

抗疲労臨床評価ガイドライン

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

日本疲労学会

2008年2月16日

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

緒言

本ガイドラインは、抗疲労特定保健用食品の医学的な有効性・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。抗疲労特定保健用食品の有効性・安全性評価においては、関与成分とその成分を含有する食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る。本ガイドラインは、病的疲労を伴わない健常者を対象とし、身体に運動などの負荷が生じた際に短期的に発現する肉体疲労、疲労感を軽減または回復を促進させる抗疲労特定保健用食品の臨床評価について述べたものである。なお、原疾患に付随する疲労や慢性疲労症候群患者など病的な疲労を伴う者は、本ガイドラインの対象ではない。

背景

1999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%(4720万人)で、その半数(2960万人)が半年以上続く慢性的な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医薬品および特定保健用食品などの開発が望まれている。1999年に始まった文部科学省生活者ニーズ研究「疲労と疲労感に関する分子神経メカニズムとその防御に関する研究」(1999-2005)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「疲労定量化および抗疲労食薬開発プロジェクト」(2003-2006)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。そこで、今回、疲労の定量評価方法の開発により抗疲労医薬品あるいは特定保健用食品の効果検証が可能となったことから、その標準となる抗疲労特定保健用食品臨床評価ガイドラインの作成を行うこととした。

基本的事項

1. 肉体疲労の定義

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。本ガイドラインの対象となる肉体疲労とは、病的疲労を伴わない健常者において身体に運動などの負荷が生じた際に発現する短期的な疲労を指す。

2. 抗疲労特定保健用食品の評価に必要とされる臨床試験の種類

抗疲労特定保健用食品の許可申請に必要とされるヒト対象の試験としては、安全性試験(過剰摂取試験、長期摂取安全性評価試験)および有効性試験が通知されている(平成17年2月1日

付食安新発第 0201002 号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)が、安全性試験については他の多くの特定保健用食品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、主に抗疲労特定保健用食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。

3. 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 (1964)-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-の精神に則り、「疫学研究に関する倫理指針(平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)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、医師の管理下に実施する。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。

試験は、試験実施計画書に従って行い、試験実施計画書には、対象被験者、盲検法や割り付け法、試験実施方法、被験者の管理方法、統計処理方法、評価と効果判定方法の他、同意の取得方法、被験者の安全性の確保、中止・脱落基準、補償、プライバシーの保護などを明記する。

臨床試験各論

1. 安全性試験

(1) 目的

安全性試験は、抗疲労特定保健用食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を行う。

- ・ 1 日量の 3 倍量または 5 倍量を 4 週間摂取する過剰摂取試験
- ・ 1 日量を 12 週間摂取する長期安全性試験

(2) 試験担当者及び試験施設

非臨床試験成績について十分な知識を有する研究者、抗疲労臨床試験について十分な知識と経験を有する試験責任医師が協同して実施することが望ましい。安全性試験では、予期せぬ事象の出現をみることがある。各施設の試験責任医師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ように努力する。

(3) 被験者

対象

本試験の被験者となることを自発的に志願し、試験責任医師により本試験参加に適切と判断された健常者

選択基準

- 1) 20 歳以上の健常男女

- 2) 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。また、被験者本人による同意が文書で得られる者

除外基準

- 1) 試験責任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
- 2) 現在治療中の疾患がある者
- 3) 妊娠中・授乳中及び試験期間中に妊娠の可能性のある者
- 4) 食物アレルギーのある者
- 5) その他試験責任医師が不相当と判断した者

(4) 試験デザイン

原則としてプラセボを対照としたランダム化二重盲検試験とする。試験デザインおよびサンプルサイズは、他の特定保健用食品の実例を参考にする。

2. 有効性試験

(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、肉体疲労に対する抗疲労特定保健用食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、運動負荷による生理的疲労のうち急性疲労の低減又は抑制、あるいは回復促進を指す。

(2) 試験担当者及び試験施設

非臨床試験成績について十分な知識を有する研究者、抗疲労臨床試験について十分な知識と経験を有する試験責任医師が協同して実施することが望ましい。また、運動負荷の実施にあたっては、臨床試験責任医師あるいは分担医師とは別に、循環器を専門とする内科医が常時、被験者の健康状態を把握し、適切な処置と判断を独立して行い、実施施設においては、AED、心電図などの医療機器を完備する。

(3) 被験者

対象

被験者は、本試験の被験者となることを自発的に志願し、試験責任医師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康成人男女とする。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。

選択基準

- 1) 20 歳以上 60 歳未満の健常男女
- 2) 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。また、被験者本人による同意が文書で得られる者

除外基準

- 1) 試験責任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
- 2) 試験責任医師が特発性慢性疲労など重度の疲労を有していると判断する者
- 3) 現在治療中の疾患がある者もしくは試験責任医師が何らかの罹患を疑う者
例えば、高血圧症、低血圧症、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、慢性気管支炎、肺気腫、甲状腺疾患、骨粗しょう症、狭心症、慢性肝炎、慢性膵炎、アレルギー性疾患、リウマチ、感染症、精神疾患、慢性疲労症候群(CFS) など
- 4) 過去に重篤な手術や既往歴のある者
片腎、片肺、心筋梗塞、肺結核、がん(悪性腫瘍)
- 5) 妊娠中・授乳中及び試験期間中に妊娠の可能性のある者
- 6) アレルギーのある者
食物アレルギー、アトピー、喘息、アレルギー性鼻炎(通年性)、花粉症
- 7) 胸痛、失神歴のある者
- 8) 心電図(安静時、運動負荷時)に異常のある者
- 9) 腰痛、関節痛のある者
- 10) 腰椎ヘルニア、下肢の疾患、動悸の自覚のある者
- 11) その他試験責任医師が不相当と判断した者

(4) 試験デザイン

原則として、プラセボを対照としたランダム化二重盲検試験とする。

(5) 評価方法

疲労負荷方法

各被験者の体力に応じた身体作業負荷を、被験者に一定時間与えることとする。日常生活で起こる肉体疲労を想定した負荷方法とする。推奨される負荷方法の一例として下記の方法が挙げられる。負荷方法については、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。

(例) 無酸素性作業閾値(AT: anaerobic threshold)の心拍数の80%を目標とした負荷強度での4時間のエルゴメーター運動

評価項目

主要評価項目および副次評価項目は下記のとおりとする。評価項目については、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。

1) 評価項目

下記 A、B の一方を主要評価項目、もう一方を副次評価項目に設定する。原則として設定根拠を臨床試験実施計画書に記載する。

A. 身体的パフォーマンス評価

以下の方法が推奨される。

a) 10 秒間ハイパワーテスト

エルゴメーターのトルクを一定量に設定し、10 秒間の全力自転車漕ぎの最大回転数により評価する。トルクの設定方法の例を以下に示す。

男性: 体重の 8.5%、女性: 体重の 7.5%

b) Physical Working Capacity (PWC) テスト

3 段階に設定した負荷強度 (Watt) で 3 分間ずつ計 9 分間エルゴメーター漕ぎを実施し、心拍数を測定し、予測最大心拍数の 75% となる負荷強度 ($PWC_{75\%HRmax}$) を算出し評価する。

3 段階の負荷強度の例を以下に示す。

男性 50 歳未満 20、60、100 Watt、50 歳以上 20、50、80 Watt

女性 50 歳未満 20、40、60 Watt、50 歳以上 20、35、50 Watt

B. 疲労感の評価

Visual Analogue Scale (VAS) (具体的な検査手順については別添参照)

2) その他の評価項目

A. 生理学的評価

加速度脈波による自律神経機能評価 (a-a 間隔変動係数、周波数解析)

Advanced Trail Making Test (ATMT)

B. 生化学的評価

血液検査: TGF- β 、IL-6、コルチゾール、CPK、LDH、白血球数、アミノ酸

尿検査: バニルマンデル酸

唾液検査: アミラーゼ、クロモグラニン A、コルチゾール

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主要評価項目 (疲労感の評価 (VAS) または身体的パフォーマンス評価 (10 秒間ハイパワーテスト、PWC テストの一方)) において、プラセボ群と比較した有意差検定を実施し、群間で統計学的有意差 ($p < 0.05$) が得られた場合、抗疲労特定保健用食品として適した抗肉体疲労効果を有していると判定する。また、群間で $p < 0.1$ の場合、「傾向がある」と判定する。主要評価項目について群間で統計学的有意差あるいは傾向 ($p < 0.1$) が見られ

た場合に限り、主要評価項目での結果の補強やその効果発現機序の類推などのために副次評価項目およびその他の評価項目の統計学的分析結果を参考にできる。なお、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。

Ⅴ 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、最終的な内容とした。今後も適当な時期に見直し、up-to-date のものに改訂することが望まれる。