

REVIEW

機能性表示食品制度において届出された システマティック・レビューのプロトコールの質 —PRISMA 2020に対応したPRISMA-Pに基づく評価—

Quality of Systematic Review Protocols Submitted for Foods with Function Claims in Japan
— Evaluation based on PRISMA-P in Response to PRISMA 2020 —

上岡 洋晴¹⁾* 北湯口 純²⁾ 折笠 秀樹³⁾ 津谷 喜一郎⁴⁾

ABSTRACTS

Purpose This study aimed to clarify whether systematic review (SR) notifications published on the Consumer Affairs Agency's (CAA) website after April 2024 were appropriately described based on standards using "PRISMA-P (PRISMA 2020 compatible version)," an adaptation made to be consistent with PRISMA 2020.

Methods All submitted papers based on SRs published on the CAA website from April 1, 2024 to September 30, 2024 were eligible. Among these, only SRs that had protocols registered in a research registration database (DB) were included. We used each item on the PRISMA-P (2015) checklist to evaluate protocols, but with the publication of PRISMA 2020, there were some inconsistencies with the PRISMA-P items. Therefore, the content of PRISMA-P was rearranged to reflect the requirements of PRISMA 2020.

Results Of the 40 eligible SRs, eight (20%) had protocol study registrations, all of which were registered with UMIN-CTR. For item #6, rationale in the introduction (preface), seven articles (88%) had deficiencies, and for item #7, purpose, three articles (38%) had deficiencies in outcomes. In the methodology section, there were deficiencies in the eligibility criteria (#8) in five articles (63%), the sources (#9) in seven articles (88%), and the search methods (#10) in seven articles (88%). In the study records, there were deficiencies in the following items: data management (#11a) in seven (88%) studies; risk of bias of individual studies (#14) in seven (88%) studies; and certainty of evidence (#17) in seven articles (88%).

Conclusions All submitted SRs were registered in UMIN-CTR as a DB for research registration. However, UMIN-CTR had significantly fewer items specified as SRs than PRISMA-P (PRISMA 2020 compatible version), which led to incomplete or insufficient entries. To solve this problem, those planning to conduct SRs need to make the protocols public by following these steps: i) create a complete protocol using PRISMA-P (PRISMA 2020 compatible version) as the base format; ii) store the protocol semi-permanently on the cloud or other platform where it can be viewed by anyone and they can obtain its URL; and iii) paste and link the URL when registering the research on UMIN-CTR or other sites. This series of steps emphasizes the importance of making the complete protocol available for anyone to view.

¹⁾ 東京農工大学大学院環境共生学専攻 ²⁾ 雲南市立身体教育医学研究所うんなん ³⁾ 統計数理研究所 ⁴⁾ 生存科学研究所

* Corresponding author: h1kamiok@nodai.ac.jp

Hiroharu Kamioka: Faculty of Regional Environment Science, Tokyo University of Agriculture; Jun Kitayuguchi: Physical Education and Medicine Research Center Unnan; Hideki Origasa: Institute of Statistical Mathematic; Kiichiro Tsutani: The Institute of Seizon and Life Sciences

I はじめに

システマティック・レビュー (systematic review: SR) やメタアナリシス (meta-analysis: MA) 論文の急速な増加に応じて、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) を対象とした CONSORT 声明 (初版: 1996年, 第2版: 2001年, 第3版: 2010年) に準じる Reporting guidelines の必要性が強く認識され、2009年に初版となる「PRISMA 声明: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis」^{1,2)} が開発された。

2013年にはシステマティック・レビュー (SR) 報告の抄録のための「PRISMA for Abstracts」³⁾, 2015年にはSRの適切なプロトコル作成のための「PRISMA-P」^{4,5)} が開発された。そして、2020年にはSRの中で文献の検索戦略に特化した「PRISMA-S」^{6,7)}, 2021年には「PRISMA 2020」が公表された^{8,9)}。これら以外にも、PRISMAのさまざまな拡張版が開発されている。ここでのPはprotocol, Sはsearch strategyを指す。

PRISMA-Pが開発された背景として、SRは実施前にプロトコルを注意深く作成し、そのプロトコル通りに実施しなければならないが、重要なプロトコル自体の存在についての疑義が生じていた。

2007年にMoherらは、コクラン以外の治療に関するSRのうち、プロトコルが存在したのは11%だけだったことを報告している¹⁰⁾。当時、SRの著者にプロトコルの書き方や含めるべきことの知識がないことも原因の一部だと指摘されている。

世界的にSRが数多く公表されてきている中で、多くの研究グループがSRのプロトコルを事前に入手できるようにするために、事前登録 (英語での) を推奨してきた^{3,11,12)}。これにより、不要な重複出版を減らし¹³⁾, 出版バイアスの減少に貢献したと考えられる。この取り組みを継続しているのが、SRに特化した研究登録データベース“International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)”¹¹⁾である。2011年2月に開設されて以降、登録は増え続け、2020年末には10万件を超えるSRの事前登録がなされている。

こうした登録によるプロトコルへのアクセスのしやすさの向上とともに、普及のためのプロトコ

ルの強化、研究の公正性 (research integrity)、透明性 (transparency)、完全性 (completeness) に関する必要が生じ、報告ガイドラインのようなテンプレートがあれば、著者にとってSRを準備する助けになることが期待された。こうした喫緊の課題があり、PRISMA-Pが開発されるに至った。

ところで、2015年4月に開始された機能性表示食品制度 (本制度) は2025年2月1日時点において、消費者庁ウェブサイトでの届出数は9,061件 (撤回を含む) となっている。そのうち、機能性のエビデンスとしては8,766件 (97%) が研究レビュー、他の357件 (3%) が臨床試験 (clinical trial: CT) の結果を用いている。ここでの「研究レビュー」という名称は、事実上、システマティック・レビュー (systematic review: SR) を意味しているので以後はSRと称する。

ここで、本制度における届出SRの研究登録状況はどうなっているのかを、先行調査・研究対象から時系列に整理する。

2016年に消費者庁から「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: 届出られた研究レビューの検証事業報告書」¹⁴⁾が公表された。51編のSRのうち、研究登録を行っていたのは2編 (4%) だった。Kamiokaらの研究¹⁵⁾では、2017-2018年の届出で104編のSRのうち研究登録を実施していたのは2編 (2%) だった。2022年4月から同年10月末日までの届出SR 519編のうち、ランダム抽出した40編のSRを評価した研究¹⁶⁾においては、研究登録を行っていたのは2編 (5%) だった。このようにSRの事前登録を実施していない届出がほとんどで、一向に改善がなされてこなかった。

こうした中で、直近の本制度におけるSRの研究登録の状況と、そのプロトコル内容の完全性に関して疑義が生じている。そこで本研究は、2024年4月以降に消費者庁ウェブサイトの機能性表示食品の届出情報で公表されたSRの届出を対象として、PRISMA 2020と整合性がとれるようにアレンジした「PRISMA-P」(PRISMA 2020対応版) を用いて適切に記載されているかどうかを明らかにすることを目的とした。

II 方法

1. 適格・除外基準

2024年4月1日から同年9月30日までの期間に消費者庁ウェブサイト公表されたSRで、PRISMA 2020に準拠した届出すべてを対象とした。同一のSRを機能性の根拠資料として複数の届出がされているような重複がある場合は、最初のSRだけを採用した。その中で、何らかの研究登録データベース(DB)にプロトコルを登録したSRだけを対象とした。

2. データ抽出源

対象のSRは消費者庁ウェブサイトからダウンロードした。

3. データ項目(要約尺度)

基本的に2015年に公表されたPRISMA-Pチェックリストの各項目を用いる。PRISMA 2020の公表によって、公表時期が古いPRISMA-Pの項目との齟齬が生じている部分がある。該当する項目は、PRISMA 2020の要求項目を優先してPRISMA-Pのチェックリストのアレンジを行った。本稿では、これを「PRISMA-P」(PRISMA 2020対応版)と称する。

具体的には、次の7つの項目において加筆・修正を行った。

#2登録(Registration)で、「詳細なプロトコルがある場合にはそのURL等を記載する。」を加筆した。

#6論拠(Rationale)で、「なぜレビューをすることが重要なのか、同じリサーチ・クエスチョン(またはかなり類似)で実施された他のレビューがある場合、今回のレビューがなぜ必要だと考えたかを説明する。特定のシステマティック・レビューの更新あるいは重複の場合、その理由を説明する。」を加筆した。

#9情報源(Information sources)で、「すべてのデータベース(DB)、研究登録、Webサイト、組織、文献リスト、研究を特定するために調べたり、助言を求める情報源(企業やアカデミア研究者等)を記載する。」を加筆した。

#10検索方法(Search strategy)で、「検索を再現

できるように、少なくとも1つのデータベースについての電子的な検索式を用いるすべての制限も含めて詳細に記載する。」を、「……(前略)……すべてのDB……(後略)……」と修正した。

#13アウトカムと優先順位付け(Outcomes and prioritization)で、「すべてのアウトカムをリスト化(主要・副次アウトカムの明確化)する。すべての測定値、時点を記載する。それら要約尺度(例:リスク比、平均差)を明記する。」を加筆した。

#14個別の研究のバイアスリスク(Risk of bias in individual studies)で、「バイアスリスクを評価するために使用するツール(およびバージョン)、個々の具体的な評価方法、結果の判断方法を記載する。一致度(κ 係数)の評価方法を記載する。複数のレビューアが独立して作業するかどうか、および評価者間での不一致を解決するために用いる方法を示す。」を加筆した。

#17エビデンスの確実性(Confidence in cumulative evidence)で、「エビデンスの確実性(バイアスリスク、不精確、非直接性、非一貫性、パブリケーション・バイアス)のそれぞれの評価方法と結果の解釈を明記する。そこから確実性を導き出す評価方法(グレードダウンやグレードアップの具体的方法)と解釈を明記する。」を加筆した。

また、プロトコルにおいて、「十分な記載があり、かつSRにおける記載内容と合致している」場合はY、「記載なし」の場合はN、「不十分または不明瞭な記載で、SRにおける内容と部分的に一致しない」場合はU、「該当しない」場合はIとして評価した。NとUを合わせて「不備」とした。

最後に、不備に該当する項目に関して、一覧化するとともに、PRISMA 2020チェックリストによる報告の質に関する評価研究¹⁷⁾と同様に、40%以上の不備がある項目については、改善のポイントをまとめた。

4. 統計解析

基本統計として、各項目の評価においては度数(%)で示した。統計解析ソフトはSPSS Statistics 25.0(IBM Corporation, Armonk, NY, USA)を用いた。

5. 研究登録

本研究は2024年10月1日にプロトコルを確

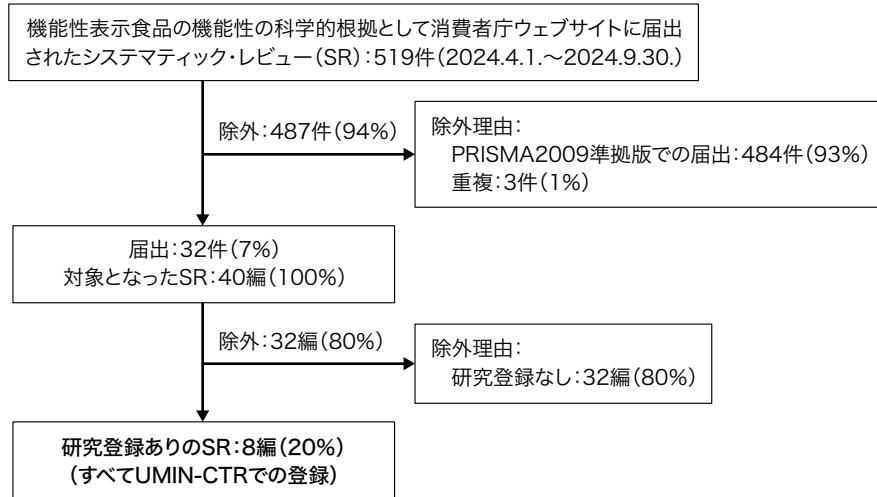


図1 対象としたシステムティック・レビューの選択プロセス

定し、同日に UMIN-CTR (UMIN000055686) に研究登録を行った。なお、詳細プロトコルは次の URL (https://1drv.ms/b/s!AoQmpnIHE3YUhOxrhcEa_5wP8WHpZw?e=yEGdfO) から閲覧できる。これはすでに公表されているわれわれの別のもう1つの研究¹⁷⁾と併せた登録となっている。

III 結果

図1 (付録1) は対象となった40編のSR (届出数32)の採用プロセスである。このうち、プロトコルの研究登録をしていたのは8編(20%)で、すべてUMIN-CTRへの登録だった。具体的な届出番号とそのUMIN-CTRにおけるプロトコル記載内容は次のURLから閲覧できる。

J47a
UMIN000052592
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000060013
本文中に記載されていた完全版プロトコルへのリンク先
<http://www.fancl.co.jp/healthy/evi/pdf/protocol/02.pdf>
J272
UMIN000051638
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000058924

J276
UMIN000052487
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000059892
J320
UMIN000052486
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000059893
J332a
UMIN000050051
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000057020
J332b
UMIN000051651
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000058941
J354a
UMIN000053720
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000061303
J354b
UMIN000051741
https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000059053

「PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版)」の内容を十分に反映していたのは、J47a だけであった。前

述の URL にあるように、UMIN-CTR での記載に加えて、届出者組織のウェブサイトにプロトコル欄を設置し、その URL 情報として PDF (<https://www.fancl.co.jp/healthy/evi/protocol/index.html?srsId=AfmBOor-288PJbmAu4bDQbPhE0G4dsjx2WCkj1p4tSP5TWs6tkP1qnPb>) を掲載していた。他の 7 編は何らかの不備のある項目を有していた。

「PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版)」における個々のチェック項目に関する不備の状況を表 1 に示す。#1a タイトルについては、8 編 (100%) すべてに不備はなかった。#1b アップデートに関しても不備はなかった。#2 登録をしたかどうかに関しても、8 編 (100%) すべてに不備はなかった。#3ab プロトコル著者の連絡先については、8 編 (100%) すべてに不備はなかった。#4 修正では、8 編 (100%) すべてに不備はなかった。#5abc 支援で、8 編 (100%) すべてに不備はなかった。

はじめに (緒言) における #6 論拠では、7 編 (88%) で不備があった。#7 目的では、アウトカムで 3 編 (38%) に不備があった。

方法の部分において、#8 適格基準では、5 編 (63%) で不備があった。#9 情報源では、7 編 (88%) で不備があった。#10 検索方法では、7 編 (88%) で不備があった。

研究記録の部分において、#11a データ管理では、7 編 (88%) で不備があった。#11b 選択プロセスでは、5 編 (63%) で不備があった。#11c データ収集プロセスでは、5 編 (63%) で不備があった。#12 データ項目では、5 編 (63%) で不備があった。#13 アウトカムと優先順位付けでは、5 編 (63%) で不備があった。#14 個別の研究のバイアスリスクでは、7 編 (88%) で不備があった。#15a データ統合 (統合する基準) では、5 編 (63%) で不備があった。#15b データ統合 (要約尺度, 解析方法, 一致性の評価) では、5 編 (63%) で不備があった。#15c データ統合 (追加的解析) では、5 編 (63%) で不備があった。#15d データ統合 (統合できない場合の対処) では、5 編 (63%) で不備があった。#16 メタバイアスでは、5 編 (63%) で不備があった。#17 エビデンスの確実性では、7 編 (88%) で不備があった。

IV 考察

本研究は、本制度における届出 SR のプロトコルが PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版) における要求項目と合致しているかを明らかにした初の報告である。記載そのものの記入漏れと SR における内容との不一致の不備が多いことが明らかになった。また、不備については、共通している部分が多かった。

この主たる原因として、届出者すべてが UMIN-CTR で登録していたが、当該 CTR は SR 登録に関しての完全な入力フォームになっておらず、所定の項目だけを入力すればよいだろうと誤認していることで、多くの記入漏れが生じていると考えられる。

こうしたことを踏まえて、SR のプロトコルの必須項目、完全版は PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版) であり、今後、誰でも活用できるようにするための普及用テンプレートを付録 2 にまとめた。出典を明記すれば自由に活用できる。この中で失念してはいけない DB 情報 (文献 DB, 研究登録 DB, その他の DB として機能性表示食品の届出情報サイト) もすでに記載済みである。本研究は前述の不備の特徴に基づき、この具体的な対策を講じることができたことが大きな成果だと考えられる。

ところで、プロトコルの登録先として、SR 専用の登録 DB である PROSPERO は重要な選択肢である。アカデミア研究者における SR は、必要不可欠な記載項目が充実しているため PROSPERO への登録が推奨される。しかし、食品業界における届出者においては、英語だけであるため、英語での作成が困難なことに加え、反対に読者も英語表記だけなので、登録内容を理解しにくいという現実があるだろう。また、UMIN-CTR の場合には記載内容は自己申告のままで公開されるが、PROSPERO では記載内容に関してチェック (一定の審査) があり、公開に至らない場合もある。つまり、理想的には PROSPERO への登録が望ましいが、実務面を考慮すると、確実に負担の少ない別の登録方法が必要だと考える。この内容は、後述となる「2. 本制度における SR のプロトコルの改善と新 DB システムの導入」で詳しく説明する。

表1 PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版) チェックリストに基づく評価

章/項目	#	チェックリスト項目 (下線部はPRISMA 2020を反映して加筆)	不備数	(%)
管理的情報				
タイトル				
特定	1a	システマティック・レビューのプロトコールと明記する。	0	0%
アップデート	1b	前のシステマティック・レビューのアップデートであるならば、そのように明記する。	0	0%
登録	2	登録がなされた場合、登録名称(例:PROSPERO)と登録番号を記載する。詳細なプロトコールがある場合にはそのURL等を記載する。	0	0%
著者				
連絡先	3a	すべてのプロトコール著者の名前, 所属機関, 電子メールを記載する。連絡著者の実際の住所を記載する。	0	0%
貢献	3b	プロトコール著者の貢献を記載し, 責任の所在を明確にする。	0	0%
修正	4	以前に完成したあるいは公表されたプロトコールの修正を示す場合には, そのように特定できるようにし, 変更点をリスト化する。別の方法とすれば, 重要なプロトコール修正の文書化の計画を記載する。	0	0%
支援				
資金源	5a	レビューのための財政的あるいは他の支援元を示す。	0	0%
主宰者	5b	レビューの資金提供者と主宰者の名前を記載する。	0	0%
主宰者または資金提供者の役割	5c	プロトコール開発の際に, 資金提供者, 主宰者, 所属機関の役割を記載する。	0	0%
はじめに				
論拠	6	レビューの論拠を既知の事実に照らして記載する。なぜレビューをすることが重要なのか, 同じリサーチ・クエスチョン(またはかなり類似)で実施された他のレビューがある場合, 今回のレビューがなぜ必要だと考えたのかを説明する。特定のシステマティック・レビューの更新あるいは重複の場合, その理由を説明する。	7	88%
目的	7	対処すべき明確なリサーチ・クエスチョンの記載を, 参加者, 介入, 比較対照, アウトカムのPICO形式で示す。	3	38%
方法				
適格基準	8	適格基準として用いる研究の特性(例:PICO, 研究デザイン, セッティング, 研究期間)と報告の特性(例:考慮した年数, 言語, 発表状態)を明記する。	5	63%
情報源	9	計画された検索におけるすべての情報源(例:データベース, 著者への連絡, 試験登録, その他の灰色文献)を記載する。すべてのデータベース, 研究登録, Webサイト, 組織, 文献リスト, 研究を特定するために調べたり, 助言を求める情報源(企業やアカデミア研究者等)を記載する。	7	88%
検索方法	10	検索を再現できるように, すべてのデータベースにおいて電子的な検索式を用いたすべての制限も含めて詳細に記載する。	7	88%
研究記録				
データ管理	11a	レビュー全体を通して, 記録とデータを管理するために用いられる手法を説明する。	7	88%
選択プロセス	11b	レビューの各段階(すなわち, スクリーニング, 適格性, メタアナリシスに投入)を通して研究の選択(例:2人の独立したレビューア)に用いられるプロセスを記載する。	5	63%
データ収集プロセス	11c	データ抽出法(例:パイロットフォームを用いる, 独立して行う, 二重で行う), ならびに研究実施者からのデータの入手・確認のすべてのプロセスを記述する。	5	63%
データ項目	12	データが求められるすべての変数(例:PICO項目, 資金源), すべての事前に計画されたデータの仮定, および単純化をリスト化して定義する。	5	63%
アウトカムと優先順位付け	13	主要アウトカムと追加のアウトカムの優先順位付けを含め, データが求められるすべての結果を論拠に基づいてリスト化して定義する。すべてのアウトカムをリスト化(主要・副次アウトカムの明確化)する。すべての測定値, 時点を記載する。それら要約尺度(例:リスク比, 平均差)を明記する。	5	63%

表 1 PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版) チェックリストに基づく評価 (つづき)

章/項目	#	チェックリスト項目 (下線部はPRISMA 2020を反映して加筆)	不備数	(%)
個別の研究のバイアスリスク	14	アウトカムレベル, 研究レベル, あるいは両方で評価するかも含めて, 個別研究のバイアス・リスク評価に用いる方法を記述する。この情報は, データ統合にどのように用いるのかも記述する。バイアスリスクを評価するために使用するツール(およびバージョン), 個々の具体的な評価方法, 結果の判断方法を記載する。一致度(κ 係数)の評価方法を記載する。複数のレビューアが独立して作業するかどうか, および評価者間での不一致を解決するために用いる方法を示す。	7	88%
データ統合	15a	研究データを定量的に統合する基準を説明する。	5	63%
	15b	データの統合が適する場合には, 計画された要約尺度, データ取り扱い方法, 結果の一致性の検証 (例: I ² , Kendall の τ) も含めての統合方法を記載する。	5	63%
	15c	提案されているすべての追加の分析 (例: 感度分析やサブグループ解析, メタ回帰) を記載する。	5	63%
	15d	統合が適さない場合には, 要約の形式を記載する。	5	63%
メタバイアス	16	メタバイアス(例: 出版バイアス, 研究内の選択的報告)の評価方法を明記する。	5	63%
エビデンスの確実性	17	エビデンス総体の強さをどのように評価(例: GRADE)するかを記載する。エビデンスの確実性(バイアスリスク, 不精確, 非直接性, 非一貫性, パブリケーション・バイアス)のそれぞれの評価方法と結果の解釈を明記する。そこから確実性を導き出す評価方法(グレードダウンやグレードアップの具体的方法)と解釈を明記する。	7	88%

【評価基準】

十分な記載がありかつSRにおける記載内容と合致している場合:Y, 記載なしの場合:N, 不十分または不明瞭な記載でSRにおける内容と部分的に一致しない場合:U, 該当しない場合:I, NとUの場合は不備

1. 共通する不備と改善のポイント

共通する不備が存在する項目 (全体の SR の 40% 以上) とその改善のポイントを表 2 にまとめた。参考値として, PRISMA 2020 による報告の質に関する評価研究における各項目での不備率を並記した。

「はじめに」(Introduction) 部分の「#6 論拠」(Rationale) においては, ほとんど記載がなかった。先行研究 (届出も含む) を簡潔に要約するとともに, なぜ SR を実施する必要があるのかを記載する必要がある。これは, PRISMA 2020 準拠の SR での不備も高率であり, この改善のポイントが当てはまる。

「方法」(Methods) の部分においては, 「#8 適格基準」(Eligibility criteria), 「#9 情報源」(Information sources), 「#10 検索方法」(Search strategy) の不備が高率であった。適格基準では関与成分の摂取量や摂取期間の明確化とともに, 対象とする研究の特性 (発表形態, 公表年, 言語など) もあらかじめ決めておく必要がある。情報源と検索方法に関しては, すべての種類の DB とそれぞれの検索式の明記が必要である。そして, 本制度上, 利用しなければならないのが, 機能性表示食品の届出情報サイトであり,

ピンポイントで多くの情報を入手できる。本制度発足後 10 年が経過する中で, 今後は新規の関与成分は数多くは出てこないと予測される。一方で, 既存の届出で商品化されている関与成分に関してはさらに多くの更新版などが出てくるだろう。ということは, 既存の届出情報の確認・精査は必須であり, 重要な情報を得ることができる。その中で, 検索戦略についても閲覧するはずなので, とくに検索式の一部または全部を参考にしたなら, それを引用した旨を記載しないと盗用になることに注意を払う必要がある。反対にそうでないなら, 参考にしなかったと明記すべきである。

「研究記録」(Study records) の部分では, まず「#11a データ管理」(Data management) において, 当該 SR の記録をどのように残し管理していくかの記載がほとんどされていなかった。研究 (論文) を公表した以上, コレスポンディング・オーサーは, あらゆる著者問い合わせに対して誠実に回答する必要がある。届出 SR についても同様である。ただし, SR 作成当時の責任者がずっと同じ場所に所属していることはまれなので, 年月が経過しても対応できるよ

表 2 共通する不備と改善のポイント

大項目	番号	共通する不備の特徴	改善のポイント	不備率
はじめに				
論拠	#6	知見の現状や不明な点の記載、類似の先行レビュー(届出)の記載がなく、研究の背景が不明である。	なぜ、今回のレビューが必要なのか、更新版の場合にはどのような意義があるのかを記載する。その際、関連する主要な臨床試験(CT)やシステマティック・レビュー(SR)の結果を引用する。そのSRは自社や他社の届出されたものも含む。あまりにも数が多い場合には別添でリストアップすることで要約することも可能である。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 88% PRISMA 2020による評価* 90%
方法				
適格基準	#8	試験食の摂取量、摂取期間、性状の記載の基準が不明確である。	摂取量、摂取期間、性状の記載も明記するとともに、取り扱う研究の特性(発表形態、公表年、言語など)についても記載する。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63% PRISMA 2020による評価* 83%
情報源	#9	使用する各種データベースの記載がない。	SRはできる限りの網羅的な検索が必要なので、できるだけ多くの文献DBを利用する。文献DB、研究登録DBに加えて、消費者庁ホームページの機能性表示食品の届出情報サイトの検索は必須である。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 88% PRISMA 2020による評価* 55%
検索方法	#10	情報源がそもそもないの で検索式も存在しない。	情報源とともに、すべてのDBの詳細な検索式を示す。先行研究(届出)の検索式を全部または部分的に引用する場合には出典を明記する。そうしないと盗用になる。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 88% PRISMA 2020による評価* 0%
研究記録				
データ管理	#11a	記録とデータ管理方法の記載がない。	SRを実施した履歴をどのように残すのか(たとえば、「社内のxxの部署のxxに当該フォルダーを設けて、部署内のスタッフは閲覧できるようにする。」)を明確にし、開示請求や問い合わせに対して、その後10年間は対応できるようにする。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 88% PRISMA 2020による評価* —
選択プロセス	#11b	スクリーニングのプロセスに関する記載がない。	第1次、第2次スクリーニングは誰がどのように行うのか、不一致の場合にはどのように対処するかなどを記載する。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63% PRISMA 2020による評価* 0%
データ収集 プロセス	#11c	データを収集するプロセスに関する記載がない。	採用する研究の各データを誰がどのように抽出して記入するかを記載する。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63% PRISMA 2020による評価* 3%
データ項目	#12	データ化をするすべての情報が記載されていない。	届出書類の様式(V)-7に示すPICOS、有害事象、査読の有無、資金源を示す。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63% PRISMA 2020による評価* 85%
アウトカムと 優先順位付け	#13	主要と副次アウトカムとの明確な区分や順位付けがされていない。 要約尺度(平均値差など)が明記されていない。	主要・副次アウトカムの詳細やその定義づけ、時点を明確に記載する。要約尺度(群間における平均値差など)を明確にする。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63% PRISMA 2020による評価* 33%

表 2 共通する不備と改善のポイント (つづき)

大項目	番号	共通する不備の特徴	改善のポイント	不備率
個別研究のバイアスリスク評価	#14	個々の項目を具体的にどのように評価したかの記載がない。	バイアスリスクを評価したツールやバージョンを明記するとともに、各バイアス項目の具体的な評価基準を明確にする。たとえば、2値で「あり」「なし」なら明確だが、「低」「中/疑いあり」「高」などのような場合には、その3つの基準があるはずなので詳細を記載する。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 88%
				PRISMA 2020による評価* 68%
データ統合(統合する基準)	#15a	統合の基準の記載がない。	統合において適格となる研究を決定するのに用いるプロセス、つまりどのような研究を統合するかを明記する。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63%
				PRISMA 2020による評価* 17%
データ統合(要約尺度, 解析方法, 一致性の評価)	#15b	要約尺度, 解析方法, 一致性の評価方法の記載がない。	要約尺度の明確化と、その統合のために使用する手法, モデル, 統計学的異質性を評価する方法, 使用する解析ソフト名を記載する。また, 表や図での表示方法を明記する。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63%
				PRISMA 2020による評価* 17%
データ統合(追加的解析)	#15c	追加的解析の記載がない。	統合結果の頑健性を評価するために用いる解析方法(感度分析や層別解析)について記載する。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63%
				PRISMA 2020による評価* 33%
データ統合(統合できない場合の対処)	#15d	統合ができない場合の記載がない。	研究数が少なかったり, 研究間の異質性が大きいために統合ができない場合の対処方法(すなわち定性的SR)をあらかじめ明記しておく。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63%
				PRISMA 2020による評価* —
メタバイアス	#16	出版バイアスの評価方法の記載がない。	統合の結果において欠測によるバイアスリスクを評価するための方法を記載する。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 63%
				PRISMA 2020による評価* 0%
エビデンスの確実性	#17	エビデンスの確実性をどのように評価するのかについて記載がない。	バイアスリスク, 非直接性, 非一貫性, 不精確, 報告バイアスの5項目についてのダウングレードで「-1はxxxの場合」「-2はxxxの場合」などのように具体的な基準を記載する。確実性(全体)においても, 4段階「高・中・低・かなり低」はどのように判断するかの詳細を明記する。 統合ができず効果推定量が算出できない定性的SRになった場合の確実性の評価基準も明確にする。	PRISMA-Pによる評価(本研究) 88%
				PRISMA 2020による評価* 75%

* 参考値として PRISMA 2020 での報告の質を評価した研究での各項目の不備率を示した。
 (出典: 上岡洋晴ら. 機能性表示食品制度において届出されたシステムティック・レビューの報告の質: PRISMA 2020 に基づいての評価. 薬理と治療 2025;53:23-35.)
 — 基準と内容が大幅に異なるため参考値として表示しない。

うに記録・保管することが求められる。そのため、どのように履行するのかを当初から計画する必要がある。日本学術会議は、「資料(文書, 数値データ, 画像など)の保存期間は, 原則として, 当該論文等の発表後 10 年間とする。電子化データについては, メタデータの整理・管理と適切なバックアップの作

成により再利用可能な形で保存する。」¹⁸⁾としており, スタッフが代わっても少なくとも 10 年間はすぐに取り出せるような準備が求められる。また, SR の作成を代行業者に委託している場合には, そこからすべての資料・データ類を受領し, 照会にすぐ対応できるように整理しておく必要がある。

「#11b 選択プロセス」(Selection process), 「#11c データ収集プロセス」(Data collection process) は, UMIN-CTR において記載場所の指定がないために不備があったと考えられる。参考値としての SR 自体においては, 不備はほとんどないため, PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版) の活用が必要ながわかるだろう。「#12 データ項目」(Data items) については, 届出書類でいうところの (V)-7 の部分であり, PICO を中心とした記載や, 有害事象, 対象とする研究が掲載されている雑誌等におけるの査読を必要とするか, 当該研究の資金源という項目も明記する必要がある。「#13 アウトカムと優先順位付け」(Outcomes and prioritization) では, 主要・副次アウトカムの明確化(時点も含む)と, それぞれの要約尺度もセットしておかなければならない。「#14 個別研究のバイアスリスク評価」(Risk of bias in individual studies) においては, 用いる評価ツール(バージョンを含む)とともに, それぞれのバイアス項目における具体的なダウングレード方法も含めて記載することが重要である。

「#15 データの統合」(Data synthesis) に関しても, UMIN-CTR のフォームには記載すべき指定箇所がないためか不備が多かった。統合するための適格基準, 解析方法の詳細, 統合結果の表示方法(図表を含む), 頑健性を調べるための追加的解析方法の詳細も示す。また, 統合ができずに定性的 SR になることもあるので, その場合の対処方法も明記しておく必要がある。「#16 メタバイアス」(Meta-bias) についても, 解析方法と評価の基準を示す必要がある。

「#17 エビデンスの確実性」(Confidence in cumulative evidence) も記載なしがほとんどであった。先行研究¹⁷⁾で示されているように, 届出された SR 自体においてもその詳細が不明なものがほとんどであり, ある SR で得られた効果推定量の確実性を示すもので, 結果を解釈するうえでもっとも重要な部分である。5つの項目のダウングレードの詳細, 全体評価のための決定ルールが該当する。「Minds 診療ガイドラインに準拠する」という, 大雑把な記載は避けなければならない。一方, 効果推定量を算出することができない定性的な SR となった場合には, どのように評価をするのかの厳格な定義づけが必要である。とくに非一貫性や, 不精確,

報告バイアスに関しては, 少なくとも厳しい評価をせざるをえないはずである。

2. 本制度における SR のプロトコールの改善と新 DB システムの導入

本制度における SR のプロトコール作成において, その基本的プロセスを図 2 に示した。まず, レビュー・クエスチョンの作成, 届出情報も含む先行研究を入念に調べたうえで, PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版) のテンプレートに漏れなく必要事項を記載する。そして, 半永久的に誰でも閲覧できるようにクラウド上などに保管し, その URL (識別番号) を取得する。プロトコールを UMIN-CTR などの研究登録 DB にそれぞれ特有のフォーマットに基づいて記入をするが, 詳細を書ききれない場合には, 前述のリンクを貼り付けることで, どの研究登録 DB に登録したとしても完全なプロトコールを確実に閲覧できる仕組みとなる。テンプレートは無料でリリースするので, ぜひプロトコールの完全性と透明性のために活用していただきたい。

他方, 本制度下において今後も膨大な SR (とくに更新版) が作成され, プロトコールも登録されることになるが, UMIN-CTR などの既存の研究登録 DB ではオーバーフローが生じることが予測されることと, 前述の記載内容が十分ではないことから, まったく別の登録方法が必要かもしれない。

たとえば, 本制度における担当当局がプロトコール登録専用の DB を立ち上げ, そこへ登録させる方法があげられる。このことによって, 機能性表示食品制度の届出情報ともリンクさせることができるので, プロトコールと SR が同時に一体化して閲覧できるようになる。そのうえで, グローバルに閲覧できるようにさせるためには, UMIN-CTR の下部組織となり, 情報を共有することで時間差をもって世界保健機関 (WHO) の ICTRP に掲載される。実現可能性については多くの検討を要するだろうが, 本制度が存続する以上, SR 自体の適正性と, プロトコールの完全性・透明性は常にセットとして取り扱わなければならない。

3. 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に, 著者

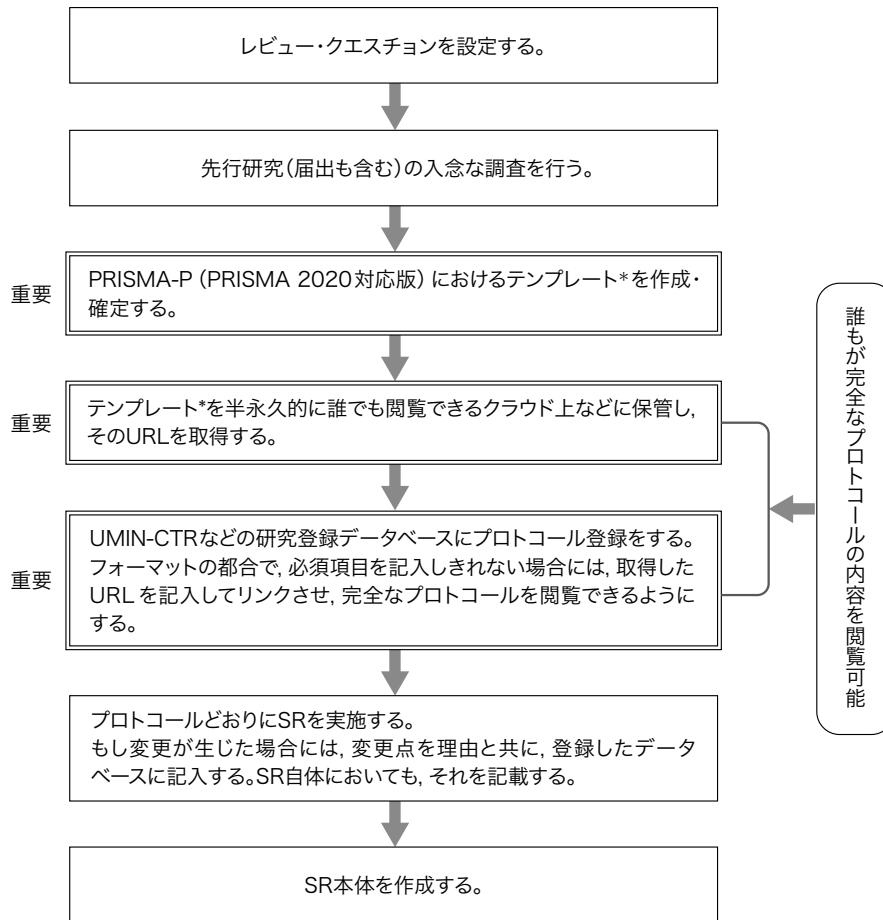


図2 機能性表示食品制度のシステマティック・レビュー実施における初期段階の基本的プロセス(プロトコール)

* (付録2) のPRISMA-P (PRISMA 2020対応版) のテンプレートを自由に活用できる。

確認を行っていないので、UMIN-CTRのシステム上の制約で、実際には詳細なプロトコールがあるにもかかわらず、公開しきれていない情報があるかもしれない。第二に、各チェック項目に関する記載という形式的な評価にとどまっているので、それぞれの項目が正確に実施されたかどうかについては不明である。第三に、2024年4月1日から同年9月30日の期間に掲載されたSRに限定しているため、その前後分のSRを扱っていないことによる報告バイアスが少なからず存在する。これに関連して採用されたSRは8編と少なかった。最後に、PRISMA-Pは、質評価のために開発されたわけではないので、評価としては実施しにくい部分もある。

V 結論

届出されたSRの研究登録DBはUMIN-CTRだった。しかし、UMIN-CTRは、SRとして記載すべき指定項目がPRISMA-Pよりもかなり少ないため、記入漏れや不十分な記載の原因となっていることが明らかになった。

この解決のためには、SR実施予定者は、次の手順でプロトコール公開をする必要があることが示された。i) PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版) を基本形として完全なプロトコールを作成する、ii) それを半永久的に誰でも閲覧できるクラウド上などに保管してそのURLを獲得する、iii) UMIN-CTRなどに研究登録をする際にそのURLを貼り付けてリンクさせることである。この一連の流れによって、

その完全なプロトコールを誰でも閲覧できるようにする。

【附記】 本論の資金源は、2024年度日本学術振興会科学研究費基盤C：研究題目「機能性表示食品制度において届出される機能性の科学的根拠の質向上プログラムの開発(24K14658)」代表研究者：上岡洋晴)であった。主宰者は上岡洋晴である。

膨大な届出資料・データの収集・整理等を行っていた研究アシスタントの石田美千子氏、データ編集加工を担当していただいた五味達之祐氏(東京都健康長寿医療センター研究所)に感謝の意を表す。

【利益相反】 著者上岡は、ファンケル(株)、カゴメ(株)、丸善製薬(株)、サントリー・ウエルネス(株)、サントリー食品インターナショナル(株)、森下仁丹(株)、富士フィルム(株)、一丸ファルコス(株)、サラシア族植物普及協会、味の素AGF(株)の機能性表示食品における研究レビューの指導を行って謝金を得た。他の著者においては申告すべき事項はない。

【付録】 本研究における生データとPRISMA-P (PRISMA 2020 対応版)に基づくプロトコール(普及用テンプレート)は、下のURLからそれぞれ閲覧できる。

【付録1】 PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版)に基づく評価一覧

<https://1drv.ms/b/s!AoQmpnIHE3YUhPgqY0d4GgDxpM2VNQ?e=E6dXsJ>

【付録2】 PRISMA-P (PRISMA 2020 対応版)に基づくプロトコール(普及用テンプレート)

< PDF へのリンク >

<https://1drv.ms/b/s!AoQmpnIHE3YUhZFDCPu4sP3jDlxIXA>

< エクセルシートへのリンク >

<https://drive.google.com/uc?export=download&id=1ZCvWdFteUbpmlKyGoXqGJtmYHERFV3ws>

文 献

- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis: The PRISMA statement. *Plos Med* 2009; 6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- 金子善博, 津谷喜一郎, 中山健夫訳. システマティック・レビューおよびメタアナリシスの報告における望ましい報告項目: PRISMA 声明 (2009年6月). In 中山健夫・津谷喜一郎編著. 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集 Part 2. 東京; ライフサイエンス出版: p.140-7.
- Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, et al. PRISMA for Abstracts: Reporting Systematic Reviews in Journal and Conference Abstracts. *PLoS Med* 2013;10:e1001419. doi:10.1371/journal.pmed.1001419
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. and PRISMA-P Group. 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
- 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ー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: 1177-85.
- Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA statement for reporting literature searches in systematic reviews. *Syst Rev* 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; 49:1057-79.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
- 上岡洋晴, 金子善博, 津谷喜一郎, 中山健夫, 折笠秀樹. 「PRISMA 2020 声明: 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;49:831-42.
- Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med* 2007; 4 (3): e78.
- International prospective register of systematic reviews. PROSPERO REGISTRATIONS REACH 20,000. <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/#aboutpage>
- Straus S, Moher D. Registering systematic reviews. *CMAJ* 2010;182:13-4.
- Moher D, Booth A, Stewart L. How to reduce unnecessary duplication: use PROSPERO. *BJOG* 2014; 121: 784-6.
- 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: 届け出られた研究レビューの検証事業 (2016年). http://www.caa.go.jp/foods/pdf/food_with_function_report_0001.pdf
- Kamioka H, Tsutani K, Origasa H, Yoshizaki T, Shimada M, Kitayuguchi J, et al. Quality of systematic reviews of the Foods with Function Claims in Japan: Comparative before-and after-evaluation of verification reports by the Consumer Affairs Agency. *Nutrients* 2019;11:1583.
- Kamioka H, Tsutani K, Origasa H, Yoshizaki T, Shimada M, Kitayuguchi J, et al. A cross-sectional study based on forty systematic reviews of Foods with Function Claims (FFC) in Japan: Quality assessment using AMSTAR 2. *Nutrients* 2023; 15: 2047.
- 上岡洋晴, 北湯口純, 折笠秀樹, 津谷喜一郎. 機能性表示食品制度において届出されたシステマティック・レビューの報告の質: PRISMA 2020 に基づいての評価. *薬理と治療* 2025; 53:23-35.
- 日本学術会議. 科学研究における健全性の向上について「⑤ 研究資料等の保存に関するガイドライン」(2015.3.6). <https://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-k150306.pdf>