

機能的表示食品における 安全性試験の目標参加者数の提案

馬場 亜沙美 (BABA Asami)^{1*}, 鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)¹, 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹,
波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹, 高橋 德行 (TAKAHASHI Noriyuki)¹, 中村 駿一 (NAKAMURA Shunichi)¹,
LIU XUN¹, 柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹, 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: ヒト臨床試験, ヒト試験, 特定保健用食品, 機能的表示食品, 安全性, 目標参加者数

The target sample size for safety assessment in clinical trials involving Foods with Functional Claims.

Authors: Asami Baba^{1*}, Naoko Suzuki¹, Kazuhiko Noda¹, Eri Hatano¹, Noriyuki Takahashi¹, Shunichi Nakamura¹,
Xun Liu¹, Toshihiro Kakinuma¹, Kazuo Yamamoto¹

* **Corresponding author:** Asami Baba¹

Affiliated institution:

¹ ORTHOMEDICO Inc.

[2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.]

Key Words: clinical trials, clinical research, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims (FFC), safety, Target sample size

はじめに

平成 27 年 4 月 1 日, 食品表示法 (平成 25 年法律第 70 号) の施行に伴い, 機能的表示食品制度が新たに創設され, 国の定めるルールに基づき, 事業者が食品の安全性と機能性に関する科学的根拠などの必要な事項を, 販売前に消費者庁長官に届け出れば, 機能性を表示することができるようになった。しかし, 食品の安全性は何をもって担保されるのだろうか。食品が「安全である」とは, 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 (General Principles of Food Hygiene CAC/RCP 1-1969)」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いえる^{1,2)}。この考えに基づくと, どんな食品も絶対に

安全とはいえない。

日本では, 食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) において, 「食品の安全性の確保に関するあらゆる措置は, 国民の健康の保護が最も重要である」という基本的認識の下に講じられなければならない。」という基本理念のもと, 食品の安全性の確保に関する施策を総合的に策定し, それを実施することが定められている。

食品安全基本法は, ①リスク管理 (厚生労働省, 農林水産省, 環境省, 消費者庁等), ②リスク評価 (内閣府食品安全委員会), ③リスクコミュニケーションの 3 つの要素から食品の安全を守る仕組みが構築されており (リスクアナリシス), これらが相互に作用し合うことによって, より良い安全対策の成果が得られる³⁾。具体的には, ①より②に

* 責任著者: 馬場 亜沙美 (Asami Baba)¹

¹ 株式会社オルトメディコ

〒 112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2 階

対して評価の要請を、②から①に対して要請に対する結果を通知し、③において一般市民（消費者、消費者団体）、行政（リスク管理機関、リスク評価機関）、メディア、事業者（一次生産者、製造業者、流通業者、業界団体など）、専門家（研究者、研究・教育機関、医療機関など）といった者同士での情報・意見交換が該当する。ここでのリスク評価とは、食品に含まれるハザード（危険要因；ヒトの健康に有害な影響を及ぼすおそれがある食品中の物質または食品の状態）の摂取によるヒトの健康に対するリスクを、ハザードの特性等を考慮しつつ、付随する不確実性を踏まえて、科学的に評価することを指す。なお、リスク評価は「政府が適用する食品安全に関するリスクアナリシスの作業原則」^{4,5)}に基づき行われる。

保健機能食品のなかでも、特定保健用食品（トクホ）の安全性評価については、厚生労働大臣からの意見要請を受けて食品安全委員会が行うものとされているが、これもある条件下における安全性を評価したに過ぎず、想定条件とは異なる条件下での安全性は担保されていない。なお、保健機能食品に該当する栄養機能食品および機能性表示食品に至っては、特定保健用食品と異なり、消費者庁長官による個別審査を受けたものではないため、当該製品の安全性は事業者が責任を負う。

リスク評価を担当する内閣府食品安全委員会は、リスク管理を担当する厚生労働省や農林水産省、環境省等からの要請だけでなく、自らの意思で評価を行う仕組みも持ちあわせており（自ら評価）、何を対象とするか一般公募し、企画等専門調査会での議論により選定される。2015年には「いわゆる健康食品」の自ら評価が実施され、その評価結果⁶⁾から、以下を国民に呼びかけている。

- ・「食品」であっても安全とは限らない
- ・大量に摂ると健康を害するリスクが高まる
- ・ビタミン・ミネラルをサプリメントで摂ると過剰摂取のリスクがある

- ・「健康食品」は医薬品ではない
- ・品質の管理は製造者任せである
- ・誰かにとって良い「健康食品」があなたにとっても良いとは限らない

重要なことは、この調査における「いわゆる健康食品」には、特定保健用食品を含む保健機能食品も該当することである。特定保健用食品は表示されている用途の範囲での安全性と有効性が確認されているに過ぎず、その用途の範囲を超えれば、「いわゆる健康食品」と何ら変わらないためである。

上述の内容を踏まえると、食品の安全性を証明していくには、食品を介入とした臨床試験（以下、ヒト臨床試験とする）における安全性評価の結果を蓄積し、その情報を公表していくことが重要と考える。機能性表示食品であれば、届出食品の安全性情報を提示する様式があるため、届出製品ごとに新規安全性情報が取得できた時点で当該様式を更新していくことが一つの方法である。また、ヒト臨床試験における安全性評価を実施した製品は、情報サイトを通して安全性情報を公表することも重要な取り組みである。しかし、安全性を評価するためのヒト臨床試験の標準的なガイドライン等が存在しないため、事業者の考えに基づいたエビデンス作りがなされており、安全性情報の品質が事業者や製品ごとで異なっている現状がある。我々は、この現状を変えるべく、安全性を検証するために必要なヒト臨床試験への参加者数の検討を行ったので、本稿で提案する。

1. 安全性の検証を目的としたヒト臨床試験の現状

1-1. UMIN-CTR を用いた調査

安全性の検証を目的としたヒト臨床試験（以下、安全性試験とする）の目標参加者数を UMIN-CTR を用いて調査した。2024年1月15日に UMIN-CTR で公開された試験データを抽出した。公開日が2005年1月1日から2023年12月31日までの

表1 介入を食品とした安全性試験の実施件数

No.	項目	件数
#1	2005/1/1 から 2023/12/31 までに UMIN-CTR で公開された試験	52909
#2	#1 のうち「介入の種類」で「食品」を選択した試験	5186
#3	#2 のうち「目的2」で「安全性」を選択した試験	444

表 2 介入を食品とした安全性試験における目標参加者数の年毎の集計結果

西暦 (年)	ヒト臨床試験 (#2)の実施 件数	安全性試験 (#3)の実施 件数	#3/#2 (%)	目標参加者数の統計量						
				平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	95% 信頼区間 (下限)	95% 信頼区間 (上限)
2005	4	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2006	5	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2007	6	1	16.7	30.0	0.0	30.0	30.0	30.0	0.0	0.0
2008	14	1	7.1	21.0	0.0	21.0	21.0	21.0	0.0	0.0
2009	30	1	3.3	20.0	0.0	20.0	20.0	20.0	0.0	0.0
2010	57	3	5.3	19.3	18.1	12.0	6.0	40.0	-25.7	64.4
2011	61	2	3.3	40.0	0.0	40.0	40.0	40.0	0.0	0.0
2012	73	4	5.5	46.3	18.9	52.5	20.0	60.0	16.2	76.3
2013	93	6	6.5	66.0	42.7	50.0	30.0	150.0	21.2	110.8
2014	187	9	4.8	83.9	121.0	50.0	15.0	400.0	-9.1	176.9
2015	316	27	8.5	35.9	28.2	30.0	10.0	160.0	24.8	47.1
2016	490	48	9.8	31.1	31.8	20.0	5.0	200.0	21.9	40.3
2017	537	55	10.2	23.7	16.4	20.0	5.0	70.0	19.2	28.1
2018	627	83	13.2	32.2	35.3	24.0	3.0	300.0	24.5	39.9
2019	525	36	6.9	24.7	16.7	20.0	10.0	100.0	19.0	30.3
2020	452	35	7.7	61.1	188.6	20.0	8.0	1138.0	-3.6	125.9
2021	541	51	9.4	30.3	19.4	24.0	10.0	90.0	24.8	35.7
2022	581	36	6.2	43.9	113.6	20.0	5.0	700.0	5.4	82.3
2023	587	46	7.8	38.1	79.0	20.0	10.0	550.0	14.6	61.6
全体	5186	444	8.6	35.8	72.9	22.0	3.0	1138.0	29.0	42.6

#2：2005/1/1 から 2023/12/31 までに公開された試験のうち「介入の種類」で「食品」を選択した試験
 #3：#2のうち「目的2」で「安全性」を選択した試験

試験が 52,909 件であり、そのうち「介入の種類」が食品かつ「目的2」が「安全性」であった試験が 444 件であった（表 1）。この 444 件を安全性試験と位置づけ、目標参加者数の分析を行った。目標参加者数を要約した結果を表 2、目標参加者数のヒストグラムを図 1 に示した。2005 年から 2023 年までの安全性試験の目標参加者数の中央値は 22 名であり、半数以上の試験が 30 名以下で安全性試験

が行われていた。

1-2. 規制・ガイドラインの調査

1-2-1. 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン（令和 6 年消食表第 217 号）

機能性表示食品における安全性に関する情報は、本ガイドラインの「(II) 安全性に係る事項」にまとめられている⁷⁾。届出食品において、安全性の根

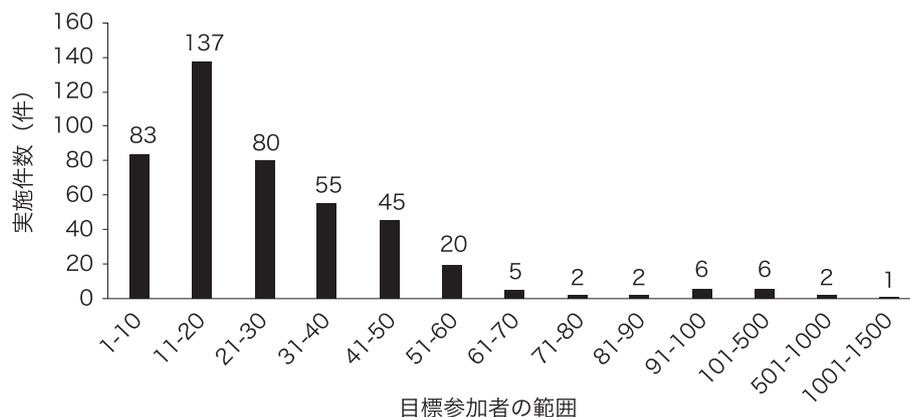


図 1 目標参加者数のヒストグラム

拠を示す工程は、以下の4工程からなり、上位の工程で安全性を十分に評価することができれば、それ以降の評価は必要はないとされている。

- ①届出食品または類似食品の喫食実績による食経験の評価
- ②届出食品または機能性関与成分の既存情報による食経験の評価
- ③届出食品または機能性関与成分の既存情報による安全性試験結果の評価
- ④届出食品の安全性試験による安全性の評価

したがって、届出食品について安全性試験にて安全性を評価する場合は、食経験による評価ができない場合や届出食品のまたはその機能性関与成分の摂取量がこれまでの喫食実績における摂取量よりも増加する場合等、食経験の評価のみでは当該食品の安全性が十分とはいえないときである。しかし、この場合においても最終製品または機能性関与成分における、ある条件下での安全性試験の既存情報さえあれば、「この食品の安全性は十分」=「安全である」とすることができる。

また、安全性試験による既存情報では安全性が十分に評価できない場合は、ヒト試験による評価が必要となるが、「特定保健用食品の表示許可等について」⁸⁾を参照すると記載されているだけで、アウトカムやサンプルサイズ等の明確な記載はない。

1-2-2. 特定保健用食品に関するガイドライン

特定保健用食品では、機能性表示食品とは異なり、ヒト試験による過剰摂取時および長期摂取時の安全

性の評価が求められる⁹⁾。しかし、摂取量や試験期間については規定されているが、試験デザインやアウトカムについては機能性表示食品のガイドラインと同様に明確な記載はない。

1-2-3. 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について」

機能性表示食品および特定保健用食品のいずれにおいても、ヒト臨床試験を実施するための明確な記載がないため、医薬品開発におけるガイドラインが根拠になると考えられる。とくに症例数については、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）が利用できる。

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ヶ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る（表3）¹⁰⁾。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か、あるいは減少する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る。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る。そのようなデータを得るためには、治験薬を予定される

表3 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について（一部抜粋）

期間が6ヶ月以下の臨床試験	期間が12ヶ月の臨床試験
<ul style="list-style-type: none"> ・短期間のうちに発現する有害事象の発現率（例えば、3ヶ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る。 ・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か、あるいは減少するかを観察できるだけの十分な症例数が必要である。通常300~600例の対象症例数が適当である。 	<ul style="list-style-type: none"> ・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る。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を実施すべきである。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%未満と考えるとよい。

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）を実施すべきである。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る。

2. 妥当な目標参加者数の探索

「1-1. UMIN-CTR を用いた調査」でも示したように、半数以上の試験が30名以下で安全性試験が行われており、目標参加者数が10名の安全性試験も散見される。上述したように、有害事象を評価するには300~600例の症例が必要といわれている中、目標参加者数が10名程度の少人数の試験で、安全性を評価することはできるのだろうか。少人数の臨床試験における大きな問題点には、検出力の低下やバイアスの発生があげられる。

まず、検出力とは、ある試験において有意な結果が得られた際に、この結果は真であるであると正しく評価できる確率のことを指す。安全性試験に例えると、ある食品を摂取した際に発生した有害事象は偶然ではなく、必然であったと判定されることである。しかし、少人数の試験では、検出力が著しく低下するため、発生した有害事象を正しく評価できない可能性がある。また、バイアスの発生とは試験結果などに偏りが生じることを指す。例えば、少人数の安全性試験で有害事象が発生しなかったとする。しかしそれは、たまたま試験に参加した者の内で有害事象が発生しなかっただけで、本当は有害事象のリスクを抱えているかもしれないということである。したがって、安全性を評価するための目標参加者数は明確に定義されるべきである。

治験では安全性試験における症例数の明確な定義がなされているのに対して、機能性表示食品や特定保健用食品のガイドラインではあいまいな表現にとどまっている。よって、ICH-E1の内容を採用することが現実的である。ICH-E1では「例えば、3カ月間の累積発現率が約1%」や「一般的には0.5~5%程度」といった記載があるので、0.5%、1.0%、5.0%について3の法則（Rule of Three）¹¹⁾を利用して考える。3の法則は、比率が0%または100%のときの信頼区間は、3を症例数で除することで算出でき

るというものである。

$$\frac{3}{n} \times 100 = 0.5 \quad \dots\dots(1)$$

$$\frac{3}{n} \times 100 = 1.0 \quad \dots\dots(2)$$

$$\frac{3}{n} \times 100 = 5.0 \quad \dots\dots(3)$$

それぞれの n は、600例、300例、60例となる。つまり、ICH-E1に記載されている通り、300例~600例が望ましいと推定される。また、これらは、以下の数式（4）でも導出できる。

$$n = \frac{\log(1-p)}{\log(1-r)} = \frac{-1.301}{-0.002} \cong 598 \cong 600 \quad \dots\dots(4)$$

n : 症例数, r : 有害事象（または副作用）発現率,
 p : 検出率

0.5%の発現頻度である遅発性の有害事象を95%の検出力となるようにするためには、600例が必要であるということがわかる。この数式を用いると、症例数が10例などの小規模の安全性試験の意味がみえてくる。10例という値を導出するためには、有害事象の発現率を26%と見積る必要がある。つまり、10例の安全性試験は、26%の発現頻度である遅発性の有害事象を95%検出することしかできないことがわかる。これらのことから、ICH-E1に記載されている例数を採用することが現実的であることがわかる。よって、我々は、ICH-E1の通り6カ月間の試験期間の場合は600例、12カ月間の試験期間の場合は100例の症例数でヒト臨床試験を実施することが最低限の条件であると考えられる。

まとめ

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）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）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）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。

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、通常の食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る。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、十分かつさまざまな条件下におけるヒト臨床試験による安全性評価のエビデンスが蓄積されることで、私たちの安全性と健康が保たれるものとする。そして、ヒト臨床試験を実施する際は、ICH-E1の考え方を採用することで、より強力なエビデンスを得ることができる。

参考文献

1. 内閣府食品安全委員会事務局：食品安全に関する基礎知識 [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://www.fsc.go.jp/monitor/moni_29/moni29_index.data/H29moni_shiryoy1.pdf
2. CODEX ALIMENTARIUS. GENERAL PRINCIPLES OF FOOD HYGIENE CXC 1-1969 [Internet]. [cited 2024 Apr 9]. Available from: 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
3. 内閣府食品安全委員会：用語集 [リスクアナリシス (リスク分析) の考え方] [Internet]. [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://www.fsc.go.jp/yougoshu/kensaku_analysis.html
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments (Codex Alimentarius) - First Edition [Internet]. 2007 [cited 2024 Apr 9]. Available from: <https://www.fao.org/3/a1550t/a1550t.pdf>
5. 国際連合食糧農業機関 (FAO): 世界保健機関 (WHO). 政府が適用する食品安全のためのリスクアナリシスの作業原則 [CXG 62-2007] [Internet]. 2007 [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/attach/pdf/index-3.pdf
6. 食品安全委員会 (いわゆる「健康食品」の検討に関するワーキンググループ). いわゆる「健康食品」に関する報告書 [Internet]. 2015 [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://www.fsc.go.jp/osirase/kenkosyokuhin.data/kenkosyokuhin_datakenkosyokuhin_houkoku.pdf
7. 消費者庁：機能性表示食品の届出等に関するガイドライン. [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_with_function_claims/assets/foods_with_function_claims_230929_0002.pdf
8. 消費者庁：特定保健用食品の表示許可等について. [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_for_specified_health_uses/notice/assets/food_labeling_cms206_20201117_17.pdf
9. 消費者庁：別添2 特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項. [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 9]. Available from: https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_for_specified_health_uses/notice/assets/food_labeling_cms206_20240401_03.pdf
10. 厚生労働省：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について. [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 9]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000156199.pdf>
11. 岩崎 学, 吉田 清隆: 稀な事象の生起確率に関する統計的推測—Rule of Three とその周辺—. [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 9]. Available from: <https://doi.org/10.5691/jjb.26.53>