別紙様式（Ｖ）－１【添付ファイル用】

機能性の科学的根拠に関する点検表

１．製品概要

商品名	からだおだやか茶W(ダブル)
機能性関与成分名	GABA
表示しようとする機能性	本品には GABA が含まれています。GABA には加齢によって低下する認知機能の一部である、記憶力（見たり聞いたりしたことを思い出す力）の向上に役立つ機能があることが報告されています。また、GABA には血圧が高めの方に適した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）－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]。
□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（#1）: 機能性関与成分 GABA による記憶力改善の機能性に関するシステマティックレビュー

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

機能性関与成分名： GABA

表示しようとする機能性：「本品には GABA が含まれています。GABA には加齢によって低下する認知機能の一部である、記憶力（見たり聞いたりしたことを思い出す力）の向上に役立つ機能があることが報告されています。また、GABA には血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。」

作成日： 2020 年 4 月 20 日

届出者名： 日本コカ・コーラ株式会社

抄　録（#2）

目的

GABA は野菜や果物、穀物などに含まれるアミノ酸の一種である。GABA にはストレス緩和や睡眠の質の改善などの機能性があることが報告されている。また、最近の研究において GABA が記憶力を改善するという報告がなされた。しかしながら、GABA の記憶力改善効果を検証した研究レビューはこれまでになかったことから、本研究レビューを実施することとした。本研究レビューでは「GABA を含む食品の摂取が 40 歳以上の健常者の記憶力を改善するか」というリサーチクエスチョンに基づき、40 歳以上の健常者（P）が、GABA を含む食品を経口摂取（I）した場合と、プラセボを経口摂取（C）した場合で、記憶力の改善（O）について違いがあるかどうかを検証した。

方法

PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials（CENTRAL）、JDreamIII（JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)の各データベースおよびハンドサーチを用いて関連研究を検索した。研究の適格基準として以下の PICO を設定し、これに合致した研究を本レビューの対象とした。

P（対象者）：40 歳以上の健常者
I（介入）：GABA を含む食品の経口摂取
C（対照）：プラセボの経口摂取
O（アウトカム）：記憶力

採用文献ごとにバイアスリスク及び非直接性を評価した後に、各エビデンス総体のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性及び、その他のバイアスリ

スクを評価し、それらを総合してエビデンスの強さを評価した。また、本レビューは査読付の学術誌で報告された介入研究を対象とし、2 人のレビューワーA、B が独立して関連研究の検索、データ抽出および研究の質の評価、エビデンス総体の評価を行い、結果に相違点等あれば両者の間で協議した。解決が困難な場合はレビューワーC が仲裁した。本研究レビューでは定性的統合のみを行い、定量的統合は行わないこととした。

結果

適格基準に合致する研究として 2 報の研究が該当した。2 報ともに記憶力を評価する指標として Cognitrax および RBANS が用いられていた。1 報の研究（Yamatsu 2020a）では、200 mg の GABA を 3 か月間摂取し、プラセボに対して RBANS の下位項目[Delayed Memory（遅延再生）]が向上した。もう 1 報の研究（Yamatsu 2020b）では、100 mg の GABA を 3 か月間摂取し、やはりプラセボに対して RBANS の下位項目[Delayed Memory（遅延再生）]が向上した。全体として、100 mg～200 mg の GABA を摂取することで、記憶力の向上に関する GABA の効果が認められると判断された。また、エビデンスの質としては強いエビデンスの質があると判断された。

結論

強いエビデンスの質があり、有効性に関しても肯定的な結果が得られたことから、100 mg～200 mg の GABA を摂取することで記憶力の向上効果が得られる信頼性が高いと判断された。出版バイアスの可能性が否定できないことから慎重に判断する必要があるものの、GABA による記憶力の向上効果について肯定的な科学的根拠が認められると判断した。

【はじめに】

論拠（#3）

2018 年 10 月 1 日時点での日本の 65 歳以上人口は 3,558 万人であり、総人口に占める割合は 28.1%となった（参考文献 No.1）。65 歳以上人口は 2042 年にピークを迎えた後は減少に転じると推測されているものの、高齢化率は上昇を続け、2065 年には 38.4%に達して国民の 2.6 人に 1 人が 65 歳以上となる超高齢化社会が到来すると推測されている（参考文献 No.1）。高齢化の進展に伴い、増加すると考えられている疾病のひとつが認知症である。平成 29 年版高齢社会白書によれば、2012 年の認知症高齢者数は 462 万人であり、65 歳以上の高齢者の約 7 人に 1 人（有病率 15.0%）であったが、2025 年には、約 5 人に 1 人になると推計されている（参考文献 No.2）。しかしながら、認知症を完治させることのできる医薬品は未だなく、進行を遅らせるに留まっている。これらの背景から、認知症の予防法、診断法、治療法等の研究開発及びその成果の普及推進に関する取り組みが国を挙げて進められている（参考文献 No.1）。

機能性食品は認知機能の維持、低下の抑制という課題に対するひとつの解決策になりうる。そして、認知機能の維持、低下抑制に効果がある可能性のある成分のひとつとして GABA が挙げられる。GABA は、野菜や果物、穀物などに

含まれるアミノ酸の一種であり、ストレス緩和（参考文献 No.3)、睡眠の質の改善（参考文献 No.4）などの機能性が報告されている。また、GABA は脳下垂体に作用し成長ホルモン（GH）の分泌を促進することが知られている（参考文献 No.5)。GH は肝臓でのインスリン様成長因子１（IGF-1）の産生を促すこと（参考文献 No.6)、IGF-1 は血液脳関門を通過して脳内の活性化を促進すること（参考文献 No.7、8、9）が報告されており、GABA の摂取が脳の活性化につながる可能性は十分にあると考えられる。実際、GABA の記憶力改善に関する臨床研究が最近報告された。しかしながら、研究レビューとしてその効果を検証した報告はこれまでにない。そこで GABA の記憶力改善効果を検証するため、本研究レビューを実施した。

目的（#4）

本研究レビューは、リサーチクエスチョン「GABA を含む食品の摂取が 40 歳以上の健常者の記憶力を改善するか」に従って、以下の PICO を設定し、GABA を摂取することによる記憶力改善効果の有効性を検証することを目的とした。

P（対象者）：40 歳以上の健常者
I（介入）：GABA を含む食品の経口摂取
C（対照）：プラセボの経口摂取
O（アウトカム）：記憶力

【方法】

プロトコールと登録（＃5）

本研究レビューを行うにあたり、事前にプロトコールを設定した。データベース等への事前登録は行わなかった。

適格基準（#6）

リサーチクエスチョン、適格基準となる PICO および報告の特性は以下の通りとした。

【リサーチクエスチョン】
「GABA を含む食品の摂取が 40 歳以上の健常者の記憶力を改善するか」

【P(Participants)：参加者】
40 歳以上の健常者とした。

【I(Interventions)：介入】
GABA を含む食品の経口摂取とした。介入期間、追跡期間は特に定めなかった。

【C(Comparators)：比較対照群】
プラセボの経口摂取とした。

【O(Outcome)：評価項目】
記憶力を評価した研究を対象とした。

【報告の特性】
発表形態は、査読つきの原著論文とし、短報や報告などの論文も査読つきで内容が把握できる場合には採用することとした。査読のない論文や学会発表抄録は対象としなかった。また、英語または日本語で記述されている研究を対象とし、既発表の研究を対象とすることとした。研究が発表された時期は検索日以前の全期間を対象とした。

情報源（#7）
研究論文の検索データベースとして、PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)を用いた。また、出版バイアスの評価のため UMIN-CTR を用いた。各データベースの最終検索日は 2020 年 3 月 30 日であった。また、機能性食品の論文が多く投稿されている「薬理と治療」誌をハンドサーチにて調べた。ハンドサーチは 2020 年 3 月 30 日に行った。

検索（#8）
研究論文の検索は研究レビューの検索経験が豊富なレビューワーA と B が独立して実施した。検索対象範囲は検索日時点でデータベースにあるすべての文献とした。また、ハンドサーチは「薬理と治療」誌の 1998 年 26 巻 1 月号～2020 年 48 巻 3 月号を調べた。PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)、UMIN-CTR のそれぞれにおける検索式を別紙様式（Ⅴ）-5 および以下に記載した。

【PubMed】

#	検索式
1	Gamma aminobutyric acid [Title/Abstract] OR GABA [Title/Abstract]
2	oral[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract] OR ingestion[Title/Abstract] OR intake[Title/Abstract] OR diet[Title/Abstract] OR meal[Title/Abstract] OR prandial[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract] OR capsule[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR supplementation[Title/Abstract]
3	Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Case Reports[ptyp]
4	cognition OR cognitive OR memory OR dementia

5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

【The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)】

#	検索式
1	Gamma aminobutyric acid OR GABA [Record title]
2	oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation [Title, Abstract, Keywords]
3	cognition OR cognitive OR memory OR dementia [All Text]
4	#1 AND #2 AND #3

【JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)】

#	検索式
1	(((GABA OR "aminobutyric acid" OR アミノ酪酸 OR ギャバ) AND (経口 OR 摂取 OR 食品 OR oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR food OR supplement)) AND (JA/LA OR EN/LA) AND (a1/DT OR a2/DT))/ALE
2	((clinical OR randomized OR placebo OR ヒト OR 臨床) AND (認知 OR 記憶 OR cognition OR cognitive OR memory OR dementia))/ALE
3	#1 AND #2

【UMIN-CTR】

#	検索式
1	GABA [フリーワード検索]
2	アミノ酪酸 [フリーワード検索]
3	#1 OR #2

別紙様式（Ｖ）-４【添付ファイル用】

研究の選択（#9）

該当する研究の選択は、適格基準（#6）に基づいて実施した。まず、データベース検索から得られた文献およびハンドサーチの対象にした文献を 1 次スクリーニングの対象とした。1 次スクリーニングでは表題および抄録から除外すべきかどうかを判断した。1 次スクリーニングを通過したものは 2 次スクリーニングを行った。2 次スクリーニングでは本文全体を精査し、適格基準に合致するかどうか、最終的に研究レビューに採択するかどうかを判断した。

1 次スクリーニングと 2 次スクリーニングは 2 人のレビューワーA、B が独立して実施した。その後、それぞれの結果を照合し、一致していない研究については両者が協議の上で決定した。それでも不一致である場合にはレビューワーCが判断することとした。

研究の選択に関するフローチャートは別紙様式（Ｖ）-6 に示した。メタアナリシスによる定量的統合は行わないこととした。

データの収集プロセス（#10）

別紙様式（Ｖ）-7 に、採用した研究をまとめた。また、別紙様式（Ｖ）-11a に、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は 2 人のレビューワーA、B が独立して実施し、不一致がある場合は両者が協議の上で決定することとした。また、それでも不一致である場合にはレビューワーC が判断することとした。

データ項目（#11）

別紙様式（Ｖ）-7 に、各研究の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO または PECO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無の情報をまとめ、記載した。

個別の研究のバイアスリスク（#12）

ランダム化、割付の隠蔽、参加者の盲検性、アウトカム評価者の盲検性、解析方法、不完全アウトカムデータの扱い、選択的アウトカム報告の有無、その他のバイアスについて評価を行った。

それぞれの項目の評価法と結果の分類については、以下の基準に沿って項目ごとに高（-2)、中/疑い/不明（-1)、低（0）の 3 段階、まとめは高（-2)、中（-1)、低（0）の 3 段階で評価した。

・ランダム化…コンピューターによる乱数表を用いた場合「低」、出生日、個人 ID 試験登録日の偶数・奇数の別等により割付を行った場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

・割付の隠蔽…中央登録等により、臨床試験の参加者と実施者の両方が割付を予測できなかった場合「低」、完全に隠蔽されていない場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

・盲検性バイアス（参加者）…臨床試験の参加者と関係者への盲検化が確保されていた場合や不十分な盲検化でもアウトカムへの影響が低いと判断される場合「低」、アウトカムへの影響が懸念される場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

・盲検性バイアス（アウトカム評価者）…盲検化が確保されていた場合や不十分な盲検化でもアウトカムへ評価の影響が低いと判断される場合「低」、アウトカム評価への影響が懸念される場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。
・例数減少バイアス…アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で同様と判断される場合「低」、アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で不均衡な場合や、割付けられた介入からかなりの離脱が生じた試験で元の割付ではなく実際に行われた介入を基に解析を行った場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。
・選択的アウトカム報告に係るバイアス…研究計画書や研究計画の事前登録に記載された主要および副次アウトカムについて、研究計画どおりの方法で全て解析・報告されている場合「低」、あらかじめ指定されていた主要アウトカムの全てが報告されていない場合やあらかじめ指定されていない測定方法、解析方法などを用いて報告されている場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。
・その他のバイアス…利益相反の影響など、上記以外のバイアス要因がないと思われる場合「低」、利益相反や研究デザインに関連する潜在的なバイアスがあると思われる場合、不正が疑われている場合、その他何らかの問題がある場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

<u>要約尺度（#13）</u>
各指標の平均値を要約尺度として用いた。

<u>結果の統合（#14）</u>
本研究レビューではメタアナリシスによる定量的統合は行わないこととした。

<u>全研究のバイアスリスク（#15）</u>
バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアスについて、全研究の総体としてのリスクを評価し、それをもとにしてエビデンス総体の質を評価した。
具体的には、以下の基準に沿って高（-2)、中/疑い（-1)、低（0）の 3 段階で評価した。
・バイアスリスク…個々の研究のバイアスリスクを総合的に評価する。例えば「高」が最も多ければ総体として「高」、3 段階の評価が同程度混在していれば「中」、「低」が最も多ければ総体として「低」とする。
・非直接性…個々の研究の非直接性を総合的に評価する。例えば「高」が最も多ければ総体として「高」、3 段階の評価が同程度混在していれば「中」、「低」が最も多ければ総体として「低」とする。
・非一貫性…個々の研究の効果の程度を有意差の有無等により「効果あり」または「効果なし」の二値的基準で判断し、「効果あり」または「効果なし」の研究が多数を占めほぼ一貫している場合は非一貫性は「低」、「効果あり」または「効果なし」のどちらか一方の研究が他方に優れば「中」、「効果あり」と「効果なし」の研究がほぼ同数であれば「高」とする。

・不精確…個々の研究の予定症例数が達成されたかどうかを判断し、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていれば「低」、半数程度の研究で予定症例数が達成されていれば「中」、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていなければ「高」とする。なお、予定症例数が不明な場合でも、有意差が検出できているなど症例数が十分であると判断されれば予定症例数が達成されているとみなす。
・出版バイアス…定量的統合が可能な場合は Funnel plot による評価を行う。Funnel plot が行えない場合は UMIN-CTR の未公開研究情報を参考とする。UMIN-CTR で検索された未公開研究の数によってバイアスを評価するが、仮に未公開研究がなくとも、出版バイアスは不明またはこれ以上のリスクがあると評価する。
・エビデンス総体の質…アウトカム指標ごとに評価した。RCT またはこれに準じる研究のみでまとめられたエビデンス総体の評価として最も高い評価を初期値として与え、GRADE（http://www.gradeworkinggroup.org/）の評価方法を参考にしてエビデンスの質を下げるバイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、その他（出版バイアスなど）の各項目の評価を加えて最終的な評価を決定した。

追加的解析（#16）

追加的解析は計画しなかった。

【結果】

研究の選択（#17）

対象研究の抽出までのフローチャートを別紙様式（Ｖ）-6 に示した。PubMed から 38 報、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)から 21 報、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)から 86 報が抽出され、ハンドサーチの対象とした文献 1832 報を含め合計 1977 報であった。1 次スクリーニングにより 4 報に絞込み、さらに 2 次スクリーニングによって前述の条件に合致する研究を選択した結果、対象研究は 2 報となった。採用文献リストは別紙様式（Ｖ）-7 にまとめた。なお、2 次スクリーニングにて除外した研究については、その理由とともに除外文献リストを別紙様式（Ｖ）-8 にまとめた。文献の検索および選定はレビューワーA と B が独立して行い、A と B の判断に不一致は生じなかった。

UMIN-CTR は出版バイアスを評価する目的で未発表研究を探すために用いた。検索の結果、63 件の試験情報が得られたが、GABA の認知機能改善効果を検証する試験の情報はなかった。UMIN-CTR の検索結果は、フローチャートには組み込まなかった。

研究の特性（#18）

最終的に採用文献として評価した研究 2 報は別紙様式（Ｖ）-7 に示したように以下の特徴があった。

別紙様式（Ｖ）−４【添付ファイル用】

【採用文献リスト No.1　(Yamatsu 2020a)】
40 歳以上の日本人の健康な成人男女 60 名（GABA 群：55.6±9.0 歳、男性 14 名、女性 16 名、プラセボ群：53.9±8.6 歳、男性 12 名、女性 18 名）を参加者とし、GABA 100 mg を配合したカプセルを 1 日 2 回、合計 2 粒（GABA として 200 mg/日）摂取していた。摂取期間は 3 か月であった。評価指標は Cognitrax および RBANS であった。GABA 群、プラセボ群ともに全員が試験を完了した。

【採用文献リスト No.2　(Yamatsu 2020b)】
40 歳以上の日本人の健康な成人男女 60 名（GABA 群：52.8±9.0 歳、男性 13 名、女性 17 名、プラセボ群：55.5±9.3 歳、男性 12 名、女性 18 名）を参加者とし、GABA 100 mg を配合したカプセルを 1 日 1 回（GABA として 100 mg/日）摂取していた。摂取期間は 3 か月であった。評価指標は Cognitrax および RBANS であった。プラセボ群の 2 名が個人的理由で脱落し、最終解析者数は GABA 群 30 名、プラセボ群 28 名であった。

研究内のバイアスリスク（#19）
【採用文献リスト No.1　(Yamatsu 2020a)】
選択バイアス、盲検性バイアス、選択的アウトカム報告、症例減少バイアス、その他のバイアスについて、低リスクであった。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。
非直接性に関して、対象は 40 歳以上の健常者を対象としていた。介入は GABA を配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していた。アウトカムは適切な指標を用いて記憶力を評価していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.2　(Yamatsu 2020b)】
選択バイアス、盲検性バイアス、選択的アウトカム報告、その他のバイアスについて、低リスクであった。症例減少バイアスについては、FAS による解析であり、中〜高のリスクがあると考えられた。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。
非直接性に関して、対象は 40 歳以上の健常者を対象としていた。介入は GABA を配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していた。アウトカムは適切な指標を用いて記憶力を評価していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

各研究のバイアスリスクの評価は別紙様式（Ｖ）-11a にも記載した。

個別の研究の結果（#20）
評価対象とした 2 報の研究について、以下に研究の結果の概要を示した。

【採用文献リスト No.1　(Yamatsu 2020a)】
40 歳以上の日本人の健康な成人男女 60 名（GABA 群：55.6±9.0 歳、男性 14 名、女性 16 名、プラセボ群：53.9±8.6 歳、男性 12 名、女性 18 名）を参加者と

し、GABA 100 mg を配合したカプセルを 1 日 2 回、合計 2 粒（GABA として 200 mg/日）摂取していた。摂取期間は 3 か月であった。評価指標は Cognitrax および RBANS であり、RBANS の下位項目［Delayed Memory（遅延再生）］で、GABA 群がプラセボ群に対して有意に高値を示した（※数値が高いほうが、記憶力が高いことを表す)。

【採用文献リスト No.2 （Yamatsu 2020b)】
40 歳以上の日本人の健康な成人男女 60 名（GABA 群：52.8±9.0 歳、男性 13 名、女性 17 名、プラセボ群：55.5±9.3 歳、男性 12 名、女性 18 名）を参加者とし、GABA 100 mg を配合したカプセルを 1 日 1 回（GABA として 100 mg/日）摂取していた。摂取期間は 3 か月であった。評価指標は Cognitrax および RBANS であり、RBANS の下位項目［Delayed Memory（遅延再生）］で、GABA 群がプラセボ群に対して有意に高値を示した（※数値が高いほうが、記憶力が高いことを表す)。

結果の統合（#21）
本研究レビューではメタアナリシスによる定量的統合は実施しなかった。

全研究のバイアスリスク（#22）
各アウトカムのエビデンス総体の質の評価結果を別紙様式（V）-13a に、バイアスリスクのまとめ、非直接性のまとめ、非一貫性のまとめ、不精確およびその他のバイアスのまとめを別紙様式（V）-14 および以下に示した。

【アウトカム：記憶力、研究数：2 報】
・バイアスリスクのまとめ
選択バイアス、盲検性バイアス、選択的アウトカム報告、その他のバイアスについては、2 報ともに低リスクであった。症例減少バイアスについては、1 報（Yamatsu 2020a）では低リスクであり、もう 1 報（Yamatsu 2020b）では中～高のリスクであった。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。

・非直接性のまとめ
対象は 2 報ともに 40 歳以上の健常者を対象としていた。介入は 2 報ともに GABA を配合した食品を摂取していた。対照は 2 報ともにプラセボを摂取していた。アウトカムは 2 報ともに適切な指標を用いて記憶力を評価していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性、不精確およびその他のバイアスのまとめ
2 報の研究でともに有効性が確認され、一貫性に問題はないと判断された。不精確は 2 報ともに有意差の確認できる症例数を達成しており問題はないと判断された。出版バイアスは、2 報と研究数が少ないため Funnel plot では判断できなかった。また、UMIN-CTR の未公開研究情報には、GABA の記憶力改善効果を検証する試験の情報はなかったが、UMIN-CTR の利用・登録が完全には普及していないことを鑑みて、出版バイアスはリスクの疑いが残ると判断された。

以上より、エビデンス総体の評価として、出版バイアスの疑いが排除できないが、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、強いエビデンスの質があると判断された。

追加的解析（#23）

本研究レビューでは、追加的解析は実施しなかった。

【考察】

エビデンスの要約（#24）

【Totality of Evidence からの有効性の考察】

・結果のまとめ

本研究レビューは、「GABA を含む食品の摂取が 40 歳以上の健常者の記憶力を改善するか」というリサーチクエスチョンを検証するために実施した。その結果、2 報の研究が採用された。2 報とも記憶力を評価する指標として Cognitrax および RBANS が用いられていた。どちらの研究においても、RBANS の 下位項目である[Delayed Memory（遅延再生）]において GABA 群はプラセボ群との群間有意差を持って高値を示した。また、GABA 群内では試験開始前と比べて摂取 3 か月後で数値が上昇していた。

・評価指標間での結果の差異について

本研究レビューに採用された 2 報の研究においては、記憶力の評価指標として、Cognitrax と RBANS の 2 つの指標を用いていた。Cognitrax と RBANS はどちらも認知機能を評価する指標である。それぞれ下位項目として記憶力や注意力などに関わる複数の認知領域が設定されており、これら下位項目の機能を個別に評価できる。具体的には、Cognitrax においては[Composite Memory（総合記憶力）]、[Verbal Memory（言語記憶力）]、[Visual Memory（視覚記憶力）]が、RBANS においては[Immediate Memory（即時記憶）]、[Delayed Memory（遅延再生）]が記憶力を評価する下位項目として設定されている。2 報の研究ともに、Cognitrax では記憶力を評価する各下位項目で GABA 群−プラセボ群間の有意差がなく、一方、RBANS では[Delayed Memory（遅延再生）]に群間有意差があり、一見すると矛盾する結果のように見える。しかしながら、これは効果の一貫性を否定するものではないと考えられる。Cognitrax はモニター画面を見ながらひとりで行うテストであり、記憶力に関する項目では、画面に提示された図や単語を見てインプットを受け、即時に、またはしばらく時間が経った後に、提示された図や単語が先に提示されたものかどうかを Yes/No の二択で回答する（Yes ならボタンを押す、No なら押さない）。一方、RBANS は出題者と 1 対 1 で行う対面式のテストである。記憶力に関する項目では、出題者が提示した図を見る、あるいは出題者が口頭で話した単語や物語を聞くというインプットを受け、即時に、またはしばらく時間が経った後に、先ほど提示された単語や物語を口頭で答えたり図を描いたりして回答するという設問と、再度提示された

単語が先ほど提示されたものかどうかを Yes/No の二択で回答するという設問がある。Cognitrax では即時の記憶と時間が経ってからの記憶を総合して評価しているが、RBANS では別個のものとして評価している。これらのことより Cognitrax と RBANS ではどちらも記憶力を評価してはいるものの、必要とされる能力が異なるため、異なる結果になることは十分起こりうることであると 2 報の論文中でも触れられている。特に、Yes/No の二択でのみ回答する Cognitrax は、回答がわからなくても正答する可能性があるため、プラセボとの有意差が現れにくい可能性がある。また、2 報とも Cognitrax は 3 か月の試験期間中 1 か月毎に計 4 回テストされていたのに対し、RBANS は摂取前と摂取 3 か月後の 2 回のみテストされていたため、Cognitrax では学習効果があり、プラセボとの有意差が現れにくかった可能性も否定できない。これらのことから、Cognitrax と RBANS で結果が異なることは効果の一貫性を否定するものではなく、RBANS の結果を重視することは合理的であると言える。

・Totality of evidence の観点からの考察

「結果のまとめ」に記載の通り、GABA 100 mg～200 mg の摂取で RBANS の[Delayed Memory（遅延再生）]で、有効性があるとする十分な根拠があると判断された。「評価指標間での結果の差異について」に記載の通り、結果に矛盾はなく一貫性のある結果であると考えられる。Totality of evidence の観点から、本研究レビューでは、GABA の摂取により上述の「[Delayed Memory（遅延再生）]で評価される記憶力」が向上したと結論付けられる。

【エビデンス総体】

本研究レビュー【結果】の「全研究のバイアスリスク（#22)」で述べたとおり、エビデンス総体の評価として、出版バイアスの疑いが排除できないが、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、強いエビデンスの質があると判断された。

【食品性状】

本研究レビューで評価された研究では、2 報とも GABA を含んだ食品としてカプセル形態の食品を摂取していた。GABA は水に易溶で速やかに腸管より吸収されることから様々な食品に適用できると考えられ、飲料などの一般的な性状の食品に関しては本研究レビューの結果を適用することができると考えられ、当該製品に適用することに問題はない。ただし、消化が遅いと考えられる形態の食品へ適用することは、同様の効果が得られるかどうかが不明なため注意が必要である。また、GABA の消化吸収を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要であると考えられる。

【試験対象者と当該製品が想定する主な対象者】

本研究レビューでは、対象者を 40 歳以上の健常者に設定し、採用された 2 報の研究はどちらも 40 歳以上の健常者を試験対象者としていた。また、男女ともに試験対象者となっており、本研究レビューの結果は 40 歳以上の健常者に性別を問わず適用できると考えられる。また、2 報の研究のどちらにおいても試験対

象者は日本人であり、日本人への外挿性についても問題はないと考えられた。当該製品が想定する主な対象者としては、健康な中高齢者であり、研究レビューの結果と一致している。

【機能性関与成分の定性的性状】
本研究レビューで評価した機能性関与成分 GABA は分子量 103 の単一の低分子化合物である。このため、基原によらず GABA の性状は一定であり、定性的性状の違いは考慮する必要がないと考えられる。

【機能性関与成分の一日摂取目安量】
本研究レビューの結果、1 日あたり 100 mg～200 mg の GABA の摂取で記憶力の向上に関する効果が認められると判断した。
当該製品には 100 mg の GABA が含まれており、本研究レビューの結果を適用することに問題はない。

【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】
本研究レビューの対象とした 2 報の研究では、Cognitrax および RBANS を用いて記憶力を評価していた。Cognitrax は、米国の CNS Vital Signs 社が開発した認知機能検査サービスであり、認知機能の評価指標として妥当性が検証されている（参考文献 No.10）。日本国内でも Cognitrax を利用し、日本人を対象とした臨床試験が報告されており（参考文献 No.11、12）、学術的なコンセンサスが得られている。RBANS 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学検査であり、日本人においても妥当性が得られている（参考文献 No.13）。RBANS を用いた日本人を対象とした臨床試験が報告されており（参考文献 No.14、15）、学術的なコンセンサスが得られている。

RBANS における「Delayed Memory」は日本語版では「遅延再生」と訳される。この項目では「前向記憶」を計測できるとされている（参考文献 No.16）。前向記憶とは、ある時点から現在までの記憶という意味である。実際に被験者に課されたテストは、「出題者から口頭で聞いた単語や物語を覚え、しばらく時間が経った後に思い出して口頭で再生する」「出題者から口頭で聞いた単語を覚え、しばらく時間が経った後に示された単語が先ほど聞いたものかどうかを Yes/No の二択で回答する」「出題者から提示された図形を見て覚え、しばらく時間が経った後に思い出して描く」というものである。したがって、「遅延再生」は、「記憶力（見たり聞いたりしたことを思い出す力）」を表すと言える。2 報の研究とも GABA 群はプラセボ群に対し有意に高値を示したとともに、GABA 群内では試験開始前と比べて摂取 3 か月後で数値が上昇していたことから、GABA が記憶力の向上に役立つと言える。

以上のことから、表示しようとする機能性「本品には GABA が含まれています。GABA には加齢によって低下する認知機能の一部である、記憶力（見たり聞いたりしたことを思い出す力）の向上に役立つ機能があることが報告されています。」はアウトカム指標およびその結果を適切に反映した表示であると言える。

限界（#25）

本研究レビューでは、出版バイアスが不明であり、効果の認められなかった研究が報告されていないリスクがある。また、本研究レビューに採用された 2 報の研究は同じグループによる報告であり、研究数も少ないことから、今後は当該グループ以外の多様な立場から研究報告がなされることが望ましく、またその結果によってはレビューの結果が変わる可能性がある。したがって、今後の研究の動向について継続的に情報収集、検証の必要がある。

結論（#26）

本研究レビューの結果、40 歳以上の健康な中高齢者において、100 mg～200 mg の GABA を継続摂取することにより、記憶力の向上が期待できることが示された。

表示しようとする機能性としては、「本品には GABA が含まれています。GABA には加齢によって低下する認知機能の一部である、記憶力（見たり聞いたりしたことを思い出す力）の向上に役立つ機能があることが報告されています。」と表すことが適切であると考えられる。なお、出版バイアス等のリスクが否定できないことから、今後の研究の動向について継続的に情報収集、検証の必要があると考えられる。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項（#27）

本レビューは GABA の原料メーカーである株式会社ファーマフーズにより作成された。同社の本レビューにおける役割はプロトコールの設定、検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価、原稿の起草である。

各レビューワーの役割

・レビューワーA
検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価
・レビューワーB
検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価
・レビューワーC
研究責任者、プロトコールの設定、レビューワーA および B の仲裁（検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価）、エビデンス総体の総括の評価、原稿の起草

PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠

☑おおむね準拠している。

別紙様式（Ⅴ）-5 【様式例　添付ファイル用】

データベース検索結果：　PubMed

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

タイトル：GABAの記憶力改善効果
リサーチクエスチョン：GABAを含む食品の摂取が40歳以上の健常者の記憶力を改善するか
日付：2020/3/30
検索者：レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	Gamma aminobutyric acid[Title/Abstract] OR GABA [Title/Abstract]	60327
2	oral[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract] OR ingestion[Title/Abstract] OR intake[Title/Abstract] OR diet[Title/Abstract] OR meal[Title/Abstract] OR prandial[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract] OR capsule[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR supplementation[Title/Abstract]	1688367
3	Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Case Reports[ptyp]	3047084
4	cognition OR cognitive OR memory OR dementia	870259
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	38

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

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

別紙様式（Ｖ）-5 【様式例　添付ファイル用】

データベース検索結果：　The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

タイトル：GABAの記憶力改善効果
リサーチクエスチョン：GABAを含む食品の摂取が40歳以上の健常者の記憶力を改善するか
日付：2020/3/30
検索者：レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	Gamma aminobutyric acid OR GABA [Record title]	351
2	oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation [Title, Abstract, Keywords]	323972
3	cognition OR cognitive OR memory OR dementia [All Text]	96535
4	#1 AND #2 AND #3	21

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

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

別紙様式（Ｖ）-5 【様式例　添付ファイル用】

データベース検索結果：　JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

タイトル：GABAの記憶力改善効果
リサーチクエスチョン：GABAを含む食品の摂取が40歳以上の健常者の記憶力を改善するか
日付：2020/3/30
検索者：レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(((GABA OR "aminobutyric acid" OR アミノ酪酸 OR ギャバ) AND (経口 OR 摂取 OR 食品 OR oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR food OR supplement)) AND (JA/LA OR EN/LA) AND (a1/DT OR a2/DT))/ALE	4561
	((clinical OR randomized OR placebo OR ヒト OR 臨床) AND (認知 OR 記憶 OR cognition OR cognitive OR memory OR dementia))/ALE	234581
3	#1 AND #2	86

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

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

別紙様式（Ｖ）-5 【様式例　添付ファイル用】

データベース検索結果：　UMIN-CTR

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

タイトル：GABAの記憶力改善効果
リサーチクエスチョン：GABAを含む食品の摂取が40歳以上の健常者の記憶力を改善するか
日付：2020/3/30
検索者：レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	GABA [フリーワード検索]	47
2	アミノ酪酸 [フリーワード検索]	18
3	#1 OR #2	63

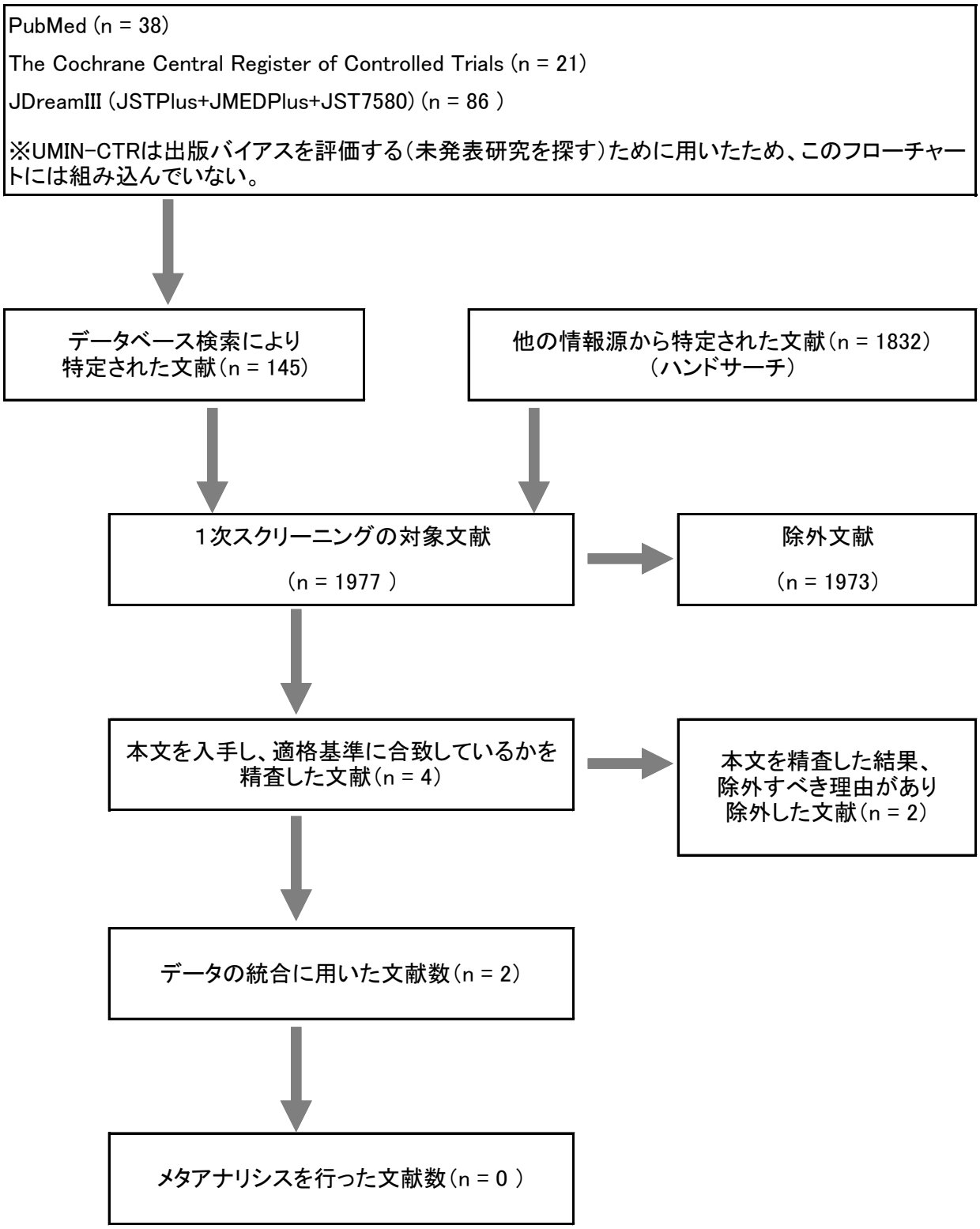
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【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：からだおだやか茶W（ダブル）



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：からだおだやか茶W（ダブル）

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（Yamatsu 2020a）	Yamatsu et al.	薬理と治療（2020）48（3）461-74	Intake of 200 mg/day of γ-Aminobutyric acid (GABA) improves a wide range of cognitive functions —A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group clinical trial—	RCT	（P）40歳以上の健常者 （I）GABA200mgを摂取する （C）プラセボを摂取する （O）認知機能	Samoncho Clinic（日本）	40歳以上の健康な成人 組み入れ被験者数60名 （GABA群：55.6±9.0歳、男性14名、女性16名 プラセボ群：53.9±8.6歳、男性12名、女性18名） 最終解析数：60名	GABA200mg 12週間	プラセボ	ITT	認知機能	QOL GH、IGF-1 安全性	なし	有
2（Yamatsu 2020b）	Yamatsu et al.	薬理と治療（2020）48（3）475-86	Improvement of memory and spatial cognitive function by continuous ingestion of 100 mg/day of γ-Aminobutyric acid (GABA) —A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group clinical trial—	RCT	（P）40歳以上の健常者 （I）GABA100mgを摂取する （C）プラセボを摂取する （O）認知機能	Samoncho Clinic（日本）	40歳以上の健康な成人 組み入れ被験者数60名 （GABA群：52.8±9.0歳、男性13名、女性17名 プラセボ群：55.5±9.3歳、男性12名、女性18名） 最終解析数：58名 （GABA群30名、プラセボ群28名）	GABA100mg 12週間	プラセボ	FAS	認知機能	QOL GH、IGF-1 安全性	なし	有

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

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：からだおだやか茶W（ダブル）

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Steenbergen L et al.	Scientific Reports 5, 12770 (2015)	γ-Aminobutyric acid (GABA) administration improves action selection processes: a randomised controlled trial	被験者が40歳以下のため
2	Leonte A et al.	Brain and Cognition 120, 8-16 (2018)	Supplementation of gamma-aminobutyric acid (GABA) affects temporal, but not spatial visual attention	被験者が40歳以下のため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

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

別紙様式（Ｖ）-9 【様式例　添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

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）
		（UMIN-CTRで検索したが、該当研究なし）		

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：からだおだやか茶W（ダブル）

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	内閣府　令和元年版高齢社会白書
2	内閣府　平成29年版高齢社会白書
3	Nakamura H et al. Psychological stress-reducing effect of chocolate enriched with gamma-aminobutyric acid (GABA) in humans: assessment of stress using heart rate variability and salivary chromogranin A. Int J Food Sci Nutr 60, Suppl.5, 106-13 (2009)
4	Yamatsu A et al. Effect of oral γ-aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans. Food Sci Biotechnol, 25, 547-51 (2016)
5	Cavagnini F et al. Effect of acute and repeated administration of gamma aminobutyric acid (GABA) on growth hormone and prolactin secretion in man. Acta Endocrinol, 93, 149-54 (1980)
6	Tsushima T. Recent advance in growth hormone and insulin-like growth factor research. Jpn J Neurosurg, 6, 147-54 (1997)
7	Lopez-Lopez C et al. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. Proc Natl Acad Sci USA, 10, 9833-38 (2004)
8	Åberg MA et al. Peripheral infusion of IGF-1 selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. J Neurosci, 20, 2896-903 (2000)
9	Trejo JL et al. The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-1-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. Mol Cell Neurosci, 37, 402-11 (2008)
10	Gualtieri CT et al. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS vital signs. Arch Clin Neuropsychol, 21, 623-43 (2006)
11	Saitou K et al. Effect of chlorogenic acids on cognitive function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrients, 10, 1337 (2018)
12	渡邉ら. ホヤ由来プラズマローゲンの摂取が健常者の認知機能に及ぼす影響を評価したランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の再解析. 応用薬理, 96, 11-9 (2019)
13	松井ら. 日本語版神経心理検査RBANSの信頼性と妥当性. 富山大医学会誌, 21, 31-36 (2010)
14	Tohda C et al. Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: a placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. Nutrients, 9, 1160 (2017)

15	前渕ら. 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. 薬理と治療, 41, 67-73 (2013)
16	Matssi M et al. Modified normative data for the Japanese version of the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (2).The journal of liberal arts and sciences, University of Toyama. Sugitani Campus, 12, 87-133 (2010)

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）

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

対象	40歳以上の健常者
介入	GABAを含む食品の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

＊各項目の評価は“高（−2）”，“中/ 疑い（−1）”，“低（0）”の3 段階
まとめは“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	記憶力

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*									非直接性*					各群の前後の値																
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ																						
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		摂取期間	対照群（前値）	対照群（後値）	対照群平均差	p値	介入群（前値）	介入群（後値）	介入群平均差	p値	介入群vs対照群平均差	p値	コメント
1 Yamatsu 2020a	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Cognitrax	Composite Memory（総合記憶力）	4週間	96.3±21.8	101.4±15.1	記載なし	群内検定なし	101.9±16.8	100.5±13.1	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		8週間		106.4±14.8	記載なし	群内検定なし		103.5±12.4	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		12週間		105.9±14.0	記載なし	群内検定なし		100.9±16.0	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																	Verbal Memory（言語記憶力）	4週間	97.6±18.9	103.4±16.7	記載なし	群内検定なし	102.1±17.5	103.6±13.9	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		8週間		111.2±14.3	記載なし	群内検定なし		104.9±13.1	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		12週間		108.4±13.7	記載なし	群内検定なし		105.3±14.2	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																	Visual Memory（視覚記憶力）	4週間	96.9±20.1	99.1±13.5	記載なし	群内検定なし	101.0±14.0	97.7±10.9	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		8週間		99.4±12.8	記載なし	群内検定なし		100.7±12.4	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		12週間		101.4±15.6	記載なし	群内検定なし		96.7±15.5	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																RBANS	Immediate Memory（即時記憶）	12週間	43.1±12.6	42.0±12.2	記載なし	群内検定なし	42.3±16.6	47.6±14.7	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																	Delayed Memory（遅延再生）	12週間	41.4±15.5	36.6±12.2	記載なし	群内検定なし	39.8±17.1	46.0±15.5	記載なし	群内検定なし	記載なし	P<0.05	効果あり
2 Yamatsu 2020b	RCT	0	0	0	0	−1	−2	0	0	0	0	0	0	0	0	Cognitrax	Composite Memory（総合記憶力）	4週間	99.9±18.0	98.6±15.0	記載なし	群内検定なし	105.1±13.4	105.8±14.6	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		8週間		99.8±16.2	記載なし	群内検定なし		107.2±14.3	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		12週間		101.8±13.3	記載なし	群内検定なし		107.4±15.5	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																	Verbal Memory（言語記憶力）	4週間	100.8±18.6	100.0±19.5	記載なし	群内検定なし	107.2±12.6	109.1±15.0	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		8週間		99.9±21.3	記載なし	群内検定なし		108.7±15.1	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		12週間		104.6±16.3	記載なし	群内検定なし		111.4±14.1	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																	Visual Memory（視覚記憶力）	4週間	99.2±15.4	97.8±10.6	記載なし	群内検定なし	101.2±15.1	100.2±15.1	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		8週間		99.8±11.0	記載なし	群内検定なし		103.0±12.5	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																		12週間		98.5±13.5	記載なし	群内検定なし		100.6±14.9	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																RBANS	Immediate Memory（即時記憶）	12週間	43.7±15.7	40.4±14.4	記載なし	群内検定なし	42.8±13.4	43.9±14.4	記載なし	群内検定なし	記載なし	−	
																	Delayed Memory（遅延再生）	12週間	40.5±19.0	35.0±16.3	記載なし	群内検定なし	41.7±15.3	46.9±11.3	記載なし	群内検定なし	記載なし	P<0.01	効果あり

コメント（該当するセルに記入）

1 Yamatsu 2020a																						群内検定なし				群内検定なし			
2 Yamatsu 2020b						FAS	脱落数が介入群とプラセボ群で不均衡															群内検定なし				群内検定なし			

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：からだおだやか茶W（ダブル）

対象	40歳以上の健常者
介入	GABAを含む食品の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

＊各項目は“高（−2）”，“中/ 疑い（−1）”，“低（0）”の3 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 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	介入群 vs 対照群 平均差	コメント
記憶力	RCT/2	0	0	0	0	-1	0	定量的統合は行わない								バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性が低く、強いエビデンスの質があると判断できる。

コメント（該当するセルに記入）

						不明		定量的統合は行わない								

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

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

別紙様式（Ⅴ）-14 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（定性的研究レビュー）

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

リサーチクエスチョン	GABAを含む食品の摂取が40歳以上の健常者の記憶力を改善するか
P	40歳以上の健常者
I(E)	GABAを含む食品の経口摂取
C	プラセボの経口摂取

O1	記憶力/2報
バイアスリスクのまとめ	選択バイアス、盲検性バイアス、選択的アウトカム報告、その他のバイアスについては、2報ともに低リスクであった。症例減少バイアスについては、1報（Yamatsu 2020a）では低リスクであり、もう1報（Yamatsu 2020b）では中～高のリスクであった。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。
非直接性のまとめ	対象は2報ともに40歳以上の健常者を対象としていた。介入は2報ともにGABAを配合した食品を摂取していた。対照は2報ともにプラセボを摂取していた。アウトカムは2報ともに適切な指標を用いて記憶力を評価していた。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他のまとめ	2報の研究でともに有効性が確認され、一貫性に問題はないと判断された。不精確は2報ともに有意差の確認できる症例数を達成しており問題はないと判断された。出版バイアスは、2報と研究数が少ないためFunnel plotでは判断できなかった。また、UMIN-CTRの未公開研究情報には、GABAの記憶力改善効果を検証する試験の情報はなかったが、UMIN-CTRの利用・登録が完全には普及していないことを鑑みて、出版バイアスはリスクの疑いが残ると判断された。
コメント	エビデンス総体の評価として、出版バイアスの疑いが排除できないが、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、強いエビデンスの質があると判断された。

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：からだおだやか茶W（ダブル）

【有効性】

本研究レビューは、「GABAを含む食品の摂取が40歳以上の健常者の記憶力を改善するか」というリサーチクエスチョンを検証するために実施した。その結果、2報の研究が採用された。2報とも記憶力を評価する指標としてCognitraxおよびRBANSが用いられていた。どちらの研究においても、RBANSの 下位項目である[Delayed Memory（遅延再生）]においてGABA群はプラセボ群との群間有意差を持って高値を示した。また、GABA群内では試験開始前と比べて摂取3か月後で数値が上昇していた。

【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】

本研究レビューの対象とした2報の研究では、CognitraxおよびRBANSを用いて記憶力を評価していた。Cognitraxは、米国のCNS Vital Signs 社が開発した認知機能検査サービスであり、認知機能の評価指標として妥当性が検証されている（参考文献No.10）。日本国内でもCognitraxを利用し、日本人を対象とした臨床試験が報告されており（参考文献No.11、12）、学術的なコンセンサスが得られている。RBANS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学検査であり、日本人においても妥当性が得られている（参考文献No.13）。RBANSを用いた日本人を対象とした臨床試験が報告されており（参考文献No.14、15）、学術的なコンセンサスが得られている。。

RBANSにおける「Delayed Memory」は日本語版では「遅延再生」と訳される。この項目では「前向記憶」を計測できるとされている（参考文献No.16）。前向記憶とは、ある時点から現在までの記憶という意味である。実際に被験者に課されたテストは、「出題者から口頭で聞いた単語や物語を覚え、しばらく時間が経った後に思い出して口頭で再生する」「出題者から口頭で聞いた単語を覚え、しばらく時間が経った後に示された単語が先ほど聞いたものかどうかをYes/Noの二択で回答する（Yesならボタンを押す、Noなら押さない）」「出題者から提示された図形を見て覚え、しばらく時間が経った後に思い出して描く」というものである。したがって、「遅延再生」は、「記憶力（見たり聞いたりしたことを思い出す力）」を表すと言える。2報の研究ともGABA群はプラセボ群に対し有意に高値を示したとともに、GABA群内では試験開始前と比べて摂取3か月後で数値が上昇していたことから、GABAが記憶力の向上に役立つと言える。

以上のことから、表示しようとする機能性「本品にはGABAが含まれています。GABAには加齢によって低下する認知機能の一部である、記憶力（見たり聞いたりしたことを思い出す力）の向上に役立つ機能があることが報告されています。」はアウトカム指標およびその結果を適切に反映した表示であると言える。

【食品性状】

本研究レビューで評価された研究では、2報ともGABAを含んだ食品としてカプセル形態のサンプルを摂取していた。GABAは水に易溶で速やかに腸管より吸収されることから様々な食品に適用できると考えられ、飲料などの一般的な性状の食品に関しては本研究レビューの結果を適用することができると考えられ、当該製品に適用することに問題はない。ただし、消化が遅いと考えられる形態の食品へ適用することは、必ずしも同様の効果が得られるかどうかが不明なため注意が必要である。また、GABAの消化吸収を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要であると考えられる。

【試験対象者と当該製品が想定する主な対象者】

本研究レビューでは、対象者を40歳以上の健常者に設定し、採用された2報の研究はどちらも40歳以上の健常者を試験対象者としていた。また、男女ともに試験対象者となっており、本研究レビューの結果は40歳以上の健常者に性別を問わず適用できると考えられる。また、2報の研究のどちらにおいても試験対象者は日本人であり、日本人への外挿性についても問題はないと考えられた。当該製品が想定する主な対象者としては、健康な中高齢者であり、研究レビューの結果と一致している。

【機能性関与成分の一日摂取目安量】

本研究レビューの結果、1日あたり100 mg～200 mgのGABAの摂取で記憶力の向上に関する効果が認められると判断した。当該製品には100 mgのGABAが含まれており、本研究レビューの結果を適用することに問題はない。

【機能性関与成分の定性的性状】

本研究レビューで評価した機能性関与成分GABAは分子量103の単一の低分子化合物である。このため、基原によらずGABAの性状は一定であり、定性的性状の違いは考慮する必要がないと考えられる。

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）－１【添付ファイル用】

機能性の科学的根拠に関する点検表

１．製品概要

商品名	からだおだやか茶W(ダブル)
機能性関与成分名	GABA
表示しようとする機能性	本品には GABA が含まれています。GABA には加齢によって低下する認知機能の一部である、記憶力（見たり聞いたりしたことを思い出す力）の向上に役立つ機能があることが報告されています。また、GABA には血圧が高めの方に適した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）－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]。
□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（#1）：機能性関与成分 GABA による”血圧が高めの健常者の血圧を低下させる機能”に関するシステマティックレビュー

商品名：からだおだやか茶 W（ダブル）

機能性関与成分名：GABA

表示しようとする機能性：「本品には GABA が含まれています。GABA には加齢によって低下する認知機能の一部である、記憶力（見たり聞いたりしたことを思い出す力）の向上に役立つ機能があることが報告されています。また、GABA には血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。」

作成日：2020 年 4 月 20 日

届出者名：日本コカ・コーラ株式会社

抄　録（#2）

目的

本研究レビューでは「GABA を含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか」というリサーチクエスチョンに基づき、血圧が高めの健常者（P）が、GABA を含む食品を経口摂取（I）した場合と、プラセボを経口摂取（C）した場合で、血圧（O）について違いがあるかどうかを検証した。

方法

PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials（CENTRAL）、JDreamIII（JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)の各データベースを用いて関連研究を検索した。研究の適格基準として以下の PICO を設定し、これに合致した研究を本レビューの対象とした。

P（対象者）：血圧が高めの健常者
I（介入）：GABA を含む食品の経口摂取
C（対照）：プラセボの経口摂取
O（アウトカム）：血圧

採用文献ごとにバイアスリスク及び非直接性を評価した後に、各エビデンス総体のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性及び、その他のバイアスリスクを評価し、それらを総合してエビデンスの強さを評価した。また、本レビューは査読付の学術誌で報告された介入研究を対象とし、2 人のレビューワーA、B が独立して関連研究の検索、データ抽出および研究の質の評価、エビデンス総体の評価を行い、結果に相違点等あれば両者の間で協議した。解決が困難な場合はレビューワーC が仲裁した。本研究レビューでは定性的統合のみを行い、

定量的統合は行わないこととした。

結果

適格基準に合致する研究として 11 報の研究が該当した。これらの研究では血圧を評価する指標として収縮期血圧および拡張期血圧が用いられ、一日当たり 12.3 mg～80 mg の GABA の摂取で収縮期血圧および拡張期血圧がプラセボと比較して有意に低下するとする研究が多数を占めた。エビデンスの質としては示唆的なエビデンスの質があると判断された。

結論

示唆的なエビデンスの質があり、有効性に関しても肯定的な結果が得られたことから、12.3 mg～80 mg の GABA を摂取することで、血圧が高めの健常者の血圧を低下させる効果が得られる一定の信頼性があると判断された。

※用語について

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

表　新旧高血圧治療ガイドラインでの表記

	高血圧治療ガイドライン（旧版）における表記	高血圧治療ガイドライン（旧版）における定義	高血圧治療ガイドライン 2019 における表記、定義（※変更部分のみ）
正常域血圧	至適血圧	収縮期血圧：120mmHg 未満 かつ 拡張期血圧：80mmHg 未満	正常血圧
	正常血圧	収縮期血圧：120～129mmHg かつ 拡張期血圧：80～84mmHg	正常高値血圧 ※拡張期血圧：80mmHg 未満
	正常高値血圧	収縮期血圧：130～139mmHg または 拡張期血圧：85～89mmHg	高値血圧 ※拡張期血圧：80～89mmHg
高血圧	I 度高血圧 軽症高血圧	収縮期血圧：140～159mmHg または 拡張期血圧：90～89mmHg	I 度高血圧

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

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

【はじめに】

論拠（#3）

現代社会において、生活習慣病は大きな問題となっている。生活習慣病の 1 つである高血圧に関して、平成 28 年国民健康・栄養調査によれば、高血圧と判断される収縮期血圧が 140 mmHg 以上の人の割合は、成人男性で 34.6%、成人女性で 24.8%となっている（参考文献 No.1）。この 10 年間では減少しているものの、依然成人の 3 人～4 人に 1 人程度が高血圧者ということになる。高血圧は心筋梗塞や脳卒中など重篤な病気を引き起こす要因となるため、食事の改善や運動などにより日常から適正な血圧を維持することが重要とされる。このような背景から適正な血圧を維持する効果を持つ機能性食品の開発が行われ、そのひとつとして GABA を配合した食品がある。GABA は血圧が高めの健常者の血圧を下げる効果があるとされているが、改めてその効果について検証するため、「GABA を含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか」というリサーチクエスチョンに基づき、本研究レビューを実施した。

目的（#4）

本研究レビューは、リサーチクエスチョン「GABA を含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか」に従って、以下の PICO を設定し、GABA の血圧が高めの健常者の血圧を低下させる効果に関する有効性を検証することを目的とした。

P（対象者）：血圧が高めの健常者
I（介入）：GABA を含む食品の経口摂取
C（対照）：プラセボの経口摂取
O（アウトカム）：血圧

【方法】

プロトコールと登録（＃5）

本研究レビューを行うにあたり、事前にプロトコールを設定した。データベース等への事前登録は行わなかった。

適格基準（#6）

リサーチクエスチョン、適格基準となる PICO および報告の特性は以下の通りとした。

【リサーチクエスチョン】
「GABA を含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか」

【P(Participants)：参加者】
血圧が高めの健常者とした。特定保健用食品の試験方法に倣い、参加者に I 度高血圧者が含まれる研究も対象としたが、層別解析で血圧が高めの健常者のみ

への効果を検証していない研究は対象外とした。

【I(Interventions)：介入】
GABA を含む食品の経口摂取とした。介入期間は、特定保健用食品の試験方法である 12 週間を基本としたが、これに準じる形の研究を広く収集することから、8 週間以上の摂取期間をとっている研究を対象とした。

【C(Comparators)：比較対照群】
プラセボの経口摂取とした。

【O(Outcome)：評価項目】
血圧を評価した研究を対象とした。

【報告の特性】
発表形態は、査読つきの原著論文とし、短報や報告などの論文も査読つきで内容が把握できる場合には採用することとした。査読のない論文や学会発表抄録は対象としなかった。また、英語または日本語で記述されている研究を対象とし、既発表の研究を対象とすることとした。研究が発表された時期は検索日以前の全期間を対象とした。

情報源（#7）
研究論文の検索データベースとして、PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)を用いた。また、出版バイアスの評価のため UMIN-CTR を用いた。各データベースの最終検索日は 2020 年 3 月 9 日であった。

検索（#8）
研究論文の検索は研究レビューの検索経験が豊富なレビューワーA と B が独立して実施した。検索対象範囲は検索日時点でデータベースにあるすべての文献とした。PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)、UMIN-CTR のそれぞれにおける検索式を別紙様式（Ⅴ）-5 および以下に記載した。

【PubMed】

#	検索式
1	Gamma aminobutyric acid [Title/Abstract] OR GABA [Title/Abstract]
2	oral[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract] OR ingestion[Title/Abstract] OR intake[Title/Abstract] OR diet[Title/Abstract] OR meal[Title/Abstract] OR prandial[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract] OR capsule[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR supplementation[Title/Abstract]

3	Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Case Reports[ptyp]
4	blood pressure OR hypertension OR hypertonia
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

【The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)】

#	検索式
1	Gamma aminobutyric acid OR GABA [Title, Abstract, Keywords]
2	oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation [Title, Abstract, Keywords]
3	blood pressure OR hypertension OR hypertonia [All Text]
4	#1 AND #2 AND #3

【JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)】

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

【UMIN-CTR】

#	検索式
1	血圧　GABA　（フリーワード検索）

2	血圧　アミノ酪酸　（フリーワード検索）
3	#1 OR #2

研究の選択（#9）

該当する研究の選択は、適格基準（#6）に基づいて実施した。まず、データベース検索から得られた文献を1次スクリーニングの対象とした。1次スクリーニングでは表題および抄録から除外すべきかどうかを判断した。1次スクリーニングを通過したものは2次スクリーニングを行った。2次スクリーニングでは本文全体を精査し、適格基準に合致するかどうか、最終的に研究レビューに採択するかどうかを判断した。

1次スクリーニングと2次スクリーニングは2人のレビューワーA、Bが独立して実施した。その後、それぞれの結果を照合し、一致していない研究については両者が協議の上で決定した。それでも不一致である場合にはレビューワーCが判断することとした。

研究の選択に関するフローチャートは別紙様式（Ⅴ）-6に示した。メタアナリシスによる定量的統合は行わないこととした。

データの収集プロセス（#10）

別紙様式（Ⅴ）-7に、採用した研究をまとめた。また、別紙様式（Ⅴ）-11aに、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は2人のレビューワーA、Bが独立して実施し、不一致がある場合は両者が協議の上で決定することとした。また、それでも不一致である場合にはレビューワーCが判断することとした。

データ項目（#11）

別紙様式（Ⅴ）-7に、各研究の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICOまたはPECO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無の情報をまとめ、記載した。

個別の研究のバイアスリスク（#12）

ランダム化、割付の隠蔽、参加者の盲検性、アウトカム評価者の盲検性、解析方法、不完全アウトカムデータの扱い、選択的アウトカム報告の有無、その他のバイアスについて評価を行った。

それぞれの項目の評価法と結果の分類については、以下の基準に沿って項目ごとに高（-2）、中/疑い/不明（-1）、低（0）の3段階、まとめは高（-2）、中（-1）、低（0）の3段階で評価した。

・ランダム化…コンピューターによる乱数表を用いた場合「低」、出生日、個人ID試験登録日の偶数・奇数の別等により割付を行った場合「高」、論文において

関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。
・割付の隠蔽…中央登録等により、臨床試験の参加者と実施者の両方が割付を予測できなかった場合「低」、完全に隠蔽されていない場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。
・盲検性バイアス（参加者）…臨床試験の参加者と関係者への盲検化が確保されていた場合や不十分な盲検化でもアウトカムへの影響が低いと判断される場合「低」、アウトカムへの影響が懸念される場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。
・盲検性バイアス（アウトカム評価者）…盲検化が確保されていた場合や不十分な盲検化でもアウトカムへ評価の影響が低いと判断される場合「低」、アウトカム評価への影響が懸念される場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。
・例数減少バイアス…アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で同様と判断される場合「低」、アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で不均衡な場合や、割付けられた介入からかなりの離脱が生じた試験で元の割付ではなく実際に行われた介入を基に解析を行った場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。
・選択的アウトカム報告に係るバイアス…研究計画書や研究計画の事前登録に記載された主要および副次アウトカムについて、研究計画どおりの方法で全て解析・報告されている場合「低」、あらかじめ指定されていた主要アウトカムの全てが報告されていない場合やあらかじめ指定されていない測定方法、解析方法などを用いて報告されている場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。
・その他のバイアス…利益相反の影響など、上記以外のバイアス要因がないと思われる場合「低」、利益相反や研究デザインに関連する潜在的なバイアスがあると思われる場合、不正が疑われている場合、その他何らかの問題がある場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

<u>要約尺度（#13）</u>
　各指標の平均値を要約尺度として用いた。

<u>結果の統合（#14）</u>
　本研究レビューではメタアナリシスによる定量的統合は行わないこととした。

<u>全研究のバイアスリスク（#15）</u>
　バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアスについて、全研究の総体としてのリスクを評価し、それをもとにしてエビデンス総体の質を評価した。
　具体的には、以下の基準に沿って高（-2）、中/疑い（-1）、低（0）の 3 段階で評価した。
・バイアスリスク…個々の研究のバイアスリスクを総合的に評価する。例えば「高」が最も多ければ総体として「高」、3 段階の評価が同程度混在していれば「中」、「低」が最も多ければ総体として「低」とする。

・非直接性…個々の研究の非直接性を総合的に評価する。例えば「高」が最も多ければ総体として「高」、3 段階の評価が同程度混在していれば「中」、「低」が最も多ければ総体として「低」とする。
・非一貫性…個々の研究の効果の程度を有意差の有無等により「効果あり」または「効果なし」の二値的基準で判断し、「効果あり」または「効果なし」の研究が多数を占めほぼ一貫している場合は非一貫性は「低」、「効果あり」または「効果なし」のどちらか一方の研究が他方に優れば「中」、「効果あり」と「効果なし」の研究がほぼ同数であれば「高」とする。
・不精確…個々の研究の予定症例数が達成されたかどうかを判断し、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていれば「低」、半数程度の研究で予定症例数が達成されていれば「中」、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていなければ「高」とする。なお、予定症例数が不明な場合でも、有意差が検出できているなど症例数が十分であると判断されれば予定症例数が達成されているとみなす。
・出版バイアス…定量的統合が可能な場合は Funnel plot による評価を行う。Funnel plot が行えない場合は UMIN-CTR の未公開研究情報を参考とする。UMIN-CTR で検索された未公開研究の数によってバイアスを評価するが、仮に未公開研究がなくとも、出版バイアスは不明またはこれ以上のリスクがあると評価する。
・エビデンス総体の質…アウトカム指標ごとに評価した。RCT またはこれに準じる研究のみでまとめられたエビデンス総体の評価として最も高い評価を初期値として与え、GRADE（http://www.gradeworkinggroup.org/）の評価方法を参考にしてエビデンスの質を下げるバイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、その他（出版バイアスなど）の各項目の評価を加えて最終的な評価を決定した。

追加的解析（#16）

追加的解析は計画しなかった。

【結果】

研究の選択（#17）

対象研究の抽出までのフローチャートを別紙様式（Ｖ）-6 に示した。PubMed から 37 報、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)から 97 報、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)から 125 報が抽出され、すべて合計すると 259 報であった。1 次スクリーニングにより 36 報に絞込み、さらに 2 次スクリーニングによって前述の条件に合致する研究を選択した結果、対象研究は 11 報となった。採用文献リストは別紙様式（Ｖ）-7 にまとめた。なお、2 次スクリーニングにて除外した研究については、その理由とともに除外文献リストを別紙様式（Ｖ）-8 にまとめた。文献の検索および選定はレビューワーA と B が独立して行い、A と B の判断に不一致は生じなかった。

UMIN-CTR は出版バイアスを評価する目的で未発表研究を探すために用いた。検索の結果、13 件の試験情報があったが、そのうち GABA の血圧低下効果を検証する試験は 1 件であった。UMIN-CTR の検索結果は、フローチャートには組み込まなかった。

研究の特性（#18）

最終的に採用文献として評価した研究 11 報は別紙様式（Ⅴ）-7 に示したように以下の特徴があった。

【採用文献リスト No.1（梶本 2003）】

正常高値血圧者および軽症高血圧者 100 名を参加者とし、試験終了後キーオープン前に開かれた脱落症例検討で観察期間開始時の血圧が条件外であった 8 名と、個人的理由で最後まで試験に参加できなかった 6 名を除外した結果、最終解析者数は 86 名(介入群 43 名（男性 22 名、女性 21 名）、51.6±11.1 歳、プラセボ群 43 名（男性 23 名、女性 20 名）、52.1±11.6 歳）であった。介入群の被験者は GABA を 12.3 mg 含有する発酵乳 100 ml を 1 日 1 本摂取し、プラセボ群の被験者は脱脂粉乳を主原料にした未発酵乳飲料（GABA 0.0 mg）を 1 日 1 本摂取していた。摂取期間は 12 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

【採用文献リスト No.2（梶本 2004a）】

正常高値血圧者 116 名を参加者とし、個人的理由で最後まで試験に参加できなかった者 5 名と、摂取開始日の血圧値が基準値を大きく外れた者 3 名を除外した結果、最終解析者数は 108 名(介入群 54 名（男性 21 名、女性 33 名）、46.4±1.7 歳、プラセボ群 54 名（男性 21 名、女性 23 名）、47.1±1.7 歳）であった。介入群の被験者は GABA を 12.3 mg 含有する発酵乳 100 ml を 1 日 1 本摂取し、プラセボ群の被験者は脱脂粉乳を主原料にした未発酵乳飲料（GABA 0.0 mg）を 1 日 1 本摂取していた。摂取期間は 12 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

【採用文献リスト No.3（梶本 2004b）】

正常高値血圧者および軽症高血圧者 90 名を参加者とし、個人的理由で前観察期間に脱落した 2 名を除外した結果、最終解析者数は 88 名(介入群 45 名（男性 15 名、女性 30 名）、53.8±8.5 歳、プラセボ群 43 名（男性 16 名、女性 27 名）、54.7±8.6 歳）であった。介入群の被験者は GABA を 20 mg 含有する錠菓を 1 日 4 錠摂取し（1 日あたり GABA 80 mg)、プラセボ群の被験者はプラセボ錠菓を 1 日 4 錠摂取していた（GABA 0 mg)。摂取期間は 12 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

【採用文献リスト No.4（福渡 2004）】

正常高値血圧者および軽症高血圧者 80 名を参加者とし、全員が最後まで試験に参加した結果、最終解析者数は 80 名(軽症高血圧者：介入群 20 名（男性 9 名、女性 11 名）、53.5±8.1 歳、プラセボ群 20 名（男性 9 名、女性 11 名）、52.5±7.3 歳、正常高値血圧者：介入群 20 名（男性 10 名、女性 10 名）、46.1±6.8

歳、プラセボ群 20 名（男性 7 名、女性 13 名）、49.0±10.2 歳）であった。介入群の被験者は 1 粒に 20 mg のカボチャ加工品（GABA10%含有）を含有するタブレットを 1 日 1 錠摂取し、プラセボ群の被験者はプラセボタブレットを 1 日 1 錠摂取していた（GABA 0 mg）。摂取期間は 12 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。
※当該論文には「1 粒に 20 mg のカボチャ加工品（GABA10％含有）が含まれている」との記載があるが、当該研究はタイトルに第二報とあるように前報（参考文献 No.2）が報告されている一連の研究であり、前報での記載を踏まえると、実際は 1 日あたり 20 mg の GABA を摂取したと考えられる。

【採用文献リスト No.5（稲富 2006）】
正常高値血圧者および軽症高血圧者 145 名を参加者とした。摂取開始前検査の血液検査値において高値が認められた男性 1 名、女性 1 名が参加を中止し、8 週間後の検査時に食あたりを起こした女性 1 名が参加を中止し、事後 4 週後検査において本人の都合により未検査となった女性 1 名と血液検査の結果から糖尿病の疑いがある者 7 名を除外した結果、最終解析者数は 134 名(プラセボ群 40 名（男性 17 名、女性 23 名）、45.2±9.8 歳、GABA 20 mg 群 29 名（男性 19 名、女性 10 名）、52.5±8.9 歳、GABA 40 mg 群 40 名（男性 21 名、女性 19 名）、47.0±10.8 歳、GABA 70 mg 群 25 名（男性 15 名、女性 10 名）、51.5±10.5 歳）であった。GABA 20 mg 群の被験者は GABA を 23.8 mg 含有するアガリクス抽出液を、GABA 40 mg 群および GABA 70 mg 群の被験者は、それぞれ、外部添加した GABA を含めて GABA を 40 mg または 70 mg 含有するアガリクス抽出液を 1 日 50 ml 摂取し、プラセボ群の被験者はプラセボドリンクを 1 日 50 ml 摂取していた（GABA 0.0 mg）。摂取期間は 8 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

【採用文献リスト No.6（山越 2006）】
正常高値血圧者および軽症高血圧者 177 名を参加者とし、試験と関係のない個人的な理由による脱落者 3 名、摂取開始前の検査の結果、医師の判断により試験を中止した者 3 名、降圧治療の開始のため試験を中止した者 2 名、胃潰瘍のため試験を中止した者 1 名、摂取コンプライアンスが 90%未満の者 7 名の合計 16 名を除外した結果、最終解析者数は 161 名(GABA 減塩しょうゆ群 53 名（男性 27 名、女性 26 名）、48.9±8.9 歳、減塩しょうゆ群 56 名（男性 31 名、女性 25 名）、48.1±9.7 歳、濃口しょうゆ群 52 名（男性 28 名、女性 24 名）、48.9±9.1 歳）であった。GABA 減塩しょうゆ群および減塩しょうゆ群の被験者は、それぞれ GABA を 120 mg 含有する減塩しょうゆ 8 ml または減塩しょうゆ 8 ml（GABA 1 mg 未満）を 1 日 1 回調理に使用して摂取し、濃口しょうゆ群の被験者は濃口しょうゆ 8 ml（GABA 1 mg 未満）を 1 日 1 回調理に使用して摂取していた。摂取期間は 12 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

【採用文献リスト No.7（小林 2006）】
正常高値血圧者および軽症高血圧者 145 名を参加者とし、参加者は 4 群に割り付けられた。4 群で試験開始後、試験飲料摂取 8 週間において GABA の摂取

適切量を県央し、もっとも適した摂取量と考えられた 40 mg 摂取の試験飲料群を選択し、プラセボ群 40 名および GABA 40 mg 群 40 名の 2 群について摂取期間を 12 週間まで継続した。最終的に解析者数は 80 名（介入群 40 名（男性 21 名、女性 19 名）47.0±10.8 歳、プラセボ群 40 名（男性 17 名、女性 23 名）、45.2±9.8 歳）であった。介入群の被験者は、GABA を 40 mg 含有するアガリクス抽出液を 1 日 50 ml 摂取し、プラセボ群の被験者はプラセボドリンクを 1 日 50 ml 摂取していた（GABA 0.0 mg）摂取期間は 12 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

【採用文献リスト No.8（中川 2007a)】
正常高値血圧者および軽症高血圧者 83 名を参加者とし、全員が最後まで試験に参加した結果、最終解析者数は 83 名（軽症高血圧者：介入群 22 名、プラセボ群 20 名、正常高値血圧者：介入群 20 名、プラセボ群 21 名）であった。介入群の被験者は 200 mg のパンプキンギャバ（GABA 20 mg 含有）を含有する緑茶飲料を 1 日 1 缶（280 ml）摂取し、プラセボ群の被験者はプラセボ緑茶飲料を 1 日 1 缶（280 ml）摂取していた（GABA 0 mg)。摂取期間は 12 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

【採用文献リスト No.9（中川 200b)】
正常高値血圧者および軽症高血圧者 80 名を参加者とし、全員が最後まで試験に参加した結果、最終解析者数は 80 名（軽症高血圧者：介入群 20 名、プラセボ群 20 名、正常高値血圧者：介入群 20 名、プラセボ群 20 名）であった。介入群の被験者は GABA として 20 mg のカボチャ加工食品を配合した粉末緑茶飲料を 1 日 3 g 摂取し、プラセボ群の被験者はプラセボ粉末緑茶飲料を 1 日 3 g 摂取していた（GABA 0 mg)。摂取期間は 12 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

【採用文献リスト No.10（中川 2008)】
正常高値血圧者および軽症高血圧者 82 名を参加者とし、1 名が自己都合により食品摂取開始前の前観察期間において試験参加を辞退した結果、最終解析者数は 81 名（軽症高血圧者：介入群 20 名（男性 11 名、女性 9 名）49±7 歳、プラセボ群 21 名（男性 11 名、女性 10 名）50±8 歳、正常高値血圧者：介入群 20 名（男性 9 名、女性 11 名）48±7 歳、プラセボ群 20 名（男性 13 名、女性 7 名）42±9 歳）であった。介入群の被験者は 20 mg の GABA を配合した緑茶飲料を 1 日 1 本（280 g）摂取し、プラセボ群の被験者はプラセボ緑茶飲料を 1 日 1 本摂取していた。摂取期間は 16 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

【採用文献リスト No.11（Shimada 2009)】
正常高値血圧者および軽症高血圧者 80 名を参加者とし、アレルギーの疑いで 2 名が、高血圧薬の使用で 1 名が途中で摂取を中止したが、最終解析は全員のデータを用いた ITT 解析を行った結果、最終解析者数は 80 名(介入群 40 名（男性 18 名、女性 22 名）50.1±9.2 歳、プラセボ群 40 名（男性 26 名、女性 14 名）47.9±9.5 歳）であった。介入群の被験者は 1 mg の GABA を含有した GABA 含

有クロレラタブレットを 1 日 2 回 10 錠ずつ摂取し（GABA 20 mg)、プラセボ群の被験者はプラセボタブレットを摂取していた。摂取期間は 12 週間で、評価指標は収縮期血圧および拡張期血圧であった。

研究内のバイアスリスク（#19）

【採用文献リスト No.1（梶本 2003)】

選択バイアスはランダム化に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法が PPS であり高いリスクがあると判断した。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。

非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入は GABA を配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していたが、GABA 以外の成分の配合が介入と異なっていた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.2（梶本 2004a)】

選択バイアスはランダム化に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法が PPS であり高いリスクがあると判断した。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。

非直接性に関して、対象は正常高値血圧者であった。介入は GABA を配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していたが、GABA 以外の成分の配合が介入と異なっていた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.3（梶本 2004b)】

選択バイアスはランダム化に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法が FAS であり中程度のリスクがあると判断した。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。

非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入は GABA を配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.4（福渡 2004)】

選択バイアスはランダム化や割り付けの隠蔽に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスは低リスクであっ

た。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。
　非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入はGABAを配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リストNo.5（稲富2006）】
　選択バイアスはランダム化に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法がPPSであり高いリスクがあると判断した。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。
　非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入はGABAを配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していたが、GABA以外の成分の配合が介入と異なっていた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リストNo.6（山越2006）】
　選択バイアスはランダム化に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法がPPSであり高いリスクがあると判断した。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。
　非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入はGABAを配合した食品を摂取していたが、他の食品群が設定され多重比較となっていた。対照はプラセボを摂取していた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リストNo.7（小林2006）】
　選択バイアスはランダム化に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法がPPSであり高いリスクがあると判断した。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。
　非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入はGABAを配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していたが、GABA以外の成分の配合が介入と異なっていた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

別紙様式（Ⅴ）-４【添付ファイル用】

【採用文献リスト No.8（中川 2007a)】
選択バイアスはランダム化や割り付けの隠蔵に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスについては低リスクであった。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。
非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入は GABA を配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.9（中川 200b)】
選択バイアスはランダム化や割り付けの隠蔵に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスについては低リスクであった。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。
非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入は GABA を配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.10（中川 2008)】
選択バイアスはランダム化や割り付けの隠蔵に関する記載がなく不明であった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法が FAS であり中程度のリスクがあると判断した。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスとして、利益相反に関する記載がなかった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは中程度のリスクであると判断した。
非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入は GABA を配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.11（Shimada 2009)】
選択バイアスは低リスクであった。盲検性バイアスは低リスクであった。症例減少バイアスは低リスクであった。選択的アウトカム報告は不明であった。その他のバイアスは低リスクであった。これらを考慮すると、採用文献における全体のバイアスリスクは低リスクであると判断した。
非直接性に関して、対象は正常高値血圧者および軽症高血圧者であり正常高値血圧者のみの層別解析を実施していた。介入は GABA を配合した食品を摂取していた。対照はプラセボを摂取していたが、GABA 以外の成分の配合が介入と異なっていた。アウトカムは収縮期血圧および拡張期血圧を測定していた。全体としての非直接性は低いと判断された。

各研究のバイアスリスクの評価は別紙様式（Ⅴ）-11a にも記載した。

個別の研究の結果（#20）

評価対象とした 11 報の研究について、以下に研究の結果の概要を示した。

【採用文献リスト No.1（梶本 2003）】

本研究では、12.3 mg の GABA を含有する食品を 12 週間摂取した。

収縮期血圧において、全被験者での解析および軽症高血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.01$、軽症高血圧者 $p<0.01$）。正常高値血圧者のみの層別解析では有意差はなかった。

拡張期血圧において、全被験者での解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（摂取終了時、全被験者 $p<0.05$、正常高値血圧者 $p<0.01$）。軽症高血圧者のみの層別解析では、8 週目にプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（$p<0.05$）。

【採用文献リスト No.2（梶本 2004a）】

本研究では、12.3 mg の GABA を含有する食品を 12 週間摂取した。

収縮期血圧において、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（$p<0.001$）。

拡張期血圧において、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（$p<0.05$）。

【採用文献リスト No.3（梶本 2004b）】

本研究では、80 mg の GABA を含有する食品を 12 週間摂取した。

収縮期血圧において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.01$、軽症高血圧者 $p<0.05$、正常高値血圧者 $p<0.01$）。

拡張期血圧において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.001$、軽症高血圧者 $p<0.05$、正常高値血圧者 $p<0.01$）。

【採用文献リスト No.4（福渡 2004）】

本研究では、20 mg の GABA を含有する食品を 12 週間摂取した。

収縮期血圧において、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（軽症高血圧者 $p<0.01$、正常高値血圧者 $p<0.01$）。

拡張期血圧において、正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（$p<0.01$）。軽症高血圧者のみの層別解析では有意差はなかった。

【採用文献リスト No.5（稲富 2006）】

本研究では、23.8 mg、40 mg、70 mg の GABA を含有する食品を 8 週間摂取し

た。
収縮期血圧において、全被験者での解析では、GABA 40 mg および GABA 70 mg の摂取でプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（GABA 40 mg $p<0.01$、GABA 70 mg $p<0.01$）。GABA 23.8 mg の摂取では有意差はなかった。軽症高血圧者のみの層別解析では、GABA 23.8 mg、40 mg、70 mg の摂取で、それぞれプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（GABA 23.8 mg $p<0.05$、GABA 40 mg $p<0.001$、GABA 70 mg $p<0.01$）。正常高値血圧者のみの層別解析では、GABA 40 mg および GABA 70 mg の摂取でプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（GABA 40 mg $p<0.01$、GABA 70 mg $p<0.01$）。GABA 23.8 mg の摂取では有意差はなかった。
拡張期血圧において、全被験者での解析では、GABA 23.8 mg、40 mg、70 mg の摂取で、それぞれプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（GABA 23.8 mg $p<0.05$、GABA 40 mg $p<0.01$、GABA 70 mg $p<0.001$）。軽症高血圧者のみの層別解析では、GABA 23.8 mg、40 mg、70 mg の摂取で、それぞれプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（GABA 23.8 mg $p<0.001$、GABA 40 mg $p<0.001$、GABA 70 mg $p<0.001$）。正常高値血圧者のみの層別解析では、GABA 40 mg および GABA 70 mg の摂取でプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（GABA 40 mg $p<0.01$、GABA 70 mg $p<0.01$）。GABA 23.8 mg の摂取では有意差はなかった。

【採用文献リスト No.6（山越 2006）】
本研究では、120 mg の GABA を含有する食品を 12 週間摂取した。GABA 減塩しょうゆ群、減塩しょうゆ群、濃口しょうゆ群の 3 群が設定されていたが本研究レビューでは GABA 減塩しょうゆ群を介入群、減塩しょうゆ群をプラセボ群とみなし、これら 2 群の結果を抽出した。
収縮期血圧の血圧変化量において、全被験者での解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（$p<0.05$）。軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析では、有意差はなかった。
拡張期血圧においては、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析のいずれにおいても、介入群とプラセボ群の間に有意差はなかった。

【採用文献リスト No.7（小林 2006）】
本研究では、40 mg の GABA を含有する食品を 12 週間摂取した。
収縮期血圧において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.001$、軽症高血圧者 $p<0.001$、正常高値血圧者 $p<0.01$）。
拡張期血圧において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.001$、軽症高血圧者 $p<0.001$、正常高値血圧者 $p<0.01$）。

【採用文献リスト No.8（中川 2007a）】
本研究では、20 mg の GABA を含有する食品を 12 週間摂取した。

収縮期血圧において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.001$、軽症高血圧者 $p<0.001$、正常高値血圧者 $p<0.001$）。

拡張期血圧において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.001$、軽症高血圧者 $p<0.01$、正常高値血圧者 $p<0.01$）。

【採用文献リスト No.9（中川 200b）】

本研究では、20 mg の GABA を含有する食品を 12 週間摂取した。

収縮期血圧において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.001$、軽症高血圧者 $p<0.05$、正常高値血圧者 $p<0.01$）。

拡張期血圧において、全被験者での解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（摂取終了時、全被験者 $p<0.01$、正常高値血圧者 $p<0.05$）。軽症高血圧者のみの層別解析では、8 週目にプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（$p<0.05$）。

【採用文献リスト No.10（中川 2008）】

本研究では、20 mg の GABA を含有する食品を 16 週間摂取した。

収縮期血圧の変化量において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.001$、軽症高血圧者 $p<0.001$、正常高値血圧者 $p<0.001$）。

拡張期血圧の変化量において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.001$、軽症高血圧者 $p<0.01$、正常高値血圧者 $p<0.01$）。

【採用文献リスト No.11（Shimada 2009）】

本研究では、20 mg の GABA を含有する食品を 12 週間摂取した。

収縮期血圧において、全被験者での解析、軽症高血圧者のみの層別解析および正常高値血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（全被験者 $p<0.05$、軽症高血圧者 $p<0.05$、正常高値血圧者 $p<0.05$）。

拡張期血圧において、全被験者での解析および軽症高血圧者のみの層別解析で、介入群はプラセボ群との有意差はなかった（摂取終了時）。正常高値血圧者のみの層別解析では、10 週目にプラセボ群に対し有意に血圧を低下させた（$p<0.05$）。

結果の統合（#21）

本研究レビューではメタアナリシスによる定量的統合は実施しなかった。

別紙様式（Ⅴ）-４【添付ファイル用】

全研究のバイアスリスク（#22）

各アウトカムのエビデンス総体の質の評価結果を別紙様式（V）-13a に、バイアスリスクのまとめ、非直接性のまとめ、非一貫性のまとめ、不精確およびその他のバイアスのまとめを別紙様式（V）-14 および以下に示した。

【アウトカム：収縮期血圧、研究数：11 報】
・バイアスリスクのまとめ

選択バイアス（ランダム化）および選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が多数を占めた。盲検性バイアスについては、すべての研究において二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して 11 報中 7 報が FAS または PPS のためリスクが考えられたが、その他の研究は ITT であり、また、介入群とプラセボ群での脱落数に大きな差異はなく中程度のリスクであった。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては 11 報中 10 報で利益相反に関する記述がなく中程度のリスクが疑われた。全体としてバイアスリスクは中程度あると判断された。

・非直接性のまとめ

11 報すべての研究において、介入は GABA を含む食品であり直接的であった。GABA とプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見ており複数群による多重比較の影響（GABA とプラセボの二群間のみの比較に比べて、多重比較では有意差の現われ方が異なる）が否定できない研究が 11 報中 1 報あった。すべての研究で、血圧が高めの健常者を対象としているか、血圧が高めの健常者のみを抽出した層別解析を行っており、対象の直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであったが、被験サンプル中の GABA 以外の成分がプラセボに反映されておらず、GABA 以外の成分の効果の可能性が排除できない試験デザインとなっている研究が 11 報中 5 報あった。ただし、これらの研究では GABA 以外に血圧に作用する成分が入っているとは考えにくい処方であったため、GABA の効果として評価した。アウトカムはすべての研究で収縮期血圧を測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性、不精確およびその他のバイアスのまとめ

11 報中 8 報の研究（梶本 2004a、梶本 2004b、福渡 2004、小林 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008、Shimada 2009）においてプラセボ群との有意差を持って有効性が確認された。稲富 2006 の研究では GABA 23.8 mg では有効性が確認されなかったが、GABA 40 mg および 70 mg で有効性が確認された。梶本 2003 の研究では有効性が確認されなかったが、層別解析により症例数が少なくなった影響が考えられ、必ずしも有効性を否定するものではないと考えられた。これらのことから一貫性に問題はないと判断された。不精確は 11 報すべての研究で十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスについては、UMIN-CTR の未公開研究情報では GABA の血圧低下効果を検証する試験の情報は 1 つのみであり未公開研究は少ないと考えられたが、UMIN-CTR の利用・登録が完全には普及していないことを鑑みて、出版バイアスは不明であり

リスクの疑いが残ると判断された。
　エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、非一貫性、不精確は低リスクであることを総体的に考慮し、示唆的なエビデンスの質があると判断された。

【アウトカム：拡張期血圧、研究数：11 報】
・バイアスリスクのまとめ
　選択バイアス（ランダム化）および選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が多数を占めた。盲検性バイアスについては、すべての研究において二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して 11 報中 7 報が FAS または PPS のためリスクが考えられたが、その他の研究は ITT であり、また、介入群とプラセボ群での脱落数に大きな差異はなく中程度のリスクであった。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては 11 報中 10 報で利益相反に関する記述がなく中程度のリスクが疑われた。全体としてバイアスリスクは中程度あると判断された。

・非直接性のまとめ
　11 報すべての研究において、介入は GABA を含む食品であり直接的であった。GABA とプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見ており複数群による多重比較の影響（GABA とプラセボの二群間のみの比較に比べて、多重比較では有意差の現われ方が異なる）が否定できない研究が 11 報中 1 報あった。すべての研究で、血圧が高めの健常者を対象としているか、血圧が高めの健常者のみを抽出した層別解析を行っており、対象の直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであったが、被験サンプル中の GABA 以外の成分がプラセボに反映されておらず、GABA 以外の成分の効果の可能性が排除できない試験デザインとなっている研究が 11 報中 5 報あった。ただし、これらの研究では GABA 以外に血圧に作用する成分が入っているとは考えにくい処方であったため、GABA の効果として評価した。アウトカムはすべての研究で拡張期血圧を測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性、不精確およびその他のバイアスのまとめ
　11 報中 8 報の研究（梶本 2003、梶本 2004a、梶本 2004b、福渡 2004、小林 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008）においてプラセボ群との有意差を持って有効性が確認された。稲富 2006 の研究では GABA 23.8 mg では有効性が確認されなかったが、GABA 40 mg および 70 mg で有効性が確認された。Shimada 2009 の研究ではエンドポイントである 12 週目での有意差はなかったものの 10 週目にプラセボ群との有意差があり、効果の有無は保留とすることが合理的と考えられた。これらのことから一貫性に問題はないと判断された。不精確は 11 報すべての研究で十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスについては、UMIN-CTR の未公開研究情報では GABA の血圧低下効果を検証する試験の情報は 1 つのみであり未公開研究は少ないと考えられたが、UMIN-

CTR の利用・登録が完全には普及していないことを鑑みて、出版バイアスは不明でありリスクの疑いが残ると判断された。

エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、非一貫性、不精確は低リスクであることを総体的に考慮し、示唆的なエビデンスの質があると判断された。

追加的解析（#23）

本研究レビューでは、追加的解析は実施しなかった。

【考察】

エビデンスの要約（#24）

【Totality of Evidence からの有効性の考察】

本研究レビューは、「GABA を含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか」というリサーチクエスチョンを検証するために実施した。本研究レビューにおいては、血圧が高めの健常者を被験者とした研究に加えて、特定保健用食品の試験方法に倣い被験者に I 度高血圧者が含まれる研究も対象としたが、血圧が高めの健常者への有効性を検証するため、層別解析により血圧が高めの健常者を抽出し解析している研究を採用した。その結果、血圧が高めの健常者を対象とした研究および層別解析により血圧が高めの健常者を抽出し解析している研究が、計 11 報採用された。当該研究において、血圧を評価する指標としては収縮期血圧および拡張期血圧が用いられていた。

本研究レビューで評価された 11 報の研究によると、収縮期血圧においては 12.3 mg～80 mg の GABA を摂取した 8 報の研究（梶本 2004a、梶本 2004b、福渡 2004、小林 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008、Shimada 2009）においてプラセボ群との有意差を持って有効性が確認された。また、稲富 2006 の研究では GABA 23.8 mg では有効性が確認されなかったが、GABA 40 mg および 70 mg で有効性が確認された。梶本 2003 の研究では有効性が確認されなかったが、層別解析により症例数が少なくなり検出力が弱まった影響が考えられた。

拡張期血圧においては、12.3 mg～80 mg の GABA を摂取した 8 報の研究（梶本 2003、梶本 2004a、梶本 2004b、福渡 2004、小林 2006、中川 2007a、中川 2007b、中川 2008）においてプラセボ群との有意差を持って有効性が確認された。また、稲富 2006 の研究では GABA 23.8 mg では有効性が確認されなかったが、GABA 40 mg および 70 mg で有効性が確認された。Shimada 2009 の研究ではエンドポイントである 12 週目での有意差はなかったものの 10 週目にプラセボ群との有意差があり、有効性の判断は保留とすることが合理的と考えられた。

以上の結果を Totality of evidence の観点からまとめると、一日当たり 12.3 mg～80 mg の GABA の摂取で大多数の研究が有効性を示していることから、血圧が高めの健常者が GABA を毎日 12.3 mg～80 mg 摂取することで、収縮期血圧および拡張期血圧の低下効果が認められると結論付けられた。

別紙様式（Ⅴ）-４【添付ファイル用】

【エビデンス総体】
本研究レビュー【結果】の「全研究のバイアスリスク（#22)」で述べたとおり、エビデンス総体の評価として、収縮期血圧および拡張期血圧の各アウトカムともにバイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確は低リスクであることを総体的に考慮し、示唆的なエビデンスの質があると判断された。

【食品性状】
本研究レビュー中で評価された個々の研究では、GABA を含んだ食品として飲料、錠菓、調味料などの形態・性状の食品を摂取していた。GABA は水への溶解性が高く腸管より速やかに吸収されることから、飲料などの一般的な性状の食品であれば様々な食品に本研究レビュー結果を適用できると考えられ、当該製品に適用することに問題はない。一方で、消化が遅いと考えられる形態の食品への適用には、本研究レビューの結果と同様の効果が得られない可能性があり、注意が必要であると考えられる。また、GABA の消化吸収を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要であると考えられる。

【試験対象者と当該製品が想定する主な対象者】
本研究レビューでは、対象者を血圧が高めの健常者に設定した。また当該製品は血圧が高めの健常者を、想定する主な対象者としている。本研究レビューで採用した 11 報の研究では血圧が高めの健常者のみが被験者となっているか、層別解析により血圧が高めの健常者のみが抽出されて解析されており、試験対象者と当該製品が想定する主な対象者に乖離はないと考えられる。また、本研究レビューで採用した 11 報の研究では、被験者の年齢、性別等の制限は行われておらず、様々な年齢、性別の血圧が高めの健常な成人日本人が被験者となっていた。このため、GABA を配合する当該製品は未成年、妊婦等を除く、日本人で血圧が高めの健常者に年齢、性別を問わず広く適用できると考えられる。

【機能性関与成分の定性的性状】
機能性関与成分である GABA は分子量 103 の単一の低分子化合物であるため、基原による定性的性状の違いは考慮する必要がないと考えられる。本研究レビューで採用された研究で評価された GABA と、当該製品中の GABA は同等のものであると言える。

【機能性関与成分の一日摂取目安量】
本研究レビューで採用された 11 報の研究中、GABA の最少摂取量は 12.3 mg で、2 報の研究があった。収縮期血圧に関しては、2 報中 1 報でプラセボ群との有意差があり（梶本 2004a)、もう 1 報では有意差がなかった（梶本 2003)。一方、これらの研究では拡張期血圧も見ており、2 報ともプラセボ群との有意差があった。梶本 2003 の研究では層別解析をしていることから、症例数が少なくなったために検出力が弱まった可能性があり、収縮期血圧で有意差のないことが必ずしも有効性を否定するものではないと考えられる。したがって、機能性関

与成分の一日摂取目安量としては 12.3 mg 以上として差支えないと判断した。

なお、120 mg の GABA を摂取した研究（山越 2006）では、収縮期血圧に関して、正常高値血圧者および軽症高血圧者の層別解析においてどちらも有意差はなかったものの、それらの合算である全被験者ではプラセボ群との有意差があった。これは層別解析することで症例数が減少し、検出力が落ちたためと考えられ、120 mg での有効性は本研究からは判断できないとするのが合理的である。また、他の研究で効果が確認されている最高摂取量は 80 mg であるが、これより多い摂取量での有効性に関してはエビデンスからは判断できず、不明であるとすることが合理的である。一方、作用機序の観点からは、GABA は末梢の交感神経節の GABA 受容体に反応し、交感神経を抑制して血圧を下げると考えられている（参考文献 No.3、4)。また、GABA はストレスを緩和する効果があることが報告されているが、ストレス緩和効果も血圧降下作用と同様のメカニズムで自律神経に働きかけ、交感神経を抑制するためと考えられている（参考文献 No.5)。GABA のストレス緩和効果に関しては、28～100 mg の GABA を摂取した際に有意な効果が確認されていることから、少なくとも 100 mg の摂取では効果の消失は起こっていない（参考文献 No.5、6、7、8)。GABA の血圧降下作用も同様のメカニズムで作用することから、100 mg の摂取で血圧降下効果が消失することは考えにくい。以上から、当該製品は一日摂取目安量あたり 100 mg の GABA を配合しているが、本研究レビューの結果を適用することに問題はないと考えられる。

【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】
収縮期血圧、拡張期血圧の２つのアウトカム指標は、それぞれ、心臓が収縮した時に指し示す最大血圧および心臓が拡張した時に指し示す最小血圧を表し、適切な血圧かどうかの判断基準として用いられている指標である。これらアウトカム指標は表示しようとする機能性を直接的に評価する、最適な指標であると言える。以上のことから、表示しようとする機能性「本品には GABA が含まれています。GABA には血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。」は、アウトカム指標およびその結果を適切に反映した表示であると言える。

<u>限界（#25）</u>
個別の研究レベルの限界としては、ランダム化に関する事項が詳細に記述されていない、利益相反に関しての記述がない、などのバイアスリスクが疑われる研究が多くあった。また、食品を対象とした研究の限界でもあるが、採用文献で試験に用いられた GABA はカボチャ加工物や、乳酸菌の発酵によって得られたものが多く、そのため、GABA 以外の成分についての効果の可能性を完全には排除できない研究があった。レビューレベルの限界に関しては、報告バイアスが不明であり、有効性の確認できなかった研究が報告されていないリスクがあった。以上のことから、介入の効果を過大評価せず慎重に評価する必要があり、また、今後の研究の動向について継続的に情報収集し検証する必要があると考えられる。

結論（#26）

本研究レビューの結果、血圧が高めの健常者が 12.3 mg～80 mg の GABA を継続摂取することにより、血圧の低下が期待できることが示された。

表示しようとする機能性としては「本品には GABA が含まれています。GABA には血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。」と表すことが適切であると考えられる。なお、今後の研究の動向について継続的に情報収集し検証する必要があると考えられる。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項（#27）

本レビューは GABA の原料メーカーである株式会社ファーマフーズにより作成された。同社の本レビューにおける役割はプロトコールの設定、検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価、原稿の起草である。

各レビューワーの役割

・レビューワーA
検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価
・レビューワーB
検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価
・レビューワーC
研究責任者、プロトコールの設定、レビューワーA および B の仲裁（検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価）、エビデンス総体の総括の評価、原稿の起草

PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠

☑おおむね準拠している。

別紙様式（Ｖ）-5 【様式例　添付ファイル用】

データベース検索結果：　PubMed

商品名：　からだおだやか茶W（ダブル）

タイトル：GABAの血圧が高めの健常者の血圧を低下させる効果
リサーチクエスチョン：GABAを含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか
日付：2020/3/9
検索者：レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	Gamma aminobutyric acid[Title/Abstract] OR GABA [Title/Abstract]	60210
2	oral[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract] OR ingestion[Title/Abstract] OR intake[Title/Abstract] OR diet[Title/Abstract] OR meal[Title/Abstract] OR prandial[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract] OR capsule[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR supplementation[Title/Abstract]	1682578
3	Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Case Reports[ptyp]	3040149
4	blood pressure OR hypertension OR hypertonia	949167
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	37

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

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

別紙様式（Ｖ）-5 【様式例　添付ファイル用】

データベース検索結果：　The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

商品名：　からだおだやか茶W（ダブル）

タイトル：GABAの血圧が高めの健常者の血圧を低下させる効果
リサーチクエスチョン：GABAを含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか
日付：2020/3/9
検索者：レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	Gamma aminobutyric acid OR GABA [Title, Abstract, Keywords]	2811
2	oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation [Title, Abstract, Keywords]	326628
3	blood pressure OR hypertension OR hypertonia [All Text]	132297
4	#1 AND #2 AND #3	97

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

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

別紙様式（Ｖ）-５ 【様式例　添付ファイル用】

データベース検索結果：　JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)

商品名：　からだおだやか茶W（ダブル）

タイトル：GABAの血圧が高めの健常者の血圧を低下させる効果
リサーチクエスチョン：GABAを含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか
日付：2020/3/9
検索者：レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(GABA OR γ-アミノ酪酸 OR ギャバ) AND (AB/FA) AND (JA/LA) AND (a1/DT OR a2/DT)	2553
2	経口 OR 摂取 OR 食品	1953879
3	血圧	398671
4	#1 AND #2 AND #3	125

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

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

別紙様式（Ｖ）-５ 【様式例　添付ファイル用】

データベース検索結果：　UMIN-CTR

商品名：　からだおだやか茶W（ダブル）

タイトル：GABAの血圧が高めの健常者の血圧を低下させる効果
リサーチクエスチョン：GABAを含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか
日付：2020/3/9
検索者：レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	血圧　GABA（フリーワード検索）	4
2	血圧　アミノ酪酸（フリーワード検索）	11
3	#1 OR #2	13（重複除く）

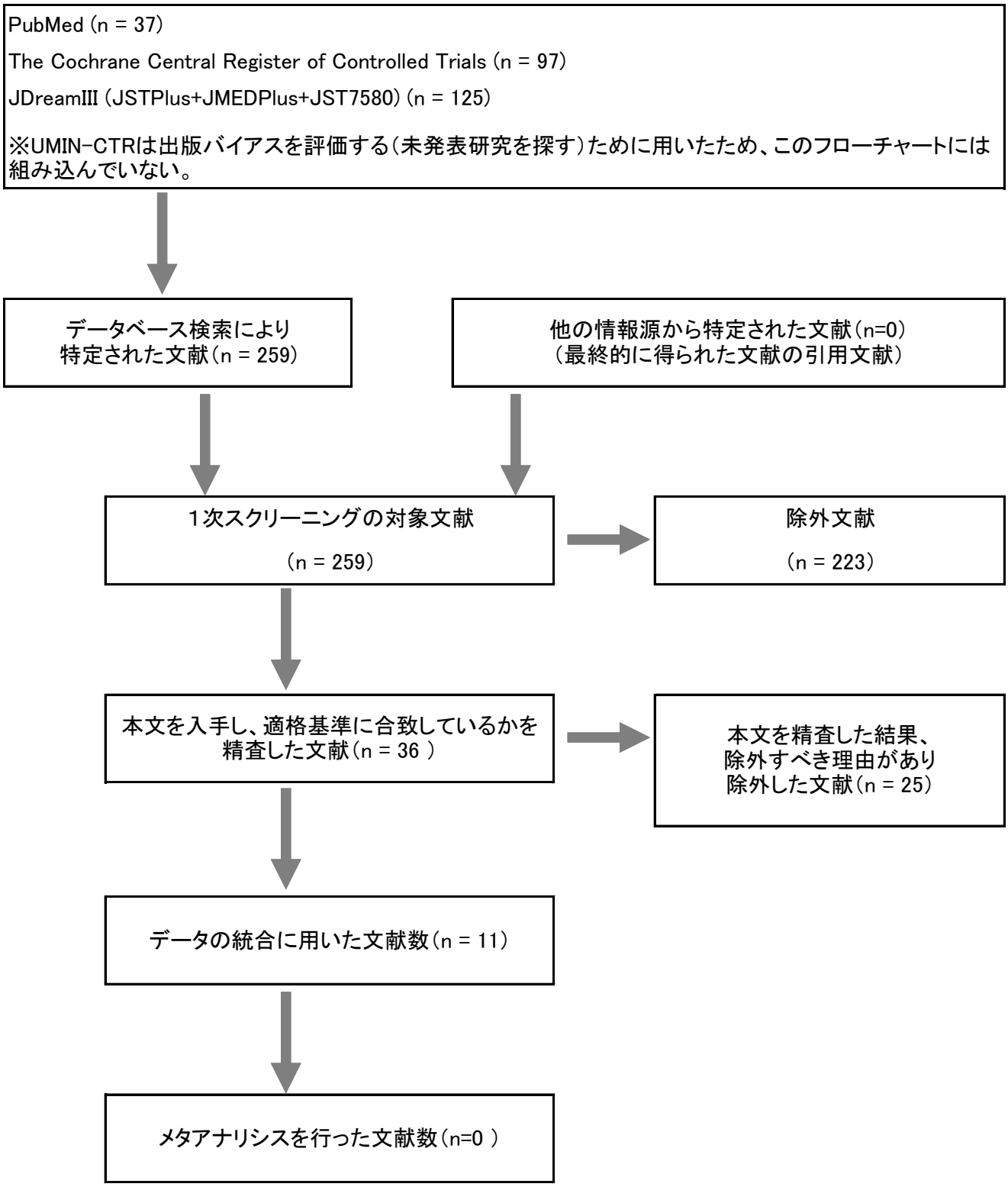
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【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：　からだおだやか茶W（ダブル）



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：からだおだやか茶W（ダブル）

No.	著者名（海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。）	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング（研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。）	対象者特性	介入（食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入（摂取）期間等）	対照（プラセボ、何もしない等）	解析方法（ITT、FAS、PPS等）	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	梶本ら	健康・栄養食品研究, 6, 2, 51-64 (2003)	GABA含有はっ酵乳製品の正常高値および軽症高血圧に対する長期摂取時の有効性と安全性	準RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 (I)GABA12.3mg含有のはっ酵乳飲料を摂取する (C) プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	総合医科学研究所	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 （介入群：51.6±11.1歳 プラセボ群：52.1±11.6歳） 被験者数：（男性）45名 （女性）41名	GABA 12.3mg／日 12週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
2	梶本ら （梶本 2004a）	Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 51, 2, 79-86 (2004)	GABAはっ酵乳製品の正常高値血圧者に対する降圧効果	RCT	(P)血圧が正常高値の者 (I)GABA含有発酵乳（GABA12.3mg／日）を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	株式会社総合医科学研究所	正常高値の者 （介入群：46.4±1.7歳 プラセボ群：47.1±1.7歳） 被験者数：（男性）42名 （女性）66名	GABA12.3mg／日 12週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
3	梶本ら （梶本 2004b）	薬理と治療, 32, 12, 929-944 (2004)	「GABA含有錠菓」の正常高値および軽症高血圧者に対する長期摂取時の有効性および安全性試験	RCT	(P)正常高値血圧および軽症高血圧の人 (I)GABA含有錠菓(GABA80mg／日)を摂取する (C)プラセボ錠菓を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	株式会社総合医科学研究所	正常高値血圧および 軽症高血圧の人 （介入群：53.8±8.5歳 プラセボ群：54.7±8.6歳） 被験者数：（男性）31名 （女性）57名	GABA80mg／日 12週間	プラセボ	FAS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
4	福渡ら	東方医学, 20, 2, 7-21 (2004)	γ-アミノ酪酸（GABA）含有タブレットによる血圧降下作用の安全性の研究（第二報）	準RCT	(P)軽症高血圧者および正常高値血圧者 (I)GABA含有タブレット(GABA20mg／日）を摂取する（当該論文には「1粒に20mのカボチャ加工品（GABA10%含有）が含まれている」と記載があるが、前報（参考文献No.2）での記載を踏まえると、実際は20mg／日のGABAを摂取したと考えられる） (C)プラセボタブレットを摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	医療法人社団フィール・ファイン・クリニック	軽症高血圧者 （介入群：53.5±8.1歳 プラセボ群：52.5±7.3歳） 被験者数：（男性）18名 （女性）22名 および 正常高値血圧者 （介入群：46.1±6.8歳 プラセボ群：49.0±10.2歳） 被験者数：（男性）17名 （女性）23名	GABA20mg／日 12週間	プラセボ	ITT	収縮期血圧 拡張期血圧	心拍数 BMI	なし	有
5	稲富ら	薬理と治療, 34, 12, 1295-1309 (2006)	アガリクス圧搾抽出エキス製品の摂取による正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する血圧降下作用	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 (I)GABA含有アガリクスエキス (GABA23.8,40,70mg／日）を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	磯子中央・脳神経外科病院	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 （プラセボ群40名（男性17名、女性23名）、45.2±9.8歳、GABA 20 mg群29名（男性19名、女性10名）、52.5±8.9歳、GABA 40 mg群40名（男性21名、女性19名）、47.0±10.8歳、GABA 70 mg群25名（男性15名、女性10名）、51.5±10.5歳）	GABA23.8,40,70mg／日 8週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
6	山越ら	薬理と治療, 34, 6, 691-709 (2006)	γ-アミノ酪酸（GABA）含有減塩しょうゆの長期摂取時の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する有効性および安全性の検討	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 (I)GABA含有醤油(GABA120mg／日）を摂取する (C)プラセボを摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	株式会社総合医科学研究所	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 （GABA減塩しょうゆ群：53名（男性27名、女性26名）、48.9±8.9歳、減塩しょうゆ群：56名（男性31名、女性25名）、48.1±9.7歳、濃口しょうゆ群：52名（男性28名、女性24名）、48.9±9.1歳）	GABA120mg／日 12週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
7	小林ら	薬理と治療, 34, 12, 1323-1341 (2006)	GABA含有アガリクス圧搾抽出エキスの長期摂取による正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する降圧作用および安全性の検討	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 (I)GABA含有アガリクスエキス(GABA40mg／日）を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	磯子中央・脳神経外科病院	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 （介入群：47.0±10.8歳 プラセボ群：45.2±9.8歳） 被験者数：（男性）38名 （女性）42名	GABA40mg／日 12週間	プラセボ	PPS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
8	中川ら （中川 2007a）	健康・栄養食品研究, 10, 1, 21-35 (2007)	γ-アミノ酪酸（GABA）含有緑茶飲料の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する長期摂取時の血圧降下作用と安全性および正常高値血圧者、軽症高血圧者および正常血圧者に対する過剰摂取時の安全性	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 (I)GABA含有緑茶飲料(GABA20mg／日）を摂取する (C)プラセボ緑茶飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	医療法人北武会北都内科クリニック	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 被験者数：83名（軽症高血圧者：介入群22名、プラセボ群20名、正常高値血圧者：介入群20名、プラセボ群21名）	GABA20mg／日 12週間	プラセボ	ITT	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
9	中川ら （中川 2007b）	健康・栄養食品研究, 10, 2, 9-22 (2007)	γ-アミノ酪酸含有粉末緑茶の長期摂取時の血圧降下作用と安全性および過剰摂取時の安全性	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 (I)GABA含有粉末緑茶(GABA20mg／日）を摂取する (C)プラセボ粉末緑茶を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	医療法人社団悠仁会 羊が丘病院 広業クリニック	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 被験者数：（軽症高血圧者：介入群20名、プラセボ群20名、正常高値血圧者：介入群20名、プラセボ群20名）（男性）45名（女性）35名	GABA20mg／日 12週間	プラセボ	ITT	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
10	中川ら	健康・栄養食品研究, 11, 3, 19-29 (2008)	γ-アミノ酪酸を配合した緑茶飲料の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する血圧降下作用と安全性の検討	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 (I)GABA含有緑茶飲料(GABA20mg／日）を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	医療法人北武会北都内科クリニック	正常高値血圧者 （介入群：48±7歳 プラセボ群：42±9歳） および 軽症高血圧者 （介入群：49±7歳 プラセボ群：50±8歳） 被験者数：（男性）44名 （女性）37名	GABA20mg／日 16週間	プラセボ	FAS	収縮期血圧 拡張期血圧	脈拍 BMI	なし	有
11	Shimada et al.	Clinical and Experimental Hypertension, 31, 4, 342-354 (2009)	Anti-hypertensive effect of gamma-aminobutyric acid (GABA)-rich Chlorella on high-normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study.	RCT	(P)正常高値血圧者および軽症高血圧者 (I)GABA含有クロレラ(GABA20mg／日）を摂取する (C)プラセボを摂取する (O)収縮期血圧および拡張期血圧	Kohraku Medical Clinic	正常高値血圧者および 軽症高血圧者 （介入群：50.1±9.2歳 プラセボ群：47.9±9.5歳） 被験者数：（男性）44名 （女性）36名	GABA20mg／日 12週間	プラセボ	ITT	収縮期血圧	拡張期血圧 心拍数 BMI	なし	有

【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）-8 【様式例　添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	中村ら	薬理と治療, 28, 6, 529-533 (2000)	軽症高血圧症者の血圧に及ぼすγ-アミノ酸（GABA）富化クロレラ摂取の影響	プラセボ対照試験ではないため
2	稲富ら	薬理と治療, 34, 12, 1311-1321 (2006)	正常高値血圧者でのγ-アミノ酪酸含有アガリクスエキスの長期多量摂取の安全性	プラセボ対照試験ではないため
3	渡辺ら	新潟医学会雑誌, 120, 5, 279-289 (2006)	正常高血圧者及び正常高値血圧者・軽症高血圧患者におけるGABAおよびリンゴ酢含有飲料水（顆糖熟）長期摂取時の有効性と安全性	プラセボ対照試験ではないため
4	伊藤ら	応用薬理, 72 (3/4), 51-56 (2007)	天然GABA高含有豆乳によるヒト血圧低下作用及びリラックス効果	プラセボ対照試験ではないため
5	安井ら	日本食品科学工学会誌, 51, 11, 592-603 (2004)	発芽玄米・発芽大麦混合利用による粉末の製造とその高血圧抑制効果	動物試験のため
6	原田ら	日本食品科学工学会誌 58, 9, 446-450 (2011)	ブラウン系統エノキタケによるγ-アミノ酪酸含有素材の作出と血圧降下作用	動物試験のため
7	森田ら	日本老年医学会雑誌, 41, 2, 211-216 (2004)	γアミノ酪酸富化はい芽米長期摂取による生活習慣病関連指標への効果	オープン試験のため
8	鵜澤ら	栄養学雑誌, 60, 5, 239-242 (2002)	γ-アミノ酪酸高含有カボチャ製品の血圧上昇抑制作用について	動物試験のため
9	松原ら	薬理と治療, 30, 11, 963-972 (2002)	γ-アミノ酪酸（GABA）含有錠剤食品の血圧に及ぼす影響と安全性の評価	対象に病者（中等症高血圧者）が含まれているため
10	Okita et al.	Journal of Physiological Anthropology, 28, 101-107 (2009)	Effects of vegetable containing gamma-aminobutyric acid on the cardiac autonomic nervous system in healthy young people	摂取期間が単回摂取のため
11	木村ら	日本食品化学学会誌, 9, 1, 1-6 (2002)	γ-アミノ酪酸（GABA）含有はっ酵乳製品の健常成人に対する影響	長期摂取試験：プラセボ対照試験でないため 過剰摂取試験：摂取期間が2週間のため
12	風見ら	Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 49, 6, 409-415 (2002)	γ-アミノ酪酸配合和風調味料の軽症高血圧者、正常高血圧者を含む健常者に対する降圧作用	摂取期間が4週間のため
13	渡辺ら	Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi, 50, 4, 167-173 (2003)	軽症高血圧者の血圧に及ぼす自己消化処理させたアガリクス茸の影響	摂取期間が4週間のため
14	梶本ら	新薬と臨床, 53, 12, 1492-1508 (2004)	「GABA含有錠菓」過剰摂取時の安全性試験	摂取期間が4週間のため
15	山越ら	薬理と治療, 34, 6, 711-721 (2006)	乳酸菌発酵により生産したγ-アミノ酪酸（GABA）の過剰摂取時の安全性	摂取期間が4週間のため
16	杉山ら	薬理と治療, 36, 5, 429-444 (2008)	GABA高含有黒酢の継続摂取による血圧低下降下と安全性	介入に他の降圧効果を有する物質（酢酸）を含んでいるため
17	Tanaka et al.	Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 45, 93-100 (2009)	The effects of g-aminobutyric acid, vinegar, and dried bonito on blood pressure in normotensive and mildly or moderately hypertensive volunteers	介入に他の降圧効果を有する物質（酢酸）を含んでいるため
18	Inoue et al.	European Journal of Clinical Nutrition 57, 490-495 (2003)	Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing γ-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives	対象が軽症高血圧者（病者）のみのため
19	Katsunuma et al.	Rinsho Hyoka 7 (3), 437 (1979)	Double blind study on clinical effects on Gammalon in the cerebro-vascular disorders	対象が病者のため
20	八田 一	飯島記念食品科学振興財団年報 Vol.2002, 136-142 (2002)	γ-アミノ酪酸(GABA)蓄積無塩味噌を配合した製菓・製パン食品の高血圧改善ヒトボランティア試験	査読付論文でないため
21	中村ら	日本醸造協会誌 98, 3, 221-224 (2003)	γ-アミノ酪酸を含む米焼酎粕乳酸菌発酵液の機能性	動物試験のため
22	Becerra-Tomás et al.	Medicine (Baltimore) 94 (46) e1807 (2015)	Effect of Functional Bread Rich in Potassium, γ-Aminobutyric Acid and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Blood pressure, Glucose Metabolism and Endothelial Function	介入に他の降圧効果を有する物質（ACE阻害活性ペプチド）を含んでいるため
23	後藤ら	東方医学, 22, 4, 1-10 (2006)	γ-アミノ酪酸（GABA）含有タブレットの健常人に対する長期摂取時の影響	対象が血圧が高めの健常者でないため（正常または至適血圧の者のため）
24	土田ら	日本栄養・食料学会誌, 56, 2, 97-102 (2003)	血圧が高めの健常者および軽症高血圧者に対するγ-アミノ酪酸高含有クロレラの効果	健常者のみの層別解析を行っていないため
25	福渡ら	東方医学, 17, 3, 1-7 (2001)	γ-アミノ酪酸含有タブレットによる血圧降下作用と安全性の研究	健常者のみの層別解析を行っていないため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

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

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：からだおだやか茶W（ダブル）

No.	研究実施者	臨床研究登録データベース名	タイトル	状態（研究実施中等）
1	カゴメ株式会社	UMIN-CTR	γ-アミノ酪酸(GABA)」の経口摂取による血圧低下作用	主たる結果の公表済み

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：からだおだやか茶W（ダブル）

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省　平成28年国民健康・栄養調査
2	福渡ら．γ-アミノ酪酸含有タブレットによる血圧降下作用と安全性の研究　東方医学, 17, 3, 1-7 (2001)
3	Kimura M. et al. Involvement of -Aminobutyric Acid (GABA) B Receptors in the Hypotensive Effect of Systemically Administered GABA in Spontaneously Hypertensive Rats. Jpn. J. Pharmacol., 89, 388-394, (2002)
4	Hayakawa K. et al. Mechanism underlying g-aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. Eur. J. Pharmacol., 438, 107-113, (2002)
5	Nakamura et al. Psychological stress-reducing effect of chocolate enriched with gamma-aminobutyric acid (GABA) in humans: assessment of stress using heart rate variability and salivary chromogranin A. Int. J. Food Sci. Nutr., 60, 106-113, (2009)
6	Abdou et al. Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. BioFactors 26, 201-208 (2006)
7	Yoto et al. Oral intake of gamma-aminobutyric acid affects mood and activities of central nervous system during stressed condition induced by mental tasks. Amino Acids 43 (3) 1331-1337 (2012)
8	Yamatsu et al. The beneficial effects of coffee on stress and fatigue can be enhanced by the addition of GABA 薬理と治療 (2015) 43 (4) 515-519

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:からだおだやか茶W(ダブル)

対象	血圧が高めの健常者
介入	GABAを含む食品の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

＊各項目の評価は"高(−2)"、"中/ 疑い(−1)"、"低(0)"の3 段階
まとめは"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	収縮期血圧

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*									非直接性*					各群の前後の値											
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ																	
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	介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント
梶本 2003	準RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	0	−1	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	143.4 (全被験者) 記載なし(軽症高血圧者) 記載なし(正常高値血圧者)	142.3 記載なし 記載なし	−1.1 不明 不明	− − −	144.0 (全被験者) 147 (軽症高血圧者) 135 (正常高値血圧者)	135.2 137 131	−8.8 −10 −4	<0.01 <0.05 −	−7.1 不明 不明	<0.01 <0.01 −	12.3 mg 効果なし
梶本 2004a	RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者)	0	−1	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	133.9	グラフのみ記載		−	133.9	グラフのみ記載		<0.001		<0.001	12.3 mg 効果あり
梶本 2004b	RCT	−1	0	0	0	−1	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	0	0	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	139.2(全被験者) グラフのみ(軽症高血圧者) グラフのみ(正常高値血圧者)	136.6 グラフのみ グラフのみ	−2.6 グラフのみ グラフのみ	− − −	139.7(全被験者) グラフのみ(軽症高血圧者) グラフのみ(正常高値血圧者)	130.2 グラフのみ グラフのみ	−9.5 グラフのみ グラフのみ	<0.001 <0.05 <0.05	−6.4 グラフのみ グラフのみ	<0.01 <0.05 <0.01	80 mg 効果あり
福渡 2004	準RCT	−1	−1	0	0	0	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	0	0	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	148.3 (軽症高血圧者) 132.2 (正常高値血圧者)	140.0 134.1	−8.3 1.9	− −	145.5 (軽症高血圧者) 134.2 (正常高値血圧者)	126.2 121.8	−19.3 −12.4	<0.01 <0.01	−13.8 −12.3	<0.01 <0.01	20 mg 効果あり
稲富 2006	RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	0	−1	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	141.7 (全被験者) 145.5 (軽症高血圧者) 135.3 (正常高値血圧者)	141.0 144.5 135.2	−0.7 −1 −0.1	− − −	142.1 (全被験者)(23.8mg) 141.9 (全被験者)(40mg) 141.3 (全被験者)(70mg) 145.0 (軽症高血圧者)(23.8mg) 145.5 (軽症高血圧者)(40mg) 145.2 (軽症高血圧者)(70mg) 135.8 (正常高値血圧者)(23.8mg) 135.9 (正常高値血圧者)(40mg) 135.4 (正常高値血圧者)(70mg)	138.8 136.6 136.1 141.2 139.4 138.9 133.3 131.9 131.8	−3.3 −5.3 −5.2 −3.8 <0.05 −6.1 <0.001 −6.3 <0.001 −2.5 − −4.0 <0.001 −3.6 <0.01	−2.2 −4.4 −4.9 −3.3 −5.1 −5.6 −1.9 −3.3 <0.01	− <0.01 <0.01 <0.05 <0.001 <0.01 − <0.01 <0.01	40mg以上で効果あり
山越 2006	RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	−1	0	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	137.4 (全被験者) 142.1 (軽症高血圧者) 132.8 (正常高値血圧者)	139.1 142.9 135.3	1.7 0.8 2.5	− − −	137.9 (全被験者) 142.3 (軽症高血圧者) 134.0 (正常高値血圧者)	135.8 137.6 134.1	−2.1 −4.7 0.1	− − −	−3.3 −5.3 −1.2	<0.05 (血圧変化量) − −	120 mg 効果保留
小林 2006	RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	0	−1	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	141.7 (全被験者) 145.5 (軽症高血圧者) 135.3 (正常高値血圧者)	140.5 144.2 134.1	−1.2 −1.3 −1.2	<0.05 − −	141.9 (全被験者) 145.5 (軽症高血圧者) 135.9 (正常高値血圧者)	135.4 138.0 130.9	−6.5 −7.5 −5.0	<0.001 <0.001 <0.001	−5.1 −6.2 −3.2	<0.001 <0.001 <0.01	40 mg 効果あり
中川 2007a	RCT	−1	−1	0	0	0	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	0	0	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	140.0 (全被験者) 145.7 (軽症高血圧者) 134.6 (正常高値血圧者)	137.4 142.3 132.8	−2.6 −3.4 −1.8	<0.05 <0.05 −	141.3 (全被験者) 147.8 (軽症高血圧者) 134.2 (正常高値血圧者)	127.4 132.1 122.2	−13.9 −15.7 −12.0	<0.001 <0.001 <0.001	−10.0 −10.2 −10.6	<0.001 <0.001 <0.001	20 mg 効果あり
中川 2007b	RCT	−1	−1	0	0	0	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	0	0	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	139.0 (全被験者) 144.0 (軽症高血圧者) 134.1 (正常高値血圧者)	133.5 138.8 128.2	−5.5 −5.2 −5.9	<0.001 <0.01 <0.01	140.2 (全被験者) 145.7 (軽症高血圧者) 134.7 (正常高値血圧者)	127.7 134.7 120.7	−12.5 −11.0 −14.0	<0.001 <0.001 <0.001	−5.8 −4.1 −7.5	<0.001 <0.05 <0.01	20 mg 効果あり
中川 2008	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	−1	−1	−1	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	0	0	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	140.0 (全被験者) 145.8 (軽症高血圧者) 134.1 (正常高値血圧者)	138.8 144.8 132.6	−1.2 −1.0 −1.5	− − −	140.1 (全被験者) 146.3 (軽症高血圧者) 133.9 (正常高値血圧者)	128.4 134.1 122.7	−11.7 −12.2 −11.2	<0.001 <0.001 <0.001	−10.4 −10.7 −9.9	<0.001 <0.001 <0.001 (血圧変化量)	20 mg 効果あり
Shimada 2009	RCT	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0 (正常高値血圧者および軽症高血圧者)	0	−1	0	0	収縮期血圧 平均差 (mmHg)	グラフのみ記載	グラフのみ記載		（全被験者）− （軽症高血圧者）− （正常高値血圧者）−	グラフのみ記載	グラフのみ記載		<0.01 <0.01 <0.01		<0.05 <0.05 <0.05	20 mg 効果あり

コメント(該当するセルに記入)

梶本 2003		不明				FAS		不明	利益相反記述なし				GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる						有意差なし						
梶本 2004a		不明				PPS		不明	利益相反記述なし				GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる						有意差なし						
梶本 2004b		不明				FAS		不明	利益相反記述なし										有意差なし						
福渡 2004		不明	不明					不明	利益相反記述なし										有意差なし						
稲富 2006		不明				PPS		不明	利益相反記述なし				GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる						有意差なし						
山越 2006		不明				PPS		不明	利益相反記述なし			他の食品群があり多重比較となっている							有意差なし			有意差なし			
小林 2006		不明				PPS		不明	利益相反記述なし				GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる												
中川 2007a		不明	不明					不明	利益相反記述なし																
中川 2007b		不明	不明					不明	利益相反記述なし																
中川 2008		不明	不明			FAS		不明	利益相反記述なし										有意差なし						
Shimada 2009								不明					GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる						有意差なし						

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）-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：からだおだやか茶W（ダブル）

対象	血圧が高めの健常者
介入	GABAを含む食品の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

＊各項目の評価は"高（−2）"，"中／疑い（−1）"，"低（0）"の3 段階
まとめは"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	拡張期血圧

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク*									非直接性*					各群の前後の値										
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ																
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	介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント
梶本 2003	準RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	0	−1	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	86.1（全被験者） 記載なし（軽症高血圧者） 記載なし（正常高値血圧者）	85.9 記載なし 記載なし	−0.2 不明 不明	− − −	86.0（全被験者） 88（軽症高血圧者） 81（正常高値血圧者）	81.7 84 78	−4.3 −4 −3	<0.05 − −	−4.2 不明 不明	<0.05 <0.05(8週目） <0.01	12.3 mg 効果あり
梶本 2004a	RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者）	0	−1	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	77	グラフのみ記載		−	76.2	グラフのみ記載		<0.01		<0.05	12.3 mg 効果あり
梶本 2004b	RCT	−1	0	0	0	−1	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	0	0	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	85.5（全被験者） グラフのみ（軽症高血圧者） グラフのみ（正常高値血圧者）	82.9 グラフのみ グラフのみ	−2.6 グラフのみ グラフのみ	− − −	85.1（全被験者） グラフのみ（軽症高血圧者） グラフのみ（正常高値血圧者）	78 グラフのみ グラフのみ	−7.1 グラフのみ グラフのみ	<0.001 <0.05 −	−4.9 グラフのみ グラフのみ	<0.001 <0.05 <0.01	80 mg 効果あり
福渡 2004	準RCT	−1	−1	0	0	0	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	0	0	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	85.6（軽症高血圧者） 81.3（正常高値血圧者）	87.0 84.7	1.4 3.4	− −	86.0（軽症高血圧者） 80.0（正常高値血圧者）	80.2 74.6	−5.8 −5.4	− −	−6.8 −10.1	− <0.01	20 mg 効果あり
稲富 2006	RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	0	−1	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	89.2（全被験者） 91.4（軽症高血圧者） 85.5（正常高値血圧者）	88.7 91.4 84.1	−0.5 0 −1.4	− − <0.05	89.2（全被験者）(23.8mg) 89.4（全被験者）(40mg) 88.1（全被験者）(70mg) 91.0（軽症高血圧者）(23.8mg) 91.8（軽症高血圧者）(40mg) 90.0（軽症高血圧者）(70mg) 85.3（正常高値血圧者）(23.8mg) 85.2（正常高値血圧者）(40mg) 85.2（正常高値血圧者）(70mg)	86.3 85.6 84.1 88.0 88.0 86.0 82.7 81.6 81.2	−2.9 −3.8 −4.0 −3.0 −3.8 −4.0 −2.6 <0.01 −3.6 −4.0	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.01 <0.001 <0.001 <0.001	−2.4 −3.1 −4.6 −3.4 −3.4 −5.4 −1.4 −2.5 −2.9	<0.05 <0.01 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 − <0.01 <0.01	40mg以上で効果あり
山越 2006	RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	−1	0	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	83.9（全被験者） 87.2（軽症高血圧者） 80.5（正常高値血圧者）	85.0 87.9 82.1	1.1 0.7 1.6	− − −	84.4（全被験者） 87.3（軽症高血圧者） 81.9（正常高値血圧者）	83.5 85.0 82.1	−0.9 −2.3 0.2	− − −	−1.5 −2.9 0	− − −	120 mg 効果なし
小林 2006	RCT	−1	0	0	0	−2	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	0	−1	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	89.2（全被験者） 91.4（軽症高血圧者） 85.5（正常高値血圧者）	88.5 90.8 84.5	−0.7 −0.6 −1.0	− − −	89.4（全被験者） 91.8（軽症高血圧者） 85.2（正常高値血圧者）	85.3 87.4 81.9	−3.1 −4.4 −3.3	<0.001 <0.001 <0.001	−2.2 −3.4 −2.6	<0.001 <0.001 <0.01	40 mg 効果あり
中川 2007a	RCT	−1	−1	0	0	0	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	0	0	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	90.5（全被験者） 94.2（軽症高血圧者） 86.9（正常高値血圧者）	87.0 91.0 83.1	−3.5 −3.2 −3.8	<0.001 <0.05 <0.001	91.0（全被験者） 95.5（軽症高血圧者） 86.0（正常高値血圧者）	80.5 84.0 76.6	−10.5 −11.5 −9.4	<0.001 <0.001 <0.001	−6.5 −7.0 −6.5	<0.001 <0.01 <0.01	20 mg 効果あり
中川 2007b	RCT	−1	−1	0	0	0	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	0	0	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	90.2（全被験者） 92.7（軽症高血圧者） 87.8（正常高値血圧者）	84.7 88.5 81.0	−5.5 −4.2 −6.8	<0.001 <0.01 <0.001	89.3（全被験者） 91.6（軽症高血圧者） 87.0（正常高値血圧者）	80.0 83.9 76.1	−9.3 −7.7 −10.9	<0.001 <0.001 <0.001	−4.7 −4.6 −4.9	<0.01 <0.001（8週目） <0.05	20 mg 効果あり
中川 2008	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	0	0	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	90.2（全被験者） 93.7（軽症高血圧者） 86.5（正常高値血圧者）	88.8 91.6 85.9	−1.4 −2.1 −0.6	− − −	90.2（全被験者） 93.6（軽症高血圧者） 86.8（正常高値血圧者）	82.2 84.5 80.0	−8.0 −9.1 −6.8	<0.001 <0.001 <0.001	−6.6 −7.1 −5.9	<0.001 <0.01 <0.01 （血圧変化量）	20 mg 効果あり
Shimada 2009	RCT	0	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	0 （正常高値血圧者および軽症高血圧者）	0	−1	0	0	拡張期血圧 平均差 （mmHg）	グラフのみ記載	グラフのみ記載		（全被験者）− （軽症高血圧者）− （正常高値血圧者）−	グラフのみ記載	グラフのみ記載		<0.01 <0.05 <0.01		− − <0.05(10週目）	20 mg 効果保留

コメント（該当するセルに記入）

梶本 2003		不明				FAS		不明	利益相反記述なし				GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる							有意差なし						軽症高血圧者は8週目で<0.05のp値	
梶本 2004a		不明				PPS		不明	利益相反記述なし				GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる							有意差なし							
梶本 2004b		不明				FAS		不明	利益相反記述なし											有意差なし							
福渡 2004		不明	不明					不明	利益相反記述なし											有意差なし				有意差なし			
稲富 2006		不明				PPS		不明	利益相反記述なし				GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる														
山越 2006		不明				PPS		不明	利益相反記述なし			他の食品群があり多重比較となっている								有意差なし				有意差なし		有意差なし	
小林 2006		不明				PPS		不明	利益相反記述なし				GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる							有意差なし							
中川 2007a		不明	不明					不明	利益相反記述なし																		
中川 2007b		不明	不明					不明	利益相反記述なし																	軽症高血圧者は8週目で<0.001のp値	
中川 2008		不明	不明			FAS		不明	利益相反記述なし											有意差なし							
Shimada 2009								不明	利益相反疑いあり				GABA以外の成分がプラセボと介入で異なる							有意差なし						正常高値血圧者は10週目で0.05のp値	

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. 冬一部改変

【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：からだおだやか茶W（ダブル）

対象	血圧が高めの健常者
介入	GABAを含む食品の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

＊各項目は“高（−2）”，“中/ 疑い（−1）”，“低（0）”の3 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 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	介入群 vs 対照群 平均差	コメント
収縮期血圧	RCT/9 準RCT/2	−1	0	0	0	−1	0	定量的統合は行わない								バイアスリスク、その他のバイアスが中程度のリスクがあるが、非直接性、不精確が低く、示唆的なエビデンスの質があると判断できる。
拡張期血圧	RCT/9 準RCT/2	−1	0	0	0	−1	0	定量的統合は行わない								バイアスリスク、その他のバイアスが中程度のリスクがあるが、非直接性、不精確が低く、示唆的なエビデンスの質があると判断できる。

コメント（該当するセルに記入）

収縮期血圧						不明		定量的統合は行わない	
拡張期血圧						不明		定量的統合は行わない	

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

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

別紙様式（Ⅴ）-14 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（定性的研究レビュー）

商品名：からだおだやか茶W（ダブル）

リサーチ クエスチョン	GABAを含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか
P	血圧が高めの健常者
I（E）	GABAを含む食品の経口摂取
C	プラセボの経口摂取

O1	収縮期血圧
バイアスリスクの まとめ	選択バイアス（ランダム化）および選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が多数を占めた。盲検性バイアスについては、すべての研究において二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して11報中7報がFASまたはPPSのためリスクが考えられたが、その他の研究はITTであり、また、介入群とプラセボ群での脱落数に大きな差異はなく中程度のリスクであった。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては11報中10報で利益相反に関する記述がなく中程度のリスクが疑われた。全体としてバイアスリスクは中程度あると判断された。
非直接性の まとめ	11報すべての研究において、介入はGABAを含む食品であり直接的であった。GABAとプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見ており複数群による多重比較の影響（GABAとプラセボの二群間のみの比較に比べて、多重比較では有意差の現われ方が異なる）が否定できない研究が11報中1報あった。すべての研究で、血圧が高めの健常者を対象としているか、血圧が高めの健常者のみを抽出した層別解析を行っており、対象の直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであったが、被験サンプル中のGABA以外の成分がプラセボに反映されておらず、GABA以外の成分の効果の可能性が排除できない試験デザインとなっている研究が11報中5報あった。ただし、これらの研究ではGABA以外に血圧に作用する成分が入っているとは考えにくい処方であったため、GABAの効果として評価した。アウトカムはすべての研究で収縮期血圧を測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他 のまとめ	11報中8報の研究（梶本2004a、梶本2004b、福渡2004、小林2006、中川2007a、中川2007b、中川2008、Shimada 2009）においてプラセボ群との有意差を持って有効性が確認された。稲富2006の研究ではGABA 23.8 mgでは有効性が確認されなかったが、GABA 40 mgおよび70 mgで有効性が確認された。梶本2003の研究では有効性が確認されなかったが、層別解析により症例数が少なくなった影響が考えられ、必ずしも有効性を否定するものではないと考えられた。これらのことから一貫性に問題はないと判断された。不精確は11報すべての研究で十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスについては、UMIN-CTRの未公開研究情報ではGABAの血圧低下効果を検証する試験の情報は1つのみであり未公開研究は少ないと考えられたが、UMIN-CTRの利用・登録が完全には普及していないことを鑑みて、出版バイアスは不明でありリスクの疑いが残ると判断された。
コメント	エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、非一貫性、不精確は低リスクであることを総体的に考慮し、示唆的なエビデンスの質があると判断された。

O1	拡張期血圧
バイアスリスクの まとめ	選択バイアス（ランダム化）および選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が多数を占めた。盲検性バイアスについては、すべての研究において二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して11報中7報がFASまたはPPSのためリスクが考えられたが、その他の研究はITTであり、また、介入群とプラセボ群での脱落数に大きな差異はなく中程度のリスクであった。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては11報中10報で利益相反に関する記述がなく中程度のリスクが疑われた。全体としてバイアスリスクは中程度あると判断された。
非直接性の まとめ	11報すべての研究において、介入はGABAを含む食品であり直接的であった。GABAとプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見ており複数群による多重比較の影響（GABAとプラセボの二群間のみの比較に比べて、多重比較では有意差の現われ方が異なる）が否定できない研究が11報中1報あった。すべての研究で、血圧が高めの健常者を対象としているか、血圧が高めの健常者のみを抽出した層別解析を行っており、対象の直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであったが、被験サンプル中のGABA以外の成分がプラセボに反映されておらず、GABA以外の成分の効果の可能性が排除できない試験デザインとなっている研究が11報中5報あった。ただし、これらの研究ではGABA以外に血圧に作用する成分が入っているとは考えにくい処方であったため、GABAの効果として評価した。アウトカムはすべての研究で拡張期血圧を測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他 のまとめ	11報中8報の研究（梶本2003、梶本2004a、梶本2004b、福渡2004、小林2006、中川2007a、中川2007b、中川2008）においてプラセボ群との有意差を持って有効性が確認された。稲富2006の研究ではGABA 23.8 mgでは有効性が確認されなかったが、GABA 40 mgおよび70 mgで有効性が確認された。Shimada 2009の研究ではエンドポイントである12週目での有意差はなかったものの10週目にプラセボ群との有意差があり、効果の有無は保留とすることが合理的と考えられた。これらのことから一貫性に問題はないと判断された。不精確は11報すべての研究で十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスについては、UMIN-CTRの未公開研究情報ではGABAの血圧低下効果を検証する試験の情報は1つのみであり未公開研究は少ないと考えられたが、UMIN-CTRの利用・登録が完全には普及していないことを鑑みて、出版バイアスは不明でありリスクの疑いが残ると判断された。
コメント	エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、非一貫性、不精確は低リスクであることを総体的に考慮し、示唆的なエビデンスの質があると判断された。

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：　からだおだやか茶W（ダブル）

【Totality of Evidenceからの有効性の考察】

本研究レビューは、「GABAを含む食品の摂取が、血圧が高めの健常者の血圧を低下させるか」というリサーチクエスチョンを検証するために実施した。本研究レビューにおいては、血圧が高めの健常者を被験者とした研究に加えて、特定保健用食品の試験方法に倣い被験者にI度高血圧者が含まれる研究も対象としたが、血圧が高めの健常者への有効性を検証するため、層別解析により血圧が高めの健常者を抽出し解析している研究を採用した。その結果、血圧が高めの健常者を対象とした研究および層別解析により血圧が高めの健常者を抽出し解析している研究が、計11報採用された。当該研究において、血圧を評価する指標としては収縮期血圧および拡張期血圧が用いられていた。
本研究レビューで評価された11報の研究によると、収縮期血圧においては12.3 mg～80 mgのGABAを摂取した8報の研究（梶本2004a、梶本2004b、福渡2004、小林2006、中川2007a、中川2007b、中川2008、Shimada 2009）においてプラセボ群との有意差を持って有効性が確認された。また、稲富2006の研究ではGABA 23.8 mgでは有効性が確認されなかったが、GABA 40 mgおよび70 mgで有効性が確認された。梶本2003の研究では有効性が確認されなかったが、層別解析により症例数が少なくなり検出力が弱まった影響が考えられた。
拡張期血圧においては、12.3 mg～80 mgのGABAを摂取した8報の研究（梶本2003、梶本2004a、梶本2004b、福渡2004、小林2006、中川2007a、中川2007b、中川2008）においてプラセボ群との有意差を持って有効性が確認された。また、稲富2006の研究ではGABA 23.8 mgでは有効性が確認されなかったが、GABA 40 mgおよび70 mgで有効性が確認された。Shimada 2009の研究ではエンドポイントである12週目での有意差はなかったものの10週目にプラセボ群との有意差があり、有効性の判断は保留とすることが合理的と考えられた。
以上の結果をTotality of evidenceの観点からまとめると、一日当たり12.3 mg～80 mgのGABAの摂取で大多数の研究が有効性を示していることから、血圧が高めの健常者がGABAを毎日12.3 mg～80 mg摂取することで、収縮期血圧および拡張期血圧の低下効果が認められると結論付けられた。

【試験対象者と当該製品が想定する主な対象者】

本研究レビューでは、対象者を血圧が高めの健常者に設定した。また当該製品は血圧が高めの健常者を、想定する主な対象者としている。本研究レビューで採用した11報の研究では血圧が高めの健常者のみが被験者となっているか、層別解析により血圧が高めの健常者のみが抽出されて解析されており、試験対象者と当該製品が想定する主な対象者に乖離はないと考えられる。また、本研究レビューで採用した11報の研究では、被験者の年齢、性別等の制限は行われておらず、様々な年齢、性別の血圧が高めの健常な成人日本人が被験者となっていた。このため、GABAを配合する当該製品は未成年、妊婦等を除く、日本人で血圧が高めの健常者に年齢、性別を問わず広く適用できると考えられる。

【機能性関与成分の一日摂取目安量】

本研究レビューで採用された11報の研究中、GABAの最少摂取量は12.3 mgで、2報の研究があった。収縮期血圧に関しては、2報中1報でプラセボ群との有意差があり（梶本2004a）、もう1報では有意差がなかった（梶本2003）。一方、これらの研究では拡張期血圧も見ており、2報ともプラセボ群との有意差があった。梶本2003の研究では層別解析をしていることから、症例数が少なくなったために検出力が弱まった可能性があり、収縮期血圧で有意差のないことが必ずしも有効性を否定するものではないと考えられる。したがって、機能性関与成分の一日摂取目安量としては12.3 mg以上として差支えないと判断した。
　なお、120 mgのGABAを摂取した研究（山越2006）では、収縮期血圧に関して、正常高値血圧者および軽症高血圧者の層別解析においてどちらも有意差はなかったものの、それらの合算である全被験者ではプラセボ群との有意差があった。これは層別解析することで症例数が減少し、検出力が落ちたためと考えられ、120 mgでの有効性は本研究からは判断できないとするのが合理的である。また、他の研究で効果が確認されている最高摂取量は80 mgであるが、これより多い摂取量での有効性に関してはエビデンスからは判断できず、不明であるとすることが合理的である。一方、作用機序の観点からは、GABAは末梢の交感神経節のGABA受容体に反応し、交感神経を抑制して血圧を下げると考えられている（参考文献No.3、4）。また、GABAはストレスを緩和する効果があることが報告されているが、ストレス緩和効果も血圧降下作用と同様のメカニズムで自律神経に働きかけ、交感神経を抑制するためと考えられている（参考文献No.5）。GABAのストレス緩和効果に関しては、28～100 mgのGABAを摂取した際に有意な効果が確認されていることから、少なくとも100 mgの摂取では効果の消失は起こっていない（参考文献No.5、6、7、8）。GABAの血圧降下作用も同様のメカニズムで作用することから、100 mgの摂取で血圧降下効果が消失することは考えにくい。以上から、当該製品は一日摂取目安量あたり100 mgのGABAを配合しているが、本研究レビューの結果を適用することに問題はないと考えられる。

【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】

収縮期血圧、拡張期血圧の2つのアウトカム指標は、それぞれ、心臓が収縮した時に指し示す最大血圧および心臓が拡張した時に指し示す最小血圧を表し、適切な血圧かどうかの判断基準として用いられている指標である。これらアウトカム指標は表示しようとする機能性を直接的に評価する、最適な指標であると言える。以上のことから、表示しようとする機能性「本品にはGABAが含まれています。GABAには血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。」は、アウトカム指標およびその結果を適切に反映した表示であると言える。

【食品性状】

本研究レビュー中で評価された個々の研究では、GABAを含んだ食品として飲料、錠菓、調味料などの形態・性状の食品を摂取していた。GABAは水への溶解性が高く腸管より速やかに吸収されることから、飲料などの一般的な性状の食品であれば様々な食品に本研究レビュー結果を適用できると考えられ、当該製品に適用することに問題はない。一方で、消化が遅いと考えられる形態の食品への適用には、本研究レビューの結果と同様の効果が得られない可能性があり、注意が必要であると考えられる。また、GABAの消化吸収を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要であると考えられる。

【機能性関与成分の定性的性状】

機能性関与成分であるGABAは分子量103の単一の低分子化合物であるため、基原による定性的性状の違いは考慮する必要がないと考えられる。本研究レビューで採用された研究で評価されたGABAと、当該製品中のGABAは同等のものであると言える。

※　本研究レビューにおいて血圧が高めの健常者とは高血圧治療ガイドライン（旧版）における正常高値血圧（収縮期血圧130～139 mmHg又は拡張期血圧85～89 mmHg）の者をいう。
※　本研究レビューにおいてI度高血圧者（軽症高血圧者）とは、I度高血圧（収縮期血圧140～159mmHgまたは拡張期血圧90～99mmHg）の者をいう。

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。