

機能性食品の安全性評価

桂木 能久¹・徳田 一²

はじめに

2013年6月5日の安倍総理による「成長戦略第3弾スピーチ」から、機能性表示食品制度の議論が始まった。日本再興の一環であり、「世界で一番企業が活躍しやすい国の実現。それが安倍内閣の基本方針です。」と締めくくっている。まさに、経済政策であり、産業を活性化する視点である。このメッセージを受け、機能性表示制度が始まったが、商品を購入するのは消費者である。本稿では、消費者にとってもっとも重要である安全性について、機能性表示食品および特定保健用食品（トクホ）の評価法を紹介する。また、安全性評価のあり方を議論する一例となればとの思いで、トクホであったエコナの例を記す。

機能性表示食品の安全性評価

機能性表示食品制度において、届出に必要な安全性評価については、ガイドラインが公開されている¹⁾。下記に三つの基準を示す。

- 1) 食経験から安全性を評価。
- 2) 1) が不十分な場合には既存情報により安全性を

評価。

3) 2) でも不十分な場合は、*in vitro*、*in vivo*そしてヒトを用いた安全性試験を実施。

これらに加えて機能性関与成分と医薬品の相互作用について届け出ることが必要とされる。さきに医薬品成分を含む機能性表示食品の届出を消費者庁が受理した経緯から、最新のガイドラインには、届け出る食品または機能性関与成分については、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」にはないことを確認することが示された。また、複数の機能性関与成分を含む場合には、関与成分同士の相互作用を記録することが必要となる。消費者庁の「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」には、上記の三つの基準について「安全性評価に関するフローチャート」が示されているので参考にされたい¹⁾（図1）。

最近の安全性に関わる議論は、機能性の科学的な裏付けを研究レビューで結論している場合に、論文に記載されている機能性関与成分の安全性と実際に届け出る商品の安全性の同一性を評価すべきとの意見が多い。また、機能性関与成分の分析方法が不明瞭な届出があり、第三者が分析するのが困難と指摘される場合もあると聞く。

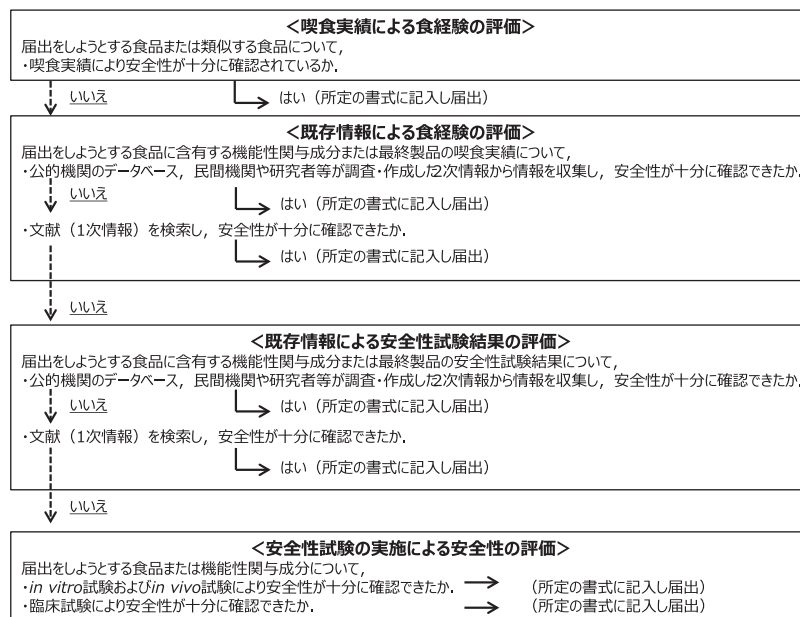


図1. 機能性表示食品の安全性評価に関するフローチャート（機能性表示食品の届出等に関するガイドライン¹⁾を参考に作図）

著者紹介 ¹花王株式会社 ヘルスケア食品研究所 E-mail: katsuragi.yoshihisa@kao.co.jp
²花王株式会社 研究開発部門

さらに、毎日摂取した場合に、ADI (acceptable daily intake = 1日許容摂取量) を越える可能性が懸念されている場合もある。

本制度は、事業者が消費者庁に届け出る制度であり、消費者庁が有効性や安全性を評価するわけではない。したがって、届け出る事業者の安全性評価は消費者保護と直結することであり責任は重い。

トクホの安全性評価

トクホは、関与成分の安全性を示す必要はあるが、もっとも重要なのは商品そのものの安全性評価である。2004年に食品安全委員会新開発食品専門調査会が、「特定保健用食品の安全性評価に関する基本的考え方」を示した²⁾。トクホの評価はケースバイケースに実施されるものであるとの前置きの後、食経験、*in vitro* および動物を用いた *in vivo*、ヒト試験が示されている。とくに、*in vivo* 試験では、遺伝毒性試験、単回経口投与試験、28日間または90日間反復投与試験、必要に応じて、1年間の長期経口投与試験、発がん性試験などが、“参考”として記載されている。また、申請した製品の一日の摂取目安量を超えた量を一定期間摂取した場合を想定したヒト過剰摂取試験の結果も必要とされる²⁾。

トクホとして申請した新開発食品の安全性は、食品安全委員会の新開発食品専門調査会によって厳密に審査される。医学、薬学、食品科学、疫学などの分野の専門家によって、さまざまな角度から安全性評価がなされる。公開された議事録からは、かなり詳細に、またその食品形態の特長も考慮した厳密な評価がなされている。サプリメント形態の商品については、トクホのカテゴリーとして認められているものの過剰摂取のリスクが厳しく評価され、ほとんど許可に至っていない。これは、機能性表示食品として届け出された食品の約半数がサプリメント形態であることとは大きく異なる。

このように、トクホの安全性は食品安全委員会で厳密に評価され、有効性は消費者委員会で審査されるため、消費者は安心して使用できる。トクホのマークはその証である。

つぎに、安全性と有効性が厳しく審査されトクホとして表示を許可された場合でも、食品安全で論議を巻き起こした、当時トクホであったエコナクッキングオイルの安全性評価を紹介したい。

エコナに何が起こったのか？

経緯 1998年、当時の厚生省により、エコナクッキングオイル (エコナ油) は、「この油は、ジアシルグリセロール (DAG) を主成分 (80%以上) としている

ので他の食用油と比較して、食後の血中中性脂肪が上昇しにくく、しかも体に脂肪がつきにくいのが特長です」との表示が許可された。油にも関わらず、体脂肪になりにくいとの表示は多くの消費者に受け入れられヒット商品の一つとして話題になった。2003年エコナ油を含むマヨネーズタイプをトクホとして申請した際に、安全性と有効性が認められ許可された。しかし、その際に同時期に設立された食品安全委員会から、安全と認められ許可になったにも関わらず、「念のためDAGの発がんプロモーション試験を実施すること」とのコメントが示された。本評価は、2015年3月に終了し、問題のないことが結論として示されている³⁾。

ドイツのリスク評価機関 (BfR) は、2009年春に精製食用油にグリシドール脂肪酸エステル (GE) が含まれることを世界で初めて報告した。GEを摂取すると、消化管のリパーゼなどにより、発がん性が報告されているグリシドールが生成することへの懸念が示された。2009年6月に、花王はエコナ油にGEが他の食用油に比べて多く含まれていることを見だし、ただちに厚生労働省に報告した。その後、食品安全委員会において議論されることになった。花王は、後述するように、各種の安全性試験を実施し問題となる結果は得られていなかったが、意図せぬGEが入っていたことから、GEを含まないエコナ油が生産できるまで、販売の一時自粛を決め、同時にトクホの失効届を提出した。

安全性データ 花王はどのような安全性データを取っていたのか。エコナ油をトクホとして申請した際は、申請に必要な安全性データを提出し、当時、厚生省で審議され1998年に許可された。油はマクロ栄養素であり、ビタミンやミネラルとは異なり多量に摂取するため、花王では、トクホの許可後も、徹底した安全性データを積み重ねてきた。たとえば、油は繰り返し使用されることがあるので、加熱劣化したDAGの安全性評価など、あらゆる想定のあるデータを取得した⁴⁾ (表1)。これらの試験は2009年にBfRがGEのリスクを発表する以前に実施しており、結果的には、GEを含んでいたエコナ油で実施していたことになる。表1は、すべてにおいて問題となる結果を示していない。2003年からDAGは、米国のGRAS (Generally Recognized As Safe, 一般に安全とされる食品) としてFDAのリストに掲載されている。2009年の一件があった際に、GRASの登録に際して花王が設けた食品安全が専門の第三者パネル4名の見解は、発がん性試験などの多くの試験において安全性が証明されているので、DAGの安全性の見解がかわるものでないとした。DAGは、北米、EU加盟国を含む多くの国で使用が認められている。

表1. ジアシルグリセロールの安全性試験⁴⁾

試験	試験名	試験基準	DAG/加熱後DAG
急性毒性	ラット単回投与	医薬品, OECD	影響なし/影響なし
反復毒性	ラット亜急性 (28日)	医薬品	影響なし/-
	ラット亜慢性 (90日)	OECD	-/影響なし
	イヌ慢性 (1年)	FDA	影響なし/-
	ラット発がん (一生涯)	ICH	影響なし/-
	マウス発がん (一生涯)	ICH	影響なし/-
変異原性	Ames 試験	医薬品	陰性/陰性
	染色体異常試験	医薬品	陰性/陰性
	小核試験	医薬品	陰性/陰性
生殖毒性	催奇形性	ICH	影響なし/-
	二世代生殖毒性	FDA	影響なし/-
発がん修飾	中期多臓器発がん試験	医薬品	影響なし/-

表中の略号ICH: は, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Useを示す。(-) 記載は, 試験未実施を示す。

食品安全委員会の審議と結論 食品安全委員会では, “高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループ” が評価を実施した。本ワーキンググループは, GEを摂取した場合に, 体内でどれくらいのグリシドールが生成されているか, すなわち曝露されているかを主な論点とした。GEの安全性は, 摂取したGEがすべてグリシドールに変わることを想定した, いわゆるワーストケースシナリオで評価が実施された。花王では, 遺伝毒性試験⁵⁾の実施に加えて, GEを投与した場合に血液中にグリシドールが検出されるか, すなわち体内でグリシドールが生成されているかについて, *in vivo*の試験を実施した⁶⁾。また, ヒトがGEを摂取した場合に, グリシドールに曝露されるか否かを検証するために, 欧州でアクリルアミドのヒトへの曝露評価に使われているヘモグロビンアダクト法を用いた評価を行った。この結果, 当時のエコナ油に含まれていたGE量を摂取しても, 対照となる一般の食用油を摂取した場合と比べて, グリシドールの曝露量は変わらないことを示した^{7,8)}。

BfRを含む海外の研究報告, 国立医薬品・食品衛生研究所からの報告, 花王の研究報告のすべてのデータが集められ, 2015年3月に, 食品安全委員会から, 下記に示すような評価が示された。

○高濃度にジアシルグリセロールを含む食品について⁹⁾

- ・ DAG油はすでに流通しておらず, 摂取した期間, 量, 年齢などが人により異なるとともに, 各人の背景 (生活条件などの交絡要因) がさまざまなため, 過去に摂取した個人の生涯発がんリスクを判断することは困難である。
- ・ 実験動物において, GEを不純物として含む経口投与によるDAG油の発がんプロモーション作用は否定され, 問題となる毒性影響は確認されなかった。

まとめ

機能性表示食品もトクホも保健の機能を表示できる食品であり, 健康でありたい消費者のための制度である。このため, 一般の食品以上に商品を提供する側は安全性に気を配る必要がある。届出書や申請書には, 安全性をチェックするための多くの要求事項が記載されているのはこのためである。

エコナの一件は, 分析技術の進歩により, これまで検出されていなかった油脂微量成分に, 安全性の懸念が見つかった例である。現時点では顕在化していなくても, 将来の分析技術の発達により, 安全性の懸念が生じることは想定しておくべきであろう。また, 機能性を示す生理活性の高い成分については, 生体へさまざまな影響を及ぼす可能性も高い。したがって, 機能性食品の安全性は慎重に評価されるべきである。

エコナの評価は, 2003年から始まり長い歳月を要した。表1に示す結果があった一方で, 発がん性を示す物質に変わるかもしれないGEが含まれていることへの懸念に対して審議が行われた。今後の機能性食品の安全性評価について, どこまでデータを取得すべきか, 限界なども含め, あり方を議論する際の一例となればと感じる。

文 献

- 1) 「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」 http://www.caa.go.jp/foods/pdf/food_with_function_claims_guideline.pdf (2016/06/30).
- 2) 「特定保健用食品の安全性評価に関する基本的考え方」 http://www.fsc.go.jp/senmon/sinkaihatu/tokuho_kangaekata.pdf (2016/06/30).
- 3) 評価書「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」(2015年3月, 食品安全委員会) https://www.fsc.go.jp/sonota/dag/dag_hyoukasho_150310.pdf (2016/6/30).
- 4) Morita, O. and Soni, M.: *Food Chem. Toxicol.*, **47**, 9 (2009).
- 5) Ikeda, N. *et al.*: *Food Chem. Toxicol.*, **50**, 3927 (2012).
- 6) Wakabayashi, K. *et al.*: *J. Toxicol. Sci.*, **37**, 691 (2012).
- 7) Honda, H. *et al.*: *Food Chem. Toxicol.*, **49**, 2536 (2011).
- 8) Honda, H. *et al.*: *Food Chem. Toxicol.*, **50**, 4163 (2012).
- 9) 「評価結果の概要」 https://www.fsc.go.jp/sonota/dag/dag_safety_evaluation_150121.pdf, 2015 (2016/06/30).