

「機能性表示食品」制度における機能性に関する科学的根拠の
検証一届け出られた研究レビューの質に関する検証事業
報告書

平成28年3月

消費者庁

本報告書は、消費者庁の委託を受け、みずほ情報総研株式会社が
有識者によるワーキンググループを設置し、取りまとめたものである。

「機能性表示食品」制度における機能性に関する科学的根拠の検証
―届け出られた研究レビューの検証事業

ワーキンググループ 委員一覧

- 大 室 弘 美 武蔵野大学薬学部 教授
- 折 笠 秀 樹 富山大学バイオ統計学・臨床疫学講座 教授
- ◎上 岡 洋 晴 東京農業大学地域環境科学部 教授
- 北湯口 純 雲南市立身体教育医学研究所うんなん 主任研究員
- 佐 山 暁 子 聖路加国際大学学術情報センター図書館 司書
- 島 田 美樹子 日高リハビリテーション病院栄養課 管理栄養士
- 唐 文 涛 東京大学大学院薬学系研究科博士課程
- 眞喜志 ま り 東邦大学習志野メディアセンター 司書
- 吉 崎 貴 大 東洋大学食環境科学部 助教

◎委員長 ○副委員長

(50音順、敬称略)

<目 次>

第1章 制度概要と検証事業の目的	1
第1項 制度の概要と課題	1
第2項 本検証事業の目的	2
第2章 報告書で取り扱う範囲と報告の位置付け	3
第3章 PRISMA 声明チェックリストに基づく検証	4
第1項「PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」に基づいた届出 SR の検証結果	4
1. 方法	4
2. 結果	7
第2項 改善すべき課題	16
1. 総評	16
2. 改善すべき事項	16
第4章 「機能性表示食品」制度における届出 SR に特有の報告方法の質の検証	21
第1項 検索に関する適正性の検証	21
1. 検索に関する基本項目の記述の検証	21
2. 検索式（検索戦略）の検証	24
第2項 個々の論文のバイアス・リスク評価の適正性の検証	28
1. 方法	28
2. 結果	28
3. 今後の課題	28
第3項 エビデンス総体の評価の適正性の検証（非直接性、不精確、非一貫性）	30
1. 方法	30
2. 結果	30
3. 今後の課題	32
第4項 メタアナリシスの手順・記述の適正性の検証	33
1. メタアナリシスの基本	33
2. 方法	33
3. 結果	34
4. 今後の課題	35
第5項 その他の本制度の届出 SR に特有な内容の適正性の検証	37
1. レビューワーカーの特性	37
2. ハンドサーチの実施	37
3. スクリーニング者の独立性	38
4. 採用した研究デザイン	39
5. 疾病罹患患者データ採用の有無	40

第5章 機能性表示食品の届出 SR の改善のポイント.....	42
第1項 適正な記述方法の指針と注意.....	42
第2項 不適正・研究倫理に反すると考えられる注意事項.....	42
第3項 その他の注意事項.....	44
第6章 終わりに.....	46
第7章 参考文献.....	47
付 記.....	48

【添付資料】

- ・別添資料1 対象とした届出 SR 一覧
- ・別添資料2 除外した届出 SR 一覧
- ・付録「PRISMA 声明チェックリスト:機能性表示食品のための拡張版」に基づく適正な研究レビューの記述例

第1章 制度の概要と検証事業の目的

第1項 制度の概要と課題

平成 26 (2014) 年 7 月 30 日に消費者庁が「食品の新たな機能性表示制度に関する検討会報告書」を公表し、平成 27 (2015) 年 4 月から「機能性表示食品」制度（以下「本制度」という。）が始まった。

本制度は食品表示法に基づく食品表示基準に規定されており、消費者庁長官に届出を行うことで、安全性及び機能性に関する一定の科学的根拠に基づき、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、健康の維持及び増進に資する特定の保健の目的（疾病リスクの低減に係るものを除く。）が期待できる旨の表示を行うことが可能となる制度である。従来、食品の機能性表示は特定保健用食品と栄養機能食品においてのみ可能であったが、本制度の施行により、機能性を分かりやすく表示した商品の選択肢が増え、消費者がそうした商品の情報を得て選択できることが期待されている。

機能性に関する科学的根拠は、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」(平成 27(2015)年 3 月 30 日公表)^{注1}（以下「ガイドライン」という。）にのっとして「最終製品を用いた臨床試験」、「最終製品又は機能性関与成分に関する研究レビュー」のいずれかで示すこととされている。平成 27 (2015) 年 10 月 31 日時点では 122 件の届出が、消費者庁ウェブサイト公表（うち 2 件は撤回）されている。

研究レビューは、研究論文等の文献から得られる知見を体系的に整理したもので、一般的にシステマティック・レビュー（以下「SR」という。）と呼ばれる。本制度における機能性に関する研究レビューの方法については、ガイドラインに「最終製品又は機能性関与成分に関する研究レビューの実施に当たっての留意事項」が明記されている。食品関連事業者（以下「届出者」という。）は定性的研究レビュー又は定量的研究レビュー（メタアナリシス）を実施し、「totality of evidence」（関連研究について、肯定的・否定的内容及び研究デザインを問わず検討し、総合的観点から肯定的といえるかを判断）の観点から、表示しようとする機能性について肯定的と判断できるものに限り、科学的根拠になり得るとされている。

本制度が消費者からの理解を得て、更に普及・発展するためには、機能性の科学的根拠として提出された研究レビュー（以下「届出 SR」という。）の質評価を行うことが必要である。

注1 「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」 消費者庁 2015.3.30. <http://www.caa.go.jp/foods/pdf/150330_guideline.pdf> (最終閲覧 2016 年 3 月 22 日)

第 2 項 本検証事業の目的

本事業では、本制度において届出された食品について、その機能性の根拠となる届出 SR について科学的な評価を行い、平成 28 年度以降の本制度の適正な運用に向けた課題の抽出、届出 SR の質を高める方策等の検討を行うことを目的として、下記の業務を実施した。

1. PRISMA 声明チェックリストに基づく検証（第 3 章）
2. 本制度における届出 SR に特有の報告方法の質の検証（第 4 章）
3. 機能性表示食品の届出 SR の改善のポイントの提示（第 5 章、付録）

第2章 報告書で取り扱う範囲と報告の位置付け

本事業では、PRISMA 声明チェックリスト（2009年）に基づく評価のほか、多くの評価方法を検討し、届出 SR の評価を行った。そのため、本報告書の取り扱う範囲や、内容の正確な理解と解釈を促す上で注意すべき事項をあらかじめ明確にしておく必要がある。そこで本章では、本事業の検証対象とした範囲と、報告の位置付けについて示す。

本事業の目的は、届出 SR が正しい方法論に基づいて実施されたかを明らかにし、届出 SR の質を高めるための提案を行うことにある。具体的には、記述すべき事項などに関して、不履行や記入漏れ、不確かな点がないかを検証し、どのように記述すべきかを提案することである。したがって、届出 SR で記述された本文と図表が本事業における検証の対象である。

食品の機能性表示における主な関心事は、機能性関与成分や最終製品は、「本当に安全なのか」、「作用機序は本当に明確なのか」、「本当に機能があるのか」の3点であると考えられる。しかし、これらを明らかにするには、届出 SR や別の資料で提出された「引用・参考にした一次研究」に遡り、個々の研究報告の質を評価しなければ結論を見出すことはできない。

それはまた別の次元の検証研究であることから、本事業では、機能性関与成分や最終製品における安全性、作用機序、機能性の有無をカバーするものではなく、前述のとおり報告方法の質の評価に限定している。

検証に当たっては、届出 SR には機能性を示すために最低限必要な情報が全て網羅されていることが前提であるため、記述が不明瞭な場合でも届出者への問合せはあえて実施せず、届出者による説明の不備として評価を行った。

加えて、PRISMA 声明の内容や、研究の妥当性・信頼性（バイアスリスクやエビデンス総体）の評価を実施した旨の記述があったとしても、具体的な実施方法や、記述内容が実際に履行されたかどうか、届出 SR を読むだけでは判断できない場合もある。この点については、改善のポイントとして第5章で論じた。

また、前述のとおり、本事業の目的の一つは届出 SR の質を高める提案をすることである。SR はエビデンスを正しく評価するための方法論として、学術研究では広く用いられている手法である。一方、本制度において、届出 SR は届出者による食品の機能性のエビデンスを示す方法として採用されたものであり、「学術研究と同等の質を求めることは無理があるのではないか」という意見や、「医薬品とは異なり、食品であるがゆえに、その有効性の度合いも相対的に小さく、科学的に白黒を厳しく判定する SR は馴染まないのではないか」という意見もある。

しかし、SR はその方法論がほぼ確立されており、実施すべき手順も整っているため、SR を実施する者が恣意的に手順を省略することもまた、本制度の主旨と反するであろう。恣意的な解釈や手順の省略が横行すれば、「届出者にとって都合のよい書きぶりの、無数のタイプの SR が作成される」という本末転倒な結果を招きかねない。

したがって、厳密に学術研究と同等のレベルの SR の実施を目指すのではなく、SR と称するならば「この程度の計画・実施・記述が必要ではないか」というベーシック・スタンダードな考え方や報告の方法を示すこととした。

第3章 PRISMA 声明チェックリストに基づく検証

第1項 「PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」に基づいた届出 SR の検証結果

1.方法

平成 27 (2015) 年 10 月 31 日までに公表された食品 122 件から「届出の撤回 (2 件)」、「最終製品を用いた臨床試験による届出 (21 件)」を除いた 99 件の食品の届出で提出された届出 SR (99 編) のうち、既に届出済みのものと重複する届出 SR (48 編) を除外した結果、51 編の届出 SR が質評価の対象となった (図 1 参照)。

なお、1 つの届出に複数の機能性を表示し、それぞれについて届出 SR が提出されていた場合は、それらをまとめて 1 編の届出 SR として扱った。

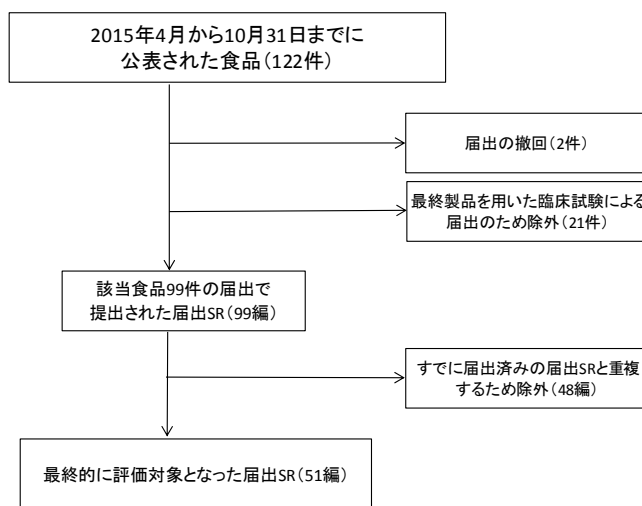


図 1 対象とする届出 SR の選別過程

また、対象とした届出 SR の一覧を別添資料 1 に、除外した届出 SR の一覧と除外理由を別添資料 2 にまとめた。公表後に届出 SR が修正・更新されたものを含め、全ての届出について初めに公表された時点の届出 SR を評価の対象とした。

1 編の届出 SR につき、2 名のレビューワーがペア (島田と唐、北湯口と吉崎) になり、それぞれ独立して評価した。2 名のレビューワー間で評価が一致しなかった項目については、3 番目のレビューワー (折笠、上岡) によって評価を確定した。レビューワーが直接的又は間接的に関与した届出 SR (監修・指導協力、検索の協力、分析の協力など) については、全く関与していない別のレビューワーの担当とした。

質評価に当たっては、27 の大項目からなる「PRISMA 声明チェックリスト (2009 年)」に合計 45 の下位項目を設定し、「PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」^{注2}を作成した (表 1 参照)。

^{注2} 「PRISMA 声明チェックリスト (2009 年)」は 1 つの項目の中で複数の記入事項を要求していることが多いため、各項目の記述の有無が分かりにくかった。そこで、1 つの項目を複数の細目に分割して、本制度を反映した下位項目を設定した。

表 1 PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版

大項目 番号	大項目(和文)	チェックリスト項目(和文) ※ガイドラインに掲載されている項目	小項目 番号	小項目 ※拡張版で追加した項目
TITLE				
1	タイトル	「システマティック・レビュー」か「メタアナリシス」か、あるいはその両方であるかを明示する。	#1	
ABSTRACT				
2	構造化抄録	背景、目的、データ源、研究の適格基準、参加者、介入、研究の評価と結合法、結果、限界、結論、重要な知見の意味合い、システマティック・レビュー登録番号を適宜含む構造化抄録を提供する。	#2	
INTRODUCTION				
3	論拠	レビューの論拠を、既知の事実参照して記述する。	#3	
4	目的	対処すべき明確なクエスションのステートメントを、参加者、介入、比較、アウトカム、研究デザインの PICOS ^{注3} 形式で提供する。	#4a	参加者の記述
			#4b	介入の記述
			#4c	比較の記述
			#4d	アウトカムの記述
METHODS				
5	プロトコールと登録	レビュー・プロトコールがあるか、レビュー・プロトコールにアクセスできるか、できる場合はその場所(例:web address)、また登録番号等の登録情報があればそれらを示す。	#5a	レビュー・プロトコールの有無
			#5b	プロトコールへのアクセスの可否
			#5c	プロトコールの web address、登録番号の有無
6	適格基準	適格性の基準として用いた研究の特性(例:PICOS、追跡期間)と報告の特性(例:考慮した年数、言語、発表状態)を明記し、論拠を与える。	#6a	研究の特性(例:PICOS、追跡期間)の記述
			#6b	報告の特性(例:考慮した年数、言語、発表状態)の記述
7	情報源	検索における全ての情報源(例:データベースと対象期間、データベース以外の研究を特定するための著者への連絡)と最終検索日を記述する。	#7	
8	検索	検索を再現できるよう、少なくとも一つのデータベースについての電子的な検索式を用いた全ての制限も含めて詳細に記述する。	#8	
9	研究の選択	選択プロセス(すなわち、スクリーニング、適格性、システマティック・レビューへの採択、該当する場合はメタアナリシスへ採択)を述べる。	#9a	スクリーニング方法に関する記述
			#9b	適格性に関する記述
			#9c	採択基準に関する記述
10	データの収集プロセス	データ抽出方法(例:パイロットフォーム ^{注4} を用いている、独立して行う、二重に行う)並びに研究実施者からのデータの入手と確認のあらゆるプロセスを記述する。	#10	
11	データ項目	検索された全てのデータ(例:PICOS、資金)、あらゆる仮定や単純化をリストアップし定義する。	#11	
12	個別の研究のバイアス・リスク	個別研究のバイアス・リスク評価に用いた方法(研究レベルで評価したか、アウトカムレベルで評価したかを含めて)と、あらゆるデータ結合においてこの情報をどのように使用したかを記述する。	#12a	バイアス・リスク
			#12b	非直接性
			#12c	不精確
			#12d	非一貫性
13	要約尺度	主な要約尺度(例:リスク比、平均差)を述べる。	#13	
14	結果の統合	実施した場合は、データの取扱いと研究結果の結合の方法を、各メタアナリシスの一貫性の尺度 ^{注5} (例:I ² 統計量)も含めて記述する。	#14a	研究結果の統合方法の記述
			#14b	一貫性の尺度(例:I ² 統計量)の記述
15	全研究のバイアス・リスク	累積エビデンスに影響を及ぼし得るバイアス・リスク(例:出版バイアス、研究内での選択的報告など)の評価について明示する。	#15a	臨床試験登録の検索
			#15b	著者への問合せ
			#15c	(事後メタアナリシス時)ファンネルプロット ^{注6}
			#15d	研究内での選択的報告及びその他の記述
16	追加的解析	追加的解析(例:感度分析 ^{注7} 又はサブグループ解析、メタ回帰)があればその方法を、事前に規定していたか否かを含めて記述する。	#16	

注3 参加者 (Participants)、介入 (Interventions)、比較 (Comparators)、結果 (Outcomes)、研究デザイン (Study design) の頭文字を取ったもの。介入の代わりに曝露 (Exposures) が用いられて PECOS と表記される場合、又はまとめて PI(E)COS と表記される場合がある。

注4 メタアナリシスにおいて対象となる文献を整理するために、文献概要を記入する書式。

注5 メタアナリシスで採用された研究の結果の差異が、偶然誤差によるものか、研究ごとのバイアスによるものかを示す尺度。

注6 SR やメタアナリシスで採用された文献について、出版バイアスが生じているかどうかを示すプロット図。

注7 要約尺度の併合結果が正確か検討する手法であり、サブグループで結果の類似性を確認するなどして行うことが多い。

RESULTS				
17	研究の選択	スクリーニングした研究、適格性を評価した研究、レビューに含めた研究の、各件数と各段階での除外理由を、できればフローチャートで示す。	#17	
18	研究の特性	各研究について、どのデータを抽出したか(例: 研究のサイズ、PICOS、追跡期間)と出典を示す。	#18	
19	研究内のバイアス・リスク	各研究のバイアス・リスクのデータと、もしあればあらゆるアウトカムレベルでの評価を提示する(大項目 12 を参照)。	#19	
20	個別の研究の結果	考慮した全アウトカム(利益又は害)について、各研究における(a)各介入群の単純な要約データと、(b)効果の推定量と信頼区間を、できればフォレストプロット ^{注8} で示す。	#20a	各介入群の単純な要約データの記述(フォレストプロット)
			#20b	効果の推定量と信頼区間の記述(フォレストプロット)
21	結果の統合	実施した各メタアナリシスの結果を信頼区間と均一性の尺度 ^{注9} も含めて提示する。	#21	
22	全研究のバイアス・リスク	全研究のバイアス・リスク評価の結果を提示する(大項目 15 を参照)。	#22	
23	追加的解析	追加的解析(感度分析又はサブグループ解析、メタ回帰など)があれば、その結果を示す(大項目 16 を参照)。	#23	
DISCUSSION				
24	エビデンスの要約	各主要アウトカムのエビデンスの強さを含めて主要な知見をまとめ、それらと鍵となるグループ(例: 医療提供者、使用者、政策決定者)とその関連性を考察する。	#24	
25	限界	研究レベルとアウトカムレベルでの限界(バイアス・リスクなど)、レビューレベルでの限界(例: 同定した研究の収集が不完全、報告バイアス)について議論する。	#25a	研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述
			#25b	レビューレベルでの限界の記述
26	結論	その他のエビデンスと照らし合わせた全般的な結果の解釈と、今後の研究への意味合いを提供する。	#26	
FUNDING				
27	資金源	システマティック・レビューの資金源と、その他の支援(例: データ提供)、システマティック・レビューにおける資金提供者の役割を説明する。	#27a	SR の資金源と、その他の支援(例: データ提供)
			#27b	SR における資金提供者の役割

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 を基にワーキンググループ作成

臨床・疫学研究においては、実施した研究内容を把握するために必要な事項が記述されていなかったり、記述が不明瞭であったりすると、得られた結果を正しく解釈することが困難となり、再現性検証研究や、より踏み込んだ研究の実施が阻害される。そのため、ランダム化並行群間比較研究(Randomized Controlled Trial。以下「RCT」という。)なら CONSORT2010、SR なら PRISMA 声明チェックリストというように、研究論文に記述すべき事項の基準が開発され、それに準拠して正しく記述することが求められる。届出 SR が科学的に正しい情報を記述していること、ひいては届出 SR が適正に実施されたことを証明するためにも、PRISMA 声明チェックリストに準拠することは最も基本的で重要な手続である。また、ガイドラインでも PRISMA 声明チェックリストに準拠するよう記述されている。

上記のチェックリストは通常、学術雑誌への論文投稿の条件として使用されるものであり、評価ツールとしての使用は本来の用途ではない。しかし、本制度は始まったばかりであり、届出 SR が適正に記述されているかどうかの検証が不可欠であることから、「PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」を用いた評価を実施した。

評価に当たっては、45 の小項目について、「実施・記述あり」、「不履行・記述なし」、「不十分

^{注8} メタアナリシスで採用された複数の文献の結果を一つのグラフ内にまとめ、それらを統合した要約統計量を示す図。

^{注9} 一致性の尺度と同義。

又は不明瞭な記述」、該当しない項目に分類し、記述状況を整理した。なお、#10（データの収集プロセス）については、独立した2人がデータ収集を実施したことが記述されていない場合には「不履行・記述なし」とした。

2.結果

「不履行・記述なし」や「不十分又は不明瞭な記述」を記述の不備とみなし、不備があった届出SRの編数（度数）と率（不備率）を算出した（表2、表3、表4参照）。ここでの「不備」とは、「PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」の各項目について、正確な記述がなされていないことを意味するものである。

また、評価対象となった届出SR全体で不備が出やすい項目を整理するため、不備率を基に各項目別に次のようなラベリングを行った。

「**A**： 不備率として、0 から 20%未満の届出SR で不備がある」

「**B**： 不備率として、20%以上 40%未満の届出SR で不備がある」

「**C**： 不備率として、40%以上 60%未満の届出SR で不備がある」

「**D**： 不備率として、60%以上の届出SR で不備がある」

各項目のラベリング結果と不備率は以下の通りである。本文中の不備率は、評価対象とした届出SR51編（メタアナリシスを実施した届出のみの項目については9編）から非該当の届出SRを除いた編数を分母とし、算出している。

●タイトル

#1 タイトル： A (0.0%)

全ての届出SRで、採用した研究手法が明確に分かるタイトルが付けられていた。

●抄録

#2 構造化抄録： D (64.7%)

研究の評価と統合法、限界の記述がない届出SRが存在した。

●イントロダクション

#3 論拠： C (49.0%)

メカニズムの説明や、なぜSRを行ったかについての説明が不十分な届出SRが存在した。

#4a 目的：参加者の記述： A (11.8%)

ほとんどの届出SRで研究参加者特性が記述されていた一方、記述がなく、研究目的がPI(E)CO形式になっていない届出SRも存在した。

#4b 目的：介入の記述： A (11.8%)

約90%の届出SRで介入方法（又は曝露）が記述されていた一方、介入方法（又は曝露）の記述がなく、研究目的がPI(E)CO形式になっていない届出SRも存在した。

#4c 目的：比較の記述： A (15.7%)

約85%の届出SRで比較対象が記述されていた一方、比較対象の記述がなく、研究目的がPI(E)CO形式になっていない届出SRも存在した。

#4d 目的：アウトカムの記述： A (11.8%)

約90%の届出SRでアウトカムが記述されていた一方、アウトカムの記述がなく、研究目的がPI(E)CO形式になっていない届出SRも存在した。

●方法

#5a プロトコールと登録：レビュー・プロトコールの有無： C (51.0%)

事前にレビュー・プロトコール（研究計画）を作成してからレビューを実施したことを記述した研究は少なかった。

#5b プロトコールと登録：プロトコールへのアクセスの可否： D (96.1%)

2編を除く届出SRが事前登録を行っておらず、プロトコールへのアクセスができなかった。

#5c プロトコールと登録：プロトコールの web address、登録番号の有無： D (96.1%)

プロトコールの web address や登録番号の有無を明記していた届出SRは、プロトコールの事前登録を行っていた2編のみであった。

#6a 適格基準：研究の特性（例：PICOS、追跡期間）の記述： B (33.3%)

レビュー対象研究を選択する基準がPI(E)COS形式を取っておらず、不明瞭な届出SRが存在した。対象とした研究デザインが誤っている（一次研究ではなく、二次研究が対象と誤表記する等）届出SRも存在した。

#6b 適格基準：報告の特性（例：考慮した年数、言語、発表状態）の記述： C (43.1%)

レビュー対象研究を選択する際に考慮した年数や言語等に関する記述が不十分な届出SRが存在した。

#7 情報源： C (43.1%)

情報源を記述している届出SRは半数以上存在した。ただし、その中で著者への問合せまで実施していたものは少なかった。検索日は記述しているが、検索対象期間の記述がない届出SRも存在した。また、検索対象期間が当該データベースの保有する最も古い年からではなく、それよりも新しい特定の年から開始している届出SRも存在した。

#8 検索： A (15.7%)

電子的ではない検索（例：MeSH^{注10}による検索機能がデータベースに備わっているにも関わらず使用しない）を行っている届出 SR が存在した。

#9a 研究の選択：スクリーニング方法に関する記述： C (41.2%)

レビュー対象研究を選ぶ際のスクリーニングを 2 名以上で独立して実施したかどうか不明瞭な届出 SR が存在した。

#9b 研究の選択：適格性に関する記述： B (23.5%)

適格性を判定する基準が不明瞭な届出 SR が存在した。

#9c 研究の選択：採択基準に関する記述： B (33.3%)

定性的な届出 SR において、約 70%がなぜメタアナリシスができなかったかを記述していた。

#10 データの収集プロセス： C (47.1%)

データの収集を行った担当者の情報や、収集方法に関する記述がない、又は不足している届出 SR が存在した。

#11 データ項目： B (25.5%)

本文中に PI(E)CO 形式で記述しておらず、データ項目が不明瞭な届出 SR が存在した。

#12a 個別の研究のバイアス・リスク：バイアス・リスク： C (56.9%)

バイアス・リスクの評価方法が不明瞭なために、評価の適正性に疑問が生じる届出 SR が存在した。

#12b 個別の研究のバイアス・リスク：非直接性： C (51.0%)

非直接性の評価方法が不明瞭な届出 SR が存在した。ただし、PI(E)CO に基づいた基準であることは推測できた。

#12c 個別の研究のバイアス・リスク：不精確： B (34.0%)

不精確の評価方法が不明瞭なために、評価の適正性に疑問が生じる届出 SR が存在した。

#12d 個別の研究のバイアス・リスク：非一貫性： C (43.1%)

非一貫性の評価方法が不明瞭なために、評価の適正性に疑問が生じる届出 SR が存在した。

^{注10} Medical Subject Headings の略で、米国国立医学図書館が作成する生命科学分野のシソーラス（後掲の注 16 参照）のことで、毎年改訂されている。MEDLINE に収録される文献には、その内容に応じて MeSH により索引付けが行われている。

#13 要約尺度： B (38.1%)

連続変数のアウトカムの要約尺度が不明瞭な届出 SR が存在した。

#14a 結果の統合；研究結果の統合方法の記述： C (44.4%) (メタアナリシスを行った届出 SR のみ)

メタアナリシスを行い、各研究結果を統合して解析を行った届出の中で、統合方法が明記されていないものが存在した。

#14b 結果の統合；一致性の尺度 (例： I^2 統計量) の記述： B (22.2%) (メタアナリシスを行った届出 SR のみ)

メタアナリシスを行い、各研究結果を統合して解析を行った届出の中で、一致性の評価方法が明記されていないものが存在した。

#15a 全研究のバイアス・リスク：臨床試験登録の検索： D (78.4%)

臨床試験登録の検索を実施しておらず、出版バイアスを回避する努力が不足していた届出 SR が存在した。

#15b 全研究のバイアス・リスク：著者への問合せ： D (92.2%)

90%以上の届出 SR が著者への問合せを行っていなかった。レビュー対象に、結果のグラフだけのものや、平均値や標準偏差（誤差）等の記述がない研究が含まれている届出 SR が存在し、中には SR を実施した者がグラフから平均値等を読み取って記述した届出 SR も存在した。

#15c 全研究のバイアス・リスク：(事後メタアナリシス時) ファンネルプロット： A (11.1%) (メタアナリシスを行った届出 SR のみ)

メタアナリシスを実施した届出 SR の約 90%が、ファンネルプロットを記述していた。

#15d 全研究のバイアス・リスク：研究内での選択的報告及びその他の記述： C (51.1%)

その他のバイアスに関して、批判的吟味をするために記述した届出 SR は、約 50%であった。

#16 追加的解析： B (37.5%) (メタアナリシスを行った届出 SR のみ)

メタアナリシスを実施した届出 SR の過半数が、感度分析を実施していた。

●結果

#17 研究の選択： A (2.0%)

90%以上の届出 SR において、レビュー対象研究の選択過程がフローチャート（ガイドラインにおける別紙様式 (V) -6。以下「別紙様式」は省略。）を用いて明確に示されていた。

#18 研究の特性： A (19.6%)

約 80%の届出 SR において、レビュー対象研究の特性が記述されていたが、(V) -7 だけにしか記述されていないものも存在した。

#19 研究内のバイアス・リスク： B (27.5%)

バイアス・リスクに関して何らかの評価はされているが、その適正性には疑問が持たれる届出 SR があった (#12a に関連)。さらには、一部の届出 SR を除き、バイアス・リスクが高いことを理由に、採用した研究を除外した届出 SR は存在しなかった。

#20a 個別の研究の結果：各介入群の単純な要約データの記述： C (49.0%)

メタアナリシスを実施した全ての届出 SR において各研究の結果の要約がなされていたが、実施していない届出 SR では記述していないものが存在した。

#20b 個別の研究の結果：効果の推定量と信頼区間の記述（フォレストプロット）： B (22.2%) (メタアナリシスを行った届出 SR のみ)

メタアナリシスを実施した届出 SR において、フォレストプロットを用いて効果の推定量と信頼区間を示していた届出 SR が存在する一方、記述していない届出 SR も一部存在した。

#21 結果の統合： A (12.5%) (メタアナリシスを行った届出 SR のみ)

メタアナリシスを実施した届出 SR の 80%以上において、メタアナリシスの結果において信頼区間と均一性の尺度が記述されていた。

#22 全研究のバイアス・リスク： B (33.3%)

約 70%の届出 SR がバイアス・リスクの評価を実施していた。ただし、中には評価方法が適正でないと考えられるものも存在しており、特にメタアナリシスを実施していない届出 SR において、その傾向が強かった (#12a～#12d、#15a～#15d と関連)。

#23 追加的解析： C (55.6%) (メタアナリシスを行った届出 SR のみ)

メタアナリシスを実施した届出 SR のうち、感度分析に関する十分な記載がないものが半数以上存在した (#16 と関連)。

●考察

#24 エビデンスの要約： D (81.3%)

結果で記述した内容を繰り返すだけでなく、十分に考察され、記述されていた届出 SR は 20% 程度であった。

#25a 限界；研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述： D (64.7%)

各種のバイアス・リスクを踏まえて、限界を記述していない届出 SR は約 65%であった。

#25b 限界；レビューレベルでの限界の記述： C (58.8%)

過半数の届出 SR において、レビューレベルでの限界が記述されておらず、特に検索に使用したデータベース数の不足や検索式の不十分さ、他の方法（ハンドサーチや臨床試験登録等）を用

いて網羅的に研究を収集する工夫が不足していたことを十分記述した届出 SR は 50%に満たなかった。また、SR における「限界」を誤解して、「当該分野の今後の研究課題」を記述している届出 SR もあった。

#26 結論： D (76.5%)

70%以上の届出 SR において、結論は記述されているものの、バイアス・リスクを踏まえて述べているか不明瞭であったり、今後の研究への意味合いについて言及していなかった。

●資金

#27a 資金源；SR の資金源と、その他の支援（例：データ提供）： B (29.4%)

資金源は自社のものが多いと考えられるが、明記されていない届出 SR が一部存在した。

#27b 資金源；SR における資金提供者の役割： B (24.5%)

資金提供者内の役割についての記述が不十分な届出 SR が存在した。また、委託した企業や監修・指導を依頼した研究者に関する情報が不足している届出 SR もあった。

以上の結果について、表 2 にとまとめた。また、評価対象とした届出 SR のうち、メタアナリシスを実施した届出 SR を表 3 に、実施していない届出 SR を表 4 にそれぞれまとめた。

表2 「PRISMA 声明チェックリスト:機能性表示食品のための拡張版」に基づく質評価の結果一覧 【届出 SR(n=51)】

項目番号	「PRISMA 声明チェックリスト:機能性表示食品のための拡張版」における評価項目	届出 SR(n=51)		
		「不十分又は不明瞭な記述」度数(率)	「不履行・記述なし」度数(率)	不備数(率)
#1	タイトル	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
#2	構造化抄録	33 (64.7%)	0 (0.0%)	33 (64.7%)
#3	論拠	21 (41.2%)	4 (7.8%)	25 (49.0%)
#4a	参加者の記述	4 (7.8%)	2 (3.9%)	6 (11.8%)
#4b	介入の記述	4 (7.8%)	2 (3.9%)	6 (11.8%)
#4c	比較の記述	3 (5.9%)	5 (9.8%)	8 (15.7%)
#4d	アウトカムの記述	4 (7.8%)	2 (3.9%)	6 (11.8%)
#5a	レビュー・プロトコルの有無	9 (17.6%)	17 (33.3%)	26 (51.0%)
#5b	プロトコルへのアクセスの可否	0 (0.0%)	49 (96.1%)	49 (96.1%)
#5c	プロトコルの web address、登録番号の有無	0 (0.0%)	49 (96.1%)	49 (96.1%)
#6a	研究の特性の記述	16 (31.4%)	1 (2.0%)	17 (33.3%)
#6b	報告の特性の記述	19 (37.3%)	3 (5.9%)	22 (43.1%)
#7	情報源	20 (39.2%)	2 (3.9%)	22 (43.1%)
#8	検索	7 (13.7%)	1 (2.0%)	8 (15.7%)
#9a	スクリーニング方法に関する記述	21 (41.2%)	0 (0.0%)	21 (41.2%)
#9b	適格性に関する記述	12 (23.5%)	0 (0.0%)	12 (23.5%)
#9c	採択基準に関する記述	17 (33.3%)	0 (0.0%)	17 (33.3%)
#10	データの収集プロセス	17 (33.3%)	7 (13.7%)	24 (47.1%)
#11	データ項目	12 (23.5%)	1 (2.0%)	13 (25.5%)
#12a	バイアス・リスク	27 (52.9%)	2 (3.9%)	29 (56.9%)
#12b	非直接性	20 (39.2%)	6 (11.8%)	26 (51.0%)
#12c	不精確	12 (25.5%)	4 (8.5%)	16 (34.0%)
#12d	非一貫性	19 (37.3%)	3 (5.9%)	22 (43.1%)
#13	要約尺度	9 (21.4%)	7 (16.7%)	16 (38.1%)
#14a	研究結果の統合方法の記述	2 (22.2%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)
#14b	一致性の尺度の記述	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
#15a	臨床試験登録の検索	2 (3.9%)	38 (74.5%)	40 (78.4%)
#15b	著者への問合せ	1 (2.0%)	46 (90.2%)	47 (92.2%)
#15c	(事後メタアナリシス時)ファンネルプロット	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
#15d	研究内での選択的報告及びその他の記述	15 (31.9%)	9 (19.1%)	24 (51.1%)
#16	追加的解析	0 (0.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)
#17	研究の選択	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
#18	研究の特性	10 (19.6%)	0 (0.0%)	10 (19.6%)
#19	研究内のバイアス・リスク	13 (25.5%)	1 (2.0%)	14 (27.5%)
#20a	各介入群の単純な要約データの記述	19 (38.8%)	5 (10.2%)	24 (49.0%)
#20b	効果の推定量と信頼区間の記述	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
#21	結果の統合	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
#22	全研究のバイアス・リスク	17 (33.3%)	0 (0.0%)	17 (33.3%)
#23	追加的解析	1 (11.1%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)
#24	エビデンスの要約	31 (64.6%)	8 (16.7%)	39 (81.3%)
#25a	研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述	18 (35.3%)	15 (29.4%)	33 (64.7%)
#25b	レビューレベルでの限界の記述	20 (39.2%)	10 (19.6%)	30 (58.8%)
#26	結論	29 (56.9%)	10 (19.6%)	39 (76.5%)
#27a	SRの資金源と、その他の支援	8 (15.7%)	7 (13.7%)	15 (29.4%)
#27b	SRにおける資金提供者の役割	3 (6.1%)	9 (18.4%)	12 (24.5%)

※不備数(率) : 「不履行・記述なし」と「不十分又は不明瞭な記述」の合計数(率)。不備率は届出 SR 計 51 編から非該当を除いたものを分母として算出。

※#14a、#14b、#15c、#16、#20b、#21、#23 は、メタアナリシスを実施した届出 SR (n=9) についてのみ算出。

表3 「PRISMA 声明チェックリスト:機能性表示食品のための拡張版」に基づく質評価の結果一覧
【メタアナリシスを実施した届出 SR(n=9)】

項目番号	「PRISMA 声明チェックリスト:機能性表示食品のための拡張版」における評価項目	メタアナリシスを実施した届出 SR(n=9)		
		「不十分又は不明瞭な記述」度数(率)	「不履行・記述なし」度数(率)	不備数(率)
#1	タイトル	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
#2	構造化抄録	6 (66.7%)	0 (0.0%)	6 (66.7%)
#3	論拠	3 (33.3%)	2 (22.2%)	5 (55.6%)
#4a	参加者の記述	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
#4b	介入の記述	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
#4c	比較の記述	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
#4d	アウトカムの記述	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
#5a	レビュー・プロトコルの有無	1 (11.1%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)
#5b	プロトコルへのアクセスの可否	0 (0.0%)	8 (88.9%)	8 (88.9%)
#5c	プロトコルの web address、登録番号の有無	0 (0.0%)	8 (88.9%)	8 (88.9%)
#6a	研究の特性の記述	2 (22.2%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)
#6b	報告の特性の記述	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
#7	情報源	3 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (33.3%)
#8	検索	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)
#9a	スクリーニング方法に関する記述	4 (44.4%)	0 (0.0%)	4 (44.4%)
#9b	適格性に関する記述	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)
#9c	採択基準に関する記述	2 (22.2%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)
#10	データの収集プロセス	6 (66.7%)	0 (0.0%)	6 (66.7%)
#11	データ項目	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
#12a	バイアス・リスク	3 (33.3%)	2 (22.2%)	5 (55.6%)
#12b	非直接性	2 (22.2%)	3 (33.3%)	5 (55.6%)
#12c	不精確	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
#12d	非一貫性	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
#13	要約尺度	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
#14a	研究結果の統合方法の記述	2 (22.2%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)
#14b	一致性の尺度の記述	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
#15a	臨床試験登録の検索	0 (0.0%)	8 (88.9%)	8 (88.9%)
#15b	著者への問合せ	0 (0.0%)	7 (77.8%)	7 (77.8%)
#15c	(事後メタアナリシス時)ファンネルプロット	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)
#15d	研究内での選択的報告及びその他の記述	2 (22.2%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)
#16	追加的解析	0 (0.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)
#17	研究の選択	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)
#18	研究の特性	3 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (33.3%)
#19	研究内のバイアス・リスク	2 (22.2%)	0 (0.0%)	2 (22.2%)
#20a	各介入群の単純な要約データの記述	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)
#20b	効果の推定量と信頼区間の記述	1 (11.1%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)
#21	結果の統合	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)
#22	全研究のバイアス・リスク	3 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (33.3%)
#23	追加的解析	1 (11.1%)	4 (44.4%)	5 (55.6%)
#24	エビデンスの要約	6 (66.7%)	1 (11.1%)	7 (77.8%)
#25a	研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述	2 (22.2%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)
#25b	レビューレベルでの限界の記述	3 (33.3%)	2 (22.2%)	5 (55.6%)
#26	結論	3 (33.3%)	4 (44.4%)	7 (77.8%)
#27a	SRの資金源と、その他の支援	0 (0.0%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)
#27b	SRにおける資金提供者の役割	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)

※不備数(率) : 「不履行・記述なし」と「不十分又は不明瞭な記述」の合計数(率)。不備率は届出 SR 計 51 編から非該当を除いたものを分母として算出。

表4 「PRISMA 声明チェックリスト:機能性表示食品のための拡張版」に基づく質評価の結果一覧
【メタアナリシスを実施していない届出 SR(n=42)】

項目番号	「PRISMA 声明チェックリスト:機能性表示食品のための拡張版」における評価項目	メタアナリシスを実施していない届出 SR(n=42)		
		「不十分又は不明瞭な記述」度数(率)	「不履行・記述なし」度数(率)	不備数(率)
#1	タイトル	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
#2	構造化抄録	27 (64.3%)	0 (0.0%)	27 (64.3%)
#3	論拠	18 (42.9%)	2 (4.8%)	20 (47.6%)
#4a	参加者の記述	4 (9.5%)	1 (2.4%)	5 (11.9%)
#4b	介入の記述	4 (9.5%)	1 (2.4%)	5 (11.9%)
#4c	比較の記述	2 (4.8%)	4 (9.5%)	6 (14.3%)
#4d	アウトカムの記述	4 (9.5%)	2 (4.8%)	6 (14.3%)
#5a	レビュー・プロトコルの有無	8 (19.0%)	13 (31.0%)	21 (50.0%)
#5b	プロトコルへのアクセスの可否	0 (0.0%)	41 (97.6%)	41 (97.6%)
#5c	プロトコルの web address、登録番号の有無	0 (0.0%)	41 (97.6%)	41 (97.6%)
#6a	研究の特性の記述	14 (33.3%)	0 (0.0%)	14 (33.3%)
#6b	報告の特性の記述	18 (42.9%)	2 (4.8%)	20 (47.6%)
#7	情報源	17 (40.5%)	2 (4.8%)	19 (45.2%)
#8	検索	6 (14.3%)	1 (2.4%)	7 (16.7%)
#9a	スクリーニング方法に関する記述	17 (40.5%)	0 (0.0%)	17 (40.5%)
#9b	適格性に関する記述	11 (26.2%)	0 (0.0%)	11 (26.2%)
#9c	採択基準に関する記述	15 (35.7%)	0 (0.0%)	15 (35.7%)
#10	データの収集プロセス	11 (26.2%)	7 (16.7%)	18 (42.9%)
#11	データ項目	12 (28.6%)	0 (0.0%)	12 (28.6%)
#12a	バイアス・リスク	24 (57.1%)	0 (0.0%)	24 (57.1%)
#12b	非直接性	18 (42.9%)	3 (7.1%)	21 (50.0%)
#12c	不精確	11 (28.9%)	3 (7.9%)	14 (36.8%)
#12d	非一貫性	18 (42.9%)	2 (4.8%)	20 (47.6%)
#13	要約尺度	8 (23.5%)	6 (17.6%)	14 (41.2%)
#14a	研究結果の統合方法の記述	-	-	-
#14b	一貫性の尺度の記述	-	-	-
#15a	臨床試験登録の検索	2 (4.8%)	30 (71.4%)	32 (76.2%)
#15b	著者への問合せ	1 (2.4%)	39 (92.9%)	40 (95.2%)
#15c	(事後メタアナリシス時)ファンネルプロット	-	-	-
#15d	研究内での選択的報告及びその他の記述	13 (34.2%)	8 (21.1%)	21 (55.3%)
#16	追加的解析	-	-	-
#17	研究の選択	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
#18	研究の特性	7 (16.7%)	0 (0.0%)	7 (16.7%)
#19	研究内のバイアス・リスク	11 (26.2%)	1 (2.4%)	12 (28.6%)
#20a	各介入群の単純な要約データの記述	18 (45.0%)	5 (12.5%)	23 (57.5%)
#20b	効果の推定量と信頼区間の記述	-	-	-
#21	結果の統合	-	-	-
#22	全研究のバイアス・リスク	14 (33.3%)	0 (0.0%)	14 (33.3%)
#23	追加的解析	-	-	-
#24	エビデンスの要約	25 (64.1%)	7 (17.9%)	32 (82.1%)
#25a	研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述	16 (38.1%)	13 (31.0%)	29 (69.0%)
#25b	レビューレベルでの限界の記述	17 (40.5%)	8 (19.0%)	25 (59.5%)
#26	結論	26 (61.9%)	6 (14.3%)	32 (76.2%)
#27a	SRの資金源と、その他の支援	8 (19.0%)	5 (11.9%)	13 (31.0%)
#27b	SRにおける資金提供者の役割	3 (7.5%)	8 (20.0%)	11 (27.5%)

※不備数(率):「不履行・記述なし」と「不十分又は不明瞭な記述」の合計数(率)。不備率は届出SR計51編から非該当を除いたものを分母として算出。

届出 SR ごとに 45 項目中何%の項目で不備があったか（不備率）をみたところ、平均値±標準偏差（最小値 - 最大値）は 36.4±17.2%（2.2-80.0%）であった。

なお、全ての評価結果（「実施・記述あり」、「不履行・記述なし」、「不十分又は不明瞭な記述」に分類する際の判断）についてのレビュー者間の一致率は 66.0%、κ 係数^{注11}は 0.466 であった。ただし、「実施・記述あり」と「不履行・記述なし」に限っては、一致率は 87.0%、κ 係数は 0.647 であった。

第2項 改善すべき課題

1. 総評

計画的に実施され丁寧な記述をしている届出 SR も複数あったが、評価の記述がない、又は不十分な届出 SR も存在した。

一方、評価結果が良好な項目もいくつか存在し、例えば「#1 タイトル」ではほとんど全ての届出 SR で研究手法が明記されていた。また、「PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」の項目には含まれていないが、届出 SR の中には PRISMA 声明チェックリストの項目番号を本文中に示しているものもあった。報告のポイントを明確に判断しやすいため、今後、本制度における届出 SR で推奨される記述方法だと考えられる。

2. 改善すべき事項

機能性表示食品の届出に当たっては、次の事項を反映した質の高い SR の実施が望まれる。

1) タイトル

「#1 タイトル」について、メタアナリシスを実施しているか否かを明記して、採用した手法が一目で分かるようにすべきである。

2) 抄録

「#2 構造化抄録」については、背景、目的、データ源、研究の適格基準、P（参加者）、I（介入）又は E（曝露）、C（比較）、O（結果）、S（研究デザイン）、研究の評価と統合、主要な結果、限界、結論、重要な知見の意味合い、SR 登録番号を明記した構造化抄録を作成する必要がある。

3) イントロダクション

「#3 論拠」については、SR を実施した背景や、機能性関与成分及び最終製品の特性、それに対する既存の科学的知見（作用機序や臨床結果）を簡潔に述べる必要がある。

「4 目的（#4a 参加者の記述、#4b 介入の記述、#4c 比較の記述、#4d アウトカムの記述）」では、対処すべき明確なリサーチクエスチョンを示す形で、P（参加者）、I（介入）又は E（曝露）、C（比較）、O（結果）、S（研究デザイン）の形式で示すべきだろう。

^{注11} 二人の評価者間の評価の一致度を示す指標。0~1.0 の値を取り、値が大きいほど一致度が高い。

4) 方法

「5 プロトコールと登録 (#5a レビュー・プロトコールの有無、#5b プロトコールへのアクセスの可否、#5c プロトコールの web address、登録番号の有無)」については、事前に設定した明確なプロトコールに沿って実施したかどうか不明瞭な届出 SR が存在した。現在、ガイドラインでは UMIN-CTR や PROSPERO^{注12}等への事前登録は義務付けられていないが、数多くの機能性関与成分及び最終製品の届出が行われ、届出 SR が公表されている。その一方で、本報告書内で示すように不明瞭な記述事項が存在すること、又は後付け的に解析手法を決めている届出 SR が存在する可能性を考慮すると、ガイドラインに示されているとおり、研究計画についてできるだけ UMIN-CTR などへの事前登録を行うよう努めるべきであろう。そうすることで、出版バイアスの回避、透明性の確保、さらには届出 SR 自体の質の向上に繋がる。

しかし、届出者側からすると、これから届出をしようとする製品の情報が他社に知られることで、業務上の不利益が生じる可能性が大きいという意見も根強い。このような問題に対しては、例えば UMIN-CTR で採用されている、登録した日とホームページ上で公開する日を別日に設定できる機能で対応可能である。本機能を使用すれば、SR 実施前に登録を行い、公開日を数か月後の日付に設定することもできる。このようなシステムを活用することで、届出者側の懸念を解消することができるだろう。

「6 適格基準 (#6a 研究の特性 (例: PICOS、追跡期間) の記述、#6b 報告の特性 (例: 考慮した年数、言語、発表形態) の記述)」については、本文中に明確に PI(E)COS 形式で示し、考慮した年数や言語などについての情報も明記する必要がある。

「#7 情報源」については、使用したデータベースにおける対象期間の明確化、ハンドサーチの詳細な内容、先行研究や各種情報に基づく、著者への問合せなどの正確な記述が求められる。

「#8 検索」について、単純なキーワードだけの検索でなく、網羅できる電子的な検索式が求められる。(第4章第1項 「検索に関する適正性の検証」で詳細説明)

「9 研究の選択 (#9a スクリーニング方法に関する記述、#9b 適格性に関する記述、#9c 採択基準に関する記述)」について、届出 SR に採用する手順を明確にする必要がある。スクリーニング方法の中で、2名が独立して実施することが重要であり、どのように実施したかの記述は必須である。また、メタアナリシスを実施する場合にはその組入れ理由、実施しない場合にはその理由も明記する必要がある。

「#10 データの収集プロセス」について、収集を行った担当者や収集方法について明記する必要がある。また、採用した一次研究において結果のグラフしか記述されておらず平均値や標準偏差 (誤差) が不明な場合には、著者へ問い合わせデータを手に入れるといった努力が必要である。

「#11 データ項目」については、PI(E)COS 形式でないケースが見られたことに加えて、研究

注12 世界的に利用されている SR 事前登録システムの一つ。

デザインの選択基準を示さないままデータの抽出を行っていた届出 SR もあった。PI(E)COS 形式で、本文中に明確に示す必要がある。

「12 質評価の方法 (#12a バイアス・リスク、#12b 非直接性、#12c 不精確、#12d 非一貫性)」については、バイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性のそれぞれについて、「誰が、どのような指標・ツールを用いて、どのように実施したか」を明記し、評価者間で評価の不一致があった場合の対処方法の記述が必須である。

なお、SR における熟練者であっても不一致は頻繁に発生する。質評価は 2 名以上が独立して実施することが一般的であることから、質評価担当者は事前にトレーニングを受け、評価基準をできるだけ統一する必要がある。また、トレーニング実施日についても、記述すべきである。(第 4 章第 2 項 「個々の論文のバイアス・リスク評価の適正性の検証」で詳細説明)

「#13 要約尺度」について、アウトカムの要約尺度を明確に記述すべきである。定性的レビューの場合でも記述が必要である。

「14 結果の統合 (#14a 研究結果の統合方法の記述、#14b 一致性の尺度 (例: I^2 統計量の記述))」については、メタアナリシスのプロトコールも明記しなければならない。フォレストプロットは必須であり、一致性の尺度 (I^2 統計量等) も併せて、記述する必要がある。(第 4 章第 4 項 「メタアナリシスの手順・記述の適正性の検証」で詳細説明)

「15 全研究のバイアス・リスク (#15a 臨床試験登録の検索、#15b 著者への問合せ、#15c (事後メタアナリシス時)ファンネルプロット、#15d 研究内での選択的報告及びその他の記述)」については、まず出版バイアスの回避として、臨床試験登録 (少なくとも UMIN-CTR) の検索が必要であり、さらには不明な点は採用した論文の著者に問い合わせることも必須である。その他の考え得るバイアスを見付け出す、考慮する姿勢 (批判的吟味) が求められる。

「#16 追加的解析」については、感度分析やサブグループ解析が必要となる場合も多いと考えられるため、計画段階でそれらも踏まえてプロトコールに記述する必要がある。

5) 結果

「#17 研究の選択」については特に大きな問題はないので、ガイドラインに従ってこれまでどおり適正に行う必要がある。

「#18 研究の特性」については、(V) -7 に示されているが、本文中にもその概要を示す必要があり、「(V) -7 参照」などといった記述で済ませてはならない。

「#19 研究内のバイアス・リスク」は、全ての届出 SR で記述されていた。しかし、#12 と関連して疑義を持たれないように適正に実施すべきである。また、バイアス・リスクを評価したものの、評価結果をレビュー対象研究の選択プロセスに活用していない届出 SR も存在した。本来、

バイアス・リスクが高いということはレビュー対象研究として採用すべきではない、つまり不合格を意味しているので、除外する基準を事前に作って履行する必要がある。バイアスが高い研究を採用しているのであれば、バイアス・リスクを評価する意味がないと言える。除外すると食品の研究であるがゆえに対象論文がなくなってしまうという懸念があるだろうが、少なくとも「かなり高いバイアス・リスクのある論文」は除外しなければならない（例えば、3/4以上の項目でバイアスあり、と評価されるなど）。（第4章第3項 「エビデンス総体の評価の適正性の検証」でも詳細説明）

「#20 個別の研究の結果(#20a 各介入群の単純な要約データの記述(フォレストプロット)、#20b 効果の推定量と信頼区間の記述(フォレストプロット))」については、本文中に明確にまとめて記述すべきである。

「#21 結果の統合」については、フォレストプロットとファンネルプロットは必須であり、さらにその内容を本文にも簡潔に示す必要がある。

「#22 全研究のバイアス・リスク」については、評価を適正かつ客観的に行うことが求められる(#12a~#12d、#15a~#15d、#19と関連)。特に採用した論文数が少ない研究では、より慎重な結論に至らなければならない。

「#23 追加的解析」については、感度分析やサブグループ分析の必要性が高いと考えられるので、ネガティブな結果をもたらそうとも、その結果を正しく報告する必要がある。

6) 考察

「#24 エビデンスの要約」については、結果に記述した内容を繰り返すだけで、考察とは言えない届出SRが存在した。考察は、一定量の記述が必要であり、具体的な内容としては、「全体のバイアス・リスクを踏まえた、有効かどうかの客観的な議論」、「外挿性」、「量の適正性」、「過剰摂取に至った場合の有害事象や考えられるリスク」、「薬剤や関連する成分を有するものとの併用に伴う有害事象や考えられるリスク」、「レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性」などが挙げられる。

「#25 限界(#25a 研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述、#25b レビューレベルでの限界の記述)」については、多くの限界があるにもかかわらず記述が不十分な届出SRが存在した。採用した個々の研究のバイアス・リスクも含めた問題点の記述やその他のバイアス、また、届出SR自体の不備や回避できなかったバイアス等を箇条書きで明記しなければならない。今後の課題を抽出するのではなく、あくまで、実施した届出SRの問題点を適正に記述することが目的である。

「#26 結論」については、全体のバイアス・リスクも含めた客観的で慎重な記述が求められる。少なくとも、定性的な届出 SR で断言的に有効性を示すことができるかどうかは大いに疑問であり、より適正な書き方が必要である。このことは、表示しようとする内容（文言）にも直結するであろう。

7) 資金源

「#27 資金源（#27a SR の資金源と、その他の支援（例：データ提供）、#27b SR における資金提供者の役割）」については、自社資金が多いと考えられるが、その旨明記する必要がある。また、自社又は委託先企業の「誰が、どの分担・内容を実施したか」の記述は、各担当者の責任と貢献の度合いを示すために明記する必要がある。現時点ではイニシャルのみの記述でも可となっているが、担当者の実名や所属が明記されていれば、届出 SR の信頼性を高めることに繋がるであろう。

利益相反（conflict of interest）行為を防止する観点から、自社以外の研究者等の第三者が関与した場合には、その具体的な役割（監修、データベース検索担当、メタアナリシス担当など）と謝金等の発生の有無について、実名を挙げて記述することが望ましい。また、届出 SR の委託先企業から依頼されて協力した研究者にも責任があることから、同様に具体的な役割と謝金の有無を示すことが望まれる。これは、届出 SR に協力した研究者を守るためにも重要な手続である。

第4章 「機能性表示食品」制度における届出 SR に特有の報告方法の質の検証

本制度における届出 SR は、ガイドラインで定められた様式で記述する必要があり、学術研究の分野における SR とは異なる、特有の報告方法が求められる部分がある。また、検索戦略においても、食品に限定した SR であることから、漏れのない検索を実施するためには一般の SR とは異なる戦略が必要となる。

そこで本章では、「検索」、「個々の論文のバイアス・リスク評価」、「エビデンス総体の評価」、「メタアナリシスの手順・記述」、「その他の本制度の届出 SR に特有な内容」の適正性を、それぞれ届出 SR の記述内容から検証した。検証に当たっては本事業で作成した独自の評価基準及び評価手法を用いた。

第1項 検索に関する適正性の検証

図1の手順で抽出された51編を対象に、検索に関する適正性の検証を実施した。検証作業中に修正・更新が行われた場合は、修正・更新後の届出 SR に対して検証を実施した。

検証事項を「検索に関する基本項目の記述（検索者、検索日、検索情報源、検索式）」と「検索式（検索戦略）」の二つに分類し、検証方法と結果、及び今後の課題を以下に示す。

1. 検索に関する基本項目の記述の検証

「検索に関する基本項目の記述」の検証に当たり、「検索に関する適正性検証リスト：機能性表示食品の届出 SR 用」を作成した（表5参照）。また、2名のレビューワーがペアになり（眞喜志と佐山）、同じ届出 SR を独立して検証し、2名間で検証結果が一致しなかった項目については、レビューワー間で議論して評価を確定した。

以下に、検索者、検索日、検索情報源、検索式それぞれの検証について記述する。

1) 検索者

①方法

SRの実施に当たり検索を行った者の特性を、届出 SR の記述内容から整理した。多様な立場やスキルを持つ者の関与が想定されたが、本報告書では、「情報検索の専門家（サーチャー（情報検索技術者）や司書資格保持者を指す。）」や「資格は不明だが、検索経験のある人物（学位取得者や知的財産部担当者、論文の検索能力を十分に持っている旨記述のある人物）」が検索を行ったかどうかを検証した。

②結果

「情報検索の専門家」に関しては、全51編のうち4編（7.8%）の届出 SR で参画がみられた。「資格は不明だが、検索経験のある人物」に関しては、20編（39.2%）の届出 SR で参画がみられた。残りの27編（52.9%）に関しては、“A 社社員”や氏名のみ記述など、担当者の検索の実力・経験が不明で、うち1編（2.0%）は検索担当者の記述がなかった（表5参照）。

③今後の課題

ガイドラインでは、サーチャーや司書資格保持者など文献検索専門家による検索を義務付け

てはいない。しかし、数多くのデータベースを駆使した網羅的な検索は届出 SR の質を高める上で重要で、かつ高い専門性を要する作業であるため、専門家の参画が推奨される。

2) 検索日

①方法

SR の実施に当たり、検索を行った日の記述状況を整理した。

②結果

検索日は 50 編 (98.0%) の届出 SR で記述があった。残る 1 編 (2.0%) については、検索対象期間としての記述があった (表 5 参照)。

③今後の課題

検索日を正しく記述することが重要だが、一部の届出 SR において、検索日が著しく古い場合があった。SR を行うに当たっては、最新の情報を収集することも重要である。

3) 検索源情報

①方法

SR の実施に当たり、どのような情報源を検索対象としたのか、データベースや臨床研究登録システムについて記述状況から整理した。ここでは、電子的に検索できるデータベースのみを取り上げ、ハンドサーチや参考文献リストからの検索は除外した。

②結果

記述のあった情報源は利用頻度の高い順に PubMed 48 編 (94.1%)、JDreamIII 40 編 (うち 1 編は JDream II。78.4%)、医中誌 Web 34 編 (66.7%)、The Cochrane Library 25 編 (CENTRAL 等の個別 DB も含む。49.0%)、UMIN-CTR 9 編 (17.6%)、EMBASE、Web of Science 各 7 編 (13.7%)、MEDLINE、J-Stage 各 6 編 (11.8%)、CiNii、ClinicalTrials.gov、ICTRP 各 3 編 (5.9%)、Global Health Library、Google Scholar、Western Pacific Region Index Medicus、PROSPERO 各 2 編 (3.9%)、Scopus、CINAHL、J-GLOBAL、Nutrition and Food Sciences、Reaxys、SciFinder 各 1 編 (2.0%) であった (表 5 参照)。

③今後の課題

ガイドラインにおいては、検索するデータベース等の種類は特に定めていないが、「当該分野の文献検索で客観的に妥当と思われるものを適切に選定する」こととしている。また、分野によっては PubMed に掲載されていない論文の存在を指摘している。実際、SR などの網羅的なエビデンス収集の際には、可能な限りの複数のデータベースや臨床研究登録システムを検索することが重要である。

4) 検索式

①方法

SR の実施に当たって使用した検索式が明記されているか、記述状況から整理した。

②結果

検索式は 49 編 (96.1%) の届出 SR で記述があった。残りの 2 編 (3.9%) については、UMIN-CTR

での検索に用いた検索式の一部しか記述がなく、曖昧な記述となっていた（表5参照）。

③今後の課題

ガイドラインで準拠すべきとされている「PRISMA 声明チェックリスト（2009年）」においては「検索を再現できるよう、少なくとも一つのデータベースについての電子的な検索式 [search strategy] を、用いた全ての制限も含めて詳細に記述する」と記述されている。しかし、検証した届出 SR の中には、式の記述が不正確なものや、記述された検索式で検索をしても検索結果編数が一致しないものもあった。検索式の正しい記述はもちろん、検索結果編数を正確に記述することも重要である。

表5 検索に関する適正性検証リスト：機能性表示食品の届出 SR 用（眞喜志・佐山作成）による評価結果（n=51）

項目	検証内容	該当届出 SR 編数/割合	
検索者	検索を実施した者の属性、資格、経験などを明記しているか		
	情報検索の専門家（サーチャーや司書資格保持者など）が検索したことが明記	4	7.8%
	資格は不明だが、検索経験のある人物（学位取得者や知的財産部担当者、論文の検索能力を十分に持っている旨記述のある人物）が検索したことが明記（検索の実力が）不明 例）××社員、氏名（イニシャル）のみ	20	39.2%
	記述なし	26	51.0%
検索日	検索日 検索日を明らかにしているか		
	記述あり	50	98.0%
	記述なし	1	2.0%
検索情報源	検索情報源（DB、その他の手段） 検索手段、リソースの明記		
	PubMed	48	94.1%
	JDreamIII ※うち 1 編は JDreamII	40	78.4%
	医中誌 Web	34	66.7%
	The Cochrane Library ※CENTRAL 等の個別 DB も含む	25	49.0%
	UMIN-CTR	9	17.6%
	EMBASE	7	13.7%
	Web of Science	7	13.7%
	MEDLINE	6	11.8%
	J-Stage	6	11.8%
	CiNii	3	5.9%
	ClinicalTrials.gov	3	5.9%
	ICTRP	3	5.9%
	Global Health Library	2	3.9%
	Google Scholar	2	3.9%
	Western Pacific Region Index Medicus	2	3.9%
	PROSPERO	2	3.9%
	Scopus	1	2.0%
	CINAHL	1	2.0%
	J-GLOBAL	1	2.0%
Nutrition and Food Sciences	1	2.0%	
Reaxys	1	2.0%	
SciFinder	1	2.0%	
検索式	検索式を正しく記述しているか		
	記述あり	49	96.1%
	一部記述している・曖昧な記述	2	3.9%
	記述なし	0	0.0%

2. 検索式（検索戦略）の検証

1) 方法

SRの実施に当たり、文献検索を行う際に採用した検索式(検索戦略)を記述内容から確認した。具体的には、PI(E)COに基づいて網羅的な検索ができるよう、自由語及び統制語^{注13}を適切に組み合わせることで検索を行ったか、検索式が正しく記述されているか、少なくとも英語論文と日本語論文の検索を行っているか等を確認し、評価した。

評価に当たっては評価要素を4つに分類し、それぞれに設定した評価のポイントを基に、検索に使用されたデータベースの特性等を考慮しつつ、総合的に評価を行い、0.1点刻みで点数を付けた(表6参照)。

評価要素1の評価のポイントは原則全ての届出SRが満たしていることを前提とし、その配点3.0点を評価のベースラインとした。ただし、評価要素1の評価のポイントの一部ないし全部を満たしていない場合はベースラインから減点し、加えて評価要素2に該当した場合にも減点した。その後、評価要素3に該当した場合は加点、評価要素4に該当した場合は減点し、検索式の評価点を決定した(図2参照)。なお、「検索に関する基本項目の記述」のうち「検索式」について「一部記述している・曖昧な記述」(表5参照)と評価された2編については、記述に不備があったのは当該届出SRに含まれる一部の検索式のみであり、残りの検索式には問題がなかったため、それら問題のなかった検索式は評価の対象に含めることとした。

検証に当たっては、2名のレビューワーが分担して評価した。レビューワーが直接的・間接的に関与している届出SRについては、関与していないレビューワーが担当した。

^{注13} 「自由語」は検索者の任意で決められる言葉(フリーワード)を指す。自由語による検索は、語形や表記の変化、同義語、類義語等が存在することによる検索漏れやノイズが生じる懸念があるため、それらをリスト化し、代表として設定される語が「統制語」である。文献検索システムによって異なる場合もある。

表 6 検索式の評価事項 (5.0 点満点) (眞喜志・佐山作成)

	評価要素	配点	評価のポイント※
基本 評価事項	評価要素 1 検索式の記述及び英語論文と日本語論文の検索	3.0	<ul style="list-style-type: none"> ・検索式が、再現性のある形で記述されている ・英語論文と日本語論文の検索が行われている ・PI(E)CO に基づいて、少なくとも一つ以上の機能性関与成分が検索キーワードに設定されている ・ブール演算子^{注14}が適切に用いられている
	評価要素 2 不正確な検索式の記述	-1.0~0	<ul style="list-style-type: none"> ・最終検索式^{注15}が不明 ・記述された検索式で実際に検索を行った結果と、届出 SR に記述された検索結果とが異なるなど
技術 評価事項	評価要素 3 網羅性を考慮した適切なキーワードやシソーラス ^{注16} (MeSH)の設定	0~2.0	<ul style="list-style-type: none"> ・PI(E)CO に基づいて、少なくとも一つ以上の機能性関与成分の MeSH や CAS 番号^{注17}、日化辞番号^{注18}等が検索キーワードに設定されている ・該当する MeSH 等が存在しない場合、できるだけ同義語を含めたキーワードが設定をされている ・検索フィールドをある程度考慮した検索が行われている
	評価要素 4 必要ではない絞り込みの設定	-1.0~0	<ul style="list-style-type: none"> ・必要でない検索対象年や論文種類、アウトカム等での絞り込みが設定されている

※全ての評価のポイントにおいて、各データベースの機能に制限のある場合は、それを考慮して評点を付けた。

注14 情報検索システムにおいて、検索で望む結果を得るために、キーワード同士を結合する演算子 (AND、OR、NOT)。2 つ以上の検索文字列間の論理演算を行う場合に使用する。

注15 個々の検索式を統合し、その検索結果が SR で参照されている検索式のこと。個々の検索式だけでは最終的にどの検索式を採用したか、あるいは検索結果が判別できないため、SR には最終検索式の記載が望ましい。別紙様式 (V) -6 文献検索フローチャートのデータベース A (n=)、データベース B (n=)・・・に記載した n が、検索された検索式を指す。

注16 索引付けや情報検索のための統制語の用語集のこと。用語の定義付けがなされており、階層構造により用語の上位・下位関係や、類義関係などが示されている。

注17 米国化学会の下部組織 Chemical Abstracts Service (CAS)のデータベースで個々の化学物質に一意的に付与された番号。Chemical Abstracts など CAS が作成するデータベースや、他の多くのデータベースや化学物質リストで使用される。

注18 国立研究開発法人科学技術振興機構が作成する有機化合物のデータベース「日本化学物質辞書」で、個々の化学物質に一意的に付与された番号。

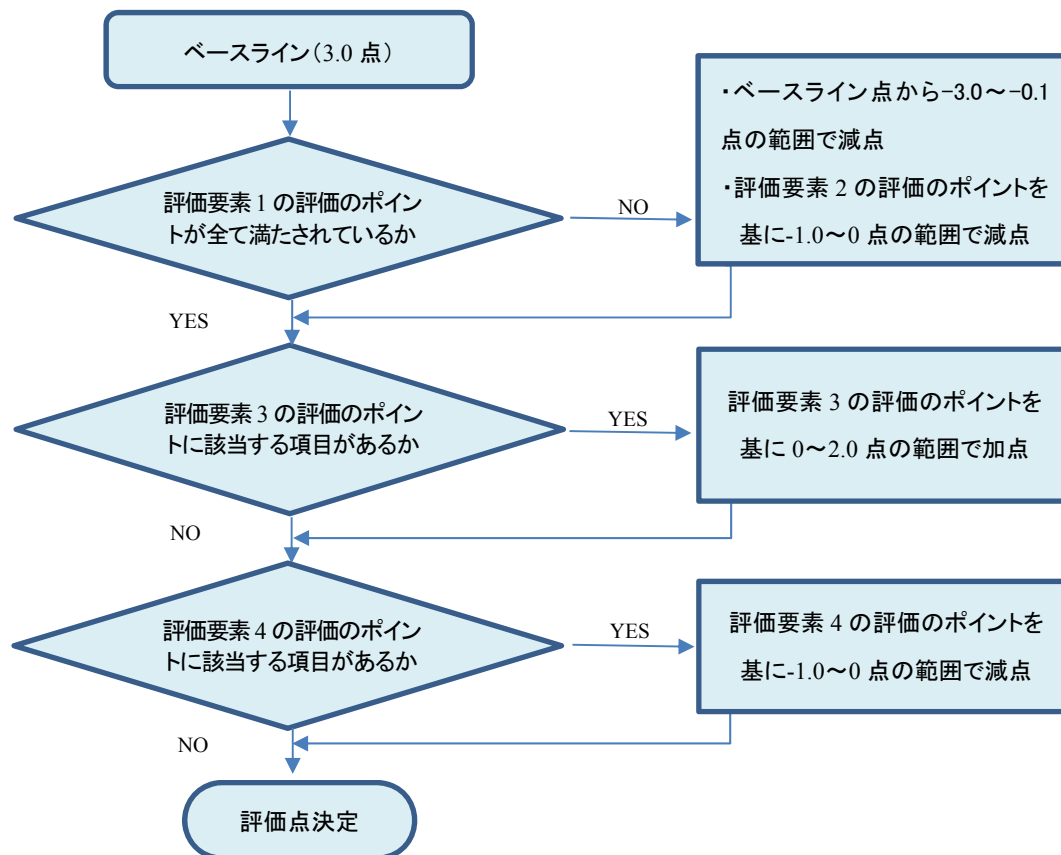


図2 検索式の評価手順

2) 結果

各届出 SR に記述された検索式についてそれぞれ評価点を算出し、その平均点を各届出 SR の評価点とした。評価対象となった 51 編の届出 SR の評価点の平均値は 3.8 点、分散は 0.7、標準偏差は 0.8 であった。分布を見ると 3.0~3.9 点が最も多く 24 編 (47.1%) であった (表 7・図 3 参照)。

3) 今後の課題

届出 SR ごとの検索式 (検索戦略) の平均評価点等は、評価のベースラインとした 3.0 点を上回ってはいるが、個々の届出 SR の評価点にはばらつきがみられた。これは、検索者の文献検索能力の違いが大きく反映されていることによると考えられる。キーワードやシソーラスを適切に組み合わせ、データベースの特性に合わせて最適な検索式を設定している届出 SR もあったが、検索キーワードが不足している届出 SR や、検索対象年やアウトカム等で不必要に絞込みを行い、検索式を正しく記述していない届出 SR もあった。

ガイドラインでは「網羅的な検索が実施できるよう、自由語及び統制語 (PubMed における MeSH 等) を適切に組み合わせた検索式を、文献データベースごとに設定する」、「言語バイアスを避ける観点から、少なくとも英語論文と日本語論文の検索を行う」とされている。SR の検索は、CQ

(Clinical Question) ごとにキーワード、シソーラス (MeSH など) を組み合わせた最適な検索式をデータベースの特性に合わせて設定することが重要である。また、SR や臨床研究を検索する場合、PI(E)CO の P、I(E)、C を用いて網羅的に行うが、害と不利益を含んだ幅広いアウトカムを拾うため、検索式に O は含めないことが望ましい。さらに、論文数が多い場合でも、言語などのフィルターを用いての絞込みは原則として行わないことが望ましい。ただし、プロトコールにあらかじめ記述されている場合には、作業量に応じて絞込みを行うことも想定される。

表 7 届出 SR ごとの評価点分布 (n=51)

評価点 (中央値)	編	割合
1.0~1.9 (1.5)	1	2.0%
2.0~2.9 (2.5)	7	13.7%
3.0~3.9 (3.5)	24	47.1%
4.0~4.9 (4.5)	15	29.4%
5.0	4	7.8%
総数	51	
	平均	3.8
	分散	0.7
	標準偏差	0.8

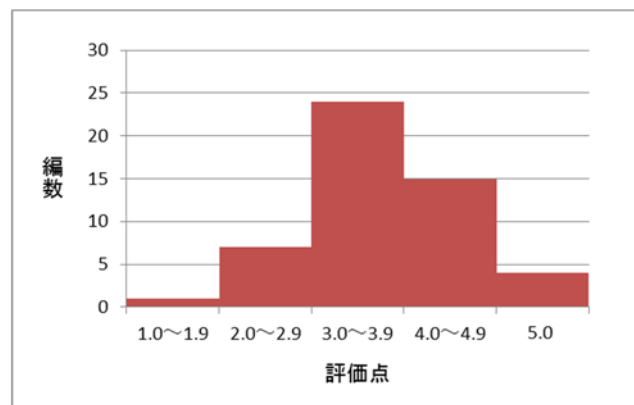


図 3 届出 SR ごとの評価点分布 (n=51)

第2項 個々の論文のバイアス・リスク評価の適正性の検証

1. 方法

図1で抽出した51編について、バイアス・リスク評価の適正性を検証した。各届出SRのバイアス・リスク評価方法を「本文中に十分記述されている」、「十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である」、「記述なし、又はそれに等しい」の3段階で評価した。

さらに、独立した2名でバイアス・リスク評価を実施したか否かについて確認し、「独立した2名で実施（ κ 係数あり）」、「独立した2名で実施（ κ 係数なし）」、「1名で実施し、その結果を別の1名が確認」、「記述なし、又はそれに等しい」の4段階で評価した。

バイアス・リスクの評価結果の記述の適正性についても4段階で評価した。また、バイアス・リスクが高い論文の除外について検討したか、評価結果について考察したかといった視点での評価も行った。いずれの評価も、第三者が同様の評価法を用いて届出SRを再現できるか否かに焦点を当てて実施した。

2. 結果

バイアス・リスクの評価の適正性について、表8に整理した。バイアス・リスクの評価方法が十分に記述されている届出SRは25.5%に留まった。独立した2名によって評価が実施された届出SRは17.6%であり、そのうち2名の評価の一致率を示す κ 係数までを記述した届出SRは9.8%であった。78.4%の届出SRが、バイアス・リスクの評価を1名で実施し、その結果を別の1名が確認するといった方法を用いていた。

バイアス・リスクの評価結果について、本文中に十分に記述されている届出SRは31.4%であった。本文中に記述はされているものの「別紙のとおり」や「バイアスは検出されなかった」といった記述に留まり、結果が不明瞭な届出SRも存在した。また、バイアス・リスクの評価結果を基に、リスクが高いと評価された論文を除外するか否かについて検討していた届出SRは13.7%であり、86.3%の届出SRで記述がない、又は不明瞭な記述に留まっていた。各届出SRにおけるバイアス・リスク評価結果について、考察で十分に検討されているものは21.6%にとどまった。

3. 今後の課題

検証の結果、届出SRの中には、バイアス・リスクの評価方法について十分な記述がなされていないものがあることが分かった。評価方法に関する十分な記述がなければ、第三者が届出SRを再現できないことに加え、得られた結果を客観的に判断することもできない。ガイドラインには明記されていないが、バイアス・リスクの評価が独立した2名で行われたか否かは、より適切に対象論文を精査したか否かを示す事項でもある。なお、本来ならば評価者2名の評価の一致度又は κ 係数を記述する必要があるが、検証対象の届出SRの中で、これらの記述があるものはごく一部であった。

さらに、約90%の届出SRにおいてバイアス・リスクの評価結果に関する何らかの記述がなされていたものの、「別紙の通り記述した」という不十分な記述にとどまるものが存在した。また、評価結果をどのように届出SRの結論へと反映させたのかが明らかでないものも存在した。バイアス・リスクの評価は、方法及び結果に詳細を記述するとともに、考察においても十分に触れら

れるべき項目である。

個々の論文のバイアス・リスクの評価については、その評価方法はもちろん、評価結果を届出 SR の対象論文の採用基準にどのように反映させたか（バイアス・リスクがどの程度のものまでを採用したか）も明記することが望まれる。

表 8 バイアス・リスクの評価の適正性の評価結果 (n=51)

検証内容	該当届出 SR 編数 (割合)
バイアス・リスクの評価方法について	
本文中に十分記述されている	13 (25.5%)
十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である	31 (60.8%)
記述なし、又はそれに等しい	7 (13.7%)
バイアス・リスクの評価を独立した 2 名で行ったか	
独立した 2 名で実施 (κ 係数あり)	5 (9.8%)
独立した 2 名で実施 (κ 係数なし)	4 (7.8%)
1 名で実施し、その結果を別の 1 名が確認	40 (78.4%)
記述なし、又はそれに等しい	2 (3.9%)
バイアス・リスクの評価結果について	
本文中に十分に記述されている	16 (31.4%)
「別紙の通り」のみの記述、又は不明瞭	30 (58.8%)
「バイアスは検出されなかった」との記述	4 (7.8%)
記述なし、又はそれに等しい	1 (2.0%)
バイアス・リスクの評価方法と結果について	
方法と結果に十分な記述が揃っている	8 (15.7%)
記述なし、又はそれに等しい	43 (84.3%)
バイアス・リスクが高い論文を除外するか検討されたか	
本文中に十分に記述されている	7 (13.7%)
記述はあるが、除外の基準が不明瞭	1 (2.0%)
記述なし、又はそれに等しい	43 (84.3%)
バイアス・リスクの評価結果についての考察	
本文中に十分に記述されている	11 (21.6%)
記述はあるが、不十分又は不明瞭	23 (45.1%)
記述なし、又はそれに等しい	17 (33.3%)

第3項 エビデンス総体の評価の適正性の検証（非直接性、不精確、非一貫性）

1.方法

図1の手順で抽出された51編を対象に、非直接性、不精確及び非一貫性の評価の適正性を検証した。各届出SRでの非直接性、不精確及び非一貫性の評価方法、評価結果、評価結果の考察については「本文中に十分に記述されている」、「十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である」（評価結果についてのみ「記述が不明瞭、又は別紙様式を参照するのみで本文に詳細な記述がない」）及び「記述なし、又はそれに等しい」で評価した。

さらに、これらのバイアス・リスク、非直接性、不精確及び非一貫性の評価を、エビデンス総体の評価へどのように反映したかについての記述の有無を確認した。なお、いずれの評価も第三者が同様の評価法を用いて届出SRを再現できるか否かに焦点を当てて判断した。

2.結果

非直接性、不精確及び非一貫性の適正性の検証結果について、表9に整理した。非直接性、不精確及び非一貫性の評価方法について、十分な記述があったものはそれぞれ17.6%、21.6%、29.4%であった。なお、非一貫性については29.4%のうち、定性的な方法が21.6%、統計的な方法が7.8%であった。評価結果については、十分な記述があったものはそれぞれ37.3%、17.6%、41.2%であった。また、評価結果に対する考察について記述されているものは、それぞれ13.7%、9.8%、29.4%であった。

方法、結果及び考察のいずれにおいても、非一貫性に関しては、届出SRに記述されている割合が高かった。しかしながら、非直接性、不精確及び非一貫性の評価を基に、エビデンス総体の評価に関して記述された届出SRは27.5%に留まった。

表9 非直接性・不精確・非一貫性の適正性 (n=51)

評価項目	該当届出SR編数 (割合)
非直接性	
評価方法について	
本文中に十分に記述されている	9 (17.6%)
十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である	15 (29.4%)
記述なし、又はそれに等しい	27 (52.9%)
評価結果について	
本文中に十分に記述されている	19 (37.3%)
記述が不明瞭、又は別紙様式を参照するのみで本文に詳細な記述がない	12 (23.5%)
記述なし、又はそれに等しい	20 (39.2%)
評価方法と結果について	
方法と結果の両方で十分な記述がなされている	8 (15.7%)
評価結果の考察について	
本文中に十分に記述されている	7 (13.7%)
十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である	23 (45.1%)
記述なし、又はそれに等しい	21 (41.2%)

評価項目	該当届出 SR 編数 (割合)	
不精確		
評価方法について		
本文中に十分に記述されている	11	(21.6%)
十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である	13	(25.5%)
記述無し、又はそれに等しい	27	(52.9%)
評価結果について		
本文中に十分に記述されている	9	(17.6%)
記述が不明瞭、又は別紙様式を参照するのみで本文に詳細な記述がない	11	(21.6%)
記述無し、又はそれに等しい	31	(60.8%)
評価方法と結果について		
方法と結果の両方で十分な記述がなされている	8	(15.7%)
評価結果の考察について		
本文中に十分に記述されている	5	(9.8%)
十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である	9	(17.6%)
記述無し、又はそれに等しい	37	(72.5%)
非一貫性		
評価方法について		
本文中に十分に記述されている (定性的)	11	(21.6%)
本文中に十分に記述されている (統計的)	4	(7.8%)
十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である	14	(27.5%)
記述無し、又はそれに等しい	22	(43.1%)
評価結果について		
本文中に十分に記述されている	21	(41.2%)
記述が不明瞭、又は別紙様式を参照するのみで本文に詳細な記述がない	14	(27.5%)
記述無し、又はそれに等しい	16	(31.4%)
評価方法と結果について		
方法と結果に十分な記述がなされている	10	(19.6%)
評価結果についての考察		
本文中に十分に記述されている	15	(29.4%)
十分な記述であるかは疑いの余地がある・不明瞭である	19	(37.3%)
記述無し、又はそれに等しい	17	(33.3%)
エビデンス総体の評価について		
本文中に十分に記述されている	14	(27.5%)
記述なし、又は不明瞭	37	(72.5%)

表 8 及び表 9 の結果を基にバイアス・リスク、非直接性、不精確及び非一貫性の全項目について、方法・結果に記述がなされている届出 SR の割合を表 10 に整理した。方法において、全項目で十分な記述のある届出 SR は 13.7%であり、どの項目についても十分な記述がみられなかった届出 SR は 68.6%であった。また、結果について、全項目で記述があった届出 SR は 13.7%であり、どの項目についても十分な記述がみられなかった届出 SR は 49.0%であった。

なお、全項目に対して、方法と結果のいずれにおいても十分な記述が揃っていた届出 SR はわずか 4 編 (7.8%) であった。

表 10 非直接性、不精確及び非一貫性の全項目について十分な記述が揃っている
届出 SR の編数と割合 (n=51)

評価項目	該当届出 SR 編数 (割合)
バイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性の全項目について	
方法に十分な記述があるか	
全項目について十分に記述されている	7 (13.7%)
いずれか 1 項目についての記述なし	3 (5.9%)
いずれか 2 項目についての記述なし	1 (2.0%)
いずれか 3 項目についての記述なし	5 (9.8%)
全てなし	35 (68.6%)
結果に十分な記述があるか	
全項目について十分に記述されている	7 (13.7%)
いずれか 1 項目についての記述なし	6 (11.8%)
いずれか 2 項目についての記述なし	6 (11.8%)
いずれか 3 項目についての記述なし	7 (13.7%)
全てなし	25 (49.0%)
バイアス・リスク方法と結果の両方において、全項目に十分な記述があるか	
十分な記述がある	4 (7.8%)
十分な記述がない	47 (92.2%)

3.今後の課題

エビデンス総体の非直接性、不精確、非一貫性のそれぞれについて、評価方法が十分に記述されていた届出 SR は 17.6%~29.4%であった。また、エビデンス総体の非直接性、不精確、非一貫性のそれぞれについて評価結果が十分に記述されている届出 SR も 17.6%~41.2%にとどまり、第三者が評価内容を十分に把握し、理解できる届出 SR が多いとは言い難い状況であった。さらに、バイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性の全項目で、方法と結果ともに十分な記述がそろっている届出 SR はわずか 4 編 (7.8%) であったことから、届出 SR の中には、結論を客観的に判断し得る十分な情報が記述されていない場合があることがうかがえる。

中には届出 SR の対象論文が 1 報のみであったにもかかわらず、不精確や非一貫性の評価結果を本文、又は (V) -13a に記述した例もあり、その評価方法について疑問が残った。このことから、非直接性、不精確、非一貫性の評価方法についてはより一層透明性を確保することが望まれる。

さらに、非直接性、不精確、非一貫性への評価を、エビデンス総体の評価へどのように反映したのかを明確に記述した届出 SR は 30%未満であり、この点も含めて評価内容の詳細を本文中に記述することが望まれる。

第4項 メタアナリシスの手順・記述の適正性の検証

1. メタアナリシスの基本

一般的に、各試験の要約指標を統合する統計手法としては、固定効果モデル (fixed-effect model)^{注19}と変量効果モデル (random-effect model)^{注20}が挙げられる。変量効果モデルの拡張版としてベイズ流モデル (Bayesian model)^{注21}という手法もある。

アウトカムが連続変数の場合、通常平均値の群間差を要約指標とするが、これらを統合する手法として2種類の方法が知られている。一つは重み付き平均差 (weighted mean difference。以下「WMD」という。)であり、各試験に重みを付けて重み付け平均を求める手法である。重みとしては、要約指標の分散の逆数などを用いることが多い。もう一つは標準化平均差 (standardized mean difference。以下「SMD」という。)であり、WMDの値をその標準偏差 (standard deviation) で割った値のことである。WMDには単位が付されるが、SMDは単位がなくなり、項目間同士の比較が容易になる。この2つに関して、それぞれ固定効果モデルと変量効果モデルが存在することになる。

アウトカムがイベント (有害事象など) の発生である場合には、用いた要約指標 (オッズ比など) ごとに固定効果モデルと変量効果モデルが存在する。固定効果モデルであっても、オッズ比のように Peto's method や Mantel-Haenszel's method などバリエーションを持つものもあるので、手法名を特定しなければならない。

アウトカムが連続変数の場合は、要約指標を統合するには群ごとの平均値と標準偏差の値が必要となる。しかし、研究によっては、標準偏差が示されていないか、群ごとではなく全体の標準偏差のみ示されたりしていることがある。そういった場合は、厳密には標準偏差の欄は欠損になる。届出 SR でメタアナリシスを実施する際には、欠損のある研究は完全に除外したのか、それとも欠損について何らかの補完をしたのか (全体平均で補完する、95%信頼区間より算出するなど) を示す必要がある。なお、そうした欠損例が届出 SR 対象論文の中に含まれていない場合は、その旨明記すべきである。

2. 方法

51編の届出 SR のうち、狭い意味でのメタアナリシス (いわゆる統合解析) まで実施していたものは9編であった。この9編について、実施されたメタアナリシスの手順・記述に関する適切性を評価した。

評価に当たっては、表11に示した9項目の評価チェックリストを作成した。それぞれのチェック項目について、該当すれば「Yes」、該当しなければ「No」、不明瞭な場合は「Unknown」とした。また、一部チェック項目では、その記述内容についても評価した。評価は折笠が1名で実施した。

^{注19} 全ての研究における結果のばらつきは、偶然誤差が原因であると仮定した数理モデル。

^{注20} 全ての研究における結果のばらつきは、偶然誤差と研究ごとのバイアスが原因であると仮定した数理モデル。

^{注21} 3種類の曝露の結果を統合し比較するメタアナリシス (ネットワーク・メタアナリシス) で用いられる数理モデル。

表 11 メタアナリシスの手順・記述に関する評価チェックリスト (折笠作成)

- 1) 効果を示す指標は明確かつ適切であったか (平均差 [WMD/SMD]・リスク比・オッズ比・リスク差・その他)
- 2) 併合方法(モデルなど)は明確かつ適切であったか (変量・固定・ベイズ流・その他)
- 3) フォレストプロットを示していたか
- 4) 結果の一致性(Cochran の Q 統計量、I² 統計量など)が評価され、問題なかったか
- 5) 出版バイアス(ファンネルプロット・Egger の検定^{注22})を評価し、問題なかったか
- 6) 感度分析(サブグループ解析・メタ回帰など)を実施し、結果の安定性を確認したか
- 7) 併合結果については、誤差を付した信頼区間を示したか
- 8) 欠測情報への対処は適切であったか (除外・補完・モデル化・その他)
- 9) 使用したソフト名を示したか (CMA・Revman・Stata・R・その他)

3.結果

9 編の評価結果を表 12 に示した。効果指標の明示、一致性評価、信頼区間の明示については 100% が充足していた。併合方法が不明瞭なものは 1 編、典型的なフォレストプロットが示されていないものは 2 編、出版バイアスを評価していないものは 3 編、感度分析を行っていないものは 3 編、使用したソフトが記述されていないものは 5 編みられた。また、欠測情報への対処については判定できなかった。これについては、欠測情報がなかったかもしれないので「不明」として評価を下した。

表 12 メタアナリシスの手順・記述に関する評価チェックリストの充足割合

チェックリスト	充足割合 (%)
効果指標の明示	9/9 (100.0%)
併合方法の明示	8/9 (88.9%)
フォレストプロット	7/9 (77.8%)
一致性評価	9/9 (100.0%)
出版バイアス評価	6/9 (66.7%)
感度分析	6/9 (66.7%)
信頼区間の明示	9/9 (100.0%)
欠測情報への対処	0/0 (ND)
使用ソフト	4/9 (44.4%)

^{注22} ファンネルプロットの対称性 (≡出版バイアスの可能性の大きさ) を検定する手法。

また、一部チェック項目についてその内容を分類した結果を表 13 に示した。アウトカムは全て連続変数であった。平均差の統合方法は WMD が一般的であり、9 編中 8 編でフォレストプロットに重みが示されていることから、統合方法は WMD と判断した。ただし、用いられた重み(weight)についての記述はなかった（一般的には、平均差の分散の逆数を重みとして設定する）。残る 1 編については SMD という記述が見られた。また、併合方法は変量効果モデルが大半を占めており、その手法は全て DerSimonian-Laird method であった。出版バイアスの評価はファンネルプロットが主であり、一部 Egger の検定も実施されていた。感度分析としてのサブグループ解析は 6 編で実施されていた。使用ソフトは無料の RevMan（コクラン共同計画で開発されたソフト）が最も多く、市販の Comprehensive Meta-AnalysisTM が併用された事例もあった。

表 13 チェック項目ごとの記述内容の分類結果

調査項目	分類		編数
効果を示す併合指標 (数値データに対する)	平均差	WMD	8
		SMD	1
	その他指標		0
併合方法	変量効果モデル		6
	固定効果モデル		2
	未記述		1
出版バイアス評価 (重複を含む。)	ファンネルプロット		6
	Egger の検定		3
	未記述		3
感度分析	サブグループ解析		6
	メタ回帰		0
	未記述		3
ソフト (重複を含む。)	RevMan		3
	Comprehensive MA		1
	R		1
	Metafor		1
	未記述		5

WMD: Weighted Mean Difference, SMD: Standardized Mean Difference

メタアナリシスで併合対象となった研究の編数と種類、評価項目についても評価を行った。研究編数は 10 編未満のものもあれば、40 編を含んだメタアナリシスもあった。含めた研究は全て RCT という事例と、それ以外の研究を含めた事例があった。ただし、RCT 以外の研究を含めた事例では、どちらも研究数は 2~3 編と少なかった。評価項目は様々であったが、2 編が中性脂肪を使用していた。

4. 今後の課題

メタアナリシスの手順及び記述に関する充足割合はおおむね高い値であった。これは、分析実施者がメタアナリシス専用の統計ソフトを使用していたことによると考えられる。ただし、統計ソフトを使わずに手計算されたと思われる事例もみられた。メタアナリシスの手法については、変量効果モデル（DerSimonian-Laird Method）が 9 編中 6 編を占めていた。

今後の課題として、平均値・標準偏差の情報が欠落しているような研究をどのように取り扱ったかについての記述が求められる。特に、メタアナリシスに用いた研究論文の中には、平均値は記述があるものの、標準偏差は欠落しているものもあると考えられる。そういった研究論文は存在しなかったのか、95%信頼区間から算出したのか、又は除外したのか、平均値で埋め合わせをしたのか等の対処法についても記述が望まれる。また、原則としてメタアナリシスにはRCTのみを併合すべきであり、そうでないときには感度分析（RCTに限ったかどうかなど）を実施すべきであろう。今回は問題なかったが、一致性が認められなかった場合、出版バイアスが疑われた場合、そして感度分析で結果の安定性が疑われた場合などには、一層留意してメタアナリシスを実施することが望まれる。

また、メタアナリシスを実施する際には、表14に示した8項目について十分な記述が望まれる。

表 14 メタアナリシスの報告に含めたい8項目

- | |
|--------------------------------------|
| 1) 併合対象となる指標(平均差、オッズ比など) |
| 2) 併合手法(変量効果モデルなど)と研究に付す重み |
| 3) フォレストプロットの描写 |
| 4) 異質性の検討(CochranのQ統計量、 I^2 統計量など) |
| 5) 出版バイアスの検討(ファンネルプロットなど) |
| 6) 感度分析(サブグループ解析など) |
| 7) 用いた統計ソフト |
| 8) 業務委託先 |

第5項 その他の本制度の届出 SR に特有な内容の適正性の検証

本制度の届出 SR に特有なその他の内容の適正性についての検証を行った。

1. レビューワーカーの特性

SR を実施するに当たっては、対象となる論文の検索や論文の内容の精査等、専門知識を要する作業が発生する。そのため、届出 SR の質にはレビューワーカーの資格や専門性が大きく影響することが考えられる。そこで、届出 SR にレビューワーカーの特性が十分に記述されているかどうかを検証した。

1) 方法

届出 SR の執筆に関与した者の特性を記述状況から整理した。多様な立場やスキルを要する人物の関与が想定されたが、本報告書では、「検索・執筆・監修」という3つの観点から、「検索における専門司書の参画」、「博士の学位取得者の参画（分野は問わない）」、「EBM（Evidence-based Medicine、科学的根拠に基づく医療）の専門家の参画」があったかを検証した。なお、ここでの専門家とは、生物統計学者、臨床・疫学研究の研究者、SR 経験者（第一著者）とした。

2) 結果

「検索における専門司書の参画」に関しては、4 編（7.8%）の届出 SR で参画がみられ、残りの 47 編（92.2%）では参画なし、又は資格不明であった。「博士の学位取得者の参画（1 名以上）」に関しては、18 編（35.3%）の届出 SR で参画がみられた。不明は、10 編（19.6%）で、取得者の参画なしは、23 編（45.1%）であった。「EBM の専門家の参画」に関しては、14 編（27.5%）の届出 SR で明らかな参画があり、12 編（23.5%）が不明、25 編（49.0%）が参画なしであった。

3) 今後の課題

ガイドラインにおいては、司書や学位取得者、EBM 専門家の参画を義務付けてはいない。しかし、数多くのデータベースを駆使した網羅的な検索と検索した論文のレビュー作業に専門知識を有する者が参画することは、届出 SR の質を高める上で重要な役割を果たすと考えられるため、推奨される事項であろう。

ただし、専門家であるがゆえにその責任も大きく、また利益相反にも関連する事項であるため、参画した場合にはその者の氏名や所属を明確にすることが望まれる。

2. ハンドサーチの実施

SR における対象論文の収集には、国内外のデータベースによる検索が最重要である。しかし、データベースに掲載されていない雑誌や、グレー文献^{注23}が存在する場合、さらには何らかの理由によってデータベースによる搭載に漏れが生じている場合もあるため、ハンドサーチの実施も重要である。そこで、届出 SR の対象論文の収集に当たって、ハンドサーチが実施されているかを

^{注23} 公表後の流通体制が整っていないために確認や入手が困難な資料のこと。学位論文、報告書、会議録等に多い。
"grey literature"の和訳で灰色文献ともいう。

検証した。

1) 方法

ハンドサーチの実施の有無及び実施方法、ハンドサーチを行った雑誌情報が記述されているかについて、届出 SR の記述内容から検証した。

2) 結果

ハンドサーチを実施したことが記述されていた届出 SR は 12 編 (23.5%) だった。データベースでの検索ができないと考えられる複数の学術雑誌をハンドサーチした届出 SR や、その他の情報を追加してハンドサーチが可能な雑誌、孫引きで必要と判断された論文を検索した届出 SR もあった。一方で、ハンドサーチの対象となった雑誌の系統的な記述 (例: ◆◆雑誌の●●●●号●●●●年から●●●●巻●●●●号●●●●年を調べた) が明確でなく、結果的に該当した雑誌のみ記述されている届出 SR もあった。

3) 今後の課題

ハンドサーチは、学術雑誌や学会抄録等を用いて簡便にできる方法であり、対象論文の見落としを防ぐためにも、必要な検索方法である。ハンドサーチを行った場合は、学術雑誌等の名称・巻数・号数・出版年の記述や、ハンドサーチの実施方法などの明確な記述が必要である。

3.スクリーニング者の独立性

SR では、意図しないミスによって採用すべき論文が漏れることを回避するために、2 名以上が独立して論文のスクリーニングを行い、その後に照合することが一般的である。そこで、届出 SR の対象論文の収集に当たって、スクリーニングが適切に行われているかについて検証した。

1) 方法

届出 SR における記述状況から、2 名以上で独立して一次スクリーニング及び二次スクリーニングを実施したかどうかを検証した。

2) 結果

一次スクリーニングを 2 名以上で独立して実施した届出 SR は、33 編 (64.7%) であった。二次スクリーニングを 2 名以上で独立して実施した届出 SR は、30 編 (58.8%) であった。また、明確な記述がないものや、2 名が独立ではなく共同作業で実施していた例もあった。

3) 今後の課題

SRはそもそも複数人で行う研究である。それは、「人はケアレス・ミスをするもの」という前提に立っているからであり、ダブルチェックの重要性を示すものである。採用文献のスクリーニング段階で適格基準に合致した文献が漏れてしまうと、以後はそれに気付くことなく、分析へと移行してしまい、誤ったSRになる可能性が高い。したがって、スクリーニングにおいては、2名以上で独立して行うことを必須にすべきである。

4.採用した研究デザイン

SRにおいては、エビデンスの強さの順位で言えば、一次研究では最上位とされるRCTを採用するのが一般的である。準ランダム化・非ランダム化比較試験は、RCTと比べて、バイアスを伴いやすい。それらをどのように解釈して、結論を導いているかを判断するためにも、届出SRの対象となった論文の研究デザインの記述は重要である。そこで、届出SRが対象とした論文の研究デザインに関する記述内容を検証した。

1) 方法

届出SRの方法と結果において、届出SRの対象とした論文の研究デザインが明記されているかについて検証した。また、対象とした論文にRCTがどの程度含まれているかについても検証した。ただし、RCTには並行群間比較試験とクロスオーバー試験の両者を含めた。

2) 結果

方法において、研究デザインの記述がない、又は不明瞭な届出SRは、検証対象となった51編のうち14編(27.5%)であった。また、結果において、RCTのみを採用した届出SRは、33編(64.7%)であった。

なお、サプリメント形状の加工食品(31編)と、その他加工食品及び生鮮食品(20編)について、それぞれの検証結果を表15に示した。

表 15 食品の形態別の研究デザイン記述状況

研究デザインの記述状況		全体 (n=51)		サプリメント形状の加工食品 (n=31)		その他加工食品及び生鮮食品 (n=20)	
		該当届出 SR 編数 / 割合	該当届出 SR 編数 / 割合	該当届出 SR 編数 / 割合	該当届出 SR 編数 / 割合	該当届出 SR 編数 / 割合	該当届出 SR 編数 / 割合
方法について	RCT and/or SR	1	2.0%	1	3.2%	0	0.0%
	RCT のみ	24	47.1%	17	54.8%	7	35.0%
	RCT and/or 準 RCT	6	11.8%	4	12.9%	2	10.0%
	上記 and その他のデザイン	6	11.8%	4	12.9%	2	10.0%
	その他デザイン (観察研究等)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	不明瞭	2	3.9%	1	3.2%	1	5.0%
	記述なし	12	23.5%	4	12.9%	8	40.0%
結果について	RCT and/or SR	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	RCT のみ	33	64.7%	23	74.2%	10	50.0%
	RCT and/or 準 RCT	9	17.6%	3	9.7%	6	30.0%
	上記 and その他のデザイン	8	15.7%	4	12.9%	4	20.0%
	その他デザイン (観察研究等)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	不明瞭	1	2.0%	1	3.2%	0	0.0%
	記述なし	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

3) 今後の課題

方法において PI(E)COS 形式での記述は重要であり、特に本文中に採用する予定の研究デザインを記述することは必須である。そうでなければ、機能性を示す研究結果が得られた研究デザインが選択的に採用される危険が生じるであろう。そのため、SR の事前登録とも関係するが、採用する研究デザインを明確に決めてから、文献検索を行う必要がある。

5. 疾病罹患データ採用の有無

本制度は疾病の治療や予防を目的としたものではないため、特定保健用食品の試験方法として記述された範囲内の軽症者等を除いて、疾病罹患者のデータを用いることはできない。しかし、疾病罹患者かどうかを届出者が判断することが難しいケースもある。また、軽症者のデータを扱う場合もあると考えられるため、届出 SR の対象論文の対象者に疾病罹患者が含まれていないかについて、記述内容を検証した。

1) 方法

疾病罹患者に該当する対象者を含むデータが含まれていないかについて、記述内容を検証した。医師が疾病罹患者でないと診断したと記述のあった場合は、疾病罹患者ではないデータとして扱った。

2) 結果

表や本文中から特定保健用食品の試験方法として記述された範囲内としての軽症者という水準を逸脱した、疾病罹患者が対象者に含まれているとも解釈できる論文を含めていることが判明した届出 SR は 6 編 (11.8%) であった。また、対象者に軽症者しか含まれていない事例も存在した (4 編、7.8%)。軽症者と疾病に罹患していない者の両方が含まれているものの、疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした SR が別途実施されていない、又は実施した結果が詳細に明記されていない届出 SR も存在した (10 編、19.6%)。

3) 今後の課題

前述のように、機能性表示食品は疾病の治療や予防を目的とするものでなく、健康の維持及び増進に役立つ旨又は適する旨を表示するものであるため、疾病罹患者のデータを届出 SR に用いることはできない。科学的前提として、参加者の主要アウトカムや副次アウトカムの初期値が著しく高い、又は低いものを含んでいる場合には、疾病罹患者データが混在していると考え、その研究は届出 SR に使用すべきではない。

ガイドラインでは一定の範囲内で軽症者を取り扱うことを容認しているが、その際には対象者に必ず疾病に罹患していない者を含めた上で「疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し（中略）その結果を、研究レビュー報告書及び研究レビューに関する一般消費者向けの抄録の両方に報告すること」とされている。

そのため、最低でも本文中の結果と (V) -11、(V) -13 において、それぞれを独立して記述し、さらに考察において総合的に議論をするべきである。また、参考文献に疾病罹患者が対象者に含まれる論文等を用いた場合には、届出 SR に使用した論文と明確に区別しなければならない。

いずれにせよ、疾病罹患者かどうかの判断がしづらいデータを届出 SR に使用すると議論が複雑になるため、可能な限り届出 SR の研究計画に含めるべきではない。

第5章 機能性表示食品の届出 SR の改善のポイント

本章では、前章までの検証結果を踏まえて、機能性表示食品の届出 SR を適正に作成するために、記述のポイントと具体例を示すとともに、実施すべきでないこと（不適正・研究倫理に関する事項）や、注意を要する事項を取りまとめた。

第1項 適正な記述方法の指針と注意

届出者の立場になれば、「検証結果は分かったが、具体的にどのように書けばよいのか」ということが最大の関心事のはずである。そこで、「【付録】「PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」に基づく適正な研究レビューの記述例」において、適正な記述方法の例を示した。定性的・定量的を問わず、ほとんど全ての届出 SR をカバーできるように、例示も「メタアナリシスを実施していない SR の場合」、「メタアナリシスを実施した SR の場合」と区別して記述した。届出 SR 全体の質を高めることを目的に、記述例として示すものであり、届出資料作成時の参考としていただきたい。

本事業の評価対象となった届出 SR の中には、PRISMA 声明チェックリストにおける項目番号と項目名（「#13 要約尺度」等）を本文中に示しているものがいくつかあった。通常の学術論文としての SR では、投稿時に添付する別紙の PRISMA 声明チェックリストに記載ページを記述するスタイルが一般的であるが、本文中に項目番号と項目名が表示されていると、報告のポイントを明確に判断しやすいため、本制度における届出 SR においては推奨される記述方法である。そのため、届出を検討している届出者は、PRISMA 声明チェックリストの項目番号と項目名を本文中に入れることを推奨したい。そのことにより、確実に報告の質が高まるといえるだろう。

また、適正な届出のためには、臨床試験でも SR でも、研究計画を適正に立てることが重要であり、これにより研究の質がほぼ決定付けられるといえる。

第2項 不適正・研究倫理に反すると考えられる注意事項

意図的でない場合でも、不適正・研究倫理に反しないために、絶対に行ってはならない事項や、逆に必ず行うべき事項がある。ここでは、特に届出 SR において生じ得る問題事項とその対処を複数例示した。

<多重検定>

具 体 例：健康関連 QOL やメンタルの健康状態を把握する際は多くが質問紙を用いるが、「血压」「体脂肪率」という明確な 1 つの主要アウトカムがある場合とは異なり、下位項目（例えば、うつ・混乱・疲労・活気などの項目が複数存在）が多いがゆえに、どれかの項目で偶然に有意になるような「多重解析（多重仮説）の問題点」が予想される。プロトコールが事前に設定されていないと、偶然有意だった結果を利用して、有意だった副次アウトカムを意図的に主要アウトカムとして扱ってレビューが行われる懸念がある。それを回避するためにも、SR の事前登録は必要であり、こうした下位項目の多いアウトカムは慎重に取り扱わなければならない。また、主要アウトカムとして、必要な項目のみ

に絞り込んでおくことや、複数ある場合にはボンフェローニの補正式^{注24}などを活用して厳しく有意確率を設定している一次研究を抽出するなどの取扱いが求められる。

<検索>

具体例：届出 SR において、不都合と考えられる一次研究を除外するために、検索式などであえてヒットしないように操作される懸念がある。例えば、「検索で、シソーラス（統制語）をあえて使用しない」、「キーワードで縛りをかけて、網羅できないようにする」といった操作が考えられる。届け出る機能性関与成分等に対応した、適切なシソーラスを含めた検索を行い、複数のキーワードを用いてより網羅性の高い検索をすることが望ましい。

<メタアナリシス>

具体例1：メタアナリシスにおいて、有意な結果が出るように一次研究の一時点の結果が恣意的に統合される懸念がある。例えば、「ある一次研究で、最終時では両群間に有意差はなかったが、中途では有意差があったため、その時点のデータを組み入れて、有意差があった時点のものだけでメタアナリシスを実施する」といったことが考えられる。メタアナリシスを行う際には、調査が行われた全ての時点での分析結果を報告するべきであろう。

具体例2：メタアナリシスにおいて届出者に不都合な結果が出たために、あえてメタアナリシスの結果を示さずに、メタアナリシスを実施しない定性的な SR として結論を導き出すことが懸念される。メタアナリシスでは統計的に有意な差がでないといった理由で、異質性の問題がほとんどないにもかかわらず、あえて定性的な SR にとどめてポジティブな結論へと結び付けるような操作は問題である。メタアナリシス実施前にプロトコルを登録することで、このような偏った報告がなされることを防ぐことができる。

<利益相反>

具体例：機能性表示食品の届出者から当該食品の SR 実施者に対して何らかの利益供与などがあり、利益相反が生じているにもかかわらず、それが報告されなかった場合、届出 SR の結果を適切に解釈できない可能性がある。このような報告の偏りを防ぐため、届出 SR に関与した研究者は実名を掲載することが望ましい。監修料・指導料等の金銭的授受があったかどうか、利益相反に関係する。これは直接的に届出者の届出 SR に関与した場合だけでなく、SR 実施代行業団体・業者から依頼された場合も同様である。

^{注24} N 個の項目について検定を行う際、有意水準 α を α/N に置き換える調整手法。有意水準を低く設定することで、多重検定により偶然有意差ありと判定される可能性を下げる手法である。

第3項 その他の注意事項

＜採用文献の研究デザイン：クロスオーバー試験の注意点＞

一次研究でエビデンスの強さが最上位とされている研究デザインは、RCT、つまりランダム化「並行群間」比較試験である。しかし、実際には、同一の対象者に対して、何らかの介入を行う期間と、介入せず比較対象とする期間を設け、それぞれの期間で得られたデータを比較するランダム化「クロスオーバー」比較試験を採用する研究が極めて多い。中には、群間の個体差がなく、参加者数を少なく設定できる、という利点のためだけにこのクロスオーバー比較試験を採用しているケースも含まれると考えられる。しかし、クロスオーバー比較試験の最大の欠点として、1期目の介入の結果を持ち越す「キャリーオーバー」の可能性があることが挙げられる。また、試験期間が長期になることによる参加者への負担や、身体機能の変化などの問題点が指摘されてきた。

CONSORT2010 声明においても、RCT や各種の拡張版のチェックリストは公表されているが、クロスオーバー比較試験については公表されていない。クロスオーバー試験を SR に採用するのであれば、研究デザインが結果に及ぼす影響などについて留意する必要がある。また、RCT についても、並行群間比較試験とクロスオーバー比較試験のデータを混ぜてメタアナリシスすることは本来適切ではない。少なくとも、両者のデータを分けた感度分析を行う必要があるだろう。このようにクロスオーバー比較試験を SR で取り入れる場合には、注意してその結果を解釈する必要がある。

＜結論における「今後の研究への意味合い」＞

結論は明確であることが望まれるが、疾病に罹患していない者において普遍的に有効なのか、という点については慎重に記述しなければならない。

例えば、上岡ら（2016）は先進諸国で女性に人気が高い「ピラティス運動」による慢性腰痛の軽減効果に関する RCT の SR のレビューを実施した。対象の個々の SR の質も高く、慢性腰痛の疼痛軽減にピラティスは有効で有害事象もないことを「結論」部分に記述した。ただし、「今後の研究への意味合い」の部分において、「ただし男性と高齢者においては有効性・コンプライアンスは不明なので今後の課題である」と結んでいる。これは、対象となった全ての RCT において、参加者のほぼ全てが「女性で、18-60 歳という比較的若い集団」であったからである。「一般的に体が硬い男性では嗜好（preference）として受け入れられ続けるのか」、「体が脆弱になっている 60 歳以上の高齢者では、有害事象なしに実施できるのか」といった点は現時点では試験をしていないので不明であるなど、SR の対象となった研究の参加者とは異なる属性の集団への結果の適用について、留意点を記述している。

＜機能性表示内容を記述する際の留意点＞

機能性の表示で最も重要なことは、PI(E)CO に基づいて得られた知見を正確に反映することである。その考え方の基礎は、P（参加者）においては「性・年齢・身体特性など、レビューした一次研究からどういった対象について言えるのか（例えば、女性だけ、若年者だけなど、限定的ではないのかを適正に判断することは必須）」、I（介入）・E（曝露）においては「どの程度の摂取量

で有効性がみられるのか、効果の発現にはどのくらいの時間が掛かるのか、用量反応関係はどうか、C（比較）においては「比較するのに適切な食品・成分か」、O（アウトカム）においては「評価項目と表示内容は一致するのか、その評価項目からその文言を示してよいのか、拡大解釈しすぎていないか、多重仮説などにより偶然に得られた有意な結果ではないか、どこの身体部位での評価なのか（ある部位での評価結果なのに、全身での評価と誤認されないか）」などである。

これらは基本事項であるが、大前提として届出 SR 自体が後付けではなく事前に綿密に立てられた研究計画の下で作成される必要がある。そして、作成された届出 SR は、不都合な研究結果も含めて漏れなく一次研究のデータを収集する一方、バイアスの高い一次研究を取り除く等、強固なエビデンスになり得る一定水準以上の一次研究結果から導き出されたものでなければならないことを忘れてはならない。

以上を踏まえて、届出者は消費者に普遍性のある正しい情報を伝えるとともに、消費者に誤認が生じないような表示内容にしなければならない。

第6章 おわりに

本報告書では、届出のあった食品の届出 SR の現状分析から課題点を見付け出し、今後、より適正な SR が実施されるための提案を行うことができた。

津谷（2003）が示すように、「エビデンスには、つくる・つたえる・つかう、の3つの局面」がある。本制度に当てはめると、「つくる」に該当するものは一次研究、「つたえる」に該当するものは届出 SR、「つかう」に該当するものは機能性表示食品に関する行政担当者、食品関連事業者、一般消費者等ということになる。届出 SR の意義は、「一次研究の正しい結果を正しく伝えること」にある。届出者は本報告書を参考にして適切に計画・実施・記述することで、最低限の情報を含み、バイアスの少ない一定の質を有する SR を実施することができると思う。特に、第2章で述べたように、学術研究における SR のようなハイレベルを極めるということではなく、食品であるがゆえの難しさもしんしゃくしたベーシック・スタンダードレベルということで、本報告書には「【付録】PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」に基づく適正な研究レビューの記述例を添付し、具体的な提案や例示をしている。SR の総論・各論に不安や疑問を抱いている届出者にとって役立つであろう。

「つたえる」の前が「つくる」であるが、バイアスを多く含む質の低い一次研究が SR に採用されると、真実とは異なる結果を導き出す可能性が生じる。これは大変危険なことであり、「つかう」者たちに対してあらゆる損害を与えることになる。臨床・疫学研究の分野においては、言葉は悪いが「ごみの山はゴミの山」と例えられているように、一次研究をいくら集めても、その質が悪ければ価値はなく、むしろ害となり得る。

末筆になるが、本制度が開始されてようやく1年を迎えたということは、言い換えれば齢にしてまだ満1歳ということである。まだ発展過程にあり、関係各位が知恵を出し合い建設的な議論を積み重ね、研究機関や高等教育機関が教育的な支援を続け、届出者（SR 委託業者も含む）が高い倫理観（企業倫理・研究倫理）を持って誠実で丁寧な消費者への情報提供に取り組み、本制度の充実を図っていくことが重要である。

第7章 参考文献

<図書・報告書>

- 相原守夫,三原華子,村山隆之ほか. 診療ガイドラインのための GRADE システム:治療介入. 凸版メディア, 2010.
- Bengt D. Furberg, Curt D. Furberg. 臨床研究を正しく評価するには:Dr.ファーバーグが教える 26 のポイント. 折笠秀樹監訳. ライフサイエンス出版, 2013.
- ウォーレン S.ブラウナー. EBM 医学英語論文の書き方・発表の仕方. 折笠秀樹監訳. 医学書院, 2001.
- 丹後俊郎. メタ・アナリシス入門 :エビデンスの統合をめざす統計手法. 朝倉書店, 2016.
- 丹後俊郎, 上坂浩之編集. 臨床試験ハンドブック:デザインと統計解析. 朝倉書店, 2006.
- Debasis Bagchi 編著. 食品の機能性表示と世界のレギュレーション. 津谷喜一郎, 池田秀子, 長澤道行監訳. 薬事日報社, 2015.
- 津谷喜一郎編著. いろいろな分野のエビデンス. ライフサイエンス出版, 2015.
- 津谷喜一郎研究代表者. 東アジア伝統医学の有効性・安全性・経済性のシステムティック・レビュー(H22-医療-一般-011)平成 22-23 年度総合研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金地域医療基盤開発推進研究事業, 2012.
- 中山健夫, 津谷喜一郎編集. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集. ライフサイエンス出版, 2008. 2016 年発刊予定の同掲書 Part 2 も参考.
- Diana B. Petitti 著, 青木則明ほか訳. EBM のためのデータ統合型研究:メタ分析、決断分析、費用効果分析の理論と実際. 福井次矢, 青木則明監訳. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1999.
- 森寛敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編集. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 福井次矢, 山口直人監修. 医学書院, 2014.

<論文>

- Booth A, Clarke M, Gherzi D, et al. An international registry of systematic review protocols. *Lancet* 2011;377:108-9.
- Boutron I, Moher D, Altman DG, et al. Methods and processes of the CONSORT group: example of an extension for trials assessing nonpharmacologic treatments. *Ann Intern Med.*2008;148:W60-66.
- Higgins JPT, Green S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane Book Series)*, WILEY-BLACKWELL, 2008.
- Hopewell S, Clarke M, Moher D, et al. CONSORT for reporting randomized trials in journal and conference abstracts. *Lancet* 2008;371:281-3.
- Hopewell S, Ravaud P, Baron G, et al. Effect of editors' implementation of CONSORT guidelines on the reporting of abstracts in high impact medical journals: interrupted time series analysis. *BMJ* 2012;344:e4178.
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777-784
- Kamioka H, Tsutani K, Katsumata Y. Effectiveness of Pilates exercise: a quality evaluation and summary of systematic reviews based on randomized controlled trials. *Compl Ther Med* 2016;25:1-19.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1. doi:

10.1186/2046-4053-4-1

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Research Methodol* 2007;7,10. doi:10.1186/1471-2288-7-10

上岡洋晴,津谷喜一郎. ランダム化並行群間比較試験報告のためのガイドライン:とくに薬剤以外を対象とする場合の考え方. *医学のあゆみ*. 2015;254:1136-1140.

上岡洋晴,中山健夫,津谷喜一郎. EQUATOR Network から得られる質の高い研究報告のための国際ルール:STROBE 疫学研究における観察研究報告のためのルール. *薬理と治療*. 2014;42:s109-s117.

津谷喜一郎. EBM におけるエビデンスの吟味. *Therapeutic Research*, 2003;24:1415-1422.

唐文涛, 小島原典子, 河合富士美, 津谷喜一郎. 診療ガイドラインとシステマティック・レビュー. *薬理と治療*. 2014;42:189-197.

付記

本報告書作成のスタートとなる計画段階において、津谷喜一郎氏（東京有明医療大学特任教授／東京大学大学院薬学系研究科客員教授）には、特に「本制度の成立に至る背景と経過」、「食品におけるエビデンスの考え方・医薬品との差異」、「一次研究と SR の研究方法論」など多大なるご教示をいただきました。この場をお借りして、心より厚く御礼申し上げます。

別添資料1 対象とした届出SR一覧

届出番号	届出日	商品名	届出者	食品の区分 1 サプリ 2 その他加工 3 生鮮	機能性関与成分名	表示しようとする機能性
A2	2015/4/13	食事の生茶	キリンビバレッジ株式会社	2	難消化性デキストリン	本品には難消化性デキストリン(食物繊維)が含まれます。 難消化性デキストリンは、食事から摂取した脂肪の吸収を抑えて排出を増加させるとともに、糖の吸収をおだやかにするため、食後の血中中性脂肪や血糖値の上昇をおだやかにすることが報告されています。さらに、おなかの調子を整えることも報告されています。 本品は、脂肪の多い食事を摂りがちな方、食後の血糖値が気になる方、おなかの調子をすっきり整えたい方に適した飲料です。
A4	2015/4/13	ヒアロモイスター240	キューピー株式会社	1	ヒアルロン酸Na	本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naは肌の水分保持に役立ち、乾燥を緩和する機能があることが報告されています。
A6	2015/4/15	健脂サポート	株式会社ファンケル	1	モノグルコシルヘスペリジン	本品には、モノグルコシルヘスペリジンが含まれます。 中性脂肪を減らす作用のあるモノグルコシルヘスペリジンは、中性脂肪が高めの方の健康に役立つことが報告されています。
A10	2015/4/16	メディスキン	株式会社東洋新薬	1	米由来グルコシルセラミド	本品には、米由来グルコシルセラミドが含まれます。米由来グルコシルセラミドには、肌の保湿力(バリア機能)を高める機能があるため、肌の調子を整える機能があることが報告されています。
A11	2015/4/17	ウォーター 「アミール」WATER	カルピス株式会社	2	「ラクトリペプチド」 (VPP、IPP)	本品には「ラクトリペプチド」(VPP、IPP)が含まれます。「ラクトリペプチド」(VPP、IPP)には血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。
A12	2015/4/20	ビフィーナ [®] R(レギュラー)	森下仁丹株式会社	1	ビフィズス菌(ロンガム種) 同菌(ビフィズス菌(ロンガム種))の別呼称として ビフィズス菌(<i>Bifidobacterium longum</i>) 又はビフィズス菌(ビフィドバクテリウム ロンガム) 又はビフィズス菌(<i>B.longum</i>) 又は <i>Bifidobacterium longum</i> 又は <i>B.longum</i>	本品には生きたビフィズス菌(ロンガム種)が含まれます。ビフィズス菌(ロンガム種)には腸内フローラを良好にし、便通を改善する機能があることが報告されています。
A19	2015/4/20	ディアナチュラゴールド 甘草 グラボノイド	アサヒフードアンドヘルスケア株式会社	1	甘草由来グラブリジン	本品には、甘草由来グラブリジンが含まれます。甘草由来グラブリジンは体脂肪の増加を抑えることが報告されており、体脂肪が気になる方及び肥満気味の方に適しています。
A20	2015/4/20	ロートV5粒	ロート製薬株式会社	1	ルテインとゼアキサンチン	本品にはルテイン・ゼアキサンチンが含まれます。ルテイン・ゼアキサンチンには見る力の維持をサポートすることが報告されています。
A22	2015/4/24	アサヒスタイルバランス	アサヒビール株式会社	2	難消化性デキストリン (食物繊維)	本品には難消化性デキストリン(食物繊維)が含まれるので、食事の脂肪の吸収を抑える機能があります。また、難消化性デキストリン(食物繊維)には食事の糖分の吸収を抑える機能があることが報告されています。
A23	2015/4/24	アサヒスタイルバランスレモン サワーテイスト	アサヒビール株式会社	2	難消化性デキストリン (食物繊維)	本品には難消化性デキストリン(食物繊維)が含まれます。難消化性デキストリン(食物繊維)には食事の脂肪や糖分の吸収を抑える機能があることが報告されています。
A26	2015/4/27	計圧サポート	株式会社ファンケル	1	イワシペプチド(バリルチロシンとして)	本品にはイワシペプチド(バリルチロシンとして)が含まれます。血圧低下作用のあるイワシペプチド(バリルチロシンとして)は、血圧が高めの方の健康に役立つことが報告されています。

届出番号	届出日	商品名	届出者	食品の区分 1 サプリ 2 その他加工 3 生鮮	機能性関与成分名	表示しようとする機能性
A27	2015/5/7	めばえ	八幡物産株式会社	1	ルテイン	本品にはルテインが含まれます。ルテインには目の黄斑部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、目の調子を整える機能があることが報告されています。
A28	2015/5/8	テアニン	森下仁丹株式会社	1	L-テアニン	本品にはL-テアニンが含まれます。L-テアニンには作業などに由来する緊張感を軽減する機能があることが報告されています。
A29	2015/5/8	ディアナチュラゴールド グルコサミン	アサヒフードアンドヘルスケア株式会社	1	グルコサミン塩酸塩	本品にはグルコサミン塩酸塩が含まれます。グルコサミン塩酸塩はヒザ関節の動きの悩みを緩和することが報告されています。
A30	2015/5/11	ブルーベリー黒酢	株式会社Mizkan	2	酢酸	本品には食酢の主成分である酢酸が含まれます。酢酸には肥満気味の方の内臓脂肪を減少させる機能があることが報告されています。内臓脂肪が気になる方に適した食品です。
A39	2015/5/19	ディアナチュラゴールド ^{イーピーイー} EPA ^{ディーエイチイー} &DHA	アサヒフードアンドヘルスケア株式会社	1	エイコサペンタエン酸(EPA)ドコサヘキサエン酸(DHA)	本品にはエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)が含まれます。中性脂肪を減らす作用のあるEPA、DHAは、中性脂肪が高めの方の健康に役立つことが報告されています。
A40	2015/5/19	ブルーベリー ^{アンド} &アサイー ^{ミックス} Mix	株式会社伊藤園	2	アスタキサンチン	本品にはアスタキサンチンが含まれます。アスタキサンチンには目のピント調節機能をサポートし、目の調子を整える機能があると報告されています。
A41	2015/5/20	テアニンの働きで健やかな眠りをサポートするむぎ茶	株式会社伊藤園	2	L-テアニン	本品にはL-テアニンが含まれています。L-テアニンには夜間の健やかな眠りをサポートすることが報告されています。
A45	2015/5/25	ひとみの恵ルテイン40	株式会社ファイン	1	ルテインエステル	本品にはルテインエステルが含まれます。ルテインエステルには網膜中心部に蓄積する色素濃度を高め、日常生活で受ける光の刺激から目を保護する機能があることが報告されています。
A47	2015/5/25	恵 ^{メグミ} megumi ガゼリ菌 ^{エスピー} SP株 ヨーグルト アロエ 100g	雪印メグミルク株式会社	2	ガゼリ菌SP株	本品にはガゼリ菌SP株が含まれます。ガゼリ菌SP株には内臓脂肪を減らす機能があることが報告されています。
A49	2015/5/28	大麦生活 大麦ごはん	大塚製薬株式会社	2	大麦β-グルカン	本品には大麦β-グルカン(食物繊維)が含まれます。大麦β-グルカンには糖質の吸収を抑える、血中コレステロールが高めの方の血中コレステロールを低下させる、おなかの調子を整える機能があることが報告されています。
A55	2015/6/8	ネイチャーメイド ルテイン	大塚製薬株式会社	1	ルテイン	本品にはルテインが含まれます。ルテインは、目のコントラスト感度(色の濃さの判別力)をサポートすることが報告されています。
A56	2015/6/8	ネイチャーメイド アスタキサンチン	大塚製薬株式会社	1	アスタキサンチン	本品にはアスタキサンチンが含まれます。アスタキサンチンは、目のピント調節機能をサポートすることが報告されています。
A57	2015/6/12	ネイチャーメイド フィッシュオイル ^{パール}	大塚製薬株式会社	1	EPA・DHA	本品にはEPA・DHAが含まれます。EPA・DHAは、血中中性脂肪の上昇を抑えることが報告されています。
A60	2015/6/18	グラボノイド [®]	ユアヘルスケア株式会社	1	3%グラブリジン含有甘草抽出物	本品には3%グラブリジン含有甘草抽出物を含みます。3%グラブリジン含有甘草抽出物は、お腹の脂肪(内臓脂肪)をはじめとする体脂肪を減らすことをサポートし、高めのBMIの改善に役立つことが報告されています。本品は体脂肪・BMIが高めの方におすすめます。
A61	2015/6/22	グルコデザインカプセル	日清ファルマ株式会社	1	0.19小麦アルブミン	本品には0.19小麦アルブミンが含まれます。0.19小麦アルブミンは、でんぷんの消化吸収を抑え、食後の血糖値の上昇をおだやかにすることが報告されています。

届出番号	届出日	商品名	届出者	食品の区分 1 サプリ 2 その他加工 3 生鮮	機能性関与成分名	表示しようとする機能性
A62	2015/6/22	サラシア	森下仁丹株式会社	1	サラシア由来サラシノール	本品にはサラシア由来サラシノールが含まれます。サラシア由来サラシノールには糖の吸収をおだやかにし、食後血糖値の上昇をゆるやかにする機能があることが報告されています。
A63	2015/6/24	朝食BifiX(ビフィックス)ヨーグルト	江崎グリコ株式会社	2	ビフィズス菌BifiX(<i>B. lactis</i> GCL2505)	本品にはビフィズス菌BifiX(<i>B. lactis</i> GCL2505)が含まれます。ビフィズス菌BifiXは生きて腸まで届き、腸内で増殖することで、腸内環境を改善することが報告されています。
A67	2015/6/24	べにふうき緑茶ティーバッグ	JAかごしま茶業株式会社	2	メチル化カテキン(エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート)	本品にはメチル化カテキン(エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート)が含まれます。メチル化カテキンは、ハウスダストやほこりなどによる目や鼻の不快感を軽減することが報告されています。
A68	2015/7/2	ナグプラス うるるん肌ドリンク	焼津水産化学工業株式会社	1	N-アセチルグルコサミン	本品にはN-アセチルグルコサミンが含まれます。N-アセチルグルコサミンは、肌が乾燥しがちな方の肌のうるおいに役立つことが報告されています。
A71	2015/7/10	GABAX(ギャバックス)	株式会社プロント	1	GABA	本品にはGABAが含まれています。GABAには事務的作業に伴う一時的な精神的ストレスを緩和する機能があることが報告されています。
A73	2015/7/13	メディファット ^{アンド} &グルコ	株式会社東洋新薬	2	難消化性デキストリン(食物繊維)	本品には、難消化性デキストリン(食物繊維)が含まれます。難消化性デキストリン(食物繊維)には、食事に含まれる脂肪と糖に働き、食後に上がる中性脂肪と血糖値を抑える作用が報告されています。脂肪や糖の多い食事を摂りがちな方、食後に上がる中性脂肪や血糖値が気になる方に適した食品です。
A74	2015/7/13	ルテイン	小林製薬株式会社	1	ルテイン	本品にはルテインが含まれます。ルテインは網膜の黄斑色素密度を増やし、目の黄斑部の健康を維持することが報告されています。
A76	2015/7/15	サンフェノン ^{イージーサイズ} EGCgカプセル	株式会社タイヨララボ	1	エピガロカテキンガレート(EGCg)	本品には「エピガロカテキンガレート(EGCg)」が含まれます。EGCgには、エネルギーとして脂肪を消費しやすくなることが報告されています。本品は、BMIが高めの方に適しています。
A77	2015/7/17	ディアナチュラゴールド ルテイン	アサヒフードアンドヘルスケア株式会社	1	ルテイン	本品にはルテインが含まれます。ルテインは目の黄斑部の色素量を維持する働きがあり、ブルーライトなど光の刺激からの保護や、コントラスト感度の改善によって、見る力 [※] を維持することが報告されています。※見る力とは視覚機能(色の濃淡を判別する力及びまぶしい光の中でもクリアにものを見る力)のことです。
A79	2015/8/3	三ヶ日みかん	三ヶ日町農業協同組合	3	β -クリプトキサンチン	本品には、 β -クリプトキサンチンが含まれています。 β -クリプトキサンチンは骨代謝のはたらきを助けることにより、骨の健康に役立つことが報告されています。
A84	2015/8/5	還元型コエンザイムQ10(キューテン)	森下仁丹株式会社	1	還元型コエンザイムQ10	本品には還元型コエンザイムQ10が含まれます。還元型コエンザイムQ10には細胞のエネルギー産生を助け、日常生活で生じる身体的な疲労感を軽減する機能があることが報告されています。身体的な疲労を自覚してる方に適した食品です。
A86	2015/8/5	純露 プラス 難消化性デキストリン	味覚糖株式会社	2	難消化性デキストリン(食物繊維)	本品には難消化性デキストリン(食物繊維)が含まれます。難消化性デキストリン(食物繊維)は糖の吸収をおだやかにすることが報告されています。
A90	2015/8/10	ブルーベリー & ルテイン	株式会社リフレ	1	ビルベリー由来アントシアニン、ルテイン	本品には、ビルベリー由来アントシアニン及びルテインが含まれます。ビルベリー由来アントシアニンには目の疲労感を改善する機能、ルテインには網膜の黄斑色素を増やすことで目の黄斑部の健康を守る機能が報告されています。

届出番号	届出日	商品名	届出者	食品の区分 1 サプリ 2 その他加工 3 生鮮	機能性関与成分名	表示しようとする機能性
A95	2015/8/19	関節の友	株式会社龍泉堂	1	非変性Ⅱ型コラーゲン	本品には非変性Ⅱ型コラーゲンが含まれています。非変性Ⅱ型コラーゲンには関節の柔軟性、可動性をサポートすることが報告されています。
A96	2015/8/20	食事でサポート フィッシュソーセージ	マルハニチロ株式会社	2	DHA、EPA	本品にはDHA・EPAが含まれます。DHA・EPAには中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。
A100	2015/8/24	大麦効果	株式会社はくばく	2	大麦β-グルカン	本品には大麦β-グルカンが含まれます。大麦β-グルカンにはコレステロールを下げる機能、腸内環境を改善する機能があることが報告されています。
A101	2015/8/24	ネイチャーメイド イチヨウ葉	大塚製薬株式会社	1	イチヨウ葉フラボノイド配糖体、イチヨウ葉テルペンラクトン	本品にはイチヨウ葉フラボノイド配糖体、イチヨウ葉テルペンラクトンが含まれます。イチヨウ葉フラボノイド配糖体、イチヨウ葉テルペンラクトンは、認知機能の一部である記憶(知覚・認識した物事の想起)の精度を高めることが報告されています。
A104	2015/8/28	お〜いお茶 日本の健康 玄米茶	株式会社伊藤園	2	難消化性デキストリン(食物繊維)	本品には難消化性デキストリン(食物繊維)が含まれます。難消化性デキストリン(食物繊維)には、おなかの調子を整える機能と、食事から摂取した脂肪の吸収を抑えて、食後の中性脂肪の上昇を抑える機能があることが報告されています。
A106	2015/8/31	カゴメトマトジュース高リコピン トマト使用食塩入り	カゴメ株式会社	2	リコピン	本品にはリコピンが含まれます。リコピンには血中HDL(善玉)コレステロールを増やす働きが報告されています。血中コレステロールが気になる方にお勧めです。
A112	H27.9.2	アスタアイケア	富士化学工業株式会社	1	アスタキサンチン	本品にはアスタキサンチンが含まれます。アスタキサンチンは、正常な目のピント調節機能を維持することで、日常的なパソコンなどのVDT作業による疲労感を軽減することが報告されています。
A113	H27.9.2	えがおのルテイン	株式会社えがお	1	ルテイン	本品には、ルテインが含まれます。ルテインは、網膜中心部の色素量を増やす働きがあり、日常生活で受ける光の刺激から目を保護し、目の健康を維持することが報告されています。
A114	H27.9.2	無洗米GABAライス	株式会社サタケ	2	γ-アミノ酪酸(GABA)	本品にはγ-アミノ酪酸(GABA)が含まれます。γ-アミノ酪酸(GABA)には血圧が高めな方に適した機能があることが報告されています。
A117	H27.9.7	毎日の大豆イソフラボン	フジッコ株式会社	1	大豆イソフラボン	本品には大豆イソフラボンが含まれます。大豆イソフラボンには骨の成分の維持に役立つ機能があることが報告されています。本品は丈夫な骨を維持したい方に適した食品です。
A119	H27.9.8	葛の花スムージー	株式会社東洋新薬	2	葛の花由来イソフラボン(テクトリゲニン類として)	本品には、葛の花由来イソフラボン(テクトリゲニン類として)が含まれます。葛の花由来イソフラボン(テクトリゲニン類として)には、肥満気味な方の、体重やお腹の脂肪(内臓脂肪と皮下脂肪)やウエスト周囲径を減らすのを助ける機能があることが報告されています。肥満気味な方、体重(BMI)が気になる方、お腹の脂肪が気になる方、ウエスト周囲径が気になる方に適した食品です。
A120	H27.9.9	ブルーベリーソフト粒	オリヒロブランド株式会社	1	ビルベリー由来アントシアニン	本品はビルベリー由来アントシアニンが含まれます。ビルベリー由来アントシアニンは目のピント調節機能をサポートし、パソコンなどのVDT作業による目の疲労感を軽減することが報告されています。

別添資料2 除外した届出SR一覧

届出番号	商品名	届出者	機能性関与成分名	除外理由	既存SRとの重複状態の分類*
A1	ナイスリムエッセンス ラクトフェリン	ライオン株式会社	ラクトフェリン	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A3	パーフェクトフリー	麒麟麦酒株式会社	難消化性デキストリン	A2とほぼ重複するため	X4
A5	ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸	アサヒフードアンドヘルスケア株式会社	ヒアルロン酸Na	A4とほぼ重複するため	X4
A7	えんきん	株式会社ファンケル	ルテイン アスタキサンチン シアニジン-3-β-D-グルコシド DHA	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A8	蹴脂粒	株式会社リコム	キトグルカン(エノキタケ抽出物):エノキタケ由来遊離脂肪酸混合物	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A9	メディスリム(12粒)	株式会社東洋新薬	葛の花由来イソフラボン	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A13	ビフィーナ [®] EX(エクセレント)	森下仁丹株式会社	ビフィズス菌(ロンガム種)同菌(ビフィズス菌(ロンガム種))の別呼称として ビフィズス菌(<i>Bifidobacterium longum</i>) 又はビフィズス菌(ビフィドバクテリウム ロンガム) 又はビフィズス菌(<i>B.l longum</i>) 又は <i>Bifidobacterium longum</i> 又は <i>B.longum</i>	A12と重複するため	X1
A14	ビフィーナ [®] S(スーパー)	森下仁丹株式会社	ビフィズス菌(ロンガム種)同菌(ビフィズス菌(ロンガム種))の別呼称として ビフィズス菌(<i>Bifidobacterium longum</i>) 又はビフィズス菌(ビフィドバクテリウム ロンガム) 又はビフィズス菌(<i>B.l longum</i>) 又は <i>Bifidobacterium longum</i> 又は <i>B.longum</i>	A12と重複するため	X1
A15	ビフィーナ [®] S(スーパー) Pearl(パール)	森下仁丹株式会社	ビフィズス菌(ロンガム種)同菌(ビフィズス菌(ロンガム種))の別呼称として ビフィズス菌(<i>Bifidobacterium longum</i>) 又はビフィズス菌(ビフィドバクテリウム ロンガム) 又はビフィズス菌(<i>B.l longum</i>) 又は <i>Bifidobacterium longum</i> 又は <i>B.longum</i>	A12と重複するため	X1
A16	ローズヒップ	森下仁丹株式会社	ローズヒップ由来ティロロサイド	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A17	ヒアルロン酸	森下仁丹株式会社	ヒアルロン酸ナトリウム 又はヒアルロン酸Na	A4とほぼ重複するため	X4
A18	ビルベリー	森下仁丹株式会社	ビルベリー由来アントシアニン	6/11撤回のため	
A21	ひざサポートコラーゲン	キューサイ株式会社	コラーゲンペプチド	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	

届出番号	商品名	届出者	機能性関与成分名	除外理由	既存SRとの重複状態の分類*
A24	アサヒスタイルバランスグ レープフルーツサワーテイ スト	アサヒビール株式会社	難消化性デキストリン(食 物繊維)	A23と重複するため	X1
A25	ウォーター 「アミール」WATER300	カルピス株式会社	「ラクトリペプチド」(VPP、 IPP)	A11と重複するため	X1
A31	アサイー黒酢	株式会社Mizkan	酢酸	A30と重複するため	X1
A32	ざくろ黒酢	株式会社Mizkan	酢酸	A30と重複するため	X1
A33	りんご黒酢	株式会社Mizkan	酢酸	A30と重複するため	X1
A34	うめ黒酢	株式会社Mizkan	酢酸	A30と重複するため	X1
A35	りんご黒酢ストレート	株式会社Mizkan	酢酸	A30と重複するため	X1
A36	ブルーベリー黒酢ストレート	株式会社Mizkan	酢酸	A30と重複するため	X1
A37	ざくろ黒酢ストレート	株式会社Mizkan	酢酸	A30と重複するため	X1
A38	メディナチュラル	株式会社東洋新薬	サーデンペプチド(バリルチ ロシンとして)	最終製品を用いた臨床試 験を根拠としているため	
A42	グリナ®	味の素株式会社	グリシン	最終製品を用いた臨床試 験を根拠としているため	
A43	キリン メッツ プラス ス パークリングウォーター	キリンビバレッジ株式会社	難消化性デキストリン	A2とほぼ重複するため	X3
A44	キリン メッツ プラス レモ ンスカッシュ	キリンビバレッジ株式会社	難消化性デキストリン	A2とほぼ重複するため	X3
A46	恵 megumi ガセリ菌SP株 ヨーグルト 100g	雪印メグミルク株式会社	ガセリ菌SP株	最終製品を用いた臨床試 験を根拠としているため	
A48	恵 megumi ガセリ菌SP株 ヨーグルト ドリンクタイプ 100g	雪印メグミルク株式会社	ガセリ菌SP株	A47と重複するため	X1
A50	大麦生活 大麦ごはん 和 風だし仕立て	大塚製薬株式会社	大麦β-グルカン	A49と重複するため	X1
A51	難消化性デキストリン配合 コーラ	イオントップバリュ株式会社	難消化性デキストリン	A22とほぼ重複するため	X4
A52	プレミアリッチ パーフェクト アスタヒアルロン酸パウ ダー	アサヒフードアンドヘルスケ ア株式会社	ヒアルロン酸Na	A4とほぼ重複するため	X4
A53	イミダペプチド	日本予防医薬株式会社	イミダゾールジペプチド	最終製品を用いた臨床試 験を根拠としているため	
A54	伝統にんにく卵黄(31粒入 り・62粒入り)	株式会社健康家族	GSAC(γ-グルタミル-S-ア リルシステイン)	最終製品を用いた臨床試 験を根拠としているため	
A58	ディアナチュラゴールド ル テイン&ゼアキサンチン	アサヒフードアンドヘルスケ ア株式会社	ルテイン、ゼアキサンチン	A20とほぼ重複するため	X4

届出番号	商品名	届出者	機能性関与成分名	除外理由	既存SRとの重複状態の分類*
A59	恵 ^{メグミ} megumi ガセリ菌 ^{エスピ-} SP株 豆乳仕立て 100g	雪印メグミルク株式会社	ガセリ菌SP株	A47と重複するため	X1
A64	朝食BifiX(ビフィックス)ヨーグルト 140g	江崎グリコ株式会社	ビフィズス菌BifiX(<i>B. lactis</i> GCL2505)	A63と重複するため	X1
A65	朝食BifiX(ビフィックス)ヨーグルト脂肪ゼロ	江崎グリコ株式会社	ビフィズス菌BifiX(<i>B. lactis</i> GCL2505)	A63と重複するため	X1
A66	朝食BifiX(ビフィックス)のむヨーグルト	江崎グリコ株式会社	ビフィズス菌BifiX(<i>B. lactis</i> GCL2505)	A63と重複するため	X1
A69	アサヒ めめはな茶	アサヒ飲料株式会社	メチル化カテキン[エピガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレートおよびガロカテキン-3-O-(3-O-メチル)ガレート]	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A70	カカオフラバノールスティック	森永製菓株式会社	カカオフラバノール	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A72	ヒアロピューティー	キューピー株式会社	ヒアルロン酸Na	A4と重複するため	X1
A75	ルテイン ^{エー} a	小林製薬株式会社	ルテイン	A74と重複するため	X1
A78	スリムアップスリム 甘草グラボノイド	アサヒフードアンドヘルスケア株式会社	甘草由来グラブリジン	A19と重複するため	X1
A80	大豆イソフラボン子大豆もやし	株式会社サラダコスモ	大豆イソフラボン	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A81	メディコレス(4粒)	株式会社東洋新薬	松樹皮由来プロシアニジン(プロシアニジンB1として)	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A82	日清健康オイル アマニプラス	日清オイリオグループ株式会社	α -リノレン酸	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A83	ネイチャーメイド スーパーフィッシュオイル	大塚製薬株式会社	EPA・DHA	A57とほぼ重複するため	X3
A85	メディボーン	株式会社東洋新薬	大豆イソフラボン(アグリコンとして)	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A87	アスタリールli(アイ)	富士化学工業株式会社	アスタキサンチン	最終製品を用いた臨床試験を根拠としているため	
A88	うるおうヒアルロン酸	株式会社ファイン	ヒアルロン酸Na	A4と重複するため	X2
A89	北の国から届いたブルーベリー	八幡物産株式会社	ビルベリー由来アントシアニン	撤回のため	
A91	メタバリアスリム	富士フィルム株式会社	サラシア由来サラシノール	A62と重複するため	X2
A92	素肌うるおいヒアルロン酸	オリヒロブランド株式会社	ヒアルロン酸Na	A4と重複するため	X2
A93	ほっと食事の生茶	キリンビバレッジ株式会社	難消化性デキストリン(食物繊維)	A2とほぼ重複するため	X3
A94	エクササイズダイエット	株式会社ディーエイチシー	3%グラブリジン含有甘草抽出物	A60と重複するため	X2

届出番号	商品名	届出者	機能性関与成分名	除外理由	既存SRとの重複状態の分類*
A97	ヒアルロン酸 ^{アルファ} _α	株式会社ファイン	ヒアルロン酸Na	A4と重複するため	X2
A98	飲む食べる私のサプリ	富士フィルム株式会社	サラシア由来サラシノール	A62と重複するため	X2
A99	サンテアニン200	株式会社タイヨラポ	L-テアニン	A41とほぼ重複するため	X4
A102	メラックス	八幡物産株式会社	ルテイン	A27とほぼ重複するため	X3
A103	リラックスカフェゼリー	安曇野食品工房株式会社	GABA	A71とほぼ重複するため	X4
A105	^{ボン} POM アシタノカラダ	株式会社えひめ飲料	β-クリプトキサンチン	A79とほぼ重複するため	X4
A107	カゴメマトジュース食塩入り	カゴメ株式会社	リコピン	A106と重複するため	X1
A108	カゴメマトジュース食塩無添加	カゴメ株式会社	リコピン	A106と重複するため	X1
A109	カゴメリコピンコレステファイ ン	カゴメ株式会社	リコピン	A106と重複するため	X1
A110	メディスリム(4粒)	株式会社東洋新薬	葛の花由来イソフラボン(テ クトリゲニン類として)	最終製品を用いた臨床試 験を根拠としているため	
A111	ヘラスリム	株式会社ステップワールド	葛の花由来イソフラボン(テ クトリゲニン類として)	最終製品を用いた臨床試 験を根拠としているため	
A115	ポタニカルファイバー ^{ティー}	株式会社東洋新薬	難消化性デキストリン(食 物繊維)	最終製品を用いた臨床試 験を根拠としているため	
A116	キリン メッツ プラス ジン ジャーエール	キリンビバレッジ株式会社	難消化性デキストリン	A2とほぼ重複するため	X3
A118	さば水煮	マルハニチロ株式会社	DHA、EPA	A96と重複するため	X1
A121	高純度ヒアルロン酸サプリ	株式会社ファイン	ヒアルロン酸Na	A4と重複するため	X2
A122	歩潤王ひざらく	株式会社アイフォーレ	非変性II型コラーゲン	A95と重複するため	X2

* 既存SRとの重複状態の分類

- X1 同一企業による登録で同じ機能性関与成分(重複)
- X2 他の企業による登録で同じ機能性関与成分(重複)
- X3 同一企業による登録で同じ機能性関与成分(ほぼ重複)
- X4 他の企業による登録で同じ機能性関与成分(ほぼ重複)

【付録】

「PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」
に基づく適正な研究レビューの記述例

目 次

1. タイトル (#1)	1
2. 構造化抄録 (#2)	1
3. 論拠 (#3)	2
4. 目的 (#4)	2
5. プロトコールと登録 (#5)	2
6. 適格基準 (#6)	3
7. 情報源 (#7)	4
8. 検索 (#8)	5
9. 研究の選択 (#9)	5
10. データの収集プロセス (#10)	6
11. データ項目 (#11)	6
12. 個別の研究のバイアス・リスク (#12)	6
13. 要約尺度 (#13)	10
14. 結果の統合 (#14)	10
15. 全研究のバイアス・リスク (#15)	11
16. 追加的解析 (#16)	12
17. 研究の選択 (#17)	12
18. 研究の特性 (#18)	12
19. 研究内のバイアス・リスク (#19)	13
20. 個別の研究の結果 (#20)	14
21. 結果の統合 (#21)	14
22. 全研究のバイアス・リスク (#22)	14
23. 追加的解析 (#23)	15
24. エビデンスの要約 (#24)	15
25. 限界 (#25)	16
26. 結論 (#26)	16
27. 資金源 (#27)	17

本付録は、新たに研究レビュー（以下「SR」という。）を実施して機能性表示食品の届出をする際に記述すべき内容をその例とともにまとめている。また、この付録は既に届出済みの食品について、届出の修正をする場合にも活用できるものになっている。届け出られる SR 全体の質を高めるために作成したものであり、届出資料作成時の参考としていただきたい。

なお、本付録の内容は報告書本文で掲載した「PRISMA 声明チェックリスト：機能性表示食品のための拡張版」に基づいているため、各項目に対応するチェックリストの小項目番号を併記した。

1. タイトル (#1)

- ・ 定性的な場合は次のように記述する。

【記述例】 「・・・に関する SR」

- ・ メタアナリシスを含む場合には次のように記述する。

【記述例】 「・・・に関するメタアナリシスを含む SR」

商品名、機能性関与成分名、表示しようとする機能性、作成日、届出者名についても記述する必要がある。表示しようとする機能性については、PI(E)COS の検証結果に基づき、過大解釈をせずに適正に記述し、性・年代（場合によっては部位も）を十分に考慮する必要がある。

2. 構造化抄録 (#2)

本文の内容を、構造化抄録において簡潔に記述する。各項目で記述すべき内容と記述例は以下のとおりである。

○「目的」

- ・ 背景を簡単に一文程度で記述する。

【記述例】 ■■の作用機序は知られているが、■■における有効性は明確でなかった。

- ・ PI(E)COS を反映した明確な目的を記述する。

【記述例】

そこで、本 SR は、■■という参加者を対象として、●●mg/日を摂取することによる■■機能向上の有効性を■■と比較して明らかにするために、ランダム化並行群間試験とランダム化クロスオーバー試験によって示された研究に限定して実施した。

○「方法」

- ・ データ源、研究の適格基準（PI(E)COS など）、研究の質評価方法（バイアス・リスク、非直接性、非一貫性、不精確など）、統合方法（メタアナリシス）などを記述する。
- ・ UMIN-CTR、PROSPERO 等の事前登録システムに登録している場合、SR の登録番号を示す。

○「結果」

- ・主要アウトカムを中心とした主な結果、さらにメタアナリシスを実施した場合には統合結果を示す。

【記述例】

■■は、1日あたり●●mg 摂取することで、■■（男性、女性、青壮年、若年者、等の属性）の■■機能を向上させる可能性が高いことが示された。

○「結論」

- ・結果から得られた重要な知見の意味合いを示す。特に限界については詳細に記述する。

【記述例】

対象とした参加者は、ほとんど■■（属性）であり、対象部位も■■に限られているので、それ以外の属性（性・年代等）や他の部位への有効性は現時点では不明である。

3. 論拠（#3）

機能性関与成分、最終製品の食経験について、主要な参考文献を（場合によっては統計資料も）用いて記述する。また、検証されている作用機序や、人を対象とした研究の動向についても、主要な参考文献を示して記述する。これらを踏まえて、リサーチ・クエスチョンを簡潔に述べる。

4. 目的（#4）

PI(E)COS を示して明確に記述する（構造化抄録の目的と同一）。

5. プロトコールと登録（#5）

プロトコールの決定日を記述するとともに、事前登録情報について記述する。

【記述例】

本 SR のプロトコールは、●●年●●月●●日に全ての研究者及び研究協力者の同意の上で決定し、そのとおりに研究を実施した。また、「UMIN-CTR (No. ●●)」に、●●年●●月●●日に、本 SR のプロトコールを登録した。弊社の狙いが競合他社に即時に伝わることは営業利益を損ねる可能性が高かったため、公開日は登録してから 6 か月後の●●年●●月●●日とした。

6. 適格基準 (#6)

PI(E)COS の箇条書き形式で本文中に明確に記述する。介入の期間（観察・追跡期間も含む）も記述する。報告の特性として、言語（無制限、日本語と英語など）、発表形態（査読付き論文、原著論文、学会会議録は除くなど）も記述する。

【記述例】

適格基準となる PI(E)COS の設定は以下とした。

P(Participants) : 参加者

未成年者、妊産婦（妊娠を計画している者を含む）及び授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者とした。

I(Interventions) : 介入 又は E(Exposures) : 曝露

■■を摂取することを介入とした。研究の介入期間は 8 週間以上、追跡期間は無制限とした。

C(Comparators) : 比較対照群

比較対照群は、何も介入を行わない群や他の類似成分との比較、又は・・・を含まない食品で代替する対照群とした。また、■■の摂取量の低・中程度など、濃度の低い群も対照群とした。

O(Outcomes) : 評価項目

■■を主要アウトカムとし、■■を副次アウトカムとした。

S(Study design) : 研究デザイン

ランダム化並行群間比較試験とランダム化クロスオーバー試験を対象とした。また、発表の言語は無制限とした。発表形態は、原則として原著論文とし、短報や報告という種類の論文も内容の特定が可能な場合は採用することにした。学会発表抄録（会議録）は、記述内容が十分ではないと考えられるため除外した。掲載雑誌の査読の有無は問わなかった。出版バイアスの回避のために、臨床試験登録データベースに掲載された結果を含む研究も対象とした。グレー文献については、博士論文や政府機関などの統計白書に類似する報告書で詳細な内容を特定できるものは採用した。

7. 情報源 (#7)

レビュー対象論文が適正に収集されているかの判断に必要となるため、使用した文献検索データベース、臨床試験登録等のデータベースの情報について記述する。また、ハンドサーチや著者への連絡等を行った場合は、その旨記述する。ハンドサーチや著者への連絡は、SRの正確性を高めることにつながるため、推奨される。

【記述例】

1) 文献検索データベース

研究論文のデータベースとして、医中誌 Web、PubMed (MEDLINE)、JDream III、Cochrane Database of Systematic Reviews、Database of Abstracts of Reviews of Effects、Cochrane Central Register of Controlled Trials、Web of Science、Scifinder を用いて、網羅的に収集した。

2) 臨床試験登録及びシステマティック・レビューのデータベース

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)、International Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO)、University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)を用いて、網羅的に収集した。

各データベースともに、開設又は搭載されている最初の時点から各検索日までに公表された研究を検索対象とした。

検索は、臨床・疫学研究に携わり、SRにおける検索経験が豊富な図書館司書◆◆が実施した。

3) ハンドサーチとその他の検索

●●年●●月●●日に、A が本企業図書室にて、■ ■ (雑誌名) の第●●巻●●号から第●●巻●●号までをハンドサーチした。

また、●●年●●月●●日に、B が国立国会図書館にて、■ ■ (雑誌名) の第●●巻●●号から第●●巻●●号までをハンドサーチした。

さらに、上記のデータベース検索において、■ ■ (論文名) という事前に把握していた論文が何らかの理由で漏れていた。候補論文として適格基準と照合した結果、基準に合致していたため採用した。

8. 検索 (#8)

検索を再現できるように、検索を実施した文献データベースについて、電子的な検索式及び検索結果や検索戦略を正確に記述する（用いた全ての検索について、制限も含めて記述する）。検索でヒットした文献数が余りに多いためにやむを得ず絞込みを行った場合は、正確に絞込みの条件を記述する（研究デザインは■■を対象としたなど）。検索対象範囲や対象外とした資料も記述する。また、検索に関する資格（司書や検索技術者 1,2 級など）や SR 検索経験等、検索者の特性も記述する。

【記述例】

使用したそれぞれのデータベースの検索式・アルゴリズムは、別紙様式 (V) -5 に示した。

検索の基本姿勢として、網羅性を重視したが、検索でヒットした文献数が余りに多いためやむを得ず研究デザインを■■に限定して絞込みを行った。検索対象範囲は●●年～●●年（検索時点）とした。会議録は対象外とした。

検索は司書資格（検索技術者 1,2 級）を持ち、SR の検索経験が豊富な◆◆が行った。

9. 研究の選択 (#9)

研究選択のプロセスを明確に記述する。

(1) スクリーニング方法に関する記述 (#9a)

【記述例】

論文選択において、第 1 次スクリーニング（抄録確認レベル）と第 2 次スクリーニング（本文レベル）は、ともに A と B が独立して実施した。その後、2 人で照合して、一致していない論文については両者が協議の上で決定した。それでも不一致である場合には、C に判断を委ねた。

(2) 適格性に関する記述 (#9b)

【記述例】

該当する論文の選択は、適格基準 (#6) に基づき、スクリーニングを実施した。

(3) 採択基準に関する記述 (#9c)

【記述例】

まず異質性の回避のため、PICOS がほぼ同一であることと、バイアス・リスクが中程度よりも低い論文を採用することとした。ただし、介入期間や成分の濃度が大きく異なる場合には、それぞれ 2 分割しての感度分析も併せて実施することとした。

10. データの収集プロセス (#10)

2名以上が独立してデータ収集を行うことや、記述不足の箇所についての対象論文の著者からのデータ入手・確認に関するあらゆるプロセスを明確に記述する。

【記述例】

別紙様式 (V) -7 に採用した文献をまとめた。また、別紙様式 (V) -11a に、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、A と B が独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

著者への問合せとして、論文中のデータがグラフのみで、平均値と標準偏差（誤差）が不明な場合や、隠蔽、ドロップアウト、コンプライアンスの記述がなかった論文の場合には電子メールで確認した。（ただし、著者からの回答がない、又は退職に伴い連絡先が不明なケースもあったので、その旨を別紙様式 (V) -7 に記述した。）

11. データ項目 (#11)

全てのデータ、仮定、単純化した事項をリストアップし定義する。

【記述例】別紙様式 (V) -7 を用いて記述した。

12. 個別の研究のバイアス・リスク (#12)

個別研究のバイアス・リスク評価に用いた方法と、あらゆるデータ結合においてこの情報をどのように使用したかを記述する。

(1) バイアス・リスク (#12a)

【記述例 1 バイアス・リスクの評価方法】

研究の質とバイアス・リスク評価には、別紙様式 (V) -11a を用いた。

具体的には、①ランダム化が行われているか、②割付の隠蔽が行われているか、③参加者の属性が記述されているか、④アウトカム評価者について記述されているか、⑤ITT 解析、FAS 解析、PPS 解析が行われているか、⑥不完全なアウトカムが含まれていないか、⑦選択的なアウトカムの報告がなされていないか、⑧その他のバイアスの 8 項目によって厳格に評価を行った。

【記述例 2 バイアス・リスクに基づく論文の除外方法】

各項目バイアスは、バイアスが「ある」、「不明」、「記述なし」の場合には-1点、「ない」の場合には0点と評価し、該当しない項目には、セルに斜線を施した。全体のバイアス・リスクのまとめは、別紙様式 (V) -7 の 8 項目の合計とし、●点から●点を高バイアス、●点から●点を中バイアス、●点から●点を低バイアスとした。なお、高バイアスとなった研究はエビデンスの総括に深刻な影響を及ぼす可能性があるため当該論文を分析から除外し

【記述例3 バイアス・リスクに基づく論文の除外方法（観察研究の場合）】

コホート研究とケース・コントロール研究についてのバイアス評価は、GRADEにならい、次の5項目により実施した。

- ① 適切な適格基準を確立していない、又は適用していない（対照群の組入れ）
 - ・ケース・コントロール研究の対照群の選定の際に、過小（アンダー）又は過大（オーバー）マッチング^{注1}になっている
 - ・コホート研究において、曝露した人と曝露していない人が背景の異なる集団から選出されている
- ② 曝露及びアウトカムの双方における測定の不備
 - ・曝露やアウトカムの測定が不確かである（ケース・コントロール研究の場合には思い出しバイアス）
 - ・コホート研究で、曝露群と非曝露群で曝露内容やアウトカム調査方法が異なっている
- ③ 交絡が十分に調整されていない
 - ・コホート研究で、全ての既知の予後因子を測定していない、若しくは精確に測定していない
 - ・曝露群と非曝露群で予後因子や背景因子が一致していない、又は解析の際にそれらの統計学的な調整がされていない
- ④ 追跡が不十分又は観察期間が短すぎる
- ⑤ その他のバイアス

注1 検討したいアウトカムと関係する因子について対照群と曝露群との間に差が生じないように対照群を選定すること。アンダー（過小）マッチングは、対照群と曝露群に当該因子について差が生じたことで、曝露とアウトカムとの関連が分かりにくくなることを指す。一方、オーバー（過剰）マッチングはマッチングする必要のない属性についてもマッチングを行うことで対照群のサンプル数を確保しづらくなることを指す。

判断基準として、●項目以上該当する場合には高バイアス、●～●項目該当する中バイアス、●～●項目該当する場合には低バイアスとし、高バイアスの研究は分析から除外し、中・低バイアスの研究を採用した。

【記述例4 バイアス・リスクの一致度と適正性】

質評価は、AとBが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決した。さらに、疑義がある場合には、Cに判断を委ねた。また、一致率とκ係数を算出した。κ係数の値による一致度の判断基準は、以下のように設定した。

- 0.0 ～ ●： 低い一致 (poor agreement)
- ～ ●： 中等度の一致 (moderate)
- ～ ●： 高い一致 (good to fair)
- 以上： かなり高い一致 (excellent)

<注意>

独立した2名の評価の一致度が高いことは重要だが、たとえ一致度が高くとも、そもそも両者の評価が誤ってはい問題である。このような事態を防ぐために、評価者は質評価に関する事前の十分なトレーニングが必要である。もし不安がある場合には、EBMや臨床・疫学研究の専門家による指導を受けることが推奨される。

(2) 非直接性 (#12b)

非直接性 (Indirectness) とは、当該臨床研究が当該 SR に直接関係がないことを意味する。例えば、研究の対象者の属性や、介入・対照、アウトカムが無関係の場合が考えられる。したがって、PI(E)CO の観点から、非直接性の評価方法を記述する。評価の結果、非直接性があるとされた論文は、レビュー対象から除外することが望ましい。

【記述例】

採用論文が本 SR の PI(E)CO と合致していないかどうか (非直接性) は、A、B が評価した。採用論文の内容と本 SR の PI(E)CO との関係が直接的でない場合には(-1)、直接的である場合には(0)とラベリングした。評価対象論文全体の非直接性については、各項目の「直接的でない(-1)」の合計数で次のように評価した。0～●項目が該当する場合、「非直接性なし」、●～●項目の場合「非直接性あり」とした。これらをアウトカムごとにそれぞれ別紙にまとめた。この作業は、A と B が独立して実施し、不一致がある場合には協議して決した。さらに疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

(3) 不精確 (#12c)

不精確 (Imprecision) とは、当該研究における例数が少ない、又はアウトカムであるイベント数が少ないために、結論の精度を表す 95%信頼区間が大きくなっていることを指す。明確な基準はないが、厳格にし過ぎると除外が増えることから、以下の記述例に示すような考え方もあり得る。

【記述例】

評価方法は例数 (又はイベント数) と主要アウトカムを基に、メタアナリシスの有無にかかわらず、次のように定義した。その際、95%信頼区間が著しく広い研究も不精確と評価した。

また、3つの項目の平均値●●以上を閾値として、当該研究の精確・不精確を評価した。

<介入研究の場合 (RCT 等) >

	(0)	(-1)	(-2)
項目	精確	やや不精確	不精確
アウトカムが連続量の場合	全部で●例以上	全部で●例以上	●例未満
アウトカムがイベントの場合	全部で●イベント以上	全部で●イベント以上	●イベント未満
95%信頼区間の幅	十分狭い	やや広い	かなり広い
合計点	(非該当は加算せず)		

<コホート研究、ケース・コントロール研究の場合>

	(1)	(-1)	(-2)
項目	精確	やや不精確	不精確
アウトカムが連続量の場合	全部で●例以上	全部で●例以上	●例未満
アウトカムがイベントの場合	全部で●イベント以上	全部で●イベント以上	●イベント未満
95%信頼区間の幅	十分狭い	やや広い	かなり広い
合計点	(非該当は加算せず)		

(4) 非一貫性 (#12d)

非一貫性は、全体の研究を通しての評価であるため、本来、#15における項目であるが、本制度では別紙様式 (V) -13 に他の評価とともに一括記述することから、それに合わせて便宜的にここで記述する。評価の結果、一貫性がないと判断した場合には、判断基準を記述し、慎重に考察する必要がある。

【記述例 1 メタアナリシスを実施した SR の場合】

メタアナリシスにおいて、効果推定値に基づき、異質性の検定や I^2 値で求めた。判断のために以下の 2 基準を用いた。

- 1) 異質性の検定 (二択の帰無仮説：全研究で差がない) で p 値が小さい
- 2) I^2 値 (研究間の異質性を示す) が高い。 I^2 値の解釈は次のとおりとした。

0.0 ~ ●%	(might not be important : 重要でない異質性)
● ~ ●%	(may represent moderate heterogeneity : 中等度の異質性)
● ~ ●%	(may represent substantial heterogeneity : 大きな異質性)
● ~ ●%	(considerable heterogeneity : 高度の異質性)

【記述例 2 メタアナリシスを実施していない SR の場合】

そもそも非一貫性は、各研究間のばらつきを示すもので、本来はメタアナリシスでの効果推定値によって判断するが、メタアナリシスを含まない定性的な評価における判断基準はない。そこで、メタアナリシスを行えなかった場合、各論文において有意な効果があった (Positive (P))、若しくは、有意な効果がなかった (Negative (N)) の 2 値として各アウトカムを取り扱い、次のような明確な基準を設定して評価した。

報告数は 2 編以上として共通して当てはめ、各論文の中での一致度を百分率で算出した。有効性としての P に着目し、その一致度の検出から逆に不一致度を 3 段階で解釈するように定義した。一致率は、50%~100%の範囲となり、例えば、●●編中●●編が P で、N が●●編ならば●●%となる。前述の一致率が、●●%~●●%を「非一貫性：高」(-2)、●●%~●●%を「非一貫性：中」(-1)、●●%~●●%を「非一貫性：低」(0)と設定した。もし、報告数が 1 編のみの場合には、「非一貫性：高」(-2) とあらかじめ設定した。

この作業は、A、B が独立して実施し、不一致がある場合には協議して決した。更に疑義がある場合には、C に判断を委ねた。

13. 要約尺度 (#13)

主要アウトカムと副次アウトカムとして設定した要約尺度を記述する。連続変数の場合は、平均値の群間差 (difference in means) を機能性評価の要約尺度にすることが多い。イベントの場合は、リスク差 (risk difference)、リスク比 (risk ratio)、オッズ比 (odds difference)、率比 (rate ratio) などを機能性評価の要約尺度にすることが多い。また、イベント発現までの時間の場合は、メジアン生存時間 (median survival time, MST) よりもハザード比 (hazard ratio) を要約尺度にすることが望ましい。

また、特に注意を要する事項として、主要アウトカムが1つではなく、同じようなアウトカム (メンタルの評価などで類似項目が多数ある: うつ、怒り、緊張、活気など) を評価している項目について検定を繰り返すこと、又は同じ項目の多時点 (4 週後、8 週後、12 週後、16 週後) で検定を繰り返すこと、これらは検定の多重性と称され、誤って統計学的に有意な結論を生む可能性が高まる。したがって、このようなときには多重性の問題を考慮しなければならない。(第5章第2項不適正・研究倫理に反すると考えられる注意事項を参照)

【記述例】

主要アウトカムの・・・と副次アウトカム・・・は全て連続変数であるため、群間の平均値差を別紙様式 (V) -11 と別紙様式 (V) -13 にまとめ、本文中の結果にも示した。

14. 結果の統合 (#14)

複数の研究結果を統合した場合には、データの取扱いと研究結果の統合の方法を各メタアナリシスの一致性の尺度も含めて記述する。

(1) 研究結果の統合方法の記述 (#14a)

【記述例】

メタアナリシスは、PICOS からの判断で異質性がない RCT5 編に対して、欠損情報がないの確認の上で、併合方法は変量効果モデルを用いて実施した。研究協力者 D が、RevMan 5 を用いて実施した。

(2) 一致性の尺度の記述 (#14b)

【記述例】

フォレストプロットによる I^2 値から異質性(非一貫性の評価: #12d)を評価した。また、ファンネルプロットから出版バイアスを評価した。

15. 全研究のバイアス・リスク (#15)

累積するエビデンスに影響を及ぼし得るバイアス・リスク（「出版バイアス（出版されなかったために解析されなかった研究の影響）」、「選択的報告バイアス（検索された研究の中で一部除外して解析した影響）」など）の評価を記述する。

(1) 臨床試験登録の検索 (#15a)

【記述例】

出版バイアスを回避するために、介入方法 (I) を考慮して、UMIN-CTR と ICTRP のキーワード検索を行った。

(2) 著者への問合せ (#15b)

【記述例】

ランダム化と盲検化に関して不明確な報告がなされていた場合は、著者に問い合わせ、問合せをした事項と得られた結果とを別紙様式 (V) -11 に記述した。

(3) (事後メタアナリシス時) ファンネル・プロット (#15c)

【記述例】

ファンネル・プロットから出版バイアスを評価した。

(4) 研究内での選択的報告 (#15d)

【記述例】

非一貫性が高かった RCT●編を除外したが、サンプルサイズが対象となった RCT●編の中でも最も大きかった。

(5) その他のバイアス（上記以外に想定されるバイアス・リスクがあれば記載）

【記述例】

その他のバイアスについては、報告が弊社だけの研究が複数あることから、それらの結果と、他の国内外の結果を2分割して、同等性を考察した。

16. 追加的解析 (#16)

感度分析やサブグループ解析、メタ回帰分析などを実施した場合には、SR を実施する前にこれらの解析の必要性を認識し、計画的に実施したことを含めて記述する。ただし、後付け的な解析ではないことを確実に担保するには、事前にプロトコルを登録することが第一である。

【記述例 1】

事前の研究計画段階で設定したとおり、サブグループ解析として、介入した成分の濃度の高い研究と低い研究を2分割して、それぞれでメタアナリシスを実施した。実際には、介入した成分の濃度が●mg/dL以上の論文が●編、●mg/dL未満の論文が●編であった。

【記述例 2】

事前の研究計画段階で設定したとおり、サブグループ解析として、軽症者と疾病に罹患していない者とを2分割してメタアナリシスを実施した。具体的には、●●において●●～●●mmHgの群だけの研究結果を統合したメタアナリシスと、●●mmHg未満の群だけを統合したメタアナリシスを実施した。

17. 研究の選択 (#17)

スクリーニングした研究、適格性を評価した研究、レビューに含めた研究それぞれの数と各段階での除外理由をフローチャートで示す。

【記述例】

対象論文の抽出までのフローチャートを別紙様式 (V) -6 に示した。文献検索データベースにより検索された文献は、●●編であった。1次スクリーニングにて●●編に絞り込み、さらに2次スクリーニングを実施し、前述の条件に合致する論文を選択した結果、対象研究は●●編となった。採用文献リストは別紙様式 (V) -7 にまとめた。なお、2次スクリーニングにて除外した研究については、その理由とともに、除外文献リストを別紙様式 (V) -8 にまとめた。

18. 研究の特性 (#18)

各研究について、どのデータを抽出したか、研究のサイズ、PICOS、追跡期間と出典を示す。

【記述例】

抽出された対象研究●●編は、別紙様式 (V) -7 に示したように以下の特徴があった。◆◆らの研究(採1)は、英語で記述されていた。30～80歳の疾病に罹患していない日本人男女●●名を参加者とし、機能性関与成分の■■を1日当たり●●量で、12週間の介入後、4週間の観察期間を設けていた。●●名中、●●名(●●%)が試験を完了していた。介入群の●●名が下痢でドロップアウトしていた。コンプライアンスの記述はなかった。

19. 研究内のバイアス・リスク (#19)

各研究のバイアス・リスクのデータと、もしあれば、あらゆるアウトカムレベルでの評価を示す (#12a に対応)。また、2名の独立した評価の一致度を示す「一致率」と「κ係数」を記述する。2名が適正に独立して評価したことの証にもなる（方法「12.個別研究（全体）のバイアス・リスク (#12) と関連」）。

(1) バイアス・リスクの評価

【記述例】

別紙様式 (V) -11a の 8 項目について、各論文のバイアス・リスク評価を 2 名で独立して行い、一致率を算出した。単純な一致率は●●%、κ係数は●●で、中等度の一致だった。

各文献のバイアス・リスクの評価点は、採用文献番号 1 が●●（バイアス・リスク：中）文献番号 2 が●●（高）、文献番号 3 が●●（低）・・・だった（別紙様式 (V) -11）。

全体を通してバイアス・リスクは中程度から高い傾向にあった。ただし、後述するメタ

(2) 非直接性の評価

【記述例】

非直接性は、全項目 0 であり、非直接性なしと評価した（別紙様式 (V) -11）。

(3) 不精確の評価

【記述例】

対象となった RCT5 編の合計サンプル数は●●であり、不精確はないと評価した（別紙様式 (V) -11）。

(4) 非一貫性の評価

【記述例 1 メタアナリシスを実施した SR の場合】

非一貫性は、メタアナリシスでの採用文献●編に対して、異質性の検定により I^2 値を求めた結果、●●%（重要でない異質性）であった。

【記述例 2 定性的な SR の場合】

●●編中、●●編で有意差があったため、「非一貫性：中」(-1)と評価した。

20. 個別の研究の結果 (#20)

(1) 各介入群の単純な要約データの記述 (#20a)

別紙様式 (V) -11、(V) -13 を基に、本文中に主要アウトカム、副次アウトカムごとに記述する。

【記述例】

◆◆らの研究¹⁾の●週間の介入における主要アウトカム■■の結果では、平均値差は、●±●mg/dL ($p<0.05$) であった。◆◆et al.の研究²⁾の結果では・・・(以下同様に記述)。

(2) (メタアナリシスを実施した場合) 効果の推定量と信頼区間の記述 (フォレスト・プロット) (#20b)

メタアナリシスの場合、フォレスト・プロット中 (別紙様式 (V) -15) に示した効果推定量と信頼区間を記述する。

【記述例】

◆◆らの研究¹⁾の●週間の介入における主要アウトカム■■の結果では、重みづけ平均値差 (WMD) [95%信頼区間 (95%CI)] は、●[●-●] であった。

21. 結果の統合 (#21)

メタアナリシスの結果をフォレスト・プロットとファンネル・プロット (別紙様式 (V) -15) で示すとともに、統合した結果を記述する。

【記述例】

主要アウトカム■■について●研究を統合した結果、WMD[95%CI]は、●[●-●]で有意な上昇があった。95%信頼区間も比較的小さく、一貫性 (I^2 値) は●●%で「重要ではない異質性」であった。副次アウトカム■■も有意な上昇があった。

また、ファンネルプロットによる対称性を検討した結果、ほぼファンネルの形状を示した。

22. 全研究のバイアス・リスク (#22)

全研究のバイアス・リスク等の質に関する結果を全て記述する。

【記述例】

全体のバイアス・リスクは、・・・だった。非直接性は、・・・だった。不精確は・・・だった。非一貫性は、・・・だった。

23. 追加的解析 (#23)

感度分析やサブグループ解析、メタ回帰分析などを実施した場合には、その図とともに本文中に記述する。

【記述例】

介入期間の長短に関する感度分析として、●-●週間までの短期間の介入研究●編と、●-●週間までの長期間の介入研究●編を2分割し、それぞれメタアナリシスを行った結果・・・であった。

【記述例】

外挿性を検討するためにサブグループ解析として、日本人を対象とした研究●編と、それ以外の人を対象とした研究●編について別々にメタアナリシスを実施した。その結果、・・・・。両者ともに有意な向上があった。

24. エビデンスの要約 (#24)

主要アウトカムのエビデンスの強さを含めて主要な知見をまとめ、実際に消費者が当該食品又は機能性関与成分を摂取した場合にそれらの知見がどのように関係するかを丁寧に考察する。また、「機能性表示食品」制度の特有の検討事項も合わせて深く考察する。以下、その項目と記述例を示す。

(1) 有効性について (#24)

【記述例】

主要アウトカムである■■のメタアナリシスの結果、有意に■■の機能向上がみられたが、これは動物実験における作用機序の■■と一致していた。このことから有効性については・・・と考えられる。

(2) 機能性関与成分の定量的・定性的同等性について (#24)

【記述例】

機能性関与成分である■■は、■■から抽出され、■■の特徴を有している。定量的同等性については、・・・であり、・・・だと考えられる。定性的同等性については、・・・であり、・・・だと考えられる。したがって、・・・だと判断した。

(3) 研究の外挿性（研究対象とは異なる特性を持つ集団に対しても結果が当てはまるかどうか）について (#24)

【記述例】

対象論文●●編は日本人を対象としていたが、●●編はヨーロッパでの研究であり、日本人集団への結果の適用は・・・と考えられる。

(4) エビデンス総体（研究の妥当性・信頼性）について (#24)

【記述例】

全体のバイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性・・・・は、・・・と考えられ

(5) 有害事象について (#24)

【記述例】

医薬品との飲み合わせなどに伴う健康被害を防ぐために、機能性関与成分と医薬品との相互作用の有無についても、以下に議論した。もし高血圧症を有する患者が、■■という降圧剤と本食品を摂取した場合には、相互作用により・・・といった有害事象が考えられる。

1日の目安は、●●mg (●●錠) であるが、過剰摂取として●●倍量の摂取があった場

(6) 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性について (#24)

【記述例】

主要アウトカムが示しているのは、■■が■■を摂取することで■■といった効果が見られたということであり、表示しようとする機能性は■■が■■を摂取することで■■の機能向上が期待できるということである。・・・という観点から総合的に判断すると、得られた主要アウトカムから当該機能性を表示することは適切であると考えられる。

25. 限界 (#25)

(1) 研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述 (#25a)

【記述例】

本研究には、いくつかの限界と問題点がある。まず、対象となった1次研究において、・・・だと考えられる。また、全体のバイアス・リスクを考慮すると・・・と考えら

(2) レビューレベルでの限界の記述 (#25b)

同定した研究の収集が不完全であることや、出版バイアスなどについて記述する。

【記述例】

データベースは■■、■■を用いて、英文と和文の両方で●●、●●をキーワードとして、レビュー対象論文の収集を行った。しかし・・・といった点で、収集の網羅性に問題が残っている。出版バイアスについては、ファンネルプロットを用いて評価を行い、大きな出版バイアスが存在する可能性は低いと判断したが、・・・といった問題があった。

26. 結論 (#26)

PI(E)CO や得られたアウトカム、考察を踏まえて、簡潔に結論を述べる。その書きぶりは、批判的吟味に基づき、適正なものでなければならない(言い過ぎない)。併せて、今後の研究への意味合いを簡潔に記述する。

【記述例 (今後の研究への意味合いの部分)】

機能性関与成分である■■は、疾病に罹患していない女性の■■の部位において、■■の作用があると考えられた。ただし、男性と他の部位においての■■は依然として不明なままであるので、今後の研究による解明が求められる。

27. 資金源 (#27)

SR の資金源とその他の支援 (#27a)・SR における資金提供者の役割 (#27b)

資金源はほとんどの場合、自社であることが想定されるが、それを明記する必要がある。また、SR を自社で行ったのか、外部の委託業者に委託したのか（部分又は全部委託したのか）も記述する。

その他の支援者として、利益相反行為防止の観点から、研究者による協力など、金銭的な関係があった際には、名前・所属・役割を記述することが望ましい。また、外部の委託業者を經由して協力を得た研究者についても同様に、実名・所属・役割の記述が望まれる。

SR の実施者については、これまでどおり「イニシャル・部署・役割」のみの記述でも構わないが、SR 自体の信頼性（役割・責任所在の明確化）をより高めるために、実名を出すこともひとつの方法であると考えられる（ちなみに、本来の学術論文としての SR は当然ながら実名である）。また、委託先の社内体制についても同様に記述して、複数人による評価体制が敷かれており、かつ役割によっては独立した 2 名でレビューが行われていることを明確にする。

【記述例 1 自社で実施し、監修・検索・メタアナリシスなどで研究者などの協力を得た場合】

資金源は自社であった。SR の監修として、◆◆大学教授◆◆氏の支援を受け、謝金を支払った。データベース検索として、◆◆大学◆◆司書に依頼し、謝金を支払った。メタアナリシスの実施は◆◆統計研究所◆◆氏に依頼し、謝金を支払った。

【記述例 2 外部委託先を通して研究者などの協力を得た場合】

資金源は自社であった。SR は、◆◆株式会社に全て委託した。なお、総合評価・監修として、◆◆株式会社が設置した◆◆委員会のメンバーである◆◆研究所長◆◆氏、◆◆大学教授◆◆氏、◆◆大学准教授◆◆氏の 3 名に、委託先の◆◆株式会社から謝金が支払われた。

【記述例 実施者の記述（委託した社内の実施者も同様に記述する）】

本 SR において、本社員の役割は次のとおりであった。

研究者の役割

- | | | | |
|----|----------|------|------------------------|
| AA | ・・・部・・・課 | (A): | スクリーニング、質評価、構造化抄録の作成 |
| BB | ・・・部・・・課 | (B): | スクリーニング、質評価、構造化抄録の作成 |
| CC | ・・・部・・・課 | (C): | スクリーニング、質評価、構造化抄録の作成 |
| DD | ・・・部・・・課 | (D): | 総括、質評価、スクリーニング、本文執筆 |
| EE | ・・・部・・・課 | (E): | 質評価、スクリーニング、メタアナリシス、監修 |
| FF | ・・・部・・・課 | (F): | 検索 |