

---

TOPICS : 食品情報の信頼性向上のために何をすべきか

## 機能性表示食品(届出企業)に求められる 品質保証の考え方

国立医薬品食品衛生研究所

合田 幸広

---

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

TOPICS : 食品情報の信頼性向上のために何をすべきか

## 機能性表示食品(届出企業)に求められる 品質保証の考え方

国立医薬品食品衛生研究所

合田 幸広

### 1. 品質保証の基本的な考え方

医薬品審査の書類はかなりの厚さがあり、品質、毒性、臨床で構成されている。大まかに言うと品質は薬学、動物試験を行う毒性は獣医、臨床は医師が中心となって効能・効果を見ている。医薬品で何かエビデンスを得るにはこのセットが必要になるが、毒性も臨床も品質が同じでないかぎり議論はできない。だから医薬品審査では最初に品質の審査が行われる。

品質保証の基本は「エビデンスを取得したものと同等の品質を持つ製品が、継続的に販売できるか」ということである。それができなければエビデンスは何の意味もなくなってしまう。また、“同等”には原材料だけではなく、錠剤・カプセルなど製剤上の同等性も含まれている。機能性表示食品のガイドラインでは、機能性関与成分について、「直接的又は間接的な定量確認及び定性確認が可能な成分」と規定されており、量だけでなく定性的に同じかどうかも大事な部分である。

本稿では、品質保証にあたって最低限必要な、基原、含量、崩壊性の三つについて基本的な考えを述べたい。

### 2. 基原の保証

通常「きげん」というと「起源」という文字が使われるが、「基原」を使用する場合は、生薬と原材料の植物のように、進化が絡まずモノ同士の直接的なつながりが見えるものを言う。基原の同定にはい

くつかの手法があり、外部形態を肉眼や顕微鏡で観察する形態学的同定が基本である。それ以外には成分による同定、遺伝子型による同定があり、品質確保の第一歩として、エビデンスの取られたものと同じ種(species)を使うことが重要である。

健康食品の原材料を分析して基原を同定しても、十数年前は合っているものが3分の2くらいで、あとの3分の1は異なる基原が使われていた。最近はこちらまでひどくはないが、ビルベリーが配合された健康食品のアントシアニンを分析したところ、アントシアニンが検出されなかったり、ビルベリー由来ではないアントシアニンが含まれたりしている結果も報告されている<sup>1)</sup>。この原因の一つとして分析法にも問題がある。分析にあたっては、機能性関与成分と分析法の関係は1対1対応であるべきで、再現性を確認できるよう分析法は正確に公開されるべきである。

### 3. 含量の保証

原材料の基原が正しいことがわかれば、次は原材料の定量指標成分の定量となる。定量分析の場合、その分析を行って得られた値が正しいかどうか、バリデーションを取らなければならない。しかし、バリデーションが取られていない分析法で分析されているものがかなりある。公定書にある分析法に従って行えば大丈夫だが、そうでなければ自分でバリデーションを実施しなければならない。消費者庁に提出する書類に必要な試験法を記載する際、同法についてバリデーションが行われていることを確認さ

せる欄が必要だろう。正しいデータを使用することで、エビデンスの取られたものと同じ性能を持つものが市販されている、とはじめて言えるわけで、この観点から、試験法としてより適切な分析法を選択する必要がある。

次に、定量の際に気をつけることとして、定量用の標準物質として、正しい純度のものを使用する必要性が挙げられる。試薬として販売されているものの純度は、クロマトグラフィックな純度表示が高くても、水分やクロマトで検出できない不純物があるため95%ぐらいが普通、悪いと90%ぐらいになる。また、私は過去に2回ほどラベル表示と内容物が異なる試薬を購入したことがあるが、とくに天然物でマイナーな成分は、本当にそのものであるかどうかはわからない。試薬がそのレベルなので、この試薬を使って分析したといっても、その試薬そのものの純度がどうなのかということについては保証されていない。

医薬品の世界では、日本薬局方標準品という、国が法的に保証しているものを使って純度を保証している。たとえばシアニジン-3-O-グルコシドの絶対純度をqNMR法で測ると、成績書の純度は99.0%以上だが、87.2%と出てくる。これを100%として定量すると、含量が10%ドロップする。それに、次に述べる含量のバラツキ、総重量のバラツキなども勘案すると、最後は食品表示法違反になるのではないかということである。

原材料で定量指標成分が規定量以上入っていても、まだ品質保証の問題は安心できない。というのは、薬の世界では含量均一性試験や重量偏差試験があつて、1錠1錠が同じものであつて初めて意味がある。しかしそういう状態ではないのが健康食品の世界である。健康食品の質量のバラツキをこの制度ができる前に調べたところ、商品1錠ずつの重さのバラツキが5%~10%ぐらいあり、下のほうに振れる製品もある。医薬品の場合にはまずありえないが、健康食品では95%ぐらいしか質量がないものもある。さらに、各製品1ロット20粒を取り、均質な粉末として3回試験を実施して、成分の含量の平均値として出すと、含量が10%程度ドロップする製品が容易に見つかる。賦形剤以外の原材料が低かったのか、均一性に問題があったのか原因はわか

らない。実際に機能性表示食品で分析をすると、同じカプセルに入っている含量が120対102という商品も出てくるが、これを見ると混ぜ方が悪かったのではないかと推定される。粉を均一に混ぜるのは非常に大変なため、粉体で含量を調べると20%くらい異なる場合もある。これでは明らかに成分均一性が保たれていない。含量が表示量より少ないというのも、もしかすると混ぜ方が悪くて、少ないサンプルばかりだったのかもしれない。メーカーは故意に下げようとしているのではないかもしれないがいろいろなところに問題が出ている。

機能性表示食品制度は善意に基づいてできた制度である。検討会での議論では、善意の制度ではあるが、健康食品メーカーに守っていただいて、あとで試験をしたときに、その試験で間違いが出たら罰しますよ、ということでこの制度は成り立っている。そういうことを考えた場合、従来の健康食品の作り方をしているのであれば、50%くらい増し仕込みをしないと、一番わかりやすい表示量というところで間違いが起きてしまう可能性が考えられる。

次に不純物についての規格も考えなければならない。日本に入ってくるもので、ひどい残留農薬は出てこない。とくにエキス化されているものは、多くの場合はまず問題はない。一方で重金属や砒素の含量はどうだろうか。こういうものが大丈夫だとしても、よくあるのは鉄分が多量に入っている健康食品である。これは規格の問題ではなく、初めから意識していないのかもしれない。これらは肝障害を引き起こす可能性があり、また、特定の危険な不純物の問題やアレルギー物質は入っていないかという問題もある。特定の不純物ではないが、植物薬として有名で、すでに機能性表示食品になっているものにイチヨウ葉エキスがある。イチヨウ葉エキスの医薬品としての規格は、ビフラボノイドは精製工程で除去すべきとされており、ギンコール酸はアレルギー物質で、変異原性、細胞毒性があり、ヨーロッパ薬局方では5 ppm以下と規定されている。しかし、機能性表示食品はこういうものについて具体的な規定は何もない。

分析関係の問題では、まずバリデーションデータがどこに公開されているのかということが大事である。多くの健康食品メーカーは、食品分析センター

に頼む場合が多いが、食品分析センターに聞いたところ、言われたとおり分析しているだけで、依頼されなければバリデーションまではやりませんと言われたことがある。バリデーションが取られていない試験法は信頼できないので、これもバラツキの原因かもしれない。

#### 4. 崩壊性の保証

含量と不純物の問題がクリアされたなら、次は製剤学的同一性が必要となる。機能性が生じるのは、そもそも錠剤、カプセルの製剤が消化器官で崩壊し、機能性成分が消化器官に溶出して、消化器官で吸収され、機能性成分が血液に溶け込んで機能するからであり、この過程も同等でなければ、機能性もエビデンスを取った時と同等だとは言えない。

製剤学的同等性はバイオアベイラビリティ、すなわち、通常は血中薬物濃度を用いて算出する。その結果、製剤が関与する範囲では治療学的な同等性は同じだということを説明している。しかし、食品の臨床試験で生物学的同等性試験を行うのは大変なので、最低限製剤は崩壊させてください、崩壊しなければエビデンスには全然つながらないですよと主張して、機能性表示食品制度には崩壊試験を義務づけていただいたという経緯がある。

また、最終製品で崩壊性が確認されてもそれで十分ではない。たいていの製品には2年くらいの有効期限があるが、古くなると製品は乾燥して硬くなる。この問題は包装の問題と関係してくる。医薬品の場合、錠剤の外の包装は厳密で、包装がしっかりしているから乾燥もしないし崩壊性も維持される。医薬品は包装と錠剤は製品として一体だが、健康食品ではまだそれは考えられていない(図1)。

#### 5. おわりに

機能性食品の品質でメーカーに望むことをまとめると、まずエビデンスが取られたものを正確に表す名前にすること。基原の保証が確立され、バリデーションが取られた分析法で分析を行い、含量を保証する適切な規格があつて、その場合均一性や不純物の規格に配慮し、使用期限内のすべての時期で少なくとも崩壊試験には適合してください、他の規格も満たしてくださいということになるだろう。食品と

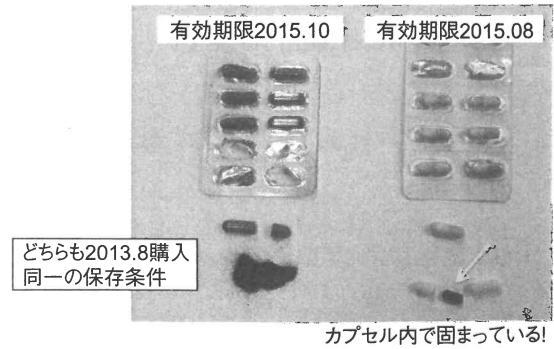


図1 医薬品(左)と健康食品(右、アントシアニン製剤)

いっても、このくらいのことは十分やってほしいと思っ

ている。有効性・安全性と品質を考えた場合、つねに臨床試験でエビデンスの取られたものと同じものを売らない限り効能は言えないだろう。その同じものを売り続けるための品質保証のシステムが必要になる。それが分析法であり、製品の出荷の際に行う試験である。

また、GMPのプロセスがどうなっているかということも大事である。医薬品と同じようなGMPと言うが、食品のGMPは有効性を保証するためのプロセスについて何も書いていない場合が多い。安全性の保証、たとえば髪の毛が入らないとか毒物が入らない等、そういうことを目指した内容は書かれていても、有効性の保証のため、基原をどのように保証し、製剤学的な均一性が保たれているのかということについては書かれておらず、GMPで規定していない場合は試験をしないことになる。

機能性表示食品制度もスタートして2年経ったが、メーカーが正直に真正面を向いて取り組めば、お互いに無駄なストレスがない良い制度だと思っている。しかし、あまりひどいことをやっていると、消費者から信用がなくなり、この制度もひっくり返ってしまう。せつかくつくった制度なので、長く続く制度になることを願っている。

#### 文 献

- 1) 日向野太郎, 岡本仁, 植竹厚裕, 明戸孝夫, 袴塚高志, ビルベリー配合食品中のアントシアニン類及びアントシアニン類の分析. 日食化誌2009; 16(2): 60-5.