

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）

1. タイトル

標題：機能性関与成分βラクトリン（グリシン-トレオニン-トリプトファン-チロシン）含有ホエイペプチドによる認知機能（記憶機能）の改善効果に関する研究レビュー

商品名：記憶ケアドリンク βラクトリン 100ml

機能性関与成分名：βラクトリン

表示しようとする機能性：本品にはβラクトリンが含まれます。βラクトリンには加齢に伴って低下する記憶力（手がかりをもとに思い出す力）を維持することが報告されています。

作成日：2020年2月13日

届出者名：雪印メグミルク株式会社

2. 抄録

【目的】

乳由来成分が認知機能を改善する可能性が知られている。その一つにホエイタンパク質由来ペプチドであるβラクトリンがあるが、有効性に関する総合的な評価は報告されていない。そこで、本研究レビューでは「健常成人がβラクトリン含有ホエイペプチドを摂取するとプラセボと比較して認知機能のひとつである記憶機能が改善されるか」というリサーチクエスション（RQ）について検証した。

【方法】

上記RQに該当する文献を、文献検索データベース（英語：PubMed、日本語：JDream III）および臨床試験登録サイト（UMIN-CTR）を用いて検索した。研究の質はバイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性および出版バイアスについて評価し、結果の統合は定行的に行った。

【結果】

2報の文献が上記RQに該当した。研究の質をまとめると、バイアス・リスク：低、非直接性：なし、不精確：やや不精確、非一貫性：効果の方向性が概ね一致、出版バイアス：低と評価され、総合的に、効果に中程度の確信がある、と判断した。研究内容を要約すると、「認知機能の低下の自覚がある健常成人（45～75歳、妊婦・授乳婦を除く）が、βラクトリン1.6mgを含有するホエイペプチドを摂取することで、認知機能の一つである記憶機能の改善、具体的には、図形や最初の文字という手がかりによって色や言葉を呼び起こす検査のスコアが、プラセボに比べて有意に改善した」という結果が示された。

【結論】

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

レビューの結果、「本品にはβラクトリンが含まれます。βラクトリンには加齢に伴って低下する記憶力（手がかりをもとに思い出す力）を維持することが報告されています。」という機能性表示は妥当と判断した。限界としては、サブグループ解析による有効性が含まれていた点に限界があると考えます。

はじめに

3. 論拠

近年、我が国では総人口の漸減とともに高齢者層の割合が増加し続けており、加齢に伴う各種生理機能の維持および低下の緩和が高齢化社会における重要な課題の一つとなっている。

例えば、加齢による認知機能の低下は自然に生じる生理現象であり、軽度の物忘れ・記憶機能の低下のような生理的健忘はその代表的なものである。しかし、それが日常生活に支障をきたすような状態となった場合、介護や医療問題等の社会問題を引き起こす大きな要因となる。そのため、要治療となる前の健全状態のうちから、認知機能の低下抑制や改善を試み、継続することは大きな意義を持つ。

記憶機能等の認知機能は、運動や睡眠等の生活習慣とともに食事の質や内容によっても影響を受ける。認知機能の低下に対する根本的な治療法が確立されていない現在、認知機能低下の抑制・改善が期待できる食品・食品成分を日常の食事に積極的に取り入れることは、現実的な対応策のひとつとして期待される。

食品と認知機能との関係に関する研究の中で、乳製品の摂取が認知機能の改善に有効であるという調査研究がある（参考文献1）。これは、乳中の何らかの成分が認知機能の改善に関与している可能性を示している。

実際に、認知機能の改善に有効と考えられる乳由来成分がいくつか知られているが、その中のひとつにホエイタンパク質由来ペプチドであるβラクトリン（グリシン-トレオニン-トリプトファン-チロシン）がある（参考文献2）。ホエイは乳の分画物のひとつであり、ヨーグルトの上清やチーズ製造時の上清が代表的なものである。ホエイは、栄養価の高いタンパク質であるホエイタンパク質を含む食品素材としても供給されており食経験も豊富である。また、そのホエイタンパク質を酵素分解したホエイペプチドも食品素材としてよく知られており、βラクトリンは、そのホエイペプチドの中でアミノ酸配列がわかっているペプチドのひとつである。

ホエイタンパク質由来ペプチドの摂取が、薬剤誘導健忘モデルマウスの認知機能を改善する作用が報告されており、検討したペプチドの中でβラクトリンの有効性が最も高いことが見出されている（参考文献2）。さらに、βラクトリンの経口摂取によって、認知機能の維持・改善に関連する生化学的因子の産生が促進されることや、認知機能評価の各種行動試験の指標が改善されること等が、非臨床試験で示されている（参考文献2-6）。

このように、βラクトリンが認知機能の改善に有効である可能性が示唆されているが、健全成人を対象に、βラクトリンの摂取による記憶機能等の認知機能に対する有効性について、研究レビュー等でそのエビデンスの信頼性を総合

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

的に評価した文献は確認されていない。

そこで、本研究レビューでは、「健常成人が β ラクトリン含有ホエイペプチドを摂取するとプラセボと比較して認知機能のひとつである記憶機能が改善されるか」というリサーチクエスションについて検証した。

(参考文献1) Ogata et al. *Clinical Nutrition*. 2016;35(2):507-13. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.023.

(参考文献2) Ano et al. *Neurobiology of Aging*. 2018;72:23-31. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.016.

(参考文献3) Ayabe et al. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2020. doi: 10.1080/09168451.2020.1714424.

(参考文献4) Ano et al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020. doi: 10.3233/jad-190997.

(参考文献5) Ayabe et al. *Nutrients*. 2019;11(10). doi: 10.3390/nu11102469.

(参考文献6) Ano et al. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2019;65(5):430-4. doi: 10.3177/jnsv.65.430.

4. 目的

本研究レビューでは、「健常成人が β ラクトリン含有ホエイペプチドを摂取するとプラセボと比較して認知機能のひとつである記憶機能が改善されるか」というリサーチクエスションについて検証した。

方法

5. プロトコールと登録

本研究レビューのプロトコールはレビューワーA、Bおよびレビュー協力者Cの同意によって決定した。なお、公的データベースへのプロトコール登録は行わなかった。

6. 適格基準

適格基準となるPICOSは以下のように設定した。

P (被検者) : 健常成人

I (介入) : β ラクトリン (グリシン - トレオニン - トリプトファン - チロシン) 含有ホエイペプチドの経口摂取

C (比較) : プラセボの経口摂取

O (評価項目) : 認知機能 (記憶機能)

S (研究デザイン) : ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験

発表言語は英語および日本語とした。

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

発表形態は査読のある学術誌に掲載された原著論文とした。

7. 情報源

英語論文はPubMed、日本語論文はJDream III (JSTPlus)を用いて検索した。出版バイアスの評価は臨床試験登録サイト UMIN-CTR を用いて検索した。

8. 検索

レビューワーA と B が下記検索式を用いてPubMed (2020年2月2日)、JDream III (JSTPlus) (2020年2月7日) およびUMIN-CTR (2020年2月6日) 上で検索した。検索結果の詳細は「データベース検索結果 (別紙様式 (V) -5)」に記載した。

①PubMed

- #1 whey[All Fields] AND peptide[All Fields]
- #2 lactolin[All Fields]
- #3 glycine[All Fields] AND threonine[All Fields] AND tryptophan[All Fields] AND tyrosine[All Fields]
- #4 Gly[All Fields] AND Thr[All Fields] AND Trp[All Fields] AND Tyr[All Fields]
- #5 GTWY[All Fields]
- #6 memory[All Fields] OR cognitive[All Fields]
- #7 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND #6

②JDream III (JSTPlus)

- L1 (ホエイ OR ホエー) AND ペプチド
- L2 ラクトリン
- L3 グリシン AND (トレオニン OR スレオニン) AND トリプトファン AND チロシン
- L4 GTWY
- L5 記憶 OR 認知
- L6 L1 OR L2 OR L3 OR L4
- L7 L5 AND L6: 16

③UMIN-CTR

「臨床試験のフリーワード検索」
検索キーワード：食品 AND 認知

9. 研究の選択

(#9a) スクリーニング方法

論文選択において、1次スクリーニング (標題と抄録による除外の判断) および2次スクリーニング (本文を入手し、適格基準に合致しているかを精査)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

は、レビューワーA およびレビューワーB が独立して実施した。その後、両者で照合し判断が一致しなかった論文については両者が協議し決定した。さらに不一致の場合はレビュー協力者 C に判断を委ねた。スクリーニング結果は「文献検索フローチャート (別紙様式 (V) -6)」に示した。

(#9b) 適格性

該当する論文の選択は「# 6. 適格基準」に基づいて行った。

(#9c) 採択基準

「# 6. 適格基準」に基づいて選択した論文の中、PICOS およびバイアス・リスクに重度の問題がないものを採用文献とした。なお、採用した文献は、それぞれ異なる認知機能検査法を用いていたため、メタアナリシスによる定量的統合は計画しなかった。

10. データの収集プロセス

精査した採用文献の概要を「採用文献リスト (別紙様式 (V) -7)」にまとめた。採用文献から抽出したデータはアウトカム毎に「各論文の質評価シート (臨床試験 (ヒト試験)) (別紙様式 (V) -11a)」にまとめた。この作業はレビューワーA とレビューワーB が独立して実施し、不一致がある場合は両者が協議して決定した。さらに疑義があった場合はレビュー協力者 C に判断を委ねた。なお、論文中のデータがグラフのみの場合、平均値と標準偏差について著者へ電子メールで照会した。

11. データ項目

「採用文献リスト (別紙様式 (V) -7)」を用いて、採用文献から著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法 (ITT、FAS、PPS 等)、主要アウトカム、副次アウトカム、害 (有害事象の有無)、および査読の有無に関して抽出した。

12. 個々の研究のバイアス・リスク

(#12a) バイアス・リスク

「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン (消費者庁)」に従い、「各論文の質評価シート (臨床試験 (ヒト試験)) (別紙様式 (V) -11a)」を用いて評価した。具体的な評価項目は次の 8 項目である。

- (1) ランダム化 (選択バイアス)
- (2) 割り付けの隠蔽 (選択バイアス)
- (3) 参加者 (盲検性バイアス)
- (4) アウトカム評価者 (盲検性バイアス)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- (5)ITT/FAS/PPS (症例減少バイアス)
- (6)不完全アウトカムデータ (症例減少バイアス)
- (7)選択的アウトカム報告
- (8)その他のバイアス (利益相反または資金提供、被験者コンプライアンス)

各項目の評価は、バイアスが低い場合は0、バイアスに中程度の疑いがある場合は-1、バイアスが高い場合は-2とした。評価基準は次の通りである。

- (1): 詳細に記載されている (0)、記載されているが具体的な説明がない (-1)、不記載または重大な問題がある (-2)
- (2): 詳細に記載されている (0)、記載されているが具体的な説明がない (-1)、不記載または重大な問題がある (-2)
- (3): 二重盲検 (0)、一重盲検 (-1)、不記載または重大な問題がある (-2)
- (4): 適切に実施されていることが明確 (0)、具体的方法の不記載等、適切な実施への疑義 (-1)、重大な問題がある (-2)
- (5): 解析対象が ITT または FAS と判断される (0)、解析対象が PPS と判断される (-1)、判断できない (-2)
- (6): データの欠損数・理由が介入群と対照群で、同等 (0)、軽度の不均衡 (-1)、重度の不均衡 (-2)
- (7): 登録された研究プロトコル通りのアウトカム評価 (0)、登録された研究プロトコルからの逸脱または登録された研究プロトコルが特定できないが研究レビューへの影響が軽微 (-1)、重大な問題がある (-2)
- (8): バイアス・リスクが、特に見当らない (0)、軽度 (-1)、重大な問題がある (-2)

「各論文の質評価シート (臨床試験 (ヒト試験)) 別紙様式 (V) -11a」におけるバイアス・リスクのまとめは、上記 8 項目の合計が-13 以下を「高 (-2)」、-12~-6 を「中 (-1)」、-5~0 を「低 (0)」とした。なお、バイアス・リスクのまとめが「高」となった場合、本研究レビューの評価から除外した。

(#12b) 非直接性

採用文献と本研究レビューの PICO との間に、どの程度の無関係性が存在するかを「各論文の質評価シート (臨床試験 (ヒト試験)) (別紙様式 (V) -11a)」を用いて評価した。PICO の各項目 (対象、介入、対照、アウトカム) について、関係が直接的でない場合は-1、直接的である場合は 0 とした。非直接性のまとめは、0~1 項目の場合「非直接性なし (0)」、2~4 項目の場合「非直接性あり (-1)」とした。

(#12c) 不精確

不精確は、主要アウトカムの被験者数 (サンプルサイズ) によって評価し、全体で 100 以上の場合を「精確 (0)」、21~99 の場合を「やや不精確 (-

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

1)」、20 以下の場合「不精確 (-2)」とした。この区分は、「機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業 報告書.平成 29 年 3 月」^(参考文献 7)に記載の値を採用した。評価は「エビデンス総体の質評価シート (別紙様式 (V) -13a)」に記載した。

(参考文献 7) 消費者庁. 機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業 報告書.平成 29 年 3 月.

(#12d) 非一貫性

本研究レビューではメタアナリシスを実施しないため、定性的な評価として、効果の方向性が、全ての研究で一致している (0)、多くの研究で一致している (-1)、均一性がない (-2) とした (「エビデンス総体の質評価シート (別紙様式 (V) -13a)」)。

1 3. 要約尺度

主要アウトカムは認知機能のひとつである記憶機能である。記憶機能は、言語流暢性課題 (Verbal Fluency Task, VFT)、日常記憶チェックリスト (everyday memory checklist, EMC)、ウェクスラー記憶検査改訂版 (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R)、および標準言語性対連合学習検査 (Standard verbal Paired-Associate learning test, S-PA) によって測定した。これらは全て連続変数であるため、群間の平均値差を要約尺度とし、「各論文の質評価シート (臨床試験 (ヒト試験)) (別紙様式 (V) -11a)」および「エビデンス総体の質評価シート (別紙様式 (V) -13a)」にまとめ、本文中の結果にも記載した。

1 4. 結果の統合

採用した文献は、それぞれ異なる認知機能検査法を用いていたため、メタアナリシスによる結果の定量的統合は実施しなかった。

1 5. 全研究のバイアス・リスク

(#15a) 臨床試験登録の検索

出版バイアスを評価するために、臨床試験登録サイトである UMIN-CTR で検索した。

(#15b) 著者への問合せ

抽出された文献について、論文中的数据がグラフのみの場合平均値と標準偏差について著者へ照会した。

(#15c) (事後メタアナリシス時) ファンネル・プロット

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

メタアナリシスを行わないため実施しなかった。

(#15d) 研究内での選択的報告及びその他の記述

研究内で選択的に報告すべき事項（非一貫性の高い報告の除外等）はなかった。

1 6 . 追加的解析

メタアナリシスを行わないため実施しなかった。

結果

1 7 . 研究の選択

採用文献の抽出までの過程を、「データベース検索結果（別紙様式 (V) - 5）」および「文献検索フローチャート（別紙様式 (V) - 6）」に示した。

その結果、文献検索データベースから最終的に抽出された文献は、PubMed から 24 報、JDream III から 16 報、重複 7 報であった。さらに他の情報源から特定された文献 1 報とともに、1 次スクリーニングで 2 報に絞り込んだ。

次に、2 次スクリーニングとして、本文を入手し適格基準に合致しているかを精査したところ、除外した文献はなく、採用文献は 2 報となった。

このように選択された採用文献から、「# 1 1 . データ項目」の項に定めた項目を抽出し、「採用文献リスト（別紙様式 (V) - 7）」にまとめた。

1 8 . 研究の特性

「採用文献リスト（別紙様式 (V) - 7）」を基に、選択された採用文献の特性を研究のセッティング（実施場所）、研究デザイン、PICO、および解析方法（ITT、FAS、PPS 等）を中心に要約した。

(1) 採用文献 1 (Kita M, Obara K, Kondo S, Umeda S, Ano Y. Effect of Supplementation of a Whey Peptide Rich in Tryptophan-Tyrosine-Related Peptides on Cognitive Performance in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* 2018; 10: 899. doi: 10.3390/nu10070899.)

研究は日本国内で実施された。

研究デザインは、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であった。

被検者は、認知機能の低下（注意力低下、健忘、特に、人や物の名前の失念）の自覚がある健常成人（45～65 歳、妊婦・授乳婦を除く）であった。

介入群は、βラクトリン 1.6mg を含有するホエイペプチド 1g（タブレット）を、毎日、12 週間摂取した。

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

対照群は、マルトデキストリン 1g (タブレット) を、毎日、12 週間摂取した。

解析方法は、FAS およびサブグループ解析であった。

FAS の解析対象人数は、介入群で 48 人 (男性 17 名、女性 31 名、年齢 52.3 ± 4.3 (平均 \pm SD))、対照群で 50 人 (男性 17 名、女性 33 名、年齢 51.8 ± 5.2 (平均 \pm SD)) であった。

サブグループ解析は 2 種類実施されており、①疲労感 VAS (Visual Analogue Scale) 検査で主観的な疲労感が高かったグループでの解析 (介入群 19 名、対照群 21 名) および②POMS2 (Profile of Mood States 2nd edition) 検査 (総合的気分状態) で主観的な疲労感が高かったグループでの解析 (介入群 12 名、対照群 13 名) が行われた。

主要アウトカムは、認知機能のひとつである記憶機能であり、言語流暢性課題 (Verbal Fluency Task, VFT) および日常記憶チェックリスト (everyday memory checklist, EMC) による評価であった。

(2) 採用文献 2 (Kita M, Kobayashi K, Obara K, Koikeda T, Umeda S, Ano Y. Supplementation With Whey Peptide Rich in beta-Lactolin Improves Cognitive Performance in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13: 399. doi: 10.3389/fnins.2019.00399.)

研究は日本国内で実施された。

研究デザインは、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であった。

被検者は、認知機能の低下 (注意力低下、健忘、特に、人や物の名前の失念) の自覚がある健常成人 (50~75 歳、妊婦・授乳婦を除く) であった。

介入群は、 β ラクトリン 1.6mg を含有するホエイペプチド 1g (タブレット) を、毎日、12 週間摂取した。

対照群は、マルトデキストリン 1g (タブレット) を、毎日、12 週間摂取した。

解析方法は PPS であり、解析対象人数は、介入群で 51 人 (男性 17 名、女性 34 名、年齢 60.7 ± 5.7 (平均 \pm SD))、対照群で 53 人 (男性 20 名、女性 33 名、年齢 61.2 ± 5.6 (平均 \pm SD)) であった。

主要アウトカムは、認知機能のひとつである記憶機能であり、ウェクスラー記憶検査改訂版 (Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R) および標準言語性対連合学習検査 (Standard verbal Paired-Associate learning test, S-PA) による評価であった。

上記 2 報の研究の特性を要約すると、試験は日本国内で行われ、研究デザインは全てランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であった。被検者は認知機能の低下の自覚がある健常成人 (45~75 歳、妊婦・授乳婦を除く) であり、 β ラクトリン 1.6mg を含有するホエイペプチド 1g (タブレット) を、毎日、12 週間摂取していた。比較対照 (プラセボ) は、でんぷんを酵素分解したマルトデキストリン 1g (タブレット) であった。主要評価項目は認知機能のひ

とつである記憶機能であった。

19. 研究内のバイアス・リスク

(1) バイアス・リスクの評価

バイアス・リスクは、「(#12a) バイアス・リスク」の項に記載した評価基準に従い評価し、「各論文の質評価シート（臨床試験（ヒト試験））（別紙様式 (V) -11a)」に記載した。

(採用文献 1)

採用文献 1 のバイアス・リスクの各項目の評価は下記の通りであった。

(1)ランダム化（選択バイアス）：

詳細に記載されているため 0 とした。

(2)割り付けの隠蔽（選択バイアス）：

詳細に記載されているため 0 とした。

(3)参加者（盲検性バイアス）：

二重盲検であるため 0 とした。

(4)アウトカム評価者（盲検性バイアス）：

適切に実施されていることが明確であるため 0 とした。

(5)ITT/FAS/PPS（症例減少バイアス）：

・全体解析は FAS と判断されるため 0 とした。

・サブグループ解析①および②は ITT/FAS/PPS のいずれとも判断できないため -2 とした。

(6)不完全アウトカムデータ（症例減少バイアス）：

割付直後 (ITT) の人数は 101 名 (介入群：50 名、対照群：51 名) であった。

・全体解析 (FAS) では解析人数が 98 名 (介入群：48 名、対照群：50 名) であり、データの欠損数・理由が介入群と対照群で同等と判断されるため 0 とした。

・サブグループ解析①では解析人数が 40 名 (介入群：19 名、対照群：21 名) であり、データの欠損数・理由が介入群と対照群で重度の不均衡があると判断されるため -2 とした。

・サブグループ解析②では解析人数が 25 名 (介入群：12 名、対照群：13 名) であり、データの欠損数・理由が介入群と対照群で重度の不均衡があると判断されるため -2 とした。

(7)選択的アウトカム報告：

登録された研究プロトコル (UMIN000027644) 通りのアウトカム評価であったため 0 とした。

(8)その他のバイアス（利益相反または資金提供、被験者コンプライアンス、等）：

利益相反および資金提供に関して適切に記載されており、データ収集や解析に影響がないと判断された。被験者コンプライアンスに関しても適切に記載されており、バイアス・リスクが特に見当たらないことから、0

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

とした。

採用文献 1 のバイアス・リスクのまとめは次の通りである。

- ・全体解析では、上記 8 項目の合計が 0 であり、-5~0 の範囲であるため「低 (0)」と評価した。
- ・サブグループ解析①および②では、上記 8 項目の合計が-4 であり、-5~0 の範囲であるため「低 (0)」と評価した。

(採用文献 2)

採用文献 2 のバイアス・リスクの各項目の評価は下記の通りであった。

- (1)ランダム化 (選択バイアス) :
詳細に記載されているため 0 とした。
- (2)割り付けの隠蔽 (選択バイアス) :
詳細に記載されているため 0 とした。
- (3)参加者 (盲検性バイアス) :
二重盲検であるため 0 とした。
- (4)アウトカム評価者 (盲検性バイアス) :
適切に実施されていることが明確であるため 0 とした。
- (5)ITT/FAS/PPS (症例減少バイアス) :
PPS と判断されるため-1 とした。
- (6)不完全アウトカムデータ (症例減少バイアス) :
割付直後 (ITT) の人数は 114 名 (介入群 : 57 名、対照群 : 57 名) であった。
PPS の解析人数が 104 名 (介入群 : 51 名、対照群 : 53 名) であり、データの欠損数・理由が介入群と対照群で同等と判断されるため 0 とした。
- (7)選択的アウトカム報告 :
登録された研究プロトコル (UMIN000030461) 通りのアウトカム評価であったため 0 とした。
- (8)その他のバイアス (利益相反または資金提供、被験者コンプライアンス、等) :
利益相反および資金提供に関して適切に記載されており、データ収集や解析に影響がないと判断された。被験者コンプライアンスに関しても適切に記載されており、バイアス・リスクが、特に見当たらないことから 0 とした。

採用文献 2 のバイアス・リスクのまとめについては、上記 8 項目の合計が-1 であり、-5~0 の範囲であるため「低 (0)」と評価した。

(2) 非直接性の評価

非直接性は、「(#12b) 非直接性」の項に記載した評価基準に従い、採用文献と本研究レビューの PICO との間にどの程度の無関係性 (非直接性) が存在するかを評価し、「各論文の質評価シート (臨床試験 (ヒト試験)) (別紙

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

様式（V）-11a）」に記載した。

PICOの各項目（対象、介入、対照、アウトカム）について、関係が直接的でない場合は-1、直接的である場合は0とした。非直接性のまとめは、0～1項目の場合「非直接性なし（0）」、2～4項目の場合「非直接性あり（-1）」とした。

（採用文献1）

採用文献1の被験者は認知機能の低下（注意力低下、健忘、特に、人や物の名前の失念）の自覚がある健常成人（妊婦・授乳婦を除く）であり、本研究レビューの対象である健常成人との関係性が直接的であるため非直接性は0とした。

採用文献1の介入はβラクトリン（グリシン-トレオニン-トリプトファン-チロシン）含有ホエイペプチド（タブレット）の経口摂取であり、本研究レビューの介入であるβラクトリン（グリシン-トレオニン-トリプトファン-チロシン）含有ホエイペプチドの経口摂取との関係性が直接的であるため非直接性は0とした。

採用文献1の対照はマルトデキストリン1g（タブレット）の経口摂取であり、本研究レビューの対照であるプラセボの経口摂取との関係性が直接的であるため非直接性は0とした。

採用文献1のアウトカムは記憶機能であり、言語流暢性課題および日常記憶チェックリスト（日常記憶の障害度）による評価であった。これらは記憶機能の検査法として信頼性の高いものであり、本研究レビューのアウトカムである記憶機能等の認知機能との関係性が直接的であるため非直接性は0とした。

以上のことから、採用文献1の非直接性のまとめは、非直接性に該当する項目がなかったため「非直接性なし（0）」とした。

（採用文献2）

採用文献2の被験者は認知機能の低下（注意力低下、健忘、特に、人や物の名前の失念）の自覚がある健常成人（妊婦・授乳婦を除く）であり、本研究レビューの対象である健常成人との関係性が直接的であるため非直接性は0とした。

採用文献2の介入はβラクトリン（グリシン-トレオニン-トリプトファン-チロシン）含有ホエイペプチド（タブレット）の経口摂取であり、本研究レビューの介入であるβラクトリン（グリシン-トレオニン-トリプトファン-チロシン）含有ホエイペプチドの経口摂取との関係性が直接的であるため非直接性は0とした。

採用文献2の対照はマルトデキストリン1g（タブレット）の経口摂取であり、本研究レビューの対照であるプラセボの経口摂取との関係性が直接的であるため非直接性は0とした。

採用文献2のアウトカムは記憶機能であり、ウェクスラー記憶検査改訂版および標準言語性対連合学習検査による評価であった。これらは記憶機能の検査法として信頼性の高いものであり、本研究レビューのアウトカムである記憶機能等の認知機能との関係性が直接的であるため非直接性は0と

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

した。

以上のことから、採用文献2の非直接性のまとめは、非直接性に該当する項目がなかったため「非直接性なし(0)」とした。

(3) 不精確の評価

不精確は「(#12c) 不精確」の項に記載した評価基準に従い評価し、「エビデンス総体の質評価シート（別紙様式（V）-13a）」に記載した。

評価基準は主要アウトカムの被験者数（サンプルサイズ）としたが、認知機能に関しては、被験者数の基準は現時点では特に設定されていない^(参考文献8)。そのため、本研究レビューでは、「機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業 報告書.平成29年3月」^(参考文献7)に記載の値を採用し、全体で100以上の場合を「精確(0)」、21～99の場合を「やや不精確(-1)」、20以下の場合「不精確(-2)」とした。

(参考文献7) 消費者庁. 機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業 報告書.平成29年3月.

(参考文献8) 消費者庁. 機能性表示食品における軽症者データの取扱いに関する調査・検討事業 報告書. 平成31年3月.

(採用文献1)

- ・全体解析(FAS)では解析人数が全体で98名であるため、「やや不精確(-1)」とした。
- ・サブグループ解析①では解析人数が全体で40名であるため、「やや不精確(-1)」とした。
- ・サブグループ解析②では解析人数が全体で25名であるため、「やや不精確(-1)」とした。

(採用文献2)

解析人数(PPS)が全体で104名であるため、「精確(0)」とした。

(4) 非一貫性の評価

非一貫性は「(#12d) 非一貫性」の項に記載した評価基準に従い評価し、「エビデンス総体の質評価シート（別紙様式（V）-13a）」に記載した。本研究レビューではメタアナリシスを実施しないため、定性的な評価として、効果の方向性が、全ての研究で一致している(0)、多くの研究で一致している(-1)、均一性がない(-2)とした

(採用文献1)

- ・全体解析では、記憶機能の効果指標（言語流暢性課題）について有意な介入効果は認められなかった。
- ・サブグループ解析①（疲労感VAS検査で主観的な疲労感が高かったグループ）では、記憶機能の効果指標である言語流暢性課題（文字流暢性）お

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

よび日常記憶チェックリストにおいて有意な介入効果が認められた。
・サブグループ解析② (POMS2 検査 (総合的気分状態) で主観的な疲労感が高かったグループ) では、記憶機能の効果指標である言語流暢性課題 (文字流暢性) において有意な介入効果が認められた。

このように、採用文献 1 では 2 つの異なるサブグループ解析で、それぞれ有意な効果が示されている。ただし、サブグループ解析は探索的な位置づけとされているため^(参考文献 9)、採用文献 1 のサブグループ解析結果は補足的な位置づけとした。

(参考文献 9) 厚生省医薬安全局審査管理課長. 「臨床試験のための統計的原則」について. 医薬審・第 1047 号. 平成 10 年 11 月 30 日.

(採用文献 2)

記憶機能の効果指標であるウェクスラー記憶検査改訂版 (視覚性対連合 I) において有意な介入効果が認められた。

以上のように、採用文献 2 では有意な効果が示されている。一方、上述のように採用文献 1 は探索的位置づけではあるが、サブグループ解析に関するバイアス・リスク (まとめ) が、前述 (# 19. 研究内のバイアス・リスク: (1) バイアス・リスクの評価) のように「低 (0)」であることを考慮すると、採用文献 1 と採用文献 2 との間に均一性がないとは言えないことから、「効果の方向性が多くの研究で一致している (-1)」と評価した。

20. 個別の研究の結果

(#20a) 各介入群の単純な要約データの記述

各採用文献の要約データを、「各論文の質評価シート (臨床試験 (ヒト試験)) (別紙様式 (V) -11a)」に示した。

(採用文献 1)

- ・FAS 解析では、 β ラクトリン 1.6mg を含有するホエイペプチド 1g の摂取による記憶機能の効果指標 (言語流暢性課題) について有意な介入効果は認められなかった。
- ・サブグループ解析① (疲労感 VAS 検査で主観的な疲労感が高かったグループ) では、 β ラクトリン 1.6mg を含有するホエイペプチド 1g の摂取によって、6 週目における言語流暢性課題 (文字流暢性) のスコアが対照群との平均値差で 2.3 ($p < 0.05$) であり、介入による記憶機能の有意な改善効果が認められた。また、12 週目における日常記憶チェックリスト (日常記憶の障害度) のスコアが対照群との平均値差で -0.8 ($p < 0.05$) であり、介入による記憶機能の有意な改善効果が認められた。
- ・サブグループ解析② (POMS2 検査 (総合的気分状態) で主観的な疲労感

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

が高かったグループ) では、 β ラクトリン 1.6mg を含有するホエイペプチド 1g の摂取によって、6 週目における言語流暢性課題 (文字流暢性) のスコアが対照群との平均値差で 2.3 ($p < 0.05$) であり、介入による記憶機能の有意な改善効果が認められた。

(採用文献 2)

β ラクトリン 1.6mg を含有するホエイペプチド 1g の摂取によって、12 週目におけるウェクスラー記憶検査改訂版 (視覚性対連合 I) のスコアが対照群との平均値差で 1.2 ($p = 0.022$) であり、介入による記憶機能の有意な改善効果が認められた。

β ラクトリン 1.6mg を含有するホエイペプチド 1g の摂取によって、12 週目における標準言語性対連合学習検査 (無関係対語—第 2) のスコアが対照群との平均値差で 0.97 ($p = 0.051$) であり、介入による記憶機能の改善傾向が認められた。

(#20b) 効果の推定量と信頼区間の記述

メタアナリシスを実施しなかったため記述しなかった。

2 1. 結果の統合

採用した文献は、それぞれ異なる認知機能検査法を用いていたためメタアナリシスによる定量的統合は計画しなかった。

2 2. 全研究のバイアス・リスク

全研究のバイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性、およびその他バイアスの総合的評価は、「エビデンス総体の質評価シート (別紙様式 (V) - 13a)」にまとめた。

(1) バイアス・リスク

「# 1 9. 研究内のバイアス・リスク、(1) バイアス・リスクの評価」の項に記載したように、採用文献 1 のバイアス・リスクのまとめは、全体解析ならびにサブグループ解析①および②の全てで「低 (0)」と評価された。採用文献 2 のバイアス・リスクのまとめも「低 (0)」であった。

よって、採用した文献全てでバイアス・リスクのまとめが「低 (0)」であったため、バイアス・リスクは「低 (0)」と評価した。

(2) 非直接性

「# 1 9. 研究内のバイアス・リスク、(2) 非直接性の評価」の項に記載したように、非直接性のまとめは、採用文献 1 および採用文献 2 とともに非直接性に該当する項目がなかったため、非直接性は「非直接性なし (0)」と評価

した。

(3) 不精確

「# 19. 研究内のバイアス・リスク、(3) 不精確の評価」の項に記載したように、採用文献1では全体解析および2つのサブグループ解析ともに「やや不精確 (-1)」であり、採用文献2では「精確 (0)」であった。よって、総合的評価としては「やや不精確 (-1)」とした。

(4) 非一貫性

「# 19. 研究内のバイアス・リスク、(4) 非一貫性の評価」の項に記載したように、「効果の方向性が多いの研究で一致している (-1)」と評価されたため、全研究の非一貫性は「効果の方向性が多いの研究で一致している (-1)」とした。

(5) その他 (出版バイアス)

研究が選択的に出版されることによるバイアスを、UMIN-CTR の「臨床試験のフリーワード検索」で「食品 AND 認知」のキーワードを用いて検索した。その結果、114 件が確認された。その中で、本研究レビューで採択された採用文献の他に、本研究レビューの PICO に合致した試験は確認されなかった。このことから、出版バイアスは「低 (0)」と評価した。

23. 追加的解析

メタアナリシスを行わなかったため実施しなかった。

考察

24. エビデンスの要約

(1) 有効性について

記憶機能を含む認知機能の定量的な評価には様々な神経心理学的検査法が用いられる。個々の検査法には各々の特性があるため複数の検査法による総合的な評価が必要となる^(参考文献 10)。

認知機能の検査法は、信頼性・妥当性が確認されているものを用いることが望ましく、また、複数の機能を評価した際に一部の機能のみに有効性が認められた場合でも意味のある結果とみなされること、ならびに、本研究レビューで記憶機能への有効性を評価した検査法である「ウェクスラー記憶検査」および「言語流暢性課題」は、信頼性・妥当性のある検査法であることが、有識者による検討会及びワーキング・グループ^(参考文献 8)によって確認されている。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

本研究レビューのアウトカムである記憶機能改善の介入による有効性については、「ウェクスラー記憶検査改訂版（視覚性対連合Ⅰ）」によって示されており、介入群が対照群に比べて有意なスコア改善を示した（採用文献2）。この検査では、まず、各種図形とその色を記憶し、その後、ある図形が提示され、その図形が最初に示していた色を想起する。すなわち、図形という手がかりによって色の記憶を呼び起こす作業と言える。

記憶機能に対する介入の有効性は、採用文献1におけるサブグループ解析によっても示されている。その解析では、疲労感VAS検査で主観的な疲労感が高かったグループ（サブグループ①）、およびPOMS2検査（総合的気分状態）で主観的な疲労感が高かったグループ（サブグループ②）の両方において、介入による「言語流暢性課題（文字流暢性）」の有意な改善（群間差）が示されている。サブグループ①と②はそれぞれ異なった指標で選択されたグループであるが、その両方で有意な有効性が示されていることから、介入の有効性を強く示唆する情報と考えられる。ここで用いられた検査法（「言語流暢性課題（文字流暢性）」）は、特定の語頭音から始まる単語（例：「あ」のつく言葉）を想起し報告する課題である。すなわち、最初の文字という手がかりによって、記憶されている言葉呼び起こす作業と言える。

このように、介入（βラクトリン含有ホエイペプチドの摂取）によって、記憶機能の中で、特に、手がかりをもとに思い出す機能の改善（有効性）が対照群との有意な群間差として示された。

（参考文献8）消費者庁. 機能性表示食品における軽症者データの取扱いに関する調査・検討事業 報告書. 平成31年3月.

（参考文献10）河月稔. 神経心理学的検査. 医学検査. 2017;66:11-21.

（2）機能性関与成分の定量的・定性的同等性について

本研究レビューの採用文献では、1日あたり、βラクトリン1.6mgを含有するホエイペプチド1gの摂取による記憶機能の改善が示されている。一方、機能性を表示しようとする商品も1個あたりβラクトリン1.6mgを含有するホエイペプチドを含むことから、定量的同等性があると判断できる。

本研究レビューの採用文献で用いられたβラクトリン含有ホエイペプチドは、機能性を表示しようとする商品に配合するものと同じ方法で製造されたものであることから、定性的同等性があると判断できる。

（3）研究の外挿性について

採用文献は日本で実施された臨床試験であるため、人種に関する外挿性の問題はないと考えられる。

採用文献における対象者の特性は、認知機能の低下（注意力低下、健忘、特に、人や物の名前失念）の自覚がある健常成人（男女、妊婦・授乳婦を除く）であり、被験者募集時の年齢は、採用文献1で45～65歳、採用文献2で50～75歳であった。

よって、健常成人の中でも、特に、物忘れ等が気になり始める中高年への

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

外挿性が高いと考えられる。なお、45歳以上を中高年と呼ぶことに関しては、有識者による検討会及びワーキング・グループ^(参考文献8)においても妥当と考えられている。

(参考文献8) 消費者庁. 機能性表示食品における軽症者データの取扱いに関する調査・検討事業 報告書. 平成31年3月.

(4) エビデンス総体について

「#22. 全研究のバイアス・リスク」の項でまとめたように、バイアス・リスク（まとめ）は「低(0)」、非直接性は「非直接性なし(0)」、不精確は「やや不精確(-1)」、非一貫性は「効果の方向性が多くの研究で一致している(-1)」、および、その他（出版バイアス）は「低(0)」と評価された。

このことから、エビデンス総体については、「中(B)：効果に中程度の確信がある」と評価した。

(5) 有害事象について

機能性関与成分であるβラクトリンを含むホエイペプチドは、牛乳由来の成分として有史以前からの食経験があるとともに、タンパク質補給用食品としての販売実績が13年以上にわたる。

機能性関与成分であるβラクトリンと薬剤との相互作用については、「国立健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性の情報」、「城西大学薬学部食品-医薬品相互作用データベース」、「JDreamⅢ」、および「PubMed」を用いて検索したが、該当する情報はなかった。

また、採用文献1および2の中でも、βラクトリンを含むホエイペプチドの摂取による有害事象は報告されていない。

(6) 研究レビューの結果と表示しようとする機能性との関連性について

研究レビューの結果、主要アウトカムは、「認知機能の低下の自覚がある健康成人(45~75歳)が、βラクトリンを含有するホエイペプチドを摂取することで、認知機能の一つである記憶機能の改善、具体的には、図形や最初の文字という手がかりによって色や言葉を呼び起こす機能の改善」を示している。

一方、表示しようとする機能性は、「本品にはβラクトリンが含まれます。βラクトリンには加齢に伴って低下する記憶力（手がかりをもとに思い出す力）を維持することが報告されています。」である。

エビデンスの強さが「効果に中程度の確信がある(中(B))」ことを含め総合的に判断すると、得られた主要アウトカムから当該機能性を表示することは妥当と考えられる。

25. 限界

(#25a) 研究レベルとアウトカムレベルでの限界の記述

バイアス・リスクは「低 (0)」であったものの、探索的な位置付けとされているサブグループ解析による有効性の結果が含まれていた点に限界があると考えられる。

(#25b) レビューレベルでの限界の記述

英語と日本語以外の文献が検索されていない可能性に限界があると考えられる。

26. 結論

β ラクトリンを含有するホエイペプチドの摂取は、認知機能の低下の自覚がある中高年健常成人（妊婦・授乳婦を除く）の記憶機能を改善する作用が見込まれる。

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

27. 資金源

本研究レビューは雪印メグミルク株式会社によって実施され、資金源は自社であった。

各レビューワーの役割

- ・ レビューワーA：検索、レビュー本文の作成。
- ・ レビューワーB：検索、レビュー本文の作成とチェック。
- ・ レビュー協力者C：検索およびレビュー本文の最終確認。

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: 記憶ケアドリンク βラクトリン 100ml

タイトル: 機能性関与成分βラクトリン(グリシン-トレオニン-トリプトファン-チロシン)含有ホエイペプチドによる記憶機能の改善効果に関する研究レビュー。
リサーチクエスト: 健常成人がβラクトリン含有ホエイペプチドを摂取するとプラセボと比較して認知機能のひとつである記憶機能が改善されるか。
日付: 2020年2月2日、2020年2月6日、2020年2月7日
検索者: レビューワーA、レビューワーB

データベース: PubMed		
検索日: 2020年2月2日		
#	検索式	文献数
#1	whey[All Fields] AND peptide[All Fields]	1778
#2	lactolin[All Fields]	7
#3	glycine[All Fields] AND threonine[All Fields] AND tryptophan[All Fields] AND tyrosine[All Fields]	247
#4	Gly[All Fields] AND Thr[All Fields] AND Trp[All Fields] AND Tyr[All Fields]	475
#5	GTWY[All Fields]	2
#6	memory[All Fields] OR cognitive[All Fields]	612258
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND #6	24

データベース: JDream III (JSTPlus)		
検索日: 2020年2月7日		
#	検索式	文献数
L1	(ホエイ OR ホエー) AND ペプチド	2182
L2	ラクトリン	14
L3	グリシン AND (トレオニン OR スレオニン) AND トリプトファン AND チロシン	364
L4	GTWY	9
L5	記憶 OR 認知	549501
L6	L1 OR L2 OR L3 OR L4	2561
L7	L5 AND L6: 16	16

データベース: UMIN-CTR		
検索日: 2020年2月6日		
#	検索式	文献数
1	食品 AND 認知 (臨床試験のフリーワード検索)	114

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

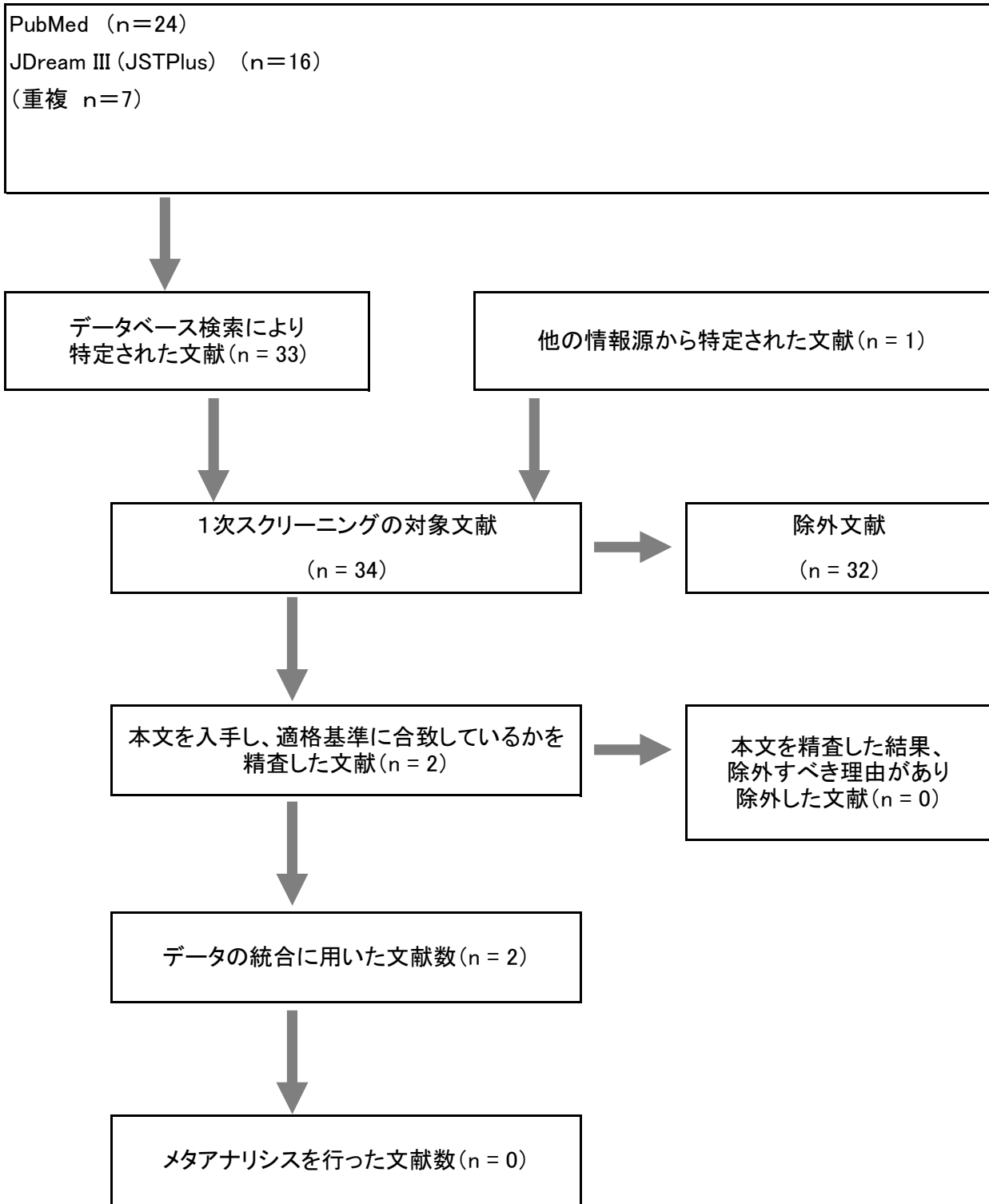
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名:記憶ケアドリンク βラクトリン 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:記憶ケアドリンク βラクトリン 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	Masahiro Kita, Kuniaki Obara, Sumio Kondo, Satoshi Umeda, Yasuhisa Ano	Nutrients, 2018, 10(7), p.899; doi: 10.3390/nu10070899	Effect of Supplementation of a Whey Peptide Rich in Tryptophan-Tyrosine-Related Peptides on Cognitive Performance in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	P: 健康成人 I: トリプトファン-チロシン関連ペプチド(グリシントレオニン-トリプトファン-チロシン)含有ホエイペプチドの経口摂取 C: プラセボの経口摂取 O: 神経心理検査による各種認知機能	日本	・認知機能の低下(注意力低下、健忘、特に、人や物の名前前の失念)の自覚がある健康成人(45~65歳、妊婦・授乳婦を除く)。	・βラクトリン1.6mgを含有するホエイペプチド1g(タブレット6個)を、毎日、12週間摂取。 ・解析人数: 48人 (FAS) (男/女: 17/31, 年齢(平均±SD): 52.3±4.3)	・マルチデキストリン1g(タブレット6個)を、毎日、12週間摂取。 ・解析人数: 50人 (FAS) (男/女: 17/33, 年齢(平均±SD): 51.8±5.2)	(1)FAS (2)サブグループ解析 ①疲労感VAS(Visual Analogue Scale)検査で主観的な疲労感が高かったグループ(介入群19名、対照群21名) ②POMS2(Profile of Mood States 2nd edition)検査(総合的気分状態)で主観的な疲労感が高かったグループ(介入群12名、対照群13名)	・言語流暢性課題(Verbal Fluency Task, VFT)による記憶機能 ・日常記憶チェックリスト(everyday memory checklist, EMC)による記憶機能(日常記憶の障害度)	ストループ検査(Stroop Test)による前頭葉機能(注意、遂行(実行)、情報処理、習慣化した行動の制御機能、等)	試験食品の摂取による有害事象は認められなかった。	有
2	Masahiro Kita, Keiko Kobayashi, Kuniaki Obara, Takashi Koikeda, Satoshi Umeda, Yasuhisa Ano	Frontiers in Neuroscience, 2019, 13, article 399; doi: 10.3389/fnins.2019.00399	Supplementation With Whey Peptide Rich in beta-Lactolin Improves Cognitive Performance in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	P: 健康成人 I: βラクトリン(グリシントレオニン-トリプトファン-チロシン)含有ホエイペプチドの経口摂取 C: プラセボの経口摂取 O: 神経心理検査による各種認知機能	日本	・認知機能の低下(注意力低下、健忘、特に、人や物の名前前の失念)の自覚がある健康成人(50~75歳、妊婦・授乳婦を除く)。	・βラクトリン1.6mgを含有するホエイペプチド1g(タブレット)を、毎日、12週間摂取。 ・解析人数: 51人 (PPS) (男/女: 17/34, 年齢(平均±SD): 60.7±5.7)	・マルチデキストリン1g(タブレット)を、毎日、12週間摂取。 ・解析人数: 53人 (PPS) (男/女: 20/33, 年齢(平均±SD): 61.2±5.6)	PPS	・ウェクスラー記憶検査改訂版(Wechsler Memory Scale-Revised, WMS-R)による記憶機能 ・標準言語性対連合学習検査(Standard verbal Paired-Associate learning test, S-PA)による記憶機能	標準注意検査法(Clinical Assessment for Attention, CAT)による注意機能	試験食品の摂取による有害事象は認められなかった。	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:記憶ケアドリンク β ラクトリン 100ml

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
—	—	—	—	—

(本文を精査した結果、除外した文献はなかった。)

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

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:記憶ケアドリンク β ラクトリン 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)
—	—	—	—	—

(臨床試験登録サイト(UMIN-CTR)で検索した結果、本研究レビューで採択された採用文献の他に、本研究レビューのPICOに合致した試験は確認されなかった。)

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

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: 記憶ケアドリンク β ラクトリン 100ml

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Ogata S, Tanaka H, Omura K, Honda C, Hayakawa K. Association between intake of dairy products and short-term memory with and without adjustment for genetic and family environmental factors: A twin study. <i>Clinical Nutrition</i> . 2016;35(2):507-13. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.023. PubMed PMID: 25921203.
2	Ano Y, Ayabe T, Kutsukake T, Ohya R, Takaichi Y, Uchida S, et al. Novel lactopeptides in fermented dairy products improve memory function and cognitive decline. <i>Neurobiology of Aging</i> . 2018;72:23-31. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.016. PubMed PMID: 30176402.
3	Ayabe T, Ohya R, Ano Y. beta-lactolin, a whey-derived glycine-threonine-tryptophan-tyrosine lactotetrapeptide, improves prefrontal cortex-associated reversal learning in mice. <i>Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry</i> . 2020. doi: 10.1080/09168451.2020.1714424. PubMed PMID: 31928148.
4	Ano Y, Ohya R, Takaichi Y, Washinuma T, Uchida K, Takashima A, et al. beta-Lactolin, a Whey-Derived Lacto-Tetrapeptide, Prevents Alzheimer's Disease Pathologies and Cognitive Decline. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> . 2020. doi: 10.3233/jad-190997. PubMed PMID: 31929163.
5	Ayabe T, Ano Y, Ohya R, Kitaoka S, Furuyashiki T. The Lacto-Tetrapeptide Gly-Thr-Trp-Tyr, beta-Lactolin, Improves Spatial Memory Functions via Dopamine Release and D1 Receptor Activation in the Hippocampus. <i>Nutrients</i> . 2019;11(10). doi: 10.3390/nu11102469. PubMed PMID: 31618902.
6	Ano Y, Ohya R, Kondo K. Antidepressant-Like Effect of beta-Lactolin, a Glycine-Threonine-Tryptophan-Tyrosine Peptide. <i>Journal of Nutritional Science and Vitaminology</i> . 2019;65(5):430-4. doi: 10.3177/jnsv.65.430. PubMed PMID: 31666480.
7	消費者庁. 機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業 報告書. 平成29年3月.
8	消費者庁. 機能性表示食品における軽症者データの取扱いに関する調査・検討事業 報告書. 平成31年3月.
9	厚生省医薬安全局審査管理課長. 「臨床試験のための統計的原則」について. 医薬審・第1047号. 平成10年11月30日.
10	河月稔. 神経心理学的検査. 医学検査. 2017;66:11-21.

【閲覧に当たっての注意】

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

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

エビデンス総体の質評価シート

商品名:記憶ケアドリンク βラクトリン 100ml

対象	健常成人
介入	βラクトリン(グリシン-トレオニン-トリプトファン-チロシン)含有ホエイペプチドの経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

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	エビデンスの強さ**	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
記憶機能の改善	RCT/2	0	0	-1	-1	0	—	各種記憶機能検査スコア	未解析	未解析	未解析	未解析	未解析	未解析	未解析	B	

コメント(該当するセルに記入)

				サブグループ解析結果を含むため。	サブグループ解析結果を含むため。		観察研究ではないため評価せず。		メタアナリシス実施せず。	メタアナリシス実施せず。	メタアナリシス実施せず。	メタアナリシス実施せず。	メタアナリシス実施せず。	メタアナリシス実施せず。	メタアナリシス実施せず。		
--	--	--	--	------------------	------------------	--	-----------------	--	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--	--

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-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:記憶ケアドリンク βラクトリン 100ml

リサーチ クエスチョン	健康成人がβラクトリン含有ホエイペプチドを摂取するとプラセボと比較して認知機能のひとつである記憶機能が改善されるか。
P	健康成人
I(E)	βラクトリン(グリシン-トレオニン-トリプトファン-チロシン)含有ホエイペプチドの経口摂取
C	プラセボの経口摂取

O1	認知機能(記憶機能)
バイアスリスクの まとめ	採用した文献全てでバイアス・リスクのまとめが「低(0)」であったため、バイアス・リスクは「低(0)」と評価した。
非直接性の まとめ	採用文献と、本研究レビューのPICOの各項目(対象、介入、対照、アウトカム)との間に、非直接性に該当する項目がなかったため、「非直接性なし(0)」と評価した。
非一貫性その他 のまとめ	・効果の方向性は2つの採用文献で一致していたが、採用文献の中、1つがサブグループ解析の結果であったため補足的な位置付けとし、非一貫性は「効果の方向性が多くの研究で一致している(-1)」と評価した。 ・その他(出版バイアス)は「低(0)」と評価した。
コメント	バイアス・リスク(まとめ)は「低(0)」、非直接性は「非直接性なし(0)」、非一貫性は「効果の方向性が多くの研究で一致している(-1)」、および、その他(出版バイアス)は「低(0)」と評価された。このことから、エビデンス総体については、「中(B):効果に中程度の確信がある」と評価した。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

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:記憶ケアドリンク βラクトリン 100ml

①食品性状(食品の消化性、機能性関与成分以外の含有成分が機能性関与成分に与える影響等)

本研究レビューの採用文献で使用された試験食品の食品性状はタブレットであり、摂取後、口腔内・消化管内で速やかに溶解する。一方、当該商品は飲料であり、口腔内に液状(溶解された状態)で供給される。また、当該商品の主成分は乳成分であり、乳由来のホエイタンパク質分解物である機能性関与成分ペプチド(βラクトリン)に与える影響は想定されない。よって、食品性状の違いによる機能性関与成分への影響はないと考えられる。

②対象者

本研究レビューの採用文献では、認知機能の低下の自覚がある45~75歳の健常成人(妊婦・授乳婦を除く)が対象であったため、同等の者が対象者として想定される。

③機能性関与成分の定性的性状(該当する場合)

臨床試験で使用されたβラクトリン含有ホエイペプチドと、当該商品に配合されるβラクトリン含有ホエイペプチドは同一の生産品である。

④一日当たりの摂取目安量

本研究レビューでは、機能性関与成分であるβラクトリンを、1日あたり1.6mg含有するホエイペプチドの摂取によって有効性(記憶機能の改善)が示されていることから、1日摂取目安量はβラクトリン1.6mgと設定した。

⑤研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

研究レビューの結果、主要アウトカムは、「認知機能の低下の自覚がある健常成人(45~75歳)が、βラクトリンを含有するホエイペプチドを摂取することで、認知機能の一つである記憶機能の改善(図形や最初の文字という手がかりによって色や言葉呼び起こす機能の改善)」を示している。

このことから、表示しようとする機能性を「本品にはβラクトリンが含まれます。βラクトリンには加齢に伴って低下する記憶力(手がかりをもとに思い出す力)を維持することが報告されています。」とすることは妥当と考えられる。

【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。