

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ビオリーナ
機能性関与成分名	有孢子性乳酸菌 (<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258)
表示しようとする機能性	本品に含まれる有孢子性乳酸菌 (<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258) は、生きて腸まで届き、便通を改善する機能が報告されています。便通が気になる方に適した食品です。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

- 「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」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
- 別紙様式（V）-2 を添付

(臨床試験（ヒト試験）の結果)

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

-3で補足説明している。

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

（サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。

（その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。

海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、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っている。

（機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究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考察されている。

（特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。

（特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

当該論文を添付している。

（英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。

（PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。

（検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。

（研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。

食品表示基準の施行前に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ているため、上記の補足説明を省略している。

各論文の質評価が記載されている^{注2}。

エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

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が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

別紙様式（V）-4を添付している。

データベース検索結果が記載されている^{注3}。

文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。

文献検索リストが記載されている^{注3}。

任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。

参考文献リストが記載されている^{注3}。

各論文の質評価が記載されている^{注3}。

エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。

全体サマリーが記載されている^{注3}。

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が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：

「有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)の便秘改善効果に関する研究レビュー」

商品名：ビオリーナ

機能性関与成分名：有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)

表示しようとする機能性：本品に含まれる有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)は、生きて腸まで届き、便秘を改善する機能が報告されています。便秘が気になる方に適した食品です。

作成日：2020年11月30日

届出者名：株式会社リフレ

抄 録

「目的」

健康成人に対して、有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)摂取による便秘に対する影響を明らかにするために研究レビューを実施した。

「方法」

リサーチクエスチョン「健康成人（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）に対して、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の摂取は、プラセボ摂取時と比較して、便秘を改善するか？」に基づいて、PubMed、JDreamIII、医中誌 Web、UMIN-CTR 及びハンドサーチで文献を検索した。検索で特定した文献のうち、研究特性と質が基準に適合した文献を採用文献とした。採用文献の便秘（排便回数）改善を効果指標として定性的研究レビューを実施した。

「結果」

リサーチクエスチョンと適格基準に適合するエビデンスとして1報の文献を採用した。採用文献では、排便回数が比較的少ない（週3～5回）健康成人男女60名を対象に、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)を1億個含むカプセルを、1日1回、2週間連続摂取した際の、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であった。具体的には排便回数や排便日数、腸内フローラパターンを評価した試験で、便秘改善の効果が認められた。

「結論」

健康成人に対して、有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)を1日

1億個、継続摂取することにより、便通を改善する効果が期待できる。

はじめに

有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)は、乾燥や酸に対する耐性のある孢子形成能を持つ乳酸菌である(真下 他 1964、荒と川合 2002)。有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)は、1949年に緑麦芽から分離された菌株で(高谷 2014)、乾燥や熱、酸に高い耐性を持ち、胃や十二指腸で死滅せず大腸に容易に到達して、腸内細菌叢のバランスを正常にして腸内環境を改善する(真下 他 1964、荒と川合 2002、高谷 2014)。また、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の摂取は、健常者の腸内環境を改善し便通を改善することが報告されている(飯野 他 1997、Ara et al. 2002)。しかしながら、健常者に対する有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の便通の改善機能を検証した研究レビューは報告されていない。

本研究レビューでは、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の便通を改善する機能に着目して、リサーチクエスト「健常成人男女(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)に対して、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の摂取は、プラセボ摂取時と比較して、便通を改善するか?」を設定して定性的研究レビューを実施した。

方法

【プロトコールと登録】

「食品の機能性評価モデル事業」における研究レビュープロトコール(消費者庁)、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」(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(消費者庁)等を参考に、レビューワーAがプロトコールを作成、文献検索、文献スクリーニング、採用文献の選択、データ抽出、論文の質の評価、研究レビューの作成を行った。なお、レビュープロトコールの登録は実施していない。

【適格基準】PRISMA 声明 6

研究特性の適格基準は下記のPICOSに従った。

対象者(P)：健常成人男女(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)

介入(I)：有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)の摂取

対照(C)：プラセボ摂取または未摂取

アウトカム(O)：便通(排便回数)

研究デザイン(S)：介入試験

【情報源】PRISMA 声明 7

データベースは、日本語・英語のデータベースからPubMed(最終検索日：2019年11月13日)、JDreamIII(最終検索日：2019年11月13日)、医中誌Web(最終検索日：2019年11月13日)、UMIN-CTR臨床試験登録情報の4つのデータベースを情報源として用いた。各データベースとも開設または掲載さ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

れている最初の時点から最終検索日までに公表された研究を対象として検索した。なお、検索数が少なく、検索された文献の発表年が古くデータベースに登録されていない文献情報が存在する可能性があったため、検索された総説の引用文献のハンドサーチを実施した。

〔検索〕 PRISMA 声明 8

レビューワーA、B、C、Dが独立して研究を検索した。各データベースで用いた検索式は別紙様式（V）-5に記載した。また、検索した結果を別紙様式（V）-9に記載した。

〔研究の選択〕 PRISMA 声明 9

各データベースから特定した文献と検索された総説の引用文献からハンドサーチした文献を収集、適格基準を満たさない文献は除外した。採用文献の概要は別紙様式（V）-7に記載した。

具体的には、1次スクリーニングでは文献のタイトルと抄録から採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き2次スクリーニングに供した。2次スクリーニングでは文献を入手し、文献の内容を精査し適格基準への適合と論文の質の評価を行い、採用文献と除外文献に分別した。2次スクリーニングでの除外文献には除外理由を付した（別紙様式（V）-8）。

〔データ収集のプロセス〕 PRISMA 声明 10

採用文献より、別紙様式（V）-7及び別紙様式（V）-11に基づいて、データを収集した。

具体的には、レビューワーA、B、C、Dが独立してデータ抽出を実施した。

〔データ項目〕 PRISMA 声明 11

レビューワーA、B、C、Dが独立して、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、有害事象、査読の有無について調査を行い、結果は別紙様式（V）-7に記載した。アウトカムの評価指標およびその結果は別紙様式（V）-11に記載した。

〔個別の研究のバイアスリスク〕 PRISMA 声明 12

機能性表示食品の届出等に関するガイドラインに示されている項目について、レビューワーA、B、C、Dが独立して、別紙様式（V）-11に基づきバイアスリスクを評価した。具体的には、次の通りである。

＜バイアスリスクの評価＞

- ・選択バイアス（ランダム化、割付の隠蔽）
- ・盲検性バイアス（参加者とアウトカム評価者）
- ・症例減少バイアス（ITT・FAS、PPS、不完全アウトカムデータ）
- ・選択的アウトカム報告
- ・その他のバイアス

＜非直接性の評価＞

- ・対象

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- ・ 介入
- ・ 対照
- ・ アウトカム

【要約尺度】 PRISMA 声明 13

定性的研究レビューのため、要約尺度は設定しなかった。

【結果の統合】 PRISMA 声明 14

定性的研究レビューのため、結果の統合は実施しなかった。

【全研究のバイアスリスク】 PRISMA 声明 15

別紙様式 (V) -11 に従い、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価した。結果は、別紙様式 (V) -13、別紙様式 (V) -14 に記載した。不一致がある場合には協議をして内容を決定した。さらに疑義がある場合には、レビューワーE が決定した。

【追加的解析】 PRISMA 声明 16

定性的研究レビューのため、追加的解析は実施しなかった。

結果

【研究の選択】 PRISMA 声明 17

1 次スクリーニングの対象として特定された文献は PubMed が 20 報、JDreamIII が 45 報、医中誌 Web が 48 報、UMIN-CTR が 3 報で、重複 13 報を除き合計 103 報が特定された。さらに、JDreamIII で特定された総説 (荒と川合 2002) の引用文献から 1 報をハンドサーチで特定し、合計 104 報を 1 次スクリーニングの対象とした。1 次スクリーニングの結果、97 報を除外し、残り 7 報に対して 2 次スクリーニングを実施した。その結果、6 報を除外し (別紙様式 (V) -7(2)、(V) -8)、1 報を採用文献とした (別紙様式 (V) -7)。文献検索フローチャートを別紙様式 (V) -6 に示す。

未報告研究は、UMIN-CTR 臨床試験登録情報を検索した結果、1 件の試験が登録されていた。この 1 件は、2 次スクリーニングの除外文献の試験登録であったため、本研究レビューでは採用しなかった (別紙様式 (V) -9)。

【研究の特性】 PRISMA 声明 18

別紙様式(V)- 7 へ、採用文献 1 報について記載した。

採用文献 1 では、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験で、20 ~64 歳の排便回数が比較的少ない (週 3~5 回) 健常成人男女 60 名を対象に、機能性関与成分である有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)を 1 億個含むカプセルを、1 日 1 回、2 週間連続摂取する介入試験を実施していた。

【研究内のバイアスリスク】 PRISMA 声明 19

研究内バイアスリスクについては、別紙様式 (V) -11 に記載した。

ランダム化に関しては、無作為に割り付けが実施されていたことと、研究者には開示されていないものであったため、選択バイアスは「0」とした。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

盲検性バイアスについては、二重盲検によるプラセボ対照並行群間での研究であったことから、「0」とした。

症例減少バイアスは、53名でPPS解析を行っていたが、58名のFAS解析の段階で既に排便回数の差に傾向が見られていたことから、「-1」とした。

選択的アウトカム報告に関しては、バイアスリスクが疑われる文献はなかったため、「0」とした。

その他のバイアスに関しては、UMIN-CTRに登録されている研究であり、研究計画書に記載の通り試験・報告が行われていたため、「0」とした。

以上の内容を総合的に判断して、バイアスリスク全体としては「0」とした。

【非直接性】

非直接性の評価は、別紙様式 (V) -11 に記載した。

対象については、過去の研究結果に基づき、日本人の健常成人を対象としており、対象者の背景情報は十分であると判断して、「0」とした。

介入については、対象者全員が機能性成分である有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)のカプセルを摂取していたため、「0」とした。

対照については、対象者全員がプラセボのカプセルを摂取していたため、「0」とした。

文献のアウトカムについては、便通（排便回数）の改善が含まれているため、非直接性は低いと考えて、「0」とした。

以上の内容から、非直接性全体としては「0」とした。

【個別の研究結果】 PRISMA 声明 20

採用文献1では、日本人の健常者を対象とした便通（排便回数、排便日数）改善と腸内環境の改善についての研究の報告であった。具体的には、排便回数が比較的少ない（週3~5回）健常成人男女60名を対象に、研究食品として有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)のカプセルを1億個/日、同一形状のプラセボのカプセルを各々2週間摂取した。その結果、介入群ではプラセボ群と比べ排便回数が有意に増加（ $p=0.03$ ）しており、便通改善に効果が認められた。

【結果の統合】 PRISMA 声明 21

定性的研究レビューのため、結果の統合は実施しなかった。

【エビデンス総体の評価】 PRISMA 声明 22

エビデンス総体の質の評価は、別紙様式 (V) -13 に記載した。

バイアスリスクについては、症例減少バイアスがPPSによる解析であったことから「-1」としたが、全研究のバイアスリスクへの影響は「0」とした。

非直接性については、疑うべき点がなかったことから、「0」とした。

不精確性については、疑うべき点がなかったことから、「0」とした。

非一貫性については、対象が1報だけであり、肯定的内容であったことから、「0」とした。

その他（出版バイアス）については、対象の1報がUMIN-CTRに登録され

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

ていたことから、「0」とした。

エビデンスの強さについては、最終的に採用文献 1 の 1 報のみであったが、除外した非 RCT の試験においても一貫して内容を支持する結果が得られていたことから、A とした。

【エビデンス総体の質の評価のサマリー】

エビデンス総体の質の評価のサマリーを、別紙様式 (V) -14 に記載した。

【追加的解析】 PRISMA 声明 23

定性的レビューの為、追加的解析は実施しなかった。

考察

【エビデンスの要約】 PRISMA 声明 24

本研究レビューでは、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の便通改善効果を検証して、排便回数で評価した

リサーチクエスションと PICO、研究特性の適格基準より、4 報の文献を本研究レビューの採用文献とした。この中で採用文献 2~4 は、シングルアームオープン試験で未摂取期間（摂取前）との比較試験であったことから、協議の結果として外すことになった。採用文献 1 では、日本人で健常成人男女を対象として、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)のカプセルを 1 億個/日、同一形状のプラセボのカプセルを各々 2 週間摂取した研究であった。その結果、有孢子性乳酸菌摂取群では排便回数が有意に増え、便通改善効果が認められていた。

採用文献において使用した研究食品は、機能性成分である有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)を含むカプセルであった。そして、その研究食品の原料である有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の性状は、乾燥粉末であった。有孢子性乳酸菌 *B. coagulans* SANK70258)は、胞子を形成していることから耐熱性や耐酸性を有し、安定性が高いという特長がある。そのため長期間の保存でも一定の菌数を維持できる。このことから、カプセルや錠剤の形態のみならず、食品に添加した状態でも安定性が高い。また食塩溶液、ブドウ糖溶液、シヨ糖溶液、乳糖溶液などの溶液中でも安定なことが報告されている。これらのことから、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)は、粉末や錠剤、カプセルなどのサプリメント形態だけでなく、食品や飲料に添加した状態でも、同等の機能を持つと考えられた。

対象者は日本人の健常成人であり外挿性は高く、年齢層も 20~64 歳と幅広いことから、広く日本人に適用できるものと考えられた。

効果が認められた有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の摂取量は、1 億個/日で、摂取期間は 2 週間であった。このことから、摂取目安量は 1 億個/日以上で、摂取期間は 2 週間以上で効果が認められると考えられた。

また本研究レビューでは、便通（排便回数）の改善をアウトカム指標とした。排便回数の増加は、便通改善の直接的な改善指標と考えられることから、本研究レビューのアウトカム指標と表示しようとする機能性である「有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)は、生きて腸まで届き、便通を改善する機能が報告されています」との関連性は高いと考えられる。

【限界】PRISMA 声明 25

本研究では、英語データベース 1 件、日本語データベース 3 件より検索を実施した。他言語の検索を行っていないことによる出版バイアスの可能性を残すものの、ほぼ網羅的に検索できていると考える。採用論文は 1 報が限界であった。

また採用文献では、解析手法として PPS を用いて実施していた。解析に際しては、事前に禁止事項や除外理由が明記されていたものの、症例減少バイアスの疑いがあった。

【結論】PRISMA 声明 26

本研究レビューの採用論文は 1 報で、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の摂取により便通を改善する効果が示された。便通を改善する機能は、肯定的な科学的根拠を持つと考えられた。なお、効果が認められた摂取量は、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)を 1 億個/日、摂取期間は 2 週間以上と推察された。

以上から、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)を 1 日あたりの摂取目安量 1 億個/日 摂取することで、便通の改善に役立つと考えられた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究のレビューについては、全て三菱ケミカルフーズ株式会社にて作成した。資金源も全て三菱ケミカルフーズ社である。

各レビューワーの役割

本研究のレビューでは、三菱ケミカルフーズ社の社員 5 名が担当した。役割は以下の通りである。

担当 A (修士) : プロトコールの作成、文献検索、文献スクリーニング、論文の質評価、データ抽出、研究レビューの作成

担当 B (修士) : 文献検索、文献スクリーニング、論文の質評価、データ抽出

担当 C (博士) : 文献検索、文献スクリーニング、論文の質評価、データ抽出

担当 D (修士) : 文献検索、文献スクリーニング、論文の質評価、データ抽出

担当 E (博士) : 検索結果の統合・仲裁、研究レビューの総合評価

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠

おおむね準拠している。

【備考】

- ・ 上記様式に若干の修正を加えることは差し支えないが、PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) に準拠した、詳細な記載でなければならない (少なくとも上記項目に沿った記載は必須とする。)
- ・ 2 段組にする等のレイアウト変更及び本文の文字数は任意とする。
- ・ 「はじめに」から「各レビューワーの役割」までの各項目については、上記様式とは別の適切な様式を用いて記載してもよい。この場合、当該

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

項目の箇所には「提出資料〇〇に記載」等と記載すること。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名:ビオリーナ

タイトル: 有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258)便通改善効果に関する研究レビュー
リサーチクエスション: 排便回数が比較的少ない健常成人男女(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)に対して、有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258)の摂取は、プラセボ摂取時と比較して、便通を改善するか。
日付: 2019年11月14日
検索者: レビューワーA、レビューワーB、レビューワーC、レビューワーD

#	検索式	文献数
データベース: PubMed (検索日2019年11月13日)		
#	検索式	文献数
#1	"Bacillus coagulans"[All Fields]	581
#2	"Bacillus coagulans"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms]	64
#3	"Bacillus coagulans"[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	20

データベース: JDreamⅢ (検索日2019年11月13日)

#	検索式	文献数
#1	有孢子 AND 乳酸菌	45

データベース: 医中誌web (検索日2019年11月13日)

#	検索式	文献数
#1	有孢子 AND 乳酸菌	48

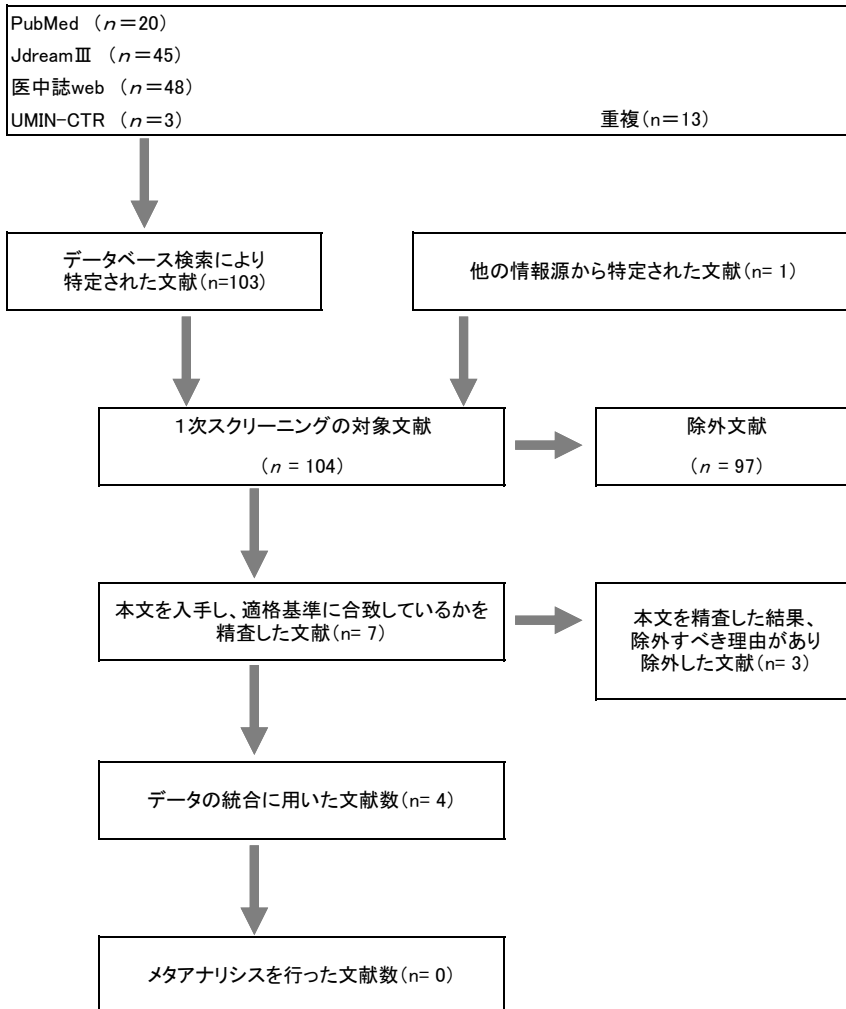
データベース: UMIN-CTR (検索日2019年11月13日)

#	検索式	文献数
#1	有孢子性乳酸菌	3

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. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。



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. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:ピオリーナ

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	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(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Yuko Watanabe,Riko Fukuda, Tatsuo Tsutsumi	Japanese Pharmacology & Therapeutics (薬理と治療) 2018; 46(9): 1549-1558	Effects of intake of Bacillus coagulans SANK 70258, "spore-forming lactic acid bacteria" on bowel movement in healthy volunteers — A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study —	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較研究	【P】排便回数の比較的少ない(週3~5回)健康成人男女 【I】有胞子性乳酸菌 SANK70258摂取 【C】プラセボ摂取 【O】便秘、腸内環境	日比谷国際クリニック	排便回数が比較的少ない(週3~5回)健康成人男女60名	有胞子性乳酸菌 SANK70258含有カプセル 1億個/日 2週間摂取	プラセボカプセル 2週間摂取	PPS	排便回数、排便日数 摂取2週に評価	腸内フローラパターン(T-RFLP法)、腸内フローラ定量(リアルタイムPCR法)、排便量、便性状、アンケート	有害事象(重度)対照群で1名:試験中に尿管結石発症 ※試験とは「多分関連なし」と試験責任医師が判定	有

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:ピオリーナ

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	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(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
2	飯野久和.松本由果.伊藤美香.阿部忍.菅原敏夫	Prog Med. 1997; 17: 3299-3302	有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i>)による便性改善効果についての研究	シングルアームオープン試験	【P】健常成人女性 【I】有孢子性乳酸菌 SANK70258摂取 【C】摂取前 【O】便性	昭和女子大学三共株式会社	健常成人女性 28名 ※選択基準、除外基準の記載なし ※対象者特性(年齢、身体指標等)の記載なし	有孢子性乳酸菌 SANK70258乾燥粉末 1g/日 (菌数 1.0億個/日) 2週間摂取	摂取前	不明	便色 便形状 排便回数 排便感 便臭	なし	記載なし	有
3	飯野久和.松本由果.伊藤美香.阿部忍.菅原敏夫	Prog Med. 1997; 17: 3303-3308	有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i>)によるヒト腸内細菌叢改善効果についての研究	シングルアームオープン試験 ※3用量試験群があるが、群間比較ではなく各用量での摂取前後の比較	【P】健常成人女性 【I】有孢子性乳酸菌 SANK70258摂取 【C】摂取前 【O】便性、腸内細菌叢、便中腐敗産物	昭和女子大学三共株式会社	健常成人女性 18名(6名×3用量) ※選択基準、除外基準の記載なし ※対象者特性(年齢、身体指標等)の記載なし	有孢子性乳酸菌 SANK70258乾燥粉末 ・0.2億個/日 2週間摂取 ・1.0億個/日 2週間摂取 ・2.0億個/日 2週間摂取	摂取前	不明	便pH 便中アンモニア 便水分 便中有機酸 腸内細菌叢(便中細菌)	なし	有害事象なし	有
4	Ara K, Meguro S, Hase T, Tokimitsu I, Otsuji K, Kawai S, Ito S, Lino H.	Micro Ecol Health Dis. 2002; 14: 4-13	Effect of Spore-bearing Lactic Acid-forming Bacteria (<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258) Administration on the Intestinal Environment, Defecation Frequency, Fecal Characteristics and Dermal Characteristics in Humans and Rats	シングルアームオープン試験 ※動物(ラット)試験とヒト試験を報告した文献。ヒト試験は、便性の介入試験と皮膚状態(発赤、丘疹)の介入試験、排便回数と皮膚状態(発赤、丘疹)の関連の観察研究の3試験を報告。本レビューではヒト試験のうち便性の介入試験のみを採用	【P】健常成人男女 【I】有孢子性乳酸菌 SANK70258摂取 【C】摂取前 【O】便性、腸内細菌叢、便中腐敗産物	花王株式会社	健常成人男女 20名(女性4名、男性16名) 年齢20~40歳 ※選択基準、除外基準の記載なし	有孢子性乳酸菌 SANK70258乾燥粉末 1g/日 (菌数 1.0億個/日) 2週間摂取	摂取前	不明	排便回数 排便感 便形状 便色 便臭 便中アンモニア 便水分 便pH 腸内細菌叢(便中細菌)	なし	記載なし	有

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名:ビオリーナ

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	花田慶次郎	小児科臨床 1966;19(12):1572- 1573	有孢子性乳酸菌製剤 の使用経験	対象が疾患者
2	長井摂郎, 岩谷幸紘, 柳和子, 塩谷玲子, 山 本寿々子	国立栄養研究所研究 報告 1967;	有孢子性乳酸菌の利用 に関する研究	総論
3	CPCC株式会社	UMIN000026274 2017/02/24 一般公 開	有孢子性乳酸菌服用 における腸内環境変 動の評価試験	結果が未公表の為

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-9【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名: ビオリーナ

No.	研究実施者	臨床研究登録データベース名	タイトル	状態(研究実施中等)
1	CPC株式会社	UMIN000026274 2017/02/24	有孢子性乳酸菌服用における腸内環境変動の評価試験	試験終了 /Completed

なお、データベース上の情報では、菌株名の特定には至らなかった

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-10 【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:ビオリーナ

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	真下啓明, 清水喜八郎, 小笠原道夫, 中島元, 中山氏有孢子乳酸菌に関する基礎的臨床的研究. 新薬と臨床. 1964; 13: 977-982
2	飯野久和, 松本由果, 伊藤美香, 阿部忍, 菅浦敏夫 Prog Med. 1997; 17: 3299-3302 有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i>)による便性改善効果についての研究
3	飯野久和, 松本由果, 伊藤美香, 阿部忍, 菅浦敏夫. 有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i>)によるヒト腸内細菌改善効果についての研究. Prog Med. 1997; 17: 3303-3308
4	Ara K, Meguro S, Hase T, Tokimitsu I, Otsuji K, Kawai S, Ito S, Iino H. Micro Ecol Health Dis. 2002; 14: 4-13 Effect of Spore-bearing Lactic Acid-forming Bacteria (<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258) Administration on the Intestinal Environment, Defecation Frequency, Fecal Characteristics and Dermal Characteristics in Humans and Rats
5	荒勝俊, 川合修次. 二つの顔を持つ乳酸菌-有孢子乳酸菌と健康-. 生物工学会誌 2002; 80(12): 581-583
6	高谷正敏. 有孢子性乳酸菌とは. BIO Clinica、29(4)、47-51(2014)

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名:ピオリーナ

対象	疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
介入	有胞子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258)の摂取
対照	プラセボ未摂取

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	便秘(排便回数)の改善
-------	-------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク							⑤選択的 アウトカム 報告	⑥その他の バイアス	まとめ	非直接性*					各群の前後の値											
		①選択バイアス		②盲検性 バイアス	③盲検性 バイアス	④症例減少 バイアス		対象				介入	対照	アウトカ ム	まとめ	効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	p値	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差	p値	介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント	
2	シングル アーム オープン 試験	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	-1	-2	-1	0	-2	0	-1	排便回数 平均値(回/ 14日)	/	/	/	/	/	6回	7回	p<0.05	/	/	/	
3	シングル アーム オープン 試験	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	-1	-2	-1	0	-2	0	-1	便中ピフ ズ菌量 平均±標 準偏差 (Log菌数/ 糞便1g)	/	/	/	/	/	-0.2億個/ 日群 10.4±0.8	-0.2億個/ 日群 9.7±0.4	-0.2億個/ 日群 n.s.	-0.2億個/ 日群 n.s.	-0.2億個/ 日群 n.s.	-0.2億個/ 日群 n.s.	/
4	シングル アーム オープン 試験	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	-1	-2	0	0	-2	0	-1	排便回数	/	/	/	/	/	グラフのみ	グラフのみ	p<0.05	/	/	/	
																便中ピフ ズ菌量 平均±標 準偏差 (log (cfu/g))	/	/	/	/	/	9.8±0.5	10.1±0.5	p<0.05	/	/	/	

コメント(該当するセルに記入)

2	ランダム 化なし	オープン試 験	オープン試 験	オープン試 験	情報未記 載	摂取前後 の群内比 較	COI関連の記 載なし 著者に製造 元社員含む	対象者の背景 情報記載不 十分	対照群なし 前後比較																												
2	ランダム 化なし	オープン試 験	オープン試 験	オープン試 験	情報未記 載	摂取前後 の群内比 較	COI関連の記 載なし 著者に製造 元社員含む	対象者の背景 情報記載不 十分 1群6名	対照群なし 前後比較																												
4	ランダム 化なし	オープン試 験	オープン試 験	オープン試 験	情報未記 載	摂取前後 の群内比 較	COI関連の記 載なし		対照群なし 前後比較																												

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. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】
 本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-13a 【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名:ビオリーナ

対象	健常成人男女(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
介入	有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258)の摂取
対照	プラセボ摂取

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

* 各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
								効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)			介入群平均差
便秘(排便回数)の改善	RCT/1	0	0	0	0	0	0	排便回数(2週間当たりの回数)	7.3±1.0	8.5±3.0	1.2±2.8	7.3±0.7	10.3±2.9	3.0±3.0	1.8	エビデンスの強さ A

コメント(該当するセルに記入)

		PPS解析						定性的研究レビューのため、結果の統合、メタアナリシスは実施していない						
--	--	-------	--	--	--	--	--	------------------------------------	--	--	--	--	--	--

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. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-13a 【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名:ビオリーナ

対象	健康成人男女(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
介入	有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258)の摂取
対照	プラセボ未摂取

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 * 各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 ** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
								効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)			介入群平均差
腸内環境の改善(便中ビフィズス菌 <i>Bifidobacterium</i> の増加)、便秘(排便回数)の改善	RCT以外 /3	-2	-1	0	0	-1										

コメント(該当するセルに記入)

		採用文献3報全てがランダム化されていないオープン試験	採用文献3報全てが対照なし		採用文献3報全てが肯定的効果	採用文献3報中2報で、著者に製造元社員含む	介入試験のため該当しない	定性的研究レビューのため、結果の統合、メタアナリシスは実施していない						
--	--	----------------------------	---------------	--	----------------	-----------------------	--------------	------------------------------------	--	--	--	--	--	--

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. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-14 【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:ビオリーナ

リサーチ クエスチョン	健常成人男女(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)に対して、有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258)の摂取は、プラセボ摂取時と比較して、便通を改善するか。
P	健常成人男女(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
I(E)	有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258)の摂取
C	プラセボ摂取

O1	便通(排便回数)の改善
バイアスリスクの まとめ	採用文献である1報においてPPSによる解析となっていたことから、症例減少バイアスの観点で-1とした。その他の観点で懸念すべき点はなかった。
非直接性の まとめ	日本人の健常成人を対象としており、対象者の背景情報は十分であった。介入については、対象者全員が機能性成分である有孢子性乳酸菌(<i>B. coagulans</i> SANK70258)のカプセルを摂取していた。対照については、対象者全員がプラセボのカプセルを摂取していた。 文献のアウトカムについては、便通(排便回数)の改善が含まれていた。以上の内容から問題ないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	評価対象となる採用文献が1件でその肯定的内容であったこと、並びに非RCTの3報も支持する内容であったことから、科学的根拠の担保ができており問題ないと判断した。
コメント	本研究レビューで評価対象となる採用文献は1報で、PPSによる解析であったため、「症例減少バイアス」は“中(-1)”と判断したが、全体に与える影響はほとんどないと判断、「バイアスリスク」は“低(0)”とした。「非直接性」「非一貫性」は、採用文献で便通改善効果が認められたことから“低(0)”とした。「出版バイアス」は、UMIN-CTRに登録があることから“低(0)”と判断した。 RCT試験については日本人の健常成人男女を対象とした試験で、有孢子性乳酸菌(<i>B. coagulans</i> SANK70258)の摂取により効果が示されている。また非RCT試験の結果でも便通の改善について有効性を示す内容であったことから、有孢子性乳酸菌(<i>B. coagulans</i> SANK70258)の摂取により便通を改善する機能は肯定的な科学的根拠を有しており、表示しようとする機能性「本品に含まれる有孢子性乳酸菌(<i>Bacillus coagulans</i> SANK70258)は、生きて腸まで届き、便通を改善する機能が報告されています。」は適切であると考えられた。RCT試験の研究結果に加え、非RCTの研究結果での有効性も踏まえてエビデンスの強さはAとした。

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. を一部改変

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

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

商品名:ピオリーナ

【研究レビューの結果】

リサーチクエスションと適格基準に適合するエビデンスとして4報の文献を本研究レビューの採用文献とした。この中で採用文献2~4は、シングルアームオープン試験で未摂取期間(摂取前)との比較試験であったことから、協議の結果、最終的な採用文献から除外した。採用文献1では、日本人で健常成人男女を対象として、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)のカプセルを1億個/日、同一形状のプラセボのカプセルを各々2週間摂取した研究で、有孢子性乳酸菌摂取群では排便回数が有意に増え、便秘改善効果が認められていた。結果として、有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)摂取は、便秘を改善する機能を有することが示唆された。

【食品の性状】

採用文献において使用した研究食品は、機能性成分である有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)を含むカプセルであった。そして、その研究食品の原料である有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の性状は、乾燥粉末であった。有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)は、孢子を形成していることから耐熱性や耐酸性を有し、安定性が高いという特長がある。そのため長期間の保存でも一定の菌数を維持できる。このことから、カプセルや錠剤の形態のみならず、食品に添加した状態でも安定性が高い。また食塩溶液、ブドウ糖溶液、ショ糖溶液、乳糖溶液などの溶液中でも安定なことが報告されている。これらのことから、有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)は、粉末や錠剤、カプセルなどのサプリメント形態だけでなく、食品や飲料に添加した状態でも、同等の機能を持つと考えられた。

【対象者】

採用文献は、20~64歳の日本人の健常成人を対象者とした試験であり、外挿性は高いと考えられた。

【1日当たりの摂取目安量と摂取期間】

効果が認められた有孢子性乳酸菌(*B. coagulans* SANK70258)の摂取量は、1億個/日で、摂取期間は2週間であった。このことから、摂取目安量は1億個/日以上で、摂取期間は2週間以上で効果が認められると考えられた。

【研究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】

本研究レビューでは、便秘(排便回数)の改善をアウトカム指標とした。排便回数の増加は、便秘改善の直接的な改善指標と考えられることから、本研究レビューのアウトカム指標と表示しようとする機能性「有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)は、便秘を改善する機能が報告されています。」との関連性は高いと考えられる。また、様式VII-1に記載した通り、ヒトを用いた研究で、有孢子性乳酸菌(*Bacillus coagulans* SANK70258)が腸内で発芽して、糞便に残存していることを確認していることから、「生きて腸まで届き」という表示には妥当性があると判断した。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。