

## 機能性の科学的根拠に関する点検表

## 1. 製品概要

商品名	届く強さの乳酸菌 W（ダブル）
機能性関与成分名	ガセリ菌 CP2305 株（ <i>L. gasseri</i> CP2305）
表示しようとする機能性	本品にはガセリ菌 CP2305 株（ <i>L. gasseri</i> CP2305）が含まれます。ガセリ菌 CP2305 株（ <i>L. gasseri</i> CP2305）には心理的なストレスを和らげ、睡眠の質（眠りの深さ）を高めるのに役立つ機能があることが報告されています。また、ガセリ菌 CP2305 株（ <i>L. gasseri</i> CP2305）には腸内環境の改善に役立つ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<sup>注1</sup>。
- （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<sup>注1</sup>。
- 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。

## 別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 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

## 別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

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<sup>注2</sup>。
  - エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
  - 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<sup>注2</sup>。
  - 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<sup>注3</sup>。
  - 文献検索フローチャートが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 文献検索リストが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 参考文献リストが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
  - エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
  - 全体サマリーが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 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<sup>注3</sup>。

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：

届く強さの乳酸菌 W（ダブル）に含まれる、「ガセリ菌 CP2305 株」（*L. gasseri* CP2305）の睡眠の質の改善に関する研究レビュー

商品名：届く強さの乳酸菌 W（ダブル）

機能性関与成分名：ガセリ菌 CP2305 株（*L.gasseri* CP2305）

\*ガセリ菌 CP2305 株（*L.gasseri* CP2305）は、本研究レビュー中に記載されている *Lactobacillus gasseri* CP2305 と同一の菌株である。

表示しようとする機能性：本品にはガセリ菌 CP2305 株（*L. gasseri* CP2305）が含まれます。ガセリ菌 CP2305 株（*L. gasseri* CP2305）には心理的なストレスを和らげ、睡眠の質（眠りの深さ）を高めるのに役立つ機能があることが報告されています。また、ガセリ菌 CP2305 株（*L. gasseri* CP2305）には腸内環境の改善に役立つ機能があることが報告されています。

作成日：2018 年 2 月 8 日

届出者名：アサヒ飲料株式会社

## 抄 録

### 【目的】

*Lactobacillus gasseri* CP2305 のストレス緩和、睡眠の質の改善作用に関して論文検索を行った。本素材の当該効果に関するメタアナリシスは確認できなかったため、リサーチクエスション（以下 RQ）及び PICO を以下のように設定し研究レビューを実施した。

RQ：「*Lactobacillus gasseri* CP2305 は、心理的なストレスを和らげ、睡眠の質を高めるか？」

P：「健常人」

I：「*Lactobacillus gasseri* CP2305 の経口摂取（食品形態は問わない）」

C：「プラセボ（プラセボの配合内容は問わない）」

O：「ストレスによる症状（睡眠）」

### 【方法】

上記 PICO をもとに検索式と除外基準を立案し、医中誌及び J-DREAM III、PubMed で論文を検索した（最終検索日 2018 年 1 月 15 日）。

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

検索により特定された文献は、除外基準により採用文献と除外文献に選別し、採用文献から PICO に対応した項目の情報を抽出した。また、原著論文であるか、peer review 誌であるか確認した。また、インターネットを用いたハンドサーチも行った。採用文献のストレス、睡眠に関する検査項目を効果指標とし、定性的研究レビューを実施した。有効性の判断は、*L. gasseri* CP2305 の摂取群とプラセボ群との比較で、統計的有意差 ( $p < 0.05$ ) があつた場合に有効性ありと判断した。エビデンスの評価については、6 名の医師、学識経験者によって評価した。

### 【結果】

検索の結果、3 報の論文が採用された。採用文献はいずれもバイアスリスクが低く、リサーチクエスチョンに適合した質の高い文献であつた。

採用した文献で共通して評価している PSQI (ピッツバーグ睡眠質問票) では、いずれも肯定的であり、*Lactobacillus gasseri* CP2305 の摂取はプラセボ摂取と比較して、有意に改善された。また、睡眠時脳波においても肯定的であり、睡眠の質 (眠りの深さ、早期覚醒) を評価する睡眠潜時、総デルタパワー、N3 ステージ割合、起床 2 時間前目覚め回数において有意に改善された。更には、副交感神経活性を有意に改善し、3 報の内 2 報で唾液中コルチゾールが有意に抑制された。

これらの指標は、ストレスによる症状 (睡眠) を評価するうえで広くコンセンサスの取れた指標であることから、*Lactobacillus gasseri* CP2305 の摂取は、副交感神経活性を高め、健常人の精神ストレスの緩和を通して、睡眠の質の改善に役立つことが予想される。

### 【結論】

*Lactobacillus gasseri* CP2305 には、心理的なストレスを和らげ、睡眠の質 (眠りの深さ、早期覚醒) を高めるのに役立つ機能を有することに関して肯定的な科学的根拠があると判断する。

## はじめに

### 項目 3 : 論拠

乳酸菌は発酵乳やヨーグルト製品に利用されており、近年は特にヒトの健康に有益な機能性を有する微生物として研究が広く行われ、一般的にも推奨されている食品素材である。特に、乳酸菌を摂取することで、宿主の腸内フローラを改善し、健全な便通を維持する機能が知られており、乳酸菌を含んだ食品が特定保健食品や機能性表示食品として数多く上市されている。また整腸作用のみならず、免疫調節作用など多様な生理機能を有することがわかってきている。

*Lactobacillus gasseri* CP2305 も乳酸菌の一つであり、腸内環境を整えるなどの様々な機能が報告されている。我々は *Lactobacillus gasseri* CP2305 を含む食品に機能性表示食品の可能性があると考えたが、*Lactobacillus gasseri* CP2305 摂取により心理的ストレスを緩和し、睡眠を高める機能に関して、網羅的に調査した

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

研究レビューは確認できなかった。よって、今回研究レビューを実施することとした。

### 項目 4：目的

リサーチクエスション（以下 RQ）及び PICO を以下のように設定し研究レビューを実施した。

RQ：「*Lactobacillus gasseri* CP2305 は、心理的なストレスを和らげ、睡眠の質を高めるか？」

P：「健常人」

I：「*Lactobacillus gasseri* CP2305 の経口摂取（食品形態は問わない）」

C：「プラセボ（プラセボの配合内容は問わない）」

O：「ストレスによる症状（睡眠）」

### 方法

以下全項目について、NPO 法人抗加齢協会に所属する専門知識を有する実施者 A-C が行った。

### 項目 5：プロトコールと登録

レビュープロトコールの登録は実施していない。

### 項目 6：適格基準

適格性の基準として用いた研究の特性は、上記に記載した PICO を用いた。また報告の特性については、日本語論文および英語論文を対象とした。考慮した検索期間を含めて、これらを別紙様式（V）-5 に記載した。

### 項目 7：情報源

情報源として用いたデータベースは医中誌及び J-DREAM III、PubMed を使用した。また、ハンドサーチに関しては、インターネットを使用した。最終検索日については、2018 年 1 月 15 日であった。

### 項目 8：検索

PICO に対する論文を網羅的に検索することを目的として検索式を設定した。詳細な検索式の内容については別紙様式（V）-5 に記載した。

### 項目 9：研究の選択

研究の選択については、①検索による論文の特定、②除外基準による文献の絞り込みと採用文献リストの作成、③研究の質評価による論文の絞り込みまでの、選択プロセスを設定し、その詳細を別紙様式（V）-6 に記載した。なお、③の絞り込んだ文献を用いてエビデンス総体を作成し、評価した。

### 項目 10：データの収集プロセス、項目 11：データ項目

データの収集は NPO 法人抗加齢協会の委託した専門知識を有する学術委員

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

である実施者 A-C が独立して実施し、内容の要約は同様に依頼した専門家 D が行い、最終的な内容のアセスメントについては同様に依頼された専門知識を有する学術委員である実施者 D-F が実施した。データを収集した結果は別紙様式（V）-5、6、7、8、10 に記載した。

### 項目 12：個別研究のバイアスリスク

個別研究のバイアスリスクは、否定できない。

### 項目 13：要約尺度、項目 14：結果の統合、項目 16：追加的解析

要約尺度、結果の統合、追加的解析については、メタアナリシスを実施していないため対応していない。

### 項目 15：全研究のバイアスリスク

全研究のバイアスリスクについては、出版バイアスについて否定できない。

## 結果

### 項目 17：研究の選択

医中誌を用いて *Lactobacillus gasseri* で検索したところ、文献は 334 件あり、CP2305 で絞ったところ 8 件であった。そこで、更に原著論文で絞ったところ、文献は 0 報であった。また、J-DREAM III を用いて *Lactobacillus gasseri* で検索したところ、文献は 795 件あったが、CP2305 で絞ったところ 15 件であった。そこで、更に stress、sleep で絞ったところ、文献は 3 報であり、内容を検討したところ、肯定的な論文であった。「PubMed」を用いて *Lactobacillus gasseri* で検索したところ、文献は 654 件であり、CP2305 で絞ったところ 3 件、更に stress、sleep で絞ったところ、文献は 1 件であった。それぞれ peer review 誌に掲載された原著論文であることが確認できたので、この 3 報の論文について、評価を行った。一方、出版バイアスの可能性は否定できないと考える。

#	検索式	文献数
医中誌	<i>Lactobacillus gasseri</i>	334
	CP2305	8
	原著論文	0
J-DREAM III	<i>Lactobacillus gasseri</i>	795
	CP2305	15
	stress sleep	3
PubMed	<i>Lactobacillus gasseri</i>	654
	CP2305	3
	stress sleep	1

採用論文

- 1) Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course. Sawada D, Kawai T, Nishida K, Kuwano Y, Fujiwara S, Rokutan. *J. Funct. Foods*, 31, 188-197 (2017).
- 2) Daily administration of paraprobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students. K. Nishida, D. Sawada, Y. Kuwano, H. Tanaka, T. Sugawara, Y. Aoki, S. Fujiwara, K. Rokutan. *J. Funct. Foods*, 36, 112-121 (2017).
- 3) Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. K. Nishida, D. Sawada, T. Kawai, Y. Kuwano, S. Fujiwara, K. Rokutan. *J. Appl Microbiol.*, Dec;123(6):1561-1570 (2017).

項目 18：研究の特性

研究の特性については、下記の個別の研究の結果にまとめて記載した。3報の採用文献のストレスによる症状（睡眠）に関連するアウトカムとして、不安、うつ気分と睡眠の質、睡眠時脳波（眠りの深さ、早期覚醒）、副交感神経活性、唾液中のコルチゾールレベルを選択した。

項目 19：研究内のバイアスリスク

研究内バイアスリスクは、否定できない。

項目 20：個別の研究の結果

本論文を独立した日本抗加齢医学会に所属する専門分野の医師 3 名に内容の要約及び評価について依頼した。その結果を下記に記載する。

採用論文

- 1) Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course. Sawada D, Kawai T, Nishida K, Kuwano Y, Fujiwara S, Rokutan. *J. Funct. Foods*, 31, 188-197 (2017).

（要約）解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生 24 名を対象に、二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ比較試験を行い、ラクトバチルス・ガセリ菌 CP2305 株( $1.0 \times 10^{10}$  CFU)の精神的・肉体的なストレスや睡眠の質に及ぼす効果をプラセボと比較、検討した。ラクトバチルス・ガセリ菌を 4 週間摂取した群では、プラセボ摂取群と比較して有意に不安が和らぎ、うつ気分と睡眠の質も改善することが見出された。さらに、ラクトバチルス・ガセリ菌の摂取は、プラセボと比べ有意に唾液中のコルチゾールレベルを低下させ、腸内細菌科の増殖を抑え、真核生物翻訳開始因子 2 (eukaryotic initiation factor 2) 関連遺伝子の



## 別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

発現レベルの低下を抑制した。以上より、ラクトバチルス・ガセリ菌 CP2305 株の摂取には、ストレスを和らげ睡眠の質を高める作用のあることが示唆された。

- 2) Daily administration of paraprobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students. K. Nishida, D. Sawada, Y. Kuwano, H. Tanaka, T. Sugawara, Y. Aoki, S. Fujiwara, K. Rokutan. *J. Funct. Foods*, 36, 112-121 (2017).

(要約) 医師国家試験の受験を控えている健康な医学部 6 年生 69 名 (男性 40 名、女性 29 名) を対象に、二重盲検無作為化プラセボ比較試験を行い、加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌 CP2305 株 (パラプロバイオティック CP2305 株) ( $1 \times 10^{10}$  個) のストレスを和らげる効果についてプラセボと比較、検討を行った。パラプロバイオティック CP2305 株を 12 週間摂取した群では、プラセボ摂取群と比較して有意に受験前の睡眠の質 (寝つき、眠りの深さ、早期覚醒) が改善した。さらに、パラプロバイオティック CP2305 株の摂取は、プラセボと比べ有意に唾液中のコルチゾールレベルと白血球におけるストレス反応性マイクロ RNAs (miR-144 と miR-144\*) の発現レベルを低下させ、副交感神経活性を高め、排便習慣を改善した。以上より、パラプロバイオティック CP2305 株は、パラサイコバイオティックとして位置付けられるかもしれない。

- 3) Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. K. Nishida, D. Sawada, T. Kawai, Y. Kuwano, S. Fujiwara, K. Rokutan. *J. Appl Microbiol.*, Dec;123(6):1561-1570 (2017).

(要約) 解剖学実習を受けている健康な医学部学生 32 名 (男性 21 名、女性 11 名) を対象に、二重盲検無作為化プラセボ比較試験を行い、加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌 CP2305 株 (パラプロバイオティック CP2305 株) ( $1 \times 10^{10}$  個) のストレスを和らげる効果についてプラセボと比較、検討を行った。パラプロバイオティック CP2305 株を 5 週間摂取した群では、プラセボ摂取群と比較して主観的身体症状と睡眠の質が有意に改善した。さらに、パラプロバイオティック CP2305 株の摂取は、プラセボと比べ有意に便中のバクテロイデスブルガタスの割合を低下させた。以上より、パラプロバイオティック CP2305 株は、ストレスを和らげるサイコバイオティックとして位置付けられるかもしれない。

### 項目 21 : 結果の統合、項目 23 : 追加的解析

個別の研究の結果、結果の統合、追加的解析については、メタアナリシスを実施していないため対応していない。

### 項目 22 : 全研究のバイアスリスク

全研究のバイアスリスクのうち、出版バイアスについては UMIN-CTR の活用が進んでいないことから、その可能性は否定できないと判断した。また、研究者に製造企業が含まれているため、エビデンス総体としてのバイアスリスクの可

## 別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

能性は否定できない。非直接性については、3 報ともにプラセボとの二重盲検無作為化比較試験であり、直接性がある。非一貫性に関しては、3 報ともに精神的ストレスが軽減され、睡眠の質を高める可能性が示唆されていることより、矛盾しない結果が得られている。

### 考察

#### 項目 24 : エビデンスの要約

評価 (レビューワー3 名による総合評価)

まず、解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生 24 名を対象とした二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ比較試験により、ラクトバチルス・ガセリ菌 CP2305 株( $1.0 \times 10^{10}$  CFU)の摂取は、プラセボと比べて 4 週後の不安やうつ気分を有意に抑え、睡眠の質を改善することが見出された (論文 1)。さらに、ラクトバチルス・ガセリ菌を 4 週間摂取することにより、ストレスマーカーである唾液中のコルチゾールレベルがプラセボと比較して有意に低下し (論文 1)、腸内細菌科の増殖が抑えられ、遺伝子レベルでもストレス応答が改善することが示されている。以上の事実から、ラクトバチルス・ガセリ菌 CP2305 株の摂取は、健常者において精神的ストレスを和らげ、不安を弱め睡眠の質を改善する働きがあることが示唆された。ついで、医師国家試験の受験を控えている健康な医学部 6 年生 69 名 (男性 40 名、女性 29 名) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ比較試験により、加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌 CP2305 株 100 億個 12 週間摂取することで、プラセボ摂取群と比較して有意に受験前の睡眠の質 (寝つき、眠りの深さ、早期覚醒) が改善し、唾液中のコルチゾールレベルが低下するとともに副交感神経が活性化し、排便習慣が改善することが明らかにされた (論文 2)。さらに、解剖学実習を受けている健康な医学部学生 32 名 (男性 21 名、女性 11 名) を対象とした二重盲検無作為化プラセボ比較試験でも、パラプロバイオティック CP2305 株 100 億個の 5 週間にわたる摂取により、プラセボと比較して主観的身体症状および睡眠の質が有意に改善し、炎症に関わる便中のバクテロイデスブルガタスの割合が低下することが示されている (論文 3)。以上のことより、パラプロバイオティック CP2305 株の摂取は副交感神経活性を高め、腸内フローラを改善し、健常人の精神ストレスの緩和を通して、睡眠の質改善に役立つことが予想される。

#### 項目 25 : 限界

UMIN-CTR の活用が進んでいないことから、出版バイアスの可能性は否定できないと判断した。

#### 項目 26 : 結論

医中誌及び J-DREAM III、PubMed を用いた検索結果の結果、peer review 誌掲載論文 3 報が採用された。評価の結果、リサーチクエスチョン「*Lactobacillus gasseri* CP2305 は、心理的なストレスを和らげ、睡眠の質を高めるか？」に肯定的な内容であった。一方、出版バイアスの可能性は否定できないと考える。

チェックリストの項目 24~26 を踏まえ記載する。限界については、特に詳細に記載する。

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

複数のレビューワーによる総合評価を記載する。

### 総合評価

解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生 24 名を対象に、ラクトバチルス・ガセリ菌 CP2305 株( $1.0 \times 10^{10}$  CFU)の精神的・肉体的なストレスや睡眠の質に及ぼす効果をプラセボと比較、検討した二重盲検クロスオーバー無作為化試験により、ラクトバチルス・ガセリ菌の4週間は、プラセボと比較して有意に不安を和らげ、うつ気分を抑えて睡眠の質を改善することが明らかにされた(論文 1)。本試験では、ラクトバチルス・ガセリ菌の摂取により、ストレスマーカーの一つである唾液中のコルチゾールレベルが低下するとともに、真核生物翻訳開始因子 2 (eukaryotic initiation factor 2) 関連遺伝子の発現低下も抑えられている。本試験ではガセリ菌の摂取により腸内細菌科の増殖が抑制されていることから、ラクトバチルス・ガセリ菌の摂取は、腸内フローラを変化させ、脳腸相関を介してストレス応答を整え、不安やうつ気分を和らげた可能性が考えられる。さらに、医師国家試験の受験を控えている健康な医学部 6 年生 69 名(男性 40 名、女性 29 名)や解剖学実習を受けている健康な医学部学生 32 名(男性 21 名、女性 11 名)を対象にした二つの二重盲検無作為化プラセボ比較試験により、加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌 CP2305 株 100 億個を 5~12 週間摂取することで、プラセボ摂取群と比較して有意に身体症状や睡眠の質が改善し、唾液中のコルチゾールレベルや白血球におけるストレス反応性マイクロ RNAs の発現レベルが低下するとともに、副交感神経系が有意となり排便習慣が良くなることが示されている(論文 2・3)。また、パラプロバイオティック CP2305 株の摂取で腸炎の関与が推測される便中のバクテロイデスブルガタスの割合が低下することも明らかにされた。以上のことから、ガセリ菌の菌体成分そのものが腸管細胞に作用し、迷走神経の活性化を引き起こして視床下部-下垂体-副腎皮質系の過活動を沈め、腸内フローラも改善してストレスを和らげ、睡眠の質を改善する可能性も推定される。以上、ラクトバチルス・ガセリ菌の精神的・肉体的ストレスや睡眠などに及ぼす影響について検討した三つの臨床試験について総合評価を行った。

結論として、*Lactobacillus gasseri* CP2305 を 100 億個摂取することは、心理的なストレスを和らげ、睡眠の質(眠りの深さ、早期覚醒)を高めるのに役立つ機能を有することに関して肯定的な科学的根拠があると判断する。

### 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

本レビューは、アサヒグループホールディングス株式会社の委託を受け、NPO 法人抗加齢協会所属の専門知識を有する医師、学識経験者によって実施された(項目 27)。

### 各レビューワーの役割

レビューワーは 6 名で実施した。

検索式の設定：実施者 A-C

検索の実施：実施者 A-C

研究の選択：実施者 A-C

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

データの収集：実施者 A-C

個別研究の評価：実施者 D-F

エビデンス総体の評価：実施者 D、実施者 E、実施者 F

実施者 D—F は検索結果の再現性、データ収集及びエビデンス総体の妥当性を評価した。

実施者 A-F は、日本抗加齢医学会および日本抗加齢協会に属する専門知識を有する医師、学識経験者である。

### PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠

おおむね準拠している。

### 【備考】

- ・ 上記様式に若干の修正を加えることは差し支えないが、PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）に準拠した、詳細な記載でなければならない（少なくとも上記項目に沿った記載は必須とする。）。
- ・ 2 段組にする等のレイアウト変更及び本文の文字数は任意とする。
- ・ 「はじめに」から「各レビューワーの役割」までの各項目については、上記様式とは別の適切な様式を用いて記載してもよい。この場合、当該項目の箇所には「提出資料〇〇に記載」等と記載すること。

## 別紙様式(V)-5【様式例】

### データベース検索結果

商品名:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

タイトル:届く強さの乳酸菌W(ダブル)に含まれる、ガセリ菌CP2305株( <i>L. gasseri</i> CP2305)の睡眠の質の改善に関する研究レビュー
リサーチクエスチョン: <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305は、心理的なストレスを和らげ、睡眠の質を高めるか?
日付:2018/1/15
検索者:実施者A-C

#	検索式	文献数
医中誌	<i>Lactobacillus gasseri</i>	334
	CP2305	8
	原著論文	0
J-DREAM III	<i>Lactobacillus gasseri</i>	795
	CP2305	15
	stress sleep	3
PubMed	<i>Lactobacillus gasseri</i>	654
	CP2305	3
	stress sleep	1

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

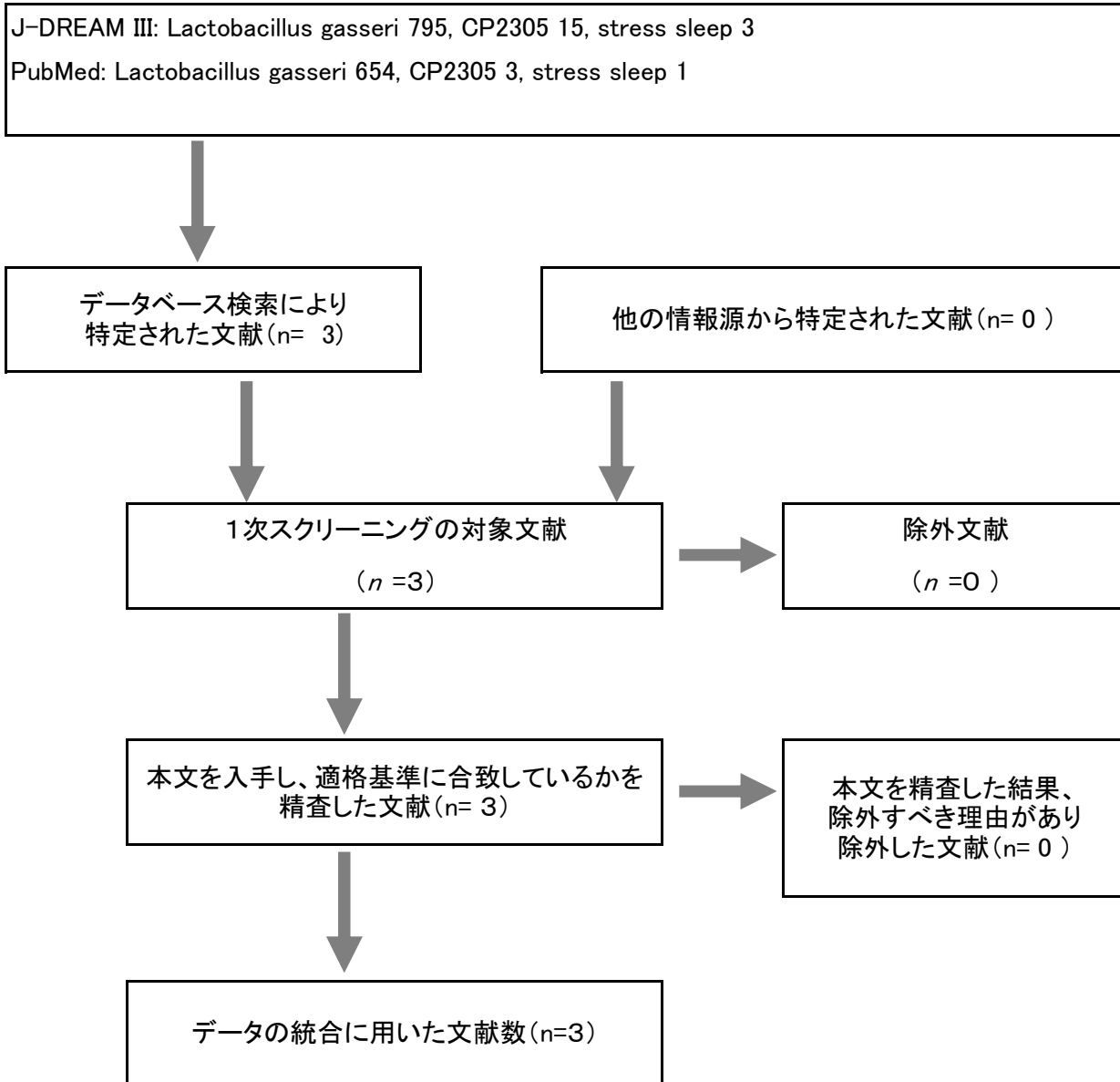
#### 【閲覧に当たっての注意】

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】

文献検索フローチャート

商品名:届く強さの乳酸菌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】

採用文献リスト

商品名: 届く強さの乳酸菌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	Sawada D, et al	J Funct Foods. 31, 188-197, 2017.	Daily intake of Lactobacillus gasseri CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course.	二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ比較試験	P: 解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生24名、I: ラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(1.0x10 <sup>10</sup> CFU)を一日一回、4週間摂取、C: プラセボを一日一回、4週間摂取、O: 不安、うつ気分と睡眠の質、唾液中のコルチゾールレベル	徳島大学	解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生24名	ラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(1.0x10 <sup>10</sup> CFU)を一日一回、4週間摂取	プラセボを一日一回、4週間摂取	ITT	睡眠の質、唾液中のコルチゾールレベル	腸内細菌科の増殖・真核生物翻訳開始因子2 (eukaryotic initiation factor 2) 関連遺伝子の発現レベル	なし	あり
2	K. Nishida., et al	J Funct Foods. 36, 112-121, 2017.	Daily administration of paraprobiotic Lactobacillus gasseri CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students.	二重盲検無作為化プラセボ比較試験	P: 医師国家試験の受験を控えている健康な医学部6年生69名(男性40名、女性29名)、I: 加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(パラプロバイオティックCP2305株)(100億個)を一日一回、12週間摂取、C: プラセボを一日一回、12週間摂取、O: 不安、うつ気分と睡眠の質、唾液中のコルチゾールレベル	徳島大学	医師国家試験の受験を控えている健康な医学部6年生69名(男性40名、女性29名)	加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(パラプロバイオティックCP2305株)(100億個)を一日一回、12週間摂取	プラセボを一日一回、12週間摂取	ITT	睡眠の質、睡眠時脳波、副交感神経活性、唾液中のコルチゾールレベル	白血球におけるストレス反応性マイクロRNAs(miR-144とmiR-144*)の発現	なし	あり
3	K. Nishida., et al	J Appl Microbiol. 123:1561-1570, 2017	Para-psychobiotic Lactobacillus gasseri CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality.	二重盲検無作為化プラセボ比較試験	P: 解剖学実習を受けている健康な医学部学生32名(男性21名、女性11名)、I: 加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(パラプロバイオティックCP2305株)(100億個)を一日一回、5週間摂取、C: プラセボを一日一回、5週間摂取、O: 不安、うつ気分と睡眠の質	徳島大学	解剖学実習を受けている健康な医学部学生32名(男性21名、女性11名)	加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(パラプロバイオティックCP2305株)(100億個)を一日一回、5週間摂取	プラセボを一日一回、5週間摂取	ITT	睡眠の質、唾液中のコルチゾールレベル	便中のバクテロイデス・フルガタスの割合	なし	あり

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-10 【様式例】

参考文献リスト

商品名:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Sawada D, et al: Daily intake of Lactobacillus gasseri CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course.J Funct Foods. 31, 188-197, 2017.
2	K. Nishida,, et al: Daily administration of paraprobiotic Lactobacillus gasseri CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students.J Funct Foods, 36, 112-121, 2017.
3	K. Nishida,, et al: Para-psycho probiotic Lactobacillus gasseri CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. J Appl Microbiol. 123:1561-1570, 2017

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】(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:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

対象	研究コード1:解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生24名、研究コード2:医師国家試験の受験を控えている健康な医学部6年生69名(男性40名、女性29名)、研究コード3:解剖学実習を受けている健康な医学部学生32名(男性21名、女性11名)
介入	研究コード1:ラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(1.0x10 <sup>10</sup> CFU)を一日一回、4週間摂取、研究コード2:加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(パラプロバイオテックCP2305株)(100億個)を一日一回、12週間摂取、研究コード3:加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(パラプロバイオテックCP2305株)(100億個)を一日一回、5週間摂取
対照	研究コード1:プラセボを一日一回、4週間摂取、研究コード2:プラセボを一日一回、12週間摂取、研究コード3:プラセボを一日一回、5週間摂取

\*各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

まともは“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	睡眠の質
-------	------

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	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	
1	二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ比較試験	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	PSQI	4.09±0.72	-	1.79±0.56	0.005	4.00±0.44	-	0.09±0.56	0.88	-	0.046	なし	
2	二重盲検無作為化プラセボ比較試験	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	PSQI	4.1±0.5	-	-	-	4.9±0.5	-	-	-	-	0.028	なし	
3	二重盲検無作為化プラセボ比較試験	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	PSQI	4.38±0.52	-	-	-	5.43±0.68	-	-	-	-	0.038	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ため注意すること。

別紙様式(V)-11a【様式例】(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:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

対象	研究コード1:解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生24名、研究コード2:医師国家試験の受験を控えている健康な医学部6年生69名(男性40名、女性29名)、研究コード3:解剖学実習を受けている健康な医学部学生32名(男性21名、女性11名)
介入	研究コード1:ラクトバチルス・ガゼリ菌CP2305株(1.0x10 <sup>10</sup> CFU)を一日一回、4週間摂取、研究コード2:加熱処理したラクトバチルス・ガゼリ菌CP2305株(パラプロバイオテックCP2305株)(100億個)を一日一回、12週間摂取、研究コード3:加熱処理したラクトバチルス・ガゼリ菌CP2305株(パラプロバイオテックCP2305株)(100億個)を一日一回、5週間摂取
対照	研究コード1:プラセボを一日一回、4週間摂取、研究コード2:プラセボを一日一回、12週間摂取、研究コード3:プラセボを一日一回、5週間摂取

\*各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとは“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	睡眠時脳波(眠りの深さ)
-------	--------------

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	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
2	二重盲検無作為化プラセボ比較試験	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	睡眠潜時										<0.001	なし
																総デルタパワー										<0.001	なし
																N3ステージ割合										<0.001	なし
																起床2時間前目覚め回数										<0.001	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もので注意すること。

別紙様式(V)-11a【様式例】(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: 届く強さの乳酸菌W(ダブル)

対象	研究コード1: 解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生24名、研究コード2: 医師国家試験の受験を控えている健康な医学部6年生69名(男性40名、女性29名)、研究コード3: 解剖学実習を受けている健康な医学部学生32名(男性21名、女性11名)
介入	研究コード1: ラクトバチルス・ガゼリ菌CP2305株(1.0x10 <sup>10</sup> CFU)を一日一回、4週間摂取、研究コード2: 加熱処理したラクトバチルス・ガゼリ菌CP2305株(パラプロバイオテックCP2305株)(100億個)を一日一回、12週間摂取、研究コード3: 加熱処理したラクトバチルス・ガゼリ菌CP2305株(パラプロバイオテックCP2305株)(100億個)を一日一回、5週間摂取
対照	研究コード1: プラセボを一日一回、4週間摂取、研究コード2: プラセボを一日一回、12週間摂取、研究コード3: プラセボを一日一回、5週間摂取

\* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

まともは“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	副交感神経活性
-------	---------

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	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	
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																					
2	二重盲検無作為化プラセボ比較試験	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	HF/(HF+LF)	数値の記載はないが、本文中に「有意に増加した」と記載されている。該当論文のFig.5に記載されている。								<0.001	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もので注意すること。

別紙様式(V)-11a【様式例】(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:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

対象	研究コード1:解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生24名、研究コード2:医師国家試験の受験を控えている健康な医学部6年生69名(男性40名、女性29名)、研究コード3:解剖学実習を受けている健康な医学部学生32名(男性21名、女性11名)
介入	研究コード1:ラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(1.0x10 <sup>10</sup> CFU)を一日一回、4週間摂取、研究コード2:加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(パラプロバイオテックCP2305株)(100億個)を一日一回、12週間摂取、研究コード3:加熱処理したラクトバチルス・ガセリ菌CP2305株(パラプロバイオテックCP2305株)(100億個)を一日一回、5週間摂取
対照	研究コード1:プラセボを一日一回、4週間摂取、研究コード2:プラセボを一日一回、12週間摂取、研究コード3:プラセボを一日一回、5週間摂取

\*各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

まともは“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	唾液中のコルチゾールレベル
-------	---------------

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								介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント	
		①選択的バイアス		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)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差				p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	
1	二重盲検クロスオーバー無作為化プラセボ比較試験	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	唾液中のコルチゾールレベル(microgram/ml)	0.64±0.10	-	0.12±0.09	0.203	0.68±0.07	-	-0.20±0.04	0.041	-	0.023	なし
2	二重盲検無作為化プラセボ比較試験	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	唾液中のコルチゾールレベル(microgram/ml)	数値の記載はないが、本文中に「有意に抑制した」と記載されている。該当論文のFig.5に記載されている。								<0.001	なし	
3	二重盲検無作為化プラセボ比較試験	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	唾液中のコルチゾールレベル(microgram/ml)	数値の記載はないが、本文中に「有意差は見られなかった」と記載されている。								有意差なし	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もので注意すること。

別紙様式(V)-13a【様式例】(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:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

対象	研究コード1:解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生24名、研究コード2:医師国家試験の受験を控えている健康な医学部6年生69名(男性40名、女性29名)、研究コード3:解剖学実習を受けている健康な医学部学生32名(男性21名、女性11名)
介入	研究コード1:ラクトバチルス・ガゼリ菌CP2305株(1.0x10 <sup>10</sup> CFU)を一日一回、4週間摂取、研究コード2:加熱処理したラクトバチルス・ガゼリ菌CP2305株(パラプロバイオティックCP2305株)(100億個)を一日一回、12週間摂取、研究コード3:加熱処理したラクトバチルス・ガゼリ菌CP2305株(パラプロバイオティックCP2305株)(100億個)を一日一回、5週間摂取
対照	研究コード1:プラセボを一日一回、4週間摂取、研究コード2:プラセボを一日一回、12週間摂取、研究コード3:プラセボを一日一回、5週間摂取

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

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

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント
								効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)		
睡眠の質	RCT/3	-1	0	0	0	-1	0	定性的レビューの統合せず						なし	
睡眠時脳波(眠りの深さ)	RCT/1	-1	0	0	0	-1	0	定性的レビューの統合せず						なし	
副交感神経活性	RCT/1	-1	0	0	0	-1	0	定性的レビューの統合せず						なし	
唾液中のコルチゾールレベル	RCT/3	-1	0	0	-1	-1	0	定性的レビューの統合せず						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ため注意すること。

別紙様式(V)-14 【様式例】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

リサーチ クエスチョン	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305は、心理的なストレスを和らげ、睡眠の質を高めるか？
P	健常人
I(E)	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305の経口摂取(食品形態は問わない)
C	プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)

01	ストレスによる症状(睡眠)
バイアスリスクの まとめ	二重盲検無作為化比較試験で検討が行われているが、割り付け前の値にバラツキがあり、若干のバイアスリスクが存在する。
非直接性の まとめ	プラセボとの二重盲検無作為化比較試験であり、直接性がある。
非一貫性その他の まとめ	これまでの研究で、 <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305により副交感神経が活性化され、精神的ストレスが軽減できる可能性が示唆されている。これらの研究結果と矛盾しない結果が本研究で得られている。
コメント	なし

02	
----	--

03	
----	--

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

## (1) 評価結果

解剖学実習を受けている健康な医学部男子学生24名を対象に、*L. gasseri* CP2305 ( $1.0 \times 10^{10}$  CFU)の精神的・肉体的なストレスや睡眠の質に及ぼす効果をプラセボと比較、検討した二重盲検クロスオーバー無作為化試験により、*L. gasseri* CP2305の4週間の摂取は、プラセボと比較して有意に不安感を和らげ、気分の落ち込みを抑えて睡眠の質を改善することが明らかにされた(採用論文1)。本試験では、*L. gasseri* CP2305の摂取により、ストレスマーカーの一つである唾液中のコルチゾールレベルが低下するとともに、ストレスによる真核生物翻訳開始因子2(eukaryotic initiation factor 2)関連遺伝子の発現低下も抑制している。さらに、医師国家試験の受験を控えている健康な医学部6年生69名(男性40名、女性29名)や解剖学実習を受けている健康な医学部学生32名(男性21名、女性11名)を対象にした二つの二重盲検無作為化プラセボ比較試験により、加熱処理した*L. gasseri* CP2305 ( $1 \times 10^{10}$ 個)を5~12週間摂取することで、プラセボ摂取群と比較して有意に気分の落ち込みや睡眠の質が改善し、唾液中のコルチゾールレベルやストレス反応性マイクロRNAsの発現レベルが低下するとともに、副交感神経系の活性が改善されていることが示されている(採用文献2、採用文献3)。コルチゾールは代表的なストレス指標であり、睡眠を妨げる作用も有している。また、副交感神経活性は心身の状態を反映しており、自律神経系と睡眠にも密接な関係があり、一般的な睡眠では副交感神経活動が優位となることが知られている。

以上のことより、*L. gasseri* CP2305の摂取は、心理的なストレスを和らげ、睡眠の質(眠りの深さ)を高めるのに役立つ機能を有することに関して肯定的であった。

## (2) 食品性状

食品性状については、採用された3報のうち1報は凍結乾燥菌体粉末、2報は飲料であり届出食品も同様に飲料形態である。飲料については、一般の食品原料および食品添加物によって構成され、またその加工工程においても試験食品ならびに届出食品で同様であることから、消化や機能性関与成分に与える影響はないと考えられる。菌体の性状としては採用された3報のうち1報は生菌体、残り2報は殺菌体であった。届出食品に用いる原料としては殺菌体の粉末であることから、レビューでの評価の範囲内であり、届出食品においてもレビューの評価結果を適用できるものと考えられる。

## (3) 一日当たりの摂取目安量

採用された3報のうち、試験食として飲料を用いている2報の飲料摂取量は、ともに200mlであり届出食品は100mlである。いずれの容量においても飲料の摂取量としては適切な範囲であると考えられる。機能性関与成分の1日当たりの摂取目安量は、菌数として $1 \times 10^{10}$ 個であり、採用された3報とも $1 \times 10^{10}$ 個で効果を発揮していることから、定量的同等性についても問題ないと考えられる。

## (4) 対象者

対象者は、採用された3報ともに健常成人である。3報ともに被験者は学生であるが、20代~30代であり、広く日本人に適用できると考えられる。

## (5) SR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

レビューの結果、採用した文献で共通して評価しているPSQI(ピッツバーグ睡眠質問票)では、いずれも肯定的であり、*L. gasseri* CP2305の摂取はプラセボ摂取と比較して、有意に改善された。また、睡眠時脳波においても肯定的であり、睡眠の質を評価する効果指標として睡眠潜時、総デルタパワー、N3ステージ割合、起床2時間前目覚め回数において有意に改善された。中でも眠りの深さを評価する効果指標としては、総デルタパワー、N3ステージ割合が該当する。更には、副交感神経活性を有意に改善し、3報の内2報で唾液中コルチゾールが有意に抑制された。PSQIは睡眠の質を評価する質問票であり、広くコンセンサスの得られた指標である。また、副交感神経活性および唾液中コルチゾールレベルはストレスを測定する指標である。これらの結果は心理的ストレスの緩和に肯定的な結果となっている。従って、届出表示である、「ガセリ菌CP2305株」(*L. gasseri* CP2305)には心理的なストレスを和らげ、睡眠の質(眠りの深さ)を高めるのに役立つ機能があることが報告されています。」という機能性を表示することは、総合的に見て適切であると考えられる。

## 【閲覧に当たっての注意】

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

## 機能性の科学的根拠に関する点検表

## 1. 製品概要

商品名	届く強さの乳酸菌 W (ダブル)
機能性関与成分名	ガセリ菌 CP2305 株 ( <i>L. gasseri</i> CP2305)
表示しようとする機能性	本品にはガセリ菌 CP2305 株 ( <i>L. gasseri</i> CP2305) が含まれます。ガセリ菌 CP2305 株 ( <i>L. gasseri</i> CP2305) には心理的なストレスを和らげ、睡眠の質 (眠りの深さ) を高めるのに役立つ機能があることが報告されています。また、ガセリ菌 CP2305 株 ( <i>L. gasseri</i> CP2305) には腸内環境の改善に役立つ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<sup>注1</sup>。
- (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<sup>注1</sup>。
- 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。



## 別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 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

## 別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

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<sup>注2</sup>。
  - エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
  - 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<sup>注2</sup>。
  - 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<sup>注3</sup>。
  - 文献検索フローチャートが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 文献検索リストが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 参考文献リストが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
  - エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
  - 全体サマリーが記載されている<sup>注3</sup>。
  - 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<sup>注3</sup>。

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 (PRISMA 声明項目 1) :

機能性関与成分「ガセリ菌 CP2305 株」(*L. gasseri* CP2305) の腸内環境改善に関する研究レビュー (SR)

商品名 : 届く強さの乳酸菌 W (ダブル)

機能性関与成分名 : ガセリ菌 CP2305 株 (*L. gasseri* CP2305)

\*ガセリ菌 CP2305 (*L. gasseri* CP2305)は、本研究レビュー中に記載されている *Lactobacillus gasseri* CP2305 と同一の菌株である。

表示しようとする機能性 : 本品にはガセリ菌 CP2305 株 (*L. gasseri* CP2305) が含まれます。ガセリ菌 CP2305 株 (*L. gasseri* CP2305) には心理的なストレスを和らげ、睡眠の質 (眠りの深さ) を高めるのに役立つ機能があることが報告されています。また、ガセリ菌 CP2305 株 (*L. gasseri* CP2305) には腸内環境の改善に役立つ機能があることが報告されています。

作成日 : 2021 年 8 月 10 日

届出者名 : アサヒ飲料株式会社

### 抄 録 (PRISMA 声明項目 2)

#### 【目的】

健康成人の *L. gasseri* CP2305 摂取が、腸内環境を改善する機能があるかの検証を目的に、研究レビューを実施した。

#### 【方法】

事前に規定したプロトコールに基づき行った。検索は 2 名で実施し、他 1 名が適宜確認し、対象文献を選定した。検索データベースは PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web、J-Dream III、UMIN-CTR とし、メタアナリシス(MA)、システマティックレビュー(SR)、無作為化コントロール比較試験(RCT)を対象に検索を行った。採用文献は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に基づき、各論文と研究全体でのバイアス・リスク、直接性、評価項目である便性状、糞便中の細菌叢について評価した。

#### 【結果】

MA、SR は採用文献がなく、RCT 論文 5 報が採用された。バイアス・リスクの評価では、いずれの採用論文においても低かった。本研究レビューの結果、*L. gasseri* CP2305 を、 $1 \times 10^{10}$  個/日摂取することで、便性状の改善がプラセボ品の摂取と比較して有意に認められるとともに、糞便中の細菌叢の解析結果から有用

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

菌である *Bifidobacterium* の増加がプラセボ品の摂取と比較して有意に認められた。

### 【結論】

*L. gasseri* CP2305 を  $1 \times 10^{10}$  個摂取することで、便性状の改善ならびに腸内菌叢の変動が見られたことから、腸内環境の改善に役立つことが示された。しかし、採用論文が 5 報であり今後も新しいエビデンスについて注視する必要がある。

## はじめに:別紙様式 (V) -10 参照

### (1) 論拠 (PRISMA 声明項目 3)

腸内環境を改善し、宿主の健康に有用な作用をもたらす生きた微生物のことを Fuller は、「プロバイオティクス」と定義している<sup>(参考文献 1)</sup>。この考え方は多くの研究者に支持され、今日では生菌だけでなく、死菌や菌体成分の摂取もプロバイオティクスとして拡大解釈されており<sup>(参考文献 2)</sup>、有用微生物やその成分の摂取による腸内環境の改善は、健康機能に有用な作用をもたらす考え方が定着しつつある。昔から乳製品などを用いてこれらの有用性微生物を培養し、食品の形で摂取し、健全な便通を維持し腸内環境の改善を図っている。便通は、排便回数が減少している便秘や、排便回数が過多になっている状態のいずれでも健全とは言えず、便秘は、食物繊維の不足や水分不足、排便回数過多は、ストレスなどによって大腸の運動能が低下し、誘発されると考えられる<sup>(参考文献 3)</sup>。いずれの場合でも、腸内細菌叢などの腸内環境が関わっていると考えられ、腸内環境の改善に寄与する有用微生物の摂取は現在では便通のみならず、免疫機構の維持やストレス軽減など様々な健康機能を有することがわかっている。

*L. gasseri* CP2305 もプロバイオティクスの一つであり、腸内環境の改善など様々な機能が報告されている。我々は、*L. gasseri* CP2305 を含有する食品に機能性表示食品の可能性があると考えた。しかし、*L. gasseri* CP2305 摂取によりヒトの腸内環境の改善を網羅的に調査した研究レビューはない。よって、リサーチクエスチョンを (P)「健常成人に」、(I)「*L. gasseri* CP2305 を摂取させると」、(C)「プラセボを摂取した場合と比較して」、(O)「腸内環境が改善されるか」、と設定し今回定性的研究レビューを実施した。

### (2) 目的 (PRISMA 声明項目 4)

*L. gasseri* CP2305 の摂取による腸内環境の改善に関する機能性を調べるためにリサーチクエスチョンを ((P)「健常成人に」、(I)「*L. gasseri* CP2305 を摂取させると」、(C)「プラセボを摂取した場合と比較して」、(O)「腸内環境が改善されるか」として、研究レビューを実施した。

## 方法

### (1) プロトコールと登録 (PRISMA 声明項目 5)

- 本研究レビューでは、研究レビューの実施に先立ち、プロトコールを作成しすべての研究者および研究協力者の同意を得て決定した。(2021年5月13日)

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- ・ 本研究レビューのプロトコールは未登録である。

### (2) 適格基準 (PRISMA 声明項目 6)

#### 【研究の特性】

P (participants) : 参加者

未成年、妊産婦及び授乳婦を除いた、健常成人とした。

I (Interventions) : 介入

*L. gasseri* CP2305 を摂取することを介入とした。研究の介入期間は3週間以上とした。

C (Comparators) : 比較対照群

比較対照群は、*L. gasseri* CP2305 を含まない類似の飲料 (プラセボ) を摂取する群とした。

O (Outcomes) : 評価項目

便性状を主要アウトカムとし、腸内細菌叢を副次アウトカムとした。

S (Study design) : 研究デザイン

ランダム化並行群間比較試験 (RCT)、メタアナリシス (MA)、研究レビュー (SR) を対象とした。

#### 【報告の特性】

言語	外国語 (PubMed)、英語 (The Cochrane Library) 並びに日本語 (医中誌 Web、J-Dream III)、UMIN-CTR
考慮した年数	PubMed (1946-2021 年)、The Cochrane Library (1992-2021 年)、医中誌 Web (1977-2021 年)、J-Dream III (1975 年(医学情報は 1981 年)~2021 年)、UMIN-CTR (~2021 年)
発表状態	公開

### (3) 情報源 (PRISMA 声明項目 7)

以下のデータベースを情報源として用いた。

外国語文献	PubMed (MEDLINE)
英語文献	The Cochrane Library
日本語文献	医中誌 Web、J-Dream III
最終検索日	2021 年 5 月 21 日 : PubMed, The Cochrane Library、医中誌 Web、J-Dream III、UMIN-CTR

### (4) 検索 (PRISMA 声明項目 8) : 別紙様式 (V) -5 参照

各データベースで用いた検索式は以下の通りである。

PubMed

日付 : 1946 年~2021 年 5 月 21 日		
#	検索式	文献数
#1	("lactobacillus gasseri"[MeSH Terms] OR "lactobacillus"[All Fields] AND "gasseri"[All Fields]) OR "lactobacillus gasseri"[All Fields] AND CP2305[All Fields]	6

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

### The Cochrane Library

日付：1992年～2021年5月21日		
#	検索式	文献数
#1	Lactobacillus gasseri CP2305	2

### 医中誌 Web

日付：1977年～2021年5月21日		
#	検索式	文献数
#1	ガセリ菌 CP2305/AL	0
#2	(Lactobacillus/TH or Lactobacillus/AL) and gasseri/AL and CP2305/AL	12

### J Dream III

日付：1975年(医学情報は1981年)～2021年5月21日		
#	検索式	文献数
#1	Lactobacillus gasseri CP2305	24

#### (5)研究の選択 (PRISMA 声明項目 9)

データベースの検索はレビューワーAとBの2名によりそれぞれ第1次検索(抄録確認レベル)および第2次検索(本文を取り寄せて確認)を実施し、その後2人で照合し、不一致に関してはレビューワーCが適宜確認し、研究レビューの対象となる文献を選定した。検索したデータベース(PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web、J-Dream III)において、*L. gasseri* CP2305を摂取させ、腸内環境の改善を評価している文献について、MA、SRまたはRCTに絞り込んだ。

#### (6)データの収集プロセス (PRISMA 声明項目 10)

AとBのそれぞれにおいて独立に検索を行い *L. gasseri* CP2305以外の成分との併用、プラセボ対照試験でない、経口以外の方法による投与、疾病罹患者のみを対象としている場合、動物実験、関与成分の同等性が確認できない文献を除外し、適格基準 (PRISMA 声明項目 6) に示した健常成人に対する腸内環境の改善を評価しているヒト介入試験に関する文献を抽出した (別紙様式 (V) -5、(V) -7 参照)。

#### (7)データ項目 (PRISMA 声明項目 11)

評価対象文献について、文献番号、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(主要、副次)、害、査読の有無を記載した (別紙様式 (V) -7 参照)。

#### (8)個々の研究のバイアス・リスク (PRISMA 声明項目 12)

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

二次検索で選定した文献の腸内環境の改善に関する評価項目（アウトカム）について、それぞれバイアス・リスクを評価した。本研究レビューでは、個別の文献のバイアス・リスク、非直接性について「高」、「中／疑い」、「低」の3段階で評価を行った。バイアスの評価項目は、選択バイアス（(1) ランダム化、(2) 割付の隠蔽）、盲検性バイアス（(3) 参加者、(4) アウトカム評価者）、症例減少バイアス（(5) [ITT、FAS、PPS]、(6) 不完全アウトカムデータ）、(7) 選択的アウトカム報告、(8) その他のバイアスの8項目について評価した。非直接性については、対象、介入、対照、アウトカムについて評価した。バイアス・リスクと非直接性について個別の項目の評価の他に、まとめとして項目全体についても同様に3段階で評価した（別紙様式 (V) -11a 参照）。

### (9)要約尺度（PRISMA 声明項目 13）

効果指標である腸内環境の改善に関する評価指標である「便性状」はカテゴリースケール、「糞便中の細菌叢」は連続変数で示されていた。よって各群内の前後の平均値・平均値差・p 値、介入群と対照群間の平均値差・p 値を記した（別紙様式 (V) -11a 参照）。

### (10)結果の統合（PRISMA 声明項目 14）

メタアナリシスを実施していないため、対応していない。

### (11)全研究のバイアス・リスク（PRISMA 声明項目 15）

バイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアスについて、個々の研究のバイアス・リスクを反映し評価した。また、出版バイアスを回避するため、UMIN-CTR の検索も実施した。（別紙様式 (V) -13a 参照）。

### (12)追加的な解析（PRISMA 声明項目 16）

本研究レビューでは、結果の統合および追加的な解析は実施しなかった。

## 結果

### (1) 研究の選択（PRISMA 声明項目 17）：別紙様式 (V) -5、(V) -6、(V) -8 および (V) -10 参照

対象論文抽出までのフローチャートを別紙様式 (V) -6 に示した。一次検索では PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web、J-Dream III、UMIN-CTR を対象として、検索式により 29 報の文献を抽出した。二次検索では、MA、SR は採用文献がなく、RCT 論文 5 報が採用された。なお、二次検索にて除外した文献については、その理由とともに、除外論文リストを別紙様式 (V) -8 にまとめた。以下に採用文献を記す。

- [1] Sawada D. et al., Effect of continuous ingestion of a beverage prepared with *Lactobacillus gasseri* CP2305 inactivated by heat treatment on the regulation of intestinal function, *Food Research International* 79 (2016), 33–39.
- [2] Sugawara T. et al., Regulatory effect of paraprobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 on gut environment and function, *Microbial Ecology in Health & Disease* 27(2016), Article No.30259.
- [3] Sawada. D et al, Daily intake of *Lactobacillus gasseri* CP2305 improves

mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course, *Journal of Functional Foods* 31 (2017) 188-197

- [4] Nishida K. et al., Daily administration of paraprobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students, *Journal of Functional Foods* 36 (2017) 112-121
- [5] Nishida K. et al., Health benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Nutrients* 11 (2019) Aug 10;11(8):1859.

## (2) 研究の特性 (PRISMA 声明項目 18) : 別紙様式 (V) -7 参照

抽出した 5 報いずれも日本人を対象とした査読付きの RCT 論文であった。いずれの文献も英語で記述されていた。Sawada らの論文 (2016) は、20-70 歳の便秘気味 (排便回数が週に 4 回未満) または排便回数が多い (週に 10 回以上) の者 39 名を対象としており、殺菌発酵乳由来の *L. gasseri* CP2305 を 1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個摂取させ、3 週間の介入後、2 週間の観察期間を設けていた。Sugawara ら (2016) の論文は、20-70 歳の便秘気味 (排便回数が週に 4 回以下) または排便回数が多い (週に 10 回以上) の者 118 名を対象としており、菌体粉末由来の *L. gasseri* CP2305 を 1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個摂取させ、3 週間の介入後、2 週間の観察期間を設けていた。Sawada らの論文 (2017) は、健常医学生男子 24 名を対象としており、殺菌発酵乳由来の *L. gasseri* CP2305 を 1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個摂取またはプラセボの摂取を 4 週間介入後、3 週間の休止期の後、再び殺菌発酵乳由来の *L. gasseri* CP2305 を 1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個摂取またはプラセボの摂取を 4 週間実施するクロスオーバー試験で実施された。Nishida らの論文 (2017) は、22-35 歳の健常な医学部 6 年生 69 名を対象としており、菌体粉末由来の *L. gasseri* CP2305 を 1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個含む飲料を摂取させ、12 週間の介入後、7 週間の後観察期間を設けていた。Nishida らの論文 (2019) は、健常な医学部 6 年生 60 名を対象としており、菌体粉末由来の *L. gasseri* CP2305 を 1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個含むタブレットを摂取させ、24 週間の介入後、2 週間の後観察期間を設けていた。

## (3) 研究内のバイアス・リスク (PRISMA 声明項目 19) : 別紙様式 (V) -11a 参照

別紙様式 (V) -11a に記した 8 項目について A と B がそれぞれ独立して評価を行い、不一致時に C が適宜判断した。採用した論文 2 報は、いずれもバイアス・リスクは低と判断した。非直接性は、全項目 0 であり、非直接性なしと評価した。2 報中、2 報で有意差があったため、「非一貫性：低 (0)」と評価した。

## (4) 個別の研究の結果 (PRISMA 声明項目 20) : 別紙様式 (V) -7、(V) -11a および (V) -14 参照

採用論文 5 報中 5 報において腸内環境の改善 (便性状の改善および糞便中の細菌叢) に肯定的な結果が得られた。*L. gasseri* CP2305 の摂取との関連が疑われる重篤な有害事象は報告されなかった。

以下に採用文献の要約を記載する。



- [1] Sawada ら(2016)は、20-70 歳の便秘気味（排便回数が週に 4 回未満）または排便回数が多い（週に 10 回以上）の者 39 名に *Lactobacillus gasseri* CP2305 の加熱殺菌処理発酵乳を配合し菌体を  $1 \times 10^{10}$  個含む飲料またはプラセボを 3 週間摂取させる RCT 試験を実施した。その結果、便量がプラセボと比較して増加傾向 ( $p=0.06$ ) を示し、便の色については、プラセボと比較して有意に改善を示した ( $p<0.05$ ) ことを報告した。また、糞便中の細菌叢についても、*Clostridium cluster IV* がプラセボと比較して有意に増加したことを報告した。
- [2] Sugawara らは、20-70 歳の便秘気味（排便回数が週に 4 回以下）または排便回数が多い（週に 10 回以上）の者 118 名に *Lactobacillus gasseri* CP2305 の殺菌菌体粉末を  $1 \times 10^{10}$  個含有する飲料またはプラセボを 3 週間摂取させる RCT 試験を実施した。その結果、1 週間当たりの便通のあった日数がプラセボと比較して有意に増加し ( $p=0.035$ ) を示し、便臭については、プラセボと比較して有意に改善を示し ( $p=0.04$ )、便の色についてはプラセボと比較して改善傾向を示した ( $p=0.059$ ) ことを報告した。また、糞便中の細菌叢についても、*Clostridium cluster IV* がプラセボと比較して有意に減少し、*Bifidobacterium* がプラセボと比較して有意に増加したことを報告した。
- [3] Sawada ら (2017) は、健康な医学生 24 名に、I 期に 4 週間 *Lactobacillus gasseri* CP2305 の殺菌菌体粉末を  $1 \times 10^{10}$  個含有する粉末を摂取し、休止期 3 週間を経て、II 期に 4 週間プラセボを摂取させるグループあるいは、I 期にプラセボを 4 週間摂取させ、休止期 3 週間を経て、II 期に 4 週間 *Lactobacillus gasseri* CP2305 の殺菌菌体粉末を  $1 \times 10^{10}$  個含有する粉末を摂取させるグループに無作為に分けて実施する無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験を実施した。その結果、便性状では有意な差は認められなかったが、糞便中の細菌叢については、*Enterobacteriaceae* がプラセボと比較して有意に減少したことを報告した。
- [4] Nishida ら (2017) は、22-35 歳の健常な医学部 6 年生 69 名に、菌体粉末由来の *Lactobacillus gasseri* CP2305 を 1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個含む飲料または、プラセボを 12 週間摂取させる RCT 試験を実施した。その結果、高ストレスな状況下における 1 週間当たりの排便回数は、プラセボと比較して有意な差が認められ ( $p<0.001$ )、*Lactobacillus gasseri* CP2305 摂取群は、正常である 1 週間当たり 7 回に近づいたのに対して、プラセボ群は増加していた。また、排便量についても、高ストレスな状況下において、プラセボと比較して有意な差が認められ ( $p<0.001$ )、*Lactobacillus gasseri* CP2305 摂取群は、減少したのに対してプラセボ群は増加していた。
- [5] Nishida ら (2019) は、健常な医学部 6 年生 60 名に、菌体粉末由来の *Lactobacillus gasseri* CP2305 を 1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個含むタブレットまたは、プラセボを 24 週間摂取させる RCT 試験を実施した。その結果、高ストレスな状況下において、便の色についてはプラセボと比較して改善 ( $p=0.002$ ) したことを報告した。また、糞便中の細菌叢についても、ストレスフルな状況下において、プラセボと比較して *Lactobacillus gasseri* CP2305 摂取群は、*Bifidobacterium* は有意に減少を抑制し ( $p<0.05$ )、*Streptococcus* および *Lachnospiraceae*; *Other* は、有意に減少した ( $p<0.05$ )

ことを報告した。

(5) 結果の統合 (PRISMA 声明項目 21) : 別紙様式 (V) -13a 参照

メタアナリシスを実施していないので、対応していない。

(6) 全研究のバイアス・リスク (PRISMA 声明項目 22) : 別紙様式 (V) -11a、13a 参照

全ての採用文献における、全体のバイアス・リスクは低かった。非直接性のバイアス・リスク、不精確性のバイアス・リスクおよび非一貫性のバイアス・リスクはいずれも低かった。出版バイアスについては UMIN-CTR の活用が進んでいないことから、その可能性は否定できないと判断した。

考察

(1) エビデンスの要約 (PRISMA 声明項目 24)

主要アウトカムである便性状については、5 報中 2 報で便の色が明るくなり、5 報中 1 報で便の臭い、排便回数の増加、排便量の増加が確認された。また、高ストレスな状況下における試験においても、排便回数は正常化し、排便量も過度な増加を抑えており、評価された 5 報中 4 報で肯定的な内容であった。一方、副次のアウトカムである腸内菌叢については、評価された 4 報中 1 報で善玉菌である *Bifidobacterium* の増加が確認された。また、高ストレスな状況下では、*Bifidobacterium* は、減少を抑制していた。*Clostridium clusterIV* については、1 報で有意に増加、1 報では有意に減少という結果であったが、研究内においてはともに肯定的な内容であった。健常者を対象とした試験では、*Enterobacteriaceae* がプラセボ摂取群と比較して有意に減少していた。この菌種には、大腸菌やサルモネラ菌などの食中毒菌の原因菌などのグラム陰性桿菌などが多く所属している。さらに高ストレスな状況下においては、*Streptococcus* および *Lachnospiraceae; Other* は、有意に減少した。腸内環境改善作用としては、腸内有用菌を増加させ腸内腐敗菌を減少させることにより、便秘を防ぎ、腸内腐敗菌が作り出す有害物質の産生を抑え、排出を促進させる働きを指している<sup>(参考文献 4)</sup>。便の色は腸内において便が滞留している時間が長いほど水分を失い黒くなり、便の臭いについても腐敗細菌の増加によって悪臭成分が増加するため悪くなる。従って便性状の改善は、腸内環境の改善によるものと考えられる。

機能性関与成分である、*L. gasseri* CP2305 は、乳酸菌の 1 種である。全 5 報の内 3 報は試験食品が飲料形態、1 報はタブレット、1 報は粉末であった。飲料を用いた試験の内、1 報の論文に用いた試験食は、*L. gasseri* CP2305 の発酵乳を加熱処理にて殺菌し、飲料に仕上げたものである。残り 2 報の論文に用いた試験食は、培地にて *L. gasseri* CP2305 の菌体を培養し、集菌、殺菌、乾燥により、菌体粉末を調整し、飲料に仕上げたものである。タブレットを用いた試験では *L. gasseri* CP2305 の菌体を培養し、殺菌・乾燥した菌体粉末を使用しており、粉末は発酵乳を粉末化したものである。菌自体は同一の株であり、培養条件は異なるがともに殺菌された菌体を  $1 \times 10^{10}$  個/本含んでいる。届出食品は、殺菌された菌体粉末を配合しており、定性的同等性としては、1 報の

論文に記載の試験食と同様の製造方法である。また、*L. gasseri* CP2305 は、1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個の摂取量で、本機能を発揮しており、PICO を満たす *L. gasseri* CP2305 の摂取量は、1 日当たりを  $1 \times 10^{10}$  個であることが示された。従って、*L. gasseri* CP2305 を 1 日当たり  $1 \times 10^{10}$  個摂取することで、腸内環境の改善に効果があると判断した。

対象論文 5 報とも日本人を対象としており、ともに 20 代～70 代と幅広い年代を対象としていることから、広く日本人に適用できると考えられる。

主要アウトカムが示しているのは、*L. gasseri* CP2305 を摂取すると、便性状が改善したということであり、副次アウトカムが示しているのは、腸内菌叢が変化したということである。本研究レビューでは、便性状については、2 報は、軽度の便秘症状を持つ健常者が排便回数の増加を示し、2 報は、ストレスフルな環境下におかれた健常者において、排便回数が過多の状況から排便回数を減少させたという結果であった。一方健常者を対象とした試験では、*L. gasseri* CP2305 の摂取によって便性状の変化は認められなかったが、対象者が健常者であり正常な排便状況においては、過度の排便が生じなかったと考えられる。便性状については排便が過多でも便秘でも不快であり、1 日 1 回程度の適度な排便があることが QOL でも望ましいと考えられる。よって、本研究レビューで採用された論文のいずれの場合でも、便性状は改善し、通常の排便状況では過度の排便が生じなかったと結論付けることが可能と考えられる。

以上より表示しようとする機能性は、*L. gasseri* CP2305 を摂取することで腸内環境が改善するということであり、総合的に判断するとアウトカムから当該機能性を表示することは適切であると考えられる。

## (2) 限界 (PRISMA 声明項目 25)

本レビューでは、英語データベース 2 件、日本語データベース 2 件の検索を実施したため検索の網羅性は高いと考えられる。一方で UMIN-CTR の活用が進んでいないことから、出版バイアスの可能性は否定できない。またアウトカムレベルやレビューレベルで限界となる項目は認められなかったが、採用論文数が 5 報であり、今後も関連した論文が出版される可能性があり、注視する必要があると考えられる。

## (3) 結論 (PRISMA 声明項目 26)

本研究レビューでは、リサーチクエスチョンを (P) 「健常成人に」、(I) 「*L. gasseri* CP2305 を摂取させると」、(C) 「プラセボを摂取した場合と比較して」、(O) 「腸内環境が改善されるか」として、RCT 研究を主な対象として、日本語文献及び海外文献の検索を行い、*L. gasseri* CP2305 摂取による腸内環境の改善について実施した。その結果、便性状の改善、腸内細菌叢の改善を示した。乳酸菌の殺菌体における腸内環境改善の効果については、依然として不明な点も多く、今後の研究による解明が求められる。

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

### スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューは、アサヒ飲料株式会社の委託により、第三者機関にて行った。

### 各レビューワーの役割

本研究レビューは第三者機関の社員 3 名でおこなった。レビューワーの役割は以下のとおりである。

- A：博士（獣医学）論文の検索・判定、論文の質評価、エビデンスの質の評価
- B：博士（学術）論文の検索・判定、論文の質評価、エビデンスの質の評価
- C：博士（農学）プロトコールの作成、A と B の仲裁（論文の抽出・判定の不一致時）、論文の質およびエビデンスの質の総括、原稿の執筆およびまとめ作業

### PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠

おおむね準拠している。

別紙様式(V)-5 【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

タイトル:機能性関与成分「ガセリ菌CP2305株」(L. gasseri CP2305)の腸内環境改善に関する研究レビュー(SR)
リサーチクエスチョン:(P)健常者に、(I)L. gasseri CP2305を摂取させると、(C)プラセボを摂取した場合と比較して、(O)腸内環境が改善されるか?
日付:2021年5月21日
検索者:レビューワーA、B

データベース:PubMed

#	検索式	文献数
#1	("lactobacillus gasseri"[MeSH Terms] OR ("lactobacillus"[All Fields] AND "gasseri"[All Fields]) OR "lactobacillus gasseri"[All Fields]) AND CP2305[All Fields]	6

データベース:The Cochrane Library

#	検索式	文献数
#1	Lactobacillus gasseri CP2305	2

データベース:医中誌Web

#	検索式	文献数
#1	ガセリ菌CP2305/AL	0
#2	(Lactobacillus/TH or Lactobacillus/AL) and gasseri/AL and CP2305/AL	12

データベース:JdreamⅢ

L	検索式	文献数
L1	Lactobacillus gasseri CP2305	24

データベース:UMIN-CTR

#	検索式	文献数
#1	ガセリ菌CP2305	0

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

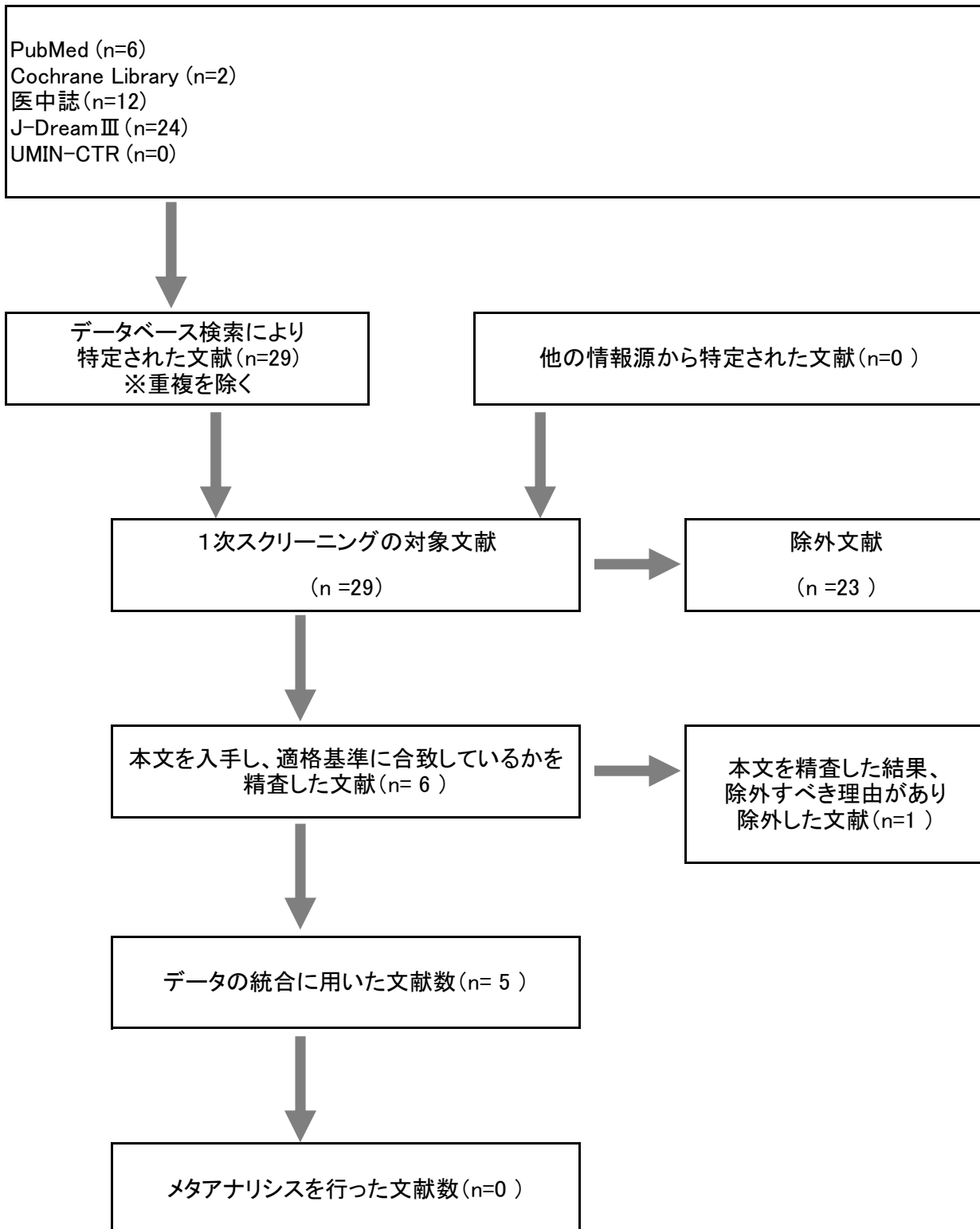
【閲覧に当たっての注意】

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:届く強さの乳酸菌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: 届く強さの乳酸菌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	Sawada D. et al., (日本)	Food Research International 79 (2016) 33-39	Effect of continuous ingestion of a beverage prepared with <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 inactivated by heat treatment on the regulation of intestinal function	プラセボ対照、ランダム化二重盲検並行群間比較試験	(P)便秘気味もしくは排便回数が多い健康者 (I) <i>L. gasseri</i> CP2305を摂取すると (C)プラセボを摂取した場合と比較して (O)腸内環境が改善するか	日本	20-70歳の便秘気味(排便回数が週に4回未満)または排便回数が多い(週に10回以上)の者	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305の殺菌発酵乳を使用し菌体を $1 \times 10^{10}$ 個含む飲料を3週間の摂取	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305を含まない疑似酸乳飲料	PPS	便の性状	糞便中の細菌叢	なし	有
2	Sugawara T. et al., (日本)	Microbial Ecology in Health & Disease 27(2016) Article No.30259	Regulatory effect of paraprobiotic <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 on gut environment and function	プラセボ対照、ランダム化二重盲検並行群間比較試験	(P)便秘気味もしくは排便回数が多い健康者 (I) <i>L. gasseri</i> CP2305を摂取すると (C)プラセボを摂取した場合と比較して (O)腸内環境が改善するか	日本	20-70歳の便秘気味(排便回数が週に4回以下)または排便回数が多い(週に10回以上)の者	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305の殺菌菌体粉末を使用し、菌体を $1 \times 10^{10}$ 個含む飲料を3週間の摂取	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305菌体粉末を含まない飲料	PPS	便の性状	糞便中の細菌叢	なし	有
3	Sawada. D et al., (日本)	Journal of Functional Foods 31 (2017) 188-197	Daily intake of <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course	プラセボ対照、ランダム化二重盲検クロスオーバー試験	(P)健康男性に (I) <i>L. gasseri</i> CP2305を摂取すると (C)プラセボを摂取した場合と比較して (O)心身の状態に影響を及ぼすか	日本	徳島大学の医学部生で健康な男性	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305の殺菌菌体粉末を使用し、菌体を $1 \times 10^{10}$ 個含む粉末を水に溶かし4週間の摂取	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305を含まない脱脂粉乳と酵母エキスを主体とする粉末	ITT	精神状態(STAI、HADS、GHQ-28)、排便状態、VAS、唾液中コルチゾール、PSQI、腸内フローラ		なし	有
4	Nishida K. et al., (日本)	Journal of Functional Foods 36 (2017) 112-121	Daily administration of paraprobiotic <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students.	プラセボ対照、ランダム化並行群間比較試験	(P)健康者 (I) <i>L. gasseri</i> CP2305を摂取すると (C)プラセボを摂取した場合と比較して (O)ストレスの軽減や排便状態が改善するか	日本	22-35歳の健康な医学部6年生	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305の殺菌菌体粉末を使用し、菌体を $1 \times 10^{10}$ 個含む飲料を12週間の摂取	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305菌体粉末を含まない飲料	FAS	ストレス状態(唾液中コルチゾール、便性状、主観的気分)		なし	有
5	Nishida K. et al., (日本)	Nutrients 11 (2019) Aug 10;11(8):1859.	Health Benefits of <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study	プラセボ対照、ランダム化二重盲検並行群間比較試験	(P)健康者 (I) <i>L. gasseri</i> CP2305を摂取すると (C)プラセボを摂取した場合と比較して (O)ストレスの軽減や排便状態が改善するか	日本	健康な医学部6年生	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305の殺菌菌体粉末を使用し、菌体を $1 \times 10^{10}$ 個含むタブレットを24週間の摂取	<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305菌体粉末を含まないタブレット	FAS	ストレス状態(唾液中コルチゾール、便性状、糞便中の細菌叢、主観的気分)		なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	澤田大輔ら	腸内細菌学雑誌 29(2015)、p.112	ラクトバシラスガセリCP2305株:Paraprobioticsとしての整腸効果の検証	会議録のため(原著論文でない)

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:届く強さの乳酸菌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を検索したが未報告研究は認められなかった。				

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

**【閲覧に当たっての注意】**

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

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名：届く強さの乳酸菌W(ダブル)

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Fuller R, Probiotics in man and animals, J. Appl Bactriol, 66, 365-378 (1989)
2	Mitsuoka T, Development of functional foods, Biosci Microbiota Food Health, 33, 117-128, (2014)
3	落合 匠、ストレスの大腸に及ぼす影響に関する実験的研究、日消誌 87 (4) 965-972, 1990
4	辨野義己 プロバイオティクスとして用いられる乳酸菌の分類と効能 モダンメディア57(10)277-287(2011)

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: 届く強さの乳酸菌W(ダブル)

対象	便秘気味もしくは排便回数が多い健康者
介入	L. gasseri CP2305の摂取
対照	プラセボを摂取

\*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	便の性状
-------	------

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								介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント		
	研究コード	研究デザイン	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 平均差	p値	介入群 (前値)	介入群 (後値)				介入群 平均差	p値
1. Sawadaら(2016)			RCT	0			0	0																0	-1	0		
	便の色	数値の記載はないが、本文中に「便の色が明るくなった」と記載されている。該当論文のFig.3Bに記載されている。							p<0.05	ANOVAによる解析																		
	便臭	数値の記載はないが、本文中に「有意差は見られなかった」と記載されている。該当論文のFig.3Cに記載されている。							有意差なし	ANOVAによる解析																		
	排便の頻度	数値の記載はないが、本文中に「有意差は見られなかった」と記載されている。該当論文のFig.3Cに記載されている。							有意差なし	ANOVAによる解析																		
2. Sugawaraら(2016)	RCT	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	便通があった日数(1週間当たり)	数値の記載はない。該当論文のFig.3(a)に記載されている。					p=0.035	ANOVAによる解析				
																	便の色	数値の記載はないが、本文中に「便の色がわずかに明るくなった」と記載されている。該当論文のFig.3(b)に記載されている。					p=0.059	ANOVAによる解析				
																	便臭	数値の記載はないが、本文中に「有意な改善を示した」と記載されている。該当論文のFig.3(c)に記載されている。					p=0.040	ANOVAによる解析				
3.Sawadaら	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	Abdominal pain(腹痛)	13.76±5.17	NA	5.30±3.39	0.146	13.64±5.63	NA	-5.36±3.54	0.156	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析
																	Heavy stomach(胃が重い)	12.76±5.25	NA	5.68±3.61	0.144	12.72±5.66	NA	-5.62±3.71	0.158	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析
																	Anorexia(食欲不振)	5.33±2.31	NA	8.74±4.23	0.065	7.85±3.48	NA	-4.38±4.74	0.377	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析
																	Borborygmus(腹鳴)	12.78±4.53	NA	4.84±6.33	0.46	23.38±5.80	NA	-10.08±6.62	0.153	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析
																	Color tone(色調)	8.79±3.22	NA	1.98±2.20	0.385	13.12±3.98	NA	-2.29±2.30	0.339	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析
																	Defecation frequency(便通)	14.18±4.09	NA	6.10±6.50	0.366	15.09±5.01	NA	2.75±6.79	0.693	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析
																	Abdominal fullness(腹部膨満感)	15.56±5.43	NA	4.55±5.35	0.412	19.78±5.48	NA	-2.25±5.58	0.694	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析
																	Diarrhoea(下痢)	21.14±5.89	NA	-0.45±7.28	0.952	23.53±7.00	NA	-5.61±7.60	0.475	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析
																	Abdominal discomfort(腹部不快)	18.43±4.53	NA	-3.20±4.13	0.453	17.90±5.40	NA	-1.81±4.31	0.682	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析
																	Constipation(便の回数)	16.02±5.56	NA	-0.41±4.81	0.933	11.17±3.92	NA	-5.90±5.23	0.28	NA	有意差なし	ANCOVAによる解析

4. Nishidaらa(2017)	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	排便回数	数値の記載はないが、本文中に「有意な改善を示した」と記載されている 該当論文のFig.6(a)に記載されている。									p<0.001	ANOVAによる解析
																	排便量	数値の記載はないが、本文中に「有意な改善を示した」と記載されている 該当論文のFig.6(b)に記載されている。									p<0.001	ANOVAによる解析
5. Nishidaらb(2019)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	排便回数	9.2±0.8	9.2±1.1	NA	NA	9.6±0.7	9.5±0.8	NA	NA	NA	有意差なし	12週間： ANOVAによる解析
																		9.2±0.8	9.1±0.7	NA	NA	9.6±0.7	9.4±1.0	NA	NA	NA		24週間： ANOVAによる解析
																	排便量	26.0±3.1	25.0±4.0	NA	NA	25.3±2.4	25.4±2.3	NA	NA	NA	有意差なし	12週間： ANOVAによる解析
																		26.0±3.1	24.6±2.5	NA	NA	25.3±2.4	24.2±2.1	NA	NA	NA		24週間： ANOVAによる解析
																	便の形	4.0±0.1	3.6±0.2	NA	NA	4.0±0.1	4.0±0.1	NA	NA	NA	有意差なし	12週間： ANOVAによる解析
																		4.0±0.1	3.7±0.2	NA	NA	4.0±0.1	3.7±0.1	NA	NA	NA		24週間： ANOVAによる解析
																	便の色(明るさ)	3.6±0.1	3.2±0.1	NA	NA	3.5±0.1	3.6±0.2	NA	NA	NA	p=0.002	12週間： ANOVAによる解析
																		3.6±0.1	3.3±0.1	NA	NA	3.5±0.1	3.6±0.1	NA	NA	NA		24週間： ANOVAによる解析

コメント(該当するセルに記入)

1. Sawadaら(2016)																		該当論文 中に図の み記載	該当論文 中に図の み記載	該当論文 中に図の み記載	群内比較 は記載な し	該当論文 中に図の み記載	該当論文 中に図の み記載	該当論文 中に図の み記載	群内比較 は記載な し	該当論文 中に図の み記載	ANOVAによ る群間比較 p 値	
2. Sugawaraら(2016)																		該当論文 中に図の み記載	該当論文 中に図の み記載	該当論文 中に図の み記載	群内比較 は記載な し	該当論文 中に図の み記載	該当論文 中に図の み記載	該当論文 中に図の み記載	群内比較 は記載な し	該当論文 中に図の み記載	ANOVAによ る群間比較 p 値	
3.Sawadaら																												
3. Nishidaらa(2017)			盲検の記載 がない	盲検の記載 がない	盲検の記載 がない																							ANOVAによ る解析
3. Nishidaらb(2019)																												ANOVAによ る群間比較 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. 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)

商品名: 届く強さの乳酸菌W(ダブル)

対象	便秘気味もしくは排便回数が多い健康者
介入	<i>L. gasseri</i> CP2305の摂取
対照	プラセボを摂取

\*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	糞便中の細菌叢
-------	---------

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																															
	研究コード	研究デザイン	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. Sawadaら			RCT	0	0	0	0	-1																					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Clostridium cluster IV	数値の記載はないが、本文中に「有意に増加した」と記載されている。該当論文のFig.5に記載されている。					有意差あり(数値の記載なし)
	Clostridium cluster XVIII	数値の記載はない。該当論文のFig.5に記載されている。							有意差なし	ANOVAによる解析																																			
		Clostridium cluster XI									数値の記載はない。該当論文のFig.5に記載されている。					有意差なし	ANOVAによる解析																												
											Clostridium subcluster XIVa	数値の記載はない。該当論文のFig.5に記載されている。						有意差なし	ANOVAによる解析																										
												Bifidobacterium	数値の記載はない。該当論文のFig.5に記載されている。							有意差なし	ANOVAによる解析																								
													Lactobacillales	数値の記載はない。該当論文のFig.5に記載されている。								有意差なし	ANOVAによる解析																						
														Bacterioides	数値の記載はない。該当論文のFig.5に記載されている。									有意差なし	ANOVAによる解析																				
															Prevotella											数値の記載はない。該当論文のFig.5に記載されている。														有意差なし	ANOVAによる解析				
																										others	数値の記載はない。該当論文のFig.5に記載されている。															有意差なし	ANOVAによる解析		
2. Sugawaraら	RCT	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Clostridium cluster IV	数値の記載はないが、本文中に「有意に減少した」と記載されている。該当論文のFig.6に記載されている。					p<0.003	ANOVAによる解析																					
																		Clostridium cluster XVIII	数値の記載はない。該当論文のFig.6に記載されている。						有意差なし	ANOVAによる解析																			
																			Clostridium cluster XI	数値の記載はない。該当論文のFig.6に記載されている。							有意差なし	ANOVAによる解析																	
																				Clostridium cluster IX	数値の記載はない。該当論文のFig.6に記載されている。								有意差なし	ANOVAによる解析															
																					Clostridium cluster XIVa	数値の記載はない。該当論文のFig.6に記載されている。									有意差なし	ANOVAによる解析													
																						Bifidobacterium											数値の記載はないが、本文中に「有意に増加した」と記載されている。該当論文のFig.6に記載されている。					p<0.008	ANOVAによる解析						
																																	Lactobacillales	数値の記載はない。該当論文のFig.6に記載されている。						有意差なし	ANOVAによる解析				
																																		Bacterioides	数値の記載はない。該当論文のFig.6に記載されている。							有意差なし	ANOVAによる解析		
																																			Prevotella	数値の記載はない。該当論文のFig.6に記載されている。								有意差なし	ANOVAによる解析
others	数値の記載はない。該当論文のFig.6に記載されている。					有意差なし	ANOVAによる解析																																						



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: 届く強さの乳酸菌W(ダブル)

対象	便秘気味もしくは排便回数が多い健常者
介入	<i>L. gasseri</i> CP2305の摂取
対照	プラセボを摂取

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

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

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント
								効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)		
腸内環境の改善(便性状、腸内菌叢)	RCT/5	0	0	0	0	0	該当しない	定性的レビューのため統合せず						介入群 vs 対照群 平均差	採用論文5報ともいずれも <i>L. gasseri</i> CP2305を摂取によりプラセボ品の摂取と比較して有意に肯定的結果を得られた為エビデンスの強さはAとした。

コメント(該当するセルに記入)

腸内環境の改善(便性状、腸内菌叢)							観察研究でないため	定性的レビューのため統合せず							
-------------------	--	--	--	--	--	--	-----------	----------------	--	--	--	--	--	--	--

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14 【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:届く強さの乳酸菌W(ダブル)

リサーチ クエスチョン	(P)「健常者に」、(I)「 <i>L. gasseri</i> CP2305を摂取させると」、(C)「プラセボを摂取した場合と比較して」、(O)「腸内環境が改善されるか」
P	健常者に
I(E)	<i>L. gasseri</i> CP2305の摂取
C	プラセボを摂取

O1	腸内環境の改善(便性状、腸内菌叢)
バイアスリスクの まとめ	採用論文5報は、いずれもRCTであった。また、解析対象集団はPPSの論文が2報存在したが、各論文のバイアスリスクは、いずれも低いと判断した。
非直接性の まとめ	採用論文5報は、いずれも日本人健常男女を対象とし、幅広い年齢層から被験者を選定していることから非直接性はいずれも低いと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	便性状や腸内環境は、採用論文5報においていずれも改善を示した。よって非一貫性は低いと判断した。
コメント	

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。



商品名: 届く強さの乳酸菌W(ダブル)

(1) 評価結果

*Lactobacillus gasseri* CP2305の腸内環境改善について調べるためにリサーチクエスチョンを(P)「健常成人に」、(I)「*L. gasseri* CP2305を摂取させると」、(C)「プラセボを摂取した場合と比較して」、(O)「腸内環境が改善されるか」と設定し、研究レビューを実施した。

その結果、5報のRCT論文が採用された。主要アウトカムである便性状については、5報中3報で便の色が明るくなり、5報中1報で便の臭い及び、排便量の増加、5報中2報で排便回数の増加が確認された。また、5報中1報でストレスが高い状況下において排便回数は正常化(1週間当たり7回)に近づき、排便量は減少した。一方、副次のアウトカムである腸内菌叢については、4報中1報で善玉菌である*Bifidobacterium*の増加が確認され、ストレスが高い状況下においては、*Bifidobacterium*の減少が抑制された。総体としては、腸内環境改善に関して肯定的な内容であった。

殺菌体であるガセリ菌CP2305株(*L. gasseri* CP2305)菌体は、摂取することにより消化管粘膜と相互作用をし、腸管の自律神経系に作用し調節する(脳腸相関)ことで、ストレス軽減、整腸をもたらす、さらには腸内環境の改善にも寄与すると考えられる。従って、従来の生菌体を摂取するプロバイオティクスやオリゴ糖に代表されるプレバイオティクスとはメカニズムが異なると推察される。自律神経を介したメカニズムにおいては、腸管の環境変化に適合した腸内菌叢に変化すると考えられ、*Clostridium cluster IV*については、1報で有意に増加、1報では有意に減少という結果であったが、両試験における対象者の開始時の腸内菌叢が同一ではないことも、当該結果の一因であると推察される。乳酸菌の殺菌体による腸内環境改善のメカニズムは、依然として不明な点も多く、今後の研究が望まれる。

(2) 食品性状

食品性状については、採用された文献の食品形状は飲料、タブレットおよび粉末であり、届出食品は飲料形態である。飲料については、一般の食品原料および食品添加物によって構成され、食品の消化や機能性関与成分に与える影響はないと考えられる。菌体の性状としては採用された5報の内、4報は殺菌体であるが、1報は生菌体である。殺菌体の内、1報は乳をガセリ菌CP2305株(*L. gasseri* CP2305)で発酵させた発酵乳を殺菌したものであり、残り3報はガセリ菌CP2305株(*L. gasseri* CP2305)を培地で培養し、集菌後、殺菌、乾燥させた菌体粉末である。届出食品に用いる原料としては、3報と同様の製造工程にて調整した菌体粉末を使用するため、機能性関与成分の定性的同等性を保たれていると考える。

(3) 一日当たりの摂取目安量

採用された5報の摂取量は、1報が190g、2報が200mlであり届出食品は100mlである。また、1報はタブレット形状、1報は粉末形状(2.5g)であった。いずれの容量においても飲料の摂取量としては適切な範囲であると考えられる。機能性関与成分の1日当たりの摂取目安量は、菌数として $1 \times 10^{10}$ 個であり、採用された5報とも $1 \times 10^{10}$ 個で効果を発揮していることから、定量的同等性についても問題ないと考えられる。

(4) 対象者

対象者は、採用された5報ともに便秘気味あるいは排便回数の多い日本人の健常成人または、健常男性で20代~70代と幅広い年代を対象としていることから、広く日本人に適用できると考えられる。

(5) SRI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

腸内環境改善作用としては、腸内有用菌を増加させ腸内腐敗菌を減少させることにより、排便回数の減少や過多を防ぎ、腸内腐敗菌が作り出す有害物質の産生を抑え、便の排出を適度に促進させる働きを指している。本レビューにおける主要アウトカムは、便性状の改善であり、副次アウトカムは腸内菌叢の改善である。便性状の改善では、採用論文2報では排便回数が少ない被験者が増加し、採用論文2報では、排便回数過多の被験者が減少した。いずれの場合も、1日1回程度の適度な排便回数へ変化しており、便性状の改善が認められたと結論付けた。従って、ガセリ菌CP2305株(*L. gasseri* CP2305)の摂取により便性の改善と腸内菌叢の改善が見られたことから、表示しようとする機能性として「腸内環境を改善する」という機能性を表示することは総合的に見て適切であると考えられる。

【閲覧に当たっての注意】

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