

タイトル：健康補助食品の販売前後規制のバランス

著書：Chan Lai Wah, Benjamin Tan Zhi Yang, Vimal Sachdeva, and Sia Chong Hock
(Pharmaceutical Engineering, 2016, Vol 36, No5, 94-99)

翻訳：京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 香川 智子 (Tomoko KAGAWA)

世界中の規制当局 (Regulatory authorities; RAs) は様々な医薬品や健康品を表現するのに異なる用語を採用している。東南アジア諸国連合 (Association of Southeast Asian Nations; ASEAN) の定義によると、健康補助食品 (Health supplements; HS) とは人体の健康的な機能を維持、改善するだけでなく、栄養を補充するために使用される製品である。¹それらは動物、植物、あるいは合成源から由来する物質のみでなく、ビタミン、ミネラル、脂肪酸といった1つあるいはそれ以上の有効成分を含む。健康補助食品はカプセル、錠剤、あるいは液体などの剤形で存在するが、無菌調剤は含まない¹。同様な製品は、フードサプリメント (Food supplements; FS) として欧州連合 (European Union; EU)² で知られており、ダイエタリーサプリメント (Dietary supplements; DS) として米国 (United States; US) で知られている³。ほかの用語としては nutraceuticals (機能性食品)、nutritional supplement (栄養補助食品)、natural health products (自然健康製品)、complementary medicine (補完薬)、health food (健康食品) や functional food (機能性食品) を含む。これら異なる用語で定義された製品は一般的に同じだが、それらが規制される方法は国ごとに異なる(表 A)。

現在、HS に対する需要は急速に増加している。2013 年における HS の世界中の売り上げは、845 億米ドルと推測され、2008 年の 625 億ドルからかなりの増加である⁴。HS の消費の理由は、全体に健康に過ごす、免疫系を”押し上げる”、食事中で認識された栄養のギャップを埋めることに改善を追求する、また関節機能を改善させることを含む。

大衆は、HS は多くの HS の活性成分は自然源に由来するため、本質的に安全であると誤解しているかもしれない。

現在の問題点

表示と一致しない品質

最近、ニューヨーク州検事総長事務局は、検査された 80%の世界規模の大会社製生薬健康補助食品が、ラベルに表示された生薬を全く含んでいないことを報告した。その代わりに、これらの製品は粉末のマメ科植物や小麦など公表されていない添加物を含んでいた⁵。販売されている HS 品質に関するレビューでは、HS 製品中の有効成分の実際の内容物は、表示さ

れた内容物と一致しないと強調している⁶。これらの不一致と品質の問題は有効成分の意図しない過量摂取や中毒、アレルギー反応を引き起こしかねない。不一致な品質は、主に製造会社側の、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（Good Manufacturing Practice; GMP）や非倫理的な行動に関する低い遵守が原因である。

混入

HS リコールの頻度や特徴に関する研究が2004年1月から2012年12月まで米国で行われた。医薬品有効成分（Active Pharmaceutical Ingredient; API）が、リコールされた237のHSの全てについて調査された。リコールされたHSの多くはボディビル、あるいは原料、性的能力向けの製品として販売されていた⁷。未承認の品目は通常有効なAPIであり、シルデナフィルやコルチコステロイドなどで、これらは医学的な管理なしに服用すると深刻な結果を引き起こしかねない。APIが混入したHSの消費が重篤な重要臓器障害や死亡さえ引き起こしたケースがあった⁸。ある悪徳な生産者は未承認の成分の検出を避けようとして、これらの成分のアナログを用いる、あるいは規制や通常の品質管理検査の間、検出を避けるために、これらの有効で未承認の成分をカプセルに組み入れていた⁹。

不適切な主張

多くのHSは、効果の科学的なエビデンスが欠けている。そして規制当局によってガイドラインが設立されているにもかかわらず、ある会社は癌治療や咳、風邪、インフルエンザ予防など不適切な主張をした自社製品を販売し続けている¹⁰。一時的な会社、安定した会社いずれもこういった不正行為を行っている。これらの間違った主張は深刻な健康問題を引き起こす、つまり消費者が怪しい効果が主張されたHSを好み、処方された薬なしで済ます原因となる可能性がある。

現在の規制管理体制

監視

規制当局はHSに対する販売前あるいは販売後の規制管理、あるいは販売前後両方規制の組み合わせを実施するかもしれない。販売前における規制管理では、製品は規制当局によって製造や販売前に査定される。販売後の規制管理では、規制当局はHS製造会社に監査するだけでなく、製品サーベイランスプログラムを実施することができる¹¹。製造会社は、一般的に多くの規制当局から、疾患の治療、診断あるいは予防の医学的な主張をしたHSの販売を禁止されている。

国際統一化と国際協力

表Aで触れたように、各国にそれぞれのHSに対する規制要件がある。近年ではいくつかの国やASEAN（セクション3.22）を含む国際組織は、参加国間のHSの多国籍運動を促進す

るために、規制要件の統一化を開始している。

国際食品規格委員会

国際食品規格委員会 (Codex Alimentarius Commission; CAC) は世界保健機構 (World Health Organization; WHO) や国際連合食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization; FAO) により、フードサプリメント規制要件の統一化を促進させるため設立された²⁰。EU のように CAC は” フードサプリメント” という用語を使用しており、通常の食事を補充するために使用される栄養に集中されたものとして定義し、それは錠剤やカプセルのような剤形で存在する。CAC はビタミン、ミネラルの 1 日最大及び最小消費量や、これらの製品の適切な主張、放送、適切なビタミンやミネラルの選択を解決するガイドラインを設立した。ガイドラインでは、ビタミンやミネラルを含むフードサプリメントに対して疾患治療や軽減あるいは予防の主張は禁止するとされている。

ASEAN

ASEAN は特定地域の組織で、10 か国でなっている：ブルネイ、カンボジア、インドネシア、ラオス、ミャンマー、マレーシア、フィリピン、シンガポール、タイ、ベトナムである。ASEAN は現在、HS 規制要件を一致させ、2015 年 12 月 31 日に形成された ASEAN 経済共同体の一部として加盟国間で多国籍運動を促進している²¹。ASEAN における医薬品および健康サプリメントワーキンググループは、現在 ASEAN 規制枠組みを作成しており、製品技術要件や GMP 遵守を含む。すでに統一化された規制管理は、禁止有効成分のリスト、HS 中のビタミン、ミネラルの上限、ラベル要件、殺虫剤管理、添加物、賦形剤、伝達性海綿状脳症のリスクを含む。

EU

EU は欧州議会・理事会指令 2002/46/EC、これはフードサプリメントに関連する加盟国の法律に準ずるもので、EU 加盟国間における FS の多国籍運動設立を目標として実施している²²。現在、これらの規制はビタミンやミネラルを含む FS のみに適応されている。ビタミンやミネラル以外の成分を含む FS は、加盟国各々の議会で規制される。FS 製造会社は製品がビタミンやミネラルを含み、それらがリストにない、あるいはいかなる新規成分、つまり 1997 年以前に明らかな使用歴のない成分、である場合は、EU の欧州委員会 (European Commission; EC) からの認可を申請しなければならない。しかしながら、製造会社が、新規成分が明らかに現存成分と同等であることを明らかにすることができれば、認可過程は促進される。

EU で販売されているすべての FS は、EC によって許可された主張のみ含むことができ、疾患リスクの減少に関する主張はより高い科学的根拠が要求される。製造会社はまた、FS

をいかなる治療、診断、あるいは疾患予防の主張とともに販売することが禁止されている。もう一つの規制、欧州議会・理事会指令 2004/24/EC は、伝統的生薬医薬品をカバーし、欧州では一般に医療品として規制されている。

規制枠組みが異なる影響

HS の定義に関する世界共通の協定はなく、規制管理が国ごとに異なることは、HS を海外に販売する製造会社にとって挑戦となることがわかっている。表 A に示す通り、HS は食品、医薬品 (Medicinal Products; MP)、あるいはいずれの区分にも入る” 中間体の” 製品として規制されている。製品の区分化は必要な規制管理のレベル決定に役立つ、つまり食品に対する規制管理は通常 MP に対する規制よりも必要とするものが少ない。HS に対する規制枠組みは国ごとに異なる可能性がある。例えば、マレーシア医薬品管理庁やカナダ保健省はより厳しい規制枠組みである：販売前許可がそのような製品の販売あるいは製造前に必要であることがある。しかしながら、多くの規制当局は HS を食品製品として区分している。つまりこれらの HS は食品製品法のもとに規制されている。

中国やインドなどいくつかの国ではすでに HS の法的定義が設立されている。これらの国では HS を” 健康食品” の広い区分に区分している²³。多くの国における HS の法的定義にもかかわらず、特別な GMP 基準もすでに設立されている。英国食品基準庁 (Food Standards Agency; FSA) は例えば、製造会社に食品製造に対する GMP に応じるよう要求している²⁴。

いくつかの国ではまた HS を販売する会社によって使用される、主張に関する異なる要件がある。例えば、日本規制当局はこれらの HS が販売できるまでに、製造会社がどんな主張を行うためにも臨床試験の施行を必要としている。一方、中国では HS 主張には動物試験で十分である。さらに複雑なことに、これまでに EC によって許可されたが、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) によって却下された HS に関する主張がある。

表示と一致しない品質は主に GMP の低い遵守や非倫理的な行動が原因

推奨事項

販売前の成分許可

販売前の許可を得る過程を、規制の枠組みに組み入れることは約 20 年前米国で麻黄を含むダイエットサプリメントのような状況を防ぐのに役立った。1995 年から 1997 年の間に、米国 FDA は 900 以上の麻黄に関連する毒性が原因の有害事象の報告を受けた²⁵。他のカバカバやヨヒンベンなどの植物成分は、それぞれ肝障害や心血管障害を引き起こすことが報告されている²⁴。これらの有害事象は販売前の査定で防ぎ得た。

何年以上も EU 加盟国は、HS が販売される前に人体の消化に安全であることが証明されなければならないという原則のもと HS に対する販売前規制管理を行ってきた。一方でいくつかの HS 製造会社は EU の規制システムは厳重すぎると考え、欧州司法裁判所にこの問題を訴えている。しかし、このような制度は消費者の安全を保障するのに必要なことで規則化された。カナダやマレーシアなどの国々は販売前規制管理の長所を認識し、同様の規制を採用した。

対照的に、このような製品に対する販売前規制管理は米国では最小で、製品は消費者の中央へのアクセスによりそうでないと証明されなければ、安全と推測される²⁶。現在の米国における規制枠組みは消費者の安全の保護が欠落していることを嘆く反対意見がある。近年では米国 FDA は消費者の保護が欠落していると認識し、現在このような製品に含まれる新規成分に対する規制管理を再考している²⁷。

EU によって採用されている販売前許可システムは HS の消費者を保護するために実現可能な販売前規制管理の体制である。規制当局は HS が含むことを許可された成分の陽性リストを交付することができ、製造会社は販売される前に製品の成分の許可を申請しなければならない。もし HS がそのリストに存在しない有効成分を含むなら、その成分は製品が販売される前に安全性査定の対象となる。すべての製品を個々の監査対象にするのと異なり、販売前許可はより実用的である。このような成分の陽性リストに基づいた規制システムはより少ない資源で、より小さな残務ですむ。中国では FDA が各製品を販売前監査の対象としており、新製品が中国で登録されるまでに 5 年かかりうると推測されている²³。対して、EU で新規 HS 成分が許可されるのに平均 3 年必要である。

HS 規制要件の統一化は一貫性、効率性、費用対効果を高めることができるかもしれない

陽性リストに載っていない成分を含む HS について、許可は歴史的な使用に基づいて行われるがこれは賢明でない可能性がある。歴史的な使用は安全の良い指標とならない可能性があり、カバカバやヨヒンベを含む補助食品に関連する有害事象が根拠となっているからで、“伝統的な薬”としての使用の長い歴史がある。

米国のダイエタリーサプリメントの安全性評価の枠組みに関する委員会も、指標や剤形の違いなどの問題のため、歴史的な使用は必ずしも成分の安全性の監査に適切でないかもしれないことを強調した²⁸。これらの製品の販売を禁止することはそれらを必要とする消費者に重大なインパクトを与えかねない。消費者にとって過剰な不便を避けるために 2 つの方法が採用されうる。第一に関連する製造会社に新薬の第 IV 相と類似の安全性試験を確約することを要求することである。製造会社は必要な安全性試験が行われている間はその製品

を販売することが許可される。製品は安全でないことが判明した場合のみ回収される。二つ目の方法は、消費者に製品を限定的に販売することを許可することであり、処方される薬のみを供給するためのシステムと同様に、医師による査定や検証を条件とする。しかしながら、いずれの方法も、成分の不完全な安全性査定にもかかわらず製品が消費される可能性があることを意味する。

安全性は極めて重要であるため、いずれの方法も受け入れられないかもしれない。有害事象を避けるために、有害の可能性がある製品の販売を安全性評価期間は禁止されるべきである。消費者の安全性は常に利便性やビジネス上の事項より優先されるべきである。加えてこれらは生命を救う製品ではなく、これらの製品の欠落は生命を脅かさない。したがって、仮に規制当局が HS の販売前許可の枠組みの体制を実施しても、いかなる HS 製品や成分の許可は歴史的の使用のみに基づくべきでない。販売前規制は市場参入の経済的なハードルを上げることによって、消費者の HS へのアクセスを縮小させてしまうと議論されてきた。しかしながら、有害かもしれない HS の消費によるリスクと比べれば小さな不利益である。販売前規制システムはまた、規制当局が混入した HS を販売前に発見し、製薬会社がそのような製品を生産するのを阻止する能力を上げうる。

販売前主張許可

製造会社による HS の不適切な主張は重要な問題である。中国やマレーシアなどの規制当局は、製造会社に HS 販売前に主張の許可を申請するよう要求している。一方米国やシンガポールではこれは要求されていない。HS 産業に関する義務とは、責任を持った行動と不適切な主張を避けることである。しかしながら、非倫理的な製造会社があり、不適切な主張によって売り上げ増大を追求するであろう。これらの製造会社は、合法に見えて HS 製品が疾患の治療あるいは予防が可能であると信じるように騙す主張を行い、監視の欠落を悪用する^{26, 29}。販売前の介入により、規制当局はこのような主張を販売認可が下りる前に却下できる可能性があるため、不適切な主張を予防することができる。

理想的な販売前規制制度は、医薬品に対する販売前規制枠組みと同様ランダム化臨床試験 (Randomized Clinical Trials; RCTs) によって HS の効果を証明することを、すべての製造会社に要求すべきである。これにより証明された効果を有する製品のみが市場に出ることが許される。さらにはすべての種類の主張に対して RCT が行われることを期待するのは実用的でないかもしれない。その代り、様々な HS 主張が適切なレベルの根拠、つまり HS の性質やリスクに基づいて実証されているかを期待するのがより賢明である。

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準

(GMP; Good Manufacturing Practice)確立

GMP を遵守している製造会社は、一貫性のある製造過程と二次感染予防プログラムを所定

の位置に有するため HS 品質と安全性をより高く保証することができる。現在特に HS に関する国家的で国際的な GMP 基準が欠落している。国際的に受け入れられる GMP 基準の設立は品質の問題を避けるために必須である。HS の製造会社は適切な製造過程管理、適切な設備、専門化した技術や知識が求められる。

いくつかの品質に関連する事件の発生により、米国 FDA は特に HS の製造に対する GMP 設立を確信している。米国 FDA はまた、HS は食品と異なり、錠剤やカプセルの剤形に包まれているため、HS 製造会社に対して食品製造会社のために設立された GMP を採用することは不適切であろうと注意している。GMP 遵守は製造コストを上昇させるであろうが、消費者の HS への信頼を改善させるのに役立つであろう。長期的に、これは HS 産業や規制当局、消費者に利益をもたらすであろう。GMP 監査基準の施行にあたり、製造会社による連続的な GMP 遵守が保証されるよう規制当局による定期的な監査があるべきである。定期的な監査は必要である、なぜなら HS 製造会社に対する GMP 基準設立にもかかわらず、いまだ米国 FDA による監査後の HS 製造会社の GMP 非遵守が判明したからである³⁰。2003 年オーストラリアにおける広く医薬品の崩壊は定期的な GMP 監査の重要性の有名な例である。

規制当局はまた、品質問題を解決するための規制監視を実施する以外に、ほかの選択肢を探索することが可能である。これらは HS 製造会社に、自発的に産業組合によって機能する第三の（独立した）GMP の認可を受けることを促進することが含まれる。現在 GMP による製造施設監査だけでなく米国薬局方（United State Pharmacopoenia; USP）や全米科学財団（National Science Foundation; NSF）インターナショナルのような第三者機関が製品の品質検査を行っている³¹⁻³²。

これらの組織の保証を身に着けた HS 製品は製造会社が、GMP 遵守していることを示す。これらの自発的で独立した認可は HS 消費者に品質保証の体制を生み出すであろう。規制当局は大衆や医療専門家にこのような組織が果たす役割を教育することで、製造会社がこのような認可を受けることを促進することが可能である。規制当局はまた HS 製造会社が正しい組織³³を選択し、法的に不正な製品を選び出す、あるいは品質を認可する組織の詳細³⁴に応じないように援助するためのガイダンスを提供することができる。

これらの認可は、規制当局の市場のサーベイランスや、GMP 監査における骨の折れる仕事を補完することによって、特に海外の HS 製造会社にとって限られた資源による緊張を和らげるのにも役立つ。USP などの組織は、インドや中国などの各国に事務所を設立しており、これらの国で HS の認可を促進している。規制当局はさらに、シンガポール健康補助食品産業協会や欧州フードサプリメント、米国の有用栄養物審査会など協会の形成を通じて産業の自主規制体制を促進するのに役立つことができる。協会は独自の GMP や品質基準に関する

る倫理規定や共通の協定を設立することができ、それゆえ製造会社が GMP を遵守する可能性を高めることができる。規制 GMP 基準が欠落しているにも関わらず、HS 製造に特化した独自の GMP 基準を設立した協会もある。総体的に産業が主導することで、規制当局の骨の折れる仕事を補完し、公衆衛生を保護し、規制当局の限られた資源による緊張を和らげるのに役立つ可能性がある。

規制要件の統一化

多くの HS に対する規制基準は現在統一化されていない。中国やオーストラリアなどのいくつかの国では、HS は多くの他の国で規制当局に規制される必要があり、販売前資格取得あるいは認可は必須である。これは HS 産業の運営に様々な範囲の規制要件が必要となることにつながる。

HS 規制要件の統一化は、規制当局と産業双方にとって一貫性、効率性、費用対効果を高めることが可能となりうる。統一化により異なる規制当局間の広く世界的に相互関連した連結で、協力や共同が促進される。異なる規制当局で情報を共有することは混入した、あるいは低い品質の HS の検出を促進し、公衆衛生の危機を避けるのに役立つ。統一化はまた、規制要件の数や規模を削減し、ゆえに登録に必要な時間や費用を削減ことができるため、製造会社にとっても有益である³⁵。要件の統一化やその結果、製品登録の費用削減により医薬品会社が更なる研究に投資することが促進されたことが示された。HS に対する規制要件が統一化されれば同様な結果が HS 産業にも適用されるであろう。

しかしながら、統一化は不十分な資源や専門技術を有する国々にとって経済問題を引き起こす可能性がある。さらに国々で HS 製品の形態が大きく異なり、統一化の達成を複雑にする可能性がある。しかしながら統一化は遂行されるべきである³⁵。WHO や国連食糧農業機構のような国際的な機関だけでなく、関連のある専門技術を持った国々が規制を行う者の訓練を通じて、資源や専門技術が欠落している国を助けることが可能だ。ASEAN 加盟国は HS に対する規制要件を統一化し、互いに協力活動を行ってきた。文化や政治的、社会経済的背景が ASEAN 加盟国間で異なるが、顕著な進歩が達成されており、地域や国際的なレベルで HS 規制要件統一が可能であることを示している。

結論

HS に対する需要はかなり期待されており、多くの製造会社が少しでも市場拡大することを魅力に考えている。未だ、より強固な HS に対する世界的な規制管理が必要に見える大いに注意が必要な売り手（買い手も）の市場である。規制当局は、公衆衛生を守るために適切な HS 規制計画を、消費者の入手可能な製品へのアクセスに重度に影響することのないよう実施すべきである。すべての規制当局は人的、財源の点で資源に限りがあるため、適切

なりリスクに基づいた規制計画が重要である。

本文以上

<図表の説明>

表 A 政府機関による規制管理

写真 ASEAN 伝統的薬と健康補助食品製品ワーキンググループ