

シリーズ：機能性表示食品

最終製品臨床試験（ヒト試験）による ヘルスクレームの紹介 第2回 —ストレスや疲労感を軽減する—

Key Words：ヒト試験，健康食品，特定保健用食品，機能性表示食品，ストレス，疲労感

鈴木 直子^{*1}
(SUZUKI Naoko)

野田 和彦¹
(NODA Kazuhiko)

波多野 絵梨¹
(HATANO Eri)

金子 拓矢¹
(KANEKO Takuya)

中村 駿一¹
(NAKAMURA Shunichi)

柿沼 俊光¹
(KAKINUMA Toshihiro)

馬場 亜沙美¹
(BABA Asami)

山本 和雄¹
(YAMAMOTO Kazuo)

* 責任著者：鈴木 直子

Foods with Functional Claims: Introduction of Health Claims from End-Product Clinical Trial #2 —Reduction of mental stress and fatigue—

Keywords: clinical trials, health food, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims, mental stress, fatigue

Authors:

Naoko Suzuki^{1)*}, Kazuhiko Noda¹⁾, Eri Hatano¹⁾, Takuya Kaneko¹⁾, Shunichi Nakamura¹⁾,
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.]

所属

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

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

はじめに

機能性表示食品制度において最終製品の届出を出すことを目的とした臨床試験(ヒト試験)を実施する際、対象者や評価指標をはじめとした試験デザインの設計を悩む者は多い。本シリーズは「機能性表示食品 最終製品臨床試験(ヒト試験)によるヘルスクレームの紹介」として、機能性表示食品制度における届出業務を支援することを目的に、隔月でヘルスクレームごとに臨床試験(ヒト試験)の特徴を紹介するものである。

第2回の今回は、『ストレスや疲労感を軽減する』というヘルスクレームにおいて、最終製品を用いた臨床試験(ヒト試験)を実施した2021年10月29日時点の23件の届出に着目し調査した結果を紹介する。

ストレスと疲労感

ストレス社会と呼ばれる現在では、社会構造の複雑化や日常生活のスピード化に伴い疲労が広く社会に蔓延し、深刻な問題になっている。ストレスとは、生体内の生理的・心理的な歪みであり¹⁾、物理的、化学的、生物的、社会的、心理的要因によって形成される^{1,2)}。厚生労働省が行った令和2年度労働安全衛生調査³⁾によると、仕事や職業生活に関する「ストレスとなっていると感じる事柄がある」に該当する労働者は54.2%であり、我が国においてもストレスを感じている者が多いことがわかる。一方で疲労は運動や生活習慣、感染症など複合的な要因によって引き起こされるが⁴⁾、ストレスも疲労の形成に強く関連しており、精神的な疲労はストレスそのものとの考えもある⁵⁾。疲労を自己認識した状態が疲労感であり、疲労感の持続による経済損失は約7,600億円との試算もある⁶⁾。このような背景から、抗ストレス・抗疲労製品の社会的ニーズが高まっており、上記のヘルスクレームを謳った機能性表示食品が複数届出されている(表1)。

1. 介入期間

本ヘルスクレームの機能性表示食品 最終製品臨床試験(ヒト試験)の届出で使用された学術論文の試験デザインは、ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験、またはランダム化プラセボ対照クロスオーバー試験で実施されていた(図1、表1)。ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験での介入

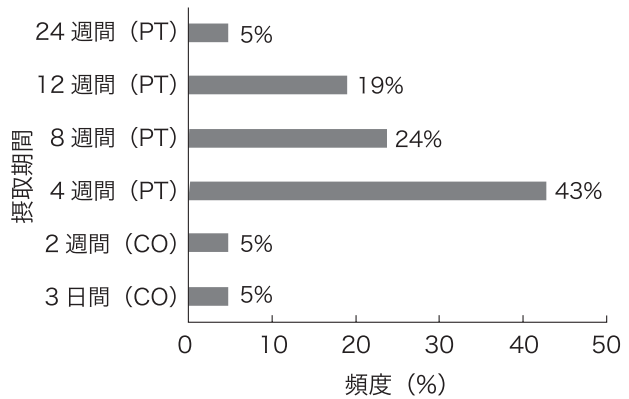


図1 摂取期間ごとの届出件数

本ヘルスクレームにおいて、機能性表示食品 最終製品臨床試験(ヒト試験)を科学的根拠とした届出は23件であった。ただし、一つの届出で複数の学術論文を根拠としているものもあるため、使用頻度は本ヘルスクレームの科学的根拠とした届出中で使用された学術論文21報から算出した。また、F890およびF891の届出に使用された学術論文のみ過去の臨床試験(ヒト試験)から得られた結果を再解析したことを報告する学術論文を根拠としていたため、元となった臨床試験の学術論文から摂取期間を確認した。PT:ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験 CO:ランダム化プラセボ対照クロスオーバー試験

期間は4~24週間に設定され、その大半が4週間に設定されていた(図1、表1)。ランダム化プラセボ対照クロスオーバー試験の介入期間は、3日間または2週間と設定されていた。

2. 届出に用いられた機能性評価指標

2-1. 主観的評価指標

ストレスや疲労感は主観によるところが大きく、本ヘルスクレームにおいては主観的評価指標が重要視される。届出の際は「機能性の科学的根拠に関する点検表」の中で、主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合においては「当該製品は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである」ことを示す必要がある⁷⁾。以下に、本ヘルスクレームで用いられた主観的指標についてまとめる。

1) Visual Analogue Scale (VAS)⁸⁾

VASは、白紙に直線をひき、両端を最良と最悪の基準としたとき、直線上の一点を指し示してもらうことで自覚する症状の程度を評価する方法である。日本疲労学会は、「抗疲労臨床評価ガイドライ

表 1 最終製品を用いて機能性『ストレスや疲労感を軽減する』の科学的根拠を示した学術論文の試験概要一覧

届出 No.	文献	関与成分	対象者	対象者の選定方法	機能性評価指標	摂取期間	主要アウトカム (論文)	副次的アウトカム (論文)	主要アウトカム (事前登録)	副次的アウトカム (事前登録)	事前登録 No
A42	Bannai M, et al.: (2012) ³⁵⁾	グリニン	30-61 歳の勤労男性	-	VAS (疲労感) PVT	3 日間 (CO)	-	* VAS (日中の眠気, 疲労感, パフォーマンス), 自覚症状らべ, Performance Test Program (PVT を含む)	-	-	登録不明
A53	清水恵一郎ら (2009) ³⁶⁾	イミダゾール シバブチド	20-65 歳の健康な男女 日常的な作業の中でほぼ毎日、疲労を自覚している者	-	VAS (疲労感)	8 週間	VAS (疲労感)	Chalder fatigue scale, 10 秒間ハイパーテスト, PWC テスト, 脈拍数, 血圧, 体重, 問診	-	-	登録不明
B569	上崎聖子ら (2016) ³⁷⁾	ラクトフェリン	20-64 歳の健康な男女	事前調査での排便回数 数が 1 週間で 3-5 回程度の者	OSA-MA	4 週間	唾液中 sIgA 濃度, sIgA 分泌速度, 糞便中 IgA 濃度, 排便回数, 排便回数	糞便検査, 便通検査, OSA-MA, POMS, 血液検査, 尿検査, 有害事象および副次作用の評価	-	-	登録不明
D99											
C31	Hongo N, et al.: (2017) ³⁸⁾	アスタキサンチン	20-64 歳の疲労を感じている健康な男女 39 名	VAS を用いた疲労感	VAS (疲労感) POMS	12 週間	VAS (疲労感)	POMS	-	-	登録不明
D279	Kato-Kataoka A, et al.: (2016) ³⁹⁾	乳酸菌 シロタ株 (L. casei YIT 9029)	進級試験を控えた 30 歳未満の健康な医学部大学生の男女	-	VAS (ストレス) 唾液中コルチゾール	8 週間	ストレスによる主観的な腹部の機能不全	GSRS, STAI, NEO-FFI, VAS (ストレス), 唾液中コルチゾール, 唾液中 α-アミラーゼ, NK 細胞活性, NK 細胞数, 末梢白血球遺伝子発現, 腸内細菌叢, GHQ-28	乳酸菌飲料によるストレスに伴う腹部症状 (自覚症状) に対する効果	乳酸菌飲料によるストレス緩和効果	UMIN000011926
	Takada M, et al.: (2016) ⁴⁰⁾		進級試験を控えた 30 歳未満の健康な医学部大学生の男女	-		8 週間	-	* STAI, 唾液中コルチゾール	-	-	登録不明

届出 No.	文献	関与成分	対象者	対象者の選定方法	機能性評価指標	摂取期間	主要アウトカム (論文)	副次的アウトカム (論文)	主要アウトカム (事前登録)	副次的アウトカム (事前登録)	事前登録 No
D319	名嶋真智ら (2018) ⁽⁴¹⁾	タヒボ由来ボリフェノール	20-59歳の健康な男女	Chalder Fatigue Scale	VAS (疲労感)	2週間 (CO)	-	* VAS (疲労感)	VAS (疲労感に関する主観評価)	安全性	UMIN000030779
D538	Watanabe M, et al.: (2018) ⁽⁴²⁾	牡蠣肉抽出上清由来 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl alcohol	疲労を感じる30-60歳の健康な男女	POMS「疲労」スコアが50以上「活発」スコアが50以下	POMS	4週間	POMS, OSA-MA	-	POMS, OSA-MA	-	UMIN000027330
D654	Keil G, et al.: (2017) ⁽⁴³⁾	サフラン由来クロシン, サフラン由来サフランナール	18-77歳の健康な成人自己申告により、気分の低下を訴えた者	-	POMS DASS-21	4週間	POMS	PANAS, DASS-21, PSQI	POMS, 知覚されたストレス尺度	単純反応テスト, 記憶力テスト, PSQI	ACTRN12614001053617
E20	長田裕子ら (2019) ⁽⁴²⁾	熟成にんにくエキス(指標成分: S-アリルシステイン, アルギニン)	18-65歳の健康な男女	-	VAS (疲労感) OSA-MA	12週間	-	* VAS (疲労感), VAS (疲労感), OSA-MA, SOD 活性, GPx 活性, イソプラスタン	VAS (疲労感)	身体測定, 理学検査, 末梢血液検査, 尿検査, 体調日誌, アンケート	UMIN000029107
E104	長田裕子ら (2017) ⁽⁴⁴⁾	Lactobacillus brevis SBC8803 (SBL88)	20-65歳の健康な男女	-	VAS (疲労感)	4週間	VAS (疲労感)	POMS UKP 検査	VAS (疲労感)	POMS, 単純計算課題	UMIN000017095
E104	吉川和彦ら (2018) ⁽⁴⁵⁾	Lactobacillus brevis SBC8803 (SBL88)	日頃、睡眠の質に不満を感じている健康な日本人成人男女	-	OSA-MA	4週間	OSA-MA	睡眠計スリープスケッチャン, AIS, JESS, オリジナルアンケート (VAS法)	OSA-MA	スリープスケッチャン, アテネ不眠症尺度, 日本語版エプワース睡眠スケール, ベック抑うつ質問票, オリジナルアンケート (VAS法)	UMIN000029210
E555	Nishida K, et al.: (2019) ⁽⁴⁶⁾	CP2305 ガゼリ菌 (L. gasseri CP2305)	医師国家試験を控えた医学部大学生の男女	-	STAI GHQ-28 唾液中クロモグラニンA	24週間	-	* STAI, GHQ-28, HADS, PSQI, VAS (ストレス関連), 唾液中クロモグラニンA, 脳液, 糞便特性および排便習慣, 糞便中短鎖脂肪酸, 腸内細菌叢	ストレス緩和に関連する調査票および測定項目	睡眠の質および腹部症状に関連する調査票および測定項目	UMIN000027303
E745											
F263											
E729	河野高徳ら (2019) ⁽⁴⁷⁾	ユーグレナ グラシリス EOD-1 株由来バラムロンカンとして)	日常生活で疲労を感じている20-65歳の健康な男女	-	VAS (疲労感)	4週間	VAS (疲労感)	-	VAS (疲労感)	POMS, 有害事象及び副作用の発現率	UMIN000036296

届出 No.	文献	関与成分	対象者	対象者の選定方法	機能性評価指標	摂取期間	主要アウトカム (論文)	副次的アウトカム (論文)	主要アウトカム (事前登録)	副次的アウトカム (事前登録)	事前登録 No
E807	Shimizu K, et al.: (2019) ⁽⁴⁸⁾	モリンガ種子由来グルコモリンギン	30-64歳の健康な男女勤労者(月～金曜の屋間に労働, 土日休み)	-	VAS (疲労感, 腰痛)	4週間	VAS (疲労感), Chalder fatigue scale, POMS	血圧, 脈拍, 体重, BMI, 問診, 日誌	VAS (疲労感), Chalder fatigue scale, POMS	血圧 (収縮期・拡張期), 脈拍, 体重, 体脂肪率, BMI, 医師による問診, 被験者日誌	UMIN000035949
F852	Kawano T, et al.: (2020) ⁽⁴⁹⁾	ユーグレナグラシリス EOD-1株由来パラミロン (β-1,3-グルカンとして)	日常生活で疲労を感じている20-64歳の健康な男女	-	VAS (疲労感) 抗酸化力	4週間	VAS (疲労感)	自律神経機能評価, ATMT, d-ROM, BAP, 血液検査, 血圧, 脈拍, 体重	VAS (疲労感)	VAS (眠気, 意欲, 集中力), 自律神経機能評価, 作業能力評価, 血液検査, 尿検査	UMIN000036314
F890	Aquino RK, et al.: (2018) ⁽⁵⁰⁾	5-アミノレブリン酸リン酸塩	ハワイ州ホノルルで開催された試験に参加できた40～70歳の男女	HbA1Cが5.8%-7.0%	PDS PSS	12週間	-	* PDS, PSS	-	-	登録不明
F891											
F1043	Morikawa H, et al.: (2019) ⁽⁵¹⁾	還元型コエンザイム Q10	30-64歳の健康な男女	BJSQの領域B (ストレスによって起こる心身の反応) においてストレスの程度が高い上位者25%程度	OSA-MA VAS (ストレス, 睡眠の質)	8週間	BJSQ, JESS	血中コルチゾール, 血中DHEA-S, OSA-MA, 装着型モニタリングシステム, VAS (ストレス, 睡眠の質, 疲労感)	BJSQ, JESS	-	UMIN000032233
G8	Watanabe M, et al.: (2018) ⁽⁵²⁾	牡蠣肉抽出上清由来 3,5-dihydroxy-4-methoxybenzyl alcohol	30-60歳の男女勤労者	POMS 「疲労」スコアが50以上 「活発」スコアが50以下	POMS BJSQ OSA-MA	4週間	POMS, OSA-MA	-	POMS, OSA-MA	-	UMIN000027330
	Watanabe M, et al.: (2020) ⁽⁵⁴⁾		日常生活で通勤時または勤務時にストレスを感じている20-64歳の健康な男女	BJSQにより高ストレス者と判定される者 BJSQの領域B (ストレスによって起こる心身の反応) の「イヤラ感」が「やや高い/多い」, 「不安感」が「やや高い/多い」の者	VAS (疲労感)	8週間	VAS (疲労感)	VAS (職業性疲労感, 作業効率, 起床時の疲労感), POMS2 (「疲労-無気力」, 「活気-活力」)	VAS (疲労感)	VAS (1. 仕事による疲労感, 2. 仕事の効率・はかどり具合, 3. 寝起きに感じる疲労感) の変化, POMS 「疲労-無気力」及び「活気-活力」のT得点の変化	UMIN000031528
G118	Higashikawa F, et al.: (2018) ⁽⁵¹⁾	5-アミノレブリン酸リン酸塩	日常生活で身体的疲労を感じている20-64歳の健康な男女	VASのスコアが40mm以上の者 POMSの「疲労-無気力」のスコアが50以上及び「活気-活力」のスコアが60以下の者	VAS (疲労感)	8週間	VAS (疲労感)	VAS (職業性疲労感, 作業効率, 起床時の疲労感), POMS2 (「疲労-無気力」, 「活気-活力」)	VAS (疲労感)	VAS (1. 仕事による疲労感, 2. 仕事の効率・はかどり具合, 3. 寝起きに感じる疲労感) の変化, POMS 「疲労-無気力」及び「活気-活力」のT得点の変化	UMIN000034278
G485	Sakai H, et al.: (2020) ⁽⁵²⁾	魚肉ペプチド (イノロイシノールアルギニン, アルギニンイノロイシノールとして)	20歳以上の健康な男女	-	VAS (疲労感)	12週間	-	* 血圧, 血液検査, 自律神経パラメータ測定, VAS (疲労感), 血液検査	血液検査 (AST, ALT, HDL, LDL, TG, TP, ALB, ALP, AMY, TB, CRE, UA, BUN), 問診 (VAS), 脈波検査	-	UMIN000034278

* 主要アウトカムとしての明記がなかったため, 調査項目を全て副次的アウトカムの欄に記載した。

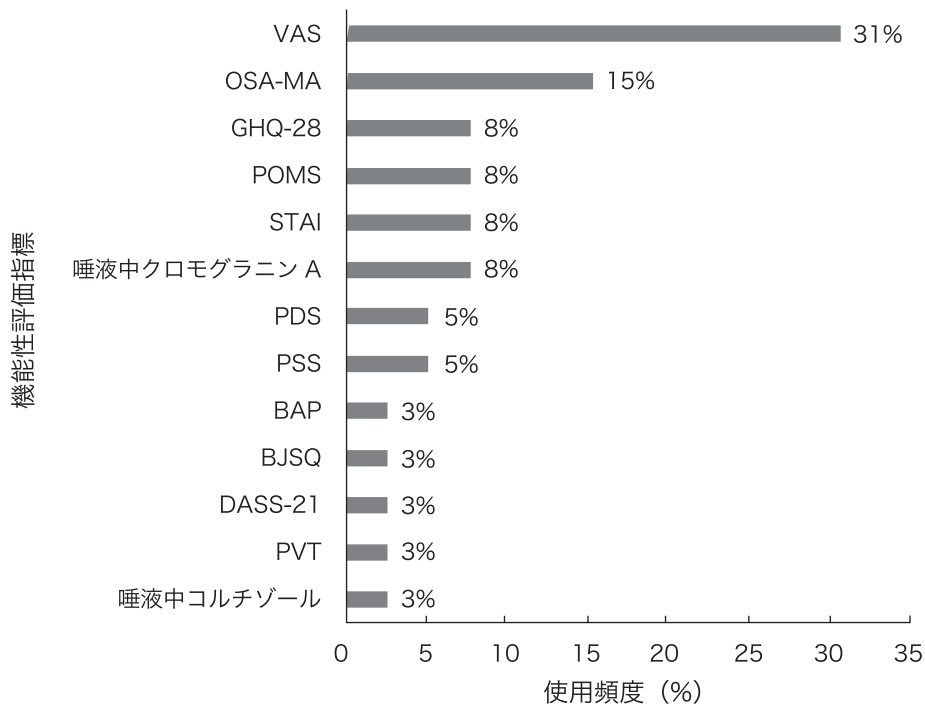


図2 機能性評価指標の使用頻度

本ヘルスクレームにおいて、機能性表示食品 最終製品臨床試験(ヒト試験)を科学的根拠とした届出は23件であったため、23件中の使用頻度(%)を記載した。VASには、疲労感の他に、ストレスの程度や睡眠について評価しているものも含まれる。

ン」別添において「特定保健用食品の抗疲労臨床評価における疲労感の評価方法としてはVAS検査が有用である」と示している。したがって、日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られている、日本疲労学会「抗疲労臨床評価ガイドライン」に示された疲労感のVASが、疲労感の機能性の評価指標に用いられることが多い(表1)。

2) Profile of Mood States (POMS)⁹⁾

POMSは気分プロフィール検査とも呼ばれ、健康者およびうつ病患者における臨床応用、大規模サンプルにおける標準化が行われた指標として広く用いられている。

3) OSA 睡眠調査 MA 版 (OSA-MA)¹⁰⁾

OSA-MAは起床時の眠気や睡眠の内省を主観的に評価する指標である。睡眠は疲労感の解消に重要であり、睡眠不足が疲労感を招き、逆にストレスや疲労感自体が睡眠不足を招く^{6, 11-13)}。このように睡眠とストレス・疲労感とは密接に関連していることから、被験食品の機能性として、並行して評価される

ことがある^{12, 14, 15)}。OSA-MAには疲労回復を評価する因子が含まれており、起床時の疲労感を評価することが可能である。

4) General Health Questionnaire-28 (GHQ-28)¹⁶⁾

GHQ-28は主観的反応(精神心理的・身体的症状)測定に用いられている代表的な自記式尺度で日本においても妥当性が得られている¹⁷⁾。

5) State-Trait Anxiety Inventory (STAI)¹⁸⁾

不安を定量的に二つの尺度(状態不安尺度、特性不安尺度)から評価する心理検査方法である。状態不安(Anxiety State)は、測定時点での不安の強さ・不安状態を示し、特性不安(Anxiety Trait)は、不安になりやすい性格傾向・比較的安定した不安傾向の個人差を示している。両尺度とも20項目の質問が設けられており、日本語版も作成されている。

6) Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS)¹⁹⁾

日本語版DASSでの有用性も確認されており、異なる尺度で測定された抑うつおよび不安との相関が確認されていることから、妥当性が得られた指標と

して用いられている。

7) The Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D)²⁰⁾

CES-Dは米国国立精神保健研究所にて開発されたうつ病の自己評価票であり、日本のうつ病研究にも用いられている。届出で用いられた評価指標はCES-D²⁰⁾から抜粋されたPsychological Depressive Symptoms Questionnaire (PDS)であり、気分の評価に用いられている。

8) Perceived Stress Scale (PSS)²¹⁾

知覚されたストレスの尺度であり、日本人においても妥当性が得られている。状況特定のストレスの評価ではなく、個人の生活におけるストレスを包括的に評価する。

9) 職業性ストレス簡易調査票 (the Brief Job Stress Questionnaire: BJSQ)²²⁾

BJSQは職場で簡便に使用できる自記式のストレス調査票で、「仕事のストレス要因」、「心身のストレス反応」、「周囲のサポート」の3つの領域を含んでいる。厚生労働省が作成した「労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル」においてもストレス評価に採用されており、妥当性が得られている²³⁾。

2-2. 客観的評価指標

先述の通り本ヘルスクレームでは主観的指標が重要視される一方で、主観的指標に加えて客観的指標を用いていた届出も複数見受けられた(表1)。具体的にアウトカムの設定が確認できた届出に関しては全て、主観的指標が主要アウトカム、客観的指標はそれ以外に設定されていた。以下に、本ヘルスクレームで用いられた客観的指標の妥当性についてまとめる。

1) 唾液中クロモグラニン A / コルチゾール

精神的あるいは身体的なストレスを受けると、コルチゾールやカテコールアミンが血中に分泌され、心拍の亢進や血糖の上昇を促し、ストレスの対処に作用する²⁴⁾。そのため、血中のコルチゾールやノルエピネフリン(カテコールアミンの1種)はスト

レスのバイオマーカーとして用いられる。クロモグラニン A はカテコールアミンの貯蔵に関与しており、血中にカテコールアミンと共に分泌されることが知られている。クロモグラニン A は血液、尿、および唾液より測定が可能で、唾液中のクロモグラニン A はストレスに対して高感度かつ迅速に反応するとされ、一般的な測定方法として用いられている^{25,26)}。唾液での測定は、非侵襲的で簡便であることが利点となる。また、血中ストレスマーカーの測定では採血自体がストレスの原因となるため誤差を生じさせる可能性があり、唾液ではそのリスクが小さいことも利点の一つである²⁷⁾。コルチゾールについても唾液での分析が可能だが、精神的なストレスのみならず高強度運動時など身体的なストレスでも分泌が増加するとされている。一方で、唾液中クロモグラニン A は運動負荷時に明確な変化を示さないことから、非侵襲的な精神ストレスの指標として有用であるとされている。

2) 抗酸化力 (Biological Antioxidant Potential: BAP)

疲労は、身体的疲労と脳疲労のどちらにおいても、筋細胞や神経細胞の過活動によって引き起こされる酸化ストレスが一因であると考えられている⁴⁾。そのため、酸化ストレス指標が疲労のバイオマーカーとして考えられている^{4,28)}。疲労状態では酸化ストレス値が増加するが、BAPは病的な疲労状態では低下し、急性の疲労状態では増加する。そのため、疲労の客観的な評価には酸化ストレスとBAPの総合的な評価が有用であると考えられる²⁹⁾。

3) 精神運動覚醒検査 (Psychomotor Vigilance Task: PVT)³⁰⁾

箱型の検査機器を用いて睡眠不足や生活リズムの乱れ、長時間作業などに伴う疲労に関連した注意力の変化を客観的に評価する^{30,31)}。被験者は検査機器に表示される赤い数字に反応して利き手でボタンを押し、反応時間、開始ミス、反応遅延とその回数をもとに疲労や慢性的な睡眠不足の指標としている³¹⁾。国際民間航空機関、国際航空運送協会、国際定期航空操縦士協会連合会が共同で作成した「航空会社のため疲労リスク管理システム実施の手引き」においても紹介されており、妥当性が得られている^{32,33)}。

3. 主要アウトカムの設定

各届出の機能性の根拠として扱われている学術論文を調査すると、主要アウトカムが明記されていない学術論文の使用頻度は33%であった(図3, 表1)。事後チェック指針の公開に伴い、このような根拠論文で届出している食品は、その根拠に関して指摘されるリスクが高まることが想定される。場合によっては、臨床試験(ヒト試験)の再試験が求められる事も考えられる。このようなリスクを避けるためには、綿密な計画を立て、機能性の根拠に対して指摘されることのない質の高い臨床試験(ヒト試験)を行うことが求められる。

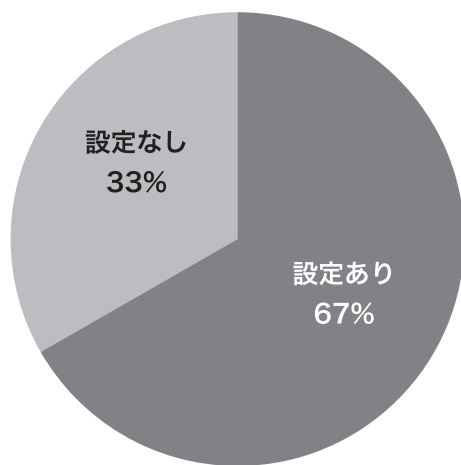


図3 主要アウトカムの設定の有無

本ヘルスクレームにおいて、機能性表示食品 最終製品臨床試験(ヒト試験)を科学的根拠とした届出は23件であった。ただし、一つの届出で複数の学術論文を根拠としているものもあるため、割合は本ヘルスクレームの科学的根拠とした届出中で使用された学術論文21報から算出した。

4. 対象者

本ヘルスクレームでは、先述した疲労感やストレスの主観的評価指標の他にも、疲労感を把握するための自記式質問票である Chalder Fatigue Scale³⁴⁾を用いて疲労感やストレスを事前に評価し、「日常的に疲れ/ストレスを感じている者」を選定した試験が複数あった(表1)。また、割付時にVASやPOMSのスコアを考慮した層別ランダム化を実施した試験もあった他、VASのスコアをサブグループ構築に用いた試験もあった。

本ヘルスクレームの中には、試験を控えた医学部大学生を対象とした試験があり、届出の際の説明資料には、臨床試験(ヒト試験)方法の科学的合理性

や妥当性について、「健常な学生は、学術試験というイベントを前にストレス指標が一時的に増加し、試験終了後は元に戻ることから、学術試験によるストレスは日常的に起こりうる一時的な精神ストレスと判断できる」と記載されており、学術試験はストレス負荷の方法として広く用いられていることが説明されていた。また該当試験においてもストレス指標が悪化しており、日常的に起こりうる一時的な精神ストレスのモデルとして妥当であることが確認されていた。

ストレスの評価において「一時的な」ストレスを設定している試験もあった。継続的・慢性的なストレスを対象としないことの補足説明において、「うつや気分障害の診断を受けていない健常者を対象としている。」と記載されており、慢性的・継続的にストレスを感じている者を除外することで、表示しようとする機能性を「一時的な」ものと設定していた。

おわりに

本稿では、『ストレスや疲労感を軽減する』というヘルスクレームにおける最終製品を用いて臨床試験(ヒト試験)を実施し、届出された23件の届出を調査した結果を概説した。消費者の健康志向や食の安全への関心の高まりから、臨床試験(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が、コストなどの問題から臨床試験(ヒト試験)の実施が難しい事業者が多いのが現状である。弊社では、対象者の選定や評価方法に関する不安や悩みなどを出来る限り解消するため、過去の知見や関連する文献を網羅的に調査し、より質の高い臨床試験(ヒト試験)を目指して適切なプロトコルを提案している。さらに弊社では、機能性表示食品届出代行サービス(届出.com)を提供しており、機能性表示食品の知識の他にも、システムティックレビューやメタアナリシスの経験が豊富な専門性の高いメンバーでこれらを実施している。機能性表示食品の届出を見据えた臨床試験(ヒト試験)も多数提案・実施してきた。これらの経験とノウハウに基づき、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、事業者のニーズに応じて様々な方向から我々は支援を続けていきたい。

参考文献

- 辻稔, 山田朋子, 宮川和也, 竹内智子, 松宮輝彦, *et al.*: ストレス適応研究からみた気分障害治療薬開発の将来展望. 日薬理誌 **131**: 11-15, 2008.
- 平成 19 年度厚生労働科学特別研究: 食生活改善指導担当者テキスト II 生活指導及びメンタルヘルスケア. 2008.
- 厚生労働省: 令和 2 年「労働安全衛生調査 (実態調査)」の概況. 1 仕事や職業生活における不安やストレスに関する事項. 2021.
- 渡辺恭良: 疲労の科学・脳科学と抗疲労製品の開発. 日生物精医会誌 **24**(4): 200-210, 2013.
- 南谷晴之: 疲労とストレス. バイオメカニズム会誌 **21**(2): 58-64, 1997.
- 科学技術振興調整費成果報告書: 疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究. 153-164, 305-332, 2004.
- 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 (平成 27 年 3 月 30 日付け消食表第 141 号). 改正令和 3 年 3 月 22 日 (消食表第 120 号). 2021.
- 日本疲労学会: 抗疲労臨床評価における疲労感の評価方法. 2011.
- Heuchert J, McNair D: POMS2 日本語版 成人用 - 全項目版. 金子書房, 2015.
- 山本由華史, 田中秀樹, 高瀬美紀, 山崎勝男, 阿住一雄, *et al.*: 中高年・高齢者を対象とした OSA 睡眠調査票 (MA 版) の開発と標準化. 脳と精神の医学 **4**: 401-409, 1999.
- 厚生労働省: 健康日本 21 (第 2 次) の推進に関する参考資料. 3 休養. 2012.
- 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 山下俊一, *et al.*: 熟成にんにくエキス含有食品摂取による疲労感および睡眠の質に関する研究 - ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 -. 薬理と治療 **47**(3): 2019, 2019.
- Kalmbach DA, Anderson JR, Drake CL: The impact of stress on sleep: Pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders. *J. Sleep Res.* **27**(6): 2018.
- Watanabe M, Takahashi M, Miki E, Fukuda R, Eio EJ: Effect of Intake of Jelly Compounded with 3,5-Dihydroxy-4-Methoxybenzyl Alcohol (DHMBA)-Containing Supernatant Extracted from Soft Tissue of the Pacific Oyster (*Crassostrea gigas*) on Perception of Stress and Sleep Quality in Healthy Working Men and Women-. *Japanese Pharmacol. Ther.* **48**(11): 1975-1984, 2020.
- Morikawa H, Sawashita J, Miyakoshi Y, Horie F, Hosoe K: Reduced form of coenzyme Q10 relieves daily life stress and improves sleep quality in healthy subjects with high stress sensitivity-a randomized, double-blind, parallel-group study-. *Japanese Pharmacol. Ther.* **47**(8): 1231-1244, 2019.
- Sterling M: General Health Questionnaire - 28(GHQ-28). *J. Physiother.* **57**(4): 259, 2011.
- 労働安全衛生総合研究所独立行政法人: ストレスに関連する症状・不調として確認することが適当な項目等に関する調査研究 報告書. 2010.
- Kvaal K, Ulstein I, Nordhus IH, Engedal K: The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI): the state scale in detecting mental disorders in geriatric patients. *Int J Geriatr Psychiatry* **20**(7): 629-634, 2005.
- 土井理美, 坂野朝子, 武藤崇, 坂野雄二: 日本語版 Valuing Questionnaire (VQ) の信頼性と妥当性の検証. 行動療法研究 **43**(1): 83-94, 2017.
- Radloff LS: The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl. Psychol. Meas.* **1**(3): 385-401, 1997.
- 鷲見克典: 知覚されたストレス尺度 (Perceived Stress Scale) 日本語版における信頼性と妥当性の検討. 健康心理学研究 **19**(2): 44-53, 2006.
- 厚生労働科学研究費補助金労働安全衛生総合研究: 職業性ストレス簡易調査票を用いたストレスの現状把握のためのマニュアル - より効果的な職場環境等の改善対策のために -. 2005.
- 厚生労働省労働基準局安全衛生部: 労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル. 2015.
- 中根英雄: 新規精神的ストレス指標としての唾液中クモグラニン A. 豊田中央研究所 R&D レビュー **34**(3): 17-22, 1999.
- 中村智子, 大久保具明, 高橋敦彦, 長尾建, 平山篤志, *et al.*: 医師測定による血圧上昇と唾液中クモグラニン A. 日大医学誌 **70**(3): 179-185, 2011.
- 山口昌樹: 唾液マーカーでストレスを測る. 日薬理誌 **129**: 80-84, 2007.
- 井澤修平, 城月健太郎, 菅谷渚, 小川奈美子, 鈴木克彦, *et al.*: 唾液を用いたストレス評価 - 採取及び測定手順と各唾液中物質の特徴 -. 日補完代替医療会誌 **4**(3): 91-101, 2007.
- 田中喜秀, 脇田慎一: ストレスと疲労のバイオマーカー. 日薬理誌 **70**(5): 880-886, 2012.
- 野島順三: 疲労病態における酸化ストレス, 抗酸化力の評価. 厚生労働科学研究費補助金 (障害対策総合研究事業) (神経・筋疾患分野) (分担) 研究年度終了報告書, 2012.
- Basner M, Mollicone D, Dinges DF: Validity and Sensitivity of a Brief Psychomotor Vigilance Test (PVT-B) to Total and Partial Sleep Deprivation. *Acta Astronaut* **69**(11-12): 949-959, 2011.
- 「医師の専門性を考慮した勤務実態を踏まえた需給等に関する研究」研究班厚生労働省行政推進調査事業費補助金 (政府科学研究事業): 長時間労働の医師への健康確保措置に関するマニュアル. 2020.
- 金澤富美子, 菊川あずさ, 金丸善樹, 高澤千智, 大類伸浩, *et al.*: 長時間飛行の疲労評価と対策. 医実報告 **57**(1): 1-13, 2017.
- IATA, ICAO, IFALPA: Fatigue Risk Management System Implementation Guide for Operators 1st Edition 2011. 2011.
- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, *et al.*: Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* **37**(2): 147-153, 1993.

35. Bannai M, Kawai N, Ono K, Nakahara K, Murakami N: The effects of glycine on subjective daytime performance in partially sleep-restricted healthy volunteers. *Front. Neurol.* **3**(61): 1-8, 2012.
36. 清水恵一郎, 福田正博, 山本晴章: イミダゾールジペプチド配合飲料の日常的な作業の中で疲労を自覚している健常者に対する継続摂取による有用性 - 第一次エントリ-207名の解析結果報告 -. 薬理と治療 **37**(3): 255-263, 2009.
37. 上崎聖子, 今中宏真, 水道裕久, 近藤澄夫, 諏訪淳, *et al.*: ラクトフェリン含有食品が健常な成人の免疫グロブリン A 分泌能, 腸内環境および睡眠感に与える影響—無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験—. 薬理と治療 **44**(9): 1347-1360, 2016.
38. Hongo N, Fujishita M, Talahashi Y, Adachi Y, Takahashi J, *et al.*: Daily fatigue-reducing effect of astaxanthin -a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study-. *Jpn Pharmacol Ther* **45**(1): 61-72, 2017.
39. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Kawai M, Kikuchi-Hayakawa H, *et al.*: Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota preserves the diversity of the gut microbiota and relieves abdominal dysfunction in healthy medical students exposed to academic stress. *Appl. Environ. Microbiol.* **82**(12): 3649-3658, 2016.
40. Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, Gondo Y, Ishikawa H, *et al.*: Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterol. Motil.* **28**(7): 1027-1036, 2016.
41. 名嶋真智, 宮田晃史: タヒボ食品による疲労感の緩和効果: 無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験. 診療と新薬 **55**(5): 410-416, 2018.
42. Watanabe M, Takahashi M, Miki E, Fukuda R, Eio EJ: Effect of Intake of Jelly compounded with 3, 5-Dihydroxy-4-Methoxybenzyl Alcohol (DHMBA)-Containing Supernatant extracted from soft tissue of the pacific oyster (*Crassostrea gigas*) on fatigue in healthy middle-aged men and women: - Randomized, double-bl. *Japanese Pharmacol. Ther.* **46**(3): 383-391, 2018.
43. Kell G, Rao A, Beccaria G, Clayton P, Inarejos-García AM, *et al.*: affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus L.*) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement. Ther. Med.* **33**(February): 58-64, 2017.
44. 長田裕子, 中村彩, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, *et al.*: 熟成にんにくエキス含有食品摂取による抗疲労効果に関する研究 - ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 -. 薬理と治療 **45**(3): 405-421, 2017.
45. 吉川和彦, 青田啓吾, 高田善浩, 中村剛, 星野智宏, *et al.*: *Lactobacillus brevis* SBC8803 (SBL88TM 乳酸菌) 摂取による睡眠の質改善効果. 薬理と治療 **46**(10): 1723-1738, 2018.
46. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Rokutan K: Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients* **11**(8): 1859, 2019.
47. 河野高德, 内藤淳子, 西岡満智子, 西田典永, 高橋円, *et al.*: ユーグレナ・グラシリス EOD-1 株由来パラミロン 含有食品摂取による日常生活における疲労感軽減効果—ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—. 薬理と治療 **47**(11): 1851-1859, 2019.
48. Shimizu K, Abe A, Kapoor MP, Yasukawa Z, Makoto O: Impact of Moringa Seed Extract on Daily Fatigue and Low Back Pain: A Randomized, Parallel, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *Med. Consult. New Remedies* **56**(8): 606-613, 2019.
49. Kawano T, Naito J, Nishioka M, Norihisa N, Takahashi M, *et al.*: Effect of Food Containing Paramylon Derived from *Euglena gracilis* EOD-1 on Fatigue in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial. *Nutrients* **12**(10): 1-15, 2020.
50. Aquino RK, Perez M, Sil P, Shintani T, Harrigan R, *et al.*: The relationship of 5-aminolevulinic acid on mood and coping ability in prediabetic middle aged and older adults. *Geriatrics* **3**(2): 2018.
51. Higashikawa F, Kanno K, Ogata A, Sugiyama M: Reduction of fatigue and anger-hostility by the oral administration of 5-aminolevulinic acid phosphate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study. *Sci. Rep.* **10**(1): 1-8, 2020.
52. Sakai H, Torii S, Ueki N, Iwasaki Y, Kamei J: Effects of fish meat-derived peptodes on fatigue. *Jpn Pharmacol Ther* **48**(8): 1393-1399, 2020.