

2020年9月

【YOUTUBE】第1回機能性表示食品と統計（part1）【第23回生物統計学】

「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」における統計学的留意点
（part1）

動画はコチラから→<https://www.youtube.com/watch?v=nxVVp5IOwas>

1. 事後チェック指針における1つ目のポイント

■第1 機能性表示食品の科学的根拠に関する事項, 2 科学的根拠として明らかに適切とは考えられない具体例, (1) 最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）及び研究レビューに共通する事項

ア 届出資料において、表示する機能性に見合ったリサーチクエスチョン（PICO 又は PECO）は設定されているが、表示の内容が、科学的根拠の内容に比べて過大である、又は当該根拠との関係性が認められない場合

【例】

- 主要アウトカム評価項目（通常1つを設定）において表示する機能性についての有意な結果が得られていないもの
- 表示する機能性について、主要アウトカム評価項目が複数設定されている場合であって、一部のアウトカム指標で有意な結果が得られているが他のアウトカム指標では有意な結果が得られていないときに、その関連性を踏まえた説明がされないもの

1つ目のポイントを紹介します。機能性表示食品の科学的根拠に関する事項にある科学的根拠として明らかに適切とは考えられない具体例として、「届出資料において、表示する機能性に見合ったリサーチクエスチョン（PICO 又は PECO）は設定されているが、表示の内容が、科学的根拠の内容に比べて過大である、又は当該根拠との関係性が認められない場合」があげられています。このような指摘があることは、ヒト臨床試験の計画段階で設定したはずのリサーチクエスチョンとはずれた結論を報告していることが考えられます。

2. PICO を必ず設定し、ヒト臨床試験の目的を明確化する

この指摘事項に対応するためには、PICO を理解して設定し、ヒト臨床試験の目的を明確にすることが重要



です。こちらにリサーチクエスチョンの例を示しました。

| | | | |
|---|--------------|--------|--|
| P | Patients | 対象者 | 血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以下の者または血清尿酸値が 7.1 mg/dL 以上 7.9 mg/dL 以下の者 |
| I | Intervention | 介入 | サプリメント X (用法・用量も含む) |
| C | Control | 比較する対照 | プラセボ |
| O | Outcome | 結果や転帰 | 対象者集団の血清尿酸値の平均値を低下させる |

ここでは、血清尿酸値が健常域または境界域の者にサプリメント X を 12 週間介入し、プラセボと比較して血清尿酸値の平均値を低下させるか検証する場合をリサーチクエスチョンとして考えてみます。

この研究仮説を PICO に分解すると、「対象者を表す P が血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以下の者または 7.1 mg/dL 以上 7.9 mg/dL 以下の者」、介入を表す I が「サプリメント X」、比較する対照を表す C が「プラセボ」、結果を表す O が「対象集団の血清尿酸値の平均値を低下させること」となります。

ここで、期間とデザインについても考えると仮説を整理しやすくなります。期間は「12 週間の継続摂取」、デザインは「二重盲検, ランダム化, 並行群間比較」となります。

| | | | |
|---|------------|------|---------------------|
| T | Timing | 期間 | 12 週間の継続摂取 |
| S | Study type | デザイン | 二重盲検, ランダム化, 並行群間比較 |

これらの設定した仮説から統計学的仮説を考えます。

研究仮説をまとめると・・・

【研究仮説】

サプリメント X の 12 週間の継続摂取は、血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以下の者または血清尿酸値が 7.1 mg/dL 以上 7.9 mg/dL 以下の者の血清尿酸値をプラセボよりも低下させるか検証する

であることから統計学的な仮説は以下の通りです。

【統計学的仮説】

帰無仮説 (H₀): 12 週間後の血清尿酸値はサプリメント X とプラセボで差がない

対立仮説 (H₁): 12 週間後の血清尿酸値はサプリメント X とプラセボで差がある

この研究仮説でヒト臨床試験を行った場合、12 週間後の血清尿酸値はサプリメント X とプラセボに差があるかどうかということが結論になります。

12 週間の継続摂取を行っている場合、4 週目や 8 週目でも検査ポイントを設定していることが多いと思い



ますが、この研究仮説を設定した場合は、12週目時点での群間比較による結果がすべてとなります。4週目や8週目などの他の測定時点やその他の自覚症状などを評価して結果を主張したい場合、統計学的仮説が複数個必要になるので多重性の問題が生じてしまうので解析計画などは注意して下さい。

<Tips>

PICO…「どのような対象者に (Patient), どのような介入をしたら (Intervention), 何と比較して (Comparison), どのような結果になるか (Outcome)?」という4つの要素に整理する。観察研究の場合は, I を E (Exposure; 暴露) に変えて PECO と呼ばれる。

主要アウトカム (Primary outcome)…臨床試験の主要目的にとって最重要であると試験実施計画書 (プロトコル) に規定されたアウトカム変数で, 通常は標本サイズの計算に用いられる。

統計学的仮説 (Statistical hypothesis)…統計的検定を実施する際に仮説を設定する。この仮説の特徴は差がないことを否定することで差があることを証明することである。つまり, 差があることではなく差がないことの証拠を見つける必要がある。

帰無仮説 (Null hypothesis)…統計的仮説検定の際に立てる仮説であり, 対立仮説の方が重要であることが多い。記号 H_0 として表される。帰無仮説として「差がない」という仮説が立てられた場合, これが棄却されることにより, 対立仮説の「差がある」を結論とする。

対立仮説 (Alternative hypothesis)…統計的仮説検定において, 帰無仮説が棄却されたときに採択される仮説のこと。帰無仮説 H_0 に対応して H_1 と表されることが多い。

3. 参考文献

- 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン
(https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_with_function_claims/pdf/foods_with_function_claims_200401_0002.pdf)
- 機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業報告書
(https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/foods_with_function_claims/pdf/foods_index_23_171025_0001.pdf)
- 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)
- 種村菜奈枝, 濱舘直史, 漆原尚巳. レギュラトリーサイエンスの視点からみた医薬品と保健機能食品における有効性又は安全性の科学的根拠に必要な規制やその考え方の相違. 日本補完代替医療学会誌. 2017; 14 (2): 47-60.