

機能性表示食品 届出食品情報 様式V

■ 1. 製品概要

| | |
|-------------|--|
| 商品名 | リファイン 脳キレイ |
| 機能性関与成分名 | コーヒー豆由来クロロゲン酸類 |
| 表示しようとする機能性 | 本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類が含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、睡眠の質（夜中の中途覚醒時間を減らす・起きた時の疲労感を減らす）を高める機能と、加齢によって衰える認知機能の一部である、実行機能（状況に応じて適切に注意を切り替える力）、認知機能速度（複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力）をサポートすることが報告されています。 |

■ 2. 科学的根拠

【ヒト試験及び研究レビュー共通事項】

- ・（主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。

- ・（最終製品を用いたヒト試験又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いたヒト試験

（UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している場合又は WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている場合）登録コード

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

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

はい

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題（PRISMA checklist #1）：「リファイン 脳キレイ」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」が睡眠の質に与える影響に関する定性的研究レビュー

商品名：リファイン 脳キレイ

機能性関与成分名：コーヒー豆由来クロロゲン酸類

表示しようとする機能性：本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類が含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、睡眠の質（夜中の中途覚醒時間を減らす・起きた時の疲労感を減らす）を高める機能と、加齢によって衰える認知機能の一部である、実行機能（状況に応じて適切に注意を切り替える力）、認知機能速度（複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力）をサポートすることが報告されています。

作成日：2020年11月11日

届出者名：花王株式会社

抄 録（PRISMA checklist #2）

「目的」

コーヒー豆などに多く含まれるポリフェノールの一種であるクロロゲン酸類には、睡眠の質を改善する効果があることが報告されている。本研究レビューでは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の経口摂取が、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）の睡眠の質に与える影響を定性的研究レビューで検証した。

「方法」

花王株式会社の社員3名が、リサーチクエスション「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を経口摂取させると、プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）の経口摂取と比較して、睡眠の質が高まるか。」に基づいて、PubMed、JDreamIII、UMIN-CTR で文献検索を行った。

研究特性が基準に適合した文献の定性的研究レビューを行い、コーヒー豆由来クロロゲン酸類が睡眠の質に与える影響について検証した。

「結果」

検索の結果、2報の文献を採用した。2報はいずれも疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類、またはプラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しな

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

い) を摂取させ、客観的評価 (睡眠ポリグラフもしくは活動量計) と主観的評価 (Visual Analogue Scale: VAS) により睡眠の質を評価していた。採用文献のうち 1 報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 243 mg/日の 14 日間の継続摂取により、プラセボの摂取に比較し、活動量計により評価された中途覚醒時間の短縮と睡眠効率の有意な改善、および VAS により評価された起床時の疲労感と睡眠の質の有意な改善が認められた。もう 1 報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 511.8 mg/日の 5 日間継続摂取により、プラセボの摂取に比較し、睡眠ポリグラフにより評価された入眠潜時の有意な短縮が認められた。

「結論」

採用文献 2 報は、いずれもコーヒー豆由来クロロゲン酸類の睡眠の質を改善する効果について肯定的な結果であり、かつプラセボとの有意な群間差が認められたことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 (243 mg/日以上) の継続摂取による睡眠の質の改善効果は、十分な科学的根拠を有すると考えられた。採用文献の対象者は全て疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く) であり、コーヒー豆由来クロロゲン酸類は疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く) の睡眠の質を高める機能を有すると考えられた。採用文献が少なく解析対象者が少ないこと、出版バイアスが否定できないことが本レビューの限界であるが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性は低く、機能性の科学的根拠は担保されていると評価した。

はじめに

論拠 (PRISMA checklist #3)

日本人成人を対象にした平成 29 年度の国民健康・栄養調査によると、睡眠で休養が十分にとれていない者の割合は、全体の 20.2% である¹⁾。睡眠には、心身の疲労を回復する働きがあり、睡眠が量的に不足したり質的に悪化したりすると、健康上の問題や生活への支障が生じる²⁾。そのため、睡眠の質や量の改善は、国民の健康維持に資するものと考えられる。

クロロゲン酸類は、リンゴ、ナス等の植物 (野菜、果物等) に含まれるポリフェノールの一種であり、特にコーヒー豆に多く含まれている³⁾。クロロゲン酸類には様々な生理学的効果があることが報告されており⁴⁾、入眠潜時の短縮⁵⁾や起床時の疲労感の改善⁶⁾など、睡眠の質を改善する効果も報告されている。しかしながら、コーヒー豆由来クロロゲン酸類が睡眠の質に与える影響を検証した研究レビューはない。

目的 (PRISMA checklist #4)

本研究レビューは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類が、睡眠の質に与える影響を検証することを目的とした。コーヒー豆由来クロロゲン酸類の経口摂取が、疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) の睡眠の質に与える影響について、定性的研究レビューを行い、コーヒー豆由来クロロゲン酸類が睡眠の質に与える影響を検証した。

方法

・プロトコールと登録 (PRISMA checklist #5)

花王株式会社の社員3名が「機能性表示食品一届出資料作成の手引書」⁷⁾を参照してプロトコールを作成し、文献検索、採用文献の選択、データ抽出、定性的研究レビューの作成を行った。なお、本レビューはプロトコールの登録を実施しなかった。

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

リサーチクエスション

「疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) に」
(P)、「コーヒー豆由来クロロゲン酸類を経口摂取させると」(I)、「プラセボ (コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない) の経口摂取と比較して」(C)、「睡眠の質が高まるか。」(O)

PICO

対象者 (P) : 疾病に罹患していない者 (未成年、妊産婦、授乳婦を除く)

介入 (I) : コーヒー豆由来クロロゲン酸類の経口摂取

対 照 (C) : プラセボ (コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない) の経口摂取

アウトカム (O) : 睡眠の質*

* : アウトカム (O) は、客観的 (睡眠ポリグラフまたは活動量計) および主観的 (Visual Analogue Scale; VAS による起床時の疲労感や睡眠の質の自己評価) に評価された睡眠の質とした。

・情報源 (PRISMA checklist #7)

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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

・検索（PRISMA checklist #8）

日本語又は英語の文献を検索対象として、以下の検索式で検索した。

データベース：PubMed

| # | 検索式 |
|----|---|
| #1 | "chlorogenic acid"[MeSH Terms] OR "chlorogenic acid"[All Fields] OR "chlorogenic acids"[All Fields] |
| #2 | #1 AND ("study"[All Fields] OR ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields])) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "trial"[All Fields])) |
| #3 | #2 AND ("effect"[All Fields] OR "effects"[All Fields]) |

データベース：JDreamIII

| # | 検索式 |
|----|-------------|
| #1 | クロロゲン酸 |
| #2 | #1 AND 臨床試験 |

データベース：UMIN-CTR

| # | 検索式 |
|----|--|
| #1 | 自由記載語「クロロゲン酸」 AND 試験進捗状況「試験終了/Completed」 |

・研究の選択（PRISMA checklist #9）

レビューワーA、Bが独立して、データベースの検索で特定した文献の適格基準を判断して文献を選択した。選択後に結果を照合し、一致しない場合は両者で再度文献の内容を確認して協議の上で採用文献を決定した。両者の協議でも一致しない場合はレビューワーCが判断した。1次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き2次スクリーニングに供した。2次スクリーニングでは文献を入手して内容を精査し、適格基準から判断し最終的な採用文献を決定した。

・データの収集（PRISMA checklist #10）

レビューワーA、Bが独立して、採用文献から各試験の対象者の情報、介入条件、介入前後の睡眠の質、有害事象等のデータを収集した。データの収集後に結果を照合し、一致しない場合は両者で再度文献を確認して協議の上で決定した。両者の協議でも一致しない場合は、レビューワーCが判断した。なお、データで不明な点がある場合は文献の著者に問い合わせた。

・データ項目（PRISMA checklist #11）

各採用文献のコーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取量や期間などの介入条

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

件、対照食品の情報、対象者の人数と年齢、客観的および主観的に評価された介入前後の睡眠の質のデータを採用文献毎に要約した。

- **個別の研究のバイアスリスク** (PRISMA checklist #12)
バイアスリスクは、「機能性表示食品一届出資料作成の手引書」⁷⁾ の P31-35 に従い評価した。
- **要約尺度** (PRISMA checklist #13)
定性的研究レビューのため設定しなかった。
- **結果の統合** (PRISMA checklist #14)
定性的研究レビューのため実施しなかった。
- **全研究のバイアスリスク** (PRISMA checklist #15)
バイアスリスクは、「機能性表示食品一届出資料作成の手引書」⁷⁾ の P31-35 に従い評価した。
- **追加的解析** (PRISMA checklist #16)
定性的研究レビューのため実施しなかった。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

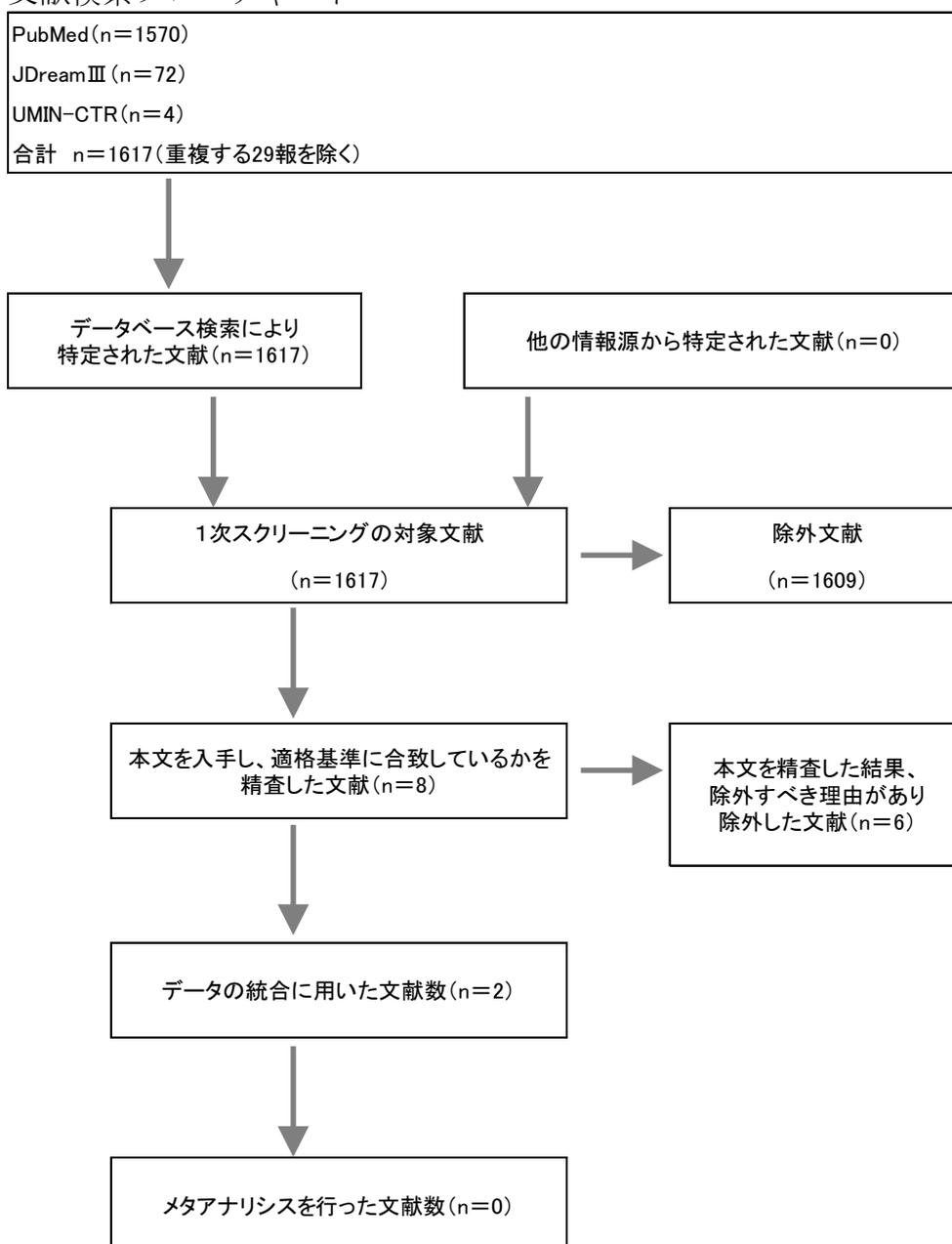
結果

・ 研究の選択 (PRISMA checklist #17)

データベースを検索した結果、PubMedで1570報、JDreamⅢで72報、UMIN-CTRで4報が特定された(別紙様式(V)-5)。重複する29報を除いた計1617報を1次スクリーニングの対象とした(別紙様式(V)-6)。文献タイトルと抄録で1次スクリーニングを行い、1609報を除外し、残りの8報の本文を精査して2次スクリーニングを行った。2次スクリーニングでは6報を除外し(別紙様式(V)-8)、最終的に2報を採用文献とした(別紙様式(V)-7)。

なお、UMIN-CTRで特定された4報の詳細は別紙様式(V)-9に記載した。

文献検索フローチャート



文献検索日 2019年12月17日

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

・研究の特性 (PRISMA checklist #18)

採用文献2報は、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有する食品、またはプラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）食品を摂取させ、睡眠の質を評価していた（詳細は別紙様式 (V) -7）。文献はいずれも査読付き論文であった。

文献No.1：健常な成人男性16名に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（243 mg/日）含有飲料、プラセボ飲料（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）のいずれかを14日間摂取させるクロスオーバー試験であった。活動量計による睡眠の評価、およびVASによる起床時の疲労感と睡眠の質の評価を行っていた。

文献No.2：健常な成人男女9名に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（511.8 mg/日）含有飲料、プラセボ飲料（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）のいずれかを5日間摂取させたクロスオーバー試験であった。睡眠の質を睡眠ポリグラフで評価していた。

なお、採用文献2報において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品の摂取に起因する有害事象は認められておらず、安全性上の問題は報告されていない。

・研究内のバイアスリスク (PRISMA checklist #19)

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

① バイアスリスクの評価

文献No.1は、二重盲検のRCTであるものの、隠蔽に関する記載がなく、解析対象がper protocol set (PPS) であり、その他のバイアスの可能性もあるため、バイアスリスクのまとめは“中 (-1)”と評価した。

文献No.2は、隠蔽に関する記載がないものの、二重盲検のRCTであり、また解析対象がintention to treat (ITT) で症例減少バイアスのリスクも低く、その他のバイアスリスクも低いことから、バイアスリスクのまとめは“低 (0)”と評価した（別紙様式 (V) -11a）。

② 非直接性の評価

文献No.1は疾病に罹患していない成人男性が対象、文献No.2は疾病に罹患していない成人男女が対象であり、いずれもコーヒー豆由来クロロゲン酸類を経口摂取させ、客観的もしくは主観的に睡眠の質をプラセボと比較した試験であるため、非直接性のまとめは、全て“低 (0)”と評価した（別紙様式 (V) -11a）。

・個別の研究の結果 (PRISMA checklist #20)

採用文献の試験毎の睡眠の質のデータを別紙様式 (V) -11a に示した。

文献No.1： PPS 解析（15名）の結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）の摂取に比べて、睡眠効率が有意に改善し、中途覚醒時間が有意に短縮していた

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

($p < 0.05$)。また、起床時の疲労感 (VAS)、睡眠の質 (VAS) も有意に改善していた ($p < 0.05$)。

文献 No. 2 : ITT 解析 (9 名) の結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、プラセボ (コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない) の摂取に比べて、有意な入眠潜時の短縮が認められた ($p < 0.05$)。

- **結果の統合** (PRISMA checklist #21)
定性的研究レビューのため実施しなかった。
- **全研究のバイアスリスク** (PRISMA checklist #22)
全研究のバイアスリスクは以下の様に評価し、別紙様式 (V) -13a に記載した。
 - ① バイアスリスクの評価
採用文献 2 報中、1 報が“低 (0) ”、1 報が“中 (-1) ”のため、全研究のバイアスリスクは“中/疑い (-1) ”と評価した。
 - ② 非直接性の評価
採用文献 2 報いずれにおいても“低 (0) ”のため、全研究の非直接性は“低 (0) ”と評価した。
 - ③ 不精確性の評価
採用文献の 2 報ともに対象者数が少ないため、全研究の不精確性は“中/疑い (-1) ”と評価した。
 - ③ 非一貫性の評価
採用文献 2 報いずれにおいても、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、プラセボの摂取に比べて有意に睡眠の質が改善していたことから、非一貫性は“低 (0) ”と評価した。
 - ④ 出版バイアスの評価
採用文献 2 報ともに共著者に製造元社員を含み、うち 1 報 (文献 No. 1) では臨床試験登録 (UMIN-CTR) されておらず、出版バイアスは否定できなかった。
 - ⑤ エビデンスの強さ
不精確性は“中/疑い (-1) ”、また出版バイアスは否定できないが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性は“低 (0) ”であった。2 報いずれにおいても、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、プラセボの摂取に対して有意な睡眠の質の改善効果が認められていた。そのため、エビデンスの強さは“中 (B) ”とした。
- **追加解析** (PRISMA checklist #23)
定性的研究レビューのため実施しなかった。

考察

- **エビデンスの要約** (PRISMA checklist #24)

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

リサーチクエスション、PICO、研究特性の適格基準により、文献2報を本研究レビューで採用し、定性的レビューを実施した。採用した文献2報はいずれも疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く）を対象とし、飲料形態のコーヒー豆由来クロロゲン酸類、もしくはプラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）を摂取させ、客観的（睡眠ポリグラフまたは活動量計）な睡眠の質の評価と、主観的（VAS）な睡眠の質と起床時の疲労感を評価した試験であった。文献No. 1ではコーヒー豆由来クロロゲン酸類（243 mg/日）の14日間の摂取により、プラセボの摂取と比較して、活動量計により評価された中途覚醒時間の有意な短縮、および睡眠効率の有意な改善が認められ、客観的な睡眠の質が改善していることが示されていた。また、VASにより評価された起床時の疲労感と睡眠の質も有意に改善しており、主観的な睡眠の質が改善することも示されていた。文献No. 2ではコーヒー豆由来クロロゲン酸類（511.8 mg/日）の5日間の摂取により、プラセボの摂取と比較して、睡眠ポリグラフにより評価された入眠潜時が有意に短縮しており、客観的な睡眠の質の改善が示されていた。以上のように、採用文献2報はいずれもコーヒー豆由来クロロゲン酸類の睡眠の質を改善する効果について肯定的な結果であり、かつプラセボとの有意な群間差が認められたことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（243 mg/日以上）の継続摂取による睡眠の質の改善効果は十分な科学的根拠を有すると考えられる。また、採用文献2報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題も報告されていなかった。

採用文献の2報の試験食品は、全て飲料形態であった。本品は少量の水とともに摂取する顆粒形態サプリメントであるが、コーヒー豆由来クロロゲン酸類は水溶性の成分であることから、胃内で速やかに溶液状態となるため、採用文献2報の食品と本品では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の消化・吸収過程に大きな違いはないと考えられる。また、研究レビューの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を243 mg/日以上を継続摂取することで睡眠の質が高まることが示されたが、本品は、一日当たりの摂取目安量当たり300 mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含んでいることから、本品は睡眠の質を高める機能を有すると考えられる。以上より、本研究レビューの結果は、本品に適用できると考えられる。

日本人への外挿性に関しては、採用文献が全て日本人を対象とした試験であったため、問題はないと考えられる。また、文献No. 1の対象者は全て男性であるが、文献No. 2の対象者には女性も含まれており、睡眠のメカニズムは男女で同じと考えられることから、女性への外挿性には問題はないと考えられる。

エビデンス総体の評価としては、出版バイアスは否定できず、また採用文献が少なく解析対象者も少ないことから、不精確は“中/ 疑い (-1)”と評価されたが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性は低かった。

以上より、本研究レビューで認められたコーヒー豆由来クロロゲン酸類の睡眠の質を改善する効果は、中程度の科学的根拠を有すると考えられる。

本研究レビューのアウトカム指標は、客観的および主観的に評価された睡眠の質とした。客観的な睡眠の質は、日本人において妥当性が認められてお

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

り学術的にも広くコンセンサスが得られている睡眠ポリグラフ^{8,9)}と活動量計¹⁰⁾により評価されていた。主観的な睡眠の質と起床時の疲労感も、日本人において妥当性が認められており学術的にもコンセンサスが得られているVAS¹¹⁻¹⁴⁾により評価されていた。このことから、本研究レビューのアウトカムである「睡眠の質」の評価指標は、科学的に妥当であると考えられる。

本研究レビューの結果、学術的に適切な評価指標によって、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（243 mg/日以上）の継続摂取により、睡眠の質が改善することが示された。このことから、本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「コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、睡眠の質（夜中の中途覚醒時間を減らす・起きた時の疲労感を減らす）を高める機能が報告されています。」の関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

・限界（PRISMA checklist #25）

本研究レビューには以下の限界がある。

① 採用文献数、および解析対象者数が少ない

採用文献が2報と少なく、解析対象者数が少ない。また、2報いずれも共著者に製造元社員を含み、うち1報では臨床試験登録（UMIN-CTR）されておらず、出版バイアスの可能性がある。しかしながら、非直接性、非一貫性は低く、機能性の科学的根拠は担保されていると評価した。

②対象者

本研究レビューは、日本人の健常成人を対象とした試験に限定しており、日本人以外への効果は不明である。

・結論（PRISMA checklist #26）

本研究レビューでは、リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を経口摂取させると、プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）の経口摂取と比較して、睡眠の質が高まるか。」を検証した。

採用文献2報の定性的レビューの結果、一日当たり243 mg以上のコーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、睡眠の質が高まることが示された。

本研究レビューの結果から、本品の表示しようとする機能性「本品はコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含みます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、睡眠の質（夜中の中途覚醒時間を減らす・起きた時の疲労感を減らす）を高める機能が報告されています。」は科学的根拠があり、妥当であると考えられた。

・資金（PRISMA checklist #27）

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

レビューワーA：文献検索、スクリーニング、データ確認、質評価、
本文執筆

レビューワーB：文献検索、スクリーニング、質評価、

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

本文執筆

レビューワーC：質評価、総括、監修

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

おおむね準拠している。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名:リファイン 脳キレイ

| |
|---|
| タイトル:「リファイン 脳キレイ」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」が睡眠の質に与える影響に関する研究レビュー(定性的研究レビュー) |
| リサーチクエスチョン:「疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)に」(P)、「コーヒー豆由来クロロゲン酸類を経口摂取させると」(I)、「プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)の経口摂取と比較して」(C)、「睡眠の質が高まるか」(O) |
| 日付:2019/12/17 |
| 検索者:レビュワーA, B |

| データベース:PubMed(検索日 2019年 12月 17日) | | |
|----------------------------------|--|------|
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | "chlorogenic acid"[MeSH Terms] OR "chlorogenic acid"[All Fields] OR "chlorogenic acids"[All Fields] | 5056 |
| #2 | #1 AND ("study"[All Fields] OR ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "trial"[All Fields])) | 2531 |
| #3 | #2 AND ("effect"[All Fields] OR "effects"[All Fields]) | 1570 |

| データベース:JDreamⅢ(検索日 2019年12月17日) | | |
|---------------------------------|-------------|------|
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | クロロゲン酸 | 6414 |
| #2 | #1 AND 臨床試験 | 72 |

| データベース:UMIN-CTR(検索日 2019年12月17日) | | |
|----------------------------------|---|-----|
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | 自由記載語「クロロゲン酸」AND 試験進捗状況「試験終了/Completed」 | 4 |

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

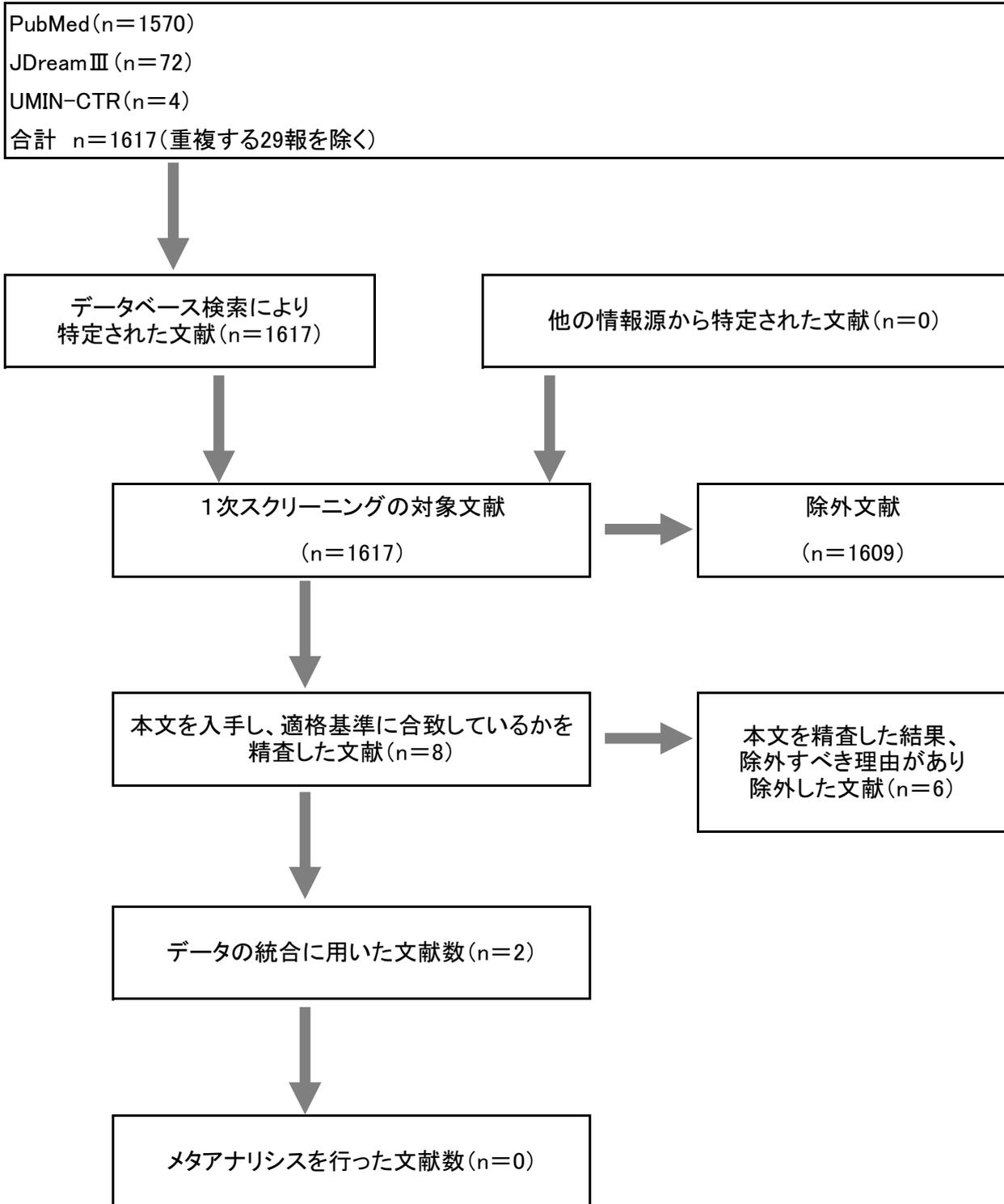
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名:リファイン 脳キレイ



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:リファイン 脳キレイ

| No. | 著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。) | 掲載雑誌 | タイトル | 研究デザイン | PICO又はPECO | セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。) | 対象者特性 | 介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等) | 対照(プラセボ、何もしない等) | 解析方法(ITT、FAS、PPS等) | 主要アウトカム | 副次アウトカム | 害 | 査読の有無 |
|------|--|---------------------------------------|---|--------------------------|--|---|--|--|---|-----------------------|---|---|---|-------|
| No.1 | Ochiai R, Tomonobu K, Ikushima I. | Food Sci Nutr. 2018; 6(8): 2530-2536. | Effect of chlorogenic acids on fatigue and sleep in healthy males: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. | ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験 | P: 健康な成人男性 I: コーヒー由来クロロゲン酸類摂取 C: プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)摂取 O: 疲労、睡眠 | 墨田病院(日本) | 30-54歳の健康男性(平均42.9歳) 試験参加者16名 試験完遂者16名 解析対象者15名 <選択基準> 平日に疲労感がある健康男性、週末に回復する肉体労働者ではない日勤者(アンケートとエプワース眠気尺度により選抜)、 <除外基準> 服薬、治療中の者、循環器疾患、神経系疾患の既往、食物アレルギー、喫煙者、アルコール多飲者 | コーヒー豆由来クロロゲン酸類243 mgを含有する飲料100 mLを1日1本、14日間摂取 | プラセボ飲料(コーヒー由来クロロゲン酸類を含有しない)100 mLを1日1本、14日間摂取 | PPS | ・VAS検査: 疲労感、睡眠の質 ・睡眠関連指数(睡眠時間、睡眠効率、入眠潜時、中途覚醒時間、中途覚醒回数) | ・理学検査(身長、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、体温) ・血液検査(アミノ酸、血清中のコルチゾールとDHEA-S) ・尿検査(8-OHdG、インプラスタン、クレアチニン) | 無 | 有 |
| No.2 | Park I, Ochiai R, Ogata H, Kayaba M, Hari S, Hibi M, Katsuragi Y, Satoh M, Tokuyama K. | Br J Nutr. 2017; 117(7): 979-984. | Effects of subacute ingestion of chlorogenic acids on sleep architecture and energy metabolism through activity of the autonomic nervous system: a randomised, placebo-controlled, double-blinded cross-over trial. | ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験 | P: 健康な成人男女 I: コーヒー由来クロロゲン酸類の摂取 C: プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)摂取 O: エネルギー代謝 | 筑波大学(日本) | 健康男女(男性4名、女性5名 平均25.7歳) 試験参加者9名 試験完遂者9名 解析対象者9名(ただしエネルギー代謝の解析は機器トラブルにより1名除外) <選択基準>睡眠が正常である健康男女(PSQI≤5)、習慣的に週2回以上の運動をしていない者、服薬中でない者 <除外基準>睡眠時無呼吸症候群、疾患者、喫煙者、ソフトウェア、アルコール多飲者、月経不順、妊婦 | コーヒー豆由来クロロゲン酸類511.8 mg/日を含有する飲料100 mLを1日1本、5日間摂取 | プラセボ飲料(コーヒー由来クロロゲン酸類を含有しない)100 mLを1日1本、5日間摂取 | FAS ※エネルギー代謝以外はITT | ・エネルギー代謝(糖質燃焼量、脂質燃焼量、蛋白質燃焼量、エネルギー消費量) | ・睡眠ポリグラフ(睡眠深度、睡眠時間、入眠潜時、レム睡眠潜時、睡眠効率、睡眠脳波) ・自律神経活動(副交感神経活動、交換神経活動) | 無 | 有 |

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

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:リファイン 脳キレイ

| No. | 著者名 | 掲載雑誌 | タイトル | 除外理由 |
|-----|---|--|--|----------------------------|
| 1 | Haskell-Ramsay CF, Jackson PA, Forster JS, Dodd FL, Bowerbank SL, Kennedy DO. | Nutrients. 2018; 10(10): E1386. | The Acute Effects of Caffeinated Black Coffee on Cognition and Mood in Healthy Young and Older Adults. | アウトカム(O)が異なる、睡眠の質を評価していない。 |
| 2 | Alharbi WDM, Azmat A, Ahmed M. | Metab Brain Dis. 2018; 33(4): 1203-1210. | Comparative effect of coffee robusta and coffee arabica (Qahwa) on memory and attention. | アウトカム(O)が異なる、睡眠の質を評価していない。 |
| 3 | Cropley V., Croft R., Silber B., Neale C., Scholey A., Stough C., Schmitt J. | Psychopharmacology. 2012; 219: 737-749. | Does coffee enriched with chlorogenic acids improve mood and cognition after acute administration in healthy elderly? A pilot study. | アウトカム(O)が異なる、睡眠の質を評価していない。 |
| 4 | Camfield DA, Silber BY, Scholey AB, Nolidin K, Goh A, Stough C. | PLoS One. 2013; 8(12): e82897. | A randomised placebo-controlled trial to differentiate the acute cognitive and mood effects of chlorogenic acid from decaffeinated coffee. | アウトカム(O)が異なる、睡眠の質を評価していない。 |
| 5 | 鈴木 淳, 藤井 明彦, 渡邊 勇, 我部 有, 山本 尚基, 渡辺 卓也, 藤原 利夫. | 薬理と治療. 2019; 47(2): 287-293. | クロロゲン酸類を含有する酸化成分低減コーヒーによる精神作業負荷に伴う疲労およびストレスに及ぼす影響—無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー群間比較試験— | アウトカム(O)が異なる、睡眠の質を評価していない。 |
| 6 | 上田 早智江, 須磨 茜, 田村 亮, 片岡 潔, 杉山 義宣, 水谷 仁, 高木 豊. | 皮膚の科学. 2016; 16(5): 347-355. | コーヒーポリフェノールの摂取による乾燥肌およびストレス症状への効果—ランダム化二重盲検比較試験— | アウトカム(O)が異なる、睡眠の質を評価していない。 |

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-9【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名:リファイン 脳キレイ

UMIN-CTR:自由記載語「クロロゲン酸」で検索

| No. | 実施責任組織 | 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) | コメント |
|-----|---------------------|---------------|---|--------------------|----------------------------|
| 1 | 株式会社TES ホールディングス | UMIN000030131 | 植物エキス配合飲料の単回摂取試験 A-170 04 | 試験終了/ Completed | アウトカム(O)が異なる、睡眠の質を評価していない。 |
| 2 | 株式会社セブン オーワンリサーチ | UMIN000024570 | 植物エキス配合飲料摂取による皮膚及び血管機能に対する影響の検討試験 | 試験終了/ Completed | アウトカム(O)が異なる、睡眠の質を評価していない。 |
| 3 | 花王株式会社 | UMIN000022889 | クロロゲン酸類含有飲料の継続摂取が睡眠及びエネルギー代謝に与える影響 | 試験終了/ Completed | 採用文献 |
| 4 | 広島大学病院 未来医療センター | UMIN000013283 | 高血圧で耐糖能が境界型、正常の患者に対するクロロゲン酸含有コーヒー飲料の有効性に関する研究 | 試験終了/ Completed | アウトカム(O)が異なる、睡眠の質を評価していない。 |

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:リファイン 脳キレイ

| No. | |
|-----|--|
| 1 | 厚生労働省 平成29年 国民健康・栄養調査報告. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/h29-houkoku.html |
| 2 | 厚生労働省健康局 健康づくりのための睡眠指針2014 https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047221.pdf |
| 3 | Clifford MN. (1999) Chlorogenic acids and other cinnamates nature, occurrence and dietary burden. <i>Sci Food Agric</i> , 79 (3): 362-372 |
| 4 | Tajik N, Tajik M, Mack I, Enck P. (2017) The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: a comprehensive review of the literature. <i>Eur J Nutr</i> , 56 (7): 2215-2244 |
| 5 | Park I, Ochiai R, Ogata H, Kayaba M, Hari S, Hibi M, Katsuragi Y, Satoh M, Tokuyama K (2017) Effects of subacute ingestion of chlorogenic acids on sleep architecture and energy metabolism through activity of the autonomic nervous system: a randomised, placebo-controlled, double-blinded cross-over trial. <i>Br J Nutr</i> , 117 (7): 979-984 |
| 6 | Ochiai R, Tomonobu K, Ikushima I (2018) Effect of chlorogenic acids on fatigue and sleep in healthy males: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. <i>Food Sci Nutr</i> , 6 (8): 2530-2536 |
| 7 | 公益財団法人日本健康・栄養食品協会 作成・編集. 機能性表示食品一届出資料作成の手引書一. 平成29年3月30日発行. |
| 8 | 日本睡眠学会 エキスパートコンセンサス1 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の睡眠ポリグラフ検査 http://jssr.jp/data/pdf/EC1.pdf |
| 9 | 日本睡眠学会 エキスパートコンセンサス3 睡眠呼吸障害以外の睡眠障害における睡眠ポリグラフ検査 http://jssr.jp/data/pdf/EC3.pdf |
| 10 | Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP (2003) The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. <i>Sleep</i> , 26 (3): 342-392 |
| 11 | 日本疲労学会 抗疲労臨床評価ガイドライン(第5版) http://www.hirougakkai.com/guideline.pdf |
| 12 | 日本疲労学会 疲労感VAS検査法 http://www.hirougakkai.com/VAS.pdf |
| 13 | Sakamoto I, Igaki M, Ichiba T, Suzuki M, Kuriyama K, Uchiyama M (2017) Effects of Bedtime Periocular Warming on Sleep Status in Adult Female Subjects: A Pilot Study. <i>Evid Based Complement Alternat Med</i> , 2017: 6419439 |
| 14 | Igaki M, Suzuki M, Sakamoto I, Ichiba T, Kuriyama K, Uchiyama M (2018) Effects of bedtime periocular and posterior cervical cutaneous warming on sleep status in adult male subjects: a preliminary study. <i>Sleep Biol Rhythms</i> , 16 (1): 77-84 |

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名:リファイン 脳キレイ

| | |
|----|---------------------------------|
| 対象 | 疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) |
| 介入 | コーヒー豆由来クロロゲン酸類の経口摂取 |
| 対照 | プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)の経口摂取 |

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

まとはは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

| | |
|-------|-------------------|
| アウトカム | 睡眠の質(客観的評価、主観的評価) |
|-------|-------------------|

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* | | | | | | | ⑤選択的アウトカム報告 | ⑥その他のバイアス | まとめ | 非直接性* | | | | | 各群の前後の値 | | | | | | | | 介入群 vs 対照群 平均差 | 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 | ① | ② | ③ | | | | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ | ⑪ | ⑫ | ⑬ | ⑭ | ⑮ | ⑯ | | | | ⑰ | ⑱ |
| 研究コード | 研究デザイン | ランダム化 | 割り付けの隠蔽 | 参加者 | アウトカム評価者 | ITT、FAS、PPS | 不完全アウトカムデータ | | | | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 効果指標 | 対照群(前値) | 対照群(後値) | 対照群平均差 | p値 | 介入群(前値) | 介入群(後値) | 介入群平均差 | p値 | | | | |
| No.1 Ochiai 2018 | ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験 | 0 | -1 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 睡眠効率(%)(平均値±SD) | 96.2±3.9 | 92.3±11.0 | -3.9 | 0.015 | 96.5±4.1 | 95.4±3.1 | -1.1 | 0.603 | 3.1 | p = 0.046: 有意差あり | 活動量計による計測 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 入眠潜時(分)(平均値±SD) | 5.7±2.9 | 5.6±3.0 | -0.1 | 0.969 | 5.4±2.7 | 5.9±2.4 | 0.5 | 0.556 | 0.3 | p = 0.705: 有意差なし | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 中途覚醒時間(分)(平均値±SD) | 13.6±14.4 | 29.6±45.0 | 16.0 | 0.013 | 13.3±16.5 | 17.0±12.4 | 3.7 | 0.669 | -12.6 | p = 0.039: 有意差あり | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 起床時疲労感(VAS)(mm)(平均値±SD) | 52.3±17.3 | 60.4±20.7 | 8.1 | - | 54.7±18.5 | 50.7±18.4 | -4.0 | - | -12.1 | p < 0.05: 有意差あり | | 論文著者にデータ問い合わせて記載(論文掲載はグラフのみ) |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 睡眠の質の実感(VAS)(mm)(平均値±SD) | 54.9±18.7 | 54.5±22.4 | -0.4 | - | 48.4±18.6 | 41.6±19.1 | -6.8 | - | -6.4 | p < 0.05: 有意差あり | | |
| コメント | | | 隠蔽に関する記載がない | | | PPS | | | 著者に利害関係者が含まれている、臨床試験登録(UMIN-CTR)されていない | "0"、“-1”と“-2”が混在 | 対象者が男性のみ | | | | | 介入開始週の月曜、火曜2日間の平均 | 介入終了週の木曜、金曜2日間の平均 | | | 介入開始週の月曜、火曜2日間の平均 | 介入終了週の木曜、金曜2日間の平均 | | | | | | | |
| No.2 Park 2017 | ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 中途覚醒時間(分)(平均値±SE) | - | 27.9±4.3 | - | - | - | 26.7±4.0 | - | - | -1.2 | p = 0.840: 有意差なし | 睡眠ポリグラフによる計測 | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 入眠潜時(分)(平均値±SE) | - | 15.6±4.5 | - | - | - | 8.7±2.7 | - | - | -6.9 | | p = 0.043: 有意差あり | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 睡眠効率(%)(平均値±SE) | - | 90.9±0.9 | - | - | - | 92.5±0.8 | - | - | 1.6 | | p = 0.275: 有意差なし | |
| コメント | | | 隠蔽に関する記載がない | | | ITT | | | 著者に利害関係者が含まれているが、UMIN-CTR登録あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

コメント(該当するセルに記入)

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

【閲覧に当たっての注意】

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

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

エビデンス総体の質評価シート

商品名:リファイン 脳キレイ

| | |
|----|---------------------------------|
| 対象 | 疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) |
| 介入 | コーヒー豆由来クロロゲン酸類の経口摂取 |
| 対照 | プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)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 |
| 睡眠の質(客観的評価、主観的評価) | RCT/2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -1 | | | | | | | | | | エビデンスの強さは“中(B)” |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------------------|--|-------------|--|------------------------------------|--|--------------------------|--|--|--|--|--|--|---|
| | | 採用文献2報中の1報が“低(0)”, 1報が“中/(-1)” | | 解析対象者の数が少ない | | 採用文献2報とも共著者に製造元社員を含み、うち1報はUMIN登録なし | | 定性的研究レビューのためメタアナリシスは実施せず | | | | | | | 解析対象者が少なく、また出版バイアスも否定できないが、2報共にプラセボに対して有意に睡眠の質が改善するという一貫して肯定的な結果が得られていたため |
|--|--|--------------------------------|--|-------------|--|------------------------------------|--|--------------------------|--|--|--|--|--|--|---|

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)-14【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:リファイン 脳キレイ

| | |
|----------------|---|
| リサーチ クエスチョン | 疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を経口摂取させると、プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)の経口摂取と比較して、睡眠の質が高まるか。 |
| P | 疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) |
| I(E) | コーヒー由来クロロゲン酸類の経口摂取 |
| C | プラセボ(コーヒー由来クロロゲン酸類を含まない)の経口摂取 |

| | |
|-----------------|---|
| O1 | 睡眠の質(客観的評価、主観的評価) |
| バイアスリスクの まとめ | 採用文献2報中、1報が“中(-1)”であり、もう1報が“低(0)”であったため、バイアスリスクのまとめは“低(0)”と評価した。 |
| 非直接性の まとめ | 採用文献2報中、2報が“低(0)”のため、全研究の非直接性は“低(0)”と評価した。 |
| 非一貫性その他 のまとめ | 採用文献2報は、いずれもコーヒー豆由来クロロゲン酸類の介入により、プラセボに対して有意に睡眠の質が改善するとの報告であった。1報では、客観的評価および主観的評価の両方が有意に改善していた。もう1報では、客観的評価が有意に改善しており、主観的評価は行われていなかった。以上より、睡眠の質を高めることについての非一貫性は低いと評価した。 採用文献の著者にはいずれも製造元の社員が含まれていたが、2報の試験は製造元以外の機関で実施されていた。なお、1報は臨床試験登録(UMIN-CTR)がされていないことを考慮し、エビデンス総体のその他のリスクは疑いありと評価した。 |
| コメント | 本研究レビューにおいて、出版バイアスについては疑いありと評価されたものの、エビデンス総体のバイアスリスク、非直接性は低いと評価した。 本研究レビューの採用文献は2報と少なく、著者に製造元の社員が含まれていたものの、試験は外部の機関で実施されたRCTであり、またいずれもプラセボに対して有意に睡眠の質が改善したという一貫して肯定的な結果が得られていることから、エビデンスの強さは“中(B)”とした。 |

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名:リファイン 脳キレイ

研究レビューの結果

リサーチクエスチョン、PICO、研究特性の適格基準により、文献2報を本研究レビューで採用し、定性的レビューを実施した。採用した文献2報において疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く)を対象とし、飲料形態のコーヒー豆由来クロロゲン酸類、もしくはプラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)を摂取させ、客観的(睡眠ポリグラフまたは活動量計)な睡眠の質の評価と、主観的(VAS)な睡眠の質と起床時の疲労感を評価した試験であった。文献No.1ではコーヒー豆由来クロロゲン酸類(243 mg/日)の14日間の摂取により、プラセボの摂取と比較して、活動量計により評価された中途覚醒時間の有意な短縮、および睡眠効率の有意な改善が認められ、客観的な睡眠の質が改善していることが示された。また、VASにより評価された起床時の疲労感と睡眠の質も有意に改善しており、主観的な睡眠の質が改善することも示されていた。文献No.2ではコーヒー豆由来クロロゲン酸類(511.8 mg/日)の5日間摂取により、プラセボの摂取と比較して、睡眠ポリグラフにより評価された入眠潜時が有意に短縮しており、客観的な睡眠の質の改善が示されていた。

採用した文献が2報と少なく解析対象者が少ないこと、また出版バイアスの可能性は否定できないが、採用文献2報はいずれもコーヒー豆由来クロロゲン酸類の睡眠の質を改善する効果について肯定的な結果であり、かつプラセボとの有意な群間差が認められたことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類(243 mg/日以上)の継続摂取による睡眠の質改善効果は十分な科学的根拠を有すると考えられる。

食品の性状

採用文献の2報の試験食品の性状は、全て飲料形態であった。本品は少量の水とともに摂取する顆粒形態サプリメントであるが、摂取後は消化管内で速やかに崩壊して飲料と同等の状態となること、また機能性関与成分であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類は水溶性の成分であることから、採用文献2報の食品と本品には消化・吸収過程に大きな違いはないと考えられる。以上より、本研究レビューの結果は、本品に適用できると考えられる。

摂取期間と一日当たりの摂取目安量

研究レビューの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を243 mg/日以上を継続摂取することで、睡眠の質が改善することが示された。本品は、一日当たりの摂取目安量に300 mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含んでいることから、本品は睡眠の質を高める機能を有すると考えられる。

対象者

本研究レビューで採用した2報は、いずれも日本人を対象とした試験であったため、日本人への外挿性は問題がないと考えられる。文献No.1の対象者は全て男性であるが、文献No.2の対象者には女性も含まれており、また睡眠のメカニズムは男女で同じと考えられることから、女性への外挿性には問題はないと考えられる。

安全性

本研究レビューで採用した2報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題も報告されていなかった。

研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

本研究レビューのアウトカム指標は、客観的および主観的な睡眠の質とした。客観的な睡眠の質は、日本人において妥当性が認められており学術的にも広くコンセンサスが得られている睡眠ポリグラフ^{8,9)}と活動量計¹⁰⁾により評価されていた。主観的な睡眠の質と起床時の疲労感も、日本人において妥当性が認められており学術的にもコンセンサスが得られているVAS¹¹⁻¹⁴⁾により評価されていた。このことから、本研究レビューのアウトカムである「睡眠の質」の評価指標は科学的に妥当であると考えられる。

本研究レビューの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類(243 mg/日以上)の継続摂取により、睡眠の質が改善することが示された。このことから、評価項目と表示しようとする機能性「コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、睡眠の質(夜中の中途覚醒時間を減らす・起きた時の疲労感を減らす)を高める機能が報告されています。」の関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられる。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題（PRISMA checklist #1）：「リファイン 脳キレイ」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」が認知機能に与える影響に関する定性的研究レビュー

商品名：リファイン 脳キレイ

機能性関与成分名：コーヒー豆由来クロロゲン酸類

表示しようとする機能性：本品にはコーヒー豆由来クロロゲン酸類が含まれます。コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、睡眠の質（夜中の中途覚醒時間を減らす・起きた時の疲労感を減らす）を高める機能と、加齢によって衰える認知機能の一部である、実行機能（状況に応じて適切に注意を切り替える力）、認知機能速度（複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力）をサポートすることが報告されています。

作成日：2020年11月11日

届出者名：花王株式会社

抄 録（PRISMA checklist #2）

「目的」

コーヒー豆などに多く含まれるポリフェノールの一種であるクロロゲン酸類には、認知機能を改善する効果があることが報告されている。本研究レビューでは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取が、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）の認知機能に与える影響を定性的研究レビューで検証した。

「方法」

花王株式会社の社員3名が、リサーチクエスション「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると、プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）の継続摂取または摂取前と比較して、認知機能が改善するか。」に基づいて、PubMed、JDreamⅢ、UMIN-CTRで文献検索を行った。

研究特性が基準に適合した文献の定性的研究レビューを行い、コーヒー豆由来クロロゲン酸類が認知機能に与える影響について検証した。

「結果」

検索の結果、2報の文献を採用した。2報はいずれも疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を摂取させ、コンピューターを用いたバッテリー検査により認知機

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

能を評価していた。採用文献のうち1報は、プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）との比較を行うRCTであった。コーヒー豆由来クロロゲン酸類300 mg/日の16週間の継続摂取により、プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）の摂取に比較して、バッテリー検査であるCNS Vital Signs (Cognitrix) により測定された認知機能の一部である実行機能、認知機能速度、運動速度が有意に改善していた。もう1報の採用文献は、摂取前との比較を行う非RCT（単群試験）であった。コーヒー豆由来クロロゲン酸類259 mg/日の6ヶ月間継続摂取により、CNS Vital Signs (Cognitrix) により測定された認知機能の一部である実行機能、運動速度、総合記憶力、言語記憶力、総合注意力、認知柔軟性が摂取前に比較して有意に改善し、またバッテリー検査であるCogstateにより測定されたワーキングメモリの指標となる1バックテストのスコアも摂取前に比べて改善していた。2報はいずれもコーヒー豆由来クロロゲン酸類が認知機能の一部を改善することに対して肯定的な結果であり、うちRCTである1報ではプラセボとの有意な群間差も認められた。

「結論」

本研究レビューの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（300 mg/日以上）の継続摂取により、認知機能の一部を改善する効果は、十分な科学的根拠を有すると考えられた。解析対象者は全て疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）であり、コーヒー豆由来クロロゲン酸類は疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）の加齢によって衰える認知機能の一部を維持する機能を有すると考えられた。採用文献が少ないことが本レビューの限界であるが、バイアスリスク、非直接性、非一貫性は低く、機能性の科学的根拠は担保されていると評価した。

はじめに

論拠 (PRISMA checklist #3)

2019年9月時点での日本における65歳以上の高齢者人口の割合は、総人口の28.4%と世界で最も高く¹⁻³⁾、今後もこの割合は上昇を続けていくと見込まれている⁴⁾。高齢者における認知症の有病率は2012年では15%、軽度認知障害の方は13%と推定されたが、2025年には高齢者の20%が認知症になるとの推計もある⁵⁾。認知症は、要介護の高齢者において、介護が必要となった主な原因の1つであり⁶⁾、認知機能の低下は生活の質を低下させる要因の1つであるといえる。加齢にともなう認知機能の低下を維持する食品は、国民の健康維持に資するものと考えられる。

クロロゲン酸類は、リンゴ、ナス等の植物（野菜、果物等）に含まれるポリフェノール的一种であり、特にコーヒー豆に多く含まれている⁷⁾。クロロゲン酸類には様々な生理学的効果があることが報告されており⁸⁾、軽度認知障害 (MCI) の認知機能を改善する効果⁹⁾や、健常者の認知機能を改善する効果¹⁰⁾も報告されている。しかしながら、コーヒー豆由来クロロゲン酸類が認知機能に与える影響を検証した研究レビューはない。

目的 (PRISMA checklist #4)

本研究レビューは、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取が認知機能に与える影響を検証することを目的とした。コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取が、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）の認知機能に与える影響について、定性的研究レビューを行い、コーヒー豆由来クロロゲン酸類が認知機能に与える影響を検証した。

方法

・プロトコールと登録 (PRISMA checklist #5)

花王株式会社の社員 3 名が「機能性表示食品一届出資料作成の手引書」¹¹⁾を参照してプロトコールを作成し、文献検索、採用文献の選択、データ抽出、定性的研究レビューの作成を行った。なお、本レビューはプロトコールの登録を実施していない。

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

リサーチクエスション

「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）に」
(P)、「コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると」(I)、「プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）の継続摂取または摂取前と比較して」(C)、「認知機能が改善するか。」(O)

PICO

対象者 (P) : 疾病に罹患していない者（未成年、妊産婦、授乳婦を除く）

介入 (I) : コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取

対 照 (C) : プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）の継続摂取または摂取前

アウトカム (O) : 認知機能

・情報源 (PRISMA checklist #7)

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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

・ 検索 (PRISMA checklist #8)

日本語又は英語の文献を検索対象として、以下の検索式で検索した。

データベース：PubMed

| # | 検索式 |
|----|---|
| #1 | "chlorogenic acid"[MeSH Terms] OR "chlorogenic acid"[All Fields] OR "chlorogenic acids"[All Fields] |
| #2 | #1 AND ("study"[All Fields] OR ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields])) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "trial"[All Fields])) |
| #3 | #2 AND ("effect"[All Fields] OR "effects"[All Fields]) |

データベース：JDreamIII

| # | 検索式 |
|----|-------------|
| #1 | クロロゲン酸 |
| #2 | #1 AND 臨床試験 |

データベース：UMIN-CTR

| # | 検索式 |
|----|--|
| #1 | 自由記載語「クロロゲン酸」 AND 試験進捗状況「試験終了/Completed」 |

・ 研究の選択 (PRISMA checklist #9)

レビューワーA、Bが独立して、データベースの検索で特定した文献の適格基準を判断して文献を選択した。選択後に結果を照合し、一致しない場合は両者で再度文献の内容を確認して協議の上で採用文献を決定した。両者の協議でも一致しない場合はレビューワーCが判断した。1次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き2次スクリーニングに供した。2次スクリーニングでは文献を入手して内容を精査し、適格基準から判断し最終的な採用文献を決定した。

・ データの収集 (PRISMA checklist #10)

レビューワーA、Bが独立して、採用文献から各試験の対象者の情報、介入条件、介入前後の認知機能、有害事象等のデータを収集した。データの収集後に結果を照合し、一致しない場合は両者で再度文献を確認して協議の上で決定した。両者の協議でも一致しない場合は、レビューワーCが判断した。

・ データ項目 (PRISMA checklist #11)

各採用文献のコーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取量や期間などの介入条件、対照食品の情報、対象者の人数と年齢、認知機能のデータを採用文献毎に

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

要約した。

- **個別の研究のバイアスリスク** (PRISMA checklist #12)
バイアスリスクは、「機能性表示食品届出資料作成の手引書」¹¹⁾の P31-35 に従い評価した。
- **要約尺度** (PRISMA checklist #13)
定性的研究レビューのため設定しなかった。
- **結果の統合** (PRISMA checklist #14)
定性的研究レビューのため実施しなかった。
- **全研究のバイアスリスク** (PRISMA checklist #15)
バイアスリスクは、「機能性表示食品届出資料作成の手引書」¹¹⁾の P31-35 に従い評価した。
- **追加的解析** (PRISMA checklist #16)
定性的研究レビューのため実施しなかった。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

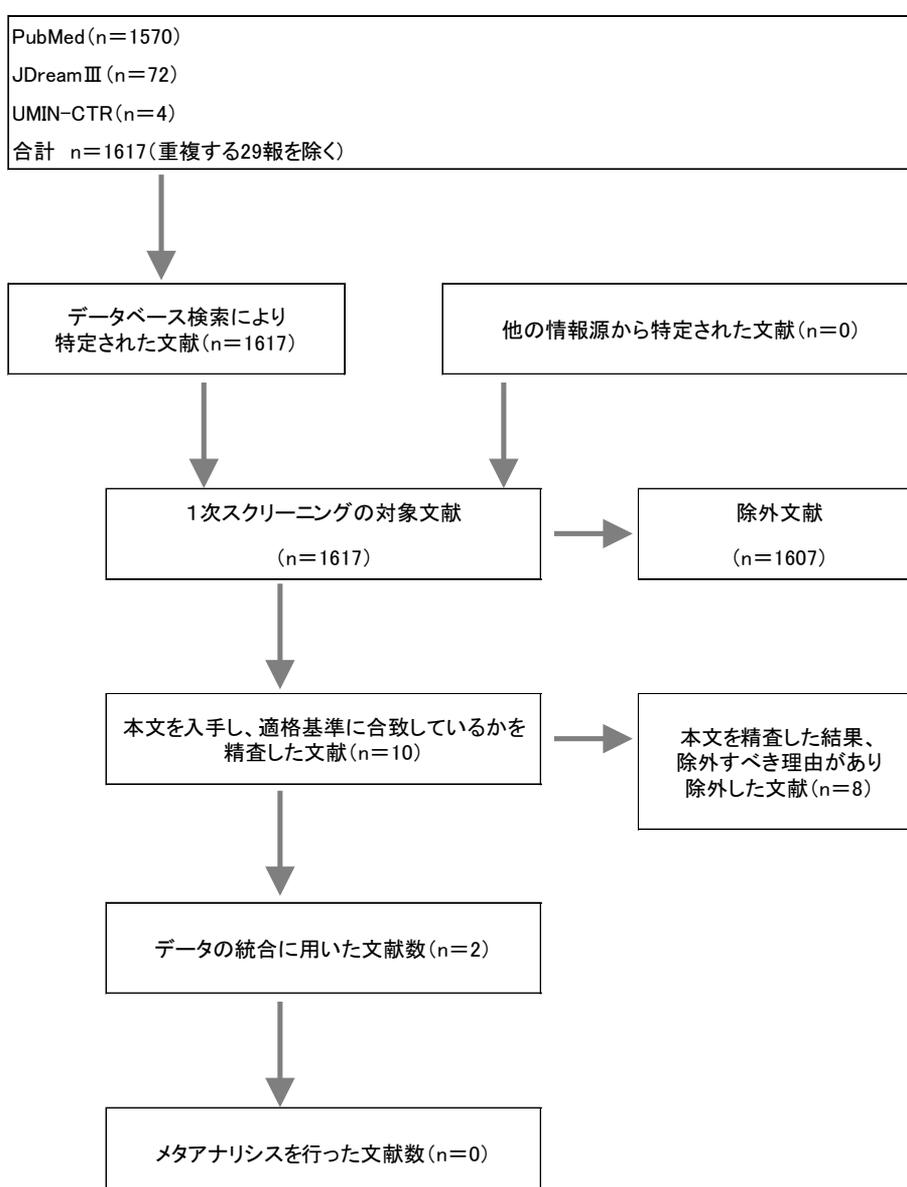
結果

・ 研究の選択 (PRISMA checklist #17)

データベースを検索した結果、PubMedで1570報、JDreamⅢで72報、UMIN-CTRで4報が特定された(別紙様式(V)-5)。重複する29報を除いた計1617報を1次スクリーニングの対象とした(別紙様式(V)-6)。文献タイトルと抄録で1次スクリーニングを行い、1607報を除外し、残りの10報の本文を精査して2次スクリーニングを行った。2次スクリーニングでは8報を除外し(別紙様式(V)-8)、最終的に2報を採用文献とした(別紙様式(V)-7)。

なお、UMIN-CTRで特定された4報の詳細は別紙様式(V)-9に記載した。

文献検索フローチャート



別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

・研究の特性 (PRISMA checklist #18)

採用文献2報は、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有する食品、またはプラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）食品を摂取させ、認知機能を評価していた（詳細は別紙様式 (V) -7）。文献はいずれも査読付き論文であった。

文献No.1：健常な成人男女38名に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（300 mg/日）含有飲料、プラセボ飲料（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）のいずれかを16週間摂取させる並行群間比較試験であった。コンピューターを用いたバッテリー検査であるCNS Vital Signs (Cognitrax)により認知機能の評価を行っていた。

文献No.2：健常な成人男女8名に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（259 mg/日）含有飲料を6ヶ月間摂取させた単群試験であった。コンピューターを用いたバッテリー検査であるCNS Vital Signs (Cognitrax) およびCogstateで認知機能を評価していた。

なお、採用文献2報において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有食品の摂取に起因する有害事象は認められておらず、安全性上の問題は報告されていない。

・研究内のバイアスリスク (PRISMA checklist #19)

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

① バイアスリスクの評価

文献No.1は、隠蔽に関する記載がなく、選択的アウトカム報告のリスクはあるものの二重盲検のRCTであり、解析対象もintention to treat (ITT)、かつその他のバイアスリスクも低いことからバイアスリスクのまとめは“低 (0)”と評価した。

文献No.2は、解析対象がITTであるものの、非RCTである単群試験であり、その他のバイアスリスクの可能性もあることから、バイアスリスクのまとめは“高 (-2)”と評価した（別紙様式 (V) -11a）。

② 非直接性の評価

採用文献2報とも、疾病に罹患していない成人男女を対象とし、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させ、認知機能を評価した試験であった。文献No.1はプラセボ摂取との認知機能を比較するRCTであり、非直接性のまとめは“低 (0)”と評価した。文献No.2は非RCTの単群試験であったため、対照は“高 (-2)”と評価したが、その他が“低 (0)”であったため、非直接性のまとめは“低 (0)”と評価した（別紙様式 (V) -11a）。

・個別の研究の結果 (PRISMA checklist #20)

採用文献の試験毎の認知機能のデータを別紙様式 (V) -11aに示した。

文献No.1：ITT解析（38名）の結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、プラセボの摂取に比べて、CNS Vital Signs (Cognitrax) によ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

り評価された認知機能の一部である実行機能、認知機能速度、運動速度が有意に改善していた ($p < 0.05$)。

文献 No. 2: ITT 解析 (8 名) の結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、摂取前に比べて、CNS Vital Signs (Cognitrax) により評価された認知機能の一部である実行機能、運動速度、総合記憶力、言語記憶力、総合注意力、認知柔軟性が有意に改善していた ($p < 0.05$)。また、Cogstate により評価された 1 バックテストのエラーの総数と正確性も有意に改善していた ($p < 0.05$)。

・結果の統合 (PRISMA checklist #21)

定性的研究レビューのため実施しなかった。

・全研究のバイアスリスク (PRISMA checklist #22)

全研究のバイアスリスクは以下の様に評価し、別紙様式 (V) -13a に記載した。なお、採用文献は 2 報だが、非 RCT である 1 報は参考とし、RCT である 1 報のみを最終的な評価に用いることとする。

① バイアスリスクの評価

採用文献のうち、RCT である 1 報が“低 (0)”のため、全研究のバイアスリスクは“低 (0)”と評価した。

② 非直接性の評価

採用文献 2 報いずれにおいても“低 (0)”のため、全研究の非直接性は“低 (0)”と評価した。

③ 不精確性の評価

採用文献のうち、RCT である 1 報を“低 (0)”と評価したため、全研究の不精確性は“低 (0)”と評価した。

④ 非一貫性の評価

採用文献 2 報いずれにおいても、コーヒー豆由来クロロゲン酸類摂取により、プラセボの摂取もしくは摂取前に比べて認知機能の一部が改善していたことから、非一貫性は“低 (0)”と評価した。

⑤ 出版バイアスの評価

採用文献 2 報ともに共著者に製造元社員を含んでいたが、RCT である 1 報は臨床試験登録 (UMIN-CTR) されていたため、出版バイアスは“低 (0)”と評価した。

⑥ エビデンスの強さ

バイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性、出版バイアスのいずれも“低 (0)”であった。RCT である 1 報はコーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、プラセボの摂取に対して認知機能の一部の改善効果が認められていたものの、採用文献の少なさを考慮し、エビデンスの強さは“中 (B)”とした。

・追加解析 (PRISMA checklist #23)

定性的研究レビューのため実施しなかった。

考察

・エビデンスの要約 (PRISMA checklist #24)

リサーチクエスション、PICO、研究特性の適格基準により、文献2報を本研究レビューで採用し、定性的レビューを実施した。採用した文献のうち1報は、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）を対象に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類、もしくはプラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）を継続摂取させ、CNS Vital Signs (Cognitrax) により認知機能を評価したランダム化比較試験 (RCT) であった。この採用文献において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 300 mg/日の16週間の摂取によって、認知機能の一部である実行機能、認知機能速度、運動速度がプラセボと比較して有意に改善していた。またもう1報は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させ、CNS Vital Signs (Cognitrax) および Cogstate により認知機能を摂取前と比較する非 RCT (単群試験) であった。この採用文献においては、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 259 mg/日の6ヶ月間の摂取によって、摂取前に比べ、認知機能の一部である実行機能、運動速度、総合記憶力、言語記憶力、総合注意力、認知柔軟性、またワーキングメモリの指標となる1バックテストのエラーの総数と正確性が有意に改善していた。

本研究レビューの採用文献は RCT1 報、非 RCT (単群試験) 1 報の計 2 報であるが、RCT の 1 報ではプラセボに対して、また非 RCT であるもう 1 報でも介入前に対して認知機能の一部が有意に改善していたことから、コーヒー豆由来クロロゲン酸類 (300 mg/日以上) の継続摂取による認知機能の一部である実行機能、認知機能速度、運動速度を改善する効果は、十分な科学的根拠を有すると考えられる。また、採用文献では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類含有飲料の摂取による有害事象は認められておらず、安全性の問題も報告されていなかった。なお、採用文献は 2 報だが、RCT である 1 報のみを最終的な評価に用いることとした。

採用文献の試験食品は、全て飲料形態であった。本品は少量の水とともに摂取する顆粒形態サプリメントであるが、コーヒー豆由来クロロゲン酸類は水溶性の成分であることから、胃内で速やかに溶液状態となるため、採用文献の食品と本品では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の消化・吸収過程に大きな違いはないと考えられる。また、研究レビューの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を 300 mg/日以上を継続摂取することで認知機能が改善することが示されたが、本品は、一日当たりの摂取目安量当たり 300 mg のコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含んでいることから、本品は認知機能の一部を維持する機能を有すると考えられる。以上より、本研究レビューの結果は、本品に適用できると考えられる。

日本人への外挿性に関しては、採用文献が日本人を対象とした試験であったため、問題はないと考えられる。

エビデンス総体の評価としては、採用文献は少なかったものの、バイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性、出版バイアスはいずれも低かった。

以上より、本研究レビューで認められたコーヒー豆由来クロロゲン酸類の認知機能の一部を維持する効果は、中程度の科学的根拠を有すると考えられる。

本研究レビューのアウトカム指標の認知機能は、2報の採用文献ともに CNS Vital Signs (Cognitrix) により評価されていた。CNS Vital Signs

(Cognitrix) は、コンピューターを用いた複数の神経心理学的検査を組み合わせて行うバッテリー検査であり、様々な人種において妥当性が認められ日本人においても妥当性が得られ、学術的にもコンセンサスの得られた評価指標である¹²⁾。採用文献のうち RCT 1 報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）の摂取に比べて、CNS Vital Signs (Cognitrix) により評価された認知機能の一部である「実行機能」、「認知機能速度」、「運動速度」が改善していた。また、採用文献のうちの非 RCT1 報においても、CNS Vital Signs

(Cognitrix) により評価された認知機能の一部である「実行機能」および「運動速度」等が摂取前に比べて有意に改善しており、矛盾しない結果が得られていた。

「実行機能」とは「遂行機能」と同義であり、目的をもって計画を立ててものごとを実行し、その結果をフィードバックしながら進めていく機能のことである¹³⁾。この「実行機能（遂行機能）」は、仕事や家事などを段取りよく進めるなど、日常生活での少し複雑な行為すべてに関連する高次な認知機能であるとされている¹³⁾。また、「実行機能」の概念は広く、「抑制」「ワーキングメモリ」「注意のシフト」など複数の構成要素からなる認知機能であるとされている^{14, 15)}。今回の採用文献のアウトカムである CNS Vital Signs (Cognitrix) においては、「実行機能」のスコアは「注意シフトテスト」のスコアから算出される。「注意シフトテスト」は、1つの指示から異なる指示へ、素早く正確に対応する力を測定するテストであり¹²⁾、適切な注意の切り替えが求められる課題である。採用文献において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取によりプラセボに対して有意に改善した「実行機能」は、概念として広い「実行機能」すべてではなく、「実行機能」を構成する一部である「注意のシフト(注意の切り替え)」に限定した方が適切であると考えられた。なお、実行機能である「注意のシフト(注意の切り替え)」は、消費者にわかりやすく「状況に応じて適切に注意を切り替える力」と言い換えることができ、「実行機能(状況に応じて適切に注意を切り替える力)」の表示文言は、妥当であると考えられる。

「認知機能速度」は「精神運動速度」と同義であり、Minds 診療ガイドラインにおいては思考（情報処理）、反応、動作などのスピードのことと定義されている¹⁶⁾。また、今回の採用文献のアウトカムである CNS Vital Signs (Cognitrix) の Clinical Domain Description においては、「複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力」と定義され、見た情報を脳で理解して身体が反応する速さを表し、例えば楽器の演奏や運転のような、機械や道具の正確な操作など、認知機能との協調が必要な単純動作に関連している¹⁷⁾。このような認知機能との協調が必要な動作は、現代生活場面ではスマートフォンの文字入力なども該当すると考えられる。以上より、本レビューの採用文献において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取によってプラセボに対して有意に改善した「認知機能速度」を、

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

「認知機能速度（複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力）」と言い換えることは妥当であると考えられる。

本研究レビューの結果、学術的に適切な評価指標によって、コーヒー豆由来クロロゲン酸類（300 mg/日以上）の継続摂取により、加齢によって衰える認知機能の一部を維持する機能があることが示された。このことから、本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「コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、加齢によって衰える認知機能の一部である、実行機能（状況に応じて適切に注意を切り替える力）、認知機能速度（複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力）をサポートすることが報告されています。」の関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

・限界（PRISMA checklist #25）

本研究レビューには以下の限界がある。

① 採用文献数、および解析対象者数が少ない

採用文献が2報、うちRCTは1報と少なく、解析対象者数が少ない。しかしながら、バイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性、出版バイアスは低く、機能性の科学的根拠は担保されていると評価した。

② 対象者

本研究レビューは、日本人の健常成人を対象とした試験に限定しており、日本人以外への効果は不明である。

・結論（PRISMA checklist #26）

本研究レビューでは、リサーチクエスション「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると、プラセボ（コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない）の継続摂取または摂取前と比較して、認知機能が改善するか。」を検証した。

採用文献2報の定性的レビューの結果、一日当たり300 mg以上のコーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、加齢により衰える認知機能の一部が維持されることが示された。

本研究レビューの結果から、本品の表示しようとする機能性「コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、加齢によって衰える認知機能の一部である、実行機能（状況に応じて適切に注意を切り替える力）、認知機能速度（複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力）をサポートすることが報告されています。」は科学的根拠があり、妥当であると考えられた。

・資金（PRISMA checklist #27）

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

レビューワーA：文献検索、スクリーニング、データ確認、質評価、
本文執筆

レビューワーB：文献検索、スクリーニング、質評価、

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

本文執筆

レビューワーC：質評価、総括、監修

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠

おおむね準拠している。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名:リファイン 脳キレイ

| |
|---|
| <p>タイトル:「リファイン 脳キレイ」が含有する機能性関与成分「コーヒー豆由来クロロゲン酸類」が認知機能に与える影響に関する研究レビュー(定性的研究レビュー)</p> |
| <p>リサーチクエスト:「疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)に」(P)、「コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると」(I)、「プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)の継続摂取または摂取前と比較して」(C)、「認知機能が改善するか」(O)</p> |
| <p>日付:2019/12/17</p> |
| <p>検索者:レビュワーA, B</p> |

| データベース:PubMed(検索日 2019年 12月 17日) | | |
|----------------------------------|--|------|
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | "chlorogenic acid"[MeSH Terms] OR "chlorogenic acid"[All Fields] OR "chlorogenic acids"[All Fields] | 5056 |
| #2 | #1 AND ("study"[All Fields] OR ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "trial"[All Fields])) | 2531 |
| #3 | #2 AND ("effect"[All Fields] OR "effects"[All Fields]) | 1570 |

| データベース:JDreamⅢ(検索日 2019年12月17日) | | |
|---------------------------------|-------------|------|
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | クロロゲン酸 | 6414 |
| #2 | #2 AND 臨床試験 | 72 |

| データベース:UMIN-CTR(検索日 2019年12月17日) | | |
|----------------------------------|---|-----|
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | 自由記載語「クロロゲン酸」AND 試験進捗状況「試験終了/Completed」 | 4 |

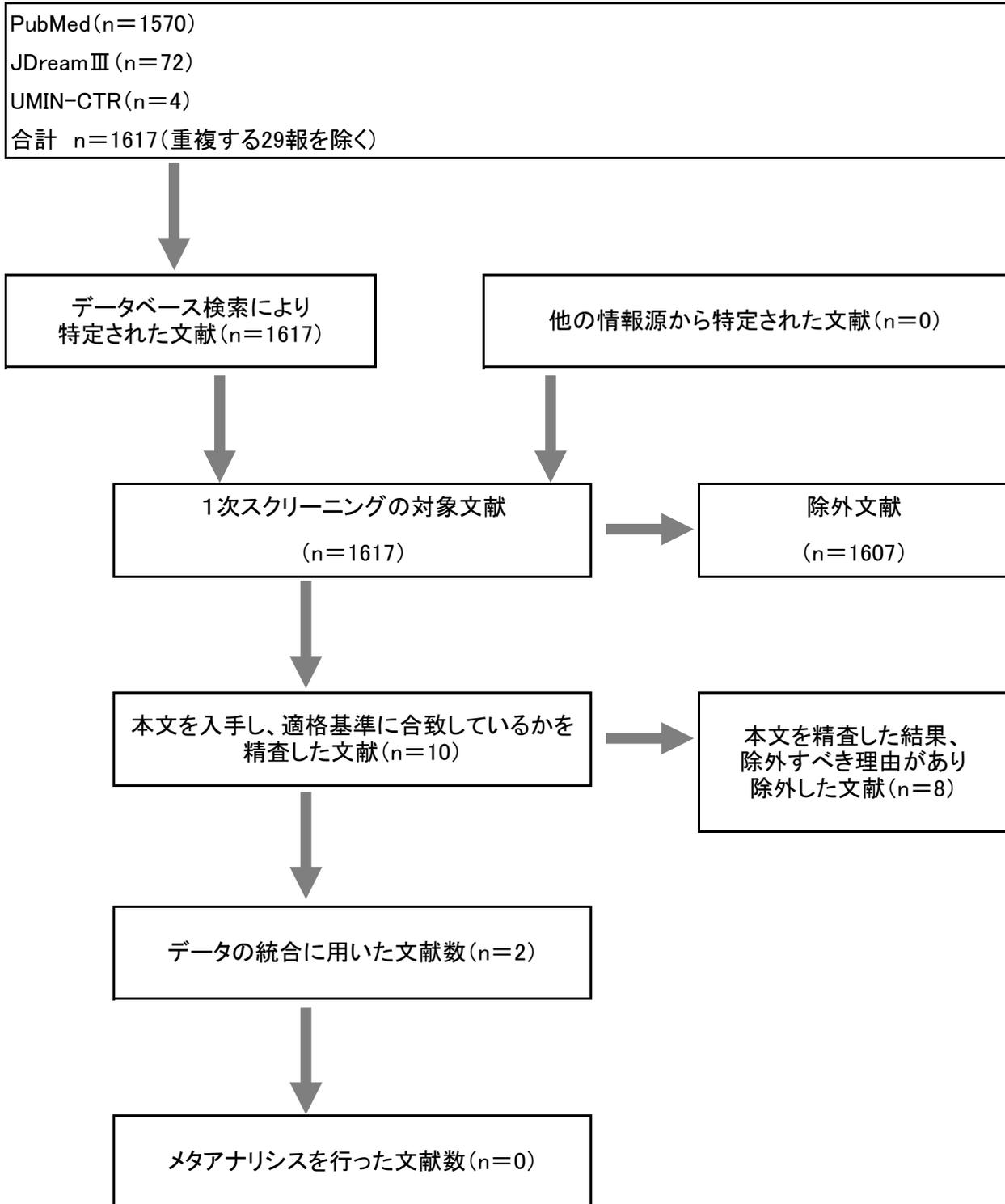
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名:リファイン 脳キレイ



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:リファイン 脳キレイ

| No. | 著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。) | 掲載雑誌 | タイトル | 研究デザイン | PICO又はPECO | セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。) | 対象者特性 | 介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等) | 対照(プラセボ、何もしない等) | 解析方法(ITT、FAS、PPS等) | 主要アウトカム | 副次アウトカム | 害 | 査読の有無 |
|------|--|--|--|-------------------|--|---|--|---|---|--------------------|--|------------------------------|---|-------|
| No.1 | Saitou K, Ochiai R, Kozuma K, Sato H, Koikeda T, Osaki N, Katsuragi Y. | Nutrients. 2018 Sep 20;10(10). pii: E1337. | Effects of Chlorogenic Acid Intake on Cognitive Functions in Healthy Subjects: A Randomized Double-blind Controlled Trial. | ランダム化二重盲検並行群間比較試験 | P: 健康な成人男女 I: コーヒー由来クロロゲン酸類の摂取 C: プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)の摂取 O: 認知機能 | 芝バレスクリニク(日本) | 50-69歳の健康男女38名(男性21名、女性17名、プラセボ群: 平均58.5歳、アクティブ群: 平均59.3歳) 試験完遂者38名 解析対象者38名 <選択基準> 記憶力の低下に自覚がある都心部の健康な男女、MMSE24以上の方 <除外基準> MMSE29以上の方、食物アレルギー、手術歴や脳血管疾患の既往歴がある方、摂食障害、過度な喫煙者、アルコール多飲者、貧血、肝炎の治療を受けたことがある方、てんかん、糖尿病、甲状腺もしくは腎臓の機能不全の方、過去に神経心理学的検査を病院で受けたことがある方、RBANSを3ヶ月以内に受けたことがある方、その他の試験に参加中の方、認知機能に影響する医薬品やサプリメントを摂取している方、1日にカップ1杯以上のコーヒーを飲む方、医師に試験参加に不適切と判断された方 | コーヒー豆由来クロロゲン酸類300 mgを含有する飲料100 mLを1日1本、16週間摂取 | プラセボ飲料100 mL(コーヒー由来クロロゲン酸類を含有しない)を1日1本、16週間摂取 | ITT | ・RBANS ・CNS Vital Signs (Cognitrax) | ・SF-36 ・血液分析 (ApoA1, TTR) | 無 | 有 |
| No.2 | Kato M, Ochiai R, Kozuma K, Sato H, Katsuragi Y. | Evid Based Complement Alternat Med. 2018 Mar 7;2018:8608497. | Effect of Chlorogenic Acid Intake on Cognitive Function in the Elderly: A Pilot Study. | 単群試験 | P: 健康な成人男女 I: コーヒー由来クロロゲン酸類の摂取 O: 摂取前 O: 認知機能 | 米沢栄養大学(日本) | 地域高齢男女(男性2名、女性6名、平均年齢 71.5 ± 4.2、平均MMSE28.4 ± 1.4) 試験参加者8名 試験完遂者8名 解析対象者8名 <選択基準> 地域の健康高齢者、基本チェックリストにおける認知機能関連の項目に1つ以上チェックした人 <除外基準> 疾患、視力障害、動くと身体に痛みがある方 | コーヒー豆由来クロロゲン酸類259 mgを含有する飲料100 mLを1日1本、6ヶ月間摂取 | なし(摂取前との比較) | ITT | ・Cogstate ・CNS Vital Signs (Cognitrax) ・血液分析(コルチゾール、DHEA-S、BDNF、Aβ40、Aβ42) | 無 | 無 | 有 |

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

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:リファイン 脳キレイ

| No. | 著者名 | 掲載雑誌 | タイトル | 除外理由 |
|-----|---|---|--|-------------------------------|
| 1 | Ochiai R, Saitou K, Suzukamo C, Osaki N, Asada T. | J Alzheimers Dis. 2019;72(4):1209-1216. | Effect of Chlorogenic Acids on Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Crossover Trial. | 対象者(P)が異なる、健常人以外(服薬者)が含まれている。 |
| 2 | Haskell-Ramsay CF, Jackson PA, Forster JS, Dodd FL, Bowerbank SL, Kennedy DO. | Nutrients. 2018; 10(10): E1386. | The Acute Effects of Caffeinated Black Coffee on Cognition and Mood in Healthy Young and Older Adults. | 介入(I)が異なる、継続摂取でない。 |
| 3 | Alharbi WDM, Azmat A, Ahmed M. | Metab Brain Dis. 2018; 33(4): 1203-1210. | Comparative effect of coffee robusta and coffee arabica (Qahwa) on memory and attention. | 介入(I)が異なる、継続摂取でない。 |
| 4 | Nieman DC, Goodman CL, Capps CR, Shue ZL, Arnot R. | Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2018 Jan 1;28(1):55-65. | Influence of 2-Weeks Ingestion of High Chlorogenic Acid Coffee on Mood State, Performance, and Postexercise Inflammation and Oxidative Stress: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. | アウトカム(O)が異なる、認知機能を評価していない。 |
| 5 | Cropley V., Croft R., Silber B., Neale C., Scholey A., Stough C., Schmitt J. | Psychopharmacology. 2012; 219: 737-749. | Does coffee enriched with chlorogenic acids improve mood and cognition after acute administration in healthy elderly? A pilot study. | 介入(I)が異なる、継続摂取でない。 |
| 6 | Camfield DA, Silber BY, Scholey AB, Nolidin K, Goh A, Stough C. | PLoS One. 2013; 8(12): e82897. | A randomised placebo-controlled trial to differentiate the acute cognitive and mood effects of chlorogenic acid from decaffeinated coffee. | 介入(I)が異なる、継続摂取でない。 |
| 7 | 鈴木 淳, 藤井 明彦, 渡邊 勇, 我部 有, 山本 尚基, 渡辺 卓也, 藤原 利夫. | 薬理と治療. 2019; 47(2): 287-293. | クロロゲン酸類を含有する酸化成分低減コーヒーによる精神作業負荷に伴う疲労およびストレスに及ぼす影響—無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー群間比較試験— | アウトカム(O)が異なる、認知機能を評価していない。 |
| 8 | 上田 早智江, 須磨 茜, 田村 亮, 片岡 潔, 杉山 義宣, 水谷 仁, 高木 豊. | 皮膚の科学. 2016; 16(5): 347-355. | コーヒーポリフェノールの摂取による乾燥肌およびストレス症状への効果—ランダム化二重盲検比較試験— | アウトカム(O)が異なる、認知機能を評価していない。 |

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-9【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名:リファイン 脳キレイ

UMIN-CTR:自由記載語「クロロゲン酸」で検索

| No. | 実施責任組織 | 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) | コメント |
|-----|---------------------|---------------|---|--------------------|----------------------------|
| 1 | 株式会社TES ホールディングス | UMIN000030131 | 植物エキス配合飲料の単回摂取試験 A-170 04 | 試験終了/ Completed | アウトカム(O)が異なる、認知機能を評価していない。 |
| 2 | 株式会社セブン オーナーリサーチ | UMIN000024570 | 植物エキス配合飲料摂取による皮膚及び血管機能に対する影響の検討試験 | 試験終了/ Completed | アウトカム(O)が異なる、認知機能を評価していない。 |
| 3 | 花王株式会社 | UMIN000022889 | クロロゲン酸類含有飲料の継続摂取が睡眠及びエネルギー代謝に与える影響 | 試験終了/ Completed | 採用文献 |
| 4 | 広島大学病院 未来医療センター | UMIN000013283 | 高血圧で耐糖能が境界型、正常の患者に対するクロロゲン酸含有コーヒー飲料の有効性に関する研究 | 試験終了/ Completed | アウトカム(O)が異なる、認知機能を評価していない。 |

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-10 【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:リファイン 脳キレイ

| No. | |
|-----|--|
| 1 | 総務省統計局 統計トピックスNo.121統計からみた我が国の高齢者-「敬老の日」にちなんで- https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1210.html |
| 2 | 総務省統計局 人口推計 2019年9月概算値 https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200524&tstat=000000090001&cycle=1&year=20190&month=23070909&tclass1=000001011678&result_back=1 |
| 3 | United Nations World Population Prospects: The 2019 Revision https://population.un.org/wpp2019/ |
| 4 | 国立社会保障・人口問題研究所 日本の将来推計人口(平成29年推計)報告書 http://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/j/zenkoku2017/pp29_ReportALL.pdf |
| 5 | 二宮利治ら 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究 総括研究報告書 https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201405037A#selectHokoku |
| 6 | 厚生労働省 平成28年国民生活基礎調査 https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/index.html |
| 7 | Clifford MN. (1999) Chlorogenic acids and other cinnamates nature, occurrence and dietary burden. <i>Sci Food Agric</i> , 79 (3): 362-372 |
| 8 | Tajik N, Tajik M, Mack I, Enck P. (2017) The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health: a comprehensive review of the literature. <i>Eur J Nutr</i> , 56 (7): 2215-2244 |
| 9 | Ochiai R, Saitou K, Suzukamo C, Osaki N, Asada T. (2019) Effect of Chlorogenic Acids on Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Crossover Trial. <i>J Alzheimers Dis</i> , 72 (4): 1209-1216 |
| 10 | Saitou K, Ochiai R, Kozuma K, Sato H, Koikeda T, Osaki N, Katsuragi Y. (2018) Effects of Chlorogenic Acid Intake on Cognitive Functions in Healthy Subjects: A Randomized Double-blind Controlled Trial. <i>Nutrients</i> , ;10 (10): pii: E1337 |
| 11 | 公益財団法人日本健康・栄養食品協会 作成・編集. 機能性表示食品—届出資料作成の手引書—. 平成29年3月30日発行. |
| 12 | Gualtieri CT, Johnson LG. (2006) Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, <i>CNS Vital Signs. Arch Clin Neuropsychol</i> , 21 (7): 623-643 |
| 13 | 日本神経学会監修、「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編集 認知症疾患診療ガイドライン2017(医学書院) |
| 14 | Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. (2000) The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. <i>Cogn Psychol</i> , 41 (1): 49-100 |

| | |
|----|--|
| 15 | Uddin Z, MacDermid JC, Galea V. (2012) Executive Function: Application In Rehabilitation of Chronic Pain. Crit Rev Phys Rehabil Med, 24 (3-4): 233-250 |
| 16 | 日本正常圧水頭症学会監修、「特発性正常圧水頭症診療ガイドライン」作成委員会作成 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン 第2版(メディカルレビュー社) |
| 17 | CNS Vital Signs. Brief Interpretation Guide. http://www.cognitrax.com/Manuals/CognitraxBriefInterpretationGuide.pdf . P12 |

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:リファイン 脳キレイ

| | |
|----|---------------------------------------|
| 対象 | 疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) |
| 介入 | コーヒー豆由来クロロゲン酸類の継続摂取 |
| 対照 | プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)の継続摂取または摂取前 |

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 |
| 認知機能 | RCT/1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | エビデンスの強さは“中(B)” |
| 認知機能 | 非RCT/1 | -2 | 0 | 0 | 0 | -1 | | | | | | | | | | 非RCTのため参考 |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---------------------------------------|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------|--|
| | | | | | | RCTではプラセボに対して有意な改善、非RCTでは介入前に対して有意な改善 | 採用文献は共著者に製造元社員を含むが、UMIN登録あり | | | | | | | | | 定性的研究レビューのためメタアナリシスは実施せず | RCTの採用文献は1報のみであるが、外部機関で臨床試験登録の上実施された試験であり、プラセボに対して有意な認知機能改善効果が得られていた。非RCT(単群試験)でも介入前に比べて有意に改善しており、矛盾しない結果が得られているため |
|--|--|--|--|--|--|---------------------------------------|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------|--|

【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:リファイン 脳キレイ

| | |
|----------------|---|
| リサーチ クエスション | 疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させると、プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)の継続摂取または摂取前と比較して、認知機能が改善するか |
| P | 疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) |
| I(E) | コーヒー由来クロロゲン酸類の継続摂取 |
| C | プラセボ(コーヒー由来クロロゲン酸類を含まない)の継続摂取または摂取前 |

| | |
|-----------------|--|
| O1 | 認知機能 |
| バイアスリスクの まとめ | 採用文献2報のうち、評価の参考とした非RCT1報のバイアスリスクが“高(-2)”であったが、RCT1報のバイアスリスクが“低(0)”のため、バイアスリスクのまとめは“低(0)”と評価した。 |
| 非直接性の まとめ | 採用文献2報の非直接性が“低(0)”のため、全研究の非直接性も“低(0)”と評価した。 |
| 非一貫性その他 のまとめ | 採用文献2報のうちRCTである1報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取によって、プラセボに対して認知機能の一部である実行機能、認知機能速度、運動速度の有意な改善が認められた。非RCTであるもう1報では、コーヒー前由来クロロゲン酸類の摂取によって、介入前に比べて認知機能の一部である実行機能、運動速度等が有意に改善していたことから、全研究の非一貫性は“低(0)”と評価した。 また、採用文献は2報とも製造元の社員が含まれているものの製造元以外の機関で実施されており、うちRCTの1報ではUMIN-CTRに登録されていることを考慮し、エビデンス総体のその他のリスクは“低(0)”と評価した。 |
| コメント | 本研究レビューの採用文献はRCT1報、非RCT(単群試験)1報の計2報であり、バイアスリスクは“低(0)”と評価され、非一貫性、非直接性も低いと評価した。採用文献2報は、著者に製造元の社員が含まれていたものの、外部の機関で実施された試験であり、うちRCTの1報はUMIN-CTRに登録されていた。また介入期間も16週間と十分であり、プラセボに対して有意な群間差が得られていたことから、エビデンスの強さは“中(B)”とした。 なお、採用文献は2報だが、RCTである1報のみを最終的な評価に用いることとする。 |

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名:リファイン 脳キレイ

研究レビューの結果

リサーチクエスション、PICO、研究特性の適格基準により、文献2報を本研究レビューで採用し、定性的レビューを実施した。採用した文献のうち1報は、疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)を対象に、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させ、コンピューター上のバッテリー検査であるCNS Vital Signs (Cognitrax) により認知機能に与える影響をプラセボと比較したランダム化比較試験(RCT)であった。この採用文献において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類300 mg/日の16週間の摂取によって、認知機能の一部である実行機能、認知機能速度、運動速度が有意に改善していた。またもう1報は、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を継続摂取させ、コンピューター上のバッテリー検査であるCNS Vital Signs (Cognitrax) およびCogstatelにより認知機能に与える影響を摂取前と比較する非RCT(単群試験)であった。この採用文献においては、コーヒー豆由来クロロゲン酸類259 mg/日の6ヶ月間の摂取によって、摂取前に比べ、認知機能の一部である実行機能、運動速度、総合記憶力、言語記憶力、総合注意力、認知柔軟性、またワーキングメモリの指標となる1バックテストのエラーの総数と正確性が有意に改善していた。

本研究レビューの採用文献はRCT1報、非RCT(単群試験)1報の計2報であり、バイアスリスク、非直接性は低いと評価した。採用文献2報は、著者に製造元の社員が含まれていたものの、外部の機関で実施された試験であり、うちRCTである1報はUMIN-CTRに登録されていた。RCTの1報ではプラセボに対して有意な認知機能の改善が認められ、また非RCTであるもう1報でも介入前に比べて認知機能が改善しており、矛盾しない結果が得られていたことから、非一貫性も低いと判断した。以上より、コーヒー豆由来クロロゲン酸類(300 mg/日以上)の継続摂取による認知機能の一部である実行機能、認知機能速度、運動速度を改善する効果は、十分な科学的根拠を有すると考えられる。なお、採用文献は2報だが、RCTである1報のみを最終的な評価に用いることとした。

食品の性状

採用文献の試験食品の性状は、飲料形態であった。本品は少量の水とともに摂取する顆粒形態サプリメントであるが、摂取後は消化管内で速やかに崩壊して飲料と同等の状態となること、また機能性関与成分であるコーヒー豆由来クロロゲン酸類は水溶性の成分であることから、採用文献の食品と本品には消化・吸収過程に大きな違いはないと考えられる。以上より、本研究レビューの結果は、本品に適用できると考えられる。

摂取期間と一日当たりの摂取目安量

研究レビューの結果、コーヒー豆由来クロロゲン酸類を300 mg/日以上摂取することで、認知機能の一部である実行機能、認知機能速度、運動速度を改善する効果があることが示された。本品は、一日当たりの摂取目安量に300 mgのコーヒー豆由来クロロゲン酸類を含んでいることから、本品は認知機能の一部である実行機能、認知機能速度、運動速度を維持する機能を有すると考えられる。

対象者

本研究レビューで採用した文献は、健常な日本人男女を対象としていたことから、日本人への外挿性は問題がないと考えられる。

研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

本研究レビューのアウトカム指標の認知機能は、2報の採用文献ともにCNS Vital Signs (Cognitrax)により評価されていた。CNS Vital Signs (Cognitrax)は、コンピューターを用いた複数の神経心理学的検査を組み合わせて行うバッテリー検査であり、様々な人種において妥当性が認められ日本人においても妥当性が得られ、学術的にもコンセンサスの得られた評価指標である¹²⁾。採用文献のうちRCT1報では、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取により、プラセボ(コーヒー豆由来クロロゲン酸類を含有しない)の摂取に比べて、CNS Vital Signs (Cognitrax)により評価された認知機能の一部である「実行機能」、「認知機能速度」、「運動速度」が改善していた。また、採用文献のうちの非RCT1報においても、CNS Vital Signs (Cognitrax) により評価された認知機能の一部である「実行機能」および「運動速度」等が摂取前に比べて有意に改善しており、矛

盾しない結果が得られていた。

「実行機能」とは「遂行機能」と同義であり、目的をもって計画を立ててものごとを実行し、その結果をフィードバックしながら進めていく機能のことである¹³⁾。この「実行機能(遂行機能)」は、仕事や家事などを段取りよく進めるなど、日常生活での少し複雑な行為すべてに関連する高次な認知機能であるとされている¹³⁾。また、「実行機能」の概念は広く、「抑制」「ワーキングメモリ」「注意のシフト」など複数の構成要素からなる認知機能であるとされている^{14,15)}。今回の採用文献のアウトカムであるCNS Vital Signs (Cognitrax)においては、「実行機能」のスコアは「注意シフトテスト」のスコアから算出される。「注意シフトテスト」は、1つの指示から異なる指示へ、素早く正確に対応する力を測定するテストであり¹²⁾、適切な注意の切り替えが求められる課題である。採用文献において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取によりプラセボに対して有意に改善した「実行機能」は、概念として広い「実行機能」すべてではなく、「実行機能」を構成する一部である「注意のシフト(注意の切り替え)」に限定した方が適切であると考えられる。なお、実行機能である「注意のシフト(注意の切り替え)」は、消費者にわかりやすく「状況に応じて適切に注意を切り替える力」と言い換えることができ、「実行機能(状況に応じて適切に注意を切り替える力)」の表示文言は、妥当であると考えられる。

「認知機能速度」は「精神運動速度」と同義であり、Minds診療ガイドラインにおいては思考(情報処理)、反応、動作などのスピードのことと定義されている¹⁶⁾。また、今回の採用文献のアウトカムであるCNS Vital Signs (Cognitrax)のClinical Domain Descriptionにおいては、「複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力」と定義され、見た情報を脳で理解して身体が反応する速さを表し、例えば楽器の演奏や運転のような、機械や道具の正確な操作など、認知機能との協調が必要な単純動作に関連している¹⁷⁾。このような認知機能との協調が必要な動作は、現代生活場面ではスマートフォンの文字入力なども該当すると考えられる。以上より、本レビューの採用文献において、コーヒー豆由来クロロゲン酸類の摂取によってプラセボに対して有意に改善していた「認知機能速度」を、「認知機能速度(複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力)」と言い換えることは妥当であると考えられる。

本研究レビューの結果、学術的に適切な評価指標により、コーヒー豆由来クロロゲン酸類(300 mg/日以上)の継続摂取により、加齢によって衰える認知機能の一部を維持する機能があることが示された。本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「コーヒー豆由来クロロゲン酸類には、加齢によって衰える認知機能の一部である、実行機能(状況に応じて適切に注意を切り替える力)、認知機能速度(複雑な視知覚情報を認識し、応答し、運動協調する力)をサポートすることが報告されています。」の関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられる。

【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。