海外のいわゆる「健康食品」に関する状況について

登田美桜,* 畝山智香子

Current Problems Associated with Overseas Health Products

Miou Toda* and Chikako Uneyama

*Division of Food Safety Information, National Institute of Health Sciences;
3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-9501, Japan.*

(Received July 12, 2018)

In recent years, consumer interest in health and health foods (*e.g.*, dietary supplements) has increased, and the types of and market for health foods have also expanded rapidly. The safety of health foods is a significant concern in many countries. Numerous adverse events associated with the consumption of health foods have been reported. There are cases that have resulted in serious liver failure, renal failure, and death in other countries. These products may contain undeclared medical ingredients and toxic chemical compounds that are illegally and intentionally added or contain natural plant toxins. Products containing high levels of heavy metals have also been reported to cause such adverse events. Some products remain on the market, even after regulatory agencies alert consumers and issue warnings to their sellers. Moreover, because people can buy health foods from sources overseas *via* the Internet, adverse effects associated with the use of such products remain a concern. Two cases of adverse events were reported in Japanese individuals who purchased “OxyElite Pro” products imported privately. They are advertised as weight-loss and muscle-building products and have been associated with many cases of liver failure and hepatitis in the USA. In this paper, regulatory systems and adverse events associated with the use of health foods in other countries are discussed.

Key words—health food; adverse event; regulatory system

1. はじめに

消費者の健康への関心の高まりを背景として、健康の維持・増進に役立つことを謳った製品や、そのような効果を期待して摂取される多様な製品が「健康食品」や「サプリメント」と呼ばれて流通しており、種類・販売量ともに増加し、消費者の多くに利用経験があると言われている。一方、市場拡大に伴って製品の摂取による健康被害も報告されるようになり、健康食品の安全性確保が消費者の健康保護を保証する上で重大な課題となっている。

本稿では、健康食品に関してより進んだ制度を持つ European Union (EU) と米国の法的枠組みや定義について概説するとともに、健康食品に関連して報告された違反や健康被害の事例について述べる。

2. 制度について

日本では、経口的に摂取され、医薬品に分類されるもの以外はすべて「食品」としての扱いとなる。消費者が健康食品と呼んでいる製品も食品に分類され、法的に定義されているものとして保健機能食品(特定保健用食品, 栄養機能食品, 機能性表示食品)がある。市場にはそれ以外にも健康食品と称する製品やサプリメントと呼ばれ特定成分が濃縮された錠剤やカプセル形態の製品が流通しているが、それらは法的に何の定義もなく一般食品として扱われ、有効性・安全性ともに科学的根拠の確認は求められていない。

日本で健康食品と呼ばれている製品と同様のものが EU 及び米国の制度でどのように扱われているのか、安全性の確保も含めて次に説明する。

2-1. EU のフードサプリメント EU のフードサプリメント (food supplement) は, Directive 2002/46/EC の下, 次のように定義され, 食品に分類される。

「通常の食事を補完し, 栄養素, 又は栄養学的・

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部 (〒210-9501 川崎市川崎区殿町 3-25-26)

*e-mail: miou@nihs.go.jp

本総説は, 日本薬学会第 138 年会シンポジウム S56 で発表した内容を中心に記述したものである。

Table 1. The Submission of Applications for the Authorization of Novel Foods Presented in EFSA Guidance¹⁾

1: Administrative data
Applicant (company/organisation; contact person)
Regulatory status outside the European Union (under consideration, withdrawn, authorised or rejected)
2: Characterisation of the novel food, technical and scientific data
Identity of the novel food (<i>e.g.</i> chemical substances; polymers; microorganisms, fungi or algae; mineral origin; plants or their parts; animals or their parts; engineered nanomaterials)
Detailed description of the production process
Compositional data (qualitative and quantitative data, stability)
Specifications
History of use of the novel food and/or of its source (data on the use as food and non-food in countries outside of the EU, literature review and safety assessment)
Proposed uses and use levels and anticipated intake (<i>e.g.</i> target population, daily intake from food supplement and/or natural sources, exposure estimates for relevant undesirable substances)
Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME)
Nutritional information
Toxicological information (genotoxicity; subchronic toxicity; chronic toxicity and carcinogenicity; reproductive and developmental toxicity; human data)
Allergenicity
3: Annexes to the dossier
The glossary or abbreviations of terms
The certificates (on the accreditation of laboratories, certificates of analyses)
Full copies/reprints of all pertinent scientific data
Full study reports
Scientific opinions of national/international regulatory bodies

生理学的機能を有するその他の物質の濃縮物を単独又は組み合わせて、次の形状で一定量を食する食品：カプセル、トローチ、錠剤、丸剤及びその他の類似形状、小袋入り粉末、液体アンプル、液体滴下ボトル、並びに液体・粉末を少量単位で摂取できるようにしたもの」

安全性については、食品としての一般規則（衛生管理、履歴管理等）の遵守はもちろんのこと、その原料を規制することで確保しようとしている。原料のうち、ビタミン・ミネラル類にはポジティブ制度が取り入れられ、使用できるビタミン・ミネラル類及びその化合物がリスト化されている。ほかにも植物成分（抽出・濃縮物、等）や化学物質が使用されることもあるが、Directive 2002/46/ECではそれらへの特別な規定はない。代わりに、「新規食品 (novel food)」に関する制度を導入している。

新規食品は、1997年1月27日、Regulation (EC) No 258/97の下、規定された。これはEU域内で1997年5月15日より前に相当量の食経験がない食品を新規食品とみなし、認可制度を導入して使

用を制限するというものである。新規食品の制度は食品全般が対象ではあるが、使用目的がフードサプリメントの原料とする例が非常に多い。従来から食してきた食品でも、抽出や濃縮、形状の変更など加工によりなんらかの化学的・物理的な変化が生じている場合には、そのものの食経験がないと見なされ、新規食品に該当する。現在は、改定後2018年1月1日に発効したRegulation (EU) No 2015/2283が有効規則である。この改定は、食品分野での技術向上による新しい食品の開発・利用拡大と手続きの簡素化が目的であり、新規食品の定義が細分化され以前の規則に比べてより明確になった。

新規食品は、申請者から提出された資料を基に欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority; EFSA) が安全性及び有効性を科学的に評価し、その結果に基づき欧州委員会 (European Commission; EC) が認可の可否を決定する。EFSAは、科学的評価を行うにあたり申請者が提出すべき情報/データをまとめたガイダンス¹⁻³⁾を公表しており、その内容は非常に多岐にわたる (Table 1)。販売に

あたり品質や安全性の評価が必要とされない食品分野では特殊なケースである。ただし食品分野でも意図的に使用する食品添加物と農薬・動物用医薬品については認可制を導入しており、品質と安全性については医薬品の非臨床試験に近いレベルの情報が申請時に必要となる。新規食品は、食経験のないものを食品に使用するという点から見て食品添加物と類似しており、その品質及び安全性についても食品添加物の認可申請と同等レベルの立証が要求されている。

2-2. 米国のダイエタリーサプリメント 米国のダイエタリーサプリメント (dietary supplement; DS) は、食品に分類され、連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; FD&C Act) を原則として、1994年に制定されたダイエタリーサプリメント健康教育法 (Dietary Supplement Health and Education Act of 1994; DSHEA) が適用される。それら法律の中で DS は次の通り定義され、錠剤、カプセル、ソフトジェル、液状及び粉末などの製品がある。

「DS は食事の補完を目的とする製品で、次のダイエタリー成分/原料 (dietary ingredient; DI) を1つ以上含有するもの：(A) ビタミン、(B) ミネラル、(C) ハーブ又はその他の植物、(D) アミノ酸、(E) 総摂取量を増加させることで食事を補完する目的でヒトが使用するダイエタリー物質、上記(A)、(B)、(C)、(D)、(E) の濃縮物、代謝物、構成成分、抽出物又はそれらの組合せ」

DSHEA によると、DS の製造業者と販売業者は、食品として不良・不適である (adulterated) 製品、誤表示や消費者を誤解させるような不正表示をした製品を販売してはならない。したがって事業者は、自らが販売しようとしている製品の安全性と表示が関連法規の要件を満たすことを販売前に確認する必要がある。販売にあたり U.S. Food and Drug Administration (FDA) による認可は必要ないが、販売後 30 日以内に FDA への届出が必要である。一方 FDA は、販売後に違法な製品への措置の責任を負わなければならない。何か行政的な措置を行う場合にはその根拠は FDA が準備しなければならない。

このような DSHEA の下 FDA は DS の安全性を確保するため、1) 食品の一般原則を適用する、2) 製造規範 (current good manufacturing practice;

cGMP) により製品の品質管理を行う、3) 事業者による健康被害の報告義務を課して実態の把握と迅速な対応を可能にする、4) 使用される成分を規制する、というやり方で管理している。FDA は DS に使用してよいものとして次を挙げている。

- a) 食品に使われ既にフードサプライに存在している成分/原料を化学的変化なく使う。
- b) 1994 年 10 月 15 日よりも前に DI としての使用歴があるものを使う。
- c) 1994 年 10 月 15 日よりも前に DI としての使用歴がない新規食品成分/原料 (new dietary ingredient; NDI) を使う。
- d) 一般的に安全と認められる (generally recognized as safe; GRAS) 物質を使う。

これらのうち b) と c) は EU の新規食品の考え方によく似ているが、FDA の場合は DS の成分/原料としての使用に限定される。c) の NDI は、21 U.S.C. Sec. 350b において、DSHEA が施行された 1994 年 10 月 15 日よりも前に米国内で DI として販売されていなかった原料/成分と定義され、NDI を含む製品は販売の 75 日前までに FDA への通知が必要となる。もし通知なく販売された場合には adulterated と見なされ違反となる。

NDI の市販前通知の最終規則は 1997 年に施行され、FDA が市販前通知に関する事業者向けガイダンスの案の改訂案を 2016 年に公表している。⁴⁾ このガイダンスには、事業者が NDI の FDA 通知を行うにあたり、どのようなデータや情報を検討し、提出すべきなのかが Q&A 形式で分かり易く記されている。その内容は、EU の新規食品の認可申請で提出が求められている品質及び安全性に関するデータ及び情報 (Table 1) とほぼ同じである。ただし、有効性に関するデータ及び情報は必要ない。また安全性試験の種類は、食品や DS を介した米国内外での安全な食経験の状況に応じて必要性が異なる。たとえば安全な食経験があったとしても、NDI として使用した場合に食経験よりも摂取頻度・期間や用量が多くなる場合、摂取経路が異なる場合、対象集団が異なる場合などは、遺伝毒性、90 日間亜慢性毒性、生殖・発達毒性、1 年間慢性毒性又は 2 年間発がん性、体内動態 (ADME) 試験の実施が状況に応じて必要となる。過去に食経験が全くない場合が最も厳しく、一連の安全性試験の実施とデータ提出

が求められている。さらに NDI が使用された DS についても安全な製品であることを立証する必要がある。

d) の GRAS 物質については、1958 年の食品添加物に関する法律の改定とともに定義された。GRAS として分類されるには、意図した使用の条件下において、①科学的手段により安全であると認められる場合、②1958 年 1 月 1 日より前の食品への一般的な使用に基づく経験を通じて安全であると認められる場合である。ただし、安全と認められるには食品添加物の認可要件と同等の科学的根拠が求められる。GRAS の手続きは、事業者が FDA に通知し FDA がそれを評価するという形式 (GRAS notification) をとっている。だが食品添加物に求められる販売前の認可は必要ない。

3. 健康食品の違反・健康被害について

諸外国では、健康食品の摂取による健康被害や注意喚起が絶えず報告されており、先に述べたように安全性を確保するために制度をより厳しくする傾向がみられる。特に米国では、2011 年に予防的な観点で食品安全を強化することに主眼を置いた法律 (Food Safety Modernization Act; FSMA) が制定され、現在は FDA の権限が以前よりも強くなり DS に関する措置も迅速かつ強化されている。

健康食品による被害は先進国やアジア諸国を中心に報告されており、植物又はその成分が原因となり健康被害が数十人規模で報告された主な事例を Table 2 に示した。その症状は肝臓や腎臓、循環器など様々な臓器で生じていることがわかる。

これまで報告された健康被害では、主に次のような原因が指摘されている。

- 有害な成分を含む植物の使用
- 重金属 (水銀、鉛、ヒ素、等) の高濃度での含有
- 医薬品成分の含有
- 有害な成分 (化合物) の含有
- 健康被害が報告された製品を再度販売
- 病原性微生物による汚染
- 医薬品との相互作用

中でも特に悪質なのが、健康被害が多数報告され当局から警告を受けたにもかかわらず、パッケージや疑わしい成分を変更しただけで再度販売したことが原因で被害がさらに拡大したという事例である。

Table 2. Adverse Effects Associated with the Use of Herbal Products

Plant (toxic components)	Uses	Adverse effects
<i>Ephedra</i> spp. (ephedrine alkaloids)	weight loss, athletic performance	circulatory failure
Bitter orange (synephrine)	weight loss	circulatory failure
Comfrey (pyrrolizidine alkaloids)	health enhancement	liver failure
Kava (kava lactones)	insomnia, anxiety relief	liver failure
Japanese star anise (anisatin)	(contamination in edible Chinese star anise)	neurological failure
<i>Aristolochia</i> spp. (aristolochic acid)	weight loss, Chinese traditional medicines	kidney failure
Black cohosh	menopause relief	liver failure
Bitter apricot kernels (amygdalin)	anticancer	cyanide poisoning

例えば、2012 年 6 月、8 月に FDA が警告した製品「Reumofan Plus」と「Reumofan Plus Premium」がある。関節炎、筋肉痛、骨粗鬆症及び骨がんのためのナチュラル DS としてメキシコで製造された製品が、全米及びインターネットで販売された。FDA は、当該製品の摂取と関連する肝臓障害、出血、血糖悪化、体重増加、浮腫、足のつり、副腎機能抑制、脳卒中、死亡を含む数十例の有害事象の報告を受けており、検査で製品の表示に記載のなかったデキサメタゾン (副腎皮質ステロイド)、ジクロフェナックナトリウム (非ステロイド系抗炎症薬) 及びメトカルバモール (筋弛緩薬) が検出されたとして販売業者に警告している。しかし、一部の販売業者が当該製品の名称とパッケージを変更して在庫品を販売したため、同年 12 月に改めて FDA が警告した。

ほかに、米国で警告対象になった製品を日本人が個人輸入により摂取して健康被害を生じた例もある。2011 年、米国 USPlabs 社が興奮作用や痩身用の製品として販売した製品「OxyElite Pro」を使用した米国兵士 2 人の死亡が報告されたため当局が調査を行い、当該製品に含まれる 1,3-ジメチルアミルアミン (1,3-dimethylamylamine; DMAA) と心臓発作等の循環器障害との関連が指摘された。これを受けて米国、オーストラリア等の各国当局が当該製品について警告し、USPlabs 社は 2012 年 7 月に DMAA を含む製品の販売を中止した。しかし、そ

の後 DMAA の代わりに aegeline を使用して同じ商品名とパッケージで製品を販売しており、今度は翌年にハワイ州を中心に数十例の肝臓障害が報告⁵⁾され、改めて米国等で警告が出された。Aegeline はアジアの bael の木 (*Agele marmelos*) の葉から抽出されるアルカロイドである。DMAA と aegeline の両成分とも NDI であるにもかかわらず、USPlabs 社は使用前に FDA 通知を行っていなかった。肝臓障害の原因が aegeline なのかは確認がとれていない。

日本国内では、「OxyElite Pro」に関する米国の警告を受けて 2013 年 10 月 9 日に厚生労働省の担当部課から注意喚起の事務連絡⁶⁾が発出された。しかし、同年 12 月に「OxyElite Pro」を個人輸入して 1 ヶ月間使用した 20 代女性の急性肝炎の事例⁷⁾が、翌 2014 年 1 月には同じく個人輸入で使用した 30 代女性の食欲不振、吐き気、嘔吐、黄疸の事例⁸⁾が報告された。残念なのは、先の事例では注意喚起が出された後に製品の摂取を開始しており、個人レベルまで注意喚起を届けることが難しく、海外で販売された製品でも個人輸入で簡単に入手でき被害が拡大する可能性があること、しかも個人輸入は実態を把握し難いといった問題点を改めて認識させられた。

また直近の事例として、FDA が何度も警告を発しているクラトム (Kratom) を紹介する。クラトムは、タイ、マレーシア、インドネシア等に自生する植物 *Mitragyna speciosa* の通称で、オピオイド作用を有する mitragynine などの成分を含む。日本ではクラトムに含まれる mitragynine や 7-hydroxy-mitragynine が指定薬物であるため販売は禁止されている。米国ではオピオイド鎮痛薬の濫用や依存症が国家的な問題になっており、それを背景に DS のクラトム製品はその代用品として、あるいはオピオイド依存症・離脱症状やその他の症状の緩和、娯楽を目的に販売されてきた。しかし死亡例も含む製品の使用に関連した有害事例が多数報告され、FDA は徹底してクラトム製品の販売と使用の中止を呼びかけている。^{9,10)} さらにクラトム製品はサルモネラ汚染という別の問題でも警告とリコールが出された。¹¹⁾ DS による健康被害は、製品に含まれる有害な化学成分が原因として捉えられがちであるが、本件のように微生物汚染による健康被害が生じる可能性もあるという教訓が示された事例であった。

4. 最後に

本シンポジウムでは、健康食品に係わる制度が進んでいる欧米の現状と実際に発生している健康被害について紹介した。欧米の制度は健康食品 (サプリメント) の安全性確保のために、予防的により厳しくする方向で順次改正されている。国内においても健康被害の発生を予防するためには、製品の安全性を確保できる制度の導入、海外も含めて市場に流通している健康食品やその原料や成分の把握、どのような健康被害が生じているのかの把握が鍵になるであろう。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) European Food Safety Authority (EFSA). "Guidance on the preparation and presentation of an application for authorisation of a novel food in the context of Regulation (EU) 2015/2283." : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4594>, cited 21 June, 2018.
- 2) European Food Safety Authority (EFSA). "Guidance on the preparation and presentation of the notification and application for authorisation of traditional foods from third countries in the context of Regulation (EU) 2015/2283." : <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4590>, cited 21 June, 2018.
- 3) European Food Safety Authority (EFSA). "Administrative guidance on the submission of applications for authorisation of a novel food pursuant to Article 10 of Regulation (EU) 2015/2283." : <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/1381e>, cited 21 June, 2018.
- 4) U.S. Food and Drug Administration (FDA). "Draft Guidance for Industry: Dietary Supplements: New Dietary Ingredient Notifications and Related Issues." : <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ucm257563.htm>, cited 21 June, 2018.
- 5) Chatham-Stephens K., Taylor E., Chang A., Peterson A., Daniel J., Martin C., Deuster P.,

- Noe R., Kieszak S., Schier J., Klontz K., Lewis L., *Drug Test. Anal.*, **9**, 68–74 (2017).
- 6) Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). “Safety Alert: OxyElite Pro. (9 October 2013).”: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000025767.html>, cited 21 June, 2018.
- 7) Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). “Safety Alert (Second): OxyElite Pro. (25 December 2013).”: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000033542.html>, cited 21 June, 2018.
- 8) Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). “Press Release (10 January 2014).”: <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000034391.html>, cited 21 June, 2018.
- 9) U.S. Food and Drug Administration (FDA). “Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. on FDA advisory about deadly risks associated with kratom (14 November 2017).”: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm584970.htm>, cited 21 June, 2018.
- 10) U.S. Food and Drug Administration (FDA). “Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on the agency’s scientific evidence on the presence of opioid compounds in kratom, underscoring its potential for abuse (6 February 2018).”: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm595622.htm>, cited 21 June, 2018.
- 11) U.S. Food and Drug Administration (FDA). “FDA Investigates Multistate Outbreak of *Salmonella* Infections Linked to Products Reported to Contain Kratom (15 March 2018).”: <http://s2027422842.t.en25.com/e/es?s=2027422842&e=62483&elqTrackId=B1F0B909CCF90C71B9C490C37BFE6647&elq=726bfcafbfef4c07bb4b22ad24ecfd81&elqaid=2794&elqat=1>, cited 21 June, 2018.