



欧州食品安全機関ガイダンス『免疫機能・病原体防御に関する機能性評価』
【第13回届出News】

●免疫機能および病原体防御に関する届出の背景

2020年9月、機能性表示食品として初となる「免疫機能の維持」を表示する商品の届出が消費者庁より公表されました。

機能性表示食品の届出等に関するガイドライン¹⁾においては、本制度で認められていない表現例として「限られた免疫指標のデータを用いて身体全体の免疫に関する機能があると誤解を招く表現」が挙げられ、「免疫を賦活する」「免疫力アップ」などの直接的な表現についても認められていません。しかし、国として「免疫機能の改善等を通じた保険用途における新たな表示の実現を目指す」としており、明確な科学的根拠に基づく食品の機能性等の表示を推進しています²⁾。

また、本制度における可能な機能性表示の範囲は次の3つとされています。

- 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、一時的な体調の変化（継続的、慢性的でないもの）の改善に役立つ旨

「免疫機能の維持」を表示する商品の届出は、当該制度に則った形で公表に至った訳ですが、届出資料を確認すると欧州食品安全機関（European Food Safety Authority; EFSA）の発行するガイダンス（以下、EFSAガイダンス）に基づいたアウトカムが設定されていました。

そこで、今回からは、アウトカム設定の際に役立つ情報として、EFSAガイダンスに記載されている内容を少しずつお伝えしていきます。その中でも今回は、『免疫機能・病原体防御に関する機能性評価』についてお伝えします。

●EFSAガイダンス

～免疫機能に関するヘルスクレーム～³⁾

必須栄養素の働きが関与する免疫機能について

銅、葉酸、鉄、セレン、亜鉛、およびビタミンC・D・A・B₁₂・B₁₆といった栄養素は、体内での生理学的役割や免疫系が関与する欠乏症状についての知見が十分に確立されています。そのため、これらの情報は、免疫機能に関する機能性を表示するための科学的根拠として適切であるとされています。

必須栄養素の働きによらない免疫機能について

必須栄養素が関与しない免疫機能に関するヘルスクレームについては、科学的根拠が十分に確立されていないため、本ガイダンスでは以下に示す項目を複合的に評価することが推奨されています。

i) 免疫マーカーの変動

例：リンパ球亜集団の数、リンパ球の増殖反応、貪食細胞活性、ナチュラルキラー細胞および細胞傷害性T細胞の活性、細胞メディエーター産生、血清型および分泌型免疫グロブリン量、遅延型過敏反応

ii) 炎症（慢性・不顕性含む）マーカーの変動

例：インターロイキン、C反応性タンパク（C-reactive protein; CRP）



- iii) 腸内短鎖脂肪酸（酪酸含む）産生量の変化
- iv) 腸管上皮構造の変化
- v) 腸内細菌叢の変化

なお、これらの項目をアウトカムと設定する場合、一項目のみの評価では科学的根拠としては不十分であるとされています。

●EFSAガイダンス

～病原体防御に関するヘルスクレーム～³⁾

以下に、感染症状の発生部位ごとのアウトカム設定方法や注意点についてまとめます。

消化管での病原体防御について

✓アウトカム

下痢の発症頻度、重症度、持続期間など

✓注意点

病原菌の感染によらない下痢症状を有する者を除外するため、下痢の病因を特定する必要があります。このとき、微生物学的データは病因の確認のために有用であるとされています。

呼吸器での病原体防御について

✓アウトカム

上部気道（例：鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、中耳炎、感冒）や下部気道（例：肺炎、気管支炎、気管支炎）の呼吸器感染症に関連する症状の発症頻度、重症度、持続期間など

✓注意点

上部または下部の気道感染症に対し、アレルギー性疾患のように非感染性の病因が考えられる場合は適切に除外する必要があります。上記の消化管の場合と同様、微生物学的データは病因を確認するために有用とされています。

下部尿路での病原体防御について

✓アウトカム

尿路炎に関連した症状の発症頻度、重症度、持続期間など

✓注意点

消化管、呼吸器の場合と同様、微生物学的データを適切に使用し、非感染性の尿路炎症状ではないことを確認する必要があります。また、尿路感染症は女性に多いとされており、対象集団を「ベースライン時には尿路感染症を発症していないが、感染リスクの高い女性」などのように適格基準やサブグループを設けて結果を評価することが望ましいとされています。

膣での病原体防御について

✓アウトカム

膣内細菌叢の変化（乳酸菌の割合の増加、病原性細菌や酵母の割合の減少）など

✓注意点

上記アウトカムの設定背景として、ほとんどの女性の膣内細菌叢は乳酸菌が50%以上を占めていること、*Candida albicans*などの酵母や *Trichomonas vaginalis*などの寄生虫が膣感染症の原因となることが挙げられます。尿路の場合と同様、対象集団は「ベースライン時には膣感染症を発症していないが、感染リスクの高い女性」などのように適格基準やサブグループを設けて結果を評価することが望ましいとされています。

アレルギー反応について

✓アウトカム

アレルギー症状の発症頻度、重症度、持続期間など



✓注意点

対象集団は「ベースライン時には症状がないが、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどのアレルギー性（アトピー性）反応を発症するリスクが高い人」とするのが望ましいとされています。アレルギー症状の緩和に対するメカニズムを示す指標として好塩基球活性、血中トリプターゼ、特異的IgEなどが有用とされていますが、これらを単独で使用することは根拠として不十分であることが示されています。また、ヘルスクレームの対象となるアレルギー反応のタイプを明確に1種類定める必要があり、スギ花粉に対するヘルスクレームについては好ましくないとされています。

感染症リスク因子の評価について

感染症リスク因子の低減に関連したヘルスクレームは、いずれも適切でないといわれています。以下にこれらの例を示します。

- i) 免疫グロブリンA (IgA) の増加を介した喉の痛みを伴う感冒リスクの低減
- ii) *C.difficile* が産生する毒素の減少を介した下痢のリスク低減
- iii) 特定の細菌付着の抑制による尿路感染症のリスク低減
- iv) 細菌、ウイルス、寄生性の腸内病原体などの減少を介した下痢のリスク低減

ただし、上記 ii) のヘルスクレームについては、これまでの知見から消化管内毒素と下痢の発症と

の関連が示されているため、介入とリスク要因の低減（*C.difficile* の減少など）との関連を明確に示すことができれば使用することができるかとされています。この他、十分に確立されていないリスク因子（インフルエンザや感冒のリスク因子である分泌性IgAの減少、尿路感染症のリスク因子である細菌付着など）については、介入とリスク要因の低減との関連だけでなく、疾患リスク低減が介入によるものであるというエビデンスも示す必要があります。

ここまでご紹介した病原体防御に関するヘルスクレームでは、すべての場合において感染部位（消化管、呼吸器、尿路など）、病原体の種類（細菌、ウイルス、その他微生物など）、および対象とする集団を明確に示す必要があります。また、臨床所見のみでは科学的根拠として不十分であるため、必要に応じて微生物学的データや自覚症状に関する質問票などを用い、複合的に評価することが求められます。

弊社では、アウトカムの設定に関する不安や悩みなどを出来る限り解消するため、過去の知見や関連する文献を網羅的に調査し、より質の高い臨床試験を目指して適切なプロトコルをご提案します。さらに、消費者庁への届出代行や消費者庁からの問い合わせへの対応など、臨床試験から受理後の関連業務までの「トータルサポート」に取り組んでおりますので、ぜひお気軽にご相談ください。引き続き、皆様にご満足いただけるような情報をお伝えしていきますので、今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。



【参考文献】

- 1) 消費者庁. 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン (平成27年3月30日付け消食表第141号). 改正令和2年4月1日 (消食表第123号). :p.5.
- 2) 内閣官房 健康・医療戦略室. 健康・医療戦略 (令和2年3月27日閣議決定). 2020.
- 3) Authority EFS. Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. EFSA J. 2016.