

機能性表示食品 届出食品情報 様式V

■ 1. 製品概要

商品名	SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸タブレット
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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和す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）：「SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット」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」による皮膚血流を改善する機能性に関する定性的研究レビュー

商品名：SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和する機能が報告されています。

作成日：2020年2月4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、リサーチクエスト「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ていたが、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に対して、対照食品摂取と比較し、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 - 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

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 (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)

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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 - 届出資料作成の手引き書 - ⁶⁾p31-35」に従い評価した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- ・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⁾.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 43 報、JDreamIII で 47 報が特定された。また、UMIN-CTR で未報告研究が 8 件特定され、試験終了の 4 件のうち 1 件が PICO(S) に適合したため、この 1 件も含め、重複する延べ 10 報を除いた計 84 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、77 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°C 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)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

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。

⑥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。

・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。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

・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、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、冷えを感じる健常な日本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が認められた。

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) の生物学的利用率の改善が推定されている。NO は血管内皮細胞が産生する血管拡張因子⁷⁾で、血圧降下作用のほか、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⁸⁾。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

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

物学的利用率が低下する⁹⁾。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), 10)}。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(FMD, Flow-Mediated Dilation)が有意に改善することが報告されている^{11), 12)}。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¹²⁾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の生物学的利用率の改善によるものと推測された。

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、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いため、日本人男性への外挿性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ため、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。本品は錠剤形態のサプリメントであるが、摂取後は消化管内で速やかに崩壊するため、消化管内では飲料と同等の状態である。また、本品の機能性関与成分であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料は、採用文献のコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料(液体原料)を噴霧乾燥した粉末原料であり、含まれる機能性関与成分は同一である。これらのことから、消化吸収に差はないと考えられる。さらに、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。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和す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。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

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 RCT 文献1報を採用した。採用した RCT 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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和す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。)

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

- ・ 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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

タイトル:「SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット」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

リサーチクエスト: 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1月30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]	602
#2	#1 AND Clinical Trial[ptyp]	43

データベース: JDream III

#	検索式	文献数
#1	コーヒー AND クロロゲン酸	1210
#2	#1 AND 臨床試験	47

データベース: UMIN-CTR

#	検索式	文献数
#1	クロロゲン酸	8
#2	#1 AND 試験終了/Completed	4

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

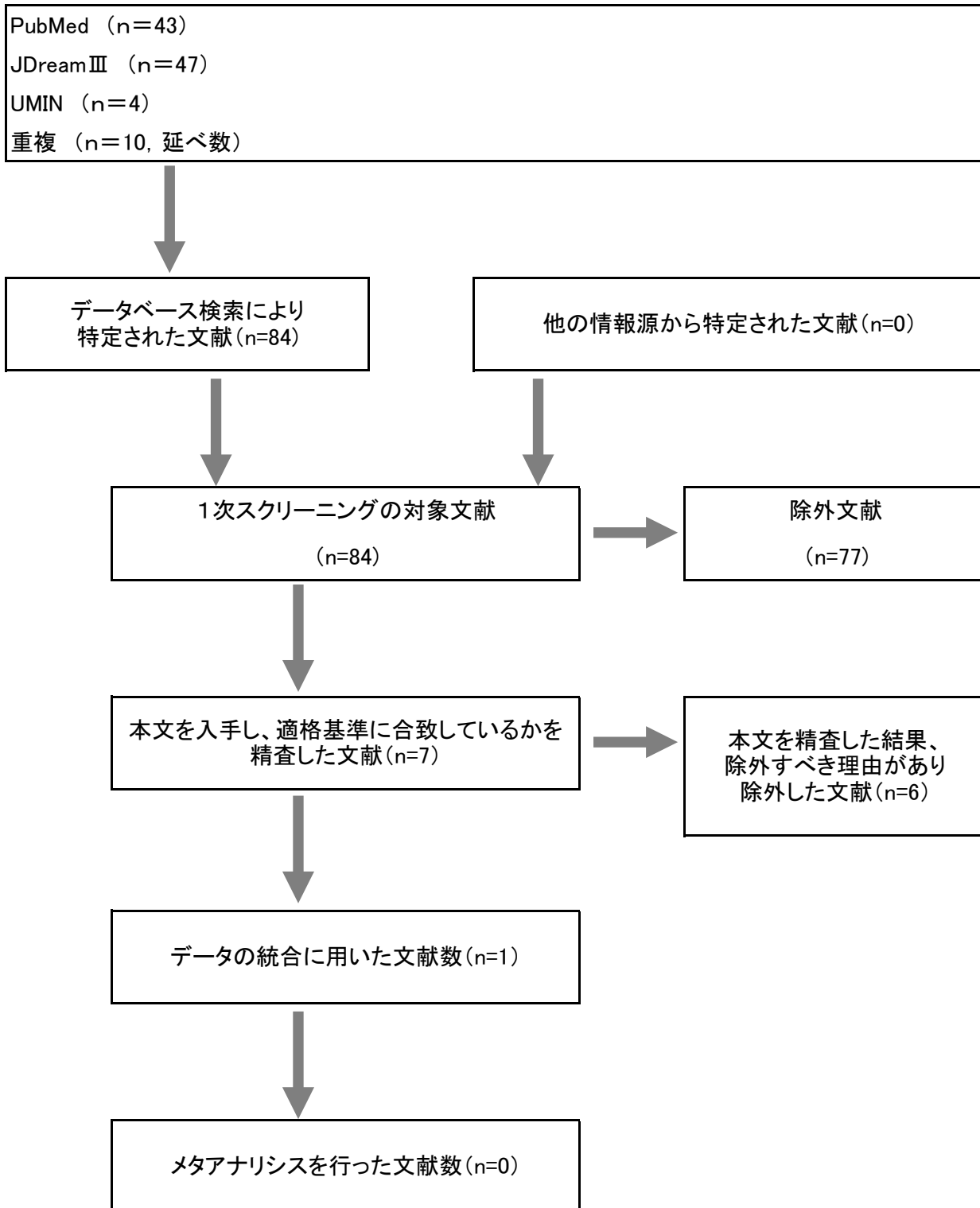
【閲覧に当たっての注意】

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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット



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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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	林田学、宮田晃史、金子剛、谷口優子、小竹彩香	応用薬理 2019; 97 (1-2): 15-19.	クロロゲン酸含有食品による健康な女性の肌改善効果; 保湿機能に着目した再考察	介入(I)とアウトカム(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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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1月30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	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. 2	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. 3	UMIN000030131 ^{※1} 2017/11/27	株式会社TES	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. 4	UMIN000024570 ^{※2} 2016/10/29	株式会社セブン オープンリサーチ	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. 5	UMIN000022889 ^{※3} 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. 6	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. 7	UMIN000013283 ^{※4} 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. 8	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、8件の研究が特定された。状況が試験終了のものは、8件中4件であった。これらは既に報告されており、そのうち2件(※2、※4)はJDreamⅢと、1件(※3)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った。(V)-7 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 : SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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	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
8	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.
9	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.
10	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.
11	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.
12	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.
13	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.
14	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.

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	IIT, 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			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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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。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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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

O1	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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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。

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。本品は錠剤形態のサプリメントであるが、摂取後は消化管内で速やかに崩壊するため、消化管内では飲料と同等の状態である。また、本品の機能性関与成分であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料は、採用文献のコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料(液体原料)を噴霧乾燥した粉末原料であり、含まれる機能性関与成分は同一である。これらのことから、消化吸収に差はないと考えられる。さらに、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。

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いため、日本人男性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

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装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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和す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（PRISMA checklist #1）：「SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット」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」による皮膚温を改善する機能性に関する定性的研究レビュー

商品名：SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和する機能が報告されています。

作成日：20120年2月4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、リサーチクエスト「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温を対照食品（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温は有意に回復していた。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、皮膚温を回復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ていたが、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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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), 6)}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に対して、対照食品摂取と比較し、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 - 届出資料作成の手引き書 -」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 (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。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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）

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 - ⁷⁾p31-35」に従い評価した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- ・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 - ⁷⁾.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 43 報、JDreamIII で 47 報が特定された。また、UMIN-CTR で未報告研究が 8 件特定され、試験終了の 4 件のうち 1 件が PICO(S) に適合したため、この 1 件も含め、重複する延べ 10 報を除いた計 84 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、77 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°C 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)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

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。

⑥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、皮膚温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、“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。

冷えを感じる健常な日本成人女性 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。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)。

・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。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

・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 例に満たないため、不精確性は“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 1 報を本研究レビューで採用した。採用した RCT 文献は、冷えを感じる健常な日本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、手指先の皮膚温の有意な回復が認められた。

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、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、クロロゲン酸類の抗酸化作用による一酸化窒素(NO)の生物学的利用率の改善により、血流が改善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¹⁰⁾で、血压降下作

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

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の単回摂取試験では、NOが関与する血流依存性血管拡張(FMD, Flow-Mediated Dilation)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、クロロゲン酸によるNOの生物学的利用率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、日本人男性への外挿性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。本品は錠剤形態のサプリメントであるが、摂取後は消化管内で速やかに崩壊するため、消化管内では飲料と同等の状態である。また、本品の機能性関与成分であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料は、採用文献のコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料(液体原料)を噴霧乾燥した粉末原料であり、含まれる機能性関与成分は同一である。これらのことから、消化吸収に差はないと考えられる。さらに、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。

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⁹⁾。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⁾。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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和す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。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

・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

採用文献の摂取量は、270mg であり、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 RCT 文献 1 報を採用した。採用した RCT 文献で、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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和す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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

タイトル:「SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット」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

リサーチクエスト: 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1月30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]	602
#2	#1 AND Clinical Trial[ptyp]	43

データベース: JDream III

#	検索式	文献数
#1	コーヒー AND クロロゲン酸	1210
#2	#1 AND 臨床試験	47

データベース: UMIN-CTR

#	検索式	文献数
#1	クロロゲン酸	8
#2	#1 AND 試験終了/Completed	4

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

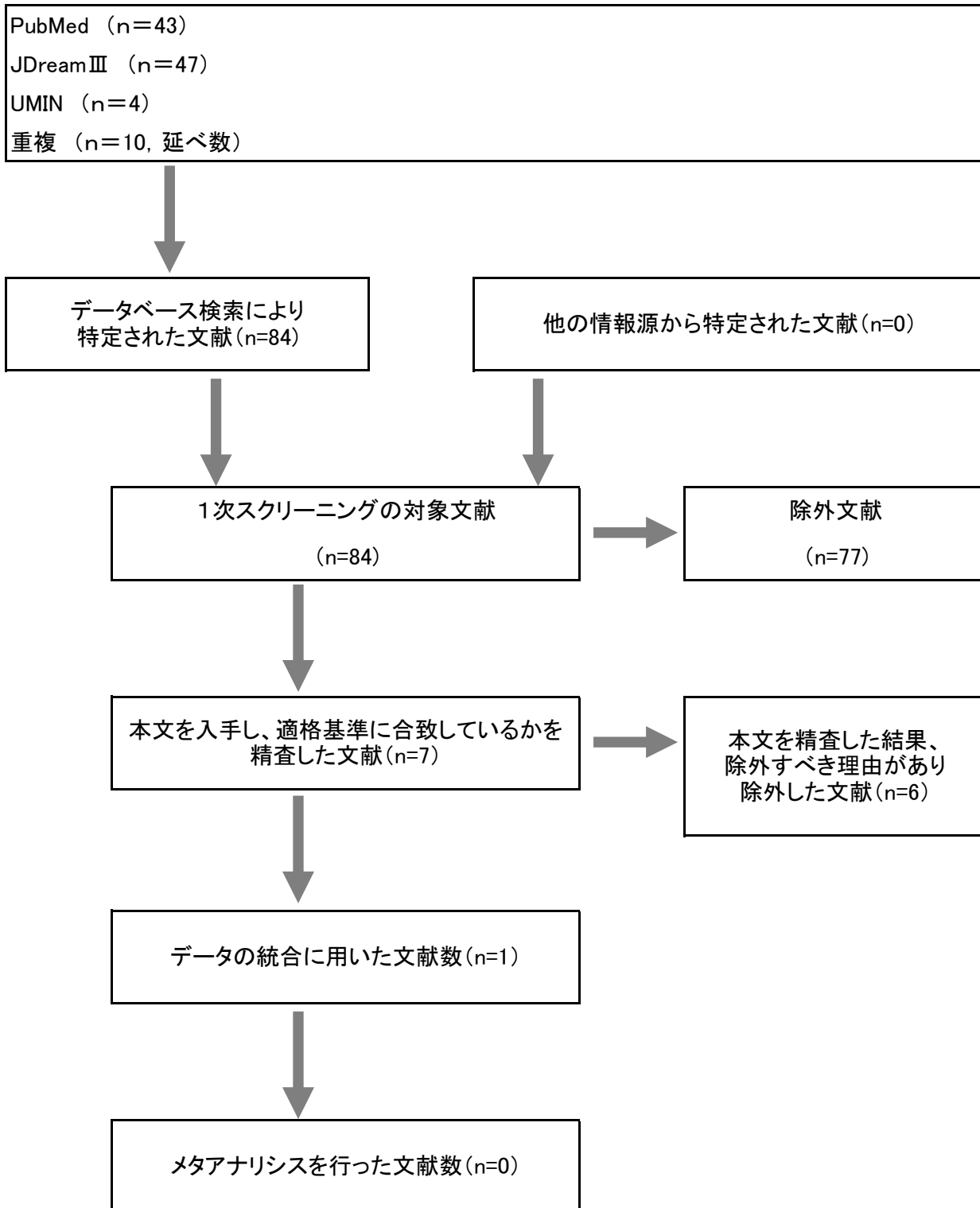
【閲覧に当たっての注意】

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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット



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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名：SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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 る乾燥肌への効 果-ランダム化二 重盲検比較試験-	介入(I)が異なる。

No. 6	林田学、宮田晃史、金子剛、谷口優子、小竹彩香	応用薬理 2019;97(1-2): 15-19.	クロロゲン酸含有食品による健康な女性の肌改善効果;保湿機能に着目した再考察	介入(I)とアウトカム(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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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1月30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	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. 2	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. 3	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. 4	UMIN000024570 ^{※2} 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. 5	UMIN000022889 ^{※3} 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. 6	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. 7	UMIN000013283 ^{※4} 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. 8	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、8件の研究が特定された。状況が試験終了のものは、8件中4件であった。これらは既に報告されており、そのうち2件(※2、※4)はJDreamⅢと、1件(※3)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った。(V)-7 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：SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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	Fukagawa S, Haramizu S, Sasaoka S, Yasuda Y, Tsujimura H, Murase T (2017) Coffee polyphenols extracted from green coffee beans improve skin properties and microcirculatory function. <i>Biosci Biotechnol Biochem</i> . 81 (9): 1814-1822
5	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
6	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 ーランダム化二重盲検比較試験ー。皮膚の科学、 16 : 347-355.
7	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
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.

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	冷える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
No. 1	RCT	0	0	0	0	-1	0																				
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			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												

エビデンス総体の質評価シート

商品名: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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
皮膚温	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。
--	--	--	--	-----------------------	----------------------	--------------------------------------	------	------------------	--	--	--	--	--	---

【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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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	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ため注意すること。

商品名: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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「冷える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1報を採用した。採用したRCT文献は、冷える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。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(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

採用文献の試験食品の性状は、飲料形態であった。本品は錠剤形態のサプリメントであるが、摂取後は消化管内で速やかに崩壊するため、消化管内では飲料と同等の状態である。また、本品の機能性関与成分であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料は、採用文献のコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料(液体原料)を噴霧乾燥した粉末原料であり、含まれる機能性関与成分は同一である。これらのことから、消化吸収に差はないと考えられる。さらに、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。

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。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、日本人男性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

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装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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和す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（PRISMA checklist #1）：「SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット」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」による肌の乾燥を緩和する効果の機能性に関する定性的研究レビュー

商品名：SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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と、肌の水分量を高め乾燥を緩和する機能が報告されています。

作成日：2019年8月23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、肌の状態に影響を与えることが報告されているが、肌の乾燥を緩和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、肌の水分量を指標とし、肌の乾燥に対す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「肌の乾燥が気にな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、肌の水分量を高めるか」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、肌の乾燥に対する影響を検証した。

【結果】 検索の結果、肌の乾燥が気になる健常な日本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8週間摂取させ、肌の角層水分量を対照食品（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試験を採用した。2報全てにおいて、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（270～300mg/日）を摂取した群は、対照群と比較して有意な角層水分量の増加が認められ、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（270mg/日以上）の摂取は、肌の水分量を高めることが示された。また、採用文献2報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/日以上）の摂取は、肌の乾燥が気になる成人健常者の肌の水分量を増加させる効果を有することが示された。なお、2報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。採用文献数が2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、臨床試験登録が行われた試験の文献も含まれており、解析対象者も合計153名と多いため、コーヒ

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

一豆由来クロロゲン酸類の肌の水分量増加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)

ポリフェノール的一种であるクロロゲン酸類はコーヒー豆、ナス等に含まれ、様々な生理学的な効果が報告されている¹⁾⁻³⁾。クロロゲン酸類は、特にコーヒー豆に多く含まれ、肌の乾燥改善⁴⁾や鱗屑改善⁵⁾など、肌に対する効果も報告されている。しかしながら、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の肌の乾燥を緩和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摂取が肌の乾燥が気になる成人健常者に対して、対照食品摂取と比較し、肌の乾燥に対する影響を検証した。また、肌の乾燥の評価は、肌の水分量を指標としている⁶⁾ことから、本研究レビューでは、肌の水分量を指標として検証した。

方法

・プロトコールと登録 (PRISMA checklist #5)

花王株式会社の3名の社員が「機能性表示食品 - 届出資料作成の手引き書 -」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的確基準 PICO(S) (PRISMA checklist #6)

リサーチクエスション

肌の乾燥が気にな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、肌の水分量を高めるか。

適格基準 PICO(S)

P (対象者) : 肌の乾燥が気になる成人健常者^{*1}

I (介入) : コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取

C (比較) : 対照食品の摂取

O (アウトカム) : 肌の水分量^{*2}

S (研究デザイン) : ランダム化比較試験 (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)

*2 : O (アウトカム) は、角層水分量とし、Corneometer (Courage+Khazaka 社製, ドイツ) を用いて測定した値とした⁸⁾。

・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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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、介入前後の肌の水分量、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）

各採用文献の対象者の特性と人数、介入条件、介入前後の肌の水分量のデータを採用文献ごとに要約した。

・個別の研究バイアス・リスク（PRISMA checklist #12）

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

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 - ⁷⁾.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 - ⁷⁾.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 39 報、JDreamIII で 40 報が特定された。また、UMIN-CTR で未報告研究が 8 件特定され、試験終了の 6 件が PICO(S) に適合したため、この 6 件も含め、重複する 6 報を除いた計 74 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、69 報を除外し、残りの 5 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 3 報除外し (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 2 報は肌の乾燥が気になる健常な日本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 8 週間摂取させ、角層水分量増加効果を対照食品 (プラセボ飲料) 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 2 報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 報全て具体的なランダム化の方法の記載がないため、“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 No. 1 は割り付けの隠蔽に関する具体的な記載がなかったため、“中／疑い (-1)”と評価した。採用文献 No. 2 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 2 報全てが、二重盲検試験のため、2 報全てを、“低 (0)”と評価した。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

④盲検性バイアス（アウトカム評価者）

採用文献2報全てが、二重盲検試験のため、2報全てを、“低（0）”と評価した。

⑤症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）

採用文献No. 1は解析方法がFASであるが、試験参加者54名から解析対象者49名にした理由の記載がないため、“高（-2）”と評価した。一方、採用文献No. 2はFASであり、試験参加者108名から解析対象者104名にした理由が明確なため、“中／疑い（-1）”と評価した。

⑥その他のバイアス

採用文献No. 1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。一方、採用文献No. 2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No. 1は、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）は“高（-2）”、ランダム化、割り付けの隠蔽、その他のバイアスは“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、“中（-1）”と評価した。採用文献No. 2は、ランダム化、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）は“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2報の各研究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2報全て、日本人成人女性を対象とした試験のため、2報全てを“中／疑い（-1）”と評価した。

介入

採用文献2報は全て、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、2報全てを“低（0）”と評価した。

対照

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

アウトカム

採用文献2報は全て、肌の水分量をアウトカムとした試験のため、2報全てを“低（0）”と評価した。

まとめ

採用文献2報は全て、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、“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水分量を別紙様式（V）-11aに示した。

採用文献No. 1

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

健常な日本成人女性 54 名（試験飲料摂取 49 名、試験完遂者 49 名、解析対象者 49 名）に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（270mg/日）含有食品（飲料）又は対照食品（プラセボ飲料）を 8 週間摂取させた試験。頬下部、及び手背部の角層水分量は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に増加した（頬下部： $p < 0.001$ 、手背部： $p < 0.05$ ）。

採用文献 No. 2

健常な日本成人女性 108 名（試験飲料摂取 108 名、試験完遂者 104 名、解析対象者 104 名）に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（300mg/日）含有食品（飲料）又は対照食品（プラセボ飲料）を 8 週間摂取させた試験。頬部、口元部、及び脛部の角層水分量は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に増加した（頬部： $p < 0.01$ 、口元部： $p < 0.01$ 、脛部： $p < 0.01$ ）。

・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・リスクのまとめは、1 報は“中/疑い (-1)”，1 報は“低 (0)”のため、バイアス・リスクは、“低 (0)”と評価した。

非直接性

採用文献 2 報は全て、対象者は“中/疑い (-1)”であったが、残りが“低 (0)”のため、非直接性は、“低 (0)”と評価した。

不精確性

採用文献 2 報は全て、サンプルサイズの大きい試験（解析対象者 採用文献 No. 1：49 名、採用文献 No. 2：104 名）のため、不精確性は“低 (0)”と評価した。

非一貫性

採用文献 2 報全てで肌の水分量がコーヒー豆由来クロロゲン酸類群で対照群と比較して有意に増加し、一貫した肌の水分量を高める効果が示されているため、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 2 報全てが、著者に製造元社員を含んでおり、採用文献 No. 1 は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。

エビデンスの強さ

出版バイアスは否定できないが、バイアス・リスク、非直接性、不精確性、非一貫性は“低 (0)”であり、採用文献 2 報ともコーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により対照食品摂取と比較して角層水分量が有意に増加しており、解析対象者も合計 153 名と多いため、エビデンスの強さは“強 (A)”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「肌の乾燥が気にな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、肌の水分量が高めるか」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 RCT 文献 2 報は、全て肌の乾燥が気になる健常な日本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 8 週間摂取させ、角層水分量増加効果を対照食品 (プラセボ飲料) の摂取と比較した試験であった。採用文献 No. 1 では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 (270mg/日) の摂取により、対照食品の摂取と比較して、頬下部、及び手背部の角層水分量の有意な増加が認められた。採用文献 No. 2 では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 (300mg/日) の摂取により、対照食品の摂取と比較して、頬部、口元部、脛部の角層水分量の有意な増加が認められ、採用文献 2 報はいずれも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 270mg/日の摂取及び 300mg/日の摂取では頬下部 (採用文献 No. 1) や頬 (採用文献 No. 2) の角層水分量の増加量は、9.1AU と 8.6AU で同等であった。これらのことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の 270mg/日の摂取と 300mg/日の摂取は角層水分量の増加効果が同等であり、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 270mg/日以上摂取は肌の水分量を増加させると考えられた。なお、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の肌の水分量の増加効果は、顔 (頬、口元)、四肢 (手、脛) で認められることから、全身の肌に対して効果を示すと考えられた。皮膚の構造に部位差は無いことから⁹⁾ 頬、頬下部、口元、手背部や脛の評価を全身の肌の評価に外挿することは妥当だと考えられる。

また、採用した RCT 文献 2 報は、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⁹⁾から、日本人男性への外挿性に問題はないと考えられた。なお、採用した RCT 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、出版バイアスの可能性もあったが、採用した 2 報いずれにおいても、コーヒー豆由来クロロゲン酸類群における角層水分量の増加は対照群と比較して有意であり、解析対象者も合計 153 名と多いため、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の肌の水分量増加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 2 報の試験食品の性状は、全て飲料形態であった。本品は錠剤形態のサプリメントであるが、摂取後は消化管内で速やかに崩壊するため、消化管内では飲料と同等の状態である。また、本品の機能性関与成分であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料は、採用文献 2 報のコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料 (液体原料) を噴霧乾燥した粉末原料であり、含まれる機能性関与成分は同一である。これらのことから、消化吸収に差はないと考えられる。さらに、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。

本研究レビューでは、肌の乾燥緩和を確認するための評価指標として角層水分量を用いた。これは、学術的に広くコンセンサスが得られている肌の水分量の評

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

価指標である⁶⁾。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が含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は肌の水分量を高め、乾燥を緩和する機能があること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著者に製造元（社員）が含まれている

2報とも著者に製造元（花王株式会社）社員が含まれており、出版バイアスのリスクも否定出来なかった。しかしながら、解析対象者が合計153名と多く、採用文献No.2は臨床試験登録（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肌の水分量を高め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1日あたりの摂取量は、270mg/日以上であり、270mg/日未満での肌の水分量を高める効果は不明である。

③対象者

本研究レビューの採用文献は、全て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、リサーチクエスチョン「肌の乾燥が気にな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、肌の水分量を高めるか」を定性的レビューで検証した。

適格基準から、肌の乾燥が気になる日本成人健常者を対象としたRCT文献2報を採用した。採用したRCT文献2報で、肌の水分量を高め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が含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は肌の水分量を高め、乾燥を緩和する機能があること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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

タイトル:「SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット」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」による肌の乾燥を緩和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:肌の乾燥が気にな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、肌の水分量を高めるか

日付:2019年7月31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]	581
#2	#1 AND Clinical Trial[ptyp]	39

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	1155
#2	#1 AND 臨床試験	40

データベース:UMIN-CTR

#	検索式	文献数
#1	クロロゲン酸	8
#2	#1 AND 試験終了/Completed	6

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

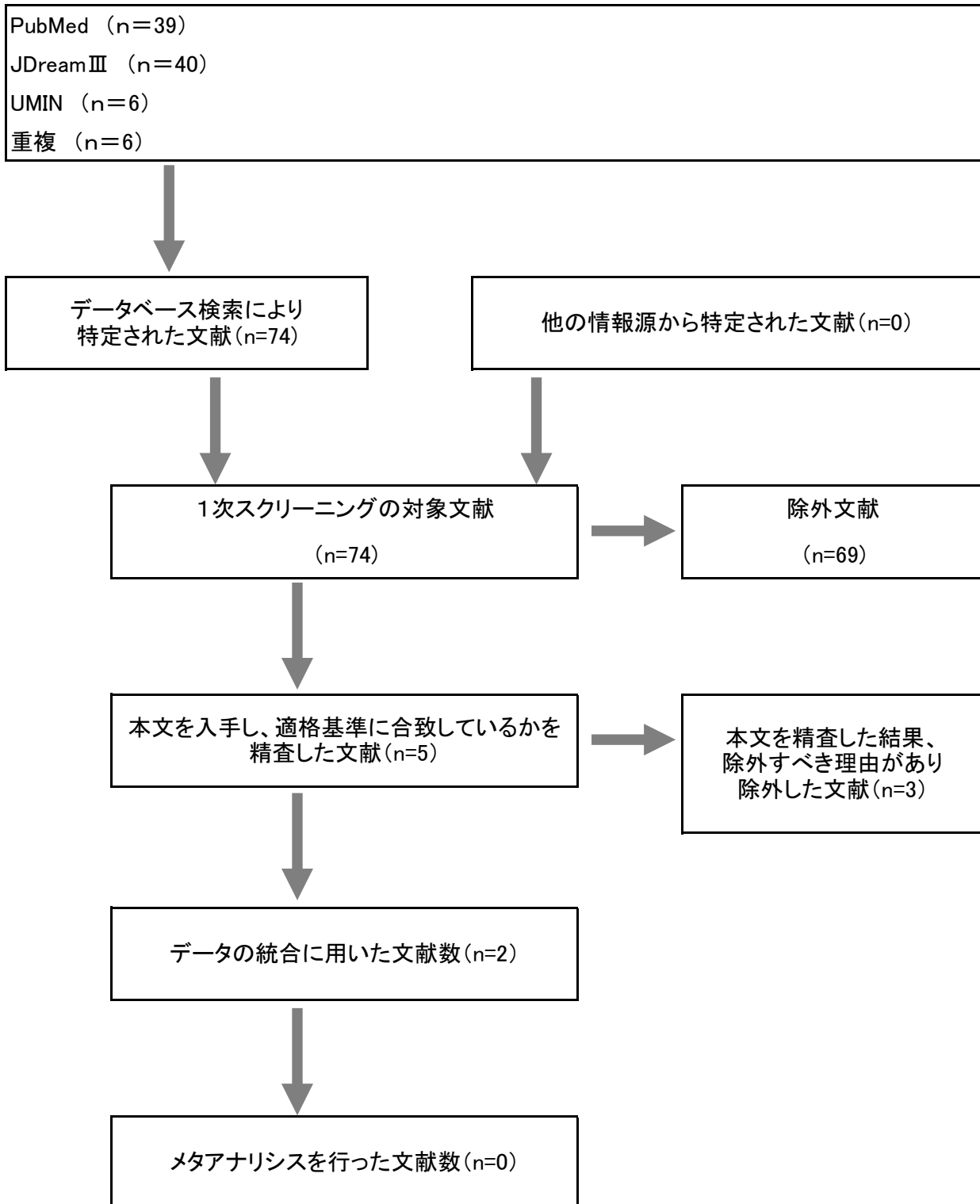
【閲覧に当たっての注意】

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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット



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：SOFINA iP(ソフィーナ アイビー)クロロゲン酸 タブレット

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	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.	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	P: 肌の乾燥に悩む成人健康者 I: クロロゲン酸類含有飲料 O: プラセボ飲料 C: 角層水分量、鱗屑スコア、水分蒸散量、pH、角層中の脂質・アミノ酸量、血液成分、血管反応性	株式会社インフォワード・恵比寿スキリサーチセンター(東京都、渋谷区)	【ランダム化】54名 【試験完遂】49名 【解析対象】49名 ・コーヒー豆由来クロロゲン酸類群: 23名 ・プラセボ群: 26名 【選択基準】軽度の乾燥肌を有しており、ストレスを感じている健康女性(年齢: 25-40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/日)摂取 摂取期間: 8週間	プラセボ飲料(コーヒー豆由来クロロゲン酸類 0mg/100ml/日)摂取 摂取期間: 8週間	FAS	角層水分量、鱗屑スコア、水分蒸散量、角層pH、角層成分、血液成分、温熱負荷による前腕の皮膚血流量の変化		試験食品摂取に関する有害事象なし	有
No. 2	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-	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	P: 肌の乾燥に悩む成人健康者 I: クロロゲン酸類含有飲料 C: プラセボ飲料 O: 角層水分量	株式会社セブンオーワンリサーチ(東京都、文京区)	【ランダム化】108名 【試験完遂】104名 【解析対象】104名 ・コーヒー豆由来クロロゲン酸類群: 50名(平均年齢42.1歳) ・プラセボ群: 54名(平均年齢42.6歳) 【選択基準】ストレス及び疲れを感じており、乾燥肌に悩む健康女性(25-59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 300mg/100ml/日)摂取 摂取期間: 8週間	プラセボ飲料(コーヒー豆由来クロロゲン酸類 0mg/100ml/日)摂取 摂取期間: 8週間	FAS	角層水分量	水分蒸散量、皮膚バリア機能評価、冷却負荷による手指先の皮膚温度の変化、主観評価	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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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	アウトカム(O)が 異なる。角層水分 量を測定していな い。

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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

UMIN-CTRの検索結果。自由記載語「クロロゲン酸」で検索(検索日2019年7月31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	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	試験終了 /Completed
No. 2	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. 3	UMIN000030131 2017/11/27	株式会社TES	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. 4	UMIN000024570 ^{※1} 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. 5	UMIN000022889 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. 6	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. 7	UMIN000013283 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. 8	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	試験終了 /Completed

UMIN-CTRの検索結果、8件の研究が特定された。8件中7件は、状況が試験終了或いは主たる結果の公表済みであるが、6件は肌の水分量に対する効果を検証する試験ではない。一方、1件(※1)は肌の水分量に対する効果を検証する試験であったが、JdreamⅢの検索結果と重複していた。(V)-7文献No. 2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 : SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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	Fukagawa S, Haramizu S, Sasaoka S, Yasuda Y, Tsujimura H, Murase T (2017) Coffee polyphenols extracted from green coffee beans improve skin properties and microcirculatory function. <i>Biosci Biotechnol Biochem</i> . 81 (9): 1814-1822
5	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
6	株式会社技術情報協会 発行. 皮膚刺激性・感作性試験の実施法と皮膚性状計測および評価. 1999年11月30日発行
7	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
8	Berardesca E, European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Other Topical Products (EEMCO) (1997) EEMCO guidance for the assessment of stratum comeurn hydration: electrical methods. <i>Skin Res Technol</i> , 3 : 126-32
9	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

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: SOFINA IP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

対象	肌の乾燥が気になる成人健康者
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

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まともは“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	肌の水分量
-------	-------

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)
No. 1	RCT	-1	-1	0	0	-2	0			0	-1	-1	-1	0													
																角層水分量(手背) MEAN± S. E.	22.5±1.5	22.3±1.5	-0.2	N. S.	20.3±1.6	22.3±1.8	+2.0	N. S.	比率の差 (%) +12.8	p<0.05	
コメント	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	ランダム化具体的な方法の記載無し	割り付けの隠蔽の方法の記載無し	二重盲検	二重盲検	FAS 試験参加者54名から解析対象者49名にした理由の記載無し	問題なし	問題なし	臨床試験登録なし 著者に製造元社員を含む	(-1)、(-2)が混在	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	学術的にコンセンサスの得られているアウトカム指標													
No. 2	RCT	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	角層水分量(頬) MEAN± S. D.	47.0±8.7	47.7±8.3	+0.7	N. S.	45.5±9.2	54.1±6.8	+8.6	p<0.01	変化量の差 +7.9	p<0.01		
																角層水分量(口元) MEAN± S. D.	18.0±9.5	18.3±8.1	+0.3	N. S.	17.0±6.9	23.4±6.1	+6.4	p<0.01	変化量の差 +6.1	p<0.01	
																角層水分量(脛) MEAN± S. D.	25.0±7.3	24.6±6.2	-0.4	N. S.	24.0±6.2	27.2±5.5	+3.2	p<0.05	変化量の差 +3.6	p<0.01	
コメント	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	ランダム化具体的な方法の記載無し		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	学術的にコンセンサスの得られているアウトカム指標													

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

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

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

エビデンス総体の質評価シート

商品名: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

対象	肌の乾燥が気になる成人健常者
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		
肌の水分量	RCT/2	0	0	0	0	-1										エビデンスの強さ “強(A)”

コメント(該当するセルに記入)

						2報は共に著者に製造元社員を含み、うち1報は臨床試験登録なし	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、非一貫性などが低く、2報いずれにおいても、クロロゲン酸群における角層水分量の増加は対照群と比較して有意であり、解析対象者も合計153名と多い
--	--	--	--	--	--	--------------------------------	------	------------------	--	--	--	--	--	--	--

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 : SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

リサーチ クエスチョン	肌の乾燥が気にな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、肌の水分量を高めるか
P	肌の乾燥が気になる成人健常者
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	肌の水分量
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、1報は“低(0)”、1報は“中(-1)”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報の非直接性は全て“低(0)”のため、非直接性は“低(0)”と評価した。
非一貫性その他 のまとめ	採用文献2報いずれにおいても、全身の角層水分量がクロロゲン酸群で対照群と比較して有意に増加し、一貫した角層水分量増加効果が示されているため、非一貫性は“低(0)”と評価した。 その他(出版バイアス)は、採用文献2報のいずれも、著者に製造元社員が含まれており、1報は臨床試験登録が行われていないことから、出版バイアスは否定できないため、“中(-1)”と評価した。
コメント	出版バイアスは否定できないが、バイアス・リスク、非直接性、不正確性、非一貫性は“低(0)”であり、採用文献2報いずれにおいても、クロロゲン酸群における角層水分量の増加は対照群と比較して有意である、且つ解析対象者も合計153名と多いため、エビデンスの強さは“強(A)”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: SOFINA iP(ソフィーナ アイピー)クロロゲン酸 タブレット

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「肌の乾燥が気にな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、肌の水分量を高めるか」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2報は、全て肌の乾燥が気にな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、角層水分量を対照食品(プラセボ飲料)の摂取と比較した試験であった。採用したRCT文献2報は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類(270mg/日)の摂取により、対照食品の摂取と比較して、頬下部と手背部の角層水分量の有意な増加が認められた文献1報、コーヒー豆由来クロロゲン酸類(300mg/日)の摂取により、対照食品の摂取と比較して、頬部、口元部、脛部の角層水分量の有意な増加が認められた文献1報と、いずれも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270mg/日の摂取と300mg/日の摂取において、頬下部、頬部の角層水分量の増加量は同等であった。これらのことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の270mg/日の摂取及び300mg/日の摂取は角層水分量の増加効果は同等であり、コーヒー豆由来クロロゲン酸類(270mg/日以上)の摂取は肌の水分量を増加させると考えられた。また、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の肌の水分量の増加効果は、顔(頬、口元)、四肢(手、脛)で認められることから、全身の肌に対して効果を示すと考えられた。皮膚の構造に部位差は無いことから、頬、頬下部、口元、手背部や脛の評価を全身の肌の評価に外挿することは妥当だと考えられる。

なお、採用したRCT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、出版バイアスの可能性もあったが、2報ともコーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品(飲料)を摂取したコーヒー豆由来クロロゲン酸類群における角層水分量の増加は対照群と比較して有意であり、解析対象者も合計153名と多いため、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の肌の水分量増加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2報の試験食品の性状は、全て飲料形態であった。本品は錠剤形態のサプリメントであるが、摂取後は消化管内で速やかに崩壊するため、消化管内では飲料と同等の状態である。また、本品の機能性関与成分であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料は、採用文献2報のコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含む原材料(液体原料)を噴霧乾燥した粉末原料であり、含まれる機能性関与成分は同一である。これらのことから、消化吸収に差はないと考えられる。さらに、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。

3. 対象者に対する考察

研究レビューの採用文献2報いずれにおいても、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、日本人男性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

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/日以上摂取することで、肌の水分量を増加させることが示された。なお、本品は、一日当たりの摂取目安量当たりコーヒー豆由来クロロゲン酸類を270mg含有している。

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が含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類は肌の水分量を高め、乾燥を緩和する機能があることが報告されています。」である。本研究レビューのアウトカムは、学術的にコンセンサスが得られている肌の水分量の評価指標である角層水分量であり、また研究レビューに採用した論文2報で、頬部、口元部、手背部及び脛部の角層水分量の有意な増加効果、すなわち全身の肌の水分量を高め、乾燥を緩和することを認めているため、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。