

抗疲労臨床評価ガイドライン

日常生活により問題となる疲労に対する抗疲労製品の効果に関する臨床評価ガイドライン

日本疲労学会

第1版作成:平成23年12月22日

第2版作成:平成23年3月31日

第3版作成:平成23年5月1日

第4版作成:平成23年5月6日

第5版作成平成23年7月22日

目次

1. 緒言.....	3
2. 目的.....	4
3. 適用範囲.....	4
4. 基本的事項と臨床試験総論.....	4
4.1 日常生活における疲労の定義.....	4
4.2 臨床試験の実施にあたって従うべき指針.....	4
4.3 健康被害への対応.....	4
4.4 安全性情報への対応.....	4
4.5 試験実施計画書の主な記載項目.....	5
5. 臨床試験各論.....	5
5.1 安全性試験.....	5
5.1.1 目的.....	5
5.1.2 試験担当者及び試験施設.....	7
5.1.3 被験者.....	7
5.1.4 試験デザイン.....	7
5.2 有効性試験.....	7
5.2.1 目的.....	7
5.2.2 試験担当者及び試験施設.....	8
5.2.3 被験者.....	8
5.2.4 試験デザイン.....	8
5.2.5 評価方法.....	8
6. 本ガイドラインの改訂について.....	9
7. 別表 評価項目及び効果判定の例.....	10
Q&A.....	11
参考資料 1.....	12
参考資料 2.....	13

日常生活により問題となる疲労に対する抗疲労製品の効果に関する臨床評価ガイドライン

1. 緒言

平成 11 年に厚生省疲労調査研究班が実施した疫学調査において、我が国で疲労感を自覚している人の割合は就労人口の約 60%(4,720 万人)で、その半数(2,960 万人)が半年以上続く慢性的な疲労(6 ヶ月以上の蓄積した疲労)に悩んでいることが示されている。このような状況の中、効能あるいは健康強調表示において、抗疲労および疲労回復促進を訴求できる抗疲労製品の開発及び科学的実証評価が望まれている。平成 11 年に始まった文部科学省科学技術振興調整費 生活者ニーズ研究¹では、疲労の発現メカニズムを解明し、疲労バイオマーカーの存在を明らかにした。また、産官学連携プロジェクト²では、疲労感と作業効率の評価法および疲労バイオマーカーによる疲労定量化法を確立した。また、文部科学省 21 世紀 COE プログラム³において、「抗疲労」に関する科学的・医学的研究が行われ、その結果、疲労度の客観的評価法とバイオマーカー、疲労回復や抗疲労に関する製品やサービスの測定・分析方法が確立した。平成 20 年には、「病的疲労を伴わない健常者を対象とする肉体疲労に対する特定保健用食品の臨床評価ガイドライン」が制定された。抗疲労製品の盛り上がりとともに、肉体疲労だけでなく、日々の疲労を評価することこそ重要であるとの社会的認識の高まり、科学的・医学的研究の蓄積により、日常生活により問題となる疲労に対する、抗疲労製品の効果の定量評価検証が可能となったことから、その標準となる抗疲労臨床評価ガイドライン(以下本ガイドライン)の作成を行うこととした。

本ガイドラインは、抗疲労製品(食品・機器・空間など含む)の効果判定の医学的な有効性・安全性を検討するため、その臨床試験の標準的実施方法について、現時点で妥当と思われる方法とその一般的評価指針をまとめたものである。抗疲労製品の有効性・安全性評価では、経口・経皮摂取する製品においては、関与成分とその成分を含有する製品のエビデンスの蓄積状況に応じて科学的に判断すべきであり、それ以外の製品においても、個々の製品に関するエビデンスの蓄積情報に基づき科学的に判断すべきである。本ガイドラインは、日常生活において慢性的な疲労もしくは、それに関連する症状を持つヒトを対象とし、日常生活により問題となる疲労および疲労感の回復を促進させる抗疲労製品の臨床評価について述べたものである。抗疲労製品は、多岐に亘っており標準化する事は困難であるが、日本疲労学会は、ヒトを対象とした日常生活により問題となる疲労に対する製品効果の実証試験を実施するに当たって、現時点での留意点を検討し、試験の信頼性の確保と品質の向上を目標に本ガイドラインを作成するに至った。

このガイドラインについては今後とも多角的な検討を加え、より良いものに改訂していきたい。

日本疲労学会分科会臨床評価ガイドライン委員会

委員長:渡辺恭良

委員:橋本信也、倉恒弘彦、近藤一博、川原貴、久保千春、
下光輝一、西澤良記、伴信太郎、三池輝久、
松本美富士、木谷照夫、平山佳伸、山口浩二
田中雅彰、水野敬、中富康仁、福田早苗

¹ 「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」(平成 11-16 年度)

² 「疲労の定量化および抗疲労食薬開発プロジェクト」(平成 15-17 年度)

³ 「疲労克服研究教育拠点の形成」(平成 16-20 年度)

2. 目的

本ガイドラインの目的は、ヒトを対象にした抗疲労製品の日常生活により問題となる疲労に対する効果試験を実施するに当たっての留意点を明確化することである。

3. 適用範囲

本ガイドラインは、ヒトを対象にした抗疲労製品の日常生活により問題となる疲労に対する効果判定試験を実施する有効性確認試験に適用する。安全性試験については他の多くの特定保健用食品、製品試験の実例を参考にすることが可能であることから、概説に止め、本ガイドラインでは、主に抗疲労製品における有効性試験の試験方法と評価方法について記述する。

4. 基本的事項と臨床試験総論

4.1 日常生活により問題となる疲労の定義

疲労の定義については日本疲労学会で定めたものに準拠する⁴。本ガイドラインの対象となる日常生活により問題となる疲労(以下、日常疲労)とは、日常生活において慢性的な疲労もしくは、疲労と関連の深い健康の問題を抱えている、もしくは、過重労働などの状況にあることとする。

4.2 臨床試験の実施にあたって従うべき指針

試験の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言(昭和39年)ー東京、ベニス、香港、サマーセットウェスト、エジンバラ修正、ワシントン、東京注釈追加ーの精神に則り、「疫学研究に関する倫理指針(平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省告示第1号、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成19年8月16日全部改正、平成20年12月1日一部改正)」及び「臨床試験の倫理指針(厚生労働省平成15年7月30日、平成16年12月28日全部改正、平成20年7月31日全部改正)」に従い、常に被験者の人権保護に配慮し、倫理審査委員会(IRB)の承認を得て、医師の管理下を実施する。また、平成9年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(新GCP)」の考え方を参考にする。

また、利益相反状態の開示については、本学会で別に定めた利益相反に関する指針による。

4.3 健康被害への対応

試験の実施にあたっては、上掲臨床試験の倫理指針により被験者の健康被害に関する措置について試験前に確認することが必要である。

4.4 安全性情報への対応

試験実施もしくは、計画審査中に試験依頼者もしくは、その他の機関より新たな抗疲労製品に関する安全性についての情報を入手した場合、試験継続適否については各研究責任者が当該施設の審査委員会と協議の上、試験の継続の適否について判断する。

⁴疲労とは過度の肉体的および精神的活動、または疾病によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体の活動能力の減退状態である。疲労は「疲労」と「疲労感」とに区別して用いられることがあり、「疲労」は心身への過負荷により生じた活動能力の低下を言い、「疲労感」は疲労が存在することを自覚する感覚で、多くの場合不快感と活動意欲の低下が認められる。様々な疾病の際にみられる全身倦怠感、だるさ、脱力感は「疲労感」とほぼ同義に用いられている。(日本疲労学会平成22年発表)

4.5 試験実施計画書の主な記載項目

抗疲労製品のヒト試験実施計画書は、評価項目、評価内容を現時点での最善を期するために、本指針が例示する評価項目・評価方法にのっとり、試験の目的を明確に評価出来るよう各項目を設定し、試験実施計画書の作成を行わなくてはならない。

以下は最低限必要と思われる項目である

- (1) 研究の目的
- (2) 試験開始前に被験者の文書による同意取得
- (3) 被験者選択基準及び除外基準(可能であれば目標被験者数)
- (4) 検査項目及び検査時期
- (5) 評価項目
- (6) 試験製品の使用(摂取)量、使用(摂取)方法、使用(摂取)期間
- (7) 中止・脱落基準
- (8) 集計解析方法
- (9) 個人情報の保護に関する条項
- (10) 有害事象発生時における対応及び報告方法

5. 臨床試験各論

5.1 安全性試験

5.1.1 目的

安全性試験は、抗疲労製品の安全性を検討することを目的とし、以下の項目について検討する。

(1) 食品など経口摂取の場合

原則として、特定保健用食品の審査申請における添付資料作成上の留意事項について(食安新発第0201002号、平成17年2月1日)のうち該当する事項(1の(3)～(5))に準じ、以下のA～Cの項目を実施する。

A. 1日当たりの摂取目安量及び摂取をする上での注意事項

摂取をする上での注意事項については、これまでの文献報告、動物試験、ヒト試験等で得られた知見に基づき記載する必要がある。情報を的確に伝えるため、わかりやすい表現とする。

また、当該食品では確認されていないものでも、同一の作用機序を持つ医薬品等で報告されている有害事象がある場合、当該食品と同時に摂取することで有効性が減弱することが知られている医薬品等がある場合等についても記載する。

B. 食品の1日当たりの摂取目安量を医学的及び栄養学的に明らかにした資料

以下に掲げる資料を添付する。

ア) *in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

関与成分の*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験により、関与成分の作用、作用機序、体内動態を明らかにするための資料を添付する。

なお、関与成分に関し、ヒト試験において、その作用、作用機序、体内動態に関する知見が得られている

場合には、当該資料の添付により、*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験を省略することができる。

イ) ヒトを対象とした試験

原則として、最終製品と同じ形態および組成の食品を用いて実施する。

試験は、食品の用途に係る有効性及びその摂取量を確認することを目的とし、原則として、設定しようとする一日摂取目安量による長期摂取試験を実施する。

C. 食品の栄養成分の安全性に関する使用

以下に掲げる資料を添付する。

原則として、ヒト試験により過剰摂取時の検証を行い、有害事象の有無等を確認することのみをもって当該資料として差し支えない。

ア) *in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

- ・安全な摂取量を確認するための基礎資料とすることを目的とする。
食品等としてヒトが摂取してきた経験が十分に存在する物であって合理的な理由があるものは、*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験の添付を省略することができる。
- ・食品等としてヒトが摂取してきた経験が十分に存在しない物については、「保健機能食品であって、カプセル、錠剤等通常の食品の形態でない食品の成分となる物質の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成13年3月27日付け食発第115号厚生労働省医薬品食品保健部長通知)別添「保健機能食品であって、カプセル、錠剤等通常の食品の形態でない食品成分となる物質の指定及び使用基準改正に関する指針」のIVの3の(6)安全性に関する資料と同等の資料を必要とする。

イ) ヒト試験等

- ・ヒト試験により、過剰摂取時及び長期摂取時における安全性の確認を行う。
また、関与成分又は同種の食品等におけるアレルギーの発生等の有害情報に関する文献検索を行い、該当するものについて資料として添付する。
- ・原則として、過剰用量におけるヒト試験及び摂取期間を長期に設定したヒト試験を実施する。
- ・当該試験においては、被験者における副次作用の発生の有無を併せて確認すること。

(2) 経皮摂取の場合

- ・精油の場合:パッチテストにより、製品の安全性を確認することが望ましい。たとえば、精油のパッチテストでは使用する予定濃度の倍の濃さにして、前腕部の内側に、48時間適用する。絆創膏(殺菌消毒剤をしみこませてないもの)の内側に、精油を2滴つける。感作テストのために2度繰り返して行う(精油の安全性ガイド上下巻、フレグランスジャーナル社参照)。
- ・長期安全性に関しては、現在までに報告のある禁忌症状・疾患の項を参照する。

(3) その他製品の場合

個々の製品において必要と考えられる安全性の確認試験を実施する。

以下に確認項目の例を示す。

- ・転倒などの危険の有無
- ・長時間・継続使用による安全性の有無
- ・障害・疾病発生の有無
- ・その他個々の製品において必要と考えられる項目

5.1.2 試験担当者及び試験施設

非臨床試験成績及び抗疲労臨床試験について十分な知識を有する担当者・医師らが、協同して実施する。安全性試験では、予期せぬ事象の出現をみることがある。各施設の試験責任者及び臨床試験依頼者は、情報の交換を速やかに行うとともに、各施設における試験の進行状況を定期的に確実に把握しておく必要がある。

5.1.3 被験者

(1) 対象

本試験の被験者となることを自発的に志願し、試験責任者により、本試験参加に適切と判断された対象者。

(2) 選択基準

- A. 原則として20歳以上の男女。
- B. 本試験参加に際し、事前に当該試験の説明を受け、その内容が理解でき、試験参加に同意できる者。
- C. 被験者本人による同意が文書で得られる者。原則として同意能力を欠く者については、被験者としない。

(3) 除外基準

- A. 試験責任者及び、医師が試験参加に影響ありと判断する医薬品、食品、機器を使用中の者。
- B. 妊娠中・授乳中・試験期間中に妊娠の可能性のある者、ただし、妊娠中・授乳中の者を対象とした試験の場合を除く。
- C. 食物アレルギーのある者、ただし、当該アレルギー対象食品以外の試験の場合を除く。
- D. その他試験責任者及び、医師が不適切と判断した者。

5.1.4 試験デザイン

プラセボを対照としたランダム化二重盲検試験が望ましいが、対象製品によっては必ずしもその限りではない。試験デザインおよびサンプルサイズは、過去の類似研究があればその実例を参考にする。

5.2 有効性試験

5.2.1 目的

有効性試験は、それまでに得られている非臨床試験、安全性試験などのデータにより決定された用法・用量に従って、日常生活により問題となる疲労に対する抗疲労製品の医学的意義のある効果を評価することを目的とする。本試験における医学的意義のある効果とは、通常、日常生活により問題となる疲労に対する製品の継続・複数回使用・投与による疲労低減又は抑制、あるいは回復促進を指す。

5.2.2 試験担当者及び試験施設

非臨床試験成績及び抗疲労臨床試験について十分な知識を有する担当者・医師らが、協同して実施する。実施施設については緊急時に対応可能な体制が必要である。

5.2.3 被験者

(1) 対象者

被験者は、本試験の被験者となることを自発的に志願し、試験責任者により本試験参加に相当と判断された者で、本試験の内容について十分な説明を受け、文書により本試験参加に同意する健常成人男女とする。サンプルサイズについては、有効性判定をする上で適切と考えられる被験者数を設定する。対象者からは、本ガイドラインに定める試験への適否を決定するために最低限必要な情報をとり、対象者として適切かどうか決定することが望ましい。

(2) 選択基準

- A. 原則として20歳以上の男女。
- B. 本試験参加に際し、事前に当該試験の説明を受け、その内容が理解でき、試験参加に同意できる者。
- C. 被験者本人による同意が文書で得られる者。原則として同意能力を欠く者については、被験者としない。

(3) 除外基準

- A. 試験責任者及び、医師が試験参加に影響ありと判断する医薬品・食品を使用中の者。
- B. 試験毎に、不相当と判断される疾患がある場合は個々にそれを定める。たとえば、食品アレルギーなどは、食品毎に定める必要がある。従って、ここでは、明確に対象疾患を定義しない。
- C. その他試験責任者及び、医師が不相当と判断した者。

5.2.4 試験デザイン

試験方法は、1回使用(摂取)及び持続効果判定の複数回使用(摂取)の2段階もしくは、複数回使用(摂取)による効果判定を原則とする。2段階で効果判定をする場合、1回目と2回目の間のWash out期間の設定は特に定めない。ただし、1回使用(摂取)による効果判定は、本ガイドラインの臨床試験の対象でない。製品によっては、持続効果を判定しないと意味のない場合もあり、その場合は、持続効果判定のみを有効とする。

プラセボを対照としたランダム化二重盲検試験が望ましいが、対象製品によっては、プラセボを設定できない場合も多く、必ずしもその限りではない。プラセボを設定できない場合は、研究デザイン上の何らかの工夫をすることが望ましい。

5.2.5 評価方法

以下に示す、推奨される評価方法は、今後の研究の発展により、適宜、本学会において変更・追加できるものとする。

(1) 評価項目

評価項目の例は、別表に示す。

(2) 有効性試験結果の評価と効果判定

試験実施計画書で予め設定した評価項目(別表評価項目及び効果判定の例参照)を比較した有意差検定を実施し、群間で統計学的有意差が得られた場合、抗疲労製品として適した日常生活における疲労回復の効果を有していると判定する。効果判定方法は、別表を参照し、各研究者が、個々の製品について、過去の先行研究、事例から鑑み、妥当な評価方法・効果判定を選択する必要がある。各評価項目は、別表の評価項目を参照に、疲労・疲労感との関連性についてエビデンスのあるものを使用するものとする。研究実施計画書には、その選定理由を詳述することが望ましく、可能であれば、学术论文・症例報告・各種報告書等として刊行されている項目を使用することが望ましい。各試験でどの項目をエンドポイントとして選定したかについても同様の対応が望ましい。なお、評価項目及び判定方法については、今後の研究の発展により適宜本学会において変更、追加できるものとする。

6. 本ガイドラインの改訂について

本ガイドラインは、関係者から寄せられた意見及び国際調和の観点からも検討を行い、第7回日本疲労学会学術集会での意見も反映して、最終的な内容とした。今後も適当な時期に見直し、最新のものに改訂することが望まれる。

7. 別表 評価項目及び効果判定の例

大項目	項目
自律神経	LF/HF (自律神経バランス)
	HF%
	LF%
	心電図RR間隔・加速度脈はaa間隔のCV値 (変動係数)
酸化ストレス	8-OHdG (8-ヒドロキシデオキシグアノシン)
	8-イソプラスタン
	d-ROM (酸化ストレス)
	BAP (抗酸化力)
免疫・サイトカイン	TGF- β (Transforming Growth Factor- β)
	HHV6 (ヒトヘルペスウイルス6型)
	HHV7 (ヒトヘルペスウイルス7型)
作業負荷によるパフォーマンス	反応時間
	試行数
	正答率
	誤答率
睡眠指標	睡眠効率
	睡眠-覚醒リズム
	睡眠-覚醒時の活動度
主観指標	疲労のVAS (Visual Analogue Scale)
	慢性疲労スケール(Chalder's fatigue scaleなど)
	Performance Status
オミックス解析	末梢血遺伝子発現
	メタボローム
	プロテオーム
その他	アクティグラフによる活動度
	末梢血流量
	血漿中アミノ酸
	FF (Fatigue Factor)
	FR (Fatigue Recovery Factor)

効果判定

- ・作業負荷前後にその値が変化することによって判定
- ・摂取(使用)期間前後の値の変化の有無による比較で判定
- ・作業負荷ありの場合となしの場合の値の変化の比較で判定

本ガイドラインの理解を促進するために、次のようなQ&Aを作成した。

Q&A

Q1. 単回投与で効果がみられたものも「抗疲労効果がある」と判定してよいのですか？

A1. 単回投与効果でみられた場合でも反復投与で効果のない場合やリバウンドがある場合は除外されます。単回投与と反復投与の双方の試験を行い、抗疲労効果の判定を行うことが望ましいです。

例) カフェイン

Q2. 反復投与したら効果があるか、反復投与しても効果がある(耐性ができない)かの判定はどうなりますか？

A2. 単回投与では効果がないが、反復投与すれば効果がみられる場合、反復投与したら効果ありと判定されます。単回投与での効果と同等、もしくはそれ以上の効果が、反復投与で得られた場合、反復投与においても効果がみられると判定します。単回投与と反復投与の双方の試験を行い抗疲労効果を判定することが望ましいです。

Q3. 被験者には、疾患がある人は含まれないのですか？

A3. 疾患がある人に関しては、あくまで治療優先です。

Q4. 有効性試験の被験者の基準としての適切性を判定するために取るべき情報とはどのようなものがありますか？

A4. 現段階では定められた情報はありますが、食品試験などでは、その食品に影響を与えるものを過剰摂取していないかどうかの確認は必要です。また、慢性疲労を対象にする場合などには、「6 か月以上の蓄積した疲労」を感じているかどうかを確認しておくべきだと考えられます。

参考資料 1

Q5. 作業負荷方法にはどのようなものがありますか？

A5. パソコンを使った負荷方法の例としては、現在までに Advanced Trail Making Test (ATMT)、n-back 課題、単純計算課題などがあります。運動負荷の方法は、パワーテスト、自転車エルゴメーターなどがあります。

Q6. 具体的な試験例があれば教えて下さい。

A6. 参考資料 2 を参照してください。

参考資料 1

生活記録日誌記載事項

A 観察期間記入

- ・大まかな朝食、昼食、夕食、間食 *通常より量を多く摂取した際はその旨記載
- ・就寝、就業、その他生活記録票
- ・主な就業内容
- ・アルコール
- ・摂取医薬品の種類
- ・喫煙本数
- ・歩数 *歩数計
- ・備考(体調等)

B 摂取期間記入

- ・大まかな朝食、昼食、夕食、間食 *通常より量を多く摂取した際はその旨記載
- ・就寝、就業、その他生活記録票
- ・主な就業内容
- ・アルコール
- ・摂取医薬品の種類
- ・喫煙本数
- ・歩数 *歩数計
- ・備考(体調等)
- ・試験食摂取確認

参考資料 2

試験デザイン例

【対象者】

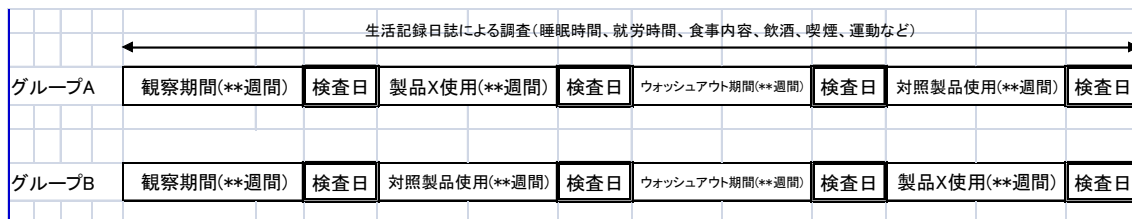
- ・20 歳以上の健常者●名
(先行研究などから統計パワー値を検討し症例数を決定することが望ましい)
- ・疲労質問紙のスコアが●～●の者
(先行研究から、カットオフ値が決まっている質問紙の場合はその値を用いることができる)
- ・1 週間の平均就労時間が●時間を超えている者
(その都度、試験目的や製品に併せて設定、必ずしも必要ではない)

【目的】

製品 X を●週間使用した場合における抗疲労効果について、対照製品を使用した場合との比較により検証する

【試験デザイン】

2 試験区クロスオーバー試験



【評価項目】

別表参照