

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：『コレステヘルプ』の機能性関与成分米紅麴ポリケチドによる LDL(悪玉)コレステロール低下効果の機能性に関する研究レビュー

商品名：コレステヘルプ

機能性関与成分名：米紅麴ポリケチド

表示しようとする機能性：本品には米紅麴ポリケチドが含まれます。米紅麴ポリケチドには LDL (悪玉) コレステロールを下げる機能があることが報告されています。LDL (悪玉) コレステロールが高めの方に適しています。

作成日：2020年6月29日

届出者名：小林製薬株式会社

抄 録

はじめに

米紅麴ポリケチドは一般食品に含まれ普段から食べられている成分であり、LDL コレステロール値の低下効果が報告されている成分でもある。しかし、米紅麴ポリケチドの健常者に対する効果を総合的に解析した研究レビューはない。そこで、本研究の目的は、健常者（LDL コレステロール値 139mg/dL 以下）が米紅麴ポリケチドを摂取することで、摂取しない者と比較して LDL コレステロール値の低下効果を確認することである。

方法

PubMed、JDreamⅢの電子データベースを用いて、英語と日本語による検索を行った。健常者（LDL コレステロール値 139mg/dL 以下）を対象に、米紅麴ポリケチドを含む食品の経口摂取が、米紅麴ポリケチドを含まない食品の経口摂取と比較して、LDL コレステロール値の低下効果を示す試験について記載した査読付き文献を採択した。得られた文献について効果の有無、対象者の特性、介入条件など研究内容をまとめた。研究の質評価を「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に基づき行った。

結果

検索の結果、69報が抽出された。さらに選択・除外基準により選別し最終的に1報を採択した。この1報では米紅麴ポリケチドの摂取量が2mg/日、4mg/日であった。また、摂取群はプラセボ群と比較して高めの LDL コレステロール値の有意な低下が確認された。

結論

本研究レビューの結果、1日あたり2~4mgの米紅麴ポリケチドを摂取することにより高めのLDLコレステロール値の低下作用を示すことが確認された。以上から、当該製品『コレステヘルプ（機能性関与成分米紅麴ポリケチド：2mg/日）』の摂取により、健常者において高めのLDLコレステロール値低下作用があると考えられた。ただし、本研究レビューでは、採択された文献が1報であることから一貫性、出版バイアスなどの限界も生じている。

はじめに

論拠 (PRISMA #3)

国内の生活習慣病患者数は年々増加傾向にある。厚生労働省の患者調査（平成29年）では、高血圧性疾患が9,937千人、糖尿病が3,289千人、脂質異常症が2,205千人とあり、今後さらに増加することが予想されている。この生活習慣病は、個人に、また社会に対して大きな問題を有している。個人の問題として、高血圧、糖尿病、高脂血症（脂質異常症）などの生活習慣病に罹患するだけでも問題であるが、これらの疾病は脳梗塞、心筋梗塞、認知症などのさらに重篤な疾病の併発を促進することが知られている。また社会の問題として、医科診療医療費（30.8兆円）（「平成29年度 国民医療費の概況」厚生労働省）は増加を続けており、また、生活習慣病者の増加による企業の生産力低下が課題として注目されている（「企業の「健康経営」ガイドブック」経済産業省）。このような現状において、生活習慣病、特に罹患者の多い高血圧、糖尿病、高脂血症（脂質異常症）を発症させずに、人々の健康を維持・増進させることが重要であり、そのための健康食品の開発は社会的意義が極めて大きいものと考えられる。

紅麴は古来より「消食活血」（「本草綱目」李時珍）などの健康に良い食品として食べられてきた。現代の科学により紅麴に含まれるポリケチドが肝細胞内でのコレステロール合成を抑制し、さらに肝細胞が血中のLDLコレステロールを取込み促進させることで血中LDLコレステロールを低下させる機序が判明した（Endo A., J Lipid Res. 1992 Nov;33(11):1569-82.）。臨床試験においても米紅麴ポリケチドを含む紅麴の摂取によりLDLコレステロール値の低下は確認されているが、健常者を対象にした米紅麴ポリケチドの研究レビューは未だにない。そこで「健常者を対象にし、米紅麴ポリケチドを含む食品を摂取することで、LDLコレステロール値を低下させるか」を明らかにすることを目的として、研究レビューを実施した。

目的 (PRISMA #4)

リサーチクエッションを「健常者（LDLコレステロール値139mg/dL以下、ただし、未成年、妊婦、授乳婦は除く）を対象にし、米紅麴ポリケチドを含む食品の経口摂取が、米紅麴ポリケチドを含まない食品と比較して、LDLコレステロール値を低下させるか」とした。

PICOを以下に設定した。

P：健常者（LDLコレステロール値139mg/dL以下、ただし、未成年、妊婦、授乳婦は除く）

I：米紅麴ポリケチドを含む食品の経口摂取

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- C : 米紅麴ポリケチドを含まない食品の経口摂取
O : LDL コレステロール値の低下させるか
S : ランダム化比較試験(RCT)、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験(qRCT)

方法

プロトコールと登録 (PRISMA #5)

本研究レビューのプロトコールはレビューワーA、Bの同意により2020年4月6日に決定した。プロトコールの概要は以下に記す。なお、レビュープロトコールの登録は実施していない

検索データベースは、PubMed、JDreamⅢとした。対象とする研究デザインは、ランダム化比較試験、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、およびそれらの層別解析とした。検索された文献は1次スクリーニングとして表題と抄録により除外判断し、除外されなかった文献は2次スクリーニングとして文献全体を精読し除外判断を行った。これにより採択された文献の質評価及びエビデンス総体の質評価はMinds診療ガイドライン作成の手引き2014(福井次矢・山口直人監修、医学書院)に基づいて評価した。

適格基準 (PRISMA #6)

適格基準は以下のように設定した。

P(Participants) : 参加者

健康者 (LDL コレステロール値 139mg/dL 以下、ただし、未成年、妊婦、授乳婦は除く) とした。

I(Interventions) : 介入

米紅麴ポリケチドを含む食品の経口摂取を介入とし、介入期間は2週間以上とした。

C(Comparisons) : 比較対照群

比較対照群は米紅麴ポリケチドを含まない食品で代替する対照群とした。

O(Outcomes) : 評価項目

LDL コレステロール値の低下を評価項目とした。

S(Study design) : 研究デザイン

ランダム化比較試験(RCT)、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験(qRCT)、およびそれらの層別解析を対象とした。

報告の特性 : 英語および日本語の査読付き文献を対象とした。

情報源 (PRISMA #7)

情報源として用いたデータベースは「PubMed」「JDreamⅢ」であった。最終検索日は2つのデータベース共に2020年4月9日であった。

また、文献内容に不明確な点などがあった場合は、著者への連絡を行った。

検索 (PRISMA #8)

「PubMed」「JDreamⅢ」を用いた検索はレビューワーA、Bが独立して行い、両者協議の上で最終的な検索式を決定し、網羅的に検索を実施した。検索式

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

は、別紙様式(V)-5 データベース検索結果に詳細を示した。

研究の選択 (PRISMA #9)

文献の選択は前記した PICOS を満たす査読付き文献とし、以下のプロセスにてスクリーニングを行った。1次スクリーニングにて表題と抄録により除外判断し、除外されなかった文献は2次スクリーニングにて文献全体を精読し除外判断を行った。なお、採択された文献数が1報のためメタアナリシスは実施していない。選択プロセスの詳細は別紙様式(V)-6 文献検索フローチャートに記載した。また、除外判断は以下とした。

- ・ *in vitro* 試験または *in vivo* 試験の文献
- ・ 参加者に有病者が含まれる文献
- ・ 参加者に未成年、妊産婦、授乳婦が含まれる論文
- ・ 他の機能性素材を含んでいる (合剤) の文献
- ・ 総論、レビューなどの文献

文献抽出はレビューワーA と B が独立して行い、両者の結果を照合し、一致していない文献については両者が協議のうえで採用・除外を決定した。それでも不一致の場合、レビューワーC に判断を委ねた。文献の採用結果については別紙様式(V)-7 採用文献リストに記載した。

データの収集プロセス (PRISMA #10)

データの抽出は、レビューワーA 及び B が独立して行い、その内容をレビューワーC が確認した。また、文献中の不明確な点は著者へ問合せを行い、必要な情報を収集した。

データ項目 (PRISMA #11)

採用文献から必要項目を抽出し、別紙様式(V)-7 採用文献リストに記載した。また、抽出したデータは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に基づき、必要項目を別紙様式(V)-11a 各論文の質評価シートに記載した。

個別の研究のバイアス・リスク (PRISMA #12)

バイアス・リスクは以下の8項目によって評価を行った。

- ① ランダム化が行われているか
- ② 割付の隠蔽が行われているか
- ③ 参加者の属性が記述されているか
- ④ アウトカム評価者について記述されているか
- ⑤ ITT 解析、FAS 解析、PPS 解析が行われているか
- ⑥ 不完全なアウトカムが含まれていないか
- ⑦ 選択的なアウトカムの報告がなされていないか
- ⑧ その他のバイアス

各項目バイアスは、バイアスが“有り/不明 (-1)”、“無し (0)”の2段階で評価した。バイアス・リスクのまとめは、各項目のバイアス・リスクを考慮し、“高いバイアス・リスクがあると考えられた場合” -2”、中程度のバイアス・リス

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

クがあると考えられた場合“-1”、バイアス・リスクが「ない」または低いと考えられた場合“0”とした。

非直接性は以下の4項目によって評価を行った。

- ①対象
- ②介入
- ③対照
- ④アウトカム

本研究レビューのPICOとの関係に深刻な問題がある場合“-2”、軽度な問題がある場合“-1”、問題がない場合“0”と評価した。

以上の評価はレビューワーA及びBが独立して行い、両者の結果を照合し一致していない場合には、協議して決定した。それでも不一致の場合はレビューワーCに判断を委ねた。

要約尺度 (PRISMA #13)

アウトカムはLDLコレステロール値の低下効果とし、連続変数であるため群間の平均値差を要約尺度とした。別紙様式(V)-11aにまとめ、本文中の結果にも記載した。

結果の統合 (PRISMA #14)

採択文献の数が1報のため、メタアナリシスは実施していない。

全研究のバイアス・リスク (PRISMA #15)

「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に準じて、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、選択的報告バイアスなど)について、研究の評価を踏まえ、“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階で評価した。また、これらのリスクを踏まえエビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階で評価し、別紙様式(V)-13aに記載した。

また、文献中の不明確な点は著者へ問合せを行い、必要な情報を収集した。

追加的解析 (PRISMA #16)

追加的解析は行わなかった。

結果

研究の選択 (PRISMA #17)

対象文献の抽出までの流れを別紙様式(V)-6 文献検索フローチャートに記載した。文献検索データベース(PubMed、JDreamⅢ)により検索された文献は69報であった。1次スクリーニングにて7報に絞られ、さらに2次スクリーニングを実施し、前述の条件に合致する文献を採択した結果、最終的に対象文献は1報となった。採用文献は別紙様式(V)-7に記載し、除外した文献はその理由と共に別紙様式(V)-8にまとめた。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

研究の特性 (PRISMA #18)

抽出された対象文献は、別紙様式(V)-7 採用文献リストに示したように以下の特徴があった。

庄司哲雄らの研究 (採択リスト 1) は日本語で記述されていた。主要アウトカムは LDL コレステロール値の低下効果とし、高めの LDL コレステロール値 (120mg/dL 以上) の健常な日本人成人男女 15 人で層別解析を行っており、機能性関与成分米紅麹ポリケチドを 1 日あたり 2mg、4mg の用量、または米紅麹ポリケチドを含まないプラセボで 8 週間の介入後、2 週間の観察期間を設けていた。

研究内のバイアス・リスク (PRISMA #19)

採用した文献 1 報について、バイアス・リスクを評価し、その結果を別紙様式(V)-11a 各論文の質評価シート (臨床試験) に記載した。

バイアス・リスクは「ランダム化」「割り付けの隠蔽」は著者にヒアリングし問題ないことを確認した。また、PPS 解析であること、参加者数が少ないこと、出版バイアス等から、まとめとして中(-1)とした。

非直接性は、全項目 0 であり、非直接性なしと評価した。

個別の研究の結果 (PRISMA #20)

庄司哲雄らの研究 (採択リスト 1) は、紅麹 100mg/日 (米紅麹ポリケチドとして 2mg/日) 群、紅麹 200mg/日 (米紅麹ポリケチドとして 4mg/日) 群、またはプラセボ群で、二重盲検ランダム化比較試験を行い、健常者で層別解析を行っている。8 週間の介入における LDL コレステロール値は、紅麹 100mg 群で 113 ± 12 mg/dL、紅麹 200mg 群で 108 ± 14 mg/dL、プラセボ群で 143 ± 17 mg/dL となり、Dunnett 法による群間比較の結果、米紅麹ポリケチドの摂取により LDL コレステロール値が有意 ($P < 0.05$) に低下した。

結果の統合 (PRISMA #21)

文献数が 1 報のため統合は行わなかった。

全研究のバイアス・リスク (PRISMA #22)

全研究のバイアス・リスクは、別紙様式(V)-13a エビデンス総体の質評価シートに記載した。バイアス・リスク (PPS 解析)、不精確 (少ない症例数)、非一貫性 (採択文献数 1)、その他 (出版バイアス) において中/疑い(-1)と評価した。非直接性は PICO の観点から低(0)と評価した。

追加的解析 (PRISMA #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（PRISMA #24）

採択された文献では、日本人の成人男女を対象にし、紅麹 100mg/日（米紅麹ポリケチドとして 2mg/日）群、紅麹 200mg/日（米紅麹ポリケチドとして 4mg/日）群、またはプラセボ群に分け、高めの LDL コレステロール値（120mg/dL 以上）の健常な日本人成人男女 15 人で層別解析を行い評価している。この結果、紅麹 100mg/日または 200mg/日の摂取が LDL コレステロール値を有意に低下させることが示された。米紅麹ポリケチドの作用機序は、肝細胞内の LDL コレステロール合成を抑制し、さらに肝細胞が血中のコレステロールの取込みを促進させることで血中 LDL コレステロールを低下させることが知られており、今回の臨床試験でも同様と考えられる。なお、この試験において有害事象等の不具合は発生していない。

当該製品は文献中の小林製薬株式会社製の紅麹原料を 1 日あたり 100mg（米紅麹ポリケチドとして 2mg）摂取する仕様となっていることから、機能性関与成分の定量的・定性的同等性に問題ないものと考えられる。よって、文献の主要アウトカムである LDL コレステロールの低下効果は当該製品でも期待でき、当該製品の機能性表示は適切なものと考えられる。

限界（PRISMA #25）

本研究には限界がある。採択された文献が 1 報であったため、症例数が少なく、一貫性が不明であり、出版バイアスの可能性が考えられる。

結論（PRISMA #26）

研究レビューの結果より、機能性関与成分である米紅麹ポリケチドは、1 日あたり 2mg~4mg を 8 週間摂取することで、LDL（悪玉）コレステロールが高めの健常者に対して LDL コレステロール値の低下作用があることが示唆された。当該製品は採択文献と同じメーカーの紅麹原料を使用しており、1 日あたりの米紅麹ポリケチドの摂取目安量が 2mg であることから、当該製品の摂取は高めの LDL（悪玉）コレステロールの低下が期待できる。よって、当該製品の機能性表示「本品には米紅麹ポリケチドが含まれます。米紅麹ポリケチドには LDL（悪玉）コレステロールを下げる機能があることが報告されています。LDL（悪玉）コレステロールが高めの方に適しています。」は研究レビューの結果の範囲内の表現であり、適切なものと考えられる。

ただし、今回採用した文献は、米紅麹ポリケチドの摂取期間が 8 週間の介入試験の結果だったため、さらに長期間の摂取による効果については依然として不明であり、今後の研究による解明が求められる。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項 資金（PRISMA #27）

本研究レビューの資金源、また実施者は小林製薬株式会社である。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

各レビューワーの役割

本研究レビューは3名で実施した。

レビューワーA：検索、データ抽出、論文の質の評価。博士号取得者

レビューワーB：検索、データ抽出、論文の質の評価。

レビューワーC：実施者A及びBの仲裁。博士号取得者

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: コレステヘルプ

<p>タイトル: 『コレステヘルプ』の機能性関与成分米紅麹ポリケチドによるLDL(悪玉)コレステロール低下効果の機能性に関する研究レビュー</p>
<p>リサーチクエスチョン: 健常者(LDLコレステロール値139mg/dL以下、ただし、未成年、妊婦、授乳婦は除く)を対象にし、米紅麹ポリケチドを含む食品の経口摂取が、米紅麹ポリケチドを含まない食品と比較して、LDLコレステロール値を低下させるか</p>
<p>日付:2020年4月9日</p>
<p>検索者:A,B,D</p>

(1) データベース: PubMed

#	検索式	文献数
1	("polyketides"[MeSH Terms] OR "polyketides"[All Fields] OR "polyketide"[All Fields]) OR "monacolin K"[All Fields] AND "red yeast rice"[All Fields]	78
2	#1 AND ("cholesterol"[MeSH Terms] OR "cholesterol"[All Fields] OR "LDL"[MeSH Terms] OR "LDL"[All Fields])	54
3	#2 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as topic"[MeSH Terms] OR "Randomized Controlled Trial"[All Fields] OR crossover[All Fields] OR "cross over"[All Fields] OR cross-over[All Fields])	17

(2) データベース: JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	紅麹 OR red yeast rice	1213
2	#1 AND (コレステロール OR LDL OR cholesterol)	154
3	#2 AND (RCT OR ランダム OR クロスオーバー OR 臨床)	58

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

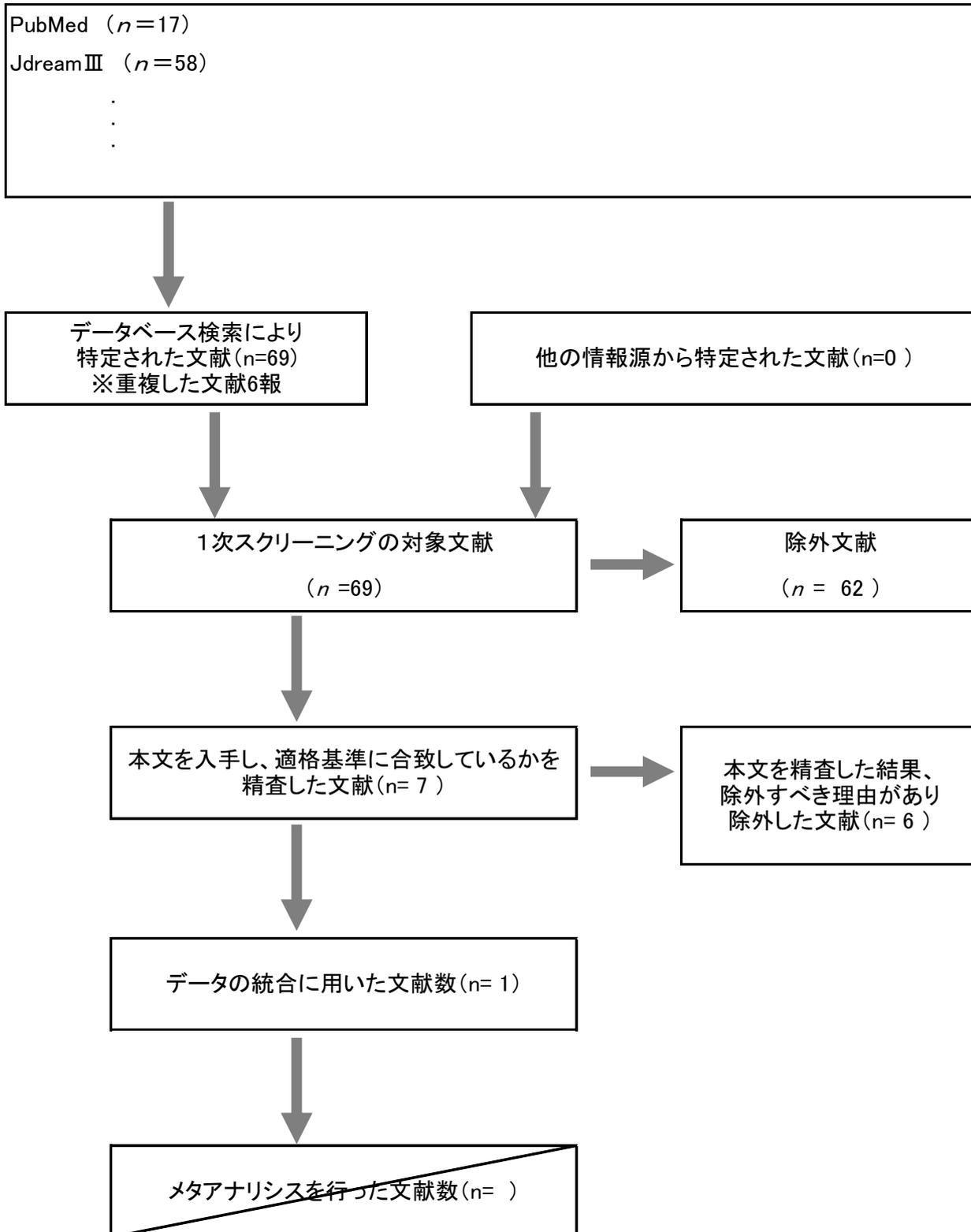
【閲覧に当たっての注意】

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: コレステヘルプ



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: コレステヘルプ

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	庄司哲雄、福井充、藤井比佐子	日本抗加齢医学会雑誌、Vol.14 No.4 Page 533-541	紅麴のLDL-C低下効果:境界域高LDL-C血症の健康人を含むランダム化比較試験の層別解析	二重盲検ランダム化比較試験、健康者を対象とした層別解析	P: LDL-C 120mg/dL以上の成人男女 I: 米紅麴の経口摂取 C: 米紅麴を含まないプラセボ O: LDL-C値およびコレステロール関連指標	大阪市立大学大学院医学研究科	20才以上の日本人男女 A層(LDL-C 120~139mg/dL) プラセボ: 5名 紅麴100mg: 5名 紅麴200mg: 5名 B層(LDL-C 140~159mg/dL) プラセボ: 6名 紅麴100mg: 4名 紅麴200mg: 5名 C層(LDL-C 160mg/dL以上) プラセボ: 4名 紅麴100mg: 5名 紅麴200mg: 4名	紅麴100mg(米紅麴ポリケチド; 2mg ^{※注})・紅麴200mg(米紅麴ポリケチド; 4mg ^{※注})、摂取期間8週間	プラセボ	PPS	LDL-C値	LDL-C変化量、Non-HDL-C値、LDL-C/HDL-C比、Non-HDL-C/HDL-C比	無	有

※注 試験品の関与成分量は、著者に問合せ確認した。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

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:コレステヘルプ

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
2	廣澤竜太郎,赤地利幸,加藤寛之	缶詰時報、Vol.90 No.10 Page1167(2011.10.01)	紅麹飲料の開発とその有効性	参加者に有病者が含まれるため
3	庄司哲雄,藤井比佐子,東海秀吉,藤本幸栄ら	日本臨床栄養学会雑誌、 Vol.29 No.4 Page425- 433(2008.07.20)	健常人を対象にした紅麹のコレステロール低下作用-ランダム化二重盲検群間比較による用量検索試験-	参加者に有病者が含まれるため
4	廣澤竜太郎,赤地利幸,本多達也,山本哲郎,加藤寛之	日本臨床栄養学会雑誌、 Vol.32 No.4 Page231- 242(2011.04.25)	紅麹液配合飲料の12週間摂取による血清コレステロール低減効果及び過剰摂取による安全性	参加者に有病者が含まれるため
5	影山将克,蒲原聖可,大森理江,小橋理ら	薬理と治療、Vol.46 No.9 Page1591-1600(2018.09.20)	濃縮紅麹カプセルの摂取によるコレステロール調節効果の評価—無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—	参加者に有病者が含まれるため
6	影山将克,蒲原聖可,大森理江,小橋理代ら	薬理と治療、Vol.48 No.2 Page259-265(2020.02.20)	濃縮紅麹カプセルの摂取によるコレステロール調節効果の評価における健常領域被験者に限定した層別解析—ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較—	他の機能性素材との合剤のため
7	Mazza, A., Lenti, S., Schiavon, L., Di Giacomo, E., Tomasi, M., Manunta, R., et al.	Biomedicine & Pharmacotherapy、Vol.105 Page992-996(2018)	Effect of Monocolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome	参加者に病者を含むため
8	Cicero, A. F., Morbini, M., Rosticci, M., D'Addato, S., Grandi, E., and Borghi, C.	Annals of Nutrition & Metabolism、Vol.68 No.3 Page213-219(2016)	Middle-Term Dietary Supplementation with Red Yeast Rice Plus Coenzyme Q10 Improves Lipid Pattern, Endothelial Reactivity and Arterial Stiffness in Moderately Hypercholesterolemic Subjects	参加者に病者を含むため
9	Dujovne Carlos A.	American Journal of Medicine、Vol.130 No.10 Page1148-1150(2017)	Red Yeast Rice Preparations: Are They Suitable Substitutions for Statins?	総説のため
10	Hsu WH, Chen TH, Lee BH, Hsu YW, Pan TM.	Food and Chemical Toxicology、Vol.64 Page94-103(2014.02)	Monascin and ankaflavin act as natural AMPK activators with PPAR α agonist activity to down-regulate nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-fed C57BL/6 mice	動物試験のため
11	XIONG Xingjiang,WANG Pengqian,LI Xiaoke,ZHANG Yuqing,LI Shengjie	Critical Reviews in Food Science and Nutrition、Vol.57 No.44021 Page1831-1851(2017.06)	The effects of red yeast rice dietary supplement on blood pressure, lipid profile, and C-reactive protein in hypertension: A systematic review	参加者に病者を含むため
12	.Banach M, Patti AM, Giglio RV, et al. T	Journal of the American College of Cardiology、Vol.72 No.1 Page96-118(2018)	The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients	参加者に病者を含むため
13	F. Fogacci, M. Banach, D.P. Mikhailidis, et al.	Pharmacological Research、Vol.143 Page43846(2019)	Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	参加者に病者を含むため
14	Pirro M, Francisci D, Bianconi V, Schiaroli E, Mannarino MR, Barsotti F. et al.	Atherosclerosis、Vol.280 Page51-57(2019)	NUtraceutical TRreatment for hYpercholesterolemia in HIV-infected patients: The NU-TRY(HIV) randomized cross-over trial	参加者に病者を含むため
15	Gutierrez GE, Mundy B, Rossini G, Garrett IR, Chen ST, Munday GR.	Nutrition Research、Vol.26 No.3 Page124-129(2006.03)	Red yeast rice stimulates bone formation in rats	動物試験のため
16	Lee IT, Lee WJ, Tsai C Met al. .	Nutrition Research、Vol.32 No.2 Page85-92(2012.02)	Combined extractives of red yeast rice, bitter melon, chlorella, soy protein, and licorice improve total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride in subjects with metabolic syndrome	参加者に病者を含むため
17	Cicero AF, Derosa G, Parini A et al.	Nutrition Research、Vol.33 No.8 Page622-628(2013.08)	Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects	参加者に病者を含むため
18	Heinz T, Schuchardt JP, Möller K, Hadij P, Hahn A.	Nutrition Research、Vol.36 No.10 Page1162-1170(2016)	Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention	参加者に病者を含むため
19	井上清,向山美雄,辻啓介,田辺伸和ら	栄養学雑誌、Vol.53 No.4 Page263-271(1995.08)	紅麹抽出物が本態性高血圧者の血圧に及ぼす影響	参加者に病者を含むため
20	竹本昌代,石井有理,高井良充,芳野原	Progress in Medicine、Vol.22 No.1 Page139-144(2002.01.10)	ロバスタチンを産生する紅麹および植物ステロールを含有する健康食品の血中脂質に対する効果について	参加者に病者を含むため
21	芳野原	Progress in Medicine、Vol.24 No.6 Page1541-1545(2004.06.10)	臨床におけるサプリメント;私はこのように指導する 18.発芽玄米と紅麹	参加者に病者を含むため

22	松本浩毅,阿部泰朗,栗津孝子,久保田智子ら	小動物臨床、Vol.26 No.4 Page250-255(2007.07.01)	高コレステロール血症犬におけるサプリメントTZV-SARA50の給与試験の評価	動物試験のため
23	板倉弘重	機能性食品と薬理栄養、Vol.5 No.3 Page113-118(2008.10.30)	動脈硬化症疾患と機能性食品 脂質異常症と機能性食品	総説のため
24	樽井庄一	食品と科学、Vol.36 No.4 Page100-106(1994.04)	特集 パン・菓子への機能性素材の応用 パン・菓子への紅麴の利用法とそのメリット	総説のため
25	LEE Chun-Lin, TSAI Tsung-Yu, WANG Jyh-Jye, PAN Tzu-Ming	Applied Microbiology and Biotechnology、Vol.70 No.5 Page533-540(2006.05)	In vivo hypolipidemic effects and safety of low dosage Monascus powder in a hamster model of hyperlipidemia	動物試験のため
26	泉岡利於,外山学,樋口徹,小林敬司ら	日本臨床内科医学会誌、Vol.24 No.4 Page499-503(2009.12.10)	軽度高コレステロール血症者に対する紅麴含有食品の臨床的有用性および安全性	参加者に病者を含むため
27	竹本昌代,芳野原	日本臨床栄養学会雑誌、Vol.21 No.2 Page85(1999.10.20)	ロバスタチンを含有する紅麴製品の血中脂質に対する効果について	会議録記事のため
28	竹本昌代,芳野原	日本臨床栄養学会雑誌、Vol.22 No.3 Page39-42(2000.12.25)	ロバスタチンを含有する紅麴製剤の血中脂質に対する効果について	参加者に病者を含むため
29	吉岡絵理,宇都春美,柳沢千恵,岸本良美ら	日本臨床栄養学会雑誌、Vol.28 No.1 Page205(2006.08.18)	紅麴の抗酸化作用およびHMG-CoA reductase発現に及ぼす影響に関する検討	会議録記事のため
30	SONG Jinggang,周軍	比較統合医療学会誌、Vol.25 No.1 Page21-26(2017.07.14)	中医学概念に基づいた脂質異常症およびアルコール性肝障害に関する研究	他の機能性素材との合剤のため
31	廣澤竜太郎,赤地利幸,本多達也,山本哲郎,加藤寛之	健康・栄養食品研究、Vol.13 No.1 Page13-26(2010.09.17)	紅麴エキス配合茶飲料の血清コレステロールに及ぼす影響および安全性の検討	参加者に病者を含むため
32	西谷真人,稲垣雅	日本補完代替医療学会誌、Vol.6 No.2 Page45-51(2009)	健康維持・補完代替医療素材としての紅麴	総説のため
33	久野智弘,浅野幸一	日本補完代替医療学会誌、Vol.14 No.2 Page67-76(2017)	紅麴配合食品の健常成人における安全性試験	アウトカム指標が異なるため
34	吉田博,吉田博,吉田博	Functional Food、Vol.2 No.2 Page145-152(2008.07.31)	動脈硬化と機能性食品 5.コレステロールと機能性食品	総説のため
35	浅川明弘	統合医療(機能性食品、運動療法、アロマセラピー、精神療法)による肥満症治療の有効性・作用機序の検討 平成26年度 委託業務成果報告書、Page3-10(2015)	統合医療(機能性食品、運動療法、アロマセラピー、精神療法)による肥満症治療の有効性・作用機序の検討	動物試験のため
36	浅川明弘	統合医療(機能性食品、運動療法、アロマセラピー、精神療法)による肥満症治療の有効性・作用機序の検討 平成26年度 委託業務成果報告書、Page12-28(2015)	統合医療(機能性食品、運動療法、アロマセラピー、精神療法)による肥満症治療の有効性・作用機序の検討 麴、運動、アロマセラピー、精神療法の肥満症治療に対する技術開発	動物試験のため
37	R.R. Kasliwal, M. Bansal, R. Gupta, et al.	Nutrition、Vol.32 No.7-8 Page767-776(2016.07)	ESSENS dyslipidemia: A placebo-controlled, randomized study of a nutritional supplement containing red yeast rice in subjects with newly diagnosed dyslipidemia	参加者に病者を含むため
38	Francesco Landi, Anna Maria Martone, Sara Salini, et al.	BioMed Research International (Web)、Vol.2019(2019)	Effects of a New Combination of Medical Food on Endothelial Function and Lipid Profile in Dyslipidemic Subjects: A Pilot Randomized Trial	参加者に病者を含むため
39	Esposito, R., Sorrentino, R., Giugliano, G., Avvedimento, M., Paolillo, R., Santoro, C., et al.	Immunity & Ageing (Web)、Vol.15 No.1 Page30(2018)	Different age-independent effects of nutraceutical combinations on endothelium-mediated coronary flow reserve	参加者に病者を含むため
40	N. Hermans, A. Van der Auwera, A. Breynaert et al.	Trials (Web)、Vol.18 No.1 Page302(2017)	A red yeast rice-olive extract supplement reduces biomarkers of oxidative stress, OxLDL and Lp-PLA 2, in subjects with metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial	参加者に病者を含むため
41	Cicero Arrigo F.G., Colletti Alessandro	Trends in Food Science & Technology、Vol.69 No.PB Page192-202(2017)	Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease: How does the evidence stack up?	アウトカム指標が異なるため
42	Barrat E, Zaïr Y, Ogier Net al.	International Journal of Food Sciences and Nutrition、Vol.64 No.7 Page882-889(2013.11)	A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial	他の機能性素材との合剤のため
43	Mazza A, Schiavon L, Rigatelli G, Torin G, Montanaro F, Lenti S.	Food & Function、Vol.9 No.7 Page3845-3852(2018)	The short-term supplementation of monacolin K improves the lipid and metabolic patterns of hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk	参加者に病者を含むため
44	Y. Dong, H. Cheng, Y. Liu, M. Xue and H. Liang,	Food & Function、Vol.10 No.7 Page3880-3889(2019)	Red yeast rice ameliorates high-fat diet-induced atherosclerosis in Apoe ^{-/-} mice in association with improved inflammation and altered gut microbiota composition	動物試験のため

45	Cicero AF, Fogacci F, Rosticci Met al.	Journal of Medicinal Food, Vol.18 No.11 Page1270-1273(2015.11)	Testing the Short-Term Efficacy of a Lipid-Lowering Nutraceutical in the Setting of Clinical Practice: A Multicenter Study	参加者に病者を含むため
46	Jacobson, T. A., Khan, A., Maki, K. C., Brinton, E. A. and Cohen, J. D.	Journal of Clinical Lipidology, Vol.12 No.1 Page78-88(2018)	Provider recommendations for patient-reported muscle symptoms on statin therapy: Insights from the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education survey	参加者に病者を含むため
47	Pirro M., Vetrani C., Bianchi C., et al.	Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, Vol.27 No.1 Page2-17(2017)	Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA)	参加者に病者を含むため
48	Barrios V., Escobar C., Cicero A.F., et al.	Atherosclerosis (Supplements) (Component), Vol.24 Page1-15(2017)	A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence	参加者に病者を含むため
49	Bruno, A., Pandolfo, G., Crucitti, M., Troilia, G. M., Spina, E., Zoccali, R. A., et al.	Complementary Therapies in Medicine, Vol.37 Page167-171(2018)	Red Yeast Rice (RYR) supplementation in patients treated with second-generation antipsychotics	参加者に病者を含むため
50	I Iskandar, Y Harahap, TR Wijayanti, M Sandra et al.	Complementary Therapies in Medicine, Vol.48(2020)	Efficacy and tolerability of a nutraceutical combination of red yeast rice, guggulipid, and chromium picolinate evaluated in a randomized, placebo-controlled, double-blind study	参加者に病者を含むため
51	Poli Andrea, Visioli Francesco, Visioli Francesco	High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention, Vol.26 No.2 Page113-118(2019)	Pharmacology of Nutraceuticals with Lipid Lowering Properties	総説のため
52		JAMA日本語版、12月号付録 Page2-5(2004.12.15)	高脂血症治療薬との併用:コレステロール値に注意 併用による有用性も期待 サプリメント 紅麹,植物ステロール,発芽玄米,コエンザイムQ10	総説のため
53	庄司哲雄,藤井比佐子,東海秀吉,藤本幸栄ら	日本動脈硬化学会総会・学術集会プログラム・抄録集, Vol.40th Page255(2008.06.27)	健常人を対象にした紅麹のコレステロール低減効果—二重盲検群間比較による用量検索試験	会議録記事のため
54	芳野原	Geriatric Medicine, Vol.42 No.8 Page1033-1036(2004.08.01)	アンチエイジングの新しい動向 1)—サプリメントを中心に—紅麹	総説のため
55	山本竜隆	Geriatric Medicine, Vol.42 No.10 Page1351-1355(2004.10.01)	アンチエイジングの新しい動向 3)—CAMを中心として統合医療の見地から—統合医療の立場から 2.統合医療ビレッジの臨床経験より	参加者に病者を含むため
56	多田紀夫	日本臨床, Vol.65増刊号7 Page451-457(2007.07.28)	脂質代謝異常の臨床 高脂血症 高脂血症の管理と治療 高脂血症非薬物療法 その他の非薬物療法(サプリメントの評価)	総説のため
57	蒲原聖可	治療, Vol.87 No.10 Page2795-2807(2005.10.01)	プライマリ・ケア医のためのサプリメントの知識 メタボリックシンドロームとサプリメント—肥満・糖尿病を中心に—	総説のため
58	杉田俊郎,斎藤正実,斎藤安弘	診療と新薬, Vol.41 No.1 Page48-53(2004.01.28)	「サラサラプロジェクト(ヤーコン葉抽出物含有食品)」の血清コレステロール上昇抑制効果	参加者に病者を含むため
59	Mazza A, Schiavon L, Rigatelli G, Torin G, Lenti S.	High Blood Press Cardiovasc Prev., Vol.26 No.4 Page345-350(2019)	The Effects of a New Generation of Nutraceutical Compounds on Lipid Profile and Glycaemia in Subjects with Pre-hypertension.	参加者に病者を含むため
60	Domenech M, Casas R, Ruiz-León AM, Sobrino J, Ros E, Estruch R.	Nutrients., Vol.11 No.5 Page949(2019)	Effects of a Novel Nutraceutical Combination (Aquilea Colesterol®) on the Lipid Profile and Inflammatory Biomarkers: A Randomized Control Trial.	参加者に病者を含むため
61	Wang TJ, Lien AS, Chen JL, Lin CH, Yang YS, Yang SH.	Am J Chin Med., Vol.47 No.2 Page323-335(2019)	A Randomized Clinical Efficacy Trial of Red Yeast Rice (<i>Monascus pilosus</i>) Against Hyperlipidemia.	参加者に病者を含むため
62	Spigoni V, Aldigeri R, Antonini M, Micheli MM, Fantuzzi F, Fratter A, Pellizzato M, Derlindati E, Zavaroni I, Bonadonna RC, Dei Gas A.	Int J Mol Sci., Vol.18 No.7 Page1498(2017)	Effects of a New Nutraceutical Formulation (Berberine, Red Yeast Rice and Chitosan) on Non-HDL Cholesterol Levels in Individuals with Dyslipidemia: Results from a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study.	参加者に病者を含むため
63	D'Addato S, Scandiani L, Mombelli G, Focanti F, Pelacchi F, Salvatori E, Di Loreto G, Comandini A, Maffioli P, Derosa G.	Drug Des Devel Ther., Vol.11 Page1585-1592(2017)	Effect of a food supplement containing berberine, monacolin K, hydroxytyrosol and coenzyme Q(10) on lipid levels: a randomized, double-blind, placebo controlled study.	参加者に病者を含むため
64	Cicero AF, Colletti A, Fogacci F, Bove M, Rosticci M, Borghi C.	High Blood Press Cardiovasc Prev., Vol.24 No.1 Page13-18(2017)	Effects of a Combined Nutraceutical on Lipid Pattern, Glucose Metabolism and Inflammatory Parameters in Moderately Hypercholesterolemic Subjects: A Double-blind, Cross-over, Randomized Clinical Trial.	参加者に病者を含むため
65	Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V, Simental-Mendez LE, Bagaglia F, Mannarino E, Sahebkar A.	Pharmacol Res., Vol.110 Page76-88(2016)	The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	他の機能性素材との合剤のため

66	McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ.	Altern Ther Health Med., Vol.21 No.2 Page40-45(2015)	Red Yeast Rice Plus Berberine: Practical Strategy for Promoting Vascular and Metabolic Health.	他の機能性素材と合剤のため
67	Trimarco V, Izzo R, Stabile E, Rozza F, Santoro M, Manzi MV, Serino F, Schiattarella GG, Esposito G, Trimarco B.	High Blood Press Cardiovasc Prev., Vol.22 No.2 Page149-154(2015)	Effects of a new combination of nutraceuticals with Morus alba on lipid profile, insulin sensitivity and endothelial function in dyslipidemic subjects. A crossover, randomized, double-blind trial.	参加者に病者を含むため
68	Ruscica M, Gomaraschi M, Mombelli G, Macchi C, Bosisio R, Pazzucconi F, Pavanello C, Calabresi L, Arnoldi A, Sirtori CR, Magni P.	J Clin Lipidol., Vol.8 No.1 Page61-68(2014)	Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus.	参加者に病者を含むため
69	Li Z, Seeram NP, Lee R, Thames G, Minutti C, Wang HJ, Heber D.	J Altern Complement Med., Vol.11 No.6 Page1031-1038(2005)	Plasma clearance of lovastatin versus chinese red yeast rice in healthy volunteers.	アウトカム指標が異なるため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

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: コレステヘルプ

対象	健常者 (LDLコレステロール値139mg/dL以下、ただし、未成年、妊婦、授乳婦は除く)
介入	米紅麹ポリケチドを含む食品の経口摂取
対照	米紅麹ポリケチドを含まない食品の経口摂取

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

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

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他 (出版バイアスなど*)	上昇要因 (観察研究*)	各群の前後の値							介入群 vs 対照群 平均差	コメント
								効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差		
LDL-C低下作用	二重盲検ランダム化比較試験/1	-1	0	-1	-1	-1	/	/	/	プラセボ群 143±17	/	/	紅麹 100mg群 113±12 200mg群 108±14	/	エビデンスの強さは中(B)とした	

コメント(該当するセルに記入)

		PPS	PICOと合致	少ない症例数	採択文献1報	出版バイアスの可能性										
--	--	-----	---------	--------	--------	------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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: コレステヘルプ

リサーチ クエスション	健常者(LDLコレステロール値139mg/dL以下、ただし、未成年、妊婦、授乳婦は除く)を対象にし、米紅麴ポリケチドを含む食品の経口摂取が、米紅麴ポリケチドを含まない食品と比較して、LDLコレステロール値を低下させるか
P	健常者(LDLコレステロール値139mg/dL以下、ただし、未成年、妊婦、授乳婦は除く)
I(E)	米紅麴ポリケチドを含む食品の経口摂取
C	米紅麴ポリケチドを含まない食品の経口摂取

01	LDL コレステロール値の低下
バイアスリスクの まとめ	症例減少バイアス、出版バイアスなどのバイアス・リスクが見られたが、研究デザインが二重盲検ランダム化比較試験であり、疑問点は著者へ確認が取れたことから、まとめは中/疑い(-1)とした。
非直接性の まとめ	PICOSと一致するため、非直接性は低(0)とした。
非一貫性その他 のまとめ	採択された文献は1報のため、非一貫性、不精確は中/疑い(-1)とした。
コメント	

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ので注意すること。

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名: コレステヘルプ

【食品性状】

研究レビューの採択文献中の米紅麹は、精米を紅麹菌 (*Monascus pilosus*) で伝統的方法を用いて発酵させ、滅菌乾燥させた小林製薬株式会社製の食品である。当該製品の米紅麹は文献中と同じ小林製薬株式会社が製造・販売する米紅麹であり、品質規格も同じである。従って、研究レビューで明らかとなった米紅麹ポリケチドの機能は当該食品においても同様に期待できる。また、採択論文においては、カプセル形状が採用されたが、本品は錠剤であるため、消化吸収に大きな差はなく米紅麹ポリケチドの機能性に影響はみられないと考える。

【対象者】

研究レビューの対象者はLDLコレステロールが高めの健常者(120~139mg/dL以下)であり、疾病者、未成年、妊婦、授乳婦は除外している。これは当該製品の対象者と一致している。

【機能性関与成分の定性的性状】

研究レビューで用いられた米紅麹ポリケチドは、紅麹の発酵による産生のため、菌種や発酵方法、原料化の加工工程が異なれば定性的性状に違いが生じる可能性があるが、当該製品の紅麹または米紅麹ポリケチドは採択文献で使用された小林製薬社製の紅麹を採用しているため、紅麹または米紅麹ポリケチドの定性的性状に違いはない。

【一日当たりの摂取目安量】

採択文献において米紅麹ポリケチドの摂取量は、2mg/日と4mg/日で高めのLDLコレステロールを低下させた。当該製品の米紅麹ポリケチドの摂取量は2mg/日の設計であり、採択文献の機能が期待できる摂取量の範囲内となる。

【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】

研究レビューにより得られたアウトカムは、「米紅麹ポリケチドの摂取によるLDLコレステロールが高めの健常者のLDLコレステロールの低下作用」である。この研究レビューの結果をもって、当該製品の表示しようとする機能性は「本品には米紅麹ポリケチドが含まれます。米紅麹ポリケチドにはLDL(悪玉)コレステロールを下げる機能があることが報告されています。LDL(悪玉)コレステロールが高めの方に適しています。」とした。機能性表示の妥当性には問題ないものと考えた。

【閲覧に当たっての注意】

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