

食品臨床試験における 外部対照の利用可能性について

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)^{1*}, 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹, 波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹,
高橋 徳行 (TAKAHASHI Noriyuki)¹, 中村 駿一 (NAKAMURA Shunichi)¹, LIU XUN¹,
柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹, 馬場 亜沙美 (BABA Asami)¹, 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: ヒト臨床試験, ヒト試験, 特定保健用食品, 機能性表示食品, 研究デザイン, 外部対照

Availability of External Controls in Food Clinical Trials

Authors: Naoko Suzuki^{1*}, Kazuhiko Noda¹, Eri Hatano¹, Noriyuki Takahashi¹, Shunichi Nakamura¹, Xun Liu¹,
Toshihiro Kakinuma¹, Asami Baba¹, Kazuo Yamamoto¹

* **Corresponding author:** Naoko Suzuki¹

Affiliated institutions:

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

Key Words: clinical trials, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims (FFC), study design, external control

1. はじめに

平成 27 年 4 月 1 日, 食品表示法 (平成 25 年法律第 70 号) の施行に伴い, 機能性表示食品制度が新たに創設され, 国の定めるルールに基づき, 事業者が食品の安全性と機能性に関する科学的根拠などの必要な事項を, 販売前に消費者庁長官に届け出れば, 機能性を表示することができるようになった。平成 27 年 3 月 30 日に制定された「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」¹⁾ によれば, 最終製品 (販売製品) を用いたヒト臨床試験を実施するか, 一定のルールに基づき文献を検索し, 総合的に評価 (systematic review; SR) するか of いずれかの方法で科学的根拠を説明する必要がある。機能性表示食品制度がスタートとしてから 8 年目の現在, 総届出数は 7612 件であり, その内, ヒト臨床試験の結果を科学的根拠とする届出が 330 件, SR による評価を科学的根拠とする届出が 7282 件である (2023 年 10

月 31 日時点)。

現在の機能性表示食品における科学的根拠のほとんどが SR の評価によるものであり, 最終製品を用いたヒト臨床試験による機能性の評価も徐々にその数が増えているものの, 生鮮食品での届出において, ヒト臨床試験の実施によって得られたデータを科学的根拠とした事例は一つもない。これは, 対照の選択において, 機能性を評価する生鮮食品に対するプラセボを設計することが困難であることが大きな要因となっている。機能性表示食品の届出自体は, SR による評価によって可能であるが, より頑強な科学的根拠を得るには最終製品のヒト臨床試験は欠かせない。つまり, 生鮮食品だけでなく, 最終製品の特性等からプラセボの設計が困難な食品を機能性表示食品として届出を試みる際, プラセボを設定できないことが, ヒト臨床試験を実施すること, ならびに頑強な科学的根拠を取得することの弊害となっ

所属:

* 責任著者: 鈴木 直子

¹ 株式会社オルトメディコ (〒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)

ている。

ヒト臨床試験においてプラセボを設定する目的は、評価対象の食品を摂取した際に得られた効果のうち、プラセボ摂取の際に確認された効果を暗示効果としてみなし、得られた効果から暗示効果を差し引いて機能性関与成分のみの効果を確認するためである。しかし、上述したように必ずしもプラセボを対照に設定できる訳ではなく、この課題は医薬品開発でも同様である。International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）は、新医薬品を時宜に即し、また継続的に患者が利用できるようにすること、ヒトにおける不必要な臨床試験の重複を避けること、安全性、有効性および品質の高い医薬品が効率的に開発、登録および製造されること、および安全性および有効性が損なわれることなく動物試験が軽減されることに資する技術的要件における国際調和を促進することで公衆衛生を促進することを目的に、専門家による医薬品の品質・有効性・安全性の各分野のトピックごとのガイドライン（科学的・倫理的に適切と考えられる指針）が作成されている。そのうちの一つ、ICH-E10の「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」²⁾によると、ヒト臨床試験の対照は、「プラセボ同時対照」、「無治療同時対照」、「用量反応同時対照」、「実薬（陽性）同時対照」、「外部対照（既存対照を含む）」、「複数の対照群」の6つが存在し、ヒト臨床試験においてプラセボが設定できない場合の比較対照の設定の考え方が記されている。そこで、我々は、生鮮食品を含むプラセボ設計が困難な最終製品のヒト臨床試験における、「外部対照」を組み込むことへの可能性を検証することとした。

2. 外部対照試験とは

外部対照試験では、ある試験において介入を受けた集団（試験参加者）と当該試験外の集団（対照集団）が比較される。よって、対照群は、試験参加者と同じ集団から得られるものではない。以下、外部対照試験の特徴と食品を介入とするヒト臨床試験における外部対照の採用状況の調査結果をまとめた。

2-1. 外部対照試験の特徴

外部対照試験は、介入を受ける群（被験群）を含むランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial; RCT）には参加していない試験参加者（外部対照）を対照群として構成する試験である。外部対照には、そのRCTの実施前に介入を受けた者からなる群（既存対照）の場合と、同時期であるが他の条件で介入される群の場合がある。

上述の通り、外部対照試験は、盲検化やランダム化が実施されないため、被験群と対照群の比較可能性が担保されない。また、外部対照は、しばしばレトロスペクティブに定義されるため、結果として選択バイアスが生じる可能性がある。そのため、介入の有無以外に、人口統計学的特性、生活習慣、既往歴等、試験結果に影響しうる様々な因子が群間で異なる可能性がある。さらに、群間のそのような違いには、重要だが認識されていない予後要因が含まれている可能性もある。これらの理由により、外部対照試験は、実際に用いられることが少なく、外部対照試験の知見に説得力を持たせるためには、同時に行われる対照試験で必要とされるよりも、はるかに厳しい統計学的有意性のレベルや介入間の差の推定値が求められることになる。

しかし、ヒト臨床試験のデザイン次第では、外部対照試験の説得力を高め、バイアスをより小さくできる可能性がある。例えば、対照群には、試験に関係する範囲において、例えば人口統計、性別や年齢などの背景因子、生活習慣および試験の経過に関する個々の試験参加者の詳細な情報が得られている集団を選ぶ。そして、選択する際は、外部対照試験で介入される予定の集団と可能な限り類似させることや、実施する試験において、対照群に設定した試験と同様の時期および評価方法を採用することなどが重要となる。以上のように、選択バイアスを減らすためには、比較解析の実施前に対照群を慎重に選定することが重要である。

このような外部対照試験が用いられる条件として、ランダム化比較がしづらい希少疾患や、医薬品の効果がきわめて高いと思われるときに患者全員に治療を処置したい場合などがあたる。一方、食品臨床試験においては、対照を設計できない生鮮食品などが当てはまると考えられる。そして、外部対照試験の説得力が最も高い状況は、以下の4つに当ては

まる場合である。

- ①エンドポイントが客観的である。
- ②介入と対照の比較で高度な統計的有意性が達成されている。
- ③疾患の経過に影響を及ぼす変数の特徴が良く分かっている。
- ④ベースライン、試験薬以外の治療といった既知の関連する要因が全て対照群と治療群で類似している。

しかし、そのような場合でも、外部対照試験から導かれる結論が誤っている例が知られている。

2-2. 外部対照試験の長所と短所

外部対照を用いる際の長所として全ての参加者が被験品の介入を受けられることである。そのため、前述したとおり、希少疾患や高確率で有望な治療の試験や、対照を設計できない場合は、有用である。一方、外部対照群における結果に関する推定値は、常に保守的に設定しなければならないため、必要な参加者数は、プラセボ対照試験に必要な数より多くなる可能性があることや、ランダム化や盲検化できないため、被験者、観察者、解析者のバイアスの影響を受けてしまうことは、短所である。このバイアスはある程度軽減することができても完全に解決することができない。また、外部対照試験では治療の有効性が過大評価される傾向があり、RCTにおいて実施されたものに比べ、信頼性が低いことを認識すべきである。

2-3. 外部対照群の選定

外部対照群の選定方法としては、傾向スコアマッチングが有用である。この手法は、複数の交絡因子、例えば、性別、年齢、介入の特性、既往歴など、の情報を個人ごとに集約した要約指標である傾向スコアを利用し、ある介入試験の参加者の傾向スコアとマッチングした外部対照を抽出することにより、介入群とのバランスの取れたより適切な外部対照群を作成する方法である。また、ランダム化されていない研究群間、特に異なる介入を受けた群間の違いを統計学的に調整する目的でこの手法は用いられる。

しかし、傾向スコアを用いた方法は、解析時に交絡因子の影響を調整することが可能であるが、未知・未測定 of 交絡因子が存在しない条件を満たすことが条件となる³⁾。したがって、傾向スコアを用いた解析では、調整しきれないバイアスが存在する可能性は認識しておく必要があり、感度分析等を通して、未知・未測定 of 交絡因子の影響の程度を評価することも重要である³⁾。

傾向スコアの計算にどのような因子を用いるべきかについては、多少の議論がある。具体的には、(1) グループメンバーシップに関連するすべての変数を含めるべきか、(2) 最終アウトカムに関連するすべての変数を含めるべきか、(3) グループメンバーシップと最終アウトカムの両方に関連する変数（真の交絡因子）のみを含めるべきか、ということである⁴⁾。このように因子の適切な選定については、複数あることにも留意が必要である。

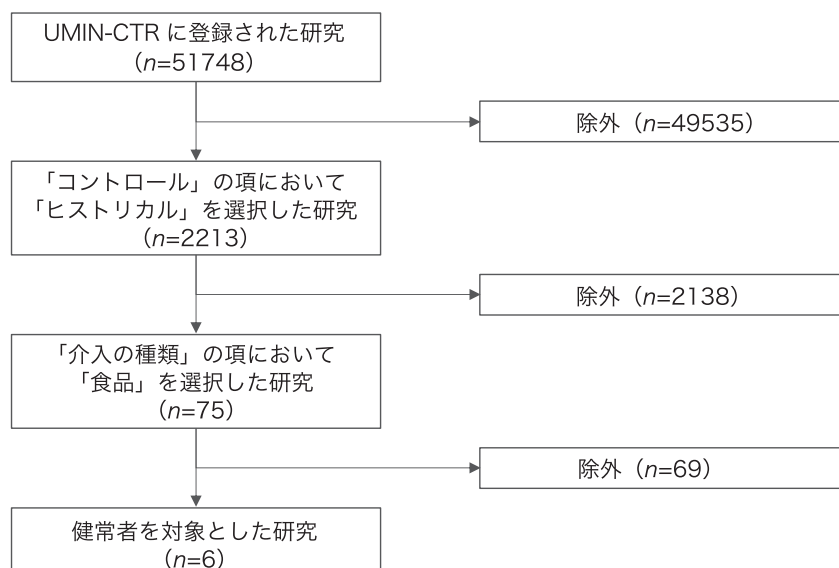


図1 UMIN-CTRにおいて食品を介入とした臨床試験の外部対照の採用状況を検索したフローチャート

上述のように、傾向スコアをもとに、外部対象集団を選択することで、バランスの取れた対照群を作成することができるが、未測定の変数を含めた、その他の変数の均衡が保たれない点は、RCTと大きく異なるので注意が必要である。

2-4. UMIN-CTR を用いた食品臨床試験の外部対照の利用状況の調査

UMIN-CTR において食品を介入とした臨床試験の外部対照の採用状況を調査したところ (図 1 に検索のフローチャートを示す)、対照の項において外部対照の 1 つであるヒストリカル (UMIN-CTR ではこの選択肢のみ) を選択した臨床試験は、2213 件であり、そのうち 75 件が食品を介入とした臨床試験であった。また、食品を介入とした臨床試験のうち健常者を対象としたものは、わずか 6 件であった (表 1)。これは、健常者の外部対照となりうるデータベースが整備されていないことが原因と考えられる。そして、機能性表示食品制度における外部対照を実現するには、健常者の外部対照データベースが必要である。次項で、我々が考える健常者の外部対照となるデータベースを解説する。

3. 健常者レジストリの構想

外部対照の利用は、もともと少ないが健常者はとくに少ない。疾病者の場合は、神経・筋疾患患者登録 (Registry of Muscular Dystrophy; Remudy) やがんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics; C-CAT) など疾患ごとのレジストリが整備されており、外部対照の利用が検討され始めている²⁾。一方で健常者を対象とした医療データのレジストリは整備されていない。健常者レジストリが存在すれば、外部対照の利用が可能となり、生鮮食品などの対照を設定できない介入でも、より高度なエビデンスの構築ができ

表 1 UMIN-CTR から抽出した食品を介入とした臨床試験のうち健常者を対象とした試験の一覧表

UMINID	一般公開日	一般向け試験名	目標参加者数	基本デザイン	ランダム化	ブラインド化	コントロール	介入の種類	対象疾患名	疾患区分	主要アウトカム
UMIN000016124	2015/1/9	タカキビ茶の連続摂取による健康への影響	10	単群	非ランダム化	オープン	ヒストリカル	食品	軽度肥満	内分泌・代謝病内科学・成人	Body Mass Index
UMIN000043700	2021/3/26	パン酵母含有食品摂取による体脂肪への効果	5	単群	非ランダム化	オープン	ヒストリカル	食品	健常な成人	成人	脂肪面積
UMIN000049691	2022/12/5	クレアチン・エルゴチオネイン含有サプリメント (ファミリープログラム) 摂取による精子運動性と体外受精への影響についての研究	100	単群	非ランダム化	オープン	ヒストリカル	食品	健常者	該当せず	精液量, 精子濃度, 精子運動率
UMIN000027055	2017/4/19	水素焼成サンゴ末 (ピュアアッシュココーラル) 摂取による血中アンモニア濃度の変化	3	単群	非ランダム化	オープン	ヒストリカル	食品	健常人	成人	水素焼成サンゴ末 (ピュアアッシュココーラル) を 1 日 2g, 最長 3 カ月摂取したときの以下の測定。検査ポイント: 摂取前, 摂取 1 カ月後, 摂取 3 カ月後, 摂取 6 カ月後の 4 回。検査項目: 血液検査
UMIN000027057	2017/4/19	水素焼成サンゴ末 (ピュアアッシュココーラル) 摂取による腸内環境改善効果検証試験	10	単群	非ランダム化	オープン	ヒストリカル	食品	健常人	成人	腸内細菌叢 (0 週 & 12 週間後)
UMIN000021888	2016/4/12	乳酸菌飲料の継続飲用の排泄への影響及びその結果が施設運営にどのように影響するか	120	単群	非ランダム化	オープン	ヒストリカル	食品	高齢者	該当せず	排泄状況 (排便回数, 便性, 便の臭気)

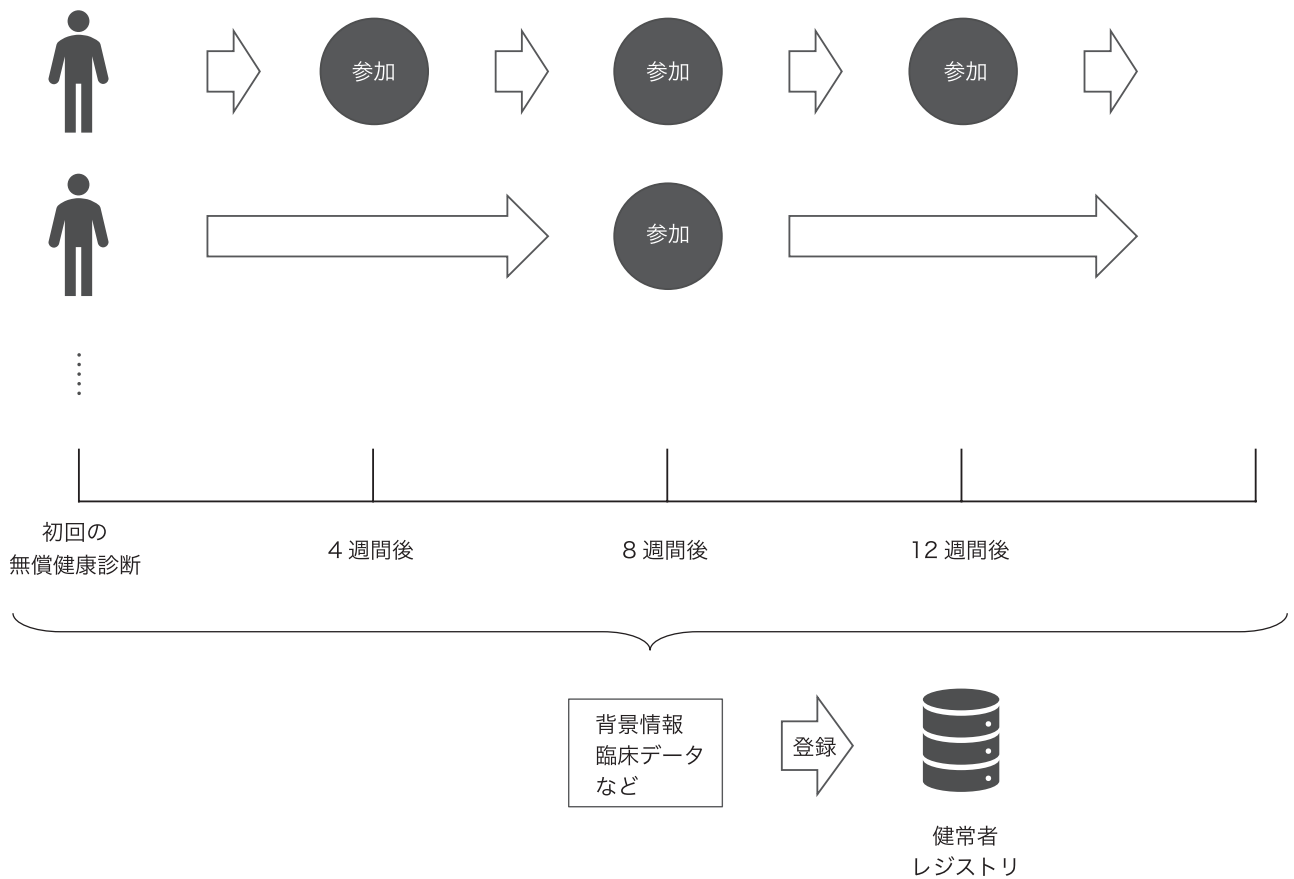


図2 健康者を対象とした医療データのレジストリ構築までのフロー図

臨床試験に参加した健康者の臨床データなどを蓄積し、レジストリに登録することにより、外部対照として利用可能な健康者レジストリを構築できる。

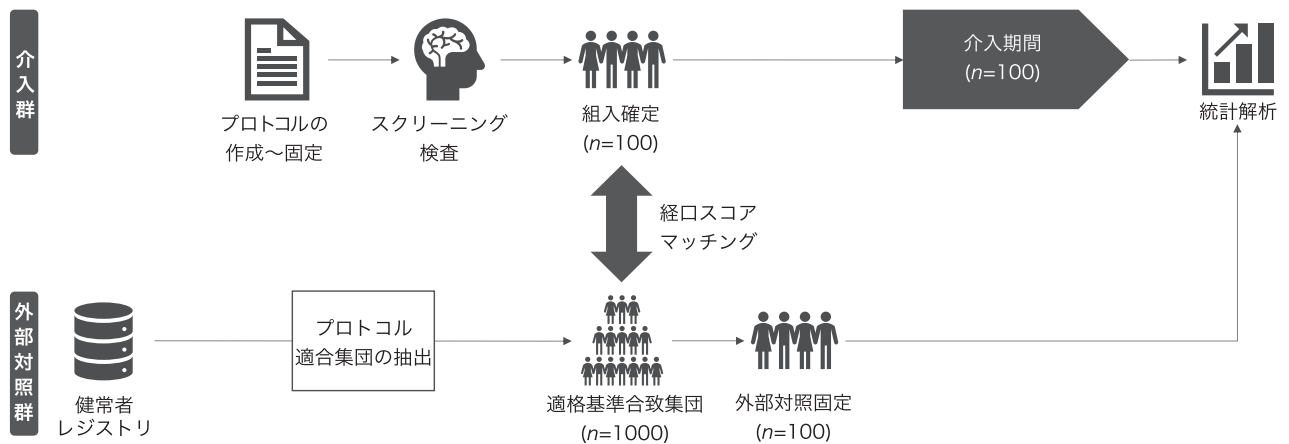


図3 構築したレジストリを生鮮食品などのヒト臨床試験へ実装するフロー図

プロトコルの適格基準にあてはまる健康者をレジストリより抽出し、介入予定の集団とマッチングした外部対照データを確定することにより、介入試験を経て得られたデータと対比較を行い有効性の評価を行うことができる。

ると考えられる。そこで、この課題を解決するためにSDGs目標の1つである「すべての人に健康と福祉を」に対する我々の取り組みが利用できると考えられる。我々は、上述の目標を達成するために無償の血液検査や尿検査、身体測定などを一般消費者へ

提供し、得られた健康情報を本人に提供している。この取り組みを拡大することで、大規模な健康者レジストリを構築できる(図2)。また、ここで構築したレジストリを生鮮食品などのヒト臨床試験へ実装するフローを図3に示した。プロトコルの適格

基準にあてはまる健常者をレジストリより抽出し、介入予定の集団と前述で紹介した傾向スコアマッチングのような統計学的手法を用いて外部対照データを確定する。その後、介入試験を経て得られたデータと比較を行い有効性の評価を行う。外部対照は、プラセボ介入のないデータとなるが、無介入対照とは異なり、試験参加者やレジストリ登録者のいずれにも利益を提供できる構造だと考えられる。このように健常者レジストリを整備し、機能性表示食品のエビデンス向上に寄与していきたい。

4. まとめ

本稿は、食品臨床試験における外部対照の利用可能性を検討し、健常者レジストリに関する我々の

構想を紹介した。機能性表示食品にとって、最終製品の臨床試験は極めて重要であるものの、食品という性質上から対照の設計が困難であるということが大きな課題となっている。そこで、健常者に特化したレジストリは、機能性表示食品制度において最終製品の臨床試験に利活用できれば、その意義は大きい。一方で、機能性表示食品制度において外部対照に関するガイドラインが存在しないことや届出の実績がないことが課題となりうる。よって、レジストリ保有者と届出者、規制当局の全てにとってより良い関係性を築き、健常者レジストリを用いた機能性表示食品の届出を実現することで、健康課題を抱える消費者への貢献に繋がることを期待している。

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 (2023年9月29日付け消食表第543号) (2023年10月31日アクセス可能 : https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_with_function_claims/assets/foods_with_function_claims_230929_0002.pdf)
2. 厚生労働省 . ICH E10 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 (2023年10月31日アクセス可能 : <https://www.pmda.go.jp/files/000156634.pdf>)
3. 日本製薬工業協会 . 薬事申請に Real World Data を外部対照として利用する際の留意点 (2023年10月31日アクセス可能 : https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/gbkspa0000000mw7-att/DS_202207_RWD.pdf)
4. メディカル・サイエンス・インターナショナル . 医学的介入の研究デザインと統計 (2013年10月31日発行 第1版第1刷)