

## 臨床試験法（ヒト介入試験）

北海道情報大学健康情報科学研究センター 西村 三恵, 西平 順

### 【はじめに】

高齢化の進行や生活習慣病罹患者及びその予備軍の増加により、我が国において健康寿命の延伸が課題となっている。健康寿命の延伸のためには生活習慣、特に食生活の改善が重要視されており、国民の機能性食品への関心も高まっている。

機能性食品は食品の三次機能、いわゆる生体の生理機能を調整する働きをもち、その科学的根拠を有する食品である。我が国においては1991年に効能効果を表示できる食品として国が個別に許可した「特定保健用食品」と国の規格基準に適合した「栄養機能食品」が制度化した。さらに2015年には「機能性表示食品」制度が施行された。この制度では、機能性の評価として「最終製品を用いた臨床試験」または「最終製品又は機能性関与成分に関する研究レビュー」が必要となる<sup>1)</sup>。さらにこの制度においては生鮮食品への表示も可能となり、食品企業や食品研究者だけでなく、生産者にとっても機能性の科学的根拠を示すことが重要な課題となってきた。

このような背景の中、北海道情報大学健康情報科学研究センターにおける食品のヒト介入試験の依頼、実施件数も年々増加している。本項では、本学のこれまでの経験や方法をもとに、食のヒト介入試験の手順や各段階における注意点などを紹介する。

### 【プロトコール】

1. ヒト介入試験の計画設計
  - 1) 試験食品（被験食品とプラセボ食品）の決定
  - 2) 評価項目の決定
  - 3) 対象被験者と被験者人数の決定
  - 4) 臨床試験計画書の作成
  - 5) 同意説明文書の作成
2. 倫理審査委員会での承認
  - 1) 倫理審査委員会の提出書類
  - 2) ヒト介入試験計画の UMIN 事前登録
3. 被験者募集
  - 1) 募集広告の作成
  - 2) 一次スクリーニング検査の実施
4. 同意説明、スクリーニング検査の実施
  - 1) 同意説明、同意取得
  - 2) 二次スクリーニング検査の実施
  - 3) 症例登録
  - 4) 割り付け

## 5. ヒト介入試験の実施

- 1) 検査の実施
- 2) 日誌の記入
- 3) 検査データの確認

## 6. 結果の解析

- 1) 症例検討会の実施
- 2) 結果解析と報告書の作成
- 3) 研究機関の長への終了報告
- 4) 資料、検査データの保管

### 【プロトコルのポイント・注意点】

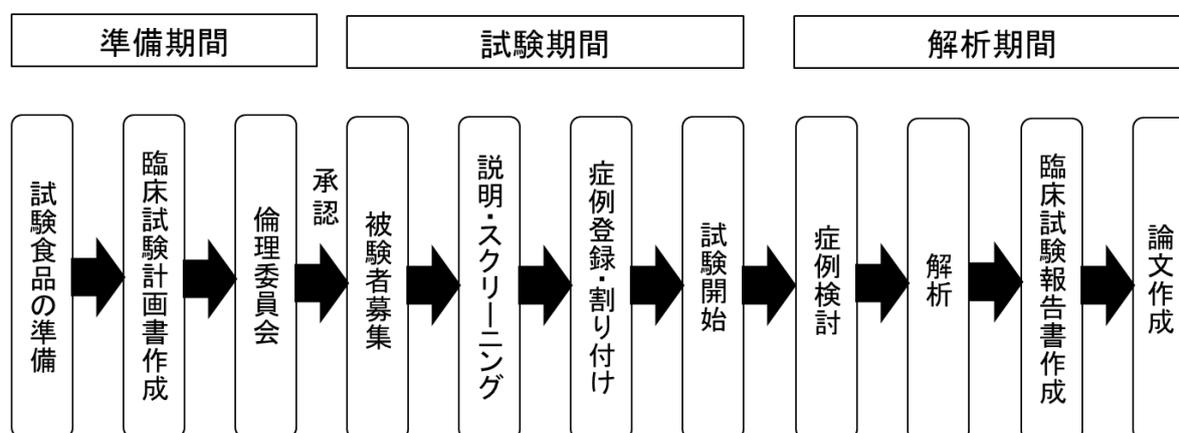


図 1. ヒト介入試験の流れ

### 1. ヒト介入試験の計画設計

- 1) ヒト介入試験の流れを図 1 に示す。まず初めに、被験食品（効果が期待できると考えられる試験食品）の安全性に関する検討を行う。安全性については被験食品の食経験の有無、安全性試験実施の有無などを、今までの実績やデータベース、過去の文献を収集し、総合的に判断する。また原料の産地の情報や、収穫や漁獲過程から製造過程までの衛生管理状況などの情報も必要となる。なお本学では被験食品が抽出物である場合は *in vitro* 試験や *in vivo* 試験での安全性試験結果の提供も試験委託企業に依頼している。次に有効性については *in vitro* 試験や *in vivo* 試験、過去のヒト介入試験の文献を収集し、被験食品の機能性やその作用機序などに関する検討を行う。摂取量は効果が期待でき、かつ常識的な量を設定する。常識的な量の判断は市場調査の結果や農水省の食料需給表などを参考にする。機能性成分の含有量については定量分析方法や定性分析方法について標準化されていることも重要である。さらに食品のヒト介入試験の場合は被験者に毎日摂取してもらう必要があるため、風味や摂取（調理）条件、保存条件も十分考慮する必要がある。摂取（調理）条件や摂取時間、保存条件による有用性の違いについても検討する。なおプラセボを対照とする二重盲検試験の場合はプラセボ食品（効

果が期待できないと考えられる試験食品)も準備する必要がある。プラセボ食品を設定する際には、風味や見た目、栄養成分に関して被験食品と大差ないか、プラセボ食品に機能性成分が含まれていないかなどを考慮する。

- 2) 評価項目には主要アウトカム評価項目と副次アウトカム評価項目がある。主要アウトカム評価項目は、検証的な臨床試験においては原則一つであり、客観的に測定可能な変数であることが望ましい。測定方法の信頼性や妥当性について医学的及び栄養学的な観点から十分に検討する必要がある。さらに食品のヒト介入試験の場合は疲労感や肌の調子などの体感に対する効果の寄与も大きいいため、主観的な指標である質問票も活用する。この質問票は日本人において妥当性が検証されており、専門学会などで標準化されている様式であることが望ましい。なお機能性表示制度への届出を計画している場合は、商品に表示する機能性の表現方法も主要アウトカム評価項目と合わせて検討する必要がある。
- 3) 評価項目と並行して、対象被験者の組み入れ基準と除外基準に関する検討を行う。特定保健用食品への申請や、機能性表示制度への届出を計画している場合、組み入れ基準については疾病に罹患していないと判断される基準を設定することが重要である。糖尿病、高脂血症、高血圧、肥満などの生活習慣病については、「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」<sup>2)</sup>に記載されている境界域と診断される検査値の基準を設定する。それ以外の機能性については、各学会が提唱している基準値や専門医の診断により、疾病に罹患していないと判断される基準を設定する。除外基準には被験食品の効果の判定に影響を及ぼす条件だけでなく、被験者の安全性に関わる条件についての基準を設定する。被験者人数の設定については、主要アウトカムに期待される臨床的に有効であると考えられる最小の効果の大きさ(効果量)を慎重に見積もることが重要である<sup>3)</sup>。この効果量は探索的なヒト介入試験の結果や、同じ主要アウトカムを採用している他のヒト介入試験の結果を参考にすると良い。
- 4) 試験食品、評価項目、対象被験者が決まったら、臨床試験計画書を作成する。臨床試験計画書は試験の意義や手順について記載し、試験実施の関わる全員が理解できるように作成する。計画書の記載項目は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」<sup>4)</sup>に従う。特に計画書の「背景」には試験がどのような根拠に基づいて設計されたか、どのような利益をもたらすかを記述する必要がある。ヒト介入試験の意義を伝える上で重要な章であるといえる。この章の内容が不足していると判断した場合は、上述の1)~3)を再検討する必要がある。
- 5) 同意説明文書は、一般市民の方が理解できる内容にすることを心がける。目安として、中学3年生くらいが読み手と想定し作成するとよい<sup>5)</sup>。専門用語や略語の使用はできるだけ避け、図や表などを用いて読みやすく、見やすくなるように工夫する。また被験者の人権に十分に配慮した表現を選ぶ。なお同意説明文書の記載項目は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」<sup>4)</sup>に従う。

## 2. 倫理審査委員会での承認

- 1) 倫理審査委員会は、被験者の人権と安全性に関してヒト介入試験の計画が問題ないかどうかを審査するための機関である。自然科学の有識者、人文・社会科学の有識者、一般の人および試験に利害関係のない人を加えて、男女両性で構成され

ている。書類のひな型や提出する書類（審査対象の書類）は各倫理審査委員会によって若干異なるので、確認していただきたい。北海道情報大学生命倫理委員会では、臨床試験計画書、臨床試験利益相反自己申告書、同意説明文書、同意書、同意撤回書、補償に関する書類、試験食品概要書、試験責任医師略歴、問診票のひな型について審査する。

- 2) UMIN (University Hospital Medical Information Network、大学病院医療情報ネットワーク)は国立大学附属病院長会議のもとで運用されている臨床試験登録システムのことである。臨床試験を実施する前に研究の事前登録を行い、臨床試験情報を一般に開示することを目的としている。登録の意義として、研究者同士の情報共有による研究の合理化だけでなく、出版バイアスを排除する目的もある。一部の雑誌では事前登録を行っていない臨床研究は、掲載を認めない方針を明らかにしている。また機能性表示制度においても登録を原則義務づけている。なお登録は症例登録前に行うことが望ましい。

### 3. 被験者募集

- 1) 臨床試験の広告は臨床試験計画書を遵守して作成し、対象被験者の興味を引き、かつ分かりやすい内容にする。ただし薬事法などの規制を十分考慮し、過大広告にならないように注意する。広告媒体については、対象被験者の年齢や性別に見合ったものを選択する。
- 2) 一次スクリーニング検査では同意説明会と二次スクリーニング検査の前に、被験者に質問を行い、二次スクリーニング検査の効率化を図る。質問項目は組み入れ基準、除外基準に関する内容である（表1）。この一次スクリーニング検査で組み入れ基準に適合し、試験の参加に理解を示した被験者に、同意説明会と二次スクリーニング検査の案内を行う。なお本学では一次スクリーニング検査は電話、FAX、本センターのウェブサイト<sup>6)</sup>で行っているが、働き世代の方を対象とする試験では24時間対応できるFAXやウェブサイトを、高齢の方を対象とする試験では電話での対応を充実させるなど、対象被験者の年齢や性別に見合ったものを選択する。

表1 一次スクリーニング検査 質問項目例

1	最近、病院にかかったり、薬を服用したりしていますか？ ⇒「はい」の方は病名やお薬の名前、症状をお答えください
2	夜間勤務などで睡眠や食生活が不規則になることはありますか？
3	最近のLDLコレステロール値はいくつですか？ここ一年以内の健康診断等の検査値をご確認ください
4	飲酒しますか？ ⇒「はい」の方は、週に何日位飲酒しますか？
5	喫煙しますか？ ⇒「はい」の方は、1日に何本位喫煙しますか？
6	サプリメントや健康食品を摂取していますか？ ⇒「はい」の方は、摂取しているもののお名前や目的をお答えください
7	食品や薬、動植物に対してアレルギーはありますか？ ⇒「はい」の方は、アレルゲンをお答えください
8	説明会、事前健診、本試験のすべての日程に参加できそうですか？

9	試験食を毎日欠かさず摂取できそうですか？
10	現在、他の臨床試験や食品モニターに参加していますか？
11	(女性の方のみ) 現在妊娠や授乳をしていますか？また半年以内に妊娠や授乳の可能性はありますか？

#### 4. 同意説明、スクリーニング検査の実施

- 1) 同意説明会では倫理審査委員会で審査された同意説明文書をもとに、試験責任医師または試験協力者が口頭で分かりやすく説明する。また試験の参加は被験者の自由意思で判断できることを強調する。プラセボ対照ランダム化二重盲検試験の場合は、プラセボ食品の設定意義やランダム化の方法についても被験者に理解してもらい必要がある。説明を十分に行うことで、試験期間中のコンプライアンスの確保やトラブルも未然に防ぐことができる。被験者が試験の参加に同意し、同意文書に署名したのち、二次スクリーニング検査を行う。
- 2) 二次スクリーニング検査では、医師による問診、体組成の測定、血液検査を実施する。問診では予め被験者に記入してもらった問診票(表2)をもとに、被験者のプライバシーに配慮した場所で医師が行う。体組成の測定では身長や体重、BMI、体脂肪率を計測する。血液検査では割り付けに使用する評価項目と合わせて、本学では安全性の評価に関する項目(血液一般、肝機能、腎機能、脂質、血糖)の検査を行う。また被験者には生活習慣に関する質問票に回答してもらい、生活スタイルや、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、食生活に関する情報を入手することも重要である。
- 3) 二次スクリーニング検査の結果(問診、体組成、血液検査、生活習慣)をもとに、医師、看護師、臨床検査技師、試験受託担当者などで組み入れ被験者の選定を行う。臨床試験計画書の組み入れ基準(選択基準、除外基準)をもとに選定を行い、組み入れ違反を防止し、試験の質を確保することが重要である。
- 4) プラセボを対照とする試験の場合、被験者をプラセボ食品摂取群と被験食品摂取群の2群に割り付けを行う必要がある。割り付けはランダム化割り付けで行い、統計解析の際に偏りが出ないように、性別、年齢、主要アウトカム評価項目のデータが均一になるように割り付ける。なお二重盲検試験の場合は盲検性の質の確保のために、試験食品番号の管理と割り付けリストの作成は第三者機関(割り付け機関)に委託することが望ましいが、不可能な場合は試験に関与しない職員が実施する。

表2 スクリーニング検査問診票 質問項目例

1	今までに大きな病気にかかったことはありますか？
	⇒「はい」の方は、それはどんな病気ですか？
	⇒「はい」の方は、現在もその病気の治療をしていますか？
2	今までに手術を受けたことがありますか？
	⇒「はい」の方は、時期と手術部位をお答えください
3	現在、医薬品を常用していますか？
	⇒「はい」の方は、薬剤名と服用理由(病名)をお答えください
4	今までに食品や薬、動植物などでアレルギーをおこしたことがありますか？
	⇒「はい」の方は、アレルゲン名をお答えください

5	現在、健康を意識した食品（特定保健用食品、機能性表示食品、その他健康食品）を摂取していますか？ ⇒「はい」の方は、食品名と摂取理由をお答えください
6	1ヶ月以内に何らかの理由で医者にかかりましたか？
7	現在、他の臨床試験や食品モニターに参加していますか？
8	3ヶ月以内に献血をしましたか？（成分献血を含む）
9	現在妊娠や授乳をしていますか？また試験期間中に妊娠や授乳の可能性はありますか？（※女性のみ回答）
10	現在（閉経が原因の）ホルモンバランスの変化による体調不良がありますか？（※女性のみ回答）

## 5. ヒト介入試験の実施

- 1) 検査は臨床試験計画書を遵守して実施することが極めて重要である。ただし、被験者の安全を確保するためにやむを得ず計画から逸脱することが必要と判断した場合は、安全性確保を優先する。検査日は通常4週毎に設定する。検査時間は通常午前中の空腹時であるが、例えばストレスホルモンなどは午前中の検査値変動が大きい場合午後には検査を実施するなど、検査日の設定には検査項目の日内変動も考慮する必要がある。いずれにせよ、全ての検査日を同じ時間帯に実施する。
- 2) 試験期間中、被験者には試験食品の摂取の有無、遵守違反事項の有無、体調の変化や医薬品の服用などについて、日誌に毎日記入してもらう。被験者の負担にならないように簡素化するとともに、必要な情報を不足なく確認できる日誌のひな型を作成する。また日誌の内容は試験結果に大きな影響を及ぼすため正確に記入する必要があることを、被験者に十分に説明する。
- 3) 試験期間中は、臨床検査値の確認や有害事象の確認を行う。臨床検査値の異常変動や有害事象が発生した場合は、試験責任医師の指示に従って対応をするとともに、被験者の不安を軽減するように努める。また被験者の自覚症状や、臨床所見、臨床検査値や症状の経過などの情報を十分に収集し、有害事象報告書に記録する。

## 6. 結果の解析

- 1) 医師、看護師、臨床検査技師、試験受託担当者などで症例検討会を開催し、検査結果、問診や日誌の内容をもとに、外れ値、臨床検査値異常変動、有害事象の確認を行う。また組み入れ基準（選択基準、除外基準）から逸脱している被験者や重大な遵守事項違反をした被験者を確認し、PPS（Per Protocol Set）解析をする場合は解析除外者の判定を行う。
- 2) 検査データを固定し、統計解析方法も確定したのちに、割り付け担当者は割り付けリストと試験食品番号を開示する。開示後に解析を開始し、臨床試験報告書を作成する。なお報告書もCOSORT 声明<sup>1)</sup>に則り作成する。
- 3) 試験責任者はヒト介入試験を実施した研究機関の長に対し、ヒト介入試験の終了について報告する。報告を受けた研究機関の長は、臨床試験の審査を行った倫理審査委員会に必要な事項について報告する。
- 4) 試験終了後、資料や検査データなどは被験者のプライバシー保護に配慮して匿名化を行ったのち、施錠可能な場所に厳重に保管する。電子情報として保管する場合は、電子媒体にパスワードを設定する。保管期間は、研究終了後5年または結

果の最終公表後3年のいずれか遅い日までの期間とする。また資料を廃棄する場合も、個人情報漏洩しないように厳重に匿名化を行った上で廃棄する。

### 【おわりに】

さまざまな機能性食品に関する情報が氾濫している我が国において、消費者が自分に相応しい機能性食品を自ら選択するための情報を正確に提供することは生産者、食品企業、食品研究者の責務である。そして科学的根拠構築のためのヒト介入試験の実施は必要不可欠であるといえる。さらにヒト介入試験の結果を *in vitro* 試験や *in vivo* 試験に還元することで、食品基礎研究の質の向上にも貢献できると考える。

しかしながらヒト介入試験の実施には多額の費用と膨大な資源、そして労力が求められる。よって実施の際には、倫理的側面を十分に配慮して、消費者のみならず社会全体の利益も勘案した適切な計画立案を行うことが肝要である。

### 【参考文献】

- 1) 「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」(平成28年3月消費者庁改正)  
[http://www.caa.go.jp/foods/pdf/food\\_with\\_function\\_claims\\_guideline.pdf](http://www.caa.go.jp/foods/pdf/food_with_function_claims_guideline.pdf) (平成28年12月7日現在)
- 2) 「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」(平成26年10月消費者庁公開) <http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin1347.pdf> (平成28年12月7日現在)
- 3) 丹後俊郎, 無作為化比較試験 デザインと統計解析, 朝倉書店, 2003
- 4) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年12月文部科学省・厚生労働省告示第3号) [http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443\\_01.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf) (平成28年12月7日現在)
- 5) 大橋靖雄, 荒川義弘, 臨床試験の進み方, 南江堂, 2006
- 6) 北海道情報大学健康情報科学研究センターホームページ,  
<http://healthy.do-johodai.ac.jp/> (平成28年12月7日現在)