

— 前後比較試験と生鮮食品の機能性評価 —

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)^{1*} 田中 瑞穂 (TANAKA Mizuho)¹ 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹
柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹ 波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹ 馬場 亜沙美 (BABA Asami)¹
山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words : ヒト試験, 健康食品, 特定保健用食品, 機能性表示食品, 前後比較試験, 生鮮食品

Current Status and Issues of Clinical Trials for Efficacy and Safety Evaluation of Health Foods — Before-after trial and evaluation of health function of agricultural products —

Keywords: clinical trials, health food, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims, Before-after trial, agricultural products

Authors:

Naoko Suzuki^{1)*}, Mizuho Tanaka¹⁾, Kazuhiko Noda¹⁾, Eri Hatano¹⁾, Toshihiro Kakinuma¹⁾, Asami Baba¹⁾, Kazuo Yamamoto¹⁾

*Correspondence author: Naoko Suzuki

Affiliated institution

¹⁾ ORTHOMEDICO Inc.

2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.

はじめに

前後比較試験 (Before-after trial) は、第2回から第5回まで紹介してきたランダム化比較試験やクロスオーバー試験と同じく、食品のヒト試験によく用いられる試験デザインの1つである。今回は、前後比較試験について概要と試験計画の注意点を紹介する。また、プラセボの作製が難しい生鮮食品の機能性評価について、機能性表示食品制度に即して検討する。

1. 前後比較試験の概要

イギリスの統計学者 Ronald Aylmer Fisher は、実験計画法に関して、反復 (replication), ランダム化 (randomization), 局所管理 (local control) という3

つの原則を確立した (Fisher の3原則)。実験に伴う誤差は、測定時の偶然がもたらす偶然誤差と、特定の原因によって測定値が偏る系統誤差の2つに大きく分類される。局所管理により実験の背景となる条件を揃えることで、系統誤差を可能な限り減少させ、ランダム化により系統誤差を偶然誤差に変換し、反復により誤差を正確に推定することで、妥当な有意性検定が行えるという考えである。現在では、ランダム化の原理は自然科学の多くの分野で取り入れられており、医学分野においてもランダム化対照試験 (randomized controlled trials; RCT) が臨床試験のゴールドスタンダードとなっている。食品分野においても、特定保健用食品や機能性表示食品の制度において科学的根拠として用いるヒト試験のデザイン

¹ 株式会社オルトメディコ * 責任著者

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2階

Tel: 03-3818-0610 / Fax: 03-3812-0670

は、プラセボ群を設定した RCT やクロスオーバー試験が推奨されており、非ランダム化試験は、条件付き特定保健用食品の有効性に係る資料としてのみ用いることができる^{1,2)}。機能性表示食品制度においては、2020年に公表された「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規制（事後チェック）の透明性の確保等に関する指針」において、試験の実施計画または実施方法に不備がある事例として「プラセボ食等を摂取する対照群が設定されていない場合」が挙げられている³⁾。このように、機能性表示食品をはじめとする健康食品の分野では、前後比較試験をエビデンスとして用いることは現在不可能となっている。

しかし、RCTの問題点として、実薬（被験食品）による介入を受けられない群が存在することや、試験参加者を未知のリスクにさらすことになるという倫理的な懸念が存在すること、希少疾患や遺伝子治療、個別化医療など対象集団が小さい場合の適用が困難であることなどが挙げられる⁴⁾。また、小規模な RCT においては、ランダム化の結果として予後因子の分布に不均衡が生じる場合があり、比較可能性という観点から、最適な手段ではないという指摘もあることから、代替法が求められている⁴⁻⁶⁾。

医薬品の分野では、プラセボの作製が困難な場合は、極小用量をプラセボの代わりに使用し、通常容量と比較することがある⁷⁾。薬理作用がある程度期待される用量で実施する場合、盲検性の確保には好都合であるが、通常用量の有効性が統計学的に有意であることを示すためには、試験参加者数を増やす必要がある⁷⁾。また、盲検下での試験実施が困難な場合の客観性維持のために、ランダム化を行った上で割付内容を知らない独立した研究者がエンドポイントの評価を行う PROBE (prospective randomized

open blinded endpoint) 法が用いられることがある⁷⁾。しかし PROBE 法を用いた論文の中には、実際に評価者の盲検性が保たれていたか明らかになっていないものも多く⁷⁾、PROBE 法で実施された高血圧治療薬「ディオバン」の有効性検証試験では、製薬会社の社員が統計解析などに関与し、データの改ざんを行ったことが大きな問題となったこともその一例である⁸⁾。さらに、近年開発された代替法として“Threshold-crossing design”がある⁴⁾。この手法では、既存の RCT データやリアルワールドデータを参考にアウトカムの「閾値」を設定し、参考にしたデータと同様の条件で単群試験を実施する⁴⁾。この結果が「閾値」を上回れば効果あり、下回れば効果なしと評価され、判断できない場合は再度試験を実施する⁴⁾。

RCTの代替法の一つに単群での前後比較試験がある。日本製薬工業協会は、“Small Clinical Trials”という観点から、評価変数、比較対照、エビデンスの質と量、情報の示し方の4点を整理することで効率の良い開発・試験計画を選択できるとした上で、製薬企業や規制当局に対して、ベネフィット評価法を柔軟に検討すべきだと提言している^{6,9)}。また、医薬品医療機器総合機構 科学委員会 希少がん対策専門部会も、試験デザインの緩和条件として、単群による試験の許容や奏効率などの代替エンドポイントの採用などを挙げている^{6,10,11)}。このように、医薬品の分野では RCT が困難な状況下において、前後比較試験の実施が限定的に認められている。

表1に前後比較試験のメリットとデメリットをまとめた。試験参加者が少なくても実施でき、全員が実薬（被験食品）による介入を受けられるというメリットがある一方、試験前後で生じた変化が介入によるものなのか確認を得ることができず、評価者の主観を排することも難しいというデメ

表1 前後比較試験のメリット・デメリット

メリット	デメリット
試験参加者が全員実薬（被験食品）による介入を受けられる	特定保健用食品や機能性表示食品の科学的根拠に用いることができない
対照群を設ける必要がないため、症例数が少なくても実施可能である	生じた変化が介入によるものなのか確認を得ることができない
	評価者の主観を排することが難しい

リットがある。また、先述の通り、前後比較試験の結果は、特定保健用食品や機能性表示食品の科学的根拠に用いることができないことも、食品分野においては大きなデメリットである。そのため、このようなデメリットを十分に理解した上で、前後比較試験を実施する必要がある。

2. 生鮮食品の機能性評価

機能性表示食品制度の特徴の一つとして、農林水産物などの生鮮食品の機能性表示が可能であることが挙げられる。2020年11月30日現在、のべ91件の生鮮食品が届出られている(図1)。これらの届出は、いずれも最終製品ではなく、機能性関与成分に関する研究レビューで機能性を評価しており、最終製品を用いたヒト試験での機能性評価は行われていない。ヒト試験が行われていない背景として、機能性関与成分の含有量を保証することが難しいことや¹²⁾、生鮮食品ではプラセボの作製が困難であることが挙げられる。生鮮食品を用いたヒト試験では、機能性関与成分をほとんど含んでいない品種をプラセボとすることが多い¹³⁾。その際、機能性関与成分以外の「その他成分」が、当該機能性の作用機序において全く作用していないことをきちんと説明できなければならない。しかし、機能性関与成分の作用機序と「その他の成分」の関連が明らかでない場合、「その他の成分」の含有量が被験食品とプラセボの間で異なっていると、機能性関与成分のみの効果とは断定できないと指摘される場合もあり、*in vitro*、*in vivo*のエビデンスや疫学調査の結果と併せて総合的に有効性を判定する必要がある¹³⁾。

「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」では、最終製品または機能性関与成分に関する研究レビューの実施にあたり、サプリメント形状でないその他加工食品と生鮮食品については、「特定保健用食品の表示許可等について」の別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」¹⁾に準拠したヒト試験に加え、観察研究に係る論文の使用が認められている²⁾。観察研究は、原則として前向きコホート研究や症例対照研究などの縦断研究のみが対象となる²⁾。横断研究は、因果関係を一方向に特定することが困難な場合(因果の逆転)も多いため、ヒト試験と組み合わせて機能性を実証すること

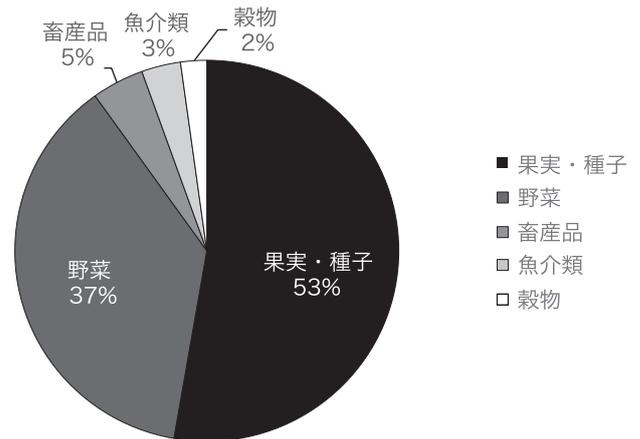


図1 機能性表示食品制度の届出が受理された生鮮食品の内訳

計91件(2020年11月30日現在), 撤回含む

が求められている²⁾。観察研究の対象者は、前向きコホート研究におけるアウトカム評価時、症例対照研究における調査開始時は疾病に罹患していてもよいが、前向きコホート研究における追跡開始時点、症例対照研究における過去の時点(調査対象時点)は、医師により疾病に罹患していないことが確認された者であることが原則となっている²⁾。なお、疾患に罹患した者を含む観察研究であっても、層別解析によって病者が除外されていなければ使用することができる²⁾。

その他加工食品や生鮮食品の中には、その食品に含まれる機能性関与成分の量だけでは機能性が期待できないが、食事に追加することで機能性が期待できるものがある。そのような食品を用いたヒト試験では、試験実施前および試験期間において適切な食事管理や食事調査(観察研究については、観察開始時および観察期間において適切な食事調査)が行われ、その方法・結果について、研究レビューの対象となる論文の中で詳細に報告されていなければならない²⁾。また、消費者庁長官に届け出る表示の中には、「本品には〇〇が△mg/日含まれます。〇〇を△mg/日摂取すると、魚介類を◇g/日程度(日本人成人の平均摂取量)摂取している方の××に役立つことが報告されています。」のように、前提となる食事について明記する必要がある²⁾。

弊社では「日本農業元気化プロジェクト」として、国産農林水産物の機能性をヒト試験にて評価し、農林水産物に新たな付加価値の創出を援助している¹⁴⁾。ヒト試験のデザインから機能性表示食

品届出まで「トータルサポート」に取り組んでおり、今後も農林水産物に関するエビデンス取得の援助を続けていく所存である。

おわりに

本稿では、前後比較試験の概要や試験計画の注意

点に加え、機能性表示食品制度における生鮮食品の機能性評価方法を紹介した。今回は、本稿で紹介した PROBE 法や Threshold-crossing design, Small Clinical Trials における統計解析手法について、実例を交えながら紹介する予定である。

参考文献

1. 特定保健用食品の表示許可等について（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）、改正令和 2 年 11 月 30 日消食表第 259 号：別添 2 特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項、2020。
2. 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 日消食表第 141 号）、改正令和 2 年 11 月 30 日消食表第 459 号、2020。
3. “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”：<https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_with_function_claims/pdf/about_foods_with_function_claims_200324_0003.pdf>, cited 4 January, 2021.
4. Eichler H, Bloechl-Daum B, Bauer P, Bretz F, Brown J, Hampson L, Honig P, Krams M, Leufkens H, Lim R, Lumpkin M, Murphy M, Pignatti F, Posch M, Schneeweiss S, Trusheim M, Koenig F: “Threshold-crossing”: A Useful Way to Establish the Counterfactual in Clinical Trials? *Clin. Pharmacol. Ther.* **100**(6): 699–712, 2016.
5. Saint-Mont U: Randomization Does Not Help Much, Comparability Does. *PLoS One* **10**(7): e0132102, 2015.
6. 手良向聡：臨床試験におけるランダム化の意義と限界。計量生物学 **41**(1): 37–54, 2020。
7. 中野重行：プラセボ対照群を使用する臨床試験を実施する際の工夫と留意点。薬理と治療 **42**(2): 75–81, 2014。
8. 桑島巖：Clinical trial（臨床試験）から Criminal trial（裁判）ヘーディオバン臨床研究不正事件とは一。薬剤疫学 **24**(2): 7–74, 2019。
9. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会。 “Small Clinical Trials による薬効評価の考え方”：<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/trials_01.pdf>, cited 25 December, 2020.
10. 医薬品医療機器総合機構 科学委員会 希少がん対策専門部会。 “希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017 アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から”：<<https://www.pmda.go.jp/files/000223815.pdf>>, cited 25 December, 2020.
11. Kawai A, Goto T, Shibata T, Tani K, Mizutani S, Nishikawa A, Shibata T, Matsumoto S, Nagata K, Narukawa M, Matsui S, Ando M, Toguchida J, Monden M, Heike T, Kimura S, Ueda R: Current state of therapeutic development for rare cancers in Japan, and proposals for improvement. *Cancer Sci.* **109**(5): 1731–1737, 2018.
12. 杉浦実：生鮮農産物から機能性表示食品へ；ウンシュウミカンの事例。日本家政学会誌 **70**(3): 169–176, 2019。
13. 西村三恵：食品を対象とする臨床試験の試験設計と解析方法：食品の機能性に関する科学的根拠をヒトで検証するために。化学と生物 **56**(8): 535–540, 2018。
14. 山下慎一郎：国産農林水産物が持つ健康機能性。 *New Food Ind.* **60**(6): 21–25, 2018。