

【総 説】

特定保健用食品の許認可
について

Permission of Foods for
Specified Health Use (FOSHU)

林 浩孝^{1,2,*}, 大野 智², 太田康之³,
新井隆成⁴, 鈴木信孝²

Hiroataka HAYASHI^{1,2,*}, Satoshi OHNO²,
Yasuyuki OHTA³, Takanari ARAI⁴,
Nobutaka SUZUKI²

¹ 金沢大学ベンチャー・ビジネス・ラボラトリー

² 金沢大学大学院医学系研究科臨床研究開発
補完代替医療学講座

³ 金沢大学大学院自然科学研究科生命科学専攻
生理活性物質科学講座

⁴ 金沢大学医学部附属病院周生期医療専門医
養成センター

【要 旨】

「保健機能食品」には「栄養機能食品」と「特定保健用食品」とがある。「栄養機能食品」とは、ビタミン、ミネラルなどの栄養成分の補給のために利用される食品とされており、販売のための要件は、定められた規格基準を満たすことである。具体的には、1日あたりの摂取量に含まれる当該栄養成分が上・下限値の範囲内にあるほか、栄養成分の機能表示、注意喚起表示などが必要とされている。

一方、「特定保健用食品」は、身体の生理学的機能などに影響を与える保健機能成分を含んでおり、特定の保健用の用途のために利用されることを趣旨としている。従って、「特定保健用食品」は食品ごとに厚生労働

大臣の許可又は承認を受けなければならない。本総説では、特に特定保健用食品の許認可を受けるために必要な様々な試験を中心に解説する。

【キーワード】

保健機能食品, 特定保健用食品, 栄養機能食品, 安全性試験, 有効性試験

1. はじめに

生体調節機能を有する食品に関するプロジェクトは1984年文部科学省の特定研究に発端を發し、大学・企業において食品の体調調節機能に関する科学的知見が集積されてきた。厚生労働省もまた、1984年に新開発食品保健対策室を設置し、1988年には機能性食品の表示制度を更に検討するために機能性食品懇談会を発足させた¹⁾。食品の健康機能表示は薬事法下にあることから、表示可能な新制度が検討され、1991年に栄養改善法下に、「特定保健用食品」が制度化された。さらに、2001年には規格基準型の「栄養機能食品制度」が制定され、ビタミン・ミネラルの栄養機能についても表示できるようになった。これらの制度は食品に健康機能を表示する制度においては、世界の先駆けである。さらに、2003年には、保健機能食品制度の改定により、限定的な科学的根拠である旨の表示をすることを条件として「条件付き特定保健用食品」というカテゴリーも導入された²⁾。

昨今、食品の安全性についてはいろいろと問題視されているが、特定保健用食品が、いかなる安全性と有効性の根拠を有するものであるかを知ることは重要である。そこで、本総説では、清水俊雄著「特定保健用食品の開発戦略」等の資料を参考に、特に特定保健用食品の用途について解説する。また、米国で食品の安全性基準となっているGRASについて解説する。

2. 「法令による食品の分類」

我が国では薬事法により、食品と薬品は厳密に区別されている。薬品とは、疾患に使用を許可されたすべてのものを指し、食品は、疾患に対する効果・効能を表示できない。食品は大きく分けて、①特別用途食品、②保健機能食品、③一般食品（健康食品を含む）に分類されている（図1）。

以下、①特別用途食品、②保健機能食品について概説する。

受理日：2007年9月11日

* 〒920-8640 金沢市宝町13-1 金沢大学大学院医学系研究科臨床研究開発補完代替医療学講座 Tel: 076-265-2147

Fax: 076-234-4247 E-mail: euglena1234@yahoo.co.jp

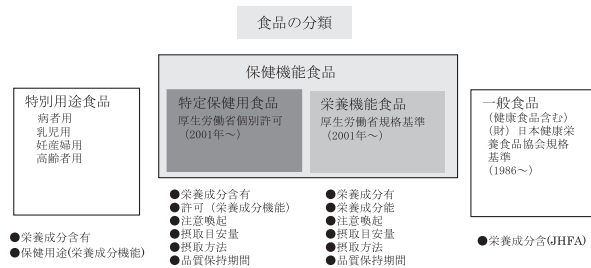


図1 食品の分類

2.1 特別用途食品

健康増進法第26条に基づき、特別の用途（病者用、妊婦用等）に適するという表示を厚生労働省が許可した食品で、認定マークが付けられている。2007年6月30日現在498品目が許可され、以下のように分類される³⁾。

① 病者用食品（許可基準型）

- ・病者用単一食品：低ナトリウム食品，低カロリー食品，低蛋白質食品，低（無）蛋白質高カロリー食品，高蛋白質食品，アレルゲン除去食品，無乳糖食品
- ・病者用組み合わせ食品：減塩食調整用組み合わせ食品，糖尿病食調整用組み合わせ食品，肝臓病食調整用組合

わせ食品，成人肥満症食調整用組み合わせ食品

② 病者用食品（個別評価型）

③ 妊産婦—授乳婦用粉乳

④ 乳児用調製粉乳

⑤ 高齢者用食品：咀嚼困難者用食品，咀嚼・嚥下困難者用食品

2.2 保健機能食品

2001年4月より、食品衛生法に基づいて販売が認められた食品である。食品の目的・機能の違いにより、大きく特定保健用食品と栄養機能食品に分けられる。

2.2.1 特定保健用食品（通称：トクホ）

食品には一次機能（栄養面での機能）、二次機能（嗜好面での機能）、三次機能（健康を維持するための機能）がある。これらのうち、食品の三次機能に注目し、保健の効果が医学的に証明され、厚生労働大臣から「健康に対してどのような効果を持っているか」の表示を許可された食品が、特定保健用食品である。2007年8月23日現在、「特定保健用食品」表示許可数は703品目ある⁴⁾。

現在、特定保健用食品に認められている用途の内容としては、表1のものがある⁴⁾。

表1 特定保健用食品

1. おなかの調子を整える食品
オリゴ糖類（キシロオリゴ糖・フラクトオリゴ糖・ラクチュロースなど）、乳酸菌類（ラクトバチルスGG株・カゼイン菌など）、食物繊維類（サイリウム種皮由来の食物繊維・難消化性デキストリン・低分子化アルギン酸ナトリウム・難消化性デンプンなど）、その他の成分（プロビオン酸菌による乳清発酵物）
2. コレステロールが高めの方の食品
（大豆たんぱく質・キトサン・低分子アルギン酸ナトリウム・サイリウム種皮由来の食物繊維・リン脂質結合大豆ペプチド・植物ステロールエステル・植物スタノールエステル・植物ステロールなど）
3. コレステロールが高めの方の食品，おなかの調子を整える食品
（低分子化アルギン酸ナトリウム・サイリウム種皮由来の食物繊維）
4. 血圧が高めの方の食品
（杜仲葉配糖体・サーデンペプチド・かつお節オリゴペプチド・ラクトトリペプチドなど）
5. ミネラルの吸収を助ける食品
（クエン酸リンゴ酸カルシウム・カゼインホスホペプチド・ヘム鉄・フラクトオリゴ糖）
6. ミネラルの吸収を助け，おなかの調子を整える食品
（フラクトオリゴ糖）
7. 骨の健康が気になる方の食品
（大豆イソフラボン・フラクトオリゴ糖・MBP・ビタミンK₂）
8. むし歯の原因になりにくい食品と歯を丈夫で健康にする食品
歯の再石灰化を促進する成分（CPP-ACP・リン酸—水素カルシウム・フクロノリ抽出物・酸オリゴ糖カルシウム）
むし歯の栄養素にならない成分（キシリトール・還元パラチノース・マルチトール）
9. 血糖値が気になり始めた方の食品
（難消化性デキストリン・グアバ葉ポリフェノール・小麦アルブミン・L-アラビノース・豆鼓エキス）
10. 血中中性脂肪，体脂肪が気になる方の食品
（ジアシルグリセロール・グロビン蛋白分解物・中鎖脂肪酸・茶カテキン・EPA・DHA）
11. 血中中性脂肪，体脂肪が気になる方，コレステロールが高めの方の食品
（ジアシルグリセロール・植物ステロール）

表2 栄養機能食品で規格基準が定められている栄養成分

| | | |
|-------|---------------------|--|
| ビタミン類 | ナイアシン | 皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素 |
| | パントテン酸 | 皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素 |
| | ビオチン | 皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素 |
| | ビタミンA | 夜間の視力の維持を助ける栄養素、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素 |
| | βカロテン | 夜間の視力の維持を助ける栄養素、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素 |
| | ビタミンB ₁ | 炭水化物からのエネルギー産生と皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素 |
| | ビタミンB ₂ | 皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素 |
| | ビタミンB ₆ | 蛋白質からのエネルギー産生と皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素 |
| | ビタミンB ₁₂ | 赤血球の形成を助ける栄養素 |
| | ビタミンC | 皮膚や粘膜の健康維持を助けるとともに、抗酸化を持つ栄養素 |
| | ビタミンD | 腸管でのカルシウムの吸収を促進し、骨の形成を助ける栄養素 |
| | ビタミンE | 抗酸化により体内の脂質を酸化から守り、細胞の健康維持を助ける栄養素 |
| | 葉酸 | 赤血球の形成を助ける栄養素、胎児の正常な発育に寄与する酵素 |
| ミネラル類 | 鉄 | 赤血球を作るのに必要な栄養素 |
| | 亜鉛 | 味覚を正常に保つのに必要な栄養素、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素、蛋白質・核酸の代謝に関与して、健康の維持に役立つ栄養素 |
| | マグネシウム | 骨や歯の形成に必要な栄養素、多くの体内酵素の正常な働きとエネルギー産生を助けるとともに、血液循環を正常に保つのに必要な栄養素 |
| | カルシウム | 骨や歯の形成に必要な栄養素 |
| | 銅 | 赤血球の形成を助ける栄養素、多くの体内酵素の正常な働きと骨の形成を助ける栄養素 |

特定保健用食品には、疾病リスク低減表示を認めるものと、規格基準型のものがある。前者は、「関与成分の疾病リスク低減効果が医学的・栄養学的に確立されている場合、疾病リスク低減表示を認める」とされており、後者は「特定保健用食品としての許可実績が十分であるなど科学的根拠が蓄積されている関与成分について規格基準を定め、審議会の個別審査なく、事務局において規格基準に適合するか否かの審査を行い許可する」と定められている⁵⁾。

さらに、2003年2月からは、保健機能食品制度の改定下で「条件付き特定保健用食品」というカテゴリーが新しく導入された。これは、「特定保健用食品のうち、その許可等に際し要求している科学的根拠レベルには届かないものの、一定の有効性が確認される食品について、その摂取により特定の保健の目的が期待できる旨について限定的な科学的根拠である旨の表示をすることを条件」として許可等を受けたものである。具体的には、「根拠は必ずしも確立されていませんが」及び「(特定の保健の用途に適する)可能性がある食品です」という条件文を付した表示とされている²⁾。

2.2.2 栄養機能食品

2001年4月に厚生労働省より施行された保健機能食品制度の中で、ビタミン12種類、ミネラル5種類の配合量が基準値内にあるものに限り機能性が表示できる⁶⁾。栄養機能食品の種類は表2に示した。

3. 保健用食品の評価と申請

3.1 申請に必要な資料

特定保健用食品は、個々の製品毎に申請を受けることになっている。すなわち、専門委員会において、その製品の有効性と安全性の科学的根拠が評価され、表示許可されることになる。

審査申請に必要な資料は「特定保健用食品の審査申請における添付資料作成上の留意事項について」⁷⁾ 別途「特定保健用食品審査における添付資料作成上の留意事項」に、次の通り記載されている。なお、申請の参考書としては「特定保健用食品ガイド[入門編]」⁸⁾が有用である。

関与成分/関与成分を含む食品について

① 有効性を示す資料

作用メカニズム、摂取量、体内動態、保健の用途の客観的な裏付け(ヒト試験)、長期摂取による影響(ヒト試験)、メタアナリシスの論文(疾病リスク低減特定保健用食品の場合)

② 安全性を示す資料

食経験、毒性試験(急性毒性、亜急性毒性、亜慢性毒性、変異原性など)、過剰摂取による影響(ヒト試験)

③ 品質を示す資料

関与成分の物理化学的性状、試験検査方法、食品中の関与成分の定性及び定量試験方法と安定性(食品の成分分析表及び熱量の試験検査成績書)品質管理の方法に関する資料

また、具体的な申請には下記①～⑧の許可条件を満たす必要がある。

- ① 食生活の改善が図られ、健康の維持増進に寄与することが期待できるものである。
 - ② 食品又は関与成分について、表示しようとする保健の用途に係わる科学的根拠が医学的、栄養学的に根拠が明らかにされていること。
 - ③ 食品又は関与成分についての適切な摂取量が医学的、栄養学的に設置できるものであること。
 - ④ 食品又は関与成分が添付資料からみて安全なものであること。
 - ⑤ 関与する成分は、物理化学的性状及び試験方法と定性及び定量試験方法が明らかにされていること。
 - ア. 理学的、化学的及び生物学的性状並びにその試験方法
 - イ. 定性及び定量試験方法
 - ⑥ 同種の食品が一般に含有している栄養成分の組成を著しく損なったものでないこと。
 - ⑦ まれにしか食べられるものでなく、日常的に食べられている食品であること。
 - ⑧ 食品又は関与成分が、「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」（昭和46年6月1日付け薬発第476号厚生省薬務局長通知）の別紙「医薬品の範囲に関する基準」の別添2「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に含まれるものでないこと。
- 以上、申請の際の主要なことは、大きく次の3つに分類できるとされている⁹⁾。
- a) ヒト試験を実施して、機能に関して有効性の科学的根拠を明らかにしていること。
 - b) 食経験を踏まえて、ヒトでの安全性が確認されていること。
 - c) 機能成分の定量的な把握ができていないこと。

3.2 審査の手順・方法^{10,11)}

- (1) 書類提出から内閣府食品安全委員会での審査まで
 - ① 申請者が保健所に許可申請書を提出。
 - ② 保健所から審査申請書が厚生労働省新開発食品保健対策室（以下、対策室）に送られる。
 - ③ 対策室において、ヒアリングを行い、ここで書類上の不備や特定保健用食品としての保健用途などに関する本質的な問題が確認される。
 - ④ 申請者はヒアリングに指摘事項があれば修正等を行い、再提出する。
 - ⑤ 対策室において再提出された書類を確認後、内閣府食品安全委員会に送られ、受け付けられた後、同委員会新開発食品専門調査会に送られ、実質的な安

全性審査が行われる。

- ⑥ 審査方法・組織は下記のとおりである。
 - ・食品安全委員会で評価される。
 - ・委員については内閣総理大臣が有識者から任命した7名で構成され、その下に専門委員会（専門事項の調査審議を行う）と事務局（事務処理を行う）が設置される。
 - ・専門委員会の1つである新開発食品専門調査会が安全性評価を行う。ここには、12人の委員が選ばれている。
 - ⑦ 専門調査会の評価
 - ・食品安全委員会の確認を得た上で、4週間のパブリックコメントを求める。
 - ・本質的な問題が無ければ再度食品安全委員会の承認を得て、厚生労働省に「適切に摂取する限り安全である」旨の答申が行われる。パブリックコメントで問題が提起された場合、再度専門調査会で審議が行われる。

ここで、必要に応じて申請者からの追加資料が求められる。
 - ⑧ 安全性を確認後、「適切に摂取する限り安全である」と評価される。
- (2) 厚生労働省での審査から許可まで
 - ① 厚生労働省が安全性評価の答申を受ける。
 - ② 2分野に分けられた医学・薬学・栄養学・食品衛生学等の学術経験者からなる新開発食品評価調査会において、その有効性を中心に評価が行われる。
 - ③ 疑問点、問題点等に関して申請者に回答を求め、必要であれば追加データを求める。
 - ④ 調査会で有効性が確認された申請品目について、さらに新開発食品調査部会で審議される。
 - ⑤ 有効性が確認された申請品目については薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において許可の判断が行われる。
 - ⑥ 指定分析機関において分析法の妥当性が確認される。
 - ⑦ 製造サンプルの分析、品質規格に合致していることが確認される。
 - ⑧ 厚生労働省から申請者に最終許可が通知される。

以上の(1)から(2)に記載した手順が行われ、特定保健用食品としての許可が下りる。

3.3 安全性評価に関する基本的考え方

(1) 基本的な考え方¹²⁾

- ① 特定保健用食品の安全性評価は個別食品ごとにケースバイケースで行うものであるが、当該食品の

構成成分、当該食品又は関与成分の食経験、食品形態を十分考慮し、原則として、当該食品の関与成分について評価を行うものとする。

- ② 当該食品が通常の食品形態と異なる、いわゆる錠剤、カプセル剤、エキス、粉末といった形態である場合には、過剰摂取される可能性の観点から、剤形・摂取量等を考慮した上で十分な評価を行うものとする。

当該食品及び関与成分についての安全性を評価するための基礎資料としては以下のものがあげられている。

- ・ 製造・加工方法、品質管理等に関する情報
- ・ 関与成分の特定及び作用機作（メカニズム）・動態等に関する情報
- ・ 必要に応じて、重金属、残留農薬等の分析値、アレルギー誘発性等に関する情報
- ・ 関与成分が既に許可された特定保健用食品の関与成分に類似する場合には、その既存のものとの差異等に関する情報

(2) 食経験¹²⁾

- ① 通常、個々の食品の安全性については、それらの長い食経験を通じて担保されてきたものである。このような観点から、当該食品の食経験について、具体的なデータ等を踏まえて判断し、評価を行うことが重要である。
- ② 原料、製造・加工法等を変えることなく、同じ製品（関与成分）が食生活の中で長期にわたって食されてきた実績があると社会一般に認められるような場合で、これまで安全上の問題がない場合には安全性の評価を要しない。
- ③ これまでに十分食経験がないか、又は乏しいと判断される場合や、当該食品中の関与成分以外の成分が通常の食品成分でない場合や、製造・加工及び摂取方法等が著しく異なるような場合には十分評価を行う必要がある。

※データ・情報としては以下のものがあげられる。

- ・ 食習慣等を踏まえ、関与成分又は含有食品の日常的な摂取量のデータ
- ・ 市販食品中の当該成分の含有データ
- ・ 諸外国における食経験（使用実績）、摂取量等のデータ
- ・ 当該食品の調理方法（加熱の有無）等に関するデータ
- ・ 既に許可された特定保健用食品がある場合、又は当該食品が既に市販されている場合、当該食品中に関与成分に含有量、許可・市販された時期、これまでの販売量等に関するデータ

(3) *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験等¹²⁾

- ① *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験において、安全性にかかわる用量-反応関係、毒性所見等の情報を得ることにより、ヒトにおける影響をある程度まで推察することが可能となることから、これらの試験は当該食品又は関与成分の安全性を確認しておく上で重要である。
- ② 毒性試験の検体に関する情報（例：当該食品の製造に用いられる関与成分か否か等）についても必要である。
- ③ これまでヒトによる十分な食経験がないか、又は乏しいと判断される場合には、当該試験により、安全性試験について十分評価を行う。

(4) ヒト試験¹²⁾

- ① ヒト試験により、当該食品又は関与成分を継続的又は過剰に摂取した場合の安全性について、十分評価することが必要である。
- ② 一般的に、食品は摂取対象者が制限されるものではないことから、通常の特定保健用食品の安全性評価に当たっては、患者、乳幼児、高齢者、妊婦等を含むすべてのヒトが摂取することを考慮し、安全性評価を行うことが重要である。
- ③ 多くの場合、特定保健用食品が意図する摂取対象者は疾病予備軍のヒトであることから、評価に当たってはこのことを考慮し、例えば、安全性に係る注意表示についての検討などを行うことが合理的な場合もある。
- ④ 疾患を治療中の者が摂取する場合においては、効果が過度に現れることや医薬品の効果が減弱すること等により安全性の問題が生じる可能性が考えられることから、例えば、糖尿病、高血圧等の患者が摂取した場合の影響、治療薬剤等との併用時の安全性などについて、十分な考察を行うことが必要になる。
- ⑤ ヒト試験の実施に当たっては、ヘルシンキ宣言に十分配慮して行う必要がある。
- ⑥ 試験結果は、適切な統計学的手法で処理されるべきである。

3.4 安全性評価試験の内容

3.4.1 試験内容について^{12,13)}

(1) *in vitro* 及び動物実験

in vitro 及び動物を用いた *in vivo* 試験等において、安全性に係る用量-反応関係、毒性所見等の情報を得ることにより、ヒトにおける影響をある程度まで推察することが可能となる。特に、十分な食経験がない場合には、これらの試験により、十分評価を行うことが必要とされ

ている。

具体的に試験データ・情報が求められている *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験について、以下に記す。

① 遺伝毒性試験データ

まず変異原性試験を実施し、次に染色体異常試験を実施する。問題があれば、小核試験を実施する。

② 単回経口投与試験データ（急性毒性）

従来、LD₅₀ 値を求めるために実施していたが、食品は一定の食経験があるはずであるため、1 回に投与できる量（10 g/kg 前後）で死亡することは少ない。従って、通常は短期毒性試験として 1 週間の投与を行うことが多い。

(2) 28 日間又は 90 日間反復経口投与試験データ

① 被験物質の生理機能、作用メカニズムに応じて、投与期間中の血液学的検査、血液生化学的検査、糞尿検査を行う。投与試験後は臓器重量、病理検査等に加え、可能であれば被験物質の血中濃度、体内分布を測定する。

② 毒性学的には、動物より求めた体重あたりの最大無作用量をヒトに換算する場合は種差 10 倍×個体差 10 倍の、100 倍（絶対的な数字ではない）の安全係数が用いられる。

③ 食経験の少ないものや、安全上疑義があるものについては、1 年間の長期投与試験、抗原性試験、アレルギー誘発性に関する試験、繁殖試験、催奇形性試験、発がん性試験等のデータが求められる。

表 3 保健機能食品であってカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品成分となる物質の指定又は使用基準改正の要請書に添付すべき資料（○：合理的な理由があれば省略可）（特定保健用食品の開発戦略、表 5-1 改変¹³⁾）

| 資料の種類 | 必要性 |
|------------------------|-----|
| 1) 毒性に関する資料 | |
| ア. 単回投与毒性試験 | 必須 |
| イ. 28 日間反復投与毒性試験 | 必須 |
| ウ. 90 日間反復投与毒性試験 | 必須 |
| エ. 1 年間反復投与毒性試験 | ○ |
| オ. 繁殖試験 | ○ |
| カ. 催奇形試験 | ○ |
| キ. 発がん性試験 | ○ |
| ク. 1 年間反復投与毒性/発がん性併合試験 | ○ |
| ケ. 抗原性試験 | ○ |
| コ. 変異原性試験 | 必須 |
| タ. 一般薬理試験 | ○ |
| チ. その他の参考となる試験 | ○ |
| 2) 体内動態に関する資料 | 必須 |
| 3) ヒトにおける安全性に関する資料 | 必須 |
| 4) 1 日摂取量に関する試験 | 必須 |

3.4.2 上記3.4.1で記載した各種試験についての説明

(1) 遺伝毒性試験

被験物質が DNA に損傷を与え、遺伝子突然変異または染色体の構造異常及び数的異常を起こす性質があるかどうかを調べる試験である。以下に詳細を述べる。

① 微生物を用いる復帰変異試験¹⁴⁾

機能を失った遺伝子の表現型を、野生型もしくはそれに近い状態に復帰させ突然変異を確認する試験である。評価の方法は、代謝活性化系の存在下、及び非存在下で微生物を被験物質で処理し、最少培地（微生物がかろうじて増殖可能な、必須物質のみから構成される培地）に播種（植菌）する。増殖するまで培養した後、復帰変異コロニーを数え、非処理と溶媒対象の両方又は一方の自然復帰変異コロニー数と比較する。

② 哺乳類（動物）培養細胞を用いる染色体異常試験¹⁵⁾

被験物質による染色体の構造異常を検出するための変異原性試験系である。染色体異常には構造的異常と数的異常があり、遺伝毒性試験では構造的異常について対象とする。評価方法は、株細胞あるいは初代培養細胞を用い、被験物質で直接細胞を処理する方法と代謝活性化系を加えて処理する方法の両方を行う。被験物質の処理後、コルヒチンまたはコルセミドを加えて細胞分裂時に染色体の倍加を誘発させ、細胞分裂中期の細胞を蓄積させる。その後、細胞を回収して染色体標本を作製し、染色して染色体異常を分析する。

③ げっ歯類を用いる小核試験¹⁶⁾（染色体異常試験で代行してもよい）

小核とは細胞分裂後期において取り残された染色体または染色体断片に由来する微小な核のことであり、分裂終期以後、断片が娘細胞の核に組み込まれない場合に 1 個または複数の小核を細胞質内に形成する。

被験物質による染色体あるいは分裂機構の損傷を検出するための哺乳類動物を用いる *in vivo* 試験で、処理動物の骨髄において小核を有する多染性赤血球が増加することを指標にしている。

評価方法としては、被験物質を動物に投与し、骨髄を取り出して塗抹標本を作製後染色し、小核を有する多染性赤血球数を測定する。統計的に有意な用量依存性の増加がなく、被験物質のいかなる用量においても再現性よく、統計的に有意な陽性結果が得られない場合、変異原性がないと考える。

(2) 急性毒性試験（単回経口投与試験）¹⁷⁾

実験動物（ラット）に被験物質を 1 回又は 24 時間以内に経口投与したとき、短時間で現れる有害影響を調べる試験である。

(3) 28日間反復（経口）投与試験¹⁸⁾

実験動物（ラット）に被験物質を28日間繰り返し投与したときに現れる有害影響を調べる試験である。

詳細な試験項目は下記に記載する¹⁹⁾。

- ① 動物種・数：5～6週齢ラット1群当たり雌雄5匹以上
- ② 観察・検査：一般状態、体重（最低週1回）、摂餌量
- ③ 血液学的検査：赤血球数、白血球数、血液像、血小板数、血色素、ヘマトクリット等
- ④ 血液生化学検査：血清（血漿）総蛋白、アルブミン、コレステロール、トリグリセライド、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、AST (GOT)、ALT、 γ -GTP、アルカリフォスファターゼ、電解質等
- ⑤ 尿検査：投与開始前、剖検前に次の検査を行う。尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈査、比重又は浸透圧、電解質
- ⑥ 眼科的検査：投与開始前及び剖検前に行う。前眼房・中間透光体・眼底
- ⑦ 剖検・病理組織学的検査：採血・採尿後、麻酔下で解剖し、剖検を行い、器官・組織の肉体的観察を行い、下記の器官の重量測定を行う。心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、前立腺、精巣、精囊、卵巣、子宮、脳、下垂体、唾液腺、胸腺、甲状腺、上皮小体

病理組織学的検査は次の器官について行う。

皮膚、乳腺、リンパ節、大動脈、唾液腺、骨・骨髓、胸腺、気管、肺・気管支、心臓、甲状腺・上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臓・胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精囊、前立腺、精巣・精巣上体、卵巣・卵管、子宮、膈、脳、下垂体、坐骨神経、骨格筋、脊髄、鼻腔、眼球・その附属器、ジンバル腺、その他肉眼的に変化が認められた器官・組織。

(4) 90日間反復投与毒性試験²⁰⁾

被験物質を90日間以上繰り返し経口投与したときに現れる有害影響を調べる試験である。

動物数：1群10匹

その他は、28日間反復投与試験と同様である。

3.5 有効性の審査

3.5.1 有効性の審査方法・組織²¹⁾

- ① 厚生労働省の対策室には専門家よりなる2つの委員会（評価第1調査会・評価第2調査会）がある。
- ② 評価第1調査会で血糖値、脂質、体脂肪、血圧関係

に関する特定保健用食品申請の評価が行われ、評価第2調査会では整腸、歯、その他の分野の評価を行う。

- ③ 新開発食品評価調査会で評価が行われ、その有効性の科学的根拠が了承された後、新開発食品調査部に送られる。2つの調査会の評価の考え方について整合性を図り、より広い見地で評価を行うことになっている。
- ④ 調査会と調査部会での評価を終え、許可を与えてよい申請品については、薬理・食品衛生審議会食品衛生分科会において審査される。
- ⑤ 同時に成分分析の確認・サンプルの分析を国立健康栄養研究所又は厚生労働省から指定された分析機関で行う。
- ⑥ 薬事食品衛生審議会での審議で異論がなく、分析法に問題がなく、提出サンプルに所定の関与成分が含まれていることを確認して、特定保健用食品として許可される。

3.5.2 有効性の審査の基本的な考え方

(1) *in vitro* 及び *in vivo* 試験²²⁾

- ① 関与成分の作用、作用機序、体内動態を明らかにするための資料を添付する。
- ② ヒトを対象とした試験において、関与する成分の作用、作用機序、体内動態に関する知見が得られている場合には *in vitro* 及び動物 *in vivo* 試験を省略できる。

(2) ヒト試験²²⁾

原則として、申請食品を用いて実施する。動物試験において保健の用途に係る有効性を確認した後、ヒト試験を実施し有効性及び摂取量を確認する。また、ヒト試験はヘルシンキ宣言の精神に則り、常に被験者の人権保護に配慮し、倫理委員会の承認を得て、医師の管理の下に実施する。ヒト試験の実施が極めて困難な場合、これに代わる試験、たとえば疫学データをもって保健の用途に係る有効性を証明する際には、疫学データの高い質が求められる。なお、試験全般には下記（ア）～（オ）に留意する。

（ア）試験目的と計画

食品の保健の用途に係る有効性及びその摂取量を確認することを目的とすること。

原則として、設定しようとする1日摂取目安量による長期摂取試験を実施すること。

試験計画を立てる際には、保健の用途に合致した指標、統計学的に十分な有意差を確認するに足りる試験方法と調査客体を設定することが重要であること。

（イ）対象被験者及び被験者数

被験者は健常人から疾病の境界域の者に至るまでの範囲において、目的とする保健の用途の対象として適

切な者であること。

妊婦や小児等は被験者から一般的には除外されるが、目的とする保健の用途、食品の形態等により、これらの者に対する医学的、栄養学的配慮についての検討を行う必要があること。

被験者数は、試験内容や実施方法により必要な客体数が異なるが、統計学的手法によって有意水準の判定が可能な客体数を確保すること。したがって、統計学的手法上、有意水準の判定に不十分な被験者数の場合には、報告例として扱うものとする。

また、実施した試験における有意差が一過性と考えられる場合には、より精密な評価が要求されるものであること。

(ウ) 試験食

試験食は、原則として、申請する食品を用いること。

ただし、関与成分と当該食品との差異が極めて少ない場合、その他合理的な理由がある場合には、当該食品ではなく関与成分で実施してもよいこと。

(エ) 試験実施方法

試験実施に当たっては、被験者の割り付け方法等に十分配慮し、統計学的に十分な有意差を確認するに足りる試験方法と調査客体を設定することが必要であること。

(オ) 保健用途に係る有効性等の判定方法

保健の用途に係る有効性及び摂取量の確認のための試験結果の判定は、必ず統計学的処理による有意差検定により行うこと。

4. 米国 FDA (Food and Drug Administration : 食品医薬品局) の GRAS 承認について

以上、日本における特定保健用食品の制度について述べたが、最後に米国における GRAS 承認について簡略に解説する。

GRAS (Generally Recognized as Safe) とは、一般に安全と認められた食品、米国で食品安全性に関する審査制度のことをいう。

日本の食品素材として、この基準を獲得した最近の例として、アサヒビール株式会社のアップルフェノンがある²³⁾。

アップルフェノンとは、成長過程のリンゴから独自の方法で抽出したポリフェノールを原料にしたものである。一般に GRAS を獲得するにはどのようなデータが必要かをアップルフェノンを例に記載するので参考にされたい²³⁾。

(1) 当該商品の製造法

(2) クロマトグラフィーを用いた有効性成分の構造等の解析データ

(3) 安全性試験のデータ

① 変異原性試験として以下の試験 (GLP 基準)

・ AMES 試験 (復帰突然変異試験)

S9 ミクスチャー存在下、非存在下でサルモネラ菌の種である *S. typhimurium* TA100・TA98・TA1535・TA1537 と大腸菌の種である *E. coli* WP2uvr を用いて試験を行う。

・ 染色体異常試験

S9 ミクスチャー存在下での活性システムおよび非存在下での不活性化システムの両システムにおいて、CHL/IU 細胞 (チャイニーズ・ハムスター肺由来繊維芽細胞) を用いて 6 時間、25 時間の試験を行う。

・ 小核試験

ラットに被験物質の 3 つの用量をそれぞれ投与し、骨髄の多染性赤血球の頻度を測定。

② 動物 (ラット) を用いた毒性試験 (GLP 基準)

・ 急性毒性試験 (14 日間投与)

・ 亜急性毒性試験 (90 日間投与)

③ ヒト過剰量摂取試験 (臨床試験) (2.5 g/day で 28 日間投与)

(4) 工業生産品複数ロットについての残留農薬分析

(5) 審査付きの投稿論文誌掲載 (必須)

5. 終わりに

本総説では日本における「特定保健用食品」について詳述し、米国における「GRAS 基準」について触れた。一方、ヨーロッパ連合 (EU) においては 2003 年、「栄養と健康表示に関する」EU 規則案が発表され、この案では表示を 1) 「栄養素の含有量表示と、含有量が他の同様食品と比較した内容として減・増・無などとする比較表示」、2) 「栄養素やその他の成分が持つ成長、分化、身体の機能に影響を及ぼす役割 (疾病のリスク低減も含む)」の 2 つの表示に分類されている²⁴⁾。

アジアにおいては韓国では、FAO (食糧農業機関) と WHO (世界保健機関) により、1962 年に設置されたコーデックス委員会の定義をそのまま用い、「機能性表示は栄養素機能表示と栄養素以外の表示、疾病のリスク低減表示 3 つであり、その他の機能表示とは身体の正常機能あるいは健康維持、改善を示す栄養素機能以外の表示であり、疾病リスクの低減表示とは食事全体において食品の摂取が疾病の発生あるいは健康状態の危険を減少することに関連する表示である。」と定義されている。中国で

は、「保健食品とは健康の調整，増進，維持の効果を持つ食品のことを指し，病気の治療を目的にしている食品である」として許可する保健食品の管理が行われているが，24種類の効能表示が可能である²⁴⁾。

次回からはシリーズで特定保健用食品のより具体的な試験方法，ならびに試験結果について述べたいと思う。

参 考 文 献

- 1) 清水俊雄. 食品の健康表示と科学的根拠に関する国際比較. 日本補完代替医療学会誌. 2005; 2(2): 81-89.
- 2) Saito M. Role of FOSHU (Food for Specified Health Uses) for healthier life. Yakugaku Zasshi 2007; 127: 407-416.
- 3) 財団法人日本健康・栄養食品協会ホームページ. <http://www.jhnfa.org/>. 特別用途食品とは【特別用途食品表示許可一覧表内訳】
- 4) 財団法人日本健康・栄養食品協会ホームページ. <http://www.jhnfa.org/>. 特定保健用食品とは【特定保健用食品表示許可商品】
- 5) 厚生労働省ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/hokenkinou/hyouziseido-1.html>.
- 6) 厚生労働省ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/hokenkinou/hyouziseido-3.html>.
- 7) 保健機能食品制度の見直しに伴う特定保健用食品の審査等取扱い及び指導要領の改正について. 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長通知. 食安発第0201002号. 2005.2.1.
- 8) 財団法人日本健康・栄養食品協会. 特定保健用食品のガイド [入門編]. 2006.
- 9) 清水俊雄. 特定保健用食品の開発戦略. 日経 BP 社. 2004: 33.
- 10) 財団法人日本健康・栄養食品協会. 特定保健用食品の開発・申請マニュアル. 2006: 15-19.
- 11) 清水俊雄. 特定保健用食品の開発戦略. 日経 BP 社. 2004: 35-36.
- 12) 特定保健用食品の安全性に関する基本的考え方 (別途). 内閣府新開発食品専門調査会. 2004.7.21.
- 13) 清水俊雄. 特定保健用食品の開発戦略. 日経 BP 社. 2004: 121-123.
- 14) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修. OECD 毒性試験ガイドライン. 株式会社じほう. 1991: 148-155.
- 15) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修. OECD 毒性試験ガイドライン. 株式会社じほう. 1991: 156-159.
- 16) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修. OECD 毒性試験ガイドライン. 株式会社じほう. 1991: 160-163.
- 17) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修. OECD 毒性試験ガイドライン. 株式会社じほう. 1991: 7-11.
- 18) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修. OECD 毒性試験ガイドライン. 株式会社じほう. 1991: 44-49.
- 19) 清水俊雄. 特定保健用食品の開発戦略. 日経 BP 社. 2004: 124-125.
- 20) 清水俊雄. 特定保健用食品の開発戦略. 日経 BP 社. 2004: 126.
- 21) 清水俊雄. 特定保健用食品の開発戦略. 日経 BP 社. 2004: 52.
- 22) 「保健機能食品制度の創設に伴う特定保健用食品の取扱い等について」の一部改正について. 内閣府新開発食品専門調査会. 食発0530007号. 2003.5.30.
- 23) Shoji T, Akazome Y, Kanda T, et al. The toxicology and safety of apple polyphenol extract. Food and Chemical Toxicol 2004; 42: 959-967.
- 24) 清水俊雄. 特定保健用食品の開発戦略. 日経 BP 社. 2004: 12-22.

ABSTRACT

Permission of Foods for Specified Health Use (FOSHU)

Hiroataka HAYASHI^{1,2}, Satoshi OHNO², Yasuyuki OHTA³, Takanari ARAI⁴, Nobutaka SUZUKI²

¹ *Venture Business Laboratory, Kanazawa University*

² *Department of Complementary and Alternative Medicine Clinical Research and Development, Kanazawa University
Graduate School of Medical Science*

³ *Department of Pharmacognosy and Chemistry of Natural Products Division of Life Science, Kanazawa University
Graduate School of Natural Science & Technology*

⁴ *Center for the Advancement of Pregnancy, Perinatal and Infant Care, Kanazawa University Hospital*

The category “Food with Health Claim” contains “Food with Nutrient Function Claim” and “Food for Specified Health Use (FOSHU)”. The definition of “Food with Nutrient Function Claim” is “food used to supplement nutritional factors such as vitamins and minerals”. Once certain standards have been met, public sale of the item is possible. In concrete terms these requirements specify that the daily intake of the aforementioned nutritional factors must be within a certain range, as well as the display of health claims and warning labels.

At the same time, because FOSHU possess components capable of affecting physiological function, and their application is essentially as specific health foods, each food to be sold as FOSHU requires authorization from the Japanese Ministry of Health. In this article we focus on the various tests required for approval.

Key words: Foods for Specified Health Use (FOSHU), Food with Health Claim, Food with Nutrient Function Claim, safety examination, effectiveness test