サプリの安全性について

渡邉 直樹
IMN Research Center*研究員
watanabe@imn-rc.org

工藤 八
IMN Research Center*研究所長
kudo@imn-rc.org

1　はじめに

サプリメントの利用は多くの国で広く報告されている [1]。安全性論点は三点に大別される。用量と上限量、製品品質と表示、相互作用と集団特異性である。行政による監視と企業の自主回収の記録が蓄積しており、混入や意図的な医薬品成分の含有がアメリカ食品医薬品局 (FDA) によって報告された場合もある [2]。

栄養素は利益とハザードの二面性をもつ。適正用量では生理機能の維持と欠乏予防に資することが基礎資料で整理されている [3]。また、Pauling や三石らにより、至適量の摂取が代謝の最大化を通じて身体機能の最大効率化が達せられる可能性も指摘されている [4,5] が、一方で過量摂取による毒性、脂溶性成分の蓄積、ミネラルの拮抗、植物成分の薬理作用による相互作用、製造由来の混入による予期せぬ曝露が報告されている [6–8]。安全性は用量や曝露期間、併用薬、臓器機能、年齢に依存し、評価には UL や NOAEL を起点とするリスク評価の枠組が用いられている [6,9,10]。

本稿は二軸で安全性を扱う。第一に UL と NOAEL に基づく評価、第二に GMP を中心とする製造品質である [10,11]。対象はビタミン、ミネラル、必須脂肪酸、アミノ酸、一般的な植物エキスとする。処方医薬品、医療的治療量の使用、注射などの侵襲的投与、乳幼児用の特殊用途食品は除外する。有効性の検討は補助的にとどめ、安全性指針の作成を主目的とする。

2　安全性評価の枠組み

本章は栄養摂取量の基本指標と上限量導出の考え方を簡潔に整理する。RDA は欠乏予防の統計的量であり、最適量や治療量ではないと整理されている [3,12]。AI は必要量の推定が困難な場合に観察値から設定される目安量である [3]。UL は総摂取量に対して有害影響のリスクが増加しない最大日量であり、目標量ではない [6,12]。用語と運用は米国の食事摂取基準と欧州食品安全機関の資料に準拠する [3,6]。評価は年齢や生理状態により値が異なるため群別値の採用と摂取源の合算を前提とする [3,6]。NOAEL と LOAEL と不確実係数を用いた安全域の考え方を明示し、医療的治療量の越境には目的と監督とモニタリングの条件が必要である [12]。

2.1　平均必要量（EAR）

健常人集団の半数が必要量を満たすと推定される日量を指す指標である。欠乏を防ぐための必要最小量の集団平均である [3]。

2.2　推奨量（RDA）

健常人のほぼ全員が必要量を満たすと推定される日量である。EAR に統計的な安全マージンを加えて設定される。生理機能を最適化する十分量や上限を意味しない [3,12]。

2.3　目安量（AI）

EAR の設定が困難な場合に、健常集団の観察値や実験値から導かれる目安量である。欠乏量に安全マージンを上乗せした数量的定義ではなく、十分量を保証するものでもない [3]。

2.4　耐容上限量（UL）

長期の総摂取量に対して有害影響のリスクが増加しないと予測される最大日量である。すべての摂取源を合算し、目標量ではないと明示されている [6,10,12]。

2.5　無毒性量（NOAEL）

特定の有害影響が観察されない最大ばく露量である。UL 設定時の参照点として用いられる [6,12]。

2.6　最小毒性量（LOAEL）

有害影響が初めて観察される最小ばく露量である。NOAEL が得られない場合の代替参照点となる [6,12]。

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

3　製品としての安全性

日本でサプリメントは食品として扱われる。安全性を担保する枠組みとして、法規性の事項と業界内での任意の規格・認証が存在する。

3.1　法令で規定されている事項（全事業者遵守が前提）

3.1.1　HACCP に沿った衛生管理

食品衛生法により、2021 年 6 月 1 日から食品等事業者は HACCP を義務化された。工程ごとの危害要因の特定、重要管理点の設定、監視と記録を行い、未遵守は所管当局の指導監督の対象となり出荷は認められない。汚染や工程逸脱の抑止につながる [13]。

3.1.2　食品等の規格基準

重金属、微生物、製造基準などを食品群ごとに定める公的規格である。適合しないロットは流通できない。規格外ばく露の抑制に寄与する [14]。

3.1.3　残留農薬のポジティブリスト制度

基準値を超える残留農薬を含む食品の販売を禁止する。違反品は出荷不可である。長期ばく露の抑制に資する [15]。

3.1.4　食品表示基準とアレルゲン表示

サプリメントは容器包装された食品として表示義務の対象である。品名、原材料名、含有量、用量単位、摂取目安、注意喚起に加え、特定原材料 8 品目の表示が必要であり、くるみ追加の経過措置は 2025 年 3 月 31 日までである。未遵守は是正指導や流通不可となる。誤摂取や用量誤りの予防に直結する [16]。

3.2　規格・認証（取得は任意）

3.2.1　日本健康・栄養食品協会 JHFA GMP

原料同定・受入試験、製造記録、出荷判定、回収と追跡性、逸脱是正などを第三者が審査し適合認定する任意制度である。法令の代替ではないが、含量ばらつきや混入、誤表示の低減に寄与する [17]。以下に紹介する JHFS 版とは主体がことなり、こちらのほうがより広範囲な品質管理プロセスを対象としている。

3.2.2　日本健康食品規格協会 JHFS

錠剤やカプセル等の特定の錠形を対象に工程管理と監査を行う任意制度である。同一性と含量の一貫性の確保を目的とする [18]。

補足

両者は別団体の制度であり、基準書や審査手順、認証マークが異なる。いずれも取得は任意で、どちらを採るかは事業者方針による [17,18]。

3.2.3　JFS（食品安全マネジメント規格）

HACCP 原則に文書化、内部監査、是正予防、供給者管理を統合した日本発の任意規格で、第三者審査により認証される。手順の再現性と再発防止の強化に資する [19]。

3.2.4　競技者向け第三者認証

禁止物質の意図しない混入リスク低減を目的とした任意認証である。国内は JADA が注意喚起と活用を周知し、WADA は個別製品や認証を承認しない立場である。リスク低減には有用だがゼロリスクの保証ではない [20,21]。

4　リスクの型別整理

4.1　用量超過と慢性毒性と体内蓄積型

脂溶性ビタミンは慢性過量で臓器障害が報告されている。レチノール (ビタミン A) では肝障害と骨影響が整理されている [22]。カルシフェロール (ビタミン D) では長期過量により高カルシウム血症が臨床的に問題となることが報告されている [23]。水溶性でも例外があり、ピリドキシン (ビタミン B_6) は末梢神経障害の知見を基に UL が再評価され成人で十二ミリグラムが設定された [24]。これらは蓄積と曝露期間の影響を示す代表である。

4.2　相互作用：代謝酵素作用と薬理的拮抗と相加増強

セイヨウオトギリソウは PXR 活性化を介して CYP3A4 と P 糖たんぱく質を誘導し、複数薬剤の曝露量を低下させることが再検討されている [25]。フィロキノン (ビタミン K) はワルファリン感受性の変動要因であり、食事とサプリメントの摂取量管理が必要と整理されている [26,27]。吸収段階では二価・三価金属と一部薬剤のキレート形成などが知られ、実務上は服用間隔の調整が用いられていると報告されている [27]。相加増強の代表として吸収促進を介した血中濃度上昇がある。黒コショ

ウ由来ピペリンはクルクミンの血中濃度を大きく高めることが示されており、同様の設計では用量管理が前提となる [28]。

4.3 混入と偽装と誤表示

医薬品成分の無表示含有が各国規制当局で継続的に警告されている。2007 年から 2016 年の FDA 警告の解析では、強壮・減量・勃起関連製品で未承認成分の混入が反復して確認された [2]。近年も規制評論で混入問題の継続が指摘されている [29]。ドーピング分野では禁止物質の意図せぬ混入が国際的に報告され、競技者は第三者認証の活用と製品選定の慎重化が推奨されている [8,20,21]。誤表示の例として、メラトニン含有グミの定量不一致が JAMA で報告され、多くの製品で表示量を超過していた [30]。国内では紅麹関連製品の回収と健康被害報告が公表され、安全管理と情報公開の重要性が示された [31,32]。

4.4 製剤要因：吸収促進剤とサステインドリリースと粒径形状

剤形と賦形の差は安全性に影響する。ピペリン併用による濃度上昇は有効性だけでなく有害事象の評価にも関わる [28]。ナイアシン (ビタミン B_3) では持続性製剤で肝障害の頻度が高いことが、臨床および薬物性肝障害データベースで整理されている [33,34]。高齢者では錠剤嚥下困難が一般的課題として報告され、錠剤サイズや形状が服用性に影響する [35]。消費者安全情報では誤嚥・窒息の注意喚起が継続されており、服用時の水分確保と分割や剤形変更の検討が必要である [36]。

4.5 集団特異リスク：妊娠・授乳・小児・高齢・腎機能低下・肝機能低下

栄養基準は年齢と生理状態で値が異なるため、群別評価が前提である [3,6,10]。小児では誤摂取と表示不一致が重なると過量リスクが上昇することが指摘されている [30]。腎機能や肝機能の低下は排泄や代謝の余裕度を減じるため、安全域の解釈とモニタリング間隔を保守的に設定することが推奨される [9]。妊娠と授乳では上限量の設定根拠が限られる栄養素もあるため、基準値と有害事象情報に基づく個別判断が必要である [3,6,10]。

5 栄養素群別の安全性概観

5.1 脂溶性ビタミン

表 1: 脂溶性ビタミンの安全性概観

成分	主なハザード	成人の上限量や評価	実務上の注意	引用
レチノール (ビタミン A)	催奇形性、骨影響、肝障害	上限量 3000 μg レチノール当量	妊娠可能年齢は特に慎重に運用する	[6,10,22]
カルシフェロール (ビタミン D)	高カルシウム血症	上限量 100 μg	長期連用時は血清 25-ヒドロキシビタミン D とカルシウムの監視を行う	[10,23]
カルシフェロール (ビタミン E)	凝固影響、出血リスク	上限量評価は出血リスクを基礎にする	抗凝固療法下では出血徴候と INR を点検する	[37]
トコフェロール (ビタミン K)	抗凝固薬作用の変動	上限量は一般に設定なし	ワルファリン治療では摂取量の一貫性管理を行う	[27]

上限量は長期連用を前提とした総摂取量の安全限界を示すものであり、短期間の摂取や医療監督下での治療量とは区別される。

5.2 水溶性ビタミン

表 2: 水溶性ビタミンの安全性概観

成分	主なハザード	成人の上限量や評価	実務上の注意	引用
ピリドキシン (ビタミン B_6)	末梢神経障害	上限量 12 mg	長期高用量を避け，症状出現時は中止する	[24]
葉酸	コバラミン (ビタミン B_{12}) 欠乏の診断遅延	上限量 1000 μg	B_{12} 評価と併用し過量強化を避ける	[38]
アスコルビン酸 (ビタミン C)	浸透圧性消化器症状	米国 上限量 2000 mg、日本・欧州は一律設定なし	高用量は段階導入と症状観察を行う	[39,40]

水溶性ビタミンは尿中排泄されやすいが、高用量の長期連用では特有の有害事象が報告されており、用量漸増と症状モニタリングが重要である。

5.3　ミネラル

表 3: ミネラルの安全性概観

成分	主なハザード	成人の上限量や評価	実務上の注意	引用
鉄	胃腸症状、酸化ストレス懸念	安全量 40 mg、上限量は未確定	貧血治療目的は医療管理下で実施する	[41]
ヨウ素	過不足で甲状腺機能異常	上限量や目安は年齢で異なる	個人と集団での二層評価を行う	[42]
セレン	爪・毛障害、胃腸症状	上限量 255 μ g	高含有製品は連用を避ける	[43]
マグネシウム	下痢	補完摂取に対して上限量 350 mg（食事由来は対象外）	サプリ由来量のみで評価する	[44]
亜鉛	銅欠乏による血液学的異常	上限量は機関差あり	長期高用量を避け、銅指標を点検する	[40, 45]
マンガン	神経毒性懸念	安全量 8 mg	長期連用は用量管理を厳格にする	[40]

ミネラルの上限量は吸収効率や相互作用により実効的な安全域が変動するため、総摂取量評価と血中指標の併用が望ましい。

5.4　必須脂肪酸・アミノ酸・糖アルコールなど

表 4: 必須脂肪酸・アミノ酸・糖アルコール等の安全性概観

群	代表成分	上限量や安全量の評価	主なハザード	実務上の注意	引用
必須脂肪酸	EPA, DHA	合量およそ 5 g まで安全性上の懸念は示されず	出血傾向に注意	酸化安定性と品質証拠を確認する	[46]
必須アミノ酸	ロイシンほか	多くで上限量は未設定（データ不足が背景）	用量過大時の代謝負荷	医療目的の高用量は専門管理下で実施する	[3]
糖アルコール	ソルビトール	ADI なし	浸透圧性下痢	漸増導入で耐容量を把握する	[47]
糖アルコール	キシリトール	ADI なし	浸透圧性下痢	同上	[48]
糖アルコール	エリスリトール	2023 年に再評価	消化器症状	用量段階化と症状観察を行う	[49]

必須脂肪酸やアミノ酸は栄養必要量を超える高用量では代謝経路や血液性状に影響するため、目的と期間を限定して設計する必要がある。

5.5　各群で代表的ハザードと UL に対する安全域比

表 5: 各群における UL 比・安全量比の運用目安

群	指標	運用目安	補足	引用
共通	UL 比（総摂取量を UL で除した比）	1 未満を維持する	上限量未設定成分は安全量比で代替する	[10]
脂溶性ビタミン	UL 比	長期連用では定期監視を必須とする	血中指標と症状を併用する	[40]
水溶性ビタミン	症候限界と UL 比	消化器症状などの閾値を併用する	高用量は短期運用とする	[39]
ミネラル	UL 比または安全量比	相互作用点検を定例化する	鉄 40 mg、マンガン 8 mg を成人の安全量の基準とする	[40, 41]
脂肪酸・アミノ酸・糖アルコール	安全量比または症候限界	製剤差や併用成分で吸収が変動するため段階導入とする	目的と期間を限定する	[46–49]

UL 比は栄養素の総摂取量と上限量を比較して安全域を評価する方法であり、上限量未設定の成分は安全量や症候限界を基準に置き換えて運用する。

6　ハーブと植物由来成分の安全性

6.1　有効成分標準化とロット変動

植物素材は採取部位、栽培条件、抽出溶媒で成分組成が変動する。欧州医薬品庁は指標成分と薬用部位と抽出条件を仕様として固定し、同一性と含量のばらつきを工程と規格で管理することを求めている [50]。世界保健機関は外観試験、同定試験、指標成分の定量、不純物管理などの品質管理法を示し、製品間差の縮小に有用とされている [51]。セイヨウオトギリソウでは、誘導活性の指標であるハイペリフォリン含量の差が薬物代謝酵素の誘導強度と関連することが報告されており、標準化の重要性を支持する知見である [25]。

6.2　肝毒性・心毒性・神経毒性の焦点

緑茶抽出物は急性肝障害の症例が蓄積し、中止により速やかに改善する型が典型と整理されている [52]。カバは重篤例を含む肝障害が報告され、規制と使用上の注意が国際的に示されている [53]。エフェドラアルカロイドは心筋虚血、不整脈、高血圧発作などの心血管有害事象が多数報告されている [54,55]。ビターオレンジ由来シネフリンは心拍数と血圧の上昇が一貫して観察され、前駆体のカフェイン併用でリスクが増幅しうると整理されている [56,57]。ヨヒンビンは頻脈、不安、高血圧などの中枢神経および循環器の有害事象が毒性情報として集積している [58,59]。

6.3　抗凝固薬・抗不整脈薬・向精神薬との相互作用

ワルファリンとの相互作用は臨床上の主要論点であり、多数のハーブが薬力学および薬物動態の両面で影響し、出血または抗凝固不足のリスクが報告されている [27]。セイヨウオトギリソウは妊娠核内受容体の活性化を介して CYP3A4 と P 糖たんぱく質を誘導し、複数薬剤の血中濃度を低下させる。ジゴキシンでの曝露低下が臨床で確認され、抗不整脈薬の一部でも回避が推奨される [25,60,61]。選択的セロトニン再取り込み阻害薬などの向精神薬とは、セロトニン毒性の懸念が専門レビューで繰り返し指摘され、併用回避と監視が要件とされる [62]。

7　スポーツサプリとドーピング

7.1　意図しない混入と汚染のメカニズム

サプリメントは製造設備の共用、原料の置換、誤表示により禁止物質が意図せず混入することがある。過去の分析研究ではアナボリック様物質の混入が国際的に確認されている [8]。世界アンチドーピング機構の規程は厳格責任の原則を採用し、体内から禁止物質が検出されれば意図に関わらず違反となる [63]。公的機関は承認や安全宣言を行わないため、承認を装う表示は信用しないことが推奨される [64]。バッチごとの汚染や偽造品の流通も指摘されており、ラベルだけではリスクを見抜けない [65]。第三者認証は有用であるがゼロリスクではない [64]。

7.2　ロット検査とサードパーティ認証の使い分け

認証の型はおおむね二つである。ロット検査は製造ロットごとに禁止物質を試験し、検出限界の網羅性でリスクを低減する [65]。プログラムによっては合成ステロイドや興奮剤など数百種を対象とし、ロット番号と追跡記録を公開する [65]。製品認証は製造所監査、規格審査、定期検査を組み合わせ、長期運用で一貫性を担保する [66]。競技者は試合期や遠征前などリスクが高い場面ではロット検査付きの製品を優先し、平時は製品認証を基本とする併用が実務的であると整理される [16,65,66]。

7.3　競技者向けリスク低減プロトコル

第一に食事第一の原則を採用し、必要性、評価、有効性、安全性の順で導入可否を判断する [20,67]。第二に世界アンチドーピング機構の禁止表を確認し、医師、管理栄養士、スポーツファーマシストに相談する [63,68]。第三に使用する場合はロット検査または公的に認知された第三者認証を備える製品を選択し、ロット番号、ラベル、試験証明を保管する [64–66]。第四に新規製品は主要大会前に導入しない。摂取開始は少量からとし、有害事象の監視記録を付す [67]。第五に疑義が生じた時点で中止し、競技団体と国内機関に相談する [20,64]。

8　まとめ

本稿はサプリメントの安全性を用量と製造品質の二軸で整理したものである。用量面では RDA と AI と UL の定義を踏まえ、食事とサプリメントの総摂取量を合算し UL 比で把握すること、UL は摂取目標ではなく上限であるため、年齢や生理状態に応じた群別の UL に照らして総摂取量を判定することが必要であることが確認された。安全性は用量と期間と併用薬と臓器機能と年齢に依存するため、個別状況に応じた判断が要であると考えられる。

製造品質面では、日本の法令として HACCP が義務化され、規格基準と残留農薬制度と食品表示基準が適用され、アレルゲン表示は容器包装されたサプリメントにも求められることが確認された。任意制度として業界 GMP と JFS が存在し、品質の一貫性と表示の信頼性の補強に資するが、法令の代替ではないことが確認された。競技領域では第三者認証が混入リスク低減に有用であるが、ゼロリスクではないことを明記した。

リスクは用量超過、相互作用、混入や誤表示、製剤差、集団特異性の五類型に整理し、脂溶性ビタミンでは蓄積、水溶性では症候限界、ミネラルでは相互作用と基礎疾患への配慮を要点とした。ハーブと植物由来成分では肝毒性と心毒性と神経毒性を焦点とし、代謝酵素や輸送体を介する相互作用への注意を強調した。スポーツサプリでは厳格責任に留意し、ロット検査と製品認証の使い分けと記録保全を推奨した。

参考文献

[1] E. D. Kantor, C. D. Rehm, M. Du, E. White, and E. L. Giovannucci. Trends in dietary supplement use among us adults from 1999–2012. *JAMA*, 316:1464–1474, 2016.

[2] J. Tucker, T. Fischer, L. Upjohn, D. Mazzera, and M. Kumar. Unapproved pharmaceutical ingredients included in dietary supplements associated with US food and drug administration warnings. *JAMA Network Open*, 1:e183337, 2018.

[3] J. J. Otten, J. P. Hellwig, and L. D. Meyers, editors. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. National Academies Press, 2006.

[4] Linus Pauling. *How to Live Longer and Feel Better*. W. H. Freeman, 1986.

[5] 三石巌. **分子栄養学入門**. 祥伝社, 1995.

[6] Scientific Committee on Food and EFSA NDA Panel. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Technical report, European Commission / European Food Safety Authority, 2006.

[7] A. A. Izzo and E. Ernst. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: An updated systematic review. *Drugs*, 69:1777–1798, 2009.

[8] H. Geyer, M. K. Parr, U. Mareck, U. Reinhart, Y. Schrader, and W. Schänzer. Analysis of nonhormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids: Results of an international study. *International Journal of Sports Medicine*, 25:124–129, 2004.

[9] World Health Organization and IPCS. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Technical report, Environmental Health Criteria 240, WHO, 2009.

[10] European Food Safety Authority. Overview on tolerable upper intake levels as derived by the scientific committee on food and the efsa panel on dietetic products, nutrition and allergies. Technical report, European Food Safety Authority, 2025.

[11] U.S. Food and Drug Administration. 21 CFR part 111: Current good manufacturing practice in manufacturing, packaging, labeling, or holding operations for dietary supplements, 2025.

[12] Institute of Medicine. *Using the Tolerable Upper Intake Level for Nutrient Assessment of Groups*. National Academies Press, 2000.

[13] 厚生労働省. Haccp に沿った衛生管理の制度化について, 2021.

[14] 厚生労働省. 食品・別の規格基準について：食品・添加物等の規格基準の案内.

[15] 厚生労働省. 食品中の残留農薬等：ポジティブリスト制度の概要.

[16] 消費者庁. 食品表示ガイド二〇二五年版（抜粋）：アレルギー表示と gmp 要件化の周知, 2025.

[17] 公益財団法人 日本健康・栄養食品協会. Gmp とは：gmp 適合認定の概要.

[18] 一般社団法人 日本健康食品規格協会. Gmp とは：サプリメントのための gmp.

[19] 一般財団法人 食品安全マネジメント協会. Jfs-b 規格 ガイドライン.

[20] 日本アンチ・ドーピング機構. アンチドーピングとサプリメント：注意喚起と考え方の整理.

[21] Informed Choice. よくある質問：WADA は認証に関与しない旨の説明.

[22] J. M. Olson. Vitamin a toxicity, 2023.

[23] E. Marcinowska-Suchowierska et al. Vitamin d toxicity: A clinical perspective. *Nutrients*, 2018.

[24] EFSA NDA Panel. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin b6. *EFSA Journal*, 2023.

[25] S. Nicolussi et al. Clinical relevance of st john's wort–drug interactions revisited. *British Journal of Pharmacology*, 2020.

[26] Y. Lurie et al. Warfarin and vitamin k intake in the era of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*, 2010.

[27] C. S. S. Tan et al. Warfarin and food, herbal, or dietary supplement interactions: An updated review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2021.

[28] G. Shoba et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin. *Planta Medica*, 1998.

[29] P. Lurie. Ensuring the safety and value of supplements. *JAMA Network Open*, 2023.

[30] P. A. Cohen et al. Quantity of melatonin and CBD in melatonin gummies sold in the united states. *JAMA*, 2023.

[31] 厚生労働省. 紅麹を含む健康食品関係：令和六年三月以降の情報整理, 2024.

[32] 消費者庁. 紅麹に関する届出がされた食品のリコール情報, 2024.

[33] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Livertox: Niacin, 2020.

[34] J. M. McKenney et al. A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained vs immediate release niacin. *The American Journal of Medicine*, 1994.

[35] C. Radhakrishnan et al. A difficult pill to swallow: Factors affecting swallowing solid oral dosage forms. *Patient Preference and Adherence*, 2021.

[36] 消費者庁. 高齢者の誤嚥等の不慮の窒息に関する注意喚起.

[37] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin e. *EFSA Journal*, 2024.

[38] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for folate. *EFSA Journal*, 2023.

[39] NIH Office of Dietary Supplements. Vitamin c: Health professional fact sheet.

[40] European Food Safety Authority. Overview on tolerable upper intake levels and safety levels. Technical report, European Food Safety Authority, 2025.

[41] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for iron. *EFSA Journal*, 2024.

[42] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Dietary reference values for iodine. *EFSA Journal*, 2014.

[43] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. *EFSA Journal*, 2023.

[44] NIH Office of Dietary Supplements. Magnesium: Health professional fact sheet, 2022.

[45] N. Gupta et al. Zinc-induced copper deficiency as a rare cause of anemia and neuropathy. *Cureus*, 2023.

[46] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid. *EFSA Journal*, 2012.

[47] JECFA. Sorbitol: Adi not specified.

[48] JECFA. Xylitol: Adi not specified.

[49] EFSA Panel on Food Additives and Flavourings. Re-evaluation of erythritol (e968). *EFSA Journal*, 2023.

[50] European Medicines Agency. Guideline on quality of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products. Technical report, European Medicines Agency, 2022.

[51] World Health Organization. *Quality Control Methods for Herbal Materials*. World Health Organization, 2011.

[52] LiverTox. Green tea extract: Clinical and research information on drug-induced liver injury, 2020.

[53] LiverTox. Kava kava: Clinical and research information on drug-induced liver injury, 2018.

[54] C. A. Haller and N. L. Benowitz. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *The New England Journal of Medicine*, 2000.

[55] R. Andraws, J. Cheng, and D. L. Brown. Cardiovascular effects of ephedra alkaloids: A systematic review. *Mayo Clinic Proceedings*, 2005.

[56] D. Koncz et al. The safety and efficacy of *Citrus aurantium* (bitter orange) extract and synephrine. *Nutrients*, 2022.

[57] M. L. L. de Jonge et al. Adverse events related to pre-workout supplements containing synephrine: A review of case reports. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2023.

[58] T. Kearney et al. Adverse drug events associated with yohimbine-containing products. *Clinical Toxicology*, 2010.

[59] A. Prescott et al. Hypertensive urgency associated with yohimbine exposure. *American Journal of Emergency Medicine*, 2019.

[60] B. J. Gurley et al. Comparative effects of st john's wort and echinacea on the pharmacokinetics of digoxin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2008.

[61] P. L. Mar et al. Drug interactions affecting antiarrhythmic drug use. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2022.

[62] W. J. Scotton et al. Serotonin syndrome: Pathophysiology and clinical features. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2019.

[63] World Anti-Doping Agency. World anti-doping code（2021 版）, 2021.

[64] UK Anti-Doping. Managing supplement risks.

[65] Informed Sport. Setting the gold standard : 各ロット個別試験の説明.

[66] NSF Certified for Sport. 認証手順とロット試験の概要.

[67] Australian Institute of Sport. Sports supplement framework: 立場表明と実装文書.

[68] 日本アンチ・ドーピング機構. よくある質問 : global dro と医療者相談の案内.