

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ペプチドメンテ
機能性関与成分名	大豆由来セリルチロシン
表示しようとする機能性	本品には大豆由来セリルチロシンが含まれます。大豆由来セリルチロシンには、健康な中高年の方の認知機能の一部である記憶力（認識したことを正しく思い出す力）を維持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）

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

-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。

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}。

別紙様式（V）-1【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: 最終商品 ペプチドメンテに含有する機能性関与成分「大豆由来セリルチロシン」の認知機能 (記憶力) に関する研究レビュー

商品名: ペプチドメンテ

機能性関与成分名: 大豆由来セリルチロシン

表示しようとする機能性: 本品には大豆由来セリルチロシンが含まれます。大豆由来セリルチロシンは、健康な中高年の方の認知機能の一部である記憶力 (認識したことを正しく思い出す力) を維持する機能があることが報告されています。

作成日: 2017 年 5 月 26 日

届出者名: 不二製油株式会社

抄 録

目的: 疾病に罹患していない成人男女に対する大豆由来セリルチロシン摂取による認知機能に対する効果についてヒト試験文献の研究レビューを実施した。

方法: リサーチクエスション及び PICO に該当する文献について、医中誌、JDream III、PubMed の各検索データベースを用いて関連研究を検索した。研究の適格基準として、研究の参加者は疾病に罹患していない成人であること、査読付の RCT 及びこれに準ずる研究とし、プラセボ群、摂取前値との比較により認知機能を評価していることとした。採用された文献について、バイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性およびアウトカムを評価し、総合的に機能性の根拠となるかを検証した。

結果: スクリーニングの結果、最終的に 2 文献を採択してデータの統合に用いた。疾病に罹患していない成人男女を対象に、いずれも大豆由来セリルチロシンの摂取量は 17.7mg/日であった。

検証の結果、事前に記憶した単語と新しく提示された単語の認識力を評価する単語再認記憶試験、比較的長い期間保持されている記憶 (長期記憶)、比較的短い時間保持される記憶 (短期記憶) の一部である呈示された物語に対する記憶 (物語記憶) のそれぞれのスコアは正答数が高くなり、誤答が低くなった。また、統計学的に有意差が認められた。

結論: 疾病に罹患していない成人男女が大豆由来セリルチロシン 17.7mg を継続摂取することで、認知機能の一部である記憶力 (認識したことを正しく思い出す力) に効果があると考えられた。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

はじめに

論拠 PRISMA声明チェックリスト (項目 3)

脳内において、神経伝達物質の一つであるノルアドレナリンは覚醒状態の維持や長期記憶の促進、注意力などの認知機能に関与する (別紙様式 (V) -10 文献 1)。

一方、大豆ペプチドは大豆由来タンパク質を食品加工用プロテアーゼで処理して得られる低分子ペプチドである (別紙様式 (V) -10 文献 2)。大豆ペプチドに含まれる数種類のジペプチドを動物に投与したところ、セリルチロシン投与時に脳内において効率的なノルアドレナリンの代謝亢進が示された (別紙様式 (V)-10 文献 3)。

さらに、大豆由来セリルチロシンを含む被験品の摂取により、動物試験において認知機能に関与するノルアドレナリンの脳内における代謝亢進が確認されている (別紙様式 (V)-10 文献 4)。

しかし、これまでに疾病に罹患していない成人男女を対象とした認知機能に対する効果に関して網羅的に解析した研究レビューは確認されていない。

目的 (項目 4)

適格性の基準として用いた研究の特性について、以下のようにリサーチクエスチョンおよび PICO を設定して、最終商品 ペプチドメンテに含有する機能性関与成分「大豆由来セリルチロシン」による認知機能に対する効果に関する研究レビューをすることとした。

リサーチクエスチョン：大豆由来セリルチロシンの摂取は認知機能に対して効果が認められるか？

対象者 (P) : 疾病に罹患していない成人男女*
介入 (I) : 大豆由来セリルチロシンを含む食品の摂取
対照 (C) : プラセボあるいはコントロール
(大豆由来セリルチロシンを含まない) の摂取
アウトカム (O) : 認知機能に対する効果

*対象者 (P) は、機能性表示食品に係るガイドラインに従って、未成年者、疾病の罹患している者、妊産婦 (妊娠を計画している者を含む) 及び授乳婦を除く者とした。なお、MCI (Mild Cognitive Impairment) の者は、軽度な認知機能の低下は見られるものの、基本的な日常生活活動は正常であり、認知症が認められていない者 (別紙様式 (V)-10 文献 5) とされており、疾病に罹患している者には該当しないため、本研究レビューの対象者に含めた。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

方法

プロトコールと登録 (項目 5)

レビューの計画書の登録は行っていない。

適格基準 (項目 6)

適格性の基準については、上記の PIC0 を用いた。報告の特性については、英語文献および日本語文献を対象とした。これらの詳細については別紙様式 (V) -5 に記載した。

情報源 (項目 7)

3つのデータベースを情報源として用いた。すなわち医中誌 (最終検索日 2015年10月7日)、JDreamIII (最終検索日 2105年12月7日)、PubMed (最終検索日 2015年12月7日) を用いて検索した。各データベースとも検索期間は、最終検索日までの全範囲を対象として検索を行った。

検索 (項目 8)

詳細な検索式の内容は、別紙様式 (V)-5 に記載した。

研究の選択 (項目 9)

研究の選択はリサーチクエスチョンおよび PIC0 に基づき、不二製油株式会社の社員 3名のレビューワーが、一次スクリーニングに関しては表題と抄録により絞り込みを行い、二次スクリーニングは本文全体を精査することで、採用文献を決定した。

採用する文献は、ヒトを対象とした試験であること、大豆由来であること、認知機能を評価した試験であることとした。なお、ここでいう認知機能とは、知覚、記憶、学習、思考、判断などの認知過程と行為の感情 (情動) を含めた精神 (心理) 機能の総称であり、1つの心理テストを用いるよりも複数の心理テストを組み合わせて評価されることが一般的である。また、同じ認知機能でも異なる心理テストにて評価されていることが多々ある。

採択文献について、効果の有無、試験デザイン、対象者の特性、関与成分の摂取量、試験機関等の情報を整理し、機能性の根拠となるかを検証した。

なお、スクリーニングにおける除外基準は以下の①～⑥とした。

- ① コントロールもしくはプラセボの無い前後比較の試験でしかないもの、もしくはプラセボの設定が不十分と思われたもの。
- ② 対象者に 20 歳未満が含まれている可能性が否定できないもの。
- ③ 疾病者を対象者とするもの。
- ④ 被験物が大豆由来でないもの。
- ⑤ 査読の無い文献であったことが判明したもの。
- ⑥ 認知機能に関する評価が無かったもの。

データ収集のプロセス (項目 10)

採用文献からデータの収集は不二製油株式会社の社員 2名のレビューワーが実施し、採用文献リスト (別紙様式 (V)-7) に基づいて記載したものを確認した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

データ項目 (項目 11)

著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング (実施された場所)、対象者特性、介入 (摂取した食品や関与成分の種類、摂取量、機関等)、対照 (プラセボ)、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、有害事象、査読の有無、を項目とした。各項目については採用文献リスト (別紙様式(V)-7) に記載した。各文献における数値データは各論文の質の評価シート (別紙様式(V)-11a) に記載した。

個別の研究のバイアスリスク (項目 12)

評価項目は各論文の質の評価シート (別紙様式(V)-11a) に記載した。バイアスリスク、非直接性の各項目の評価は、高 (-2)、中/疑い (-1)、低 (0) の3段階で実施し、まとめについては、高 (-2)、中 (-1)、低 (0) の3段階で評価を行い、エビデンス総体に反映させた。

【バイアスリスクの評価項目】

- ・選択バイアス (ランダム化、割り付けの隠蔽)
- ・盲検性バイアス (参加者)
- ・盲検性バイアス (アウトカム評価者)
- ・症例減少バイアス (ITT・FAS・PPS、不完全アウトカムデータ)
- ・選択的アウトカム報告
- ・その他のバイアス
- ・まとめ

【非直接性の評価項目】

- ・対象
- ・介入
- ・対照
- ・アウトカム
- ・まとめ

要約尺度 (項目 13)

定性的研究レビューのため要約尺度は設定されなかった。

結果の統合 (項目 14)

定性的研究レビューのため結果の統合は行われなかった。

全研究のバイアスリスク (項目 15)

全研究のバイアスリスクはエビデンス総体の質評価シート (別紙様式(V)-13a) に従い、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価した。

追加的解析 (項目 16)

定性的研究レビューのため追加的解析は行われなかった。

結果

研究の選択 (項目 17)

情報源として使用した3つのデータベースを検索した結果、一次スクリーニングの対象として特定された文献は医中誌が4報、JDreamⅢが2報、PubMedが11報の合計17報(重複文献2報を含む)であった。スクリーニングは項目9に示した判断基準で行った。一次スクリーニングの結果、14報が除外された。最終的に1報が除外され、2報を採用文献とした。文献検索結果は文献検索フローチャート(別紙様式(V)-6)に示した。採用文献2報は採用文献リスト(別紙様式(V)-7)に記載した。

研究の特性 (項目 18)

採用した2報の研究特性は採用文献リスト(別紙様式(V)-7)に記載したように以下の特徴があった。2報とも粉末の食品形態を有し、大豆由来セリルチロシン17.7mgを含有するものであった(別紙様式(V)-10文献6)。いずれも疾病に罹患していない日本人成人男女を対象にして、日本で実施された試験であった。また、認知機能の評価に用いられた指標は、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った。

研究内のバイアスリスク (項目 19)

採用した文献2報はいずれも二重盲検のRCT試験であった。採用文献2報共に、同一企業からの商品が試験食に使用されていたため、「その他のバイアス」の評価は“中”と判断した。

個別の研究の結果 (項目 20)

① 被験品及び摂取期間

文献1、2共に大豆由来セリルチロシン17.7mgを含有する粉末食品であり、文献1の摂取期間は2週間、文献2の摂取期間は8週間であった。

② 試験方法

文献1及び2に用いられた認知機能に関する評価指標と方法を表1及び2に示す。

ワーキングメモリテストはウェクスラー記憶検査の下位検査である数唱と視覚性記憶範囲が用いられた。ウェクスラー記憶検査は、国際的に良く使用されている総合的な記憶検査である(別紙様式(V)-10文献リスト7)。

内田クレペリン検査は、ドイツの精神医学者エミール・クレペリンの研究をもとに日本の心理学者内田雄三郎が開発した心理テストである(別紙様式(V)-10文献8)。

再認記憶試験は、Warringtonらの方法に従って行われた(別紙様式(V)-10文献9)。単語テストで用いられた日本語の漢字二字単語は、「小川・稲村の単語リスト」より選定し、50単語から成るリストが作成された(別紙様式(V)-10文献10)。顔写真は単語の代わりに見慣れない外国人の顔写真(別紙様式(V)-10文献11)が用いられた。

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (以下 RBANS:アーバンス)は、1998 年に Randolph により開発され、全米で標準化された神経心理検査のひとつである。日本版アーバンスは、原著のニュアンスを可逆的に正確に翻訳しつつ、日本人向けの検査項目の検討を重ねられたものである (別紙様式 (V)-10 文献 12)。なお、「アーバンス」神経心理テストは、12 の下位検査から 5 つの認知機能、すなわち短期記憶、長期記憶、視空間・構成、言語、注意について検査するものである。学習効果を最小限にするために、被験品の摂取前にはアーバンスのフォーム A を、摂取後には等価性のあるフォーム B による試験が実施された。

表 1. 文献 1 で用いられた認知機能に関する評価指標及び方法

ワーキングメモリテスト	数唱	順唱と逆唱の 2 つからなり、別々に施行される。順唱では、対象者に桁数がだんだん増える数列が読み上げられ、各数列が読み上げられたあと、記憶を頼りにそれぞれの数列を繰り返すように求められる。逆唱では、対象者に同様な数列が読まれ、各数列が読み上げられたあとでそれぞれの数列を反対から繰り返すように求められる。解答の正誤にかかわらず、同じ桁数の別の数字を同様に伝え、回答させる。同じ桁数の数字を 2 回連続して間違えた時点で検査を終了する。対象者が両試行に成功した場合 2 点、一方の試行にだけ成功した場合 1 点、対象者が両試行に失敗した場合 0 点として合計得点を算出する。
	視覚性記憶範囲	同順序のタッピングと逆順序のタッピングの 2 つからなり、別々に施行される。同順序のタッピングでは、検査者が対象者へ 8 つのマスが書かれた用紙の 2 マスを指さし、その直後に、指をさした同じ順番で同じマスを指さしするよう対象者に指示する。解答の正誤に関わらず、同じ数の別のマスを同様に指さし、同様に回答させる。逆順序のタッピングでは、検査者が指をさした順番と逆の順番で同じマスを指すよう対象者に指示する。同じ数のマスの試行を 2 回連続して間違えた時点で検査を終了する。対象者が両試行に成功した場合 2 点、一方の試行にだけ成功した場合 1 点、対象者が両試行に失敗した場合 0 点として合計得点を算出する。

内田クレペリン検査 (計算課題)		ひと桁の足し算を5分の休憩をはさみ前半と後半で各15分ずつ合計30分間行う検査であり、集中力や作業効率性の変化を測定するものである。作業量は15分間全体の計算量であり、前半と後半それぞれについて算出し、前期の値に対する相対値(%)として、作業量後期増減率を算出する。正答率は((作業量合計-誤答合計)/作業量合計)として、前半15分および後半15分それぞれについて算出し、前期の値に対する相対値(%)として、後期正答率変化を算出する。
再認記憶試験	単語	対象者に単語の記憶を検査する旨を教示した後、50の日本語の漢字二字単語を視覚呈示する。その直後に、先程提示した50単語に新たな別の日本語漢字二字単語を50語追加してランダムな順番で視覚呈示し、「見たか」「見なかったか」をその記憶の確信度も含め回答させる。
	写真	顔写真は、単語のテストと同様に、顔写真の記憶を検査する旨を教示した後、50枚の外国人の顔写真を視覚呈示する。その直後に、先程提示した顔写真に新たな別の外国人の顔写真を50枚追加してランダムな順番で視覚呈示し、「見たか」「見なかったか」をその記憶の確信度も含め回答させる。

表2. 文献2で用いられた「アーバンス」神経心理テストによる
認知機能の評価指標

認知機能	下位検査
短期記憶	リスト学習 物語記憶
長期記憶	リスト再生 リスト再認 物語再生 図形再生
視空間・構成	図形模写 線方向づけ
言語	絵呼称 意味流暢性
注意	数唱 符号

③ 試験結果

文献 1:

ワーキングメモリテストについては、数唱と視覚性記憶範囲で介入群と対照群間で有意差は見られなかった。

計算課題（内田クレペリン検査）は、作業量後期増減率について群間で差は見られなかったが、介入群の後期正答率変化 (%) は、摂取前の 99.3 ± 0.2 から、2週間後に 99.8 ± 0.2 に上昇し、また対照群と比較し 1.2% 上昇しており、2群間で有意差が認められた。

再認記憶試験は、古い単語を古いと正しく認識したスコアと古い単語を新しいと間違えたスコアについて群間で有意差は見られなかったが、介入群における新しい単語が新しいと認識したスコアについては、摂取前の 47.9 ± 0.4 から、2週間後に 48.1 ± 0.5 に上昇し、また対照群と比較し 2.3 ポイント上昇しており、2群間で有意差が認められた。一方、新しい単語を前に見たと間違えたスコアについては、摂取前の 2.1 ± 0.4 から、2週間後に 1.9 ± 0.5 に減少し、また対照群と比較し 2.2 ポイント減少しており、2群間で有意差が認められた。顔写真については、古い顔写真及び新しい顔写真に対して各スコアで群間に有意差は認められなかった。

以上、文献 1 の結果においては、集中力の評価尺度である内田クレペリン検査と、長期記憶に分類される単語再認記憶試験で、共に群間比較で有意な効果が確認された。

文献 2:

アーバンス神経心理テストは、5つの認知機能（短期記憶、長期記憶、視空間・構成、言語、注意）を評価するテストである。その中でも、介入群の初期値に対する長期記憶の変化率は 113% (83-126) に上昇し、また対照群と比較して 13% 上昇しており、2群間で有意差が認められた。短期記憶の変化率は 105% (85-126) に上昇し、また対照群と比較して 11% 上昇して有意傾向が確認された（文献中に p 値の記載なし）。そこで、短期記憶の下位検査について比較したところ、リスト学習については群間で有意差は見られなかったが、物語記憶に関しては 113% ($92.3-161.1$) に上昇し、また対照群と比較して 20.6% 上昇しており、2群間で有意差が認められた。

一方、視空間・構成、言語、注意に関しては、群間で有意差は認められなかった。

以上、文献 2 の結果においては、アーバンス神経心理テストの長期記憶と、短期記憶（物語記憶）の試験で、共に群間比較で有意な効果が認められた。

結論として、文献 2 においては、認知機能の中でも特に記憶力に対して効果があると考えられた。

これら 2 つの文献について効果の認められた評価指標を表 3 にまとめた。

表 3. 介入群により効果が認められた評価指標

文献	評価指標	結果	認知機能
1	内田クレペリン検査	後期正答率変化が有意に高くなった	集中力
1	単語再認記憶試験	新しい単語を新しいと正しく認識したスコアが有意に高くなった	記憶力
		新しい単語を前に見たと間違えたスコアが有意に低くなった	記憶力
2	短期記憶	スコアが高くなった（有意傾向）	記憶力
2	長期記憶	スコアが有意に高くなった	記憶力
2	短期記憶の下位検査（物語記憶）	スコアが有意に高くなった	記憶力

これら2つの文献の結果から、大豆由来セリルチロシン 17.7mg の摂取で、事前に記憶した単語と新しく提示された単語の認識力を評価する単語再認記憶試験、比較的長い期間保持されている記憶（長期記憶）、比較的短い時間保持される記憶（短期記憶）の一部である呈示された物語に対する記憶（物語記憶）のそれぞれのスコアは正答数が高くなり、誤答が低くなる方向であった。また、各スコアについて統計学的に有意差が認められている。一方、1つの文献であるが、介入群において集中力評価尺度である計算課題（内田クレペリン検査）において、正答率が高くなった。

認知機能とは、知覚、記憶、学習、思考、判断などの認知過程と行為の感情（情動）を含めた精神（心理）機能の総称であり、1つの心理テストを用いるよりも複数の心理テストを組み合わせて評価されることが一般的である。本研究レビューにおいて、認知機能の中でも特に記憶力に関しては、複数の評価項目で有意な効果が確認された。結果的に、大豆由来セリルチロシン摂取による認知機能に対する効果は、認知機能の中でも、特に記憶力において肯定的な作用があると考えられた。

さらに、大豆由来セリルチロシンの摂取は長時間の認知作業に対しても集中力を切らさずに、適切に情報を処理する機能を保つことで、記憶力を維持していた。言い換えればその効果は、認識したことを正しく思い出す力に寄与し、結果的に認知機能の評価として記憶力スコアの低下を抑えたものと考えられる。このことは、記憶の再生・再認を求められる長期記憶に関しても、複数の記憶が混乱することなく効率よく再生・再認できたものと考えられる。短期記憶に関しても同様で、物語の文脈を混乱することなく再生できたものと考えられる。

すなわち、大豆由来セリルチロシンの摂取は、認知機能の一部である記憶力（認識したことを正しく思い出す力）に対して肯定的な効果があると考えられた。

結果の統合（項目 21）

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

全研究のバイアスリスク（項目 22）

その他（出版バイアスなど）において疑いは残るものの、研究レビューに影響を与えるものは低いと判断した。

追加的解析（項目 23）

定性的研究レビューのため追加的解析は行わなかった。

考察

エビデンスの要約（項目 24）

【研究レビューの結果】

採用文献 2 報は疾病に罹患していない成人男女を対象に、認知機能の一部である記憶力に関してプラセボ群と比較して有意差が認められ、いずれも肯定的な結果を示した。

【食品の性状】

採用文献の試験食品と本届出食品は、共に大豆由来セリルチロシンが配合された粉末飲料の食品形態であった。

本研究レビューで採用した文献は、いずれも大豆由来セリルチロシンを機能性関与成分として考察している。採用文献における大豆由来セリルチロシンと本届出商品に含まれる大豆由来セリルチロシンは同一であり、同等性に問題はないと考える。

【1日あたりの摂取目安量】

文献 2 報は共に大豆由来セリルチロシン 17.7mg を含有する粉末食品による介入試験であった。レビューの結果が肯定的であったことから、1日摂取目安量は大豆由来セリルチロシン 17.7 mg と考えられた。

また、いずれも日本人を対象とした試験であることから、日本人への外挿性を否定する根拠は見当たらなかった。

限界（項目 25）

認知機能は、一つの心理テストを用いるよりも複数の心理テストを組み合わせで評価されることが一般的である。本研究レビューにおいても、認知機能に関するいくつかの心理テストが行われており、その中でも特に記憶力に関しては、複数の評価項目で有意な効果が確認された。これらの結果より、認知機能の一部である記憶力（認識したことを正しく思い出す力）については効果があると考えられたが、採用文献が 2 報と少ないことは本研究レビューの限界である。今後、サンプルサイズ、対象者、アウトカムを適切に選択した質の高いヒト有効性試験がさらに望まれる。

結論（項目 26）

エビデンス総体の評価に供した文献 2 報より、1日摂取目安量として大豆由来セリルチロシン 17.7mg を継続摂取することは、認知機能の一部である記憶力に関する効果を有していると考えられた。

以上のことから、健康の維持増進に適する旨であることを鑑み、当該商品に関して、「本品には大豆由来セリルチロシンが含まれます。大豆由来セリルチロシンは、健康な中高年の方の認知機能の一部である記憶力（認識したことを正しく思い出す力）を維持する機能があることが報告されています。」は機能性表示として適切と判断した。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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

資金源

本研究レビューは、不二製油株式会社によって実施された（項目 27）

各レビューワーの役割

社内担当者 A：スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価

社内担当者 B：スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価

社内担当者 C：研究の妥当性・信頼性の評価の判断、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。

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:ペプチドメンテ

タイトル:最終商品 ペプチドメンテに含有する機能性関与成分「大豆由来セリルチロシン」の認知機能(記憶力)に関する研究レビュー
リサーチクエスション:大豆由来セリルチロシンの摂取は認知機能に対して効果が認められるか?
日付:2015/12/7
検索者:実施者 A, B

データベース :医中誌

	検索式	文献数
#1	soy/AL or soybean/AL or ダイズ /AL or ダイズ /AL	9157
#2	peptides/AL or peptide/AL or ペプチド /AL	83262
#3	脳/AL or brain/AL or 認知 /AL or recognition/AL	770951
#4	#1 and #2 and #3	42
#5	(#4) and (PT=原著論文, 会議録除く RD=ランダム化比較試験)	4

データベース :JDreamIII

	検索式	文献数
L1	soy/AL or soybean/AL or ダイズ /AL or ダイズ /AL	85639
L2	peptides/AL or peptide/AL or ペプチド /AL	908378
L3	脳/AL or brain/AL or 認知 /AL or recognition/AL	1220568
L4	臨床試験/AL	267363
L5	(L1) and (L2) and (L3) and (L4) and (a1/DT)	2

データベース :PubMed

	検索式	文献数
1	Search (soy OR soya OR soybean)	48432
2	Search (peptide OR peptides)	2434608
3	Search (brain OR recognition)	1844134
4	Search ((randomized control trial OR random OR randomized OR randomised OR randomly OR randomization OR randomisation) AND (control OR controlled OR compare OR compared OR comparing OR placebo))	3686090
5	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)	81
6	#5 Filters: Clinical Trial	11

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

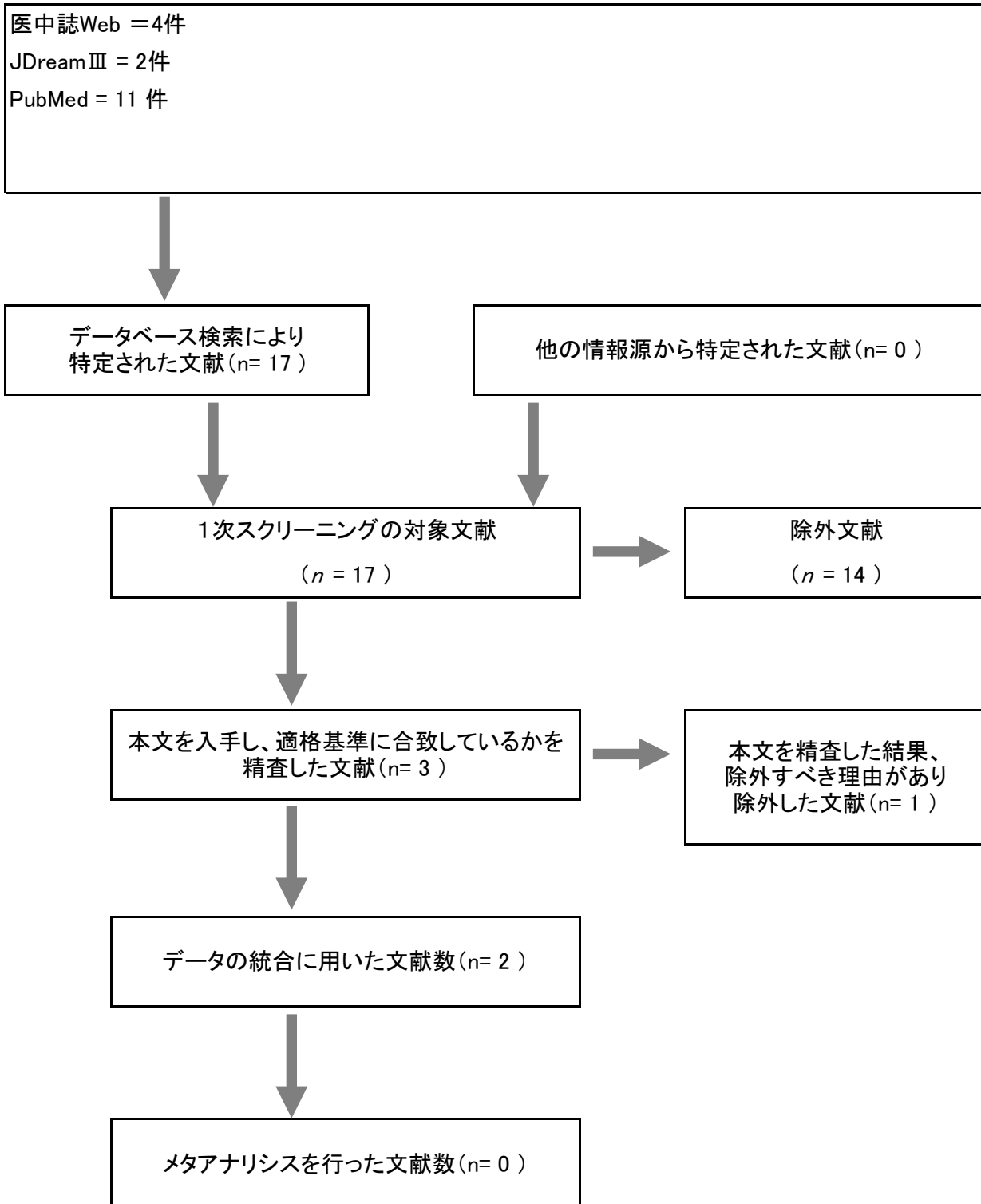
【閲覧に当たっての注意】

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: ペプチドメンテ



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:ペプチドメンテ

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	中森俊宏(同志社大学生命医科学部)ら	薬理と治療2013; 41(5): 457-464	若年健常者における大豆ペプチド補給の高次脳機能に及ぼす有益な効果についての行動エビデンス	二重盲検比較試験	P: 健常な成人男性 I: 大豆由来セリルチロシンを含む食品の摂取 C: プラセボの摂取 O: 認知機能の低下を抑える	京都産業大学	20-22歳の健常男子(右利き)	大豆由来セリルチロシン 17.7mgを含む粉末飲料(20g/日)、2週間	プラセボ	ITT	・ワーキングメモリーテスト(数唱、視覚性記憶範囲) ・内田クレベリン検査 ・再認記憶試験(単語、写真) ・VAS試験 ・唾液コルチゾール	-	-	査読あり
2	前淵元宏(九州大学大学院農学研究院)ら	薬理と治療2013; 41(1): 67-73	大豆ペプチド食添加は軽度認知機能障害者の血清ドーパミン濃度を増加させ、認知機能障害を改善する	二重盲検比較試験	P: 軽度な認知機能の低下が見られる健常な成人男女 I: 大豆由来セリルチロシンを含む食品の摂取 C: プラセボの摂取 O: 認知機能の低下を抑える	芝バレスクリニク	自覚的・他覚的に物忘れを有する年齢50-70歳の健常男女	大豆由来セリルチロシン 17.7mgを含む粉末飲料(20g/日)、8週間	プラセボ	FAS	・「アーバンス」神経心理テスト(短期記憶、長期記憶、視空間・構成、言語、注意、) ・血液パラメーター	-	-	査読あり

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:ペプチドメンテ

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	内川久美子ら	日本補完代替医療学会誌 2011; 8(2): 75-83	大豆ペプチドは末梢白血球、情動ホルモン、脳表層血流変動と連動して若年成人健常者に対して調節的に作用する	プラセボ群のデータについて記載が無い。前後比較データしかないので除外。

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:ペプチドメンテ

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	山本健一、榛葉俊一. 中枢ノルアドレナリン系の精神医学的意義. 精神神経学雑誌 111 741-761 (2009)
2	Mine Y, Li-Chan E, Jiang B. Bioactive Proteins and Peptides as Functional Foods and Nutraceuticals. Blackwell Publishing Ltd. 265-271 (2010)
3	Ichinose T, Moriyasu K, Nakahata A, Tanaka M, Matsui T and Furuya S. Orally administrated dipeptide Ser-Tyr efficiently stimulates noradrenergic turnover in the mouse brain. Biosci Biotechnol Biochem. 79: 1542-1547 (2015)
4	Imai H, Moriyasu K, Nakahata A, Maebuchi M, Ichinose T and Furuya S. Soy peptide ingestion augments the synthesis and metabolism of noradrenaline in the mouse brain. Biosci Biotechnol Biochem. 81(5): 1007-1013 (2017)
5	鈴木隆雄 監修, 島田裕之 編集. 基礎からわかる軽度認知障害(MCI)-効果的な認知症予防を目指して
6	Hanh VT, Kobayashi Y, Maebuchi M, Nakamori T, Tanaka M, Matsui T. Quantitative mass spectrometric analysis of dipeptides in protein hydrolysate by a TNBS derivatizationaided standard addition method. Food Chem. 190: 345-350 (2016)
7	Wechsler D. WAIS-III administration and scoring manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; (1997)
8	Kuraishi S, Kato M, Tsujioka B. Development of the "Uchida-Kraepelin psychodiagnostic test" in Japan. Psychologia. 1: 104-109 (1957)
9	Warrington E K. Recognition memory test. Windsor, UK: NFER-NELSON; (1984)
10	小川嗣夫, 稲村義貞. 言語材料の諸属性の検討-名詞の心像性, 具象性, 有意味性および学習容易性- 心理学研究 44: 317-327 (1974)
11	Minear M, Park DC. A lifespan database of adult facial stimuli. Behavior Research Methods, Instrument & Computers 36: 630-33 (2004)
12	山嶋哲盛, 吉田真奈美, 熊橋一彦, 松井三枝, 越野好文, 東間正人ら. 「アーバンス(RBANS)」神経心理テストによる高次脳機能評価. 脳神経. 54: 463-71(2002)

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)-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:ペプチドメンテ

表示しようとする機能性	本品には大豆由来セリルチロシンが含まれます。大豆由来セリルチロシンは、健康な中高年の方の認知機能の一部である記憶力(認識したことを正しく思い出す力)を維持する機能があることが報告されています。
対象	疾病に罹患していない成人男女
介入	大豆由来セリルチロシンを含む食品の摂取
対照	プラセボあるいはコントロール(大豆由来セリルチロシンを含まない)の摂取

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

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

** エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	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
記憶力	RCT/2	0	0	0	0	-1										C	

コメント(該当するセルに記入)

						同一企業からの商品が試験食に使用されていたため。											認知機能の中でも記憶力に関する複数の評価指標で有意な効果が確認できた。
--	--	--	--	--	--	--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------------

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)-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: ペプチドメンテ

リサーチ クエスチョン	大豆由来セリルチロシンの摂取は認知機能に対して効果が認められるか？
P	疾病に罹患していない成人男女
I(E)	大豆由来セリルチロシンを含む食品の摂取
C	プラセボあるいはコントロール(大豆由来セリルチロシンを含まない)

01	認知機能に対する効果
バイアスリスクの まとめ	採用した文献2報はいずれも二重盲検のRCT試験であった。採用文献2において脱落者があり、FAS解析であるためバイアスリスクに疑いは残るものの、エビデンス総体には影響を与えるものではないことから、総合的に考えてバイアスリスクの程度は低いと判断した。
非直接性の まとめ	採用した文献2報はいずれも大豆由来セリルチロシン17.7mgを含有する粉末食品による介入試験であった。アウトカム指標として文献1では、ワーキングメモリテスト(数唱、視覚性記憶範囲)、内田クレペリン検査(計算課題)、再認記憶試験(単語、写真)が用いられた。文献2では「アーバンス」神経心理テスト(短期記憶、長期記憶、視空間・構成、言語、注意)が用いられた。認知機能の評価に用いられたこれらの指標は、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り、リサーチクエスチョンとの乖離は小さいと判断した。採用した2報すべてが日本人を対象としたものであり、日本人への外挿性を否定する根拠は見当たらなかった。
非一貫性その他 のまとめ	採用した2つの文献の結果から、事前に記憶した単語と新しく提示された単語の認識力を評価する単語再認記憶試験、比較的長い期間保持されている記憶(長期記憶)、比較的短い時間保持される記憶(短期記憶)の一部である呈示された物語に対する記憶(物語記憶)のそれぞれのスコアは正答数が高くなり、誤答が低くなる方向であった。また、各スコアについて統計学的に有意差が認められた。一方、1つの文献であるが、介入群において集中力評価尺度である計算課題(内田クレペリン検査)の正答率が高くなった。 よって、大豆由来セリルチロシンの認知機能に対する効果は、認知機能の中でも、特に記憶力において肯定的に作用することが確認され、非一貫性は低いと判断した。採用文献2報共に、同一企業からの商品が試験食に使用されていたため、「その他(出版バイアスなど)」の評価は“中”と判断した。
コメント	1日当たり大豆由来セリルチロシン17.7mgの継続摂取は、認知機能の一部である記憶力(認識したことを正しく思い出す力)に対する効果があると考えられた。

02

03

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:ペプチドメンテ

【研究レビューの結果】

疾病に罹患していない成人男女を対象に、「大豆由来セリルチロシンを摂取させると、認知機能に対する効果が認められるのか。」を検証するために研究レビューを実施した。その結果、最終的に2報を採用文献とした。採用した2報いずれもがプラセボ群と比較して認知機能の中でも記憶力に有意な効果が認められた。うち1報においてはプラセボ群と比較して集中力に有意な効果が認められた。

これらの結果より、「大豆由来セリルチロシン」を継続摂取することにより認知機能の一部である記憶力に対する効果があると考えられた。

【食品の性状】

採用文献2報における試験食品と本届出食品は、共に大豆由来セリルチロシンを含有する粉末飲料の形態であることから同等性に問題はないと考えられた。

本研究レビューで採用した文献は、いずれも大豆由来セリルチロシンを機能性関与成分として考察している。採用文献における大豆由来セリルチロシンと本届出商品に含まれる大豆由来セリルチロシンは同一であり、同等性に問題はないと考える。

【1日当たりの摂取目安量】

本研究レビューより、採用文献2報は、いずれも大豆由来セリルチロシン17.7mgを含有する粉末食品による介入試験であった。認知機能の一部である記憶力に関して、採用した2報共にプラセボ群と比較して有意差が認められ肯定的な結果であったことから、1日摂取目安量は大豆由来セリルチロシン17.7 mgと考えられた。また、いずれも日本人を対象とした試験であることから、日本人への外挿性を否定する根拠は見当たらなかった。

【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】

採用文献におけるアウトカム指標の測定項目としては認知機能に関するテストを用いており、採用した2報において認知機能の中でも記憶力(認識したことを正しく思い出す力)について肯定的結果が得られたことから、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(記憶力)の関連性は高いと考えられた。

以上の結果より、健康の維持増進に適する旨であることを鑑み、本レビューのアウトカムは、表示しようとする機能性「本品には大豆由来セリルチロシンが含まれます。大豆由来セリルチロシンは、健康な中高年の方の認知機能の一部である記憶力(認識したことを正しく思い出す力)を維持する機能があることが報告されています。」の科学的根拠になりうると判断した。

【閲覧に当たっての注意】

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