

機能性表示食品 届出食品情報 様式V

■ 1. 製品概要

商品名	エスト リキッドサプリメント+
機能性関与成分名	コーヒー豆由来クロロゲン酸類、GABA
表示しようとする機能性	本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。

■ 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）【届出データベース入力画面】

※

- ・公開する添付ファイルにマスキングをしたときはマスキングなしのファイルも添付すること（非公開）

- ・その他添付ファイル（非公開）

[※ は入力必須項目]

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）：「エスト リキッドサプリメント+」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」による冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善する効果の機能性に関する定性的研究レビュー

商品名：エスト リキッドサプリメント+

機能性関与成分名：コーヒー豆由来クロロゲン酸類

表示しようとする機能性：本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。

作成日：2021年5月28日

届出者名：花王株式会社

抄 録（PRISMA checklist #2）

【目的】 コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取が、低下した血流を改善することが報告されているが、血流（末梢血流）を改善する効果を検証した研究レビューはない。本研究レビューでは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取が血流（末梢血流）に与える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、リサーチクエスション「冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善するか」に基づいて、PubMed、JDream III、UMIN-CTR で検索を行った。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、血流（末梢血流）に与える影響を検証した。

【結果】 検索の結果、冷えを感じる健常な日本人成人女性を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品（飲料）を単回摂取させ、手部への冷水負荷後の手指先の皮膚血流を対照食品（プラセボ飲料）摂取と比較した、ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験1報を採用した。コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgを摂取すると、プラセボ飲料と比較して冷水負荷後の手指先の皮膚血流は有意に改善していた。また、採用文献では有害事象は認められなかった。

【考察】 コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgの単回摂取は、皮膚血流を改善する効果を有することが示された。なお、採用文献は日本人女性を対象とした試験であったが、クロロゲン酸の作用機序を考慮すると、性別により機能性や有効性に大きな差が生じることは考えにくいため、日本成人男性への外挿性に問題はな

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

いと考えられた。採用文献数が1報と少なく、著者に試験食品の製造元社員が含まれていたが、臨床試験登録 (University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry、UMIN-CTR) は行われており、解析対象者数も機能性の評価が可能な人数であると考えられる。また、皮膚血流の測定は行っていないが、冷えを感じる健常な日本人成人男性を対象としたヒト試験においては、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg を含有する食品 (飲料) を単回摂取することにより、手部への 15°C の冷水負荷後の手指先の皮膚温の回復が、対照食品 (プラセボ飲料) の摂取と比較して有意に回復することが認められている。皮膚温の主な決定要因が皮膚血流であること、冷水負荷後の皮膚温の回復過程での温度上昇幅が皮膚血流と相関することから、当該試験における皮膚温の回復は、皮膚血流の改善によるものであると推測されている。以上のことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血流 (末梢血流) 改善効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

はじめに

論拠 (PRISMA checklist #3)

クロロゲン酸類は植物に広く含まれるポリフェノールで¹⁾、様々な生理活性が報告されている^{2), 3)}。クロロゲン酸類は、特にコーヒー豆に多く含まれ、血圧降下作用⁴⁾や温熱刺激に対する皮膚血流の応答に対する効果⁵⁾も報告されている。しかしながら、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血流 (末梢血流) を改善する効果を検証した研究レビューはない。

目的 (PRISMA checklist #4)

本研究レビューでは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品の単回摂取が、冷えを感じる成人健常者 (未成年者、妊産婦及び授乳婦は除く) に対して、対照食品 (プラセボ飲料) 摂取と比較し、冷えにより低下した血流 (末梢血流) に対する影響を検証した。

方法

・プロトコールと登録 (PRISMA checklist #5)

花王株式会社の3名の社員が「機能性表示食品一届出資料作成の手引き書」⁶⁾を参考にプロトコールを作成し、文献の検索、文献の選択、質の評価、データ抽出等を行い、定性的研究レビューを作成した。なお、本レビュープロトコールの登録は実施していない。

・リサーチクエスションと的確基準 PICO(S) (PRISMA checklist #6)

リサーチクエスション

冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した血流 (末梢血流) を改善するか

適格基準 PICO(S)

P (対象者) : 冷えを感じる成人健常者*1

I (介入) : コーヒー豆由来クロロゲン酸類の単回摂取

C (比較) : 対照食品の摂取

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

O（アウトカム）：血流（末梢血流）

S（研究デザイン）：ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial, RCT）

*1：疾病に罹患していない者（未成年、妊産婦及び授乳婦を除く）

・情報源（PRISMA checklist #7）

日本語のデータベースはJDreamIIIを、英語のデータベースはPubMedを用いて検索した。各データベースの開設あるいは掲載されている最初の時点から検索を実施した日までに掲載されていたすべ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	"coffee"[MeSH Terms] OR "coffee"[All Fields] AND "chlorogenic acid"[All Fields]
#2	#1 AND Clinical Trial [ptyp]

データベース：JDreamIII

#	検索式
#1	コーヒー AND クロロゲン酸
#2	#1 AND 臨床試験

未報告研究の検索は、UMIN-CTRを用いて、自由記載語：「クロロゲン酸」、試験進捗情報：「試験終了/Completed」で検索した。

・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を行い、特定した文献の適格基準を判断し、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方で再度文献の内容を確認し、協議の上、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。除外文献であると明確に判断が出来ない場合は、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後、文献の内容を精査し、適格基準から判断して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、介入前後の末梢血流、その他の測定項目、有害事象等のデータを収集した。その際、個々の研究の不明な点は、E-mailにより著者に問い合わせを行い、確認し

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

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、協議の上、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。

- データの項目 (PRISMA checklist #11)

採用文献の対象者の特性と人数、介入条件、介入前後の末梢血流（皮膚血流）のデータを要約した。

- 個別の研究バイアスリスク (PRISMA checklist #12)

バイアスリスクは、「機能性表示食品一届出資料作成の手引き書」⁶⁾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、「機能性表示食品一届出資料作成の手引き書」⁶⁾ 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44報、JDreamIIIで49報が特定された。また、UMIN-CTRで未報告研究が10件特定され、試験終了の5件も含め、重複する延べ12報を除いた計86報を1次スクリーニングの対象とした（別紙様式 (V) -6）。文献タイトルで1次スクリーニングを行い、79報を除外し、残りの7報の本文を入手し、2次スクリーニングを実施した。2次スクリーニングで6報を除外し（別紙様式 (V) -8）、最終的に1報を採用文献とした（別紙様式 (V) -7）。

- 研究の特性 (PRISMA checklist #18)

採用文献1報の概要を別紙様式 (V) -7に記載した。採用した文献は冷えを感じる健常な日本人成人女性を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品（飲料）を単回摂取させ、15℃の水に両手を浸して冷水負荷後の手指先の皮膚血流、皮膚温を対照食品（プラセボ飲料）の摂取と比較したRCT（クロスオーバー試験）の査読付き論文であった。

- 研究内のバイアスリスク (PRISMA checklist #19)

採用文献の各研究のバイアスリスクは以下の様に評価し、別紙 (V) -11aに記

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

載した。

①選択バイアス（ランダム化）

採用文献には具体的なランダム化の方法の記載されていたため、“低（0）”と評価した。

②選択バイアス（割り付けの隠蔽）

採用文献 No. 1 には具体的な割り付けの隠蔽に関する記載がされていたため“低（0）”と評価した。

③盲検性バイアス（参加者）

採用文献は二重盲検試験のため、“低（0）”と評価した。

④盲検性バイアス（アウトカム評価者）

採用文献は二重盲検試験のため、“低（0）”と評価した。

⑤症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）

採用文献は解析方法が FAS のため、“中／疑い（-1）”と評価した。

⑥症例減少バイアス（不完全アウトカムデータ）

採用文献には不完全アウトカムデータのリスクが疑われる試験はなかったため、“低（0）”と評価した。

⑦選択的アウトカム報告

採用文献には選択的アウトカム報告のリスクが疑われる試験はなかったため、“低（0）”と評価した。

⑧その他のバイアス

採用文献は、著者に製造元社員を含んでいるが、臨床試験登録（UMIN-CTR）が行われているため、“低（0）”と評価した。

まとめ

採用文献は、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）が“中／疑い（-1）”であったが、残りが“低（0）”のため、バイアスリスクのまとめは、“低（0）”と評価した。

・非直接性

採用文献の非直接性は以下の様に評価し、別紙（V）-11a に記載した。

対象

採用文献は、日本人成人女性を対象とした試験のため、“中／疑い（-1）”と評価した。

介入

採用文献は、本品と同じ性状の食品であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を摂取した試験のため、“低（0）”と評価した。

対照

採用文献は、プラセボ飲料を対照とした試験のため、“低（0）”と評価した。

アウトカム

採用文献は、皮膚血流をアウトカムとした試験のため、“低（0）”と評価した。

まとめ

採用文献は、対象は“中／疑い（-1）”であったが、残りが“低（0）”のため、非直接性のまとめは、“低（0）”と評価した。

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

・個別の研究の結果 (PRISMA checklist #20)

個別の研究の介入前後の皮膚血流を別紙様式 (V) -11a に示した。

冷えを感じる健常な日本人成人女性 21 名に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg を含有食品 (飲料) 又は対照食品 (プラセボ飲料) を単回摂取させた試験。手部への 15°C の冷水負荷後の手指先の皮膚血流は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類摂取時に対照摂取時と比較して有意に改善した ($p = 0.004$)。

・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。

・全研究バイアスリスク (PRISMA checklist #22)

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

採用文献のバイアスリスクは、“低 (0)” のため、バイアスリスクのまとめは、“低 (0)” と評価した。

非直接性

採用文献は、対象者が健常な日本人成人女性であったため、“中/疑い (-1)” であったが、残りが“低 (0)” のため、非直接性は、“低 (0)” と評価した。

不精確性

採用文献の解析対象者数 (21 名) は、機能性の評価可能な人数であると考えられるが、症例数が 100 例に満たないことから、不精確性を否定できない可能性があるため、“中/疑い (-1)” と評価した。

非一貫性

採用文献が 1 報であり、不明であるため、非一貫性は“中/疑い (-1)” と評価した。

その他 (出版バイアス)

採用文献には著者に製造元社員を含んでいるが、臨床試験登録が行われているため、“低 (0)” と評価した。

エビデンスの強さ

バイアスリスク、非直接性は“低 (0)” であるが、非一貫性および不精確性は“中/疑い (-1)” であるため、エビデンスの強さは“中 (B)” と評価した。

・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)

ヒトの RCT を対象として、リサーチクエスション「冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した血流 (末梢血流) を改善するか」及び PICO (S) の適格基準に基づき、

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

適合する 1 報を本研究レビューで採用した。採用した文献は、冷えを感じる健常な日本人成人女性を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品（飲料）を単回摂取させ、手部への 15°C の冷水負荷後の手指先の皮膚血流および皮膚温を対照食品（プラセボ飲料）の摂取と比較した試験であった。冷水負荷後の手指先の皮膚血流は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg の摂取により、対照食品の摂取と比較して、手指先の皮膚血流の有意な改善（増加）が認められた。

冷水負荷後の皮膚血流の増加は、皮膚温の改善と相関しており⁹⁾、採用文献でも冷水負荷後の皮膚血流と同様に皮膚温も対照食品（プラセボ飲料）の摂取と比較して有意に回復していた。

コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血流改善作用のメカニズムとして、クロロゲン酸類の抗酸化作用による一酸化窒素（NO）の生物学的利用能の改善が推定される。NO は血管内皮細胞が産生する血管拡張因子¹⁰⁾で、血圧降下作用のほかに寒冷負荷後の皮膚血流の回復にも関与することが報告されている¹¹⁾。NO は活性酸素レベルの高い状態、すなわち酸化ストレスが高い状態においては、その生物学的利用率が低下する¹²⁾。クロロゲン酸は体内で発生した活性酸素を消去する能力を有し、経口摂取後に消化管から吸収され、血中へ移行することで酸化ストレスマーカーを減少させることが報告されている^{2), 13)}。コーヒー豆由来クロロゲン酸類の単回摂取試験では、NO が関与する血流依存性血管拡張（Flow-Mediated Dilatation, FMD）が有意に改善することが報告されている^{14), 15)}。これらの FMD 改善作用はクロロゲン酸摂取後 1~2 時間で観察され、その時の FMD の変化と血中のクロロゲン酸濃度には有意な正の相関が認められ、酸化ストレスマーカー濃度も摂取前と比較して有意に低下する¹⁵⁾ことから、クロロゲン酸の抗酸化作用が NO の血管拡張作用を改善したと推測される。採用文献においても、冷水負荷とその後の測定を試験飲料摂取後 50 分から 80 分の間に行っており、冷水負荷後の皮膚血流改善作用は、クロロゲン酸による NO の生物学的利用能の改善によるものと推測された。

なお、採用文献の冷水負荷条件（15°C）と同じ冷水負荷（15°C）後の皮膚温の回復に対する、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の効果を検証した試験でも、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg の摂取により、対照食品の摂取と比較して、冷水負荷後の手指先の皮膚温の有意な回復が認められている⁷⁾。この試験は、皮膚血流の測定は行っていないが、冷えを感じる健常な日本人成人男性を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg あるいは 135mg を含有する食品（飲料）を単回摂取させ、冷水負荷後の手指先の皮膚温を対照食品（プラセボ飲料）の摂取と比較した RCT である。この試験では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg の摂取により、対照食品の摂取と比較して、冷水負荷後の手指先の皮膚温の有意な回復が認められている⁷⁾。皮膚温は、環境温（気温・室温）と皮膚血流に依存し、環境温が一定の場合は皮膚血流に依存する⁸⁾こと、冷水負荷後の皮膚温の回復過程での温度上昇幅が皮膚血流と相関する⁹⁾ことから、この試験における皮膚温の回復促進は、皮膚血流の改善を示すと推測され、本研究レビューで示された、コーヒー豆由来クロロゲン酸類による皮膚血流の改善を支持するものである。

また、採用文献は、日本人女性を対象とした試験であったが、クロロゲン酸の作用機序を考慮すると、性別により機能性や有効性に大きな差が生じることは考えにくい。さらに、冷えを感じる健常な日本人成人男性を対象としたヒト試験においては、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg を含有する食品（飲料）の単回

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

摂取によって、対照食品（プラセボ飲料）の摂取と比較して、手部への15℃の冷水負荷後の手指先の皮膚温の有意な回復が認められている⁷⁾。当該報告においては、手指先の皮膚血流の測定は行われていないが、皮膚温の主な決定要因が皮膚血流であること⁸⁾、冷水負荷後の皮膚温の回復過程での温度上昇幅が皮膚血流と相関すること⁹⁾から、当該試験においても皮膚血流の改善にともなって皮膚温が回復したと推測される。以上のことから、採用文献の結果を日本成人男性へ外挿することに問題はないと考えられた。なお、採用したRCT文献では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品（飲料）の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題は報告されていなかった。

エビデンス総体の評価では、採用論文が1報であり、また解析対象者数も21名と100例に満たないが、機能性の評価可能な人数であると考えられる。また、冷水負荷後の皮膚温回復が皮膚血流と相関⁹⁾し、その皮膚温回復にコーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgの単回摂取が効果を示す⁷⁾との報告もあることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血流（末梢血流）改善効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

採用文献の試験食品の性状は、飲料形態であった。本品も飲料の形態であることから、摂取時の食品性状は同一である。また本品は、一日摂取目安量当たり270mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有していることから、本研究レビュー結果を本品に適用できると考えられた。また、採用文献の試験食品のコーヒー豆由来クロロゲン酸類と、本品の機能性関与成分のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、同等の方法で製造された、コーヒー豆を基原とするクロロゲン酸類という点で同等であると考えられた。したがって、機能性関与成分の消化吸収に差はないと考えられる。

本研究レビューの採用文献では、血流（末梢血流）への効果を確認するための評価指標として2次元レーザー血流画像装置により得られた測定値を用いていた。当該装置は血流を非侵襲的に測定する方法の1つであり、学術的に広くコンセンサスが得られた末梢血流（皮膚血流）の測定方法である¹⁶⁾。また、冷水負荷は寒冷刺激に対する皮膚温（末梢皮膚温）と血流（末梢血流）の変動を評価する方法として学術的に広くコンセンサスが得られた試験方法である⁹⁾。

皮膚は体温調節を行う臓器の1つであり、皮膚を通して体内での熱産生に釣り合った熱放散が行われることにより、核心温（脳、胸腹部の温度）を37.0～37.5℃に維持している¹⁷⁾。皮膚からの熱放散量は環境温と皮膚温に依存し、皮膚温は皮膚血流の運ぶ熱量により決まるため⁸⁾、¹⁷⁾、皮膚血流は体温（核心温）の調節に重要な役割を果たしている。また、手や足の四肢末端部や耳、唇などの皮膚部位に多く存在する動静脈吻合（arteriovenous anastomosis, AVA）は、真皮内の細動脈と細静脈を直接つなぐ血管であり、交感神経性血管収縮神経に支配されている¹⁷⁾、¹⁸⁾。この血管収縮神経の活動は視床下部の体温調節中枢の影響を受け、周囲の温度に反応してAVAを収縮あるいは拡張をすることで皮膚血流を制御し、体温（核心温）を調節している¹⁷⁾。したがって、手部末梢と同様に足部末梢においてもAVAの収縮・拡張による皮膚血流の制御が核心温の調節に寄与しており、寒冷刺激を受けると、足部末梢でも手部末梢と同様に、熱放散を抑え核心温を維持するためにAVAが収縮する。

一方、寒冷刺激後の皮膚血流の増加には、血管内腔を覆う血管内皮細胞¹⁹⁾から分泌される血管弛緩因子の一酸化窒素（NO）も寄与することが報告されている

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

¹¹⁾。経口摂取したコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、消化管から吸収されて血中に移行し^{2), 13)}、その抗酸化作用により血管内皮細胞から分泌されるNOの生物学的利用能を改善して血管の拡張を促進する^{14), 15)}。血管内皮細胞は、AVAを含む全身の血管内腔に存在することから、手部末梢の皮膚血流（末梢血流）の改善効果を、足部末梢を含む四肢末梢に外挿することは科学的に妥当であると考えられる。

以上のことから評価指標と表示しようとする機能性、「本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。」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）

レビューには以下の限界がある。

① 採用文献数

採用文献は1報であり、本研究における機能性については、後発の1次研究によって大きく変更される可能性は否定できない。しかしながら、解析対象者数が機能性の評価可能な人数であると考えられること、臨床試験登録（UMIN-CTR）が行われていることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の血流（末梢血流）を改善する科学的根拠は担保されていると考えられる。

② コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取量

採用文献の摂取量は、270mgであり、270mg未満での皮膚血流への効果は不明である。

③ 対象者

本研究レビューの採用文献は、日本人を対象とした試験の文献であるため、日本人以外での効果は不明である。

・結論（PRISMA checklist #26）

本研究レビューでは、リサーチクエスション「冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善するか」を定性的レビューで検証した。

適格基準から、日本成人健常者を対象とした文献1報を採用し、この文献で、末梢血流（皮膚血流）を改善する効果が認められた。

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「本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。」には科学的根拠があり、妥当であると考えられた。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

・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通りである。

レビューワーA：文献検索、スクリーニング、データ収集、質の評価、本文執筆

レビューワーB：文献検索、スクリーニング、データ収集、質の評価

レビューワーC：質の評価、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。

【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:エスト リキッドサプリメント+

タイトル:「エスト リキッドサプリメント+」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」による冷えにより低下した血流(末梢血流)を改善する効果の機能性に関する定性的研究レビュー

リサーチクエスション: 冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した末梢血流を改善するか

日付:2020年5月27日

検索者:レビューワーA、B

データベース:PubMed

#	検索式	文献数
#1	"coffee"[MeSH Terms] OR "coffee"[All Fields] AND "chlorogenic acid"[All Fields]	612
#2	#1 AND Clinical Trial[ptyp]	44

データベース:JDreamⅢ

#	検索式	文献数
#1	コーヒー AND クロロゲン酸	1240
#2	#1 AND 臨床試験	49

データベース:UMIN-CTR

#	検索式	文献数
#1	クロロゲン酸	10
#2	#1 AND 試験終了/Completed	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

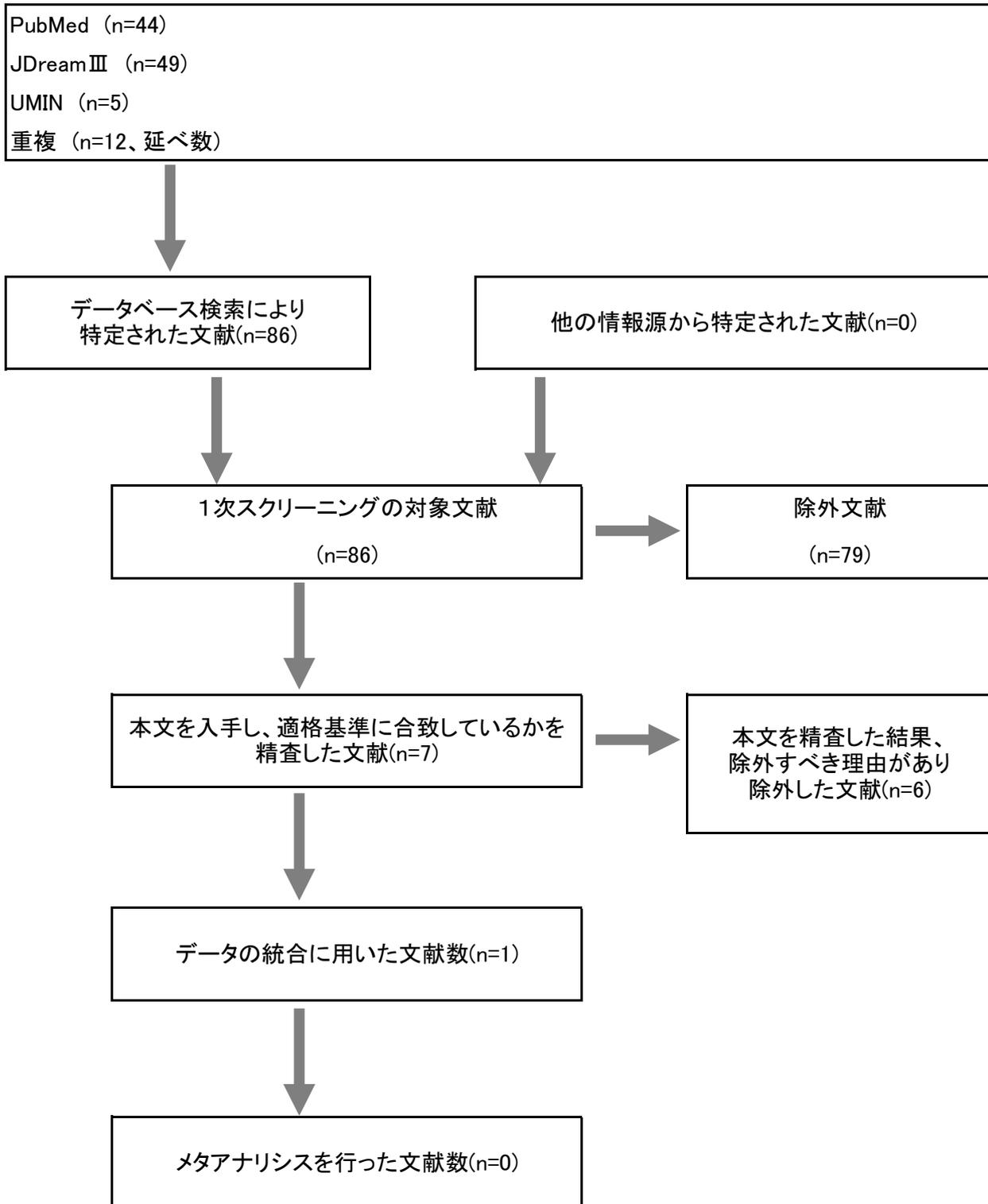
【閲覧に当たっての注意】

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: エスト リキッドサプリメント+



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ため注意すること。

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:エスト リキッドサプリメント+

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	野村知子、天野(吉田)恭子、中島幸範、高妻和哉、須摩茜、樋口和彦、杉山義宣、西村直記	日本生気象学会雑誌. 2019; 56 (2): 89-99.	コーヒー豆由来クロロゲン酸摂取が冷水負荷後の末梢部皮膚温および皮膚血流に及ぼす効果ープラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験ー	プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験	P: 成人健常者 I: クロロゲン酸類含有飲料 C: プラセボ飲料 O: 皮膚温、皮膚血流	株式会社TESホールディングス(東京都、文京区)	【ランダム化】24名 【試験完遂】21名 【解析対象】21名 【選択基準】健常女性(年齢: 20-35歳、BMI: 18.5-25.0kg/m ²)	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料(コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg/100ml)を単回摂取	プラセボ飲料(コーヒー豆由来クロロゲン酸類 0mg/100ml/日)を単回摂取	FAS	冷水負荷後(15°C、1分間)の手指先の皮膚温	冷水負荷後の手指先の皮膚血流	試験食品摂取に関する有害事象なし	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: エスト リキッドサプリメント+

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
No. 1	酒井重男	食品工業 2014.03.30; 57(6): 94-99.	健全な健康維持のた めの機能性食品<下>	総説であるため。
No. 2	Marcason W.	J Acad Nutr Diet 2013 Feb; 113(2): 364.	What Is Green Coffee Extract?	総説であるため。
No. 3	Ueda S, Tanahashi M, Higaki Y, Iwata K, Sugiyama Y.	J Nutr Sci Vitaminol 2017; 63(5): 291-297.	Ingestion of Coffee Polyphenols Improves a Scaly Skin Surface and the Recovery Rate of Skin Temperature after Cold Stress: A Randomized, Controlled Trial.	介入(I)とアウトカ ム(O)が異なる。
No. 4	Fukagawa S, Haramizu S, Sasaoka S, Yasuda Y, Tsujimura H, Murase T.	Biosci Biotechnol Biochem. 2017; 81(9):1814-1822.	Coffee polyphenols extracted from green coffee beans improve skin properties and microcirculatory function.	介入(I)が異なる。
No. 5	上田早智江、須 摩茜、田村亮、片 岡潔、杉山義宣、 水谷仁、高木豊	皮膚の科学. 2017; 16 (5): 347- 355.	コーヒーポリフェノール の摂取による乾燥肌へ の効果-ランダム化二 重盲検比較試験-	介入(I)とアウトカ ム(O)が異なる。
No. 6	中島幸範、野村 知子、高妻和哉、 須摩 茜、樋口和 彦、杉山義宣、西 村直記	薬理と治療. 2020; 48 (4): 625- 632.	コーヒー豆由来クロロ ゲン酸の単回摂取が 健常男性の冷えに及 ぼす影響 -プラセボ 対照ランダム化二重盲 検クロスオーバー群間 比較試験-	アウトカム(O)が 異なる。

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:エスト リキッドサプリメント+

UMIN-CTRの検索結果。自由記載語「クロロゲン酸」で検索(検索日2020年5月27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)
No. 1	UMIN000039514 2020/02/29	花王株式会社	UMIN-CTR	カテキンとクロロゲン酸の併用摂取による影響	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 2	UMIN000036011 2019/03/01	花王株式会社	UMIN-CTR	クロロゲン酸類を高含有するインスタントコーヒー摂取による腹部脂肪面積低減効果	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 3	UMIN000032524 2018/05/20	花王株式会社	UMIN-CTR	コーヒー豆由来クロロゲン酸の: individual participant data メタアナリシス	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 4	UMIN000030131 ^{※1} 2017/11/27	株式会社TES ホールディングス	UMIN-CTR	植物エキス配合飲料の単回摂取試験 A-17004	試験終了 /Completed
No. 5	UMIN000029931 ^{※2} 2017/11/13	株式会社TES ホールディングス	UMIN-CTR	植物エキス配合飲料の単回摂取試験N-17003	試験終了 /Completed
No. 6	UMIN000024570 ^{※3} 2016/10/29	株式会社セブン オーナーリサーチ	UMIN-CTR	植物エキス配合飲料摂取による皮膚及び血管機能に対する影響の検討試験	試験終了 /Completed
No. 7	UMIN000022889 ^{※4} 2016/06/27	花王株式会社	UMIN-CTR	クロロゲン酸類含有飲料の継続摂取が睡眠及びエネルギー代謝に与える影響	試験終了 /Completed
No. 8	UMIN000014066 2014/10/01	東北大学大学院 医学系研究科	UMIN-CTR	クロロゲン内臓感覚	限定募集中 /Enrolling by invitation
No. 9	UMIN000013283 ^{※5} 2014/04/01	広島大学病院 未来医療センター	UMIN-CTR	高血圧で耐糖能が境界型、正常の患者に対するクロロゲン酸含有コーヒー飲料の有効性に関する研究	試験終了 /Completed
No. 10	UMIN000010717 2013/05/14	花王株式会社	UMIN-CTR	クロロゲン酸の血管内皮機能への効果	主たる結果の公表済み/Main results already published

UMIN-CTRの検索結果、10件の研究が特定された。状況が試験終了のものは、10件中5件であった。これら5件は既に報告されており、そのうち3件(※1、※3、※5)はJDreamⅢと、1件(※4)はJDreamⅢおよびPubMedと重複していた。一方、1件(※1)は末梢血流と皮膚温に対する効果を検証する試験であり、1件(※2)は皮膚温に対する効果を検証する試験であった。これら2件のうち、1件(※1)が(V)-7の文献No. 1に対応する。

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: エスト リキッドサプリメント+

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Clifford MN. (1999): Chlorogenic acids and other cinnamates nature, occurrence and dietary burden. <i>Sci Food Agric.</i> , 79 : 362-372.
2	Liang, N. and Kitts, D. D. (2016): Role of chlorogenic acid in controlling oxidative and inflammatory stress conditions. <i>Nutrients</i> , 8 ,16.
3	Naveed, M., Hejazi, V., Abbas, M., Kamboh, A. A., Khan, G. J., Shumzaid, M., Ahmad, F., Babazadeh, D., FangFang, X., Modarresi-Ghazani, F., WenHua, L. and XiaoHui, Z. (2018): Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. <i>Biomed. Pharmacother.</i> , 97 : 67-74.
4	高妻和哉, 渡辺卓也, 日比壮信(2018): コーヒー豆由来クロロゲン酸の正常高値血圧者とI度高血圧者の日本人成人に対する血圧への効果. <i>薬理と治療</i> , 46 : 1157-1166.
5	Fukagawa, S., Haramizu, S., Sasaoka, S., Yasuda, Y., Tsujimura, H. and Murase, T. (2017): Coffee polyphenols extracted from green coffee beans improve skin properties and microcirculatory function. <i>Biosci. Biothech. Biochem.</i> , 81 : 1814-1822.
6	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き書-. 平成29年3月30日発行.
7	中島幸範、野村知子、高妻和哉、須摩 茜、樋口和彦、杉山義宣、西村直記(2020): コーヒー豆由来クロロゲン酸の単回摂取が健常男性の冷えに及ぼす影響 -プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験-. <i>薬理と治療</i> , 48 : 625-632.
8	中山昭雄(1981): 温熱生理学. (株)理工学社(東京)、pp. 13-15.
9	芝田宏美(2015): 冷水負荷サーモグラフィー. 自律神経機能検査 第5版、日本自律神経学会編、(株)文光堂(東京)、pp. 277-281.
10	Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E., Chaudhuri, G. (1987): Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. <i>PNAS</i> , 84 : 9265-9269.
11	Hodges, G. J., Zhao, K., Kosiba, W. A. and Johnson, J. M. (2006): The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans. <i>J. Physiol.</i> , 574 ,3: 849-857.
12	Münzel, T., Gori, T., Bruno, R. M. and Taddei, S. (2010): Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? <i>Eur. Heart J.</i> , 31 : 2741-2749.
13	Monteiro, M., Farah, A., Perrone, D., Trugo, L. C. and Donangelo, C. (2007): Chlorogenic Acid Compounds from Coffee Are Differentially Absorbed and Metabolized in Humans. <i>J. Nutr.</i> , 137 : 2196-2201.
14	Jokura, H., Watanabe, I., Umeda, M., Hase, T. and Shimotoyodome, A. (2015): Coffee polyphenol consumption improves postprandial hyperglycemia associated with impaired vascular endothelial function in healthy male adults. <i>Nutr. Res.</i> , 35 : 873-881.

15	Kajiwara, M., Maruhashi, T., Hidaka, T., Nakano, Y., Kurisu, S., Matsumoto, T., Iwamoto, Y., Kishimoto, S., Matsui, S., Aibara, Y., Yusoff, F. M., Kihara, Y., Chayama K., Goto, C., Noma, K., Nakashima, A., Watanabe, T., Tone, H., Hibi, M., Osaki, N., Katsuragi, Y. and Higashi, Y. (2019): Coffee with a high content of chlorogenic acids and low content of hydroxyhydroquinone improves postprandial endothelial dysfunction in patients with borderline and stage 1 hypertension. <i>Eur. J. Nutr.</i> , 58 : 989–996.
16	Yoshino S <i>et al.</i> (2018) Effects of long pepper extract on peripheral coldness in Japanese healthy women – A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial –. <i>Jpn. Pharmacol. Ther.</i> , 46 :219–225.
17	岡田隆夫 監訳(2011):心臓・循環の生理学. (株) メディカル・サイエンス・インターナショナル(東京)、pp.278–279.
18	Walløe, L. (2016): Arterio-venous anastomoses in the human skin and their role in temperature control. <i>Temperature</i> , 3 : 92–103.
19	下門顕太郎(2011):血管内皮細胞. 血管生物医学事典、日本血管生物医学学会編、(株)朝倉書店(東京)、pp.9–10.

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。

対象	冷えを感じる成人健康者
介入	コーヒー豆由来クロロゲン酸類の単回摂取
対照	対照食品の摂取

*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	末梢血流
-------	------

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	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
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																				
No. 1	RCT	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	冷水負荷後の皮膚血流	100%	0min; 71.6% 2.5min; 63.8% 5min; 69.6% 7.5min; 76.4% 10min; 78.6% 12.5min; 79.1% 15min; 84.3% 17.5min; 87.2% 20min; 87.4% 22.5min; 88.7% 25min; 86.2% 27.5min; 90.9% 30min; 82.6%	0min; -28.4% 2.5min; -36.2% 5min; -30.4% 7.5min; -23.6% 10min; -21.4% 12.5min; -20.9% 15min; -15.7% 17.5min; -12.8% 20min; -12.6% 22.5min; -11.3% 25min; -13.8% 27.5min; -9.1% 30min; -17.4%	—	100%	0min; 68.4% 2.5min; 65.5% 5min; 71.1% 7.5min; 79.2% 10min; 81.1% 12.5min; 82.2% 15min; 85.3% 17.5min; 87.1% 20min; 91.5% 22.5min; 95.6% 25min; 93.9% 27.5min; 91.3% 30min; 91.1%	0min; -31.6% 2.5min; -34.5% 5min; -28.9% 7.5min; -20.8% 10min; -18.9% 12.5min; -17.8% 15min; -14.7% 17.5min; -12.9% 20min; -8.5% 22.5min; -4.4% 25min; -6.1% 27.5min; -8.7% 30min; -8.9%	—	0min; -3.2% 2.5min; 1.7% 5min; 1.5% 7.5min; 2.8% 10min; 2.5% 12.5min; 3.1% 15min; 1.0% 17.5min; 0.1% 20min; 4.1% 22.5min; 6.9% 25min; 7.7% 27.5min; 0.4% 30min; 8.5%	p=0.004	介入群と対照群の比較は分散分析により行われている
コメント	プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験			二重盲検	二重盲検	FAS	問題なし	問題なし	著者に製造元社員を含むが臨床試験登録あり	試験対象者が女性のみ	届け製品と同じ性状の食品を摂取	プラセボ対照	学術的なコンセンサスのある測定法にて得られたアウトカム指標	冷水負荷は学術的にコンセンサスが得られた寒冷負荷方法													

【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:エスト リキッドサプリメント+

対象	冷えを感じる成人健常者
介入	コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取
対照	対照食品の摂取

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								各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
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	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
皮膚血流	RCT/1	0	0	-1	-1	0										エビデンスの強さ “中(B)”

コメント(該当するセルに記入)

				症例数が100例に満たない	採用論文が1報であり不明	著者に製造元社員を含むが臨床試験登録あり	該当せず	定性的研究レビューのため該当せず						バイアスリスクは低い, 採用論文が1報であり, 非一貫性については不明である。また, 著者に製造元社員を含むが臨床試験登録あり, 出版バイアスは低い。症例数が100例に満たない。
--	--	--	--	---------------	--------------	----------------------	------	------------------	--	--	--	--	--	---

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:エスト リキッドサプリメント+

リサーチ クエスチョン	リサーチクエスチョン:冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した末梢血流を改善するか
P	冷えを感じる成人健常者
I(E)	コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取
C	対照食品の摂取

01	末梢血流
バイアスリスクの まとめ	バイアスリスクのまとめは、“低(0)”のため、バイアスリスクは“低(0)”と評価した。
非直接性の まとめ	非直接性は、試験対象者が女性のみであるものの、介入、対照、アウトカムにおいて問題はないため、“低(0)”と評価した。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性は、採用文献が1報であり不明であるため、“中/疑い(-1)”と評価した。 不精確性は、採用文献の解析対象者数は機能性の評価可能な人数であると考えられるが、100例に満たないため、“中/疑い(-1)”と評価した。 その他(出版バイアス)は、採用文献の著者に製造元社員が含まれているが臨床試験登録があることから、“低(0)”と評価した。
コメント	評価結果を総括して、エビデンスの強さは“中(B)”と評価した。

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。

商品名:エスト リキッドサプリメント+

1. 研究レビューの結果

ヒトのランダム化二重盲検プラセボ対照試験(以下、RCTと略す)を対象として、リサーチクエスチョン「冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した末梢血流を改善するか」に対する研究レビューを実施し、適合するRCT文献1報を採用した。採用したRCT文献は、冷えを感じる日本成人健常者を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品(飲料)を摂取させ、手部への冷水負荷後の手指先の皮膚血流を対照食品(プラセボ飲料)の摂取と比較した試験であり、コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgの摂取により、対照食品の摂取と比較して、冷水負荷後の手指先の皮膚血流は有意に回復しており、肯定的な結果であった。冷水負荷は学術的にコンセンサスの得られた寒冷負荷の手法であり、したがって、コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgの摂取は冷えにより低下した末梢血流を改善すると考えられた。また、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の作用機序は、血管拡張因子である一酸化窒素(NO)の生物学的利用能の改善による皮膚血流の改善であり、NOを産生する血管内皮細胞は全身の血管内腔に存在することから、手部末梢の皮膚血流(末梢血流)の改善効果を、足部末梢を含む四肢末梢に外挿することは科学的に妥当であると考えられた。なお、採用したRCT文献では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品(飲料)の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題も報告されていなかった。エビデンス総体の評価では、採用文献が1報のため非一貫性については不明であるが、出版バイアスは低いこと、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品(試験飲料)摂取群は対照群と比較して冷水負荷後の皮膚血流は有意に高いこと、冷えを感じる健常な日本人成人男性を対象とし、皮膚温を主要アウトカムとした試験の結果が冷水負荷後の手指先の皮膚血流の改善を示唆するものであること、血管拡張因子NOを産生する血管内皮細胞は全身の血管内腔に存在するためコーヒー豆由来クロロゲン酸類の手部末梢の皮膚血流に対する効果を足部末梢の皮膚血流に外挿することは科学的に妥当であることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の冷えにより低下した血流(末梢血流)を高める効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

2. 食品の性状に関する考察

採用文献の試験食品の性状は、飲料形態であった。本品も飲料の形態であることから、摂取時の食品性状は同一である。また本品は、一日摂取目安量当たり270mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有していることから、本研究レビュー結果を本品に適用できると考えられた。また、採用文献の試験食品のコーヒー豆由来クロロゲン酸類と、本品の機能性関与成分のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、同等の方法で製造された、コーヒー豆を基原とするクロロゲン酸類という点で同等であると考えられた。したがって、機能性関与成分の消化吸収に差はないと考えられる。

3. 対象者に対する考察

研究レビューの採用文献は、日本人女性を対象とした試験であった。しかしながら、クロロゲン酸の作用機序を考慮すると、性別により機能性や有効性に大きな差が生じることは考えにくい。したがって、採用文献の結果を日本成人男性へ外挿することに問題はないと考えられた。

4. 一日当たりの摂取目安量

研究レビューの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を270mg摂取することで、冷えにより低下した末梢血流(皮膚血流)の回復を改善することが示された。本品には一日摂取目安量当たりのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を270mg含有しているため、研究レビューの結果を外挿可能であると考えられた。

5. 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との関連性

本研究レビューにより表示しようとする機能性は、「本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流(末梢血流)を改善し、低下した皮膚温(末梢皮膚温)の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質(眠りの深さ、すっきりとした目覚め)の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。」である。本研究レビューの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、単回摂取により、冷えにより低下した血流(末梢血流)を改善することが明らかとなった。また、測定部位の手指先は身体の末梢部位であること、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の作用機序から手部末梢における結果を足部末梢に外挿することは科学的に妥当であることから、表示しようとする機能性の科学的根拠となると判断した。

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）：「エスト リキッドサプリメント+」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」による冷えにより低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける効果の機能性に関する定性的研究レビュー

商品名：エスト リキッドサプリメント+

機能性関与成分名：コーヒー豆由来クロロゲン酸類

表示しようとする機能性：本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。

作成日：2021年5月28日

届出者名：花王株式会社

抄 録（PRISMA checklist #2）

【目的】 コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取が、低下した皮膚温を改善することが報告されているが、皮膚温（末梢皮膚温）を改善する効果を検証した研究レビューはない。本研究レビューでは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取が、冷えを感じる成人健常者の皮膚温（末梢皮膚温）に与える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「冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した皮膚温（末梢皮膚温）を回復するか」に基づいて、PubMed、JDreamIII、UMIN-CTRで検索を行った。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、皮膚温（末梢皮膚温）に与える影響を検証した。

【結果】 検索の結果、冷えを感じる健常な日本人成人を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品（飲料）を単回摂取させ、手部への冷水負荷後の手指先の皮膚温を対照食品（プラセボ飲料）摂取と比較した、2報のランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験を採用した。いずれの採用文献でもコーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgを摂取すると、プラセボ飲料と比較して冷水負荷後の手指先の皮膚温は有意に回復していた。また、両採用文献ともに有害事象は認められなかった。

【考察】 コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgの単回摂取は、冷えにより低下

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を促進する効果を有することが示された。採用文献数が2報と少なく、いずれの採用文献においても、著者に試験食品の製造元社員が含まれていたが、両採用文献で臨床試験登録は行われており、解析対象者数も機能性の評価が可能な人数であると考えられるため、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の皮膚温（末梢皮膚温）回復促進効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

はじめに

論拠（PRISMA checklist #3）

クロロゲン酸類は植物に広く含まれるポリフェノールで¹⁾、様々な生理活性が報告されている^{2), 3)}。クロロゲン酸類は、特にコーヒー豆に多く含まれ、皮膚温に対する効果^{4), 5)}も報告されている。しかしながら、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の皮膚温（末梢皮膚温）を回復する効果を検証した研究レビューはない。

目的（PRISMA checklist #4）

本研究レビューでは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品の単回摂取が、冷えを感じる成人健常者（未成年者、妊産婦及び授乳婦は除く）に対して、対照食品（プラセボ飲料）摂取と比較し、冷えにより低下した皮膚温（末梢皮膚温）に対する影響を検証した。

方法

・プロトコールと登録（PRISMA checklist #5）

花王株式会社の3名の社員が「機能性表示食品一届出資料作成の手引き書」⁶⁾を参考にプロトコールを作成し、文献の検索、文献の選択、質の評価、データ抽出等を行い、定性的研究レビューを作成した。なお、本レビュープロトコールの登録は実施していない。

・リサーチクエスションと的確基準 PICO(S)（PRISMA checklist #6）

リサーチクエスション

冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した皮膚温（末梢皮膚温）を回復するか

適格基準 PICO(S)

P（対象者）：冷えを感じる成人健常者*¹

I（介入）：コーヒー豆由来クロロゲン酸類の単回摂取

C（比較）：対照食品の摂取

O（アウトカム）：皮膚温（末梢皮膚温）

S（研究デザイン）：ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial, RCT）

*1：疾病に罹患していない者（未成年、妊産婦及び授乳婦を除く）

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

・情報源（PRISMA checklist #7）

日本語のデータベースは JDreamIII を、英語のデータベースは PubMed を用いて検索した。各データベースの開設あるいは掲載されている最初の時点から検索を実施した日までに掲載されていたすべ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	"coffee"[MeSH Terms] OR "coffee"[All Fields] AND "chlorogenic acid"[All Fields]
#2	#1 AND Clinical Trial [ptyp]

データベース：JDreamIII

#	検索式
#1	コーヒー AND クロロゲン酸
#2	#1 AND 臨床試験

未報告研究の検索は、UMIN-CTR を用いて、自由記載語：「クロロゲン酸」、試験進捗情報：「試験終了/Completed」で検索した。

・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を行い、特定した文献の適格基準を判断し、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、協議の上、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。除外文献であると明確に判断が出来ない場合は、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後、文献の内容を精査し、適格基準から判断して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、介入前後の皮膚温、その他の測定項目、有害事象等のデータを収集した。その際、個々の研究の不明な点は、E-mailにより著者に問い合わせを行い、確認した。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、協議の上、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。

・データの項目（PRISMA checklist #11）

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

採用文献の対象者の特性と人数、介入条件、介入前後の皮膚温（末梢皮膚温）のデータを要約した。

- ・個別の研究バイアスリスク（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き書」⁶⁾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き書」⁶⁾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44報、JDreamⅢで49報が特定された。UMIN-CTRで特定された未報告研究10件の内、試験終了の5件も含め、重複する12報を除いた計86報を1次スクリーニングの対象とした（別紙様式（V）-6）。1次スクリーニングで79報を除外し、残りの7報の本文を入手し、2次スクリーニングを実施した。2次スクリーニングで5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）。

- ・研究の特性（PRISMA checklist #18）

採用文献2報の概要を別紙様式（V）-7に記載した。採用した文献No.1は冷えを感じる健常な日本人成人女性を、文献No.2は冷えを感じる健常な日本人成人男性をそれぞれ対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品（飲料）を単回摂取させ、15℃の水に両手を浸漬する冷水負荷後の手指先の皮膚血流、皮膚温を対照食品（プラセボ飲料）の摂取と比較したRCT（クロスオーバー試験）の査読付き論文であった。

- ・研究内のバイアスリスク（PRISMA checklist #19）

採用文献の各研究のバイアスリスクは以下の様に評価し、別紙（V）-11aに記載した。

- ①選択バイアス（ランダム化）

採用文献2報には具体的なランダム化の方法の記載されていたため、いずれも“低（0）”と評価した。

- ②選択バイアス（割り付けの隠蔽）

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

採用文献2報には具体的な割り付けの隠蔽に関する記載がされていたため、いずれも“低（0）”と評価した。

③盲検性バイアス（参加者）

採用文献2報は二重盲検試験のため、いずれも“低（0）”と評価した。

④盲検性バイアス（アウトカム評価者）

採用文献は二重盲検試験のため、いずれも“低（0）”と評価した。

⑤症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）

採用文献は2報ともに解析方法がFASのため、いずれも“中／疑い（-1）”と評価した。

⑥症例減少バイアス（不完全アウトカムデータ）

採用文献2報には不完全アウトカムデータのリスクが疑われる試験はなかったため、いずれも“低（0）”と評価した。

⑦選択的アウトカム報告

採用文献No.1は選択的アウトカム報告がないため“低（0）”と評価した。採用文献No.2は、UMIN-CTRでは、副次アウトカム評価項目として主観評価が登録されていたが、文献中には主観評価に関する記載はなかった。しかしながら、客観的な評価個項目の主要アウトカムが適切に報告されているため、“低（0）”と評価した。

⑧その他のバイアス

採用文献2報は、著者に製造元社員を含んでいるが、臨床試験登録（UMIN-CTR）が適切に行われているため、いずれも“低（0）”と評価した。

まとめ

採用文献2報は、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）が“中／疑い（-1）”であったが、残りが“低（0）”のため、バイアスリスクのまとめは、いずれも“低（0）”と評価した。

・非直接性

採用文献の非直接性は以下の様に評価し、別紙（V）-11aに記載した。

対象

採用文献No.1は、日本人成人女性のみを対象とした試験であり、採用文献No.2は日本人成人男性のみを対象とした試験であるため、いずれも“中／疑い（-1）”と評価した。

介入

採用文献2報は、本品と同じ性状の食品であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料を摂取した試験のため、いずれも“低（0）”と評価した。

対照

採用文献2報は、プラセボ飲料を対照とした試験のため、いずれも“低（0）”と評価した。

アウトカム

採用文献2報は、皮膚温を主要アウトカムとした試験のため、いずれも“低（0）”と評価した。

まとめ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

採用文献 2 報は、対象者は“中／疑い (-1)”であったが、残りが“低 (0)”のため、非直接性のまとめは、いずれも“低 (0)”と評価した。

・個別の研究の結果 (PRISMA checklist #20)

個別の研究の介入前後の皮膚温を別紙様式 (V) -11a に示した。

採用文献 No.1

冷えを感じる健常な日本人成人女性 21 名に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg を含有する食品 (飲料) 又は対照食品 (プラセボ飲料) を単回摂取させた試験であった。手部への 15°C の冷水負荷後の手指先の皮膚温は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類摂取時に対照摂取時と比較して有意に回復させた ($p = 0.041$)。

採用文献 No.2

冷えを感じる健常な日本人成人男性 22 名に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg あるいは 135mg を含有する食品 (飲料) 又は対照食品 (プラセボ飲料) を単回摂取させた試験であった。手部への 15°C の冷水負荷後の手指先の皮膚温は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270 mg 摂取時に対照摂取時と比較して有意に回復させた ($p = 0.03$)。一方、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 135mg 摂取時には、冷水負荷後の手指先の皮膚温に対照摂取時と比較した時に、有意な回復は認められなかった ($p = 0.78$)。

・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。

・全研究バイアスリスク (PRISMA checklist #22)

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

バイアスリスク

採用文献 2 報のバイアスリスクは、いずれも“低 (0)”のため、バイアスリスクのまとめは、“低 (0)”と評価した。

非直接性

採用文献 No.1 は、対象者が健常な日本人成人女性であったため、採用文献 No.2 は対象者が健常な日本人成人男性であったため、いずれも対象は“中／疑い (-1)”と評価したが、採油文献 No.1、No.2 のいずれもコーヒー豆由来クロロゲン酸類の効果が認められたことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の効果に性差はないと考えられ、全研究の対象者の非直接性は“低 (0)”と評価した。また、その他の項目が両文献ともに“低 (0)”のため、非直接性は、“低 (0)”と評価した。

不精確性

採用文献 No.1 の解析対象者数 (21 名) および採用文献 No.2 の解析対象者数 (22 名) は、それぞれ機能性を適切に評価可能な人数であると考えられるため、不精確性は“低 (0)”と評価した。

非一貫性

採用文献 2 報で、手部への 15°C の冷水負荷後の手指先の皮膚温が、コーヒー

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

豆由来クロロゲン酸類 270mg 摂取時に、対照食品摂取時と比較して有意に回復したことが示された。採用文献 No.2 では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 135mg 摂取時には、冷水負荷後の手指先の皮膚温の回復は対照食品摂取時と比較して有意ではなかったことが示されているが、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg 摂取時の効果は一致しているため、非一貫性は“低 (0)”と評価した。

その他 (出版バイアス)

採用文献には著者に製造元社員を含んでいるが、臨床試験登録が行われているため、“低 (0)”と評価した。

エビデンスの強さ

エビデンス総体のバイアスリスク、非直接性、不正確性は低く、採用文献 2 報のいずれも、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群において冷水負荷後の皮膚温が対照群と比較して有意に回復しており、非一貫性も低い。また、適切な臨床試験登録もされており、出版バイアスも低く、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の機能性の科学根拠は十分担保されていると考えられるが、採用文献数が 2 報と少ないため、エビデンスの強さは“中 (B)”と評価した。

・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)

ヒトの RCT を対象として、リサーチクエスション「冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した皮膚温 (末梢皮膚温) を回復するか」及び PICO (S) の適格基準に基づき、適合する 2 報を本研究レビューで採用した。

採用した文献 No.1 は、冷えを感じる健常な日本人成人女性を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg を含有する食品 (飲料) を単回摂取させ、手部への 15°C の冷水負荷後の手指先の皮膚血流および皮膚温を対照食品 (プラセボ飲料) の摂取と比較した試験であった。冷水負荷後の手指先の皮膚温は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg の摂取により、対照食品の摂取と比較して有意な回復が認められた。また、文献 No.2 は、冷えを感じる健常な日本人成人男性を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg あるいは 135mg を含有する食品 (飲料) を単回摂取させ、手部への冷水負荷後の手指先の皮膚温を対照食品 (プラセボ飲料) の摂取と比較した試験であった。冷水負荷後の手指先の皮膚温は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg の摂取により、対照食品の摂取と比較して、有意な回復が認められた。一方で、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 135mg を摂取したときは、対象食品の摂取と比較した手指先の皮膚温の有意な回復は認められなかった。このことから、冷水負荷後の手指先の皮膚温回復には、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg を含有する食品の摂取が必要であることが推察された。

皮膚温は、環境温 (気温・室温) と皮膚血流に依存し、環境温が一定の場合

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

は皮膚血流に依存する⁷⁾。また、冷水負荷後の皮膚温の回復過程での温度上昇幅が皮膚血流と相関する⁸⁾。コーヒー豆由来クロロゲン酸類の皮膚温（末梢皮膚温）回復作用のメカニズムとしては、クロロゲン酸類の抗酸化作用による一酸化窒素（NO）の生物学的利用能の改善により、皮膚血流が改善し冷水負荷後の皮膚温の回復を促進することが推定される。NOは血管内皮細胞が産生する血管拡張因子⁹⁾で、血压降下作用のほかに寒冷負荷後の皮膚血流の回復にも関与することが報告されている¹⁰⁾。NOの生物学的利用能は、活性酸素が過剰に産生されている酸化ストレスが高い状態で低下する¹¹⁾。クロロゲン酸は体内で発生した活性酸素を消去する抗酸化能を有し、経口摂取後に消化管から吸収され血中へ移行することで酸化ストレスマーカーを減少させることが報告されている²⁾、¹²⁾。また、コーヒー豆由来クロロゲン酸の単回摂取試験では、NOが関与する血流依存性血管拡張（Flow-Mediated Dilation, FMD）が有意に改善することが報告されている¹³⁾、¹⁴⁾。これらのFMD改善作用はクロロゲン酸摂取後1~2時間で観察され、その時のFMDの変化と血中のクロロゲン酸濃度には有意な正の相関が認められ、血中酸化ストレスマーカー濃度も摂取前と比較して有意に低下する¹⁴⁾ことから、クロロゲン酸の抗酸化作用がNOの血管拡張作用を改善したと推測される。採用文献No.1では冷水負荷とその後の測定を試験飲料摂取後50分から80分の間に、採用文献No.2では冷水負荷とその後の測定を試験飲料摂取後45分から80分の間に、それぞれ行っており、クロロゲン酸によるNOの生物学的利用能の改善による皮膚血流改善が、皮膚温の回復を改善していると推測された。

また、採用文献No.1は日本人女性を、採用文献No.2は日本人男性をそれぞれ対象とした試験であり、これら採用文献2報の結果から日本人への効果は判断可能であると考えられた。なお、採用した文献2報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品（飲料）の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題は報告されていなかった。

エビデンス総体の評価では、採用論文が2報であり、いずれの採用論文の解析対象者数も機能性の評価可能な人数であると考えられるため、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の皮膚温（末梢皮膚温）改善効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

採用文献の試験食品の性状は、飲料形態であった。本品も飲料の形態であることから、摂取時の食品性状は同一である。また本品は、一日摂取目安量当たり270mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有していることから、本研究レビュー結果を本品に適用できると考えられた。また、採用文献の試験食品のコーヒー豆由来クロロゲン酸類と、本品の機能性関与成分のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、同等の方法で製造された、コーヒー豆を基原とするクロロゲン酸類という点で同等であると考えられた。したがって、機能性関与成分の消化吸收に差はないと考えられる。

本研究レビューの採用文献では、皮膚温（末梢皮膚温）への効果を確認するための評価指標としてサーモグラフにより得られた測定値を用いていた。当該装置は体表面の温度を測定する方法として、学術的に広くコンセンサスが得られた測定方法である⁸⁾。また、冷水負荷は寒冷刺激に対する皮膚温（末梢皮膚温）と血流（末梢血流）の変動を評価する方法として学術的に広くコンセンサスが得られた試験方法である⁸⁾。

皮膚は体温調節を行う臓器の1つであり、皮膚を通して体内での熱産生に釣り合った熱放散が行われることにより、核心温（脳、胸腹部の温度）を37.0～37.5℃に維持している¹⁵⁾。皮膚からの熱放散量は環境温と皮膚温に依存し、皮膚温は皮膚血流の運ぶ熱量により決まるため^{7), 15)}、皮膚血流は体温（核心温）の調節に重要な役割を果たしている。また、手や足の四肢末端部や耳、唇などの皮膚部位に多く存在する動静脈吻合（arteriovenous anastomosis, AVA）は、真皮内の細動脈と細静脈を直接つなぐ血管であり、交感神経性血管収縮神経に支配されている^{15), 16)}。この血管収縮神経の活動は視床下部の体温調節中枢の影響を受け、周囲の温度に反応してAVAを収縮あるいは拡張をすることで皮膚血流を制御し、体温（核心温）を調節している¹⁵⁾。したがって、手部末梢と同様に足部末梢においてもAVAの収縮・拡張による皮膚血流の制御が核心温の調節に寄与しており、寒冷刺激を受けると、足部末梢でも手部末梢と同様に、熱放散を抑え核心温を維持するためにAVAが収縮する。

一方、寒冷刺激後の皮膚血流の増加には、血管内腔を覆う血管内皮細胞¹⁷⁾から分泌される血管弛緩因子の一酸化窒素（NO）も寄与することが報告されている¹⁰⁾。経口摂取したコーヒー豆由来クロロゲン酸は、消化管から吸収されて血中に移行し^{18), 12)}、その抗酸化作用により血管内皮細胞から分泌されるNOの生物学的利用能を改善して血管の拡張を促進する^{13), 14)}。血管内皮細胞は、AVAを含む全身の血管内腔に存在することから、手部末梢の皮膚血流（末梢血流）の増加による皮膚温（末梢皮膚温）の回復促進効果を、足部末梢を含む四肢末梢に外挿することは科学的に妥当であると考えられる。

以上のことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgの摂取は、冷えにより低下した手や足先の血流を改善することにより、皮膚温（末梢皮膚温）の回復を改善する機能を持つと考えられた。

本研究レビューの結果から、評価指標と表示しようとする機能性、「本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。」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

採用文献は2報と少ない。しかしながら、いずれの採用文献においてもその解析対象者数が機能性の評価可能な人数であると考えられること、臨床試験登録（UMIN-CTR）が適切に行われていることから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の皮膚温（末梢皮膚温）を改善する科学的根拠は担保されていると考えられる。

② コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取量

採用文献2報で有意な効果が認められた摂取量は、270mgである。採用文献No.2では、135mgでは有意な効果が認められなかったことが示されているが、

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

135mg 以上 270mg 未満での皮膚温（末梢皮膚温）への効果は不明である。

③ 対象者

本研究レビューの採用文献は、日本人を対象とした試験の文献であるため、日本人以外での効果は不明である。

・結論（PRISMA checklist #26）

本研究レビューでは、リサーチクエスション「冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した皮膚温（末梢皮膚温）を回復するか」を定性的レビューで検証した。

適格基準から、日本成人健常者を対象とした文献2報を採用した。採用した文献2報で、いずれも皮膚温を改善する効果が認められた。

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「本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。」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通りである。

レビューワーA：文献検索、スクリーニング、データ収集、質の評価、本文執筆

レビューワーB：文献検索、スクリーニング、データ収集、質の評価

レビューワーC：質の評価、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。

【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: エスト リキッドサプリメント+

タイトル: 「エスト リキッドサプリメント」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」による冷えにより低下した皮膚温(末梢皮膚温)の回復を助ける効果の機能性に関する定性的研究レビュー
リサーチクエスション: 冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した皮膚温(末梢皮膚温)を回復するか
日付: 2020年5月27日
検索者: レビューワーA、B

データベース: PubMed

#	検索式	文献数
#1	"coffee"[MeSH Terms] OR "coffee"[All Fields] AND "chlorogenic acid"[All Fields]	612
#2	#1 AND Clinical Trial[ptyp]	44

データベース: JDreamⅢ

#	検索式	文献数
#1	コーヒー AND クロロゲン酸	1240
#2	#1 AND 臨床試験	49

データベース: UMIN-CTR

#	検索式	文献数
#1	クロロゲン酸	10
#2	#1 AND 試験終了/Completed	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

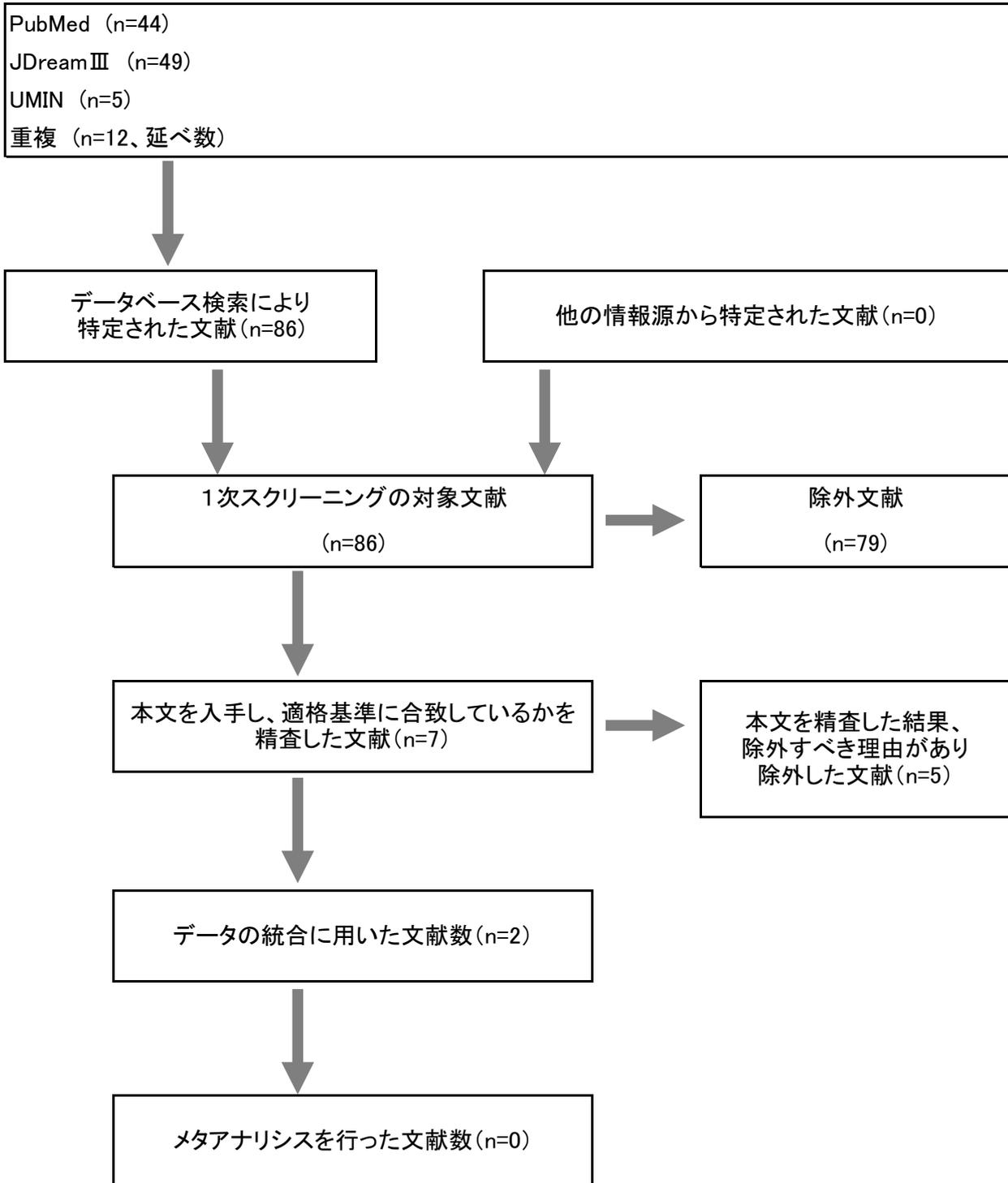
【閲覧に当たっての注意】

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ため注意すること。

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: エスト リキッドサプリメント+



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ため注意すること。

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: エスト リキッドサプリメント+

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	野村知子、天野(吉田)恭子、中島幸範、高妻和哉、須摩 茜、樋口和彦、杉山義宣、西村直記	日本生気象学会雑誌. 2019;56(2): 89-99.	コーヒー豆由来クロロゲン酸摂取が冷水負荷後の末梢部皮膚温および皮膚血流に及ぼす効果 - プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験 -	プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験	P: 成人健康者 I: クロロゲン酸類含有飲料 C: プラセボ飲料 O: 皮膚温、皮膚血流	株式会社TESホールディングス(東京都、文京区)	【ランダム化】24名 【試験完遂】21名 【解析対象】21名 【選択基準】健康女性(年齢: 20-35歳、BMI: 18.5-25.0kg/m ²)	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料(コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg/100ml)を経口摂取	プラセボ飲料(コーヒー豆由来クロロゲン酸類 0mg/100ml/日)を経口摂取	FAS	冷水負荷後(15°C、1分間)の手指先の皮膚温	冷水負荷後の手指先の皮膚血流	試験食品摂取に関する有害事象なし	有
No. 2	中島幸範、野村知子、高妻和哉、須摩 茜、樋口和彦、杉山義宣、西村直記	薬理と治療. 2020;48(4): 625-632.	コーヒー豆由来クロロゲン酸の単回摂取が健康男性の冷えに及ぼす影響 - プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験 -	プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験	P: 成人健康者 I: クロロゲン酸類含有飲料 C: プラセボ飲料 O: 皮膚温	株式会社TESホールディングス(東京都、文京区)	【ランダム化】24名 【試験完遂】22名 【解析対象】22名 【選択基準】健康男性(年齢: 20-35歳、BMI: 18.5-25.0kg/m ²)	コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料(コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg/100ml)を経口摂取	プラセボ飲料(コーヒー豆由来クロロゲン酸類 0mg/100ml/日)を経口摂取	FAS	冷水負荷後(15°C、5分間)の手指先の皮膚温	UMIN登録上は主観評価だが論文に記載はない	試験食品摂取に関する有害事象なし	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: エスト リキッドサプリメント+

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
No. 1	酒井重男	食品工業 2014.03.30; 57(6): 94-99.	健全な健康維持のた めの機能性食品<下>	総説であるため。
No. 2	Marcason W.	J Acad Nutr Diet 2013 Feb; 113(2): 364.	What Is Green Coffee Extract?	総説であるため。
No. 3	Ueda S, Tanahashi M, Higaki Y, Iwata K, Sugiyama Y.	J Nutr Sci Vitaminol 2017; 63(5): 291-297.	Ingestion of Coffee Polyphenols Improves a Scaly Skin Surface and the Recovery Rate of Skin Temperature after Cold Stress: A Randomized, Controlled Trial.	介入(I)が異なる。
No. 4	Fukagawa S, Haramizu S, Sasaoka S, Yasuda Y, Tsujimura H, Murase T.	Biosci Biotechnol Biochem. 2017; 81(9):1814-1822.	Coffee polyphenols extracted from green coffee beans improve skin properties and microcirculatory function.	介入(I)とアウトカ ム(O)が異なる。
No. 5	上田早智江、須 摩茜、田村亮、片 岡潔、杉山義宣、 水谷仁、高木豊	皮膚の科学. 2017; 16 (5): 347- 355.	コーヒーポリフェノール の摂取による乾燥肌お よびストレス症状への 効果-ランダム化二重 盲検比較試験-	介入(I)が異なる。

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:エスト リキッドサプリメント+

UMIN-CTRの検索結果。自由記載語「クロロゲン酸」で検索(検索日2020年5月27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)
No. 1	UMIN000039514 2020/02/29	花王株式会社	UMIN-CTR	カテキンとクロロゲン酸の併用摂取による影響	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 2	UMIN000036011 2019/03/01	花王株式会社	UMIN-CTR	クロロゲン酸類を高含有するインスタントコーヒー摂取による腹部脂肪面積低減効果	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 3	UMIN000032524 2018/05/20	花王株式会社	UMIN-CTR	コーヒー豆由来クロロゲン酸の: individual participant data メタアナリシス	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 4	UMIN000030131 ^{※1} 2017/11/27	株式会社TESホールディングス	UMIN-CTR	植物エキス配合飲料の単回摂取試験 A-17004	試験終了/Completed
No. 5	UMIN000029931 ^{※2} 2017/11/13	株式会社TESホールディングス	UMIN-CTR	植物エキス配合飲料の単回摂取試験N-17003	試験終了/Completed
No. 6	UMIN000024570 ^{※3} 2016/10/29	株式会社セブンオーワンリサーチ	UMIN-CTR	植物エキス配合飲料摂取による皮膚及び血管機能に対する影響の検討試験	試験終了/Completed
No. 7	UMIN000022889 ^{※4} 2016/06/27	花王株式会社	UMIN-CTR	クロロゲン酸類含有飲料の継続摂取が睡眠及びエネルギー代謝に与える影響	試験終了/Completed
No. 8	UMIN000014066 2014/10/01	東北大学大学院医学系研究科	UMIN-CTR	クロロゲン内臓感覚	限定募集中/Enrolling by invitation
No. 9	UMIN000013283 ^{※5} 2014/04/01	広島大学病院未来医療センター	UMIN-CTR	高血圧で耐糖能が境界型、正常の患者に対するクロロゲン酸含有コーヒー飲料の有効性に関する研究	試験終了/Completed
No. 10	UMIN000010717 2013/05/14	花王株式会社	UMIN-CTR	クロロゲン酸の血管内皮機能への効果	主たる結果の公表済み/Main results already published

UMIN-CTRの検索結果、10件の研究が特定された。状況が試験終了のものは、10件中5件であった。これら5件は既に報告されており、そのうち3件(※1、※3、※5)はJDreamⅢと、1件(※4)はJDreamⅢおよびPubMedと重複していた。一方、1件(※1)は末梢血流と皮膚温に対する効果を検証する試験であり、1件(※2)は皮膚温に対する効果を検証する試験であった。(V)-7 文献No. 1とNo.2にそれぞれ対応する。

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:エスト リキッドサプリメント+

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Mori H, Tanaka T, Shima H, Kuniyasu T, Takahashi M (1986) Inhibitory effect of chlorogenic acid on methylazoxymethanol acetate-induced carcinogenesis in large intestine and liver of hamsters. <i>Cancer Lett</i> , 30 : 49-54.
2	Singh A, Holvoet S, Mercenier A (2011) Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases. <i>Clin Exp Allergy</i> , 41 : 1346-1359.
3	Nattella F, Nardini M, Giannetti I, Dattilo C, Scaccini C (2002) Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. <i>J Agric Food Chem</i> , 50 : 6211-6216.
4	Ueda S, Tanahashi M, Higaki Y, Iwata K, Sugiyama Y (2017) Ingestion of coffee polyphenols improves a scaly skin surface and cutaneous vascular function: A randomized, controlled trial. <i>Nutr Sci Vitaminol</i> , 63 : 291-297.
5	上田早智江、須摩 茜、田村 亮、片岡 潔、杉山義宣、水谷 仁、高木 豊(2017): コーヒーポリフェノールの摂取による乾燥肌およびストレス症状への効果 -ランダム化二重盲検比較試験-. 皮膚の科学、 16 : 347-355.
6	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き書-. 平成29年3月30日発行.
7	中山昭雄(1981): 温熱生理学. (株)理工学社(東京)、pp. 13-15.
8	芝田宏美(2015): 冷水負荷サーモグラフィー. 自律神経機能検査 第5版、日本自律神経学会編、(株)文光堂(東京)、pp. 277-281.
9	Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E., Chaudhuri, G. (1987): Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. <i>PNAS</i> , 84 : 9265-9269.
10	Hodges, G. J., Zhao, K., Kosiba, W. A. and Johnson, J. M. (2006): The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans. <i>J. Physiol.</i> , 574.3 : 849-857.
11	Münzel, T., Gori, T., Bruno, R. M. and Taddei, S. (2010): Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? <i>Eur. Heart J.</i> , 31 : 2741-2749.
12	Monteiro, M., Farah, A., Perrone, D., Trugo, L. C. and Donangelo, C. (2007): Chlorogenic Acid Compounds from Coffee Are Differentially Absorbed and Metabolized in Humans. <i>J. Nutr.</i> , 137 : 2196-2201.
13	Jokura, H., Watanabe, I., Umeda, M., Hase, T. and Shimotoyodome, A. (2015): Coffee polyphenol consumption improves postprandial hyperglycemia associated with impaired vascular endothelial function in healthy male adults. <i>Nutr. Res.</i> , 35 : 873-881.
14	Kajiwara, M., Maruhashi, T., Hidaka, T., Nakano, Y., Kurisu, S., Matsumoto, T., Iwamoto, Y., Kishimoto, S., Matsui, S., Aibara, Y., Yusoff, F. M., Kihara, Y., Chayama K., Goto, C., Noma, K., Nakashima, A., Watanabe, T., Tone, H., Hibi, M., Osaki, N., Katsuragi, Y. and Higashi, Y. (2019): Coffee with a high content of chlorogenic acids and low content of hydroxyhydroquinone improves postprandial endothelial dysfunction in patients with borderline and stage 1 hypertension. <i>Eur. J. Nutr.</i> , 58 : 989-996.
15	岡田隆夫 監訳(2011): 心臓・循環の生理学. (株)メディカル・サイエンス・インターナショナル(東京)、pp.278-279.
16	Walløe, L. (2016): Arterio-venous anastomoses in the human skin and their role in temperature control. <i>Temperature</i> , 3 : 92-103.
17	下門顕太郎(2011): 血管内皮細胞. 血管生物医学事典、日本血管生物医学学会編、(株)朝倉書店(東京)、pp.9-10.

18	Liang, N. and Kitts, D. D. (2016): Role of chlorogenic acid in controlling oxidative and inflammatory stress conditions. <i>Nutrients</i> , 8 ,16.
----	---

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。

対象	冷えを感じる成人健常者
介入	コーヒー豆由来クロロゲン酸類の単回摂取
対照	対照食品の摂取

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとはめは“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	皮膚温(末梢皮膚温)
-------	------------

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	まとはめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとはめ	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	
	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	対照群(前値)	対照群(後値)																					対照群平均差
No. 1	RCT	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	冷水負荷後の皮膚温	34.0°C	0min: 23.1°C 2.5min: 23.9°C 5min: 24.5°C 7.5min: 25.5°C 10min: 26.5°C 12.5min: 27.4°C 15min: 28.0°C 17.5min: 28.2°C 20min: 28.3°C 22.5min: 28.5°C 25min: 28.8°C 27.5min: 29.2°C 30min: 29.2°C	0min: -10.9°C 2.5min: -10.1°C 5min: -9.5°C 7.5min: -8.5°C 10min: -7.5°C 12.5min: -6.6°C 15min: -6.0°C 17.5min: -5.8°C 20min: -5.7°C 22.5min: -5.5°C 25min: -5.2°C 27.5min: -4.9°C 30min: -4.9°C	-	34.3°C	0min: 23.2°C 2.5min: 23.9°C 5min: 24.4°C 7.5min: 25.2°C 10min: 26.6°C 12.5min: 27.7°C 15min: 28.3°C 17.5min: 29.0°C 20min: 29.7°C 22.5min: 30.2°C 25min: 30.4°C 27.5min: 30.3°C 30min: 30.2°C	0min: -11.1°C 2.5min: -10.4°C 5min: -9.9°C 7.5min: -9.1°C 10min: -7.7°C 12.5min: -6.6°C 15min: -6.0°C 17.5min: -5.3°C 20min: -4.6°C 22.5min: -4.1°C 25min: -3.9°C 27.5min: -4.0°C 30min: -4.1°C	-	0min: -0.2°C 2.5min: -0.3°C 5min: -0.4°C 7.5min: -0.6°C 10min: -0.1°C 12.5min: 0.0°C 15min: 0.1°C 17.5min: -0.5°C 20min: 1.2°C 22.5min: 1.5°C 25min: 1.4°C 27.5min: 0.9°C 30min: 0.8°C	p=0.041	介入群と対照群の比較は分散分析により行われている	
コメント	プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験			二重盲検	二重盲検	FAS	問題なし	問題なし	著者に製造元社員を含むが臨床試験登録あり		試験対象者が女性のみ	コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgを含む届け製品と同じ性状の食品を摂取	プラセボ対照	学術的なコンセンサスのある測定法にて得られたアウトカム指標		冷水負荷は学術的にコンセンサスが得られた寒冷負荷方法													
No. 2	RCT	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	冷水負荷後の皮膚温回復率	0.00%	0min: 0.00% 2.5min: 9.74% 5min: 17.26% 7.5min: 25.15% 10min: 32.56% 12.5min: 41.19% 15min: 47.07% 17.5min: 51.33% 20min: 55.89% 22.5min: 59.50% 25min: 62.18% 27.5min: 63.53% 30min: 64.36%	0min: 0.00% 2.5min: 9.74% 5min: 17.26% 7.5min: 25.15% 10min: 32.56% 12.5min: 41.19% 15min: 47.07% 17.5min: 51.33% 20min: 55.89% 22.5min: 59.50% 25min: 62.18% 27.5min: 63.53% 30min: 64.36%	-	0.00%	0min: 0.00% 2.5min: 10.21% 5min: 16.47% 7.5min: 24.68% 10min: 34.42% 12.5min: 43.87% 15min: 51.30% 17.5min: 55.21% 20min: 59.42% 22.5min: 61.39% 25min: 63.29% 27.5min: 65.51% 30min: 67.40%	0min: 0.00% 2.5min: 10.21% 5min: 16.47% 7.5min: 24.68% 10min: 34.42% 12.5min: 43.87% 15min: 51.30% 17.5min: 55.21% 20min: 59.42% 22.5min: 61.39% 25min: 63.29% 27.5min: 65.51% 30min: 67.40%	-	0min: 0.00% 2.5min: 0.47% 5min: 16.47% 7.5min: -0.47% 10min: 1.86% 12.5min: 2.68% 15min: 4.23% 17.5min: 3.88% 20min: 3.53% 22.5min: 1.89% 25min: 1.11% 27.5min: 1.98% 30min: 2.68%	p=0.03	介入群と対照群の比較は分散分析により行われている	
																		0.00%	0min: 0.00% 2.5min: 9.74% 5min: 17.26% 7.5min: 25.15% 10min: 32.56% 12.5min: 41.19% 15min: 47.07% 17.5min: 51.33% 20min: 55.89% 22.5min: 59.50% 25min: 62.18% 27.5min: 63.53% 30min: 64.36%	0min: 0.00% 2.5min: 9.74% 5min: 17.26% 7.5min: 25.15% 10min: 32.56% 12.5min: 41.19% 15min: 47.07% 17.5min: 51.33% 20min: 55.89% 22.5min: 59.50% 25min: 62.18% 27.5min: 63.53% 30min: 64.36%	-	0.00%	0min: 0.00% 2.5min: 11.91% 5min: 19.33% 7.5min: 29.04% 10min: 38.53% 12.5min: 45.02% 15min: 49.95% 17.5min: 54.03% 20min: 56.74% 22.5min: 59.50% 25min: 60.56% 27.5min: 62.66% 30min: 63.08%	0min: 0.00% 2.5min: 11.91% 5min: 19.33% 7.5min: 29.04% 10min: 38.53% 12.5min: 45.02% 15min: 49.95% 17.5min: 54.03% 20min: 56.74% 22.5min: 59.50% 25min: 60.56% 27.5min: 62.66% 30min: 63.08%	-	0min: 0.00% 2.5min: 2.17% 5min: 2.07% 7.5min: 3.89% 10min: 5.97% 12.5min: 3.83% 15min: 2.88% 17.5min: 2.70% 20min: 0.85% 22.5min: 0.00% 25min: -1.62% 27.5min: -0.87% 30min: -1.28%	p=0.78	介入群と対照群の比較は分散分析により行われている	
コメント	プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験			二重盲検	二重盲検	FAS	問題なし	問題なし	著者に製造元社員を含むが臨床試験登録あり		試験対象者が男性のみ	コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgあるいは135mgを含む届け製品と同じ性状の食品を摂取	プラセボ対照	学術的なコンセンサスのある測定法にて得られたアウトカム指標		冷水負荷は学術的にコンセンサスが得られた寒冷負荷方法													

【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。

エビデンス総体の質評価シート

商品名:エスト リキッドサプリメント+

対象	冷えを感じる成人健常者
介入	コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取
対照	対照食品の摂取

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						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
皮膚温	RCT/2	0	0	-1	0	0										エビデンスの強さ “中(B)”

コメント(該当するセルに記入)

				採用文献2報の合計症例数が100例に満たない		著者に製造元社員を含むが臨床試験登録あり	該当せず	定性的研究レビューのため該当せず							バイアスリスクは低く、採用文献2報のいずれも、クロロゲン酸群において冷水負荷後の皮膚温が対照群と比較して有意に回復しており、非一貫性は低い。については不明である。また、著者に製造元社員を含むが臨床試験登録あり、出版バイアスは低い。症例数が100例に満たない。
--	--	--	--	------------------------	--	----------------------	------	------------------	--	--	--	--	--	--	---

【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:エスト リキッドサプリメント+

リサーチ クエスチョン	リサーチクエスチョン: 冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した皮膚温を回復するか
P	冷えを感じる成人健常者
I(E)	コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取
C	対照食品の摂取

O1	皮膚温(末梢皮膚温)
バイアスリスクの まとめ	採用文献2報のバイアスリスクのまとめは、いずれも“低(0)”のため、バイアスリスクは“低(0)”と評価した。
非直接性の まとめ	採用文献2報の試験対象者は、女性のみであるもの、男性のみであるものがそれぞれ1報ずつあり、介入、対照、アウトカムにおいて問題はないため、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報のいずれも、クロロゲン酸類270mg摂取群において冷水負荷後の皮膚温が対照群と比較して有意に回復しているため、“低(0)”と評価した。 不精確性は、採用文献2報の解析対象者数は機能性の評価可能な人数であると考えられるが、2報の合計解析対象者数が100例に満たないため、“中/疑い(-1)”と評価した。 その他(出版バイアス)は、採用文献2報の著者に製造元社員が含まれているが、いずれも臨床試験登録があることから、“低(0)”と評価した。
コメント	評価結果を総括して、エビデンスの強さは“中(B)”と評価した。

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。

商品名:エスト リキッドサプリメント+

1. 研究レビューの結果

ヒトのランダム化二重盲検プラセボ対照試験(以下、RCTと略す)を対象として、リサーチクエスション「冷えを感じる成人健常者において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む食品を単回摂取することで、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含まない対照食品の摂取と比較して、冷えにより低下した皮膚温(末梢皮膚温)を改善するか」に対する研究レビューを実施し、適合するRCT文献2報を採用した。採用したRCT文献は、冷えを感じる日本人成人健常者を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品(飲料)を摂取させ、手部への冷水負荷後の手指先の皮膚温を対照食品(プラセボ飲料)の摂取と比較した試験であり、コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgの摂取により、対照食品の摂取と比較して、冷水負荷後の手指先の皮膚温は有意に回復しており、肯定的な結果であった。コーヒー豆由来クロロゲン酸類の皮膚温(末梢皮膚温)回復作用のメカニズムとしては、クロロゲン酸類の抗酸化作用によって血管拡張因子である一酸化窒素(NO)の生物学的利用能が、クロロゲン酸類の抗酸化作用によって改善することにより、皮膚血流が改善し冷水負荷後の皮膚温の回復を促進することが推定される。NOを産生する血管内皮細胞は全身の血管内腔に存在することから、手部末梢の皮膚血流(末梢血流)の増加による皮膚温(末梢皮膚温)の回復促進効果を、足部末梢を含む四肢末梢に外挿することは科学的に妥当であると考えられる。また、冷水負荷は学術的にコンセンサスの得られた寒冷負荷の手法であり、したがって、コーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgの摂取は冷えにより低下した皮膚温(末梢皮膚温)の回復を改善すると考えられた。なお、採用した文献2報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品(飲料)の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題も報告されていなかった。エビデンス総体の評価では、採用文献2報の解析対象者がそれぞれ21名、22名であり、合計解析対象者は100例に満たないが、出版バイアスは低いこと、いずれの採用文献においてもコーヒー豆由来クロロゲン酸類270mg含有食品(飲料)摂取群は対照群と比較して冷水負荷後の皮膚温は有意に高いことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の冷えにより低下した皮膚温(末梢皮膚温)回復を高める効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

2. 食品の性状に関する考察

採用文献2報の試験食品の性状は、飲料形態であった。本品も飲料の形態であることから、摂取時の食品性状は同一である。また本品は、一日摂取目安量当たり270mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有していることから、本研究レビュー結果を本品に適用できると考えられた。また、採用文献2報の試験食品のコーヒー豆由来クロロゲン酸類と、本品の機能性関与成分のコーヒー豆由来クロロゲン酸類は、同等の方法で製造された、コーヒー豆を基原とするクロロゲン酸類という点で同等であると考えられた。したがって、機能性関与成分の消化吸収に差はないと考えられる。

3. 対象者に対する考察

研究レビューの採用文献2報は、それぞれ日本人女性あるいは日本人男性を対象とした試験であった。いずれの採用文献もコーヒー豆由来クロロゲン酸類270mgを摂取することにより冷水負荷後の手指先の皮膚温回復が対照群と比較して有意に高く、これらの結果から、両性の冷えを感じる成人健常者を対象者とすることに問題はないと考えられた。

4. 一日当たりの摂取目安量

研究レビューの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を270mg摂取することで、冷えにより低下した皮膚温(末梢皮膚温)の回復を改善することが示された。本品には一日摂取目安量当たりのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を270mg含有しているため、研究レビューの結果を外挿可能であると考えられた。

5. 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との関連性

本研究レビューにより表示しようとする機能性は、「本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流(末梢血流)を改善し、低下した皮膚温(末梢皮膚温)の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質(眠りの深さ、すっきりとした目覚め)の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。」である。本研究レビューの結果、クロロゲン酸は、単回摂取により、冷えにより低下した皮膚温(末梢皮膚温)の回復を促進することが明らかとなった。また、測定部位の手指先は身体の末梢部位であること、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の作用機序から手部末梢における結果を足部末梢に外挿することは科学的に妥当であることから、表示しようとする機能性の科学的根拠となると判断した。

【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 (#1):「エスト リキッドサプリメント+」に含有する機能性関与成分 G A B A による睡眠改善の機能性に関するシステマティックレビュー

商品名: エスト リキッドサプリメント+

機能性関与成分名: G A B A

表示しようとする機能性: 本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類と G A B A が含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流 (末梢血流) を改善し、低下した皮膚温 (末梢皮膚温) の回復を助ける機能が報告されています。G A B A は、睡眠の質 (眠りの深さ、すっきりとした目覚め) の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。

作成日: 2021 年 5 月 28 日

届出者名: 花王株式会社

抄 録 (#2)

目的

健常者が、G A B A を含む食品または G A B A そのものを摂取した場合と、G A B A を含まない食品を摂取した場合で、睡眠の質の改善効果に違いがあるかどうかを検証した。

方法

PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)、Google scholar の各データベースを用いて関連研究を検索した。研究の適格基準として以下の PICO を設定し、これに合致した研究を本レビューの対象とした。

- P (対象者): 健常者 (健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人)
- I (介入): G A B A または G A B A を含む食品の経口摂取
- C (対照): プラセボの経口摂取
- O (アウトカム): 睡眠の質

また、本レビューは査読付の RCT 及びこれに準じる研究を対象とし、2 人のレビューワー A、B が独立して関連研究の検索、データ抽出および研究の質の評価、エビデンス総体の評価を行い、結果に相違点等あれば両者の間で協議した。解決が困難な場合はレビューワー C が仲裁した。本研究レビューでは定性的統合のみを行い、定量的統合は行わなかった。

結果

適格基準に合致する研究として 4 報の研究が該当した。4 報の研究ではすべて 1 日あたり 100mg の G A B A を摂取していた。脳波を用いた客観的指標による評価を行っていた 2 報の研究のうち 1 報において、入眠潜時、ノンレム睡眠時間の有意な改善が認められ、残る 1 報もこれらの効果を否定するものではなかった。またこれら 2 報の研究では、主観的指標を用いた評価において起床時の気分の有意な改善が認められた。客観的指標による評価を行わず、主観的指標による評価のみを行っていた 2 報の研究では、各アウトカムにおいて群内差が認められた項目はあるもののプラセボに対する有意な群間差は認められなかった。全体として、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分に対する G A B A の有効性が認められると判断された。またエビデンスの強さとしては、肯定的なエビデンスの質があると判断された。

結論

エビデンス総体として肯定的なエビデンスの強さがあり、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分に対する有効性に関しても肯定的な結果が得られたことから、G A B A を摂取することで睡眠の質（寝つき、眠りの深さ、すっきりとした目覚め）を改善する効果が得られる可能性が高いことが示された。出版バイアス等の可能性が否定できないことから慎重に判断する必要があるものの、G A B A による睡眠の質（寝つき、眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善効果について肯定的な科学的根拠が認められると判断した。

なお、本機能性表示食品は、有効性の確認されたアウトカムのうち、医薬品と同様の効能効果が得られると消費者に誤認を招かないよう、眠りの深さおよびすっきりとした目覚めの改善についてのみ表示することとした。

【はじめに】

論拠（#3）

平成 25 年の国民健康・栄養調査報告（厚生労働省、参考資料 No.1）によると、「寝つきに、いつもより時間がかかった」「夜間、睡眠途中で目が覚めて困った」など睡眠の質に問題を感じている人が多く存在することが示されている。特に「日中、眠気を感じた」と回答した人は 20 歳以上男性 37.7%、20 歳以上女性 43.0% に上るなど、成人の実に 3 人に 1 人が睡眠に問題を感じていることになり、これは現代社会の問題のひとつであると考えられている。睡眠の質は QOL や精神的、肉体的な健康状態にも深く関わることから、睡眠の質を改善することは健康の維持増進に寄与するものであると考えられる。

当該製品の機能性関与成分である G A B A は野菜や果物、穀物などに含まれるアミノ酸の一種である。G A B A には睡眠の質を改善するという研究が報告されている。しかしながら、システマティックレビューとして G A B A の睡眠の質改善効果を検証した研究報告はこれまでになかったことから、本研究レビューを実施することとした。

目的 (#4)

本研究レビューは、以下の PICO を設定し、GABA を摂取することによる睡眠の質に対する有効性を検証することを目的とした。

P (対象者) : 健常者 (健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人)

I (介入) : GABA または GABA を含む食品の経口摂取

C (対照) : プラセボの経口摂取

O (アウトカム) : 睡眠の質

【方法】

プロトコールと登録 (#5)

本研究レビューのプロトコールは事前に設定したが、データベース等への事前登録は行っていない。

適格基準 (#6)

【P(Participants) : 参加者】

健常者 (健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人) とした。ただし、未成年者、妊産婦 (妊娠を計画している者を含む) 及び授乳婦を除いた。

【I(Interventions) : 介入】

GABA または GABA を含む食品の経口摂取とした。介入期間、追跡期間は特に定めなかった。

【C(Comparators) : 比較対照群】

プラセボの経口摂取とした。

【O(Outcome) : 評価項目】

睡眠の質を評価した研究を対象とした。睡眠の質を評価するアウトカム指標としては、脳波、体動などから被験者の睡眠状態を評価する客観的指標がある。特に脳波は、「脳波は脳の機能状態、とりわけ大脳皮質の機能状態と密接に関係しており、意識水準とよく対応して変化する。」「脳波が意識水準とよく対応して変化し、特に睡眠中は著明な変化を示すことから、脳波パターンによって睡眠状態を分類し、眠りの深さの指標とする試みがなされてきた。」(日本睡眠学会「ヒト睡眠の基礎」〈<http://jssr.jp/kiso/hito/hito.html>〉 (参照 2017-12-18) (参考文献リスト No.2)) とある通り、睡眠状態の評価に適した方法である。このことから、客観的指標としては脳波 (脳波と同時に眼球運動や筋電図などを測定する睡眠ポリグラムを含める) を用いた研究をレビュー対象とした。

また、実際に体感として感じる被験者の感覚をアンケート等により数値化した主観的指標についても、被験者の感覚を通じて睡眠の質が反映されることから、睡眠の質の評価方法として有効である。主観的指標としては、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI)、OSA 睡眠質問票 MA 版、セントマリー病院睡眠質問票などの各種睡眠質問票、視覚的アナログ評価尺度 (Visual Analog Scale: VAS) などによる評価指標がある (日本睡眠改善協議会編 (2008)「基礎講座 睡眠改善

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

学」堀忠雄、白川修一郎監修 ゆまに書房 (参考文献リスト No.3)、日本睡眠改善協議会編 (2013)「応用講座 睡眠改善学」堀忠雄、白川修一郎監修 ゆまに書房 (参考文献リスト No.4)。本研究レビューでは、主観的指標として上記の指標のように睡眠の質の評価に広く用いられる指標を用いた研究をレビュー対象とした。

【S(Study design) : 研究デザイン】

無作為化比較試験 (RCT) またはこれに準じる研究として準無作為化比較試験または非無作為化比較試験を対象とした。発表形態は、査読付きの原著論文とし、短報や報告という種類の論文も査読付きで内容が把握できる場合には採用することとした。査読のない論文や学会発表抄録は対象としなかった。また、英語または日本語で記述されている研究を対象とし、既発表の研究を対象とすることとした。

情報源 (#7)

研究論文の検索データベースとして、PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)、Google scholar を用いた。また、必要な場合には関連論文の著者にも連絡をとった。各データベースの最終検索日は 2020 年 5 月 19 日であった。

検索 (#8)

使用したそれぞれのデータベースの検索式は別紙様式 (V) -5 に示した。検索対象範囲は検索日時点でデータベースにあるすべての文献とした。PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)、Google Scholar それぞれにおける検索式を別紙様式 (V) -5 および以下に記載した。

【PubMed】

#	検索式
1	Gamma aminobutyric acid [Title/Abstract] OR GABA [Title/Abstract]
2	oral [Title/Abstract] OR eating [Title/Abstract] OR ingestion [Title/Abstract] OR intake [Title/Abstract] OR diet [Title/Abstract] OR meal [Title/Abstract] OR prandial [Title/Abstract] OR food [Title/Abstract] OR supplement [Title/Abstract] OR capsule [Title/Abstract] OR dietary [Title/Abstract] OR supplementation [Title/Abstract]
3	sleep OR insomnia OR wakefulness OR dysgraphia
4	#1 AND #2 AND #3

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

【The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)】

#	検索式
1	Gamma aminobutyric acid OR GABA [Title, Abstract, Keywords]
2	oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandia OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation [Title, Abstract, Keywords]
3	sleep OR insomnia OR wakefulness OR dysgraphia [search all text]
4	#1 AND #2 AND #3

【JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)】

#	検索式
1	(GABA OR aminobutyric acid OR アミノ酪酸 OR ギャバ) AND (AB/FA) AND (JA/LA OR EN/LA) AND (a1/DT OR a2/DT)
2	経口 OR 食品 OR 食物 OR 食事 OR 摂取 OR サプリメント OR oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation
3	睡眠 OR 眠り OR 寝つき OR 寝付 OR 不眠 OR 覚醒 OR sleep OR insomnia OR wakefulness OR dysgraphia
4	#1 AND #2 AND #3

【Google Scholar】

#	検索式
1	(英語ページを検索) human placebo intitle: sleep intitle: GABA OR intitle: "aminobutyric acid"

研究の選択 (#9)

該当する研究の選択は、適格基準 (#6) に基づき、スクリーニングを実施した。データベース検索から得られた文献を1次スクリーニングの対象とした。1次スクリーニングでは表題および抄録から除外すべきかどうかを判断した。1次スクリーニングを通過したものは2次スクリーニングを行った。2次スクリーニングでは本文全体を精査し、適格基準に合致するかどうか、最終的に研究レビューに採択するかどうかを判断した。1次スクリーニングと2次スクリーニングは2人のレビューワーA、Bが独立して実施した。その後、それぞれの結果を照合し、一致していない研究については両者が協議の上で決定した。それでも

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

不一致である場合にはレビューワーCが判断することとした。

研究の選択に関するフローチャートは別紙様式 (V) -6 に示した。

データの収集プロセス (#10)

別紙様式 (V) -7 に、採用した研究をまとめた。また、別紙様式 (V) -11a に、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は2人のレビューワーA、Bが独立して実施し、不一致がある場合は両者が協議の上で決定した。それでも不一致である場合にはレビューワーCが判断することとした。

データ項目 (#11)

別紙様式 (V) -7 に、各研究の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO または PECO、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、査読の有無の情報をまとめ、記載した。

個別の研究のバイアスリスク (#12)

ランダム化、割付の隠蔽、参加者の盲検性、アウトカム評価者の盲検性、解析方法、不完全アウトカムデータの扱い、選択的アウトカム報告の有無、その他のバイアスについて評価を行った。

それぞれの項目の評価法と結果の分類については、以下の基準に沿って項目ごとに高 (-2)、中/疑い/不明 (-1)、低 (0) の3段階、まとめは高 (-2)、中 (-1)、低 (0) の3段階で評価した。

- ・ランダム化…コンピューターによる乱数表を用いた場合「低」、誕生日、個人ID 試験登録日の偶数・奇数の別等により割付を行った場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

- ・割付の隠蔽…中央登録等により、臨床試験の参加者と実施者の両方が割付を予測できなかった場合「低」、完全に隠蔽されていない場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

- ・盲検性バイアス (参加者) …臨床試験の参加者と関係者への盲検化が確保されていた場合や不十分な盲検化でもアウトカムへの影響が低いと判断される場合「低」、アウトカムへの影響が懸念される場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

- ・盲検性バイアス (アウトカム評価者) …盲検化が確保されていた場合や不十分な盲検化でもアウトカムへ評価の影響が低いと判断される場合「低」、アウトカム評価への影響が懸念される場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

- ・例数減少バイアス…アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で同様と判断される場合「低」、アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で不均衡な場合や、割付けられた介入からかなりの離脱が生じた試験で元の割付ではなく実際に行われた介入を基に解析を行った場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

- ・選択的アウトカム報告に係るバイアス…研究計画書や研究計画の事前登録に記載された主要および副次アウトカムについて、研究計画どおりの方法で全て解析・報告されている場合「低」、あらかじめ指定されていた主要アウトカムの

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

全てが報告されていない場合やあらかじめ指定されていない測定方法、解析方法などを用いて報告されている場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

・その他のバイアス…利益相反の影響など、上記以外のバイアス要因がないと思われる場合「低」、利益相反や研究デザインに関連する潜在的なバイアスがあると思われる場合、不正が疑われている場合、その他何らかの問題がある場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

要約尺度 (#13)

各アウトカムにおける群間の平均値差を要約尺度として用いた。

結果の統合 (#14)

本研究レビューではメタアナリシスは実施していない。

全研究のバイアスリスク (#15)

バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアスについて、全研究の総体としてのリスクを評価し、それをもとにしてエビデンス総体の質を評価した。

具体的には、以下の基準に沿って高 (-2)、中/疑い (-1)、低 (0) の3段階で評価した。

- ・バイアスリスク…個々の研究のバイアスリスクを総合的に評価する。例えば「高」が最も多ければ総体として「高」、3段階の評価が同程度混在していれば「中」、「低」が最も多ければ総体として「低」とする。
- ・非直接性…個々の研究の非直接性を総合的に評価する。例えば「高」が最も多ければ総体として「高」、3段階の評価が同程度混在していれば「中」、「低」が最も多ければ総体として「低」とする。
- ・非一貫性…個々の研究の効果の程度を有意差の有無等により「効果あり」または「効果なし」の二値的基準で判断し、「効果あり」または「効果なし」の研究が多数を占めほぼ一貫している場合は非一貫性は「低」、「効果あり」または「効果なし」のどちらか一方の研究が他方に優れば「中」、「効果あり」と「効果なし」の研究がほぼ同数であれば「高」とする。
- ・不精確…個々の研究の予定症例数が達成されたかどうかを判断し、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていれば「低」、半数程度の研究で予定症例数が達成されていれば「中」、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていなければ「高」とする。なお、予定症例数が不明な場合でも、有意差が検出できているなど症例数が十分であると判断されれば予定症例数が達成されているとみなす。
- ・出版バイアス…定量的統合が可能な場合は Funnel plot による評価を行う。Funnel plot が行えない場合は不明とする。
- ・エビデンス総体の質…アウトカム指標ごとに評価した。RCT またはこれに準じる研究のみでまとめられたエビデンス総体の評価として最も高い評価を初期値として与え、GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) の評価方法を参考にしてエビデンスの質を下げるバイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、その他 (出版バイアスなど) の各項目の評価を加えて最終的な評価を決定

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

した。

追加的解析 (#16)

追加的解析は実施しなかった。

【結果】

研究の選択 (#17)

対象研究の抽出までのフローチャートを別紙様式 (V) -6 に示した。データベースにより検索された文献は合計 543 報であった。1 次スクリーニングにより 17 報に絞込み、さらに 2 次スクリーニングによって前述の条件に合致する研究を選択した結果、対象研究は 4 報となった。採用文献リストは別紙様式 (V) -7 にまとめた。なお、2 次スクリーニングにて除外した研究については、その理由とともに、除外文献リストを別紙様式 (V) -8 にまとめた。

研究の特性 (#18)

最終的に採用文献として評価した研究 4 報は別紙様式 (V) -7 に示したように以下の特徴があった。

【採用文献リスト No.1 (Yamatsu2015)】

健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人 (平均年齢 36.8±8.9 歳、男性 7 名女性 9 名) を参加者とし、GABA100mg を配合したカプセル剤を毎日就寝 30 分前に、1 日 1 回、7 日間摂取していた。GABA 群、プラセボ群ともに 8 名中 7 名が試験を完了していた。脱落の理由は、病気および脳波データが得られなかったためであった。

【採用文献リスト No.2 (Yamatsu2016)】

健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人 (平均年齢 37.7±11.5 歳、年齢幅 24-57 歳、男性 6 名女性 4 名 (1 群あたり 10 名)) を参加者とし、GABA 100mg を配合したカプセル剤を毎日就寝 30 分前に、1 日 1 回、7 日間摂取していた。10 人の参加者全員が試験を完了した。

【採用文献リスト No.3 (外菌 2016a)】

健常な範囲内で睡眠の不調および疲労を感じている人 (年齢 30 歳以上 60 歳以下、最終解析人数：男性 28 名女性 27 名、GABA 群：27 名(44.5±8.0 歳)、プラセボ群：28 名(44.3±8.9 歳) を参加者とし、GABA100mg を配合したカプセル剤を毎日就寝 1 時間～30 分前に、1 日 1 回、12 週間摂取していた。62 名の参加者の全員が試験を完了したが、有効性解析対象除外基準に該当した 7 名は有効性解析対象から除外し、最終的に 55 名が解析対象となった。

【採用文献リスト No.4 (外菌 2016b)】

ストレスによる肌荒れの自覚、および健常な範囲内で睡眠の不調および疲労を感じている成人女性 (年齢 30 歳以上 50 歳以下、最終解析人数：36 名、G A

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

B A群 : 17 名 (39.00±6.57 歳)、プラセボ群 : 19 名 (40.95±5.71 歳) を参加者とし、G A B A 100mg を配合したカプセル剤を毎日就寝 1 時間～30 分前に、1 日 1 回、8 週間摂取していた。40 名の参加者のうち、自己都合での脱落および禁止事項等に該当した計 4 名を除外し、最終的に 36 名が解析対象となった。

研究内のバイアスリスク (#19)

各研究のバイアスリスクの評価は別紙様式 (V) -11a に記載した。評価した 4 報の研究のうち、割付の隠蔽や利益相反に関する記述がないものがあつた。

個別の研究の結果 (#20)

評価対象とした 4 報の研究について、以下に研究の結果の概要を示した。

【採用文献リスト No.1 (Yamatsu2015)】

健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人 (平均年齢 36.8±8.9 歳、男性 7 名女性 9 名) を参加者とし、非無作為化プラセボ対照単盲検試験として、G A B A 100mg を配合したカプセル剤を毎日就寝 30 分前に、1 日 1 回、7 日間摂取していた。評価指標としては、睡眠の質について脳波を用いた客観的指標および VAS 等を用いた主観的指標で評価していた。本研究は G A B A 群、プラセボ群以外に他の食品群 2 群を設定した全 4 群での比較であり、G A B A 群とプラセボ群は結果的に被験者が同一のためクロスオーバーのデザインとなっていた。客観的指標および主観的指標の両指標において、G A B A 群はプラセボ群と比較して有意な効果は確認されなかつた。

【採用文献リスト No.2 (Yamatsu2016)】

健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人 (平均年齢 37.7±11.5 歳、年齢幅 24-57 歳、男性 6 名女性 4 名 (1 群あたり 10 名)) を参加者とし、無作為化プラセボ対照単盲検クロスオーバー試験として、G A B A 100mg を配合したカプセル剤を毎日就寝 30 分前に、1 日 1 回、7 日間摂取していた。評価指標としては、睡眠の質について脳波を用いた客観的指標および VAS 等を用いた主観的指標で評価していた。本研究は Yamatsu2015 の研究結果を受けて、被験者数を増やし、G A B A 群とプラセボ群の 2 群での比較とした試験デザインで再度実施されたものである。G A B A 群はプラセボ群と比較して、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分の有意な改善が認められた。

【採用文献リスト No.3 (外菌 2016a)】

健常な範囲内で睡眠の不調および疲労を感じている人 (年齢 30 歳以上 60 歳以下、G A B A 群 : 27 名 (44.5±8.0 歳)、プラセボ群 : 28 名 (44.3±8.9 歳) を参加者とし、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験として、G A B A 100mg を配合したカプセル剤を毎日就寝 1 時間～30 分前に、1 日 1 回、12 週間摂取していた。62 名の参加者のうち最終的に 55 名が解析対象となった。評価指標としては、PSQI-j、アテネ式不眠尺度を用いた主観的指標で評価していた。G A B A 群、プラセボ群ともに有意な群内変化が確認された項目があつたが、すべての項目において群間での有意差は認められなかつた。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

【採用文献リスト No.4 (外菌 2016b)】

ストレスによる肌荒れの自覚、および健常な範囲内で睡眠の不調および疲労を感じている成人女性 (年齢 30 歳以上 50 歳以下、GABA群: 17 名 (39.00 ± 6.57 歳)、プラセボ群: 19 名 (40.95 ± 5.71 歳)) を参加者とし、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験として、GABA100mg を配合したカプセル剤を毎日就寝 1 時間~30 分前に、1 日 1 回、8 週間摂取していた。40 名の参加者のうち、最終的に 36 名が有効性解析対象となった。評価指標としては、アテネ式不眠尺度を用いた主観的指標で評価していた。GABA群、プラセボ群ともに有意な群内変化が確認されたが、群間での有意差は認められなかった。

結果の統合 (#21)

本研究レビューではメタアナリシスは実施していない。

全研究のバイアスリスク (#22)

各アウトカムのエビデンス総体の質の評価結果を別紙様式 (V) -13a に、バイアスリスクのまとめ、非直接性のまとめ、非一貫性のまとめ、不精確さおよびその他のバイアスのまとめを別紙様式 (V) -14 および以下に示した。

【アウトカム: 入眠潜時、深睡眠潜時、ノンレム睡眠時間、レム睡眠時間、中途覚醒頻度、デルタ波量、主観的評価 (VAS: 寝つきの容易さ、起床時の気分、睡眠の満足度)】

・バイアスリスクのまとめ

2 報の研究 (Yamatsu 2015、Yamatsu 2016) が該当した。2 報とも選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があり中程度のリスクがあった。また 2 報とも単盲検のため盲検性バイアスにリスクがあった。ただし、脳波の解析は外部の脳波計メーカーによるものであり、アウトカム評価者は数値化された脳波データおよびアンケートデータをまとめるだけの作業であったため、アウトカム評価への影響は大きくなく中程度のリスクであると考えられた。例数減少バイアスについては、Yamatsu 2015 の研究では解析方法が PPS であり高いリスクがあった。Yamatsu 2016 の研究は解析方法が ITT であり低リスクであった。その他のバイアスについては、Yamatsu 2015 の研究は利益相反に関する記述がなく、リスクの疑いがあった。Yamatsu 2016 の研究は低リスクであった。Yamatsu 2015 の研究のバイアスリスクは中程度あり、Yamatsu 2016 の研究のバイアスリスクは低いと考えられた。本研究レビュー「考察」の「エビデンスの要約 (#24)」に記載しているように、Yamatsu 2015 の研究は予備試験的に行われたものであり、この研究結果を踏まえて適切な条件で試験された研究が Yamatsu 2016 である。このことから、適切な条件で試験が行われた Yamatsu 2016 の研究結果を重視することが合理的であり、全体としてのバイアスリスクは低いと判断された。

・非直接性のまとめ

2 報とも介入はGABAそのものの経口摂取であり直接的であった。ただし、Yamatsu 2015 の研究では、GABAとプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

試験で評価しており、複数群による多重比較の影響が否定できないため評価を下げた。2報とも成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。また、2報ともプラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。2報ともアウトカムは直接的で問題はなかった。Yamatsu 2015 および Yamatsu 2016 のそれぞれの研究の非直接性は低いと判断され、全体としても非直接性は低いと判断された。

・非一貫性のまとめ

Yamatsu 2016 の研究では、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分の各アウトカムが有意に改善した。一方、Yamatsu 2015 の研究では、数値の改善は認められるものの有意な変化ではなかった。どちらも同じ著者による研究論文であり、これらの結果の解釈について著者に確認したところ、本研究レビュー「考察」の「エビデンスの要約（#24）」に記載の回答を得た。

著者の回答から、Yamatsu 2015 の研究は試験デザインが適切ではなかったことで有意差が検出できなかったが、GABAの睡眠改善効果を否定するものではないと判断された。むしろGABAの睡眠改善効果を示唆し、後に適切な条件で試験された Yamatsu 2016 の研究につながった重要なステップであると考えられた。これらのことから、Yamatsu 2015 においてはGABAの効果が否定されたものではないため効果の判定は保留とするのが適切であり、また、適切な条件で試験が行われた Yamatsu 2016 の研究結果を重視することが合理的であることから、一貫性に問題はないと判断された。

・不精確さおよびその他のバイアスのまとめ

Yamatsu 2015 の研究では被験者数が少ないために有意差が検出できなかった可能性があり、不精確さが大きいと判断された。この結果を受けて試験された Yamatsu 2016 の研究では有意差の検出が可能な被験者数で試験されており、不精確さに問題はなかった。全体としては、予備試験的位置づけの Yamatsu 2015 よりも、適切な条件で試験が行われた Yamatsu 2016 の研究結果を重視することが合理的であり、全体の不精確さは低いと判断された。出版バイアスは、2報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

【アウトカム：睡眠効率】

・バイアスリスクのまとめ

Yamatsu 2016 の研究のみ該当した。選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があり中程度のリスクがあった。また単盲検のため盲検性バイアスにリスクがあった。ただし、脳波の解析は外部の脳波計メーカーによるものであり、アウトカム評価者は数値化された脳波データおよびアンケートデータをまとめるだけの作業であったため、アウトカム評価への影響は大きくなく中程度のリスクであると考えられた。例数減少バイアスについては、解析方法がITTであり低リスクであった。その他のバイアスについては低リスクであった。全体としてバイアスリスクは低いと考えられた。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

・非直接性のまとめ

Yamatsu 2016 の研究のみ該当した。介入はGABAそのものの経口摂取であり直接的であった。成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。プラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは直接的で問題はなかった。全体として非直接性は低いと判断された。

・非一貫性のまとめ

Yamatsu 2016 の研究が該当した。プラセボに比べて介入群の睡眠効率が上昇する傾向が見られたが、有意な差はなかった。1報のみのため効果の一貫性は判断できなかった。

・不精確さおよびその他のまとめ

不精確さは、十分な被験者数で試験されており低リスクであった。出版バイアスは、1報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

【アウトカム：ピッツバーグ睡眠質問票、PSQI-j 合計スコア】

・バイアスリスクのまとめ

3報の研究（Yamatsu 2015、Yamatsu 2016、外菌 2016a）が該当した。Yamatsu 2015、Yamatsu 2016 の研究は選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があり中程度のリスクがあった。また単盲検のため盲検性バイアスにリスクがあった。例数減少バイアスについては、Yamatsu 2015 の研究では解析方法がPPSであり高いリスクがあった。Yamatsu 2016 の研究は解析方法がITTであり低リスクであった。その他のバイアスについては、Yamatsu 2015 の研究は利益相反に関する記述がなく、リスクの疑いがあった。Yamatsu 2016 の研究は低リスクであった。

外菌 2016a の研究は、選択バイアス、盲検性バイアス、選択的アウトカム報告については低リスクであった。例数減少バイアスについては、解析方法がPPSでありリスクがあった。その他のバイアスについては低リスクであった。

全体としてバイアスリスクは低いと考えられた。

・非直接性のまとめ

3報の研究とも、介入はGABAそのものの経口摂取であり直接的であった。成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。プラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは直接的で問題はなかった。全体として非直接性は低いと判断された。

・非一貫性のまとめ

3報の研究とも、介入の有意な効果は確認されておらず、効果の一貫性に問題はなかった。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

・不精確さおよびその他のまとめ

Yamatsu 2015 の研究では被験者数が少ないために有意差が検出できなかった可能性があり、不精確さが大きいと判断された。この結果を受けて試験された Yamatsu 2016 の研究では有意差の検出が可能な被験者数で試験されており、問題はなかった。また、外菌 2016a の研究ではプラセボ効果の影響が高い主観的評価のみを指標としているため、プラセボとの有意差を検出するには被験者数が十分でなかった可能性が考えられた。全体としては、不精確さは中程度あると判断された。出版バイアスは、3 報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

【アウトカム：主観的評価 PSQI-j（睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、日中覚醒困難）】

・バイアスリスクのまとめ

外菌 2016a の研究のみ該当した。選択バイアス、盲検性バイアス、選択的アウトカム報告については低リスクであった。例数減少バイアスについては、解析方法が PPS でありリスクがあった。その他のバイアスについては低リスクであった。全体としてバイアスリスクは低いと考えられた。

・非直接性のまとめ

外菌 2016a の研究のみ該当した。介入は G A B A そのものの経口摂取であり直接的であった。成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。プラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは直接的で問題はなかった。全体として非直接性は低いと判断された。

・非一貫性のまとめ

外菌 2016a の研究のみ該当した。1 報のみのため効果の一貫性は判断できなかった。

・不精確さおよびその他のまとめ

外菌 2016a の研究では、プラセボ効果の影響が高い主観的評価のみを指標としているため、プラセボとの有意差を検出するには被験者数が十分でなかった可能性が考えられ、不精確さは中程度あると判断された。出版バイアスは、1 報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

【アウトカム：アテネ式不眠尺度スコア】

・バイアスリスクのまとめ

2 報の研究（外菌 2016a、外菌 2016b）が該当した。2 報とも選択バイアス、盲検性バイアス、選択的アウトカム報告については低リスクであった。例数減少バイアスについては、2 報とも解析方法が PPS でありリスクがあった。その他のバイアスについては低リスクであった。全体としてバイアスリスクは低い

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

と考えられた。

- ・非直接性のまとめ

2 報とも介入はGABAそのものの経口摂取であり直接的であった。成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。プラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは直接的で問題はなかった。全体として非直接性は低いと判断された。

- ・非一貫性のまとめ

2 報とも介入の有意な効果は見られておらず、効果の一貫性に問題はなかった。

- ・不精確さおよびその他のまとめ

外菌 2016a、外菌 2016b の 2 つの研究はともに、プラセボ効果の影響が高い主観的評価のみを指標としているため、プラセボとの有意差を検出するには被験者数が十分でなかった可能性が考えられ、全体として不精確さは中程度であると判断された。出版バイアスは、2 報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

追加的解析 (#23)

追加的解析は実施しなかった。

【考察】

エビデンスの要約 (#24)

【Totality of evidence の観点からの有効性】

- ・各アウトカムにおける有効性

入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分に関して、Yamatsu 2016 の研究で有意な改善効果が認められた。同じ指標を評価しているもう 1 報の研究 (Yamatsu 2015) においては、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分の数値の改善は認められるものの有意な変化ではなかった。なお、残る 2 報 (外菌 2016a、外菌 2016b) ではこれらの指標を評価しておらず、これらの指標に関するGABAの有効性はYamatsu 2015、Yamatsu 2016 の 2 報の研究から判断すべきであると考えられる。上記 Yamatsu 2015、Yamatsu 2016 の 2 報はどちらも同じ著者による研究論文であり、結果の解釈について著者に確認したところ、以下のような回答を得た。

1. Yamatsu 2015 の研究は予備試験的位置づけで行われたもので、①被験者数が少ないこと、②GABA群、プラセボ群以外の 2 群を含めた全 4 群による多重比較検定であること、の 2 つの理由により有意差が検出されにくい試験デザインであった。

2. Yamatsu 2015 の研究において、4 群比較ではなくGABAとプラセボの 2

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

群での統計解析を試みると、有意差または有意傾向が現れることを確認しており、この結果を踏まえて再度適切な試験デザイン（被験者数を増やし、GABAとプラセボの2群間での比較）で試験したものがYamatsu2016の研究である。

3. Yamatsu2016の研究では被験者数を増やし、GABAとプラセボの2群間での比較を行うなど、適切なデザインで試験したことで有意差が検出されたと考えている。

著者の回答から、Yamatsu 2015の研究は試験デザインが適切ではなかったことで有意差が検出されなかったが、GABAの睡眠改善効果を否定するものではないと判断された。むしろGABAの睡眠改善効果を示唆し、後に適切な条件で試験されたYamatsu 2016の研究につながった重要なステップであると考えられた。以上のことから、Yamatsu 2015においてはGABAの効果が否定されたものではないため効果の判定は保留とするのが適切であり、適切な条件で試験されたYamatsu 2016の研究結果を重視することが合理的であることから、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分に関して有効性が認められると判断された。

・主観的指標に対する考察

主観的指標を評価した2報（外菌 2016a、外菌 2016b）の研究からは、GABAによる睡眠の質の有意な改善効果は認められなかった。これは、主観的指標はプラセボ効果を受け易く、プラセボ群でも有意な群内差が見られていたことで、群間での有意差が検出できなかつたためと考えられる。主観的指標は睡眠の質の有力な評価方法ではあるが、個人差が大きく、また客観的指標との相関性の低さも指摘されているため、客観的指標と主観的指標は別々の指標として取り扱い、また、客観的指標をより重視することが合理的であると考えられる。

また、Yamatsu 2016の研究について、脳波計を用いた客観的評価においては入眠潜時が有意に改善していたが、主観的評価（寝つきの容易さ）については有意差が検出されていなかった点についても、同様の理由で説明される。従って、主観的評価（寝つきの容易さ）において有意差のないことが入眠潜時の改善効果を否定するものではないと考えられる。

・有効性が確認されなかった指標について

本研究レビューで評価した研究では、脳波による測定において、入眠潜時やノンレム睡眠時間のほか、深睡眠潜時、レム睡眠時間、中途覚醒頻度、睡眠効率、デルタ波量を測定していた。また、主観的評価方法として各種睡眠質問票やVASを用いた評価を行っていた。これらの指標は、睡眠に問題を感じている人に見られる症状である入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、睡眠の質の悪さや睡眠後の非回復感等の自覚症状などに対する評価指標であり、それぞれの指標は別々の角度から睡眠の質を評価するものである。すなわち、入眠潜時は入眠までの時間を表し、入眠困難の指標となる。ノンレム睡眠時間およびレム睡眠時間はそれぞれ深い眠り、浅い眠りの時間を表し、睡眠時間全体における深い

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

眠りの量という観点から睡眠の質を客観的に評価する指標となる。深睡眠潜時は入眠後に最も深い睡眠に至るまでの時間であり、深い眠りが得られるまでの時間（速さ）という観点から睡眠の質を客観的に評価する指標である。中途覚醒頻度は、夜間の中途覚醒の回数を表し、睡眠持続性の障害に関する評価指標となる。睡眠効率 は就床時間に対する睡眠時間の割合を表し、入眠困難や中途覚醒の指標となる。デルタ波量は、最も深い睡眠時に観測される脳波であり、睡眠において重要とされる睡眠の第一周期の眠りの深度という観点から睡眠の質を客観的に評価する指標である。また、主観的指標に関しても、それぞれの指標が評価しようとするものは睡眠の質のひとつの側面であり、それぞれ別の角度から睡眠の質を評価するものである。

これらの指標は、上述のように睡眠の質を様々な角度から評価する指標であり、摂取する機能性関与成分の特性によって有効性が現れる指標は異なると考えられる。従って、ひとつの指標が改善したことをもって睡眠の質全体が改善する旨の表示をすることは不適切である。本研究レビューでは、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分においてGABAの有効性が確認されたが、他の指標については有効性は確認されなかった。このため、睡眠の質全体が改善する旨の表示や、有効性が確認された指標以外の指標についての睡眠の質が改善する旨の表示をすることは不適切であると考えられる。

・ Totality of evidence の観点からの有効性

前述の「各アウトカムにおける有効性」「主観的指標に対する考察」に記載した通り、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分の3つの指標については有効性があるとする十分な根拠があると考えられる。一方、「有効性が確認されなかった指標について」に記載した通り、上記以外の指標については有効性が確認できなかったことから、上記3つの指標以外の指標の改善の旨の表示は不適切であり、また、睡眠の質全体の改善の旨の表示も不適切である。Totality of evidence の観点から、本研究レビューでは睡眠の質として、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、起床時の気分が改善されたと結論付けられると考えられる。

【エビデンス総体】

本研究レビュー「結果」の「全研究のバイアスリスク (#22)」で述べたとおり、各アウトカムのバイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、その他のバイアスは、不精確さや出版バイアスなどの問題はあってものおおむね低いレベルに収まっており、全体としてはエビデンス総体への影響は低いと判断された。このことから、各アウトカムには肯定的なエビデンスの質があると判断された。

【食品性状】

本研究レビュー中で評価された各研究では、被験サンプルとしてカプセル剤の形態で摂取していた。本研究レビュー結果を特に消化が遅いと考えられる形態の食品へ適用することは、同様の効果が得られるかどうか不明なため注意が必要であると考えられる。一方、GABAは水への溶解性が高く腸管より速やかに吸収されることから、一般的な性状の食品であれば様々な食品に本研究

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

レビュー結果を適用できると考えられ、当該食品に適用することに問題はない。また、GABAの消化吸収を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要であると考えられる。

【試験対象者と当該製品が想定する主な対象者】

本研究レビューにおいて有意な入眠潜時の短縮、ノンレム睡眠時間の増加、起床時の気分の改善が認められた。これらの指標を評価していた2報の研究（Yamatsu 2015、Yamatsu 2016）の著者に被験者特性について確認したところ、2報の研究ではどちらも睡眠にある程度の問題を感じている人を被験者として集めたが、病者にあたる者は除外し、健常者であることを確認して試験を行なったとの回答を得ている。さらに具体的には、通院や服薬を行なっている者、入眠障害・中途覚醒・熟眠障害・早朝覚醒などの症状がしばしば起こりかつ1ヶ月以上続く状態（不眠症）と判断される者、睡眠時無呼吸症候群や下肢静止不能症候群などの睡眠関連疾患があると思われる者、不眠症状の原因が別の疾患にあると思われる者が除外されていた。これにより、一時的・短期的に夜間良く寝られない状態の者が選抜されたが、このような症状は一時的なストレスなどが原因で起こる生理学的反応としての不眠であって病気（不眠症）ではないとされている（日本睡眠学会「睡眠障害の基礎知識」〈<http://jssr.jp/kiso/syogai/syogai01.html>〉（参照 2017-12-18）（参考文献リスト No.13））。従って、論文の被験者としては、健常な範囲内で一時的な睡眠の問題を感じている人であると言え、本機能性表示食品の想定する対象者も同様の者とした。なお、病者に関しては本研究レビューの対象外であり、本研究レビューの結果を病者に適用することは不適切であると考えられる。

【機能性関与成分の定性的性状】

本研究レビューで評価した機能性関与成分GABAは分子量 103.12 の単一の低分子化合物である。このため、基原によらずGABAの性状は一定であり、定性的性状の違いは考慮する必要がないと考えられる。本研究レビューの結果は、あらゆる基原のGABAに適用できると考えられる。

【機能性関与成分の一日摂取目安量】

本研究レビューにおいて有意な入眠潜時の短縮、ノンレム睡眠時間の増加、起床時の気分の改善が認められたが、これらの指標を評価していた2報の研究では1日あたり 100 mg のGABAを摂取していた。従って一日摂取目安量としては、1日あたり 100 mg とすることが適切と考えられる。一方、100 mg 未満のGABAを摂取する場合については効果が不明であることに注意が必要である。当該製品は一日摂取目安量あたり 100 mg のGABAを含むため、本研究レビューの結果を適用することに問題はない。

【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】

本研究レビューの対象とした4報の研究のうち2報の研究（Yamatsu 2015、Yamatsu 2016）では、脳波を用いた客観的指標を用いて睡眠の質を評価し、入眠

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

潜時の短縮とノンレム睡眠時間の増加が確認された。脳波は本研究レビュー「方法」の項目で述べたように、睡眠の状態を評価するのに適した指標である。入眠潜時の短縮は、寝つきまでの時間が短くなることであり、寝つきが改善されたことを示す。また、ノンレム睡眠は覚醒状態、レム睡眠と比べて最も深い睡眠であり、本指標を評価していた2報の研究では全睡眠時間に対するノンレム睡眠時間の相対的な時間の長さを測定している。相対的なノンレム睡眠の時間が増加したのは浅い睡眠が深い睡眠になったためであると考えられ、睡眠の深さが改善されたことを示す。従って、これらの指標の改善は睡眠の質（寝つき、眠りの深さ）の改善と行うことができると考えられる。

一方、上記2報 (Yamatsu 2015、Yamatsu 2016) の研究では脳波に加えてアンケート (VAS) を用いた主観的指標による睡眠の質の評価を行っており、起床時の気分の有意な改善が確認された。具体的にどのようなアンケートを行ったかを著者に確認したところ、起床時に、眠気がなく「すっきりしている」と感じる度合いをVASによって評価しており、起床時の眠気を評価したものであった。眠気は言葉通り眠気と表現されることもあるが、疲れやだるさという別の形で訴えられることもあり、(日本睡眠学会「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン」<http://jssr.jp/data/guideline.html> (参照 2018-4-11) (参考文献リスト No.5))、睡眠時無呼吸症候群の診断として「過剰な日中の眠気」のほかに「すっきりしない目覚め」などの自覚症状が診断基準になる (柳澤信夫 (2017)「高齢者の睡眠とその障害」長寿科学振興財団 (参考文献リスト No.6)) など、眠気感覚は眠気という言葉以外でも表現される。実際、セントマリー病院睡眠質問票では「今朝、起床した後、どのくらい頭がすっきりしていましたか?」という質問項目に対し、「まだ実際、大変眠かった」から、「大変すっきりしていた」の6段階で回答するように、すっきりという表現も眠気の有無を示す尺度として用いられる。なお、眠気をVASによって評価することは、主観的評価方法として学術的コンセンサスの取れた一般的な方法である (「応用講座 睡眠改善学」(参考文献リスト No.4)、日本睡眠学会編 (2009)「睡眠学」朝倉書店 (参考文献リスト No.7)、鈴木博之 (2007) 眠気・睡眠習慣、入眠感の評価法 (主観的評価)「眠りの科学とその応用」本多和樹監修 シーエムシー出版 (参考文献リスト No.8))。VASによる評価で用いるアンケート用紙上の線分両端の尺度としては「非常に眠い」「まったく眠くない」などの言葉が例として挙げられるが (「応用講座 睡眠改善学」(参考文献リスト No.4))、「たまらなく眠い」「非常にすっきりしている」(角野 (矢野) 悦子、森谷 紜 (2006)「温めたカモミールゼリーの連続摂取が夜間睡眠に及ぼす効果」北海道大学大学院教育学研究科紀要 99, 149-156 (参考文献リスト No.9)) など、決められた表現はなくそれぞれの研究において独自に設定した表現が用いられている。また、VASは眠気のみならず様々な主観的評価を行なうことが可能であるとされており (「眠りの科学とその応用」(参考文献リスト No.8))、自作のVASをOSA睡眠調査票MA版と組み合わせることでより効果的な評価ができる (日本睡眠改善協議会「OSA睡眠調査票MA版」<http://www.jobs.gr.jp/osa_ma.html> (参照 2018-4-11) (参考文献リスト No.10)) とされるなど、VASは自由度の高い設問が可能である。実際、日本睡眠学会機関誌 Sleep and Biological Rhythms には、睡眠に関する様々な体感 (安らいだ気持ち、爽快さ、入眠、疲労の回復感、覚醒度、幸福感等) を、VASを用いて評価した論文が報告されているなど (Igaki et al. (2018) Effects

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

of bedtime periocular and posterior cervical cutaneous warming on sleep status in adult male subjects: a preliminary study, *Sleep and Biological Rhythms*, 16:77-84 (参考文献リスト No.11)、Takahashi et al. (2017) Residual effects of eszopiclone and placebo in healthy elderly subjects: a randomized double-blind study, *Sleep and Biological Rhythms*, 15:235-241 (参考文献リスト No.12))、評価したい内容に合わせて最も適した質問項目を設定することが可能である。

以上より、主観的指標による起床時の気分の評価は適切な方法で評価されたものであると考えられる。また、実際のアンケートの内容からは、起床時の眠気が改善しすっきりとした目覚めが得られたことを示すものと考えられるため、睡眠の質(すっきりとした目覚め)の改善とすることができると考えられる。

なお、本機能性表示食品は、有効性の確認されたアウトカムのうち、医薬品と同様の効果効果が得られると消費者に誤認を招かないよう、眠りの深さおよびすっきりとした目覚めの改善についてのみ表示することとした。また、ノンレム睡眠時間および起床時の気分について群間有意差が見られた Yamatsu2016 の研究の、それぞれの項目の前値、後値を著者に連絡を取って確認したところ、ノンレム睡眠時間では介入群前値 68.8→後値 71.0、対照群前値 68.8→後値 65.5、起床時の気分では介入群前値 39.6→後値 60.4、対照群前値 52.4→後値 50.4 であり、介入群内の前後比較で数値が改善していた。そのうえで前後差について介入群と対照群との群間比較で有意差があった。これらのことから、睡眠の質(眠りの深さ、起床時の眠気)の「改善」と表示することができると考えられる。

限界 (#25)

本研究レビューの限界としては以下の通りである。

本研究レビューの対象とした 4 報の研究のうち、2 報の研究 (Yamatsu 2015、Yamatsu 2016) はともにランダム化および割付の隠蔽、研究計画で示された報告すべきアウトカムが詳細に記述されておらずリスクがあった。また、2 報ともにクロスオーバーデザインの試験を行っており、効果の持ち越しの可能性があった。残る 2 報 (外菌 2016a、外菌 2016b) では研究計画で示された報告すべきアウトカムが詳細に記述されておらずリスクがあった。不精確さに関し、外菌 2016a、外菌 2016b の研究ではプラセボ効果の影響が高い主観的評価のみを指標としているため、プラセボとの有意差を検出するには被験者数が十分でなかった可能性が考えられた。レビューレベルの限界に関しては、出版バイアスが不明であり、効果の認められなかった研究が報告されていないリスクがあった。以上のことから、効果を過大評価せず慎重に評価する必要があると考えられる。

結論 (#26)

本研究レビューの結果、エビデンス総体として肯定的なエビデンスの質があり、有効性に関しても入眠潜時の短縮、ノンレム睡眠時間の増加、起床時の気分の改善効果が認められたことから、健常な範囲内で一時的に睡眠に問題を感じ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

ている人が 100 mg の G A B A を配合した食品を摂取した場合、寝つき、眠りの深さ、すっきりとした目覚めについての改善効果が得られる可能性が高いことが示された。なお、本機能性表示食品は、有効性の確認されたアウトカムのうち、医薬品と同様の効能効果が得られると消費者に誤認を招かないよう、眠りの深さおよびすっきりとした目覚めの改善についてのみ表示することとした。出版バイアス等の可能性が否定できないことから慎重に判断する必要があるものの、G A B A による睡眠の質の改善効果について肯定的な科学的根拠が認められると判断した。

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

本レビューはG A B Aの原料メーカーである株式会社ファーマフーズにより作成された。同社の本レビューにおける役割はプロトコルの設定、検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価、原稿の起草である。

各レビューワーカーの役割

- ・レビューワーカーA
検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価
- ・レビューワーカーB
検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価
- ・レビューワーカーC
研究責任者、プロトコルの設定、レビューワーカーA およびB の仲裁（検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価）、エビデンス総体の総括の評価、本体の起草

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: PubMed

商品名: エスト リキッドサプリメント+

タイトル: GABAの睡眠改善効果
リサーチクエスチョン: 健常者が、GABAを含む食品を摂取する場合と、GABAを含まない食品を摂取する場合で、睡眠改善効果に違いがあるか
日付: 2020/5/19
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	Gamma aminobutyric acid[Title/Abstract] OR GABA [Title/Abstract]	60599
2	oral[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract] OR ingestion[Title/Abstract] OR intake[Title/Abstract] OR diet[Title/Abstract] OR meal[Title/Abstract] OR prandial[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract] OR capsule[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR supplementation[Title/Abstract]	1703295
3	sleep OR insomnia OR wakefulness OR dysgraphia	225051
4	#1 AND #2 AND #3	209

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)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

商品名: エスト リキッドサプリメント+

タイトル: GABAの睡眠改善効果
リサーチクエスション: 健常者が、GABAを含む食品を摂取する場合と、GABAを含まない食品を摂取する場合で、睡眠改善効果に違いがあるか
日付: 2020/5/19
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	Gamma aminobutyric acid OR GABA [Title, Abstract, Keywords]	2823
2	oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandia OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation [Title, Abstract, Keywords]	325666
3	sleep OR insomnia OR wakefulness OR dysgraphia [search all text]	44855
4	#1 AND #2 AND #3	107

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)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果: JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)

商品名: エスト リキッドサプリメント+

タイトル: GABAの睡眠改善効果
リサーチクエスション: 健常者が、GABAを含む食品を摂取する場合と、GABAを含まない食品を摂取する場合で、睡眠改善効果に違いがあるか
日付: 2020/5/19
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(GABA OR aminobutyric acid OR アミノ酪酸 OR ギャバ) AND (AB/FA) AND (JA/LA OR EN/LA) AND (a1/DT OR a2/DT)	29936
2	経口 OR 食品 OR 食物 OR 食事 OR 摂取 OR サプリメント OR oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandia OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation	3739794
3	睡眠 OR 眠り OR 寝つき OR 寝付 OR 不眠 OR 覚醒 OR sleep OR insomnia OR wakefulness OR dysgraphia	163899
4	#1 AND #2 AND #3	201

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)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果: Google Scholar

商品名: エスト リキッドサプリメント+

タイトル: GABAの睡眠改善効果
リサーチクエスチョン: 健常者が、GABAを含む食品を摂取する場合と、GABAを含まない食品を摂取する場合で、睡眠改善効果に違いがあるか
日付: 2020/5/19
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(英語ページを検索) human placebo intitle:sleep intitle:GABA OR intitle:"aminobutyric acid"	26

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

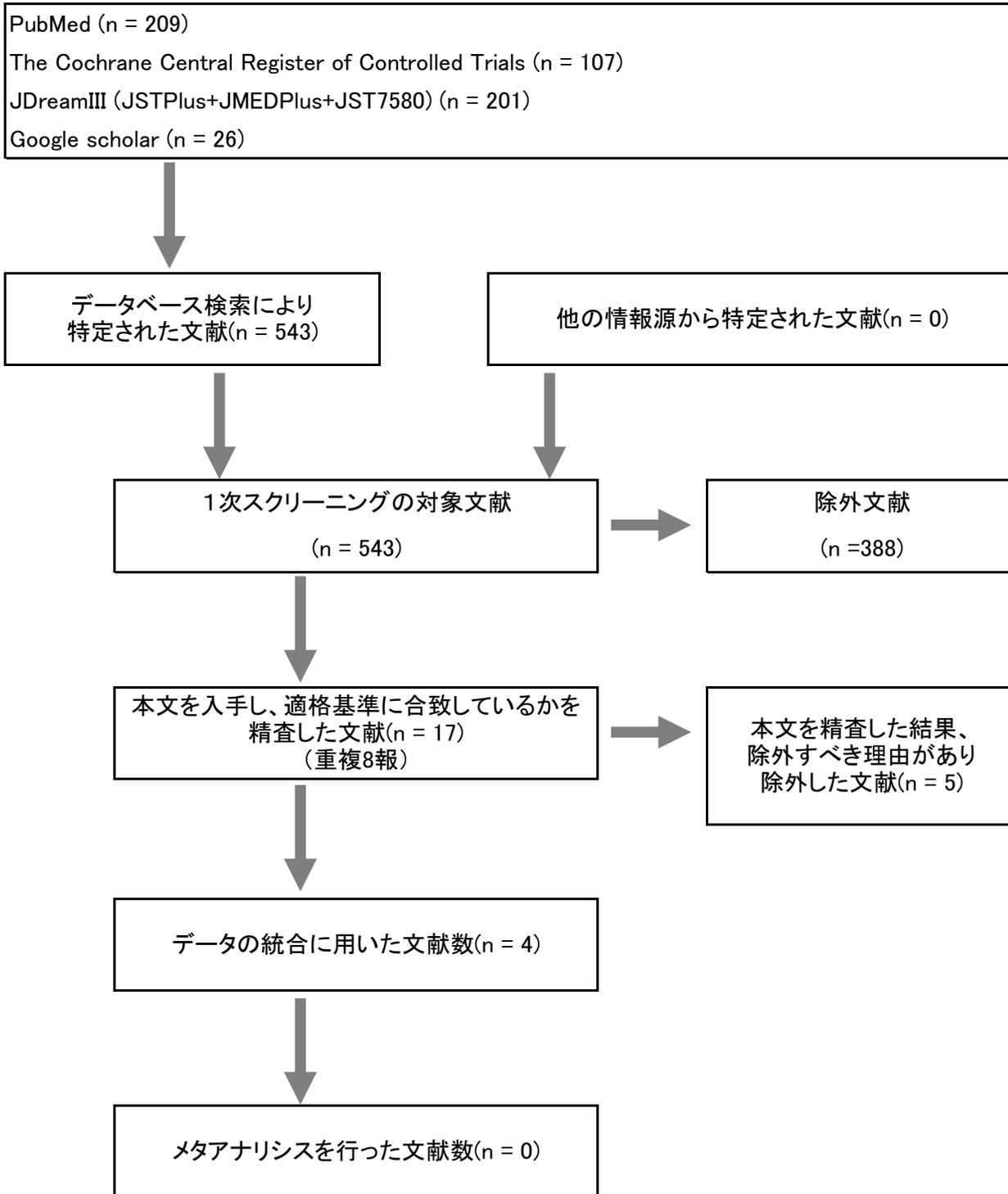
【閲覧に当たっての注意】

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: エスト リキッドサプリメント+



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ため注意すること。

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: エスト リキッドサプリメント+

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	Yamatsu et al. (Yamatsu 2015)	Journal of nutritional science and vitaminology. 61, 182-187 (2015)	The improvement of sleep by oral intake of GABA and apocynum venetum leaf extract	NRCT	(P) 健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人 (I) GABA100mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) 脳波および主観的指標により判定される睡眠状態	株式会社ファーマフーズ	健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人 平均年齢36.8±8.9歳 男性7名女性9名 (GABA群、プラセボ群ともに7名)	GABA100mg 1週間 (GABA群、プラセボ群以外にも2つの群が設定され、同時に試験されている)	プラセボ	PPS	脳波により判定される睡眠の客観的評価(入眠潜時、深睡眠潜時、ノンレム睡眠時間、レム睡眠時間、中途覚醒頻度、デルタ波量)、睡眠の主観的評価(VAS: 睡眠の満足度、起床時の気分、寝付き易さ)、睡眠の主観的評価(ピッツバーグ睡眠質問表)		なし	有
2	Yamatsu et al. (Yamatsu 2016)	Food science and biotechnology. 25, 547-551 (2016)	Effect of oral γ -aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans	RCT	(P) 健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人 (I) GABA100mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) 脳波および主観的指標により判定される睡眠状態	株式会社ファーマフーズ	健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人 平均年齢37.7±11.5歳 年齢幅24-57歳 男性6名女性4名 (1群あたり10名)	GABA100mg 1週間	プラセボ	ITT	脳波により判定される睡眠の客観的評価(入眠潜時、深睡眠潜時、浅ノンレム睡眠時間、深ノンレム睡眠時間、全ノンレム睡眠時間、レム睡眠時間、中途覚醒頻度、睡眠効率、デルタ波量)、睡眠の主観的評価(VAS: 睡眠の満足度、起床時の気分、寝付き易さ)、睡眠の主観的評価(ピッツバーグ睡眠質問表)		なし	有
3	外園ら (外園 2016a)	薬理と治療 44, 1445-1454 (2016)	疲労感や睡眠の問題を自覚している勤労者におけるGABA含有食品の気分・感情および睡眠の質に与える影響—二重盲検無作為化比較試験—	RCT	(P) 健常な範囲内で睡眠の不調および疲労を感じている人 (I) GABA100mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) 主観的指標により判定される睡眠状態	メディカルステーションクリニック	健常な範囲内で睡眠の不調および疲労を感じている人 年齢30歳以上60歳以下 最終解析人数: 男性28名女性27名 GABA群: 27名(44.5±8.0歳) プラセボ群: 28名(44.3±8.9歳)	GABA100mg 12週間	プラセボ	PPS	睡眠の主観的評価(PSQI-j: 合計スコア、睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、日中覚醒困難)、気分、感情に関する主観的評価(POMS2-AS)	疲労感に関する主観的評価(VAS)、睡眠の主観的評価(アテネ式不眠尺度)	なし	有
4	外園ら (外園 2016b)	日本食品科学工学会誌 63, 306-311 (2016)	γ -アミノ酪酸の経口摂取による皮膚状態改善効果	RCT	(P) ストレスによる肌荒れを自覚している成人女性 (I) GABA100mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) 主観的指標により判定される睡眠状態	医療法人社団快晴会新横浜篠原口整形外科・皮膚科新横浜スキンラボセンター	ストレスによる肌荒れの自覚、および健常な範囲内で睡眠の不調および疲労を感じている成人女性 年齢30歳以上50歳以下 最終解析人数: 36名 GABA群: 17名(39.00±6.57歳) プラセボ群: 19名(40.95±5.71歳)	GABA100mg 8週間	プラセボ	PPS	睡眠の主観的評価(アテネ式不眠尺度)、肌質に関する客観的指標(皮膚水分量、経皮水分蒸散量、皮膚弾力性)、肌質に関する主観的指標(アンケート)		なし	有

他の書式を用いる場合は、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 エスト リキッドサプリメント+

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	陽東ら	New Food Industry 52, 7-12 (2010)	GABA茶の抗ストレス効果機能	査読なしのため睡眠を評価していないため
2	岡田ら	日本食品科学工学会誌 47, 596-603 (2000)	γ -アミノ酪酸蓄積脱脂コメ胚芽の経口投与における更年期障害及び初老期精神障害に対する効果	被験者に病者が含まれているため
3	Yamatsu et al.	薬理と治療 41, 985-988 (2013)	Beneficial action of GABA on sleep and frequent night urination in the elderly	被験者に病者が含まれているため
4	H Hokazono et al.	Japanese pharmacology and therapeutics, 44(10), 1445-1454 (2016)	Effects of oral γ -Aminobutyric acid (GABA) administration on sleep in healthy adults - A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study	クロスオーバーデザインの後半で初期値がなくデータが不十分なため
5	株式会社ファーマフーズ	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000030360)	A study for evaluating the effect of the intake of GABA at daytime on sleep: randomized, placebo-controlled, double blind trial, cross-over study	査読付き論文として公表されていないため

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ため注意すること。

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: エスト リキッドサプリメント+

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省 平成25年国民健康・栄養調査報告
2	日本睡眠学会「ヒト睡眠の基礎」 < http://jssr.jp/kiso/hito/hito.html > (参照2017-12-18).
3	日本睡眠改善協議会編 (2008)「基礎講座 睡眠改善学」堀忠雄、白川修一郎監修 ゆまに書房.
4	日本睡眠改善協議会編 (2013)「応用講座 睡眠改善学」堀忠雄、白川修一郎監修 ゆまに書房.
5	日本睡眠学会「ナルコレプシーの診断・治療ガイドライン」 < http://jssr.jp/data/guideline.html > (参照2018-4-11).
6	柳澤信夫 (2017)「高齢者の睡眠とその障害」公益財団法人長寿科学振興財団.
7	日本睡眠学会編 (2009)「睡眠学」朝倉書店.
8	鈴木博之 (2007) 眠気・睡眠習慣、入眠感の評価法(主観的評価)「眠りの科学とその応用」本多和樹監修 シーエムシー出版.
9	角野(矢野)悦子、森谷梨 (2006)「温めたカモミールゼリーの連続摂取が夜間睡眠に及ぼす効果」 北海道大学大学院教育学研究科紀要, 99, 149-156.
10	日本睡眠改善協議会「OSA睡眠調査票MA版」 < http://www.jobs.gr.jp/osa_ma.html >(参照2018-4-11).
11	Igaki et al. (2018) "Effects of bedtime periocular and posterior cervical cutaneous warming on sleep status in adult male subjects: a preliminary study" Sleep and Biological Rhythms, 16:77-84.
12	Takahashi et al. (2017) "Residual effects of eszopiclone and placebo in healthy elderly subjects: a randomized double-blind study" Sleep and Biological Rhythms, 15:235-241.
13	日本睡眠学会「睡眠障害の基礎知識 I. 睡眠異常」 < http://jssr.jp/kiso/syogai/syogai01.html >(参照2017-12-18).

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: エスト リキッドサプリメント+

対象	健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

*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	入眠潜時
-------	------

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	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
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																			
Yamatsu 2015	NRCT	-1	-1	0	-1	-2	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	入眠潜時平均差(min)	-	-	2.4	-	-	-	-5.3	-	-7.7	0.13	効果判定保留 ※別紙様式V-4,V-14参照
Yamatsu 2016	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	入眠潜時平均差(min)	-	-	2.3	-	-	-	-5.0	-	-7.3	0.02	効果あり

コメント(該当するセルに記入)

Yamatsu 2015		不明	不明		単盲検	PPS		不明	利益相反に関する記載なし								記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし				
Yamatsu 2016		不明	不明		単盲検	ITT		不明									記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし				

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)-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: エスト リキッドサプリメント+

対象	健康な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

*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	深睡眠潜時
-------	-------

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	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
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																				
Yamatsu 2015	NRCT	-1	-1	0	-1	-2	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	深睡眠潜時平均差 (min)	-	-	7.0	-	-	-	-5.6	-	-12.6	>0.05	
Yamatsu 2016	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	深睡眠潜時平均差 (min)	-	-	-0.1	-	-	-	-4.1	-	-4.0	>0.05	

コメント(該当するセルに記入)

Yamatsu 2015		不明	不明		単盲検	PPS		不明	利益相反に関する記載なし								記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし		有意差なし		
Yamatsu 2016		不明	不明		単盲検	ITT		不明										記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし		有意差なし	

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。

対象	健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

*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	ノンレム睡眠時間
-------	----------

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	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	
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
Yamatsu 2015	NRCT	-1	-1	0	-1	-2	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	ノンレム睡眠時間平均差 (%)	-	-	(total) -3.5	-	-	-	(total) 1.0	-	(total) 4.5	>0.05	効果判定保留 ※別紙様式V-4,V-14参照
Yamatsu 2016	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	ノンレム睡眠時間平均差 (%)	-	-	(light) -2.7 (deep) -0.6 (total) -3.3	-	-	-	(light) 2.9 (deep) -0.7 (total) 2.2	-	(light) 5.6 (deep) -0.1 (total) 5.5	(light) 0.07 (deep) >0.05 (total) 0.04	totalで効果あり

コメント(該当するセルに記入)

Yamatsu 2015		不明	不明		単盲検	PPS		不明	利益相反に関する記載なし										記載なし	記載なし			検定なし	記載なし	記載なし			検定なし		有意差なし	
Yamatsu 2016		不明	不明		単盲検	ITT		不明											記載なし	記載なし			検定なし	記載なし	記載なし			検定なし			

【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。

対象	健康な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

*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	レム睡眠時間
-------	--------

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	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
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																				
Yamatsu 2015	NRCT	-1	-1	0	-1	-2	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	レム睡眠時間平均差 (%)	-	-	-0.4	-	-	-	-1.6	-	-1.2	>0.05	
Yamatsu 2016	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	レム睡眠時間平均差 (%)	-	-	1.3	-	-	-	-2.8	-	-4.1	>0.05	

コメント(該当するセルに記入)

Yamatsu 2015		不明	不明		単盲検	PPS		不明	利益相反に関する記載なし				介入群が複数(他の食品群)あり				記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし		有意差なし	
Yamatsu 2016		不明	不明		単盲検	ITT		不明									記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし		有意差なし	

【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)-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: エスト リキッドサプリメント+

対象	健康な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

*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	睡眠効率
-------	------

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	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
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																			
Yamatsu 2016	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	睡眠効率平均差 (%)	-	-	-2.8	-	-	-	0.2	-	3.0	0.079	

コメント(該当するセルに記入)

Yamatsu 2016		不明	不明		単盲検	ITT		不明								記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし			
--------------	--	----	----	--	-----	-----	--	----	--	--	--	--	--	--	--	------	------	--	------	------	------	--	------	--	--	--

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)-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: エスト リキッドサプリメント+

対象	健康な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

*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	デルタ波量
-------	-------

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	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
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																				
Yamatsu 2015	NRCT	-1	-1	0	-1	-2	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	デルタ波量平均差(μV2/min)	-	-	-38.0	-	-	-	466.1	-	504.1	>0.05	
Yamatsu 2016	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	デルタ波量平均差(μV2/min)	-	-	368.6	-	-	-	60.6	-	-308.0	>0.05	

コメント(該当するセルに記入)

Yamatsu 2015		不明	不明		単盲検	PPS		不明	利益相反に関する記載なし								記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし		有意差なし	
Yamatsu 2016		不明	不明		単盲検	ITT		不明									記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし		有意差なし	

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。

商品名: エスト リキッドサプリメント+

対象	健康な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

*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	主観的評価 VAS (寝つきの容易さ)
-------	---------------------

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	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
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																				
Yamatsu 2015	NRCT	-1	-1	0	-1	-2	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	主観的評価(VAS)平均差(-)	-	-	1.1	-	-	-	5.1	-	4.0	>0.05	
Yamatsu 2016	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	主観的評価(VAS)平均差(-)	-	-	2.7	-	-	-	5.0	-	2.3	>0.05	

コメント(該当するセルに記入)

Yamatsu 2015		不明	不明		単盲検	PPS		不明	利益相反に関する記載なし								記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし		有意差なし		
Yamatsu 2016		不明	不明		単盲検	ITT		不明										記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし		有意差なし	

【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)-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: エスト リキッドサプリメント+

対象	健康な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

*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	主観的評価 VAS (起床時の気分)
-------	--------------------

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	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
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																			
Yamatsu 2015	NRCT	-1	-1	0	-1	-2	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	主観的評価(VAS)平均差(-)	-	-	7.1	-	-	-	21.6	-	14.5	>0.05	効果判定保留 ※別紙様式V-4.V-14参照
Yamatsu 2016	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	主観的評価(VAS)平均差(-)	-	-	-2.0	-	-	-	20.8	-	22.8	0.025	効果あり

コメント(該当するセルに記入)

Yamatsu 2015		不明	不明		単盲検	PPS		不明	利益相反に関する記載なし				介入群が複数(他の食品群)あり						記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし		有意差なし	
Yamatsu 2016		不明	不明		単盲検	ITT		不明											記載なし	記載なし		検定なし	記載なし	記載なし		検定なし			

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。

対象	健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

*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	主観的評価 PSQI-j (睡眠困難)
-------	---------------------

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	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				
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																								
外菌2016a	RCT	0	0	0	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	主観的評価(PSQI-j)平均差(-)	1.0±0.4	0.8±0.4(4週) 0.9±0.5(8週) 0.8±0.5(12週)	-0.2±0.5(4週) -0.1±0.5(8週) -0.3±0.5(12週)	>0.05 >0.05 <0.05	1.0±0.6	0.7±0.5(4週) 0.8±0.5(8週) 0.7±0.5(12週)	-0.3±0.6(4週) -0.2±0.6(8週) -0.3±0.5(12週)	<0.05 >0.05 <0.05	-0.1(4週) -0.1(8週) 0(12週)	>0.05 >0.05 >0.05						

コメント(該当するセルに記入)

外菌2016a						PPS		不明												12週目のみ有意差あり				4週目、12週目有意差あり		有意差なし	
---------	--	--	--	--	--	-----	--	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------	--	--	--	---------------	--	-------	--

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: エスト リキッドサプリメント+

対象	健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

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

各群の前後の値

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
入眠潜 時	NRCT/ 1 RCT/1	0	0	0	0	-1		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	介入群の有意な効果あり。肯定的なエビデンスの質があると判断できる。
深睡眠 潜時	NRCT/ 1 RCT/1	0	0	0	0	-1		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	介入群の有意な効果は見られない。

主観的 評価 PSQI-j (入眠 時間)	RCT/1	0	0	-1	0	-1		NA	介入群の有意 な効果は見ら れない。							
主観的 評価 PSQI-j (睡眠 時間)	RCT/1	0	0	-1	0	-1		NA	介入群の有意 な効果は見ら れない。							
主観的 評価 PSQI-j (睡眠 効率)	RCT/1	0	0	-1	0	-1		NA	介入群の有意 な効果は見ら れない。							
主観的 評価 PSQI-j (睡眠 困難)	RCT/1	0	0	-1	0	-1		NA	介入群の有意 な効果は見ら れない。							
主観的 評価 PSQI-j (日中 覚醒困 難)	RCT/1	0	0	-1	0	-1		NA	介入群の有意 な効果は見ら れない。							

主観的 評価 アテネ 式不眠 尺度ス コア	RCT/2					研究数 が少な く判断 できな い		定量的 統合は 行わな 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: エスト リキッドサプリメント+

リサーチ クエスチョン	健常者が、GABAを含む食品を摂取する場合と、GABAを含まない食品を摂取する場合で、睡眠改善効果に違いがあるか
P	健常者
I(E)	GABAを含む食品の経口摂取
C	プラセボ(GABAを含まない食品)の経口摂取

アウトカム	<p>入眠潜時、深睡眠潜時 ノンレム睡眠時間、レム睡眠時間 中途覚醒頻度、デルタ波量 主観的評価(寝つきの容易さ) 主観的評価(起床時の気分) 主観的評価(睡眠の満足度)</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>2報の研究(Yamatsu2015、Yamatsu2016)が該当した。2報とも選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があり中程度のリスクがあった。また2報とも単盲検のため盲検性バイアスにリスクがあった。ただし、脳波の解析は外部の脳波計メーカーによるものであり、アウトカム評価者は数値化された脳波データおよびアンケートデータをまとめるだけの作業であったため、アウトカム評価への影響は大きくなく中程度のリスクであると考えられた。例数減少バイアスについては、Yamatsu 2015の研究では解析方法がPPSであり高いリスクがあった。Yamatsu 2016の研究は解析方法がITTであり低リスクであった。その他のバイアスについては、Yamatsu 2015の研究は利益相反に関する記述がなく、リスクの疑いがあった。Yamatsu 2016の研究は低リスクであった。Yamatsu 2015の研究のバイアスリスクは中程度あり、Yamatsu 2016の研究のバイアスリスクは低いと考えられた。本研究レビュー「考察」の「各アウトカムにおける有効性」に記載しているように、Yamatsu 2015の研究は予備試験的に行われたものであり、この研究結果を踏まえて適切な条件で試験された研究がYamatsu 2016である。このことから、適切な条件で試験が行われたYamatsu 2016の研究結果を重視することが合理的であり、全体としてのバイアスリスクは低いと判断された。</p>

<p>非直接性の まとめ</p>	<p>2報とも介入はGABAそのものの経口摂取であり直接的であった。ただし、Yamatsu 2015の研究では、GABAとプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験で評価しており、複数群による多重比較の影響が否定できないため評価を下げた。2報とも成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。また、2報ともプラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。2報ともアウトカムは直接的で問題はなかった。Yamatsu 2015およびYamatsu 2016のそれぞれの研究の非直接性は低いと判断され、全体としても非直接性は低いと判断された</p>
<p>非一貫性その他の まとめ</p>	<p>Yamatsu 2016の研究では、入眠潜時、ノンレム睡眠時間、主観的評価(起床時の気分)の各アウトカムが有意に改善した。一方、Yamatsu 2015の研究では、数値の改善は認められるものの有意な変化ではなかった。どちらも同じ著者による研究論文であり、これらの結果の解釈について著者に確認したところ、本研究レビュー「考察」の「各アウトカムにおける有効性」にも記載の下記の回答を得た。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Yamatsu 2015の研究は予備試験的位置づけで行われたもので①被験者数が少ないこと、②GABA群、プラセボ群以外の2群を含めた全4群による多重比較検定であること、の2つの理由により有意差が現れにくい試験デザインであった。 ・Yamatsu 2015の研究において、4群比較ではなくGABAとプラセボの2群での統計解析を試みると、有意差または有意傾向が現れることを確認しており、この結果を踏まえて再度適切な試験デザイン(被験者数を増やし、GABAとプラセボの2群間での比較)で試験したものがYamatsu2016の研究である。 ・Yamatsu2016の研究では被験者数を増やし、GABAとプラセボの2群間での比較を行うなど、適切なデザインで試験したことで有意差が現れたと考えている。 <p>著者の回答から、Yamatsu 2015の研究は試験デザインが適切ではなかったことで有意差が現れなかったが、GABAの睡眠改善効果を否定するものではないと判断された。むしろGABAの睡眠改善効果を示唆し、後に適切な条件で試験されたYamatsu 2016の研究につながった重要なステップであると考えられた。これらのことから、Yamatsu 2015においてはGABAの効果が否定されたものではないため効果の判定は保留とするのが適切であり、また、適切な条件で試験が行われたYamatsu 2016の研究結果を重視することが合理的であることから、一貫性に問題はないと判断された。</p> <p>不精確さは、Yamatsu 2015の研究では被験者数が少ないために有意差が表れなかった可能性があり、不精確さが大きいと判断された。この結果を受けて試験されたYamatsu 2016の研究では有意差の現われる被験者数で試験されており、不精確さに問題はなかった。全体としては、予備試験的位置づけのYamatsu 2015よりも、適切な条件で試験が行われたYamatsu 2016の研究結果を重視することが合理的であり、全体の不精確さは低いと判断された。出版バイアスは、2報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。</p>
<p>コメント</p>	<p>エビデンス総体の評価として、出版バイアスの疑いが排除できないが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確さは低リスクであることを総体的に考慮し、肯定的なエビデンスの質があると判断された。予備試験的位置づけのYamatsu 2015の研究では明確な有意差は認められなかったものの、適切な条件で試験されたYamatsu 2016の研究において入眠潜時、ノンレム睡眠時間、主観的評価(起床時の気分)の改善に有意な効果が認められていることから、介入が入眠潜時、ノンレム睡眠時間、主観的評価(起床時の気分)の改善に有効であると判断された。</p>

アウトカム	睡眠効率
バイアスリスクのまとめ	Yamatsu 2016の研究のみ該当した。選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があり中程度のリスクがあった。また単盲検のため盲検性バイアスにリスクがあった。ただし、脳波の解析は外部の脳波計メーカーによるものであり、アウトカム評価者は数値化された脳波データおよびアンケートデータをまとめるだけの作業であったため、アウトカム評価への影響は大きくなく中程度のリスクであると考えられた。例数減少バイアスについては、解析方法がITTであり低リスクであった。その他のバイアスについては低リスクであった。全体としてバイアスリスクは低いと考えられた。
非直接性のまとめ	Yamatsu 2016の研究のみ該当した。介入はGABAそのものの経口摂取であり直接的であった。成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。プラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは直接的で問題はなかった。全体として非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他のまとめ	Yamatsu 2016の研究が該当した。プラセボに比べて介入群の睡眠効率が上昇する傾向が見られたが、有意な差はなかった。1報のみのため効果の一貫性は判断できなかった。不精確さは、十分な被験者数で試験されており低リスクであった。出版バイアスは、1報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。
コメント	エビデンス総体の評価として、出版バイアスの疑いが排除できないが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確さは低リスクであることを総体的に考慮し、肯定的なエビデンスの質があると判断された。本アウトカムに関して介入の有意な効果は認められず、介入が有効である旨の根拠にはならないと判断された。

アウトカム	ピッツバーグ睡眠質問票、PSQI-j 合計スコア
バイアスリスクのまとめ	3報の研究(Yamatsu 2015、Yamatsu 2016、外菌2016a)が該当した。Yamatsu 2015、Yamatsu 2016の研究は選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があり中程度のリスクがあった。また単盲検のため盲検性バイアスにリスクがあった。例数減少バイアスについては、Yamatsu 2015の研究では解析方法がPPSであり高いリスクがあった。Yamatsu 2016の研究は解析方法がITTであり低リスクであった。その他のバイアスについては、Yamatsu 2015の研究は利益相反に関する記述がなく、リスクの疑いがあった。Yamatsu 2016の研究は低リスクであった。外菌2016aの研究は、選択バイアス、盲検性バイアス、選択的アウトカム報告については低リスクであった。例数減少バイアスについては、解析方法がPPSでありリスクがあった。その他のバイアスについては低リスクであった。全体としてバイアスリスクは低いと考えられた。
非直接性のまとめ	3報の研究とも、介入はGABAそのものの経口摂取であり直接的であった。成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。プラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは直接的で問題はなかった。全体として非直接性は低いと判断された。

非一貫性その他のまとめ	3報の研究とも、介入の有意な効果は見られておらず、効果の一貫性に問題はなかった。不精確さは、Yamatsu 2015の研究では被験者数が少ないために有意差が検出できなかった可能性があり、不精確さが大きいと判断された。この結果を受けて試験されたYamatsu 2016の研究では有意差の検出が可能な被験者数で試験されており、問題はなかった。また、外菌2016aの研究ではプラセボ効果の影響が高い主観的評価のみを指標としているため、プラセボとの有意差を検出するには被験者数が十分でなかった可能性が考えられた。全体としては、不精確さは中程度であると判断された。出版バイアスは、3報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。
コメント	エビデンス総体の評価として、不精確さが中程度あり出版バイアスの疑いが排除できないが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、肯定的なエビデンスの質があると判断された。本アウトカムに関して介入の有意な効果は認められず、介入が有効である旨の根拠にはならないと判断された。

アウトカム	<p>主観的評価 PSQI-j (睡眠の質)</p> <p>主観的評価 PSQI-j (入眠時間)</p> <p>主観的評価 PSQI-j (睡眠時間)</p> <p>主観的評価 PSQI-j (睡眠効率)</p> <p>主観的評価 PSQI-j (睡眠困難)</p> <p>主観的評価 PSQI-j (日中覚醒困難)</p>
バイアスリスクのまとめ	外菌2016aの研究のみ該当した。選択バイアス、盲検性バイアスについては低リスクであった。選択的アウトカム報告は不明な点があり中程度のリスクがあった。例数減少バイアスについては、解析方法がPPSでありリスクがあった。その他のバイアスについては低リスクであった。全体としてバイアスリスクは低いと考えられた。
非直接性のまとめ	外菌2016aの研究のみ該当した。介入はGABAそのものの経口摂取であり直接的であった。成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。プラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは直接的で問題はなかった。全体として非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他のまとめ	外菌2016aの研究のみ該当した。1報のみのため効果の一貫性は判断できなかった。不精確さは、外菌2016aの研究では、プラセボ効果の影響が高い主観的評価のみを指標としているため、プラセボとの有意差を検出するには被験者数が十分でなかった可能性が考えられ、不精確さは中程度であると判断された。出版バイアスは、1報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。
コメント	エビデンス総体の評価として、不精確さが中程度あり出版バイアスの疑いが排除できないが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、肯定的なエビデンスの質があると判断された。本アウトカムに関して介入の有意な効果は認められず、介入が有効である旨の根拠にはならないと判断された。

アウトカム	アテネ式不眠尺度スコア
バイアスリスクのまとめ	2報の研究(外菌2016a、外菌2016b)が該当した。2報とも選択バイアス、盲検性バイアスについては低リスクであった。選択的アウトカム報告は不明な点があり中程度のリスクがあった。例数減少バイアスについては、2報とも解析方法がPPSでありリスクがあった。その他のバイアスについては低リスクであった。全体としてバイアスリスクは低いと考えられた。
非直接性のまとめ	2報とも介入はGABAそのものの経口摂取であり直接的であった。成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。プラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは直接的で問題はなかった。全体として非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他のまとめ	2報とも介入の有意な効果は見られておらず、効果の一貫性に問題はなかった。不精確さは外菌2016a、外菌2016bの2つの研究はともに、プラセボ効果の影響が高い主観的評価のみを指標としているため、プラセボとの有意差を検出するには被験者数が十分でなかった可能性が考えられ、全体として不精確さは中程度であると判断された。出版バイアスは、2報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。
コメント	エビデンス総体の評価として、不精確さが中程度あり出版バイアスの疑いが排除できないが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性は低リスクであることを総合的に考慮し、肯定的なエビデンスの質があると判断された。本アウトカムに関して介入の有意な効果は認められず、介入が有効である旨の根拠にはならないと判断された。

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ため注意すること。

商品名: エスト リキッドサプリメント+

【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、GABAの睡眠の質の改善効果について検証した。本研究レビューの対象とした4報の研究のうち2報の研究(Yamatsu 2015、Yamatsu 2016)では、脳波を用いた客観的指標を用いて睡眠を評価していた。脳波は本研究レビュー「方法」の項目で述べたように、睡眠状態を評価するのに適した指標である。脳波測定から明らかになった入眠潜時の短縮は、寝つきまでの時間が短くなることであり、寝つきが改善されたことを示す。また、ノンレム睡眠は覚醒状態、レム睡眠と比べて最も深い睡眠であり、本指標を評価していた2報の研究では全睡眠時間に対するノンレム睡眠時間の相対的な時間の長さを測定している。相対的なノンレム睡眠の時間が増加したのは浅い睡眠が深い睡眠になったためであると考えられ、睡眠の深さが改善されたことを示す。

一方、上記2報(Yamatsu 2015、Yamatsu 2016)の研究では脳波に加えてアンケート(VAS)を用いた主観的指標による睡眠の質の評価を行っており、起床時の気分の有意な改善が確認された。具体的にごのようなアンケートを行ったかを著者に確認したところ、起床時に、眠気がなく「すっきりしている」と感じる度合いをVASによって評価しており、起床時の眠気の有無を評価したものであった。眠気は言葉通り眠気と表現されることもあるが、疲れやだるさという別の形で訴えられることもあり(参考文献リストNo.5)、睡眠時無呼吸症候群の診断として「過剰な日中の眠気」のほかに「すっきりしない目覚め」などの自覚症状が診断基準になる(参考文献リストNo.6)など、眠気感覚は眠気という言葉以外でも表現される。実際、セントマリー病院睡眠質問票では「今朝、起床した後、どのくらい頭がすっきりしていましたか?」という質問項目に対し、「まだ実際、大変眠かった」から、「大変すっきりしていた」の6段階で回答するように、すっきりという表現も眠気の有無を示す尺度として用いられる。また、眠気をVASによって評価することは、主観的評価方法として学術的コンセンサスの取れた一般的な方法である(参考文献リストNo.7、No.8)。VASによる眠気の評価で用いる、線分両端の尺度としては「非常に眠い」「まったく眠くない」などの言葉が例として挙げられるが(参考文献リストNo.4)、「たまらなく眠い」「非常にすっきりしている」(参考文献リストNo.9)など、決められた表現はなくそれぞれの研究において独自に設定した表現が用いられている。また、VASは眠気のみならず様々な主観的評価を行なうことが可能であるとされており(参考文献リストNo.8)、自作のVASをOSA睡眠調査票MA版と組み合わせることでより効果的な評価ができる(参考文献リストNo.10)とされるなど、VASは自由度の高い設問が可能である。実際、日本睡眠学会機関誌Sleep and Biological Rhythmsには、睡眠に関する様々な体感(安らいだ気持ち、爽快さ、入眠、疲労の回復感、覚醒度、幸福感等)を、VASを用いて評価した論文が報告されているなど(参考文献リストNo.11、No.12)、評価したい内容に合わせて最も適した質問項目を設定することが可能である。以上より、起床時の気分は適切な方法で評価され、眠気が改善しすっきりとした目覚めが得られたことを示すものと考えられる。

なお、本機能性表示食品は、有効性の確認されたアウトカムのうち、医薬品と同様の効能効果が得られると消費者に誤認を招かないよう、眠りの深さおよびすっきりとした目覚めの改善についてのみ表示することとした。また、ノンレム睡眠時間および起床時の気分について群間有意差が見られたYamatsu2016の研究の、それぞれの項目の前値、後値を著者に連絡を取って確認したところ、ノンレム睡眠時間では介入群前値68.8→後値71.0、対照群前値68.8→後値65.5、起床時の気分では介入群前値39.6→後値60.4、対照群前値52.4→後値50.4であり、介入群内の前後比較で数値が改善していた。そのうえで前後差の介入群と対照群との群間比較で有意差があった。これらのことから、睡眠の質(眠りの深さ、起床時の眠気)の「改善」と表示することができると考えられる。

なお、主観的指標を評価した2報(外蘭2016a、外蘭2016b)の研究からは、GABAによる睡眠の質の有意な改善効果は認められなかった。これは、主観的指標はプラセボ効果を受け易く、プラセボ群でも有意な群内差が見られていたことで、群間での有意差が検出できなかつたためと考えられる。主観的指標は睡眠の質の有力な評価方法ではあるが、個人差が大きく、また客観的指標との相関性の低さも指摘されているため、客観的指標と主観的指標は別々の指標として取り扱い、また、客観的指標をより重視することが合理的であると考えられる。

また、Yamatsu 2015およびYamatsu 2016の2報の研究について、脳波計を用いた客観的評価においては入眠潜時が有意に改善していたが、主観的評価(寝つきの容易さ)については有意差が検出されていなかった点についても、同様の理由で説明される。従って、主観的評価(寝つきの容易さ)において有意差のないことが入眠潜時の改善効果を否定するものではないと考えられる。

【食品性状】

本研究レビュー中で評価された各研究では、被験サンプルとしてGABAそのものをカプセル剤の形態で摂取していた。本研究レビュー結果を特に消化が遅いと考えられる形態の食品へ適用することは、同様の効果が得られるかどうか不明なため注意が必要であると考えられる。一方、GABAは水への溶解性が高く腸管より速やかに吸収されることから、一般的な性状の食品であれば様々な食品に本研究レビュー結果を適用できると考えられ、当該食品に適用することに問題はない。また、GABAの消化吸収を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要であると考えられる。

【試験対象者と当該製品が想定する主な対象者】

本研究レビューにおいて有意な入眠潜時の短縮、ノンレム睡眠時間の増加、起床時の気分の改善が認められた。これらの指標を評価していた2報の研究(Yamatsu 2015, Yamatsu 2016)の著者に被験者特性について確認したところ、2報の研究ではどちらも睡眠にある程度の問題を感じている人を被験者として集めたが、病者にあたる者は除外し、健常者であることを確認して試験を行なったとの回答を得ている。さらに具体的には、通院や服薬を行なっている者、入眠障害・中途覚醒・熟眠障害・早朝覚醒などの症状がしばしば起こりかつ1ヶ月以上続く状態(不眠症)と判断される者、睡眠時無呼吸症候群や下肢静止不能症候群などの睡眠関連疾患があると思われる者、不眠症状の原因が別の疾患にあると思われる者が除外されていた。これにより、一時的・短期的に夜間良く寝られない状態の者が選抜されたが、このような症状は一時的なストレスなどが原因で起こる生理学的反応としての不眠であって病気(不眠症)ではないとされている(参考文献リストNo.13)。従って、論文の被験者としては、健常な範囲内で睡眠に問題を感じている人であると言え、本機能性表示食品の想定する対象者も同様の者とした。なお、病者に関しては本研究レビューの対象外であり、本研究レビューの結果を病者に適用することは不適切であると考えられる。

【機能性関与成分の一日摂取目安量】

本研究レビューにおいて有意な入眠潜時の短縮、ノンレム睡眠時間の増加、主観的評価(起床時の気分)の改善が認められたが、これらの指標を評価していた2報の研究では1日あたり100 mgのGABAを摂取していた。従って一日摂取目安量としては、一日あたり100 mgとすることが適切と考えられる。一方、100 mg未満のGABAを摂取する場合については、効果は不明であり、本研究レビューを機能性の根拠とする場合には効果を示す用量として一日摂取目安量あたり100 mg以上のGABAを含むことが必要である。当該製品は一日摂取目安量あたり100mgのGABAを含むため、本研究レビューの結果を適用することに問題はない。

【機能性関与成分の定性的性状】

当該食品の機能性関与成分であるGABAは分子量103.12の単一の低分子化合物であるため、基原による定性的性状の違いは考慮する必要がないと考えられ、本研究レビュー中の個々の論文で評価されたGABAと、当該製品中のGABAは同等のものであると言える。

総合的に判断して、本研究レビューの結果は表示しようとする機能性を直接的に支持するものであると言える。

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。

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	エストリキッドサプリメント+
機能性関与成分名	コーヒー豆由来クロロゲン酸類、GABA
表示しようとする機能性	本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。 <u>GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。</u>

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

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

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）-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。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 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}。
- 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)

表題(PRISMA checklist #1)：「エスト リキッドサプリメント+」が含有する機能性関与成分「GABA」による肌の弾力を維持する機能性に関する定性的研究レビュー

商品名：エスト リキッドサプリメント+

機能性関与成分名： GABA

表示しようとする機能性：本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。

作成日：2021年5月28日

届出者名：花王株式会社

抄 録(PRISMA checklist #2)

【目的】GABAの摂取により肌の弾力を維持することが報告されている。本研究レビューでは、GABAの摂取が、健常者の肌の弾力に与える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、リサーチクエスト「成人健常者に、GABAを含む食品を継続摂取させると、GABAを含まない対照食品と比較して、肌の弾力を維持するか」に基づいて、PubMed、JDreamIII、UMIN-CTRで検索を行った。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、肌の弾力に与える影響を検証した。

【結果】検索の結果、健常な日本成人女性を対象とし、GABA含有食品を8週間摂取させ、肌の状態を対照食品（プラセボ食品）摂取と比較した、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験1報を採用した。GABA100mgを摂取すると、プラセボ食品と比較して、頬の皮膚弾力性評価指標は有意に高い状態を維持していた。また、採用文献では有害事象は認められなかった。

【考察】GABA（100mg/日）の摂取は、肌の弾力を維持する効果を有することが示された。なお、採用文献は日本人女性を対象とした試験であったが、皮膚の構造に男女差は無いことから、性別により機能性や有効性に大きな差が生じることは考えにくいため、日本成人男性への外挿性に問題はないと考えられた。採用文献数が1報と少なく、著者に試験食品の製造元社員が含まれ、臨床試験登録も実施されていないが、解析対象者数も機能性の評価が可能な人数であると

考えられるため、GABAの肌の弾力維持効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

はじめに

論拠(PRISMA checklist #3)

皮膚は人体で最大の面積、重量を有する臓器であり、体内と外界の環境を隔て人体の恒常性を維持する重要な役割を果たしている¹⁾。皮膚構造は、表皮・真皮・皮下組織の3層構造をとっており、中でも真皮は弾力性のある繊維性組織であり、この弾力性が皮膚に強度、柔軟性、硬さを与えることで表皮、皮膚神経、皮膚血管を保護する^{1,2)}。一方、加齢や外的環境により、コラーゲンや弾性線維が影響を受け、真皮の弾力性は低下する^{2,3)}。真皮の弾力性の低下と皮膚の脆弱化は関連しており⁴⁾、脆弱化した皮膚はQOL (quality of life) に大きな影響を与えることから^{5,6)}、弾力の維持は、健康の維持において重要と考えられる。

GABAは野菜や果物、穀物などに含まれるアミノ酸の一種であり、疲労感の緩和⁷⁾や睡眠の質の改善効果^{8,9)}が報告されている。また、正常ヒト真皮線維芽細胞を用いた試験で、GABA存在下にて弾性線維（コラーゲン、エラスチン）の合成が促進すること^{10,11)}や、GABA継続摂取による肌の弾力改善といった肌に対する効果も報告されている¹²⁾。しかしながら、GABAの肌の弾力を維持する効果を検証した研究レビューはない。

目的(PRISMA checklist #4)

本研究レビューでは、GABAを含む食品の継続摂取が健常成人に対して、対照食品と比較し、肌の弾力に及ぼす影響を検証した。

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-」⁷⁾を参考にプロトコールを作成し、文献の検索、文献の選択、質の評価、データ抽出等を行い、定性的研究レビューを作成した。なお、本レビュープロトコールの登録は実施していない。

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

リサーチクエスション

成人健常者に、GABAを含有する食品を継続摂取させると、GABAを含まない対照食品と比較して、肌の弾力を維持するか

適格基準 PICO(S)

P(対象者):成人健常者*1

I(介入): GABA含有食品の継続摂取

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

C(比較)：対照食品の摂取

O(アウトカム)：肌の弾力

S(研究デザイン)：ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial, RCT）

*1:疾病に罹患していない者(未成年、妊産婦および授乳婦を除く)

・情報源(PRISMA checklist #7)

日本語のデータベースはJ DreamIIIを、英語のデータベースはPubMedを用いて検索した。各データベースの開設あるいは掲載されている最初の時点から検索を実施した日までに掲載されていたすべ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	“GABA”[All fields] OR “gamma aminobutyric acid”[All fields] OR “gamma amino butyric acid”[All fields]
2	#1 AND “skin”[All fields]
3	#2 AND “human”[All fields] AND Clinical Trial[Filter]

データベース：J DreamIII

#	検索式
1	GABA OR gamma-aminobutyric acid
2	皮膚 OR 肌
3	Skin
4	“弾力” OR “弾性”
5	#1 AND (#2 OR #3) AND #4

未報告の検索は、UMIN-CTRを用いて、自由記載語：「“GABA” OR “gamma-aminobutyric acid”」、試験進捗情報：「試験終了/Completed」で検索した。

・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の選択をした。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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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 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、介入前後の肌の弾力、有害事象等のデータを収集した。データ収集後、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。

・データの項目(PRISMA checklist #11)

採用文献の対象者の特性と人数、介入条件、介入前後の肌の弾力のデータを要約した。

・個別の研究バイアスリスク(PRISMA checklist #12)

バイアスリスクは、「機能性表示食品一届出資料作成の手引き書」¹³⁾ 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であるため設定しない。

・結果の統合(PRISMA checklist #14)

定性的研究レビューであるため実施しない。

・全研究のバイアスリスク(PRISMA checklist #15)

バイアスリスクは、「機能性表示食品一届出資料作成の手引き書」¹³⁾ 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であるため実施しない。

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 31 報、JDreamIII で 14 報、UMIN-CTR で 25 件が特定された。特定された計 73 報を 1 次スクリーニングの対象とした(別紙様式（V）-6)。文献のタイトルで 1 次スクリーニングを行い、67 報を除外し、残り 6 報の本文を入手し、2 次スクリーニングを実施した。2 次スクリーニングで 5 報除外し(別紙様式（V）-8)、最終的に 1 報を採用文献とした(別紙様式

(V) -7)。

・研究の特性(PRISMA checklist #18)

採用文献 1 報の概要を別紙様式 (V) -7 に記載した。採用した文献はストレスによる肌荒れを自覚している日本成人女性を対象とし、GABA含有食品を8週間摂取させ、肌状態(皮膚水分量、経皮水分蒸散量、皮膚弾力性、肌状態アンケート)を指標とした皮膚状態の改善効果を対照食品(プラセボ食品)の摂取と比較したRCTの査読付き論文であった。

・研究内のバイアスリスク(PRISMA checklist #19)

採用文献の研究のバイアスリスクは以下のように評価し、別紙 (V) - 11a に記載した。

①選択バイアス(ランダム化)

採用文献には具体的なランダム化の方法は記載がないため、“中/疑い(-1)”と評価した。

②選択バイアス(割り付けの隠蔽)

採用文献には具体的な割り付け隠蔽に関する記載がされていたため、“低(0)”と評価した。

③盲検性バイアス(参加者)

採用文献は二重盲検試験のため、“低(0)”と評価した。

④盲検性バイアス(アウトカム評価者)

採用文献は二重盲検試験のため、“低(0)”と評価した。

⑤症例減少バイアス(ITT、FAS、PPS)

採用文献は解析方法がPPSのため、“高(-2)”評価した。

⑥症例減少バイアス(不完全アウトカムデータ)

採用文献には不完全アウトカム報告のリスクが疑われる試験はなかったため、“低(0)”と評価した。

⑦選択的アウトカム報告

採用文献は、前腕部の皮膚弾力性について、対照群と介入群間に有意な差は認められなかったと記載しているものの、測定値を掲載していないことから、“高(-2)”と評価した。

⑧その他のバイアス

採用文献は、著者に製造元社員を含んでおり、臨床試験登録が行われていないため、“中/疑い(-1)”と評価した。

まとめ

採用文献は、症例減少バイアス(ITT、FAS、PPS)、選択的アウトカム報告が“高(-2)”、選択バイアス(ランダム化)、その他のバイアスが“中/疑い(-1)”、残りが

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

“低(0)”であったことから、バイアスリスクのまとめは、“中/疑い(-1)”と評価した。

・非直接性

採用文献の非直接性は以下のように評価し、別紙(V) - 11a に記載した。

対象

採用文献は、日本人成人女性を対象とした試験のため、“中/疑い(-1)”と評価した。

介入

採用文献は、GABAそのものを含有する食品の継続摂取であるため、“低(0)”と評価した。

対照

採用文献は、プラセボ食品を対照とした試験であるため、“低(0)”と評価した。

アウトカム

採用文献は、肌の弾力を含む肌状態をアウトカムとした試験のため、“低(0)”と評価した。

まとめ

採用文献は、対象は“中/疑い(-1)”であったが、残りが“低(0)”のため、非直接性のまとめは、“低(0)”と評価した。

・個別の研究の結果(PRISMA checklist #20)

個別の研究の介入前後の肌の弾力指標である総粘弾性(R2)、正味の弾性(R5)、戻り率(R7)を別紙様式 (V) -11a に記載した。

日本人成人女性に、GABA100mg含有食品または、対照食品(プラセボ食品)を8週間摂取させた試験。

左頬の肌弾力の指標(総粘弾性(R2)、正味の弾性(R5)、戻り率(R7))は、対照食品摂取群に比べ、GABA摂取群が有意に低下を抑制した($p < 0.05$)。

・結果の統合(PRISMA checklist #21)

定性的研究レビューであるため実施しない。

・全研究バイアスリスク(PRISMA checklist #22)

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

バイアスリスク

採用文献のバイアスリスクは、“中/疑い(-1)”のため、バイアスリスクのまとめは、“中/疑い(-1)”と評価した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

非直接性

採用文献は、対象者が日本成人女性であったため、“中/疑い(-1)”であったが、残りが“低(0)”のため、非直接性は、“低(0)”と評価した。

不精確性

採用文献の解析対象者数(36名)は、機能性の評価可能な人数であると考えられるため、不精確性は、“低(0)”と評価した。

非一貫性

採用文献が1報であり不明であるため、非一貫性は“中/疑い(-1)”と評価した。

エビデンスの強さ

非直接性、不精確性、その他は“低(0)”であるが、バイアスリスク、および非一貫性は“中/疑い(-1)”であるため、エビデンスの強さは“中(B)”と評価した。

・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)

ヒトのRCTを対象として、リサーチクエスション「成人健常者に、GABAを含む食品を継続摂取させると、GABAを含まない対照食品と比較して、肌の弾力を維持するか」及びPICO(S)の適格基準に基づき、適合する1報を本研究レビューで採用した。採用したRCT文献は、日本人成人女性を対象とし、GABA含有食品(GABA100mg/日)を8週間継続摂取させ、肌状態への効果を対照食品(プラセボ食品)の摂取と比較した試験であった。皮膚弾力性指標である総粘弾性(R2)、正味の弾性(R5)、戻り率(R7)は、GABA含有食品の8週間継続摂取により、対照食品の摂取と比較して、左頬の肌の弾力低下を有意に抑制したことが確認された。一方で、左前腕の肌の弾力では群間差は認められなかった。

肌状態は、湿度変化、気温変化、紫外線などの環境の変動や刺激により変化する。環境変動が著しい夏と冬における肌状態の比較では、夏に比べ冬の角層水分量が減少し、経皮水分蒸散量(transdermal water loss, TEWL)の上昇、すなわちバリア機能の低下が報告されている^{14,15)}。また、湿度の低下による角層水分量の減少、肌の弾力低下も報告されている^{16,17)}。この環境変動の肌性状への影響は肌の露出状況により異なり、着衣等により露出頻度が低い前腕では頬と比較して環境変動の影響を受けにくく、角層水分量やTEWLの季節変動は頬よりも小さいあるいは変化が認められないことが報告されている^{15,18)}。

採用したRCT文献では、湿度、気温がともに低下していく10月～12月に測定を実施しており、プラセボ摂取群の頬で、角層水分量の減少、バリア機能の低

下、肌の弾力低下が認められている。GABAの摂取は、この環境変動による肌の弾力低下を有意に抑制したと考えられた。一方、プラセボ摂取群の前腕では、角層水分量の減少やバリア機能の低下は認められておらず、肌の弾力については記載がないものの、環境変動による肌の弾力低下がなかったと推測される。そのため採用文献においては、頬で認められたGABAの弾力低下抑制効果が、前腕部では確認されなかったものと考えられた。

皮膚の構造に部位による違いはなく¹⁾、また加齢による肌の弾力低下に部位特異性は認められていないことから¹⁹⁾、肌弾力の維持機能は、全身に外挿することができると考えられた。

また、採用文献は、日本人女性を対象とした試験であったが、皮膚の構造に男女差は無いことから¹⁾、日本成人男女への外挿性に問題はないと考えられた。なお、採用した文献では、GABA含有食品の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題は報告されていなかった。

エビデンス総体の評価では、採用論文が1報であるが、解析対象者数は36名と機能性の評価可能な人数であると考えられるため、GABAの肌の弾力維持効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

採用文献の試験食品は、カプセル状のサプリメントタイプの加工食品であった。本研究レビュー結果を特に消化が遅いと考えられる形態の食品へ適用することは、同様の効果が得られるかどうか不明である。GABAの消化吸収を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要である。一方、GABAは水への溶解性が高く腸管より速やかに吸収されることから、一般的な性状の食品であれば様々な食品に本研究レビューを適用できると考えられる。また本品は、一日摂取目安量当たり100mgのGABAを含有していることから、本研究レビュー結果を本品に適用できると考えられた。

本研究レビューの採用文献では、肌の弾力維持への効果を確認するための評価指標としてCutometerによる皮膚弾性の測定値を用いていた。この指標は、広く学術的に用いられている肌の弾力指標である^{20,21,22)}。このことから評価指標と表示しようとする機能性、「本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。」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)

レビューには以下の限界がある。

①採用文献数

採用文献数は1報であり、本研究における機能性については、後発の1次研究によって大きく変更される可能性は否定できない。しかしながら、解析対象者数が機能性の評価可能な人数と考えられることから、GABAの肌の弾力を維持する科学的根拠は担保されていると考えられる。

②GABAの摂取量

採用文献の摂取量は100mgであり、100mg未満での肌の弾力への効果は不明である。

③対象者

本研究レビューの採用文献は、日本人を対象とした試験の文献であるため、日本人以外での効果は不明である。

・結論(PRISMA checklist #26)

本研究レビューでは、リサーチクエスション「成人健常者に、GABAを含む食品を継続摂取させると、GABAを含まない対照食品と比較して、肌の弾力を維持するか？」を定性的レビューで検証した。

適格基準から、日本成人健常者を対象としたRCT文献1報を採用した。採用したRCT文献で、肌の弾力を維持する効果が認められた。

本研究レビューの結果から、本品に表示しようとする機能性「本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流（末梢血流）を改善し、低下した皮膚温（末梢皮膚温）の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質（眠りの深さ、すっきりとした目覚め）の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。」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、データ収集、質の評価、本文執筆

レビューワーB：文献検索、スクリーニング、データ収集、質の評価

レビューワーC：質の評価、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）-4【添付ファイル用】

【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: エスト リキッドサプリメント+

タイトル:「エスト リキッドサプリメント+」が含有する機能性関与成分「GABA」による肌の弾力を維持する機能性に関する定性的研究レビュー
リサーチクエスション: 成人健常者に、GABAを含有する食品を継続摂取させると、GABAを含まない対照食品と比較して、肌の弾力を維持するか
日付: 2020/10/21
検索者: レビューワーA、B

データベース: PubMed

#	検索式	文献数
1	"GABA"[All fields] OR "gamma aminobutyric acid"[All fields] OR "gamma amino butyric acid"[All fields]	93029
2	#1 AND "skin"[All fields]	608
3	#2 AND "human"[All fields] AND Clinical Trial[Filter]	31

データベース: JDream III

#	検索式	文献数
1	GABA OR gamma-aminobutyric acid	47916
2	皮膚 OR 肌	777261
3	Skin	181257
4	"弾力" OR "弾性"	1028683
5	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	14

データベース: UMIN-CTR

#	検索式	文献数
1	"GABA" OR "gamma-aminobutyric acid"	52
2	#1 AND 試験終了/Completed	25

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

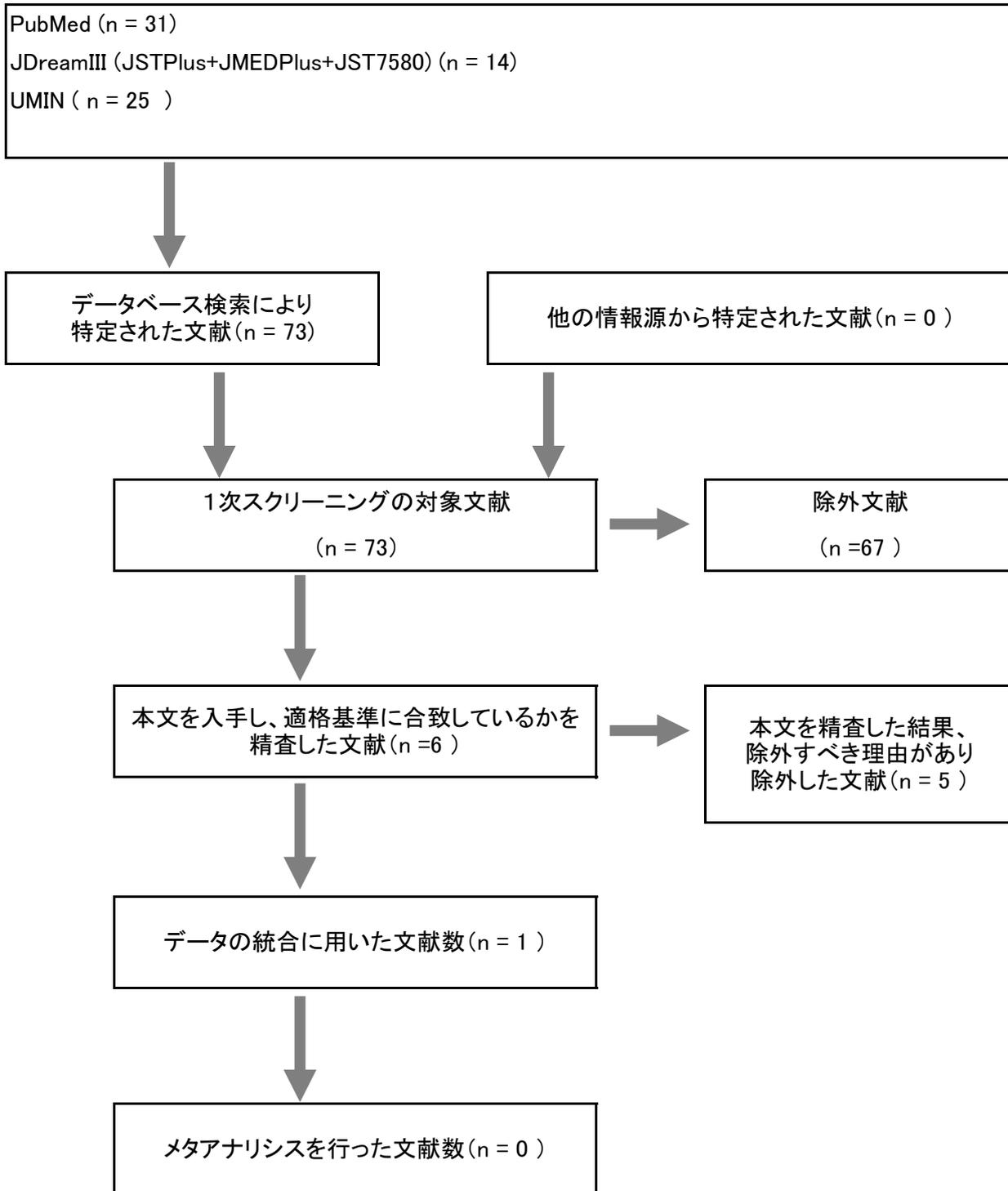
【閲覧に当たっての注意】

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)-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: エスト リキッドサプリメント+



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ため注意すること。

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: エスト リキッドサプリメント+

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	外菌英 樹、上原 絵理子	日本食品科 学工学会誌、 2016; 63 (7): 306-311	γ-アミノ酪 酸の経口摂 取による皮 膚状態改善 効果	プラセボ対 照二重盲 検並行群 間試験	(P) 日本成 人女性 (I) GABA 含有食品 (C) プラセ ボ食品 (O) 肌状 態	日本	【ランダム化】40名 【試験完遂】38名 【解析対象】36名 GABA群: 17名 (平 均年齢39.00歳) プラセボ群: 19名 (平均年齢40.95歳) 【選択基準】ストレスに よる肌荒れを自覚して いる女性(年齢30-50 歳) 角層水分量: 頬50a.u.. 以下且つ前腕35a.u.以下 アテネ式不眠尺度スコ ア6点以上 POMS: 疲労スコア50点 以上、活気スコア50点 以下	GABA含有 ハードカプセル 1粒/日 (GABA100mg /日)を8週間 摂取	プラセボハー ドカプセル1 粒/日(GAB A0mg/日)を8 週間摂取	PPS	肌状態 (皮膚水分 分量、経 皮水分蒸 散量、皮 膚弾力性、 肌状態ア ンケート)	アテネ式 不眠尺 度スコア	試験食品 を摂取した 40名の内 18名に35 名の自他 覚症状が 発現した が、いづ れも試験 食品摂取 との因果 関係は医 師により 否定され た。	有

他の書式を用いる場合は、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: エスト リキッドサプリメント+

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	竹田竜嗣, 上原絵理子, 竹嶋直樹, 長野壮一, 高下秀春, 沢辺昭義	日本農芸化学会大会講演要旨集 2010; 51	大麦乳酸発酵液GABA摂取がヒトの肌に与える効果	講演要旨のため
2	Uehara E, Hokazono H, Sasaki T, Yoshioka H, Matsuo N	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 2017; 81(2): 376-379	Effects of GABA on the expression of type I collagen gene in normal human dermal fibroblasts	ヒトを対象としたものではない
3	外 菌 英 樹	Food Style 21 2017; 21(5): 71-73	澆 澆 ☆ ま る ご と 美 人 ～ 攻 め と 守 り の 美 容 ～ GABA の 美 肌 効 果 と 活 気 ・ 活 力 サ ポ ー ト	査読なしのため
4	Uehara E, Hokazono H, Hida M, Sasaki T, Yoshioka H, Matsuo N	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 2017; 81(6): 1198-1205	GABA promotes elastin synthesis and elastin fiber formation in normal human dermal fibroblasts (HDFs)	ヒトを対象としたものではない
5	外 菌 英 樹	Food Style 21 2018; 22(5): 73-75	攻 め と 守 り の 美 容 健 康 術 深 い 睡 眠 で キ レ イ に ～ 大 麦 乳 酸 発 酵 液 ギ ャ バ ～	査読なしのため

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ため注意すること。

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: エスト リキッドサプリメント+

UMIN-CTR検索結果。自由記載語「GABA」または「gamma-aminobutyric acid」で検索(検索日2020年10月21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)
No. 1	UMIN000041019 2020/8/18	クリニカル・クリエイティブ株式会社	UMIN-CTR	ホヤ由来プラズマローゲンによる認知機能有効性評価、ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	開始前/Preinitiation
No. 2	UMIN000042070 2020/10/12	藤田医科大学	UMIN-CTR	不眠を伴う大腿骨近位部骨折手術患者に対するレンボレキサントの術後せん妄発症予防: ラメルテオンを比較薬とした二重盲検無作為化比較試験(非劣性試験)	限定募集中/Enrolling by invitation
No. 3	UMIN000041291 2020/8/3	株式会社オルトメディコ	UMIN-CTR	被験食品の摂取が健常者の認知機能に及ぼす影響	開始前/Preinitiation
No. 4	UMIN000040943 2020/6/30	株式会社オルトメディコ	UMIN-CTR	被験食品の摂取が健常者の認知機能に及ぼす影響	参加者募集終了-試験継続中/No longer recruiting
No. 5	UMIN000039486 2020/2/14	花王株式会社	UMIN-CTR	認知機能と生体指標の関連性検証[試験番号g2019010]	開始前/Preinitiation
No. 6	UMIN000036941 2020/1/31	九州保健福祉大学	UMIN-CTR	乳酸菌が夏季の気分状態に及ぼす影響	開始前/Preinitiation

No. 7	UMIN000039127 2020/1/18	法政大学	UMIN-CTR	エイコサペンタエン酸の運動時疲労感軽減効果に関する研究	試験終了/Completed
No. 8	UMIN000038851 2019/12/11	九州大学農学 研究院	UMIN-CTR	GABA吸引臨床試験	試験終了/Completed
No. 9	UMIN000038424 2019/11/1	文部科学省	UMIN-CTR	思春期における社会脳のGABAによる神経活動チューニングと社会性の関係	開始前/Preinitiation
No. 10	UMIN000038247 2019/10/9	順天堂大学	UMIN-CTR	低温熟成ニンニク抽出物の認知機能改善効果	試験終了/Completed
No. 11	UMIN000037848 2019/8/31	株式会社ケイ・ エス・オー	UMIN-CTR	エイコサペンタエン酸・ドコサヘキサエン酸摂取による精神的疲労感への影響	試験終了/Completed
No. 12	UMIN000037516 2019/7/31	株式会社TES ホールディングス	UMIN-CTR	食品用粉末物の単回摂取が血中成分に及ぼす影響[試験番号g2019005]	試験終了/Completed
No. 13	UMIN000028404 2018/12/31	カゴメ株式会社	UMIN-CTR	「γ-アミノ酪酸(GABA)」の単回もしくは継続経口摂取による精神的ストレス緩和作用	主たる結果の公表済み/Main results already published

No. 14	UMIN000031758 2018/10/31	株式会社オルト メディコ	UMIN-CTR	認知機能改善効果検証試験	試験終了/Completed
No. 15	UMIN000031757 2018/10/31	株式会社オルト メディコ	UMIN-CTR	認知機能改善効果検証試験	試験終了/Completed
No. 16	UMIN000033738 2018/8/13	株式会社RCT ジャパン	UMIN-CTR	睡眠に関するGABAのSR	開始前/Preinitiation
No. 17	UMIN000032928 2018/6/8	株式会社TES ホールディング ス	UMIN-CTR	被験食品摂取による排尿に 及ぼす影響の検討	試験終了/Completed
No. 18	UMIN000030856 2018/1/17	宮崎大学	UMIN-CTR	天日干したくあんの抗ストレ ス効果を検討する試験	試験終了/Completed
No. 19	UMIN000030360 2017/12/12	株式会社ファーマ フーズ	UMIN-CTR	GABA昼間連続摂取による 睡眠改善効果の検証	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 20	UMIN000030081 2017/11/22	慶應義塾大学	UMIN-CTR	統合失調症における治療反 応性と脳内GABA濃度	一般募集中/Open public recruiting

No. 21	UMIN000029593 2017/11/1	放射線医学総合研究所	UMIN-CTR	22q11.2欠失症候群における脳内ドーパミンおよびGABA神経伝達機能と精神症状との関連に関する研究	限定募集中/Enrolling by invitation
No. 22	UMIN000028863 2017/9/1	慶應義塾大学医学部	UMIN-CTR	精神神経疾患のバイオタイプの同定を目指したTMS-EEG横断研究	一般募集中/Open public recruiting
No. 23	UMIN000028088 2017/7/5	国立病院機構新潟病院	UMIN-CTR	神経変性疾患における神経脱落の可視化を目的としたGABAA受容体脳SPECTの正常データベース構築と応用についての探索的研究	限定募集中/Enrolling by invitation
No. 24	UMIN000027020 2017/4/17	株式会社TTC	UMIN-CTR	成人男女を対象とした「GABA含有食品」の過剰摂取による安全性確認試験	試験終了/Completed
No. 25	UMIN000026920 2017/4/17	戸田中央総合病院	UMIN-CTR	睡眠障害を有する2型糖尿病患者に対してオレキシン受容体拮抗薬が及ぼす血糖変化の検討	試験中止/Terminated
No. 26	UMIN000026858 2017/4/6	EPOC A1601/JASPA C07	UMIN-CTR	GABARNANCE Trial	限定募集中/Enrolling by invitation
No. 27	UMIN000026779 2017/3/30	医療法人花音会みうらクリニック	UMIN-CTR	認知機能に対する大豆ペプチド摂取の影響	試験終了/Completed

No. 28	UMIN000026673 2017/3/24	株式会社TTC	UMIN-CTR	成人男女を対象としたGABA含有食品摂取による睡眠時の脳波に関する検討試験	試験終了/Completed
No. 29	UMIN000025842 2017/1/25	株式会社ファーマフーズ	UMIN-CTR	γ-アミノ酪酸(GABA)とホエイプロテイン共摂取によるヒトの筋肉に及ぼす効果検証	試験終了/Completed
No. 30	UMIN000021178 2016/12/31	カゴメ株式会社	UMIN-CTR	「γ-アミノ酪酸(GABA)」の経口摂取による血圧低下作用	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 31	UMIN000024575 2016/10/27	北海道情報大学	UMIN-CTR	シークワサー果汁の継続摂取による血圧改善作用	試験終了/Completed
No. 32	UMIN000023431 2016/8/2	株式会社ファーマフーズ	UMIN-CTR	GABA、クワンソウ抽出物、ラフマ抽出物の共摂取による睡眠改善効果検討試験	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 33	UMIN000023184 2016/7/15	北海道情報大学	UMIN-CTR	梅エキスの継続摂取による血圧改善作用	試験終了/Completed
No. 34	UMIN000023038 2016/7/7	浜松医科大学	UMIN-CTR	感情と認知機能の関連性についての脳機能イメージング研究	一般募集中/Open public recruiting

No. 35	UMIN000022752 2016/6/16	筑波大学	UMIN-CTR	オレキシン受容体拮抗薬 Suvorexantの服用が夜間強 制覚醒後の身体・認知機能 に及ぼす影響	開始前/Preinitiation
No. 36	UMIN000020583 2016/3/1	浜松医科大学	UMIN-CTR	健常者におけるtDCSのドパ ミン-GABAシステムへの影 響	試験終了/Completed
No. 37	UMIN000019625 2015/11/9	順天堂大学	UMIN-CTR	マクロファージにおけるプロ ポフォールの抗炎症効果の 作用機構について	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 38	UMIN000019505 2015/10/26	名古屋大学	UMIN-CTR	経頭蓋静磁場刺激の運動感 覚および認知機能への影響	試験終了/Completed
No. 39	UMIN000019308 2015/10/10	株式会社TTC	UMIN-CTR	男女勤労者を対象とした GABA含有食品摂取による ストレス・睡眠改善効果検討 試験	試験終了/Completed
No. 40	UMIN000018469 2015/7/29	北海道情報大 学	UMIN-CTR	緑茶の継続摂取による血 圧・眼精疲労改善作用	試験終了/Completed
No. 41	UMIN000017917 2015/6/16	北海道情報大 学	UMIN-CTR	梅エキスの継続摂取による 血圧・血流改善作用	試験終了/Completed

No. 42	UMIN000017484 2015/5/20	群馬大学医学 部附属病院精 神科神経科	UMIN-CTR	老年期気分障害	一般募集中/Open public recruiting
No. 43	UMIN000017590 2015/5/15	国立研究開発 法人国立精神・ 神経医療研究 センター	UMIN-CTR	非侵襲電気刺激が局所性ジ ストニアに及ぼす影響の評 価	参加者募集終了-試験継続 中/No longer recruiting
No. 44	UMIN000017204 2015/4/21	北海道情報大 学	UMIN-CTR	酵素処理ルチン含有ルチン 茶の継続摂取による脂質代 謝改善作用	試験終了/Completed
No. 45	UMIN000015674 2014/12/1	九州大学大学 院 歯学研究 院 歯科麻酔 学分野	UMIN-CTR	中枢神経抑制作用を持つ GABAの化学誘導体プレガ バリンの麻酔への応用に関 する研究	試験終了/Completed
No. 46	UMIN000015604 2014/11/6	九州大学	UMIN-CTR	中枢神経抑制作用を持つ GABAの化学誘導体ガバペ ンチンの麻酔への応用に関 する研究	主たる結果の公表済み/Main results already published
No. 47	UMIN000014250 2014/6/12	新潟大学 脳 研究所 統合脳 機能研究セン ター	UMIN-CTR	筋ジストロフィー患者におけ る中枢神経の評価	試験終了/Completed
No. 48	UMIN000009044 2012/10/5	新潟大学医歯 学総合病院麻 酔科	UMIN-CTR	デクスメトミジンによる麻 酔と脊髄機能モニタリングの 影響	試験終了/Completed

No. 49	UMIN000005450 2011/4/18	慶應義塾大学 医学部整形外 科	UMIN-CTR	腰部脊柱管狭窄症手術周術 期のプレガバリン投与効果	試験終了/Completed
No. 50	UMIN000004013 2010/8/6	国立がん研究 センター東病院 臨床開発セン ター	UMIN-CTR	MRI検査(MRスペクトロス コピー)を用いた化学療法が 療養生活の質に影響する機 序に関する研究	限定募集中/Enrolling by invitation
No. 51	UMIN000003429 2010/4/1	弘前大学医学 部附属病院 産科婦人科	UMIN-CTR	うつ状態を伴う更年期障害 に対する加味逍遙散の有効 性および安全性の検討	一般募集中/Open public recruiting
No. 52	UMIN000039280 2020/1/28	株式会社オルト メディコ	UMIN-CTR	プロテイン飲料の摂取による 血中アミノ酸濃度変化に関 する検討	参加者募集終了-試験継続 中/No longer recruiting

UMIN-CTRの検索結果、52件の研究が特定された。52件中31件は、状況が試験終了あるいは主たる結果の公表済みである。しかしながら、31件全て肌の弾力に対する効果を検証する試験ではなかった。

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ため注意すること。

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: エスト リキッドサプリメント+

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	清水宏. あたらしい皮膚科学. 株式会社中山書店, 2005年5月9日発行: 1-36
2	Thakur, R., Batheja, P., Kaushik, D., Michniak, B (2009) Structural and Biochemical Changes in Aging Skin and Their Impact on Skin Permeability BarrierSkin. Aging Handbook An Integrated Approach to Biochemistry and Product Development, 55-90
3	Suwabe H, Serizawa A, Kajiwara H, Ohkido M, Tsutsumi Y (1999) Degenerative processes of elastic fibers in sun-protected and sun-exposed skin: Immunoelectron microscopic observation of elastin, fibrillin-1, amyloid P component, lysozyme and α 1-antitrypsin. Pathology International, 49:391-402
4	上出良一 (2012) 高齢者の皮膚の性状・皮膚の老化予防. Geriatric Medicine, 50(7): 791-795
5	Vanzi, V., Toma, E (2020) Update on Dermatoporosis. Journal of the Dermatology Nurses' Association, 12(6):293-297
6	飯坂 真司, 真田 弘美, 安部 正敏, 田中 秀子(2018) 地域高齢者に対するスキンプレイルスクリーニングツールの開発と妥当性の評価. 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌, 22(3): 287-296
7	Kanehira T, Nakamura Y, Nakamura K, Horie K, Horie N, Furugori K, Sauchi Y, Yokogoshi H (2011) Relieving occupational fatigue by consumption of a beverage containing γ -amino butyric acid. Journal of Nutritional Science and Vitaminology 57: 9-15
8	Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, Maru I, Kim M(2016) Effect of oral γ -aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans. Food science and biotechnology, 25 (2): 547-551
9	外 蘭 英 樹, 福 田 理 子 (2018) 健 常 成 人 に お け る GABA 経 口 摂 取 が 睡 眠 に 与 え る 影 響 - 無 作 為 化 二 重 盲 検 プ ラ セ ボ 対 照 ク ロ ス オ ー バ ー 試 験 - 薬 理 と 治 療, 46(5): 757-770
10	Uehara E, Hokazono H, Sasaki T, Yoshioka H, Matsuo N (2017) Effects of GABA on the expression of type I collagen gene in normal human dermal fibroblasts. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 81(2):376-379
11	Uehara E, Hokazono H, Hida M, Sasaki T, Yoshioka H, Matsuo N (2017) GABA promotes elastin synthesis and elastin fiber formation in normal human dermal fibroblasts (HDFs). Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 81(6): 1198-1205
12	外 蘭 英 樹, 上 原 絵 理 子 (2016) γ -アミノ酪酸の経口摂取による皮膚状態改善効果 日本食品科学工学会誌 63 (7): 306-311
13	公益財団法人 日本健康栄養協会 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日発刊
14	Wan, M, J., Su, Y, X., Zheng, Y., Gong, J, Z., Yi, L, J., Zhao, Y., Guan, M, X., Lai, W (2015) Seasonal variability in the biophysical properties of forehead skin in women in Guangzhou City, China. International Journal of Dermatology. 54: 1319-1324
15	Yang, J., Tu, Y., Man, Q, M., Zhang, Y, Cha, Y., Fan, X., Wang, Z., Zeng, Z., He, L(2020) Seasonal variations of epidermal biophysical properties in Kunming, China: A self-controlled cohort study, Skin Res Technol. 26:703-708.

16	Egawa M, Oguri M, Kuwahara T, Takahashi M (2002) Effect of exposure of human skin to a dry environment. <i>Skin Res Technol</i> , 8: 212-218
17	Tsukahara K, Hotta M, Fujimura T, Haketa K, Kitahara T (2007) Effect of room humidity on the formation of fine wrinkles in the facial skin of Japanese. <i>Skin Res Technol</i> , 13: 184-188
18	Kikuchi, K., Kobayashi, H., Fur, L. I., Tschachler, E., Tagami, H (2002) The Winter Season Affects More Severely the Facial Skin than the Forearm Skin: Comparative Biophysical Studies Conducted in the Same Japanese Females in Later Summer and Winter. <i>Exogenous Dermatology</i> , 1: 32-38
19	小池 都, 村上 泉子, 丹野 修. (2013) 頸部・デコルテの皮膚生理機能と形態特徴の加齢変化. <i>日本香粧品学会誌</i> , 37: 81-89
20	Rodrigues, M, L., Fluhr, W, J., the EEMCO Group (2020) EEMCO Guidance for the in vivo Assessment of Biomechanical Properties of the Human Skin and Its Annexes: Revisiting Instrumentation and Test Modes. <i>Skin Pharmacol Physiol</i> , 33: 44-59
21	Rodrigues, L., EEMCO Group (2001) EEMCO Guidance to the in vivo Assessment of Tensile Functional Properties of the skin. <i>Skin Pharmacol Appl Skin Physiol</i> , 14: 52-67
22	Krueger, N., Luebberding, S., Oltmer, M., Streker, M., Kerscher, M., (2011) Age-related changes in skin mechanical properties: a quantitative evaluation of 120 female subjects. <i>Skin Research and Technology</i> , 17: 141-148

この表と同等以上に詳細なものであること。

【当たっての注意】

あり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる
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: エスト リキッドサプリメント+

対象	成人健常者
介入	GABA配合食品の経口摂取
対照	プラセボ(GABAを配合しない食品)の経口摂取

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
肌の弾力	RCT/1	-1	0	0	-1	0										エビデンスの強さ “中(B)”

コメント(該当するセルに記入)

	NRCT/ 1 RCT/1			採用文献の対象者数は、機能性の評価可能な人数であるため	採用文献が1報であり不明		該当せず	定性的研究レビューであるため該当せず							バイアスリスクは低いですが、採用論文が1報であり、非一貫性については不明である。
--	---------------------	--	--	-----------------------------	--------------	--	------	--------------------	--	--	--	--	--	--	--

【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: エスト リキッドサプリメント+

リサーチ クエスチョン	成人健常者に、GABAを含有する食品を継続摂取させると、GABAを含まない対照食品と比較して、肌の弾力を維持するか？
P	成人健常者
I(E)	GABA含有食品の継続摂取
C	対照食品の摂取

O1	肌の弾力
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクのまとめは、“中/疑い(-1)”のため、バイアスリスクは“中/疑い(-1)”と評価した。
非直接性のまとめ	非直接性は試験対象者が女性のみであるものの、介入、対照、アウトカムにおいて問題はないため“低(0)”と評価した。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は、採用文献が1報であり不明であるため、“中/疑い(-1)”と評価した。不正確性は、採用文献の解析対象者数(36名)が、機能性の評価可能な人数であると考えられるため、“低(0)”と評価した。
コメント	評価結果を総括して、エビデンスの強さは“B(中)”と評価した。

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。

商品名: エスト リキッドサプリメント+

1. 研究レビューの結果

ヒトのランダム化二重盲検プラセボ対照試験(以下、RCTと略す)を対象として、リサーチクエスチョン「成人健常者に、GABAを含む食品を継続摂取させると、GABAを含まない対照食品と比較して、肌の弾力を維持するか」に対する研究レビューを実施し、適合するRCT文献1報を採用した。採用したRCT文献は、日本成人女性を対象とし、GABA含有食品を8週間継続摂取(GABA100mg/日)させ、肌状態への効果を対照食品(プラセボ食品)の摂取と比較した試験であり、肌の弾力への効果については肯定的な結果であった。したがって、GABA100mgの摂取は肌の弾力を維持すると考えられた。皮膚の構造に部位による違いはなく、また加齢による肌の弾力低下に部位特異性は認められていないことから、肌弾力の維持機能は、全身に外挿することができると考えられた。

なお、採用したRCT文献では、GABA含有食品の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題も報告されていなかった。エビデンス総体の評価では、採用文献が1報のため非一貫性については不明であるが、出版バイアスは低いこと、GABA含有食品摂取群は対照群と比較して肌の弾力が有意に維持されていること、解析対象者数36名と機能性の評価可能な人数であると考えられることから、GABAの肌の弾力維持効果の科学的根拠は担保されていると考えられた。

2. 食品の性状に関する考察

採用文献の試験食品の性状は、カプセル状のサプリメントタイプの加工食品であった。本研究レビュー結果を特に消化が遅いと考えられる形態の食品へ適用することは、同様の効果が得られるかどうか不明なため注意が必要であると考えられる。一方、GABAは水への溶解性が高く腸管より速やかに吸収されることから、一般的な性状の食品であれば様々な食品に本研究レビュー結果を適用できると考えられ、本品に適用することに問題はない。また、GABAの消化吸収を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要であると考えられる。

3. 対象者に対する考察

研究レビューの採用文献は、日本人女性を対象とした試験であったが、皮膚の構造に男女差は無いことから、日本成人男女への外挿性に問題はないと考えられた。

4. 一日当たりの摂取目安量

本研究レビューにおいて有意な肌の弾力維持が認められたが、これらの指標を評価した研究では1日あたり100 mgのGABAを摂取していた。従って一日摂取目安量としては、一日あたり100 mgとすることが適切と考えられる。本品には一日摂取目安量あたり100mgのGABAを含有しているため、研究レビューの結果を外挿可能であると考えられた。

5. 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との関連性

本研究レビューにより表示しようとする機能性は、「本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類とGABAが含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は、気温や室温が低い時などの冷えにより低下した血流(末梢血流)を改善し、低下した皮膚温(末梢皮膚温)の回復を助ける機能が報告されています。GABAは、睡眠の質(眠りの深さ、すっきりとした目覚め)の改善に役立つ機能と、肌の弾力を維持し、肌の健康を守るのを助ける機能が報告されています。」である。本研究レビューの結果、GABAは継続摂取により、肌の弾力を維持することが明らかとなり、表示しようとする機能性の科学的根拠となると判断した。

【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ので注意すること。