

項目	PRISMA-P 2015 #	記載事項
タイトル	# 1a # 1b	機能性関与成分「ビフィズス菌BB536 (<i>B.longum</i>)、ビフィズス菌B-3 (<i>B.breve</i>)」による、腹部脂肪を減らす機能、高めのBMIを改善する機能に関する定性的システマティック・レビュー
レビュープロトコール確定日		2024年5月27日
レビュープロトコールの登録	# 2	UMIN000054835
本研究責任者連絡先	# 3a # 3b	寺本 祐之 株式会社ファンケル 機能性食品研究所 Email/gakujutsu_sdi@fancl.co.jp
修正	# 4	修正した場合は記載する。
スポンサー・共同スポンサー 及び利益相反	# 5a # 5b # 5c	資金源は自社であり、自社が主宰者として実施する。
レビューワー		A:M.K. スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価、本文執筆 B:K.I. スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価 C:T.O スクリーニング D:M.K. 研究の妥当性・信頼性の評価の判断、総括 E:T.Y. 検索作業
緒言	# 6a # 6b	肥満の原因について一般的には、食習慣の変化や身体活動量の低下などにより、摂取エネルギーが消費エネルギーを上回るという収支の不均衡が考えられる。一方で、近年の研究により腸内細菌叢が宿主のエネルギー収支や代謝に影響を及ぼし、肥満にも影響することが報告され、腸内細菌叢を整えることは肥満を改善するための方法として有用であると考えられている。ビフィズス菌はプロバイオティクスとして知られている。プロバイオティクスとは、腸内フローラ(腸内細菌叢)のバランスを改善することによって宿主の健康に好影響を与える微生物と定義され、乳酸菌やビフィズス菌がよく知られている。肥満との関係については、ヨーグルトの摂取と体重管理への影響を調査したシステマティック・レビュー (SR) が存在するが、菌株を特定したレビューはみつからなかった。さらに、複数の食品成分を組み合わせた製品においては成分ごとに行う単一成分のSRでは適切にその機能を評価できない可能性がある。 本SRは、健康な者(疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く))に対する機能性関与成分「ビフィズス菌 BB536(<i>B.longum</i>)、ビフィズス菌 B-3(<i>B.breve</i>)」の摂取が、対照と比較した場合において、腹部脂肪を減らす機能、高めのBMIを改善する機能があるかどうかを明らかにすることを目的とした。
リサーチクエスト		健康な者において、ビフィズス菌 BB536 (<i>B.longum</i>)、ビフィズス菌 B-3(<i>B.breve</i>)の摂取(継続摂取)は、対照と比較して、腹部脂肪を減らす機能、高めのBMIを改善する機能があるか。
適格基準(PI(E)COS)	# 8	P-Participant: 参加者 対象は、健康な者(18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者) I-Intervention: 介入(食品)特性 介入条件は、「ビフィズス菌BB536 (<i>B.longum</i>)、ビフィズス菌B-3 (<i>B.breve</i>)」を含む食品の摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限とした。 C-Comparison: 比較対照群 プラセボや「ビフィズス菌BB536 (<i>B.longum</i>)、ビフィズス菌B-3 (<i>B.breve</i>)」を含まない食品で代替するようなコントロール群、何も介入を行わない群との比較とした。 O-Outcome: 評価項目 主要アウトカム: 腹部脂肪(腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積、腹部総脂肪面積) 副次アウトカム: 身体組成(BMI、体重、体脂肪率、体脂肪量) 本SRには、各文献において定めた評価時点での値を採用することとした。ただし、定めがない場合や不明な場合は、多重性の問題を生じないよう最終介入時点の値を採用することとした。 S-Study design: 研究デザイン 採用する文献の研究デザインは、ランダム化並行群間比較試験(RCTP)、ランダム化クロスオーバー試験(RCTCO)、準ランダム化比較試験(準RCT)とした。また、発表の言語は日本語及び英語で記載された文献とした。発表形態は、原則として原著論文とし、短報や報告という種類の論文も内容の特定が可能な場合は採用することとした。学会発表抄録(会議録)は、記述内容が十分ではないと考えられるため除外した。掲載雑誌の査読の有無は問わなかった。出版バイアスの回避のために、臨床試験登録データベースに掲載された結果を含む研究も対象とした。グレイ文献については、博士論文や政府機関(官庁)、シンクタンクなどの報告書で詳細な内容を特定できるものは採用することとした。
情報源	# 9	●検索データベース 【文献】 ・J-DreamⅢ(JSTPlus and JMEDPlus and JST7580) ・医中誌Web ・PubMed ・The Cochrane Library ・EMBASE ・Global Index Medicus ・Western Pacific Region Index Medicus 【臨床試験登録及びシステマティック・レビュー】 ・University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) ・International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ・PROSPERO ・臨床研究情報ポータルサイト ・ClinicalTrials.gov ・Japan Registry of Clinical Trials(jRCT) ●ハンドサーチ ・既に届出データベースで公表されている機能性表示食品に係る研究レビューの網羅的な収集及び各研究レビューの情報の参照
検索戦略	# 10	別紙、データベース検索式参照
研究記録	# 11a # 11b # 11c	データ管理は、所定のフォルダを作成し、各作業ごとに関連資料記録保管する。 選定方法は、1次スクリーニング(抄録確認レベル)と2次スクリーニング(本文確認レベル)は、社内担当者A、B、Cが独立して実施する。その後、3人で照合して、一致していない文献については協議の上で決定する。それでも、不一致である場合には、社内担当者Dに判断を委ねる。 データ抽出は、社内担当者A、B、Cが独立して実施する。

データ項目	#12	採用文献リスト ・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 ・害 ・査読の有無 ・資金（主な資金源）
アウトカムと優先順位付け	#13	主要アウトカム：腹部脂肪（腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積、腹部総脂肪面積） 副次アウトカム：身体組成（BMI、体重、体脂肪率、体脂肪量）
バイアスリスクの評価	#14	バイアスリスクの評価は、コクラン共同計画のレビュー・マニュアルのものをvan Tulder Mらがアレンジした11項目からなるチェックリストを、東京農工大学の上岡洋晴教授が和訳・一部改変した評価シートを用いることとした。具体的には、「ランダム化」「割付の隠蔽（concealment）」「ベースラインにおけるアウトカムの同等性」「参加者の盲検化」「介入者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」「追加介入の共通性」「コンプライアンス」「ドロップアウト」「ITT（intention to treat）またはFAS（full analysis set）」「評価タイミングの一致度」、さらに、「その他のバイアス」を加えた12項目によって厳格に評価を行う。明確に実施されていたり、問題を回避していた場合には「0（バイアスなし）」、記述がなかったり、不明確、不履行の場合には、「-1（バイアスあり）」とすることとした。 全体のバイアスリスクの総括は、各項目の「-1（バイアスリスクあり）」の合計数で次のように判断する。バイアスリスクの総括を0～4項目が該当する場合を低、5～8項目の場合を中、9項目以上の場合を高、と評価することとした。なお、バイアスリスクが高となった研究は、エビデンスの総括に深刻な影響を及ぼす可能性があるため分析から除外することとした。エビデンス総体におけるバイアスリスクの評価は、各研究のバイアスリスクの総括が、最も高い研究の評価に合わせ、高（-2）、中（-1）、低（0）の3段階で評価することとした。 いずれも、社内担当者A及びBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定する。さらに疑義がある場合には、社内担当者Dに判断を委ねることとする。
非直接性の評価		採用文献が本SRのPICOと合致していないかどうか（非直接性）は、社内担当者A及びBが評価する。採用文献の内容と本SRのPICOとの関係が直接的でない場合には（-1）、直接的である場合には（0）とラベリングし、評価対象論文全体の非直接性（非直接性のまとめ）については、各項目の「直接的でない（-1）」の合計数で次のように評価する。0項目の場合、非直接性なし、4～1項目の場合、非直接性ありとし、これらをアウトカムごとにそれぞれまとめる。この作業は、社内担当者A及びBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定する。さらに疑義がある場合には、社内担当者Dに判断を委ねることとする。
不精確の評価		不精確とは、当該研究における例数が少ない、あるいはアウトカムであるイベント数が少ないために、結論の精度を表す95%信頼区間（95%CI）が大きくなっていることを指す。一般的に、研究における例数が増加するほど95%CIは小さくなるため、本研究では例数を基準に評価を行う。採用文献の研究の全サンプル数が100例以上の場合には「精確（低（0））」、40例以上100例未満の場合には「やや不精確（中（-1））」、40例未満の場合には「不精確（高（-2））」と評価する。
非一貫性の評価		メタアナリシスを実施する場合は、効果推定値に基づき、異質性の検定やI ² 値で求めることとする。判断のために以下の2基準を用いる。 a) 異質性の検定（二択の帰無仮説：全研究で差がない）でp値が小さい。 b) I ² 値（研究間の異質性を示す）が高い。 I ² 値の解釈は次のとおりとした。 0～40%（might not be important：重要でない異質性） 30～60%（may represent moderate heterogeneity：中等度の異質性） 50～90%（may represent substantial heterogeneity：大きな異質性） 75～100%（considerable heterogeneity：高度の異質性） メタアナリシスを行えなかった場合は、各論文の群間差において有意な効果があった（Positive（P））もしくは、有意な効果がなかった（Negative（N））の2値として各アウトカムを取り扱い、次のような明確な基準を設定して評価することとする。 報告数は2編以上として共通して当てはめ、各論文の中での一貫度を百分率で算出することとした。有効性としてのPに着目し、その一貫度の検出から逆に不貫度を3段階で解釈するように定義した。一貫率は、50%～100%の範囲となり、例えば、3編中、3編Pで、Nが0編ならば3/3で100%、10編中、5編がP、5編Nのような場合には5/10で、50%となる。7編中、4編がP、3編がNの場合には4/7で、57%となる。4編中、3編がPで、1編がNの場合には3/4で75%となる。非一貫性の評価は、前述の一貫率が、50.0%～59.9%の場合を高（-2）、60.0%～79.9%の場合を中（-1）、80.0%～100%の場合を低（0）、と設定する。もし、報告数が1編のみの場合には、高（-2）とあらかじめ設定する。
結果の統合方法	#15a #15b #15c #15d	採用文献が複数で、異質性がない場合には、社内担当者A及びBがフリーソフトRevMan5または、Rを用いてメタアナリシスを実施する。フォレストプロットとともに異質性の検定をし、統合における出版バイアスについて、ファンネルプロットより明らかにすることとする。 メタアナリシスを実施した際は次の追加的解析を行うこととする。感度分析として、RCTP以外の試験デザインを含む場合は、RCTPのみのメタアナリシス、例数が突出して多い研究がある場合はそれを除外したメタアナリシス、最終製品の機能性関与成分量以下とそれより多い介入量に分割したメタアナリシスを行うこととする。 採用文献が1報の場合や異質性がある場合は、結果の統合はせず、要約尺度におけるアウトカムの各群の前後の値・平均値差、介入群と対照群の平均値差を評価し、記載する。
その他のバイアス(出版バイアスなど)	#16	その他のバイアスについては、主に出版バイアスについて評価し、上述以外に想定されるバイアスリスクがあれば、併せて評価する。出版バイアスを避けるため、複数のデータベースを検索し、試験デザインやデータについて欠損や不明な点が確認された場合、著者確認を行うこととする。出版バイアスはファンネルプロットとEgger検定から評価する。メタアナリシスができてバイアスがない可能性が高い場合は「低（0）」、少し偏りがある場合には「中（-1）」、定性的なSRであったり、偏りが著しい場合には「高（-2）」と判定することとする。
エビデンス総体(確実性)の評価	#17	【評価項目】 バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアス 【評価方法】 ・各項目は「高（-2）」、「中/疑い（-1）」、「低/なし（0）」の3段階とし、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの項目の総和を算出して評価する。 総和が0、-1の場合を「高（A）：かなり信頼できる」、-2、-3の場合を「中（B）：信頼できる」、-4～-6の場合を「低（C）：やや信頼できる」、-7以下の場合を「とても低い（D）：信頼できない」と設定して評価する。

(別紙)

データベース検索式

検索者:社内担当者E

#	検索式
医中誌Web	
#1	bb536/AL or "bb 536"/AL or "bb-536"/AL or "baa-999"/AL or baa999/AL or "baa 999"/AL or bl999/AL or "bl 999"/AL or "ncc 3001"/AL or ncc3001/AL or "Bifidobacterium longum"/TH or "Bifidobacterium longum"/AL or "B.longum"/AL
#2	"Bifidobacterium breve B-3"/AL or "B. breve B-3"/AL or "ビフィズス菌B-3"/AL or "Bifidobacterium breve MCC1274"/AL or "B. breve MCC1274"/AL or "ビフィズス菌MCC1274"/AL or "B. breve"/AL or "Bifidobacterium breve"/TH or "Bifidobacterium breve"/AL
#4	#1 and #2

JDreamIII

L1	bb536/AL or "bb 536"/AL or "bb-536"/AL or "baa-999"/AL or baa999/AL or "baa 999"/AL or bl999/AL or "bl 999"/AL or "ncc 3001"/AL or ncc3001/AL OR "B. longum"/AL OR "B.longum"/AL OR "Bifidobacterium longum"/ALE
L2	"Bifidobacterium breve B-3"/ALE OR "B. breve B-3"/ALE OR "ビフィズス菌B-3"/AL OR "Bifidobacterium breve MCC127"/ALE OR "B. breve MCC1274"/ALE OR "ビフィズス菌MCC1274"/ALE OR "B. breve"/ALE OR "B.breve"/ALE OR "Bifidobacterium breve B-3"/ALE
L4	L1 AND L2

PubMed

#1	bb536 OR "bb 536" OR "bb-536" OR "baa-999" OR baa999 OR "baa 999" OR bl999 OR "bl 999" OR "ncc 3001" OR "ncc3001" OR "B. longum" OR "bifidobacterium longum"[MeSH Terms] OR "Bifidobacterium longum" OR "B. longum"
#2	"Bifidobacterium breve B-3" OR "B. breve B-3" "Bifidobacterium breve MCC1274" OR "B. breve MCC1274" OR "B. breve" OR "bifidobacterium breve"[MeSH Terms] OR "Bifidobacterium breve"
#4	(#1 AND #2) AND "humans"[MeSH Terms]

The Cochrane Library

#1	bb536 or "bb 536" or "bb-536" or "baa-999" or baa999 or "baa 999" or bl999 or "bl 999" or "ncc 3001" or ncc3001 or "Bifidobacterium longum" or "B.longum" or "B. longum" in Trials
#2	MeSH descriptor: [Bifidobacterium longum] explode all trees
#3	"Bifidobacterium breve B-3" or "B. breve B-3" or "Bifidobacterium breve MCC1274" or "B. breve MCC1274" or "B. breve" or "bifidobacterium breve" in Trials
#4	MeSH descriptor: [Bifidobacterium breve] explode all trees
#5	(#1or #2) and (#3 or #4)

EMBASE

L1	BB536 OR "BB 536" OR "BB-536" OR "BAA-999" OR BAA999 OR "BAA 999" OR BL999 OR "BL 999" OR "NCC 3001" OR "NCC3001" OR "B. LONGUM" OR "BIFIDOBACTERIUM LONGUM" OR "BIFIDOBACTERIUM LONGUM"/CT OR "B. LONGUM"
L2	"BIFIDOBACTERIUM BREVE B-3" OR "B. BREVE B-3" "BIFIDOBACTERIUM BREVE MCC1274" OR "B. BREVE MCC1274" OR "B. BREVE" OR "BIFIDOBACTERIUM BREVE"/CT OR "BIFIDOBACTERIUM BREVE"
L3	L1 AND L2
L4	L3 AND HUMAN+NT,PFT/CT
L5	L4 AND (CLINICAL TRIAL+NT/CT OR "CLINICAL TRAIAL?")

Global Index Medicus

#1	(bb536) OR (bb 536) OR (bb-536) OR (baa-999) OR (baa999) OR (baa 999) OR (bl999) OR (bl 999) OR (ncc 3001) OR (ncc3001) OR (B. longum) OR (Bifidobacterium longum) OR (B. longum)
#2	(Bifidobacterium breve b-3) OR (B. breve b-3) OR (Bifidobacterium breve mcc1274) OR (B. breve mcc1274) OR (Bifidobacterium breve) OR (B. breve)
#3	#1 AND #2

Western Pacific Region Index Medicus

#1	Search All:Bifidobacterium longum OR All:B. longum OR All:bb536 OR All:BB536
#2	Search All:Bifidobacterium breve OR All:B. breve OR All:Bifidobacterium breve B-3 OR All:B. breve B-3 OR All:Bifidobacterium breve mcc1274 OR All:B. breve mcc1274
#3	#1 AND #2

UMIN-CTR

#1	BB536
#2	bb536
#3	baa999
#4	baa 999
#5	bl999
#6	bl 999
#7	ncc 3001
#8	ncc3001
#9	MCC1274
#10	mcc1274
#11	B.longum
#12	B.breve

ICTRP		
#1	BB536	
#2	bb536	
#3	baa999	
#4	baa 999	
#5	bl999	
#6	bl 999	
#7	ncc 3001	
#8	ncc3001	
#9	MCC1274	
#10	mcc1274	
#11	B.longum	
#12	B.breve	

PROSPERO		
#1	BB536	
#2	bb536	
#3	baa999	
#4	baa 999	
#5	bl999	
#6	bl 999	
#7	ncc 3001	
#8	ncc3001	
#9	MCC1274	
#10	mcc1274	
#11	B.longum	
#12	B.breve	

臨床研究情報ポータルサイト		
#1	BB536	
#2	bb536	
#3	baa999	
#4	baa 999	
#5	bl999	
#6	bl 999	
#7	ncc 3001	
#8	ncc3001	
#9	MCC1274	
#10	mcc1274	
#11	B.longum	
#12	B.breve	

ClinicalTrials.gov		
#1	BB536	
#2	bb536	
#3	baa999	
#4	baa 999	
#5	bl999	
#6	bl 999	
#7	ncc 3001	
#8	ncc3001	
#9	MCC1274	
#10	mcc1274	
#11	B.longum	
#12	B.breve	

jRCT		
#1	BB536	
#2	bb536	
#3	baa999	
#4	baa 999	
#5	bl999	
#6	bl 999	
#7	ncc 3001	
#8	ncc3001	
#9	MCC1274	
#10	mcc1274	
#11	B.longum	
#12	B.breve	