



2020年10月

【YOUTUBE】第1回機能性表示食品と統計 (part2) 【第28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
(part2)

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

1. 事後チェック指針における2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, (2) 最終製品を用いた臨床試験 (ヒト試験)

イ 試験結果の評価に不備がある場合

【例】

- 主要アウトカム評価項目における介入群と対照群の群間比較で統計的な有意差 (有意水準5%) が認められていない場合
- 評価指標について, 当該分野の学術的なコンセンサス等の観点から当該機能性を評価する指標として合理的な説明がされない場合
- 評価指標に主観的な指標を用いる場合, 日本人への妥当性が得られたものであり, かつ, 当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものであることについて合理的な説明がされない場合

2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、「試験結果の評価に不備がある場合」があげられています。例として、3つが挙げられていますがここでは主観的アウトカムの取り扱いに着目して解説します。

2. 主観的なアウトカムの特徴

臨床試験で収集するデータは大きく分けると PRO、保護者や介護者が評価したアウトカム、医療者が評価したアウトカム、生理学的アウトカムの4つに分類できます。3と4、特に4の生理学的アウトカムは客観的な指標として頻繁に用いられています。しかし、客観的なエンドポイントを主要評価項目にするのではなく主観的アウトカムである PRO を同時に設定することで医療や患者、消費者に提供できる情報の幅が広がると考



えています。

1. 患者報告アウトカム (Patient Reported Outcomes ; PRO)
2. 保護者や介護者 (caregiver) が評価したアウトカム
3. 医療者が評価したアウトカム
4. 生理学的アウトカム

客観的なエンドポイント (3や4) を設定した場合、同時にPROを評価することで医療に提供できる情報の幅が広がる。

以下に「ICH-E9 臨床試験のための統計的原則」の一部を抜粋しました。このガイドラインでは「主要変数は、試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えうる変数であるべきである。」とあり、「QOL 及び保健経済に関する測定値も、主要変数となる可能性がある。」としています。つまり、科学的な説得力があれば、PRO を主要なエンドポイントと設定することは可能であるということを表しています。機能性表示食品でも SF36 や JKOM など PRO を主要評価項目として設定しているものが増えてきています。

■ICH-E9 臨床試験のための統計的原則，Ⅱ．臨床開発全体を通して考慮すべきこと，2.2 試験で扱う範囲，2.2.2 主要変数と副次変数

主要変数は、試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えうる変数であるべきである。主要変数は通常ただ一つにすべきである。ほとんどの場合、検証的試験の主要な目的は有効性に関して科学的に説得力のある証拠を提示することにあるため、主要変数は、通常有効性に関する変数となる。安全性及び忍容性は常に重要な問題であり、ときには主要変数となりうるものである。生活の質 (QOL) 及び保健経済に関する測定値も、主要変数となる可能性がある。主要変数の選択には、開発に関連した研究領域で一般に認められている規範と基準を反映させるべきである。先行研究又は公表論文で使用された実績のある、信頼性及び妥当性の確立した変数を使用することが薦められる。主要変数は、選択基準と除外基準によって規定される患者集団において、臨床的に適切で重要な治療上の利益に関する妥当で信頼のおける指標であることが十分に証拠づけられているべきである。被験者数の見積もりに用いる変数は、通常は主要変数であるべきである。

(以下省略)

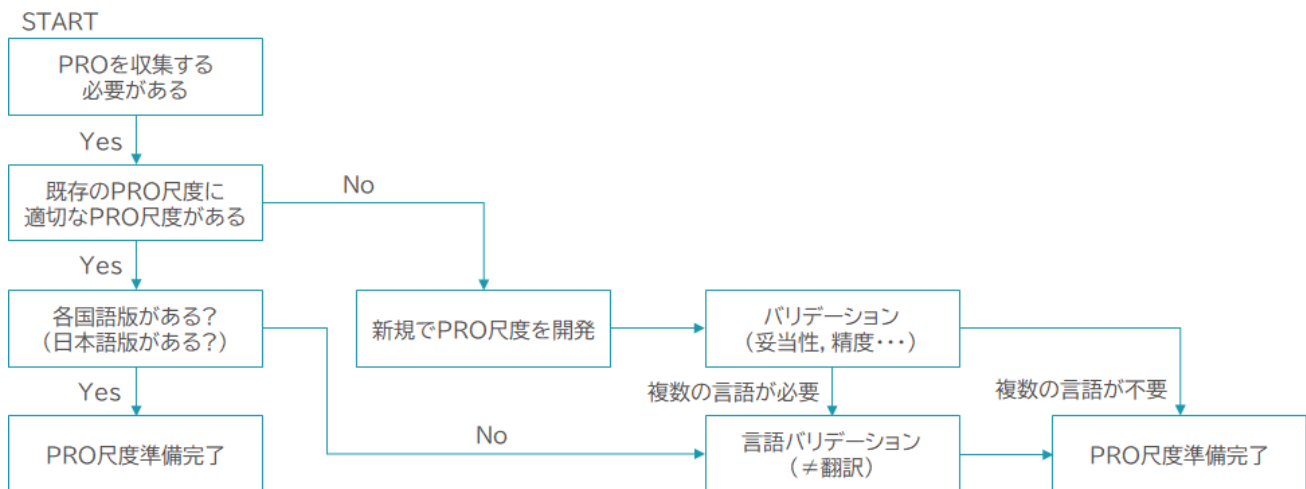
3. 臨床試験の計画段階における PRO 準備プロセス

PRO をオリジナルで作成している方もいるかと思いますが、オリジナルのアンケート等を作成する前に一旦このプロセスに従って PRO を準備することは勧めます。まず、PRO を収集する必要がある時に既存の PRO 尺度に適切な PRO 尺度があるか様々なデータベースで検索し、日本語版がある場合はそのままヒト臨床試験実装してください。しかし、日本語版がない場合は言語バリデーションが必要になります。ここで注





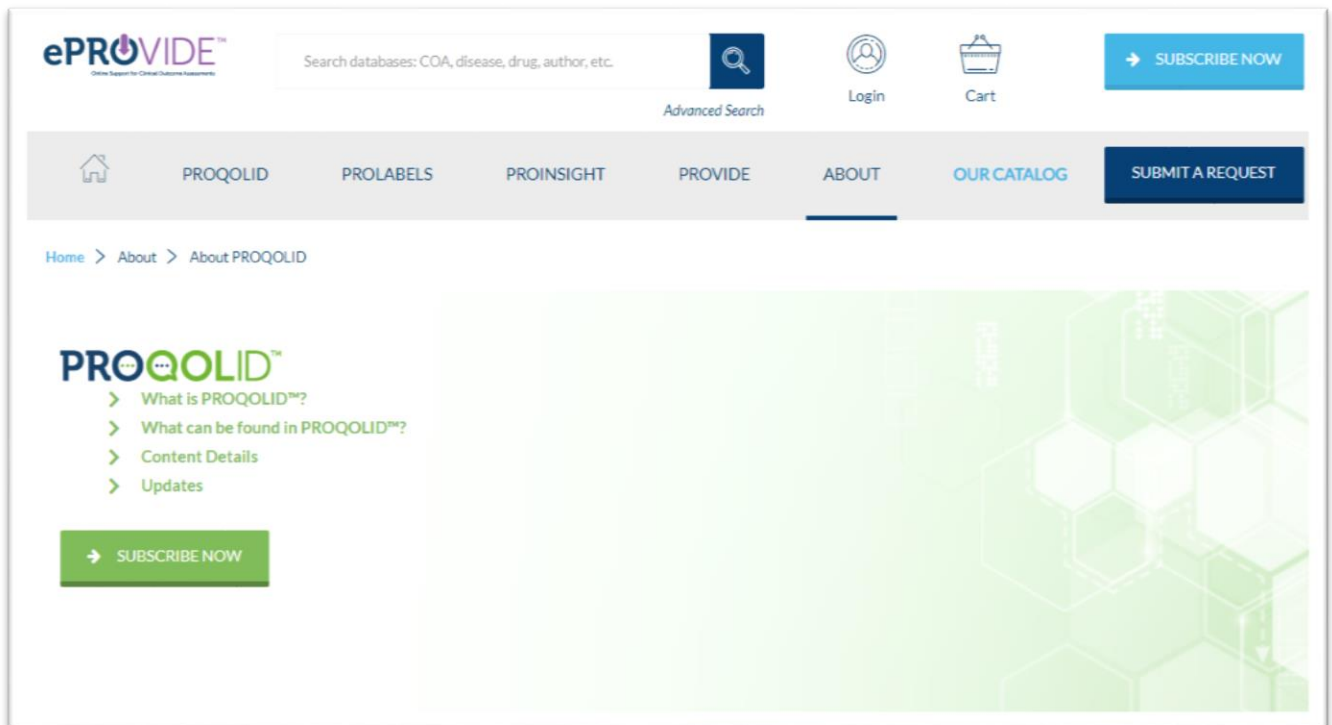
意してほしいことは言語バリデーションはただの翻訳ではないということです。日本語版を作成する場合は、日本の生活様式や文化にも適用できるようにする必要があります。目的は達成するための PRO がない場合は、新規で PRO を開発することになります。



むやみに新規の PRO 尺度を作成せずに既存のものを根気よく探すことが重要である。検索は、様々なデータベースで可能だが検索式などの条件が分からなければ文献検索の専門家に依頼すると良い。

4. ePROVIDETM (旧 PROQOLIDTM) を利用して PRO を検索する

PRO を検索できるデータベースを紹介します。この ePROVIDE は様々な PRO が収載されているので研究デザインを開発する際に非常に役に立つと思います。



<https://eprovide.mapi-trust.org/about/about-proqolid>

<Tips>

患者報告アウトカム (Patient Reported Outcomes; PRO)・・・被験者の症状や QOL に関して自分自身で判定し、その結果に医者をはじめ他のものが一切介入しないという評価方法である。PRO は QOL (Quality of Life) や自覚症状 (痛み、口渇、倦怠感、頭痛、うつ状態、不安感、睡眠障害等)、機能状態 (身体機能 (歩行等)、社会機能、認知機能、生活の制限等)、全般的な健康状態や幸福度、治療に対する満足度、治療遵守などを測定することができる。

生活の質 (Quality of Life; QOL)・・・QOL は、日常生活、身体的、精神的、社会的な機能であったり、病気とその治療の影響についての被験者自身による幸福度の報告である。QOL のうち、通常医薬品開発を目的とした臨床試験では、健康関連 QOL (Health Related QOL; HR-QOL) を考える。HR-QOL の定義は、1948 年に世界保健機構 (WHO) によってなされた健康についての定義「単に疾病がないということではなく、完全に身体的・精神的及び社会的に満足のいく状態にあること」に基づいている。

3. 参考文献

- 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)
- ICH-E9 臨床試験のための統計的原則 (<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>)

