

シリーズ：世界の健康食品のガイドライン・ガイダンスの紹介

第15回

—欧州食品安全機関 (EFSA). 心血管機能と血圧・血中脂質の 改善に関する機能性評価—

馬場 亜沙美 (BABA Asami)^{1*}

野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹

高橋 徳行 (TAKAHASHI Noriyuki)¹

板橋 怜央 (ITABASHI Reo)¹

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)¹

波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹

新林 史悠 (SHINBAYASHI Fumiharu)¹

柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹

山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words：欧州食品安全機関，ヒト試験，健康食品，血圧，血中脂質，血流

Introduction to Guidelines or Guidance for Health Food Products in the World: European Food Safety Authority (EFSA) series —Functional Assessment of cardiovascular health—

Keywords: european food safety authority, clinical trials, health food, blood pressure, triglyceride, blood flow

Authors:

Asami Baba^{1*}, Naoko Suzuki¹, Kazuhiko Noda¹, Eri Hatano¹, Noriyuki Takahashi¹,
Fumiharu Shinbayashi¹, Reo Itabashi¹, Toshihiro Kakinuma¹, Kazuo Yamamoto¹

*Correspondence author: Asami Baba

Affiliated institution:

¹ ORTHOMEDICO Inc.

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

はじめに

前回 (2024 Vol.67 No.2 掲載, 『シリーズ 世界の健康食品のガイドライン・ガイダンスの紹介—欧州食品安全機関 (EFSA) . 食欲と体重・体脂肪のコントロールに関する機能性評価—』) に引き続き, 欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) の発行するガイダンス (以下, EFSA ガイ

ダンス) について紹介する。今回は, EFSA ガイダンスの『Guidance for the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health (Revision 1)¹⁾』の「3.3. Function claims related to cardiovascular health」に記載されている, 心血管機能と血圧・血中脂質に関する機能性評価についてまとめた。

* 責任著者：馬場 亜沙美

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)

血中脂質、動脈血圧、動脈の弾性、血管内皮機能、血漿ホモシステイン濃度、血小板凝集および静脈血流における有益な変化を含む、心血管系の健康に関する一般的なヘルスクレームを科学的に実証するために、多くのアウトカムが提案されている。これらは、ヒト試験における確立された方法により評価することができ、心血管系分野における特定の機能を科学的に評価することができる。

本稿では、心血管系の健康に関連するヘルスクレームの根拠となるヒト試験の特徴に焦点を当てて紹介する。

1. 正常な心機能の維持

このヘルスクレームの根拠には、対象集団における食品/成分の摂取と冠動脈性心疾患 (CHD) の転帰リスクの低減との間に一貫した関連性があることを示す豊富なヒト観察研究と、投薬中の患者 (すなわち二次予防) における CHD 転帰リスクの低減における食品/成分の効果を示すヒト介入研究を用いることができる。

2. 血中脂質の変化

血中 LDL- コレステロール濃度の低下や HDL- コレステロール濃度の上昇 (LDL- コレステロールの上昇を伴わない場合)、トリグリセリド (TG) 濃度の低下は、いずれも有益な生理学的効果と考えられており、さらに正常範囲内での血中脂質プロファイルの変化も同じく有益な生理学的効果とみなされる。

原則として、複数のアウトカム (総コレステロールと LDL- コレステロール、LDL- コレステロールと HDL- コレステロール、TG と HDL- コレステロールなど) が相互に関連し、それらの組み合わせによりヘルスクレームの根拠とするのが適切な場合や、根本的な作用機序を立証するのが適切な場合は、これらすべてのアウトカムに関する情報が考慮される。

ただし、ヒト試験のアウトカム設定時に、どれを主要アウトカムとし、どれを副次的アウトカムとするかは研究目的 (探索的・検証的)、検出力計算に用いたアウトカム、研究集団、および食品/成分の摂取とヘルスクレームの関係について (文献または申請者において) 既に入手可能な情報 (例

えば、ヘルスクレームに対して食品/成分の作用機序が既知であるか) によって異なる。

血中脂質プロファイルの有益な変化に関する主張の効果を特徴付けるには、科学的評価で考慮すべき特定のマーカー (LDL- コレステロール、HDL- コレステロール、TG、またはそれらの組み合わせなど) を特定する必要がある。

また、血中脂質プロファイルの有益な変化に関するヘルスクレームの科学的証拠は、適切な食品/成分または非介入 (通常の食事摂取群など) と比較して、LDL- コレステロール濃度の低下、および/または LDL- コレステロール濃度の低下または変化なしを伴う HDL- コレステロール濃度の増加、および/または血中 TG 濃度の低下を示すヒト試験から得られる。

各測定はコンセンサスの得られた方法を使用し、標準化された方法とプロトコルに基づいて実施する必要がある。特に群間におけるベースラインからの差が、採取条件ではなく、介入条件に起因するよう血液データを採取することが重要である。また、血液採取の条件が研究内で適切に標準化されていれば、空腹時でない血中脂質データもヘルスクレームの根拠になり得る。なお、血中脂質は栄養介入の4週間後に安定する傾向にあるが、試験特性 (例えば、適切な導入期間) や介入品の特性による影響を受けるため、さらに食品/成分を長期間 (例えば、8週間) 継続して介入した際の、効果の持続性についても根拠を示す必要があるとされている。

また、食品または食品分類に特定の成分が含まれていないこと (または含有量が少ないこと) が LDL- コレステロール濃度に有益な効果をもたらすというヘルスクレームも提案されており、これは食品成分が LDL- コレステロール濃度の増加に独立して影響を与えること実証することで可能になるとされる。あわせて、LDL- コレステロール濃度の増加に関与する成分を他の成分に代替した場合の有益な効果に関するヘルスクレームも提案されている。この実証には、代替前の成分が LDL- コレステロール濃度の上昇に独立して影響を及ぼすことを示すデータと、代替した成分に LDL- コレステロール濃度を上昇させる効果がない、または LDL- コレステロール濃度を低下させることを示すデー

タが使用できる。ただし、医薬品との相互作用については考慮する必要があり、コレステロール低下薬（スタチンなど）を服用し治療を受けている高コレステロール血症患者および/またはTG低下薬（フィブラートなど）を服用し治療を受けている高TG血症患者の結果をヘルスクレームの対象集団に外挿できるデータ（ヘルスクレームに対し、食品と医薬品が相互作用を示さないこと）を示す必要があり、その効果は食品ごとに検討される。

3. 食後の血中トリグリセリド濃度

脂肪を含む食事や食品の摂取後に血中TG濃度が上昇するのは、正常な生理的反応であり、その程度や期間はさまざま、摂取した食品や食事の化学的および物理的性質、および個人的要因によって影響を受ける可能性があるが、一般的に、食後血中TG濃度の低下は、成人にとって有益な生理的効果と考えられている。

原則として、血中TG濃度の低下に関するヘルスクレームの科学的証拠は、基準となる食品と比較して、食品摂取後の様々な測定時点で食後血中TG濃度の低下を示すヒト試験から得られる。一般的に、最低4時間の測定が必要とされ、最初の2回は食後30分後、60分後で測定し、その後は1時間ごとに行う。しかし、正常な食後血中TG値を定義するカットオフ値についてのコンセンサスは得られていないこと、および明確に標準化された測定プロトコルがないことが指摘されている。そのため、食後血中TG濃度は明確に定義され標準化された条件下で測定する必要がある。生活習慣の調整（食事など）だけで治療する高コレステロール血症および/または高TG血症の被験者を対象としたヒト試験の結果は、ヘルスクレームの根拠データとして使用できる。ただし、医薬品との相互作用については考慮する必要があり、コレステロール低下薬（スタチンなど）を服用し治療を受けている高コレステロール血症患者および/またはTG低下薬（フィブラートなど）を服用し治療を受けている高TG血症患者の結果をヘルスクレームの対象集団に外挿できるデータ（ヘルスクレームに対し、食品と医薬品が相互作用を示さないこと）を示す必要があり、その効果は食品ごとに検討される。

4. 動脈の弾性維持

動脈導管の弾性特性は、動脈樹によって異なる。より弾性力（コンプライアンス）のある近位動脈（大動脈とその主要血管など）は、主に心臓の断続的なポンプ作用により生じる血流の変動を減衰させるが、筋肉質の遠位動脈は主に圧力波の伝播に寄与する。大きな弾性動脈のコンプライアンス（つまり、動脈硬化による圧力変化に反応して拡張および収縮する能力）の低下は、収縮期血圧は上昇するが拡張期血圧がほとんど変化しない不均衡を伴った平均血圧の上昇を引き起こす。これは、圧力波の振幅の増加と波の速度の増加の両方によるものである。老化や高血圧、糖尿病などにより動脈樹の硬さ勾配の変化がみられる。そこで、動脈の弾性を維持することは有益な生理学的効果と考えられている。動脈の弾性維持に関するヘルスクレームの科学的根拠は、ヒト試験で動脈硬化指標が減少することである。長期間（例えば、4~8週間）継続して介入した際の、効果の持続性についても根拠を示す必要があるとされている。頸動脈—大腿動脈の脈波伝播速度（PWV）は、動脈硬化測定の標準基準である。波反射の非侵襲的な測定は、中心脈波解析によって、3つの主要なパラメータ（中心脈圧、中心収縮期圧、および脈波最大係数（AIx））でも可能である。しかし、動脈硬化の直接的な指標であるPWVとは異なり、各中心圧とAIxは動脈硬化の間接的な代替指標であるため、各中心圧、AIxおよびPWVは、動脈硬化の指標として互換的に使用することはできないが、ヒトの動脈硬化を*in vivo*で測定する際の方法としては、コンセンサスが得られている。

5. 血管内皮機能の改善

内皮由来の活性因子は血管系の複数の機能維持に対する役割があるため、内皮機能自体は科学的評価には十分に定義されていない。内皮機能には、血管運動や平滑筋増殖、血栓形成、炎症、凝固、線維素溶解、酸化などがあり、これらは間接的な方法で評価できるが、科学的な評価として考慮すべき特定の機能を同定する必要がある（例えば、内皮依存性血管拡張）。内皮依存性血管拡張は、ヒトにおいてコンセンサスの得られた方法で測定可能な特定の内皮機能である。多くの血管は、流

量の増加, より正確には拡張によるずり応力の増加に反応する。この現象は, 血流依存性血管拡張 (FMD) と呼ばれ, FMD の主な媒介因子は, 内皮由来の一酸化窒素 (NO) である。内皮剥離または一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害剤による治療は, ささまざまな動脈血管の FMD を解消する。内皮依存性血管拡張は, 体細胞および組織への十分な血流の維持に寄与する。内皮依存性血管拡張は, 確立された方法 (FMD 法など) により, 生体内の動脈樹の様々なポイント (上腕動脈など) で評価可能である。また, 外因性 NO ドナー (ニトログリセリンの舌下投与後など) によって誘発される上腕動脈の内皮非依存性血管拡張 (EIVD) も, 対照として測定される。食品 / 成分の内皮依存性血管拡張に対する効果は, 食品 / 成分を定期的な摂取後における空腹時の内皮依存性 FMD (ED-FMD) の変化, または食品 / 成分の摂取直後の ED-FMD の急性的な変化を示すデータが根拠となる。空腹時の内皮依存性血管拡張の持続的な増加は, 介入 (食品 / 成分を少なくとも 4 週間定期的に摂取すること) による有益な生理学的効果とみなされる。しかし, 血漿中の NO の状態を示すマーカー (還元気相化学発光法で測定される亜硝酸塩 / ニトロシル種 (RXNO) など) は, 食品 / 成分が主張する効果を発揮するメカニズムの根拠にはなるが, 単独でヘルスクレームのための科学的根拠とはならない。

6. 血小板凝集の抑制

血小板の活動亢進および凝固亢進状態は, 心血管疾患リスク因子を持つ被験者で多く認められる状態であり, 心血管疾患のリスクが非常に低い健康な者は, 通常, 非活性化循環血小板を有する。食品 / 成分への継続した (少なくとも 4 週間) 介入における活性化した血小板を持つ者の血小板凝集 (すなわち, 標準化されたプロトコルに従って光透過凝集測定法 (LTA) で測定された血小板凝集の阻害率) の減少は, 有益な生理学的効果である。トロンボキサン A₂ (TXA₂) や血漿可溶性 P セレクチン (P-sel) などの血小板凝集の阻害率以外のアウトカムは, 血小板凝集についての十分に確立されたマーカーではないが, 主張する効果を発揮するメカニズムの根拠になる。

7. 正常なホモシステイン代謝とそれに伴う正常な血中ホモシステイン濃度の維持

正常なホモシステイン代謝の維持は, 有益な生理学的効果である。ホモシステイン代謝は, 葉酸代謝と一炭素代謝の両方と密接に関連していることは十分に確立されている。このようなヘルスクレームの根拠としては, 肝臓におけるホモシステインの再メチル化または分解に寄与する食品 / 成分の確立された役割から得られる場合もあれば, 適切な食品 / 成分と比較して, または例外的に介入なしと比較して, あるいはその両方でホモシステイン濃度が低下することを示すヒト介入研究から得られる場合もある。研究期間に関しては, ホモシステイン濃度は栄養介入の 4 週間後に安定する傾向にあるが, 試験特性 (例えば, 適切な導入期間) や介入品の特性による影響を受けるため, さらに食品 / 成分を長期間 (例えば, 8 週間) 継続して介入した際の, 効果の持続性についても根拠を示す必要があるとされている。

8. 静脈血流

静脈にある弁が機能不全になると血液が逆流することがあり, これを静脈還流という。静脈還流は, 血液の還流障害と静脈圧の上昇を特徴とする病的状態であり, 静脈うっ滞, そして最終的には微小血管症を引き起こす可能性がある。そのため, 正常な静脈血流を維持することは, 有益な生理学的効果である。ヒトにおける静脈を含む血管内の血流 (静脈還流など) は, 動的超音波技術 (デュプレックス Doppler など) により評価できる。大伏在静脈径と膝窩静脈径は, 単独でヘルスクレームのための科学的根拠となるアウトカムではない。対象については, 非疾患集団を対象としたヒト試験の結果は, 正常な静脈血流の維持に関するヘルスクレームの科学的根拠に使用できる。しかし, ヘルスクレームに関連した選択基準と研究集団の特性に関する情報, およびヘルスクレームの対象となる集団 (慢性静脈不全 (CVI) でない健常者) に結果 (CVI 患者を対象としたデータなど) を外挿する根拠を明らかにする必要がある, その妥当性は適宜検討される。なお, 静脈瘤および関連する慢性静脈疾患の患者を対象にした, その疾患の治療に関連する研究は, 一般集団における静脈機能に関するへ

ルスクレームの根拠には使用できない。

おわりに

全 15 回に渡った EFSA ガイダンスの紹介も、本稿が最終回である。EFSA ガイダンスは機能性表示食品制度に大きな影響を与えているが、EFSA ガイダンスで紹介されているアウトカムやヘルスクレームの中には、機能性表示食品で取り入れられていないものが数多く存在する印象であった。2025 年 4 月 1 日より、提出する様式や義務事項が大きく変更となり、安全性・機能性が消費者に対してより明瞭になることが期待される。しかし、規制される項目が増えることで表現の幅が狭まる可能性も懸念される。機能性表示食品のヘルスク

レームにおいて重要なのは「健康の維持・増進に資する」および「疾病の診断や治療、予防、ならびに肉体改造、健康の増強に該当しない」の範囲に収まることである。また、あくまで機能性表示食品は「食品」であり、医薬品や医薬部外品とのすみわけが必要とされる点において、事業者は表示可能な範囲がなかなか広がらないジレンマをこれまで多く抱えていたように感じる。日本の健康食品産業の発展と活性化に向け、海外のガイドライン・ガイダンスも参考とした制度の拡充が期待されることから、本連載が、こうした発展や活性化に積極的に取り組む事業者の挑戦のヒントになれば幸いである。

参考文献

1. Turck D, Bresson J, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, *et al.*: Guidance for the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health. *EFSA Journal* **16**(1): e05136, 2018.