別紙様式（Ｖ）【届出データベース入力画面】

機能性表示食品　届出食品情報　様式Ｖ

■１．製品概要

商品名	リファイン 動き軽やかサポートｗ
機能性関与成分名	乳由来スフィンゴミエリン
表示しようとする機能性	本品は、乳由来スフィンゴミエリンを含みます。乳由来スフィンゴミエリンには、健常な中高年の方がウォーキングなどの運動と併用すると、足の筋肉への神経伝達を助け、足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）をサポートする機能と、バランス感覚（足を上げてバランスを保つ）をサポートする機能が報告されています。50 代以上の方にお勧めです。

■２．科学的根拠

【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。

最終製品を用いたヒト試験

（UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している場合又は 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場合）登録コード

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

はい ☑

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。

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。

○

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（PRISMA checklist #1）:「商品名：リファイン 動き軽やかサポートｗ」が含有する機能性関与成分「乳由来スフィンゴミエリン」による足の動きの機能性に関するメタアナリシス（定量的研究レビュー）

商品名：リファイン 動き軽やかサポートｗ

機能性関与成分名：乳由来スフィンゴミエリン

表示しようとする機能性：本品は、乳由来スフィンゴミエリンを含みます。乳由来スフィンゴミエリンには、健常な中高年の方がウォーキングなどの運動と併用すると、足の筋肉への神経伝達を助け、足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）をサポートする機能と、バランス感覚（足を上げてバランスを保つ）をサポートする機能が報告されています。50 代以上の方にお勧めです。

作成日：2020 年 12 月 21 日

届出者名：花王株式会社

抄　録（PRISMA checklist #2）

「目的」

乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取により足の動きが改善することが報告されている。本研究レビューでは、乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取が、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）の足の動きに与える影響をメタアナリシスで検証した。

「方法」

花王株式会社の社員 3 名が、リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が、乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると、プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して、足の動きが改善するか。」に基づいて、PubMed と JDreamⅢ、UMIN-CTR で文献検索を行った。

研究特性が基準に適合した文献のデータを用いて、足の動きに与える影響をメタアナリシスで検証した。データの要約は、標準化平均差（standardized mean differences, SMD）を用い、データの統合は、変量効果モデル（Random effect model）で行った。

「結果」

検索の結果、5 報を採用しメタアナリシスを行った。5 報は全て疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とし、乳由来スフ

ィンゴミエリン、またはプラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）を摂取させていた。メタアナリシスの結果、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が、乳由来スフィンゴミエリンを一日当たり 35 mg 以上摂取することにより、足の動きが改善することが示された（effect size:0.24、95%信頼区間 0.01-0.48）。

「結論」

乳由来スフィンゴミエリンの一日当たり 35 mg 以上の継続摂取は、足の動きを改善する効果を有することが示された。解析対象者は全て疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）であり、乳由来スフィンゴミエリンは疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）に対して足の動きを改善させる機能を有すると考えられた。採用文献が少ないことが本レビューの限界であるが、メタアナリシスで 5 報（294 名）のデータを解析しており、さらに非直接性、不精確性、非一貫性は低く、機能性の科学的根拠は担保されていると評価した。

はじめに

論拠（PRISMA checklist #3）

加齢によって下肢や全身の移動に必要な反応時間は顕著に増加する[(1)]。また、中高齢になると単純反応時間や選択反応時間、動作時間に関する機能が顕著に低下することが報告されている[(2)]。その原因として、高齢期に著しく低下する運動調整力が挙げられる[(3)]。運動調整力は反復横跳び[(4)]や全身反応時間[(5)]、座位ステッピング[(6)]、開閉ステッピング[(7)]等の足の動きを素早く行うことによる身体の移動に関係が深く、日常の生活動作にも影響を与えることが知られている[(1)]。つまり運動調整力の低下に起因する足の動きの衰えは、日常生活動作ひいては生活の質（Quality of Life, QOL）の低下の原因となる恐れがある[(8)]。

目的（PRISMA checklist #4）

本研究レビューは、足の動きに対する乳由来スフィンゴミエリンの改善効果を検証することを目的とした。乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取が、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）の足の動きに及ぼす影響について定量的研究レビューを行い、メタアナリシスにより乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取による足の動きの改善効果について検証した。

方法

・プロトコールと登録（PRISMA checklist #5）

花王株式会社の社員３名が「機能性表示食品―届出資料作成の手引書―」[9]と(PRISMA-P) 2015[10]を参照してプロトコールを作成し、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、データ統合（メタアナリシス)、研究レビューの作成を行った。なお、本レビュープロトコールの登録は実施していない。

・リサーチクエスチョンと適格基準PICO(S)（PRISMA checklist #6）

リサーチクエスチョン

「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が」(P)、「乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると」(I)、「プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して」(C)、「足の動きが改善するか」(O)

PICO(S)

対象者(P)：疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く)
介　入（I)：乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取
対　照（C)：プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取
アウトカム（O)：足の動き*
研究デザイン（S)：ランダム化比較試験（RCT)

*：“足の動き”の評価指標は下肢の素早い動き（運動調整力）とし、下肢の運動調整力をアウトカム(評価指標）としている文献を採用文献とした。運動調整力とは、動作をコントロールして運動を速く巧みに行っていく能力の指標[11]である。

・**情報源**（PRISMA checklist #7）

英語の文献データベースはPubMed、日本語の文献データベースはJDreamⅢ、臨床試験登録データベースはUniversity Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry（UMIN-CTR）を用いて文献を検索した。各データベースの開設あるいは登載された最初の時点から、検索を実施した日までに登載されていた全ての文献を対象として検索した。

・**検索**（PRISMA checklist #8）

日本語又は英語の文献を検索対象として、以下の検索式で検索した。

データベース：PubMed

#	検索式
#1	((("milk fat") OR (("milk sphingomyelin"[MeSH Terms]) OR "milk sphingomyelin")) OR (("milk sphingolipid"[MeSH Terms]) OR "milk sphingolipid")) OR (("milk phospholipid"[MeSH Terms]) OR "milk phospholipid")
#2	#1 AND ((("humans"[MeSH Terms]) OR "humans") OR "adults"[MeSH Terms]) OR "adults")
#3	#2 AND "controlled trial"[All Fields]

データベース：JDreamⅢ

#	検索式
#1	乳脂肪 OR 乳 スフィンゴミエリン OR 乳 スフィンゴ脂質 OR 乳 リン脂質
#2	臨床試験
#3	#1 AND #2

データベース：UMIN-CTR

#	検索式
#1	milk fat AND 試験終了/Completed
#2	milk sphingomyelin AND 試験終了/Completed
#3	milk sphingolipid AND 試験終了/Completed
#4	milk-derived component AND 試験終了/Completed
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

・**研究の選択**（PRISMA checklist #9）

レビューワーA、Bが独立して、データベースの検索で特定した文献の適格基準を判断して文献を選択した。選択後に結果を照合し、一致しない場合は両者で再度文献の内容を確認して協議の上で採用文献を決定した。両者の協議でも一致しない場合はレビューワーCが判断した。1次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。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て内容を精査し、適格基準から判断し最終的な採用文献を決定

した。

・**データの収集**（PRISMA checklist #10）
　レビューワーA、B が独立して、採用文献から各試験の対象者の情報、介入条件、足の動きの評価指標である下肢の運動調整力、有害事象等のデータを収集した。データの収集後、結果を照合し、一致しない場合は、両者で再度文献を確認して協議の上で決定した。両者の協議でも一致しない場合は、レビューワーC が判断した。

・**データ項目**（PRISMA checklist #11）
　各採用文献の乳由来スフィンゴミエリンの摂取量、対象者の人数、介入前後の足の動き（下肢の運動調整力）のデータを採用文献毎に要約した。

・**個別の研究のバイアス・リスク**（PRISMA checklist #12）
　バイアス・リスクは、「機能性表示食品―届出資料作成の手引書―」[9] の P31-35 に従い評価した。

・**要約尺度**（PRISMA checklist #13）
　データの要約は、評価指標の測定尺度が異なることが予想されたので、平均の差を標準偏差で除した標準化平均差（standardized mean differences, SMD）を用いた。介入終了時の運動調整力データの各文献の平均値と標準偏差を用いた。データが平均値と標準誤差の文献は、対象者人数（n 数）の平方根を用いて標準誤差を標準偏差に変換した。

・**結果の統合**（PRISMA checklist #14）
　メタアナリシスは、PICO(S)の設定から試験のデータに異質性が高い可能性があると予想し、変量効果モデル（Random effect model）の制限付き最尤法（restricted maximum-likelihood estimator）で統合し、効果の推定値（標準化平均差、SMD）と 95%信頼区間を求めた。有意水準は $p < 0.05$ の場合を有意とした。
　異質性は I^2 統計量と Q 検定で評価した。I^2 統計量 $> 50\%$、Q 検定 $p < 0.1$ の場合は、異質性が高いと判断し、異質性が高い場合は、感度分析等で異質性の原因を探査することとした。

・**全研究のバイアス・リスク**（PRISMA checklist #15）
　バイアス・リスクは、「機能性表示食品―届出資料作成の手引書―」[9] の P31-35に従い評価した。出版バイアスの評価は、変量効果モデル（Random effect model）の制限付き最尤法（restricted maximum-likelihood estimator）でデータを統合し、Funnel plotを作成した。Funnel plotの対称性をEggerの回帰法とBeggの順位相関法で解析し、有意水準は$p < 0.1$とした。解析にはフリー統計ソフトのR（ver.3.5.2）の“metafor”パッケージを用いた。

・**追加的解析**（PRISMA checklist #16）

異質性が低い場合は、追加解析は実施せずに、異質性が高い場合のみ感度分析等で異質性の原因を探査することとした。

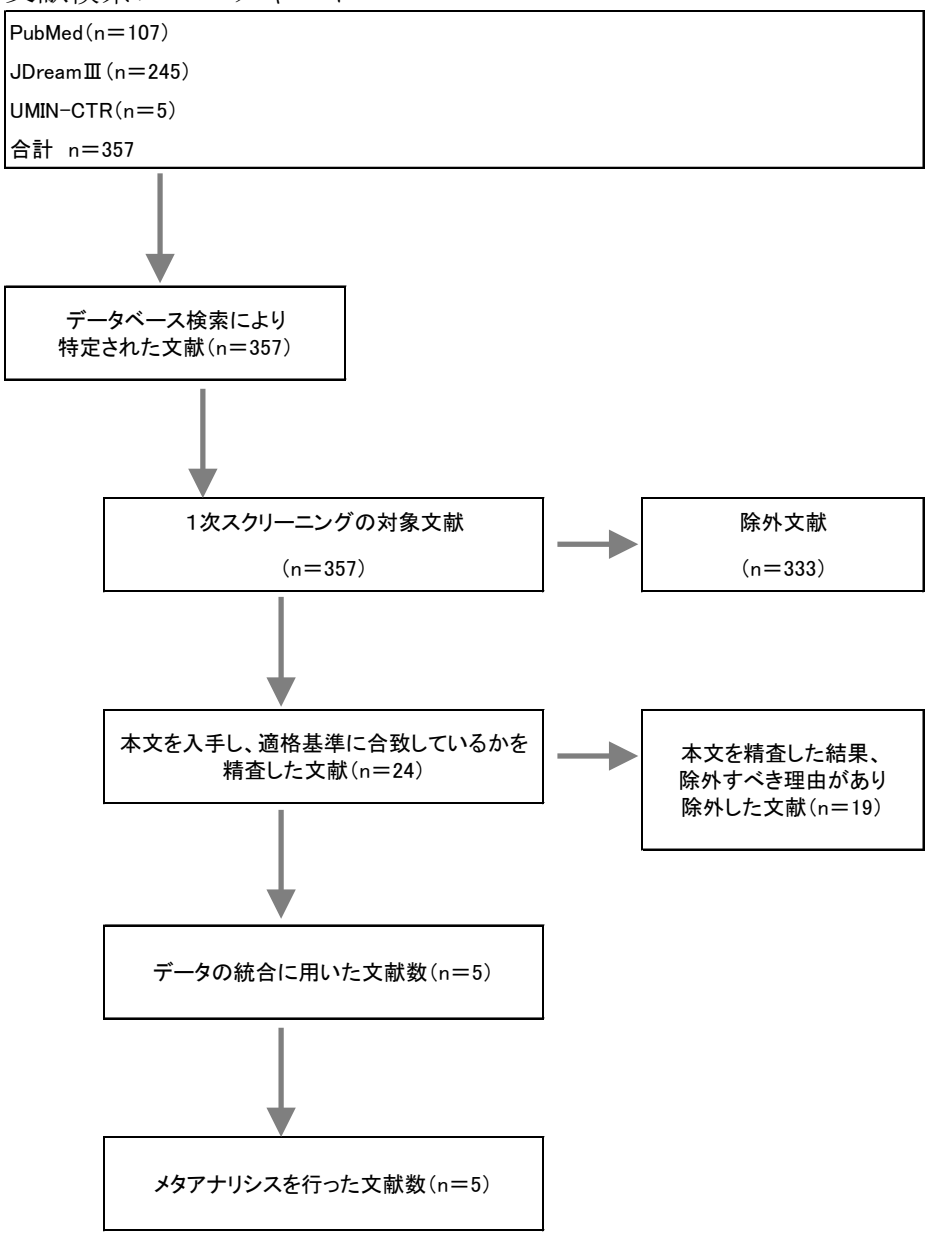
結果

・研究の選択（PRISMA checklist #17）

データベースを検索した結果、PubMed で 107 報、JDreamⅢで 245 報、UMIN-CTR で 5 報が特定された（別紙様式（Ｖ）-5）。文献タイトルと抄録で 1 次スクリーニングを行い、333 報を除外し、残りの 24 報の本文を精査して 2 次スクリーニングを行った。2 次スクリーニングでは 19 報を除外し（別紙様式（Ｖ）-8）、最終的に 5 報を採用文献とした（別紙様式（Ｖ）-7）。

なお、UMIN-CTR で特定された 5 報の詳細は別紙様式（Ｖ）-9 に記載した。

文献検索フローチャート



文献検索日 2019 年 10 月 3 日

・研究の特性（PRISMA checklist #18）

採用文献５報は全て疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とし、プラセボ又は乳由来スフィンゴミエリン（33 mg/日以上）を継続摂取（5～24 週間）させ、足の動き（下肢の運動調整力）を比較したランダム化並行群間比較試験であった。運動介入については、採用文献 No.1 では歩行運動 15 分間と自転車運動 15 分間（Borg 指数 12～14）、1 回計 30 分間を週 2 回行っていた。採用文献 No.2 では、歩行運動 15 分間と自転車運動を 15 分間（50%最大心拍数）、1 回計 30 分間を週 2 回行っていた。採用文献 No.3 ではエアロバイク運動、1 回 30 分間（3～3.5 METs）を週 2 回行っていた。採用文献 No.4 では、体操、1 回 1 分間（心拍数 120 回/分程度）を毎日行っていた。採用文献 No.5 では運動介入は行われていなかった。5 報とも著者に試験食品の製造元の社員が含まれていた。

採用文献５報の対象者背景（平均±標準偏差）

文献		平均年齢（歳）	平均 BMI（kg/m^2）	摂取期間（週）
No.1 Ota 2015	乳由来スフィンゴミエリン群（38.1 mg, n=19） プラセボ群（n=16）	57.6 59.0	23.0 24.0	10
No.2 Ota 2016	乳由来スフィンゴミエリン群（35 mg, n=12） プラセボ群（n=16）	57.6 59.4	記載なし 記載なし	5
No.3 Ishimaru 2017	乳由来スフィンゴミエリン群（33 mg, n=28） プラセボ群（n=28）	56 56	23.2 22.6	8
No.4 Yoshinaka 2018	乳由来スフィンゴミエリン群（38.1 mg, n=32） プラセボ群（n=30）	72.3*1	21.6*1	8
No.5 Kokai 2018	乳由来スフィンゴミエリン群（38 mg, n=57） プラセボ群（n=56）	57 56	23.3 22.9	24

*1：対象者全体の平均年齢±標準偏差のみ文献に記載

なお、採用文献５報全てで、乳由来スフィンゴミエリンの摂取に起因する有害事象は認められておらず、安全性上の問題は報告されていなかった。

・**研究内のバイアス・リスク**（PRISMA checklist #19）

各研究のバイアス・リスクは以下の様に評価し、別紙様式（Ｖ）-11a に記載した。

① バイアス・リスクの評価

採用した 5 文献は全て、二重盲検の RCT であった。また選択バイアス、症例現象バイアスで“中(-1)”と判定された項目はあったが総合的には“低(0)”と“中(-1)”の混在した結果であったため、バイアス・リスクのまとめは“低(0)”と評価した。(別紙様式（Ｖ）-11a)。

② 非直接性の評価

採用文献の 5 試験は全て、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）に、乳由来スフィンゴミエリンタブレットを摂取させ、対照にはプラセボタブレットを摂取させていた。採用文献中 4 報で運動介入を行っていたが（文献 No.1 Ota 2015、文献 No.2 Ota 2016、文献 No.3 Ishimaru 2017、文献 No.4 Yoshinaka 2018)、その他に非直接性が疑われる項目がなく、“低(0)”と“中(-1)”の混在した結果であったため、非直接性のまとめは“低(0)”と評価した。文献 No.5 では運動介入を行わず、日常生活を維持させていた（文献 No.5 Kokai 2018)。非直接性が疑われる項目がないため、非直接性のまとめは“低(0)”と評価した（別紙様式（Ｖ）-11a)。

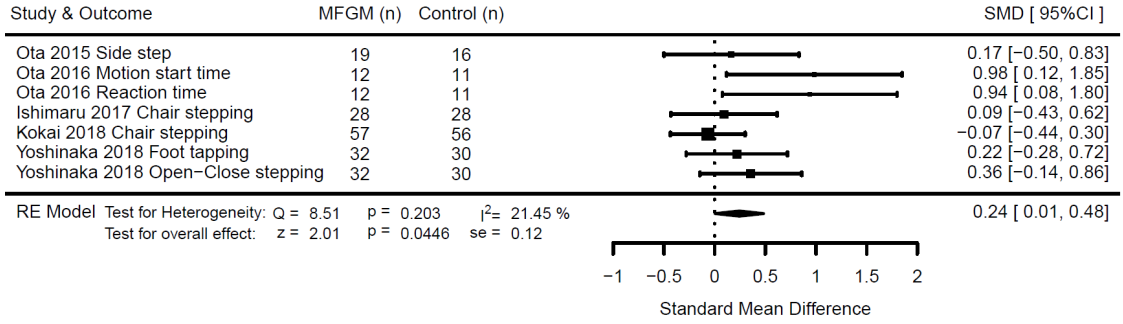
・**個別の研究の結果**（PRISMA checklist #20）

採用文献の試験毎の足の動き（下肢の運動調整力）への改善効果を別紙様式（Ｖ）-11a に示す。採用文献 3 報で、乳由来スフィンゴミエリンの摂取によりプラセボと比較して、反復横跳び回数（文献 No.1 Ota 2015)、四方向選択反応時間試験の動作開始時間および反応時間（文献 No.2 Ota 2016)、座位開閉ステッピング（文献 No.4 Yoshinaka 2018）に関して足の動き（下肢の運動調整力）の有意な改善が認められた。しかしながら、座位ステッピングでは有意な変化は認められなかった（文献 No.3 Ishimaru 2017、文献 No.4 Yoshinaka 2018、文献 No.5 Kokai 2018)。

・**結果の統合**（PRISMA checklist #21）

メタアナリシスで解析した、乳由来スフィンゴミエリンとプラセボとの足の動き（下肢の運動調整力）へ与える効果の差（SMD）を以下と別紙様式（Ｖ）-13a、別紙様式（Ｖ）-15 に示す。

足の動き（下肢の運動調整力）に与える効果 forest plot（変量効果モデル）



プラセボと比較して乳由来スフィンゴミエリン摂取により足の動き（下肢の運動調整力）を有意に改善させた（別紙様式（Ⅴ）-13a、別紙様式（Ⅴ）-15）。

なお、I^2 統計量と Q 検定の結果から、異質性は低いと考えられたので感度分析等は行わなかった。

・全研究のバイアス・リスク（PRISMA checklist #22）

全研究のバイアス・リスクは以下の様に評価し、別紙様式（Ⅴ）-13a に記載した。

① バイアス・リスクの評価

採用文献５報全て“低(0)”のため、全研究のバイアス・リスクは“低(0)”と評価した。

② 非直接性の評価

運動介入を行った４報（文献No.1 Ota 2015、文献No.2 Ota 2016、文献No.3 Ishimaru 2017、文献No.4 Yoshinaka 2018）と比較して、運動介入を行っていない１報（文献No.5 Kokai 2018）の例数は多く、乳由来スフィンゴミエリンの有効性にも変化は認められなかったため、非直接性は“低(0)”と評価した。

③ 精確性の評価

採用文献５報全て“低(0)”のため、全研究の不精確性は“低(0)”と評価した。

④ 一貫性の評価

メタアナリシスの結果、異質性は認められなかったため（Q 検定 p = 0.203, I^2 = 21.45%）、非一貫性は低いと評価した。

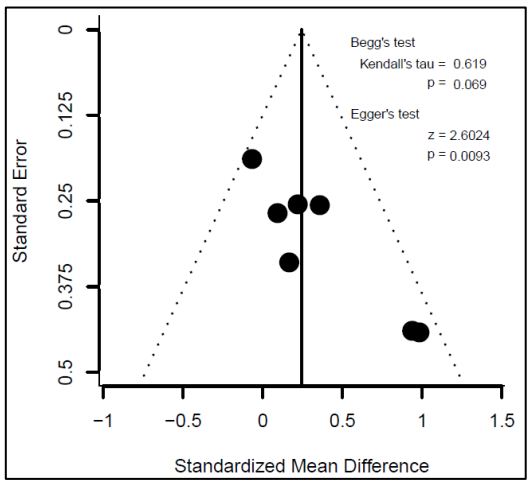
⑤ 出版バイアスの評価

出版バイアスの評価は Funnel plot を行い、非対称性を Egger の回帰 Begg の順位相関で検定した（別紙様式（Ⅴ）-15）。

研究数が少ないため、検定の信頼性は低いが、Begg の順位相関法（p = 0.069）と Egger の回帰法（p = 0.009）で、Funnel plot が有意に非対称であり出版バイアスの可能性が示唆された。

しかしながら、採用文献５報のうち、３報で臨床試験登録（UMIN-CTR）が行われていることから、出版バイアスの可能性は低いと評価した。

Funnel plot



⑥ エビデンスの強さ

バイアス・リスクが低いことと、異質性が低く結果に一貫性があること、さらにメタアナリシスで効果を検証していることから、エビデンスの強さを“強（A）”と評価し、科学的根拠の信頼性は担保されていると評価した。

・追加解析（PRISMA checklist #23）

I^2統計量とQ検定の結果から、異質性は低いと考えられたので感度分析等は行わなかった。

考察

・エビデンスの要約（PRISMA checklist #24）

リサーチクエスチョン、PICO(S)、研究特性の適格基準により、文献５報を本研究レビューで採用し、メタアナリシスを実施した。採用した文献５報、全てが疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とした二重盲検の RCT であった。採用文献５報中、運動介入をせずに乳由来スフィンゴミエリンの摂取単独の効果を評価した文献は１報、乳由来スフィンゴミエリン摂取と運動介入を併用した文献は４報であった。メタアナリシスの結果、足の動き（下肢の運動調整力）の改善が一貫して認められた。効果が確認された乳由来スフィンゴミエリン摂取量と摂取期間は、35 mg/日以上、５週間以上の継続摂取であった。

採用文献全ての摂取形態は、乳由来スフィンゴミエリンを含有するタブレットであった。本品の性状は粉末であるが、有効性が認められたタブレットと同等以上の量の乳由来スフィンゴミエリンを含有しており、消化吸収においても違いがないと考えられるため、本研究レビューの結果が本品に適用できると考えられた。採用した文献で、効果が認められた乳由来スフィンゴミエリンの最少摂取量は、一日当たり 35 mg で、摂取期間は５週間以上であった。本品は一日当たりの摂取目安量に 38 mg 以上の乳由来スフィンゴミエリンを含んでいる。上記効果が認められた 35 mg 以上の乳由来スフィンゴミエリンを含んでいることから、本品は足の動き（下肢の運動調整力）を改善する機能を有すると考えられた。

本研究レビューで採用した５報は、全て日本人の疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象としており、メタアナリシスの結果、乳由来スフィンゴミエリンの摂取による足の動き（下肢の運動調整力）を改善する肯定的な科学的根拠を有していたことから、日本人への外挿性は問題がないと考えられた。

エビデンス総体の評価としては、本研究レビューで採用した５報は全て二重盲検の RCT であり、全体のバイアス・リスクは低いと考えられた。非直接性に関して、本研究レビューで採用した５報のうち４報に運動介入が行われ、残りの１報は運動介入が行われていなかったが、メタアナリシスで効果を検証していることから、科学的根拠の信頼性は担保されていると判断した。

非一貫性に関してはメタアナリシスで異質性が認められなかったため、低いと判断した。不精確性は低いと評価した。出版バイアスに関しても、Funnel plot が有意に非対称であったが、採用文献は５報と少なく非対称性の検定の信頼性が低いこと、採用文献５報のうち、３報で臨床試験登録（UMIN-CTR）が行われていることから、出版バイアスの可能性は低いと評価した。以上より、本研究レビューで認められた乳由来スフィンゴミエリンの足の動き（下肢の運動調整力）の改善効果の信頼性は高く、十分な科学的根拠を有すると考えられた。なお、採用文献５報で、乳由来スフィンゴミエリンの摂取に起因する有害事象は認められておらず、安全性上の問題は報告されていなかった。

採用文献のアウトカムである反復横跳びは下肢の運動調整力の指標[4,12,13]であり、新体力テスト（文部科学省）にも用いられている一般的な評価項目

である[14]。四方向選択反応時間は、中央のパネルに立ち、スクリーンにランダムに映し出されたシグナルに従って、前、後ろ、左、右に移動する足の動きを評価する下肢の運動調整力の指標である[5]。動作開始時間はシグナルが出されてから、どちらかの足が踏み出されるまで、反応時間は中央パネルに残った足が移動するまでの時間である[1]。開閉ステッピングは椅子に座った状態で、一定時間以内に両足を開閉する回数である[15]。これらのうち、反復横跳びと四方向選択反応は、足を上げて踏み出す、止まるといった動きの切り替えなどの足の動きに関連する能力の指標となり、加齢により衰えることも明らかになっている[16-19]。反復横跳びと四方向選択反応時間はいずれも日本人において妥当性が得られ、かつ、学術的に広くコンセンサスの得られた評価項目である[5,14]。このことから、本研究レビューのアウトカムである足の動き（下肢の運動調整力）は科学的に妥当であると考えられる。

下肢の運動調整力は、体力の一要素として位置づけられており、平衡性、巧緻性、敏捷性に区分される[20]。本研究レビューで用いた反復横跳びは、素早くタイミング良く動く能力（敏捷性の一部）の指標であり、四方向選択反応時間は、合図に反応して素早く正確に移動する能力の指標である。以上より、乳由来スフィンゴミエリンがサポートする「足の動き」を消費者が理解し易いように、「足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど)」と限定した説明を加えることとした。反復横跳びは視覚情報として得られた線の位置で、(足の）動きの方向を切り替える動作であり、四方向選択反応時間は、視覚情報として提示されたシグナルを合図として反応し、シグナルが示した方向に移動（足を踏み出す）する動作である。このように、評価指標の実際の測定時動作からも、「足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど)」は、消費者に理解し易い適切な表現であると考えられる。

本研究レビューの結果、乳由来スフィンゴミエリンの摂取で足の動きが改善することが示された。なお、採用文献５報中４報で運動介入が行われていた。本研究レビューの、評価項目と表示しようとする機能性「本品は、乳由来スフィンゴミエリンを含みます。乳由来スフィンゴミエリンには、健常な中高年の方がウォーキングなどの運動と併用すると、足の筋肉への神経伝達を助け、足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）をサポートする機能と、バランス感覚（足を上げてバランスを保つ）をサポートする機能が報告されています。50 代以上の方にお勧めです。」との関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

・**限界**（PRISMA checklist #25）

本研究レビューには以下の限界がある。

① 採用文献数が少ない

採用文献が５報と少ない。しかしながら、メタアナリシスで５報（294 名）のデータを解析していることから、機能性の科学的根拠は担保されていると評価した。

② 乳由来スフィンゴミエリンの摂取量

採用文献の一日当たりの乳由来スフィンゴミエリンの摂取量は 33～38.1 mg/日であり、この範囲外での効果は不明である。

③ 乳由来スフィンゴミエリンの摂取期間

採用文献の乳由来スフィンゴミエリンの摂取期間は、5～24 週間であったため、5 週間未満の摂取期間の効果は不明である。

④ 対象者

採用文献は全て日本人の疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とした試験であり、日本人以外への効果は不明である。

・**結論**（PRISMA checklist #26）

本研究レビューでは、リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が、乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると、プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して、足の動きが改善するか。」を検証した。採用文献 5 報のメタアナリシスの結果、乳由来スフィンゴミエリン（35 mg/日以上）の継続摂取により、足の動きの改善効果が示された。

本研究レビューの結果から、本品の表示しようとする機能性「本品は、乳由来スフィンゴミエリンを含みます。乳由来スフィンゴミエリンには、健常な中高年の方がウォーキングなどの運動と併用すると、足の筋肉への神経伝達を助け、足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）をサポートする機能と、バランス感覚（足を上げてバランスを保つ）をサポートする機能が報告されています。50 代以上の方にお勧めです。」には科学的根拠があり、妥当であると考えられた。

・**資金**（PRISMA checklist #27）

本研究レビューは、花王株式会社の資金で、花王株式会社の社員が実施した。各レビューワーの役割は以下のとおりである。

レビューワーA：文献検索、スクリーニング、データ確認、質評価、本文執筆
レビューワーB：文献検索、スクリーニング、データ確認、質評価、メタアナリシス、本文執筆
レビューワーC：質評価、総括、監修

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。

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：リファイン 動き軽やかサポートw

タイトル：「リファイン 動き軽やかサポートw」に含まれる機能性関与成分乳由来スフィンゴミエリンによる足の動きへの影響に関する研究レビュー（定量的研究レビュー）
リサーチクエスチョン：疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が、乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると、プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して、足の動きが改善するか。
日付：2019/10/3
検索者：レビュワーA, B

データベース：PubMed（検索日　2019年10月3日）		
#	検索式	文献数
#1	((("milk fat") OR (("milk sphingomyelin"[MeSH Terms]) OR "milk sphingomyelin")) OR (("milk sphingolipid"[MeSH Terms]) OR "milk sphingolipid")) OR (("milk phospholipid"[MeSH Terms]) OR "milk phospholipid")	6393
#2	#1 AND ((((("humans"[MeSH Terms]) OR "humans") OR "adults"[MeSH Terms]) OR "adults")	1674
#3	#2 AND "controlled trial"[All Fields]	107

データベース：JDreamⅢ（検索日　2019年10月3日）		
#	検索式	文献数
#1	乳脂肪 OR　乳　スフィンゴミエリン OR　乳　スフィンゴ脂質　OR　乳　リン脂質	46021
#2	臨床試験	240772
#3	#1 AND #2	245

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：リファイン 動き軽やかサポートw

データベース：UMIN-CTR（検索日：2019/10/3）		
#	検索式	文献数
#1	milk fat AND 試験終了/Completed	3
#2	milk sphingomyelin AND 試験終了/Completed	0
#3	milk sphingolipid AND 試験終了/Completed	0
#4	milk phospholipid AND 試験終了/Completed	0
#5	milk-derived component AND 試験終了/Completed	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5

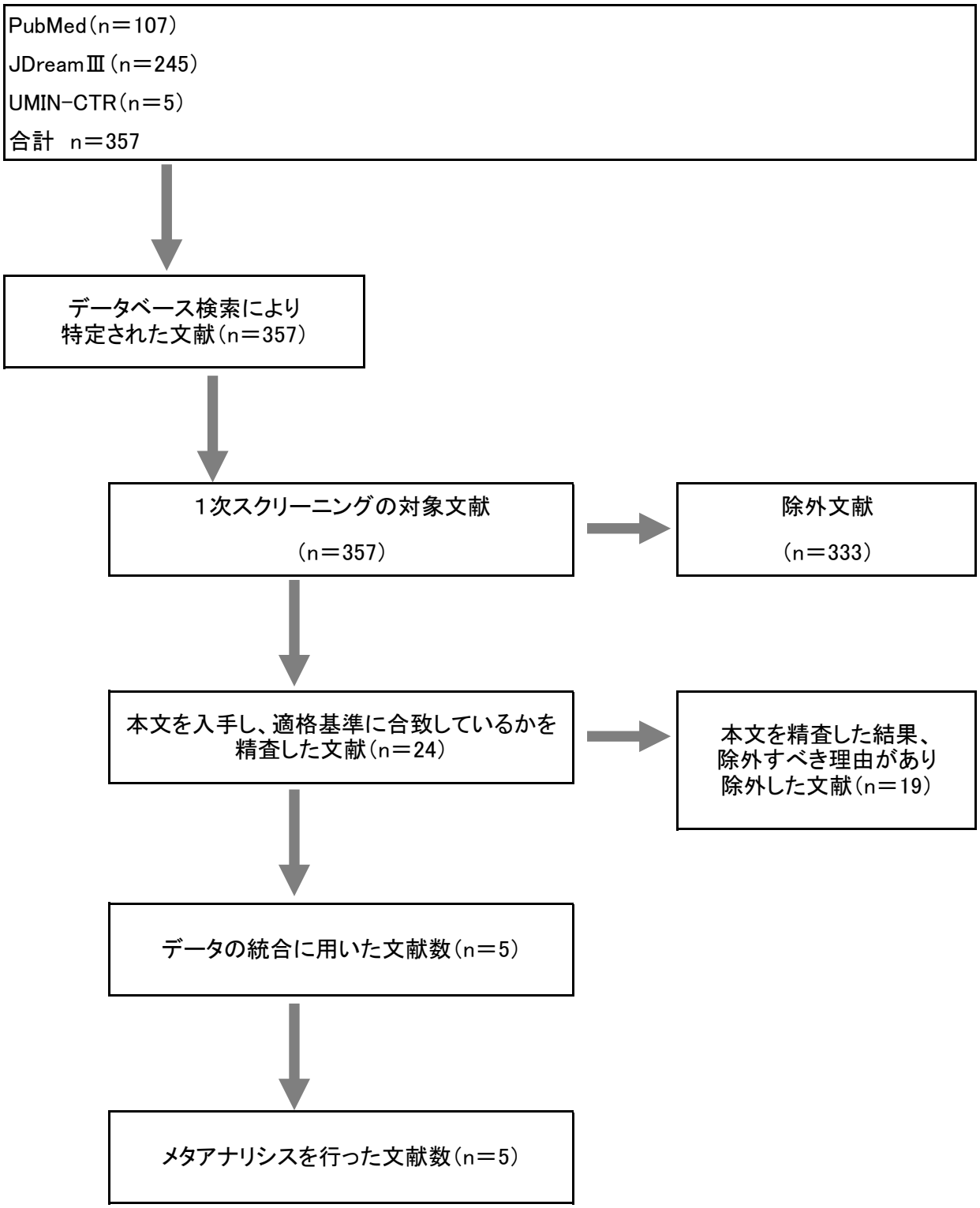
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【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）-6　【様式例　添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名：リファイン 動き軽やかサポートw



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：リファイン 動き軽やかサポートw

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
No.1 Ota 2015	Ota N, Soga S, Hase T, Shimotoyodome A.	Springerplus. 2015; 4: 120.	Daily consumption of milk fat globule membrane plus habitual exercise improves physical performance in healthy middle-aged adults.	A double-blind randomized controlled trial	P：健常な日本人成人男女 I：乳由来スフィンゴミエリンの摂取＋運動（2回/週） C：プラセボの摂取＋運動（2回/週） O：筋力、足の動き（下肢の運動調整力）	北斗会クリニック（日本）	50歳-67歳の男性22名 50-69歳の女性22名 試験参加者 乳由来スフィンゴミエリン群：22名 （男性11名、女性11名） プラセボ群：22名 （男性11名、女性11名 試験完遂者 乳由来スフィンゴミエリン群：19名 （男性8名、女性11名） プラセボ群：16名 （男性男性9名、女性7名） 平均年齢 乳由来スフィンゴミエリン群：57.6歳 プラセボ群：59.0歳 平均BMI 乳由来スフィンゴミエリン群：23.0 kg/m^2 プラセボ群：24.0 kg/m^2 ＜選択基準＞健常者 ＜除外基準＞心血管疾患、コントロール不良高血圧、筋力トレーニング教室に参加経験のある者	乳由来スフィンゴミエリン38.1 mg/日（6タブレット/日）、10週間摂取 歩行運動15分間と自転車運動15分間（Borg指数12～14）、1 回計30分間、週2回、10週間継続	プラセボ（6タブレット/日）、10週間摂取 歩行運動15分間と自転車運動15分間（Borg指数12～14）、1 回計30分間、週2回、10週間継続	FAS	筋力（膝進展筋力、チェアスタンド）、足の動き（反復横跳び）、筋横断面積	筋放電量、筋繊維伝導速度、理学的検査項目（身長、体重、血圧）血液一般検査、血液生化学検査	無し	有
No.2 Ota 2016	Ota N, Soga S, Shimotoyodome A	J Aging Res Clin Practice. 2016; 5: 98-101.	Dietary milk fat globule membrane with semiweekly light exercise improves choice stepping reaction time in healthy Japanese elderly subjects: A randomized double blind, placebo-controlled trial	A randomized, double blind, placebo-controlled intervention study	P：健常な日本人成人男女 I：乳由来スフィンゴミエリンの摂取＋運動（2回/週） C：プラセボの摂取＋運動（2回/週） O：足の動き（下肢の運動調整力）	北斗会クリニック（日本）	62-73歳の男性11名 60-74歳の女性14名 試験参加者 乳由来スフィンゴミエリン群：13名 （男性6名、女性7名） プラセボ群：12名 （男性5名、女性7名） 試験完遂者 乳由来スフィンゴミエリン群：12名 （男性6名、女性6名） プラセボ群：11名（男性4名、女性7名） 平均年齢 乳由来スフィンゴミエリン群：57.6歳 プラセボ群：59.4歳	乳由来スフィンゴミエリン35 mg/日（6タブレット/日）、5週間摂取 歩行運動15分間と自転車運動15分間（50%最大心拍数）、1 回計30分間、週2回、5週間継続	プラセボ（6タブレット/日）、5週間摂取 歩行運動15分間と自転車運動15分間（50%最大心拍数）、1回計30分間、週2回、5週間継続	FAS	足の動き（四方向選択反応時間：動作開始時間、反応時間）	理学的検査項目（体重、筋量、体脂肪率）	無し	有

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：リファイン 動き軽やかサポートw

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
No.3 Ishimaru 2017	石丸琴美、柳沢佳子、落合龍史、大崎紀子、林潤一、桂木能久	薬理と治療. 2017; 45: 281-291.	乳由来スフィンゴミエリンを含む乳脂肪球皮膜成分（MFGM）の継続摂取と軽度運動の併用による健常中高年の身体機能改善効果 -ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験-	RCT/二重盲検並行群間比較試験	P：健常な日本人成人男女 I：乳由来スフィンゴミエリンの摂取＋運動（2回/週） C：プラセボの摂取＋運動（2回/週） O：足の動き（下肢の運動調整力）、バランス感覚、筋力、歩行機能	新都心十二社クリニック（日本）	50歳以上70歳未満の健常日本人男女 試験参加者61名 乳由来スフィンゴミエリン群：31名 プラセボ群：30名 試験完遂者 56 名 乳由来スフィンゴミエリン群：28名 プラセボ群：28名 解析対象者56名 乳由来スフィンゴミエリン群：28名（男性11名、女性17名） プラセボ群：28名（男性10名、女性18名） 平均年齢 乳由来スフィンゴミエリン群：56歳 プラセボ群：56歳 平均BMI 乳由来スフィンゴミエリン群：23.2 kg/m^2 プラセボ群：22.6 kg/m^2 ＜選択基準＞50歳以上70歳未満の健常な日本人男女 ＜除外基準＞継続的に病気などの治療・服薬を受けている者、肝・腎・心・肺・消化器・血液・内分泌および代謝系等に重篤な疾患を有する者、乳製品関連食品に対して食物アレルギーを有する者、医師に運動を止められている者、直近1年間に運動器に重度の損傷を受けた者、慢性的な腰痛や膝痛がある者等	乳由来スフィンゴミエリン33 mg/日（6タブレット/日）、8週間摂取 エアロバイク運動、1回30分間（3～3.5 METs）、週2回、8週間継続	プラセボ（6タブレット/日）、8週間摂取 エアロバイク運動、1回30分間（3～3.5 METs）、週2回、8週間継続	FAS	足の動き（座位ステッピング）、バランス感覚（開眼片足立ち）、筋力（椅子立ち上がり）、歩行機能（10 m歩行テスト、10 m障害物歩行テスト）	理学的検査項目（身長、体重、体脂肪率、大腿部周囲長、血圧、脈拍数、体温）血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、アンケート（SF-36、身体機能の自覚評価）	試験と関連する有害事象発生無	有
No.4 Yoshinaka 2018	Yoshinaka Y, Soga S, Ota N, Yokoyama K, Yamada Y, Kimura M.	Biosci Biotechnol Biochem. 2018; 82: 677-682.	Light rhythmic exercise with dietary milk fat globule membrane improves physical fitness in an elderly Japanese population: a double-blind randomized placebo-controlled trial.	A double-blind, randomized, placebo-controlled trial	P：健常な日本人成人男女 I：乳由来スフィンゴミエリンの摂取 C：プラセボの摂取 O：足の動き（下肢の運動調整力）、筋力、歩行	京都学園大学（日本）	試験参加者71名（男性13名、女性58名） 平均年齢72.3歳 平均BMI21.6 試験完遂者 乳由来スフィンゴミエリン群：32名（男性5名、女性27名） プラセボ群：30名（男性5名、女性25名） ＜除外基準＞心血管疾患、コントロール不良高血圧、運動器官に重いケガを有する者	乳由来スフィンゴミエリン38.1 mg/日（6タブレット/日）、8週間摂取 体操、1回1分間（心拍数120回/分程度）、毎日、8週間継続	プラセボ（6タブレット/日）、8週間摂取 体操、1回1分間（心拍数120回/分程度）、毎日、8週間継続	FAS	足の動き（座位ステッピング、開閉ステッピング）、筋力（膝進展筋力）、歩行（歩行速度）、理学的検査		無し	有
No.5 Kokai 2018	Kokai Y, Mikami N, Tada M, Tomonobu K, Ochiai R, Osaki N, Katsuragi Y, Sohma H, Ito YM	J Nutr Sci. 2018; 7: 1-7.	Effects of dietary supplementation with milk fat globule membrane on the physical performance of community-dwelling Japanese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial	P：健常な成人男女 I：乳由来スフィンゴミエリンの摂取 C：プラセボの摂取 O：筋力	札幌医科大（日本）	50-70歳の健常男女 試験参加者113名 試験完遂者113名 解析対象者113名 乳由来スフィンゴミエリン群：57名（男性21名、女性36名） プラセボ群：56名（男性20名、女性36名） 平均年齢 乳由来スフィンゴミエリン群：59.6歳 プラセボ群：60.0歳 平均BMI 乳由来スフィンゴミエリン群：23.3 kg/m^2 プラセボ群：22.9 kg/m^2 ＜選択基準＞50-70歳の健常日本人男女	乳由来スフィンゴミエリン38 mg/日（6タブレット/日）、毎朝食後、24週間継続	プラセボ（6タブレット/日）、毎朝食後、24週間継続	ITT	膝進展筋力	筋力（チェアスタンドテスト）、バランス感覚（閉眼片足立ち）、足の動き（座位ステッピング）、大腿部筋横断面積、血液一般検査、血液性化学検査、体重	主観的・客観的（血液検査値含む）な有害事象発生無	有

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）-８ 【様式例　添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名：リファイン 動き軽やかサポートw

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Minegishi Y, Ota N, Soga S, Shimotoyodome A.	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2016; 62: 409-415.	Effects of Nutritional Supplementation with Milk Fat Globule Membrane on Physical and Muscle Function in Healthy Adults Aged 60 and Over with Semiweekly Light Exercise: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial.	アウトカム（O）が異なるため
2	Gorissen SHM, Burd NA, Kramer IF, van Kranenburg J, Gijsen AP, Rooyackers O, van Loon LJC.	Clin Nutr. 2017; 36: 429-437.	Co-ingesting milk fat with micellar casein does not affect postprandial protein handling in healthy older men.	アウトカム（O）が異なるため
3	Soga S, Ota N, Shimotoyodome A.	Nutr J. 2015; 14: 85.	Dietary milk fat globule membrane supplementation combined with regular exercise improves skeletal muscle strength in healthy adults: a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial.	アウトカム（O）が異なるため
4	Rosqvist F, Smedman A, Lindmark-Månsson H, Paulsson M, Petrus P, Straniero S, Rudling M, Dahlman I, Risérus U.	Am J Clin Nutr. 2015; 102: 20-30.	Potential role of milk fat globule membrane in modulating plasma lipoproteins, gene expression, and cholesterol metabolism in humans: a randomized study.	アウトカム（O）が異なるため
5	Hari S, Ochiai R, Shioya Y, Katsuragi Y.	Biosci Biotechnol Biochem. 2015; 79: 1172-1177.	Safety evaluation of the consumption of high dose milk fat globule membrane in healthy adults: a double-blind, randomized controlled trial with parallel group design.	アウトカム（O）が異なるため
6	Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, Ota N, Shimotoyodome A, Hase T, Hosoi E, Yoshida H.	PLoS One. 2015; 10: e0116256.	Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial.	アウトカム（O）が異なるため
7	Ohlsson L, Burling H, Duan RD, Nilsson A.	Eur J Clin Nutr. 2010; 64: 1344-1349.	Effects of a sphingolipid-enriched dairy formulation on postprandial lipid concentrations.	アウトカム（O）が異なるため
8	Seidel C, Deufel T, Jahreis G.	Ann Nutr Metab. 2005; 49: 42-48.	Effects of fat-modified dairy products on blood lipids in humans in comparison with other fats.	アウトカム（O）が異なるため
9	Tholstrup T, Høy CE, Andersen LN, Christensen RD, Sandström B.	J Am Coll Nutr. 2004; 23: 169-176.	Does fat in milk, butter and cheese affect blood lipids and cholesterol differently?	アウトカム（O）が異なるため
10	Jiang J, Wolk A, Vessby B.	Am J Clin Nutr. 1999; 70: 21-27.	Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue.	アウトカム（O）が異なるため
11	Higashi K, Ishikawa T, Shige H, Tomiyasu K, Yoshida H, Ito T, Nakajima K, Yonemura A, Sawada S, Nakamura H.	J Am Coll Nutr. 1997; 16: 429-434.	Olive oil increases the magnitude of postprandial chylomicron remnants compared to milk fat and safflower oil.	アウトカム（O）が異なるため
12	Boyle NB, Dye L, Arkbage K, Thorell L, Frederiksen P, Croden F, Lawton C	Nutrition. 2019; 57: 183-193.	Effects of milk-based phospholipids on cognitive performance and subjective responses to psychosocial stress: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in high-perfectionist men	アウトカム（O）が異なるため
13	Givens DI.	Nutrition Bulletin. 2017; 42: 274-282.	Saturated fats, dairy foods and health: A curious paradox?	アウトカム（O）が異なるため
14	Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Sanchez A, Agudo-Conde C, Maderuelo-Fernandez JA, Garcia-Ortiz L; EVIDENT Group	Nutr J. 2014; 13: 37.	Association between fat amount of dairy products with pulse wave velocity and carotid intima-media thickness in adults	アウトカム（O）が異なるため
15	Nestel PJ, Mellett N, Pally S, Wong G, Barlow CK, Croft K, Mori TA, Meikle PJ.	Br J Nutr. 2013; 110: 2242-2249.	Effects of low-fat or full-fat fermented and non-fermented dairy foods on selected cardiovascular biomarkers in overweight adults.	参加者（P)とアウトカム（O）が異なるため

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：リファイン 動き軽やかサポートw

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
16	Intorre F, Foddai MS, Azzini E, Martin B, Montel MC, Catasta G, Toti E, Finotti E, Palomba L, Venneria E, Raguzzini A, Fumagalli A, Testa MF, Rossi L, Maiani G.	Int J Food Sci Nutr. 2011; 62: 660-669.	Differential effect of cheese fatty acid composition on blood lipid profile and redox status in normolipidemic volunteers: a pilot study.	アウトカム（O）が異なるため
17	THE American Oil Chemists' Society	Inform. 2009; 20: 494-496.	Milk phospholipids—A new ingredient for formulation of functional foods with bioactivity	総説であるため
18	下豊留 玲, 太田 宣康.	THE LUNG perspectives. 2016; 24: 74-78.	呼吸リハビリテーション:サイエンスからみた将来展望 基礎医学とのダイアローグ 高齢者の運動能力を改善する栄養としての乳脂肪球皮膜の役割	総説であるため
19	Suzukamo C, Ishimaru K, Ochiai R, Osaki N, Kato T	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2019; 65: 242-250.	Milk-Fat Globule Membrane Plus Glucosamine Improves Joint Function and Physical Performance: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study.	介入（I）が異なるため

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：リファイン 動き軽やかサポートw

UMIN-CTRの検索結果。自由記載語「milk fat」で検索（検索日2019年10月3日）

No.	UMIN-CTR ID	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	UMIN-CTR UMIN000024005	花王株式会社	UMIN-CTR	乳脂肪球皮膜成分摂取と軽い運動の併用が日本人健常高齢者の敏捷性に及ぼす影響解析	試験終了 /Completed
2	UMIN-CTR UMIN000020661	筑波大学	UMIN-CTR	乳脂肪球皮膜（MFGM）によるベットレスト後の筋機能回復過程の観察	試験終了 /Completed
3	UMIN-CTR UMIN000018564	札幌医科大学	UMIN-CTR	乳由来成分の運動機能効果	試験終了 /Completed
4	UMIN-CTR UMIN000025660	医療法人社団慈昂会	UMIN-CTR	乳由来成分の関節機能に関する研究	試験終了 /Completed
5	UMIN-CTR UMIN000022125	株式会社センス・イット・スマート	UMIN-CTR	乳由来成分の身体機能に関する研究	試験終了 /Completed

UMIN-CTRで検索した結果、5件の研究が特定された。論文No.1, 3, 4, 5に関しては試験の最終結果が公開済となっている。文献を入手し確認したところ、論文No.1, 3, 5は採用論文となっている。論文No.1, 3, 5は（Ｖ）-7論文No.1, 5, 3 に対応する。論文No.4に関しては介入（I）が異なっていたため、除外論文となっている。論文No.4は（Ｖ）-8論文No.19に対応する。論文No.2に関しては結果が未報告であった。

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：リファイン 動き軽やかサポートw

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Lord SR et al. Choice stepping reaction time: a composite measure of falls risk in older people. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56: M627-632.
2	田島誠. 高齢者の反応時間と一致タイミング・スキルに対する身体トレーニングの効果. 川崎医療福祉学会誌. 2015; 24: 165-172.
3	長澤吉則ら. 中・高年者における筋力発揮調整能と体力との関係及びその性差. 体力科学. 2001; 50: 425～436.
4	国立科学センターフィットネス・チェック　マニュアル https://www.jpnsport.go.jp/jiss/Portals/0/column/fcmanual/18r_hanpukuyokotobi.pdf. 閲覧日2019年12月2日
5	国立科学センターフィットネス・チェック　マニュアル https://www.jpnsport.go.jp/jiss/Portals/0/column/fcmanual/17_zenshinhannou.pdf. 閲覧日2019年12月2日
6	中野貴博ら. 継続的運動教室参加および一日の平均歩数が体力・運動能力におよぼす影響の検討. Journal of Nagoya Gakuin University; Medical, Health, and Sports Sciences, 2014; 2: 1-10.
7	小野三嗣ら. 体力テストのプログラム. 東京: 健康・体力づくり事業財団, 1991：20.
8	Takemasa S. Factors affecting QOL of the home-bound elderly disabled. Kobe J Med Sci. 1998; 44: 99-114.
9	公益財団法人　日本健康・栄養食品協会　作成・編集. 機能性表示食品-届出資料作成の手引書-. 平成29年3月30日発行.
10	Shamseer et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015; 349: g7647.
11	石河利寛. 調整力を科学する. 体育の科学. 1976; 9: 630-637.
12	中野紀明. 調整力の開発に関する基礎研究. 国士舘大学文学部人文学会紀要. 1989；22：61-72.
13	桂玲子. 本学学生の体力の推移とスポーツを「する」・「みる」・「支える」志向について.　北海道武蔵女子短期大学紀要. 2017; 49: 29-66.
14	文部科学省. 新体力テスト：有意義な活用のために. 2000年.　ぎょうせい.
15	小林　薫ら. 転倒回数の違いが座位両足開閉ステッピングにおよぼす影響. 理学療法科学. 2011; 26: 401-404
16	田中喜代次ら. 健康づくりのための体力測定評価法. 金芳堂. 2007.

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：リファイン 動き軽やかサポートw

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
17	平手早苗ら. 高齢者の日常生活における動作特性. 人間工学. 1988; 24: 409-416.
18	辻大士ら. 地域在住高齢者を対象とした椅子立ち上がり動作時の地面反力と身体機能、転倒経験、転倒不安、起居移動動作能力との関連性. 体力科学. 2011; 60: 387-399.
19	村永信吾ら. 高齢者の敏捷性と理学療法. 理学療法. 1999; 16: 725-730.
20	加納裕久. 幼児期におけるコオーディネーション研究の理論的基礎. 人間発達学研究. 2016; 7: 51-64.

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）-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：リファイン 動き軽やかサポートw

対象	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）
介入	乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取
対照	プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取

＊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	足の動き

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*									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		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ				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
1 Ota 2015	RCT	0	−1	0	0	−1	0	0	−1	0	0	−1	0	0	0	反復横跳び（回）	32.5 ± 1.6	33.3 ± 1.6	0.8	p＞0.05：有意差なし	32.3 ± 1.5	34.4 ± 1.5	2.1	p＜0.05：有意差あり	1.3	p = 0.047：有意差あり	介入終了時（10週）で初期値からの変化率に有意な群間差
1 コメント		研究に関与しない者がランダム化を行った。	隠蔽に関する記載がない	二重盲検	二重盲検	FASであるため			臨床試験登録（UMIN-CTR）なし			運動との併用である					平均値±SE	平均値±SE			平均値±SE	平均値±SE					
2 Ota 2016	RCT	0	−1	0	0	−1	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	動作開始時間（秒）	0.458 ± 0.019	0.480 ± 0.019	0.022	p＞0.05：有意差なし	0.439 ± 0.018	0.423 ± 0.014	0.016	p＞0.05：有意差なし	−0.006	p＜0.05：有意差あり	介入終了時（5週）で有意な群間差。介入終了時（5週）において初期値からの変化率が群間において有意に短縮。
																反応時間（秒）	0.998 ± 0.032	1.020 ± 0.029	0.022	p＞0.05：有意差なし	0.974 ± 0.024	0.939 ± 0.020	−0.035	p＞0.05：有意差なし	−0.057	p＜0.05：有意差あり	介入終了時（5週）で有意な群間差。介入終了時（5週）において初期値からの変化率が群間において有意に短縮。
2 コメント		研究に関与しない者がランダム化を行った。	隠蔽に関する記載がない	二重盲検	二重盲検	FASであるため			臨床試験登録（UMIN-CTR）あり			運動との併用である					平均値±SE	平均値±SE			平均値±SE	平均値±SE					
3 石丸ら 2017	RCT	0	−1	0	0	−1	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	座位ステッピングテスト（数）	75.2±2.6	79.5±2.2	4.3	p＜0.05：有意差あり	76.6±1.9	80.5±1.8	3.9	p<0.05：有意差あり	−0.4	p>0.05：有意差なし	
3 コメント		コンピュータで発生させた乱数を用いた	隠蔽に関する記載がない	二重盲検	二重盲検	FASであるため			臨床試験登録（UMIN-CTR）あり			運動との併用である					平均値±SE	平均値±SE			平均値±SE	平均値±SE					

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：リファイン 動き軽やかサポートw

対象	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）
介入	乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取
対照	プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取

＊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	足の動き

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*									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		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ				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
4 Yoshinaka 2018	RCT	0	−1	0	0	−1	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	座位ステッピングテスト（数）	79.2±14.8	84.9±11.7	5.7	p＞0.05：有意差なし	78.7±16.2	87.1±7.9	8.4	p＜0.05：有意差あり	2.7	p＞0.05：有意差なし	
																開閉ステッピング（数）	31.9±7.2	35.4±4.1	3.5	p＞0.05：有意差なし	29.5±9.9	37.1±5.2	7.6	p＜0.05：有意差あり	4.1	p＜0.05：有意差あり	介入終了時（8週）で初期値からの変化率に有意な群間差。
4 コメント		研究に関与しない者がランダム化を行った。	隠蔽に関する記載がない	二重盲検	二重盲検	FASであるため			臨床試験登録（UMIN-CTR）なし			運動との併用である					平均値±SD	平均値±SD			平均値±SD	平均値±SD					
5 Kokai 2018	RCT	0	−1	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	座位ステッピングテスト（数）	記載なし	91.8 ± 1.80	記載なし	記載なし	記載なし	90.9 ± 1.75	記載なし	記載なし	−0.9	p＞0.05：有意差なし	
5 コメント		コンピューターで発生させた乱数を用いた	隠蔽に関する記載がない			FASであるため			臨床試験登録（UMIN-CTR）あり			運動介入なし						平均値±SE				平均値±SE					

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）-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：リファイン 動き軽やかサポートw

対象	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）
介入	乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取
対照	プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取

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*）	効果指標	各群の前後の値 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	介入群 vs 対照群 標準化平均差（SMD）	コメント
足の動き	RCT/5	0	0		0	0		足の動き（下肢の運動調整力）							0.24	95%CI [0.01, 0.48] p = 0.045 エビデンスの強さは“強（A）”

コメント（該当するセルに記入）

					メタアナリシスで異質性なし	半数以上がUMIN-CTR登録あり			標準化平均差（standardized mean differences, SMD）でデータを要約し、変量効果モデルでデータを統合 別紙様式（Ｖ）-15参照							RCT5報のメタアナリシスで効果が確認されているのでエビデンスの強さは、“強（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ので注意すること。

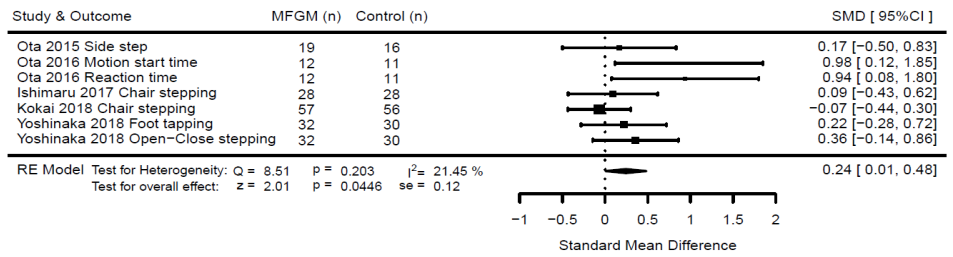
別紙様式（Ⅴ）-15 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）

商品名：リファイン 動き軽やかサポートw

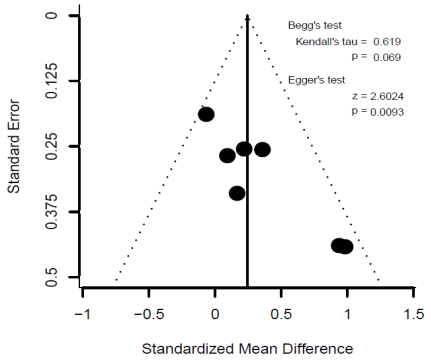
リサーチクエスチョン	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が、乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると、プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して、足の動きが改善するか。				
P	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）			I（E）	乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取
C	プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取			O	足の動き
研究デザイン	RCT	文献数	5	コード	
モデル	変量効果モデル （Random effect model）		方法	制限付き最尤法 （restricted maximum-likelihood estimator）	
効果指標	足の動き （標準化平均差, SMD）		統合値	0.24 (95%CI [0.01, 0.48]) p = 0.045	

Forest plot



コメント：　異質性は低い（Q検定：p = 0.203, I^2統計量 = 21.45%）
乳由来スフィンゴミエリン摂取により足の動きの改善効果あり(p = 0.045)

Funnel plot



コメント：
研究数が少ないため、検定の信頼性は低いが、Beggの順位相関法（p = 0.069）とEggerの回帰法（p = 0.009）で、Funnel plotが有意に非対称であり出版バイアスの可能性が示唆された。
しかしながら、採用文献5報のうち、3報で臨床試験登録（UMIN-CTR）が行われていることから、出版バイアスの可能性は低いと判断した。

その他の解析 ☐メタ回帰分析 ☐感度分析	実施していない	コメント：

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）-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：リファイン 動き軽やかサポートw

エビデンスの要約

リサーチクエスチョン、PICO(S)、研究特性の適格基準により、文献5報を本研究レビューで採用しメタアナリシスを実施した。採用した文献5報全てが疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象としたRCTであった。採用文献5報中、運動介入をせずに乳由来スフィンゴミエリンの摂取単独の効果を評価した文献は1報、乳由来スフィンゴミエリン摂取と運動介入と併用した文献は4報であった。メタアナリシスの結果、足の動き（下肢の運動調整力）の改善が一貫して認められた。効果が確認された乳由来スフィンゴミエリン摂取量と摂取期間は、35 mg/日以上、5週間以上の継続摂取であった。

限界

・非直接性（運動との併用）

非直接性に関して、本研究レビューで採用した5報のうち4報に運動介入が行われ、残りの1報は運動介入が行われていなかったが、メタアナリシスで効果を検証していることから、科学的根拠の信頼性は担保されていると判断した。

食品の性状

採用文献全ての摂取形態は、乳由来スフィンゴミエリンを含有するタブレットであった。本品の性状は粉末であるが、有効性が認められたタブレットと同等以上の量の乳由来スフィンゴミエリンを含有しており、消化吸収においても違いがないと考えられるため、本研究レビューの結果が本品に適用できると考えられた。

摂取期間と一日当たりの摂取目安量

採用した文献で、効果が認められた乳由来スフィンゴミエリンの最少摂取量は、一日当たり35 mgで、摂取期間は5週間以上であった。本品は一日当たりの摂取目安量に38 mg以上の乳由来スフィンゴミエリンを含んでいる。上記効果が認められた35 mg以上の乳由来スフィンゴミエリンを含んでいることから、本品は足の動き（下肢の運動調整力）改善する機能を有すると考えられた。

対象者

本研究レビューで採用した5報は、全て日本人の疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象としており、メタアナリシスの結果、乳由来スフィンゴミエリンの摂取による足の動き（下肢の運動調整力）を改善する肯定的科学的根拠を有していたことから、日本人への外挿性は問題がないと考えられた。

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

採用文献のアウトカムである反復横跳びは下肢の運動調整力の指標であり、新体力テスト（文部科学省）にも用いられている一般的な評価項目である。四方向選択反応時間は、中央のパネルに立ち、スクリーンにランダムに映し出されたシグナルに従って、前、後ろ、左、右に移動する足の動きを評価する下肢の運動調整力の指標である。動作開始時間はシグナルが出されてから、どちらかの足が踏み出されるまで、反応時間は中央パネルに残った足が移動するまでの時間である。開閉ステッピングは椅子に座った状態で、一定時間以内に両足を開閉する回数である。これらのうち、反復横跳びと四方向選択反応は、足を上げて踏み出す、止まるといった動きの切り替えなどの足の動きに関連する能力の指標となり、加齢により衰えることも明らかになっている。反復横跳びと四方向選択反応時間はいずれも日本人において妥当性が得られ、かつ、学術的に広くコンセンサスの得られた評価項目である。このことから、本研究レビューのアウトカムである足の動き（下肢の運動調整力）は科学的に妥当であると考えられる。

下肢の運動調整力は、体力の一要素として位置づけられており、平衡性、巧緻性、敏捷性に区分される。本研究レビューで用いた反復横跳びは、素早くタイミング良く動く能力（敏捷性の一部）の指標であり、四方向選択反応時間は、合図に反応して素早く正確に移動する能力の指標である。以上より、乳由来スフィンゴミエリンがサポートする「足の動き」を消費者が理解し易いように、「足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）と限定した説明を加えることとした。反復横跳びは視覚情報として得られた線の位置で、（足の）動きの方向を切り替える動作であり、四方向選択反応時間は、視覚情報として提示された矢印を合図として反応し、矢印が示した方向に移動（足を踏み出す）する動作である。このように、評価指標の実際の測定時動作からも、「足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど ）」は、消費者に理解し易い適切な表現であると考えられる。

本研究レビューの結果、乳由来スフィンゴミエリンの摂取で足の動きが改善することが示された。なお、採用文献中4報で運動介入が行われていた。本研究レビューの、評価項目と表示しようとする機能性「本品は、乳由来スフィンゴミエリンを含みます。乳由来スフィンゴミエリンには、健常な中高年の方がウォーキングなどの運動と併用すると、足の筋肉への神経伝達を助け、足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）をサポートする機能と、バランス感覚（足を上げてバランスを保つ）をサポートする機能が報告されています。50代以上の方にお勧めです。」との関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

【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ので注意すること。

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（PRISMA checklist #1）:「商品名：リファイン 動き軽やかサポートｗ」が含有する機能性関与成分「乳由来スフィンゴミエリン」によるバランス感覚への影響の定性的研究レビュー

商品名：リファイン 動き軽やかサポートｗ

機能性関与成分名：乳由来スフィンゴミエリン

表示しようとする機能性：本品は、乳由来スフィンゴミエリンを含みます。乳由来スフィンゴミエリンには、健常な中高年の方がウォーキングなどの運動と併用すると、足の筋肉への神経伝達を助け、足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）をサポートする機能と、バランス感覚（足を上げてバランスを保つ）をサポートする機能が報告されています。50 代以上の方にお勧めです。

作成日：2020 年 12 月 21 日

届出者名：花王株式会社

抄　録（PRISMA checklist #2）

「目的」

乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取によりバランス感覚が改善することが知られている。本研究レビューでは、乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取が、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）のバランス感覚に及ぼす影響を定性的研究レビューで検証した。

「方法」

花王株式会社の社員 3 名が、リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が、乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると、プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して、バランス感覚が改善するか。」に基づいて、PubMed、JDreamⅢ、UMIN-CTR で文献検索を行った。

研究特性が基準に適合した文献の定性的研究レビューを行い、乳由来スフィンゴミエリンがバランス感覚に与える影響について検証した。

「結果」

検索の結果、2 報の文献を採用した。2 報はいずれも疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とし、乳由来スフィンゴミエリン、またはプラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）を摂取させていた。採用文献 1 報では乳由来スフィンゴミエリン（33 mg/日）の摂

取がバランス感覚に与える影響を、残りの 1 報では乳由来スフィンゴミエリン（38 mg/日）の摂取がバランス感覚に与える影響を評価していた。2 報はいずれも乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚の改善について肯定的な結果であり、いずれも有意な群間差が認められていた。

「結論」

乳由来スフィンゴミエリンの一日当たり 33 mg 以上の摂取は、バランス感覚を改善することが示された。解析対象者は全て疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）であり、乳由来スフィンゴミエリンは疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）に対してバランス感覚を改善させる機能を有すると考えられた。採用文献が少ないことが本レビューの限界であるが、非直接性、不精確性、非一貫性は低く、機能性の科学的根拠は担保されていると評価した。

はじめに

論拠（PRISMA checklist #3）

バランス感覚を維持することは健康寿命延伸に重要である[(1)]。バランス感覚は立位姿勢を静的に保持するだけでなく、歩行、趣味・スポーツ活動など多様な場面で用いられ、高齢者の高い生活の質（Quality of Life, QOL)の維持に関連する[(2)]。しかしながらバランス感覚は 50 歳代以降に低下する[(3)]。バランス感覚の衰えは日常生活動作、ひいては QOL 低下の原因となる恐れがある。

目的（PRISMA checklist #4）

本研究レビューは、乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚改善効果を検証することを目的とした。乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取が、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）のバランス感覚に及ぼす影響について、定性的研究レビューを行い、乳由来スフィンゴミエリンの摂取によるバランス感覚の改善効果を検証した。

方法

・**プロトコールと登録**（PRISMA checklist #5）

花王株式会社の社員３名が「機能性表示食品―届出資料作成の手引書―」[4]を参照してプロトコールを作成し、文献検索、採用文献の選択、データ抽出、定性的研究レビューの作成を行った。なお、本レビューはプロトコールの登録を実施していない。

・**リサーチクエスチョンと適格基準PICO**（PRISMA checklist #6）

リサーチクエスチョン

「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が」(P)、「乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると」(I)、「プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して」(C)、「バランス感覚が改善するか。」(O)

PICO

対象者(P)：疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く)
介　入（I)：乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取
対　照（C)：プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取
アウトカム（O)：バランス感覚*

*：“バランス感覚”の評価指標は、一般に広く用いられ、文部科学省高齢者用新体力テストにも用いられる開眼片足立ち[5]と、視覚情報を除いた状態で検査することでより加齢変化を適切に反映する閉眼片足立ち[6]を用いた。バランス感覚とは、片足を床から上げて静止し、その上げた足が地面に触れるまでの時間で評価する能力である[7]。

・**情報源**（PRISMA checklist #7）

英語の文献データベースはPubMed、日本語の文献データベースはJDream Ⅲ、臨床試験登録データベースはUniversity Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry（UMIN-CTR）を用いて文献を検索した。各データベースの開設あるいは登載された最初の時点から、検索を実施した日までに登載されていた全ての文献を対象として検索した。

・**検索**（PRISMA checklist #8）

日本語又は英語の文献を検索対象として、以下の検索式で検索した。

データベース：PubMed

#	検索式
#1	((("milk fat") OR (("milk sphingomyelin"[MeSH Terms]) OR "milk sphingomyelin")) OR (("milk sphingolipid"[MeSH Terms]) OR "milk sphingolipid")) OR (("milk phospholipid"[MeSH Terms]) OR "milk phospholipid")
#2	#1 AND ((("humans"[MeSH Terms]) OR "humans") OR "adults"[MeSH Terms]) OR "adults")
#3	#2 AND "controlled trial"[All Fields]

データベース：JDreamⅢ

#	検索式
#1	乳脂肪 OR 乳 スフィンゴミエリン OR 乳 スフィンゴ脂質 OR 乳 リン脂質
#2	臨床試験
#3	#1 AND #2

データベース：UMIN-CTR

#	検索式
#1	milk fat AND 試験終了/Completed
#2	milk sphingomyelin AND 試験終了/Completed
#3	milk sphingolipid AND 試験終了/Completed
#4	milk-derived component AND 試験終了/Completed
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

・**研究の選択**（PRISMA checklist #9）

レビューワーA、B が独立して、データベースの検索で特定した文献の適格基準を判断して文献を選択した。選択後に結果を照合し、一致しない場合は両者で再度文献の内容を確認して協議の上で採用文献を決定した。両者の協議でも一致しない場合はレビューワーC が判断した。1 次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。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て内容を精査し、適格基準から判断し最終的な採用文献を決定した。

・**データの収集**（PRISMA checklist #10）

レビューワーA、B が独立して、採用文献から各試験の対象者の情報、介入条件、介入前後のバランス感覚、有害事象等のデータを収集した。データの収集

後に結果を照合し、一致しない場合は両者で再度文献を確認して協議の上で決定した。両者の協議でも一致しない場合は、レビューワーC が判断した。

・**データ項目**（PRISMA checklist #11）
　各採用文献の乳由来スフィンゴミエリンの摂取量、対象者の人数、開眼片足立ちと閉眼片足立ちにより評価された介入前後のバランス感覚を採用文献毎に要約した。

・**個別の研究のバイアス・リスク**（PRISMA checklist #12）
　バイアス・リスクは、「機能性表示食品―届出資料作成の手引書―」[(4)] の P31-35 に従い評価した。

・**要約尺度**（PRISMA checklist #13）
　定性的研究レビューのため設定しない。

・**結果の統合**（PRISMA checklist #14）
　定性的研究レビューのため実施しない。

・**全研究のバイアス・リスク**（PRISMA checklist #15）
　バイアス・リスクは、「機能性表示食品―届出資料作成の手引書―」[(4)] の P31-35に従い評価した。

・**追加的解析**（PRISMA checklist #16）
　定性的研究レビューのため実施しない。

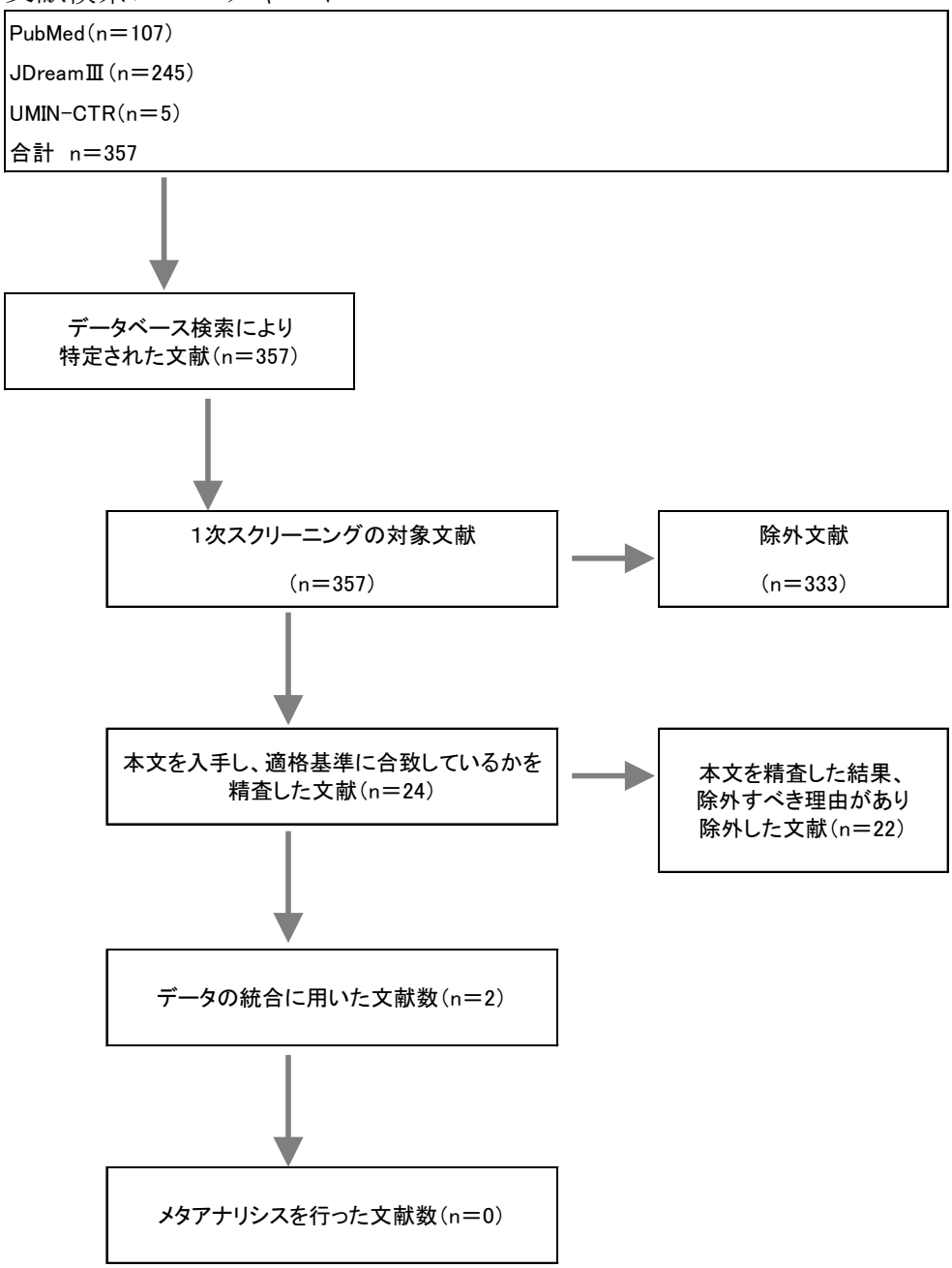
結果

・研究の選択（PRISMA checklist #17）

データベースを検索した結果、PubMed で 107 報、JDreamⅢで 245 報、UMIN-CTR で 5 報が特定され（別紙様式（Ｖ）-5)、計 357 報を 1 次スクリーニングの対象とした（別紙様式（Ｖ）-6)。文献タイトルと抄録で 1 次スクリーニングを行い、333 報を除外し、残りの 24 報の本文を精査して 2 次スクリーニングを行った。2 次スクリーニングでは 22 報を除外し（別紙様式（Ｖ）-8)、最終的に 2 報を採用文献とした（別紙様式（Ｖ）-7)。

なお、UMIN-CTR で特定された 5 報の詳細は別紙様式（Ｖ）-9 に記載した。

文献検索フローチャート



文献検索日 2019 年 10 月 3 日

・**研究の特性**（PRISMA checklist #18）

採用文献２報はいずれも疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とし、プラセボ又は乳由来スフィンゴミエリン（33 mg/日以上）を継続摂取（8～24 週間）させ、バランス感覚を比較したランダム化並行群間比較試験であった。採用文献 No.1 ではエアロバイク運動（3～3.5 METs）1 回 30 分間を週 2 回行っていた。採用文献 No.2 では運動介入は行なわれていなかった（詳細は別紙様式（Ｖ）-7)。文献はいずれも査読付き論文であった。2 報とも著者に試験食品の製造元の社員が含まれていた。

採用文献２報の対象者背景（平均±標準偏差）

文献		平均年齢（歳）	平均 BMI（kg/m^2）	摂取期間（週）
No.1 Ishimaru 2017	乳由来スフィンゴミエリン群（33 mg, n=28） プラセボ群（n=28）	56 56	23.2 22.6	8
No.2 Kokai 2018	乳由来スフィンゴミエリン群（38 mg, n=57） プラセボ群（n=56）	57 56	23.3 22.9	24

なお、採用文献２報で、乳由来スフィンゴミエリン含有食品の摂取に起因する有害事象は認められておらず、安全性上の問題は報告されていなかった。

・**研究内のバイアス・リスク**（PRISMA checklist #19）

各研究のバイアス・リスクは以下の様に評価し、別紙様式（Ｖ）-11a に記載した。

① バイアス・リスクの評価

採用文献２報とも隠蔵に関する記載がないが二重盲検の RCT であり、各バイアス・リスク項目が“低(0)”と“中(-1)”の混在した結果であったため、バイアス・リスクのまとめは“低(0)”と評価した（別紙様式（Ｖ）-11a)。

② 非直接性の評価

採用文献２報とも疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）に、乳由来スフィンゴミエリンを摂取させ、対照にはプラセボを摂取させていた。文献 No.1 では運動介入を行っていたが（文献 No.1 Ishimaru 2017)、その他に非直接性が疑われる項目がなく、“低(0)”と“中(-1)”の混在した結果であったため、非直接性は“低(0)”と評価した。文献 No.2 では運動介入は行わず、日常生活を維持させていた（文献 No.2 Kokai 2018)。非直接性が疑われる項目がないため、非直接性は“低(0)”と評価した。(別紙様式（Ｖ）-11a)。

・**個別の研究の結果**（PRISMA checklist #20）

採用文献の試験毎のバランス感覚への影響を別紙様式（Ｖ）-11a に示す。採用文献２報で乳由来スフィンゴミエリンを摂取することにより、プラセボと比較して、開眼片足立ち時間（文献 No.1 Ishimaru 2017)、閉眼片足立ち時間（文献 No.2 Kokai 2018）の有意な改善が認められた。

・**結果の統合**（PRISMA checklist #21）
定性的研究レビューのため実施していない。

・**全研究のバイアス・リスク**（PRISMA checklist #22）
全研究のバイアス・リスクは以下の様に評価し、別紙様式（Ｖ）-13a に記載した。

① バイアス・リスクの評価
採用文献２報とも“低（0)”であったため、全研究のバイアス・リスクは“低（0)”と評価した。
② 非直接性の評価
採用文献中１報で運動介入を行い（文献No.1 Ishimaru 2017)、残りの１報では運動介入は行わず、日常生活を維持させていた（文献No.2 Kokai 2018)。運動介入を行った１報（文献No.1 Ishimaru 2017）と、運動介入を行っていない１報（文献No.2 Kokai 2018）の乳由来スフィンゴミエリンの有効性に差は認められなかったため、非直接性は“低(0)”と評価した。
③ 精確性の評価
採用文献２報とも“低（0)”であったため、全研究の精確性は“低（0)”と評価した。
③ 一貫性の評価
採用文献２報で乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚改善効果に対する肯定的な結果が得られており、２報ともプラセボに対する有意な乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚改善効果が認められたことから、非一貫性は“低（0)”と評価した。
④ 出版バイアスの評価
採用文献２報とも臨床試験登録（UMIN-CTR）されていたため、出版バイアスは“低（0)”と評価した。
⑤ エビデンスの強さ
バイアス・リスク、非直接性、不精確性、非一貫性はいずれも“低（0)”であった。２報いずれも乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚改善効果に対する肯定的な結果が得られており、２報ともプラセボに対する有意な効果が認められていた。そのため、エビデンスの強さは“強（A)”とした。

・**追加解析**（PRISMA checklist #23）
定性的研究レビューのため実施していない。

考察
・**エビデンスの要約**（PRISMA checklist #24）
リサーチクエスチョン、PICO、研究特性の適格基準により、文献２報を本研究レビューで採用し、定性的レビューを実施した。採用した文献２報は疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とした

二重盲検の RCT であった。採用文献 2 報中、乳由来スフィンゴミエリン摂取と運動介入を併用した文献は 1 報、運動介入をせずに乳由来スフィンゴミエリンの摂取単独の効果を評価した文献は 1 報であった。採用文献 1 では乳由来スフィンゴミエリン（33 mg/日）の 8 週間摂取により、開眼片足時間が有意に延長した。採用文献 2 では乳由来スフィンゴミエリン（38 mg/日）の 24 週間の摂取により閉眼片足立ち時間が有意に改善した。以上のように、採用文献 2 報はいずれも乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚改善効果について肯定的な結果であり、2 報ともプラセボとの有意な群間差が認められていた。効果が確認された乳由来スフィンゴミエリン摂取量と摂取期間は、33 mg/日以上、8 週間以上の継続摂取であった。

採用文献 2 報の摂取形態は、乳由来スフィンゴミエリンを含有するタブレットであった。本品の性状は粉末であるが、有効性が認められたタブレットと同等以上の量の乳由来スフィンゴミエリンを含有しており、消化吸収においても違いがないと考えられるため、本研究レビューの結果が本品に適用できると考えられた。

採用した文献で、効果が認められた乳由来スフィンゴミエリンの最少摂取量は、一日当たり 33 mg で、摂取期間は 8 週間以上であった。本品は一日当たりの摂取目安量に 38 mg 以上の乳由来スフィンゴミエリンを含んでいる。上記効果が認められた 33 mg 以上の乳由来スフィンゴミエリンを含んでいることから、本品はバランス感覚を改善する機能を有すると考えられた。

本研究レビューで採用した 2 報は、日本人の疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象としており、定性的レビューの結果、乳由来スフィンゴミエリンの摂取によるバランス感覚を改善する肯定的な科学的根拠を有していたことから、日本人への外挿性は問題がないと考えられた。

エビデンス総体の評価としては、本研究レビューで採用した 2 報は二重盲検の RCT であり、全体のバイアス・リスクは低いと考えられた。非直接性、不精確性、非一貫性、その他リスクいずれも“低（0）”であった。

以上より、本研究レビューで認められた乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚の改善効果の信頼性は高く、十分な科学的根拠を有すると考えられた。なお、採用文献 2 報で、乳由来スフィンゴミエリンの摂取に起因する有害事象は認められておらず、安全性上の問題は報告されていなかった。

本研究のアウトカム指標は一般に広く用いられ、文部科学省高齢者用新体力テストにも用いられる開眼片足立ち[(5)]と、視覚情報を除いた状態で検査することでより加齢変化を適切に反映する閉眼片足立ち[(6)]を用いた。開眼片足立ちと閉眼片足立ちはいずれも日本人において妥当性が得られ、かつ、学術的に広くコンセンサスの得られた方法である。このことから、本研究レビューのアウトカムであるバランス感覚は科学的に妥当であると考えられる。

本研究レビューの結果、乳由来スフィンゴミエリンの摂取でバランス感覚が改善することが示された。そのため、評価項目と表示しようとする機能性「本品は、乳由来スフィンゴミエリンを含みます。乳由来スフィンゴミエリンには、健常な中高年の方がウォーキングなどの運動と併用すると、足の筋肉への神経伝達を助け、足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）をサポートする機能と、バランス感覚（足を上げてバランスを

保つ）をサポートする機能が報告されています。50 代以上の方にお勧めです。」の関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

・**限界**（PRISMA checklist #25）

本研究レビューには以下の限界がある。

① 採用文献数が少ない

採用文献が 2 報と少ないが、1 報は 113 名の対象者を ITT で解析し、乳由来スフィンゴミエリンの摂取期間も 24 週間と長い質の高い研究である。もう 1 報も 56 名と十分な人数で評価した研究である。また、バイアス・リスク、非直接性、不精確性、非一貫性も低いことから、機能性の科学的根拠は担保されていると評価した。

② 乳由来スフィンゴミエリンの摂取量

採用文献の一日当たりの乳由来スフィンゴミエリンの摂取量は 33～38 mg/日であり、この範囲外での効果は不明である。

③ 乳由来スフィンゴミエリンの摂取期間

採用文献の乳由来スフィンゴミエリンの摂取期間は、8～24 週間であったため、8 週間未満の摂取期間の効果は不明である。

④ 対象者

採用文献は全て日本人の疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とした試験であり、日本人以外への効果は不明である。

・**結論**（PRISMA checklist #26）

本研究レビューでは、リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が、乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると、プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して、バランス感覚が改善するか。」を検証した。採用文献 2 報の定性的レビューの結果、一日当たり 33 mg 以上の乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取により、バランス感覚が改善することが示された。

本研究レビューの結果から、本品の表示しようとする機能性「本品は、乳由来スフィンゴミエリンを含みます。乳由来スフィンゴミエリンには、健常な中高年の方がウォーキングなどの運動と併用すると、足の筋肉への神経伝達を助け、足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）をサポートする機能と、バランス感覚（足を上げてバランスを保つ）をサポートする機能が報告されています。50 代以上の方にお勧めです。」には科学的根拠があり、妥当であると考えられた。

・**資金**（PRISMA checklist #27）

本研究レビューは、花王株式会社の資金で、花王株式会社の社員が実施した。各レビューワーの役割は以下のとおりである。

レビューワーA：文献検索、スクリーニング、データ確認、質評価、本文執筆

レビューワーB：文献検索、スクリーニング、質評価、
本文執筆
レビューワーC：質評価、総括、監修

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。

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：リファイン 動き軽やかサポートw

タイトル：「リファイン 動き軽やかサポートw」に含まれる機能性関与成分乳由来スフィンゴミエリンによるバランス感覚への影響に関する研究レビュー（定性的研究レビュー）
リサーチクエスチョン：疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が、乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると、プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して、バランス感覚が改善するか。
日付：2019/10/3
検索者：レビュワーA, B

データベース：PubMed（検索日　2019年10月3日）		
#	検索式	文献数
#1	((("milk fat") OR (("milk sphingomyelin"[MeSH Terms]) OR "milk sphingomyelin")) OR (("milk sphingolipid"[MeSH Terms]) OR "milk sphingolipid")) OR (("milk phospholipid"[MeSH Terms]) OR "milk phospholipid")	6393
#2	#1 AND ((((("humans"[MeSH Terms]) OR "humans") OR "adults"[MeSH Terms]) OR "adults")	1674
#3	#2 AND "controlled trial"[All Fields]	107

データベース：JDreamⅢ（検索日　2019年10月3日）		
#	検索式	文献数
#1	乳脂肪 OR　乳　スフィンゴミエリン OR　乳　スフィンゴ脂質　OR　乳　リン脂質	46021
#2	臨床試験	240772
#3	#1 AND #2	245

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：リファイン 動き軽やかサポートw

データベース：UMIN-CTR（検索日：2019/10/3）		
#	検索式	文献数
#1	milk fat AND 試験終了/Completed	3
#2	milk sphingomyelin AND 試験終了/Completed	0
#3	milk sphingolipid AND 試験終了/Completed	0
#4	milk phospholipid AND 試験終了/Completed	0
#5	milk-derived component AND 試験終了/Completed	2
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5

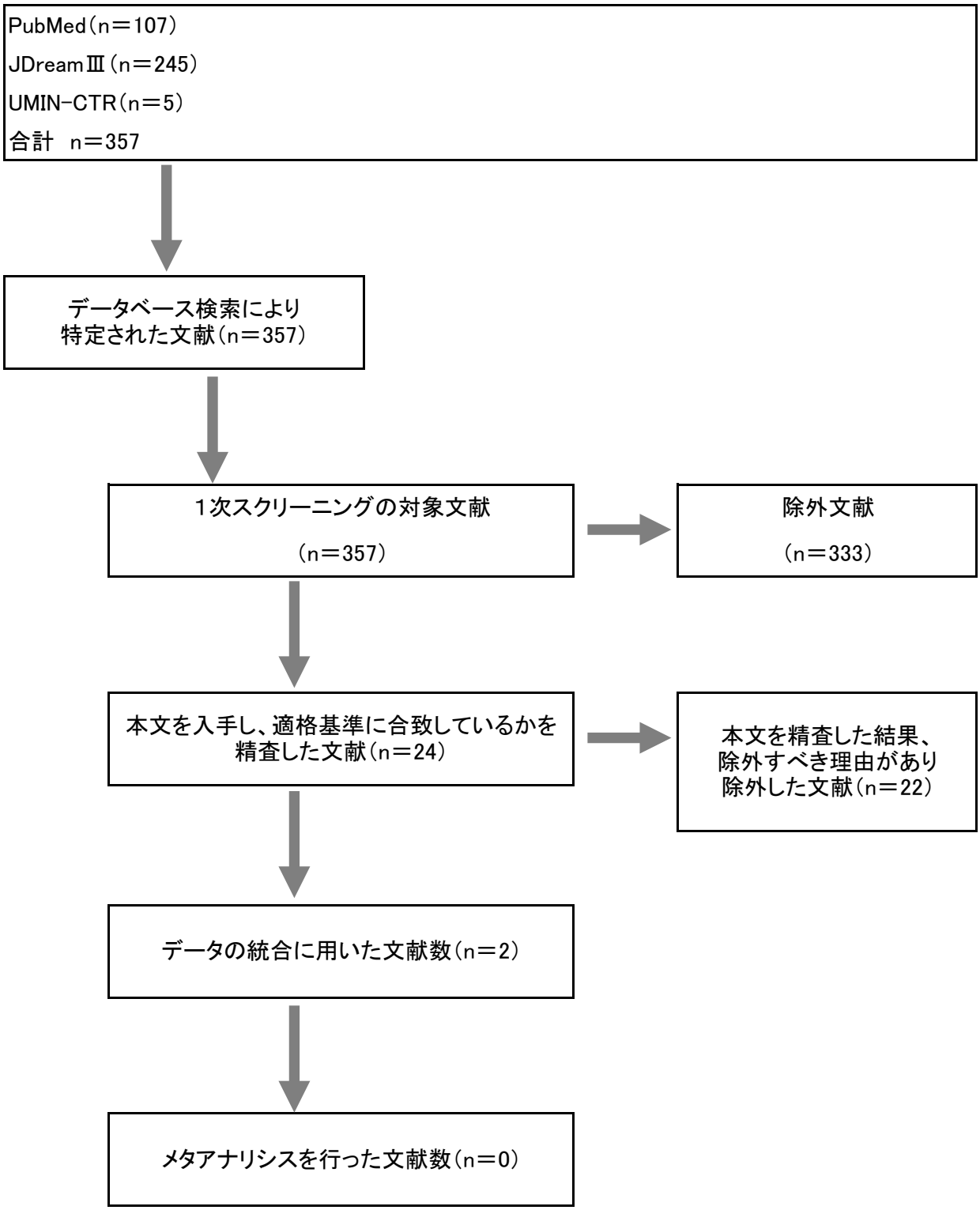
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【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）-6　【様式例　添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名：リファイン 動き軽やかサポートw



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：リファイン 動き軽やかサポートw

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
No.1 Ishimaru 2017	石丸琴美、柳沢佳子、落合龍史、大崎紀子、林潤一、桂木能久	薬理と治療. 2017; 45: 281-291.	乳由来スフィンゴミエリンを含む乳脂肪球皮膜成分（MFGM）の継続摂取と軽度運動の併用による健常中高年の身体機能改善効果 -ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験-	RCT/二重盲検並行群間比較試験	P：健常な日本人成人男女 I：乳由来スフィンゴミエリンの摂取＋運動（2回/週） C：プラセボの摂取＋運動（2回/週） O：足の動き（下肢の運動調整力）、バランス感覚、筋力、歩行機能	新都心十二社クリニック（日本）	50歳以上70歳未満の健常日本人男女 試験参加者61名 乳由来スフィンゴミエリン群：31名 プラセボ群：30名 試験完遂者 56名 乳由来スフィンゴミエリン群：28名 プラセボ群：28名 解析対象者56名 乳由来スフィンゴミエリン群：28名（男性11名、女性17名） プラセボ群：28名（男性10名、女性18名） 平均年齢 乳由来スフィンゴミエリン群：56歳 プラセボ群：56歳 平均BMI 乳由来スフィンゴミエリン群：23.2 kg/m^2 プラセボ群：22.6 kg/m^2 ＜選択基準＞50歳以上70歳未満の健常な日本人男女 ＜除外基準＞継続的に病気などの治療・服薬を受けている者、肝・腎・心・肺・消化器・血液・内分泌および代謝系等に重篤な疾患を有する者、乳製品関連食品に対して食物アレルギーを有する者、医師に運動を止められている者、直近1年間に運動器に重度の損傷を受けた者、慢性的な腰痛や膝痛がある者等	乳由来スフィンゴミエリン33 mg/日（6タブレット/日）、8週間摂取 エアロバイク運動、1回30分間（3～3.5 METs）、週2回、8週間継続	プラセボ（6タブレット/日）、8週間摂取 エアロバイク運動、1回30分間（3～3.5 METs）、週2回、8週間継続	FAS	足の動き（座位ステッピング）、バランス感覚（開眼片足立ち）、筋力（椅子立ち上がり）、歩行機能（10 m歩行テスト、10 m障害物歩行テスト）	理学的検査項目（身長、体重、体脂肪率、大腿部周囲長、血圧、脈拍数、体温）血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、アンケート（SF-36、身体機能の自覚評価）	試験と関連する有害事象発生無	有
No.2 Kokai 2018	Kokai Y, Mikami N, Tada M, Tomonobu K, Ochiai R, Osaki N, Katsuragi Y, Sohma H, Ito YM	J Nutr Sci. 2018; 7: 1-7.	Effects of dietary supplementation with milk fat globule membrane on the physical performance of community-dwelling Japanese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial	P：健常な成人男女 I：乳由来スフィンゴミエリンの摂取 C：プラセボの摂取 O：筋力	札幌医科大（日本）	50-70歳の健常男女 試験参加者113名 試験完遂者113名 解析対象者113名 乳由来スフィンゴミエリン群：57名（男性21名、女性36名） プラセボ群：56名（男性20名、女性36名） 平均年齢 乳由来スフィンゴミエリン群：59.6歳 プラセボ群：60.0歳 平均BMI 乳由来スフィンゴミエリン群：23.3 kg/m^2 プラセボ群：22.9 kg/m^2 ＜選択基準＞50-70歳の健常日本人男女	乳由来スフィンゴミエリン38 mg/日（6タブレット/日）、毎朝食後、24週間摂取	プラセボ（6タブレット/日）、毎朝食後、24週間摂取	FAS	筋力（膝進展筋力）	筋力（チェアスタンドテスト）、バランス感覚（閉眼片足立ち）、足の動き（座位ステッピング）、大腿部筋横断面積、血液一般検査、血液性化学検査、体重	主観的・客観的（血液検査値含む）な有害事象発生無	有

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）-8 【様式例　添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名：リファイン 動き軽やかサポートw

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Yoshinaka Y, Soga S, Ota N, Yokoyama K, Yamada Y, Kimura M.	Biosci Biotechnol Biochem. 2018; 82: 677-682.	Light rhythmic exercise with dietary milk fat globule membrane improves physical fitness in an elderly Japanese population: a double-blind randomized placebo-controlled trial.	アウトカム（O）が異なるため
2	Minegishi Y, Ota N, Soga S, Shimotoyodome A.	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2016; 62: 409-415.	Effects of Nutritional Supplementation with Milk Fat Globule Membrane on Physical and Muscle Function in Healthy Adults Aged 60 and Over with Semiweekly Light Exercise: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial.	アウトカム（O）が異なるため
3	Gorissen SHM, Burd NA, Kramer IF, van Kranenburg J, Gijsen AP, Rooyackers O, van Loon LJC.	Clin Nutr. 2017; 36: 429-437.	Co-ingesting milk fat with micellar casein does not affect postprandial protein handling in healthy older men.	アウトカム（O）が異なるため
4	Soga S, Ota N, Shimotoyodome A.	Nutr J. 2015; 14: 85.	Dietary milk fat globule membrane supplementation combined with regular exercise improves skeletal muscle strength in healthy adults: a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial.	アウトカム（O）が異なるため
5	Rosqvist F, Smedman A, Lindmark-Månsson H, Paulsson M, Petrus P, Straniero S, Rudling M, Dahlman I, Risérus U.	Am J Clin Nutr. 2015; 102: 20-30.	Potential role of milk fat globule membrane in modulating plasma lipoproteins, gene expression, and cholesterol metabolism in humans: a randomized study.	アウトカム（O）が異なるため
6	Ota N, Soga S, Hase T, Shimotoyodome A.	Springerplus. 2015; 4: 120.	Daily consumption of milk fat globule membrane plus habitual exercise improves physical performance in healthy middle-aged adults.	アウトカム（O）が異なるため
7	Hari S, Ochiai R, Shioya Y, Katsuragi Y.	Biosci Biotechnol Biochem. 2015; 79: 1172-1177.	Safety evaluation of the consumption of high dose milk fat globule membrane in healthy adults: a double-blind, randomized controlled trial with parallel group design.	アウトカム（O）が異なるため
8	Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, Ota N, Shimotoyodome A, Hase T, Hosoi E, Yoshida H.	PLoS One. 2015; 10: e0116256.	Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial.	アウトカム（O）が異なるため
9	Ohlsson L, Burling H, Duan RD, Nilsson A.	Eur J Clin Nutr. 2010; 64: 1344-1349.	Effects of a sphingolipid-enriched dairy formulation on postprandial lipid concentrations.	アウトカム（O）が異なるため
10	Seidel C, Deufel T, Jahreis G.	Ann Nutr Metab. 2005; 49: 42-48.	Effects of fat-modified dairy products on blood lipids in humans in comparison with other fats.	アウトカム（O）が異なるため
11	Tholstrup T, Høy CE, Andersen LN, Christensen RD, Sandström B.	J Am Coll Nutr. 2004; 23: 169-176.	Does fat in milk, butter and cheese affect blood lipids and cholesterol differently?	アウトカム（O）が異なるため
12	Jiang J, Wolk A, Vessby B.	Am J Clin Nutr. 1999; 70: 21-27.	Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue.	アウトカム（O）が異なるため
13	Higashi K, Ishikawa T, Shige H, Tomiyasu K, Yoshida H, Ito T, Nakajima K, Yonemura A, Sawada S, Nakamura H.	J Am Coll Nutr. 1997; 16: 429-434.	Olive oil increases the magnitude of postprandial chylomicron remnants compared to milk fat and safflower oil.	アウトカム（O）が異なるため
14	Boyle NB, Dye L, Arkbage K, Thorell L, Frederiksen P, Croden F, Lawton C	Nutrition. 2019; 57: 183-193.	Effects of milk-based phospholipids on cognitive performance and subjective responses to psychosocial stress: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in high-perfectionist men.	アウトカム（O）が異なるため
15	Givens DI.	Nutrition Bulletin. 2017; 42: 274-282.	Saturated fats, dairy foods and health: A curious paradox?	アウトカム（O）が異なるため
16	Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Sanchez A, Agudo-Conde C, Maderuelo-Fernandez JA, Garcia-Ortiz L; EVIDENT Group	Nutr J. 2014; 13: 37.	Association between fat amount of dairy products with pulse wave velocity and carotid intima-media thickness in adults.	アウトカム（O）が異なるため
17	Nestel PJ, Mellett N, Pally S, Wong G, Barlow CK, Croft K, Mori TA, Meikle PJ.	Br J Nutr. 2013; 110: 2242-2249.	Effects of low-fat or full-fat fermented and non-fermented dairy foods on selected cardiovascular biomarkers in overweight adults.	参加者（P)とアウトカム（O）が異なるため
18	Intorre F, Foddai MS, Azzini E, Martin B, Montel MC, Catasta G, Toti E, Finotti E, Palomba L, Venneria E, Raguzzini A, Fumagalli A, Testa MF, Rossi L, Maiani G.	Int J Food Sci Nutr. 2011; 62: 660-669.	Differential effect of cheese fatty acid composition on blood lipid profile and redox status in normolipidemic volunteers: a pilot study.	アウトカム（O）が異なるため

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：リファイン 動き軽やかサポートw

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
19	THE American Oil Chemists' Society	Inform. 2009; 20: 494-496.	Milk phospholipids—A new ingredient for formulation of functional foods with bioactivity.	総説であるため
20	下豊留 玲, 太田 宣康.	THE LUNG perspectives. 2016; 24: 74-78.	呼吸リハビリテーション:サイエンスからみた将来展望 基礎医学とのダイアローグ 高齢者の運動能力を改善する栄養としての乳脂肪球皮膜の役割	総説であるため
21	Suzukamo C, Ishimaru K, Ochiai R, Osaki N, Kato T.	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2019; 65: 242-250.	Milk-Fat Globule Membrane Plus Glucosamine Improves Joint Function and Physical Performance: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study.	介入（I）が異なるため
22	N. Ota, S. Soga, A. Shimotoyodome	J Aging Res Clin Practice. 2016; 5: 98-101.	Dietary milk fat globule membrane with semiweekly light exercise improves choice stepping reaction time in healthy Japanese elderly subjects: A randomized double blind, placebo-controlled trial.	アウトカム（O）が異なるため

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：リファイン 動き軽やかサポートw

UMIN-CTRの検索結果。自由記載語「milk fat」で検索（検索日2019年10月3日）

No.	UMIN-CTR ID	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	UMIN-CTR UMIN000024005	花王株式会社	UMIN-CTR	乳脂肪球皮膜成分摂取と軽い運動の併用が日本人健常高齢者の敏捷性に及ぼす影響解析	試験終了 /Completed
2	UMIN-CTR UMIN000020661	筑波大学	UMIN-CTR	乳脂肪球皮膜（MFGM）によるベットレスト後の筋機能回復過程の観察	試験終了 /Completed
3	UMIN-CTR UMIN000018564	札幌医科大学	UMIN-CTR	乳由来成分の運動機能効果	試験終了 /Completed
4	UMIN-CTR UMIN000025660	医療法人社団慈昂会	UMIN-CTR	乳由来成分の関節機能に関する研究	試験終了 /Completed
5	UMIN-CTR UMIN000022125	株式会社センス・イット・スマート	UMIN-CTR	乳由来成分の身体機能に関する研究	試験終了 /Completed

UMIN-CTRで検索した結果、5件の研究が特定された。論文No.1, 3, 4, 5に関しては試験の最終結果が公開済となっている。文献を入手し確認したところ、論文No.3, 5は採用論文となっている。論文No.3, 5は（Ｖ）-7論文No.2, 1に対応する。論文No.1はアウトカム（O）が異なっていたため、除外論文となっている。論文No.1は（Ｖ）-8論文No.22に対応する。論文No.4に関しては介入（I）が異なっていたため、除外論文となっている。論文No.4は（Ｖ）-8論文No.21に対応する。論文No.2に関しては結果が未報告であった。

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：リファイン 動き軽やかサポートw

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	久保　温子ら. 運動習慣のある高齢者のバランス能力に関連する因子. 健康支援. 2015; 17: 1-6.
2	内山靖ら. 高齢者の平衡機能と理学療法. 理学療法. 1996; 16: 731-738.
3	市橋則明：高齢者の機能障害に対する運動療法　第3刷. 2011; p40-42. 文光堂
4	公益財団法人　日本健康・栄養食品協会　作成・編集. 機能性表示食品-届出資料作成の手引書-. 平成29年3月30日発行.
5	文部科学省：新体力テスト実施要項. http//www.mext.go.jp/component/a_menu/sports/detail/icsFiles/afieldfile/2010/07/30/1295079_04.pdf. 閲覧日2019年12月9日
6	日丸哲也ら. 健康体力評価・基準値事典. 1991; p76-77. ぎょうせい.
7	Lundin H et al. Gait speed and one-leg standing time each added to the predictive ability of FRAX. Osteoporos Int. 2017; 28: 179-187.

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）-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：リファイン 動き軽やかサポートw

対象	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）
介入	乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取
対照	プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取

＊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	バランス感覚

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*									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		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ																		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ				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
No.1 Ishimaru 2017	RCT	0	−1	0	0	−1	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	開眼片足立ち（秒）	97.9 ± 6.6	106.5 ± 5.5	8.6	p > 0.05：有意差なし	78.2±7.0	105.5±5.0	27.3	p < 0.001：有意差あり	18.7	p＝0.006：有意差あり	介入前値に群間の有意差（p = 0.045）があり、介入の効果の群間差（p値）は交互作用
コメント1		コンピュータで発生させた乱数を用いた	隠蔽に関する記載がない	二重盲検	二重盲検	FASであるため			臨床試験登録（UMIN−CTR）記載あり			運動との併用である					平均値±SE	平均値±SE			平均値±SE	平均値±SE					
No.2 Kokai 2018	RCT	0	−1	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	閉眼片足立ち（秒）	記載なし	7.53	記載なし	記載なし	記載なし	10.1	記載なし	記載なし	2.57	p = 0.046：有意差あり	介入終了時（24週）で有意な群間差
コメント2		コンピュータで発生させた乱数を用いた	隠蔽に関する記載がない	二重盲検	二重盲検	FASであるため			臨床試験登録（UMIN−CTR）記載あり			運動介入なし					平均値±SE	平均値±SE			平均値±SE	平均値±SE					

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）-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：リファイン 動き軽やかサポートw

対象	疾病に罹患していない日本人（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）
介入	乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取
対照	プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取

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 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	介入群 vs 対照群 平均差	コメント
バランス感覚	RCT/2	0	0	0	0	0										エビデンスの強さは“強（A）”

コメント（該当するセルに記入）

		採用文献2報とも“低（0）”						定性的研究レビューのためメタアナリシスは実施せず	バイアスリスクは“低（0）”であり、出版バイアスも否定できないが、非直接性、不精確性、非一貫性は“低(0)”であった。2報すべてで乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚に対する肯定的な結果が得られた。

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ので注意すること。

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：リファイン 動き軽やかサポートw

リサーチクエスチョン	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）が、乳由来スフィンゴミエリンを継続摂取すると、プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取と比較して、バランス感覚が改善するか。
P	疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）
I(E)	乳由来スフィンゴミエリンの継続摂取
C	プラセボ（乳由来スフィンゴミエリンを含有しない）の摂取

O1	バランス感覚を改善させるか
バイアスリスクのまとめ	採用文献2報とも隠蔵に関する記載がないが二重盲検のRCTであり、各バイアス・リスク項目が“低(0)”と“中(-1)”の混在した結果であったため、バイアス・リスクのまとめは“低(0)”と評価した。
非直接性のまとめ	採用文献2報とも疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）に、乳由来スフィンゴミエリンを摂取させ、対照にはプラセボを摂取させていた。一方、採用文献中1報で運動介入を行い（文献No.1 Ishimaru 2017）、残りの1報では運動介入は行わず、日常生活を維持させていた（文献No.2 Kokai 2018）。運動介入を行っていた1報（文献No.1 Ishimaru 2017）と、運動介入を行っていない1報（文献No.2 Kokai 2018）の乳由来スフィンゴミエリンの有効性に差は認められなかったため、非直接性は“低(0)”と評価した。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は採用文献2報とも乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚改善効果に対する肯定的な結果が得られており、プラセボに対する有意な乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚改善効果が認められたことから、非一貫性は“低（0)”と評価した。出版バイアスは採用文献2報とも臨床試験登録（UMIN-CTR）されていたため、出版バイアスは“低（0)”と評価した。
コメント	バイアス・リスク、非直接性、不精確性、非一貫性はいずれも“低（0)”であった。2報で乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚改善効果に対する肯定的な結果が得られており、プラセボに対する有意な効果が認められていた。そのため、エビデンスの強さは“強（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ので注意すること。

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：リファイン 動き軽やかサポートw

エビデンスの要約

リサーチクエスチョン、PICO、研究特性の適格基準により、文献2報を本研究レビューで採用し、定性的レビューを実施した。採用した文献2報とも疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とした二重盲検のRCTであった。採用文献2報中、乳由来スフィンゴミエリン摂取と運動介入を併用した文献は1報、運動介入をせずに乳由来スフィンゴミエリンの摂取単独の効果を評価した文献は1報であった。採用文献1では乳由来スフィンゴミエリン（33 mg/日）の8週間摂取により、開眼片足時間が有意に延長した。採用文献2では乳由来スフィンゴミエリン（38 mg/日）の24週間の摂取により閉眼片足立ち時間が有意に改善した。以上のように、採用文献2報はいずれも乳由来スフィンゴミエリンのバランス感覚改善効果について肯定的な結果であり、2報ともプラセボとの有意な群間差が認められた。効果が確認された乳由来スフィンゴミエリン摂取量と摂取期間は、33 mg/日以上、8週間以上の継続摂取であった。

限界

採用文献が2報と少ないが、1報は113名の対象者をITTで解析し、乳由来スフィンゴミエリンの摂取期間も24週間と長い質の高い研究である。もう1報も56名の試験で十分な人数で評価している。また、バイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性も低いことから、機能性の科学的根拠は担保されていると評価した。

食品の性状

採用文献2報の摂取形態は、乳由来スフィンゴミエリンを含有するタブレットであった。本品の性状は粉末であるが、有効性が認められたタブレットと同等以上の量の乳由来スフィンゴミエリンを含有しており、消化吸収においても違いがないと考えられるため、本研究レビューの結果が本品に適用できると考えられた。

摂取期間と一日当たりの摂取目安量

採用した文献で、効果が認められた乳由来スフィンゴミエリンの最少摂取量は、一日当たり33 mgで、摂取期間は8週間以上であった。本品は一日当たりの摂取目安量に38 mg以上の乳由来スフィンゴミエリンを含んでいる。上記効果が認められた33 mg以上の乳由来スフィンゴミエリンを含んでいることから、本品はバランス感覚を改善する機能を有すると考えられた。

対象者

本研究レビューで採用した2報は、全て日本人の疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象としており、定性的レビューの結果、乳由来スフィンゴミエリンの摂取によるバランス感覚を改善する肯定的な科学的根拠を有していたことから、日本人への外挿性は問題がないと考えられた。

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

本研究のアウトカム指標は一般に広く用いられ、文部科学省高齢者用新体力テストにも用いられる開眼片足立ちと、視覚情報を除いた状態で検査することでより加齢変化を適切に反映する閉眼片足立ちを用いた。開眼片足立ちと閉眼片足立ちはいずれも学術的に広くコンセンサスの得られた方法である。このことから、本研究レビューのアウトカムであるバランス感覚は科学的に妥当であると考えられる。
本研究レビューの結果、乳由来スフィンゴミエリンの摂取でバランス感覚が改善することが示された。そのため、評価項目と表示しようとする機能性「本品は、乳由来スフィンゴミエリンを含みます。乳由来スフィンゴミエリンには、健常な中高年の方がウォーキングなどの運動と併用すると、足の筋肉への神経伝達を助け、足の動き（動きの切り替え、合図に反応して足を踏み出すなど）をサポートする機能と、バランス感覚（足を上げてバランスを保つ）をサポートする機能が報告されています。50代以上の方にお勧めです。」の関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

【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ので注意すること。