

# — 機能性表示食品の科学的根拠としての システマティックレビューとメタアナリシス —

鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)<sup>1\*</sup> 田中 瑞穂 (TANAKA Mizuho)<sup>1</sup> 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)<sup>1</sup>  
波多野 絵梨 (HATANO Eri)<sup>1</sup> 金子 拓矢 (KANEKO Takuya)<sup>1</sup> 中村 駿一 (NAKAMURA Shunichi)<sup>1</sup>  
柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)<sup>1</sup> 馬場 亜沙美 (BABA Asami)<sup>1</sup> 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)<sup>1</sup>

Key Words : ヒト試験, 健康食品, 特定保健用食品, 機能性表示食品, システマティックレビュー, メタアナリシス

## Current Status and Issues of Clinical Trials for Efficacy and Safety Evaluation of Health Foods — Systematic review and Metanalysis as Scientific Evidence for Foods with Function Claims —

Keywords: clinical trials, health food, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims, Systematic review, Metanalysis

Authors:

Naoko Suzuki<sup>1)\*</sup>, Mizuho Tanaka<sup>1)</sup>, Kazuhiko Noda<sup>1)</sup>, Eri Hatano<sup>1)</sup>, Takuya Kaneko<sup>1)</sup>, Shunichi Nakamura<sup>1)</sup>,  
Toshihiro Kakinuma<sup>1)</sup>, Asami Baba<sup>1)</sup>, Kazuo Yamamoto<sup>1)</sup>

\*Correspondence author: Naoko Suzuki

Affiliated institution

<sup>1)</sup> ORTHOMEDICO Inc.

2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.

### はじめに

本連載ではこれまで8回にわたり、日本における健康食品制度の変遷や健康食品の有効性・安全性評価に用いられるランダム化比較試験、クロスオーバー試験、前後比較試験の概要と試験例、統計解析手法、例数設計について解説してきた。機能性表示食品制度では、表示しようとする機能性の科学的根拠を説明するものとして、①最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）または②最終製品または機能性関与成分に関する研究レビューのいずれかを提出する必要がある<sup>1)</sup>。しかし、2021年11月1日時点で、機能性表示食品の届出数は4651件（撤回を含む）であるが、その内最終製品を用いたヒト試験により機能性を評価したものは263件（撤回を含む）にと

どまっている。そこで、最終回となる今回は、多くの届出に用いられている研究レビュー（システマティックレビューとメタアナリシス）について解説する。

### 1. システマティックレビューとは？

#### 1-1. システマティックレビュー

ヒトを対象とした試験である臨床試験は、治験や介入の効果を偏りのない方法で実施することが望ましいとされていることから、ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial : RCT）<sup>2,3)</sup>などを試験デザインとした論文が多数発表されている。しかし、同じ研究テーマのRCTでも結果が異なるため、信頼性のある文献を判断する方法がわから

<sup>1)</sup> 株式会社オルトメディコ \* 責任著者

〒112-0002 東京都文京区小石川1-4-1 住友不動産後楽園ビル2階

Tel: 03-3818-0610 / Fax: 03-3812-0670

ないなどの問題がある<sup>4)</sup>。そのような時に、研究テーマに対する最良のエビデンスを取得するための網羅的な文献収集や研究結果の評価を行う一連の工程が、システマティックレビュー (Systematic Review) である<sup>5)</sup>。

## 1-2. システマティックレビューの実施<sup>6)</sup>

一般的なシステマティックレビューの実施方法について紹介する。主に次の5つの工程を踏む。

### 1) 研究テーマ (Research Question : RQ) の設定

検証したい事柄に対し、医療であれば疾患名、健康食品であれば謳いたいヘルスクレームに合わせ、PICO (観察研究を対象とする場合はPECO) を用いて、研究疑問の定式化を行うことでRQを設定する。また、PICOのPはだれを対象とするか (Patient), Iは何を導入するか (Intervention), Cは何と比較しているか (Comparison), Oはどれだけ結果が違ってくるのか (Outcome) から検証課題に関する設定を行う<sup>7)</sup>。また、PECOのEはどのような要因の暴露によってか (Exposure) を意味している<sup>7)</sup>。

### 2) 網羅的な研究論文の収集

研究論文を網羅的に検索すると共に、出版バイアス<sup>2)</sup>を生じさせないために、可能な限り出版されていない研究も含めて収集を行う。

### 3) 研究論文の妥当性の評価

RCTまたは観察研究の場合、妥当性の評価は研究デザインごとに評価方法を設定し、それに合わせて妥当性を評価する。評価方法としてはバイアスリスクが最小化されているのか、サンプルサイズが適切か、ネガティブな結果も記載しているのかなどがある<sup>5)</sup>。

### 4) データ収集およびデータの評価表作成

質の悪い研究を排除したうえで、エビデンス総体としてデータの収集を行い、収集した結果

の評価表などを作成する。

### 5) 結果の解釈

得られた結果からRQに対する結果の解釈を行う。また、システマティックレビューによる研究を定期的に更新し、RQに対する結果を最新化することも必要である。

## 1-3. システマティックレビューと総説 (Review) の違い

総説は学術雑誌を用いてデータベースなどから文献検索を行い、あるテーマにおける文献を収集し研究に対する評価を実施する。総説はシステマティックレビューとは異なり、研究デザインやPICOを明確にすることなく文献を採用している他、研究デザインを事前に決定していないため、エビデンスレベル<sup>2)</sup> (表1) が下位の試験デザインの文献も採用している可能性がある。そのため、総説は実施した筆者の意図する論文を集めていることが示唆されている<sup>8,9)</sup>。

一方、システマティックレビューはRQを設定し、それに合わせたPICOまたはPECOを事前に明確にすることで、RQに対する総合的な評価を行う方法である<sup>9)</sup>。総説とは異なり、実施前にUMIN-CTRなどの事前登録サイトで公開することもでき、透明性が高い。さらに、バイアスのある研究を除外し、質の高い研究のみを採用し、批判的に研究を吟味することで、筆者の意図する研究のみが採用される可能性が低くなるため、通常の総説とは違い科学的根拠のあるレビューだと考えることができる<sup>9)</sup>。

## 1-4. 質の高いシステマティックレビューに向けて

システマティックレビューの質の高さは、レビューワーの経験値や検索技術、評価の方法、報告の形式など、様々な要因に依存する。そこで、質の高いシステマティックレビューを作成・報告をするために

表1 エビデンスレベル

I	システマティックレビュー/メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化試験
IV	分析疫学研究 (コホート研究, 症例対象研究)
V	記述研究 (症例報告, ケースシリーズ)
VI	専門委員や専門家の意見

作成されたツールをいくつかここで紹介する。

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 声明は、27 項目のチェックリストと、フローチャートから構成されており、システマティックレビューとメタアナリシス報告の透明性確保のために作られている。Quality of Reporting of Meta-Analyses (QUOROM) 声明を改訂・拡張し、2009 年 6 月に発表されており、2020 年には再度更新されている<sup>10)</sup>。機能性表示食品の届出においても、表示しようとする機能性の科学的根拠として、システマティックレビューを実施する場合および査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いる場合の当該論文についても、PRISMA 声明に準拠するよう、機能性表示食品の届出等に関するガイドライン<sup>11)</sup> (以下、ガイドライン) にも記載がある。

また、2007 年に開発された A MeaSurement Tool to Assess Reviews (AMSTAR)<sup>11)</sup> は、システマティックレビューの方法論的な質を評価するツールとして広く用いられてきている。11 項目のチェックリストで構成され、回答は「はい」「いいえ」「回答不能」「該当なし」から選択する。「はい」を 1 点、それ以外を 0 点とし、合計点を算出することでシステマティックレビューの質を評価する。8～11 点が「High quality」と評価される<sup>12)</sup>。

他にも、客観的で透明性が高く、科学的に妥当なシステマティックレビューの作成を目的として、米国医学研究所 (Institute of Medicine : IOM) は、医療における解決策を見つける—システマティックレビューのための基準— (Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews)<sup>13)</sup> を 2011 年に発表し、効果比較研究 (comparative effectiveness research : CER) のシステマティックレビューのための 21 の基準を策定している。これは、システマティックレビューに着手するための基準から、研究の検索、評価を経てエビデンス総体を統合し、報告に至るまでの基準が詳細に取り上げられている。

## 2. メタアナリシスとは？

メタアナリシスとは、類似した複数の研究結果を定量的に統合し、統合値とその信頼区間の推定を行うことである。複数の研究を統合することにより、研究全体としての標本サイズが増加するた

め、結果の精度が上昇し、エビデンスが高い研究となり得る。「システマティックレビュー」と「メタアナリシス」が同義語として用いられていることもあるが、実際にはメタアナリシスを伴わないシステマティックレビューや、システマティックレビューではないメタアナリシスもあり得るので、完全な同義語ではない<sup>14)</sup>。

メタアナリシスの原理は、いくつかの集団のサンプル数と平均値のみが分かっている場合に、全体の平均値を求めることに類似している。分散  $\sigma^2$  の正規分布に従う母集団からの  $n$  個の標本の分散は、中心極限定理より  $\sigma^2/n$  となる。したがって、標本の分散の逆数  $n/\sigma^2$  はサンプル数  $n$  に比例することになり、分散の逆数で各集団の平均値を重み付けして算出した平均値は全体平均値となる、というのが原理である<sup>14)</sup>。

機能性表示食品の制度化において、メタアナリシスを行う場合、個々の研究結果の統合方法をレビュープロトコルに詳細に設定することが推奨されている<sup>1)</sup>。特に、「異質性の検定方法」、「モデルの選定」、「使用するソフトウェア名およびバージョン」は重要であり、以下にそれぞれを説明する。

### 2-1. 異質性の検定方法

統合予定の複数の研究を見ると、報告によって介入効果の推定値が大きく異なることがある。このように研究間の結果にばらつきが生じることを、「結果に異質性 (Heterogeneity) が存在する」という。異質性は、バイアスによる偏り、サンプリングエラーに伴う偶然の偏り、研究デザインの相違に伴う非直接性の偏り、説明できない偏りなどによって生じる。異質性の評価はメタアナリシスの前に行う必要がある。異質性の大きさは、視覚的な評価方法として、メタアナリシスの結果として得られる Forest plot を見て評価する方法、統計学的評価方法として、Cochrane の  $Q$  検定や、異質性尺度  $I^2$  を利用した方法などを用いて精査する。

まず、Forest plot とは、メタアナリシスの結果を示す図である (図 1)<sup>15)</sup>。各研究の効果指標値を四角、95% 信頼区間を線で示している。四角の大きさは研究結果の重みを表し、サンプルサイズが大きいほど大きくなる。したがって、四角が大きく、線が短いほど信頼性が高い研究となる。また、メタア

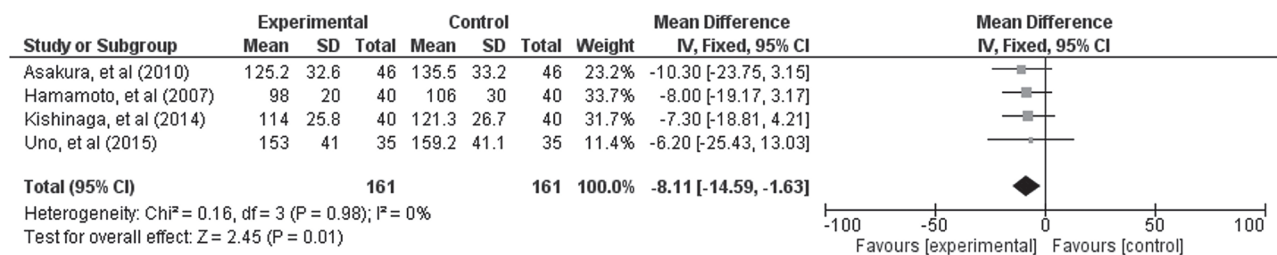


図1 Forest plot (波多江崇ら (2017)<sup>15)</sup> を一部改良)

ナリシスによって得られた統合値と信頼区間はひし形で表される。ひし形の中心は統合された平均値の差やリスク比、ひし形の幅は95%信頼区間を示している。このひし形が、平均値の差の場合は0、リスク比の場合は1をまたいでいなければ、総合的に対照と比較して差があると判断できる。Forest plotは、各研究の結果が1つのグラフの中にまとめられているので、個々の試験の効果量は類似しているか、信頼区間は重なっているかなど、視覚的に各研究の異質性を評価できる。

次にCochraneのQ検定とは、研究間の統計学的特異性を判断する目的で用いられる指標となる。計算方法については、浜田知久馬ら(2006)の文献に詳しく記載されているので参考になる<sup>16)</sup>。統計量Q(または $\chi^2$ )は、メタアナリシスの際に同時に算出されることが多い。求められたQは $\chi^2$ 分布に従うので、 $\chi^2$ 検定により有意確率が求められる。有意確率が0.05未満である場合には、異質性があると判断し、有意確率0.10未満で疑義を持つ必要があると考えられる。また、この検定は試験数によって有意差が左右されやすい傾向にあるため注意が必要である。これを解消するために、異質性尺度I<sup>2</sup>を用いることが望ましい。

$$I^2 = \frac{Q_1 - (k - 1)}{Q} \times 100 \quad (1)$$

ここで、kは自由度を表す。異質性尺度は上記の式で求めることも可能だが、大抵はメタアナリシスの際に同時に算出される。異質性尺度は、0～100%までの範囲をとり、50%以上で異質性があると判断できる。

## 2-2. モデルの選定

メタアナリシスは、データを統合するにあたり、

効果量の尺度を統一し、統合推定値を算出している。その際、使用する統計モデルは、大きく分けて2種類あり、固定効果モデルとランダム効果モデルである。ここからは、それぞれの特徴について解説していく。

固定効果モデルとは、各試験による効果の違いは偶然誤差のみが原因であると考え、真の効果量は研究によらず同一であると仮定したモデルである。そのため、本来存在するはずの各研究の偏りが入り込まず、統合データの母集団は各研究の母集団の和に近くなる。収集した研究で介入(治療など)の効果の有無を確認するのに適するが、統合された信頼区間は個々の研究の信頼区間よりも小さくなるため、過大評価につながる。すなわち、異質性がある研究を統合する際は、サンプルサイズが大きい研究が重視されるため、問題が生じる。固定効果モデルにおける統合方法として、連続変数の場合は、分散の逆数で重み付けする逆分散法、2値変数の場合は、Mantel-Haenzel法やPeto法などが挙げられる。

一方、ランダム効果モデルとは、各試験による効果の違いを偶然誤差だけでなく、研究毎の偏りも想定したモデルである。そのため、統合データの母集団はより包括的な母集団となり、将来の介入効果の検討などに適する。このモデルでは、サンプルサイズが大きくても、全体から外れていれば研究結果の重みが軽くなる。したがって、異質性がある研究データでも統合が可能である。しかし、信頼区間が固定効果モデルよりも広くなり、統計学的には有意になりづらい。ランダム効果モデルにおける統合方法としては、DerSimonian-Laird法が一般的に用いられるが、Restricted maximum likelihood法やBayesian法などもある。

メタアナリシスに使用する統計モデルは2種類あるが、異質性の有無によって、得意・不得意がある。

したがって、異質性の大きさを評価してから、固定効果モデル、あるいはランダム効果モデルを選択することが望ましい。

### 2-3. ソフトウェアの紹介

メタアナリシスを円滑に行うためのソフトとして RevMan と Metafor と 2 つの代表的なソフトとして知られている。以下の表にソフトの特徴を示した (表 2)。

どちらもメタアナリシスを行うために必須な機能を持っているが、RevMan は Cochrane が開発しており、独自のインターフェースで構成されているため、プログラミング教育が不要で操作性がよいのが特徴である。一方で、Metafor は R をベースとしているため、プログラミングが必須になっているが、Restricted maximum likelihood 法を用いた統計解析が利用可能である。

### 3. 機能性表示食品制度におけるシステマティックレビューとメタアナリシス

『「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質

に関する検証事業 報告書』には、「本制度における届出システマティックレビューは、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システマティックレビューとは異なる、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、食品に限定したシステマティックレビューであることから、漏れのない検索を実施するためには一般のシステマティックレビューとは異なる戦略が必要となる。」とある<sup>17)</sup>。具体的に、一般的なヘルスサイエンス分野における学術的なシステマティックレビューに対し、機能性表示食品の届出にむけたシステマティックレビューは特定の検索対象データベースが推奨されていない (表 3)。これは、届出にむけたシステマティックレビューは食品を取り扱った臨床試験を対象とするが、必ずしも医療系分野で実施されるものではないことが考慮されていると考えられている<sup>9)</sup>。また、検索戦略としては、どちらも自由語とサブジェクトヘディング、統制語を適切に組み合わせ、感度高く、網羅的な検索を行うこととしている点は同じであると考えられている<sup>9)</sup> (表 3)。したがって、基本的なシステマティックレビューやメタアナリシスの

表 2 専門委員や専門家の意見

ソフト名	RevMan	Metafor
開発	Cochrane	Maastricht 大学
Base	独自	R
インターフェース	GUI	コマンドライン
可能な検定方法	Mantel-Haenzel 法, Peto 法	Mantel-Haenzel 法, Peto 法, restricted maximum likelihood 法
変量効果	組込み可能	組込み可能
特徴	プログラミング不要	プログラミング必須 restricted maximum likelihood 法対応可能
費用	無料	無料

表 3 ヘルスサイエンス分野と機能性表示食品制度における届出システマティックレビューの比較

	ヘルスサイエンス分野	機能性表示食品制度
検索対象データベースに関する記述	CENTRAL, MEDLINE, EMBASE を中心に検索	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。国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行うこととする
検索戦略	感度高く検索する 自由語とサブジェクトヘディングを組み合わせ て検索する	網羅的に検索する 自由語および統制語 (PubMed における MeSH 等) を適切に組み合わせる

知識に加え、本制度に特徴的なシステマティックレビューの報告方法や形式を知っておく必要がある。そこで、第3章では、システマティックレビューおよびメタアナリシスを使用した機能性表示食品の届出の際の留意点について解説する。

### 3-1. 表示しようとする機能性との関連の評価

まず、システマティックレビューにより機能性の根拠を示すためにはシステマティックレビューの結果と表示しようとする機能性との関連に関する評価を適切に行うことが重要であり、その内容を、別紙様式(V)-16「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関する評価シート」に記載する。特に、①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）②対象者③機能性関与成分の定性的性状（該当する場合のみ評価）④一日当たりの摂取目安量⑤システマティックレビュー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、の5点の観点による考察は必須である<sup>1)</sup>。考察により、研究レビューの結果に限界がある場合は、それを明確にする必要がある。

### 3-2. 機能性関与成分との同等性の評価

現在、最も届出数の多い機能性関与成分に関するシステマティックレビューによる届出においては、システマティックレビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性についての考察も必要である。機能性関与成分の同等性については、機能性表示食品に関する質疑応答集（令和3

年8月4日 一部改正）問54に記載がある。機能性関与成分そのものの同等性として、機能性関与成分の基原や製造工程等の同等性の考察、最終製品に含まれる機能性関与成分としての同等性として、食品形態の違いによる消化・吸収過程の違いについての考察および崩壊性試験や溶出試験等による製剤学的な考察が考えられるとされている<sup>18)</sup>。また特に、機能性関与成分の基原が異なる場合や食品形態が異なる場合は、機能性関与成分の同等性について十分に考察する必要があるとされている<sup>18)</sup>。「機能性表示食品に対する食品表示等関係法令に基づく事後的規制（事後チェック）の透明性の確保等に関する指針」においては、研究レビューにおける成分と届出食品中の機能性関与成分との同等性が担保されない場合の例が示されている<sup>19)</sup>（表4）。

### 3-3. レビュワーの選定

そのほか、本制度の届出におけるシステマティックレビューのレビュワーの選定についても求められる条件があり、ガイドライン別紙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）」に記載がある。客観性を担保するために原則2名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生じた際には、両者間にて協議することとし、協議による解決が困難な場合には、別の1名が仲裁する<sup>1)</sup>。レビュワーは、関連分野の学術論文（英語および日本語）を批判的に吟味できるスキルが求められ、さらに仲裁者に求められるスキルとしては、博士または修士の学位を有することや、査読付き学術論文の筆頭著者の執筆経験、

表4 システマティックレビュー（研究レビュー）における成分と届出食品中の機能性関与成分との同等性が担保されない場合

<ul style="list-style-type: none"> <li>研究レビューで評価した成分（エキス等を含む。）と届出食品中の機能性関与成分の同等性（含有量，フリー体又は塩若しくはエステル体等の別，基原を表示する場合にはその基原，エキス等の場合は抽出方法や製法等）が合理的に説明されない場合</li> <li>研究レビューで有効性が確認された量よりも届出食品中の機能性関与成分の含有量が少ない場合（ガイドラインに基づき機能が報告されている一日当たりの機能性関与成分の量に占める割合を表示する生鮮食品を除く。）</li> <li>研究レビューで有効性が確認された際の摂取時の形態や剤型と届出食品での形態や剤型が異なる場合において、有効性が確認された機能性関与成分の有効量の同等性が合理的に説明されない場合</li> </ul>
--

<sup>19)</sup> 「機能性表示食品に対する食品表示等関係法令に基づく事後的規制（事後チェック）の透明性の確保等に関する指針」より引用

システマティックレビューに精通していることなどが挙げられている<sup>1)</sup>。メタアナリシスについても、高度な専門性を要する作業であることから、システマティックレビューの実施経験がない者（査読付きシステマティックレビュー論文の著者としての実績がない者）は避けるべきであるとされている<sup>1)</sup>。したがって、上記のようなスキルの保有者が身近にいない場合は、システマティックレビューやメタアナリシスの専門家に協力を依頼するなど、システマティックレビューの質を高めるための専門家の参画も推奨される<sup>17)</sup>。

### まとめ

本稿では、機能性表示食品制度において、シス

テマティックレビューやメタアナリシスを科学的根拠として活用するにあたっての留意点を概説した。消費者の健康志向や食の安全への関心の高まりから、ヒト試験による有効性・安全性のエビデンス取得の需要は年々増加しているが、コストなどの問題からヒト試験の実施が難しい企業が多いのが現状である。弊社ではヒト試験の受託運営に加え、機能性表示食品届出代行サービス(届出.com)を提供しており、システマティックレビューやメタアナリシスの知識や経験が豊富な専門性の高いメンバーでこれらを実施している。今後も科学的な妥当性の高いエビデンスが取得できるよう、食品企業のニーズに応じて様々な方向から我々は援助を続けていきたい。

### 参考文献

1. 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン（平成 27 年 3 月 30 日消食表第 141 号）、改正令和 3 年 3 月 22 日消食表第 120 号、2021.
2. 鈴木直子, 田中瑞穂, 佐野友紀, 柿沼俊光, 馬場亜沙美ら: 健康食品の有効性・安全性評価におけるヒト試験の現状と課題—ランダム化比較試験—. *New Food Indust.* **62**(4): 245–254, 2020.
3. 鈴木直子, 田中瑞穂, 佐野友紀, 柿沼俊光, 馬場亜沙美ら: 健康食品の有効性・安全性評価におけるヒト試験の現状と課題—クロスオーバー試験—. *New Food Indust.* **62**(10): 735–747, 2020.
4. エビデンスに基づく看護実践のためのシステマティックレビュー. 日本看護協会出版会（東京）、2013.
5. 藤倉雄二: システマティックレビューの考え方. 呼吸臨床, **2**(2): e00010, 2018.
6. 武田猛: 健康食品ビジネス大事典. 株式会社パブラボ（東京）、2015.
7. 関根郁夫, 鈴木敏夫, 山田武史, 鈴木英雄: 臨床研究の進め方. 肺癌, **60**(4): 292–297, 2020.
8. 上岡洋晴: 機能性表示食品制度におけるシステマティック・レビュー—消費者庁による検証事業の前後比較評価. 化学と生物, **57**(10): 601–608, 2019.
9. 上岡洋晴, 折笠秀樹: 機能性表示食品 適正な研究レビューのための必携マニュアル. ライフサイエンス出版株式会社, 2016.
10. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, *et al.*: PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* **372**: n160, 2021.
11. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, *et al.*: Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med. Res. Methodol.* **7**: 1–7, 2007.
12. 相原守夫: 診療ガイドラインのための GRADE システム [第 3 版]. 中外医学社, 2018.
13. Institute of Medicine: Finding What Works in Health Care. National Academies Press, Washington, D.C., 2011.
14. 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.
15. 波多江崇, 田中智啓, 猪野彩, 田内義彦, 竹下治範ら: 日本人を対象とした食後血糖値上昇に対する難消化性デキストリンの効果: 二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験のメタアナリシス. 医薬品情報, **18**(4): 289–294, 2017.
16. 浜田知久馬, 中西豊支, 松岡伸篤: 医薬研究におけるメタアナリシスと公表バイアス. 計量生物学, **27**(2): 139–157, 2006.
17. 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質に関する検証事業 報告書, 2016.
18. 機能性表示食品に関する質疑応答集（平成 29 年 9 月 29 日消食表第 463 号）、改正令和 3 年 8 月 4 日消食表第 340 号、2021.
19. 機能性表示食品に対する食品表示等関係法令に基づく事後的規制（事後チェック）の透明性の確保等に関する指針（令和 2 年 3 月 24 日消表対第 518 号、消食表第 81 号）、2020.