

最終製品の届出『健康な肝臓機能を維持』【第28回届出 News】

肝臓は、栄養・薬物代謝、有害物質の無毒化、胆汁の生成など、生体機能の維持に重要な役割を担っています。高カロリー食やアルコールの過剰摂取などの生活習慣を続けると肝臓への負担は増大し、肝機能が低下します。この状態が重篤化すると、肝炎や肝硬変、さらには肝がんへと進行することがあるため、普段から健康な肝機能を保つための生活習慣を心がけることが重要です。このような背景から、肝機能の維持を助ける機能性表示食品の届出が複数なされています。そこで、今回は『健康な肝臓機能を維持』する届出についての情報をお伝えします。

●機能性評価指標

肝臓の健康状態を表す血中マーカー（肝機能マーカー）として、alanine aminotransferase (ALT)、aspartate aminotransferase (AST)、 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) が広く用いられています。本ヘルスクレームではすべての届出においてこれら3つの指標を用いていました。いずれも肝細胞の変性や壊死に伴って血中に漏出する酵素ですが、肝障害の程度により異なる挙動を示します。以下に、これらの指標の特徴についてまとめます。

ALT¹⁾

全身の臓器の中で肝臓中にもっとも多く存在します。肝臓の障害を鋭敏に反映して上昇するため、肝疾患に対する特異性が高いとされています。

AST¹⁾

ALT 同様、肝臓に多く存在しますが、心筋や骨格

筋、腎臓にも多く存在し、肝臓という特定の臓器に対する特異性は ALT と比較して低いといわれています²⁾。しかし、肝疾患において AST と ALT の比率は一定の傾向を示すことが多いため、ALT 同様有力な指標とされています。

γ -GTP¹⁾

他の酵素と比べ、アルコール摂取後の肝障害で著しい上昇を示すのが特徴です。個体差が大きく、年齢、性別、飲酒歴などの因子により基準値が大きく変動するため、検査結果の解釈の際には留意が必要です。

届出 D17 の試験では、肝機能マーカーに加えて Profile of Mood States (POMS; 感情プロフィール検査) を用いた評価を行っていました (表 1)。POMS を用いた背景として、肝障害は疲労・気分障害などのネガティブな精神状態を伴うことが多いとの報告があるためであると、本届出の根拠論文の中で述べられていました³⁾。POMS による評価については、『疲労感の軽減』に関する届出をご紹介します【[第11回届出 News](#)】にてご紹介しておりますので、ぜひご覧ください。

●サブグループ解析

届出 D17、D355 の試験では、全解析対象者において肝機能マーカーの有意な改善が認められなかったものの、対象者を年齢やスクリーニング時の肝機能マーカー値により分類しサブグループ解析を行うことで有意差を見出していました (表 1)。以下に、サブグループ解析対象者の選定根拠である肝機能マーカーの基準値についてまとめます。

公益財団法人日本人間ドック学会「検査表の見方」⁴⁾に従い、以下の基準が定められています。

基準～要注意 (ただし要医療と判定されない)

AST<51かつALT<51、かつγ-GTP<101

要注意

30<AST<51または30<AST<51、または
50<γ-GTP<101

(いずれか一つ以上に該当)

正常域

AST<31かつALT<31、かつγ-GTP<51

※単位: いずれも U/L

なお、届出の際の説明資料において、日本人間ドック学会の基準⁴⁾は健康診断で使用されているものであり、臨床判断の値ではないことが補足説明として記載されています。

●表示しようとする機能性

機能性表示食品の事後チェック指針⁵⁾では、科学的根拠が不適切である例として「限定的な条件下での結果であり、条件を限定しない場合には特定の保健の目的が期待し難いと考えられる結果であるにもかかわらず、表示の内容では当該条件に何ら言及していないもの」が挙げられています。本ヘルスクレームでは、サブグループ解析を実施し、限定的な条件下での結果により機能性を評価した商品では、上述の点に留意し以下のような表示がなされています。届出 A172 では、「健康診断等によりγ-GTP がやや高めであると診断されている健常な成人」を試験の対象としているため、表示しようとする機能性には「健常域で高めの数値の低下に役立つ」と記載されています (表 1 の赤文字箇所)。

また、届出 D355 では、中高年であり肝機能マーカーが正常域またはやや高め (要注意) の者を対象としたサブグループ解析の結果から、「中高年世代の方の健常域でやや高めの ALT 値を低下させる」といった表現が用いられています (表 1 の赤文字箇所)。また、機能性表示食品の届出等に関するガイドライン⁶⁾では、疾病の治療効果または予防効果を暗示する表現が禁止されています。このような表示を行うと、診療を要する疾患を抱える者が適切な診療機会を逸してしまうおそれがあるため、健康増進法 32 条第 1 項の規定に基づく勧告の対象となります⁷⁾。本ヘルスクレームで想定される主な対象者は「肝機能进行评估する指標である酵素値が気になる方」であり、疾病の治療・予防効果を目的としたものではないため、上述の機能性表示の原則に従い「検査値の異常を改善するものではない」旨の記載 (表 1 の赤文字箇所) や「異常を示した場合は医療機関の受診をお勧めします」といった記載がありました。

以上より、表示しようとする機能性を適切に設定するため、解析対象者とその解析結果の関連性について十分に吟味すること、機能性表示食品は病者を対象としたものではない点に留意することが大切です。

弊社では、対象者の選定や評価方法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。



表 1. 『健康な肝臓機能を維持』に関する届出製品の臨床試験に関する学術論文の試験概要一覧

届出 No.	文献	関与成分	機能性評価指標	解析対象者	結果概要 (肝機能マーカー)	表示しようとする機能性
A172	大塚ら (2010) ⁸⁾	クルクミン	ALT, AST, γ -GTP	全解析対象者	摂取前と比較して ALT, AST, γ -GTPが有意に低下	健康な人の肝臓の機能の一部である肝機能酵素(ALT、AST、 γ -GTP)に対して健康域で高めの数値の低下に役立ち、健康な肝臓の機能を維持します。なお、本品は肝機能検査値異常の値を改善させるものではないため、これら値が異常を示した場合は医療機関の受診をお勧めします。
	小澤ら (2016) ⁹⁾		ALT, AST, γ -GTP	全解析対象者	摂取前と比較して ALT, AST, γ -GTPが有意に低下	
D17	Kawasaki K et al (2016) ³⁾	クルクミン ビスサクロン	ALT, AST POMS	① 全解析対象者 ② 肝機能マーカーが「基準」～「要注意」の者 ③ 肝機能マーカーが「要注意」の者 ④ 肝機能マーカーが正常域の者	① 有意差なし ② プラセボ群と比較しALT, ASTが有意に低下 ③ プラセボ群と比較しALT, ASTが低下傾向 ④ 有意差なし	健康な人の肝機能を評価する指標である酵素値の一部の改善に役立つ機能があります。なお、本品は肝機能を評価する指標である酵素値の異常の値を改善するものではありません。これらの値が異常を示した場合は医療機関の受診をお勧めします。
D355	菊池ら (2018) ¹⁰⁾	スルフォラファングルコシノレート	ALT, AST	① 全解析対象者 ② 壮年 (30-44歳)、中年 (45-64歳) ③ 中年であり肝機能マーカーが正常域の者 ④ 中年であり肝機能マーカーがやや高め (要注意) の者	① 有意差なし ② プラセボ群と比較し 中年でのALTが有意に低下 ③ プラセボ群と比較しALTが有意に低下 ④ プラセボ群と比較しASTが有意に低下	健康な中高年世代の方の健康域でやや高めの血中肝機能酵素 (ALT) 値を低下させる機能があります。血中 ALT 値は肝臓の健康状態を示す指標の一つです。本品は、中高年世代の肝臓の健康状態を示す指標の改善に役立ちます。

【参考文献】

- 1) 櫻林監修, 肝・肝道機能検査. In: 矢富ら編. 今日の臨床検査2019-2020. 改訂第16版. 東京: 南江堂; 2019. p. 214-222.
- 2) Hall P, et al. What is the real function of the Liver “Function” tests? Ulster Med J. 2012;81(1):30-6.
- 3) Kawasaki K, et al. Effect of a Combination of Hot Water Extract of Curcuma longa and Curcumin on Serum Liver Participants with Moderately High Body Mass Index Enzymes and Emotional States in Healthy —A Randomized, Double—blind, Placebo—controlled Clinical Trial—. Jpn Pharmacol Ther. 2016;44(4):593-602.
- 4) 公益社団法人日本人間ドック学会. 検査表の見かた. [Internet][cited 2020 Sep. 16]. Available from: URL: <http://www.ningen-dock.jp/public/method#blood>
- 5) 消費者庁. 機能性表示食品に対する食品表示等関係法令に基づく事後的規制 (事後チェック) の透明性の確保等に関する指針. 2020.
- 6) 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. 2020.
- 7) 消費者庁. 健康食品に関する景品表示法及び健康増進法上の留意事項について. 2016.



- 8) 大塚ら, クルクミン製剤の細粒化による経口クルクミン吸収性の向上とアルコール代謝および肝機能に及ぼす影響. 日未病システム会誌. 2010;16(2):331-3.
- 9) 小澤ら, 高吸収化クルクミン製剤の肝機能への作用. 医と薬学. 2016;73(8):1047-55.
- 10) 菊池ら, 健康成人の肝機能に対するブロッコリスプラウト抽出物含有サプリメントの有効性検証 一多施設無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験一. 薬理と治療. 2018;46(1):81-95.