能との関係として認められている。

がん関連：トマト（リコピン）、カルシウム、セレン、抗酸化ビタミン

心血管疾患関連：葉酸、ビタミン B6, B12, ナッツ類、オメガ -3 脂肪酸、不飽和脂肪酸

認知機能関連：フォスファチジルセリン

糖尿病関連：ピコリン酸クロム

高血圧関連：カルシウム

神経管障害関連：葉酸

米国の条件付ヘルスクレームは、日本が条件付特定保健用食品を導入した際に検討した制度であるが、本質的な考え方は両者で異なる結果となっている。

#### 4-2-3. 栄養補助食品健康教育法 (DSHEA; Dietary Supplement, Health and Education Act)

DSHEA は 1994 年 10 月 25 日に公布されたもので、サプリメントそのものを規定する法律としては、国際的にみても嚆矢となるものである。DSHEA ではサプリメントの正式名称を前述のごとくダイエタリーサプリメントとしているが、その定義は以下の通りである。

ダイエタリーサプリメントは通常の食事を補充し、又は通常の食事の摂取からは期待し得ない機能性を有する成分の摂取を目的とするもので、以下の成分を 1 つ以上含む（ただしタバコを除く）。

- 1) ビタミン
- 2) ミネラル

- 3) ハーブ又はその他の植物
- 4) タンパク質及びアミノ酸
- 5) 単糖類, 多糖類等の糖質及び食物繊維
- 6) 脂質
- 7) 上記以外の天然成分で人間が食用に使用することができる成分
- 8) 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, 人間が食用に資することができるもの

なお, DSHEA には, この法律を推進する機関として, 前述したように国立栄養研究所 (NIH) 内にダイエタリーサプリメント局 (ODS; Office of Dietary Supplements) の設置を定めているが, ODS が公表しているダイエタリーサプリメントの定義では次のようになっている。

ダイエタリーサプリメントの定義:

1) ダイエタリーサプリメントは通常の飲食物 (食事, 飲料, スナックなど) 以外のものとして摂取するもので, DSHEA の剤型の項に記載されている方法によって供給される物である。

2) ダイエタリーサプリメントは健康の維持増進又はリスクとなんらかの係わりを持つ栄養成分を 1 種類以上含むものである

3) ダイエタリーサプリメントは植物成分, 必須及び非必須栄養成分, その他の栄養成分を含む。なお, 植物成分がハーブと呼ばれている成分である。

なお, ODS は同時に食事についても規定しているので, 参考までに付記する

食事の定義:

食事は, その物理的な形状のいかに係わらず, 単なる栄養源として又は食事の代替品, 通常の食事として摂取されるもので, DSHEA の言うところのダイエタリーサプリメントには該当せず, ODS の対象からも外れる。

DSHEA では剤型規制に関する規定が次のように示されている。「ダイエタリーサプリメントは栄養成分を錠剤, カプセル, 粉末, ソフトゲル, ジェルカップ又は液体として摂取するように加工したもので, 通常の食品の形態を取らず, それ自体を食品の一部として使用することはない。」

DSHEA の最大の特徴は, ダイエタリーサプリメントに構造/機能表示 (Structure & Function Claim) を認めたことである。したがって, ダイエタリーサ

プリメントの場合には, NLEA による疾病のリスク低減表示以外に, 栄養成分の構造/機能表示をすることができる。しかも, この構造/機能表示は FDA の承認を受ける必要はなく, 製品発売後 30 日以内に表示内容を FDA に提出するだけでよい。すなわち, DSHEA の場合には表示に対する登録制度を取っていることになる。ただし, ダイエタリーサプリメントを販売する企業は, 構造/機能表示に対して十分な根拠を待たなければならず, 根拠に基づく表示が不適切な場合には, FDA によって販売が禁止される。また, 企業は届け出に際して安全性を担保する根拠を十分に持つことが要求され, FDA による提出要請があった場合には根拠となる資料を提出しなければならない。FDA は 2004 年に構造・機能表示の科学的根拠の実証に関する指針案を公表しており, 2007 年中に最終の運用指針が公表されている。

DSHEA によって認められる構造/機能表示は次の 4 種類に該当するものとなっている。

1) 典型的な栄養欠乏症に対する効果を表示したものであって, その栄養欠乏症が米国において一般に認められる疾患であることを表示する場合。

2) 人体の構造又は機能に影響を与えることを目的とした栄養素又は栄養成分の役割を説明する場合。

3) 人体の構造又は機能の維持のために栄養素又は栄養成分が機能する仕組みを実証的に説明する場合。

4) 栄養素又は栄養成分を体内に取り入れることによって得られる一般的な体調のよさを説明する場合。

ただし, 疾病の予防, 処置, 治療, 緩和, 診断を意味する表現は疾病強調表示に該当し, ダイエタリーサプリメントには認められない。認められるのは, 「健全な循環機能を維持する」, 「筋肉を増強する」などの構造/機能表示で, 妊娠, 加齢, 更年期, 思春期などに伴う変化についても認められる範囲に入る。

DSHEA では, 法律制定後 (実際には 1994 年 10 月 15 日) 市場に導入された成分を新規成分 (NDI; New Dietary Ingredient, 実際にはこの日付以前に市場に流通していた実績のない成分) と規定し, これらの成分を含む製品の発売 75 日前までに FDA に資料を提出して安全性の評価を受けるための

NDI 申請を行うことになっている。NDI 申請により安全性評価が行われ、承認を得たものは約 400 成分である。

上記の日付以前に市場に流通していた成分を、DSHEA では Grandfather 成分 (Grandfathered substance) と称することになっており、安全性の評価を受けずに市場に流通させることが可能であるが、いったん市場に流通した製品になんらかの理由で安全性に係わる疑いが生じた場合には、有害性に対する立証責任が FDA に課せられる。

1994 年 10 月 15 日以前に市場に流通していた Grandfather 成分は無条件に食品であると規定する考え方が、単にカレンダー上の日付のみによっては考え難い。Grandfather 成分は、十分な食経験があるか、「食品添加物」の規定に基づく安全性の担保によって安全であると認められている成分と考えるとよさそうに思われる。FDA には、原則として食品成分は GRAS 認証 (食品添加物に対する制度) を前提とするという安全性確保の考え方があったと推定されるからである。また、NDI に関しては安全性の評価が流通の前提になっている。DSHEA によって認められる成分は「食品添加物 (FDCA)」の規定から除外されることになっている。

ダイエタリーサプリメントは明確な機能表示と安全性が保証されなければならない製品であるため、医薬品の場合と同様に製造工程に対して GMP が要求される。GMP の必要性は DSHEA に明記されていたが、ダイエタリーサプリメントの GMP 規則が正式に公表されたのは 2007 年 6 月であった (Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Packaging, Labeling, or Holding Operations for Dietary Supplements; cGMP)。GMP の導入は企業にとっても大きな負担となるため、米国では企業規模 (正規従業員数) によって実施までの猶予期間に幅を設けている。大企業 (従業員数 500 人以上) では 2008 年 8 月から実施することが求められるが、従業員数 20 人以下の小企業では猶予期間を 3 年に設定している。なお、ダイエタリーサプリメントに対する GMP では、製品に使用する原材料 (栄養成分: dietary ingredient) の同定を 100% 行うこと (100 percent identity testing) が求められている。ただし、原材料の同定実績が十分にあり、適切なサンプリング方法を採用することによって、100% 同定

に匹敵し得る結果が得られる場合には、FDA の了承を得てこの方法を採用できることになっている。

## 5. サプリメントの安全性評価とリスク/ベネフィット・アナリシス

### 5-1. サプリメントに用いる成分の安全性確保

サプリメントに用いられる成分の安全性確保に対して、十分に市場に流通していた実績のある食品成分と新規成分を基本的に区別する考え方が欧米ともに取り入れられ、制度化されている。食品の安全性を十分な時間と広範囲に渡る食経験に置くという考え方は、各国に共通するものである。しかし、このような食経験を有する物質と新規物質をどう区別するかは、制度の要になるところである。欧米いずれも、時間軸上の 1 点を設定してその時点の前後で新規物質を区別する方法を採用しているが、時間軸上の 1 点を設定する上での根拠をどこに置くかは重要な問題である。食経験又は使用実績をどこまで見極めるかという問題と関係があると考えられる。

原材料として用いられる成分に対する安全性確保上の取り扱いとして重要な方法は、成分のポジティブリスト化である。この点では、EU が積極的に取り組んでいるが、米国ではこのような試みはいまだなされていないようである。日本では、薬事法を根拠にした食薬区分によるリストが作られているが、食品成分となり得る物質のリストは、薬事法を根拠にしているため「非医薬品：非医」のリストとなっている。そのためにリストに記載されている原材料が直ちに食品の製造に利用できる訳ではない。動植物を起源とする物質はほとんどが食品に利用可能であるが、化学合成品又は化合物として記載されている物質は、食品添加物の取り扱いを受けることが原則とされている。EU のポジティブリストと日本の「非医」リストに対する考え方には違いがあるが、その理由は前者が食品を前提としてリスト化されているのに対して、後者の日本の場合には、医薬品を取り扱う薬事法を根拠にしたリスト化によるためである。EU では、ポジティブリストに記載された物質に対して、安全性の立場から摂取量の 1 日上限量と下限量の設定を義務付けている。

米国で安全性に対する考え方が明確に打ち出されているのは、食品添加物 (Food Additives) に対する規則である。この規則に盛り込まれている安全性に対する考え方は NDI 制度にも反映している。な

お、安全あるいは安全性に対する基本的な考え方としては、連邦規則集 (CFR; Code of Federal Regulation) に以下のごとく定義されている (21CFR § 170.3 (定義: Definition)). 「安全又は安全性とは、当該物質が特定の使用条件の基で危害性のないことを、合理的な確実性を持って科学者によって判断されることを意味する」。さらにその判断は、科学的な手続き (食品添加物) あるいは一般的な安全の認識に基づく、となっている。

**5-2. リスク/ベネフィット・アナリシス** 食品中に存在する可能性のある生物学的及び化学的物質を原因とする健康への悪影響の性質は用量反応評価を前提に解析され、その結果に基づいて許容上限摂取量 (UL; tolerable Upper Intake Level) を設定することになるが、この際に必要な不確実性因子 (UF; Uncertainty Factor) の設定根拠がしばしば問題になる。これまで、環境汚染物質などのリスクアセスメントにはしばしばデフォルト UF (例えば動物と人の種差に係わる UF をアプリアリに 10 と設定する場合) が用いられてきたが、ビタミン、ミネラルなどのベネフィットの発現が必要な栄養素の場合には、デフォルト UF を用いるとある種の栄養素の摂取勧告量 (recommended intake) を下回る安全限界値の設定に至ることが知られている。<sup>6)</sup>

したがって、ヒトにおける設定根拠の明確な UF の導出が必要であるが、UF は栄養素自体にも依存していると考えられ、適切な UF の設定は容易ではない。UF の信頼性をどう評価するかということ自体が課題である。なお、UF を用いて設定された UL は毒性に対するしきい値を示すことにはならない。<sup>6)</sup>むしろ、ヒトのデータに基づいて安全性の評価を実施できる場合には、閾値の設定が意味を持つ。リスク/ベネフィット・アナリシスの場合には、リスクは閾値の視点で議論すべきであると思われる。

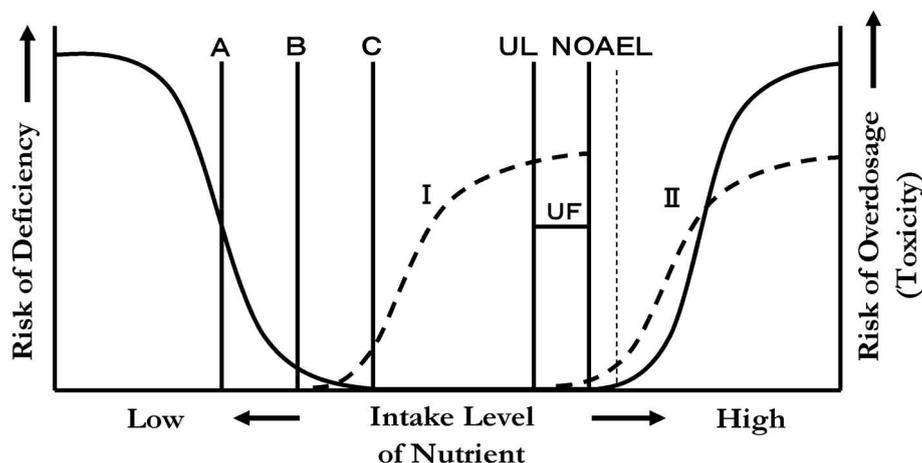
一方、ベネフィットすなわち栄養学又は生理学的な機能の発現は用量依存性を持って示される。したがって、用量依存曲線から有効性の最大値を求めることが望ましいが、実際に必要な情報は至適範囲として求められることになる。至適範囲は有効性の大きさと閾値との関数として表されることになると考えられるが、この関数がどのような形を取るかについてはさらに検討が必要である。

リスク/ベネフィット・アナリシスがどのようになされるかについては、具体例をみた方が判り易い。以下に示す図 (Fig. 1) は、ビタミン及びミネラルの場合の摂取量と、欠乏症のリスク及び副作用発現のリスクとの関係を示すもので、よく知られたものである。この図で副作用発現の閾値は NOAEL (副作用非発現量: No Observed Adverse Effect Level) の右側に位置する縦の点線で示される。有効性の用量反応曲線が安全域に位置する場合 (点線で示される曲線 I) には、閾値を超えない範囲での有効量の設定が幅を持ってできる。しかし、用量反応曲線が閾値を越える摂取量の域で示される場合 (点線で示される曲線 II)、安全性の観点から食品の場合には有効量を設定できないことになる (例えば、有効性の用量依存曲線が有害性の用量依存性曲線と重なる場合)。

有効量は一般に一定の幅を持って設定されるので、閾値の設定は重要な課題である。特に、作用物質の作用発現と副作用発現にメカニズムの上で共有する部分がある場合、あるいは動態学的に関連する部分がある場合には、リスク/ベネフィット・アナリシスが重要な意味を持つことになる。このような諸点を考慮すると、不確実性因子 UF の論理的な議論と根拠付けが、安全摂取上限値 UL の信頼性を高めるために、さらに必要になってくると考えられる。同時に、日本においても、リスク/ベネフィット・アナリシスに対する議論が積極的に進められなければならないと考える。なお UL について言えば、サプリメントの本質 (意義) から考えてサプリメントの UL を、食品から得られる全摂取量に基づく UL とは別に設定する必要があると考える。

## 6. おわりに

欧米におけるサプリメントの制度化について、最新の状況を紹介した。制度としてのサプリメントの意義と食品及び食品成分に対するヘルスクレームの重要性をいち早く認めて、法律を制定したのは米国であった。米国の場合、法律制定後にサプリメントに係わる様々な問題が顕在化してきたが、これらの問題に対する行政側の対応が、制度の安定化を促していると考えられる。一方 EU では、多国間の連合体としての構造上の理由から、法制度を速やかに確立するのではなく、法の原案を十分に吟味して法制化する方法が取られていたように思われる。本来、



- A : EAR (Estimated Average Requirement)  
 B : RDA (Recommended Dietary Allowance)  
 C : AI (Adequate Intake)  
 I , II : Effective Level (Dose Response)

Fig. 1. Safety Threshold and Risk/Benefit Analysis of Food Ingredients

A: EAR (Estimated Average Requirement), B: RDA (Recommended Dietary Allowance), C: AI (Adequate Intake), I, II: Effective Level (Dose Response).

制度も習慣もかなり異なる 27 カ国の連合体を、1 つの考え方に統一することは容易ではないはずである。このような欧米間の違いはあるものの、ヘルスクレーム及びサプリメントに対する法制度化は欧米いずれにおいてもほとんど終了しており、サプリメントの存在意義が医薬品と食品のほぼ中間的なものとして確立している。

欧米以外の国及び地域においても、サプリメントの制度化が進んでいるところが少なくない。具体的に言えば、英語圏ではカナダ、オーストラリア/ニュージーランド、ASEAN、その他の文化圏では中国、韓国、台湾などが既にサプリメントに対するそれぞれの法律を制定しているか、制定間際の状況にある。これらの国で共通しているのは、制度の中でサプリメントという概念（用語としてはかならずしもサプリメントが使われている訳ではないが）が定着している点と、機能性の表示を制度の中で認めている点である。サプリメントは既に、健康の維持増進と疾病のリスク低減において重要な役割を獲得しているように思われる。

一方、わが国はサプリメントという概念を持たないばかりでなく、健康食品に対する考え方そのものを諸外国とは異なる視点で捉えているように思われる。その中で、特定保健用食品のような独特の制度

を確立しており、その特殊性から海外の関心を引いている。なお、FAO/WHOによる食品規格委員会であるコーデックスにおいても、ビタミン及びミネラルに限られているが、サプリメントに関する議論が進められている。このような海外の状況と日本の状況を比較した場合、その間に存在する違いを国際的なハーモナイゼーションの立場から今後どう取り組んでいくかが、重要な課題になると考えられる。

**謝辞** 本報告は、(財)医療経済研究・社会保険福祉協会（社福協）が2006年10月から11月にかけて実施した社福協欧米健康食品視察に同行して、欧米の関係機関を訪問し調査した結果に基づくものである。社福協の中野徹雄前理事長、齋場 仁理事及び関係各位に、調査の機会を与您えくださり数々の便宜を図って頂いたことに対し深く感謝いたします。

## REFERENCES

- 1) Ohama H., Ikeda H., Moriyama H., *Toxicology*, **221**, 95-111 (2006).
- 2) Coppens P., da Silva M.F., Pettman S., *Toxicology*, **221**, 59-74 (2006).
- 3) Ohama H., Ikeda H., Ishida Y., Ogiwara Y., Tomi H., Hayamizu K., Hamano H., "Kosei-

- rodokagaku Tokubetu Kenkyujigyo Sokatu · Buntan Kenkyu Hokokusho,” ed. by Tanaka H., 2007, pp. 15–80.
- 4) Rowlands J. C., Hoadley J. E., *Toxicology*, **221**, 35–43 (2006).
  - 5) Agarwal S., Hordvik S., Morar S., *Toxicology*, **221**, 44–49 (2006).
  - 6) Hathcock J. H., “Vitamin and Mineral Safety” 2nd. ed., Council for Responsible Nutrition, Washington, 2004.