

「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告 添付資料

- 1 科学的根拠情報の収集、取りまとめと評価
- 2 検索の基本的考え
- 3 文献検索のフロー
- 4 (文献検索サイト) 検索結果まとめ
- 5 (文献検索サイト) 除外情報集計表
- 6 エビデンスデータシート
- 7 「研究の質」の評価採点表
- 8 Unpublished data、学会発表要旨等の評価
- 9 総合評価用集計シート
- 10 総合評価
- 11 COI について

以上

＜科学的根拠情報の収集、取りまとめと評価＞

1. 情報収集の対象：基本的考え方

- 1) 素材、成分を基本とするが、最終製品のような複合成分を用いたものがあればこれも採用する。学術論文に掲載されていない企業が保有する科学的根拠データ（非論文）なども含めて収集を行う。
- 2) ヒト試験に関する科学的根拠データ（論文、非論文）の収集を中心とする。科学的根拠について、作用機序等も含めた総合的な評価を行う観点から、動物実験や *in vitro* 試験で得られた科学的根拠データについても収集を行う。
- 3) 学会発表事例に関しても収集対象とするが、入手可能であれば抄録だけではなく、プレゼン資料、ポスター発表資料も収集する。
- 4) 効果が確認出来なかった試験結果であっても、収集対象とすること。
- 5) 収集した情報については、試験デザイン、試験方法、結果、結論の導き方の妥当性に注意して評価を行うこと。ヒト試験の非論文情報、動物実験や *in vitro* 試験の情報については、特にこの点注意する。

2. 収集情報の取りまとめと評価

- 1) 個々の科学的根拠情報を成分毎に「エビデンスデータシート」（添付6）に整理分類する。
- 2) 収集情報の内容に疑問がある場合は、著者など関係者に確認すること。
- 3) 同一成分内の機能分類に関しては、各機能性評価専門チーム内で仮の分類項目を設定し作業を進め、適宜見直しを行うこと。尚、対象とする機能性評価のマーカとなるものをプロジェクト統括委員会と作業の初期段階で共有すること。
- 4) ヒト介入試験については、収集した個々の情報の質の評価を、「エビデンスデータシート」（添付6）上の「研究の質の評価」の記述に従い実施すること。
- 5) 尚、学術誌に掲載されていないヒト試験データについては、「Unpublished data、学会発表要旨等の評価」（添付8）に基づき評価を行うこと。

3. 総合評価

- 1) 総合評価を行うための準備作業として、「総合評価用集計シート」（添付9）に必要情報を入力する。
- 2) ヒト介入試験については、メタアナリシスの結果、個々の研究については肯定的結果および否定的結果の数的状況（一貫性）が分かるように整理を行う。合わせて研

究の質の評価結果も入力する。

- 3) 動物試験、*in vitro* 試験に関してはヒト試験情報を補完しうる情報（作用機序に関するものなど）を中心に取りまとめる。
- 4) 「総合評価」（添付 10）に示されている【研究のタイプ、質、数の目安】、【一貫性の目安】に基づき、科学的根拠情報の強度判定を行う。

4. 情報源

以下の情報源を活用し、文献検索、各成分の科学的根拠情報の評価に活用すること。文献検索データベースに関しては、①は必ず使用すること。尚、文献検索などの調査の結果、必要と判断した情報の入手に費用が発生する場合は、事務局を通じて入手または費用精算すること。

1) 文献検索データベース

- ① PubMed (MEDLINE) 無料

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

- ② JDreamII (JSTPlus、JST7580、JMEDPlus) 有料

設定した検索式に基づく検索を当モデル事業の事務局に依頼することは可能。

<http://pr.jst.go.jp/jdream2/>

<http://pr.jst.go.jp/jdream2/database.html>

- ③ STN (CAplus、MEDLINE) 有料

CAplus は Chemical Abstracts を基としており（化学及び化学工学分野の文献情報、1808～）、物質名入力の網羅的のデータベースである。MEDLINE は PubMed 正式有料版であり、PubMed では制限されているスクリーニングコマンドが利用可能であるため、必要に応じて使用することとなる。

<http://www.jaici.or.jp/stn/dbsummary/db.html>

尚、以下のデータベースも有用性が高く、必要に応じ利用することが望ましい。

医中誌 WEB（特定非営利活動法人 医学中央雑誌刊行会：有料）

<http://www.jamas.or.jp/service/index.html>

SCORPUS（Elsevier社：有料） <http://www.scopus.com/home.url>

エルゼビア・ジャパンのサイト <http://japan.elsevier.com/scopusupport/>

2) 機能性素材データベース

- ① Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD) 有料

<http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/home.aspx?cs=&s=ND&AspxAutoDetectCookieSupport=1>

② Natural Standard Foods, Herbs & Supplements **有料**

<http://naturalstandard.com/databases/herbssupplements/all/A/>

3) 国際機関や海外行政機関（世界保健機関、米国、欧州連合、韓国など）の提供情報

① 世界保健機関

WHO Technical Report Series: 916 DIET, NUTRITION AND THE PREVENTION OF CHRONIC DISEASES

(2003) http://libdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf

日本語参考情報（坪野吉孝氏） <http://blog.livedoor.jp/ytsubono/tables/who.html>

② 米国

《米》NIH-NCCAM（国立補完代替医療センター）

Resources for Health Care Providers : <http://nccam.nih.gov/health/providers/EvidenceReportsfromAHRQ> :

<http://nccam.nih.gov/health/providers/evidencereports.htm>

Health Topics A-Z Evidence, from acupuncture to zinc.

<http://nccam.nih.gov/health/atoz.htm>

Cochrane Reviews (The Cochrane Collaboration) :

http://www2.cochrane.org/reviews/en/topics/22_reviews.html

セレン、n-3系脂肪酸、グルコサミン、イチョウ葉エキスのレビューあり（全文PDFのダウンロード可）。

限定的健康強調表示（QHC：Qualified Health Claims）：

承認案件：Qualified Health Claims: Letters of Enforcement Discretion

<http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/LabelClaims/QualifiedHealthClaims/ucm072756.htm>

セレンと癌関連、オメガ3脂肪酸と心臓病

却下案件：Qualified Health Claims: Letters of Denial

<http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/LabelClaims/QualifiedHealthClaims/ucm072751.htm>

ルテイン・ゼアキサンチンと加齢性黄斑変性症

グルコサミン and/or コンドロイチン硫酸と変形性関節症

結晶グルコサミン硫酸塩と変形性関節症

③ 欧州連合

EFSA Journal の検索ページ：

<http://www.efsa.europa.eu/en/publications/efsajournal.htm>

“Scientific Opinion on the substantiation of health claims”と成分名で検索

Register of Questions（The list of Article 13.1 health claims）提出分も検索可

<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionsListLoader?>

[panel=NDA&foodsectorarea=26](#)

その他関連 URL :

Nutrition and health claims :

<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/nutrition.htm?wtrl=01>

“General function” health claims under Article 13

<http://www.efsa.europa.eu/en/ndaclaims/ndaclaims13.htm>

“New function” health claims under Article 13.5

<http://www.efsa.europa.eu/en/ndaclaims/ndaclaims135.htm>

④ 韓国

「Regulatory Status on Health Functional Foods in Korea (韓国健康機能食品の規制状況)」、June 25,2010、Prof. Young In Park, Korea University

Ji Yeon Kim, Dai Byung Kim, Hyong Joo Lee, ” Regulations on health/functional foods in Korea” , Toxicology,Vol.221,2006,112-118

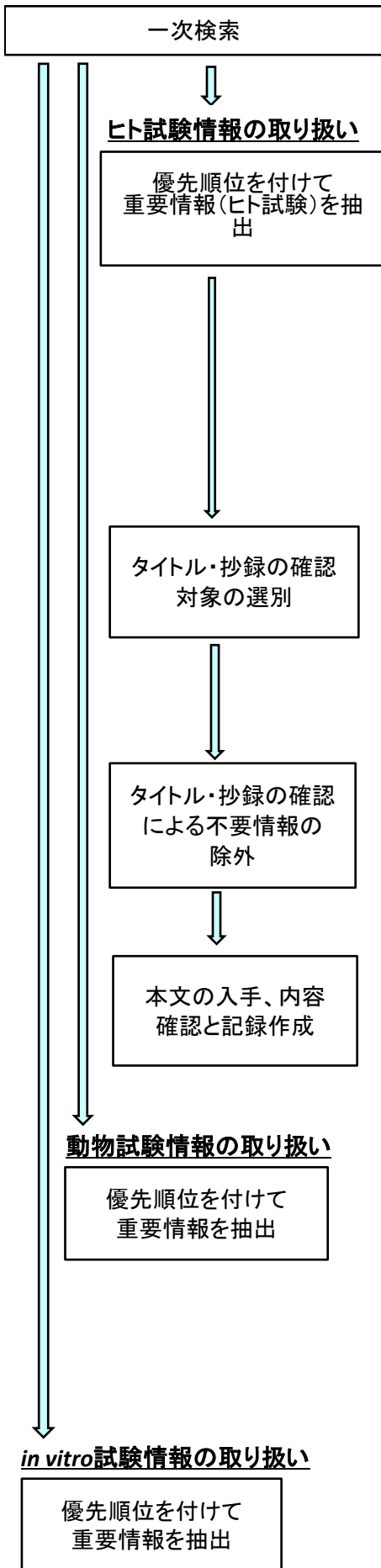
4) 企業が有する科学的データ（非論文）

事業者が有する科学的データは学術誌に掲載されていないものでも評価に資するものであればこれを積極的に活用する。評価は「Unpublished data、学会発表要旨等の評価」（添付8）に基づき行うこと。

以上

1. 情報の種類の優先度: 学術誌掲載論文 ⇒ 学会発表情報 ⇒ その他(未公開の社内データなど)
2. 研究の種別の優先度: ヒト試験 ⇒ 動物試験、*in vitro*試験
3. ヒト試験の学術誌掲載論文が少ない場合は、学会発表情報および未公開の社内情報の収集と評価に力点をおくことが望ましい。
4. ヒト試験の優先度: メタアナリシス ⇒ ヒト介入試験 ⇒ コホート研究、症例対照研究
5. 学術誌掲載のヒト介入試験の論文数が膨大な場合、メタアナリシスが存在すれば当該メタアナリシスおよびその対象論文の内容確認を中心としても良い。ただし、最新のメタアナリシス以降に発表された介入試験があればその内容も考慮すること。
6. その他、客観的基準や根拠に基づけば、抄録確認対象外とする情報を選別出来る。
例: 発行年による線引き、検索データベースの限定機能(PubMedの「Limits」機能など)、適切な絞り込み検索用語の使用、メタアナリシス対象論文に限定、etc.。
7. 抄録を確認した上で、「エビデンスデータシート」(添付6)への記載対象外としたヒト介入試験については、書誌事項、対象外とした理由を「除外情報集計表」(添付5)に記載すること。
例:
 - ・ 試験対象成分が本調査対象と異なるため。
 - ・ 食品ではなく塗布による皮膚症状への効果試験。
 - ・ 学会発表: 学術誌掲載論文が多数存在するため、評価を省略した。
8. ヒト試験の学術誌掲載論文が多い場合は、動物試験情報の収集と評価は作用機序と結び付けられる情報に絞って良い。
9. *in vitro*試験については、作用機序の説明に有効なものを選別して内容確認と記録作成を行う。

<文献検索のフロー>



- ・ 素材名、成分名などで検索(学名が明確になっているもの、別名があるもの、複数形も留意)

- ・ PubMedの場合、「Limits」機能を活用し、「Meta-Analysis」、「Randomized Controlled Trial」(RCT)、「Clinical Trial」(ヒト介入試験)を優先的に抽出し抄録を確認する。

- ・ 「Case Reports」(症例報告)、「Review」(総説)は必要に応じ抽出する(PubMedでは「Limits」機能あり)。

- ・ cohort(コホート)研究は、検索語で絞り込む必要があるが、これも必要に応じ実施する。PubMedでは、検索語「cohort」で絞った上で、「Search Field Tags」の「Title」または「Title/Abstract」(タイトルまたはタイトルと抄録のいずれにも検索語がなければヒットしない)で更に限定可能。

- ・ JDream II の場合も同様の優先度で抽出する。

- ・ ヒト介入試験の件数が多数な場合は、客観的な判断基準でタイトル・抄録の確認に供する情報を選別して良い。

例：発行年、RCTのみ、メタアナリシスの対象論文とメタアナリシス以後の論文に限定、PubMedの場合は「Limits」機能の「Subsets」で「Core clinical journals」(主要臨床雑誌)といった限定も可能。

- ・ タイトル・抄録を確認し、評価対象との直接的関連性がない、塗布による外用の効果などの不要情報を除外する。除外した情報は書誌事項と除外理由(「検索の基本的考え」(添付2)に例示)を「除外情報集計表」(添付5)に記載。

- ・ 内容を「エビデンスデータシート」(添付6)に反映させる。

- ・ 「エビデンスデータシート」(添付6)の内容を「総合評価用集計シート」(添付9)に反映させる。

- ・ 尚、論文情報が少ない場合は学会発表や業者保有の未公開の社内データの収集と評価も行うことが望ましい。

- ・ PubMedの場合、「Limits」機能を活用し、「Animals」を限定出来るので必要に応じ活用する。

- ・ ヒト試験の学術誌掲載論文が多い場合は、動物試験情報の収集と評価は作用機序と結び付けられる情報に絞って良い。

- ・ 選別した情報について、内容を確認し「エビデンスデータシート」(添付6)に反映させる。

- ・ 「エビデンスデータシート」(添付6)の内容を「総合評価用集計シート」(添付9)に反映させる。

- ・ PubMedの場合、「Limits」機能を活用し、「In Vitro」を限定出来るので必要に応じ活用する。

- ・ 作用機序の説明に有効なものを選別する。

- ・ 選別した情報について、内容確認し「エビデンスデータシート」(添付6)に反映させる。

- ・ 「エビデンスデータシート」(添付6)の内容を「総合評価用集計シート」(添付9)に反映させる。

(文献検索サイト)除外情報集計表

成分名：				
各カテゴリーで報数が多数の場合、適宜行を追加して記入すること				
	件数	PMID	書誌事項	除外理由
一次検索	1			
	2			
	3			
メタアナリシス	1			
	2			
	3			
	4			
コホート／症例対照研究	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
ヒト介入試験	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
評価対象外とした機能に関する情報				

「研究の質」の評価 採点表

文献番号	成分名	対象機能	雑誌名、Vol.、Page、発表年(西暦)	PMID番号
------	-----	------	-----------------------	--------

「研究の質」の評価 評価視点 (まず、ピンクの網かけの「評価視点」を評価し、その段階でQL4がつけた場合は、その他の評価視点に基づく評価は不要。)	研究の位置づけ 「○」⇒0点 「×」or「-」⇒QL3	★印項目 「○」⇒0点 「×」or「-」⇒QL4	プラス加点項目 「○」⇒1点 「×」or「-」⇒0点	マイナス加点項目 「○」⇒0点 「×」or「-」⇒-1点	小計
当該研究の位置づけ					
査読あり論文か					0
試験デザインは適切か					
①試験目的は説明されているか★					0
②試験デザインについて説明されているか★					0
③対照群が設定されているか(プラセボまたは比較対象物質を置いているか)					
④無作為化試験か					
⑤無作為化試験の場合、無作為化が適切にされているか(乱数表、コンピューター処理など)					
⑥盲検試験か					0
⑦盲検試験の場合、二重盲検か					
⑧盲検試験の場合、盲検化の方法が具体的に記載されているか(リクルーティング方法、プラセボ形態や摂取方法などで、方法に違いがないか)					
対象者は適切か					
①試験目的に照らして対象者の選定理由が明記されているか★					0
②対象者の除外基準が明記されているか					0
③脱落者数や割合が記載され、脱落理由が示されているか					
n数は適切か					
①統計解析をする上で十分な対象者数が確保されているか★(群間比較試験では、個人差のパラツキを解消するために十分な数であるか)					0
試験物質は適切か					
①試験物質の起源(使用部位)、製法についての記述があるか					
②試験物質の規格(機能成分含量他)について説明されているか					0
③試験物質の分析方法は説明されているか					
④対照群が設定されている場合、比較対象物質の選定理由が明記されているか					
摂取形態、摂取時期、摂取方法、摂取量、摂取期間は適切か					
①摂取形態が明記されているか					
②摂取時期、摂取方法は明記されているか					0
③摂取量は複数の水準が設けられているか					
④試験結果を観察するのに十分な期間が設けられているか					
介入の方法は適切か					
①食事コントロールの有無について明記されているか					
②医薬品についての摂取制限が明記されているか					0
③プロトコル上の重大な変更はなかったか					
マーカーは適切か					
①生物学的、方法的に検証されているマーカーが用いられているか					0
統計処理は適切か					
①結果は統計解析されているか★					0
②統計解析の方法は適切か(例:多重性が考慮されているか)					0
考察の妥当性					
①得られた結果は統計学的に十分な有意差があり、かつ医学的にも意味のある差である旨の記述があるかを確認できるものであったか					0
②統計結果が適切に解釈されたか					
合計	0	1つでもQL4がある場合はQL4で判定	0	0	0
論文の評価 QL1 : 質が高い(いずれの評価視点においても適切) QL2 : 質は中程度(一部の評価視点において不十分な点はあるものの、概ね適切) QL3 : 質が低い(多くの視点において不適切) QL4 : 著しく質が低い(総合評価においては考慮しない)	※ 1つでもQL3かQL4がある場合は、自動的にQL3もしくはQL4(ランク低い方を選択)判定とする。 ※ 評価点の目安(最高得点を15点、最低得点を-8点とした場合) QL1:10点以上、QL2:5点以上9点以下、QL3:4点以下 (補足)エビデンスレベル区分については、韓国の採点法(QL1とQL2の区分を0.75掛け、QL2とQL3の区分「ライン」を0.55掛け)で準用しているが、最終的には個々の評価状況も踏まえて見直す可能性がある。 QL1とQL2の境界算出根拠 : (15+8) × 0.75 = 17.25 17.25 - 8 = 9.25 ⇒ 9点 QL2とQL3の境界算出根拠 : (15+8) × 0.55 = 12.65 12.65 - 8 = 4.65 ⇒ 5点				

Unpublished data、学会発表要旨等の評価

学術誌などに掲載されていないデータ（Unpublished data）や未発表データ、社内報告書、学会の口頭発表要旨・ポスターなどを以下の二つに大別し、評価をする。ただし、これらのデータは最終的に何らかの形で公開されることを前提とする。

1. 論文の形式になっているデータ：研究目的、背景、方法（統計解析を含む）、結果、考察、引用文献が記載されている。
→published data と同等の評価を行う。（ただし、位置付けは低い）
2. 論文の形式が不満足なデータ：投稿論文として受理されない論文
→欠如している部分を減点評価してランク付けをする。さらに機能性評価専門チームがそれぞれのデータのアウトカムについてコメントを作成する。

評価項目	減点
要旨の記載がない	-1.0
目的の記載がない、あるいは不明	-1.0
研究背景の記載がない、あるいは不明	-1.0
試験方法（統計解析を含む）の記載が不十分で一部不明	-4.0
試験方法が不適切、	-2.0
結果の解析が不適切	-2.0
考察の記載がない	-2.0
考察内容が不十分	-1.0
引用文献の記載がない	-1.0

ランク A: ~ -5.0

ランク B: -6.0 ~ -9.0

ランク C: -10.0 ~

- ・方法と結果だけのデータをランク付けし、アウトカムを集約する。
- ・学会要旨集、ポスター発表データもランク付け可能。

3. （査読のないものは）必要に応じてパネルの評価を受ける。

総合評価用集計シート

評価対象の成分名

--

評価対象機能

--

QL2 (研究の質が中程度)							
文献番号	発表年	雑誌名	試験 デザイン	日本人試 験か	n数	統計学的 有意性	まとめ

QL3 (研究の質が低い)							
文献番号	発表年	雑誌名	試験 デザイン	日本人試 験か	n数	統計学的 有意性	まとめ

ヒト介入試験(否定的なもの) < >内はImpact factor

QL1 (研究の質が高い)							
文献番号	発表年	雑誌名	試験 デザイン	日本人試 験か	n数	統計学的 有意性	まとめ

QL2 (研究の質が中程度)							
文献番号	発表年	雑誌名	試験 デザイン	日本人試 験か	n数	統計学的 有意性	まとめ

QL3 (研究の質が低い)							
文献番号	発表年	雑誌名	試験 デザイン	日本人試 験か	n数	統計学的 有意性	まとめ

ヒト介入試験のまとめ

--

総合評価用集計シート

評価対象の成分名

--

評価対象機能

--

コホート

コホート／症例対照研究(肯定的なもの) < >内はImpact factor

文献番号	発表年	雑誌名	n数	統計学的 有意性	まとめ

コホート／症例対照研究(否定的なもの) < >内はImpact factor

文献番号	発表年	雑誌名	n数	統計学的 有意性	まとめ

コホート／症例対照研究のまとめ

--

動物試験

(作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの)

文献番号	発表年	雑誌名	試験デザイン	n数	統計学的 有意性	まとめ(有効性の有無、作用機序など)

in vitro 試験

(作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの)

文献番号	雑誌名	まとめ

動物試験／in vitro 試験のまとめ

--

総合評価

成分名:

対象機能:

パネル評価結果

機能性評価専門チーム評価結果

科学的根拠レベル 総合評価	
A	機能性について 明確で十分な根拠 がある (Convincing)
B	機能性について 肯定的な根拠がある (Probable)
C	機能性について 示唆的な根拠がある (Possible)
D	機能性について 示唆的な根拠が 少数ながら存在する が不十分
E	ヒトでの効果確認例 がなく、根拠レベル の評価不能
F	機能性について否定 的な根拠がある あるいは、根拠情報 と見なせるものがほ とんどない

評価
パネル
による
総合評価

	研究タイプ、質、数 の目安	一貫性 の目安	プラス 要因
A	<ul style="list-style-type: none"> 適切に実施された肯定的なメタアナリシス論文が2報以上 and/or 質が高く肯定的な大規模RCT論文(1群100名以上)が2報以上 and/or 質が高く肯定的なRCT論文が4報以上 	肯定的結果で ほぼ一貫している	作用機序が明確に説明できる(プラス判定) 対象が日本人で肯定的結果(プラス判定)
B	<ul style="list-style-type: none"> 質が中程度以上で肯定的な大規模RCT論文が2報以上 and/or 質が中程度以上で肯定的なRCT論文が4報以上 (RCT以外の研究で*肯定的かつ質が高いものがあればこれも考慮する) *観察研究(前向きコホート、症例対照研究)など 	肯定的な結果が 否定的結果に 大きく優る	
C	<ul style="list-style-type: none"> 原則、質が低いものも含めて、肯定的なRCT論文が2報以上 (RCT以外の研究*で肯定的かつ質が中程度以上のものがあればこれも考慮する) *観察研究(前向きコホート、症例対照研究)など 	肯定的な結果が 否定的結果に 優る	
D	<ul style="list-style-type: none"> 質が低い、RCT以外の介入研究で効果確認例あり 症例報告 動物試験による効果確認例が複数あり 査読雑誌に掲載されたヒトを対象とした論文はない 	肯定的な結果と否 定な結果の両方 が存在する	
E	<ul style="list-style-type: none"> ヒト試験による効果確認例なし 動物試験による効果確認例あり 	一貫性の評価に 資するほどのヒト 試験の報告例が ない	
F	<ul style="list-style-type: none"> ヒト試験において肯定的な論文はない 	否定的な結果で ほぼ一貫 している	

