

—制度の変遷と安全性試験—

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)^{1*} 田中 瑞穂 (TANAKA Mizuho)¹ 佐野 友紀 (SANO Yuki)¹
柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹ 馬場 亜沙美 (BABA Asami)¹ 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words : ヒト試験, 健康食品, 特定保健用食品, 機能性表示食品, 安全性

Current Status and Issues of Clinical Trials for Efficacy and Safety Evaluation of Health Foods —Changes in the system of " Food with health claims"—

Keywords: clinical trials, health food, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims, safety evaluation

Authors:

Naoko Suzuki^{1)*}, Mizuho Tanaka¹⁾, Yuki Sano¹⁾, Toshihiro Kakinuma¹⁾, Asami Baba¹⁾, Kazuo Yamamoto¹⁾

*Correspondence author: Naoko Suzuki

Affiliated institution

¹⁾ ORTHOMEDICO Inc.

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

はじめに

特定保健用食品（トクホ）や機能性表示食品の制度下において、ヒト試験の重要性は極めて高くなっている。また、健康食品の安全性や有効性に対して不安を感じる消費者も多く、ヒト試験でのエビデンスが求められている。しかし、食品を用いた臨床研究の実施は医薬品と異なり、詳細な試験デザイン・統計解析手法の規定が存在しないため、科学的な妥当性に欠ける試験も多く見受けられる。本稿では、弊社オルトメディコがこれまでに培ってきた経験を基に、健康食品に関する制度の変遷や食品のヒト試験と医薬品の臨床試験との違い、安全性試験を中心にヒト試験に用いられる試験デザインや統計手法を紹介するとともに、適正なヒト試験実施において留意すべき点を検討する。

1. 健康食品の制度と消費者の関心

1-1. 健康食品に関する制度の変遷

日本における食品の機能性表示の規制は、昭和46年6月1日付厚生省薬務局長通知「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」（薬発第476号）に始まり、消費者にとっての医薬品と食品の概念を混乱させることや、消費者が正しい医療を受ける機会を逸し、疾病が悪化するといった保健衛生上の危害が発生することを未然に防ぐために「医薬品の範囲に関する基準」が制定された。この規制により食品の機能性表示は事実上不可能となったが、その後1984年に始まった文部省の特定研究「食品機能の系統的解析と展開」¹⁾をきっかけに、「栄養」と「おいしさ」に加えて食品成分の生体調節・生体防御面の働きを指す「三次機能」が注目され、盛んに研究

¹⁾ 株式会社オルトメディコ * 責任著者

〒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

Tel: 03-3818-0610 / Fax: 03-3812-0670

が行われるようになった。そこで、厚生労働省所管の制度としてこれらの研究成果の実用化を睨んだトクホが1991年に創設され、ビタミン・ミネラル等の機能性表示を認める栄養機能食品制度が2001年に開始された。

トクホと栄養機能食品制度により食品の機能性表示が可能となったが、表示内容は国が決定することになっており、栄養機能食品については対象成分が限定されている。また、トクホについては、その安全性や有効性について最終製品を用いたヒト試験が必要であり、動物やヒトに対する科学的試験に掛かる費用は数千万円程度であり、保健用途や関与成分によって総額が2億円程度に達する場合もある²⁾。また、トクホ取得には申請から認可されるまで3~5年程度掛かることが多く、莫大な時間や費用が必要となることから²⁾、中小企業にはハードルの高いものであることが課題とされてきた。第2次安倍内閣において設置された規制改革会議では、既存のトクホや栄養機能食品の制度改良に加え、いわゆる健康食品や、農林水産物などの生鮮食品の機能性表示を可能とすることで、食品産業の活性化を図るとともに、国民が自らの健康を自ら守るための情報を企業の責任のもとで提供することが提言された³⁾。この提言は、「規制改革実施計画」や「日本再興戦略」にも盛り込まれ、2013年6月に閣議決定、2015年4月に機能性表示食品制度が開始されることとなった。

機能性表示食品は、事業者の責任において科学的根拠に基づき、健康の維持・増進に資する機能性を表示することができる食品である。制度の主な特徴として、①疾病に罹患していない者を対象としていること、②生鮮食品を含め、原則としてすべての食品が対象となること、③届出内容が消費者庁のwebサイトで公開されること、④安全性や機能性の科学的根拠に関する情報、生産・製造および品質の管理体制、健康被害の情報収集体制などについては国で審査を行うのではなく、申請者が事前に届け出ること、⑤機能性の科学的根拠は臨床研究またはシステマティックレビュー(SR)により説明されること、が挙げられる^{4,5)}。SRとは、ランダム化比較試験のような質の高い複数の臨床研究をあらかじめ定めた基準と方法のもとで網羅的に収集し、集められた情報を批判的に吟味した上で評価を行うことである。

これらの5つの特徴は、機能性をわかりやすく示した食品の選択肢を増やし、消費者が自主的かつ合理的に商品選択を行うことを期待したものである。

1-2. 機能性表示食品制度の現状と消費者の関心

2016年に公益社団法人日本通信販売協会サプリメント部会が20~79歳の男女を対象に実施した調査によると、最近1年間にサプリメントを摂取したことがある者(以下、サプリメント摂取者)は全体の約40%を占めた⁶⁾。サプリメント摂取者が感じているサプリメントに対する不満や不安のうち、「本当に効果があるかわからない」が57.4%にのぼり、その他に「何の成分や栄養素を摂れば良いかわからない」という情報不足の不安を挙げる声も多く、購入時に「製品の品質・安全性」や「製品の科学的根拠」を重視する利用者が多いことが示唆された⁶⁾。また、サプリメント非摂取者がサプリメントを摂取しない理由として、「本当に効果があるかわからない」が41.9%と最多であり、「安全性に不安」、「体に害がないか不安」という安全面に関する不安が続いた⁶⁾。弊社が2016年にサプリメント非摂取者を対象として実施したアンケートにおいても、使用しない理由に「効能がよくわからないから」を挙げた者が最も多く、サプリメントを選ぶ際に価格や成分と並んで効能を重視する者が多かった⁷⁾。これらの調査結果からも、消費者が健康食品のエビデンスに懐疑的であることが伺える。

2019年7月17日時点で、機能性表示食品の届出数は2203件(撤回を含む)である。その多くは、SRによって機能性を評価しており、最終製品によるヒト試験を実施したものは148件にとどまっている。その背景として、中小企業者および小規模企業者による届出が約7割を占めていることから⁴⁾、ヒト試験よりもコストが低く、調査結果の使い回しが可能なSRを選択する届出者が多いこと、多額の費用をかけた最終製品を用いたヒト試験が困難な届出者が少なくないことが推察される。また、最終製品を用いたヒト試験を機能性表示食品の科学的根拠として提示する場合、査読付き論文として試験結果を公表する必要があることも障壁の一つであると考えられる。しかし、SRによる結論を科学的根拠として用いた場合、先行研究の調査を行うのみで、商品を実際に口にすることがないまま機能性表示食品の

届出が完了してしまう可能性もある。機能性関与成分ではなく実際に消費者が口にする最終製品の有効性および安全性を確認する場合や、食経験の少ない成分を含有する場合、先行研究が少ない独自性のあるヘルスクレームを謳う場合^{8,9)}などはヒト試験を実施することでエビデンスを取得することが望ましい。つまり、消費者が抱えている製品の安全性、有効性に対する不安を無くすための施策の1つとして最終製品を用いたヒトでの検証が重要であると考えられる。

本稿では、弊社のこれまでの経験をもとに、食品の安全性検証を目的としたヒト試験に用いられる試験デザインや統計手法、解析における留意点を紹介していく。

2. 食品と医薬品の開発の違い

2-1. 食品と医薬品の違い

経口摂取するものは、食品と医薬品のどちらかに大きく分類される。一般的に、食品は生命の維持や生活の質を向上するため、医薬品は疾患を治療するために用いられる。法規制からもその違いは明確であるが、国によって捉え方が異なる点もある。

EUでは、食品は欧州議会・理事会規則 (EC) No 178/2002において、加工の有無にかかわらず、ヒトによって摂取されることを意図した、あるいは摂取されることが予想される物質や製品と定義されている^{10,11)}。なお、欧州議会・理事会規則 (EC) No 2015/2283により、1997年5月15日以前にEU内で相当量の食経験がない食品は新規食品 (novel food) と見なされ、欧州委員会の認可を受ける必要がある^{12,13)}。食経験のある食品が原料であっても、抽出や濃縮などの化学的・物理的な変化が生じている場合は、そのものの食経験がないため認可が必要となる¹³⁾。一部の植物は用途により食品と医薬品の両方に使用されているが、医薬品として利用される場合は欧州医薬品庁による安全性・有効性評価を別途受ける必要がある¹⁴⁾。一方、医薬品は欧州議会・理事会指令 2001/83/ECにおいて、ヒトの疾患を治療または予防するための特性を有する物質および配合、あるいは薬理的、免疫学的作用または代謝作用によって生理機能を回復、補正、修正する、もしくは医学的診断を目的としてヒトに使用または投与する物質および配合と定義されている^{10,15)}。

アメリカにおいては、食品と医薬品は連邦食品・医薬品・化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; FD&C Act) において定義されており、食品は、①ヒトまたは他の動物のための食品または飲料に使用される物品、②チューインガム、③上記の成分に使用される物品と定められている¹⁶⁾。一方医薬品は、①アメリカ薬局方に記載されている物質、②ヒトや他の動物の疾病の診断、治療、予防に使用することを意図した物質、③ヒトや他の動物の身体の構造や機能に影響を与えることを意図した食品以外の物質、④上記の成分に使用される物質と定義されている¹⁶⁾。健康食品に関しては1994年に制定されたダイエタリーサプリメント健康教育法 (Dietary Supplement Health and Education Act; DSHEA) において、食事の補完を目的として栄養成分を含有し、経口摂取する製品と定義されており、物理的形態によらず医薬品ではなく食品に分類される^{13,14,17)}。健康食品に使用できる成分はEUと同様に食経験のあるものもしくは新規食品として認可を受けたものに加え¹⁷⁾、一般的に安全と認められる物質 (generally recognized as safe; GRAS) を使うこととされている¹³⁾。GRASは、1958年の食品添加物に関する法律の改定とともに定義され、①意図した使用の条件下において科学的に安全であると認められる場合、②1958年1月1日以前の食品への一般的な使用に基づく経験を通じて安全であると認められる場合にGRASとして分類される^{13,18)}。1997年以降は、自己認証によるGRAS (Self determined GRAS) と届出によるGRAS (GRAS Notification) の2種類を施行しており、前者は自己判断のため届出の必要はない¹⁹⁾。後者の場合は、成分分析結果や製造方法、食品添加物に準じた安全性試験による科学的根拠の提出が必要となる^{18,19)}。

日本において、食品は「食品衛生法」、医薬品は「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (薬機法)」とそれぞれ別の法律の規制を受ける。そして、各法律によって、食品と医薬品はそれぞれ次のように定義されている。食品は食品衛生法において、薬機法に規定する医薬品と医薬部外品以外のすべての飲食物と定められている²⁰⁾。一方、医薬品は日本薬局方において、ヒトまたは動物の疾病の診断、治療または予防に使用されることが目的とされているもののうち、機器器具等でない

ものと定められている²¹⁾。つまり、定義上経口摂取するもののうち医薬品を除いたすべての飲食物が食品である。しかしながら、食品の中には、健康機能に有益な機能成分を含有し、疾患の予防だけでなく、治療にも有効と考えられるものもあり、食品と医薬品の間に明確な境界線を引くことは難しく、国によってその捉え方も異なる。例えば、イチョウ葉エキスは日本では食品であるが、欧州では医薬品として用いられている²²⁾。このように真の意味で食品と医薬品の間に明確な境界線は引けない中で、日本における食品と医薬品の安全性評価は大きく異なる。次の節では、この違いについて紹介する。

2-2. 安全性の評価の違い²³⁾

前述したように安全性評価は、医薬品と食品で大きく異なる(表1)。一般的な食品は食品衛生法に基づく規制以外には、ヒトが摂取する際の安全性を担保する規制はない。それに対して、医薬品の場合、最初に細胞を用いた *in vitro* 試験の後、動物を用いた *in vivo* 試験等を実施し、安全性を確認する必要がある。このようにヒトを対象としない様々な試験を経て初めて、ヒトに対する投与試験が行われ、それらの試験によりヒトにおける安全性と副作用を把握してから上市される。医薬品では、厳しい規制があるのに対して、食品にそのような規制がないのは、食品は膨大かつ長時間の食経験があるからである。これまで人類が摂取してきた膨大な食経験により安全性は担保されているのである。

しかしながら、食品として分類されるトクホや機能性表示食品をはじめとした健康食品に対して、食経験による安全性は担保できるとは言い難い。実際に食経験があるといっても、食されていた期間が短い場合やきわめて遠い過去にしか摂取されていなかった場合など、食経験の証明が困難なこともある。日本では公式な食経験の定義はないが、EUやアメリカでは25年²⁴⁾、オーストラリアやニュージーランドでは2～3世代あれば十分とされている²⁵⁾ また、十分な食経験があったとしても、摂取量や摂取方法が異なったり、一部の成分だけを抽出したりしたものであれば、その元になった食品の食経験をもってそれらが安全であると判断するには問題がある。他にも、上市されている健康食品の中には、成分の組合せによっては副作用や有害事象を引き起こ

表1 医薬品と食品の安全性評価の違い(一部改変)²³⁾

医薬品	構造式決定と有害作用の理論的検証 細胞やレセプターを用いた <i>in vitro</i> 試験 動物やヒト組織を用いた <i>ex vivo</i> 試験 動物を対象とした <i>in vivo</i> 試験 第Ⅰ相単回投与試験 第Ⅰ相反復投与試験 第Ⅱ相臨床試験(探索的臨床試験) 第Ⅲ相臨床試験(検証的臨床試験) 第Ⅳ相臨床試験(市販後臨床試験)
食品	膨大かつ長期間の食経験 味覚 食欲 食品衛生法に基づく規制

※表1における食品とは、トクホ、機能性表示食品および栄養機能食品を除いた食品を指す。

す可能性があるものもある。その事例の1つとして、ピロリジンアルカロイドを含む植物(例えば、コンフリー、西洋フキ、フキタンポポなど)と肝薬物代謝酵素を活性化する素材の組み合わせがある。ピロリジンアルカロイドは、肝臓のCYP3AによってN-oxideや共役ジエンピロールに変換され、強力なアルキル化剤としてタンパク質や核酸と反応し、肝臓がんや肝機能障害などを引き起こすことが報告されている²⁶⁾。つまり、1つずつの食経験はあったとしても、複数成分を組み合わせた際に引き起こされる事象に対しては既知の情報が限られており²⁷⁾、安全性を担保することはできない。

このように、健康食品の多くは食経験だけで安全性を担保することは困難であると考えられるため、トクホでは、変異原性試験や染色体異常試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験、ヒト過剰摂取試験(4週間以上)、ヒト長期摂取試験(12週間以上)などが義務付けられている²⁸⁾。

3. 安全性評価における試験デザイン

3-1. トクホにおける試験デザイン²⁸⁾

前述したように、現在、トクホにおけるヒトに対する食品の安全性評価に関しては、ヒト過剰摂取試験(28日)、ヒト長期摂取試験(90日)などが義務づけられている(表2)。これらの試験は、健常者から疾病の境界域の者に至るまでの範囲において、目的とする用途の対象として適切な者(妊婦や小児は除く)を対象とする。また、サンプルサイズに関

表2 ヒト過剰摂取試験およびヒト長期摂取試験の概要²⁸⁾

試験種別	ヒト過剰摂取試験	ヒト長期摂取試験
試験デザイン	二重盲検並行群間比較試験または非盲検試験	
対象者	健康者から疾病の境界域の者に至るまでの範囲において、目的とする用途の対象として適切な者（妊婦や小児は除く）	
サンプルサイズ	統計学的手法によって有意差検定が可能なサンプルサイズ	
用量	1日摂取目安量の3倍量（過剰量が摂取しやすいと考えられる食品（食品形態が錠剤またはカプセル等）の場合は、1日摂取目安量の5倍量）	1日摂取目安量
摂取期間	4週間以上	12週間以上
検査間隔	2週間ごと	4週間ごと
評価項目	血液生化学検査 血液一般検査 尿検査 医師による診察、問診 診断指標として、診断基準ガイドラインなど学会等で認められた測定項目（必要に応じて）	

しては、試験内容や実施方法によって異なるが、統計学的手法によって有意差検定が可能なサンプルサイズを確保する必要がある。安全性を評価するための検査項目は、原則として、血液生化学検査、血液一般検査および尿検査とし、併せて医師による診察や問診を行う。なお、必要に応じて、診断指標として診断基準ガイドラインなど学会等で認められた測定項目の追加を検討する。摂取期間や摂取量、測定ポイントについては、過剰摂取試験では、1日摂取目安量の3倍量（錠剤やカプセルのように、一度に過剰量を摂取することが容易であると一般的と考えられる食品の場合は5倍量）を1日に摂取し、2週間毎に検査を行い、4週間以上の摂取期間を設定する。一方、長期摂取試験では、1日摂取目安量を1日に摂取し、4週間毎に検査を行い、12週間以上の摂取期間を設定する。なお、過剰および長期摂取試験共に、必要に応じて後観察期間を設ける。このようにして、トクホの安全性の評価を行うよう示されている。

3-2. 有害事象を判別するために必要なサンプルサイズの設定と理想的な試験デザイン

ところで、食品の安全性評価はトクホの方法で十分な安全性を示せるのであろうか。医薬品における安全性評価では、一般に有害事象の発現率、重症度、発現時期、容量反応関係等の評価を行う²⁹⁾。これらの評価指標の中で、有害事象の発現率に着目すると、実際に有害事象を確実に確認するだけであれば、有

害事象の発現率が0.1%であった場合は約3000人、発現率が0.01%であった場合は約3万人の被験者が必要となる。統計学的に評価する際には、（検出力80%として）有害事象の発生率が5～10%の場合には1000人、1～2%の場合には5000人、0.1～0.2%の場合には少なくとも5万人が必要となる³⁰⁾。つまり、発現率が極めて低い有害事象から安全性評価する場合には、莫大な人数の被験者を募集し、試験を実施する必要が生じる。例えば、前述した条件を踏まえて、理想的な試験デザインを設計すると、とある食品の有害事象の発現率が1～2%と仮定した場合、5000人の被験者を追跡し、血液検査や尿検査、医師による診察、問診などから有害事象を総合的に評価する。もちろん、例にあげた試験は理想的ではあるが、食品業界において、莫大な被験者数を必要とする試験は運営的にも経済的にも困難な部分が多いのが現実である。このように、有害事象の発生率の低い食品の安全性の評価方法に関しては、さらなる検討が必要であると考えられる。

また、食品における有害事象の評価に関するその他の問題点として、有害事象が発生したとしても、自然治癒による回復などで医療機関を受診しなかった場合は表面化しにくいことが挙げられる。また、食品は医薬品と異なり入手ルートが多様であり、譲渡が可能のため、所在の追跡が困難である。そのため、食経験が少ない食品や濃縮したエキスなど、有害事象を引き起こすリスクが比較的高い原料を用いた健康食品を製造、販売する場合は、当該商品を購

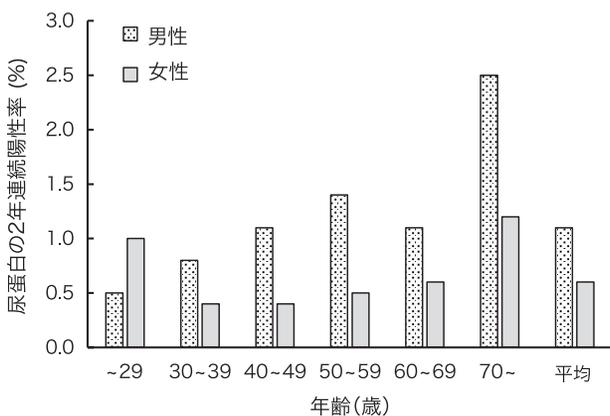


図1 尿蛋白の2年連続陽性率（一部改変）³¹⁾
 (男性 28,894 例, 女性 30,909 例, 合計 59,803 例)

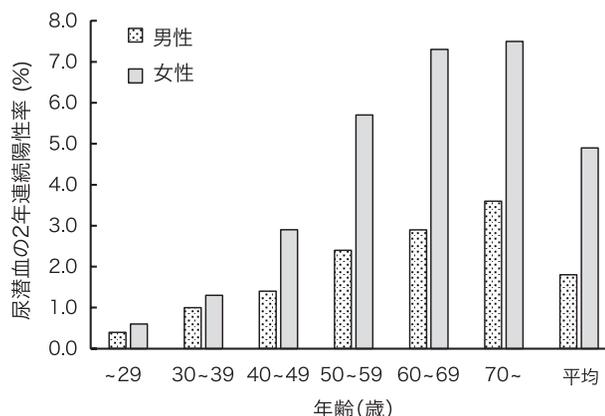


図2 尿潜血の2年連続陽性率（一部改変）³¹⁾
 (男性 28,894 例, 女性 30,909 例, 合計 59,803 例)

入した消費者の背景情報を集積するなど、安全性を担保するうえで必要な施策を自主的に実施することが重要ではないかと考える。

4. 結果を解釈する際に気をつける必要がある項目偽高値等の評価

次にトクホで義務付けられている安全性評価を行う上で、注意する必要がある事項について紹介する。この評価法においては、しばしば基準値から外れた検査結果値を示す者が散見される。

まず、尿検査の基準値外に関して紹介する。例えば、尿蛋白では、陽性率は全年代の平均で男性が女性の1.8倍高いという報告がある(図1)³¹⁾。また性別を問わず、検査前の過激な運動や精神ストレス、肉の過剰摂取、熱い湯への入浴、起立性蛋白尿などの影響で尿蛋白が陽性にある事があるといわれている³²⁾。尿潜血においては、女性は年代を問わず陽性率が男性と比較して高く(図2)、尿中赤血球数は健常者であっても女性では男性の2倍程度であることが知られている³³⁾。女性の尿潜血結果を示した表3を例に挙げると、生理中の女性において潜血陽性率が高い傾向にある事が見て取れる。また、潜血陽性率は男女問わず加齢によっても上昇することが報告されている³⁴⁾。したがって、基準値外の結果を評価する際には、性周期や年齢などの背景因子も考慮する必要がある。他にも、尿中ケトン体においては、絶食などで糖質供給が不十分なときや組織におけるグルコースの利

用が低下したときに肝臓でのケトン体生成が亢進すること、運動や脂肪の過剰摂取、下痢などによって尿中のケトン体濃度が上昇することが知られている³⁵⁾。このように、評価項目以外の背景因子の影響が結果に現れることがあるため、検査と同時に医師による診察や問診を行い、試験参加者の健康状態を正確に把握しておく必要がある。

次に、血球検査の基準値外について紹介する。血

表3 生理と潜血

ID	生理の有無	尿潜血
1	生理中	(2+)
10	生理中でない	(-)
37	生理中	(-)
48	閉経	(-)
53	生理中でない	(+)
89	閉経	(+)
94	生理中でない	(-)
125	生理中	(+)
156	生理中	(+)

(-): 陰性(基準値)/(±): 擬陽性/(+, 2+, 3+): 陽性

表4 血球数の生理的変動（一部改変）³⁶⁾

	RBC, Hb, Ht	WBC	Plt
加齢	低下	-	低下
性別	男性 > 女性	-	-
採血時の体位	臥位採血 < 立位採血		
採血部位	耳朶血 > 静脈血 > 指頭血		
肥満	上昇	-	-
喫煙	上昇	上昇	-
運動	-	上昇	不定の変動
採血時のストレス	-	上昇	-

*RBC: 赤血球数, Hb: ヘモグロビン濃度, Ht: ヘマトクリット値, WBC: 白血球数, Plt: 血小板数

球検査における生理的変動に関しては、年齢や性別、採血時の体位、採血部位に加え、肥満や喫煙、運動のような生活習慣によって血球計数検査（血算）値が変動する（表4）。このような項目は、被験者の性質によるものであるが、他にも測定を実施する側の技術が血算値に影響を及ぼす場合がある。例えば、採血手技の不良や抗凝固剤との混和不十分により、検体凝固が生じると、フィブリン塊に各血球が取り込まれ、各種血算値が偽低値を示す。他にも、正常な場合において白血球は赤血球よりも数が極めて少ないが、 5×10^9 /L以上の白血球数の著増が見られる場合、赤血球と白血球の大きさがオーバーラップしているために、赤血球数が偽高値を示す。加えて、巨大血小板が大きさから赤血球や白血球と認識されたり、血球の凝集によって実際複数の血球が1つの血球として評価されたり、血糖値が500 mg/dL以上や高Na血症などの高浸透圧状況下の血液を測定する場合には、血算測定時に等張液で希釈するため赤血球の大きさが変わってしまう等の要因から、血球検査の項目で偽高値や偽低値を示す場合がある。このように、被験者の性質だけではなく、技術的な影響により真でない血算値を示す場合がある³⁶⁾。

他にも、試験食品の摂取が測定値の評価に影響を及ぼす場合があるため、事例を紹介したい。クルクミンを含有した食品の過剰摂取安全性試験において、被験食品を摂取した一部の被験者の直接ビリルビンが基準値外を示した³⁷⁾。この試験では直接ビリルビンの測定には酵素法を用いており、この方法は食品に含まれる色素などの本来標的としない物質と反応することで、実際の値よりも高値であると誤認され、偽高値を示すことがあると報告されている³⁸⁾。この事例においては、被験食品に含まれるクルクミンはビリルビンと同様に黄色の色調であり、直接ビリルビンが基準値外の値を示した者は被験食品群にのみ存在していたことから、クルクミンの影響により一部の試験参加者の直接ビリルビンは偽高値を示した可能性が考えられた³⁷⁾。

これまでに示したように、性別や年齢、生活習慣、測定技術の影響、試験食品が測定法に対する影響を与えることによって、偽高値や偽低値等を示すことが考えられる。このように様々な因子が、そのような真でない結果を引き起こす可能性があるため、試

験食品摂取が安全であるかどうかは総合的かつ慎重に判断することが求められる。

5. 今後の展望

5-1. 機能性表示食品の科学的根拠としてのヒト試験の在り方

機能性表示食品制度の発展に伴い、以前から機能性が知られている成分の届出だけでなく、新たにヒト試験を実施することで機能性が明らかとなった成分の届出も増加している。ヒト試験により食品成分の有効性・安全性を正しく示すためには、試験の計画段階や論文等による結果の公表においても綿密な準備、検討が必要である。

試験計画段階では、ランダム化並行群間比較試験の報告事項チェックリストであるCONSORT2010³⁹⁾や、臨床試験プロトコルおよび関連文書への記載方法チェックリストであるSPIRIT2013⁴⁰⁾を念頭に置いた明確な計画設計が求められる。また、論文を発表するには利益相反やUMIN臨床試験登録システム（UMIN-CTR）などの臨床試験データベースの登録番号の記載を求められるケースが増加している。臨床試験データベースでは試験計画だけでなく、資金提供者や実施責任組織などについても記載が必要であり、試験の実施体制を透明化することが望まれる。

また、機能性表示食品の根拠論文の投稿先として、査読の方針や標準査読期間、投稿日、受理日や公開日などを明らかにしており、査読の透明性が高い雑誌が推奨されている²⁴⁾。PubMedやEMBASEなどの学術論文データベースに索引されており、論文へのアクセスが容易であることや、日本で刊行されている雑誌であっても英文で執筆するなど、研究成果が世界中で活用できるようにすることも学術研究の意義として重要である²⁴⁾。さらに、出版規範委員会（Committee on Publication Ethics; COPE）やオープンアクセス学術誌要覧（Directory of Open Access Journals; DOAJ）、オープンアクセス学術出版社協会（Open Access Scholarly Publishers Association; OASPA）などのオープンアクセス団体に加盟しており、信頼性の高い出版社が刊行する雑誌を選ぶことが望ましい²⁴⁾。オープンアクセス誌の増加に伴い、投稿論文の学術的な品質保証をおおなりにし、査読・掲載費用の収入のみを狙った粗悪な学術誌（「ハゲ

タカジャーナル」とも呼ばれる)が問題となっている。このような雑誌への投稿は、不当な料金請求を受けるだけでなく、撤回に応じてもらえず他誌への再投稿ができなくなる、掲載されることで著者の業績の評価や研究の信頼性を著しく下げるなどの不利益が生じる可能性があるため、投稿先の選定は慎重に行う必要がある。

6. 最近の話題 - 群間差の考え方 -

一般社団法人 消費者市民社会をつくる会 (ASCON) 科学者委員会の調査によると、機能性表示食品の科学的根拠として提示された試験結果において、摂取 n 週間後における試験群の結果 Tn とプラセボ群の結果 Pn の差 (群間差) を採用している商品は 83% であった⁴¹⁾。一方、12% の商品では T0-Tn と P0-Pn の差、つまり試験群とプラセボ群の「前後差の差」を採用していた⁴¹⁾。トクホおよび機能性表示食品のヒト試験に関しては、各制度のガイドラインにおいて有効性は群間比較の差で評価することとされている^{5, 28)}。消費者庁食品表示企画課長通知⁴²⁾では、最終製品を用いたヒト試験では「試験食摂取群とプラセボ食摂取群との群間比較により肯定的な結果が得られる必要がある」と述べているものの、比較する結果についての明確な規定は設けられていない。医薬品の臨床試験の統計解

析ガイドラインである「臨床試験のための統計的原則」では、試験結果の評価に用いる変数は、研究領域においてコンセンサスが得られている規範と基準を反映しており、先行研究での使用実績がある信頼性・妥当性の確立したものを使用することが推奨されている⁴³⁾。経時的な変化を評価する場合は、変数の正確な定義や測定手順の妥当性、臨床的な適切さについて試験実施計画書に記載し、正当性を示す必要があるとしている⁴³⁾。つまり、医薬品の臨床試験では科学的な妥当性が示されていれば、評価指標や測定手順の指定はない。これまでに述べてきたように、食品と医薬品は安全性や有効性の評価方法、試験方法に様々な違いがあるが、結果の解析方法にも違いがみられる。

おわりに

本稿では、健康食品に関する制度の変遷、安全性評価試験を中心に食品のヒト試験の特徴や試験デザイン、解析における留意点、機能性表示食品の科学的根拠としてヒト試験を活用するにあたっての留意点を概説した。消費者の健康志向や食の安全への関心の高まりから、ヒト試験による有効性・安全性のエビデンス取得の需要は年々増加している。今後も科学的な妥当性の高いエビデンスが取得できるよう、我々は援助を続けていきたい。

参考文献

1. 文部省, 藤巻正生: 文部省特定研究食品機能の系統的解析と展開総括班: 文部省特定研究 食品機能の系統的解析と展開 研究成果報告書, 1988.
2. 三浦隆之, 東洋新薬: トクホ日本一企業はこれからも他社ブランド生産を貫くのか?. 福岡大学商学論叢 **53**(1): 45-64, 2008.
3. 規制改革会議: 規制改革に関する答申〜経済再生への突破口〜, 2013.
4. 赤崎暢彦: 機能性表示食品制度のこれから. *Food style 21* **23**(1): 47-49, 2019.
5. 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン (平成 27 年 3 月 30 日消食表第 141 号). 改正令和元年 7 月 1 日消食表第 131 号, 2019.
6. 公益社団法人 日本通信販売協会 サプリメント部会: 機能性表示食品制度に関する調査について, https://www.jadma.or.jp/pdf/2016/supplement_survey.pdf, 2019 年 7 月 10 日閲覧
7. Suzuki N, Yamamoto K, Kakinuma T, Onishi C, Li L, *et al.*: Current status surveys on non-users of dietary supplements' needs. *New Food Industry* **59**(1): 46-54, 2017.
8. Hoshino T, Yamashita S, Suzuki N, Baba A, Ogawa S, *et al.*: Impact of Acacia bark extract tablets on the skin of healthy humans: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Biosci Biotechnol Biochem* **83**(3): 538-50, 2019.
9. 風間亜紀, 藤井文隆, 橋本俊嗣, Verbruggen M, 鈴木直子他: 赤ブドウ葉乾燥エキス含有製剤の経口摂取による下肢のむくみ軽減効果. *応用薬理* **83**(1/2):1-7, 2012.
10. 日本貿易振興機構 農林水産・食品部 農林水産・食品課: EU 食品輸出ガイドブック, 2018.
11. Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. *Official Journal of the European Communities* **L 031**: 1-24, 2002.

12. Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2015 on novel foods, amending Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council and repealing Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council and Commission Regulation (EC) No 1852/2001 (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Communities* **L 327**: 1-22, 2015.
13. 登田美桜, 畝山智香子: 海外のいわゆる「健康食品」に関する状況について. *薬誌* **138**(12):1531-6, 2018.
14. Binns CW, Lee MK, Lee AH: Problems and Prospects: Public Health Regulation of Dietary Supplements. *Annu Rev Public Health* **39**:403-20, 2018.
15. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities* **L 311**: 67-128, 2001.
16. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Public law 75-717, 2011.
17. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. Public law 103-417, 1994.
18. Code of Federal Regulations Title 21, Part 170, Subpart B - Food Additive Safety, 2018.
19. 財団法人 未来工学研究所: 先進国における健康食品に関する安全性評価のための調査報告書, 2007.
20. 食品衛生法 (昭和 22 年 12 月 24 日法律第 233 号). 改正平成 30 年 6 月 15 日法律第 53 号, 2018.
21. 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号). 改正平成 28 年 12 月 16 日法律第 108 号, 2016.
22. 古倉聡, 古川敏一: 3. 健康食品と医薬品の分類 (食薬区分) と臨床試験. *臨床薬理* **37**(3): 111-114, 2006.
23. 石川秀樹: 機能性食品の安全性と有効性の評価. *日補完代替医療会誌* **5**(1): 1-8, 2008.
24. 消費者庁: 機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業 報告書, 2017.
25. 消費者庁: 食品の新たな機能性表示制度に関する検討会報告書, 2014.
26. 梅垣敬三: 健康食品の実態とその安全性・有効性. *食衛誌* **51**(6): 396-401, 2010.
27. 健康食品・サプリ [成分] のすべて <第 6 版> ~ ナチュラルメディシン・データベース日本対応版. 日本医師会, 日本歯科医師会, 日本薬剤師会総監修, 田中平三, 門脇孝, 久代登志男他監訳. 東京, 同文書院, 2019.
28. 消費者庁: 「特定保健用食品の表示許可等について」 (令和元年 7 月 1 日付け消食表第 141 号): 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」, 2019.
29. 山崎文恵, 中林哲夫, 猿田克年: 医薬品の臨床評価に関する基本的な考え方と課題について. *医療機器学* **86**(5): 494-498, 2016.
30. Berlin JA, Glasser SC, Ellenberg SS: Adverse Event Detection in Drug Development: Recommendations and Obligations Beyond Phase 3. *Am J Public Health* **98**(8): 1366-1371, 2008.
31. 小野満也, 高田薫, 山口博, 佐藤博司, 石亀広樹他: 健康診断における検尿所見の検討. *日農村医学会誌* **42**(5):1067-71, 1994.
32. 櫻林郁之介: 尿蛋白 (定性, 半定量, 定量). 今日の臨床検査 2013-2014. 櫻林郁之介 監修, 矢富裕, 廣畑俊成, 山田俊幸, 石黒厚至編. 東京, 南江堂, 31-3, 2013.
33. 油野友二, 滝野豊, 松村隆弘: 検査部に必要な血尿診断ガイドライン 2013 のポイント. *生物試料分析* **38**(4): 227-34, 2015.
34. 血尿診断ガイドライン編集委員会: 血尿診断ガイドライン 2013. 東京, ライフサイエンス出版, 4-16, 2013.
35. 櫻林郁之介: 尿ケトン体 (定性). 今日の臨床検査 2013-2014. 櫻林郁之介 監修, 矢富裕, 廣畑俊成, 山田俊幸, 石黒厚至編. 東京, 南江堂, 35-6, 2013.
36. 佐藤尚武: 4. 検査上, 可能性のある血球異常. *日老医誌* **51**(6): 531-5, 2014.
37. Takahashi T, Iio S, Takara T: Safety Evaluation of Theracurmin™ in Healthy Japanese Adults—A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Parallel-group Study—. *Jpn Pharmacol Ther* **47**(7): 1097-113, 2019.
38. 吉田俊彦, 澤部祐司, 野村文夫: ビリルビン検査. *モダンメディア* **59**(5):119-24, 2013.
39. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC *et al.*: CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* **340**: c869, 2010.
40. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC *et al.*: SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* **158**(3): 200-7, 2013.
41. ASCON 科学者委員会: 機能性表示食品の効果判定に関する新たな項目の設定について, <http://ascon.bz/wp-content/uploads/2019/02/%E8%A9%A6%E9%A8%93%E7%B5%90%E6%9E%9C%E3%81%AE%E5%88%A4%E5%AE%9A%E9%A0%85%E7%9B%AE%E8%BF%BD%E5%8A%A0%EF%BC%88ASCON%E7%A7%91%E5%AD%A6%E8%80%85%E5%A7%94%E5%93%A1%E4%BC%9A%EF%BC%89.pdf>, 2019 年 7 月 10 日閲覧
42. 機能性表示食品に関する質疑応答集 (消費者庁食品表示企画課長通知; 平成 29 年 9 月 29 日消食表第 463 号). 一部改正令和元年 7 月 1 日消食表第 131 号, 2019.
43. 「臨床試験のための統計的原則」について (厚生省医薬安全局審査管理課長通知; 平成 10 年 11 月 30 日医薬審第 1047 号). 1998.