

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ルテイン&GABA（アンド ギャバ） 3つのチカラ 100ml
機能性関与成分名	ルテイン、GABA
表示しようとする機能性	本品にはルテインとGABAが含まれます。 <u>ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度(色の濃淡を判別する力)をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。</u> GABAには、血圧が高めの方に適した機能と、事務的作業による一時的な精神的ストレスや、疲労感を緩和する機能があることが報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

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

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

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

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
- 別紙様式（V）-2 を添付

(臨床試験（ヒト試験）の結果)

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語

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）

標題：最終製品「ルテイン&GABA（アンド ギャバ）3つのチカラ 100ml」が含有する機能性関与成分ルテインによる目の調子を整える機能性に関する研究レビュー

商品名：ルテイン&GABA（アンド ギャバ）3つのチカラ 100ml

機能性関与成分名：ルテイン、GABA

表示しようとする機能性：本品にはルテインとGABAが含まれます。ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度（色の濃淡を判別する力）をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。GABAには、血圧が高めの方に適した機能と、事務的作業による一時的な精神的ストレスや、疲労感を緩和する機能があることが報告されています。

作成日：2018年6月1日

届出者名：雪印メグミルク株式会社

抄 録

【目的】国内外において、ルテインを機能性成分として眼の機能改善を訴求する製品が多く流通しており、学術的にも機能性評価が多数行われているが、健常者において、ルテインの効果をSRとして報告した例は少ない。そこで、本SRは「ヒトにおいて、ルテインの経口摂取により眼の機能が改善するか」を評価した。

【方法】PubMed、医中誌Web、機能性データベース、海外行政機関等の提供情報を用いて査読付き学術誌掲載論文（英語・日本語）を調査した。文献選択基準は、「ヒトにおいて、ルテインの経口摂取は、眼の機能を改善するか」をResearch Question（RQ）と設定し、PICOを定めた。網羅的調査により得られた計738報（重複除く）の文献に対して、独立した4名がスクリーニングを実施し、2報の文献を採用した。得られた2報の文献内容に従って研究の質を評価し、それをQuality Level（QL）として点数化した。これら2報は質が高いと判断されるQL2に分類されたことから、この2報について眼の機能に関する指標ごとに統合して、定性的評価を実施した。

【結果】定性的評価の結果、「コントラスト感度」は「機能性について明確で十分な根拠がある」、「黄斑色素光学密度」、「視覚に関するQOL」、「グレア感度」は、「機能性について示唆的な根拠がある」と判定した。なお、「コントラスト感度」は6~20mg/日、「黄斑色素光学密度」と「視覚に関するQOL」と「グレア感度」は20mg/日の摂取量であった。

【結論】本研究レビューにより、ルテイン6-20mg/日の摂取で「コントラスト感

度」を、ルテイン 20mg/日の摂取で「黄斑色素光学密度」と「視覚に関する QOL」と「グレア感度」を向上し、目の調子を整える効果があると考えられる。

はじめに

ルテインは、植物の緑葉、黄色花の花弁や果実、卵黄など、自然界に広く分布するカロテノイドの一つである。ホウレンソウ、ケール、トウモロコシ、ブロッコリーなどの緑黄色野菜や卵黄に多く含まれており、国内においてはマリーゴールド色素抽出物が既存添加物として販売されている。

国内外において、ルテインを機能性成分として眼の機能改善を訴求する製品が多く流通しており、学術的にも機能性評価が多数行われているが、健常者において、ルテインの効果 SR として報告した例は少ない。そこで、「ヒトにおいて、ルテインの経口摂取は、眼の機能を改善するか」を RQ とし、今回下記の PICO (P; Participant の略であり「対象者」を指す、I; Intervention の略であり「介入」を指す、C; Comparison の略であり「比較」を指す、O; Outcome の略であり「指標」を指す) に基づき調査を行うこととした。

なお、ルテインにはフリー体とエステル体の 2 種類があり、マリーゴールド、ホウレンソウなどに含まれるルテインは、脂肪酸と結合したエステル体として存在している。ヒトがルテインエステル体を摂取した場合には、リパーゼやエステラーゼにより消化され、脂肪酸が離脱した状態（フリー体）で血中へ移行する。ヒトを対象とした一部の介入試験において、ルテインフリー体よりもルテインエステル体のほうが血中へルテインフリー体として移行性が高いことが知られているが [1]、上述したようにヒトの体内ではフリー体として存在することも考慮し、本レビューでは形態は問わず情報を収集することとした。

RQ	ヒトにおいて、ルテインの経口摂取は、眼の機能を改善するか。
P	健常者を対象とする。
I	ルテインを経口摂取した介入試験を対象とする。 ただし、ルテインの形態（フリー体、エステル体）、摂取量、摂取期間は限定しない。
C	プラセボを対照とする。プラセボの内容は限定しない。
O	眼の機能に関わる指標。

方法

1. レビュー・プロトコール

研究レビューを行なうにあたり、レビュー・プロトコールを作成した。なお、登録は行なっていない。

(1) 検索データベース

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)、医中誌 Web (<http://search.jamas.or.jp/>)、Natural Medicines Comprehensive Database (<http://www.naturaldatabase.com>)、並びに、WHO Technical Report Series; 916 DIET, NUTRITION AND THE PREVENTION OF CHRONIC DISEASES (2003.) (http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_916.pdf)、National Center for Complementary and Integrative Health, U. S. National Institutes of Health (NIH-NCCAM, <https://nccih.nih.gov/>)

(2) ハンドサーチ

Pubmed において最新文献まで収集するために、検索式「Lutein+Filter[From 2015/01/01+Human]」にてハンドサーチを実施し、他の収集文献と併せて、1次スクリーニングを行うこととした。

(3) 検索

使用したそれぞれのデータベースの検索式・アルゴリズムは、別途様式 (V) -5 に示した。データベースの検索結果次第では、灰色文献（非売品の図書、文献など）も取り扱うこととした。具体的には、データベースを用いた文献収集の結果、収集された文献が極端に少ない場合が該当することとした。

(4) 研究の選択

1次スクリーニングでは、表題と抄録を用いて、PICO に合致する文献であるかの判断基準で、除外すべき文献を選定した。ただし、「和文、英文以外の文献」、「児童、妊産婦対象の試験」、「他素材組合せ試験・製品での試験」については、1次スクリーニングの時点で除外することとした。尚、明確に判断出来ない文献は除外しないこととし、2次スクリーニングの対象とした。

2次スクリーニングでは、論文全体を精読し、以下の判断基準を設け、除外すべき文献を選定した。

- ・ PICO に合致しない場合。
- ・ 和文、英文以外の文献。
- ・ 児童、妊産婦対象の試験。
- ・ 他素材との組み合わせ試験・製品での試験。
- ・ 学会発表：学術誌掲載論文が多数存在する場合は、除外する。
- ・ オープン試験：RCT ヒト試験が多数存在する場合は、評価を除外する。

(5) 対象とする研究デザイン

RCT 試験を主な対象とすることとした。ただし、RCT 試験での報告が見られなかった場合は、準ランダム化比較試験 (quasi-RCT)、非ランダム化比較試験 (non-RCT)、オープン試験も対象に含むこととし、エビデンス総体の評価においては、指標ごとに分けて評価することとした。

(6) 個々の研究のバイアスリスク及びその他評価事項とそれぞれの評価法

別紙様式 (V) -7 採用文献リスト (エビデンスデータシート)、別紙様式 (V) -11、参考資料 1 (各論文の質評価シート) を用いて、バイアスリスク (ランダム化、コンシールメント、盲検化、不完全アウトカム、早期試験中止、選択的アウトカム)、非直接性について評価した。論文評価は QL1: 質が高い、QL2: 質は中程度、QL3: 質が低い、QL4: 著しく質が低い、の 4 段階で行なう。

(7) エビデンス総体の評価法

別紙様式 (V) -13、参考資料 2 (エビデンス総体の質評価シート) を用いて、アウトカムごとにバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性を評価

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

した。また、エビデンス総体の統合に用いた文献を対象に出版バイアスを評価した。臨床試験登録データベース (UMIN-CTR など) への登録状況や、言語バイアス (非英語文献の収集等) に関するバイアスを考慮し、定性的に評価した。

- (8) メタアナリシスにおける、個々の研究結果の統合方法
定性的な評価が困難な場合であり、かつ研究デザインが同じで、PICO の各項目の類似性が高い場合には、効果指標を量的に統合するメタアナリシスの実施を検討することとした。
- (9) メタアナリシスにおける、付随した解析
実施しないこととした。

結果

1. 情報調査

PubMed、医中誌 Web、NMD 等を用いてルテインに関する情報を調査した。検索結果は別紙様式 (V) -5 データベース検索結果に記載した。

- (1) PubMed (検索者 : C、検索日 : 2015 年 7 月 13 日)
RQ に沿った文献を抽出するため、“Lutein” と “Clinical Trial” と “RCT (Randomized Controlled Trial)” の Filter を組み合わせ、「ヒト介入試験」の検索条件として 347 報を得た。また、“Lutein” と “Meta-analysis” の Filter を組み合わせた条件を、「SR・メタアナリシス」の条件とし、40 報を得た。また最新の情報を得るため、“Human”、“2015/01/01 以降”を組み合わせ「ハンドサーチ」の条件として 13 報を抽出した。その結果、計 400 報の文献がヒットした。
- (2) 医中誌 Web (検索者 : C、検索日 : 2015 年 7 月 13 日)
成分名検索では多数の文献が認められたことから、「原著論文」に絞り込み 342 報とした。
- (3) Natural Medicine Comprehensive Database (検索者 : B、検索日 : 2015 年 8 月 11 日)
本 SR に関連する項目としては、Age-related macular degeneration (AMD) と Cataracts に対して Possibly effective と記載があった。いずれの効果に関しても、ほとんどが患者対象についての記載であり、健常者についての引用文献は 1 報のみであった。この文献については、ルテイン以外の抗酸化素材も組み合わせさせて摂取させた内容であったため、今回は参照していない。
- (4) WHO Technical Report Series; “916 DIET, NUTRITION AND THE PREVENTION OF CHRONIC DISEASES” (食事、栄養および慢性疾患予防に関する報告書)
(検索者 : B、検索日 : 2015 年 8 月 11 日)
ルテインに関する記述は認められなかった。
- (5) National Center for Complementary and Integrative Health, U.S. National Institutes of Health (検索者 : B、検索日 : 2015 年 5 月 11 日)
ルテインに関しては “Eye Conditions at a Glance”、“Antioxidants and Health: An Introduction” 内に別紙様式 (V) -5 のような記載があった。具体的な参考文献などは記載されていなかったため、今回のスクリーニング

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

リストには追加していない。

2. スクリーニング

(1) 1次スクリーニング

独立した3名(A、B、C)がそれぞれ一次スクリーニングを行った。タイトル、アブストラクトで除外すべきか判断出来ないものは残した。特にPICOのPについては、early stageであっても、patientなどの記載がある場合は患者として除外した。一次スクリーニングの時点でPICOに合致しない文献に加え、「和文、英文以外の文献」、「非査読付文献」、「細胞、妊産婦、小児対象の試験」、「他素材との組合せ試験・製品での試験」は除外した。その結果、54報の文献を抽出した。

(2) 2次スクリーニング

一次スクリーニングで得られた54報についてフルテキストを入手し、レビュー・プロトコルに記載した方法に従って、独立した4名(A、B、C、E)がそれぞれ二次スクリーニングを行った。ただし、PICOのIに関しては、ゼアキサンチンが含まれていることが明記されている場合は、除外した。その結果、2報が残り、いずれもPubMedの「ヒト介入試験」として抽出された文献であった。PubMedの「SR・メタアナリシス」、医中誌の「原著論文」については残らなかった。除外論文の書誌情報は、別紙様式(V)-8 除外文献リストに記載した。

(3) スクリーニング結果

一次スクリーニングでのタイトル、アブストラクトチェックの結果、54報を抽出した。それら文献を取り寄せて二次スクリーニングを実施し、最終的に「ヒト介入試験」の文献として2報の文献を得た(別紙様式(V)-6 文献検索フローチャート、別紙様式(V)-7 採用文献リスト(エビデンスシート))

3. 個々のエビデンスの質の評価

二次スクリーニングの結果選択された2報のヒト介入試験論文それぞれについて、別紙様式(V)-7 採用文献リスト(エビデンスデータシート)を用いて、論文記載内容をまとめた(別紙様式(V)-11、参考資料1)。

各論文の質評価シートを用いて、各論文の質を4段階(Quality Level (QL) 1~4)で評価したところ、どちらの論文QL2と判定された(参考資料1)。

4. エビデンス総体の評価

No.064、No.146の文献に関して、別紙様式(V)-13、参考資料2 エビデンス総体の質評価シートにまとめた。ただし収集された2報の文献からは、眼の機能に関わる指標が下記の6種類あり、それぞれの指標について測定されている文献、測定されていない文献があるため、指標ごとに①バイアスリスク^{※1}、②非直接性^{※2}、③不精確(n数)^{※3}、④非一貫性(統計学的解釈)^{※4}を評価し、エビデンス総体の統合を行った。

なお、上記①~④の評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル(2014)」を参考に、レビューワーが設定した基準に従って実施した。また総合評価は、平成24年度実施「食品の機能性評価モデル事業」(消費者庁)における総合評価(A~F)を参考に、レビューワーが設定した基準に従って実施した。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

- ※1：試験の実施や結果の報告に関するバイアスを指す。
- ※2：RQ、PICOと評価される研究の間の相違があることを指す。
- ※3：サンプルサイズやイベント数、指標の信頼区間が、不適切であることを指す。サンプルサイズやイベント数が少なく、そのために指標の信頼区間が幅広いものは不精確と判断される。
- ※4：抽出されたすべての文献を見た際に、指標に対する効果が一貫しないことを指す。また、他の文献と比べて指標に対する効果が大きく異なることも含まれる。

総体評価に用いた文献（No. 064、No. 146）で、収集された眼の機能に関わる指標

- ・ Contrast sensitivity；以下、「コントラスト感度」と呼ぶ。明暗や物の輪郭を識別するための能力。
- ・ Glare sensitivity；以下、「グレア感度」と呼ぶ。不快なまぶしさを感じることをグレアといい、その程度を示す尺度。
- ・ Vision-related quality of life；以下、「視覚に関する QOL」と呼ぶ。視覚に関連した健康関連 QOL を測定するアンケートである NEI VFQ-25（The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire）により調査されていた。
- ・ Macular pigment optical density；以下、「黄斑色素光学密度」と呼ぶ。眼の黄斑中の色素量を指す。
- ・ Uncorrected Visual Acuity；以下、「裸眼視力」と呼ぶ。補正されていない視力のことを指す。
- ・ Best Spectacle Corrected Visual Acuity；以下、「最高矯正視力」と呼ぶ。矯正された状態での視力を指す。

ただし、指標によっては測定原理上、いくつかの偏心度（物体の両端から結点に引いた線のなす角度を視角といい、中心窩からの視角を偏心度という。0度が中心窩を示す。）ごとに測定値が算出される場合もある。また、視覚に関する QOL については、全ての質問項目に関する結果は記載されておらず、一部項目のみの結果が記載されていた。一部に有意な改善が認められ、かつ文献の主旨としてルテインによる改善が記載されている場合は、肯定的根拠として扱った。

メタアナリシスのまとめ
該当文献なし。

（1）定性的評価

- ・ コントラスト感度

対象とした文献：No. 064、No. 146 のどちらも該当した。

①「バイアスリスク」：どちらの文献も無作為化法について記載がなかった。ただしどちらの文献にも、試験デザインとして質が高いとされる Randomized Controlled Trial（RCT）であることは明記されていたため、「バイアスリスク」は軽度であると考えられた。よって、総じて「軽度な問題あり」とした。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

②「非直接性」: PICO に定めたとおり、どちらの文献も健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「コントラスト感度」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICO との非直接性は認められなかった。よって「問題なし」と考えられた。

③「不精確性」: No. 064、No. 146 は n 数の決定に関する補足情報は明記されていなかったが、レビューワーA、B、C による抽出された他文献との比較に基づいた定性的評価、及び統計解析法に基づく検定力分析の結果を合わせて評価し、十分な n 数が確保されていると判定した。よって、「不精確性」は「問題なし」と考えられた。

④「非一貫性」: 「コントラスト感度」は、No. 064 では、Mesopic (薄暮条件下) 2.5° (log) ではルテイン 20 mg/日を 3 カ月以上摂取した場合において、Photopic (明条件下) 2.5° (log) では 6 ヶ月目以降で、プラセボ群に対して有意な改善がみられた。No. 146 ではルテイン 6 mg/日摂取群で 10 cd/m^2 条件下 2.5° (log) でプラセボ群に対して有意に改善を示した。よって、「非一貫性」は「効果が全て positive であり、異なる複数のタイムポイントや方法で同じ指標を測定した場合でも、結果が一貫している (Effective)」とした。

以上より、「コントラスト感度」に関する定性的評価は、「機能性について明確で十分な根拠がある」と判定した。

・グレア感度

対象とした文献: No. 064、No. 146 のどちらも該当した。

①「バイアスリスク」: どちらの文献も無作為化法について記載がなかった。ただしどちらの文献にも、試験デザインとして質が高いとされる Randomized Controlled Trial (RCT) であることは明記されていたため、「バイアスリスク」は軽度であると考えられた。よって、総じて「軽度な問題あり」とした。

②「非直接性」: PICO に定めたとおり、どちらの文献も健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「グレア感度」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICO との非直接性は認められなかった。よって「問題なし」と考えられた。

③「不精確性」: No. 064、No. 146 は n 数の決定に関する補足情報は明記されていなかったが、レビューワーA、B、C による抽出された他文献との比較に基づいた定性的評価、及び統計解析法に基づく検定力分析の結果を合わせて評価し、十分な n 数が確保されていると判定した。よって、「不精確性」は「問題なし」と考えられた。

④「非一貫性」: 「グレア感度」は、No. 064 では、薄暮条件下 2.5° (log) ではルテイン 20 mg/日を 12 カ月以上摂取した場合において、プラセボ群に対して有意に改善を示した。No. 146 では、プラセボ群と比較して有意な差はなかったことが明記されており、否定的根拠とみなした。よって、「非一貫性」は「Positive な効果と Negative な効果の論文が同数ある (Possibly Effective)」とした。

以上より、「グレア感度」に関する定性的評価は、「機能性について示唆的な根拠がある」と判定した。

・視覚に関する QOL

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

対象とした文献：No. 064 は該当した。No. 146 では測定されていなかった。

①「バイアスリスク」：No. 064 は無作為化法について記載がなかったため、「軽度な問題あり」とした。

②「非直接性」：No. 064 は、PICO に定めたとおり、健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「視覚に関する QOL」を調査していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICO との非直接性は認められなかった。よって「問題なし」と考えられた。

③「不精確性」：No. 064 には、n 数の決定に関する補足情報は明記されていなかったため、レビューワーA、B、C らにより、抽出された他文献との比較による定性的評価、各文献の統計解析法に基づいて検定力分析を行い、十分な n 数が確保されていると判定して、不精確性は「問題なし」と考えられた。

④「非一貫性」：No. 064 においてルテイン 20 mg/日を 12 カ月摂取した場合、QOL 調査の尺度の 1 つである Driving score に関する 3 項目で、プラセボ群に対して有意な改善を示しており、肯定的な根拠とした。ただし、1 報のみの報告であったため、「非一貫性」は「統合できない」とした。

以上より、「視覚に関する QOL」に関して、肯定的根拠はあるものの 1 報のみであるため、定性的評価では「機能性について示唆的な根拠がある」と判定した。

・黄斑色素光学密度

対象とした文献：No. 064 は該当したが、No. 146 では測定されていなかった。

①「バイアスリスク」：No. 064 は無作為化法について記載がなかった。ただしこの文献は、試験デザインとして質が高いとされる Randomized Controlled Trial (RCT) であることは明記されていたため、バイアスリスクは軽度であると考えられた。よって、総じて「軽度な問題あり」とした。

②「非直接性」：PICO に定めたとおり、健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「黄斑色素光学密度」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICO との非直接性は認められなかった。よって「問題なし」と考えられた。

③「不精確性」：No. 064 では、n 数の決定に関する補足情報は明記されていなかったため、レビューワーA、B、C らにより、抽出された他文献との比較による定性的評価、各文献の統計解析法に基づいて検定力分析を行い十分な n 数が確保されていると判定した。よって、不精確性は「問題なし」と考えられた。

④「非一貫性」：No. 064 において群間比較を行うために analysis of variance (ANOVA) を用いたと記載があり、文献中の図 2 において ANOVA を用いたとされる解析にて、 0.25° 、 0.5° 、 1.0° の偏心度で介入 6 カ月以降に有意に改善したことが示されているため、肯定的根拠とした。ただし、1 報のみの報告であったため、「非一貫性」は「統合できない」とした。以上より、「黄斑色素光学密度」に関して、肯定的根拠はあるものの 1 報のみであるため、定性的評価では、「機能性について示唆的な根拠がある」と判定した。

・裸眼視力

対象とした文献：No. 146 は該当した。No. 064 では測定されていなかった。

①「バイアスリスク」：No. 146 は、無作為化法について記載がなかった。よっ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

て、「軽度な問題あり」とした。

②「非直接性」: No. 146 は、PICO に定めたとおり、健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「裸眼視力」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施、PICO との非直接性は認められなかった。よって「問題なし」と考えられた。

③「不精確性」: No. 146 は n 数の決定に関する補足情報は明記されていなかったが、レビューワーA、B、C による抽出された他文献との比較に基づいた定性的評価、及び統計解析法に基づく検定力分析の結果を合わせて評価し、十分な n 数が確保されていると判定した。よって、「不精確性」は「問題なし」と考えられた。

④「非一貫性」: No. 146 では、プラセボ群と比較して有意な差は認められず、否定的根拠であった。ただし、1 報のみの報告であったため、「統合できない」とした。

以上を定性的に統合して、「裸眼視力」に関しては否定的根拠が 1 報のみ存在した。よって「機能性について否定的な根拠がある。あるいは、根拠情報とみなせるものがほとんどない」と判定した。

・最高矯正視力

対象とした文献: No. 064 と No. 146 が該当した。

①「バイアスリスク」: いずれの文献も無作為化法について記載がなかったため、バイアスリスクは軽度であると考えられた。よって、「軽度な問題あり」とした。

②「非直接性」: PICO に定めたとおり、どちらの文献も健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「最高矯正視力」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICO との非直接性は認められなかった。よって「問題なし」と考えられた。

③「不精確性」: No. 064、No. 146 は n 数の決定に関する補足情報は明記されていなかったが、レビューワーA、B、C による抽出された他文献との比較に基づいた定性的評価、及び統計解析法に基づく検定力分析の結果を合わせて評価し、十分な n 数が確保されていると判定した。よって、不精確性は「問題なし」と考えられた。

④「非一貫性」: No. 064 では、プラセボ群とルテイン群間での統計解析結果は明記されていなかったが、プラセボ群内、ルテイン群内ともにベースラインに対して有意な変化がなかったとの記載があったため、群間差もないと判断し、否定的根拠とした。No. 146 では、プラセボ群と比較して、有意な差はなかった。よって、否定的根拠が 2 報であり、「効果が全て Negative である (No Effective)」とした。

以上より、「最高矯正視力」に関する定性的評価は、「機能性について否定的な根拠がある。あるいは、根拠情報とみなせるものがほとんどない」と判定した。

(2) 定量的評価 (メタアナリシス)

定性的な評価が可能であったため、定量的評価は実施しなかった。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

(3) 出版バイアスに関する情報

ルテインに関し、臨床試験登録データベースを用いて、出版バイアスの定性的な評価を試みた。PICO に合致する試験は、UMIN-CTR では 3 件、Clinical Trials.gov では 2 件、ICTRP では 5 件、が検出された。これらの検索結果は重複もあったため、全体として 5 件の試験が検出された。この 5 件中 2 件の試験については出版され、本 SR の情報調査により 2 件とも収集された。つまり PICO に適合する臨床登録試験のうち、出版されたものは収集できたが、半数以上が出版されていなかったと言える。一方で、手技上の面で、英語、日本語以外の言語で書かれた文献をスクリーニング時に除外したことにより、情報収集が十分ではなかった可能性もある。

以上を総合的に評価した結果、本 SR 結果には出版バイアスが含まれる可能性があると考えられた。

(4) エビデンス総体の評価の結果

収集して得られた 2 報の文献をもとに、眼の機能に関わる指標ごとに「非直接性」、「不精確性」、「バイアスリスク」、「非一貫性」について評価し、定性的評価を行った。定性的評価が可能であったため、定量的評価は実施しなかった。よって、定性的評価に基づき、今回設定した RQ「ヒトにおいて、ルテインの経口摂取は、眼の機能を改善するか」に対するエビデンスの確からしさは、下記のように判定された。

「コントラスト感度」について：「機能性について明確で十分な根拠がある」

「グレア感度」について：「機能性について示唆的な根拠がある」

「視覚に関する QOL」について：「機能性について示唆的な根拠がある」

「黄斑光学密度」について：「機能性について示唆的な根拠がある」

「裸眼視力」について：「機能性について否定的な根拠がある。あるいは、根拠情報とみなせるものがほとんどない」

「最高矯正視力」について：「機能性について否定的な根拠がある。あるいは、根拠情報とみなせるものがほとんどない」

考察

本レビューにおいては、QL2 以上と判定された 2 報 (No. 064、No. 146) を用いて、眼の機能に関わる指標ごとに総体の統合、定性的評価をおこなったところ、「コントラスト感度」において「機能性について明確で十分な根拠がある」、「黄斑色素光学密度」と「視覚に関する QOL」と「グレア感度」は「機能性について示唆的な根拠がある」と判断された。

本レビューの特徴としては、網羅的な情報の中から、質が高いと判定された健常者対象のルテインの介入試験を集め、特に眼の機能に関わる様々な指標を調査したことが挙げられる。これら指標のうち、「コントラスト感度」において肯定的な根拠であった No. 064 では薄暮条件下での値が明条件下よりも介入の早い段階から改善が見られたことを注目していた。またルテイン摂取により、血中ルテイン濃度とともに増加することが知られている「黄斑色素光学密度」については [2, 3]、肯定的根拠であった No. 064 は摂取 1 カ月後の血中ルテイン濃度の増加が確認された後、「黄斑色素光学密度」は偏心度 0.25°、0.5°、1.0° の測定点で摂取 6 カ月に有意な増加が認められた。「視覚に関する QOL」に

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

関しては、本レビューにおいては No. 064 の文献中で一部の尺度（Driving）の
おいてのみルテイン摂取による有意な変化が認められた。加齢性黄斑変性症患
者対象の大規模介入試験においても同アンケートが用いられており [4]、QOL
は臨床的にも重要なアウトカムの一つであることは明白ものの、健常者での報
告例は少ない。その他の「グレア感度」、「裸眼視力」、「最高矯正視力」につい
ても、今後さらに知見が蓄積されることが望まれる。

本 SR で採用した文献において、各被験者は通常の食事に加えて、別途サプリ
メント形態のルテインを摂取しており、それによって、コントラスト感度の改
善や黄斑色素光学密度の上昇が確認されている。そのため、食事由来とは別に
ルテインをサプリメントとして摂取することが目の機能の改善のために必要で
あると考えられる。

今回の SR にはいくつかの限定的な点も含まれている。総体の統合に用いら
れた 2 報はいずれも PICO に合致する文献であったものの、No. 064 と No. 146 は中
国人を対象とした試験であり、特に日本人に対して実施された試験ではなかつ
た。

日本人を対象としたルテインの介入試験としては、健常であり極度の近視で
はない者が 10 mg/日のルテインを 1 カ月以上摂取することで「黄斑色素光学密
度」がベースラインと比べて有意に増加したという報告がある [Masaki Tanito,
et al. 2012 Sep;56(5):488-96.]。本レビューの PICO とは合致しない部分もあ
るため一概に結果を比較することはできないが、日本人においてもルテインの
経口摂取により眼の機能に関わる指標が改善する可能性があると考えられる。
ルテインの摂取形態については、フリー体についての文献が 1 報、エステル体に
ついての文献が 1 報であった。本レビュー内では、エステル体、フリー体いずれ
の形態を用いた試験であっても、文献内にルテインとして記載された摂取量を
参考にしており、形態ごとの機能性の違いを論ずるものではない。

レビューに関する方法論的な面では、国内外の複数の文献データベースを使用
したが、臨床試験登録データベースの登録情報から、既に試験が終わってい
るものの論文化されていない研究が存在する可能性を排除できない。また、英
語と日本語以外の情報は今回のレビューで除外したため、本レビューには軽度
な出版バイアスが含まれる可能性が考えられる。

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

今回の評価に用いた文献 2 報、及び作用機序に関する概要に用いた論文につい
ては、COI の観点から報告すべき論文は無い事を確認している。

本研究はルテインの原料供給メーカーと届出者である雪印メグミルク株式会
社が実施した。レビューワーA、及びB、C、D は原料供給メーカーの社員である。
また、レビューワーE 及びF は雪印メグミルク株式会社の社員である。本研究は
原料供給メーカーと届出者で行っており、その間には利益相反が存在する。それ
以外の個人的、組織的利益相反は存在しない。

各レビューワーの役割

全ての著者の役割について、箇条書きを記載する（著者の人数及び格順に担当
した作業を簡潔に記載する。）。

A（修士）：スクリーニング、質の評価、エビデンスの統合

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

- B（修士）：文献の検索、スクリーニング、質の評価、エビデンスの統合、本文執筆
- C（学士）：文献の検索、スクリーニング、質の評価
- D（博士）：全体の監修
- E（修士）：スクリーニング、エビデンスの統合、本文執筆
- F（博士）：全体の監修

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。

参考資料1

各論文の質評価シート(臨床試験)

商品名:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

リサーチクエスション	ヒトにおいて、ルテインの経口投与は、眼の機能を改善するか		
対象者	健康者を対象とする。		
介入	ルテインを経口摂取した介入試験を対象とする。ただし、ルテインの形態(フリー体、エステル体)、摂取量、摂取期間は限定しない。		
比較	プラセボを対照とする。プラセボの内容は限定しない。		
指標	眼の機能に関わる指標		
文献番号	書籍情報	PMID番号	
NO.064	Nutrition.29(7-8):958-64.2013	23360692	

「研究の質」の評価		研究の位置づけ	★印項目	プラス加点項目	マイナス加点項目	小計
評価視点 (まず、ビンの網かけの「評価視点」を評価し、その段階でQL4がついた場合は、その他の評価視点に基づき評価は不要。)		「○」⇒0点 「×」or「-」⇒QL3	「○」⇒0点 「×」or「-」⇒QL4	「○」⇒1点 「×」or「-」⇒0点	「○」⇒0点 「×」or「-」⇒-1点	
当該研究の位置づけ	査読あり論文か	○				0
試験デザインは適切か	①試験目的は説明されているか★ ②試験デザインについて説明されているか★ ③対照群が設定されているか(プラセボまたは比較対象物質を置いているか)		○			0
ランダム化	④無作為化試験か		○	○		0
コンシールメント	⑤無作為化試験の場合、無作為化が適切にされているか(乱数表、コンピューター処理など)				×	3
盲検化	⑥盲検試験か			○		
盲検化	⑦盲検試験の場合、二重盲検か			○		
盲検化	⑧盲検の場合、盲検化の方法が具体的に記載されているか(リクルーティング方法、プラセボ形態や摂取方法などで、方法に違いがないか)				○	
対象者は適切か	①試験目的に照らして対象者が明記されているか★ ②対象者の除外基準が明記されているか		○			0
不完全アウトカム	③脱落があった場合脱落者数や割合が記載され、脱落理由が示されているか			○	○	1
n数は適切か	④統計解析をする上で十分な対象者数が確保されているか★(群間比較試験では、個人差のパラッキを解消するために十分な数であるか)		○			0
試験物質は適切か	①使用した物質について入手先が明記されているか ②試験物質の分析方法は説明されているか ③対照群が設定されている場合、比較対象物質の選定理由が明記されているか。			×	×	-1
摂取形態、摂取時期、摂取方法、摂取量	④試験結果を観察するのに十分な摂取期間が設けられているか			○		1
介入の方法は適切か	①食事コントロールの有無について明記されているか ②医薬品についての摂取制限が明記されているか ③プロトコル上の重大な変更はなく、試験の早期終了はなかったか			○	○	1
早期試験中止	④試験結果を観察するのに十分な摂取期間が設けられているか			○		1
マーカーは適切か	①生物学的、方法論的に検証されているマーカーが用いられているか			○		1
統計処理は適切か	①結果は統計解析されているか★ ②統計解析の方法は適切か(例：多重性が考慮されているか、層別解析は実施されていないか)		○			0
選択的アウトカム					○	0
考察の妥当性	①得られた結果に対して、統計解析の結果、その結果が有意であるか否かの旨の記述があるかを確認出来るものであったか ②統計結果が適切に解釈されたか			○		2
合計		0				8
論文評価	QL1 : 質が高い(いずれの評価視点においても適切) QL2 : 質は中程度(一部の評価視点において不十分な点はあるものの、概ね適切) QL3 : 質が低い(多くの視点において不適切) QL4 : 著しく質が低い(総合評価においては考慮しない)	※ 1つでもQL3かQL4がある場合は、自動的にQL3もしくはQL4(ランクの低い方を選択)判定とする。 ※ 評価点の目安(最高得点を15点、最低得点を-7点とした場合) QL1 : 10点以上、 QL2 : 5点以上9点以下、 QL3 : 4点以下 (補足) It's a small number of points for the quality of the study (QL1とQL2の区分を0.75掛け、QL2とQL3の区分「ライク」を0.55掛け)で算出しているが、最終的には個々の評価状況も勘案して見直す可能性がある。 QL1とQL2の境界算出根拠 : (15+8)×0.75 = 17.25 17.25-8 = 9.25 ⇒9点 QL2とQL3の境界算出根拠 : (15+8)×0.55 = 12.65 12.65-8 = 4.65 ⇒5点				QL2

消費者庁「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告 2012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もので注意すること。

参考資料1

各論文の質評価シート(臨床試験)

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

リサーチクエスション	ヒトにおいて、ルテインの経口投与は、眼の機能を改善するか	
対象者	健康者を対象とする。	
介入	ルテインを経口摂取した介入試験を対象とする。ただし、ルテインの形態(フリー体、エステル体)、摂取量、摂取期間は限定しない。	
比較	プラセボを対照とする。プラセボの内容は限定しない。	
指標	眼の機能に関わる指標	
文献番号	書籍情報	PMID番号
NO.146	Br J Nutr.102(2):186-90.2009	19586568

「研究の質」の評価		研究の位置づけ	★印項目	プラス加点項目	マイナス加点項目	小計
評価視点 (まず、ピンクの網かけの「評価視点」を評価し、その段階でQL4がついた場合は、その他の評価視点に基づく評価は不要。)		「○」⇒0点 「×」or「-」⇒QL3	「○」⇒0点 「×」or「-」⇒QL4	「○」⇒1点 「×」or「-」⇒0点	「○」⇒0点 「×」or「-」⇒-1点	
当該研究の位置づけ	査読あり論文か	○				0
試験デザインは適切か	①試験目的は説明されているか★ ②試験デザインについて説明されているか★ ③対照群が設定されているか(プラセボまたは比較対象物質を置いているか)		○			0
ランダム化	④無作為化試験か		○			0
コンシールメント	⑤無作為化試験の場合、無作為化が適切にされているか(乱数表、コンピューター処理など)				×	2
盲検化	⑥盲検試験か				○	
盲検化	⑦盲検試験の場合、二重盲検か				○	
盲検化	⑧盲検の場合、盲検化の方法が具体的に記載されているか(リクルーティング方法、プラセボ形態や摂取方法などで、方法に違いがないか)				-	
対象者は適切か	①試験目的に照らして対象者が明記されているか★		○			0
その他	②対象者の除外基準が明記されているか				○	1
不完全アウトカム	③脱落があった場合脱落者数や割合が記載され、脱落理由が示されているか				○	
n数は適切か	④統計解析をする上で十分な対象者数が確保されているか★(群間比較試験では、個人差のバラツキを解消するために十分な数であるか)		○			0
試験物質は適切か	①使用した物質について入手先が明記されているか ②試験物質の分析方法は説明されているか ③対照群が設定されている場合、比較対象物質の選定理由が明記されているか			○	×	0
摂取形態、摂取時期、摂取方法、摂取量	④試験結果を観察するのに十分な摂取期間が設けられているか				×	
介入の方法は適切か	①摂取形態が明記されているか ②摂取時期(タイミング、回数等)が明記されているか ③摂取量は複数の水準が設けられているか ④試験結果を観察するのに十分な摂取期間が設けられているか			○		2
早期試験中止	①食事コントロールの有無について明記されているか ②医薬品についての摂取制限が明記されているか ③プロトコル上の重大な変更はなく、試験の早期終了はなかったか			○		1
マーカーは適切か	①生物学的、方法的に検証されているマーカーが用いられているか			○		1
統計処理は適切か	①結果は統計解析されているか★		○			0
選択的アウトカム	②統計解析の方法は適切か(例: 多重性が考慮されているか、層別解析は実施されていないか)				○	0
考察の妥当性	①得られた結果に対して、統計解析の結果、その結果が有意であるか否かの旨の記述があるかを確認出来るものであったか ②統計結果が適切に解釈されたか				○	2
合計		0				9
論文評価	QL1 : 質が高い(いずれの評価視点においても適切) QL2 : 質(は)中程度(一部の評価視点において不十分な点はあるものの、概ね適切) QL3 : 質が低い(多くの視点において不適切) QL4 : 著しく質が低い(総合評価において考慮しない)	※ 1つでもQL3かQL4がある場合は、自動的にQL3もしくはQL4(ランクの低い方を選択)判定とする。 ※ 評価点の目安(最高得点を15点、最低得点を-7点とした場合) QL1: 10点以上、 QL2: 5点以上9点以下、 QL3: 4点以下 (補足) E「テラリスバル」区分については、韓国の採点法(QL1とQL2の区分を0.75掛け、QL2とQL3の区分「うち」を0.5掛け)で準用しているが、最終的には個々の評価状況も踏まえて見直す可能性がある。 QL1とQL2の境界算出根拠 : (15+8)×0.75=17.25 17.25-8=9.25 ⇒9点 QL2とQL3の境界算出根拠 : (15+8)×0.55=12.65 12.65-8=4.65 ⇒5点				QL2

消費者庁「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告 2012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。

参考資料2

エビデンス総体の質評価シート

商品名:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

リサーチクエスチョン	ヒトにおいて、ルテインの経口投与は、眼の機能を改善するか
対象者	健常者を対象とする。
介入	ルテインを経口摂取した介入試験を対象とする。ただし、ルテインの形態(フリー体、エステル体)、摂取量、摂取期間は限定しない。
比較	プラセボを対照とする。プラセボの内容は限定しない。
指標	眼の機能に関わる指標

Contrast sensitivity(コントラスト感度):QL2 (研究の質が中程度)							
文献番号	用量	摂取期間	バイアスリスク	非直接性	不精確(n数)	非一貫性 (統計学的有意性)	備考
No. 064	20mg/day	12ヶ月	-1	0	ルテイン群n=60、 プラセボ群n=60	P<0.05	【PICOの補足】対象:健常な中国人ドライバー 【バイアスリスク-1】無作為化の方法について詳細な記載なし 【統計的有意差】Mesopic2.5° (log)3ヶ月目~P<0.05/photopic2.5° (log)6ヶ月目~P<0.05
No. 146	6 mg/day、 12 mg/day	12週間	-1	0	6mg群n=12、12mg群 n=13、プラセボ群n=12	P<0.01	【PICOの補足】対象:パソコンを使用している健常な中国人 【バイアスリスク-1】無作為化の方法について詳細な記載なし 【統計的有意差】10 cd/m ² 2.5° (log)Lutein 6 mg群
エビデンスの統合			B	A	A	A	A:機能性について明確で十分な根拠がある

Glare sensitivity(グレア感度):QL2 (研究の質が中程度)							
文献番号	用量	摂取期間	バイアスリスク	非直接性	不精確(n数)	非一貫性 (統計学的有意性)	備考
No. 064	20mg/day	12ヶ月	-1	0	ルテイン群n=60、 プラセボ群n=60	P<0.05	【PICOの補足】対象:健常な中国人ドライバー 【バイアスリスク-1】無作為化の方法について詳細な記載なし 【統計的有意差】Mesopic2.5° (log)12ヶ月目P<0.05
No. 146	6 mg/day、 12 mg/day	12週間	-1	0	6mg群n=12、12mg群 n=13、プラセボ群n=12	n.s.	【PICOの補足】対象:パソコンを使用している健常な中国人 【バイアスリスク-1】無作為化の方法について詳細な記載なし 【統計的有意差】有意差なし
エビデンスの統合			B	A	A	C	C:機能性について示唆的な根拠がある。

Vision-related quality of life(視覚に関するQOL):QL2 (研究の質が中程度)							
文献番号	用量	摂取期間	バイアスリスク	非直接性	不精確(n数)	非一貫性 (統計学的有意性)	備考
No. 064	20mg/day	12ヶ月	-1	0	ルテイン群n=60、 プラセボ群n=60	P<0.05	【PICOの補足】対象:健常な中国人ドライバー 【バイアスリスク-1】無作為化の方法について詳細な記載なし 【統計的有意差】DrivingScore:3点P=0.0432/P=0.0115/P=0.0389
エビデンスの統合			B	A	A	統合できず	C:機能性について示唆的な根拠がある

Macular pigment optical density(黄斑色素光学密度):QL2 (研究の質が中程度)							
文献番号	用量	摂取期間	バイアスリスク	非直接性	不精確(n数)	非一貫性 (統計学的有意性)	備考
No. 064	20mg/day	12ヶ月	-1	0	ルテイン群n=60、 プラセボ群n=60	P<0.05	【PICOの補足】対象:健常な中国人ドライバー 【バイアスリスク-1】無作為化の方法について詳細な記載なし 【統計的有意差】0.25° .0.5° .1.0° で6カ月以降で有意に改善
エビデンスの統合			B	A	A	統合できず	C:機能性について示唆的な根拠がある

Uncorrected Visual Acuity(裸眼視力):QL2 (研究の質が中程度)							
文献番号	用量	摂取期間	バイアスリスク	非直接性	不精確(n数)	非一貫性 (統計学的有意性)	備考
No. 146	6 mg/day、 12 mg/day	12週間	-1	0	6mg群n=12、12mg群 n=13、プラセボ群n=12	n.s.	【PICOの補足】対象:パソコンを使用している健常な中国人 【バイアスリスク-1】無作為化の方法について詳細な記載なし 【統計的有意差】有意差なし
エビデンスの統合			B	A	A	統合できず	F:機能性について否定的な根拠がある。あるいは、根拠情報とみなせるものがほとんどない

Best Spectacle Corrected Visual Acuity(最高矯正視力):QL2 (研究の質が中程度)							
文献番号	用量	摂取期間	バイアスリスク	非直接性	不精確(n数)	非一貫性 (統計学的有意性)	備考
No. 064	20mg/day	12ヶ月	-1	0	ルテイン群n=60、 プラセボ群n=60	n.s	【PICOの補足】対象:健常な中国人ドライバー 【バイアスリスク-1】無作為化の方法について詳細な記載なし 【統計的有意差】有意差なし
No. 146	6 mg/day、 12 mg/day	12週間	-1	0	6mg群n=12、12mg群 n=13、プラセボ群n=12	n.s.	【PICOの補足】対象:パソコンを使用している健常な中国人 【バイアスリスク-1】無作為化の方法について詳細な記載なし 【統計的有意差】有意差なし
エビデンスの統合			B	A	A	E	F:機能性について否定的な根拠がある。あるいは、根拠情報とみなせるものがほとんどない

ヒト介入試験のまとめ	
目の機能に関わる「コントラスト感度」において「機能性について明確で十分な根拠がある」と判断し、「グレア感度」と「視覚に関するQOL」と「黄斑色素光学密度」は「機能性について示唆的な根拠がある」とした。その他の機能においては「機能性について否定的な根拠がある。あるいは、根拠情報とみなせるものがほとんどない」とした。	

別紙様式(V)-5

データベース検索結果

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

タイトル:最終製品ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml]が含有する機能性関与成分ルテインによる「目の機能」に対する研究レビュー

リサーチクエスチョン:ヒトにおいて、ルテインの経口摂取は、眼の機能を改善するか。

PubMed検索結果

日付: 2015年7月13日、検索者:C		
#	検索式	文献数
1	Lutein	4,230
2	#1 AND Filters "Clinical Trial"	347
3	#1 AND Filters "Randomized Controlled Trial"	224
4	#1 AND Filters (#2 or #3)	347
5	#1 AND Filters "Meta-analysis"	20
6	#1 AND Filters "Systematic Reviews"	40
7	#1 AND Filters (#5 OR #6)	40

PubMedハンドサーチ検索結果

日付: 2015年7月13日、検索者:C		
#	検索式	文献数
1	Lutein	4,230
2	#1 AND Filters "[From 2015/01/01]"	163
3	#1 AND #2 AND Filters "Human"	13

医中誌Web検索結果

日付: 2015年7月13日、検索者:C		
#	検索式	文献数
1	ルテイン OR Lutein	689
2	#1 AND PT=原著論文	342

Natural Medicine Comprehensive Database検索結果

日付: 2015年8月11日、検索者:B	
エビデンスレベル	効果
LIKELY EFFECTIVE	Lutein deficiency
POSSIBLY EFFECTIVE	Age-related macular degeneration (AMD).
	Cataracts.
POSSIBLY INEFFECTIVE	Coronary heart disease.
INSUFFICIENT RELIABLE EVIDENCE to RATE	Asthenopia.
	Breast cancer.
	Cervical cancer.
	Choroideremia.
	Cognitive function.
	Colorectal cancer.
	Diabetes.
	Exercise-induced muscle soreness.
	Lung cancer.
	Pre-eclampsia.
	Prostate cancer.
	Respiratory tract infections.
	Retinitis pigmentosa.
Retinopathy of prematurity.	

WHO Technical Report Series; “916 DIET, NUTRITION AND THE PREVENTION OF CHRONIC DISEASES” (食事、栄養および慢性疾患予防に関する報告書)
日付: 2015年8月11日、検索者: B
ルテインに関する記述は認められなかった。

National Center for Complementary and Integrative Health, U.S. National Institutes of Health

日付: 2015年8月11日、検索者B	
Eye Conditions at a Glance	Adding lutein and zeaxanthin (two carotenoids found in the eye) to the supplements improved their effectiveness in people who were not taking beta-carotene and those who consumed only small amounts of lutein and zeaxanthin in foods. The results also suggested that the supplements might be improved by substituting lutein and zeaxanthin for beta-carotene.
Antioxidants and Health: An Introduction	<p>Antioxidants are man-made or natural substances that may prevent or delay some types of cell damage. Diets high in vegetables and fruits, which are good sources of antioxidants, have been found to be healthy; however, research has not shown antioxidant supplements to be beneficial in preventing diseases. Examples of antioxidants include vitamins C and E, selenium, and carotenoids, such as beta-carotene, lycopene, lutein, and zeaxanthin. This fact sheet provides basic information about antioxidants, summarizes what the science says about antioxidants and health, and suggests sources for additional information.</p> <p>A followup study, AREDS2, found that adding omega-3 fatty acids (fish oil) to the combination of supplements did not improve its effectiveness. However, adding lutein and zeaxanthin (two carotenoids found in the eye) improved the supplement’s effectiveness in people who were not taking beta-carotene and those who consumed only small amounts of lutein and zeaxanthin in foods.</p> <p>For some diseases, specific antioxidants might be more effective than the ones that have been tested. For example, to prevent eye diseases, antioxidants that are present in the eye, such as lutein, might be more beneficial than those that are not found in the eye, such as beta-carotene.</p>

臨床試験事前登録サイト

日付: 2015年7月24日、検索者: C、検索word Lutein		
Database	件数	PICO該当
UMIN-CTR	20	3
JAPIC-CTI	0	0
JMACCT-CTR	0	0
ClinicalTrials.gov	81	2
ICTRP	81	5
the ISRCTN registry	17	0
件数合計(延べ数)	199	10
件数合計(重複省く)	128	5

TrialID	Title	論文タイトル等
UMIN000014590	A trial for improving oxidative stress in tear fluid/A randomized double-blind placebo-controlled parallel-group	
UMIN000011512	The clinical study for the effect of oral supplementary drugs containing lutein on macular pigment density	
UMIN000001320	macular pigment optical density in Japanese age-related macular degeneration and the effect of lutein intake	Effect of 1-year lutein supplementation on macular pigment optical density and visual
NCT02023645	The Effects of a Carotenoid Intervention on Cognitive	
NCT00718653	Effects of Antioxidants on Human Macular Pigments	Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults.

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

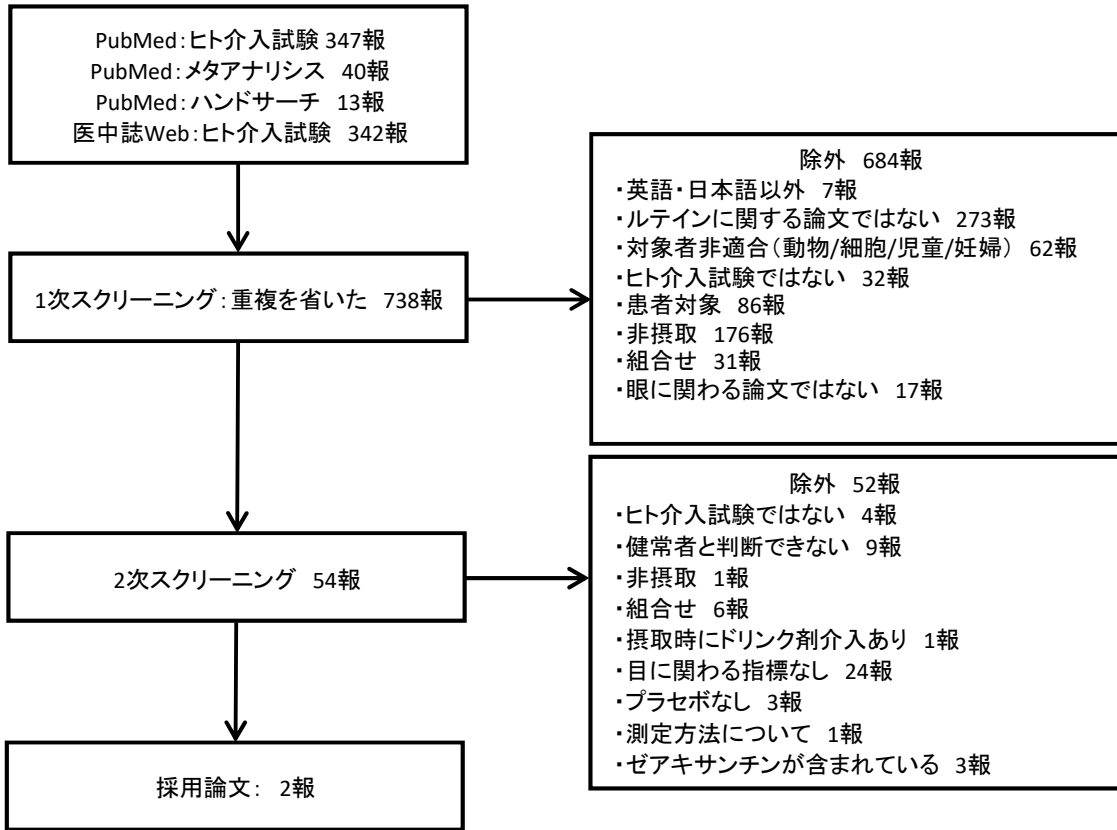
【閲覧に当たっての注意】

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

文献検索フローチャート

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml



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。

文献番号	研究論文の特定						研究内容情報																		
	著者名	書籍事項	タイトル	研究デザイン	実施機関	実施国	研究目的	試験品の詳細				対照物質の詳細		素材形態、最終製品形態	摂取時期	摂取方法	摂取量	摂取期間	測定方法、評価方法（負荷等を含めたプロトコル）の要約	結果	統計解析方法	副作用、有害事象の有無	盲検の有無		
								試験者選抜基準	試験者	試験物質の記号・製法	試験物質の規格（規格成分含量等）	試験物質の分析方法	商品名等											比較対象物質	比較対象物質の
No.064	Yuan Yao Ph.D., Qing-hua Qiu Ph.D., Xing-Wei Wu Ph.D., Zheng-yuan Cai B.A., Shan Xu M.Sc., Xiao-qing Liang M.Sc.	Nutrition. 2013 Jul-Aug;29(7-8):958-64.	Lutein supplementation improves visual performance in Chinese drivers:1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study.	プラセボ/無作為化二重盲検並行群随試験	記載なし	中国	長期間の光暴露を受けている健康ドライバーにおけるルテインの摂取による視機能への影響を検証すること	【選抜基準】 25-47歳、2年超、1日10時間以上運転に従事している健康者 【除外基準】 眼病や他疾患患者、喫煙者、飲酒者、BMI30以上、アレルギー疾患、すでにサプリメント摂取している者	長距離ドライバー-中国人健康男女（ルテイン群 60名；平均36.5+/-1.6歳、プラセボ群 60名；平均36.9+/-1.2歳）	記載なし	1カプセルにエステル化ルテイン20mg(中国の国家食品監査局で認定)	記載なし	記載なし	セルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム	記載なし	カプセル	記載なし	経口	20 mg	12ヶ月	測定ポイント：ベースライン、1、3、6、12ヶ月目 黄斑色素光学密度：フリッカー法(HFP)により測定した。 最高矯正視力：経緯豊富な視力測定者が少人数視力表を用いて、3回測定した平均値を採用した。 コントラスト感度・グレア感度：コントラストグレアアスター(CGT-2000; Takagi Seiko, Nagano, Japan)により測定した。 視覚に関するQOL：中国版NEI VFQ-25により調査した	黄斑色素光学密度：0.25%、0.5%、1.0%で6か月以降で有意に改善 最高矯正視力：プラセボ群との比較については記載なし。メールにて2015年8月4日に著者間い合わせを行ったが、返答なし コントラスト感度：Mesopic（薄暮条件下）に關し、摂取3ヶ月目以降のルテイン摂取群において、 $^{-2.5^{\circ}}$ (log)でプラセボ群に対して有意な増加、Photopic（明条件下）に關し、摂取6ヶ月目以降のルテイン摂取群において、 $^{-2.5^{\circ}}$ (log)でプラセボ群に対して有意な増加 グレア感度：Mesopic（薄暮条件下）に關し、摂取12ヶ月目のルテイン摂取群において、 $^{-2.5^{\circ}}$ (log)でプラセボ群に対して有意な増加、Photopic（明条件下）では、ルテイン摂取によるプラセボに対する有意な変化は確認されなかった 視覚に関するQOL：摂取12ヶ月目においてdriving scoreについてプラセボ群に対して有意差あり(DrivingScore：昼間の走り慣れた道の運転 P=0.0432/夜間の運転 P=0.0115/困難な状況での運転 P=0.0389)	SPSS version 19.0(SPSS Inc., IBM, USA)を使用し、統計学的有意差はP<0.05で設定した。被験者間変数（群）への影響はANOVAで解析した。測定ポイント（1, 3, 6, および12か月）でのベースラインとの差の比較には、対応のある検定を用いて推定した。	無し	有
No.146	Ma L, Lin XM, Zou ZY, Xu XR, Li Y, Xu R.	Br J Nutr. 2009 Jul;102(2):186-90.	A 12-week lutein supplementation improves visual function in Chinese people with long-term computer display light exposure.	プラセボ/無作為化二重盲検並行群随試験	実施機関:Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University ファンド: Chinese Nutrition Society	中国	長期間コンピューター画面の光暴露を受けている健康者の視機能へのルテイン摂取の影響を検証すること	【選抜基準】 22-30歳、過去2年超、1日平均10時間以上コンピュータを使用している健康者 【除外基準】 視機能検査により眼病や他疾患があった者、喫煙者、飲酒者、BMI30以上の者、アレルギー疾患患者、眼病者、ビタミン類やルテインの含まれているサプリメントを摂取している者	平均10時間/日以上のコンピュータ使用中国人健康男女（ルテインL6群 12名；平均24.2+/-1.6歳、ルテインL12群 13名；平均24.2+/-1.2歳）、プラセボ群 12名；平均25.7+/-2.1歳）	記載なし	1カプセルにルテイン6 mgまたは12 mg(中国の国家食品監査局で認定)	記載なし	Beijing Yuguang Bioscience Research Center Co. Ltd	マルチキストリン	記載なし	カプセル	記載なし	経口	6 mgまたは12 mg	12週間	最高矯正視力：標準的な照明条件の検査室で小銃視力表により測定した コントラスト感度・グレア感度：コントラストグレアアスター(CGT-2000; Takagi Seiko, Nagano, Japan)により測定した	検眼視力・最高矯正視力・グレア感度：プラセボに対して6 mg群12 mg群共に有意差なし コントラスト感度：プラセボに対して6 mg群が有意な改善(ANOVA, p<0.01, 2.5°, 12mg群は摂取前後比較で有意差あり(p<0.05;2.5°, 1.0°p<0.01;6.3°, 4.0°)	ベースラインでの前測値はカイニ乗検定またはANOVAで解析した。摂取期間中の変化は対応のある検定とANOVAで解析した。単変量解析として、ベースラインでの視力と、ベースラインからの視力の変化量間の関係をピアソン相関係数で解析した。全ての計算に Windows版SPSS 10.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を使用した。	記載なし	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。

【盲検に当たった際の注記】
 本シートは盲検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。

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

	件数	書誌事項	論文タイトル	除外理由
メタアナリシス	1	Ulbricht C.J Diet Suppl.2015	An Evidence-Based Systematic Review of Lutein by the Natural Standard Research Collaboration.	ルテイン単独摂取をまとめていない
	2	Wang X.et.al.,Ophthalmic Res.52(4)198-205.2014	Role of lutein supplementation in the management of age-related macular degeneration: meta-analysis of randomized controlled trials.	患者対象、AMD患者の進行リスク
	3	Evans JR.et.al.,Cochrane Database Syst Rev.6.CD000253.2012	Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration.	目の指標なし
	4	Ma L.et.al.,Br J Nutr.107(3)350-9.2012	Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis.	患者対象、目の指標なし
	5	Howells O.et.al.,Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.249(3)315-47.2011	Measuring macular pigment optical density in vivo: a review of techniques.	MPOD測定方法について
	6	Bartlett H.et.al.,Clin Exp Optom.93(5)300-8.2010	The role of macular pigment assessment in clinical practice: a review.	Review・患者含む・ルテイン単独摂取をまとめていない
	7	Trumbo PR.et.al.,Am J Clin Nutr.84(5)971-4.2006	Lutein and zeaxanthin intakes and risk of age-related macular degeneration and cataracts: an evaluation using the Food and Drug Administration's evidence-based review system for health claims.	Review・ヒト介入試験を対象としていない
	8	Gale CR.et.al.,Ophthalmology.108(11)1992-8.2001	Plasma antioxidant vitamins and carotenoids and age-related cataract.	目の指標なし
ヒト介入試験	1	濱舘直史.et. al., 薬理と治療.42(8)603-612.2014	視機能低下を自覚する中高年者における視力ならびに視覚関連QOLに対するルテイン含有サプリメントの効果 (英: Effects of Lutein-containing Supplement on Visual Acuity and Vision-related Quality of Life in the Healthy Elderly with Subjective Visual Symptoms)	組合せ
	2	小林憲忠.et. al., 新薬と臨床.53(7)850-856.2004	ルテイン・ゼアキサンチン含有食品の抗酸化作用に関する臨床試験	目に関する指標なし
	3	高木茂明.et. al.,Agricultural and Biological Chemistry.45(5)1159-65.1981	Further Studies on the Acquisition of Novel Optical Activity on Interaction of Lutein and Other Carotenoids with Proteins	ヒト介入試験ではない
	4	高木茂明.et. al.,Agricultural and Biological Chemistry.44(9)2111-7.1980	Interaction of Lutein with Ovalbumin and Other Proteins: Association and Acquisition of Novel Optical Activity	ヒト介入試験ではない
	5	高木茂明.et. al.,日本農芸化学会誌.52(1)25-30.1978	タンパク質とルテインとの結合性について	ヒト介入試験ではない
	6	Bovier ER.et.al.,Arch Biochem Biophys.572.54-7.2015	A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects.	組合せ
	7	Hammond BR.et.al.,Invest Ophthalmol Vis Sci.55(12)8583-9.2014	A double-blind, placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on photostress recovery, glare disability, and chromatic contrast.	組合せ
	8	Sawa,M et. al., Investigative ophthalmology & visual science. 55(8)5238-44.2014	Effects of a lutein supplement on the plasma lutein concentration and macular pigment in patients with central serous chorioretinopathy.	患者対象
	9	Thomson RL.et.al.,Nutrients.6(3)974-84.2014	Increases in plasma lutein through supplementation are correlated with increases in physical activity and reductions in sedentary time in older adults.	目に関する指標なし
	10	Zou ZY.et.al.,Br J Nutr.111(3)474-80.2014	Effects of lutein and lycopene on carotid intima-media thickness in Chinese subjects with subclinical atherosclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	目に関する指標なし
	11	Beatty S.et. al., Ophthalmology120(3)645.2013	Visual outcome after antioxidant supplementation.	患者対象

12	Wang MX.et.al.,Atherosclerosis.227(2)380-5.2013	Lutein supplementation reduces plasma lipid peroxidation and C-reactive protein in healthy nonsmokers.	目に関する指標なし
13	Evans,M et. al., European journal of nutrition. 52(4)1381-91.2013	Effects of formulation on the bioavailability of lutein and zeaxanthin: a randomized, double-blind, cross-over, comparative, single-dose study in healthy subjects.	目に関する指標なし
14	Zeimer,M et. al., Investigative ophthalmology & visual science. 53(8)4852-9.2012	Profiles of macular pigment optical density and their changes following supplemental lutein and zeaxanthin: new results from the LUNA study.	組合せ
15	Tanito,M et. al., Japanese journal of ophthalmology. 56(5)488-96.2012	Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging.	プラセボなし
16	Nolan,JM et. al., Experimental eye research. (101)9-15.2012	Macular carotenoid supplementation in subjects with atypical spatial profiles of macular pigment.	プラセボなし
17	Landrum,J et. al., Acta biochimica Polonica. 59(1)167-9.2012	Comparison of dietary supplementation with lutein diacetate and lutein: a pilot study of the effects on serum and macular pigment.	Patientとの記載はないが、対象者情報が乏しく健常者対象と判断できなかったため
18	Dragostinoff,N et. al., Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology. 250(9)1261-6.2012	Short- and mid-term repeatability of macular pigment optical density measurements using spectral fundus reflectance.	患者対象
19	Norkus EP.et.al.,J Am Coll Nutr.29(6)575-85.2010	Serum lutein response is greater from free lutein than from esterified lutein during 4 weeks of supplementation in healthy adults.	目に関する指標なし
20	Bone,RA et. al., Archives of biochemistry and biophysics. 504(1)50-5.2010	Dose-dependent response of serum lutein and macular pigment optical density to supplementation with lutein esters.	目に関する指標の対プラセボデータなし
21	Ma L.et.al.,Asia Pac J Clin Nutr.18(3)318-25.2009	Serum lutein and its dynamic changes during supplementation with lutein in Chinese subjects.	目に関する指標なし
22	Li L.et.al.,J Nutr Biochem.21(6)544-9.2007	Supplementation with lutein or lutein plus green tea extracts does not change oxidative stress in adequately nourished older adults.	目に関する指標なし
23	Johnson,EJ et. al., Nutritional neuroscience. 11(2)75-83.2008	Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women.	目に関する指標なし
24	Johnson,EJ et. al., The American journal of clinical nutrition. 87(5)1521-9.2008	The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation.	ルテインの吸収性を良くするドリンク摂取
25	Palombo P.et.al.,Skin Pharmacol Physiol.20(4)199-210.2006	Beneficial long-term effects of combined oral/topical antioxidant treatment with the carotenoids lutein and zeaxanthin on human skin: a double-blind, placebo-controlled study.	目に関する指標なし
26	Khachik F.et.al.,Invest Ophthalmol Vis Sci.47(12)5234-42.2005	The effect of lutein and zeaxanthin supplementation on metabolites of these carotenoids in the serum of persons aged 60 or older.	目に関する指標なし
27	Rosenthal,JM et. al., Investigative ophthalmology & visual science. 47(12)5227-33.2006	Dose-ranging study of lutein supplementation in persons aged 60 years or older.	患者対象
28	Chen,L et. al., Lipids. 40(10)1013-22.2005	Use of a 13C tracer to investigate lutein as a ligand for plasma transthyretin in humans.	目に関する指標なし
29	Thürmann PA.et.al.,Am J Clin Nutr.82(1)88-97.2004	Plasma kinetics of lutein, zeaxanthin, and 3-dehydro-lutein after multiple oral doses of a lutein supplement.	目に関する指標なし
30	Morganti,P et. al., Skinmed. 3(6)310-6.2004	Protective effects of oral antioxidants on skin and eye function.	組合せ
31	Chung HY.et.al.,J Nutr.134(8)1887-93.2004	Lutein bioavailability is higher from lutein-enriched eggs than from supplements and spinach in men.	目に関する指標なし
32	Astley SB.et.al.,Br J Nutr.91(1)53-61.2004	DNA damage and susceptibility to oxidative damage in lymphocytes: effects of carotenoids in vitro and in vivo.	非摂取

33	Bowen, PE et. al., The Journal of nutrition. 132(12)3668-73.2002	Esterification does not impair lutein bioavailability in humans.	目に関する指標なし
34	Duncan, JL et. al., Experimental eye research. 74(3)371-81.2002	Macular pigment and lutein supplementation in choroideremia.	摂取群は患者のみ
35	Hininger IA. et. al., J Am Coll Nutr. 20(3)232-8.2001	No significant effects of lutein, lycopene or beta-carotene supplementation on biological markers of oxidative stress and LDL oxidizability in healthy adult subjects.	目に関する指標なし
36	Hughes DA. et. al., J Infect Dis. 182 Suppl 1. S11-5.2000	Effects of lycopene and lutein supplementation on the expression of functionally associated surface molecules on blood monocytes from healthy male nonsmokers.	目に関する指標なし
37	Torbergson AC. et. al., Eur J Nutr. 39(2)80-5.2000	Recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage; the apparent enhancement of DNA repair by carotenoids is probably simply an antioxidant effect.	目に関する指標なし
38	Roodenburg AJ. et. al., Am J Clin Nutr. 71(5)1187-93.2000	Amount of fat in the diet affects bioavailability of lutein esters but not of alpha-carotene, beta-carotene, and vitamin E in humans.	目に関する指標なし
39	Wright AJ. et. al., J Lab Clin Med. 134(6)592-8.1999	Beta-carotene and lycopene, but not lutein, supplementation changes the plasma fatty acid profile of healthy male non-smokers.	目に関する指標なし
40	Granado F. et. al., Br J Nutr. 80(5)445-9.1998	Lutein ester in serum after lutein supplementation in human subjects.	目に関する指標なし
41	Kostic D. et. al., Am J Clin Nutr. 62(3)604-10.1995	Intestinal absorption, serum clearance, and interactions between lutein and beta-carotene when administered to human adults in separate or combined oral doses.	目に関する指標なし
42	James L. et. al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 53(2)7871-80.2012	The Impact of Macular Pigment Augmentation on Visual Performance Using Different Carotenoid Formulations.	ルテイン試験食群にゼアキサ ンチンが含まれている
43	Schalch W. et. al., Arch Biochem Biophys. 458(2)128-35.2007	Xanthophyll accumulation in the human retina during supplementation with lutein or zeaxanthin - the LUXEA (LUtein Xanthophyll Eye Accumulation) study.	ルテイン試験食群にゼアキサ ンチンが含まれている
44	Rodriguez-Carmona M. et. al., Ophthalmic Physiol Opt. 26(2)137-47.2006	The effects of supplementation with lutein and/or zeaxanthin on human macular pigment density and colour vision.	ルテイン試験食群にゼアキサ ンチンが含まれている

【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ため注意すること。

別紙様式(V)-10

参考文献リスト

商品名： ルテイン&GABA（アンド ギャバ）3つのチカラ 100ml

No.1	Bowen, P.E et al. Esterification does not impair lutein bioavailability in humans. J Nutr, 2002. 132(12): p. 3668-73.
No.2	Berendschot TT, et al, Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000 Oct;41(11):3322-6.
No.3	Huang YM, et al. Effect of supplemental lutein and zeaxanthin on serum, macular pigmentation, and visual performance in patients with early age-related macular degeneration. Biomed Res Int. 2015;2015:564738.
No.4	Piermarocchi S, et al. Carotenoids in Age-related Maculopathy Italian Study (CARMIS): two-year results of a randomized study. Eur J Ophthalmol. 2012 Mar-Apr;22(2):216-25.

【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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

対象	健康者を対象とする。
介入	ルテインを経口摂取した介入試験を対象とする。ただし、ルテインの形態(フリー体、エステル体)、摂取量、摂取期間は限定しない。
対照	プラセボを対象とする。プラセボの内容は限定しない。

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

まとは“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	グレア感度
-------	-------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究	研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*							非直接性*					各群の前後の値								介入群 vs 対照群 平均差 (後値)	p値	コメント	
			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	対象	介入	対照	アウトカム	まとは	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
No. 064	プラセボ/無作為化二重盲検並行群間試験	0	-1	0	-1	ITT, FAS, PPS	不完全アウトカムデータ	0	0	-1	0	0	0	0	Mesopic 2.5* (log) 20 mg/day摂取12ヶ月後	1.66±0.10	1.70±0.23	0.04	有意差なし	1.71±0.28	1.85±0.15	0.14	P<0.05	0.15	P<0.05	プラセボ群に對して有意差あり
No. 146	プラセボ/無作為化二重盲検並行群間試験	0	-1	0	-1	ITT	0	0	-1	0	0	0	0	6 mg/day群、12 mg/day群共に摂取12週間後においてプラセボ群に對して有意差なし												

コメント(該当するセルに記入)

No. 064			無作為化の方法について詳細な記載なし。		盲検の方法について詳細な記載なし。	文献内容から推定	脱落なし。	設定したアウトカムはすべて結果が記載されている。	物に重大なバイアスは見当たらなかった。																		
No. 146			無作為化の方法について詳細な記載なし。		盲検の方法について詳細な記載なし。	文献内容から推定	脱落なし。	設定したアウトカムはすべて結果が記載されている。	物に重大なバイアスは見当たらなかった。																		

※本資料は、参考資料1を元に作成した。

種井次矢, 山口道人監修. Mind診療ガイドライン作成の平易き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【購買に当たっての注意】

本シートは購買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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

対象	健康者を対象とする。
介入	ルテインを経口摂取した介入試験を対象とする。ただし、ルテインの形態(フリー体、エステル体)、摂取量、摂取期間は限定しない。
対照	プラセボを対象とする。プラセボの内容は限定しない。

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

まとは“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	裸眼視力
-------	------

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(後値)	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. 146	プラセボ/無作為化二重盲検並行群間試験	0	-1	0	-1	ITT	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	6 mg/day群、12 mg/day群共に摂取12週間後においてプラセボ群に対して有意差なし											

コメント(該当するセルに記入)

No. 146			無作為化の方法について詳細な記載なし。		盲検の方法について詳細な記載なし。	文献内容から推定	脱落なし。	設定したアウトカムはすべて結果が記載されている。	特に重大なバイアスは見当たらなかった。																		
---------	--	--	---------------------	--	-------------------	----------	-------	--------------------------	---------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

※本資料は、参考資料1を元に作成した。

福井次夫、山口重人監修。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)-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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

対象	健康者を対象とする。
介入	ルテインを経口摂取した介入試験を対象とする。ただし、ルテインの形態(フリー体、エステル体)、摂取量、摂取期間は限定しない。
対照	プラセボを対象とする。プラセボの内容は限定しない。

*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	最高矯正視力
-------	--------

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(後値)	p値	コメント				
No. 064	プラセボ/無作為化二重盲検並行群間試験	0	-1	0	-1	ITT	0																					0	0	-1	0
No. 146	プラセボ/無作為化二重盲検並行群間試験	0	-1	0	-1	ITT	0	0	0	-1	0	0	0	0	6 mg/day群・12 mg/day群共に摂取12週間後においてプラセボ群に対して有意差なし																

コメント(該当するセルに記入)

No. 064			無作為化の方法について詳細な記載なし。		盲検の方法について詳細な記載なし。	文献内容から推定	脱落なし。	設定したアウトカムはすべて結果が記載されている。	特に重大なバイアスは見当たらなかった。																		
No. 146			無作為化の方法について詳細な記載なし。		盲検の方法について詳細な記載なし。	文献内容から推定	脱落なし。	設定したアウトカムはすべて結果が記載されている。	特に重大なバイアスは見当たらなかった。																		

※本資料は、参考資料を元に作成した。

福井次夫, 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ので注意すること。

表示しようとする機能性	本品にはルテインが含まれます。ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度(色の濃淡を判別する力)をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。
対象	健康者を対象とする。
介入	ルテインを経口摂取した介入試験を対象とする。ただし、ルテインの形態(フリー体、エステル体)、摂取量、摂取期間は限定しない。
対照	プラセボ群を対象とする。プラセボ群の内容は限定しない。

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)	文献番号	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差 (後値)	P値	定性的評価	エビデンスの強さ	
									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
コントラスト感度	RCT/2	-1	0	0	0	-1	非該当	No. 064	Mesopic 2.5° (log) 20 mg/day 摂取3ヶ月後	1.70±0.11	1.71±0.15	0.01	1.69±0.15	1.90±0.04	0.21	0.19	P<0.05	A: 機能性について明確で十分な根拠がある	強: 機能性について明確で十分な根拠がある
									Mesopic 2.5° (log) 20 mg/day 摂取6ヶ月後	1.70±0.11	1.73±0.08	0.03	1.69±0.15	1.96±0.21	0.27	0.23	P<0.05		
									Mesopic 2.5° (log) 20 mg/day 摂取12ヶ月後	1.70±0.11	1.72±0.25	0.02	1.69±0.15	1.98±0.23	0.29	0.26	P<0.05		
									Photopic 2.5° (log) 20 mg/day 摂取6ヶ月後	1.69±0.16	1.69±0.26	0	1.69±0.17	1.89±0.21	0.20	0.20	P<0.05		
									Photopic 2.5° (log) 20 mg/day 摂取12ヶ月後	1.69±0.16	1.71±0.20	0.02	1.69±0.17	1.99±0.13	0.30	0.28	P<0.05		
グレア感度	RCT/2	-1	0	0	-2	-1	非該当	No. 064	Mesopic 2.5° (log) 20 mg/day 摂取12ヶ月後	1.66±0.10	1.70±0.23	0.04	1.71±0.28	1.85±0.15	0.14	0.15	P<0.05	C: 機能性について示唆的な根拠がある	弱: 機能性について示唆的な根拠がある
								No. 146	6 mg/day群、12 mg/day群共に摂取6ヶ月後においてプラセボ群に対して有意差なし						有意差なし				
視覚に関する QOL	RCT/1	-1	0	0	-1	-1	非該当	No. 064	Driving Score Familiar places during daytime 20 mg/day 摂取12ヶ月後	-	-	-	-	-	-	-	P=0.0432	C: 機能性について示唆的な根拠がある	弱: 機能性について示唆的な根拠がある
								No. 064	Driving Score Driving at night 20 mg/day 摂取12ヶ月後	-	-	-	-	-	-	-	P=0.0115		
								No. 064	Driving Score Driving under difficult condition 20 mg/day 摂取12ヶ月後	-	-	-	-	-	-	-	P=0.0389		
黄斑色素光学密度	RCT/1	-1	0	0	-1	-1	非該当	No. 064	0.25° 20 mg/day 摂取6ヶ月後	0.50±0.19	0.50	0	0.48±0.18	0.60	0.12	0.10	P<0.05	C: 機能性について示唆的な根拠がある	弱: 機能性について示唆的な根拠がある
								No. 064	0.25° 20 mg/day 摂取12ヶ月後	0.50±0.19	0.49	0.01	0.48±0.18	0.62	0.14	0.13	P<0.05		
								No. 064	0.5° 20 mg/day 摂取6ヶ月後	0.41±0.14	0.42	0.05	0.39±0.15	0.49	0.10	0.07	P<0.05		
								No. 064	0.5° 20 mg/day 摂取12ヶ月後	0.41±0.14	0.42	0.05	0.39±0.15	0.52	0.13	0.11	P<0.05		
								No. 064	1° 20 mg/day 摂取6ヶ月後	0.27±0.17	0.26	0.01	0.33±0.18	0.38	0.05	0.12	P<0.05		
裸眼視力	RCT/1	-1	0	0	-1	-1	非該当	No. 146	6 mg/day群、12 mg/day群共に摂取6ヶ月後においてプラセボ群に対して有意差なし						有意差なし		F: 機能性について否定的な根拠がある。あるいは、根拠情報とみなせるものがほとんどない。	根拠なし: 機能性について根拠が無い	
								No. 064	20 mg/day 摂取1・3・6・12ヶ月後においてプラセボ群に対して有意差なし						有意差なし				
最高矯正視力	RCT/2	-1	0	0	0	-1	非該当	No. 064	20 mg/day 摂取1・3・6・12ヶ月後においてプラセボ群に対して有意差なし						有意差なし		F: 機能性について否定的な根拠がある。あるいは、根拠情報とみなせるものがほとんどない。	根拠なし: 機能性について根拠が無い	
								No. 146	6 mg/day群、12 mg/day群共に摂取6ヶ月後においてプラセボ群に対して有意差なし						有意差なし				

コメント(該当するセルに記入)

コントラスト感度	無作為化の方法記載なし。ただしRCTであることは明記。 B: 軽度な問題あり	PICOに一致している。 A: 問題なし	十分なn数が確保されている。 A: 問題なし	A: 効果が全てpositiveであり、異なる複数のタイムポイントや方法で同じ指標を測定した場合でも、結果が一貫している (Effective)	出版バイアスの可能性あり。											別紙様式(V)-4参照	別紙様式(V)-4参照
グレア感度	無作為化の方法記載なし。ただしRCTであることは明記。 B: 軽度な問題あり	PICOに一致している。 A: 問題なし	十分なn数が確保されている。 A: 問題なし	C: Positiveな効果とNegativeな効果の論文が同数ある (Possibly Effective)	出版バイアスの可能性あり。											別紙様式(V)-4参照	別紙様式(V)-4参照
視覚に関する QOL	無作為化の方法記載なし。ただしRCTであることは明記。 B: 軽度な問題あり	PICOに一致している。 A: 問題なし	十分なn数が確保されている。 A: 問題なし	肯定的な根拠、1報のみの報告。	出版バイアスの可能性あり。	値なし	値なし	値なし	値なし							別紙様式(V)-4参照	別紙様式(V)-4参照
黄斑色素光学密度	無作為化の方法記載なし。ただしRCTであることは明記。 B: 軽度な問題あり	PICOに一致している。 A: 問題なし	十分なn数が確保されている。 A: 問題なし	肯定的な根拠、1報のみの報告。	出版バイアスの可能性あり。					No.064の値はグラフより読み取り、±SD値記載なし			No.064の値はグラフより読み取り、±SD値記載なし			別紙様式(V)-4参照	別紙様式(V)-4参照
裸眼視力	無作為化の方法記載なし。ただしRCTであることは明記。 B: 軽度な問題あり	PICOに一致している。 A: 問題なし	十分なn数が確保されている。 A: 問題なし	否定的な根拠、1報のみの報告。	出版バイアスの可能性あり。											別紙様式(V)-4参照	別紙様式(V)-4参照
最高矯正視力	無作為化の方法記載なし。ただしRCTであることは明記。 B: 軽度な問題あり	PICOに一致している。 A: 問題なし	十分なn数が確保されている。 A: 問題なし	E: 効果が全てNegativeである (No Effective)	出版バイアスの可能性あり。											別紙様式(V)-4参照	別紙様式(V)-4参照

※本資料は、参考資料2を元に作成した。

福井 次夫, 山口 重人 監修, Medis診療ガイドライン作成の手引き 2014, 医学書院, 2014, 巻一 一部改定

【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

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

リサーチ クエスチョン	ヒトにおいて、ルテインの経口摂取は、眼の機能を改善するか。
P	健常者を対象とする。
I(E)	ルテインを経口摂取した介入試験を対象とする。 ただし、ルテインの形態(フリー体、エステル体)、摂取量、摂取期間は限定しない。
C	プラセボを対照とする。プラセボの内容は限定しない。

01	コントラスト感度
バイアスリスクの まとめ	どちらの文献も無作為化法について記載がなかった。ただしどちらの文献にも、試験デザインとして質が高いとされるRandomized Controlled Trial(RCT)であることは明記されていたため、「バイアスリスク」は軽度であると考えられた。よって、総じて「B:軽度な問題あり」とした。
非直接性の まとめ	PICOに定めたとおり、どちらの文献も健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「コントラスト感度」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICOとの非直接性は認められなかった。よって「A:問題なし」と考えられた。
非一貫性その他 のまとめ	No.064では、Mesopic(薄暮条件下)2.5° (log)ではルテイン 20 mg/日を3か月以上摂取した場合において、Photopic(明条件下)2.5° (log)では6ヶ月目以降で、プラセボ群に対して有意な改善がみられた。No.146ではルテイン 6 mg/日摂取群で10 cd/m ² 条件下2.5° (log)でプラセボ群に対して有意に改善を示した。よって、「非一貫性」は「A:効果が全てpositiveであり、異なる複数のタイムポイントや方法で同じ指標を測定した場合でも、結果が一貫している(Effective)」とした。
コメント	

02	グレア感度
バイアスリスクの まとめ	どちらの文献も無作為化法について記載がなかった。ただしどちらの文献にも、試験デザインとして質が高いとされるRandomized Controlled Trial(RCT)であることは明記されていたため、「バイアスリスク」は軽度であると考えられた。よって、総じて「B:軽度な問題あり」とした。
非直接性の まとめ	PICOに定めたとおり、いずれの文献も健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「グレア感度」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICOとの非直接性は認められなかった。よって「A:問題なし」と考えられた。
非一貫性その他 のまとめ	No.064では、薄暮条件下2.5° (log)ではルテイン 20 mg/日を12カ月以上摂取した場合において、プラセボ群に対して有意に改善を示した。一方No.146では、プラセボ群と比較して有意な差はなかったことが明記されており、否定的根拠とみなした。よって、「非一貫性」は「C:Positiveな効果とNegativeな効果の論文が同数ある(Possibly Effective)」とした。
コメント	

03	視覚に関するQOL
バイアスリスクの まとめ	No.064は無作為化法について記載がなかったため、「B:軽度な問題あり」とした。
非直接性の まとめ	No.064は、PICOに定めたとおり、健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「視覚に関するQOL」を調査していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICOとの非直接性は認められなかった。よって「A:問題なし」と考えられた。
非一貫性その他 のまとめ	No.064においてルテイン 20 mg/日を12カ月摂取した場合、QOL調査の尺度の1つであるDriving scoreに関する3項目で、プラセボ群に対して有意な改善を示しており、肯定的な根拠とした。ただし、1報のみの報告であったため、「非一貫性」は「統合できない」とした。
コメント	

04	黄斑色素光学密度
バイアスリスクのまとめ	No.064は無作為化法について記載がなかったため、「B:軽度な問題あり」とした。
非直接性のまとめ	PICOに定めたとおり、いずれの文献も健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「黄斑色素光学密度」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICOとの非直接性は認められなかった。よって「A:問題なし」と考えられた。
非一貫性その他のまとめ	No.064において群間比較を行うためにanalysis of variance (ANOVA)を用いたと記載があり、文献中の図2においてANOVAを用いたとされる解析にて、0.25°、0.5°、1.0°の偏心度で介入6カ月以降に有意に改善したことが示されているため、肯定的根拠とした。ただし、1報のみの報告であったため、「非一貫性」は「統合できない」とした。
コメント	

05	裸眼視力
バイアスリスクのまとめ	No.146は、無作為化法について記載がなかった。よって、「B:軽度な問題あり」とした。
非直接性のまとめ	No.146は、PICOに定めたとおり、いずれの文献も健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「裸眼視力」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施、PICOとの非直接性は認められなかった。よって「A:問題なし」と考えられた。
非一貫性その他のまとめ	No.146では、プラセボ群と比較して有意な差は認められず、否定的根拠であった。ただし、1報のみの報告であったため、「非一貫性」は「統合できない」とした。
コメント	

06	最高矯正視力
バイアスリスクのまとめ	どちらの文献も無作為化法について記載がなかったため、バイアスリスクは軽度であると考えられた。よって、「B:軽度な問題あり」とした。
非直接性のまとめ	PICOに定めたとおり、いずれの文献も健常者を対象としてルテインを経口摂取し、眼の機能に関わる「最高矯正視力」を測定していた。またこの試験はプラセボ群を対照として実施されており、PICOとの非直接性は認められなかった。よって「A:問題なし」と考えられた。
非一貫性その他のまとめ	No.064では、プラセボ群とルテイン群間での統計解析結果は明記されていなかったが、プラセボ群内、ルテイン群内ともにベースラインに対して有意な変化がなかったとの記載があったため、群間差もないと判断し、否定的根拠とした。No.146では、プラセボ群と比較して、有意な差はなかった。よって、否定的根拠が2報であり、「非一貫性」は「E:効果が全てNegativeである (No Effective)」とした。
コメント	

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

1. 表示しようとする機能性

本品にはルテインが含まれます。ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度(色の濃淡を判別する力)をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。

2. 機能性の関連性に関する評価

(1) 食品性状

本品の食品性状は乳飲料である。本研究レビューで採用した2報の文献は、ルテインを含有するカプセルを被験食として用いており、本品のように乳飲料を被験食として用いた文献はなかった。

しかし、乳飲料の中に含まれるルテインは、カプセルに含まれるルテインと同様の代謝動態を取ると考えられることから、食品性状の同等性は十分である。

(2) 対象者・日本人への外挿性

採用文献の対象者は、すべて健康な成人であり、本品で想定される対象者と同等性は高いと考えられる。日本人を対象としたルテインの介入試験としては、健常であり極度の近視ではない者が10 mg/日のルテインを1か月以上摂取することで「黄斑色素光学密度」がベースラインと比べて有意に増加したという報告がある¹⁾。本レビューのPICOとは合致しない部分もあるため一概に結果を比較することはできないが、日本人においてもルテインの経口摂取により眼の機能に関わる指標が改善する可能性があると考えられる。

(3) 1日あたりの摂取目安量

文献No.146は、コンピューターの使用頻度が高い健常者を対象に12週間行われた研究である。ルテイン 6 mg/日 または 12 mg/日 を12週間摂取することにより、ルテイン血中濃度が有意に上昇した。コントラスト感度は、6mg/日摂取群では摂取開始12週間後に薄暮条件下視角2.5°にてプラセボ群に対して有意に改善した。また、12mg/日摂取群では摂取開始12週間後に摂取前後(群内)で有意差が認められた。

これらの結果より、届出表示として「本品にはルテインが含まれます。ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度(色の濃淡を判別する力)をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。」と表示するためには、ルテイン6 mg/日の継続摂取が必要と推察された。

(4) 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

本SRにて採用された文献では、視角6.3°、4.0°、2.5°、1.6°、1.0°、0.64°の計6種類のサイズの異なる同心二重円(視角の数値(°)が大きいほど、同心二重円の直径が大きい)を視標として測定しており、各視標の二重円が認識できるかを評価する。コントラスト感度は視角2.5°以上で再現性よく測定できることが報告されており²⁾³⁾、視角2.5°において有意差が得られたことは、コントラストが低いために見えなかった視標が、介入によって見えるようになることを意味すると考える。

コントラスト感度は、はっきりとした輪郭をもたず、濃淡の差も少ない模様を識別する能力を示し、見え方の質、すなわち移動、運転、読書、顔の認識などの日常生活における視機能の評価に適しており、加齢により低下するといわれている⁴⁾。日常生活でよく目にする道路標識、顔、日常用品といった物体視認性には、低～中空間周波数(2.5°～6.3°に相当)の感度が重要であること、また、歩行場面で検出する障害物などでは低コントラストの低～中空間周波数成分で構成されている場合が多いと報告されている⁵⁾⁶⁾。また、コントラスト感度低下に起因する視覚機能低下には「膜がかかったように見える」、「全体がかすむ」などが言われている⁷⁾。したがって、コントラスト感度の改善は、見え方の質の低下を向上することにつながると考えられる。

本品は1日あたり6mgのルテインを摂取するものであり、上述した1日あたりの摂取目安量であるルテイン6mg/日を満たしている。さらに、ルテイン6 mg/日を継続摂取した際にコントラスト感度の有意な改善を確認している文献No.146は、コンピューターの使用頻度が高い健常者を対象としていること、コントラスト感度の改善は、色の濃淡を判別しやすくすることで、見え方の質の低下を向上することによって目の調子を整えることから、届出表示は「本品にはルテインが含まれます。ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度(色の濃淡を判別する力)をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。」とした。

(5) 研究レビューの限界

総体の統合に用いられた文献には、日本人を対象とした試験の情報は含まれていない。国内外の複数の文献データベースを使用した。臨床試験登録データベースの登録情報から、既に試験が終わっているものの論文化されていない研究が存在する可能性を排除できない。また、英語と日本語以外の情報は今回のレビューで除外したため、本レビューには出版バイアスが含まれる可能性が考えられる。

1) Masaki Tanito, et al. Macular pigment density changes in Japanese individuals supplemented with lutein or zeaxanthin: quantification via resonance Raman spectrophotometry and autofluorescence imaging. 2012 Sep;56(5):488-96.

2) 金澤正継ら、CGT-2000を用いたコントラスト感度測定の再現性、あたらしい眼科、32(1)、159-162、2015

3) 角田智美ら、CGT-1000による正常小児のコントラスト感度測定、日本視能訓練士協会誌、29、141-146、2001

4) 秋山友紀子ら、「コントラスト感度の概念と臨床応用」(東女医大誌第82巻 臨時増刊号 E83~E89 平成24年1月)

5) 川嶋ら、視覚機能の低下した成人歩行者の抱える問題と支援、国際交通安全学会誌、28(1)、平成15年5月

6) Owsley C, et al. Contrast sensitivity, acuity, and the perception of 'real-world' targets. Br J Ophthalmol. 1987;71(10):791-796.

7) ビッセン宮島弘子ら、回折型多焦点眼内レンズ挿入後不満例の検討、あたらしい眼科、30(11)、1629-1632、2013

【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	ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml
機能性関与成分名	ルテイン、 <u>GABA</u>
表示しようとする機能性	本品にはルテインと <u>GABA</u> が含まれます。ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度(色の濃淡を判別する力)をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。 <u>GABA</u> には、 <u>血圧が高めの方に適した機能と、事務的作業による一時的な精神的ストレスや、疲労感を緩和する機能があること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）

標題：最終製品「ルテイン&GABA（アンド ギャバ） 3つのチカラ 100ml」に含有する機能性関与成分 GABA の機能性に関するシステムティックレビュー

商品名：ルテイン&GABA（アンド ギャバ） 3つのチカラ 100ml

機能性関与成分名：ルテイン、GABA

表示しようとする機能性：本品にはルテインと GABA が含まれます。ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度（色の濃淡を判別する力）をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。GABA には、血圧が高めの方に適した機能と、事務的作業による一時的な精神的ストレスや、疲労感を緩和する機能があることが報告されています。

作成日：2019年11月6日

届出者名：雪印メグミルク株式会社

抄 録

【目的】血圧が高めの健常者が、8週間以上 GABA を含む食品を経口摂取した場合と、GABA を含まない食品を摂取した場合で、血圧低下効果に違いがあるかどうかを評価した。

【方法】2018年7月4日にPubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII、UMIN-CTR の各データベースを用いて関連研究を検索した。研究の適格基準は、査読付の RCT 及びこれに準じる研究とし、研究の参加者は血圧が高めの健常者であるもの、介入として GABA を含む食品を8週間以上経口摂取しているもの、対照はプラセボ（GABA を含まない食品）を経口摂取しているもの、アウトカムとして収縮期血圧および拡張期血圧を評価したものを対象とした。特定保健用食品の試験方法に倣い、参加者に I 度高血圧者が含まれる研究も対象としたが、I 度高血圧者のみの研究は病者のデータになるため対象外とした。また、摂取期間については特定保健用食品の試験方法である12週間を基本としたが、これに準じる形の研究を広く収集する意味から、8週間以上の摂取期間をとっているものとした。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。

【結果】12報の研究が該当した。各研究の定量的統合は行わず定性的な統合、評価を行った。収縮期血圧、拡張期血圧のどちらのアウトカムにおいても GABA の有意な血圧低下効果が認められるとする研究が多数であった。エビデンスの質としては、収縮期血圧の低下効果を支持する肯定的な質があり、拡張期血圧の低下効果に関しても示唆的な質があると判断された。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

【結論】 血圧が高めの健常者が1日あたり12.3 mg～80 mgのGABAを摂取した場合に、血圧低下効果が得られると判断された。エビデンスの質として各アウトカムには肯定的な、あるいは示唆的な質があり、エビデンス総体の総括として信頼できるエビデンスの質があると判断された。以上よりGABAは血圧が高めの健常者に対して血圧を低下させる機能があると結論付けられた。

※用語について

2019年4月に高血圧治療ガイドライン2019が公表され、正常域血圧の名称と拡張期血圧範囲が一部変更された。本研究レビューで採用された研究はすべて2019年のガイドライン改訂前に実施、公開されたものであり、ガイドライン改訂前の分類に沿って記載されている。このため、本研究レビューにおける正常域血圧の者の分類も、各研究論文と同様に旧版の高血圧治療ガイドライン（2000年版～2014年版）に沿った表記（下表）をしている。なお、高血圧の定義に変更はない。

表 新旧高血圧治療ガイドラインでの表記

	高血圧治療ガイドライン (旧版)における表記	定義	高血圧治療ガイドライン 2019における表記
正常 域 血 圧	至適血圧	収縮期血圧：120mmHg未満 かつ 拡張期血圧：80mmHg未満	正常血圧
	正常血圧	収縮期血圧：120～129mmHg かつ 拡張期血圧：80～84mmHg	正常高値血圧 ※拡張期血圧は80mmHg 未満
	正常高値血圧	収縮期血圧：130～139mmHg または 拡張期血圧：85～89mmHg	高値血圧 ※拡張期血圧は80～ 89mmHg
高 血 圧	I度高血圧 軽症高血圧	収縮期血圧：140～159mmHg または 拡張期血圧：90～99mmHg	I度高血圧

※本研究レビューにおいて血圧が高めの健常者とは高血圧治療ガイドライン（旧版）における正常高値血圧（収縮期血圧130～139mmHgまたは拡張期血圧85～89mmHg）の者のことをいう。

※本研究レビューにおいて健常者とは正常域血圧の者のことをいう。

※本研究レビューにおいてI度高血圧者（軽症高血圧者）とは、I度高血圧（収縮期血圧140～159mmHgまたは拡張期血圧90～99mmHg）の者のことをいう。

はじめに

現代社会において、生活習慣病は大きな問題となっている。生活習慣病の1つ、高血圧に関して、平成28年の国民健康・栄養調査によれば、高血圧と判断される収縮期血圧が140mmHg以上の人の割合は、成人男性で34.6%、成人女性で

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

24.8%である (参考文献 No. 1)。この 10 年間では減少しているものの、依然成人の 3 人～4 人に 1 人程度が高血圧者ということになる。高血圧は心筋梗塞や脳卒中など重篤な病気を引き起こす要因となるため、食事の改善や運動などにより日常から適正な血圧を維持することが重要とされる。このような背景から適正な血圧を維持する効果を持つ機能性食品の開発が行われ、そのひとつとして GABA を配合した食品がある。GABA は高めの血圧を下げる効果があるとされているが、GABA を含んだ機能性表示食品を販売するにあたり、改めてその効果について検証するため、本研究レビューを行った。

本研究レビューの目的は、血圧が高めの健常者に対し、8 週間以上 GABA を配合した食品または GABA そのものを経口摂取した場合と、GABA を含まない食品 (プラセボ) を摂取した場合で、血圧低下効果に違いがあるかどうかを評価することとした。評価対象とする研究デザインは、無作為化比較試験 (RCT) あるいはこれに準じる形の試験研究とした。

方法

● レビュープロトコール

本研究レビューを行うにあたり、事前にレビュープロトコールを設定した。

● 研究の適格基準

査読付の学術誌で報告されたもので、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および非無作為化比較試験を評価対象とした。研究の参加者は血圧が高めの健常者であること、介入は 8 週間以上 GABA を含む食品を経口摂取すること、対照はプラセボ (GABA を含まない食品) を経口摂取することであり盲検性が確保された試験デザインであること、アウトカムとして血圧の状態を直接的に評価できる指標である収縮期血圧および拡張期血圧を測定した研究であることとした。特定保健用食品の試験方法に倣い、参加者に I 度高血圧者が含まれる研究も対象としたが、I 度高血圧者のみの研究は病者のデータになるため対象外とした。また、摂取期間については特定保健用食品の試験方法である 12 週間を基本としたが、これに準じる形の研究を広く収集することから、8 週間以上の摂取期間をとっているものを対象とした。また、英語または日本語で記述されている研究であり、既発表の研究を対象としたが、UMIN-CTR にて未発表の研究が抽出され内容を入手可能な場合は評価対象とすることとした。

● 検索における情報源

PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580) および UMIN-CTR の各データベースを用いた。用いた検索式は別紙様式 (V) -5 に示した。対象期間はデータベースにある 2018 年 7 月 4 日までのすべての期間とした。検索は各データベースとも 2018 年 7 月 4 日に行った。

● 研究の選択プロセス

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

まずデータベース検索を行い、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により除外すべきかを判断した。1次スクリーニングを通過したものは本文を入手し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。

●個別の研究のバイアスリスクの評価

選択バイアス（ランダム化、割付の隠蔽）、盲検性バイアス（参加者、評価者）、症例減少バイアス（解析方法、不完全アウトカム報告）、選択的アウトカム報告、その他のバイアスについて評価した。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」、出生日、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。
- ・まとめ…バイアスリスクの各項目の評価を総合的に評価する。例えば、「高」

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

が最も多ければまとめとして「高」、3段階の評価が混在していれば「中」、
「低」が最も多ければ総体として「低」などとする。

●各アウトカムの主な要約尺度

平均差 (mean difference) を用いた。

●エビデンス総体の評価方法

バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確さ、その他（出版バイアスなど）の各項目について、アウトカム指標ごとに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」などとする。
- ・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」などとする。
- ・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非一貫性は「中」、「効果あり」と「効果なし」の研究がほぼ同数であれば非一貫性は「高」とする。
- ・不精確さ…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いければ「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…定量的統合が行える場合には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の評価

エビデンス総体の質は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、不精確さ、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した。

●データの収集および評価プロセス

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、論文の質の評価およびエビデンス総体の評価を行い、結果に相違点等があれば両者の間で協議した。また解決が困難な場合はレビューワーCが仲裁した。各々のレビューワーが抽出すべきデータとしては別紙様式 (V) -7 に示す各項目および別紙様

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

式 (V) -11a に示す各群の前後値および p 値とした。

結果

研究の選択に関し、スクリーニングの各段階での件数および除外理由を別紙様式 (V) -6 および様式 (V) -8 に示した。UMIN-CTR の検索で 1 つの研究が抽出されたが、「主たる結果の公表済み」という状態ではあるものの査読付論文としての公開が確認できず除外した (別紙様式 (V) -9)。ただし、実施者等の情報を照らし合わせると、機能性表示食品 (B343、B344、B374、B375、B417、B418、B419 (2017 年 3 月 23 日時点)) の届出資料 (機能性の科学的根拠) として用いられ、公開されているものと推測されるため、本研究レビュー中の考察における参考資料とした。最終的にデータの定性的統合に用いた論文数は 12 報であった。各研究について抽出したデータは別紙様式 (V) -7 に示した。

各研究におけるバイアスリスク、非直接性の評価結果および介入群、対照群の効果データをアウトカム別にまとめ、別紙様式 (V) -11a に示した。アウトカムとしては収縮期血圧および拡張期血圧を評価した。研究ごとに摂取量、摂取期間などの条件が異なるため、結果の定量的統合は行わなかった。

アウトカム毎の評価に関しては以下の通りである。

●収縮期血圧

・有効性

摂取量の少ない群では有意差が確認されていない場合はあるものの、12 報すべての研究において、プラセボ群に比べて GABA 群の血圧が有意に低下していた。

当該製品中には 28 mg の GABA が配合されているが、28 mg 以下の摂取量の研究は 12 報中 9 報 (梶本 2003、土田 2003、梶本 2004a、稲富 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008、福渡 2001、Shimada 2009) あった。また、血圧が高めの健常者のみを対象とした研究、または、層別解析により血圧が高めの健常者のみの解析を行っている研究はその 9 報中 6 報 (梶本 2004a、稲富 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008、Shimada 2009) あった。この 6 報を 28 mg での血圧が高めの健常者に対する有効性の判断に用いた。6 報中 5 報で有意な血圧低下効果が認められ、総合的に、血圧が高めの健常者に対して GABA 28mg での収縮期血圧低下効果が認められると判断された。

・バイアスリスクのまとめ

選択バイアス (ランダム化) および選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が多数を占めた。盲検性バイアスについては、記載のない 1 報を除いてすべての研究において二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して 12 報中 7 報が FAS または PPS のためバイアスリスクが考えられたが、その他の

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

研究は ITT であり低リスクであった。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては 12 報中 11 報で利益相反に関する記述がなくバイアスが疑われた。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。

・非直接性のまとめ

12 報すべての研究において、介入は GABA を含む食品であり直接的であった。GABA とプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見えており複数群による多重比較の影響（GABA とプラセボの二群間のみと比較に比べて、多重比較では有意差の現われ方が異なる）が否定できない研究が 12 報中 1 報あった。すべての研究で、血圧が高めの健常者を対象としており対象の直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであったが、被験サンプル中の GABA 以外の成分がプラセボに反映されておらず、GABA 以外の成分の効果の可能性が排除できない試験デザインとなっている研究が 12 報中 6 報あった。ただし、これらの研究では GABA 以外に血圧に作用する成分が入っているとは考えにくい処方であったため、GABA の効果として評価した。アウトカムはすべての研究で収縮期血圧を測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性その他のまとめ

摂取量の少ない群では有意差が確認されていない場合はあるものの、12 報すべての研究において、介入の効果ありと判断され、一貫性に問題はなかった。不精確さは 12 報すべての研究で十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、定量的な判断をしていないため不明であり、バイアスの疑いが残ると判断された。

●拡張期血圧

・有効性

12 報中 9 報の研究においてプラセボ群に比べて GABA 群の血圧が有意に低下していた。

当該製品中には 28 mg の GABA が配合されているが、28 mg 以下の摂取量の研究は 12 報中 9 報（梶本 2003、土田 2003、梶本 2004a、稲富 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008、福渡 2001、Shimada 2009）あった。また、血圧が高めの健常者のみを対象とした研究、または、層別解析により血圧が高めの健常者のみの解析を行っている研究はその 9 報中 6 報（梶本 2004a、稲富 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008、Shimada 2009）あった。この 6 報を 28 mg での血圧が高めの健常者に対する有効性の判断に用いた。6 報中 4 報で有意な血圧低下効果が認められ、総合的に、血圧が高めの健常者に対して GABA28 mg での拡張期血圧低下効果が認められると判断された。

・バイアスリスクのまとめ

選択バイアス（ランダム化）および選択的アウトカム報告については不明な

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

点がある研究が多数を占めた。盲検性バイアスについては、記載のない1報を除いてすべての研究において二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して12報中7報がFASまたはPPSのためバイアスリスクが考えられたが、その他の研究はITTであり低リスクであった。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては12報中11報で利益相反に関する記述がなくバイアスが疑われた。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。

・非直接性のまとめ

12報すべての研究において、介入はGABAを含む食品であり直接的であった。GABAとプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見えており複数群による多重比較の影響（GABAとプラセボの二群間のみの比較に比べて、多重比較では有意差の現われ方が異なる）が否定できない研究が12報中1報あった。すべての研究で、血圧が高めの健常者を対象としており対象の直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであったが、被験サンプル中のGABA以外の成分がプラセボに反映されておらず、GABA以外の成分の効果の可能性が排除できない試験デザインとなっている研究が12報中6報あった。ただし、これらの研究ではGABA以外に血圧に作用する成分が入っているとは考えにくい処方であったため、GABAの効果として評価した。アウトカムはすべての研究で収縮期血圧を測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性その他のまとめ

12報中8報で介入の効果あり、4報で効果なしと判断されたが、効果ありとする研究が効果なしとする研究に優ることから一定の一貫性は認められた。不精確さは、12報中8報の論文で有意差が検出されていることからこれらの研究では十分な症例数を達成していると判断されるが、4報では有意差が検出されておらず、全体として不精確さは中程度あると判断された。出版バイアスは、定量的な判断をしていないため不明でありバイアスの疑いが残ると判断された。

考察

本研究レビューでは、血圧が高めの健常者に対しGABAを含む食品の摂取が血圧に与える効果を検証した。結果として12報のRCTまたはこれに準じる研究を検索、収集、評価し、GABAに血圧が高めの健常者の血圧を低下させる効果があるかどうかを判断した。アウトカムごとのエビデンス総体の評価の結果を別紙様式 (V) -13a に示した。各研究でGABAの摂取量、摂取期間などが異なっているため定量的な統合は行わず、定性的に統合し判断した。別紙様式 (V) -14 にサマリーを示した。

●有効性

収縮期血圧および拡張期血圧のどちらのアウトカムにおいても、血圧が高め

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

の健常者に対する、28 mg の GABA の有効性が認められると判断された。

なお、UMIN-CTR の検索で抽出された研究で、実施者等の情報から機能性表示食品（B343、B344、B374、B375、B417、B418、B419（2017年3月23日時点））の届出資料（機能性の科学的根拠）として用いられていると推測される研究の結論においても、GABA の血圧低下作用の有効性が確認されており、本研究レビューの結論を支持するものであると考えられる。

●各アウトカムのエビデンス総体の質の評価

収縮期血圧に関しては、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、不精確さ、非一貫性など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。

拡張期血圧に関しては、出版バイアスの疑いが排除できなかった。また、有意な効果が認められなかった研究が12報中4報あり、実際に効果がない可能性あるいは適切な症例数でない可能性があることから、非一貫性あるいは不精確さが中程度あると考えられ、評価を下げた。しかしながら、バイアスリスク、非直接性は低リスクであることを考慮して、総体的には示唆的なエビデンスの質があると判断された。

●エビデンス総体の総括

収縮期血圧の低下効果には肯定的なエビデンスの質があり、または拡張期血圧の低下効果には示唆的なエビデンスの質があることから、エビデンス総体の総括として信頼できるエビデンスの質があると判断された。

●健常者のみの解析

本研究レビューにおいて評価した研究は、特定保健用食品の試験方法に倣い、参加者に1度高血圧者が含まれる研究も対象とした。このうち、血圧が高めの健常者のみを対象とした研究、または、層別解析により血圧が高めの健常者のみの解析を行っている研究は9報（梶本 2004a、梶本 2004b、稲富 2006、山越 2006、小林 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008、Shimada 2009）あるが、収縮期血圧においては9報中8報で、拡張期血圧においては9報中7報で正常高値血圧者に対して有意な血圧低下効果が認められた。また、有効性が確認された摂取量としてはGABAとして12.3 mg～80 mgであった。

●研究の限界

・バイアスリスク等の評価

ランダム化に関する事項が詳細に記述されておらず、選択バイアスリスクが疑われる研究が多くあった。また、選択的アウトカム報告のバイアスや症例減少バイアスのある研究も多くあった。利益相反に関しても記述のない研究が多く、バイアスが疑われた。

食品を対象とした研究の限界でもあるが、採用文献で試験に用いられたGABAはカボチャ加工物や、乳酸菌の発酵によって得られたものが多く、純粋なGABAとプラセボを比較した研究はなかった。そのため、GABA以外の成分についての

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

効果の可能性を排除できない研究があった。

レビューレベルの限界に関しては、報告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、バイアスの影響がある可能性は否定できないため、介入の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。本考察はエビデンス総体の評価に加味し慎重に評価した。

・アウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

収縮期血圧、拡張期血圧の2つのアウトカム指標は、それぞれ、心臓が収縮した時に指し示す最大血圧および心臓が拡張した時に指し示す最小血圧を表し、適切な血圧かどうかの判断基準として用いられている指標である。これらアウトカム指標は表示しようとする機能性を直接的に評価する、最適な指標であると言える。

・食品の性状

本研究レビュー中で評価された個々の研究では、GABAを含んだ食品として飲料、錠菓、調味料などの形態・性状の食品を摂取していた。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。一方で、消化が遅いと考えられる形態の食品への適用には、本研究レビューの結果と同様の効果が得られない可能性があり、注意が必要であると考えられる。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。

・対象者

本研究レビューでは、対象者を血圧が高めの健常者に設定した。個々の研究では対象者の年齢、性別等の制限は特に行われておらず、本研究レビューの結果は未成年、妊婦を除く、血圧が高めの健常者に年齢、性別を問わず広く適用できると考えられる。また、本研究レビューに採用した研究は、日本人を被験者としたもの、あるいは日本国内で被験者を募集した研究であって日本人を対象とした試験が行われたと考えられるものであることから、本研究レビュー結果を日本人に適用しても問題はないと考えられる。

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。

・GABA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。

・一日摂取目安量

本研究レビューでは、血圧が高めの健常者のみを対象とした研究、または、

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

層別解析により血圧が高めの健常者のみの解析を行っている研究は9報 (梶本 2004a、梶本 2004b、稲富 2006、山越 2006、小林 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008、Shimada 2009) あったが、収縮期血圧においては9報中8報、拡張期血圧においては9報中7報で、有意な血圧低下効果が認められ、それらの研究では一日あたり 12.3 mg~80 mg の GABA を摂取していたことから、一日摂取目安量あたりの GABA 摂取量を 12.3 mg~80 mg とすることが適切であると考えられる。当該製品は、一日摂取目安量あたり 28 mg の GABA を配合しており、本研究レビューの結果を適用することに問題はないと考えられる。

結論として、血圧が高めの健常者が1日あたり 12.3 mg~80 mg の GABA を配合した食品を8週間以上摂取した場合に、血圧低下効果について有効性が認められると結論付けられる。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューは GABA 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。

各レビューワーの役割

- ・ レビューワー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C
プロトコルの設定、レビューワー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、原稿の起草

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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

タイトル: GABAの血圧が高めの方の血圧を低下させる効果
リサーチクエスト: 血圧が正常または高めの健常人および1度高血圧者が、8週間以上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、血圧に違いがあるか
日付: 2018/7/4
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]	57073
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]	1515122
3	Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Case Reports[ptyp]	2768809
4	blood pressure OR hypertension OR hypertonia	890543
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	34

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 : The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRA

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

タイトル: GABAの血圧が高めの方の血圧を低下させる効果
リサーチクエスチョン: 血圧が正常または高めの健常人および1度高血圧者が、8週間以上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、血圧に違いがあるか
日付: 2018/7/4
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]	2431
2	oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation [Title, Abstract, Keywords]	225575
3	blood pressure OR hypertension OR hypertonia [Search All Text]	99300
4	#1 AND #2 AND #3	82

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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

タイトル: GABAの血圧が高めの方の血圧を低下させる効果
リサーチクエスチョン: 血圧が正常または高めの健常人および1度高血圧者が、8週間以上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、血圧に違いがあるか
日付: 2018/7/4
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(GABA OR γ -アミノ酪酸 OR ギャバ) AND (AB/FA) AND (JA/LA) AND (a1/DT OR a2/DT)	2454
2	経口 OR 摂取 OR 食品	1752093
3	血圧	359373
4	#1 AND #2 AND #3	120

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 : UMIN-CTR

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

タイトル: GABAの血圧が高めの方の血圧を低下させる効果
リサーチクエスチョン: 血圧が正常または高めの健常人および1度高血圧者が、8週間以上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、血圧に違いがあるか
日付: 2018/7/4
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(対象疾患名)高血圧 (自由記載語)GABA	1
2	(対象疾患名)高血圧 (自由記載語)アミノ酪酸	1
3	#1 OR #2	1 (#1と#2で検索された研究各1報は同一の研究ため)

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

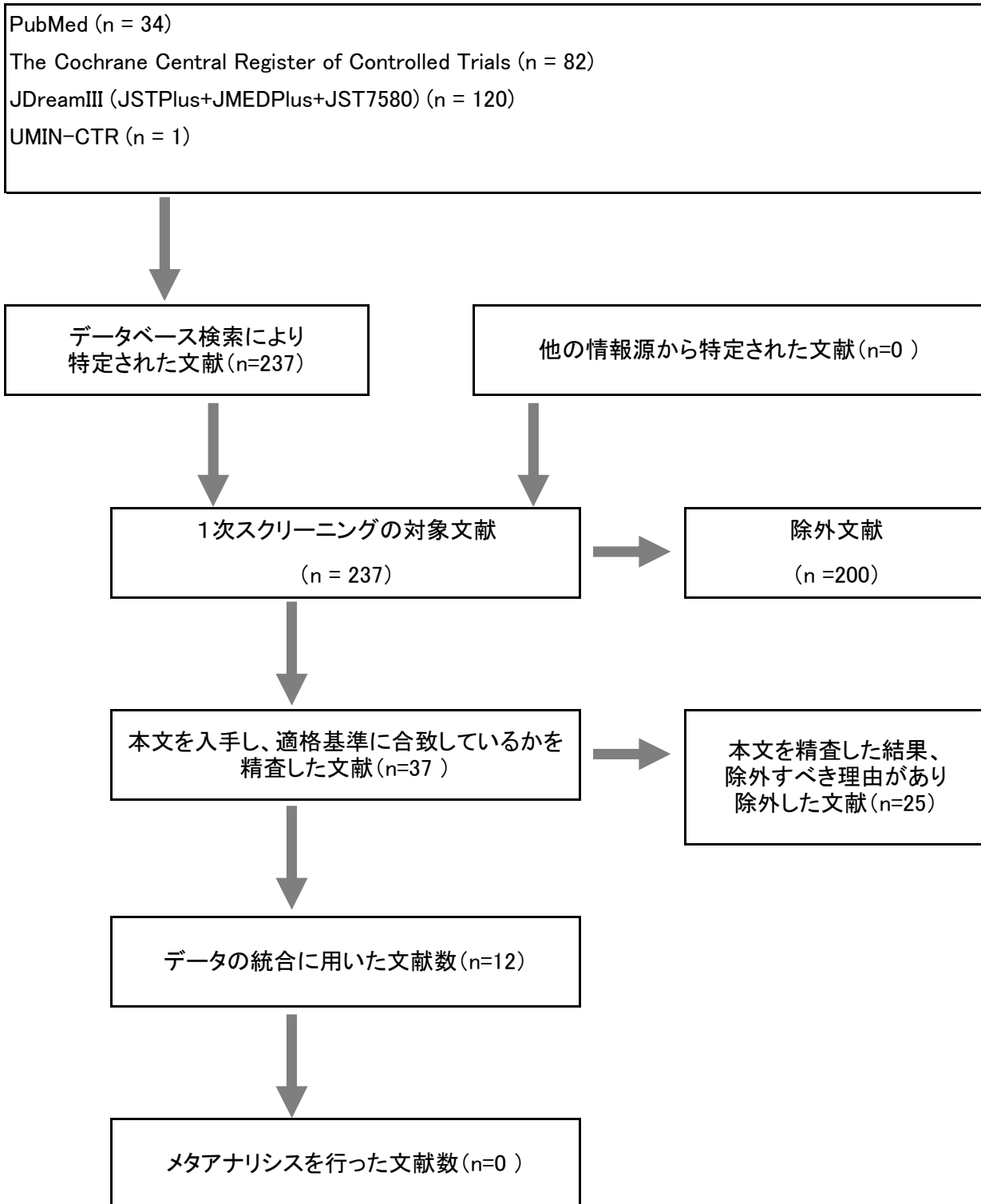
【閲覧に当たっての注意】

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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

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	梶本ら	健康・栄養食品研究. 6. 2. 51-64 (2003)	GABA含有はっ酵乳製品の正常高値および軽症高血圧に対する長期摂取時の有効性と安全性	準RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 ①GABA12.3mg含有のはっ酵乳飲料を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	総合医学研究所	正常高値血圧者および軽症高血圧者 (介入群:51.6±11.1歳 プラセボ群:52.1±11.6歳) 被験者数:(男性)45名 (女性)41名	GABA 12.3mg/日 12週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
2	土田ら	日本栄養・食料学会誌. 56. 2. 97-102 (2003)	血圧が高めの健常者および軽症高血圧者に対するγ-アミノ酪酸含有クロレラの効果	RCT	(P)血圧が高めの健常者および軽症高血圧者 ①GABA含有クロレラ粉末の粒剤を摂取する (C)プラセボ粒剤を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	磯子中央・脳神経外科病院健康管理センター	血圧が高めの健常者および軽症高血圧者 (30-65歳) 被験者数:(男性)31名 (女性)29名	GABA 10, 20, 30mg/日 8週間	プラセボ	ITT	収縮期血圧 拡張期血圧	心拍数	なし	有
3	梶本ら (梶本 2004a)	Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi. 51. 2. 79-86 (2004)	GABAはっ酵乳製品の正常高値血圧者に対する降圧効果	RCT	(P)血圧が正常高値の者 ①GABA含有発酵乳(GABA12.3mg/日)を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	株式会社総合医学研究所	正常高値の者 (介入群:46.4±1.7歳 プラセボ群:47.1±1.7歳) 被験者数:(男性)42名 (女性)66名	GABA12.3mg/日 12週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
4	梶本ら (梶本 2004b)	薬理と治療. 32. 12. 929-944 (2004)	「GABA含有錠菓」の正常高値および軽症高血圧者に対する長期摂取時の有効性及び安全性試験	RCT	(P)正常高値血圧および軽症高血圧の人 ①GABA含有錠菓(GABA80mg/日)を摂取する (C)プラセボ錠菓を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	株式会社総合医学研究所	正常高値血圧および軽症高血圧の人 (介入群:53.8±8.5歳 プラセボ群:54.7±8.6歳) 被験者数:(男性)31名 (女性)57名	GABA80mg/日 12週間	プラセボ	FAS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
5	稲富ら	薬理と治療. 34. 12. 1295-1309 (2006)	アガリクス搾抽出エキス製品の摂取による正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する血圧降下作用	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 ①GABA含有アガリクスエキス(GABA23.8,40,70mg/日)を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	磯子中央・脳神経外科病院	正常高値血圧者および軽症高血圧者 (30-65歳) 被験者数:(男性)72名 (女性)62名	GABA23.8,40,70mg/日 8週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
6	山越ら	薬理と治療. 34. 6. 691-709 (2006)	γ-アミノ酪酸(GABA)含有減塩しょうゆの長期摂取時の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する有効性及び安全性の検討	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 ①GABA含有醤油(GABA120mg/日)を摂取する (C)プラセボを摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	株式会社総合医学研究所	正常高値血圧者および軽症高血圧者 (介入群:48.9±8.9歳 プラセボ群:48.1±9.7歳) 被験者数:(男性)86名 (女性)75名	GABA120mg/日 12週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
7	小林ら	薬理と治療. 34. 12. 1323-1341 (2006)	GABA含有アガリクス搾抽出エキス製品の長期摂取による正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する降圧作用および安全性の検討	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 ①GABA含有アガリクスエキス(GABA440mg/日)を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	磯子中央・脳神経外科病院	正常高値血圧者および軽症高血圧者 (介入群:47.0±10.8歳 プラセボ群:45.2±9.8歳) 被験者数:(男性)38名 (女性)42名	GABA40mg/日 12週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
8	中川ら (中川 2007a)	健康・栄養食品研究. 10. 1. 21-35 (2007)	γ-アミノ酪酸(GABA)含有緑茶飲料の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する長期摂取時の血圧降下作用と安全性および正常高値血圧者、軽症高血圧者および正常血圧者に対する過剰摂取時の安全性	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 ①GABA含有緑茶飲料(GABA20mg/日)を摂取する (C)プラセボ緑茶飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	医療法人北武会北都内科クリニック	正常高値血圧者および軽症高血圧者 被験者数:83名 (男女別の人数は記載なし)	GABA20mg/日 12週間	プラセボ	ITT	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有

9	中川ら (中川 2007b)	健康・栄養食品研究, 10, 2, 9-22 (2007)	γ-アミノ酪酸含有粉末緑茶の 長期摂取時の血圧降下作用と 安全性および過剰摂取時の安全 性	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 ①GABA含有粉末緑茶(GABA20mg/日)を 摂取する (C)プラセボ粉末緑茶を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	医療法人社団悠仁会 羊が丘病院 広葉クリニック	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 被験者数: (男性)45名 (女性)35名	GABA20mg/日 12週間	プラセボ	ITT	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
10	中川ら	健康・栄養食品研究, 11, 3, 19-29 (2008)	γ-アミノ酪酸を配合した緑茶飲料 の正常高値血圧者および軽 症高血圧者に対する血圧降下 作用と安全性の検討	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 ①GABA含有緑茶飲料(GABA20mg/日)を 摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	医療法人北武会北都 内科クリニック	正常高値血圧者 (介入群:48±7歳 プラセボ群:42±9歳) および 軽症高血圧者 (介入群:49±7歳 プラセボ群:50±8歳) 被験者数: (男性)44名 (女性)37名	GABA20mg/日 16週間	プラセボ	FAS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
11	福渡ら	東方医学, 17, 3, 1-7 (2001)	γ-アミノ酪酸含有タブレットによる 血圧降下作用と安全性の 研究	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 ①GABA含有タブレット(GABA20mg/日)を 摂取する (C)プラセボタブレットを摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	順天堂大学	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 (男性:49.9±11.2歳 女性:52.5±9.7歳※) 有効性試験被験者数 (男性)8名(女性)6名 安全性試験被験者数 (男性)7名(女性)9名 (※年齢は有効性試験と安 全性試験の全被験者の平 均)	GABA20mg/日 13週間 (プラセボとGABA 20mg/日 を 比較した有効性試験と GABA 20mg, 50mg/日を摂 取した 安全性試験を実施してお り、 安全性試験ではプラセボ対 照ではないため、採用しな い)	プラセボ	ITT	収縮期血圧 拡張期血圧 (データなし)		なし	有
12	Shimada et al.	Clinical and Experimental Hypertension, 31, 4, 342-354 (2009)	Anti-hypertensive effect of gamma-aminobutyric acid (GABA)-rich Chlorella on high- normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study.	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 ①GABA含有クロレラ(GABA20mg/日)を 摂取する (C)プラセボを摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	Kohraku Medical Clinic	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 (介入群:50.1±9.2歳 プラセボ群:47.9±9.5歳) 被験者数: (男性)44名 (女性)36名	GABA20mg/日 12週間	プラセボ	ITT	収縮期血圧	拡張期血圧 心拍数 BMI	なし	有

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:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	中村ら	薬理と治療, 28, 6, 529-533 (2000)	軽症高血圧症者の血圧に及ぼすγ-アミノ酸(GABA)富化クロレラ摂取の影響	プラセボ対照試験ではないため
2	稲富ら	薬理と治療, 34, 12, 1311-1321 (2006)	正常高血圧者でのγ-アミノ酪酸含有アガリクスエキス長期多量摂取の安全性	プラセボ対照試験ではないため
3	渡辺ら	新潟医学会雑誌, 120, 5, 279-289 (2006)	正常高血圧者及び正常高血圧者・軽症高血圧患者におけるGABAおよびリンゴ酢含有飲料水(顆糖熟)長期摂取時の有効性と安全性	プラセボ対照試験ではないため
4	伊藤ら	応用薬理, 72 (3/4), 51-56 (2007)	天然GABA高含有豆乳によるヒト血圧低下作用及びリラックス効果	プラセボ対照試験ではないため
5	安井ら	日本食品科学工学会誌, 51, 11, 592-603 (2004)	発芽玄米・発芽大麦混合利用による粉末の製造とその高血圧抑制効果	動物試験のため
6	原田ら	日本食品科学工学会誌 58, 9, 446-450 (2011)	ブラウン系統エノキタケによるγ-アミノ酪酸含有素材の作出と血圧降下作用	動物試験のため
7	森田ら	日本老年医学会雑誌, 41, 2, 211-216 (2004)	γ-アミノ酪酸富化はい芽米長期摂取による生活習慣病関連指標への効果	オープン試験のため
8	鶴澤ら	栄養学雑誌, 60, 5, 239-242 (2002)	γ-アミノ酪酸高含有カボチャ製品の血圧上昇抑制作用について	動物試験のため
9	松原ら	薬理と治療, 30, 11, 963-972 (2002)	γ-アミノ酪酸(GABA)含有錠剤食品の血圧に及ぼす影響と安全性の評価	対象に病者(中等症高血圧者)が含まれているため
10	Okita et al.	Journal of Physiological Anthropology, 28, 101-107 (2009)	Effects of vegetable containing gamma-aminobutyric acid on the cardiac autonomic nervous system in healthy young people	摂取期間が単回摂取のため
11	木村ら	日本食品化学学会誌, 9, 1, 1-6 (2002)	γ-アミノ酪酸(GABA)含有はっ酵乳製品の健康成人に対する影響	長期摂取試験:プラセボ対照試験でないため 過剰摂取試験:摂取期間が2週間のため
12	風見ら	Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 49, 6, 409-415 (2002)	γ-アミノ酪酸配合和風調味料の軽症高血圧者、正常高血圧者を含む健康者に対する降圧作用	摂取期間が4週間のため
13	渡辺ら	Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 50, 4, 167-173 (2003)	軽症高血圧者の血圧に及ぼす自己消化処理させたアガリクス茸の影響	摂取期間が4週間のため
14	梶本ら	新薬と臨床, 53, 12, 1492-1508 (2004)	「GABA含有錠剤」過剰摂取時の安全性試験	摂取期間が4週間のため
15	山越ら	薬理と治療, 34, 6, 711-721 (2006)	乳酸菌発酵により生産したγ-アミノ酪酸(GABA)の過剰摂取時の安全性	摂取期間が4週間のため
16	杉山ら	薬理と治療, 36, 5, 429-444 (2008)	GABA高含有黒酢の継続摂取による血圧低下と安全性	介入に他の降圧効果を有する物質(酢酸)を含んでいるため
17	Tanaka et al.	Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 45, 93-100 (2009)	The effects of g-aminobutyric acid, vinegar, and dried bonito on blood pressure in normotensive and mildly or moderately hypertensive volunteers	介入に他の降圧効果を有する物質(酢酸)を含んでいるため
18	Inoue et al.	European Journal of Clinical Nutrition 57, 490-495 (2003)	Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing γ-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives	対象が軽症高血圧者(病者)のみのため
19	Katsunuma et al.	Rinsho Hyoka 7 (3), 437 (1979)	Double blind study on clinical effects on Gammalon in the cerebro-vascular disorders	対象が病者のため

20	八田 一	飯島記念食品科学振興財団 年報 Vol.2002, 136-142 (2002)	γ-アミノ酪酸(GABA)蓄積無塩味噌を配合した製菓・製パン食品の高血压改善ヒトボランティア試験	査読付論文でないため
21	中村ら	日本醸造協会誌 98, 3, 221- 224 (2003)	γ-アミノ酪酸を含む米焼酎粕乳酸菌発酵液の機能性	動物試験のため
22	Becerra-Tomás et al.	Medicine (Baltimore) 94 (46) e1807 (2015)	Effect of Functional Bread Rich in Potassium, γ-Aminobutyric Acid and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Blood pressure, Glucose Metabolism and Endothelial Function	介入に他の降圧効果を有する物質(ACE阻害活性ペプチド)を含んでいるため
23	後藤ら	東方医学, 22, 4, 1-10 (2006)	γ-アミノ酪酸(GABA)含有タブレットの健常人に対する長期摂取時の影響	対象が血圧が高めの健常者でないため(正常または至適血圧の者のため)
24	相澤宏一ら	(UMIN-CTR登録情報)	「γ-アミノ酪酸(GABA)」の経口摂取による、正常血圧者、正常高値血圧者、1度高血圧者の収縮期血圧および拡張期血圧の低下作用に関するメタ分析を含むシステマティックレビュー	査読付論文としての公開が確認できないため
25	福渡ら	東方医学, 20, 2, 7-21 (2004)	γ-アミノ酪酸(GABA)含有タブレットによる血圧降下作用の安全性の研究(第二報)	摂取量の表記があいまいで、正確な摂取量を確認できないため。 (論文では試験食品であるギャバ20タブレットには「1粒に20mgのかぼちゃ加工品(GABA10%含有)」が含まれている(=1粒に2mgのGABA含有)と表記されているが、市販のギャバ20タブレットのGABA含有量や、前報(福渡ら2001)の記載から判断すると1粒に20mgのGABA含有と思われ、論文の記載に疑問が残るため)

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-9【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

No.	研究実施者	臨床研究登録データベース名	タイトル	状態(研究実施中等)
1	カゴメ株式会社	UMIN-CTR	「 γ -アミノ酪酸(GABA)」の経口摂取による、正常血圧者、正常高値血圧者、I度高血圧者の収縮期血圧および拡張期血圧の低下作用に関するメタ分析を含むシステマティック・レビュー	主たる結果の公表済み (※査読付論文としての公開が確認できず、除外対象とした)

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省 平成28年国民健康・栄養調査

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。

エビデンス総体の質評価シート

商品名:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

対象	血圧が高めの健常者
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
収縮期血圧	RCTまたは 準RCT/12	0	0	0	0	-1		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	介入群の有意な効果あり(群間有意差あり)。肯定的なエビデンスの質があると判断される。
拡張期血圧	RCTまたは 準RCT/12	0	0	-1	-1	-1		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	介入群の有意な効果あり(群間有意差あり)。示唆的なエビデンスの質があると判断される。

コメント(該当するセルに記入)

収縮期血圧					効果ありとする研究が大多数を占める	不明		定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	
拡張期血圧				中程度	効果なしとする研究があるが効果ありとする研究が優る	不明		定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	

【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:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

リサーチ クエスチョン	血圧が高めの健常者が、8週間以上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、血圧低下効果に違いがあるか
P	血圧が高めの健常者
I(E)	GABAを含む食品の8週間以上の経口摂取
C	プラセボ(GABAを含まない食品)の経口摂取

01	収縮期血圧
バイアスリスクの まとめ	選択バイアス(ランダム化)および選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が多数を占めた。盲検性バイアスについては、記載のない1報を除いてすべての研究において二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して12報中7報がFASまたはPPSのためバイアスリスクが考えられたが、その他の研究はITTであり低リスクであった。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては12報中11報で利益相反に関する記述がなくバイアスが疑われた。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。
非直接性の まとめ	12報すべての研究において、介入はGABAを含む食品であり直接的であった。GABAとプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見えており複数群による多重比較の影響(GABAとプラセボの二群間のみの比較に比べて、多重比較では有意差の現われ方が異なる)が否定できない研究が12報中1報あった。すべての研究で、血圧が高めの健常者を対象としており対象の直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであったが、被験サンプル中のGABA以外の成分がプラセボに反映されておらず、GABA以外の成分の効果の可能性が排除できない試験デザインとなっている研究が12報中6報あった。ただし、これらの研究ではGABA以外に血圧に作用する成分が入っているとは考えにくい処方であったため、GABAの効果として評価した。アウトカムはすべての研究で収縮期血圧を測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他 のまとめ	摂取量の少ない群では有意差が確認されていない場合はあるものの、12報すべての研究において、介入の効果ありと判断され、一貫性に問題はなかった。不精確さは12報すべての研究で十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、定量的な判断をしていないため不明であり、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、不精確さ、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。

02	<p style="text-align: center;">拡張期血圧</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>選択バイアス(ランダム化)および選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が多数を占めた。盲検性バイアスについては、記載のない1報を除いてすべての研究において二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して12報中7報がFASまたはPPSのためバイアスリスクが考えられたが、その他の研究はITTであり低リスクであった。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては12報中11報で利益相反に関する記述がなくバイアスが疑われた。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。</p>
非直接性のまとめ	<p>12報すべての研究において、介入はGABAを含む食品であり直接的であった。GABAとプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見えており複数群による多重比較の影響(GABAとプラセボの二群間のみの比較に比べて、多重比較では有意差の現われ方が異なる)が否定できない研究が12報中1報あった。すべての研究で、血圧が高めの健常者を対象としており対象の直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであったが、被験サンプル中のGABA以外の成分がプラセボに反映されておらず、GABA以外の成分の効果の可能性が排除できない試験デザインとなっている研究が12報中6報あった。ただし、これらの研究ではGABA以外に血圧に作用する成分が入っているとは考えにくい処方であったため、GABAの効果として評価した。アウトカムはすべての研究で収縮期血圧を測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>12報中8報で介入の効果あり、4報で効果なしと判断されたが、効果ありとする研究が効果なしとする研究に優ることから一定の一貫性は認められた。不精確さは、12報中8報の論文で有意差が検出されていることからこれらの研究では十分な症例数を達成していると判断されるが、4報では有意差が検出されておらず、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、定量的な判断をしていないため不明でありバイアスの疑いが残ると判断された。</p>
コメント	<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ず、また、効果なしとする研究がいくつかあり効果の一貫性が一定の評価にとどまることからエビデンス総体の質の評価を下げた。しかしながら、バイアスリスク、非直接性、不精確さは低リスクであることから、総体的には示唆的なエビデンスの質があると判断された。</p>

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

本研究レビューでは、血圧が高めの健常者が、8週間以上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、血圧低下効果に違いがあるかについて評価した。その結果、12報の研究を採用し、収縮期血圧および拡張期血圧のどちらのアウトカムにおいても、血圧が高めの健常者に対する、28 mgのGABAの有効性が認められると判断された。

収縮期血圧、拡張期血圧の2つのアウトカム指標は、それぞれ、心臓が収縮した時に指し示す最大血圧および心臓が拡張した時に指し示す最小血圧を表し、適切な血圧かどうかの判断基準として用いられている指標である。これらアウトカム指標は表示しようとする機能性を直接的に評価する、最適な指標であると言える。

本研究レビュー中で評価された個々の研究では、GABAを含んだ食品として飲料、錠菓、調味料などの形態・性状の食品を摂取していた。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。一方で、消化が遅いと考えられる形態の食品への適用には、本研究レビューの結果と同様の効果が得られない可能性があり、注意が必要であると考えられる。また、GABAの消化吸收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。

本研究レビューでは、対象者を血圧が高めの健常者に設定した。個々の研究では対象者の年齢、性別等の制限は行われておらず、広範囲の成人日本人が対象となっていた。このため、GABAを配合する当該食品は未成年、妊婦を除く、日本人で血圧が高めの健常者に年齢、性別を問わず広く適用できると考えられる。

本研究レビューでは血圧が高めの健常者のみを対象とした研究、または、層別解析により血圧が高めの健常者のみの解析を行っている研究は9報(梶本2004a、梶本2004b、稲富 2006、山越 2006、小林 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008、Shimada 2009)あったが、収縮期血圧においては9報中8報、拡張期血圧においては9報中7報で、有意な血圧低下効果が認められ、それらの研究では一日当たり12.3mg~80mgのGABAを摂取していたことから、一日摂取目安量あたりのGABA摂取量を12.3mg~80mgとすることは適切であると考えられる。当該製品は、一日摂取目安量あたり28mgのGABAを配合しており、本研究レビューの結果を適用することに問題はないと考えられる。

また、当該食品の機能性関与成分であるGABAは分子量103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。

※ 本研究レビューにおいて血圧が高めの健常者とは高血圧治療ガイドライン(旧版)における正常高値血圧(収縮期血圧130~139 mmHg又は拡張期血圧85~89 mmHg)の者をいう。

※ 本研究レビューにおいて健常者とは正常域血圧の者のことをいう。

※ 本研究レビューにおいてI度高血圧者(軽症高血圧者)とは、I度高血圧(収縮期血圧140~159mmHgまたは拡張期血圧90~99mmHg)の者をいう。

【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	ルテイン&GABA（アンド ギャバ） 3つのチカラ 100ml
機能性関与成分名	ルテイン、 <u>GABA</u>
表示しようとする機能性	本品にはルテインと <u>GABA</u> が含まれます。ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度（色の濃淡を判別する力）をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。 <u>GABA</u> には、 <u>血圧が高めの方に適した機能と、事務的作業による一時的な精神的ストレスや、疲労感を緩和する機能があること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)

標題:最終製品「ルテイン&GABA（アンド ギャバ）3つのチカラ 100ml」に含有する機能性関与成分 GABA の機能性に関するシステマティックレビュー

商品名:ルテイン&GABA（アンド ギャバ）3つのチカラ 100ml

機能性関与成分名:ルテイン、GABA

表示しようとする機能性:本品にはルテインと GABA が含まれます。ルテインは長時間のコンピューター作業などによって低下した目のコントラスト感度(色の濃淡を判別する力)をサポートし、目の調子を整えることが報告されています。GABAには、血圧が高めの方に適した機能と、事務的作業による一時的な精神的ストレスや、疲労感を緩和する機能があることが報告されています。

作成日:2018年6月1日

届出者名:雪印メグミルク株式会社

抄 録

【目的】 健常な成人に対して、GABA を含んだ食品または GABA そのものを摂取した場合と、GABA を含まない食品を摂取した場合で、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの程度について違いがあるかどうかを評価した。

【方法】 2017年7月3日に The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、PubMed、JDreamIII、J-stage、UMIN-CTR の各データベースを用いて関連研究を検索した。研究の適格基準は、査読付の RCT 及びこれに準じる研究とし、研究の参加者は健常な成人であること、介入は GABA 配合食品または GABA そのものの経口摂取であること、GABA を含まない食品(プラセボ)を対照としていること、アウトカムとして精神的ストレスを負荷した後のストレス、リラックス状態を評価した研究を対象とした。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。

【結果】 5報の研究が該当した。各研究の定量的統合は行わず定性的な統合、評価を行った。各アウトカムにおいて対照に対する介入の有意な効果が認められた。また、各アウトカムには信頼できるエビデンスの質があると判断された。

【結論】 GABA として 28 mg~100 mg を摂取した場合に、各アウトカムにおいて介入の有意な効果が示された。各アウトカムには肯定的または示唆的なエビデンスの質があることから GABA の効果については有効であると判断された。GABA は精神的負荷による一時的な精神的ストレス状態にある健常者に対して、ストレスや疲労感を緩和する効果があると結論付けられた。

はじめに

現代社会において、ストレスは避けて通れない問題である。2013年の厚生労働省の調査によると日本人の48%が日常的にストレスを感じ、悩まされているとされる。ストレスはさまざまな精神的、肉体的疾病の原因とも言われていることから、ストレス状態を改善し心身をリラックスした状態に保つことは健康の維持に寄与する。このような背景から、ストレス状態を改善する機能性食品の開発が行われ、そのひとつとしてGABAを配合した食品が市販されている。GABAはストレスを緩和し、リラクゼーションの効果をもたらすとされているが、GABAを配合した機能性表示食品を販売するにあたり、改めてその効果について検証するため、本研究レビューを行った。

本研究レビューの目的は、(P)健康な成人に対し、(I)GABAを配合した食品またはGABAそのものを経口摂取した場合と、(C)GABAを含まない食品(プラセボ)を摂取した場合で、(O)精神的負荷による一時的な精神的ストレスの程度に違いがあるかどうかを評価することとした。ストレスという言葉は「精神緊張・心労・苦痛・寒冷・感染などごく普通にみられる刺激(ストレッサー)が原因で引き起こされる生体機能の変化。一般には、精神的・肉体的に負担となる刺激や状況をいう」(松村明 編(2006)「大辞林 第三版」三省堂(参考文献リスト No.1))、「そもそもストレスとは、外部から刺激を受けたときに生じる緊張状態のことです」(厚生労働省(2011)「みんなのメンタルヘルス ストレスって何?」<http://www.mhlw.go.jp/kokoro/first/first02_1.html>(参照2017-12-18)(参考文献リスト No.2))とあり、リラックスという言葉は「精神や肉体の緊張をほぐしてゆったりとすること」(「大辞林 第三版」(参考文献リスト No.1))とあることから、リラックスはストレス状態が改善された状態を指すとみなすことができ、本研究レビューではストレス状態の改善効果とリラクゼーション効果を同等の効果とみなし、これら进行评估した研究を評価対象とした。実際、これらの効果は脳波や自律神経活動など共通の指標で評価されることが多く、同等の効果とみなすことに問題はないと考えられる。評価対象とする研究デザインは、無作為化比較試験(RCT)あるいはこれに準じる形の試験研究とした。

方法

●レビュープロトコール

本研究レビューを行うにあたり、事前にレビュープロトコールを設定した。

●研究の適格基準

研究の適格基準として、査読付の学術誌で報告されたもので、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および非無作為化比較試験を対象とし、研究の参加者は成人で健康者であること、介入はGABAを含む食品またはGABAそのものを経口摂取すること、対照はプラセボ(GABAを含まない食品)であり盲検性が確保された試験デザインであること、アウトカムとして事務的作業などの精神的負荷による一時的な精神的ストレス、リラックス状態进行评估した研究であることとした。また、英語または日本語で記述されている研究であり、既発表の研究を対象としたが、

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

UMIN-CTRにて未発表の研究が抽出された場合については対象とすることとした。

一時的な精神的ストレスを評価するアウトカム指標としては、実際に体感として表れる主観的評価のほか、以下の理由により、脳波、自律神経系の各種活動指標、コルチゾール、クロモグラニン A などの指標が適しており、これらの指標を用いた研究をレビュー対象とした。

ストレスとは各種のストレス刺激に対する生体防御反応のことである。ストレスは、情報伝達の仕組みを共有して総合的に生体調節系として働く自律神経系、内分泌系、免疫系に対し影響を及ぼすとされている(財団法人機械システム振興協会(2004)「ストレス計測技術の安全対策への適用可能性に関する調査研究 報告書」p.10(参考文献リスト No.3))。特に、一過性にストレスが負荷されると、生体は自律神経系、内分泌系、免疫系を働かせて恒常性を維持させようとする(古賀良彦、高田明和編(2008)「脳と栄養ハンドブック」サイエンスフォーラム p.37(参考文献リスト No.4))。また、その生体調節の指令は脳(中枢神経系)の視床下部から出されるが、多くの生理学者にとってストレス刺激は視床下部-下垂体前葉-副腎皮質系の活性化、あるいは交感神経-副腎髄質系の賦活化を誘発する刺激と殆ど同義であるともされる(尾仲達史、井樋慶一、神庭重信、二木鋭雄編(2007)「ストレスの科学」唐木英明、玉置健一、尾仲達史、太田尚監修、財団法人万有生命科学振興国際交流財団 p.3(参考文献リスト No.5))。上述のようにストレスは自律神経系、内分泌系、免疫系に深く関わることから、ストレスの評価はこれらの機能系の働きを指標とするのが一般的である。また、ストレス刺激を生体が知覚する際に、最も情報の入口に近い場所に位置する中枢神経系の働きにも注目し、自律神経系、内分泌系、免疫系に中枢神経系を加えた生体調節機能系の働きを指標とするストレスの評価方法が客観的評価として有効である(「ストレス計測技術の安全対策への適用可能性に関する調査研究 報告書」 p.24(参考文献リスト No.3))。

中枢神経系の活動を計測する指標としては脳波やフリッカー値がある。脳波は、脳が働いているときの電気活動を捉えたもので、安静・リラックス時には α 波が現れる(「脳と栄養ハンドブック」p.39(参考文献リスト No.4))。また、刺激に対する生体活動の微細な変化を捉えることができ、情報量が多く、中枢神経系の機能を直接反映していることなどから疲労やストレス評価の客観的指標として有用な方法である(「ストレス計測技術の安全対策への適用可能性に関する調査研究 報告書」 p.21(参考文献リスト No.3))。自律神経系の活動を計測する指標としては心拍揺らぎ、HF・LF/HF成分の解析、呼吸活動、発汗、皮膚温、瞳孔径、筋電図・胃電図で計測される運動系活動・消化器系活動などがある。自律神経調節機能の計測は実施が容易で妥当性が高いとされている(「ストレス計測技術の安全対策への適用可能性に関する調査研究 報告書」 p.12(参考文献リスト No.3))。内分泌系・免疫系の活動を計測する指標としてはコルチゾール、カテコールアミン、クロモグラニン A、アミラーゼ、免疫グロブリン A などの指標がある。コルチゾールは唾液中から非侵襲的に測定できることで測定時のストレスの影響が少ない指標である。視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能検査として有効な方法であり、急性ストレス状態で増加することが良く知られている(「ストレス計測技術の安全対策への適用可能性に関する調査研究 報告書」 p.18-19(参考文献リスト No.3))。また同じく唾液中から測定できるクロモグラニン A は副腎髄質クロム親和性細胞や交感神経から分泌されるタンパク質の一種で精神的ストレスを反映しているとされる(「ストレスの科学」 p.67(参考文献リスト No.5))。

上述の各測定指標は中枢神経系、自律神経系、内分泌系および免疫系の働きを表

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

す指標である。これらの指標を組み合わせて上記の生体調節機能系を総合的に評価することがストレスの評価に有効であるが、それぞれの機能系の指標は試験デザインに合わせて使いやすい指標を選ぶ必要がある。

上述の各測定指標は、それぞれ適用性があり、脳波、自律神経系の各種活動指標、コルチゾール、クロモグラニン A などは一時的な(急性の)ストレスに対して適用性の高い指標であるとされる(「ストレス計測技術の安全対策への適用可能性に関する調査研究 報告書」 p.27(参考文献リスト No.3)、「脳と栄養ハンドブック」p.39(参考文献リスト No.4))。また、クロモグラニン A は肉体的なストレスには反応せず精神的ストレスのみに高感度に反応するとされている(「ストレス計測技術の安全対策への適用可能性に関する調査研究 報告書」 p.20(参考文献リスト No.3)、「ストレスの科学」p.67(参考文献リスト No.5))。本研究レビューでは、GABA の、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和効果について、その効果を評価することを目的とした。上述の脳波、自律神経系の活動指標、唾液中コルチゾール、唾液中クロモグラニン A をはじめとする指標は、一時的な精神的ストレスの評価に適した評価指標であることから、これらの指標を用いてストレスを評価した研究を本研究レビュー対象とした。

● 検索における情報源

PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)および UMIN-CTR の各データベースを用いた。用いた検索式は別紙様式(V)-5 に示した。対象期間はデータベースにある 2017 年 7 月までのすべての期間とした。また、これらにより得られた論文中で引用されている文献についても収集した。必要な場合には論文の著者にも連絡をとった。検索は各データベースとも 2017 年 7 月 3 日に行った。

● 研究の選択プロセス

まずデータベース検索を行い、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により除外すべきかを判断した。1 次スクリーニングを通過したものは本文を入手し 2 次スクリーニングを行った。また、2 次スクリーニングに残った文献中の引用文献を再度 1 次スクリーニングの対象とした。関係著者に連絡を取れる場合は、査読付学術誌に受理済みの公開前論文があるかどうかをヒアリングし、1 次スクリーニングの対象とした。2 次スクリーニングでは本文全体を精読し、適格基準に合致するかどうか、最終的にシステマティックレビューに採択するかどうかを判断した。メタアナリシスは行わないこととした。

● 個別の研究のバイアスリスクの評価

選択バイアス(ランダム化、割付の隠蔽)、盲検性バイアス(参加者、評価者)、症例減少バイアス(解析方法、不完全アウトカム報告)、選択的アウトカム報告、その他のバイアスについて評価した。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」、出生日、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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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。

●各アウトカムの主な要約尺度
平均差(mean difference)を用いた。

●エビデンス総体の評価方法
エビデンス総体の評価はバイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確さ、その他(出版バイアスなど)の各項目について、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」などとする。

・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」などとする。

・非一貫性…個々の研究の効果の程度を有意差の有無などより「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。

・不精確さ…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

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

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に 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の評価

エビデンス総体の質は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、不精確さ、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した。

●データの収集および評価プロセス

データの収集および評価プロセスは、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、個々の研究の質の評価、エビデンス総体の評価を行い、結果に相違点等があれば両者の間で協議した。また解決が困難な場合はレビューワーCが仲裁した。レビューワーCは研究責任者としてレビュープロトコルを作成し、エビデンス総体の総括および本体の記載を行った。各々のレビューワーが抽出すべきデータとしては別紙様式(V)-7に示す各項目とした。

結果

研究の選択に関し、スクリーニングの各段階での件数および除外理由を別紙様式(V)-6および別紙様式(V)-8に示した。未報告の研究が検索により6件抽出されたが、試験継続中のためなどの理由からデータの統合には用いず除外した(別紙様式(V)-9)。最終的にデータの定性的統合に用いた論文数は5報であった。各研究について抽出したデータは別紙様式(V)-7に示した。レビューワーA、Bの検索、抽出の結果は一致していた。

各研究におけるバイアスリスク、非直接性の評価結果および介入群、対照群の効果データをアウトカム別にまとめ、別紙様式(V)-11aに示した。精神的負荷による一時的な精神的ストレス状態を示すアウトカム指標としては脳波(α 波)の変動、副交感神経活動、唾液中クロモグラニンAの変動、唾液中コルチゾールの変動、主観的疲労感(VAS)であった。アウトカムごとの全研究におけるバイアスリスク、評価の結果を以下にまとめた。また、別紙様式(V)-13aにも示した。各研究でGABAの摂取量、ストレスの負荷方法などが異なっているため定量的な統合は行わなかった。

●脳波(α 波)の変動

・有効性のまとめ

1報の研究(Yoto 2012)が該当し、GABAによる有意な α 波の減少抑制が認められた。この研究では100 mgのGABAを摂取しており、100 mgの摂取でGABAの有効性が認められると判断された。一方、当該製品中には28 mgのGABAが配合されている

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

が、本アウトカムに関しては28 mgでの有効性の判断材料としないとするのが適当であると考えられる。

・バイアスリスクのまとめ

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った。盲検性バイアスは単盲検のため中程度のバイアスリスクがあった。症例減少バイアスについては低リスクであった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。

・非直接性のまとめ

介入はGABAそのものであり直接的であった。日本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。アウトカムにも問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性その他のまとめ

非一貫性に関しては、対象となる研究が1報のため評価できなかった。不精確さは有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、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。

●副交感神経活動

・有効性のまとめ

1報の研究(Nakamura2009)が該当し、GABAによる有意な副交感神経活動の活性化が認められた。この研究では28 mgのGABAを摂取しており、28 mgの摂取でGABAの有効性が認められると判断された。

・バイアスリスクのまとめ

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った。盲検性バイアス、症例減少バイアスについては低リスクであった。その他のバイアスについては、問題はなかった。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。

・非直接性のまとめ

介入はGABAを配合した食品であり直接的であった。日本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。アウトカムにも問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性その他のまとめ

非一貫性に関しては、対象となる研究が1報のため評価できなかった。不精確さは有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、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。

●唾液中クロモグラニンAの変動

・有効性のまとめ

4報中2報(Kanehira 2011、Yamatsu 2015)の研究でGABAによる有意なクロモグラニンAの減少または上昇抑制が認められた。また、1報の研究(Nakamura 2009)でクロモグラニンAの抑制の傾向が見られた。これらの研究では、GABAの摂取量として25 mgまたは50 mg(Kanehira 2011)、あるいは28 mg(Nakamura 2009、Yamatsu 2015)であった。効果が見られなかった研究が1報(陽東 2009)あったが、GABAの摂取量が他より少ない25mgであった。Kanehira 2011の研究で25mgを摂取した場合は有意な効

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

果があった。このため、25mg を摂取する場合には効果が不明であると考えるのが妥当であり、28 mg 以上の摂取でクロモグラニン A の減少または上昇抑制が認められていることから、28 mg 以上で GABA の有効性が認められると判断された。

・バイアスリスクのまとめ

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る研究が 4 報中 4 報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が 4 報中 1 報あった (Kanehira 2011)。症例減少バイアスについて、解析方法が PPS であり、不完全アウトカム報告の影響が高い研究が 4 報中 2 報あった (陽東 2000, Yamatsu 2015)。その他のバイアスについては利益相反に関する記述が無くリスクの疑いがある研究があった。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。

・非直接性のまとめ

介入は 4 報中 4 報とも GABA を配合した食品または GABA そのものであった。すべての研究で日本人の健常者を対象としていたが、1 報は健常者ではあるが疲労を感じている人を対象としていた (Kanehira 2011)。4 報中 4 報の研究で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 4 報とも直接的であり問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性その他のまとめ

非一貫性に関して、効果は 4 報中 2 報で有意な効果あり、1 報で抑制傾向があり一定の効果の可能性があると考えられた。1 報 (陽東 2009) で効果なしと判断されたが、GABA の摂取量が 25mg であった。他の研究 (Kanehira 2011) で 25mg を摂取した場合は有意な効果があった。このため、25mg を摂取する場合には効果が不明であるとするのが妥当であると判断され効果の一貫性に問題はなかった。不精確さは、効果ありと判断された摂取量の研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、4 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。

●唾液中コルチゾールの変動

・有効性のまとめ

2 報中 1 報 (Kanehira 2011) の研究で、25 mg または 50 mg の GABA の摂取による有意なコルチゾールの上昇抑制が認められた。効果が見られなかった研究 (陽東 2009) では 25 mg の GABA を摂取していた。Kanehira 2011 の研究で 25mg を摂取した場合は有意な効果があったため、25 mg を摂取する場合には効果が不明であると考えるのが妥当であると判断された。総合的に判断して 50 mg の GABA を摂取した場合に GABA の有効性が認められると判断された。一方、当該製品中には 28 mg の GABA が配合されているが、本アウトカムに関しては 28 mg での有効性の判断材料としないことが適当であると考えられる。

・バイアスリスクのまとめ

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る研究が 2 報中 2 報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が 2 報中 1 報あった (Kanehira 2011)。症例減少バイアスについて、解析方法が PPS であり、不完全アウトカム報告の影響が高い研究が 2 報中 1 報あった (陽東 2009)。その他のバイアスについては 2 報とも利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。

・非直接性のまとめ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

非直接性に関して、介入は2報中2報ともGABAを配合した食品またはGABAそのものであった。2報中2報の研究で日本人の健常者を対象としていたが、1報は健常者ではあるが疲労を感じている人を対象としていた(Kanehira 2011)。2報中2報の研究で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2報とも直接的であり問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性その他のまとめ

非一貫性に関して、効果は2報中1報で効果あり、1報(陽東 2009)で効果なしと判断されたが、効果なしと判断された研究ではGABAの摂取量が25mgであった。他の研究(Kanehira 2011)で25mgを摂取した場合は有意な効果があった。このため、25mgを摂取した場合の効果は不明であるとするのが妥当であると考えられた。これより多い摂取量に関しては効果ありと判断され、一貫性に関して問題はなかった。不精確さは、効果ありと判断された研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

●主観的疲労感

・有効性のまとめ

2報中1報(Yamatsu 2015)の研究で28mgのGABA摂取による有意な疲労感の緩和が認められた。またもう1報の研究(Kanehira 2011)ではGABAの摂取量が25mgの場合には効果が見られなかったが、50mgの場合に有意な疲労感の軽減が認められた。総合的に判断してGABAを28mg以上摂取した場合にGABAの有効性が認められると判断された。

・バイアスリスクのまとめ

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が2報中2報であった。盲検性バイアスについては、1報(Kanehira 2011)は単盲検でありバイアスリスクがあった。もう1報(Yamatsu 2015)は二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して2報中1報(Yamatsu 2015)がPPSのためバイアスリスクが考えられた。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては2報中2報ともに利益相反に関する記述がなくバイアスが疑われた。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。

・非直接性のまとめ

2報中2報の研究において、介入はGABAを含む食品であり直接的であった。2報のどちらの研究でも日本人の健常者を対象としていた。1報(Kanehira 2011)では疲労を感じている人を対象としていたが直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであった。アウトカムは2報とも主観的疲労感をVASによって測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性その他のまとめ

非一貫性に関して、2報の研究の両方において介入の効果ありと判断され、一貫性に問題はなかった。不精確さは2報とも十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

考察

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

本研究レビューでは、5報のRCTまたはこれに準じる研究を検索、抽出、評価し、GABAを配合した食品またはGABAそのものを摂取した場合の、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和効果を判断した。別紙様式(V)-14にサマリーを示した。

●各アウトカムのエビデンス総体の評価

各アウトカムのエビデンス総体の評価は、脳波(α 波)の変動、唾液中クロモグラニンAの変動、唾液中コルチゾールの変動、主観的疲労感については選択バイアスなどのバイアスリスクがあり出版バイアスが不明であるものの、示唆的なエビデンスの質があると判断される内容であった。副交感神経活動は出版バイアスが不明であるものの、肯定的なエビデンスの質があると判断される内容であった。

●エビデンス総体の総括

副交感神経活動、唾液中クロモグラニンA、主観的疲労感の各アウトカムから28mgのGABAの摂取により有意な変化が認められ、GABAの効果が認められると判断された。なお、脳波(α 波)、唾液中コルチゾールの各アウトカムは当該製品のGABA配合量である28mgでの有効性を判断するデータがなく、有効性の判断材料としなかった。各アウトカムには肯定的または示唆的なエビデンスの質があることから、エビデンス総体の総括として、信頼できるエビデンスの質があると判断された。

介入の有効性が示された研究の中ではGABAを28mg~100mg摂取していた。なお、唾液中クロモグラニンAの変動、唾液中コルチゾールの変動、主観的疲労感に関して、効果が見られないとする研究があったが、この研究ではGABAの摂取量が25mgと他の研究より少量であることから、摂取量が少量であるために効果が見られないものであると判断することが妥当であると考えられた。

●各研究の限界

・バイアスリスク等の評価

多くの研究で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、バイアスリスクのある研究が多かった。また、すべての研究で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。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、介入の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。

・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、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和効果について検証した。本研究レビューの対象とした個々の研究では、脳波、副交感神経活動、唾液中コルチゾール、唾液中クロモグラニンA、主観的評価の各指標を用いて、あるいはこれらを複数組み合わせ一時的な精神的ストレスを評価していた。脳波、副交感神経活動、唾液中コルチゾール、唾液中クロモグラニンAの各指標は本研究レビュー「方法」の項目で述べたように、一時的な精神的ストレスを評価するのに適した指標である。実際、本研究レビューの対象とした個々の研究では、一時的な精神的ストレスを負荷した際に各指標の値が悪化する(ストレス状態になる)ことが確認されて

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

おり、これらの指標が当該機能性表示食品で表示しようとする一時的な精神的ストレスの緩和効果を評価する適切な指標であることが示されている。また、主観的評価指標からは疲労感の緩和効果が示されており、本研究レビューで評価したアウトカム指標は表示しようとする機能性を適切に反映した指標であると言える。また、精神的負荷による一時的な精神的ストレスや疲労感が GABA によって緩和されるという結果を得たが、主観的指標だけでなく、副交感神経活動や唾液中クロモグラニン A といった客観的指標によっても評価されており、表示しようとする機能性は主観的、客観的指標により支持されるものであると言える。

精神的負荷のかけ方としては、本研究レビューの対象とした研究では、繰り返し行う計算課題や、音の聞き取り課題を被験者に課す方法で行われていた。これはデスクワークのような作業に相当するため、「精神的負荷による一時的な精神的ストレスや疲労感」を消費者によりわかりやすく伝えるための具体的な表現としては「デスクワークによる一時的な精神的ストレスや疲労感」とすることができると考えられる。

・食品の性状

本研究レビュー中で評価された個々の研究では、GABA を含んだ食品としてチョコレート、スポーツドリンク、コーヒーGABA そのものを摂取していた。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、必ずしも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が、一般的な性状の食品に関しては、GABA は水に易溶で速やかに腸管より吸収されることから様々な食品に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 の消化吸收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。

・対象者

本研究レビューでは、対象者を成人の健常者に設定した。得られた 5 報の研究はすべて健康な成人日本人を対象としており、本機能性表示食品の対象とする日本人に対する効果を考察する上で有用な研究であった。個々の研究では対象者の年齢、性別等の制限は行われておらず、広範囲の成人日本人が対象となっているため、本研究レビューの結果は未成年、妊婦を除く、日本人の健常者に年齢、性別を問わず広く適用できると考えられる。なお、陽東 2009 の研究において、研究の対象者としては男子学生との記載があるものの詳しい年齢についての記載はなかったが、著者に連絡し対象者はすべて 20 歳以上であることを確認している。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。

・GABA 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 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。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

・1 日摂取目安量

本研究レビューにおいては、1 日あたり 28 mg～100 mg の GABA の摂取で効果が認められた。従って 28 mg 未満の GABA を摂取する場合の効果については効果が認められていないことに注意が必要であり、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 1 日摂取目安量あたり 28 mg 以上の GABA を含むことが必要であると考えられる。当該食品には 28mg 以上の GABA が含まれており、本研究レビューの結果を適用することに問題はない。

結論として、健常人が 28 mg 以上の GABA を配合した食品または GABA そのものを摂取した場合、精神的負荷による一時的な精神的ストレスや疲労感の緩和効果について、有効性が認められると結論付けられる。ただし、本機能性表示食品における届出表示は消費者に具体的かつわかりやすく伝えるために「精神的負荷による一時的な精神的ストレスや疲労感」を「デスクワークによる一時的な精神的ストレスや疲労感」と表すことが適切であると考えられる。従って、本機能性表示食品において表示しようとする機能性は、「本品には GABA が含まれます。GABA には、デスクワークによる一時的な精神的ストレスや、疲労感を緩和する機能があることが報告されています。」とした。

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 GABA 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

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、原稿の起草

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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

タイトル: GABAの精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和
リサーチクエスチョン: 健常な成人が、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、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和に違いがあるか
日付: 2017/7/3
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]	55251
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]	1423772
3	Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Case Reports[ptyp]	2675279
4	stress OR relax	861486
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	15

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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

タイトル: GABAの精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和
リサーチクエスション: 健常な成人が、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、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和に違いがあるか
日付: 2017/7/3
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]	2056
2	oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation [Title, Abstract, Keywords]	196979
3	stress OR relax [Search All Text]	33858
4	#1 AND #2 AND #3	17

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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

タイトル: GABAの精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和
リサーチクエスション: 健常な成人が、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、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和に違いがあるか
日付: 2017/7/3
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(GABA OR γ -アミノ酪酸 OR ギャバ) AND (AB/FA) AND (JA/LA) AND (a1/DT OR a2/DT)	2384
2	経口 OR 摂取 OR 食品	1642212
3	ストレス OR リラックス	389802
4	#1 AND #2 AND #3	30

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: UMIN-CTR

商品名: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

タイトル: GABAの精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和
リサーチクエスション: 健常な成人が、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、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和に違いがあるか
日付: 2017/7/3
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(自由記載語) GABA	62
2	アミノ酪酸	4
3	#1 OR #2	62

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

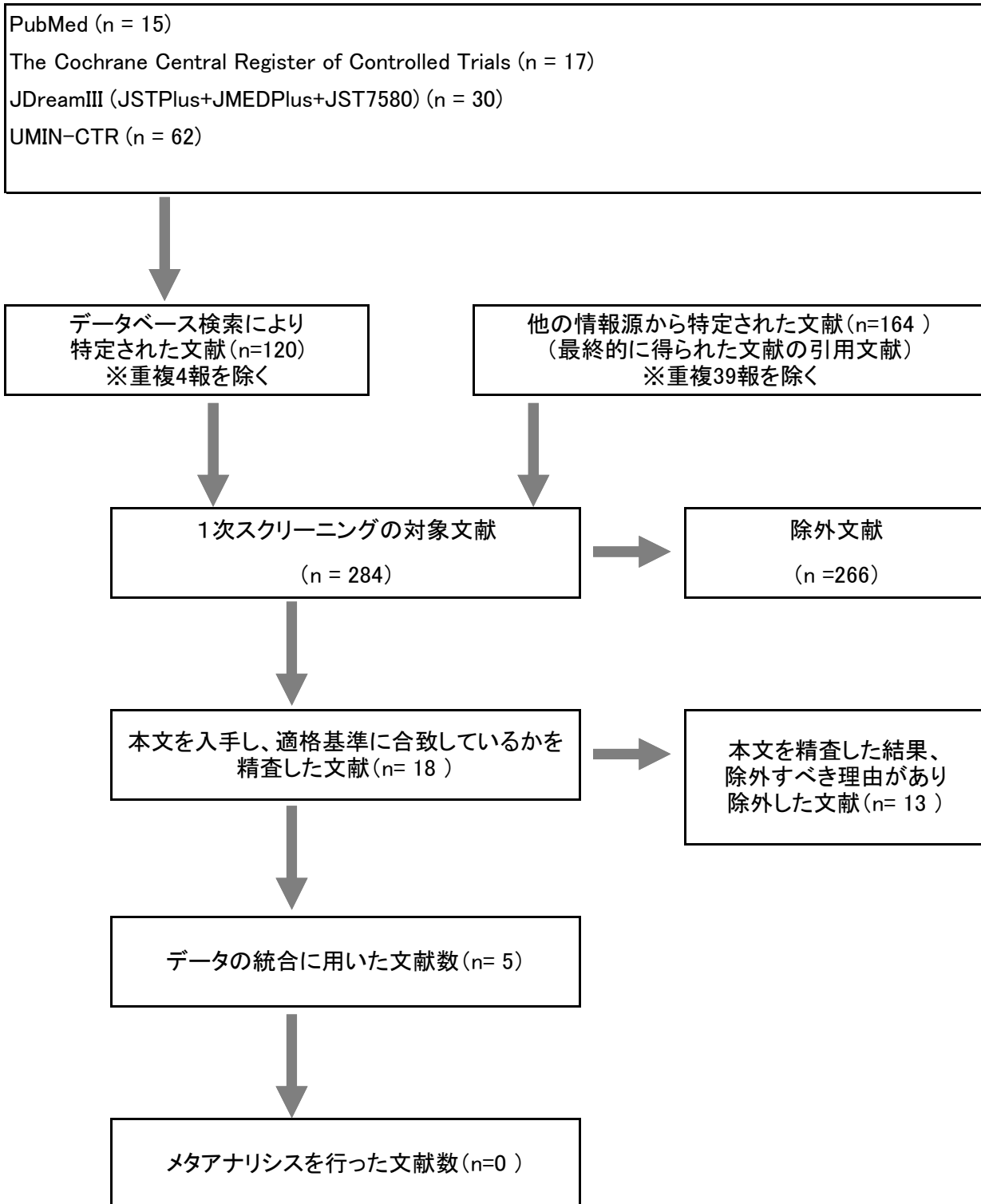
【閲覧に当たっての注意】

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: ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

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	Nakamura et al.	International Journal of Food Sciences and Nutrition 60, Suppl.5, 106-113 (2009)	Psychological stress-reducing effect of chocolate enriched with gamma-aminobutyric acid (GABA) in humans: assessment of stress using heart rate variability and salivary chromogranin A.	RCT	(P) 健康者 (I) GABA28mg配合のチョコレートを摂取する (C) プラセボチョコレートを摂取する (O) 自律神経活動、クロモグラニンAにより判定されるストレス状態	静岡県立大	健康な成人日本人 (35.9±5.2歳、36.8±5.4歳)	GABA28mgを含むチョコレート単回摂取	プラセボ	ITT	副交感神経活動 クロモグラニンA	交感神経活動	なし	有
2	Kanehira et al.	Journal of Nutritional Science and Vitaminology 57, 9-15 (2011)	Relieving occupational fatigue by consumption of a beverage containing gamma-amino butyric acid.	RCT	(P) 健康者 (I) GABA25mgおよび50mg配合のスポーツドリンクを摂取する (C) プラセボドリンクを摂取する (O) VAS、クロモグラニンA、コルチゾールにより判定される疲労、ストレス状態	(株)ファーマフーズ	健康な成人日本人 (24-43歳 平均:31.7歳)	GABA25mgおよび50mgを含むスポーツドリンク単回摂取	プラセボ	ITT	クロモグラニンA コルチゾール 疲労感の主観評価(VAS)		なし	有
3	Yoto et al.	Amino Acids 43 (3) 1331-1337 (2012)	Oral intake of gamma-aminobutyric acid affects mood and activities of central nervous system during stressed condition induced by mental tasks.	RCT	(P) 健康者 (I) GABA100mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) 脳波により判定されるストレス状態	静岡県立大	健康な成人日本人 (24.5±4.0歳)	GABA100mg単回摂取	プラセボ	不明	脳波(α波)	脳波(β波)	なし	有
4	陽東ら	日本生理人類学会誌 14 (3) 55-59 (2009)	唾液クロモグラニンA濃度測定によるγ-アミノ酪酸とラフマエキスのストレス低減効果の検証	RCT	(P) 健康者 (I) GABA25mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) クロモグラニンA、コルチゾールにより判定されるストレス状態	静岡県立大	健康な成人学生日本人 (20歳以上の学生であることを著者に確認している)	GABA25mg単回摂取	プラセボ	PPS	クロモグラニンA コルチゾール		なし	有
5	Yamatsu et al.	薬理と治療 (2015) 43 (4) 515-519	The beneficial effects of coffee on stress and fatigue can be enhanced by the addition of GABA	RCT	(P) 健康者 (I) GABA28mg配合のコーヒー飲料を摂取する (C) プラセボコーヒー飲料を摂取する (O) 主観的疲労感(VAS)、唾液中クロモグラニンA濃度	(株)ファーマフーズ	健康な成人日本人 (24-45歳 平均:29.0歳)	GABA28mgを含むコーヒー飲料単回摂取	プラセボ	PPS	クロモグラニンA 疲労感の主観的評価(VAS)		なし	有

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Abdou et al.	BioFactors 26, 201-208 (2006)	Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans.	ストレスを負荷していない試験デザインのため
2	藤林ら	日本栄養・食糧学会誌 61 (3) 129-133 (2008)	GABA経口摂取による自律神経活動の活性化	ストレスを負荷していない試験デザインのため
3	陽東ら	New Food Industry 52, 3, 7-12 (2010)	GABA茶の抗ストレス効果機能	査読なしのため
4	伊藤ら	応用薬理 72, 51-56 (2007)	天然GABA高含有豆乳によるヒト血圧低下作用及びリラックス効果	オープン試験のため
5	S. Hashizume	Journal of International Society of Life Information Science 26, 2, 208-212 (2008)	Effect of various foods on stress reduction	試験デザインについて、無作為化の有無、盲検化の有無について記述がなく不明のため
6	矢羽田ら	中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要 44, 261-268 (2012)	果たしてGABAにはストレス緩和の効果はあるか:ヒトクロモグラニンAとアミラーゼ活性を中心とした検討	試験デザインについて、無作為化の有無、盲検化の有無について記述がなく不明のため
7	森ら	生物工学会誌 85 (12) 521-526 (2007)	茶抽出物中でγ-アミノ酪酸を生成する乳酸菌 Lactobacillus brevis mh4219の分離とそれを用いた発酵茶飲料のストレス軽減効果	試験デザインについて、無作為化の有無、盲検化の有無について記述がなく不明のため
8	外園ら	薬理と治療 (2016) 44 (10) 1445-1454	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—	ストレスを検証していないため
9	株式会社TTC	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000027020)	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	試験継続中のため
10	株式会社TTC	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000026673)	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	試験継続中のため
11	株式会社ファーマーズ	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000025842)	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	ストレスを検証していないため
12	カゴメ株式会社	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000021178)	「γ-アミノ酪酸(GABA)」の経口摂取による血圧低下作用	ストレスを検証していないため
13	株式会社ファーマーズ	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000023431)	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	GABA以外の成分も一緒に摂取しておりGABAのみの効果が評価されていないため

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)-9【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

No.	研究実施者	臨床研究登録データベース名	タイトル	状態(研究実施中等)
1	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	参加者募集終了-試験継続中 (※試験継続中のため、研究レビューには組み込まない)
2	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	参加者募集終了-試験継続中 (※試験継続中のため、研究レビューには組み込まない)
3	株式会社ファーマーズ	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 (※ストレスを検証していないため、研究レビューからは除外した)
4	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 (※ストレスを検証していないため、研究レビューからは除外した)
5	株式会社ファーマーズ	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	開始前 (※GABA以外の成分も一緒に摂取しておりGABAのみの効果が評価されていないため、研究レビューからは除外した)
6	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 (※除外文献No.6の研究と同一と判断される)

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:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	松村明 編 (2006)「大辞林 第三版」三省堂.
2	厚生労働省 (2011)「みんなのメンタルヘルス ストレスって何？」 < http://www.mhlw.go.jp/kokoro/first/first02_1.html > (参照2017-12-18).
3	財団法人機械システム振興協会 (2004)「ストレス計測技術の安全対策への適用可能性に関する調査研究 報告書」.
4	古賀良彦、高田明和編 (2008)「脳と栄養ハンドブック」サイエンスフォーラム.
5	尾仲達史、井樋慶一、神庭重信、二木鋭雄編 (2007)「ストレスの科学」唐木英明、玉置健一、尾仲達史、太田尚監修、財団法人万有生命科学振興国際交流財団.

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。

唾液中コルチゾール量の変動		不明な部分が多くバイアスが疑われる				研究数が少なく判断できない		定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	
主観的疲労感(VASによる評価)		不明な部分が多くバイアスが疑われる				出版バイアス不明		定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	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:ルテイン&GABA (アンド ギャバ) 3つのチカラ 100ml

リサーチ クエスチョン	健常な成人が、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、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和に違いがあるか
P	健常な成人
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

01	脳波(α 波)
バイアスリスクの まとめ	1報の研究(Yoto 2012)が該当した。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った。盲検性バイアスは単盲検のため中程度のバイアスリスクがあった。症例減少バイアスについては低リスクであった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。
非直接性の まとめ	介入はGABAそのものであり直接的であった。日本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。アウトカムにも問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性に関しては、対象となる研究が1報のため評価できなかった。不精確さは有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、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、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確さは低リスクであることを総体的に考慮し、示唆的なエビデンスの質があると判断された。 有効性に関しては、1報の研究(Yoto 2012)が該当し、GABAによる有意な α 波の減少抑制が認められた。この研究では100 mgのGABAを摂取しており、100 mgの摂取でGABAの有効性が認められると判断された。一方、当該製品中には28 mgのGABAが配合されているが、本アウトカムに関しては28 mgでの有効性の判断材料としないことが適当であると考えられる。

02	副交感神経活動
----	---------

バイアスリスクのまとめ	1報の研究(Nakamura 2009)が該当した。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った。盲検性バイアス、症例減少バイアスについては低リスクであった。その他のバイアスについては問題はなかった。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。
非直接性のまとめ	介入はGABAを配合した食品であり直接的であった。日本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。アウトカムにも問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性に関しては、対象となる研究が1報のため評価できなかった。不精確さは有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、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、不精確さが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。 有効性に関しては、GABAによる有意な副交感神経活動の活性化が認められた。この研究では28 mgのGABAを摂取しており、28 mgの摂取でGABAの有効性が認められると判断された。

03	唾液中クロモグラニンA
バイアスリスクのまとめ	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る研究が4報中4報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が4報中1報あった(Kanehira 2011)。症例減少バイアスについて、解析方法がPPSであり、不完全アウトカム報告の影響が高い研究が4報中2報あった(陽東2000、Yamatsu 2015)。その他のバイアスについては利益相反に関する記述が無くリスクの疑いがある研究があった。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。
非直接性のまとめ	介入は4報中4報ともGABAを配合した食品またはGABAそのものであった。すべての研究で日本人の健常者を対象としていたが、1報は健常者ではあるが疲労を感じている人を対象としていた(Kanehira 2011)。4報中4報の研究で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4報とも直接的であり問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他のまとめ	効果は4報中2報で有意な効果あり、1報で抑制傾向があり一定の効果の可能性があると考えられた。1報(陽東2009)で効果なしと判断されたが、GABAの摂取量が25mgであった。他の研究(Kanehira 2011)で25mgを摂取した場合は有意な効果があった。このため、25mgを摂取する場合には効果が不明であるとするのが妥当であると判断され効果の一貫性に問題はなかった。不精確さは、効果ありと判断された摂取量の研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、4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	<p>エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確さ、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、示唆的なエビデンスの質があると判断された。</p> <p>有効性に関しては、4報中2報(Kanehira 2011, Yamatsu 2015)の研究でGABAによる有意なクロモグラニンAの減少または上昇抑制が認められた。また、1報の研究(Nakamura 2009)でクロモグラニンAの抑制の傾向が見られた。これらの研究では、GABAの摂取量として25 mgまたは50 mg(Kanehira 2011)、あるいは28 mg(Nakamura 2009, Yamatsu 2015)であった。効果が見られなかった研究が1報(陽東2009)あったが、GABAの摂取量が他より少ない25mgであった。Kanehira 2011の研究で25mgを摂取した場合は有意な効果があった。このため、25mgを摂取する場合には効果が不明であると考えるのが妥当であり、28 mg以上の摂取でクロモグラニンAの減少または上昇抑制が認められていることから、28 mg以上でGABAの有効性が認められると判断された。</p>
------	---

04	唾液中コルチゾール
バイアスリスクのまとめ	<p>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る研究が2報中2報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が2報中1報あった(Kanehira 2011)。症例減少バイアスについて、解析方法がPPSであり、不完全アウトカム報告の影響が高い研究が2報中1報あった(陽東2009)。その他のバイアスについては2報とも利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。</p>
非直接性のまとめ	<p>介入は2報中2報ともGABAを配合した食品またはGABAそのものであった。2報中2報の研究で日本人の健常者を対象としていたが、1報は健常者ではあるが疲労を感じている人を対象としていた(Kanehira 2011)。2報中2報の研究で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2報とも直接的であり問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>効果は2報中1報で効果あり、1報(陽東2009)で効果なしと判断されたが、効果なしと判断された研究ではGABAの摂取量が25mgであった。他の研究(Kanehira 2011)で25mgを摂取した場合は有意な効果があった。このため、25mgを摂取した場合の効果は不明であるとするのが妥当であると考えられた。これより多い摂取量に関しては効果ありと判断され、一貫性に関しては不明とした。不精確さは、効果ありと判断された研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。</p>
コメント	<p>エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確さは低リスクであることを総体的に考慮し、示唆的なエビデンスの質があると判断された。</p> <p>有効性に関しては、2報中1報(Kanehira 2011)の研究で、25 mgまたは50 mgのGABAの摂取による有意なコルチゾールの上昇抑制が認められた。効果が見られなかった研究(陽東2009)では25 mgのGABAを摂取していた。Kanehira 2011の研究で25mgを摂取した場合は有意な効果があったため、25 mgを摂取する場合には効果が不明であると考えるのが妥当であると判断された。総合的に判断して50 mgのGABAを摂取した場合にGABAの有効性が認められると判断された。一方、当該製品中には28 mgのGABAが配合されているが、本アウトカムに関しては28 mgでの有効性の判断材料としないことが妥当であると考えられる。</p>

05	主観的疲労感(VASによる評価)
バイアスリスクのまとめ	<p>選択バイアスおよび選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が2報中2報であった。盲検性バイアスについては、1報(Kanehira 2011)は単盲検でありバイアスリスクがあった。もう1報(Yamatsu 2015)は二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して2報中1報(Yamatsu 2015)がPPSのためバイアスリスクが考えられた。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては2報中2報ともに利益相反に関する記述がなくバイアスが疑われた。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。</p>
非直接性のまとめ	<p>2報中2報の研究において、介入はGABAを含む食品であり直接的であった。2報のどちらの研究でも日本人の健常者を対象としていた。1報(Kanehira 2011)では疲労を感じている人を対象としていたが直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであった。アウトカムは2報とも主観的疲労感をVASによって測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>非一貫性に関して、2報の研究の両方において介入の効果ありと判断され、一貫性に問題はなかった。不精確さは2報とも十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。</p>
コメント	<p>エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確さ、非一貫性は低リスクであることを総合的に考慮し、示唆的なエビデンスの質があると判断された。</p> <p>有効性に関して、2報中1報(Yamatsu 2015)の研究で28mgのGABA摂取による有意な疲労感の緩和が認められた。またもう1報の研究(Kanehira 2011)ではGABAの摂取量が25mgの場合には効果が見られなかったが、50mgの場合に有意な疲労感の軽減が認められた。総合的に判断してGABAを28mg以上摂取した場合にGABAの有効性が認められると判断された。</p>

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名: ルテイン&GABA 3つのチカラ 100ml

本研究レビューでは、健常な成人が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、精神的負荷による一時的な精神的ストレスの程度に違いがあるかについて評価した。その結果、副交感神経活動や唾液中クロモグラニンA量の各アウトカム指標においてGABAを含む食品のストレス緩和効果が示され、主観的評価(VASによる評価)では疲労感の緩和効果が示された。なお、脳波(α 波)、唾液中コルチゾールの各アウトカムは当該製品のGABA配合量である28 mgでの有効性を判断するデータがなく、有効性の判断材料としなかった。総体的にGABAの精神的負荷による一時的な精神的ストレスや疲労感の緩和効果に関する有効性が認められるとの結論を得た。

これらのアウトカム指標は本研究レビュー「方法」の項目で触れているように、一時的な精神的ストレスや疲労感の評価するのに適した指標であり、本研究レビューで評価したアウトカム指標は表示しようとする機能性を適切に反映した指標であると言える。

精神的負荷のかけ方としては、本研究レビューの対象とした研究では、繰り返し行う計算課題や、音の聞き取り課題を被験者に課す方法で行われていた。これはデスクワークのような作業に相当するため、「精神的負荷による一時的な精神的ストレスや疲労感」を消費者によりわかりやすく伝えるための具体的な表現としては「デスクワークによる一時的な精神的ストレスや疲労感」とすることができると考えられる。

本研究レビュー中で評価された個々の研究では、GABAを含んだ食品としてチョコレート、スポーツドリンク、コーヒーおよびGABAそのものを摂取していた。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の消化吸收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。

本研究レビューでは、対象者を成人の健常者に設定した。本研究レビューの対象とした5報の研究はすべて健康な成人日本人を対象としており、本機能性表示食品の対象とする日本人に対する効果を考察する上で有用な研究であった。また、5報の研究では対象者の年齢、性別等が特に偏っているわけではなく、広範囲の成人日本人が対象となっているため、本研究レビューの結果は未成年、妊婦を除く、日本人の健常者に年齢、性別を問わず広く適用できると考えられる。

本研究レビューではGABAの有効性はGABAとして28 mg以上を摂取した場合に確認された。25 mgでは有意な効果は認められなかった。従ってGABAの効果は28 mg以上を摂取した場合に限定されると考えられる。当該食品には1日摂取目安量中にGABAが28mg以上配合されていることから、本研究レビューの結果が適用できると考えられる。また、当該食品の機能性関与成分であるGABAは分子量103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。

【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。