

いわゆる健康食品：安全性の確保

星薬科大学 あきやま ひろし
亀山 浩

いわゆる健康食品：安全性の確保

星薬科大学

あきやま ひろし
穂山 浩

1. 錠剤、カプセル剤等のいわゆる「健康食品」の安全性確保

錠剤、カプセル剤等のいわゆる「健康食品」については、原材料の中に微量に含まれる毒性物質が濃縮されているおそれがあり、過剰摂取による健康被害の発生を防止する観点から、その安全性については一層の注意が必要である。機能性表示食品を含む“いわゆる健康食品”（錠剤、カプセル剤等の形状の食品）の安全性確保については、その実効性を図るため、適正な製造の基本的考え方や安全性に関する自主点検ガイドラインが平成17年に通知（平成17年通知）¹⁾として示され、食品の製造者等において、安全性確保に関する自主的な取組みを進めることが推奨されてきた。しかし、令和6年3月11日に平成17年通知が廃止され²⁾、これまでの運用実績および指定成分等含有食品に関する適正製造規範(GMP)を踏まえ、「「錠剤、カプセル剤等食品の原材料の安全性に関する自主点検及び製品設計に関する指針(ガイドライン)」(別添1)及び「錠剤、カプセル剤等食品の製造管理及び品質管理(GMP)に関する指針(ガイドライン)」について」(別添2)が令和6年3月11日に通知された(令和6年通知)³⁾。錠剤、カプセル剤等のいわゆる「健康食品」の安全性を確保するためには、「製造に使用する原材料の安全性を点検すること」、「適切な製品設計を行うこと」および「適正な製造工程管理の下で製造し、製品の品質を確保すること」が最低限必要であり、当該食品の製造または加工(以下単に「製造」)、販売並びに製品設計に関わる全ての事業者等(原材料の製造業者から製品の販売業者に至るまで)がそれぞれの段階で責務を果たす必要がある。令和6年通知では、別添1において事業者等が原材料の安全性を点検し、適切な製品設計ができるよう、基本的な考え方を示した。また、製造工程管理についての指針は別添2で示している。また、本年3月に発覚した紅麹を原材料に用いた機能性表示食品の健康危害事故を契機に、微生物等(藻類を含む。)の培養または発酵工程を経て生産される原材料(微生物等関連原材料)を用いる食品は、通常の食品と比べて、適切な

製造管理および品質管理がなされなければ、内因性(微生物の増殖過程等に起因する原因)と外因性(食品の製造工程における混入等に起因する原因)とを問わず想定していない成分の生成や想定していない量の増減が起こる可能性が危惧されたと考えられた⁴⁾。本稿では令和6年通知に沿った機能性表示食品を含めた“いわゆる健康食品”の安全性確保について概説する。

2. 自主点検フローチャート

自主点検フローチャート(別添1)³⁾概略図を図1に示す。製品レベルにおいて、製品の製造に用いる全ての原材料を明確にする。各原材料を点検対象原材料とそれ以外の原材料に分類する(ステップ1)。その後、①点検対象原材料について①基原材料の基原及び使用部位が明確であること、②基原材料が「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)」⁵⁾に該当しないこと(食薬区分の確認)、③適正な製造工程管理の下、製造されていることを確認する(ステップ2)。

次に点検対象原材料およびそれ以外の原材料の食経験に関する情報を収集し、喫食実績を評価する(ステップ3)。喫食実績がない場合は、科学的に信頼できる文献データベースの調査により、点検対象原材料及びその基原材料の安全性・毒性に関する文献調査を実施する(ステップ4)。

有害性を示唆する報告がない場合か、あるいは有害性を示唆する報告がある場合でも、有害性の原因が、点検対象原材料以外に由来する有害事象である可能性が高い、または個人の体質や体調に由来する有害事象である可能性が高いと合理的に説明できる場合は、点検対象原材料および基原材料に含まれる成分について文献調査等を行う。得られた個々の成分について、基原動植物の由来に関わらず安全性・毒性情報(医薬品との相互作用情報なども含む)について文献調査を実施する(ステップ5)。

個々の成分について安全性・毒性情報がない場合か、該当する有害成分の有無に関して、点検対象原材料の成分分析を行い、該当成分の含有がない場合は、次のステップに進める(ステップ6あるいはステップ7)が、ス

【全ての原材料の明確化】

STEP 1 全ての原材料が何であるかを明確にすること。原材料及びその使用目的に基づき、原材料が食品原材料、点検対象原材料あるいは食品添加物と判断できるか？

製品設計上で主要な原材料である点検対象原材料を選択

【点検対象原材料の確認】

STEP 2 ①基原材料の基原(動植物等及び使用部位)が明確であること。②基原材料が「専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)」に該当しないこと(食薬区分の確認)、③適正な製造工程管理の下、一定の品質で常に製造されていること

【食経験の確認】

STEP 3 点検対象原材料及びそれ以外の原材料の食経験に関する情報について収集し、喫食実績を評価する。

点検対象原材料及びそれ以外の原材料が、社会通念上、十分な食経験がある通常形態(錠剤、カプセル剤、粉末剤、液剤等の形状である加工食品を除く)の食品で使用されており、かつ、通常形態の食品と比べて同等以下の摂取量となるか？

いいえ
STEP 4

はい
STEP 7

【安全性・毒性に関する文献調査】

STEP 4 点検対象原材料及び基原材料の安全性・毒性に関する文献調査を実施する。

PubMed、Chemical Abstract、SciFinder、RTECSなど科学的に信頼できる文献データベースの調査により、安全性・毒性情報(疫学データ、医薬品との相互作用情報なども含む)があるか？

有害性を示唆する報告なし
STEP 5

有害性の原因が、点検対象原材料(摂取量が安全域内)以外に由来する有害事象である可能性が高、又は個人の体質や体調に由来する有害事象である可能性が高いと合理的に説明出来るか？
有害性を示唆する報告あり

【成分に関する安全性・毒性に関する文献調査】

STEP 5 点検対象原材料及び基原材料に含まれる成分について文献調査を行う。

PubMed、Chemical Abstract、SciFinder、RTECS など科学的に信頼できる文献データベースの調査により、点検対象原材料及び基原材料に有害性が知られる成分(アルカロイド、トキシソ、ホルモン、発がん物質、神経毒性物質、催奇形性物質、遺伝毒性物質、その他の毒性物質)又はその構造類似物質が含まれるという情報はあるか？

いいえ

はい
当該有害成分の有無に関して、点検対象原材料の成分分析を行う

該当成分の含有

STEP4と同様の手法で、成分についても人の健康を害するおそれがあるとは認められないと合理的に判断できるか？

はい

該当成分の含有なし

はい

いいえ

原則的にはSTEP6の安全性試験に進む。安全性試験を行わずに安全性を確保できる合理的な理由はあるか？

はい
STEP 7

いいえ
STEP 6

本フローチャートによる安全性点検は困難

【安全性試験】

STEP 6 Step3～5を踏まえ、点検対象原材料あるいは基原材料を用いて、安全性確保に必要と考えられる安全性試験を実施する。

人の健康を害するおそれがあると認められるか？

いいえ
STEP 7

はい
健康被害が発生する可能性がある

【安全性情報の収集継続】

STEP 7 点検対象原材料及び基原材料の安全性情報の収集を継続して行うこと。

継続した情報収集により、安全性が懸念される新たな知見が得られたか？

いいえ

はい

本フローチャートに従って、原材料について一定レベルの安全性点検がなされている

STEP2から再度確認

図1 錠剤、カプセル剤等食品の原材料の安全性に関する自主点検フローチャート

ステップ6 (安全性試験)に進まず、安全性確保できる合理的な理由があれば、ステップ7に進む。点検対象原材料および基原材料の安全性情報の収集を継続して行うが、継続した情報収集により、安全性が懸念される新たな知見が得られない場合は、本フローチャートに従って、原材料について一定レベルの安全性点検がなされていると判断される。

3. 錠剤、カプセル剤等食品の製造管理及び品質管理 (GMP)に関する指針 (ガイドライン) (別添2)³⁾

3-1 対象と基本的な考え方

対象食品は天然物、若しくは天然由来の抽出物を用いて分画、精製、濃縮、乾燥、化学的反応等により本来天然に存在するものと成分割合が異なっているもの、または化学的合成品(天然抽出物等)を原材料とする錠剤、カプセル剤等食品を対象としている。対象営業者として天然抽出物等を原材料として使用して錠剤、カプセル剤等食品を製造または加工する営業者が対象になる。

GMPの基本的な考え方は、医薬品、食品、医療機器も同じで、1. 各製造工程における人為的な誤りの防止、2. 人為的な誤り以外の要因による製品そのものの汚染及び品質低下の防止、3. 全製造工程を通じた一定の品

質の確保、の3つの観点から管理システムを構築することが重要である。

3-2 GMP組織

GMP組織を図2に示す。製造業者は、総括管理者の下に、製造管理部門の責任者として製造管理責任者を、品質管理部門の責任者として品質管理責任者を置く。総括管理者は製造管理責任者を兼ねられない。また、製造管理責任者は品質管理責任者を、品質管理責任者は製造管理責任者を、それぞれ兼ねられない。

製造管理責任者は製造管理に係る業務に、品質管理責任者は品質管理に係る業務に5年以上従事した経験を有している必要がある。また、製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保する必要がある。

製造・品質管理業務に従事する職員(総括管理者、製造管理責任者及び品質管理責任者を含む。)および品質保証に係る業務を担当する組織の責務並びに管理体制を文書により適切に定める必要がある。

3-3 製品標準書等(製品標準書、製造管理基準書、衛生管理基準書、品質管理基準書、手順書)

製造業者は、製造所ごとに、製造管理基準書、衛生管理基準書、品質管理基準書、手順書(製品標準書等)を作成し、それらを製造所に適切に備え置かなければなら

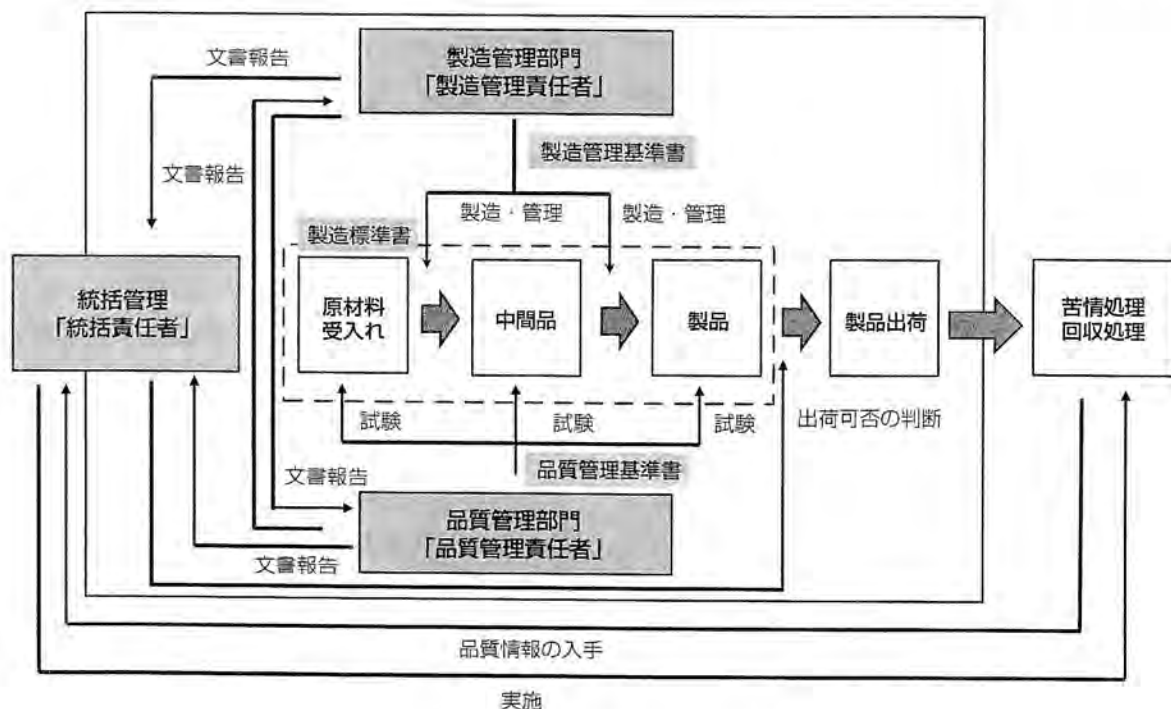


図2 GMPを実施した製造工程管理

い。また、製造所の構造設備は、上記の書類に沿って製造管理、衛生管理、品質管理にするために、適合するものでなければならない。また、微生物など(藻類を含む)の培養または発酵工程を経て生産される原材料(以下「微生物等関連原材料」という)を用いる食品の場合、令和6年12月27日付け消食基第419号の通知「微生物等関連原材料を用いる錠剤、カプセル剤等食品の製品標準書の作成に関する指針」⁴⁾も参照する必要がある。

3-4 原材料および中間品の供給者の管理

製品の製造等を用いる原材料は、製品標準書の規格に適合したものを使用すること。製造業者等は、製品標準書等に基づき、原材料をロットごとに適正に保管し出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管する。

3-5 製造管理

製造業者等は、次に掲げる製品等の製造管理に係る次の①～⑧を適切に行う。①製品標準書等に基づき、製品の製造等の工程における指示事項、注意事項等を記載した製造指図書を作成し、それに基づいて製品を製造する。製造指図書は原則としてロットごとに作成し、必要事項を記載する。②同等性及び均一性が確認された原材料を用いて、製品標準書の規格に基づき管理を行うとともに、最終製品においても均一化し、規格に定められた範囲を確保する。③製品の製造等に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。④製品の容器包装及び表示が適正であることをロットごとに確認し、その記録を作成し、これを保管する。⑤製品についてはロットごとに、容器包装資材については管理単位ごとに適正に保管し出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管する。⑥構造設備の定期的な点検整備及び計器の校正を行うとともに、その記録を作成し、これを保管する。⑦製品等の製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認する。⑧製品設計時に定めた製品の規格に適合させるために、他の物質を追加又は混合する場合は、その量を明記しておくこと。同じ基原材料の異なるバッチを混合する場合、同種の基原材料で異なるロットの中間品を混合する場合は、追跡できるように工程記録を保管するとともに、必要に応じて規格に適合しているか試験を行うこと。⑨その他必要な製造管理を行う。

3-6 品質管理

製造業者等は、品質管理責任者に、製品標準書等に基づき、次の①～⑦の製品等の品質管理に係る業務を適切

に行う。①製品等はロットごとに、容器包装及び表示管理単位ごとに試験検査に必要な検体采取するとともに、その記録を作成し、これを保管する。②採取検体ロットごと又は管理単位ごとに試験検査を行うとともに、その記録を作成し、これを保管する。③原材料ロットごとに均一化され、製品について、規格に定められた範囲を確保していることを確認する。④試験検査関する設備及び器具の定期的な点検整備並びに計器の正を行うとともに、その記録を作成し、これを保管する。⑤試験に用いる試薬、標準品等の使用期限を定め、適に管理する。⑥製品等について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品として、当該製品の消費期限等から起算して1年間適切な保管条件下で保管する。⑦その他必要な品質管理を行う。

3-7 出荷管理、バリデーションの実施

製造業者等は、総括責任者に、製品標準書等に基づき製造管理および品質管理の結果を評価させ、製品の製所等からの出荷の可否を判定させる。

製造業者等は、次の①～③の場合においては、バリデーションを行う。①製品の製造等を行う施設において初めて製造等を開始する場合、②製品の品質に大きな響を及ぼす製造手順等の変更がある場合、③その他製品の製造管理及び品質管理を適正に行うため必要と認められる場合。この規定によるバリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理の改善が必要な場合は、所の措置を講ずるとともに、措置に関する記録を作成しこれを保管する。

3-8 製造手順等の変更、逸脱の管理

製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、品標準書等に基づき、変更による製品の品質への影響評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて、品質部門の承認を受け、その記録を作成し、保管する。

また製造手順等からの逸脱が生じた場合は、製品標準書等に基づき、次の①～⑤の措置を実施する。①逸脱内容を記録する。②重大な逸脱が生じた場合の品質影響の評価及び評価内容に応じた措置を行う。③職員は、評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して報告する。④報告された評価結果及び措置について、品質部門の承認を受ける。⑤品質部門は、製品標準書等に基づき、上記により確認した記録を作成し、保管するとともに、上記の記録とともに、総括責任者に対して文書により適切に報告する。

3-9 品質情報の管理

製造業者等は、製品の品質情報を得たときは、製品標準書等に基づき、その品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理または品質管理に関し改善が必要な場合においては、改善する措置を講ずる。その品質情報に係る事項の内容、原因究明の結果および改善措置の記録を作成し、これを保管する。

3-10 自己点検および文書管理

製造所等の製造管理および品質管理について、定期的な自己点検を行う。また文書及び記録の作成方法並びに管理製造業者等は、製品の製造等に関して、製品標準書等に基づいて、文書および記録の管理を適切に行う。

4. 錠剤、カプセル剤等食品の製造管理及び品質管理(GMP)に関する指針の一部改正について⁴⁾

通知の趣旨

微生物等関連原材料を用いている食品は、通常の食品と比べて、適切な製造管理及び品質管理がなされなければ、内因性、外因性を問わず想定していない成分の生成や想定していない量の増減が起こる可能性が危惧される。また、それらを原材料として用いた錠剤、カプセル剤等食品については、その食品の形状等から色調、香味など官能的に異常が感知できない性状であるものも多いため、健康被害を防止するためには、適切な製造管理及び品質管理により一層の注意が必要であることから通知された。

対象範囲

微生物等関連原材料を用いて製造される食品のうち、GMP指針³⁾の対象食品に該当するものを対象とする。

実施内容

1) 原材料を受け入れる際の規格の設定

製造管理の一環として、製造に使用する前の原材料が適切な製造工程で製造された原材料であり、同等性/同質性を確認するために、原材料の規格等を設定すること

が必要である。特に、原材料に存在することを想定していない成分や微生物等(微生物が生成する物質を含む)が入っている場合や規定量以上の成分が入っている場合の確認を目的とする規格を設定する必要がある。設定する規格の例を表1に示す。

2) 設定した規格の試験検査の方法

原材料の受け入れの際に、対象となる食品を製造又は加工する業者が規格の適合を確認することが必要である。その際に行う試験検査の方法として以下が考えられる。

・官能試験

錠剤、カプセル剤等食品については、その食品の形状等から味、色、においなど官能的に異常が感知できない性状であるものも多いため、原材料の段階で味やにおいの異常、色の違い、見た目で分かる形状の変化(粘性の程度など)などがいないかの確認が重要である。

・クロマトグラフィー等によるプロファイル(パターン)分析

想定していない成分が入っていないか、あるいは不純物として入りうるものがある場合その許容範囲を超えていないかを、客観的に確認するための試験として有用な方法である。

薄層クロマトグラフィー(TLC)は、基準となるクロマトグラムとスポット、色調およびRf値を比較することで、同等性/同質性が保たれていることを確認する手法として有用であり、最低限、複数条件で行われることが求められる。

その他、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)やパターンの特異性の高いスペクトル分析などの機器分析法に代えることも可能であるが、原材料に応じて適切な方法を実施することが求められる。

・微生物に関する規格の試験検査

当該試験検査は、HACCP等に該当する衛生状態の確認のための試験検査のみならず、原材料の同等性/同質性を判断するための微生物に関する規格を設定する際の試験検査である。

- 原材料及びその培養物の顕微鏡観察
- 原材料の培養検査

表1 原材料を受け入れる際の規格

想定していない成分や微生物等の確認のため必要なもの	①味(食感含む)、色(光沢の有無含む)、におい、触感、形状などの官能的な指標 ②微生物等関連原材料の全体プロファイル(パターン)分析
必要な場合に設定するもの	③特に安全性を考慮すべき成分や微生物等(微生物が生成する物質を含む)として入りうるものがある場合、これらの代表的名称とその許容範囲、試験検査の方法等
	④微生物等関連原材料の同等性を確保するための指標となる成分の含量
	⑤その他の物性的指標(比重、粘度、pH、融点、水分含量(%)など)

《《《《 参考文献 》》》》

- 1) 「錠剤、カプセル状等食品の適正な製造に係る基本的考え方について」及び「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」について」(平成17年2月1日付け食安発第0201003号)
- 2) 「錠剤、カプセル状等食品の適正な製造に係る基本的考え方について」及び「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン」の廃止について(令和6年3月11日付け健生食基発第0311第5号)
- 3) 「錠剤、カプセル剤等食品の原材料の安全性に関する自主点検及び製品設計に関する指針(ガイドライン)」及び「錠剤、カプセル剤等食品の製造管理及び品質管理(GMP)に関する指針(ガイドライン)」について」(令和6年3月11日付け健生食基発第0311第2号)
- 4) 「「錠剤、カプセル剤等食品の原材料の安全性に関する自主点検及び製品設計に関する指針(ガイドライン)」及び「錠剤、カプセル剤等食品の製造管理及び品質管理(GMP)に関する指針(ガイドライン)」について」の一部改正について(令和6年12月27日付け消食基第419号)
- 5) 健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領について」(平成14年10月4日付け医薬発第1004001号)



あきやま・ひろし / Hiroshi Akiyama
星薬科大学薬学部 創薬科学科長 薬品分析化学研究室 教授(現職)
国立医薬品食品衛生研究所 名誉所員、研究員

1993年 国立衛生試験所(現国立医薬品食品衛生研究所) 品部研究員、1999年 カナダ・オンタリオ州マックマター大学医学部 科学技術庁長在外研究員(2000年9月で)、2001年 国立医薬品食品衛生研究所 食品部 主任研究官、2001年 同所 食品部 第3室長、2007年 同所 代謝生体部 第2室長、2011年 同所 食品添加物部長、2015年 同所 品部長、2015年 東京大学農学部 非常勤講師、2021年 国立医薬品食品衛生研究所 名誉所員、2021年 星薬科大学薬品分析化学研究室 教授、2022年 台北医科大学 客員教授、2023年 星薬科大学薬学部 創薬科学科長 薬品分析化学研究室 教授

著者・論文：

- ①Akiyama, H., *et al.* : *Food safety*, 12, 34-51 (2024)
- ②Akiyama, H., *et al.* : *Heliyon*, 10, Article e33545 (2024)
- ③Torii, A., Akiyama, H., *et al.* : *Food Chemistry X*, Article 101558 (2024)
- ④Tomiki, M., Akiyama, H., *et al.* : *Food Chemistry X*, Article 101231 (2024)



セラミド研究の新展開 ~基礎から応用へ~



ノーベル生理学・医学賞受賞
大隅良典博士も絶賛!

国際的にも高い評価を得ている日本のセラミド研究
基礎から幅広い応用研究まで最新の話題がこの一冊に。

- 編集：セラミド研究会
- 発行所：(株)食品化学新聞社
- 体裁：B5判、337ページ
- 定価：本体5,000円＋税

▶ご注文・お問い合わせは
食品化学新聞社 書籍販売部まで
TEL：03-3238-9711 FAX：03-3238-7898
ホームページ：<https://foodchemicalnews.co.jp>
書店からご注文いただけます。