

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○○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、パチュエニジン、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、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：○○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、エキスを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、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。

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 日付け消費表第 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 2020 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、アレルギー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

健康者又は健康者及び軽症者を対象とする。

健康者：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

健康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

論文において対象被験者が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。

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。

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

健康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

健康者、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

論文において対象被験者が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。

別紙 3

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 (Report 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。	
症例数 (Sample size)	6b		試験開始後のアウトカムの変更とその理由	
	7a		どのように目標症例数が決められたか。	
ランダム化 (Randomization) 順番の作成 (Sequence generation)	7b		あてはまる場合には, 中間解析と中止基準の説明	
	8a		割振り (allocation) 順番を作成 (generate) した方法	
割振りの隠蔽機構 (Allocation concealment mechanism)	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)	
	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。	
	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)。	
統計学的手法 (Statistical method)	11b		関連する場合, 介入の類似性の記述	
	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」 ²⁵⁾ 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) 解釈 (Interpretation)	21	試験結果の一般化可能性(外的妥当性、適用性)	
	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	
プロトコール (Protocol)	24	可能であれば、完全なプロトコールの入手方法	
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. 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

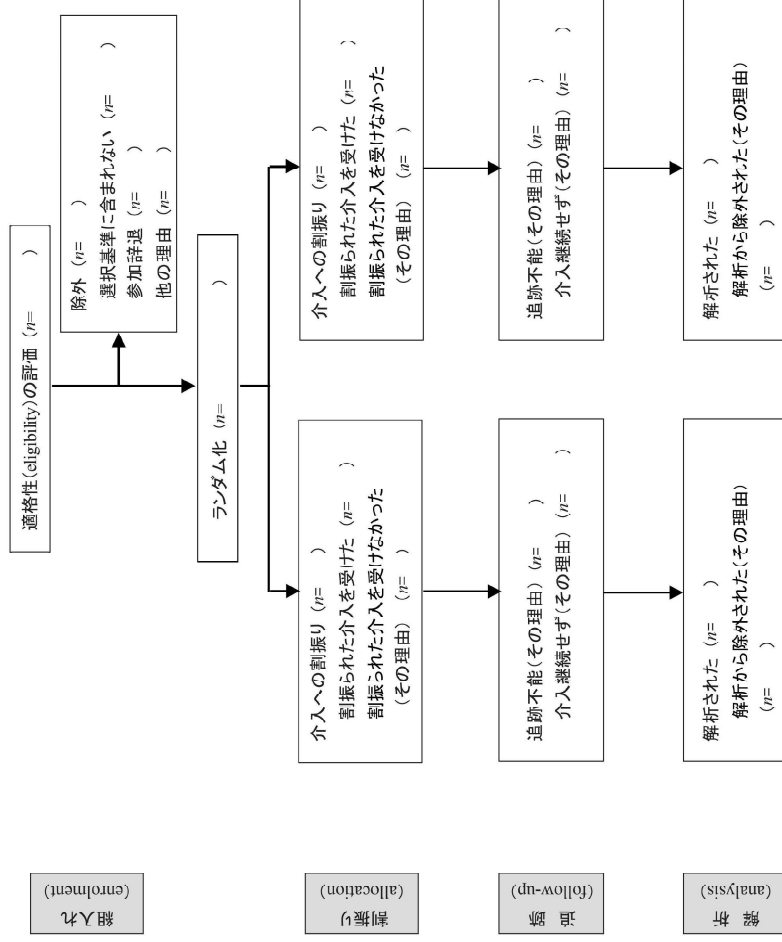


図 2 群間並行ランダム化比較試験の各段階の過程を示すフローチャート(組入れ, 介入への割振り, 追跡, データ解析)

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の例)

① 表示しようとする機能性に見合ったリサーチエッセンスの設定

検証すべきリサーチエッセンスとして、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) の考え方に基つき、構造的に設定する。

② レビューワーカーの選定

SR の客観性を保つために、レビューワーカーは原則として 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。

レビューワーカー 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、レビューワーカーについては、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。

- ・ 臨床試験公開データベース (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
- ・ 既に届出データベースで公表されている機能性表示食品に係る研究レビューの網羅的な収集及び各研究レビューの情報の参照の有無

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 日付け消費表第 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(いづ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 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」、出生日、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 PIC0 又は PECO に対する各論文の非直接性 (リサーチクエスチ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

エビデンス総体の確実性 (又は信頼性) 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確実性 (又は信頼性) 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 エビデンス総体の確実性の評価

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とまとめた結果 (エビデンス総体) について、確実性 (又は信頼性) も踏まえ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 I² 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】

- ・ Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3. 0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBМ 医療情報部. 2021.
- ・ Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- ・ Standards for the reporting of Plain language summaries in new Cochrane Intervention Reviews 2013 Booklet Version 1 September 2013. The Cochrane Collaboration, 2013.
- ・ Matthew J Page, Joanne E Mckenzie, Patrick M Bossuyt, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
- ・ Matthew J Page, David Moher, Patrick M Bossuyt, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n160.
- ・ 上岡洋晴、金子善博、津谷喜一郎、中山健夫、折笠秀樹. 「PRISMA2020 声明：システマティック・レビュー報告のための更新版ガイドライン」の解説と日本語訳. *薬理と治療* 2021; 49(6).
- ・ Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews* 2015; 4(1).
- ・ 上岡洋晴、津谷喜一郎、折笠秀樹. 「PRISMA-P 声明 (2015)：システマティック・レビューとメタアナリシスのプロトコルのための望ましい報告項目」の訳と解説. *薬理と治療* 2019; 47 (8).
- ・ Melissa L. Rethlefsen, Shona Kirtley, Matthew J. Page, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Systematic Reviews* 2021; 10(39).
- ・ 上岡洋晴、眞喜志まり、佐山暁子、津谷喜一郎、折笠秀樹. 「PRISMA-S：システマティック・レビューにおける文献検索報告のための PRISMA 声明拡張」の解説と日本語訳. *薬理と治療* 2021; 49 (7).
- ・ 消費者庁. 「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（平成 27 年度事業）報告書. 2016

PRISMA 声明チェックリスト (2020 年)

セクション / 項目 [Section and 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]	1	「システマティックレビュー」であることを明示する。		
抄録 [Abstract]				
構造化抄録 [Structured summary]	2	PRISMA 声明抄録チェックリスト(2020 年)を参照(別紙5-2)。		
緒言 [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	レビューの目的又は又はサーチャクエスチョンの明確な説明をする。		
方法 [Methods]				
適格基準 [Eligibility criteria]	5	レビューの組み入れ基準と除外基準、及び統合のために研究がどのようにグルーピング化されたかを記載する。		
情報源 [Information sources]	6	全てのデータベース、研究登録、Web サイト、組織、文蔵リスト、研究を特定するために調べたり、助言を求めたりした情報源を記載する。それぞれの情報源が最後に調べられた日付を記載する。		
検索戦略 [Search strategy]	7	用いたフィルターや制限も含め、全てのデータベース、研究登録、Web サイトの完全な検索戦略を記載する。		
選択プロセス [Selection process]	8	各記録と取得した各報告をスクリーニングしたレビューワーカーの数、独立して作業したかどうか、該当する場合はプロセスで使用した自動化ツールの詳細を含め、ある研究がレビューの組み入れ基準を満たしているかどうかを判断するために使用した方法を記載する。		
データの収集プロセス [Data collection process]	9	各報告からデータを収集したレビューワーカーの数、独立して作業したかどうか、研究者からデータを取得又は確認するためのプロセス、及び該当する場合は、プロセスで使用した自動化ツールの詳細を含め、報告からデータを収集するために使用した方法を記載する。		
データ項目 [Data items]	10a	求めたデータに対する全てのアウトカムをリスト化して定義する。各研究の各アウトカム変域で共用される全ての結果を求めたかどうか(例えば、全ての測定値、時点、分析)を記載する。そうでない場合は、収集する結果を決定するために使用した方法を記載する。		
	10b	求めたデータに対する他の全ての変数をリスト化して定義する(例: 参加者と介入の特性、資金源)。欠測や不明確な情報について用いられた推定を記載する。		
研究論文のバイアスリスク 評価 [Study risk of bias assessment]	11	使用したツールの詳細、各研究を評価したレビューワーカーの数、独立して作業したかどうか、該当する場合はプロセスにおいて用いた自動化ツールの詳細を含め、組み入れた研究におけるバイアスリスクを評価するために用いた方法を記載する。		
効果尺度 [Effect measures]	12	主な効果尺度(例: リスク比、平均差)を記載する。		
研究の統合 [Synthesis methods]	13a	各統合のために適格となる研究を決定するのに用いたプロセスを記載する(例: 介入の特性を表にまとめる、各統合のために計画されていたグルーピング化の比較(#5参照))。		

考察 [Discussion]	23a	他のエビデンスとの関連で結果についての全体的な解釈を示す。		
	23b	レビューに含まれるエビデンスの限界について考察する。		
	23c	実施したレビュープロセスの限界について考察する。		
	23d	実践、政策、将来の研究のための結果の意味合いを考察する。		
その他の情報 [Other information]				
登録とプロトコル [Registration and protocol]	24a	試験登録名と登録番号を含むレビューの登録情報を提供する。又はレビューが登録されなかったことを記載する。		
	24b	レビュープロトコルにアクセスできる場所を示す。又はプロトコルが準備されていなかったことを示す。		
	24c	試験登録時又はプロトコルで示した情報の修正について記載し、説明する。		
支援 [Support]	25	レビューに対する財政的又は非財政的支援の源泉、及びレビューにおける資金提供者と主宰者の役割を記載する。		
利益相反 [Competing interests]	26	レビュー者における利益相反を宣言する。		
データ、コード、その他の資料の入手可能性 [Availability of data, code, and other materials]	27	次のうちどれかが公開されており、どこにあるかを報告する。テンプレートデータ収集フォーム、採用した研究から抽出したデータ、全ての分析で使用したデータ、分析コード、レビューで使用したその他の資料。		

上岡洋晴、金子善博、津谷善一郎、中山健夫、折笠秀樹. 「PRISMA2020 声明」：システマティック・レビュー報告のための更新版ガイドライン」の解説と日本語訳. 薬理と治療 49 (6). 2021. を基に作成した上で、「届出資料名」の欄を追加。

【備考】

PRISMA 声明チェックリスト（2020 年）の理解を深めるためには、以下の解説書も参照されたい。

Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372: n160. doi: 10. 1136/bmj. n160

PRISMA 声明抄録チェックリスト (2020 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 [Title]	1	「システマティックレビュー」であることを明示する。		
背景 [Background]				
目的 [Objectives]	2	レビューの目的又はリサーチクエスションの明確な説明をする。		
方法 [Methods]				
適格基準 [Eligibility criteria]	3	レビューの組み入れと除外の基準を記載する。		
情報源 [Information sources]	4	研究を特定するために用いた情報源(例: データベース、試験登録)とそれらで最後に検索した日付を記載する。		
バイアスリスク [Risk of bias]	5	採用した研究におけるバイアスリスクを評価するために用いた方法を記載する。		
結果の統合 [Synthesis of results]	6	結果の表示と統合で用いた方法を記載する。		
結果 [Results]				
採用した研究 [Included studies]	7	採用した研究と参加者の合計数を示し、研究の関係する特性を要約する。		
結果の統合 [Synthesis of results]	8	それぞれについて、できれば採用した研究数と参加者数を含めて、主要なアウトカムの結果を示す。メタアナリシスが行われた場合は、要約推定量と信頼区間を報告する。グループを比較する場合は、効果の方向(つまり、どちらのグループが望ましい方向か)を示す。		
考察 [Discussion]				
エビデンスの限界 [Limitations of evidence]	9	レビューに含まれているエビデンスの限界(例: バイアスリスク、非一貫性、不精確性)に関する簡潔な要約を記載する。		
解釈 [Interpretation]	10	結果の全体的な解釈と重要な意味合いを記載する。		
その他 [Other]				
資金 [Funding]	11	レビューの主要な資金源を記載する。		
登録 [Registration]	12	登録のある場合は、登録の名称と登録番号を記載する。登録のない場合はその旨を記載する。		

第2節：一次生産**目的：**

一次生産は、食品が安全で意図される使用のために適切であることを保証する方法で管理されべきである。必要であれば、これには次のが含まれる：

- ・ 例えば、作物のかんがい水、洗浄作業等、ハザードをもたらしかもしれないとき使用される水の適切さの評価
- ・ 食品の安全性にとって脅威となる環境の使用を避ける（例えば、汚染された場所）
- ・ 食品の安全性にとって脅威を最小限にするために、可能な限り実務的に、汚染物質、有害小動物、動物および植物の疾病をコントロールする（例えば、農薬や動物用医薬品の適正使用）
- ・ 食品が適切で衛生的な条件下で生産されることを保証するための規範または手段を採用する（例えば、収穫に用いる機械器具の洗浄および維持（保守）、洗浄、衛生的な搾乳規範の実践）

根拠：

フードチェーンのすべての段階で、食品の安全性または消費の際の適切性に悪影響を与えるような汚染物質の混入の可能性を減少させるため。

一次生産に関与する活動の種類には、ハザードのいくつかを排除または低減させることを困難にすることもある。しかし、GAP およびGHP のようなPRP を適用することによって、フードチェーンにおけるハザードの発生およびレベルを最小限に抑えるためのステップをとることができる。例えば、乳製品のための搾乳時、卵を衛生的に生産する作業、あるいはサラダ用作物の栽培に用いるかんがい水のコントロールである。すべての規定が、すべての一次生産の状況に適用されるわけではなく、食品事業者によって、取られる手段の適切さを検討する必要がある。

2.1 環境衛生

環境からの潜在的な汚染源は特定すべきである。特に、汚染物質の存在により、許容できないレベルの汚染物質が食品に含まれることになるようなエリア（地域／区域）で一次生産を行うべきではない。例えば、汚染地域²を使用したり、食品を汚染する可能性のある有毒または不快な臭気を排出する施設の近くに立地したり、工業生産からの排水や、ふん便や化学物質が多く残留する農地からの流出物などの汚染水源の近くに立地したりすることは、食品の汚染を低減または防止するための手段がない限り、行うべきではない。

2 食品の化学物質汚染低減のための発生源対策に関する実施規範（CXC 49-2001）

2.2 衛生的な生産

一次生産活動が食品の安全性と適合性に及ぼす潜在的な影響を、常に検討すべきである。特に、汚染の可能性が高い地点を特定し、その可能性を最小限に抑え、可能であれば排除するための特定の措置を講じることが含む。

生産者は実務的に可能である限り、以下の措置を実施すべきである。

- ・ 土壌、水、飼料、肥料（自然肥料を含む）、農薬、動物用医薬品またはその他の一次生産で用いられる物質からの汚染をコントロールする。
- ・ ふん便およびその他の汚染から食品原料を守る（例えば、人獣共通の食品媒介病原体）。
- ・ 植物および動物の健康をコントロールし、食品の消費を通じて人の健康に脅威をもたらさないようにする。または製品の適切性に悪影響を及ぼさないようにする（例えば、動物用医薬品および農薬の休業期間を遵守する、可能であれば記録を保管する）。
- ・ 廃棄物を管理し、かつ有害な物質を適切に保管する。

2.3 取扱い、保管および輸送

以下の目的のために手順があるべきである。

- ・ 人の消費のために使用すべきではない原材料を取り除くため、食品を仕分ける。
- ・ 拒否された原材料を衛生的に廃棄する。
- ・ 取扱い中（例えば、分類、階級付け、洗浄等）、保管および輸送中に有害小動物、化学的、物理的、微生物的またはその他の不快な物質による汚染から食品を保護する。温度、湿度その他のコントロールを含む適切な手段を通じて、腐敗変敗を防ぐための注意を払うべきである。

2.4 (一次生産における) 洗浄、維持管理および従業員の衛生

以下のことを保証するために、適切な設備および手順を確立する。

- ・ 洗浄およびメンテナンスが効果的に実施され、食品安全を損なわない（例えば、収穫に用いられる機械器具が汚染源になっていないことを保証する）。
- ・ 人が汚染源（例えば、人のふん便）でないことを保証するため、適切な程度の従業員衛生を維持する。

出典：『Codex 食品衛生の一般原則』翻訳ワーキンググループ編集、Codex 食品衛生の一般原則 2020
-対訳と解説-，公益社団法人日本食品衛生協会，2021.

用語集

(安全性に係る事項)

パターン分析 同一種類と考えられる対象物を多数分析して、特徴的なクロマトグラムのパターンを見出し、このパターンに基づいて定性的（同一種類であることについて）確認を行うこと。

(生産・製造及び品質管理に係る事項)

製造施設 食品の製造又は加工を行う施設。本ガイドラインでは、原材料を入荷してから、表示を行い、出荷するまでの工程を実施する施設をいう。

FSSC 22000

Food Safety System Certification 22000 の略。ISO 22000 に、食品安全のための前提条件プログラムを詳細化した ISO/TS 22002-1 等を加えたシステムであり、グローバル企業により積極的に推進されている。

GMP

Good Manufacturing Practice の略。原材料の受入れから製造、出荷まで全ての過程において、製品が「安全」に作られ、「一定の品質」が保たれるようにするための適正製造規範。サブプライメント形状の加工食品については、厚生労働省が GMP ガイドライン等を示して自主的取組を推進している。今後、機能性の観点も含めた GMP の検討が期待される。

HACCP

Hazard Analysis and Critical Control Point の略。原材料の受入れから最終製品までの工程ごとに、①微生物、化学物質、金属の混入等による潜在的な危害を予測（危害要因の分析）した上で、②危害の発生防止につながる特に重要な工程（重要管理点）を継続的に監視・記録する工程管理のシステム。コーデックス委員会により、HACCP システムとその適用のためのガイドラインが示されている。

ISO 22000

International Organization for Standardization（国際標準化機構）が策定した規格の一つ。食品安全マネジメントシステムの一つであり、フードチェーンのあらゆる組織に対する要求事項のこと。危害要因を分析した上で重要管理点を継続的に監視・記録する工程管理システムを HACCP から、品質マネジメントシステムの考え方を ISO 9001 から取り入れた ISO 規格。飼料生産者、収穫者、農家、材料の製造業者、食品製造業者、小売業者、食品サービス業者、清掃・洗浄及び殺菌・消毒サービス業者、輸送・保管及び配送業者等、フードチェーンに直接的又は間接的に関わる全ての組織を適用範囲とする。

(機能性に係る事項)

アウトカム

アウトカムには臨床的アウトカムと経済的アウトカムがある。本ガイドラインでは、臨床的アウトカムのことを意味する。臨床試験（ヒト試験）における介入又は観察研究における曝露等による転帰や帰結のこと。臨床試験（ヒト試験）においては、エンドポイントやアウトカム評価項目とも呼ばれる。

観察研究

観察研究は縦断研究と横断研究に大別される。時間の要素を含む縦断研究には前向き研究（前向きコホート研究等）や後ろ向き研究（症例対照研究等）がある。これらをレビュアーの対象とする場合、観察研究では様々なバイアスが生じる可能性があることを考慮する必要がある。特に、横断研究については因果の逆転が生じやすいため、機能性表示食品制度の届出に当たってそれを用いる場合は、原則として機能性関与成分による臨床試験（ヒト試験）との組合せ等により機能性を実証することが求められる。

言語バイアス

研究結果がどの言語で書かれているかによって、内容や質の面で偏り（バイアス）がみられること。中でも、肯定的かつ良質な研究結果については、国際的な学術誌に英語で書かれる傾向が知られている（英語バイアス）。

交絡因子

調査対象とした因子以外に、結果に影響を与える因子のこと。例えば、コーヒーの摂取量とがん発生率の間に正の関連がみられたとしても、両者の関連には喫煙が影響している可能性がある（例：喫煙者ほどコーヒーの摂取量が多い。）。この場合、両者の関連を正しく評価するには喫煙についても予め調査対象とした上で、喫煙を交絡因子として、調整した解析を行う必要がある。

バイアスリスク

ランダム割付けが不適切、観察でのバイアス、研究の対象者が限定的、出版バイアス（パブリケーションバイアス）など、研究の方法や実施における種々の限界により、研究（システマティックレビューを含む。）結果にバイアスを与えている可能性のこと。研究結果を適正に評価するには、バイアスリスクを十分に検討することが重要となる。

ハンドサーチ

関連研究を網羅的に検索するために、電子データベースを使った原著論文の検索ではなく、実際の雑誌等を基に、原著論文、学会抄録、短報などを手作業で検索すること。

臨床試験（ヒト試験） 本ガイドラインにおける「臨床試験（ヒト試験）」は、「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日付け消費生活 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」で規定する「ヒトを対象とした試験」を指す。なお、世界保健機関（World Health Organization: WHO）においては、「臨床試験」について、「人の参加者又は人からなるグループを、一つ又はそれ以上の健康に関する介入に前向きに割付け、人におけるアウトカム評価項目に対する効果を評価するために行う全ての研究」とされている。

Full Analysis Set (FAS) 解析 ベースライン評価時の欠席者や途中脱落者など、解析対象とするのが不可能な者のみ除外して解析すること。ITT 解析は困難なため、現実的には FAS 解析でも十分とみなされる。

Intention-to-treat (ITT) 解析 臨床試験（ヒト試験）において、初めに割付けられたとおりに解析を行うこと。臨床試験（ヒト試験）では通例、参加者によって介入の遵守度が異なる上、途中で脱落する者もみられるが、割付けられた対象者全員について解析対象とすることをいう。ITT 解析は臨床試験（ヒト試験）の評価に際し最も保守的である。現実的には困難なことが多い。

Per Protocol Set (PPS) 解析 プロトコルどおりに臨床試験（ヒト試験）に参加した者（例：指示されたとおりに試験食又はプラセボを摂取し続けた者）のみを解析対象とすること。PPS 解析は、プロトコルを遵守した場合の効果の評価するには適しているが、当初の割付けが損なわれ、介入群と対照群との間に属性の偏りが生じ、適正な群間比較ができない可能性がある。

PRISMA 声明 システマティックレビュー及びメタアナリシスの報告の質を向上させることを目的に、2009 年に初版が発表された国際指針。メタアナリシスの報告の質の向上を目的に、1996 年に発表された QUOROM 声明の改訂版。システマティックレビューの方法論と用語の進歩により、初版に代わるものとして 2021 年に PRISMA 声明（2020 年版）が公表された。

（届出の在り方に係る事項）
機能性表示食品 機能性表示食品として届出が公表された食品（撤回されていない食品（再届出）と同一性を失わない程度の変更が行われた食品をいう）。