

新規機能性食品の臨床試験による保健機能評価について

平山佳伸
(大阪市立大学教授*)

Evaluation of Health-promoting Function by Clinical Trials of New Functional Foods

Yoshinobu HIRAYAMA, Ph. D.
Professor, Osaka City University

Summary

After the introduction of Food for Specified Health Uses system in 1991, circumstances in which functions of foods are evaluated by clinical trials, are improving. Issues of clinical trials of foods in Japan are discussed in comparing with drug cases. Necessity of the addition of systems ensuring the reliability of data is suggested in clinical trial practices of food cases. Some differences of endpoints between drugs and foods are pointed out, and needs of experts who explain medical meanings of such differences to consumers are discussed. In the case of evaluation of disease risk reduction, large scale clinical trials are needed, and then financial supports by government are needed.

1 医薬品と食品の区分について

医薬品と食品は、人間が意図的に摂取するという共通点があるが、規制の方法は根本的に異なっていた。すなわち、食品は、衛生上の問題が無い限り原則自由な販売ができるが、医薬品は、承認されたものでないと販売できないのである。また、医薬品は、効能・効果、用法・用量を表示する義務があるが、食品には効能を表示することが許されていなかった。ところが、1980年代に基礎的な研究により食品の機能が整理され、栄養となる一次機能、味・香などの感覚機能（二次機能）のほかに、体調調節機能という三次機能が存在するとされた¹⁾。この研究成果を受け、食品分野で機能表示を可能にしたのが、1991年に創設された「特定保健用食品」である。その後、栄養機能食品が創設されて、あわせて「保健機能食品」とされている。特定保健用食品は、個別に審査をして表示内容を許可する個別評価型での対応とされ、栄養機能食品は、規格基準を定めてそれに適合することを求める規格基準型での対応がされている。

栄養機能食品の規格基準の内容は、表1に示すとおりで、関与成分は、5種のミネラル、12種のビタミンに限定され、1日摂取目安量や表示内容が決められている²⁾。

一方、特定保健用食品の範囲としては、表示の原則をみれば理解できる。すなわち、一般的な原則として「健康の維持、増進に役立つ、又は適する旨を表現するものであ

Table 1 Outline of Food with Nutrient Function Claims

1	栄養成分の範囲
1)	ミネラル類 (5種) : Zn, Ca, Fe, Cu, Mg
2)	ビタミン類 (12種) : ナイアシン, パントテン酸, ビオチン, VA, VB ₁ , VB ₂ , VB ₁₂ , VC, VD, VE, 葉酸
2	規格基準
1)	1日当たりの摂取目安量 : 上限値と下限値を満たす 例 : Zn 3 mg~15 mg
3	表示事項
1)	栄養機能食品である旨及び栄養成分の名称
2)	栄養成分の表示
3)	栄養機能表示及び摂取する上での注意事項(記載内容は規定)
4)	一日当たりの摂取目安量
5)	機能表示成分の栄養所要量に対する割合
6)	バランスの取れた食生活の普及啓発を図る文言
7)	厚生労働大臣の個別審査を受けたものでない旨

て、明らかに医薬品と誤認されるおそれのあるものであってはならない」とされ、医薬品との区別に配慮されている。具体的には①容易に測定可能な体調の指標の維持に適する又は改善に役立つ旨、②身体の生理機能、組織機能の良好な維持に適する又は改善に役立つ旨、③身体の状態を本人が自覚でき、一時的であって継続的、慢性的でない体調の変化の改善に役立つ旨の3つの型が例示されている³⁾。実際これまでに許可された表示分野をみると、①の分野では、血糖値、血圧、コレステロール、中性脂肪、骨に関するものが、②の分野では、お腹の調子(便秘改善)、歯の健康、ミネラルの吸収に関するものがあり、③の分野のものはまだない状況である。また、2007年に改正された特定保健

*所在地：大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 (〒545-8585)

本稿は第25回日本微量栄養素学会学術集会において行われた招待講演の内容をとりまとめたものである。

用食品制度では「疾病リスク低減表示」が導入され、より一層医薬品の表示に近づいたが、現在のところ医学的・栄養学的に広く関係者のコンセンサスが得られている、「カルシウムと骨粗しょう症リスクの低減」と「薬酸と神経管閉鎖障害の子供の出産リスクの低減」の組み合わせのみが許可されている⁴⁾。

保健機能食品以外では、いわゆる「健康食品」が機能性を暗示するような宣伝を行って販売されている現状があるが、食薬区分に関する通知に基づいて、医薬品の分野に入らないように薬事法で監視され、また、宣伝内容にも根拠が求められるような状況に至っている。このため、一部のものでは臨床試験での実証を行う努力がされている。

このように、食品の分野においても、機能性を臨床評価する環境が現在拡大しつつある状況であるが、薬事法との関係で医薬品が関係する疾患の治療に近い機能性を評価することが困難になっている。基礎的な研究では食品の三次機能として示された「生体防御」、「疾病の回復」、「老化抑制」に関する特定保健用食品等の開発が行われていない。しかし、このような分野を期待して健康食品が使用されていることも事実であり、今後、十分な臨床的評価を行えるような環境整備が必要である。

次に、臨床評価がある程度進んでいる分野の状況を医薬品の場合と比較しながら論じてみたい。

2 食品の臨床試験の実施体制について

医薬品であろうと食品であろうと臨床試験を実施する場合には被験者の倫理性を確保する必要があり、その原則は「ヘルシンキ宣言」⁵⁾に示されている。それを実際の国内の規制として示したのが、医薬品ではGCP省令（「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」⁶⁾であり、特定保健用食品では「疫学研究に関する倫理指針」⁷⁾である。両者において規定されている項目を比較したのが表2である。

医薬品のGCPでは倫理性の確保以外にデータの信頼性の確保が図られるように詳細な項目が規定されており、そ

Table 2 Comparison of Clinical Trial Practice Standards between Drug and Food for Specified Health Uses

項目		医薬品 (GCP)	特定保健用食品 (疫学研究の倫理指針)
依頼者 (企業)	モニタリング 監査	規定あり 規定あり	規定なし 規定なし
医療機関	病院長の責務 責任医師の責務 手順書の作成	規定あり 規定あり 規定あり	規定あり 規定あり 規定なし
審査委員会		治験審査委員会	倫理審査委員会
試験実施計画書		依頼者が作成	研究者が作成
インフォームド・コンセント		文書説明文書同意	文書説明文書同意
資料の保存		規定あり	規定あり
研究結果の公表		規定なし	公表規定あり
規制当局の調査		総合機構が実施	体制なし

れが特定保健用食品の場合との相違になっている。具体的には、依頼者によるモニタリングや監査、医療機関における手順書、規制当局による調査が特定保健用食品の場合には規定されていない。

倫理性を確保することは当然であるが、実際の試験の進行状況をチェックしながら計画通りに試験を実行することを担保するための信頼性に関する規定は、計画段階のみならず実施段階においても被験者の人権を最大限守る姿勢としては重要であり、特定保健用食品の場合であっても医薬品の場合を参考にしながら実行することは可能である。医療機関において手順書を整備し、依頼者がモニタリングや監査を実施することは是非とも実行するべきであろう。

3 食品の臨床試験のデザインについて

医薬品と特定保健用食品の臨床試験のデザインの比較を骨と血糖に関する品目の試験の内容をもとに行うと、食品の場合の問題点が明らかになる。なお、骨は大きな違いが見られる例として、血糖は最近注目されている分野の例として示した。

骨に関する医薬品と特定保健用食品の臨床試験の内容を比較したのが表3である。同じような薬理作用により効果を発揮するものを示したが、大きな違いは、評価項目の相違である。医薬品は、骨量や骨折を評価項目としているのに対し、特定保健用食品は骨代謝マーカー（ γ カルボキシオステオカルシン）である。現状での医学的なエビデンスから言えば、骨の強度を正確に評価する方法は骨折がどの程度減少するかを測定することが唯一の方法と言われており、その評価には2~3年程度の試験期間が必要である。次善の方法としては、その骨折に最も影響するものということで骨量の増加を指標にすることが行われている。この場合には半年から1年程度の試験期間が必要である。さらに骨量に関するものとして骨代謝マーカーがあるが、この測定には数週間があればできる反面、このマーカーの動きと骨量の増加との間の定量的な関係はまだ不明な状況である。評価項目の相違は、試験期間の相違になり、被験者

Table 3 Comparison of Bone related Clinical Trials between Drug and Food for Specified Health Uses

	医薬品 A ⁸⁾	トクホ A ⁹⁾
有効成分	メナテトレノン (ビタミン K ₂)	納豆菌 (ビタミン K ₂ 含有)
薬理作用	オステオカルシン活性化	オステオカルシン活性化
試験デザイン	実薬対照二重盲検比較試験	試験1:3 摂取量増量試験 (単群) 試験2:3 摂取量試験 (並行群)
摂取期間	48 週間	試験1:1 週間, 試験2:2 週間
被験者	閉経後・老人性骨粗しょう症	試験1: 健康男性, 試験2: 健康男女
参加人数	562 名	試験1:8 名, 試験2:48 名 (うち女3名)
評価項目	腰背部痛, 骨量, 骨代謝パラメータ, 骨折	血清ビタミン K ₂ 量, 血清 γ カルボキシオステオカルシン量
解析方法	群間比較 (優越性)	摂取前後, 群間の比較 (優越性: K ₂ 量, γ カルボキシオステオカルシン量)

の必要数の違いになっている。

血糖に関する医薬品と特定保健用食品の臨床試験の比較を表4に示した。現状の医学では、糖尿病の進行を評価する指標としてHbA1c（糖化ヘモグロビン）や空腹時血糖値とされている。一方、糖の吸収を遅延させて血糖の上昇を抑える作用を直接評価する方法としては、食後の血糖の推移を比較することも意味のあるものである。ただし、血糖の上昇の抑制の程度と高血糖症状の改善状況との定量的な関係は明らかではない。

Table 4 Comparison of Blood Glucose related Clinical Trials between Drug and Food for Specified Health Uses

	医薬品 A ¹⁰⁾	トクホ A ¹¹⁾	トクホ B ¹²⁾
有効成分	ミグリトール	難消化性デキストリン	トウチエキス
薬理作用	αグルコシダーゼ阻害	2糖類分解緩和	αグルコシダーゼ阻害
試験デザイン	プラセボ・実薬対照二重盲検並行群間比較試験	二重盲検クロスオーバー比較試験	プラセボ対照二重盲検無作為化試験
摂取期間	12週	1回	6ヶ月
被験者	2型糖尿病患者	健康人	境界型、軽症患者
参加人数	438名	34名	47名
評価項目	HbA1c, 食後血糖値	食後血糖頂値	空腹時血糖値, HbA1c
解析方法	群間比較（優越性, 非劣性）	群間比較（優越性）	群別に投与前後の比較群間比較（優越性）

臨床試験の結果を反映した特定保健用食品の表示では、骨は「カルシウムが骨になるのを助ける骨たんぱく質（オステオカルシン）の働きを高めるように工夫されています。」、血糖は「糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方の食生活の改善に役立ちます。」とされており、試験の結果を正確に表している。しかし、その医学的な意味を知ったうえで、例えば臨床試験では評価していない骨量の変化や糖化ヘモグロビンの変化を定期的に検査しながら使用するよう啓発する必要がある、この点で専門家の関与が必要になるだろう。

また、評価の統計学的処理の方法においても、複数の項目についての比較、群間の比較、開始前との比較など多くの処理を何回も繰り返す状況が見られる。これは、適切な統計処理ではないので、評価項目を主項目と副項目に分け、主項目での統計処理で有意差が出るような被験者の必要数をあらかじめ設定したうえで試験を実施する適切な検証試験を計画しなければならない。

最後に、食品の機能性で期待されるものは、長期に摂取して疾病リスクを低減することである。しかし、この評価のためには、例えば、表5に示したβカロチンの肺がん予防効果を評価した試験のように、多くの被験者の協力、長期間の試験期間、プラセボの理解などが必要であり、大規模な試験を実行する体制も必要である。したがって、国内において一企業がこのような試験を実施することは、資金的にも人的にも不可能であり、国の関与が必須である。また、海外ではこの分野の大規模な臨床試験に国からの研究費が投入されており、今後もそれらの結果が公表される

だろう。この点でも、試験結果を適切に評価し、国民に啓発していく専門家が必要になってくるだろう。

Table 5 Outline of a Large Scale Clinical Trial of β-Carotene¹³⁾

1	フィンランドの研究 1994年に論文発表
2	目的：喫煙男性の肺がん発生予防効果を検討
3	試験の規模：参加人数：29,133人 追跡期間：5~8年
4	試験デザイン：プラセボ対照二重盲検試験
5	試験群
	1) αトコフェロール 50mg/日
	2) βカロチン 20mg/日（日本の栄養機能食品では3.6mg以下/日）
	3) αトコフェロール+βカロチン
	4) プラセボ
6	結果
	1) αトコフェロールは予防効果がない
	2) βカロチン投与で肺がんになりやすい（18（3-36）%増）
	3) αトコフェロールは総死亡率に影響しない
	4) βカロチンでは死亡率が上昇する（8（1-16）%増）

4 まとめ

以上をまとめると以下ようになる。

- ① 食品の保健機能の評価には、法規制の影響があり、特定保健用食品以外の場合には適切な臨床試験が実施困難な状況である。
- ② 現状の特定保健用食品の臨床試験については、試験の実施体制、試験のデザインなど改良すべき点があるが、対応は可能である。試験結果を適切に評価し、国民を啓発する専門家が必要である。
- ③ 食品の機能性で期待するのが、作用緩和で予防的な効果であるならば、本来、大規模な長期の試験が必要だが、企業に開発を依存している限り、市場規模からみて、このような試験を期待できない。国の支援が必要である。

参考文献

- 1) 藤巻正生監修（1988）食品機能 機能性食品創製の基盤，学会出版センター，東京
- 2) 「保健機能食品制度の見直しに伴う栄養機能食品の取扱いの改正について」食安新発第0202001号，平成17年2月1日，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長通知
- 3) 「保健機能食品制度の見直しに伴う特定保健用食品の審査等取扱い及び指導要領の改正について」食安発第0201002号，平成17年2月1日，厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知
- 4) 「特定保健用食品における疾病リスク低減表示について」食安新発第0201003号，平成17年2月1日，厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室長通知
- 5) http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html 日本医師会誌
- 6) 野口隆志編集（2007）「改正 GCP 治験ハンドブック」

改訂版, (株)薬事日報社, 東京

- 7) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/ikenkyu/sisin2.html> 厚生労働省ホームページより入手
- 8) 折茂 肇, 藤田拓男, 小野村敏信, 井上哲郎, 串田一博, 白木正孝 (1992) 骨粗しょう症に対する Ea-0167 (Menatetrenone) の臨床評価－アルファカルシドールを対照とした臨床第Ⅲ相多施設二重盲検比較試験－, 臨床評価 20: 45-100
- 9) Yoshinori Tsukamoto, Hideyuki Ichise, Masayoshi Yamaguchi (2000) Prolonged Intake of Dietary Fermented Soybeans(Natto)with the Reinforced Vitamin K2 (Menaquinone-7) Enhances Circulating γ -Carboxylated Osteocalcin Concentration in Normal Individuals. J. Health Sci., 46: 317-321
- 10) <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g051009/index.html?submit=%C9%BD%BC%A8> ミグリトールの申請資料概要 (医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページより入手)
- 11) 山崎祥史, 福田真一, 白石浩荘, 泉康雄 (2006) 難消化性デキストリンを配合した米菓の摂取が健常成人の食後血糖値に与える影響－米菓 80kcal 摂取における検討－, 生活衛生 50: 84-88
- 12) Hiroyuki Fujita, Tomohide Yamagami, Kazunori Ohshima (2003) Long-term ingestion of Touchi-extract, an α -glucosidase inhibitor, by borderline and mild type-2 diabetic subjects is safe and significantly reduced blood glucose levels, Nutr. Res., 23: 713-722
- 13) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group (1994) The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers, N. Engl. J. Med., 330: 1029-1035