

「成分」の考え方と、エビデンスに関する関係について

国立医薬品食品衛生研究所 合田幸広

5月2日の検討会において、定量測定可能な関与「成分」がある場合について、保健機能成分として、機能性表示を認めるとの案が提出された。合田は、同日の検討会において、「成分」について正確に定義しないと、機能性と安全性担保のための具体的な品質保証ができないと考え、その旨発言した。本件に関し、合田の意見をここでまとめたので、提出する。

1. 基本原則

天然物（多成分系の化合物群）において、品質保証（ヒト試験が行われたものと、同じ有効性、安全性を示す製品であることを保証すること）を行うためには、成分の定量だけでなく、成分の定性確認も重要。

成分とは、現実には、なんらかの分析技術に基づいて、捉えることのできるものである。どのような分析方法に基づいて、成分を捉えるのか、個別の対象物毎に、よく考える必要がある。多くの場合、定量は、化合物群をまとめて定量するが、実際には、化合物群のそれぞれの含量が有効性、安全性に影響を与えるため、定量分析だけでなく、定性的なパターン分析と組み合わせることが重要となる。

2. 「成分」（化合物群）の定義

A1：成分が、単一の化合物、あるいは、構造式が近似した5化合物程度の低分子（分子量1500程度以下）化合物群である場合

化合物群としての例：ドコサヘキサエン酸エチルエステル

（品質保証に、パターン分析は、ほとんど不要、個別定量で、対応可能）

A2：成分が、一定の構造式で代表され、基原等で規制される少数（およそ20化合物以内）の低分子（分子量1500程度以下）化合物群である場合

化合物群としての例：温州ミカン由来β-クリプトキサンチン脂肪酸エステル、ビルベリー由来アントシアニン（デルフィニジン、シアニジン、ペチュニジン、ペオニジン、マルビジンの3-O-グルコシド及び3-O-ガラクトシド）、ダイズイソフラボン（ダイジン、グリシチン、ゲニスチン、6''-O-アセチル体 x3、6''-O-マロニル体 x3、ダイゼイン、グリシテイン、ゲニス테인）

（品質保証には、定量分析に、定性的なパターン分析を組み合わせる必要がある）

A3：成分が、一定の構造式で代表されるが、大きな化合物群である場合

化合物群としての例：アントシアニン、イソフラボン

（化合物群が広すぎて、品質保証が不可能）

B1：成分が、一定の特徴的な構造を持つ（一定の構造式であらわせる）高分子（分子量1500程度以上）であり、基原に加え、構造式、重合度や分子量等で化合物群の幅が規定でき、成分の定性が可能である場合

化合物群としての例：リンゴ由来ポリフェノール、グアバ由来ポリフェノール、トウモロコシ由来難溶性デキストリン、サイリウム食物繊維

(品質保証に、定量分析だけでなく、基原の保証や、化合物群としての特徴を捉えた何らかの指標を組み合わせた定性分析が必要となる)

B2：成分が、一定の構造を持つ高分子（分子量 1500 程度以上）であるが、様々な構造の変化や存在比の変化があり、大きな化合物群である場合

化合物群としての例：高分子ポリフェノール

(化合物群が広すぎて、品質保証が不可能)

今回の対象成分は、

直接的又は間接的に定量可能なA1、A2、B1の成分とする。大きな化合物群となる、A3、B2は含めない。

3. 「成分」と、機能性表示のために必要なヒト試験等との関係

A1の場合

錠剤、カプセル等の加工食品の場合

以下の実証が行われていること

イ：最終製品を用いた安全性と有効性に関するヒト介入試験がおこなわれていること。関与成分の量について、元データと表示食品について同等であること。

ロ：レビューによる場合、その成分が、少なくとも 95%（賦形剤等をのぞく）以上入った試料により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われていること。関与成分の量について、元データと表示食品について同等であること。

食品であることが明確な加工食品の場合

以下の実証が行われていること

イ：最終製品を用いた安全性と有効性に関するヒト介入試験がおこなわれていること。関与成分の量について、元データと表示食品について同等であること。

ロ：レビューによる場合、その成分が、少なくとも 95%（賦形剤等をのぞく）以上入った試料により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われていること。関与成分の量について、元データと表示食品について同等であること。

生鮮食品（長い食経験のある伝統的な加工食品を含む）の場合

以下の実証がおこなわれていること

イ：最終製品を用いた安全性と有効性のヒト介入試験がおこなわれていること。さらに、介入試験で使用された関与成分の量が一定の範囲であり、表示食品においても関与成分の量が一定の範囲（安全性が、食経験等で確立している場合には、関与成分の量は一定以上）であることを示せること。

ロ：レビューによる場合、その成分が、少なくとも 95%（賦形剤等をのぞく）以上入った試料により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われており、表示食品においても、関与成分の量が、試験により、元データと橋渡し可能な一定の範囲（安全性が、食経験等で確立している場合には、関与成分の量は一定以上）であること（実質的同等性）を示せること。

ハ：最終製品についての観察研究による場合、観察研究で使用された製品について、品種や栽培地、採取時期等で範囲を規定する。それ以外の品種や栽培地の場合には、関与成分の量が、試験により、元データと橋渡し可能な一定の範囲（安全性が、食経

験等で確立している場合には、関与成分の量は一定以上) であること (実質的同等性) を示せること。

A2 の場合

錠剤、カプセル等の加工食品の場合

以下の実証が行われていること

イ：最終製品を用いた安全性と有効性に関するヒト介入試験がおこなわれていること。さらに、基原等で規制される成分パターンについて示せ、表示食品においても、関与成分の量が同等であるだけでなく、関与成分のパターンについて、試験により、元データと橋渡し可能な一定の範囲であること (実質的同等性) を示せること。

ロ：レビューによる場合、その成分が、少なくとも 95% (賦形剤等をのぞく) 以上入った試料により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われていること。さらに、基原等で規制される関与成分の量とパターンが明確で、表示食品においても、関与成分の量とパターンが、試験により、元データと橋渡し可能な一定の範囲であること (実質的同等性) を示せること。

食品であることが明確な加工食品の場合

以下の実証が行われていること

イ：最終製品を用いた安全性と有効性に関するヒト介入試験がおこなわれていること。さらに、基原等で規制される成分パターンについて示せ、表示食品においても、関与成分の量が同等であるだけでなく、関与成分のパターンについて、試験により、元データと橋渡し可能な一定の範囲であること (実質的同等性) を示せること。

ロ1：レビューによる場合、その成分が、少なくとも 95% (賦形剤等をのぞく) 以上入った試料により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われていること。さらに、基原等で規制される関与成分の量とパターンが明確で、表示食品においても、関与成分の量とパターンが、試験により、元データと橋渡し可能な一定の範囲であること (実質的同等性) を示せること。

ロ2：レビューによる場合、その製品と同様と考えられる加工食品において、その成分が一定量入った加工食品により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われていること。さらに、基原等で規制される関与成分の量とパターンが明確で、表示食品においても、関与成分の量とパターンが、試験により、試験の行われた加工食品の元データと橋渡し可能な一定の範囲であること (実質的同等性) を示せること。

生鮮食品 (長い食経験のある伝統的な加工食品を含む) の場合

以下の実証がおこなわれていること

イ：最終製品を用いた安全性と有効性に関するヒト介入試験がおこなわれていること。さらに、基原等で規制される関与成分の量とパターンが明確で、介入試験で用いられた関与成分の量とパターンが一定の範囲であり、表示食品においても、関与成分の量とパターンが、試験により、元データと橋渡し可能な一定の範囲 (安全性が、食経験等で確立している場合には、関与成分の量は一定以上) であること (実質的同等性) を示せること。

ロ：レビューによる場合、その成分が、少なくとも 95% (賦形剤等をのぞく) 以上入った試料により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われており、表示食品においても、関与成分の量とパターンが、試験により、元データと橋渡し可能な一定の範囲 (安全性が、食経験等で確立している場合には、関与成分の量は一定以上) であること (実質的同等性) を示せること。

ハ：最終製品についての観察研究による場合、観察研究で使用された製品について、

品種や栽培地、採取時期等で範囲を規定する。それ以外の品種や栽培地の場合には、関与成分の量とパターンが、試験により、元データと橋渡し可能な一定の範囲（安全性が、食経験等で確立している場合には、関与成分の量は一定以上）であること（実質的同等性）を示せること。

B1 の場合

錠剤カプセル等の加工食品の場合

以下の実証が行われていること

イ：最終製品を用いた安全性と有効性に関するヒト介入試験がおこなわれていること。さらに、基原や、特徴的な構造、重合度や分子量の幅等が守られていることが示すことができ、関与成分の量について、元データと表示食品について同等であること。

ロ：レビューによる場合、その成分が、少なくとも 95%（賦形剤等をのぞく）以上入った試料により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われていること。さらに、表示食品においても、関与成分の量が同等であるだけでなく、試験により、関与成分の基原や、特徴的な構造、重合度や分子量の幅等についても、元データと同等であることが示せること。

食品であることが明確な加工食品の場合

以下の実証が行われていること

イ：最終製品を用いた安全性と有効性に関するヒト介入試験がおこなわれていること。さらに、基原や、特徴的な構造、重合度や分子量の幅等が守られていることが示すことができ、関与成分の量について、元データと表示食品について同等であること。

ロ1：レビューによる場合、その成分が、少なくとも 95%（賦形剤等をのぞく）以上入った試料により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われていること。さらに、表示食品においても、関与成分の量が同等であるだけでなく、試験により、関与成分の基原、特徴的な構造、重合度や分子量の幅等についても、元データと表示食品で同等であることが示せること。

ロ2：レビューによる場合、その製品と同様と考えられる加工食品において、その成分が一定量入った加工食品により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われていること。さらに、表示食品においても、関与成分の量が同等であるだけでなく、試験により、関与成分の基原、特徴的な構造、重合度や分子量の幅等についても、試験の行われた加工食品のデータと、表示食品とで、橋渡し可能な一定の範囲であること（実質的同等性）を示せること。

生鮮食品（長い食経験のある伝統的な加工食品を含む）の場合

以下の実証がおこなわれていること

イ：最終製品を用いた安全性と有効性のヒト介入試験がおこなわれていること。さらに、介入試験での元データと表示食品において、原材料の基原（加工食品の場合は製法についても）が同一であること、及び関与成分の量と、規定された特徴的な構造、重合度や分子量の幅等が守られ、これらの値が橋渡し可能な一定の範囲（安全性が、食経験等で確立している場合には、関与成分の量が一定以上）であること（実質的同等性）を示せること。

ロ：レビューによる場合、その成分が、少なくとも 95%（賦形剤等をのぞく）以上入った試料により、安全性と有効性に関するヒト介入試験が行われており、さらに、介入試験での元データと表示食品において、原材料の基原が同一であること、及び関与成分の量と、規定された特徴的な構造、重合度や分子量の幅等が守られ、これらの値が橋渡し可能な一定の範囲（安全性が、食経験等で確立している場合には、関与成

分の量は一定以上) であること (実質的同等性) を示せること。

ハ：最終製品についての観察研究による場合、観察研究で使用された製品について、品種や栽培地等で範囲を規定する。それ以外の品種や栽培地の場合には、関与成分の量と規定された特徴的な構造、重合度や分子量の幅等が守られ、これらの値が橋渡し可能な一定の範囲 (安全性が、食経験等で確立している場合には、関与成分の量は一定以上) であること (実質的同等性) を示せること。

レビューによる場合の注意事項

レビューする論文のレベルは千差万別である。特に、ヒト試験においては、GCP レベルを含めて試験の体制と精度の差が大きいため、先進国で出版される学会誌、国際誌に採択された論文のみを対象論文とする。