

ASCON 科学者委員会（以下、委員会）による機能性表示食品の評価に際して委員会において検討したのは評価の目的と評価の基準である。そして、この2つは実際の評価を進める中で何度か変更した。委員会の評価に対する理解を深めていただくために、その経緯と理由を明らかにしておく。

## 1. 委員会の評価の目的

### ① 安全性評価

評価の第1の目的は、「製品の安全性評価」である。これについては届出の内容に基づいて、主に有効成分について薬理学・毒性学的観点から評価を行った。また、資料がある場合には最終製品についても評価を行った。その際、GMPなどの製造工程管理が実施されているのかも評価の対象とした。慎重な評価の結果、A80までに製品については大きな懸念はなかった。しかし、安全性の評価には大きな限界がある。

機能性表示食品は1年以上の長期間にわたって毎日飲み続けることが多い。これは、必要な時期だけ摂取して症状がなくなったら摂取を止める医薬品と大きく違う点である。何年間にわたってある化学物質の摂取を続けることのリスクはかなり大きいものと推測されるが、実際にはそのような長期投与の実験結果はないので、評価はできない。一方、最近のシステマティックレビューによれば、ビタミン剤を長期間飲み続けている多数の人たちの疫学調査の結果、ビタミン剤の長期摂取は健康によい影響がないだけでなく、むしろ悪影響がある可能性が示されている\*。機能性表示食品の安全性についても、将来的には疫学調査などによる詳細な検討が必要である。\* Annals of Internal Medicine 159 (12) 2013

消費者庁ガイドラインでは食経験を安全性の根拠に使用してもよいとしている。しかし、慎重な試験計画に基づかない食経験調査で得られる情報は限られ、急性毒性か強い慢性毒性に限られる。この理由で届出資料に記載された食経験の調査は安全性評価の根拠としては不十分である。

このような限定的な条件にもかかわらず安全性評価を行うことについては委員会内部でも深刻な議論があった。しかし、評価を放棄するわけにはいかないという結論に達し、前述のように「大きな懸念はない」という結論になった。しかし、それは主に急性毒性についての結論であり、長期摂取の結果起こりうる慢性毒性についてはさらに検討が必要であることを追記する。

### ② 有効性評価

第2の目的は、「製品の有効性の評価」である。当初は、届出の論文内容を検討すること

により、「製品の効能の強さ」について評価をすることを考えていた。消費者が最も知りたいのが「どのくらいの効能があるのか」だからである。しかし、実際に届出論文の検討を始めると、これは事実上不可能であることが分かった。それは、論文自体が届出書類に添付されている例は少なく、委員会が独自に論文を取り寄せなくてはならないこと、論文を入手しても、ボランティアである少数の委員が多数の論文を詳しく読んでその内容を分析することが時間的に困難なことなどの理由である。

さらに、その背景にある大きな理由は、機能性表示食品は食品であり、その効果は医薬品に比べて極めてマイルドなことである。そして、そのような微弱な効果の強弱を的確に評価することが困難なことである。要するに機能性表示食品の効果/機能性については、「効果/機能性はない」と「微弱な効果/機能性が認められる」の二つにしか分類できないのが現実といえる。

そこで、評価の目的を「製品の効果/機能性の強さ」ではなく、「表示の科学的根拠の程度」に変更した。具体的には、届出の機能性表示の根拠となる論文が何報あるのかで根拠の程度を判断する方式である。「表示の科学的根拠の程度」を評価する意味は、その機能性表示の信頼性を消費者に知らせることといえる。評価の結果は3段階で表示したが、評価Aの製品と評価Cの製品の違いは、評価Aのほうが評価Bより有効性を示す論文がたくさんあるということであり、論文が多いことが効果/機能性の強さを表すものではないことを理解していただきたい。繰り返しになるが、すべての機能性表示食品の効果/機能性はあったとしても微弱であり、大差はない。その微弱な効果/機能性があるという科学的根拠がどの程度存在するのかを評価したものである。

### ③ 消費者のための評価

多くの消費者から機能性表示食品制度は分かりにくいという声がある。とくに、届出の内容を消費者庁が審査しない以上、その内容は事実なのか、という疑問である。このような疑問に答えることが評価の重要な目的である。

### ④ 企業のための評価

多くの企業が届出を行っているが、これらの届出の内容を見るとかなり多様である。企業間の相違点は、多くの企業が消費者庁ガイドラインを遵守しているが、一部の企業はこれを無視していること、多くの企業は科学的な観点から適切な論文を届け出て、論文内容に沿った効能表示を行っているが、一部の企業には問題がみられることなどである。委員会の評価は個々の届出の評価であるとともに、多くの届出の横断的評価でもある。そして、そのような総合的な観点から個々の企業に見解を知らせることは届出の質の向上に役立ち、企業にとっても消費者にとっても望ましい結果になるものと考えられる。実際に多くの企業は委員会の意見に従って届出の改善を行っている。

## 2. 委員会の評価基準

機能性表示食品の届出は「消費者庁ガイドライン」に沿った形で行われる。そして評価に関係するのは、査読付き RCT 論文が 1 報あれば届け出が可能なこと、ただし、論文に記載した試験の被験者は成人であり、病人、妊産婦、授乳婦ではないことなどである。また病人の定義は「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に記載されている。「ガイドラインは法律ではないので、守らなくても罰則はない」としてこれを無視するような乱暴な意見もあるが、委員会の評価基準はこれらを厳守することを基本として、委員会独自の基準を設定した。

### ① 論文の質の評価

届出論文の中には製品あるいは関与成分を有効と判断する論文と無効と判断する論文がある。従って、論文の総数だけでなく、有効論文と無効論文の数および割合を考慮する必要がある。さらに、論文で採用されている試験法には二重盲検ランダム化比較試験 (RCT)、クロスオーバー試験、非ランダム化試験、単盲検試験など各種がある。また、論文には査読があるものと査読がないものがある。論文が科学の論理に従って書かれているのかを第三者が評価するシステムが査読であり、査読がない論文は著者の思い込みにすぎないこともある。さらに、試験材料として最終製品を使ったものと、その有効成分の試験を行ったものがある。これらをすべて同等の科学的根拠とは考えられないため、論文の重みづけが必要であった。

当初は「査読付き RCT 論文」以外は考慮しないこととして評価を始めた。しかし、査読付き RCT 論文以外の論文を完全に無視することは必ずしも適当ではないと考え直し、これらの論文の重みづけを行ったうえで採用する方法に変更し、評価も変更した。しかし、この作業は困難を伴った。例えば査読付き論文に比べて査読がない論文の科学的価値が低いことは科学界の常識なのだが、その価値はゼロという考え方から、多少の価値を認めるという考え方までがあり、一定の結論はない。そこで委員会は独自の判断でその価値を査読付き論文の 1/10 と決めた。さらに困難な点は、RCT 論文に比べて非 RCT 論文の価値をどの程度にするのかという点である。これは個々の論文の内容を検討して決定せざるを得ず、委員会はその価値を査読付き論文の 0.3~0.7 として、ケースバイケースで判断することにした。

次の問題になったのは、未成年や病者を被験者に使った論文である。委員会はこのような論文はガイドラインに違反するものであり、除外すべきと考えた。しかし、残った論文だけで評価を行うと「届出の評価」ではなく「届出の一部を使った評価」になってしまう。そこで、除外すべき論文があることを当該企業に知らせて、企業が対策を行った時点で評価を行うことにした。

次の問題は、試験には最終製品を用いたものと、有効成分を用いたものがあるのだが、これらをどのように評価するのかという問題である。最終製品には有効成分が含まれ、機

能を担うのは有効成分なので、一般的にはどちらで試験を行っても同様の結果になることが期待される。しかし、実際には必ずしもそうはならない。それは、最終製品に含まれる有効成分の量、有効成分以外の成分の影響、摂取した後の消化管での吸収の程度などの要因による違いである。従って、有効成分の試験より最終製品の試験のほうが証拠能力が高いといえる。そこで委員会は最終製品を使った論文の価値を、有効成分を使った論文の2倍に評価した。要するに、最終製品を使った査読付き RCT 論文が 1 報あれば評価は B になる。

次は、システマティックレビューの取り扱いである。システマティックレビューとは、いくつかの論文を集めて、その内容を分析したものであり、その科学的価値は高いと考えられている。そこで委員会はシステマティックレビュー 1 報が RCT 論文 5 報以上の価値があると判断した。しかし、実際の評価を始めると問題が起こった。システマティックレビューで使われた RCT 論文のなかに、未成年や病者を被験者に使ったものがあったのだ。そこで個々の論文の内容の検討が必要になったのだが、これは前述のように少数の委員の手余り作業だった。委員会ができることは、もしシステマティックレビューに不適切な論文が含まれている場合にはその事実を企業に伝えて対処を依頼すること、そして企業自身でシステマティックレビューに使われた論文の検証を行うことを依頼することである。

## ② 3段階評価と評価の方法

以上のような論文の質の評価を背景にして、表示の化学的根拠を A~C の 3段階で評価することにした。これもまたなぜ 2段階や 5段階ではいけないのかなどの議論がありうるが、消費者にとって分かりやすいという委員会独自の判断で 3段階評価にした。

A~C の判定基準については、消費者庁ガイドラインの最低条件は RCT 論文 1 報あることなので、これを C と評価することにした。また、これも委員会独自の判断で、B は RCT 論文が 2 報以上、A は 5 報以上とした。

次は、論文が 3 報あって、その内訳が有効 2 報、無効 1 報の場合、どう判断するのかである。単に有効論文数だけを数えると有効 2 報なので評価は B になるが、無効 1 報と有効 1 報を相殺すれば有効論文が 1 報のこるので、評価は C になる。論文 2 報の内訳が有効 1 報、無効 1 報の場合は、相殺すれば有効論文はゼロになり、評価は C 以下、すなわち「無効」になる。しかし、有効論文が 1 報あるので、必ずしも無効と断定はできない。同様に、例えば合計 195 報の論文があり、その内訳が有効 100 報、無効 95 報なら、差引で有効 5 報になり評価は A だが、有効と無効の割合から言えばほぼ半々であり、明らかに有効論文が多いとは言えないので評価は C ともいえる。

このように有効論文数だけから A~C を判定することは必ずしも合理的ではない場合があるので、有効論文数のほかに全体の論文に占める有効論文の割合も考慮することにした。そして、有効論文の比率が 50% 以上の場合には C、65% 以上の場合には B、75% 以上の場合には A という、これもまた委員会独自の基準を設定した。これに当てはめると、有効 1 報と無効

1 報の場合には有効の比率が 50% で評価は C、有効 2 報と無効 1 報の場合には有効の比率が 67% で評価は B、有効 100 報と無効 95 報の場合には有効の比率が 51% で C になる。

このように論文数による評価と割合による評価の結果は必ずしも一致しないが、そのどちらを採用した方が合理的かは委員の科学的常識で判断した。

委員会の評価の目的を「製品の効果/機能性の強さ」から「製品の科学的根拠の程度」に変更したことはすでに述べたが、その場合でも論文に内容の検討は必要だった。そして、その過程でいくつかの問題が起こった。例えば査読付き RCT 論文であっても論文の質が必ずしも十分でないものである。一つの例を挙げると、ある製品を何週間か摂取しても、対照群との間に有意差がつくのはある週の 1 点だけ、あるいは摂取を止めた後で有意差がついたなどの結果だ。委員の科学的常識からすると、これらは「偶然の有意差」である可能性が高く、「効果があることの証明」とは考えられない。しかし、論文の結論には「有効」と記載されていた。このような論文は委員の判断で「無効」と判定すべきと考え、当初はそのような評価を行った。しかし、前述のように、少ない数の委員がすべての製品についてそのような効果/機能性の評価を行うことは不可能であり、また有効と無効を議論の余地なく明確に判定することが困難であるという事情があったため、論文の内容の審査は行わないことにした。要するに、委員にとって疑問がある論文でも、査読が行われている以上はこれを尊重する方式である。査読が不十分である疑いは強いが、それは科学界が負うべき責任であり、申請企業の責任ではないことも議論した。こうして論文の内容を評価することをやめた結果、当初の評価結果のいくつかは変更になった。

### ③ 評価基準の改訂

基準がなければ評価はできない。従って評価作業の最も重要な部分は、科学的で公正で明確で詳細な評価基準を決めることである。そうすれば、評価はこの基準に沿って機械的に行うことが可能であり、委員の裁量の範囲は小さくなり、客観的で公平な評価を行うことができる。しかし、これまで述べたように一律の基準には当てはまらない例が出てきているので、委員の裁量の範囲をゼロにすることができないのも事実である。これまでと同様に、今後も、できる限り基準を詳細に設定することにより裁量の範囲を狭くすることが必要であり、その結果、今後も評価基準が変更になる可能性があり、その結果、個々の製品の評価が変更になる可能性もあることを申し添えておく。

なお、多くの届出の訂正が行われ、その一部は評価結果に影響を及ぼすような訂正である。しかし、委員会がこれらの訂正のすべてをタイミングよく把握し、その内容を検討し、評価をやり直すことは事実上難しい。従って、届出の訂正が委員会の評価に反映されるまでに時間がかかることがありうることもご理解いただきたい。

## 3. 委員会の評価基準のまとめ

①「届出論文の形式評価」の基準は「消費者庁ガイドライン」および「特定保健用食品申

請に係る申請書作成上の留意事項」を基本として、委員会独自の基準を設定する。例えば、ガイドラインの「成人」は20歳以上と判断するなどである。

②「製品の安全性評価」は届け出論文などの内容に基づいて薬理学・毒性学的観点から行う。その際、GMPなどの製造工程管理が実施されているのかも評価の対象とする。

③「科学的根拠の程度」については、論文の数と査読の有無と試験方法を基本として、以下のような委員会独自の基準を設定する。「査読なし論文」の科学的な価値は低いため、根拠の程度は「査読付き論文」の0.1と判定する。試験方法については、「非ランダム化比較試験」の根拠の程度は「ランダム化比較試験」の0.3～0.7と判定する。最終製品を使った臨床試験の根拠の程度は、成分を使った臨床試験の2倍に評価する。

#### <委員会評価基準>

A：有効性について十分な科学的根拠がある（5報以上のRCT論文やシステマティックレビューで有効の判定がある場合）

B：有効性についてかなりの科学的根拠がある（RCT論文が2報以上あり、有効の判定が多数の場合、あるいは最終製品でのRCTが1報の場合）

C：有効性についてある程度の科学的根拠がある（RCT論文が1報のみ、あるいは2報以上で有効と無効が拮抗する場合）

ただし、有効性について科学的根拠に達するため追加の資料／説明が必要な場合には判定を保留して、企業からの回答を待つ最終判定を行う。もし企業からの回答が不十分であると判断した時には、評価を「見解不一致」とし、意見交換の内容を公表する。

④委員会の評価は委員会の独自基準に基づくものであるため、評価結果については当該企業と意見交換を行い合意ができた時には評価を確定して意見交換の内容とともに公表する。

#### 4. これまでの評価結果の概要と総括

① 今回評価した79製品のうち71製品の届出はASCON評価基準にも適合していた。このことは、委員会評価基準が多数の企業の判断基準と一致していることを示している。

② 一方、79製品のうち6製品の届出は委員会評価基準に適合せず、意見交換でも合意に達しなかった。具体的には成人年齢を18歳とするか20歳とするか、BMI30を超える肥満者でも医師の判断で被験者に加えることができるか、などの点であり、一部の企業は多数の企業とは異なった判断基準を持つことが明らかになった。さらに、消費者庁が届出を受理したことは、消費者庁が届出の内容の正当性を認めたことだという間違った主張もあった。これらの点は、関係業界での統一見解と共通理解が求められる。

③ 2製品については現在も評価を継続しているので、確定した時点で発表の予定である。

④ 以上、多くの企業が機能性表示食品制度の趣旨に沿った届出を行っている現状が明らかになった。しかし、一部の企業は消費者庁ガイドラインに関してASCONあるいは多数の企業の解釈と異なった解釈をしている現状もまた明らかになった。