

機能性関与成分の考え方（例）

- ① 成分が単一の化合物若しくは構造式が近似した 5 化合物程度の低分子（分子量 1,500 程度以下）化合物群又は腸内細菌等である場合
化合物としての例：キシリトール
（品質保証にはパターン分析はほとんど不要であり、個別定量で対応が可能である。）
腸内細菌等としての例：ビフィズス菌〇〇株
（品質保証には、株レベルの同定・定量で対応が可能である。）
- ② 成分が一定の構造式で代表され、基原等で規制される少数（およそ 20 化合物以内）の低分子（分子量 1,500 程度以下）化合物群である場合
化合物群としての例：温州ミカン由来 β -クリプトキサンチン脂肪酸エステル、ビルベリー由来アントシアニン（デルフィニジン、シアニジン、ペチュニジン、ペオニジン、マルビジンの 3-O-グルコシド及び 3-O-ガラクトシド）、ダイズイソフラボン（ダイジン、グリシチン、ゲニスチン、6''-O-アセチル体 x3、6''-O-マロニル体 x3、ダイゼイン、グリシテイン、ゲニステイン）
（品質保証には、定量分析に定性的なパターン分析を組み合わせる必要がある。）
- ③ 成分が一定の特徴的な構造を持つ（一定の構造式で表せる）高分子（分子量 1,500 程度以上）であり、基原に加え、構造式、重合度や分子量等で化合物群を規定でき、成分の定性が可能である場合
化合物群としての例：リンゴ由来ポリフェノール、グアバ由来ポリフェノール、トウモロコシ由来難溶性デキストリン、サイリウム食物繊維
（品質保証には、定量分析だけでなく、基原の保証や化合物群としての特徴を捉えた何らかの指標を組み合わせた定性分析が必要である。）
- ④ 機能性の科学的根拠の一部を説明できる特定の成分が判明しているものの、当該特定の成分のみでは機能性の全てを説明することはできないエキス等である場合
エキス等としての例：〇〇エキス、××エキス
（品質保証には、指標成分の定量確認だけでなく、形態学、分析化学（指標成分の定性的なパターン分析等）、分子生物学等の観点からの基原の保証が必要である。）

エキス等の考え方について

●指標成分の考え方

- ・指標成分とは、機能性関与成分の同等性を確保するための指標であり、エキス等に含まれる定性確認及び定量確認が可能な特定の成分である。
- ・エキス等を機能性関与成分とする場合の指標成分の要件
 - ① 複数の成分を設定すること
 - ② エキス等に特徴的な成分であること
 - ③ 少なくとも1つの指標成分について、エキス等の機能性に係る作用機序について、*in vitro*試験及び*in vivo*試験又は臨床試験（ヒト試験）により考察されているものであること

●原材料（エキス等）の規格を示す資料

○製造方法、製造手順に係る資料

届出しようとする食品の機能性関与成分としてのエキス等について、以下の各工程における規格を適切に設定し、エキス等としての同等性を担保する必要がある。各工程における規格が設定される項目の例を以下に示す。

①植物の収集の過程

- ・属、種、亜種、品種
- ・産地
- ・採取時期
- ・栽培方法
- ・選定方法
- ・収穫後の処理（洗浄方法、保存方法）

②細断・混合・初期抽出

- ・基原植物の使用部位
- ・使用部位の分離方法
- ・基原の切度
- ・抽出条件（溶媒、温度、量、時間、回数）

③抽出後の処理

- ・酵素処理条件（酵素番号を含む。）
- ・その他反応条件

④分離・精製

- ・分離・精製条件（抽出条件、ろ過条件）

⑤乾燥・濃縮

- ・乾燥・濃縮方法（スプレードライ（噴霧乾燥）式、フリーズドライ（凍結乾燥））

⑥その他

- ・物理的加工条件（粉末化、安定化）

- ・殺菌方法

⑦製造者及び製造所所在地

- ・②から⑥までの製造工程を行う製造者及び製造所所在地

○エキス等の同等性の確認方法に係る資料

エキス等の同等性の確認方法の例として、以下の項目が挙げられる。届出しようとする食品に含まれるエキス等の同等性の確認方法として、適切なものを選択し、同等性を確認するための規格を設定することが必要となる。

なお、機能性表示食品制度において、指標成分の名称及び指標成分の含有量並びに確認試験の方法を設定することは必須とする。

- ・指標成分の名称
- ・指標成分の含有量（上限値、下限値）
- ・指標成分の構造（分子量、構造式、アミノ酸配列）
- ・エキス等の性状（色、粘度）
- ・確認試験の方法（パターン分析、薄層クロマトグラフィー、主成分分析、活性試験、ELISA、ウエスタンブロッティング）

※原則としてパターン分析。それに加え、確認試験として何を選択するかは、事業者の判断とする。

※この確認試験の方法に基づき、安全性及び機能性の評価におけるエキス等の同等性の評価を行う。

- ・確認試験の頻度
- ・純度試験
- ・乾燥重量
- ・灰分の重量
- ・酸の重量
- ・不溶性灰分の重量

●エキス等の同等性を担保するための資料

食品の GMP で求められている項目のうち、エキス等の同等性を担保するために必要な項目として、製品標準書、製造管理基準書、製造記録、品質管理基準書、試験方法、保存サンプル、試験記録及び試験成績書が挙げられる。これらの項目について、GMP を取得している製造所においては、当該 GMP に基づき書類の作成及び保管を行う。一方、GMP を取得していない製造所において製造する場合には、届出者において作成し、適切に保管を行う。以下に、各項目の考え方を示す。

- ・製品標準書

当該製品に関して、①製品名、②成分及び配合組成、③原材料、中間製品及び原材料製品の規格及び試験方法、④表示に関する規格、⑤製造方法及び製造手順、⑥その他必要事項について記載した製品標準書を作成する。

- ・ 製造管理基準書
 当該製品に関して、①原材料の受入れ、保管時に関する留意事項、②製品の保管、出荷時の留意事項、③製造工程に関する管理事項、④製造設備等の管理に関する事項、⑤その他の製造管理に係る事項、⑥工程ごとに責任者を選定し、責任体制を明確にすることについて記載した製造管理基準書を作成する。
- ・ 製造記録
 当該製品に関して、①日付、②使用した主要な個々の装置とラインの識別情報、③使用した各原材料又は中間製品のロット番号を含む具体的な識別番号、④加工処理の過程で使用された各原材料の重量又は測定値、⑤工程内試験検査結果、⑥包装及び表示場所の点検、⑦製造終了時の実際の製造量と収率の記述、⑧使用したラベルの見本、コピー又は記録を含むラベル管理記録、⑨使用した製品容器の記述、⑩実施した検体採取の記述、⑪実施した調査と記載された工程からの逸脱に関する特記事項、⑫記載した工程を実施した従業員と直接監督した従業員の識別情報、⑬上記の記録に関する責任者の確認記録について記載した製造記録を作成する。
- ・ 品質管理基準書
 当該製品に関して、①検体採取の方法に係る事項、②試験検査結果の判定に係る事項、③試験検査結果の判定についての責任者への報告に係る事項、④保存サンプルの採取及び管理に係る事項、⑤試験検査に係る設備及び機器の点検整備に係る事項、⑥その他の試験検査に係る事項について記載した品質管理基準書を作成する。
- ・ 保存サンプル
 当該製品が製造された日から3年間又は賞味期限から更に1年間は製造ロットごとに保存サンプルを保管するものとする。検体数については、1ロットにつき3検体以上再分析が可能な検体数を保存すること。
- ・ 試験記録
 当該製品に関して設定した製品規格に適合していることを確認するために必要な全ての試験から得られたデータのこと。
- ・ 試験成績書
 当該製品に関して設定した製品規格に適合していることを確認するために必要な試験について、ロットごとに、①製品の名称又は製品コード、②ロット番号、③発効日、④賞味期限、⑤規格値及び得られた結果、試験方法、⑥その他必要な事項について記載された試験成績書を作成する。

●定性確認、定量確認の実施に当たっての考え方

○定量確認（原材料（エキス等）及び最終製品）

- ・ 指標成分の定量分析の方法を示す資料（標準作業手順書）を添付する。
- ・ 定量分析についてバリデーションをとる。
- ・ 定量分析の結果（分析試験成績書）を添付する。

・複数ロットにおいて、指標成分がばらつかないかを確認する必要がある。

○定性確認（原材料（エキス等））

・エキスの規格として設定した確認試験の方法を示す資料（標準作業手順書）を添付する。

・定性試験の結果（分析試験成績書）を添付する。クロマトグラム、TLC の画像データ等を添付する。

・複数ロットにおいて、指標成分がばらつかないかを確認する必要がある。

○定性確認（最終製品）

・定性試験の方法を示す資料（標準作業手順書）を添付する。

※製剤の前処理等の条件が追加になるため、原材料（エキス等）の定性試験の方法とは別に提出する必要がある。

・定性試験の結果（分析試験成績書）を添付する。クロマトグラム、TLC の画像データ等を添付する。

・複数ロットにおいて、指標成分がばらつかないかを確認する必要がある。

別紙 2

軽症者が含まれたデータの取扱いについて

機能性表示食品制度は、疾病に罹患していない者を対象に、機能性関与成分によって特定の保健の目的が期待できる旨を表示するものである。従って、機能性関与成分の機能性に関する臨床試験（ヒト試験）は、機能性表示食品の対象とする摂取者層に対する機能を確認することが必要である。

本制度において、表示しようとする機能性に関する科学的根拠となる臨床試験（ヒト試験）及び研究レビューの対象となる臨床試験（ヒト試験）は、特定保健用食品制度における「ヒトを対象とした試験」と同意であり、原則として「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日付け消食表第 259 号消費者庁次長通知）の別添 2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」において示された試験方法に準拠することとしており、軽症者等を含むデータについて例外的に、当該留意事項に記載された 7 つの保健の用途（コレステロール関係、中長期的な血中中性脂肪関係、食後の血中中性脂肪の上昇関係、血圧関係、食後の血糖上昇関係、体脂肪関係及び整腸関係）での範囲内に限り、その使用を認めている。

これに加え、保健の目的が期待できる旨の表示として、「鼻目のアレルギー反応」、「中長期的な血清尿酸値」及び「食後の血清尿酸値の上昇」に関する表示をする場合の科学的根拠において、次に示す範囲内に限り、軽症者が含まれたデータについても、例外的にその使用を認めることとする。

1. 鼻目のアレルギー反応関係

(1) 試験方法

原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。なお、試験方法は並行群間比較試験、クロスオーバー比較試験のいずれかを用いることができる。

また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。

(2) 評価指標

「鼻目症状」及び「日常生活の支障度」とする。ただし、日常生活の支障度は鼻目症状の変化に伴うことを条件とし、鼻目症状と併せて評価を行う。

各評価指標の評価方法は、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」に記載されたアレルギー性鼻炎症状の重症度分類、日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票又はそれに類似した海外の指標や妥当性が検証されたものを使用する。なお、一部の指標でも機能が確認できれば、データとして使

用できる。

また、アレルゲンの飛散量と試験結果について、一部の測定ポイントのみで有意差が付いた場合でも、適切に考察されていれば、データとして使用できる。

(3) 摂取期間（試験期間）

設定しない。

(4) 対象被験者

健常者又は健常者及び軽症者を対象とする。

健常者：鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を摂取していない者

軽症者：鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を時々摂取している（常用していない）者

(5) 機能性の確認方法

健常者又は健常者と軽症者全体で機能を確認し、その際の有意水準は5%とする。ただし、健常者と軽症者全体で機能を確認する場合は、被験者におおむね半数以上の健常者が含まれることを条件とする。

なお、健常者の割合が不明な場合は、評価指標の数値等から健常者がおおむね半数以上と推測できる適切な理由が必要である。

(6) 表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い

論文において対象被験者が健常者として取り扱われていることが確認できる場合、表示しようとする機能性以外の検査値等が疾病域に該当してもデータとして使用できる。ただし、検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合、その検査値等が疾病域に該当するデータ若しくは該当しないデータ又は検査値等が不明なデータのいずれに該当するか確認すること。

2. 中長期的な血清尿酸値関係

(1) 試験方法

原則としてRCT（ランダム化比較試験）とする。なお、試験方法は並行群間比較試験が推奨されるが、クロスオーバー比較試験を用いることもできる。

また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性

関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。

(2) 評価指標

血清尿酸値

(3) 摂取期間（試験期間）

原則として12週間とし、4週間の後観察期間も設定する。なお、機能性関与成分の特性に応じて、科学的合理性が担保された別の試験方法を用いることもできる。

(4) 対象被験者

健常者又は健康者及び軽症者を対象とする。

健康者：血清尿酸値が7.0mg/dL以下の者

軽症者：血清尿酸値が7.1～7.9mg/dLの者

(5) 機能性の確認方法

健常者又は健康者と軽症者全体で機能を確認し、その際の有意水準は5%とする。ただし、健康者と軽症者全体で機能を確認する場合は、被験者におおむね半数以上の健康者が含まれることを条件とする。

なお、健康者の割合が不明な場合は、評価指標の数値等から健康者がおおむね半数以上と推測できる適切な理由が必要である。

(6) 表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い

論文において健康者として取り扱われていることが確認できる場合、表示しようとする機能性以外の検査値等が疾病域に該当してもデータとして使用できる。ただし、検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合、その検査値等が疾病域に該当するデータ若しくは該当しないデータ又は検査値等が不明なデータのいずれに該当するか確認すること。

3. 食後の血清尿酸値の上昇関係

(1) 試験方法

原則としてRCT（ランダム化比較試験）とする。なお、試験方法はクロスオーバー比較試験が推奨されるが、並行群間比較試験を用いることもできる。

また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。なお、血清尿酸値の過度な上昇を避けるために、

1. 0mg/dL 程度の上昇を目安に、負荷食を設定することが望ましい。

(2) 評価指標

血清尿酸値及び AUC

(3) 摂取期間 (試験期間)

負荷食と共に 1 回摂取、又は継続摂取後、負荷食と共に 1 回摂取する。
なお、血清尿酸値の測定ポイントは、摂取前及び摂取後の推移が評価できる適切なポイントとする。

(4) 対象被験者

健常者又は健常者及び軽症者を対象とする。

健常者：血清尿酸値が 7.0mg/dL 以下の者

軽症者：血清尿酸値が 7.1~7.9mg/dL の者

(5) 機能性の確認方法

健常者、又は健常者と軽症者全体で機能を確認し、その際の有意水準は 5% とする。ただし、健常者と軽症者全体で機能を確認する場合は、被験者におおむね半数以上の健常者が含まれることを条件とする。

なお、健常者の割合が不明な場合は、評価指標の数値等から健常者がおおむね半数以上と推測できる適切な理由が必要である。

(6) 表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い

論文において対象被験者が健常者として取り扱われていることが確認できる場合、表示しようとする機能性以外の検査値等が疾病域に該当してもデータとして使用できる。ただし、検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合、その検査値等が疾病域に該当するデータ若しくは該当しないデータ又は検査値等が不明なデータのいずれに該当するか確認すること。

ランダム化比較試験を報告する際に含まれるべき情報の CONSORT 2010 チェックリスト
 CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomized trial

章/トピック (Section/Topic)	項目 番号 (Item No)	チェックリスト項目 (Checklist Item)	届出資 料名	報告頁 (Reporte d on page No)
タイトル・抄録 (Title and Abstract)	1a	タイトルにランダム化比較試験であることを記載		
	1b	試験デザイン (trial design), 方法 (method), 結果 (result), 結論 (conclusion) の構造化抄録 (詳細は「雑誌および会議録でのランダム化試験の抄録に対する CONSORT 声明」を参照)		
はじめに(Introduction) 背景・目的 (Background and Objective)	2a	科学的背景と論拠 (rationale) の説明		
	2b	特定の目的または仮説 (hypothesis)		
方法(Method)				
試験デザイン (Trial Design)	3a	試験デザインの記述 (並行群間, 要因分析など), 割付け比を含む。		
	3b	試験開始後の方法上の重要な変更 (適格基準 eligibility criteria など) とその理由		
参加者 (Participant)	4a	参加者の適格基準 (eligibility criteria)		
	4b	データが収集されたセッティング (setting) と場所		
介入 (Intervention)	5	再現可能となるような詳細な各群の介入。実際にいつどのように実施されたかを含む。		
アウトカム (Outcome)	6a	事前に特定され明確に定義された主要・副次的アウトカム評価項目。いつどのように評価されたかを含む。		
	6b	試験開始後のアウトカムの変更とその理由		
症例数 (Sample size)	7a	どのように目標症例数が決められたか。		
	7b	あてはまる場合には, 中間解析と中止基準の説明		
ランダム化 (Randomization)				
順番の作成 (Sequence generation)	8a	割振り (allocation) 順番を作成 (generate) した方法		
	8b	割振りのタイプ: 制限の詳細 (ブロック化, ブロックサイズなど)		
割振りの隠蔽機構 (Allocation concealment mechanism)	9	ランダム割振り順番の実施に用いられた機構 (番号付き容器など), 各群の割付けが終了するまで割振り順番が隠蔽されていたかどうかの記述		
実施 (Implementation)	10	誰が割振り順番を作成したか, 誰が参加者を組入れ (enrollment) したか, 誰が参加者を各群に割付けた (assign) か。		
ブラインディング (Blinding)				
ブラインディング (Blinding)	11a	ブラインド化されていた場合, 介入に割付け後, 誰がどのようにブラインド化されていたか (参加者, 介入実施者, アウトカムの評価者など)。		
	11b	関連する場合, 介入の類似性の記述		
統計学的手法 (Statistical method)				
統計学的手法 (Statistical method)	12a	主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法		
	12b	サブグループ解析や調整解析のような追加的解析の手法		

結果 (Results)				
参加者の流れ (Participant flow) (フローチャートを強く推奨)	13a	各群について、ランダム割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記述		
	13b	各群について、追跡不能例とランダム化後の除外例を理由とともに記述		
募集 (Recruitment)	14a	参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付		
	14b	試験が終了または中止した理由		
ベースライン・データ (Baseline data)	15	各群のベースラインにおける人口統計学的 (demographic)、臨床的な特性を示す表		
解析された人数 (Number analyzed)	16	各群について、各解析における参加者数 (分母)、解析が元の割付け群によるものであるか。		
アウトカムと推定 (Outcome and estimation)	17a	主要・副次的アウトカムのそれぞれについて、各群の結果、介入のエフェクト・サイズの推定とその精度 (95%信頼区間など)		
	17b	2項アウトカムについては、絶対エフェクト・サイズと相対エフェクト・サイズの両方を記載することが推奨される。		
補助的解析 (Ancillary analysis)	18	サブグループ解析や調整解析を含む、実施した他の解析の結果。事前に特定された解析と探索的解析を区別する。		
害 (Harm)	19	各群のすべての重要な害 (harm) または意図しない効果 (詳細は「ランダム化試験における害のよりよい報告: CONSORT 声明の拡張」 ²⁸⁾ を参照)		
考察 (Discussion)				
限界 (Limitation)	20	試験の限界、可能性のあるバイアスや精度低下の原因、関連する場合は解析の多重性の原因を記載		
一般化可能性 (Generalisability)	21	試験結果の一般化可能性 (外的妥当性、適用性)		
解釈 (Interpretation)	22	結果の解釈、有益性と有害性のバランス、他の関連するエビデンス		
その他の情報 (Other information)				
登録 (Registration)	23	登録番号と試験登録名		
プロトコル (Protocol)	24	可能であれば、完全なプロトコルの入手方法		
資金提供者 (Funding)	25	資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など)、資金提供者の役割		

津谷喜一郎, 元雄良治, 中山健夫訳. CONSORT 声明 2010 声明: ランダム化並行群間比較試験報告のための最新ガイドライン. 薬理と治療. vol38, no.11, 2010. URL: http://www.lifescience.co.jp/yk/jpt_online/consort.html より引用した上で、「届出資料名」の欄を追加

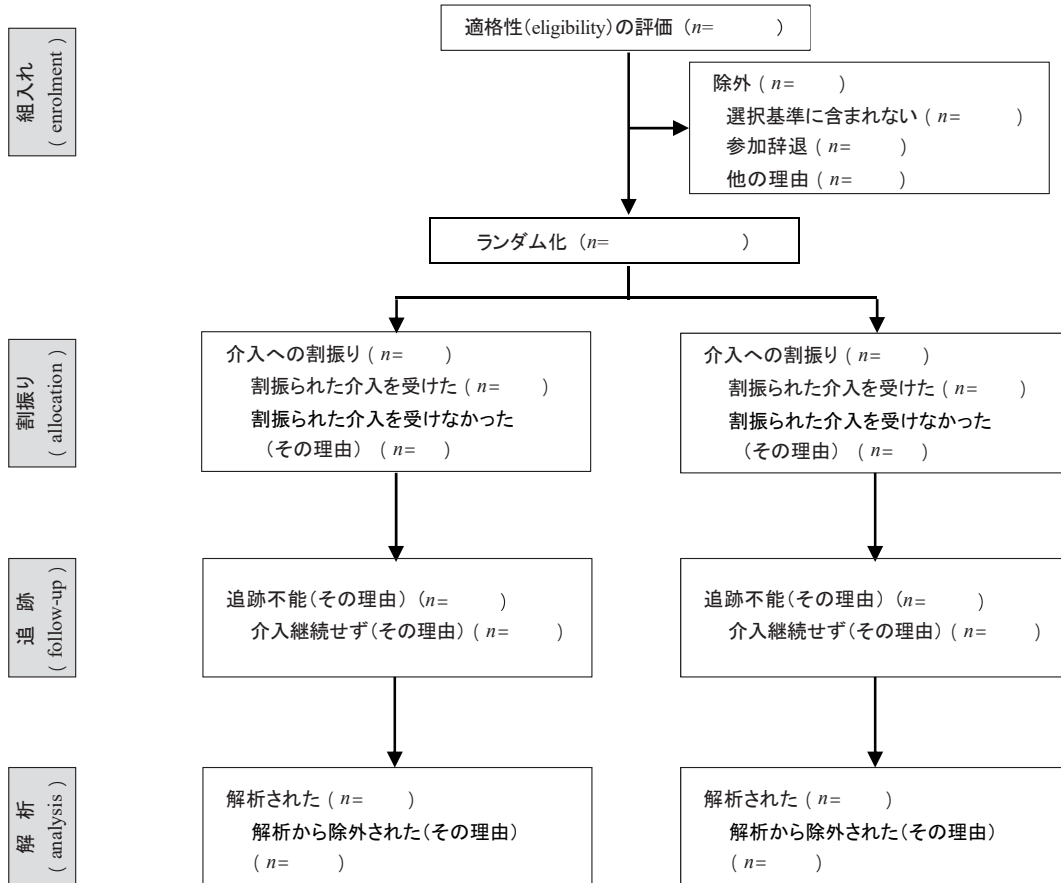


図 2群間並行ランダム化比較試験の各段階の過程を示すフローチャート(組入れ, 介入への割振り, 追跡, データ解析)

Flow diagram of the progress through the phases of a parallel randomized trial of two groups (that is, enrolment, intervention allocation, follow-up, and data analysis)

別紙 4

システマティックレビュー (systematic review:SR) の実施手順に係る考え方
(例)

① 表示しようとする機能性に見合ったリサーチクエスションの設定

検証すべきリサーチクエスションとして、P (Participants: 誰に)、I (Intervention: 何をすると) 又は E (Exposure: 何によって)、C (Comparison: 何と比較して)、O (Outcome: どうなるか)、いわゆる PICO (臨床研究に適用) 又は PECO (観察研究に適用) の考え方にに基づき、構造的に設定する。

② レビューワーの選定

SR の客観性を保つために、レビューワーは原則として 2 名以上とする。関連研究のスクリーニングは 2 名 (A、B) 以上が独立して行い、それぞれの結果に相違点や疑問点があれば両者の間で協議することとする。協議の結果、それらの解決が困難な場合は、別のもう 1 名 (C) 以上が仲裁する。

レビューワー A、B には関連分野の学術論文 (英語及び日本語) を批判的に吟味できるスキルが求められる。また、レビューワー C については、このようなスキルに加えて、博士又は修士の学位を有すること、査読付き学術論文の筆頭著者としての執筆経験を有すること、SR に精通していることなどを満たす者であることが望まれる。

上記のようなスキルを持つ者が身近にいない場合は、SR の一部又は全部の作業について、専門家への協力依頼等を行うことも可能である。

なお、メタアナリシスの実施に当たっては、論文間の異質性評価に係る知識等、高度な専門性が要求される。SR の実施経験がない者 (査読付き SR 論文の著者としての実績がない者等) がメタアナリシスを実施することは避けるべきである。

③ 選択基準及び除外基準の設定

① で設定した PICO 又は PECO に見合った選択基準及び除外基準を設定する。

この設定に当たっては、販売しようとする機能性表示食品の性状、摂取量、対象者、機能性関与成分の定量的・定性的同等性等を踏まえることが重要である。例えば、易消化性の食品の知見を難消化性の食品に適用することや、同様の効果があると考えられる成分を複数配合した食品の知見を単独配合の食品に適用することは不適當である。また、機能性関与成分については、基原や抽出方法等にも十分に注意する必要がある。

④ レビュープロトコールの作成

少なくとも以下の事項について詳細に設定する。

ア 検索データベース

- ・ 文献データベース

データベースの種類は特に定めないが、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。

医療系分野の英語論文（抄録のみ英語で書かれたものを含む。）に関するデータベースの代表例としては The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) や PubMed が挙げられるが、分野によっては、PubMed には収載されていない論文も少なくないことに十分留意する。
- ・ 臨床試験登録データベース (UMIN-CTR 等)

当該リサーチクエスチョンについて、新たな知見を踏まえた再評価が将来的に可能となるよう、未報告の研究情報（研究計画について事前登録されているが、実施中などの理由により未報告であるものや、実施期間が終了しているにもかかわらず未報告であるもの等）について検索を行うことが望まれる。

イ ハンドサーチ

- ・ 実施の有無
- ・ （実施する場合）実施方法

ウ 学会抄録や行政資料等、灰色文献 (grey literature) の取扱い

エ 選定方法

- ・ 1次スクリーニング

原則として表題と抄録により、除外すべきか判断する。
- ・ 2次スクリーニング

原則として論文全体を精読し、除外すべきか判断する。研究・調査開始時において対象者の一部*又は全部が有病者（適切に層別解析がなされ有病者が除外されたデータや、表示しようとする機能性と関連しないことが医学的に明らかな疾病の患者のデータについては、これを利用して差し支えない。）である論文や、海外で行われた研究で日本人への外挿性が低いと思われるもの、利益相反によるバイアスが強く疑われる論文等、表示しようとする機能性に係る科学的根拠として利用すべきでない論文については、この段階で除外する。

※「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日付け消食表第 259 号）の別添 2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」において特定保健用食品の試験方法（規格基準型、疾病リスク低減表示及び条件付き特定保健用食品に係る試験方法を除く。）として記載された範囲内に限り、軽症者等が含まれたデータについては、これを利用して差し支えない。

なお、医薬品を服用している者又は医療従事者等による食事指導若しくは運動指導等を受けている者（いずれも表示しようとする機能に関連又は影響する場合におけるこれらの者に限る。）のデータを除く。

オ 対象とする研究デザイン

- ・ 臨床試験（ヒト試験）については、特に準ランダム化比較試験（quasi-RCT）や非ランダム化比較試験（non-RCT）等の取扱い

カ 個々の研究のバイアスリスク及びその他評価項目とそれぞれの評価法

- ・ ⑦ア、イ及び「各論文の質評価シート」（別紙様式（V）-11～12）を参考とする。

キ エビデンス総体（body of evidence）の評価項目

- ・ ⑨及び「エビデンス総体の質評価シート」（別紙様式（V）-13）を参考とする。

ク（メタアナリシスを行う場合）個々の研究結果の統合方法

- ・ 異質性の検定方法
- ・ モデルの選定（固定効果モデル（fixed effect model）、ランダム効果モデル（random effects model）等）
- ・ 使用するソフトウェア名及びバージョン

ケ（メタアナリシスを行う場合）付随した解析

- ・ 実施の有無
- ・ （実施する場合は）実施方法（例：感度分析、メタ回帰分析）

⑤ 検索式の設定

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。

なお、本文（V）第3の1（2）にも記されているとおり、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。

⑥ 検索の実施

③であらかじめ決定した選択基準、除外基準及び④で作成したレビュープロトコルに従い、関連研究の検索を行う。文献データベース間で同一の論文が重複して検索された場合は、重複した分を除外する。

⑦ 個々の論文の質評価

ア バイアスリスクの評価

2次スクリーニングの結果、選択基準を満たした論文の質評価として、個々の論文のバイアスリスクを評価する。

臨床試験（ヒト試験）に係るバイアスリスク評価としては、例えば、以下のような方法が考えられる。

(ア) 選択バイアスのリスク

・ ランダム割付け

ランダム割付けが適切に行われたかどうかを評価する。
例えば、コンピューターによる乱数表を用いた場合、ランダム割付けの方法に起因する選択バイアスのリスクは「低」、誕生日、個人 ID、試験登録日の奇数・偶数の別等により割付けを行った場合は「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合は「不明」と評価する。

・ 割付けの隠蔽 (allocation concealment)

割付けの前に、割付けの隠蔽が適切に行われたかどうかを評価する。

例えば、中央登録（介入実施者が割付けに関与せず、第三者的機関において集中的に登録を行い、その機関から割付けコードがもたらされる。）等により、臨床試験（ヒト試験）の参加者と実施者の両方が割付けを予測できなかった場合、割付けの隠蔽の方法に起因する選択バイアスのリスクは「低」、完全に隠蔽されていないと思われる方法による場合は「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合は「不明」と評価する。

(イ) 盲検性バイアスのリスク（参加者）

臨床試験（ヒト試験）の参加者（介入群及び対照群）に対し適正に試験が行われるよう、臨床試験（ヒト試験）の参加者と関係者（実施者を含む。）に対し、割付けられた介入について適切に伏せられていたか（盲検化されていたか）どうかを評価する。

例えば、両者への盲検化が確保されていた場合や、不十分な盲検化であってもアウトカムへの影響が低いと判断される場合、盲検化の方法に起因する実行バイアスのリスクは「低」、アウトカムへの影響が懸念される場合は「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合は「不明」と評価する。

(ウ) 盲検性バイアスのリスク（アウトカム評価者）

アウトカム評価が適正になされるよう、割付けられた介入について、アウトカム評価者への盲検化が行われたかどうかを評価する。

例えば、盲検化が確保されていた場合や、不十分な盲検化であってもアウトカム評価への影響が低いと判断される場合、盲検化の方法に起因する検出バイアスのリスクは「低」、アウトカム評価への影響が懸念される場合は「高」、論文において関連の

記載が不十分だった場合は「不明」と評価する。

(エ) 例数減少バイアスのリスク

比較する群の間に、例数の減少等に起因した系統的な差がないかどうかを評価する。

例えば、アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で同様と判断される場合、例数減少バイアスのリスクは「低」、アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で不均衡な場合や、割付けられた介入からかなりの離脱が生じた試験で、元の割付けではなく、実際に行われた介入を基に解析を行った場合（Per Protocol Set 解析）は「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合は「不明」と評価する。

(オ) 選択的アウトカムの報告に係るバイアスのリスク

選択的なアウトカムの報告によるバイアスがないかどうかを評価する。

例えば、研究計画書や研究計画の事前登録に記載された主要及び副次アウトカムについて、研究計画どおりの方法で全て解析・報告されている場合、報告バイアスのリスクは「低」、あらかじめ指定されていた主要アウトカムの全てが報告されていない場合や、あらかじめ指定されていない測定方法、解析方法（当初の計画にはなかったサブ解析や中間解析等）などを用いて報告されている場合は「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合は「不明」と評価する。

(カ) その他バイアスのリスク

上記以外のバイアスがないかどうかを評価する。

例えば、他のバイアス要因がないと思われる場合、上記以外のバイアスのリスクは「低」、研究デザインに関連する潜在的なバイアスがあると思われる場合、不正が疑われている場合、その他何らかの問題がある場合は「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合は「不明」と評価する。

また、観察研究に係るバイアスリスクの評価は、①参加者を選択する際の選択バイアス（例：曝露群と非曝露群を異なる集団から選出することによるバイアス）、②測定バイアス（例：（前向きコホート研究における）曝露群と非曝露群で調査方法が異なることによるバイアス、（症例対照研究における）症例と対照で過去の記憶の量や精度が異なることによるバイアス（思い出しバイアス））、③例数減少バイアス（例：不完全なフォローアップによるバイアス）、④その他のバイアス（交絡因子の不十分な調整等）について行う。

イ 非直接性の評価

このほか、SRのPICO又はPECOに対する各論文の非直接性（リサーチクエスションと各論文との間の各種条件の違い（対象者、介入、比較、アウトカム指標等の違い））についても評価する。

⑧ 各論文からのデータ抽出

エビデンス総体の評価を行うために必要十分なデータを、各論文から抽出する。⑨のエビデンス総体の評価を行うためには、例えば、以下の項目の抽出が少なくとも必要と考えられる。

ア 臨床試験（ヒト試験）

研究デザイン、セッティング（研究が実施された場所等（海外で実施された研究については、国名の記載も必須とする。）、対象者の特性、介入（食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入（摂取）期間等）、対照（プラセボ、何もしない等）、解析方法（Intention-to-treat (ITT)、Full Analysis Set (FAS)、Per Protocol Set (PPS) 等）、主要及び副次アウトカム、有害事象、査読の有無 等

イ 観察研究

研究デザイン、セッティング（研究が実施された場所等（海外で実施された研究については、国名の記載も必須とする。）、対象者の特性、曝露（食品や機能性関与成分の種類、摂取量、曝露（摂取）期間等）、対照（曝露なし等）、調整変数、主要及び副次アウトカム、有害事象、査読の有無 等

なお、データ抽出については、抽出の漏れや間違いを防ぐために、少なくとも2名以上のレビューワーが独立的に行うことが望ましい。

⑨ エビデンス総体の評価

最終的に評価対象とした論文を、研究デザインごとに整理した上で、さらに比較内容（試験食とプラセボの比較等）、アウトカムの種類、対象者の種類ごとにまとめた結果（エビデンス総体）について、エビデンスの強さを評価する。

研究デザインに起因する潜在的バイアスが異なるため、臨床研究と観察研究の結果を単純にまとめて評価したり、観察研究については、前向き研究（前向きコホート研究等）と後ろ向き研究（症例対照研究等）の結果を単純にまとめて評価したりしない。

エビデンス総体の評価に当たっては、①バイアスリスク、②非直接性、③非一貫性（結果のバラつき）、④不精確（サンプルサイズが小さい又はイベ

ント数が少ない等により、効果推定量の信頼区間が広がっていないかなど)、⑤出版バイアス等について、適切に評価することが重要である。出版バイアスの評価法としては、例えば、funnel plot による図示的な評価のほか、Begg の検定、Egger の検定等がある。

メタアナリシスにより結果を定量的に統合しようとする場合は、コクラン Q 統計量のカイ 2 乗検定や I^2 統計量を基に論文間の異質性について確認し、その結果を基に統計学的手法 (モデル) を選択する。具体的には、異質性が低いと思われる場合は、固定効果モデル (アウトカムの種類に応じて、Mantel-Haenszel 法、Peto 法、Inverse variance 法などの中から適切なものを選択する。) とランダム効果モデル (アウトカムの種類に応じて、DerSimonian-Laird 法か Restricted maximum-likelihood 法などの中から適切なものを選択する。) のどちらを選択してもよいが、異質性が高いと思われる場合は、ランダム効果モデルを採用し、サブグループ解析や感度分析で異質性の原因を説明することが望ましい。なお、バイアスリスクが高い場合や、論文間の異質性が顕著に高い場合は、定量的な結果の統合は行わず、定性的な評価に留めるべきである。

なお、機能性表示食品として届出を行うに当たっては、定性的・定量的 SR とも、表示しようとする機能性が査読付き論文において「totality of evidence」の観点から肯定的であることが条件となる。査読なしの論文や対象外の研究デザインで実施された研究論文については、表示しようとする機能性の科学的根拠を判断する際の決定材料とはならないが (本文 (V) 第 3 の 1 (2) にも示されているとおり、例えば、サプリメント形状の機能性表示食品を販売しようとする場合、表示しようとする機能性の有無の決定材料として前向きコホート研究の知見を用いることはできない。)、これらの論文を、機能性を考察する際の参考情報として用いることは差し支えない。また、販売しようとする機能性表示食品の対象者や摂取量等と若干程度異なる研究の知見を参考情報として用いてもよいが、外挿性が大きく失われる程度に異なるものであってはならない。

⑩ SR の結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価

機能性表示食品に表示しようとする機能性の科学的根拠として、SR の結果がどの程度有効かを評価し、限界があればそれを明確にする。特に、以下の観点による考察は必須とする。

- ・ 食品性状 (食品の消化性、機能性関与成分以外の含有成分が機能性関与成分に与える影響等)
- ・ 対象者
- ・ 機能性関与成分の定性的性状 (該当する場合のみ評価)
- ・ 一日当たりの摂取目安量
- ・ SR におけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

【参考資料】

- ・ 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2014.
- ・ Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

別紙 5

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年)

セクション / 項目 [Section/topic]	#	チェックリスト項目 [Checklist item]	届出 資料名	報告頁 及び行番号 [page #]
タイトル [Title]				
タイトル	1	「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。		
抄録 [Abstract]				
構造化抄録 [Structured summary]	2	背景[background]、目的[objective]、データ源[data source]、研究の 適格基準[study eligibility criteria]、参加者[participant]、介入 [intervention]、研究の評価と結合法[study appraisal and synthesis method]、結果[result]、限界[limitation]、結論[conclusion]、重要な 知見の意義合い[implication of key finding]、システマティック・レ ビュー登録番号[registration number]を適宜含む構造化抄録を提供す る。		
はじめに[Introduction]				
論拠 [Rationale]	3	レビューの論拠を、既知の事実に照らして記述する。		
目的 [Objectives]	4	対処すべき明確なクエスチョン[question]のステートメントを、参加者 [participant]、介入[intervention]、比較[comparison]、アウトカム [outcome]、研究デザイン [study design]の PICOS 形式で提供す る。		
方法 [Methods]				
プロトコールと登録 [Protocol and registration]	5	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、出来る場合はその場所(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。		
適格基準 [Eligibility criteria]	6	適格性 [eligibility] の基準として用いた研究の特性 [study characteristic] (例: PICOS、追跡期間)と報告の特性 [report characteristic] (例: 考慮した年数、言語、発表状態)明記し、論拠を 与える。		
情報源 [Information sources]	7	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。		
検索 [Search]	8	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。		
研究の選択 [Study selection]	9	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。		
データの収集プロセス [Data collection process]	10	データ抽出方法(例: パイロットフォームを用いている、独立して行う、 二重に行う)、ならびに研究実施者[investigator]からのデータの入手 と確認のあらすするプロセス、を記述する。		
データ項目 [Data items]	11	検索された全てのデータ(例: PICOS、資金)、あらゆる仮定 [assumption] や単純化[simplification]をリストアップし定義する。		
個別の研究の バイアス・ リスク [Risk of bias in individual studies]	12	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。		
要約尺度 [Summary measures]	13	主な要約尺度[summary measures] (例: リスク比[risk ratio]、平均差 [difference in mean])を述べる。		

結果の統合 [Synthesis of results]	14	実施した場合は、データの取り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[consistency]の尺度(例: I^2 統計量)も含めて記述する。		
全研究のバイアス・リスク [Risk of bias across studies]	15	累積エビデンス[cumulative evidence]に影響を及ぼしうるバイアス・リスク(例: 出版バイアス[publication bias]、研究内での選択的報告[selective reporting]など)の評価について明示する。		
追加的解析 [Additional analyses]	16	追加的解析(例: 感度分析また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。		
結果 [Results]				
研究の選択 [Study selection]	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。		
研究の特性 [Study characteristics]	18	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[study size]、PICOS、追跡期間)と出典を示す。		
研究内のバイアス・リスク [Risk of bias within studies]	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提示する(項目 12 を参照)。		
個別の研究の結果 [Results of individual studies]	20	考慮した全アウトカム(利益または害)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[simple summary data]と、(b) 効果の推定量[effect estimate]と信頼区間[confidence interval]を、できればフォレストプロット[forest plot]で示す。		
結果の統合 [Synthesis of results]	21	実施した各メタアナリシスの結果を信頼区間[confidence interval]と均一性[consistency]の尺度も含めて提示する。		
全研究のバイアス・リスク [Risk of bias across studies]	22	全研究のバイアス・リスク 評価の結果を提示する(項目 15 を参照)。		
追加的解析 [Additional analysis]	23	追加的解析(感度分析また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(項目 16 を参照)。		
考察 [Discussion]				
エビデンスの要約 [Summary of evidence]	24	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[relevance]を考察する。		
限界 [Limitations]	25	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[incomplete retrieval of identified research]、報告バイアス)について議論する。		
結論 [Conclusions]	26	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[implication]を提供する。		
資金 [Funding]				
資金源 [Funding]	27	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[funder]の役割を説明する。		

中山健夫, 津谷喜一郎 (編). 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集 Part 2, (2015 年出版予定) より引用した上で、「届出資料名」の欄を追加。

【備考】

項目 8 に「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。」とあるが、機能性表示食品の届出に当たっては、システマティックレビューの透明性かつ再現性を担保する観点から、検索に用いた各データベースの全ての検索式について、正確に報告する必要がある。