

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

商品名：ヒアルロン酸Cゼリー

安全性評価シート

食経験の評価

①喫食実績による食経験の評価	(喫食実績が「あり」の場合：実績に基づく安全性の評価を記載)	
既存情報を用いた評価	② 2次情報	<p>(データベースに情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p>国立健康・栄養研究所の素材情報データベースのヒアルロン酸の記載内容は以下のとおりである。</p> <p>総合評価／安全性：</p> <p>「経口摂取の安全性については信頼できる十分なデータが見当たらない。」</p> <p>「妊娠中の経口摂取での安全性については信頼できるデータがないので使用を避ける。」</p> <p>「授乳中の経口摂取での安全性については信頼できるデータがないので使用を避ける。」</p> <p>また、「医薬品的効果効能を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)」に区分される。と記載されており、ヒアルロン酸Na又は当該食品は、「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」の別紙「医薬品の範囲に関する基準」の別紙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はないことを確認している。</p> <hr/> <p>(データベース名)</p> <p>国立健康・栄養研究所の素材情報データベース</p>
	③ 1次情報	<p>(1次情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p>ヒアルロン酸に関する専門書等に記載されている内容は以下の通りである。</p> <p>ヒアルロン酸は脊椎動物に存在する高分子多糖類で結合組織や皮膚に広く分布している。日常食べている鶏手羽などにもヒアルロン酸は含有されていることからヒアルロン酸の食経験は長い¹⁾。</p> <p>ヒアルロン酸は、既存添加物自主規格に収載され、主に美容を訴求したサプリメントに配合され販売されている。また、日本以外でもサプリメントに</p>

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>利用されている。最近では、ミネラルウォーター、飴、ゼリー、ドレッシングなど多種多様な一般食品にも配合されている。</p> <p>市場では、ヒアルロン酸 Na を 1 日あたり 120mg 以上配合した食品が販売されており、ヒアルロン酸は広く利用されている。</p> <p>また、医中誌、JMED Plus のデータベースにヒアルロン酸を含有した健康食品の副作用として、薬剤誘起性肺炎²⁾と中毒疹³⁾の症例が報告されているが、いずれもヒアルロン酸との明らかな因果関係は確認されていない。</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 公益財団法人 日本健康・栄養協会編集, JHFA 品解説書: ヒアルロン酸食品 2. 田尻守拡ら, コンドロイチン・ヒアルロン酸が原因と考えられた薬剤誘起性肺炎の 1 例. 日本呼吸器学会誌, 2(4), 395-400, 2013. 3. 町野博ら, 薬疹を診るー注意点とその対応 健康食品・サプリメントによる皮膚炎. 日本医師会雑誌, 142(3), 517-521, 2013. <p>(その他)</p>
--	--	--

安全性試験に関する評価

<p>既存情報による安全性試験の評価</p>	<p>④ 2 次情報</p>	<p>(データベースに情報が「あり」の場合: 安全性に関する評価の詳細を記載すること)</p> <p>国立健康・栄養研究所 素材情報データベースのヒアルロン酸の「動物他での毒性試験」に関する情報は以下のとおりである。</p> <p>LD₅₀ (半数致死量)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒアルロン酸 Na を投与: ラット経口 800mg/kg 以上、マウス経口 2,400mg/kg 以上、ウサギ経口 1g/kg 以上 <p>TDL₀ (最小中毒量)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒアルロン酸 Na を投与: ラット経口 (間欠的) 2,275mg/kg (13 週) <p>NOAEL (最大無毒性量)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒアルロン酸を投与: ラット経口 (雄) 3,462mg/kg/日、(雌) 3,563mg/kg/日
------------------------	----------------	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>NOEL（無影響量）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒアルロン酸 Na を投与：ラット腹腔内 9mg/kg/日 <p>その他</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒアルロン酸 Na（平均分子量 240 万）をマウスに最大 300mg/kg を 24 時間の間隔をあけて 2 回腹腔内投与したところ、小核試験による変異原性は認められなかった。 ・ヒアルロン酸 Na をマウス（腹腔内）、ラット（皮下）、モルモット（皮下）に投与したところ、抗原性は認められなかった。 ・<i>in vitro</i> 試験において、ヒアルロン酸 Na（平均分子量 188 万）に変異原性は認められなかった。 ・高分子ヒアルロン酸をラットの腹腔内に 3 ヶ月間投与したところ、投与直後および 35 日間の回復試験後に毒性は認められなかった。 <hr/> <p>（データベース名）</p> <p>国立健康・栄養研究所 素材情報データベース</p>
	<p>⑤ 1 次情報 （各項目は 1 次情報「あり」の場合に詳細を記載）</p>	<p>（調査時期）</p> <p>2015 年 6 月 25 日</p> <hr/> <p>（検索条件）</p> <p>使用データベース：医中誌、JMEDPlus、JSTPlus、PubMed 検索条件は検索件数とともに下欄に示す。</p> <hr/> <p>（検索した件数）</p> <p>医中誌：（①+②）×③×④ 17件</p> <p>①"Hyauronic Acid"/TH</p> <p>②hyaluronan/AL or hyaluronate/AL or hyaluronic/AL or ヒアルロン酸/AL or ヒアルロナン/AL</p> <p>③(安全性/TH or 安全性/AL) or 毒性/AL or 有害事象/AL or 副作用/AL or "side effect"/AL or "adverse effect"/AL or "adverse reaction"/AL or (医薬品副作用と有害反応/TH or toxicity/AL) or (毒物学/TH or toxicology/AL)</p> <p>④健康食品/TH</p> <p>JMEDPlus：①×②×③ 25件</p> <p>①×②×③</p>

	<p>①“ヒアルロン酸”/CT OR “ヒアルロン酸”/AL OR “ヒアルロナン”/AL OR “ヒアルロン酸塩”/AL OR “hyaluronan”/ALE OR “hyaluronate”/ALE OR “hyaluronic”/ALE</p> <p>②安全性 or 毒性 or 有害事象 or 副作用 or “side effect”/ALE or “adverse effect”/ALE or “adverse reaction”/ALE or toxicity/ALE or toxicology/ALE</p> <p>③“健康食品”/CT OR “健康食品”/AL OR “健康機能食品”/AL OR “健康飲食品”/AL OR “栄養補助食品”/AL OR “健康補助食品”/AL OR “サプリメント”/AL</p> <p>JSTPlus : ①×②×③ 5件 ①×②×③</p> <p>①“ヒアルロン酸”/CT OR “ヒアルロン酸”/AL OR “ヒアルロナン”/AL OR “ヒアルロン酸塩”/AL OR “hyaluronan”/ALE OR “hyaluronate”/ALE OR “hyaluronic”/ALE</p> <p>②安全性 or 毒性 or 有害事象 or 副作用 or “side effect”/ALE or “adverse effect”/ALE or “adverse reaction”/ALE or toxicity/ALE or toxicology/ALE</p> <p>③“健康食品”/CT OR “健康食品”/AL OR “健康機能食品”/AL OR “健康飲食品”/AL OR “栄養補助食品”/AL OR “健康補助食品”/AL OR “サプリメント”/AL</p> <p>PubMed : 200件 (hyaluronic acid or hyaluronan) and (side effect or side effects or adverse effect or adverse effects or toxicity or toxicology) and oral</p> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由)</p> <p>医中誌 最終評価に用いた文献： 6件</p> <p>【除外理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・レビューあるいは解説のため 8件 ・学会抄録のため 1件 ・安全性試験の文献ではないため 1件
--	--

- ・ヒトの報告例 1件（③に記載した）

JMEDPlus

最終評価に用いた文献： 0件

【除外理由】

- ・レビューあるいは解説のため 16件
- ・安全性試験の文献ではないため 4件
- ・他データベース結果と重複しているため 4件
- ・ヒトの報告例 1件（③に記載した）

JSTPlus

最終評価に用いた文献： 0件

【除外理由】

- ・レビューあるいは解説のため 3件
- ・安全性試験の文献ではないため 2件

PubMed

最終評価に用いた文献：4件

【除外理由】

- ・レビューあるいは解説のため 19件
- ・経口投与ではないため 68件
- ・安全性試験の文献ではないため 109件

(安全性の評価)

ヒアルロン酸およびヒアルロン酸 Na の文献検索を医中誌、JMEDPlus、JSTPlus および PubMed で検索した結果、ヒトに関する9報の報告が得られたが、その内2例の症例報告は③の一次情報に記載した。残りの臨床試験報告7報およびヒト以外の4報について記載する。また、日本健康・栄養食品協会から出版されている「JHFA 品解説書：ヒアルロン酸食品」の記載も引用した。以下、それぞれの文献情報について記載する。

Marti-Angulo ら¹⁾は105頭の肘関節異形成の犬にヒアルロン酸を含むサプリメントを摂取させ、効果を確認する試験で、副作用は認められなかったと報告している。

Boeckel ら²⁾はMTTアッセイを用いてヒアルロン酸の細胞毒性を検討した結果、ヒアルロン酸の添加

によって細胞の生存率が10%減少したと報告している。*in vitro*での10%減少は特に重篤な細胞毒性とは考えられない。

Canutら³⁾によると、ラットを用いた単回および90日の経口毒性試験、ヒアルロン酸含有鶏冠抽出物の変異原性試験を行った結果、単回経口毒性試験では2,000mg/kgでも死亡は認められず、LD₅₀は2,000mg/kg以上、90日の経口毒性試験では、600mg/kg/日においても何ら異常は認められないことから、無毒性量は600mg/kg/日であり、変異原性試験でも陰性であったと報告している。

唐ら⁴⁾はヒトにヒアルロン酸200mg/日を含む栄養補助食品を12週間摂取させて膝関節の痛みの評価を行ったが、有害事象の発生は認めなかったと報告している。その他6報^{5~10)}の臨床試験が報告されているが、いずれの試験においても有害事象は報告されていない。

日本健康・栄養食品協会から出版されている「JHFA 品解説書ヒアルロン酸食品」¹¹⁾には、マウス、ラット、ウサギの急性経口投与毒性試験¹²⁾およびラットの反復経口投与毒性試験¹³⁾の結果、並びに平成8年度厚生省科学研究報告書¹⁴⁾が引用されている。その中で、単回経口投与によるLD₅₀値は、マウスでは2,400mg/kg以上、ラットでは800mg/kg以上、ウサギでは1,000mg/kg以上と報告されている。ラットを用いた反復経口投与毒性試験では40,000ppmを28日間摂取させても異常は認められず、無毒性量は雄で3,462mg/kg、雌で3,563mg/kgと報告されている。また、平成8年度厚生省科学研究報告書では、生殖発生毒性試験、変異原性試験、抗原性試験で異常がなかったと報告されている。

【評価】

文献検索をした結果、*in vitro*、*in vivo*の試験とも、安全性上問題となる事例は報告されていない。

また、ヒト臨床試験報告7報についてもいずれも臨床問題となる副作用はなかったと報告されて

いる。

本安全性評価で採用された文献中では、ヒアルロン酸としか記載されていないものもあるが、文献中の情報からヒアルロン酸Naであると考えられ、体内で速やかにヒアルロン酸となることから本届出食品に含まれるヒアルロン酸Naと安全性の評価で採用されたヒアルロン酸の同等性に問題は無いと考えられる。

また、ヒアルロン酸は食品添加物として安全性が確認されている。なお、本届出食品に使用されているヒアルロン酸Naは、既存添加物収載のヒアルロン酸と同等の品質であり、食品衛生法（昭和22年法律第233号）に抵触しないことを確認しており、保健所より「食品」として取扱うことの承諾を得ている。

ヒアルロン酸Naについて、特定保健用食品における安全性審査が実施され、「適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はない」とする文書¹⁵⁾が食品安全委員会から出されている。

以上より、本届出食品の機能性関与成分であるヒアルロン酸Naを1日あたり120mg摂取しても安全性には問題がないと評価した。

(参考文献一覧)

1. Marti-Angulo S, *et al.*, Efficacy of an oral hyaluronate and collagen supplement as a preventive treatment of elbow dysplasia., *J. Vet. Sci.*, **15**(4), 569-574, 2014.
2. Boeckel DG, *et al.*, *In vitro* evaluation of cytotoxicity of hyaluronic acid as an extracellular matrix on OFCOLII cells by the MTT assay., *J. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, **117**(6), e423-e428, 2012.
3. Canut L, *et al.*, Genotoxicity, acute and subchronic toxicity studies in rats of a rooster comb extract rich in sodium hyaluronate., *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **62**(3), 532-541, 2012.
4. 唐 亮ら, 「ヒアルロン酸とグルコサミンなど

		<p>を含む栄養補助食品」の摂取による膝関節痛軽減作用の検証., 診療と新薬, 49(3), 395-403, 2012.</p> <p>5. 林ちか子ら, ヒアルロン酸含有サプリメントの健常者に対する過剰摂取による安全性試験., 薬理と治療, 37(11), 953-961, 2009.</p> <p>6. 吉田拓史ら, 乾燥肌における微生物発酵ヒアルロン酸含有食品の経口摂取による改善効果., 新薬と臨牀, 58(8), 1469-1481, 2009.</p> <p>7. 岩曾弘志ら, 高純度ヒアルロン酸(ヒアベスト(J))の経口摂取時の膝関節痛に対する有効性および安全性の検討., 日本臨床スポーツ医学会誌, 17(3), 566-572, 2009.</p> <p>8. 佐藤稔秀ら, 米国在住の変形性膝関節症患者に対する経口ヒアルロン酸(ヒアベスト(J))の有効性の検討., 新薬と臨牀, 58(3), 551-558, 2009.</p> <p>9. 佐藤稔秀ら, 経口ヒアルロン酸(ヒアベスト(J))による変形性膝関節症に対する有効性の検討., 新薬と臨牀, 57(2), 260-269, 2008.</p> <p>10. Kawada C, <i>et al.</i>, Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800 k and 300 k) improves dry skin conditions: a randomized, double blind, controlled study., <i>J. Clin. Biochem. Nutr.</i>, 56(1), 66-73, 2015.</p> <p>11. 公益財団法人 日本健康・栄養協会編集, JHFA 品解説書: ヒアルロン酸食品,</p> <p>12. 長野聖ら, Sodium Hyaluronate (SPH) の急性毒性試験., 薬理と治療, 12(12), 37-45, 1984.</p> <p>13. 大江真理子ら, ヒアルロン酸のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験., 応用薬理, 81(1/2), 11-21, 2011.</p> <p>14. 平成 8 年度厚生科学研究報告書「既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」</p> <p>15. 府食第 1035 号「食品健康影響評価の結果について」食品安全委員会 委員長 寺田雅昭</p> <p>(その他)</p>
--	--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

安全性試験の実施による評価	⑥ <i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験	
	⑦ 臨床試験	

（安全性試験を実施した場合、当該試験の報告資料を添付すること。ただし、文献として公表されている場合には参考文献名を記載すれば、添付する必要はない。）

機能性関与成分の相互作用に関する評価

⑧ 医薬品との相互作用に関する評価	（相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること）
⑨ 機能性関与成分同士の相互作用 （複数の機能性関与成分について機能性を表示する食品のみ記載）	（相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること）