

コンセンサスのある安全性評価の試験デザインを考える

食品の国際規格「コーデックス」の「食品衛生に関する一般原則」¹⁾に基づくと、『予期された方法や意図された方法で作ったり、食べたりした場合に、その食品が食べた人に害を与えないという保証』が担保されて初めて安全な食品といえます。

そのため、私たちが口にする食品は、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）²⁾をはじめ、その法律を支える法律の一つである食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）³⁾ や国民の健康の保護および増進ならびに食品の生産および流通の円滑化ならびに消費者の需要に即した食品の生産の振興に寄与することを目的とした食品表示法（平成 25 年法律第 70 号）⁴⁾ などによって、安全性を脅かすリスクが最小限にとどめられているのが現状です。

しかしながら、1991 年に特定保健用食品表示許可制度が施行、2001 年に特定保健用食品に加え栄養機能食品が加わった保健機能食品制度が施行、そして、2015 年に機能性表示食品制度が施行されたように、特定保健用食品表示許可制度施行以前と以後の約 30 年間では、「食品の安全性」という概念は少し異なる意味合いを示すようになったと思われる。

ある成分 A が通常形態の食品に含まれる量より、加工されることで数倍から数十倍に濃縮されていることも多く、それにより機能性の恩恵を受けることができる一方で、通常の商品形態では考えられない安全性を脅かすリスクが潜んでいます。

したがって、特定保健用食品、栄養機能食品、機能性表示食品、その他のいわゆる健康食品を販売するにあたっては、十分なヒト臨床試験により安全性評価がより重要であり、さまざまな条件下における安全性評価のエビデンスを蓄積することで、私たちの安全性と健康が保たれるものと考えます。

では、コンセンサスのある安全性評価のヒト臨床試験は、どのような設定が考えられるのでしょうか。

以下にデザイン案を示します。

① 症例数と観察期間について

食品の安全性をヒト臨床試験にて評価する場合、医薬品開発におけるガイドラインが参考となり、症例数については、ICH-E1（致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間）⁵⁾が利用できます。

ICH-E1 によると、期間が 6 ヶ月以下のヒト臨床試験の場合、短期間のうちに発現する有害事象の発現率（例えば、3 カ月間の累積発現率が約 1%）が明らかにされることが期待されています。また、妥当な頻度（一般的には 0.5~5%程度）の遅発性の有害事象が観察できるとともに、より高頻度に発現した有害事象がその後の期間中に増加するのか、あるいは減少するのかを観察できるだけの十分な

症例数が必要であり、通常 300～600 例の対象症例数が適当であるとされています。一方で、期間が 12 ヶ月以下のヒト臨床試験の場合、100 例の患者に対して最低 1 年間投与して得られた成績は、安全性データベースの一部として採用できると考えられます。そのようなデータを得るためには、治験薬を予定される臨床用量で少なくとも 1 年間投与するように適切に計画されたプロスペクティブな試験（前向き研究）を実施すべきとされています。1 年間の投与期間中に何ら重篤な有害事象が認められない場合には、そのような有害事象の 1 年間の累積発現率は 3%未満と考えてよいとされています。

弊社の届出.com におけるサイトでも ICH-E1 についてまとめた資料を公開しているため、詳細は公開ページにてご参照ください⁶⁾。

② 対象者について

特定保健用食品のように用途の範囲が定められている製品では、当該製品が想定する対象者を、摂取対象者が限定されない製品にいたっては、主な購買層に該当する対象者を、安全性評価のヒト臨床試験における対象者に設定することが一つ考えられます。なお、幅広い年齢層を対象に安全性評価を行う場合、前述の主な摂取対象者の安全性評価試験の結果が得られた後に、または、設定する症例数のうち、少なくとも 100 例を当該製品が想定する対象者もしくは主な購買層に該当する対象者とし、また各年代と生物学的性別が組み入れられるよう考慮することもできると考えられます。

③ 調査項目について

一般生化学の血液項目に加え、製品に含有される機能性関与成分から想定される有害事象の発現件数が有用と考えます。なお、対象者背景の情報として、年齢、生物学的性別、摂取期間、栄養摂取状況、出産回数、閉経有無など、有害事象が発現した場合の因果関係を考察するに必要と考えられる項目の設定も望まれます。

以上が、コンセンサスのある安全性評価試験の概要ですが、実際には、製品形状や機能性関与成分ごとに、ヒト臨床試験のデザインを設定する必要があります。

そこでは、各分野の専門医や研究者のほかに、統計学者なども加わり、多角的な視点に基づくデザイン設計が重要と考えます。

オルトメディコでは、各分野の専門医や研究者に加え、統計学者と協議しながらの試験設計が可能です。これまでのヒト臨床試験の実績を生かし、貴社製品の安全性評価の取組をサポートさせていただきます。

参考資料

- 1) Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. GENERAL PRINCIPLES OF FOOD HYGIENE CXC 1-1969

[Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 10]. Available from:

[https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-](https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXC%2B1-1969%252FCXC_001e.pdf)

[proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXC%2B1-1969%252FCXC_001e.pdf](https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXC%2B1-1969%252FCXC_001e.pdf)

- 2) 食品安全基本法（平成十五年法律第四十八号）[Internet]. [cited 2024 Jan 10].

Available from: [https://elaws.e-](https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=415AC0000000048)

[gov.go.jp/document?lawid=415AC0000000048](https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=415AC0000000048)

- 3) 食品衛生法（昭和二十二年法律第二百三十三号）[Internet]. [cited 2024 Jan 10].

Available from: [https://elaws.e-](https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=322AC00000000233)

[gov.go.jp/document?lawid=322AC00000000233](https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=322AC00000000233)

- 4) 食品表示法（平成二十五年法律第七十号）[Internet]. [cited 2024 Jan 10]. Available

from: <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=425AC00000000070>

- 5) 厚生労働省.

致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間（平成7年5月24日付審第592号厚生省薬務局審査課長通知）

[Internet]. 1995 [cited 2024 Jan 4]. Available from:

<https://www.pmda.go.jp/files/000156199.pdf>

- 6) 株式会社オルトメディコ. 安全性試験の症例数について考える【第92回生物統計学】[Internet].

2022 Feb [cited 2024 Jan 1]. Available from: [https://www.xn--](https://www.xn--79q34w.com/staff-blog/2022.02.28.1171/)

[79q34w.com/staff-blog/2022.02.28.1171/](https://www.xn--79q34w.com/staff-blog/2022.02.28.1171/)