

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：32658

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11604

研究課題名(和文)機能性表示食品における臨床試験とシステマティック・レビューの内的妥当性評価研究

研究課題名(英文) Internal validity on clinical trials and sistematic reviews in the Food with Function Claims system in Japan

研究代表者

上岡 洋晴 (Kamioka, Hiroharu)

東京農業大学・地域環境科学部・教授

研究者番号：30408661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、機能性表示食品制度において機能性の科学的根拠として届出されたシステマティック・レビューと臨床試験における内的妥当性の評価を実施した。内的妥当性とは、それぞれの研究方法が適正かつバイアスのない方法で実施されたかを意味し、良好であれば外的妥当性、すなわち普遍性を示す基盤となり得る。しかし、内的妥当性が低ければ、どれだけ有効な結果であったとしても普遍性を語ることはできない。3年間の研究の結果、システマティック・レビューでは、研究方法論の質がかなり低レベルであること、臨床試験では、プロトコルと論文内の記載内容の不一致と、バイアスリスクが高いという大きな問題を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界から注目されている日本の機能性表示食品制度における届出された機能性の科学的根拠資料、すなわち臨床試験とシステマティック・レビューにおける質を明らかにすることができた。臨床試験では、プロトコルと論文記載内容の不一致、すなわち選択的アウトカムという方法論上、大きな問題が潜在化していること、またバイアスリスクの高い論文が多いことが明らかになった。システマティック・レビューにおいても、その方法論的質が低く、結果の内的妥当性が低い届出が多いことが明らかになった。このことは、今後の届出の質向上のための改善ポイント基盤になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In the Foods with Function Claims system, systematic reviews was identified the following problem: very low levels of quality assessment on the review methodology. Clinical trials were reported to have the following problems: inconsistencies between the protocol and the content in the paper (non-compliance) and high risk of bias.

研究分野：臨床研究の研究方法論

キーワード：システマティック・レビュー 臨床試験 エビデンス 機能性表示食品 健康食品

1. 研究開始当初の背景

2015年4月1日に「機能性表示食品 (Foods with Function Claims: FFC)」制度 (本制度) が開始された。本制度は、食品関連事業者 (食品表示法 第2条第3項第1号) の責任において、特定の保健の目的が期待できる旨の表示を行うことができるものである。機能性の表示においては、特定保健用食品 (トクホ製品) と栄養機能食品 (ビタミン、ミネラルなど) だけが可能だったが、本制度により機能性を表示できる商品が増えて、消費者が正しい情報を得たうえで選択できることが期待された。

本制度の大きな特徴は、「修正や撤回も含めて届出情報が消費者庁 HP に公開される」という透明性の高さである。生鮮食品も含めたすべての食品 (アルコールなど一部を除く) で、疾病に罹患していない成人 (妊産婦及び授乳婦を除く) を対象としている。届け出者は、少なくとも販売開始の60日前に、安全性・機能性・健康被害の情報収集体制などの必須情報を消費者庁長官に提出しなければならない。また、本制度は特定保健用食品と異なり、国は安全性や機能性を審査しない。あくまで、届出者 (企業) 責任における表示、すなわち届出制であるという点も特徴的である。そのため、制度開始前から届出における機能性の科学的根拠に関して、アカデミア研究者や消費者団体などから、「機能性あり」という方向へのバイアスを含んでの結果となっているのではないかという指摘がなされていた。したがって、実際に適正な方法論により機能性の評価がなされているのかがリサーチ・クエスションとなっていた。

2. 研究の目的

本研究は世界から注目されている本制度における届出された機能性の科学的根拠資料、すなわち臨床試験 (CT) とシステマティック・レビュー (SR) における質、換言すれば内的妥当性を明らかにすることを目的とした。内的妥当性とは、それぞれの研究方法が適正かつバイアスのない方法で実施されたかを意味し、良好でならば外的妥当性、すなわち普遍性を示す基盤となり得る。しかし、内的妥当性が低ければ、どれだけ有効な結果であったとしても普遍性を語ることはできない。

3. 研究の方法

【SRについて】

「日本の機能性表示食品において届出されたSRについての横断研究：AMSTAR 2による質評価」という研究を実施した。これは、最新の届出されたSRの研究の質について、2017年にアップデートされたAMSTAR 2を用いて評価し、SRの不適切な方法となっているその特徴を明らかにすることを目的とした。2022年4月1日から2022年10月31日までに消費者庁HPに公表された記号番号HシリーズのSRで、具体的にはH1-H535の届出でSRの届出撤回を取り除いた519編のうち、ランダム抽出した40編のSRを評価した。このシリーズは2015年度に届出されたものがAシリーズで、以後、年度ごとにアルファベット順になっている。2022年度なので8番目のアルファベットでHとなっている。

【CTについて】

CTでは、「出版バイアスの防止」、「倫理的義務」、「臨床試験参加者募集の促進」を主たる目的として臨床試験登録 (clinical trial registration: CTR) が義務づけられている。我々は、CTにおけるCTRの内容が論文の中で記載されている内容と一致しているかを明らかにするために、2018年6月1日から2021年6月30日までに公表された届出論文103編を対象とした研究を行った。

4. 研究成果

【SRについて】

36編 (90%) が定性的なレビューで、4編 (10%) がメタアナリシスを実施したレビューであった。全体の信頼性評価では、「高 (High)」が0編 (0%)、「中 (Moderate)」が0編 (0%)、「低 (Low)」が2編 (5%)、「Critically low」が38編 (95%) であった。とくに信頼性を下げていたのは、「プロトコルの事前登録の欠如」、「包括的な検索戦略の不備」、「バイアスリスク評価の結果を考察や結論に適切に反映していない」ことであった。このように2022年代という最近のSRにおいても質の向上がみられないことが本研究により明らかになった。

【CTについて】

プロトコルにおいて、タイトルに介入内容 (試験食名) が記載されていない論文が49編 (48%)、方法において試験食についての記載がない論文が87編 (75%)、比較対照

が不明確な論文が 89 編 (87%)、主要アウトカムを明確にしていない論文が 32 編 (31%)、倫理審査委員会の記載がない論文が 75 編 (73%) あった。さらにはタイトルと方法ともに介入内容が記載されていない論文が 33 編 (43%) あった。プロトコルを見てもどのような CT が分からない論文が少なくないことが示された。しかし、論文中には試験食に関する詳細な情報の記載がなされていた。アカデミア研究者による CT ではなく、機能性が認められた場合にはその後販売へと繋げるビジネスが主たるねらいであるために、競合他社に新商品がわからないようにする恣意性が推察される。また、当該関与成分における特許申請も控えている中で意図的に記載していない可能性もある。さらにはプロトコル中には多数のアウトカムがあり、どれが主要アウトカムなのかを示しておらず、有意だったものを後で主要とするといった選択的アウトカムが生じている可能性もある。

前述と同じ 103 編が対象とし、Cochrane risk-of-bias tool の改変版 11 項目にさらに 3 項目を追加した 14 項目でバイアスリスクを評価した。バイアススコアとして、各項目でバイアスがある場合には 1 点で、すべての項目であると 14 点となる。その結果、平均±標準偏差として 5.7±2.5 点、レンジが 0-11 点であった。バイアスリスクの高い順として、ITT (intention-to-treatment) 解析が 84 編 (81.6%)、試験食摂取のコンプライアンスが 70 編 (68.0%)、多重検定 (アウトカム) が 69 編 (67.0%)、多重検定 (時点) が 54 編 (52.4%)、介入者へのブラインディングが 51 編 (49.5%)、ドロップアウトの理由が 50 編 (48.5%)、主要アウトカムにおけるベースラインでの均衡性が 48 編 (46.6%) などとなっていた。いずれにしても、CT ではバイアスリスクが高い論文が多いことが明らかになった。

ST と CT とともに内的妥当性が低いことが明らかになった。その中で、質を低下させる項目を特定することができたのが本研究の大きな成果である。今後、届出における機能性の科学的根拠資料を設える際の基本的知見として本研究の結果が大いに活用されることを期待する。このことは、消費者の賢い商品選択の一助になるとも考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kamioka H, Origasa H., Tsutani K, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Risk of Bias in Clinical Trials Reported for Foods with Function Claims in Japan: A Cross-Sectional Study on Research Quality	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Trials	6. 最初と最後の頁 1000503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35248/2167-0870.22.12.503.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 上岡洋晴、津谷喜一郎、折笠秀樹	4. 巻 51
2. 論文標題 機能性表示食品性におけるシステマティック・レビューの質の再検証：PRISMA 2020の導入を目前として	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 21-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamioka H, Origasa H, Kitayuguchi J, Tsutani K	4. 巻 14
2. 論文標題 Compliance of Clinical Trial Protocols for Foods with Function Claims (FFC) in Japan: Consistency between Clinical Trial Registrations and Published Reports	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14010081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 上岡洋晴, 金子善博, 津谷喜一郎, 中山健夫, 折笠秀樹	4. 巻 49
2. 論文標題 「PRISMA 2020声明：システマティック・レビュー報告のための更新版ガイドライン」の解説と日本語訳	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 831-842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 上岡洋晴, 眞喜志まり, 佐山暁子, 津谷喜一郎, 折笠秀樹	4. 巻 49
2. 論文標題 「PRISMA-S: システマティック・レビューにおける文献検索報告のためのPRISMA声明拡張」の解説と日本語訳	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 1057-1079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamioka H, Origasa H, Tsutani K, et al	4. 巻 15
2. 論文標題 10.3390/nu15092047	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15092047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamioka H	4. 巻 143
2. 論文標題 機能性表示食品制度の現状と課題: 機能性のエビデンス	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI (日本薬学会雑誌)	6. 最初と最後の頁 931-940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.23-00121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 上岡洋晴
2. 発表標題 研究デザインと報告の質を高めるためのガイドライン
3. 学会等名 第69回日本栄養改善学会学術総会 (川崎医療福祉大学) シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上岡洋晴
2. 発表標題 機能性表示食品制度の現状と課題 機能性のエビデンス
3. 学会等名 日本薬学会第43年会（北海道大学）シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上岡洋晴
2. 発表標題 国際標準のガイドラインとは
3. 学会等名 第70回日本栄養改善学会 栄養政策：厚生労働省との連携シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 津谷喜一郎、上岡洋晴、大室弘美、折笠秀樹	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ライフサイエンス出版	5. 総ページ数 190
3. 書名 臨床試験の計画・実施・報告：食品の機能性のエビデンス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>PRISMA Groupホームページ：各国の邦訳版 http://www.prisma-statement.org/Translations/Translations</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------