

文 献

- 1) 株式会社シードプランニング, 2004年版 特定保健用食品・栄養機能食品・サプリメント市場総合分析調査:2004. p 1-36.
- 2) 富田 稔, 健康志向食品市場の分析と今後の需要予測, 食品と開発 2005;40:5-8.
- 3) 財団法人健康・体力づくり事業団, 健康づくりに関する意識調査:1997. p 19-48.
- 4) 株式会社三菱総合研究所, 健康食品の利用に関する3万人調査:2006. p 1-2.
- 5) 田中平三, いわゆる栄養補助食品などの流通実態と食品衛生に関する研究:平成11年度厚生科学研究費補助金報告書;2000. p 1-36.
- 6) 東京都福祉保健局, eモニターアンケート「健康食品」結果概要:東京都生活文化局;2003. p 1-7.
- 7) 農林水産省関東農政局, 母親や若者を中心とした現代人の食生活の現状と課題:「最近の食生活に関するアンケート調査」結果概要;2004. p 9.
- 8) 株式会社三菱総合研究所, 健康食品の利用に関する調査結果:2003. p 1-7.
- 9) 株式会社日本リサーチセンター, 「健康食品」の利用に関する全国実態調査:2005. p 2-5.
- 10) 独立行政法人国民生活センター, 健康食品をめぐる主婦の意識と行動 第35回国民生活動向調査:2005. p 4-6.
- 11) 山田和彦, 松村康弘, 健康・栄養食品アドバイザースタッフ・テキストブック:第一出版;2006. p 129-136.
- 12) 株式会社三菱総合研究所, 医療機関, 薬局, 薬店等における「健康食品」への対応にかかる調査:2005. p 10-13.
- 13) 財団法人日本健康・栄養食品協会, 健康食品に関する調査:2004. p 3-4.
- 14) 健康・栄養情報研究会編, 国民栄養の現状 平成13年厚生労働省国民栄養調査結果:第一出版;2003. p 138.
- 15) 田中 淳, 金力賢治, 桑 真澄, ほか, 機能性食品(健康食品)についての意識調査, 日本病院薬剤師会雑誌 2004;40:37-9.
- 16) 高橋浩子, 工藤有希子, 菅野和彦, ほか, 癌患者における健康食品摂取に関するアンケート調査, 病院薬学 2000;26:95-101.
- 17) 厚生労働省, 健康被害情報・無承認許可医薬品情報: <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet.html> (2006.12.7現在).
- 18) 独立行政法人国民生活センター, 消費生活相談データベース:<http://datafile.kokusen.go.jp/> (2007.4.10現在).
- 19) 杉山寿美, 上本久美, 石永正隆, 女子大学生のサプリメントの利用実態と食に関する保健行動, 日本栄養・食糧学会誌 2002;55:97-103.
- 20) 杉山寿美, 豊後孝江, 機能性食品に対する認識と食に関する保健行動, 日本家政学会誌 1999;50:965-71.
- 21) 板倉ゆか子, ダイエットおよび「健康食品」などに関するアンケート調査, 食品衛生学雑誌 2005;46:J240-42.
- 22) 厚生労働省, 「健康食品」に係る今後の制度のあり方について(提言) 平成16年6月9日.
- 23) 株式会社ニューマガジン, 平成15年度の素材別市場規模推計:2004.
- 24) 田中平三, 門脇 孝, 藤塚和彦, ほか, 健康食品のすべてーナチュラルメディスン・データベースー:同文書院;2006. p 1-605.
- 25) Ulbricht CE, Basch EM. Natural Standard Herb and Supplement Reference: Evidence-Based Clinical Reviews ELSEVIER MOSBY;2004.
- 26) 田中平三, 科学的根拠に基づく栄養実践活動(EBN)への第一歩, 臨床栄養 2002;100:318-22.
- 27) 健康・栄養情報研究会編, 厚生労働省 平成16年国民健康・栄養調査報告:第一出版;2006. p 191.
- 28) 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室, 体に良い? 食情報と私たちの食生活アンケート:2003. p 12-80.

* * *

(独) 国立健康・栄養研究所

○梅垣 敬三

Ingredient quality and evidence of safety and effectiveness in health foods

Keizo Umegaki

National Institute of Health and Nutrition

The most important problem of so-called health foods, which are sometimes consumed like medicine to prevent diseases but are legally classified as food, would be the inconsistent quality of ingredients and end-products. The quality of ingredients is extremely important for determining the effectiveness and the safety of the end-product. For quality control of the ingredients, it is necessary to specify the active substances that influence the safety and health-promoting effects. Clarification of these substances will contribute to the development of analytical methods, evaluation of the absorption and metabolism of the substances, manufacturing of end-products with high quality, construction of a quality control system for the commercial end-products, and accumulation and elucidation of experimental data that are obtained at various laboratories. Here, the importance of ingredient quality is introduced based on data that obtained using ginkgo biloba extract, turmeric and tea catechins.

Key words: health food, ingredient quality, ginkgo biloba extract, turmeric and tea catechins.

健康食品（サプリメントを含む）を活用しようとする社会的な要求が高くなっている。このような現象には、食品の機能性研究が進歩してきたこと、食生活がとても豊かになり食品に対して単なる栄養補給以上のものが求められるようになってきたことが関連している。最近の健康食品としては、錠剤やカプセルの形態をしたものが多い。その形状から、健康食品が医薬品と混同され、病気の治療や治癒の目的で利用されている場合も少なくない。食品に分類されている健康食品は、有効性や安全性に関するエビデンスの質と量、安全かつ効果的な利用環境、原材料ならびに最終製品の品質といった点で、医薬品とは明らかに異なっている。特に製品に添加されている素材（原材料）の品質は、製品の有効性・安全性を解釈する上で極めて重要である。すなわち、原材料の有効成分含量が少ない場合、製品としての有益な効果は期待できない。一方、原材料に有害物質が含まれている場合には、有効性を期待する以前に健康被害が危惧される。現状において、健康食品に利用されている素材では、その素材レベルでさえも品質が明確になっていないものが多い。

同じ名称の健康食品素材であっても実験材料が異なれば、多様な結果が出てくることは当然予想できる。食品分野で実施された研究の多くは、原材料の品質が明確になっていないため、その結果から素材の有効性・安全性を総合的に判断することが極めて難しい。特徴的な事例としては天然物素材が挙げられる。天然物の場合、原材料レベルでの含有成分の種類ならびに量は、産地や収穫時期、保存状態によって変動する可能性があり、それらの素材を複数添加した製品では、なおさら含有成分の種類や量が不明確になる。市場に流通している製品の有効性・安全性を評価するとき、素材に関する科学論文情報が参照され

る。しかし、論文で利用された原材料と評価しようとする製品中に添加された原材料が同等でなければ、科学論文情報が目的とする製品に適用できるとは限らない。以上のような状況を考えると、健康食品の有効性や安全性のエビデンスを収集するとき、またそのエビデンスを製品に適用するとき、少なくとも原材料レベルでの品質が明確になっていることが必須と考えられる。ここでは、健康食品に利用される素材の品質の重要性に焦点を当て、我々が実施した若干の研究結果を紹介する。

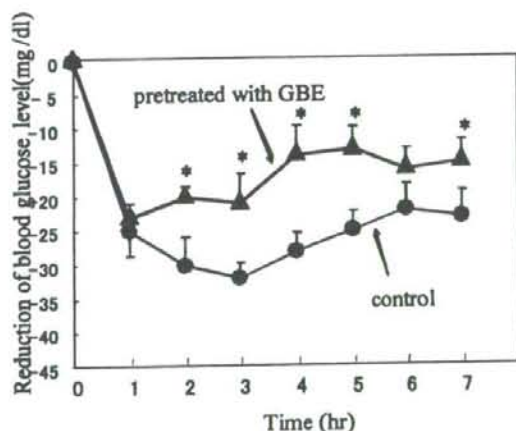
1) イチョウ葉エキス (GBE) による肝薬物代謝酵素の誘導と医薬品との相互作用に関する検討 (1-7)

GBE は記憶障害、耳鳴り、めまいの改善に対する有効性が示唆されている人気のある健康食品素材である。有効成分としてはフラボノイド類とテルペノイド類、有害成分としてはアレルギーを起こすギンコール酸が知られている。現在の一般的な GBE の規格は、フラボノイド類 24-25%、テルペン類 6% 以上をそれぞれ含み、ギンコール酸含量が 5ppm 以下となっている。GBE は高齢者が利用する可能性が高く、医薬品との相互作用が危惧される。当初、GBE は肝薬物代謝酵素を誘導しないと報告がなされていた。しかしその後、投与量によっては肝薬物代謝酵素を誘導し、併用医薬品の薬効に影響を与える可能性が出てきた (図 1)。規格化された GBE の摂取量は通常 240mg/日以下であり、この摂取量の範囲内であれば、GBE による薬物代謝酵素の誘導は惹起されないと考えられる。しかし、GBE の規格はそれほど厳密でなく、薬物代謝酵素を誘導する成分が特定できなければ、健康食品として販売されている種々の GBE 製品を安全に利用することはできない。そこで GBE 中に含まれる成分中で肝薬物代謝酵素の誘導作用に関連する成分を検索した。その結果、テルペノイド類中のピロバライドが強い薬物代謝酵素の誘導作用を有することを示した。

市販の GBE に添加されている原末中のフラボノイド類とテルペノイド類を分析したところ (図 2)、各 GBE 原末中のフラボノイド類とテルペノイド類にはかなりの違いが認められ、肝薬物代謝酵素の誘導に関連するピロバライドでは、素材間で約 2 倍の違いがあるものも認められた。以上の結果から、GBE を有効かつ安全に利用するためには、現在の GBE の規格基準の中に、特定成分としてピロバライドを加え、その素材中あるいは製品中の含有量を明確にしておく必要性が示唆される。

図 1 トルブタミドで惹起した血糖低下作用に対するイチョウ葉エキス (GBE) 投与の影響

老齢ラット (19ヶ月齢) に GBE を 5 日間前投与 (100mg/kg, p. o.) し、その後トルブタミド (40mg/kg, p. o.) した。



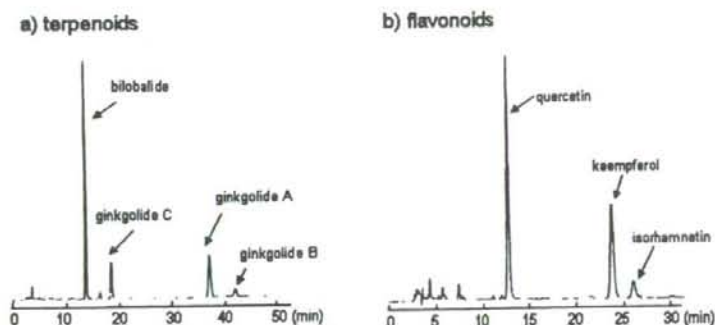


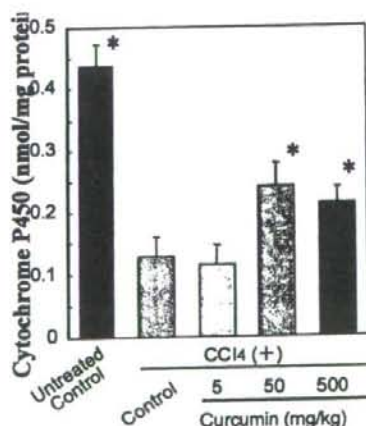
図2 GBE中のテルペノイド類とフラボノイド類を分析クロマトグラム
 テルペノイド類はHPLC-ELSD法、フラボノイド類はHPLC-UV法により分析。

2) 四塩化炭素による肝薬物代謝酵素の障害とウコン・クルクミンに関する検討⁽⁸⁾
 俗に肝臓に良いと言われているウコン(アキウコン)の有効成分はクルクミンと考えられる。そこで四塩化炭素により惹起した肝障害に対するクルクミンの影響をラットの実験系で検討した。その結果、四塩化炭素投与は肝薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)の含量と活性を低下させ、その低下はクルクミン投与により抑制されるという結果が得られた(図3)。この現象はクルクミンで認められた結果であり、産地によっても異なっている。

肝臓によいと言われているウコンが、最近では逆に肝臓障害を悪化させる可能性も示唆されている。それは鉄含量が多いウコン製品が、鉄制限が必要なC型慢性肝炎患者の病状を悪化させるという事例が出されたからである(9)。このような事例報告から、一般的にウコン中の鉄含量は高いと考えられた。しかし、天然物であるウコンの成分は、産地や収穫時期によってそのミネラル含量も変動している可能性がある。そこで、ウコンの原末レベルでのミネラル含量を分析した。その結果、鉄含量は各素材で様々であり、また必ずしもウコン中の鉄含量は高いとは言えなかった。この事実は、ウコンとしてではなく、ウコン製品として鉄含量が高い健康食品が流通していることを示し、原材料レベルだけでなく製品として、少なくとも鉄含量は明確にしておく必要性を示唆した。

図3 四塩化炭素投与ラットの肝臓薬物代謝酵素に対するクルクミン投与の影響

ラットにクルクミン混合飼料(5、50、500mg/kg体重)を7週間摂取させ、この間にCCl₄(0.1mL/100g体重)を週2回皮下投与。



3) 茶カテキンによる染色体損傷作用と活性酸素による染色体損傷の防御作用⁽¹⁰⁻¹²⁾

茶カテキンについては多くの研究がなされ、多くの特定保健用食品の関与成分にもなっている。当初、茶カテキンは含有成分がそれほど特定できていない茶抽出物として利用されていた。しかしその後、含有成分が明確にされ、また品質の一定した素材が提供されてきたことから、分子レベルや細胞レベル、さらにはヒトにおける消化吸收を踏まえた詳細な検討が実施できるようになっている。我々も茶カテキンの安全性・有効性を染色体損傷という視点で検討し、カテキンは非生理的な濃度では染色体損傷を惹起するが、生理的な濃度（数 μM 以下）では染色体損傷を惹起せず、むしろ活性酸素により誘発した染色体損傷の抑制作用を示すことを認めた。このような茶カテキンの研究が、詳細かつ広範囲に実施できるようになったのは、含有成分が一定した信頼できる品質の素材が提供されているからである。

食品の機能性の研究開発は国際的にも益々盛んになっていくことが予想される。とりわけ海外から新しい天然物素材が入手され研究されていく場合、研究に利用する原材料素材は、できるだけその含有成分と含量を明確にすることが必要であろう。ただし、全ての成分を特定することは、現実的には困難なことから、有害性ならびに有効性を判断する上で重要な成分が当面は対象になると考えられる。有効成分ならびに有害成分の特定は、その成分の分析方法の開発、生体内における消化吸收の検討、信頼できる製品の製造、市場に流通している製品のチェックシステムの構築、複数の研究機関で実施された科学的なエビデンスの総合的な解析にも大きく貢献することができるであろう。

文献

1. Umegaki, K., et al.; *Jpn J Pharmacol*, 2002. 90(4): p. 345-51.
2. Shinozuka, K., et al.; *Life Sci*, 2002. 70(23): p. 2783-92.
3. Sugiyama, T., et al.; *Food Chem Toxicol*, 2004. 42(6): p. 953-7.
4. Kubota, Y., et al.; *In Vivo*, 2003. 17(5): p. 409-12.
5. Sugiyama, T., et al.; *Life Sci*, 2004. 75(9): p. 1113-22.
6. Uchida, S., et al.; *J Clin Pharmacol*, 2006. 46(11): p. 1290-8.
7. Umegaki, K., et al.; *J Pharm Pharmacol*, 2007. 59(6): p. 871-7.
8. Sugiyama, T., et al.; *Life Sci*, 2006. 78(19): p. 2188-93.
9. Iwata K, et al.; *J Gastroenterol*. 2006. 41(9):p. 919-20.
10. Umegaki, K., et al.; *J Nutr Sci Vitaminol*, 2001. 47(6): p. 402-8.
11. Sugisawa, A. and K. Umegaki; *J Nutr*, 2002. 132(7): p. 1836-9.
12. Sugisawa, A., et al.; *Mutat Res*, 2004. 559(1-2): p. 97-103.

①

製品としてのサプリメントの 有効性・安全性の考え方

A View to Evaluate Effectiveness and Safety of Supplements as Final Products

Keizo Umegaki 梅垣 敬三

(独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター)

E-mail: umegaki@nih.go.jp

KeyWords

- 素材情報
- 製品情報
- 天然物
- 成分分析法

Summary

Various supplements have been appearing in the market. Those supplements are classified as food, not medicine. Some of the supplements are scientifically evaluated for their safety and effectiveness; others are not evaluated at all and have some problems in their quality. Generally, the safety and effectiveness of the ingredients obtained from scientific paper are applied to final products, but the way of such evaluation is improper, because the ingredients added in the products are generally not standardized, contain contaminants or impurities. In addition, many ingredients that are supposed to be good for our health are added to final product without considering interaction effects among the ingredients. The safety concerns are more important than efficacy. If we consider the safety and effectiveness of the supplements, we should always distinguish the information between final product and ingredients.



著者プロフィール
梅垣 敬三

独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター健康食品情報プロジェクトリーダー

1980年静岡薬科大学卒業、1985年同大学院薬学研究科博士課程修了(薬学博士)。米国ミシガン州立大学客員研究員を経て、1986年国立健康・栄養研究所(現独立行政法人国立健康・栄養研究所)入所。研究員、主任研究官、室長を経て、内部組織の変更により2006年4月から現職。

はじめに

サプリメントは、日常の食生活で不足しがちな食品成分の補給・補完を目的に利用するものと考えられ、栄養補助食品とも訳されている。米国では通常の食品形態とは明らかに異なる形態(錠剤やカプセル)のものがdietary supplement、また欧州では同様のものがfood supplementと定義されている。一方、わが国ではサプリメントという言葉に海外のような明確な定義は

なく、錠剤やカプセル形態だけでなく、飲料やゼリーのような明らかな食品形態のものもサプリメントと認識されている。つまり、形態、含有成分、品質などの点でさまざまな製品がサプリメントとして市場に流通している。そのような多様なサプリメントの製品としての有効性・安全性を判断するとき、学術論文情報が最も信頼できることから、製品に含まれる個々の素材(原材料)情報を検索し、そこから得た情報に基づいて個別製品が評価されている。

はたして、そのような評価方法には問題がないだろうか。

本稿では、サプリメントの製品としての現状、ならびにその有効性・安全性を判断するときの留意点について紹介する。

サプリメント製品の現状

消費者あるいは医療関係者などが最も知りたいのは、市販されている個々の製品に関する有効性・安全性の情報であるが、一般的には素材（原材料）に関する情報のみ入手できる。医学文献データベースPubMedあるいは医学中央雑誌などで検索すると、素材としての学術論文情報が入手できる。そして、その素材に関する学術論文情報から、該当する製品の有効性・安全性が評価されている。しかし、この考え方の前提には学術論文で利用された素材と同等の品質の素材が、調べたい製品にも添加されているという仮定がある。もしこの仮定が崩れてしまえば、学術論文から得た情報は、製品には全く適用できなくなってしまう。つまり、製品に添加されている素材の品質が、学術論文から得た有効性・安全性の情報が適用できるか否かの根幹になっているのである。

学術論文に利用される素材は、有害物質を含まないもの、有効成分量がある程度明確になっているものである。さもないと有効な効果を示すことはできないし、そのような研究結果が学術論文として掲載されることはない。他方、製品に添加される素材はどうか

といえば、利益追求のために、より安価な素材が利用され、それらの中には有効成分が不明なものや有害物質を含むものも少なくない。要するに、学術論文から得られる情報はあくまで素材（原材料）の情報であり、最も知りたい製品情報とは必ずしも一致しないことを常に意識するべきである。素材が天然物の場合は、産地や収穫時期、素材の調製方法によって素材中の成分含量が大きく変動するため、学術論文から得られた素材情報と製品情報の乖離はより著しくなる可能性が高い。

たとえば、軽度のうつ状態に効果が示唆されているセイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）は、薬物代謝酵素CYPを誘導し、多くの薬剤との相互作用が危惧される有名な素材である。その有効成分としてヒペリシンとヒペリフォリンがある。セイヨウオトギリソウを含むさまざまな製品40種（カプセル状14種、タブレット状8種、エキス・チンキ状6種、ティーバッグ状6種および刻み状6種）の中のヒペリシンおよびヒペリフォリン含量を測定した研究において、ヒペリシン、ヒペリフォリンともに検出されなかったもの、表示と実際の含量が異なっていたものなど、多様な製品の流通が明らかにされている¹⁾。この事例から、製品に表示されている素材の情報は、必ずしも製品情報とは一致せず、品質が明確でない製品では、医薬品との相互作用という安全面の評価も難しいことが示唆される。

市場に流通している製品をみると、国が認めている保健機能食品、あるいは

財団法人日本健康・栄養食品協会などのGMP規格によって製造されているものなど、ある程度の品質が確保されているものもある。一方で、製品に添加された素材の品質が全くわからないものもあり、流通量としてはそのような製品のほうが多いと推測される。さらに論外かもしれないが、偽装表示したもの、違法な医薬品成分を添加したものもある。ちなみに偽装は、天然物の原材料の不足、あるいは原材料が高価なときに行われるようである。

ビタミンのサプリメントには、医薬品として流通している製品と食品として流通している製品がある。この両方で最も異なる点は、最終的な製品の品質である。医薬品は一定の品質のものが流通するようにGMP (good manufacturing practice: 適正製造規範) で製造されているが、食品に分類されているサプリメントではGMPで製造されていないものが多い。したがって、同じビタミンを含むサプリメントなら医薬品のほうが有効性・安全性の面で信頼性が高いといえる(図1)。

成分の分析法の重要性

素材ならびに製品の品質は、安全性・有効性を考える上で最も重要である。では、どのようにしてそれをチェックすればよいだろうか。それには確かな成分の分析方法が必要である。信頼できる分析方法がなければ、素材レベルにおいても製品レベルにおいても、その有効性・安全性を評価することはできないし、偽装が行われていてもチェッ

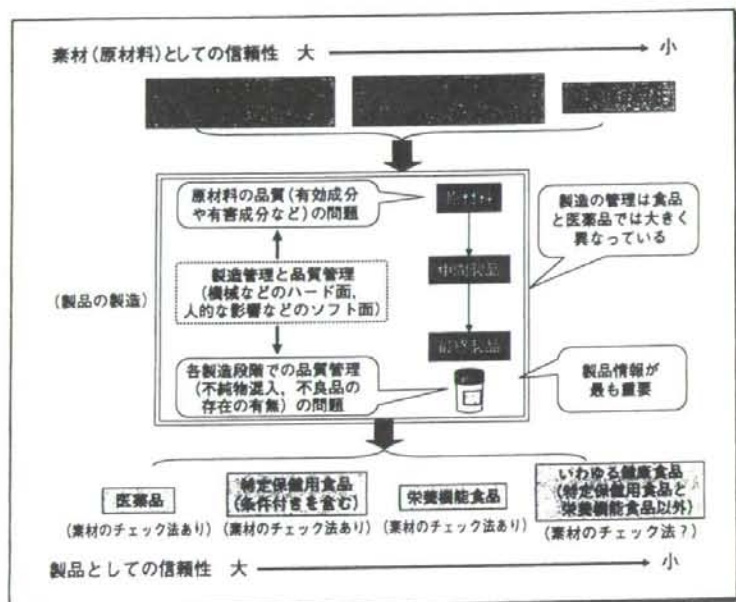


図1. 錠剤やカプセルの形態をしたサプリメントの製造と素材情報と製品情報の関連
 素材(原材料)の情報としては、ビタミンやミネラルの信頼性が高いが、製品の製造過程における管理状況によっては、必ずしも素材情報が製品情報に一致するとは限らない。製品としては、GMPで製造されている医薬品、また製品として評価されている特定保健用食品の信頼性が高いといえる。

クすることはできない。最近話題になっている新規な植物素材については、信頼できる分析方法が確立されていない場合が多い。天然物の場合では、すべての成分を明らかにすることは現実的には困難である。しかし、少なくとも有効成分量ならびに有害成分の混入の有無については、素材レベルでチェックすることが望ましく、それが最終製品の安全で有効な利用につながる。ちなみに、ビタミンやミネラルではその成分分析法がほとんど確立されており、たとえ製品に複数の成分が添加されていても含有量をチェックすることができる。さらに、ビタミンやミネラルは

ヒトにおける必要量や上限量もある程度設定されている。このような意味では、ビタミンやミネラルを含むサプリメントと、それ以外の成分を含むサプリメントは同等に扱うべきではない。

保健機能食品の特徴

素材情報ならびに製品情報として保健機能食品(特定保健用食品+栄養機能食品)をみると、それぞれに特徴がある。特定保健用食品は製品情報が中心であり、栄養機能食品は素材情報が中心となっている。特定保健用食品に添加されている関与成分(保健作用を

有する成分)の情報を調べると、実は科学的なエビデンスがそれほど多くとはいえない。しかし、特定保健用食品は個々の製品として、その有効性・安全性が評価されており、消費者が最も知りたい製品情報が提供されていると考えられる。一方、栄養機能食品は、ヒトにおける有効性・安全性が評価され、また日本人が場合によっては補給・補完が必要なビタミンやミネラルに限定され、その成分が製品中に必要量含まれているかどうかを示したものである。ただし、国が示した成分含量の規格に合致していれば、国への届け出や審査は必要でない。つまり、栄養機能食品は、特定保健用食品のような個々の製品としての評価がなされていない。そのため製品で問題が起こる可能性もある。以前に栄養機能食品と表示されているが、実際は許可されたビタミンやミネラル以外の成分の摂取を期待させる表示が製品に付けられていた。このような問題が起こるのは、栄養機能食品が製品でなく基本的には素材として評価されているためである。そこで国は2005年2月1日、栄養機能食品とされている食品が、何の補給・補完に利用するものであるかを明確にさせるため、「栄養機能食品(補給・補完するビタミンあるいはミネラル名)」と表示させることとした。この場合も、製品情報と素材情報を区別して冷静に判断すれば、いくら製品中に科学的根拠が蓄積しているビタミンやミネラルが含まれていたとしても、必ずしも信頼できる製品情報とはならない場合もあることが理解できる。

素材情報の留意点

植物では素材名として総称が使われることが多い。たとえば風邪に効果があるといわれているエキナセアには3種類 (*E. angustifolia*, *E. pallida*, *E. purpurea*) あり、種類に応じて根、葉、全草など利用部位も異なっている。2006年、エキナセア (*E. angustifolia*) 根の抽出物は、風邪に対して予防および治療効果がないとの報告²⁾が出された。しかし、それ以前にドイツのコミッションEモノグラフには、*E. pallida*の根と葉は有効であるが、*E. angustifolia*の根はキクアオイとの評価が出されている。キクアオイの情報を植物の総称として同等に扱ったり、すべてのエキナセアで効果がないと判断してしまう。アロエにはいくつも多くの種類があり、一般にはケーニアアロエ (*Aloe ferox* Mill.)、アロエベラ (*Aloe barbadensis* Mill.)、キダチアロエ (*Aloe arborescens* Mill.) がよく知られている。ケーニアアロエは日本薬局方で規定されて抽出成分が多い種類、アロエベラは葉が太く厚い種類で葉肉のゼリー状の部分がヨーグルトなどの食品に利用されている種類、キダチアロエは「医者いらず」といわれて古くから観賞用や薬用に栽培されている種類であり、それぞれに特徴がある。オオバコについても世界には200種ほどあり、地域によって使用する種類が異なっているようである。

ウコンにもハルウコン (*Curcuma aromatica*)、アキウコン (*Curcuma longa*)、ムラサキウコン (*Curcuma zedoaria*)、ジャワウコン (*Curcuma*

xanthorrhiza) があり、サプリメントとして利用されているのは主にアキウコンである。アキウコンにはその有効成分と考えられるクルクミンが多いが、「アキウコン=クルクミン」と勘違いして情報が扱われていることがある。アキウコン中のクルクミン含量はわずか数%であり、産地によってもクルクミン含量が異なっている³⁾。2006年、C型慢性肝炎の患者では鉄過剰を起こしやすく、鉄を多量に含有するアキウコン、クロレラの製品に関して注意喚起する報告が出された⁴⁾。筆者らは、種々のアキウコンの原末中の鉄含量を測定したが、その含量は一定しておらず、また素材レベルでは必ずしも鉄含量が高いという結果は得られなかった(未発表データ)。この結果から、製品に表示されている(アピールされている)素材はアキウコンであっても、製品にはそれ以外の鉄含量の多い素材も同時に複数添加されており、それが鉄含量の高いアキウコン製品になったと推察される。

素材中に含まれる不純物としては、アガリクス中のカドミウム、イチョウ葉エキス中のギンコール酸がよく知られている。腎毒性、発癌性、変異原性が示唆されるアリストロキア酸 (aristolochic acid) を含むアリストロキア属 (*Aristolochia* 属) の植物の混入は、まず素材レベルでの安全性を確保する上で留意すべきである。これらの例からも、サプリメントに利用する素材は、少なくとも素材レベルでの有効性・安全性に影響する各成分の規格基準を作り、その品質を確保する必要性が求め

られる。

複数の素材を添加した製品情報の留意点

多くのサプリメントの製品には、よいといわれている素材が複数添加されており、むしろ単一素材を含む製品は少ない。また、添加されている個々の素材の含有量なども曖昧である。複数の素材が添加された製品では、各素材間の組み合わせによる影響に配慮して製品が設計されているとは思われない。実は素材の組み合わせによっては、相互作用により悪影響が発現する可能性がある。たとえば、ピロリジジナルカロイドは肝臓の薬物代謝酵素 (CYP3A4) によって代謝を受け、N-Oxide や共役ジェンピロールに変換され、それが強力なアルキル化剤として蛋白質や核酸に反応して有害な影響を起こす⁵⁾。そのため、ピロリジジナルカロイドが含まれる可能性のあるバターバー (西洋フキ)、コンフリー、フキタンポポ (カントウヨウ) と肝臓の薬物代謝酵素 (CYP3A4) を活性化させる他の素材を同時にサプリメントに添加すべきではない。

複数の素材を添加した製品における別の問題は、健康被害が起きたときの原因の特定である。あまりにも多くの素材が添加されている製品では、どの素材が健康被害に関連したかの解析が極めて困難になる。違法に医薬品成分を添加した事例を除けば、サプリメントによる健康被害の多くは、軽度のアレルギー症状を呈した事例である。ア

アレルギーはすべての人に被害が起きるわけではない。複数の素材が添加されている製品では、アレルギーとなつている素材の特定が困難なことから、健康被害に関連しない素材までも問題視されてしまうことになる。特に、深く考えずによいとされる素材を製品に複数添加することは、サプリメントによる健康被害の発生の原因にもつながる可能性がある。

おわりに

以上のように、サプリメントの製品の多くは、表示されている素材の品質（有効成分や不純物の含有量など）が明確でないため、素材情報と製品の中身が一致していない。つまり、現時点では市場に存在しているサプリメントに対しては、一定の品質を保証した医薬品とは異なった考え方で対応すべきである。サプリメントと医薬品が併用される場合、医療関係者は両者の相

相互作用の判断を迫られるが、製品中の各素材の純度が明確でないとき、適切な判断が困難になる。サプリメントを有効かつ安全に利用するためには、まず素材レベルならびに製品レベルで品質を確保し、またそのチェックシステム（成分分析法）を確立しなければならない。2007年6月22日、米国FDAはdietary supplementについて、質の高い製造法、汚染物質や不純物混入の防止、正確な表示の確保を目的とした、現行の適正製造規範（current good manufacturing practices: CGMP）を要求する最終規則を発表した。猶予期間は業者の規模により異なるが、この規則により製造業者には有害物質の混入がなく、またラベルに表示されているとおりの製品の提供が義務づけられることとなった。このようなFDAの取り組みも、サプリメントの製品としての国際的な問題点を的確に示している。市場に存在するサプリメントの

情報を区別してとらえ、その安全性・有効性を適切に評価する考え方が浸透することを期待したい。

●文 献

- 1) 浜野朋子, 塩田寛子, 中嶋順一, 他: セントジョンズワートを含有する健康食品中のヒペリシン及びヒペルフォリン含量. 東京健安研七号報 56: 87-91, 2005
- 2) Turner RB, Bauer R, Woelkart K, et al: An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections. N Engl J Med 353: 341-348, 2005
- 3) 佐藤 誠, 志村恭子, 橋詰 清: 市販ウコン末の品質評価. 三重保健研年報 6: 52-54, 2004
- 4) Iwata K, Iwasa M, Hara N, et al: Iron content and consumption of health foods by patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol 41: 919-920, 2006
- 5) Chojkier M: Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids. J Hepatol 39: 437-446, 2003

有害事例の特徴

梅垣 敬三

独立行政法人 国立健康・栄養研究所 情報センター

一般に健康食品は品質が不明確で、有害物質の混入や違法な医薬品成分の添加も認められる。これまで発生した健康食品による有害事例には類似した特徴がある。有害事例が発生する要因としては、利用方法、利用対象者の体質、製品の品質、医薬品との相互作用、不確かな情報の氾濫が挙げられる。健康被害の未然防止と拡大防止のためには、有害事例の要因を認識し、また最新の被害関連情報の動向を把握しておくことが必要である。

キーワード いわゆる健康食品、医薬品成分、健康被害、有害事例、体質、品質

健康食品という言葉には法律上の定義がなく、現時点では、「広く健康の保持増進に資する食品として販売・利用されるもの全般」が該当すると考えられる。それらは、国が認めている保健機能食品（特定保健用食品＋栄養機能食品）と、それ以外の食品（行政的に言っている「いわゆる健康食品」）に大きく分類できる。

いわゆる健康食品の中には、製品の表示と実際の内容物が異なっている製品、違法に医薬品成分が添加された製品など、種々雑多なものが含まれ、それらが健康食品による有害事例のほとんどを占めている。顕在化している健康食品の有害事例は、製品の流通量から推定するとそれほど多くはな

く、また類似した事例が繰り返されているという特徴がある。すなわち、特殊な環境あるいは要因が、有害事例の発生に関係している。

健康食品による有害事例の発生を未然に防止するためには、過去に起きた有害事例の要因と特徴を理解しておくことが重要である。そこで本稿では、これまでに発生した健康食品関連の有害事例とその特徴の概略を紹介する。なお、以下で健康食品と記載したものは、主にいわゆる健康食品を示している。

過去に起きた有害事例

これまでに重篤な症状を起こした健康食品には、そのほとんどに違法な医薬品成分が添加されていた。使用された医薬品成分

表1 ● 健康食品関連の製品による主な有害事例（医薬品成分の添加事例は除く）

原因物質	症状	備考
クロレラ	顔、手の皮膚炎	1981年。光過敏症の皮膚炎を起こすフェオフォルバイドが製品中に多量に含まれていたことが関連。
L-トリプトファン	好酸球増多筋痛症候群（死亡例あり）	1989年に米国。トリプトファン製品中の不純物、過剰摂取ならびに利用者の体質が被害に関連したと想定されている。
ゲルマニウム	腎臓機能障害（死亡例あり）	1988年。酸化ゲルマニウムの濃縮ソフトカプセルを過剰に摂取したことが関連。
アマメシバ加工品	細気管支炎	1994年に台湾、2003年に日本。海外では食材としての摂取経験はあったが、過剰摂取したことが被害に関連したと想定されている。
アリストロキア属の植物	腎障害、尿路系のがん	1993年にベルギー、1996-1997年に日本。アリストロキア属の植物（関木通、広防已など）には有害なアリストロキア酸が含まれている。
コンフリー	肝静脈閉塞性疾患など	海外での被害発生を受けて2004年に注意喚起情報が出された。有害なアルカロイドが含まれている。
タビオカ入り ダイエットココナッツミルク	下痢	2003年。甘味料のD-ソルビトールの過剰摂取が関連。
中国製のダイエット茶 「雪茶」	肝障害	2003年。本来の中国茶の飲用方法とは異なった利用法が被害に関連したと想定されている。
スギ花粉含有製品	アナフィラキシー	2007年。スギ花粉症患者が、自己判断で花粉症の症状を緩和する目的でスギ花粉含有製品を利用。

は、シブトラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、甲状腺粉末、エフェドリン、センナの小葉、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、フェノバルビタール、マジンドール、フェノールフタレイン（以上が肥満抑制関連製品への添加）、シルデナフィルやタダラフィルとその類似化合物（強壮・強精関連製品への添加）、グリベンクラミド等（血糖関連製品への添加）、デキサメタゾンやインドメタシン（関節やリウマチ関連製品への添加）などである。中国製ダイエット用健康食品による健康被害の中で、2002年（「御芝堂減肥こう囊」と「せん之素こう囊」）ならびに2005年（「天天素 清脂こう囊」）に発覚した事例では死亡者も出ている²⁾。このような医薬品成分が添加された健康食品（無承認無許可医薬品に該当）の有害事例では、消費者が「健康食品は食

品であり、食品＝安全という認識」を持ち、安易に製品を利用したことにより、健康被害が発生したと考えられている。

違法に医薬品成分が添加された事例を除く、主な有害事例を表1に示した。ゲルマニウムやL-トリプトファンでは死亡例があった。L-トリプトファンの事例は米国で起き、微量の不純物の混入と摂取量や利用者の体質が、健康被害に関与したと想定されている³⁾。クロレラ、コンフリー、アリストロキア属植物の事例は、利用された原材料に有害成分が含まれていたことが被害の原因である。効果を期待するためには、特定成分をある程度の量で摂取する必要があるが、摂取量が増加すれば有害な影響が発現しやすい。タビオカ入りダイエットココナッツミルクの問題は、その典型的な事例である。当該製品には下痢を誘発するほど

表2 ● 症状の程度別に見た健康食品素材による有害事例の報告数
(医中誌Web版1983～2005年を検索して得られた全158件の内訳)

	軽症 (件)	重症 (件)	死亡 (件)
アレルギー	81	5	0
肝臓障害	9	9	1
呼吸器障害	5	7	1
胃腸障害	3	6	0
腎臓障害	4	2	1
甲状腺機能低下症	5	1	0
柑皮症	4	0	0
好酸球増加・筋肉痛症候群	2	1	0
腫瘍	0	2	0
光過敏症	2	0	0
アミロイドーシス	0	1	0
医薬品の相互作用	1	0	0
横紋筋融解症	0	1	0
関節障害	1	0	0
出生時の奇形	0	1	0
消化管潰瘍	0	1	0
高カルシウム血症	0	0	1

検索対象は「健康食品の安全性・有効性情報 (<http://hfnet.nih.go.jp/>)」に掲載されている329素材。この有害事例の中には食品以外にビタミン等を含む医薬品や輸液として報告されたものも含まれている。

の甘味料D-ソルビトールが添加されていたのである。他の事例についても、利用者が錠剤やカプセルの製品を食品の一つと考え、その安全性を過信して多量に摂取したことが健康被害の発生につながっている。今年の春、花粉症の症状緩和のために、スギ花粉含有製品を利用してアナフィラキシー症状を起こした事例があった。その事例では、消費者が自己判断で健康食品を病気の治療・治癒目的に利用したことが、被害発生の根本的原因と考えられる。

健康食品が関連した有害事例は、上記のような行政機関等から公表された事例以外にもあり、それらは学術雑誌に掲載されている。健康食品の素材として流通している主なもの(約300素材)を対象に、医中誌Web版(1983～2005年)に掲載されている有害事例を検索したところ、全部で158

件が得られた。それらの事例を症例別に分類すると、アレルギー関連が全体の54%を占め、その症状もほとんどが軽度であるという特徴が見られた(表2)。他の症例としては、肝臓障害の報告が12%、呼吸器障害が8%、胃腸障害が6%あり、なかには重症のものも含まれていた。以上の結果は、論文として報告された件数であり、必ずしも実態を正確に反映しているとはいえないが、有害事例として軽度のアレルギーが最も起こりうることは少なくともいえるであろう。

起こる要因について

これまでに起きた健康食品による有害事例から、被害が起こる要因を整理してみると、表3に示した5項目に分類できる。

表3 ● 健康食品の安全性に影響する要因

要因	備考
製品の品質、偽装表示	重金属、細菌などの有害成分の混入。製品の表示と内容物が異なる場合、また偽装表示が行われている場合は、既知の科学的根拠が適用できなくなり、製品の安全・安心な利用の障害となる。
利用方法	長期間、大量に、また本来の目的とは異なった利用。食経験があったとしても、摂取量や摂取期間、調理方法が異なる場合は安全とはいえない。健康食品が病気の治療や治癒の目的で利用された条件では、健康被害が発生する確率は高くなる。
利用対象者	ハイリスクグループ（高齢者、幼児、妊婦、アレルギー体質、病者）の利用。安全性の検討が実施されていたとしても、その対象はほとんど健常人であり、ハイリスクグループでの影響は不明。
同時に摂取している医薬品や他の健康食品との相互作用	医薬品と併用することにより、医薬品の作用の増強あるいは減弱が起こる。複数の健康食品を摂取することにより、成分間の相互作用が起こり、有害な影響が発現する可能性がある。
不確かな情報の氾濫	科学的根拠のない情報により、製品の乱用が行われる。病者が、病気の治療・治癒目的に利用することにより、病気が進行したり悪化したりする可能性がある。

1) 製品の品質や偽装表示

具体的には、違法な医薬品成分の添加、有害物質の混入、表示と実際の内容物の違いなどである。偽装表示の場合は、原材料が高価な時や需要が高くて入手が困難な条件で起きているようである³⁾。もし健康食品に偽装表示や違法な医薬品成分の添加が行われていなかったならば、過去の重篤な被害はほとんど起こらなかったであろう。製品の品質が一定していないこと、表示と内容物が異なることは、健康食品の特徴ともいえる事項で、医薬品との決定的な違いでもある。

2) 利用方法

科学的根拠がない状況で、病者が病気の治療・治癒の目的で健康食品を利用すると被害を受けてしまう。また、漫然と長期間利用することも問題である。近年、民間療

法として利用されてきたハーブが話題になっているが、本来の民間療法におけるハーブの利用は、期待する症状の緩和を目的として、数日あるいは長くても数週間の利用である。しかし、最近は科学的根拠もなく、伝統的に利用されてきたという単なるイメージで、1年から数年といった長期間の利用が行われている。そのような利川法は健康被害につながると考えられる。

3) 利用者側の体質

ハイリスクグループ（例えば、高齢者、妊婦、小児、病者）が利川すると、健康被害が起こる可能性が高い。アレルギーは体質による影響の受けやすさの典型的な事例である。健康食品の安全性がヒトにおいて検討されていたとしても、その対象者はほとんどが健常人であり、病者を対象とした検討ではない。つまり、病者が健康食品を

利用した時、どのような悪影響が発現するかは全くわからないのである。この点からも、健康食品を病気の治療・治癒の目的で利用することは、基本的には間違っているといえる。

4) 医薬品と健康食品の相互作用

健康食品の利用者の中には医薬品を用いた治療を行っている人も少なくない。そのような条件では、医薬品と健康食品の相互作用が危惧される。健康食品と医薬品の併用により、医薬品の効果が減弱あるいは増強され、それが健康被害につながるのである。セントジョーンズワートについては、医薬品との相互作用が多くの研究で示されている⁹⁾。しかし、他の健康食品素材と医薬品との相互作用は、ほとんどわかっていない。たとえ相互作用を実証した報告が多くあったとしても、それは原材料の情報である。また、健康食品には複数の素材が添加され、しかもその含有量も明確にはなっていない。そのため健康食品の最終製品として、医薬品との相互作用の有無を正確に判断することは現実的には極めて難しい状況になっている。

5) 不確かな情報の氾濫

不確かな情報は、利用者側、利用方法、医薬品との相互作用など、他の要因に大きく影響する。にがり、雪茶、白インゲン豆などの事例のように、特にダイエット関連における情報では、何度も問題が起きている。現在のように健康食品が乱用されるようになったのも、テレビやインターネットを介して不確かな情報が氾濫しているからである。

健康食品の安全性に関する問題

健康食品が関連した安全性に関する最新

の動向を知っておくことは、近い将来に起こりうる健康被害を予知し、回避する上で参考になる。「健康食品」の安全性・有効性情報 (<http://hfnet.nih.go.jp/>) では、国内外から出された健康食品が関連した安全情報・被害関連情報を掲載している。そこで2006年6月から2007年7月までに掲載されている97件の情報を調べたところ、その内訳はシルデナフィルなどの強壮・強精に関連した医薬品成分の添加情報が51件、シブトラミンなどの肥満抑制に関連した医薬品成分の添加情報が17件、糖尿病治療薬のグリベンクラミド等の添加情報が6件、ステロイドの添加情報が6件、有害なハーブ類に関する情報が5件、その他として自然食品と標榜した製品に対する細菌や重金属の混入に関する情報などが数件であった。

このデータから、違法に医薬品成分が添加されている製品がかなり多く、しかも約50%は強壮・強精に関連した内容、20%はダイエット関連となっていることがわかる。強壮・強精やダイエット関連の製品は、インターネットを介して販売されているケースが多い。すなわちインターネットを介してそのような製品を購入することは、健康被害を受ける危険性が極めて高いことを示しているといえる。

健康食品による被害を防ぐために利用者は、インターネット等を介した製品を安易に入手して利用しないこと、基本的に健康食品は不足している栄養成分等の補給・補完を目的に利用し、病気の治療・治癒目的には利用しないことである。最近の調査によると、健康食品等の利用目的として、健康の維持や栄養成分補給が多いが、病気の

治療的に利用している人も少なくないようである³⁾。健康食品はあくまで食品であり、有効性・安全性の科学的根拠、安全で効果的な利用ができる環境、製品の品質といった点で明らかに医薬品とは異なる。病気の人が医薬品と健康食品を併用することは、品質のしっかりした医薬品にわざわざ混ぜ物をして服用しているようにも思える。

一方、製造・販売業者は、明確な根拠もなく良いといわれている複数の成分を製品に添加したり、品質が保証されていないような製品を流通させたりするべきではない。そのような製品は、医薬品との相互作用の有無、ならびに健康被害が発生した時の正確な原因究明の障害になる。品質を確保するためにはGMP基準で製品を製造する取り組みが必要である。最近、国内外でそのような取り組みが行われ始めている。品質が信頼できる製品は、違法に医薬品成分が添加された製品と明確に区別できる。

健康食品が直面している課題に対応するためには、消費者に健康食品の有効性だけ

でなく、同時に利用における危険性について正しく情報提供することが求められる。その際、危険性情報は過剰な不安感を抱かせないようにするため、「誰が、何を、どれだけの量と期間で利用し、どのような有害な症状を呈したか」という、具体的情報として提供すべきである。情報が具体的であれば、消費者がその内容を正しく把握できるようになり、健康被害の発生はある程度防止できるであろう。上記の事項を実施する上で、医療ならびに製造・流通に従事する栄養学、薬学、医学等の専門職の益々の活躍が期待される。

プロフィール

梅垣 敬三 (うめがき けいぞう)

1980年静岡薬科大学卒業、1985年同大学院薬学研究科博士課程修了(薬学博士)。1986年国立栄養研究所(現(独)国立健康・栄養研究所)入所、2006年内部組織の変更により情報センター健康食品情報プロジェクトリーダー。

文献

- 1) 中国製ダイエット用健康食品(未承認医薬品)による健康被害事例等(厚生労働省)
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/07/h0719-3.html>
- 2) 内山充: レトリプトファン摂取によるEMS(好酸球増多筋痛症候群)事例の概要と我が国における研究経過について、食衛誌40: 335-355, 1999
- 3) Walker R et al: Dietary supplements in the US: pitfalls and safety. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 3: 60-61, 2006
- 4) Mills E et al: Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials. BMJ 329: 27-30, 2004
- 5) (株) 菱総合研: 「健康食品の利用に関する3万人調査」gooリサーチ結果 (No.139), 2006

A Randomized Controlled Study on the Effects of Gargling with Tea Catechin Extracts on the Prevention of Influenza Infection in Healthy Adults

Hiroshi YAMADA*¹ Takashi DAIMON*¹ Katsuhiko MATSUDA*²
Masayuki YOSHIDA*³ Norikata TAKUMA*⁴ and Yukihiro HARA*⁵

*¹ Division of Drug Evaluation & Informatics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

*² General Clinical Research Center, Shizuoka General Hospital, Shizuoka, Japan

*³ General Clinical Research Center, Seirei Hamamatsu General Hospital, Hamamatsu, Japan

*⁴ White Cross Nursing Home, Higashi-Murayama, Japan

*⁵ Food Research Laboratories, Mitsui Norin Co. Ltd., Tokyo, Japan

Experimental studies have revealed that tea catechins prevent influenza virus infection; however, the clinical effects have been inconclusive. At the onset of the influenza season, a randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted from December 2005 to March 2006 in Japan. A total of 404 healthy volunteers, 20–65 years of age, were enrolled and randomly assigned to two groups: the catechin group gargling with tea catechin extract solution (approximately 400 µg/mL catechins) or the placebo group gargling without tea catechin extracts. In both groups, gargling was performed three times daily for 90 days. All participants were inoculated with the influenza vaccine before participating in the study. The primary outcome measure was the incidence rate of influenza infection during the study identified by a rapid assay for influenza virus antigens. On an intention to treat basis, 195 participants in the catechin group and 200 in the placebo group who started the intervention were included in the analysis. Of the participants, 6 (1.5%) were infected with influenza. The incidence rate of influenza infection in the catechin group (1.0%, 2 participants) was half that in the control group (2.0%, 4 participants), but not significant between the two groups. We could not find significant effects of gargling with tea catechin on prevention of influenza in the healthy adults inoculated with the influenza vaccine of the 2005–2006 season. However, the effects in more susceptible groups, i. e., those not vaccinated against the influenza virus, children, elderly or immunosuppressed people remain inconclusive.

Trial registration: ClinicalTrials.gov ID, NCT00239213

Key words: catechin, gargling, influenza infection, prophylaxis, healthy adults

Introduction

Influenza virus infection occurs as both a pandemic and inter-pandemic, and in all age groups worldwide^{1,2}. In order to reduce morbidity and mortality, several potential strategies such as vaccination, antiviral medication, and hygienic procedures are in place. Vaccines are the most widely used for the prophylaxis of influenza infection, but the uptake of immunization varies substantially and vaccine supply continues to be a problem³. Thus far, evidence for the effects of antivirals, such

as amantadine or neuraminidase inhibitor on the prophylaxis of influenza infection has not been established⁴. Upper respiratory tract infections are also the most common source of morbidity worldwide, and they are reported to be expensive for the healthcare systems^{5,6}. Therefore, it is important to find ways to reduce the frequency of both influenza infection and common colds.

Catechins are the major components of tea flavonoids. Experimental studies have demonstrated that catechins possess various physiological activities such as antioxidative, anticancer,

Address for correspondence: H. YAMADA, Division of Drug Evaluation & Informatics School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan
(Manuscript received March 30, 2007; revised May 28, 2007; accepted June 8, 2007)

hypolipidemic, hypoglycemic, hypotensive, antibacterial, and antiviral effects^{7,8}). *In vitro* studies have revealed that tea catechin extracts prevent influenza virus infection and act against a few respiratory tract viruses, such as respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus, or adenovirus⁹⁻¹⁶). However, apart from those in the Japanese literature, few reports are available on the clinical effects of gargling with catechins on the prevention of influenza or upper respiratory tract infections¹⁷⁻¹⁹). Recently, in a small prospective cohort study, we reported that gargling with tea catechin extracts was effective in preventing influenza infection in elderly nursing home residents¹⁹). Based on this background, we designed a randomized, double-blind study to evaluate the effects of gargling with catechin extracts on the prevention of influenza infection.

Methods

1. Study participants

The study was conducted as a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, for 90 days at the onset of the influenza season from October 2005 to May 2006. It was conducted in central Japan in three cities, namely, Shizuoka, Hamamatsu, and Higashi-Murayama city. From the three study areas, 458 healthy adult volunteers were recruited for the study that was to be conducted from October 2005 to November 2005. The participants were initially screened by a self-administered questionnaire for inclusion and exclusion criteria. The criteria for inclusion comprised the following: either gender; age, 20 to 65 years; subjectively healthy, and vaccinated against influenza prior to participation in the study. The criteria for exclusion criteria comprised the following: gargling with liquids other than water during the study; allergy to tea; and medical conditions such as a low immune state (e.g., collagen diseases, poorly controlled diabetes, tuberculosis, HIV/AIDS, or cancer), an allergic state (e.g., bronchial asthma, severe hay fever, a severe hypersensitivity to food ingestion), or severe dysfunctions (cardiac, respiratory, renal, or hepatic). Further, participants were excluded by the study physician responsible for each area if they were on medication that would interfere with the evaluation, such as immunosuppressive drugs, corticosteroids, antibiotics, or other

herbal products (e.g., echinacea, American ginseng) that may interfere with the study.

The self-administered questionnaire used to collect the participants' baseline characteristics including year of birth, gender, body mass index, smoking and alcohol consumption, and tea or health food consumption. Between late October and early December 2005, prior to participating in the study, all of the volunteers were vaccinated with an influenza vaccine from the same batch. In accordance with the recommendations of the World Health Organization (WHO) for the 2005-2006 northern hemisphere influenza season, the vaccine used in the study contained the following viral strains: A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus, A/New York/55/2004 (H3N2)-like virus, and B/Shanghai/361/2002-like virus. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Shizuoka and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all the participants prior to conduction of the study.

2. Intervention

Participants were randomly selected to receive either the catechin extract or placebo. Randomization was performed using a scheme that was generated using the Statistical Analysis System (SAS) for Windows, version 9.1.3 (SAS institute, Inc., Cary, NC, USA). The randomization codes were not broken until all the data were analyzed.

Participants in both groups were instructed to gargle three times daily for 90 days from December 2005 to March 2006. The participants were instructed to dissolve 1.0 g of the tea catechin extract or placebo in half a cup (approximately 100 mL) of sterilized tap water and gargle for approximately 15 seconds, three times consecutively, thrice a day. The final concentration received by the catechin group was approximately 400 µg/mL catechins, which is the same as that of commercially sold common green tea beverages in Japan. The concentration of total catechins was determined by the *in vitro* study, to be a sufficient amount for the inhibition of the infectivity of influenza virus⁹). The catechins were formulated as polyphenon 70A (Mitsui Norin Co., Ltd., Tokyo), and the total catechin content was 82.8%, including 59.3% (-)-epigallocatechin gallate, 15.1% (-)-epicate-

chin gallate, 3.8% (-)-gallo catechin gallate, 1.8% (-)-epicatechin, 1.7% (-)-epigallocatechin, 0.5% (-)-catechin gallate, 0.3% (-)-gallo catechin, and 0.3% (-)-catechin. The placebo was formulated to be almost the same color and taste of catechins, and the quality of double-blinding was ascertained by the clinical research coordinators before the start of the study.

During the follow-up period, all of the participants received a 30-day supply of either the catechin extract or placebo, and they were requested to fill in the prescribed form (gargling diary) every day. The participants had to report the frequency of gargling and the severity of their cold-related symptoms including nasal (rhinorrhea and sneezing), pharyngeal (soreness and itching), bronchial (cough and phlegm), and general symptoms (feverishness, arthralgia, and malaise) scored on a 4-point scale according to the Jackson method (0=no symptoms, 1=mild symptoms, 2=moderate symptoms, and 3=severe symptoms)²⁰. This assessment was further verified by the study physician of each area or clinical research coordinators via telephone or e-mail. Each symptom score was reported at the maximum severity of a cold event, and the total symptom score was calculated by adding the symptom scores. Participants were also asked to report any secondary complications, hospital admission, job absence, or adverse events. The study physician of each area attended to the adverse events and identified the causal relationship for each.

During the study of prophylaxis, all participants were asked not to take any other cold medication, gargle with povidone iodide or tea, or change their hygiene related habits such as hand-washing except for the necessity of use at the treatments. Every month, during the follow-up period, the study physician and clinical research coordinator from each area monitored the participants' health condition and compliance with gargling instructions and encouraged them to maintain the prescribed intervention.

Influenza infection was defined as certified by a commercially available rapid assay for influenza virus antigens. The assay could not distinguish between mere carriage of the virus and the presence of actual infection. Therefore, the assay was performed only if a participant had an influenza-

like illness. The symptoms of an influenza-like illness were a minimum temperature of 37.8°C accompanied by a recent or aggravated cough and one or more of the following signs or symptoms: chills, myalgia, malaise, sore throat, new or increased rhinorrhea or headache, and loss of appetite or diarrhea. If an influenza infection or influenza-like illness was detected, antiviral therapy was administered based on the physician's decision. Upper respiratory tract infection was defined by the presence of cold-related symptoms but not influenza-like illness.

3. Outcome measures

With regard to the primary outcome, the incidence rates of influenza infection, detected by a rapid assay for influenza virus antigens, were measured, and the incidence of infection during the study was compared between the two groups. Secondary outcome measures comprised the incidence rates of upper respiratory tract infections, the severity of the symptoms and the duration of the cold among incident cases, and the incidence-free time for influenza or upper respiratory tract infections after the intervention. The outcomes were assessed with a self-administered questionnaire, and the participants who suffered from influenza or upper respiratory infections on the first day of intervention were excluded from the analysis. For the safety evaluation, adverse events such as throat and respiratory tract irritation and obstruction or allergic bronchial spasm were examined at each gargling session during the study.

All analyses were performed by a statistician under blinded conditions. The data for the participants who had been randomly assigned to a group were analyzed, and those who provided only baseline information on an intention-to-treat basis were excluded. Participants who withdrew or emigrated were censored (i.e., data were included in analysis up to the point of withdrawal, even though they did not stay for the complete observational period).

4. Statistical analysis

Our previous report demonstrated that the incidence of influenza in elderly nursing home residents was 2% when they gargled with catechin extract solution and 10% when gargling was not perfor-

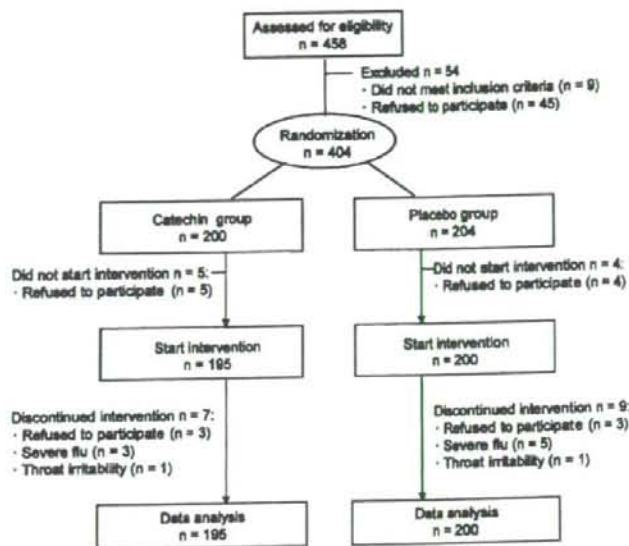


Fig. 1 Flowchart of the study

med. Consequently, the sample size was calculated as 190 for each group at a power level of 0.90, and a significance level of 0.05. Expecting 5% dropouts, we set the total sample size at 400.

All the statistical analyses were performed using SAS for Windows, version 9.1.3. The data for continuous variables was expressed as the mean \pm standard deviation (SD). Differences in quantitative data between the groups were assessed using the Student's *t*-test. The Fisher's exact test was used to compare the differences in the incidence rates of influenza or upper respiratory infections, and other qualitative data. The generalized Wilcoxon test was used to compare the differences in the incidence-free time of influenza or upper respiratory tract infections, and cumulative incidence rates at 30, 60, 90 days were determined by the Kaplan-Meier method. The Wilcoxon test was used to compare the differences in the ordinal data, such as the severity of symptoms and duration of the cold among the incident cases. A *P* value of less than 0.05 was used to indicate statistical significance.

Results

Figure 1 illustrates the flowchart of the study. After the screening process, a total of 404 volun-

teers (39.9 ± 11.4 years, mean \pm standard deviation; 88 men, 316 women) were enrolled and randomly assigned to the catechin or placebo group. Of these, 200 were assigned to receive the catechin extract and 204, to receive placebo. Of the participants in the catechin group, 5 did not start treatment, and in the placebo group, 4 did not start their treatment because of refusal to consent. The 195 participants in the catechin group and 200 in the placebo group who started intervention were included in the analysis on an intention-to-treat basis. Treatment was discontinued for 7 participants in the catechin group and 9 in the placebo group for various reasons such as refusal to participate (6 participants), severe flu (8 participants), or throat irritation (2 participants).

The baseline characteristics of the participants are shown in Table 1. Between the two groups, there were no significant differences in age, gender, body mass index, smoking and alcohol consumption, and tea and health food consumption. Although all the participants received an influenza vaccine, 1.5% of the participants (6 participants) were infected with influenza that was identified as type A using the antigen assay. No influenza pandemic or related use of antiviral prophylaxis occurred during the study.