

表示しようとする機能性に関する説明資料 (研究レビュー)

標題 :

最終製品「ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリ a」に含有する機能性関与成分「クロセチン」による睡眠の質を向上させる機能に関する研究レビュー

商品名 : ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリ a

機能性関与成分名 : クロセチン

表示しようとする機能性 : 本品にはクロセチンが含まれます。クロセチンは、良質な眠りをサポートする (中途覚醒回数を減らし、眠りをより深くし、起床時の眠気や疲労感を和らげる) ことが報告されています。加齢などによる睡眠の質の低下が気になる方に適しています。

作成日 : 2019 年 9 月 10 日

届出者名 : 小林製薬株式会社

抄 録

【目的】 健常な成人 (疾病に罹患していない者) を対象としてクロセチンの継続的な摂取が、プラセボ摂取時と比較して、眠りの質を向上させる機能を有するのか検証することを目的とした。

【方法】 2 名のレビューワーにより外国語および日本語文献のデータベース (PubMed、Cochrane Library、医中誌 Web) ならびに臨床試験データベース (UMIN-CTR) を用いて、健常な成人男女を対象としたクロセチンを摂取させた臨床試験に関する査読付き論文を検索した。抽出された文献を精読し、論文の質および効果の有無を評価した。

【結果】 適格基準に合致し研究レビューに採用された論文は 2 編あり、1 編は健常な成人男性、1 編は健常な成人男性および閉経後女性を対象に臨床試験を実施していた。臨床試験におけるクロセチンの摂取量は 1 日あたり 7.5 mg であり摂取期間は 2 週間であった。論文の質に関しては 1 編をバイアスリスク「中 (-1)」、もう 1 編をバイアスリスク「低 (0)」と評価した。眠りの質を評価する客観的な指標 (睡眠変数) に関して、プラセボ摂取後と比較してクロセチン摂取後において睡眠時の中途覚醒回数が減少した論文が 1 編、第 1 睡眠周期におけるデルタパワーが増強した論文が 1 編あり、どちらの論文においてもクロセチンの摂取による睡眠の質の向上が示された。眠りの質を評価する主観的な指標 (睡眠感) については、1 編で肯定的な結果となっており、起床時の眠気や疲労感の軽減が示された。また、クロセチン摂取に起因すると判断された有害事象は認められなかった。

【結論】 健常な成人において、1日あたり7.5 mgのクロセチンの2週間連続摂取は、睡眠の質を向上（中途覚醒回数の減少、深い眠りの促進）し、睡眠感を向上させる（起床時の眠気と疲労感を和らげる）ことが期待できる。

はじめに

論拠

睡眠が果たす役割は完全には解明にされていないものの、身体的並びに精神的な健康を維持するために必要不可欠な要素であることは一般的に認められている。近年、不十分な睡眠と疾患リスクとの関連性を示す研究が増えており、健康的な生活を送るためには質の良い睡眠をとることが重要となる。

睡眠は、脳波パターンによって各段階（睡眠ステージ）に分類されており、レム睡眠（脳は活発に働いているが、体は休んでいる状態）とノンレム睡眠（脳が休息している状態）に大別される。ノンレム睡眠は脳の休息の度合いによって更にノンレム睡眠1～3の3段階に分類され、段階3に向かうほど深い睡眠とされる。通常、入眠後は浅いノンレム睡眠を経て深いノンレム睡眠となり、その後、短いレム睡眠となる。以後、ノンレム睡眠とレム睡眠が交互に繰り返され目覚めを迎えることになる。深いノンレム睡眠は、入眠後の数時間に集中して出現し、朝方にはほとんど出なくなる。このような一晩の睡眠ステージの変化をもとに睡眠変数が規定されている。睡眠変数には、就床から入眠までの時間を示す「睡眠潜時」、入眠から最終覚醒までの時間を示す「睡眠時間」、あるいは睡眠時間中に覚醒した時間の総和を示す「総覚醒時間」などがある。これらの指標を用いることで睡眠状態の客観的な評価が行われている。また、睡眠に関する自覚的体験（睡眠感）を自ら評価する主観的な評価も行われている。主観的評価尺度として、過去一ヶ月間の睡眠を対象としたピッツバーグ睡眠質問票やアテネ式不眠尺度、あるいは過去24時間の睡眠（直前の睡眠）を対象としたセントマリー病院睡眠質問票やOSA睡眠質問票MA版などが利用されている。

クロセチンは、クチナシの果実に含まれるカロテノイドの一種である。黄色を呈する色素であり、古くから天然由来の着色料として食品の色付けに用いられており、現在でもクロセチン（クチナシ黄色素）で着色した食品が多く流通している。また、古来よりクチナシ果実（山梔子）は生薬として利用されており鎮静、消炎などの作用を有するとされる。クロセチンは、クチナシ果実に含まれる機能性関与成分の一つと考えられており、ノンレム睡眠の増強作用（Mol. Nutr. Food Res., 2012, 56, 304-308）や不安の軽減作用（Phytomedicine, 2008, 15, 1135-1139）を示すことが報告されている。そのため、クロセチンの摂取は眠りの質の向上に寄与すると考えられる。そこで、本研究ではクロセチンを機能性評価の対象とし、眠りの質の向上に関する論文等を評価し、効果を検証することとした。

目的

「クロセチンの継続的な摂取が、眠りの質を向上させるか？」をリサーチクエスチョンとした研究レビューを実施し、クロセチンの機能性について検証する。PICOS は以下のとおりに設定した。

対象 (P) : 疾病に罹患していない健常な成人男女

介入 (I) : クロセチンの経口摂取

比較 (C) : プラセボの経口摂取またはクロセチン摂取前との比較

主要アウトカム (O) : 眠りの質を評価する客観的な指標 (脳波計や活動量計などを用いた測定により得られる睡眠状態を表す指標 (睡眠変数))

副次アウトカム (O) : 眠りの質を評価する主観的な指標 (主観的評価尺度 (睡眠質問票など) を用いて得られる自覚症状を表す指標 (睡眠感))

研究デザイン (S) : 介入研究 (ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、クロスオーバー比較試験、前後比較試験)

方法

プロトコールと登録

本研究レビューのプロトコールは、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」(消費者庁)、「機能性表示食品」制度における機能性に関する科学的根拠の検証一届けられた研究レビューの質に関する検証事業報告書」(消費者庁)、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」(医学書院)、「機能性表示食品一届出資料作成の手引書一」(日本健康・栄養食品協会)等を参考にレビューワーAが作成し、全てのレビューワーの同意の上で決定した。各レビューワーは、プロトコールに従いレビューを実施した。なお、本プロトコールは未登録である。

適格基準

①研究の特性

目的に示した PICOS を満たす日本国内で実施された研究を研究レビューの対象とした。

②報告の特性

発表の言語は、英語もしくは日本語とした。発表形態は、原則として原著論文とし、短報や報告という種類の論文も内容の特定が可能な場合は採用することにした。学会発表抄録(会議録)は、記述内容が十分ではないと考えられるため除外した。掲載雑誌の査読の有無は問わなかった。出版バイアスの回避の

ために、臨床試験登録データベースに掲載された結果を含む研究も対象とした。

情報源

研究論文のデータベースとして、PubMed、Cochrane Library、医中誌 Web を網羅的に収集した。また、臨床試験登録およびシステマティックレビューの登録データベースとして、University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)を用いて、網羅的に収集した。

検索日は2018年10月11日～16日であり、各データベースにおいて収録されている最初の時点から各検索日までに公表された研究を検索対象とした。文献検索はレビューワーAが実施した。

検索

使用した各データベースの検索式を別紙様式(V)-5に記載した。

研究の選択

文献の選択において、レビューワーAおよびレビューワーBの2名が1次スクリーニング（抄録確認）および2次スクリーニング（本文確認）を独立して実施した。情報源に記載した4つのデータベース検索により抽出された文献について、上記の適格基準に合致しない文献は除外し、残りの文献の全文を精査することによって、評価対象とする文献を絞り込んだ。2名のスクリーニング結果を照合し、選択する文献を決定した。文献検索のフローチャートを別紙様式(V)-6に示した。

データの収集プロセスならびにデータ項目

評価対象文献の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、アウトカム、害、査読の有無について確認し、データを抽出した。この作業はレビューワーAおよびBが独立して実施し、データに不一致があった場合は2名で協議して決定した。抽出したデータを別紙様式(V)-7に記載した。また、アウトカムに関するデータは別紙様式(V)-11aに記載した。

研究の質とバイアスリスクの評価

評価対象論文の質評価は、レビューワーAおよびBが独立して実施し、不一致がある場合は協議して決定した。個別の研究の質評価では、バイアスリスク、非直接性および試験結果を評価し、アウトカム毎に別紙様式(V)-11aに記載した。

バイアスリスクは、①ランダム化が行われているか、②割付けの隠蔽が行われているか、③参加者と医療提供者の盲検化が行われているか、④アウトカム測定者の盲検化が行われているか、⑤ITT 解析、FAS 解析または PPS 解析が行われているか、⑥不完全なアウトカムが含まれていないか、⑦選択的なアウトカムの報告がなされていないか、⑧その他のバイアスがないかの 8 項目について評価した。各項目のバイアスは、バイアスが「ある」、「不明」、「記述なし」の場合には「-1 (バイアスあり)」、「ない」場合には「0 (バイアスなし)」と評価した。バイアスリスクのまとめは、上記 8 項目の合計とし、合計値が-8 から-6 を「バイアスリスク高 (-2)」、-5 から-3 を「バイアスリスク中 (-1)」、-2 から 0 を「バイアスリスク低 (0)」と 3 段階で評価した。

非直接性は、対象論文が本研究レビューの PICO と合致しているか評価した。論文の内容と PICO との関係が直接的でない場合には「-1」、直接的である場合には「0」と評価した。非直接性のまとめは、評価した 4 項目の合計とし、合計値が-4 を「とても深刻な非直接性あり (-2)」、-3 から-2 を「深刻な非直接性あり (-1)」、-1 から 0 を「非直接性なし (0)」と 3 段階で評価した。

個別の研究の質評価を実施した後、レビューワーA がエビデンス総体の評価を実施した。バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアス (出版バイアスなど) および試験結果の総体評価をアウトカム毎に別紙様式 (V)-13a に記載した。

エビデンス総体におけるバイアスリスクおよび非直接性は、リスクが高いものが 1 編でもあれば、その評価に合わせた評価とした。

不精確は、本来的には、サンプルサイズやイベント数が少なく、そのために効果推定値の信頼区間の幅が広いことを示す。しかし、メタアナリシスを伴わない定性的な本研究レビューでは明確な評価指標がないため、各アウトカムの例数のみに着目して、次の基準を設定し不精確を評価した。不精確は例数が全部で 20 例以下を「高 (-2)」、21 例以上 99 例未満を「中 (-1)」、100 例以上を「低 (0)」と判断した。

非一貫性は、各研究間のばらつきを示すもので、本来はメタアナリシスでの効果推定値によって判断するが、メタアナリシスを含まない定性的な評価における判断基準はない。そこで、定性的な本研究レビューでは、各論文において有意な効果があった (Positive ; P)、もしくは、有意な効果がなかった (Negative ; N) の 2 値として各アウトカムを取り扱い、次の基準を設定し評価した。論文数は 2 編以上として共通して当てはめ、各論文の中での一致度を百

分率で算出した。有効性としての P に着目し、その一致度の検出から逆に不一致度を 3 段階で解釈するように定義した。一致率は、50%-100%の範囲となり、例えば 4 報中、3 編が P で 1 報が N ならば 75%となる。非一貫性は上記の一致率が、60%未満を「高 (-2)」、60%以上 80%未満を「中 (-1)」、80%以上を「低 (0)」と評価した。もし、論文数が 1 編のみの場合には「高」と評価するように設定した。

最終的にエビデンス総体の質評価の結果を別紙様式(V)-14 のサマリーシートにまとめた。

結果の統合および追加的解析

定性的研究レビューのため、定量的な結果の統合は行わないこととした。また、追加的解析は未実施とした。

結果

研究の選択

データベース検索により、PubMed から 2 編、Cochrane Library から 12 編、医中誌 Web から 4 編の文献が抽出された。また、UMIN-CTR においてクロセチンに関する臨床試験の登録が 4 件あり、何れの試験も結果が論文として公表されていたため、UMIN-CTR より 4 編の文献が抽出された (別紙様式(V)-5)。

データベースより抽出された文献から重複分を除いた 19 編の文献に対し 1 次スクリーニングを行った結果、2 編が抽出された。この 2 編を精読したところ適格基準を満たしていたため評価対象文献として採用した (別紙様式(V)-6)。スクリーニングにおいて除外した文献を別紙様式(V)-8 にまとめた。

研究の特性

別紙様式(V)-7 に採用文献 2 編について記載した。採用文献は何れも試験デザインが二重盲検で実施されたランダム化プラセボ対照クロスオーバー試験であった。また、英語で記述された査読付き論文であった。

研究内のバイアスリスク

別紙様式(V)-11a にバイアスリスクの評価結果を記載した。

論文 CS1 は、二重盲検のランダム化を伴うクロスオーバー試験であった。ただし、割付けの隠蔽に関する記載がないことから選択バイアスを「-1」と評価し、盲検性バイアスを「0」と評価した。また、被験者の遵守事項違反や測定機器の不具合等により解析対象者数が減少しており、症例減少バイアス (ITT、FAS、PPS 解析および不完全アウトカムデータ) のリスクを「-1」と評価した。

選択的アウトカムの報告に係るリスクおよびその他のバイアスのリスクについては「0」と評価した。これらをまとめ、論文 CS1 を「バイアスリスク中 (-1)」と評価した。また、この論文は設定した PICOS に合致しており、「非直接性なし (0)」と評価した。

論文 CS2 は、二重盲検のランダム化を伴うクロスオーバー試験であり、割付けの隠蔽も適切に行われていることから、選択バイアスおよび盲検性バイアスを「0」と評価した。一方、測定機器の不具合等により解析対象者数が減少していることから、症例減少バイアス (ITT、FAS、PPS 解析および不完全アウトカムデータ) のリスクを「-1」と評価した。また、選択的アウトカムの報告に係るリスクおよびその他のバイアスリスクを「0」と評価した。尚、試験内容は UMIN-CTR に事前登録されていた。これらをまとめ、論文 CS2 は「バイアスリスク低 (0)」と評価した。さらに、この論文は設定した PICOS に合致しており、「非直接性なし (0)」と評価した。

個別の研究の結果

採用した論文 2 編について、主要アウトカムと副次アウトカムに分類し評価をまとめた (別紙様式(V)-11a)。

論文 CS1 の研究では、クロセチンの眠りの質に対する効果を検証するため、活動量計を用いた臨床試験を実施している。活動量計 (体動) による睡眠評価は被験者への負担が少なく日常的な眠りを評価できる利点がある。その一方、睡眠・覚醒判定のみを行うため、眠りの深さについては言及することができない評価方法である。試験は、眠りに軽度の不満を感じている健常な成人男性 24 名を対象としたランダム化を伴う二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であり日本国内で実施された。被験者は、プラセボおよびクロセチン (摂取量は 7.5 mg/日、食品形状はハードカプセル) を、時期をずらしてそれぞれ 2 週間 (14 日間) 摂取した。各試験食品摂取前後において活動量計を装着し夜間の睡眠状態を評価した。また、被験者は睡眠評価期間中、起床後にセントマリー病院睡眠質問票に回答し、主観的な睡眠評価を実施した。2 名が自己都合による試験参加辞退のため脱落、1 名が遵守事項違反により解析対象外となり、解析対象者は 21 名であった。なお、測定機器 (活動量計) の不具合により主要アウトカムである睡眠変数の解析対象者はさらに 4 名減少し 17 名であった。本試験にて評価した睡眠変数は、平均活動量、睡眠潜時、睡眠効率および中途覚醒回数であった。睡眠時の中途覚醒回数が、クロセチン摂取後において、プラセボ摂取後と比較して有意に減少した (クロセチン, 3.9 ± 2.9 ; プラセボ, 5.5 ± 2.9 ; $p < 0.05$ 。数値は平均値 \pm 標準偏差)。その他の睡眠変数ではクロセチン摂取時とプラセボ摂取時との比較において有意な変動は認められなかった。一方、副次アウトカムとなる睡眠感に関して、「熟眠感 (質問: 昨夜はどのくらいよく眠れましたか?)」および「目覚めの爽快感 (質問: 今朝起床した後、どのくらい頭

がすっきりしていましたか?)」に関する質問項目において、クロセチン摂取後のスコアが摂取前と比較して改善傾向 ($p < 0.1$) との記載があった。ただし、数値の記載がなく詳細は不明であった。

論文 CS2 の研究では、クロセチンの眠りの質に対する効果を検証するため、1チャンネル脳波計を用いた臨床試験を実施している。1チャンネル脳波計を用いた測定は、終夜睡眠ポリグラフィー検査と比較し、被験者が装着する機器が少なく被験者の負担が軽減され、より自然な状態の眠りを評価できる利点がある。脳波を測定しているため眠りの深さについても言及できる評価方法である。試験は眠りに軽度の不満を感じている健常な成人男性および閉経後の女性30名を対象としたランダム化を伴う二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であり日本国内で実施された。被験者は、プラセボおよびクロセチン（摂取量は7.5 mg/日、食品形状はソフトカプセル）を、時期をずらしてそれぞれ2週間（14日間）摂取した。各試験食品摂取前後において脳波計を装着し夜間の睡眠状態を評価した。また、被験者は睡眠評価期間中、起床後に OSA 睡眠調査票 MA 版に回答し、主観的な睡眠評価を実施した。OSA 睡眠調査票 MA 版は5因子16項目の質問で構成されており、因子ごとに睡眠感を分析することが可能な調査票である。6名が測定機器（脳波計）の不具合により解析対象外となり、解析対象者は24名であった（男性14名、女性10名）。本試験にて評価した睡眠変数は、（第1睡眠周期における）デルタパワー、睡眠潜時、レム睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間および総睡眠時間であった。デルタパワー ($\mu V^2/min$) が、クロセチン摂取後において、プラセボ摂取後と比較して有意に増加した（クロセチン, 2454 ± 1040 ; プラセボ, 2101 ± 826 : $p=0.038$ 。数値は平均値±標準偏差)。その他の睡眠変数ではクロセチン摂取時とプラセボ摂取時との比較において有意な変動は認められなかった。一方、副次アウトカムとなる睡眠感に関して、「起床時の眠気」に関する因子において、クロセチン摂取後のスコアがプラセボ摂取後と比較して有意に増加した（クロセチン, 18.2 (15.7, 20.3) ; プラセボ, 16.0 (10.8, 20.3) : $p=0.011$ 。数値は中央値 (四分位範囲))。また、「疲労回復」に関する因子においても、クロセチン摂取後のスコアがプラセボ摂取後と比較して有意に増加した（クロセチン, 19.1 (17.0, 21.7) ; プラセボ, 17.1 (13.4, 21.7) : $p=0.007$ 。数値は中央値 (四分位範囲))。

エビデンス総体評価

抽出された研究は2編（論文 CS1 および CS2）であった。各研究の評価結果をもとに、アウトカムごとにエビデンス総体の評価をまとめた（別紙様式(V)-13a、別紙様式(V)-14）。

主要アウトカムである睡眠変数について、バイアスリスクを「中 (-1)」、非直接性を「なし (0)」、例数が99例未満であるため不精確を「中 (-1)」、有効性が示された「デルタパワー」「中途覚醒回数」について、それぞれ評価してい

る論文が1編であることから非一貫性を「高 (-2)」、その他の項目については「低 (0)」と評価した。副次アウトカムである睡眠感について、バイアスリスクを「中 (-1)」、非直接性を「なし (0)」、例数が99例未満であるため不精確を「中 (-1)」、有効性が示された「起床時の眠気スコア」「疲労回復スコア」について、それぞれ評価している論文が1編であることから非一貫性を「高 (-2)」、その他の項目については「低 (0)」と評価した。なお、エビデンス総体の評価において、定量的な結果の統合は行わなかった。

考察

エビデンスの要約

本研究レビューでは主要アウトカムを眠りの質を評価する客観的な指標（睡眠変数）、副次アウトカムを眠りの質を評価する主観的な指標（睡眠感）とし、クロセチンの継続的な摂取が眠りの質に与える影響を検証した。検索の結果、2編の論文が抽出された。

抽出された2編の論文における研究は、何れもランダム化を伴う二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。クロセチンの摂取量（1日あたり7.5mg）および摂取期間（2週間）は共通していた。一方、試験食品の形状はハードカプセルとソフトカプセルであり異なっていた。尚、試験は何れも日本国内で実施されており、日本人を対象に実施されたと考えられる。

睡眠の評価は、脳波計や活動量計を用いた客観的な評価が行われている。時間経過に伴う変化を評価する必要があるため、複数の変数について評価を行うことが一般的である。各変数の変動をもとにどのような質的变化がもたらされたかを分析する必要がある。また、睡眠の質的側面を評価する場合、主観的な評価も重要であり、各種の質問票が開発されている。

睡眠変数の評価において、論文CS1では、睡眠時の中途覚醒回数がクロセチン摂取後でプラセボ摂取後と比較して有意に減少した。また、論文CS2では、第1睡眠周期におけるデルタパワーがプラセボ摂取後と比較してクロセチン摂取後で有意に増加した。デルタパワーは、深い睡眠を特徴付ける脳波であるデルタ波の活性（強度）を数値化した指標であり、眠りの深さや熟眠度の指標とされる。これらの結果はクロセチンの摂取が第1睡眠周期の眠りを深くし、以後の睡眠維持に寄与することを示唆している。一方、何れの論文においても睡眠潜時に関して有意な変動は認められないため、試験で評価された摂取量においては、クロセチンは寝つきを向上させるといった機能を示さないと考えられる。個々の変数に関して、研究数や症例数が少ないことから「不精確」や「非一貫性」に関するリスクはあるものの、2編の論文の何れにおいても睡眠の質の向上を示す結果が得られていることから、クロセチンによる客観的な睡眠の質の向上に関するエビデンスの強さをB（中）と評価した。

副次アウトカムとした睡眠感の評価において、論文 CS2 では OSA 睡眠質問票 MA 版を用いた評価を行っており、プラセボ摂取後と比較してクロセチン摂取後において、「起床時の眠気」および「疲労回復」の因子において有意なスコア上昇（睡眠感の向上）が認められている。また、論文 CS1 ではクロセチン摂取による有意な変化は認められなかったが、群内比較においてクロセチン摂取後は摂取前と比較して「熟眠感」および「目覚めの爽快感」が改善傾向 ($p < 1.0$) を示していた。クロセチンの摂取により睡眠の質が向上（中途覚醒回数の減少およびデルタパワーの増強）したため、起床時の睡眠感が向上していると考えられる。主観的な睡眠の質の向上については、睡眠変数と同様に「不精確」や「非一貫性」に関するリスクがある。また、肯定的な結果は 1 編のみであるため、クロセチンによる主観的な睡眠の質の向上に関するエビデンスの強さを C（弱）と評価した。

限界

本研究レビューでは、国内外の複数のデータベースを使用して文献を検索し、PICOS に合致する論文を 2 編抽出したが、定性的なレビューを実施しており、メタアナリシスを実施しなかったため「不精確性」と「非一貫性」については、独自の評価基準による解釈となっている。エビデンスの質を高めるため、今後、さらに質の高い複数の試験の実施が望まれる。

結論

疾病に罹患していない健常な成人男女において、1 日あたり 7.5 mg のクロセチンの 2 週間連続摂取は、睡眠の質が向上（中途覚醒回数の減少、深い眠りの促進）し、起床時の眠気や疲労感を軽減することが期待できる。

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

本研究レビューは、当該製品に配合しているクロセチンの原料メーカーである理研ビタミン株式会社の社員によって実施され、届出者により再評価された。

各レビューワーの役割

レビューワーA（博士の学位を保有する）：プロトコルの作成、エビデンスの収集、評価、エビデンス総体の評価、研究レビューの作成

レビューワーB：エビデンスの収集、評価

レビューワーC：研究レビューの再評価

別紙様式（V）-4

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

データベース検索結果

商品名: ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリa

タイトル: クロセチンによる睡眠の質を向上させる機能
リサーチクエスション: クロセチンの継続的な摂取が、眠りの質を向上させるか?
日付: 2018年10月11日(医中誌Web)、2018年10月15日(PubMed)、2018年10月16日(Cochrane Library、UMIN-CTR)
検索者: レビューワーA

#	検索式	文献数
PubMed		
#1	Crocetin	352
#2	sleep	186936
#3	#1 and #2	2
Cochrane Library		
#1	Crocetin	12
医中誌Web		
#1	Crocetin/TH or クロセチン/AL	34
#2	睡眠/TH or 睡眠/AL	72113
#3	#1 and #2	4
UMIN-CTR(自由記載語項目での検索)		
#1	クロセチン	4

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

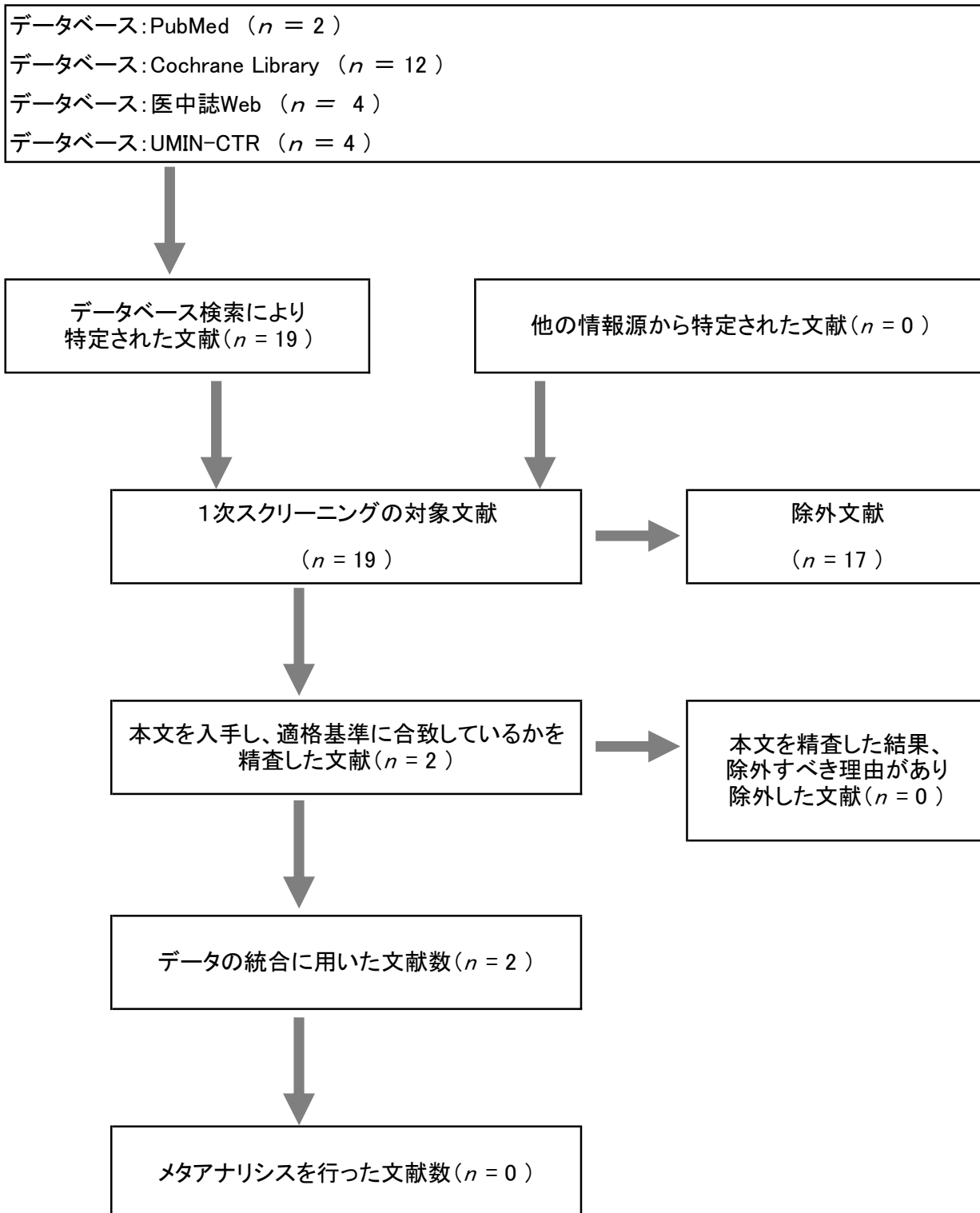
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6

文献検索フローチャート

商品名: ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリa



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

【閲覧に当たっての注意】

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

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
CS1	Kuratsune H. et al.	Phytomedicine, 2010, 17, 840-843.	Effect of crocetin from Gardenia Jasminoides Ellis on sleep: A pilot study	ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	P: 眠りに軽度の不満を感じる健康な成人男性 I: クロセチン7.5 mg/日の経口摂取 C: プラセボの経口摂取およびクロセチン摂取前との比較 O: 睡眠変数および睡眠感	総医研クリニック	眠りに軽度の不満を感じる25歳以上59歳以下の健康な男性(平均年齢43.9歳±8.5歳)	1粒あたりクロセチンを7.5 mg含有するハードカプセルを1日1粒、2週間(14日間)摂取した。	クロセチンを含まない外見上識別不能なハードカプセル(プラセボ)を2週間(14日間)摂取した。	PPS	平均活動量、睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒回数(活動量計による測定)	セントマリー病院睡眠質問票による評価	試験期間中に試験食品に起因する有害事象は認められなかった。	有
CS2	Umigai N. et al.	Complement. Thera. Med. 2018; 41, 47-51.	Effect of crocetin on quality of sleep: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study	ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	P: 眠りに軽度の不満を感じる健康な成人男性及び閉経後女性 I: クロセチン7.5 mg/日の経口摂取 C: プラセボの経口摂取との比較 O: 睡眠変数および睡眠感	オリエンタル上野健診センター	眠りに軽度の不満を感じる35歳以上60歳以下の健康な男性および閉経後の女性(平均年齢50.8歳±6.9歳)	1粒あたりクロセチンを7.5 mg含有するソフトカプセルを1日1粒、2週間(14日間)摂取した。	クロセチンを含まない外見上識別不能なソフトカプセル(プラセボ)を2週間(14日間)摂取した。	PPS	デルタパワー、睡眠潜時、レム睡眠潜時、睡眠効率、中途覚醒時間、総睡眠時間(脳波計による測定)	OSA睡眠調査票MA版による評価	試験期間中に試験食品に起因する有害事象は認められなかった。	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ため注意すること。

別紙様式(V)-8

除外文献リスト

商品名: ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリa

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Masaki et al.	Mol. Nutr. Food Res., 2012, 56, 304-308.	Crocetin promotes non-rapid eye movement sleep in mice	PICOSと合致しないため
2	Yamashita et al.	Jpn. Phar. Thera., 2018, 46, 393-401.	Safety evaluation of excessive intake of crocetin in healthy adult volunteers	PICOSと合致しないため
3	Yamashita et al.	Jpn. Phar. Thera., 2018, 46, 801-809.	Safety evaluation of long-term intake of crocetin in healthy adult volunteers	PICOSと合致しないため
4	Mizuma et al.	Nutr. Res. , 2009, 29, 145-150.	Daily ora administration of crocetin attenuates physical fatigue in human subjects	PICOSと合致しないため
5	Hiatt et al.	Circulation, 2010, 122(21 suppl), Abstract no:12341.	Evaluation of Trans Sodium Crocetin on Safety and exercise Performance in Patients with Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication	学会抄録のため
6	Diffusion Pharmaceuticals Inc	NCT03393000 (ClinicalTrials.gov)	Safety and Efficacy Study of Trans Sodium Crocetin (TSC) in Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM) Biopsy-Only Subjects (INTACT)	PICOSと合致しないため
7	Mohler et al.	Vascular medicine (london, england), 2011, 16, 346-353.	Evaluation of trans sodium crocetin on safety and exercise performance in patients with peripheral artery disease and intermittent claudication.	PICOSと合致しないため
8	Benedetto Falsini	NCT01278277 (ClinicalTrials.gov)	Saffron Supplementation in Stargardt's Disease	PICOSと合致しないため
9	San Giovanni et al.	Neurotherapeutics, 2017, 14, 826.	Saffron crocins for prevention of and rescue from retinal neurodegeneration	学会抄録のため
10	Abedimanesh et al.	J Cardiovasc Thorac Res., 2017, 9, 200-208.	Saffron and crocin improved appetite, dietary intakes and body composition in patients with coronary artery disease	PICOSと合致しないため
11	Falsini et al.	Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2015, 56, 3827	Saffron supplementation for abca4-related stargardt macular dystrophy: a short-term study evaluating central retinal function	学会抄録のため
12	Falsini et al.	Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2010, 51, 6118-6124.	Influence of saffron supplementation on retinal flicker sensitivity in early age-related macular degeneration	PICOSと合致しないため
13	阪田 他	日本生化学会大会プログラム・講演要旨集, 86回, 1P- 354	クロシンによるノンレム睡眠の増強とクロシン糖付加による薬効改善	学会抄録のため
14	海貝 他	日本疲労学会誌, 6, 93	クチナシ果実由来カロテノイド「クロセチン」の睡眠改善効果	学会抄録のため
15	正山 征洋	医薬ジャーナル, 2009, 45, 607-618.	目で見える漢方薬・生薬 サフラン(図説)	総説のため
16	梶田 他	視覚の科学, 2007, 28, 77-83.	クロセチン高含有クチナシ抽出物による眼精疲労改善効果	PICOSと合致しないため
17	海貝 他	日本補完代替医療学会誌, 2017, 14, 9-16.	Visual Display Terminal作業に伴う調節機能低下に対するクロセチンの摂取の影響	PICOSと合致しないため

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-9

未報告研究リスト

商品名: ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリa

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)

【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

参考文献リスト

商品名: ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリa

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Masaki M. et al., Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice. Mol. Nutr. Food Res., 2012, 56, 304-308.
2	Pitsikas N. et al., Effects of the active constituents of Crocus sativus L., crocins, in an animal model of anxiety. Phytomedicine, 2008, 15, 1135-1139.
3	平沢ら., 睡眠の加齢変化 第一報: 各睡眠パラメータの変化について. 日本老年医学会雑誌., 1997, 34, 453-460.

【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。

対象	疾病に罹患していない健康な成人男女
介入	クロセチンの経口摂取
対照	プラセボの経口摂取またはクロセチン摂取前との比較

アウトカム	眠りの質を評価する客観的な指標(睡眠変数)
-------	-----------------------

個別研究		バイアスリスク*							非直接性*					各群の前後の値(数値は平均値)												
		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	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)	対照群平均値差	p値	介入群(前値)
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)	対照群平均値差	p値
CS1	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	平均活動量(count/min)の平均値差	10.2	11.3	1.1	>0.05	10.1	10.6	0.5	>0.05	-0.7	>0.05	
															睡眠潜時(min)の平均値差	9.1	12.2	3.1	>0.05	8.4	8.4	0	>0.05	-3.8	>0.05	
															睡眠効率率(%)の平均値差	96.5	95.4	-1.1	>0.05	96.5	95.8	-0.7	>0.05	0.4	>0.05	
															中途覚醒回数(回)の平均値差	4.4	5.5	1.1	>0.05	4.2	3.9	-0.3	>0.05	-1.6	<0.05	
CS2	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	デルタパワー(μ V2/min)の平均値差	2256	2101	-155	/	2256	2454	198	/	353	0.038	対照群との比較で有意な増加
															睡眠潜時(min)の平均値差	20.4	26.1	5.7	/	20.4	24.7	4.3	/	-1.5	0.752	
															レム睡眠潜時(min)の平均値差	69.9	68.8	-1.1	/	69.9	66.2	-3.7	/	-2.6	0.669	
															睡眠効率率(%)の平均値差	82.7	81.9	-0.8	/	82.7	81.1	-1.6	/	-0.7	0.669	
															中途覚醒時間(min)の平均値差	40.1	37.2	-2.9	/	40.1	40.3	0.2	/	3.1	0.517	
															総睡眠時間(min)の平均値差	319.6	311.7	-7.9	/	319.6	301.9	-17.7	/	-9.8	0.307	

別紙様式(V)-11a

各論文の質評価シート(臨床試験)

商品名: ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリa

対象	疾病に罹患していない健康な成人男女
介入	クロセチンの経口摂取
対照	プラセボの経口摂取またはクロセチン摂取前との比較

アウトカム	眠りの質を評価する主観的な指標(睡眠感)
-------	----------------------

個別研究		バイアスリスク*									非直接性*					各群の前後の値 (数値は中央値)						介入群(後値) vs 対照群(後値) p値	コメント
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	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)	p値	介入群(前値)	介入群(後値)		
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															対照	介入
CS1	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	質問9「熟眠感」スコアの差	—	—	>0.05	—	—	0.083	>0.05	摂取前値との比較で有意ではないもののスコア改善傾向(介入群)
															質問10「目覚めの爽快感」スコアの差	—	—	>0.05	—	—	0.055	>0.05	摂取前値との比較で有意ではないもののスコア改善傾向(介入群)
CS2	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	因子Ⅰ(起床時の眠気)スコアの差	14.6	16.0	/	14.6	18.2	/	0.011	対照群との比較で有意な上昇(改善)
															因子Ⅱ(入眠と睡眠維持)スコアの差	13.8	15.7	/	13.8	16.1	/	0.260	
															因子Ⅲ(夢み)スコアの差	16.3	19.5	/	16.3	17.4	/	0.360	
															因子Ⅳ(疲労回復)スコアの差	17.0	17.1	/	17.0	19.1	/	0.007	対照群との比較で有意な上昇(改善)
															因子Ⅴ(睡眠時間)スコアの差	14.4	18.7	/	14.4	16.9	/	0.842	

リサーチ クエスチョン	クロセチンの継続的な摂取が、眠りの質を向上させるか？
P	疾病に罹患していない健常な成人男女
I(E)	クロセチンの経口摂取
C	プラセボの経口摂取またはクロセチン摂取前との比較

O1	睡眠変数
バイアスリスクの まとめ	評価対象とした2編の論文のうち、1編をバイアスリスク「中(-1)」、1編をバイアスリスク「低(0)」と評価した。よって、エビデンス総体におけるバイアスリスクは「中(-1)」と評価した。
非直接性の まとめ	評価対象とした論文はいずれもPICOに準じた試験デザインであり、「非直接性なし(0)」と評価した。
非一貫性その他 のまとめ	有効性が示された「デルタパワー」「中途覚醒回数」について、それぞれ評価している論文が1編であることから、非一貫性は「高(-2)」と評価した。
コメント	特になし

O2	睡眠感
バイアスリスクの まとめ	評価対象とした2編の論文のうち、1編をバイアスリスク「中(-1)」、1編をバイアスリスク「低(0)」と評価した。よって、エビデンス総体におけるバイアスリスクは「中(-1)」と評価した。
非直接性の まとめ	評価対象とした論文はいずれもPICOに準じた試験デザインであり、「非直接性なし(0)」と評価した。
非一貫性その他 のまとめ	有効性が示された「起床時の眠気スコア」「疲労回復(疲労感)スコア」について、それぞれ評価している論文が1編であることから、非一貫性は「高(-2)」と評価した。
コメント	特になし

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名: ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリa

当該製品の表示しようとする機能性は、「本品にはクロセチンが含まれます。クロセチンは、良質な眠りをサポートする(中途覚醒回数を減らし、眠りをより深くし、起床時の眠気や疲労感を和らげる)ことが報告されています。加齢などによる睡眠の質の低下が気になる方に適しています。」である。

本研究レビューにおいて、クロセチン摂取による眠りの質の向上について肯定的な結果が得られており、クロセチンの摂取が良質な眠りをサポートすることが示された。具体的には、客観的な睡眠状態を示す指標による評価において、睡眠時の中途覚醒回数が減少し、眠りの深さの指標となるデルタパワーが増強された。また、主観的な指標を用いた評価では、起床時の眠気や疲労感が軽減し睡眠感が向上した。クロセチンの摂取により睡眠の質が向上(中途覚醒回数の減少および深い眠りの促進)したことにより、起床時の睡眠感が向上したと考えられる。

よって、表示しようとする機能性は、「クロセチンは、良質な眠りをサポートする(中途覚醒回数を減らし、眠りをより深くし、起床時の眠気や疲労感を和らげる)ことが報告されています。」とした。この表示では良質な眠りのサポートの具体的な内容について、睡眠変数で認められた内容に基づいて「中途覚醒回数を減らし、眠りをより深くし、」と表現し、睡眠感については肯定的な結果が得られた項目をそのまま「起床時の眠気や疲労感を和らげる」と表現しているため、研究レビューで評価した機能(指標)との間に齟齬がない。また、研究レビューに記載したとおり、クロセチンの機能についてtotality of evidenceの観点からも問題のない表示と判断している。さらに、表示内容は「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に則して適切に表現されている。

本研究レビューで採択された論文2編の対象者はいずれも眠りに軽度の不満を感じている健常な成人男女であり、文献1における被験者の平均年齢は43.9歳±8.5歳、文献2における被験者の平均年齢50.8歳±6.9歳(被験者の約7割は50歳以上)であった。また、睡眠の質が低下する原因は様々であるが、代表的な原因として“加齢”が知られている(日本老年医学会雑誌, 34, 1997, 453-360)。よって、当該製品が想定する主な対象者は「加齢などによる睡眠の質の低下が気になる方」とし、表示しようとする機能性において「加齢などによる睡眠の質の低下が気になる方に適しています。」と表現した。

当該製品で配合したクロセチンは、本研究レビューにおいて採択された論文に記載されたクロセチンと同じ原材料(理研ビタミン社製)を使用しており、クロセチンの配合量は研究レビューで機能性が示された7.5 mg/日と同量である。また、当該製品はソフトカプセル形状の食品である。研究レビューで採択された論文にて示された臨床試験では、クロセチンをソフトカプセル形状またはハードカプセル形状の食品として摂取しており、いずれも表示しようとする機能性に対し肯定的な結果となっている。

同じ原材料を用い同量配合した同じ形状(ソフトカプセル)の食品において、クロセチンの吸収に大きな差異はないと考えられ、当該製品は研究レビューにおいて機能が確認された試験食品と類似した(同等の)食品であるといえる。

以上のことから、当該製品「ナイトミン 眠る力 快眠サポートサプリa」は、研究レビューで採用された論文で用いられた試験食品と同等の機能を示す食品であるといえる。

【閲覧に当たっての注意】

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