

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ピルクル ミラクルケア a
機能性関与成分名	乳酸菌 NY1301 株
表示しようとする機能性	本品には乳酸菌 NY1301 株が含まれます。 <u>乳酸菌 NY1301 株には、睡眠の質を改善することにより日常生活の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。</u> さらに、腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保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^{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。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- （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}。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 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：乳酸菌 NY1301 株の疲労感と睡眠の質の改善作用に関する研究レビュー

商品名：ピルクル ミラクルケア a

機能性関与成分名：乳酸菌 NY1301 株

表示しようとする機能性：本品には乳酸菌 NY1301 株が含まれます。乳酸菌 NY1301 株には、睡眠の質を改善することにより日常生活の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。さらに、腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ機能があることが報告されています。

作成日：2022 年 3 月 24 日

届出者名：日清ヨーク株式会社

抄 録

【目的】

成人健常者に対する乳酸菌 NY1301 株の摂取により疲労感および睡眠の質が改善するか検証することを目的とした。

【方法】

リサーチクエスチョン、PICO に基づいた検索式を設定し、英語および日本語の 3 種の文献データベース（PubMed、JDreamIII、CiNii Articles）にて検索を実施した。抽出した文献は適格基準に照らし合わせ選別した。乳酸菌 NY1301 株を含有した食品の有用性を検証している文献について、文献の質およびエビデンス総体の質を評価した。

【結果】

検索により 8 報の文献を抽出し、1 次・2 次スクリーニングに付した。1 次スクリーニングにて適格基準に該当しない 7 報を除き、2 次スクリーニングにて残り 1 報を精査した結果、最終的にこの 1 報を採用した。この 1 報の文献の質およびエビデンス総体の質の評価を行い、それらの結果を表示しようとする機能性との関連において評価した。その結果、乳酸菌 NY1301 株の摂取により、睡眠の質の改善による日常生活の疲労感の改善が認められたため、表示しようとする機能性「乳酸菌 NY1301 株には、睡眠の質を改善することにより日常生活の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。」は妥当と判断した。採用した文献での臨床試験が日本で実施されていることより、日本人への外挿性の問題はないと判断した。

【結論】

本研究レビューの結果より、乳酸菌 NY1301 株 600 億個/日、12 週間の摂取によって、疲労感の自覚のある成人健常者の、睡眠の質の改善による日常生活の疲労感を軽減する機能があることが確認された。出版バイアスや症例減少バイ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

アスの可能性が否定できず、中等度のバイアスリスクがあるものと判断した。

はじめに

PRISMA 声明チェックリスト項目 3：論拠

仕事上の問題や人間関係などで、職場や家庭のあらゆる所でストレスを感じることは多い。厚生労働省による 2019 年の「国民生活基礎調査の概況」によると¹⁾、回答者の約半数 47.9%が日常生活での悩みやストレスがあると回答している。疲労はストレスの過重蓄積によって陥る状態と定義されているが²⁾、疲労を放っておくと、思考力低下、注意力低下、眼のかすみ、頭痛、肩こり、腰痛などにつながる³⁾ため、疲労対策は健康の維持にとって重要と思われる。

疲労の感覚として認識される疲労感と睡眠は密接な関係にあり、睡眠時間が短いと疲労感をより感じたりすることが報告されている⁴⁾。睡眠の質の改善は疲労感の軽減に繋がるのが規定できる。

近年、プロバイオティクスの腸内環境改善作用による様々な健康増進効果が一般消費者にも認識され、ヨーグルト以外にも飲料や菓子などへの配合も盛んである。「脳腸相関」という用語にも表れているように、腸内細菌叢は精神心理にも影響を及ぼしており、乳酸菌の睡眠改善効果なども報告されている⁵⁾。

本機能性関与成分の乳酸菌 NY1301 株は、腸内の環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ関与成分として、2001 年に特定保健用食品の許可を受けた乳酸菌である（許可番号 399）。ヨーグルトや乳酸菌飲料として市販され、科学的根拠を持ったプロバイオティクス補給源として活用されている。

乳酸菌 NY1301 株の有用性を示した研究は数多く公表されているが、疲労感と睡眠の質に関する研究レビューは確認されていない。科学的根拠の質を高める可能性を鑑み、今回研究レビューを実施することは有意義であると考えられる。

項目 4：目的

本研究レビューでは、疲労感の自覚のある健常成人が乳酸菌 NY1301 株の摂取により一時的な疲労感と睡眠の質が改善するかを検証することを目的としたため、下記の PICO を設定した。

<PICO>

P：健常成人

I：乳酸菌 NY1301 株の経口摂取

C：プラセボの経口摂取

O：疲労感、睡眠の質の改善

方法

項目 5：プロトコールと登録

公益財団法人日本医療機能評価機構「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」を参考にプロトコールを設定した（2022 年 1 月 10 日）。プロトコールの登録は行わなかった。

項目 6～9：適格基準、情報源、検索、研究の選択

PICO に基づき、言語バイアスを考慮して日本語および英語の 3 種のデータベ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

ース (PubMed、JDreamⅢ、CiNii Articles) を用いて、別紙様式(V)-5 に示した検索式を用いて検索した (検索日: 2022年2月27日)。文献採用の適格基準および除外基準は下記のように定めた。ハンドサーチは行わなかった。

<適格基準>

- ①査読誌であること
- ②18歳以上を対象とした試験であること
- ③無作為化比較試験 (RCT) またはそれに準じる試験であること
- ④機能性関与成分 (乳酸菌 NY1301 株) の投与量の記載があること

<除外基準>

- ② PICO に合致しない試験
- ②乳酸菌 NY1301 株以外に疲労感や睡眠の質の改善に影響を及ぼすことが明らか成分を含有する被験食品を用いた試験
- ③原著論文以外の論文

項目 10、11: データの収集プロセス、データ項目

文献検索はレビューワー2名 (A および B) で協議の上検索式を設定し、1名が検索を実行した。スクリーニングはレビューワー2名 (A および B) が独立して行ったが、不一致がある場合は協議の上決定した。疑義が生じた場合はレビューワーCが仲裁に入った。スクリーニング結果は別紙様式 (V) -7 に記載した。除外文献および除外理由は別紙様式 (V) -8 に記載した。論文著者への連絡は行わなかった。

項目 12: 個別研究のバイアスリスク

採用した個別研究の質評価は「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2020」を参考に実施した。バイアスリスクの評価は、レビューワー2名 (A および B) が独立して行い、①選択バイアス (ランダム化、割り付けの隠蔽)、②盲検性バイアス (参加者)、③盲検性バイアス (アウトカム評価者)、④症例減少バイアス (解析方法、不完全アウトカムデータ)、⑤選択的アウトカム報告、⑥その他のバイアスについて評価した。各項目のバイアスは、リスクに応じて「高 (-2)」、「中/ 疑い (-1)」、「低 (0)」で評価し、まとめは“高 (-2)”, “中 (-1)”, “低 (0)” の3段階で評価した。結果は別紙様式 (V) -11a に記載した。

項目 13、14: 要約尺度、結果の統合

メタアナリシスを実施していないため、要約の尺度および結果の統合については実施しなかった。

項目 15: 全研究のバイアスリスク

エビデンス総体の質評価に関しては同様に「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」を参考に実施した。バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性の総体評価を行い、エビデンスの強さを評価した。評価結果は別紙様式 (V) -13a にエビデンス総体の質評価の結果としてサマリーシートに記載した。

項目 16: 追加的解析

メタアナリシスを実施していないため、追加的解析については実施しなかつ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

た。

結果

項目 17：研究の選択

データベースでの検索により、8報の文献を抽出し、1次スクリーニングを行った。タイトル・要旨を参考に適格基準に該当しない7報を除外した。2次スクリーニングでは、残った1報を取り寄せ精査した。適格基準および除外基準に照らし合わせた結果、最終的に残った1報にて定性的研究レビューを行った。文献検索フローチャートは別紙様式 (V) -6に記載した。1次スクリーニングで除外した7報は、乳酸菌NY1301株以外の菌種も含んだ試験や整腸作用に関する文献であった。採択に関して、評価を実施したレビューワー2名の意見は一致していた。除外した文献はその理由と共に別紙様式 (V) -8に記載した。

項目 18：研究の特性

採用した文献1報の特性を別紙様式 (V) -7に記載した。当該1報はプラセボを対照としたランダム化二重盲検試験で、日本国内で実施された試験であった。当該研究の特性を以下に示す。

(J1) 瀬川修一ら、薬理と治療 49(12), 2135-2148, 2021.

論文は日本語で記述されていた。疲労感の自覚のある日本人成人健常者 154名（男性 70名、女性 84名、平均年齢 42.6±10.3歳）を対象に、1本 65mL中に乳酸菌 NY1301株 600億個を含有する飲料を1日1本、12週間摂取させていた（ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験）。同意撤回による2名の脱落のため152名（被験食品群 75名、プラセボ群 77名）を有効性解析対象としていたことから、解析方法はFASと判断した。

項目 19：研究内のバイアスリスク

採用した文献1報に関して、バイアスリスクの評価をレビューワー2名で独立して行い、結果を別紙様式 (V) -11aに記載した。

当該研究では、割り付けの隠蔽の記載がなく、選択バイアス（割り付けの隠蔽）を「中 (-1)」と判断した。解析方法はFASと判断したため、症例減少バイアス (ITT、FAS、PPS) は「中 (-1)」と判断した。上記以外の研究内バイアスリスクは認められず、全て「低 (0)」と判断し、総合的なバイアスリスクのまとめは「中 (-1)」としてレビューワー2名の意見が一致した。

項目 20：個別の研究の結果

採用された1報の研究結果の要約を示す。

(J1) 瀬川修一ら、薬理と治療 49(12), 2135-2148, 2021.

乳酸菌 NY1301株 600億個/日の12週間の摂取の結果、VASによる疲労感に関しては、摂取12週目にプラセボ群に比べて被験食品群でスコアが有意に低下し、疲労感の軽減が認められた ($p=0.046$)。POMS2 (疲労) では群間有意差は見られなかった。また、VASによる起床時の睡眠状態の変化量に関しては、摂

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

取 4、8、12 週でプラセボ群に比べて被験食品群でスコアが有意に低下し、睡眠の質が改善していた (それぞれ、 $p=0.033$ 、 0.038 、 0.036)。OSA-MA ではどの因子でも群間有意差は見られなかった。

項目 21、23：結果の統合、追加的解析

メタアナリシスを実施していないため、結果の統合および追加的解析については実施しなかった。

項目 22：全研究のバイアスリスク

採用した文献 1 報に関して、全研究のバイアスリスクの評価をレビューワー 2 名で独立して行い、結果を別紙様式 (V) -13a に記載した。

疲労感については、バイアスリスクは「中 (-1)」、非直接性は「低 (0)」、不精確は「中 (-1)」と判断し、採用論文が 1 報であることから非一貫性は評価できなかった。その他のバイアスは出版バイアスが否定できないことから「中 (-1)」とし、エビデンスの強さは「中 (C)」と判断した。

また、睡眠の質については、バイアスリスクは「中 (-1)」、非直接性は「低 (0)」、不精確は「中 (-1)」と判断し、採用論文が 1 報であることから非一貫性は評価できなかった。その他のバイアスは出版バイアスが否定できないことから「中 (-1)」とし、エビデンスの強さは「中 (C)」と判断した。

考察

項目 24：エビデンスの要約

日本語および英語の 3 種のデータベースを用いて検索を行った。スクリーニングの結果 1 報を抽出し、成人健常者を対象とした乳酸菌 NY1301 株の摂取による疲労感および睡眠の質への影響およびバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性の総体評価を行い、エビデンスの強さを評価した。

(1) 有効性について

本研究レビューの結果、乳酸菌 NY1301 株 600 億個/日、12 週間の摂取によって、疲労感の改善が見られた。睡眠の質に関しても、起床時の睡眠の状態の VAS スコアが低下しており改善が見られた。

なお、疲労感の評価に関する VAS は、日本疲労学会の抗疲労臨床評価ガイドラインで推奨されている評価法である⁶⁾。POMS2、OSA-MA についても日本国内で広く使用され、コンセンサスの得られている評価法である。また、睡眠の VAS スコア評価も日本国内でコンセンサスの得られている評価法である⁷⁾。

(2) 機能性関与成分の定量的・定性的同等性について

本研究レビューで評価した乳酸菌 NY1301 株と本品の株は同一の株であることから、定性的に同等と考えられる。また、本品は乳酸菌 NY1301 株を 600 億個/日配合しているため、定量的にも同等である。摂取形態も採用論文の被験食品と同様に飲料であり、同等性に問題はない。

(3) 日本人への外挿性について

本研究レビューで採用した 1 報は日本人が対象となっていることから、本研究レビューの結果を日本人へ外挿可能と判断した。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

(4) エビデンス総体について

採用した1報はランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であり、エビデンスの質は高いと考えられる。エビデンスの強さに関しては、疲労感について、群間有意差がVAS（12週目）でのみ認められ、POMS2では求められていないため、エビデンスの強さは「弱（C）」とした。睡眠の質については、群間有意差がVASの4、8、12週目で認められ、OSA-MAの5因子では認められていないため、エビデンスの強さは「弱（C）」とした。

(5) 有害事象について

採用した1報で試験食品に起因する有害事象はなかった。乳酸菌NY1301株は安全性の高い成分と考えられた。

(6) 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ついて

本研究レビューの結果、乳酸菌NY1301株600億個/日、12週間の摂取によって、疲労感および睡眠の質が改善することが示された。

採用文献の臨床試験では、被験者は健常成人であり、また、除外基準に①昼夜交代制勤務、夜勤、重量運搬系の肉体労働者に従事している者、②慢性疲労症候群、不眠症と診断された者とあることから、「疲労感の自覚」とは「日常生活における疲労感の自覚」と考えられる。このことから、本研究レビューの結果である「疲労感」は「日常生活の疲労感」に読み替えることが妥当と判断した。

また、疲労感と睡眠は密接な関係があり、睡眠時間が短いほど、疲労を主観的に訴える者が増加することが報告されている⁸⁾。したがって、睡眠時間の不足と質の低下が肉体的な疲労感の要因のひとつであると言える。疲労はその自覚症状が病的でない限り、十分な休息や時間、質の良好な睡眠をとれば、回復すると考えられる。採用論文において、睡眠の質が改善したことが疲労感の改善につながったことは十分考えられることから、「睡眠の質を改善することにより日常生活の疲労感を軽減する」ことは妥当と判断した。

以上より、本品の表示しようとする機能性「乳酸菌NY1301株には、睡眠の質を改善することにより日常生活の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。」が妥当であると判断した。

項目 25：限界

研究レベルでは、採用した研究はランダム化二重盲検プラセボ対照試験であることより質は高いと思われるが、選択バイアス（割り付けの隠蔽）および症例減少バイアス（FAS）が疑われた。アウトカムレベルでは、疲労感および睡眠の質に標準偏差の大きさからくる不精確が見られた。

レビューレベルでは、文献の検索を英語と日本語のデータベースに絞ったことから、他言語での論文収集の網羅性の問題や出版バイアスの存在が否定できない問題が残っている。

項目 26：結論

本研究レビューの結果より、乳酸菌NY1301株600億個/日、12週間の摂取によって、睡眠の質を改善することによる日常生活の疲労感の改善に関する機能性が確認された。

したがって、表示しようとする機能性「乳酸菌NY1301株には、睡眠の質を改

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

善することにより日常生活の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。」は妥当と判断した。

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、一般財団法人日本臨床試験協会（JACTA）の研究者が実施した。また、本研究レビューの作成にあたり、一般社団法人日本先端医療医学学会所属の専門知識を有する医師、学識経験者が研究レビュー実施内容の確認及び結論の妥当性の評価を行った。

各レビューワーの役割

レビューワー	担当
外部協力者 A	論文検索、論文選択、データ抽出、各論文の質評価、エビデンス総体の質評価
外部協力者 B	論文検索、論文選択、データ抽出、各論文の質評価、エビデンス総体の質評価、定性的研究レビューの作成
外部協力者 C	各論文の質評価のチェック、エビデンス総体の質評価のチェック、定性的研究レビューのチェック

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。

<参考文献>（別紙様式（V）-10にも掲載）

- 1) 厚生労働省 2019年 国民生活基礎調査の概況
- 2) 渡辺恭良, 疲労の分子神経メカニズムと疲労克服, 日薬理誌 129, 94-98, 2007
- 3) 瀬川修一ら, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NY1301 株含有飲料摂取による疲労感の軽減効果と睡眠の質の改善効果—疲労感の自覚のある被験者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較研究—, 薬理と治療 49(12), 2135-2148, 2021
- 4) 朝日直人ら, 専門学校生の疲労・ストレス感に関するアンケート(第1報), 武蔵丘短期大学紀要 25(2), 37-42, 2017
- 5) 吉川和彦ら, *Lactobacillus brevis* SBC8803 (SBL88TM 乳酸菌) 摂取による睡眠の質改善効果—ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—, 薬理と治療 46(10), 1723-1738, 2018
- 6) 日本疲労学会, 抗疲労臨床評価ガイドライン第5版, 2011
- 7) 堀忠雄, 白川修一郎, 福田一彦監修, 日本睡眠改善協議会編, 応用講座 睡眠改善学, ゆまに書房, 2013
- 8) 山田晋平, 疲労兆候検出に関する検討, 日本人間工学会第51回大会講演集, 2021

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:ピルクル ミラクルケア a

タイトル:乳酸菌NY1301株の疲労感と睡眠の質の改善作用に関する研究レビュー
リサーチクエスト:乳酸菌NY1301の摂取により疲労感と睡眠の質が改善するか? P:健常成人 I:乳酸菌NY1301株の経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:疲労感、睡眠の質の改善
検索者:レビューワーA, B

PubMed(検索日:2022年2月27日)

#	検索式	文献数
1	"lactobacillus casei"[MeSH Terms] OR ("lactobacillus"[All Fields] AND "casei"[All Fields]) OR "lactobacillus casei"[All Fields] OR ("lactobacillus paracasei"[MeSH Terms] OR ("lactobacillus"[All Fields] AND "paracasei"[All Fields]) OR "lactobacillus paracasei"[All Fields])	8,562
2	"NY1301"[All Fields]	1
3	#1 AND #2	1

JDreamⅢ(JSTPlus+LMEDPlus+JST7580)(検索日:2022年2月27日)

#	検索式	文献数
1	Lactobacillus Casei OR Lactobacillus paracasei	5,440
2	NY1301	9
3	#1 AND #2	8

GiNii Articles(検索日:2022年2月27日)

#	検索式	文献数
1	Lactobacillus Casei OR Lactobacillus paracasei	893
2	NY1301	5
3	#1 AND #2	5

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

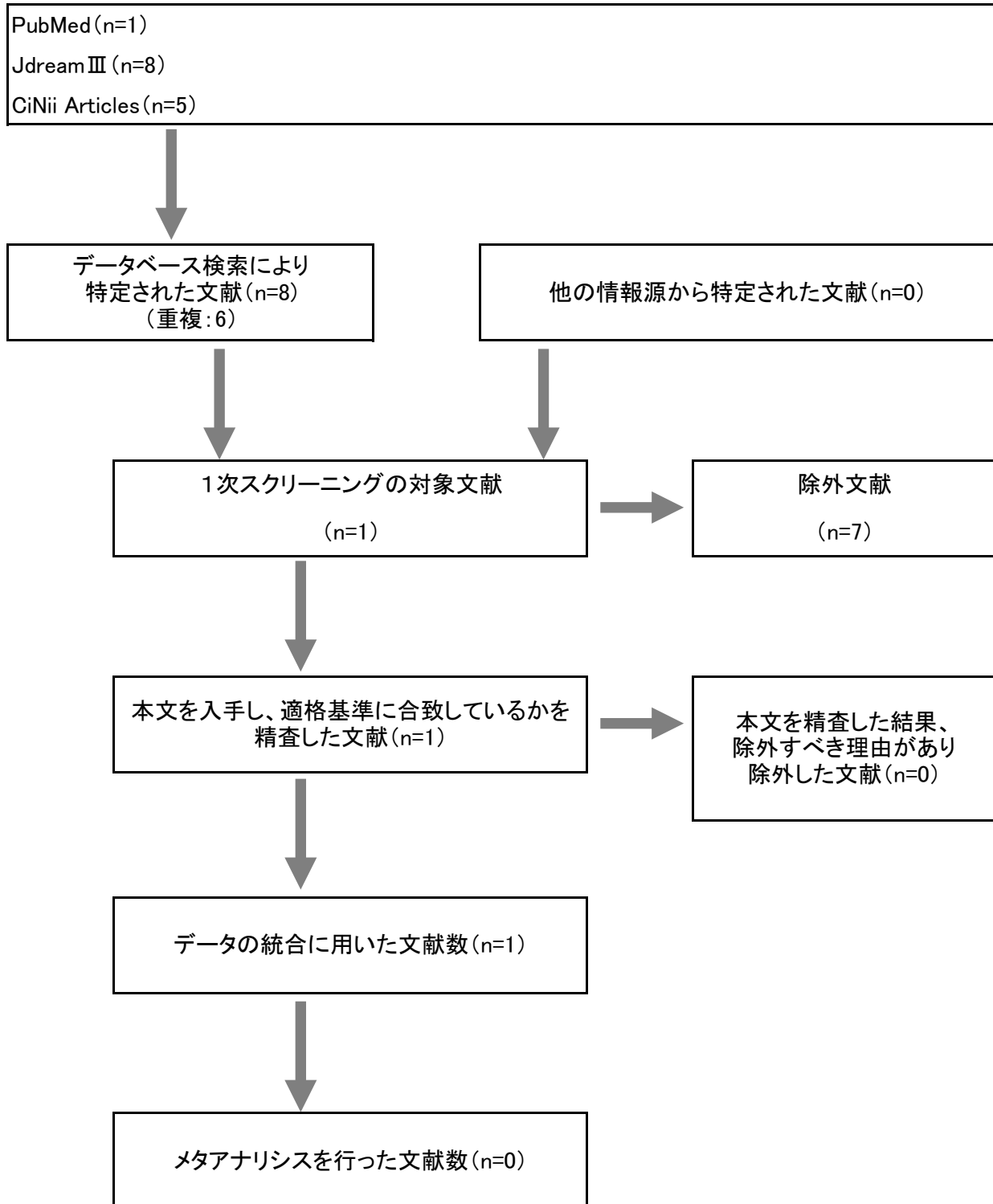
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: ピルクル ミラクルケア 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:ピルクル ミラクルケア a

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
J1	瀬川修一, 田川圭介, 岡部佑允, 長嶋浩貴	薬理と治療 49(12): 2135-2148, 2021.	<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> NY1301株含有飲料摂取による疲労感の軽減効果と睡眠の質の改善効果—疲労感の自覚のある被験者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較研究—	ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	P:疲労感の自覚のある成人健康者 I:乳酸菌NY1301株の摂取 C:プラセボの摂取 O:疲労感、睡眠の質	医療法人社団知正会 東京センタークリニック	疲労感の自覚のある成人男女154名(男性70名、女性84名、平均年齢42.6±10.3歳) 解析対象者:152名(被験食品群75名、プラセボ群77名)	乳酸菌NY1301株600億個含有飲料65mL、1日1回、12週間	プラセボ飲料	FAS	主観的疲労感(VAS)	主観的睡眠の質(VAS、POMS2、OSA-MA)、腸内細菌叢、糞中IgA、血漿中カテコールアミン	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:ピルクル ミラクルケア a

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
J2	中村エリカ, 蛭沢達朗, 田川圭介, 瀬川修一, 上田和彦, 齋藤次郎	薬理と治療 48(10): 1793-1803, 2019.	<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> NY1301 株含有飲料の腸内菌叢改善作用—便秘傾向者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較研究—	PICOが異なる。
J3	中村エリカ, 木村光延, 蛭沢達朗, 田川圭介, 藤澤和彦	薬理と治療 47(1): 87-96, 2019.	<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> NY1301株含有飲料の整腸効果—プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験—	PICOが異なる。
J4	Y Azuma, M Sato	Biosci. Biotechnol. Biochem. 65(10). 2326-2329, 2001	<i>Lactobacillus casei</i> NY1301 Increases the Adhesion of <i>Lactobacillus gasseri</i> NY0509 to Human Intestinal Caco-2 Cells	2種の菌株の <i>in vitro</i> 試験。
J5	東幸雅, 佐藤学	日本食品科学工学会誌, 48(9), 688-692, 2001	<i>Lactobacillus gasseri</i> NY0509 および <i>Lactobacillus casei</i> NY1301のピフィズス菌増殖促進効果	2種の菌株の <i>in vitro</i> 試験。
J6	東幸雅, 伊藤和徳, 佐藤学	日本食品科学工学会誌, 48(9), 656-663, 2001	<i>Lactobacillus gasseri</i> NY0509 および <i>Lactobacillus casei</i> NY1301の人工消化液耐性並びに腸内有害菌抑制効果	PICOが異なる。 2種の菌株の <i>in vitro</i> 試験。
J7	東幸雅, 伊藤和徳, 大木篤史, 井上明浩, 井上和久, 佐藤学, 辨野義己	日本食品科学工学会誌, 48(1), 35-43, 2001	<i>Lactobacillus gasseri</i> NY0509 および <i>Lactobacillus casei</i> NY1301 発酵乳酸菌飲料の健康成人の糞便内菌叢に及ぼす影響	PICOが異なる。 2種の菌株を用いて調製した乳酸菌飲料の臨床試験。
J8	東幸雅, 伊藤和徳, 大木篤史	健康・栄養食品研究 3(4), 63-72, 2000	<i>Lactobacillus gasseri</i> NY0509 および <i>Lactobacillus casei</i> NY1301含有乳酸菌飲料の健康成人の排便および糞便内菌叢に及ぼす影響	PICOが異なる。 2種の菌株を用いて調製した乳酸菌飲料の臨床試験。

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:ピルクル ミラクルケア a

検索日:2022年2月27日

検索式:NY1301(フリーワード検索)

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	森山浩	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Bの過剰摂取安全性確認試験	試験終了 UMIN000032285
2	森山浩	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Aの過剰摂取安全性確認試験	試験終了 UMIN000032284
3	藤澤和彦	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Aの有効性確認試験	試験終了 UMIN000031414
4	藤澤和彦	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Bの有効性確認試験	試験終了 UMIN000031413
5	川越忠信	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Bの長期摂取安全性確認試験	試験終了 UMIN000031678
6	米田崇一	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Aの長期摂取安全性確認試験	試験終了 UMIN000031676
7	森山浩	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Bの用量設定試験	試験終了 UMIN000026590
8	森山浩	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Aの用量設定試験	試験終了 UMIN000026589
9	森山浩	UMIN-CTR	Lactobacillus casei NY1301株を含む乳酸菌飲料-1の有効性試験	試験終了 UMIN000025098

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:ピルクル ミラクルケア a

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省 2019年 国民生活基礎調査の概況
2	渡辺恭良, 疲労の分子神経メカニズムと疲労克服, 日薬理誌 129, 94-98, 2007
3	瀬川修一ら, Lactobacillus paracasei subsp. paracasei NY1301 株含有飲料摂取による疲労感の軽減効果と睡眠の質の改善効果—疲労感の自覚のある被験者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較研究—, 薬理と治療 49(12), 2135-2148, 2021
4	朝日直人ら, 専門学校生の疲労・ストレス感に関するアンケート(第1報), 武蔵丘短期大学紀要 25(2), 37-42, 2017
5	吉川和彦ら, Lactobacillus brevis SBC8803(SBL88TM乳酸菌)摂取による睡眠の質改善効果—ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—, 薬理と治療 46(10), 1723-1738, 2018
6	日本疲労学会, 抗疲労臨床評価ガイドライン第5版, 2011
7	堀忠雄, 白川修一郎, 福田一彦監修, 日本睡眠改善協議会編, 応用講座 睡眠改善学, ゆまに書房, 2013
8	山田晋平, 疲労兆候検出に関する検討, 日本人間工学会第51回大会講演集, 2021

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)-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:ピルクル ミラクルケア a

対象	健康成人
介入	乳酸菌NY1301株の経口摂取
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	疲労感
-------	-----

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										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	
J1	ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	疲労感(VASスコア)	66	50	NA	p<0.05	65	48	NA	p<0.05	NA	0.57	摂取4週目
		66	49	NA	p<0.05	65	47	NA	p<0.05	NA	0.69	摂取8週目															
		66	48	NA	p<0.05	65	39	NA	p<0.05	NA	0.046	摂取12週目 群間有意差あり															
		POMS2(疲労)	9.4	7.3	NA	p<0.05	9.5	7.5	NA	p<0.05	NA	0.65	摂取4週目														
			9.4	6.5	NA	p<0.05	9.5	7.0	NA	p<0.05	NA	0.42	摂取8週目														
			9.4	5.5	NA	p<0.05	9.5	5.6	NA	p<0.05	NA	0.52	摂取12週目														

コメント(該当するセルに記入)

J1	ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	割り付けの隠蔽の記載なし				FAS解析のため				選択バイアスおよび症例減少バイアスの可能性が疑われるため						グラフからの読み取り	グラフからの読み取り			グラフからの読み取り	グラフからの読み取り					
----	-------------------------	--------------	--	--	--	----------	--	--	--	------------------------------	--	--	--	--	--	------------	------------	--	--	------------	------------	--	--	--	--	--

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などの法令違反となる可能性があるため注意すること。

エビデンス総体の質評価シート

商品名:ピルクル ミラクルケア a

対象	健康成人
介入	乳酸菌NY1301株の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

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

*各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他 (出版バイアスなど*)	上昇要因 (観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	エビデンスの強さ**	コメント	
								効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)				介入群 平均差
疲労感	RCT/1	-1	0	-1	-	-1	-	/	/	/	/	/	/	/	/	C	群間有意差がVAS(12週目)でのみ認められ、POMS2では求められていないため、エビデンスの強さはCとした。
睡眠の質	RCT/1	-1	0	-1	-	-1	-	/	/	/	/	/	/	/	/	C	群間有意差がVASの4、8、12週目で認められていたが、OSA-MAの5因子では認められていないため、エビデンスの強さはCとした。

コメント(該当するセルに記入)

疲労感	RCT/1	選択バイアスおよび症例減少バイアスの可能性が疑われるため		グラフで示された標準偏差が全般的に度々大きい	論文が1報のため評価できない	出版バイアスは否定できない		定量的統合は行わない							
睡眠の質	RCT/1	選択バイアスおよび症例減少バイアスの可能性が疑われるため		グラフで示された標準偏差が全般的に度々大きい	論文が1報のため評価できない	出版バイアスは否定できない									

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:ピルクル ミラクルケア a

リサーチ クエスチョン	乳酸菌NY1301の摂取により疲労感と睡眠の質が改善するか？
P	健常成人
I(E)	乳酸菌NY1301株の経口摂取
C	プラセボの経口摂取

O1	疲労感
バイアスリスクの まとめ	選択バイアス(割り付けの隠蔽)および脱落例に起因する症例減少バイアスの可能性が疑われるため「疑い(-1)」とした。
非直接性の まとめ	採用した1報はPICOに合致していたため非直接性は「低(0)」とした。また、日本人を対象とした試験であったため、日本人への外挿性も問題ないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	採用した論文が1報であったため、非一貫性は評価できなかった。また、グラフから読み取れる標準偏差が中等度に大きいため、不精確は「中(-1)」とした。出版バイアスが否定できないため、その他のバイアスは「中(-1)」と判断した。
コメント	

O2	睡眠の質
バイアスリスクの まとめ	選択バイアス(割り付けの隠蔽)および脱落例に起因する症例減少バイアスの可能性が疑われるため「疑い(-1)」とした。
非直接性の まとめ	採用した1報はPICOに合致していたため非直接性は「低(0)」とした。また、日本人を対象とした試験であったため、日本人への外挿性も問題ないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	採用した論文が1報であったため、非一貫性は評価できなかった。また、グラフから読み取れる標準偏差が中等度に大きいため、不精確は「中(-1)」とした。出版バイアスが否定できないため、その他のバイアスは「中(-1)」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:ピルクル ミラクルケア a

(1) 表示しようとする機能性

本品には乳酸菌NY1301株が含まれます。乳酸菌NY1301株には、睡眠の質を改善することにより日常生活の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。さらに、腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ機能があることが報告されています。

(2) 機能性関与成分の定量的・定性的同等性について

本研究レビューで評価した乳酸菌NY1301株と本品の株は同一の株であることから、定性的に同等と考えられる。また、本品は乳酸菌NY1301株を600億個/日配合しているため、定量的にも同等である。摂取形態も採用論文の被験食品と同様に飲料であり、同等性に問題はない。

(3) 研究レビューの結果について

乳酸菌NY1301株600億個/日、12週間の摂取によって、疲労感に関するVASスコアが有意に改善した。また、睡眠の質に関するVASスコアも4、8、12週で有意に改善した。

(4) 日本人への外挿性について

本研究レビューで採用した1報は日本人が対象となっていることから、本研究レビューの結果を日本人へ外挿は問題ないと判断した。

(5) 研究レビューの結果と表示しようとする機能性との関連性について

本研究レビューの結果、乳酸菌NY1301株600億個/日、12週間の摂取によって、睡眠の質を改善することによる疲労感が軽減することが示された。

採用文献の臨床試験では、被験者は健康成人であり、また、除外基準に①昼夜交代制勤務、夜勤、重量運搬系の肉体労働者に従事している者、②慢性疲労症候群、不眠症と診断された者とあることから、「疲労感の自覚」とは「日常生活における疲労感の自覚」と考えられる。このことから、本研究レビューの結果である「疲労感」は「日常生活の疲労感」に読み替えることが妥当と判断した。

また、疲労感と睡眠は密接な関係があり、睡眠時間が短いほど、疲労を主観的に訴える者が増加することが報告されている※。したがって、睡眠時間の不足と質の低下が肉体的な疲労感の要因のひとつであると言える。疲労はその自覚症状が病的でない限り、十分な休息や時間、質の良好な睡眠をとれば、回復すると考えられる。採用論文において、睡眠の質が改善したことが疲労感の軽減につながったことは十分考えられることから、「睡眠の質を改善することにより一時的な疲労感を軽減する」ことは妥当と判断した。

以上より、本品の表示しようとする機能性「乳酸菌NY1301株には、睡眠の質を改善することにより一時的な疲労感を軽減する機能があることが報告されています。」が妥当であると判断した。

(6) 研究レビューの質

研究レベルでは、採用した研究はランダム化二重盲検プラセボ対照試験であることより質は高いと思われるが、選択バイアス(割り付けの隠蔽)および症例減少バイアス(FAS)が疑われた。アウトカムレベルでは、疲労感および睡眠の質に標準偏差の大きさからくる不精確が見られた。

レビューレベルでは、文献の検索を英語と日本語のデータベースに絞ったことから、他言語での論文収集の網羅性の問題や出版バイアスの存在が否定できない問題が残っている。

※山田晋平, 疲労兆候検出に関する検討, 日本人間工学会第51回大会講演集, 2021

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。

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ピルクル ミラクルケア a
機能性関与成分名	乳酸菌 NY1301 株
表示しようとする機能性	本品には乳酸菌 NY1301 株が含まれます。乳酸菌 NY1301 株には、睡眠の質を改善することにより日常生活の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。さらに、腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保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^{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。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- （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}。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 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：乳酸菌 NY1301 株の腸内環境改善作用に関する研究レビュー

商品名：ピルクル ミラクルケア a

機能性関与成分名：乳酸菌 NY1301 株

表示しようとする機能性：本品には乳酸菌 NY1301 株が含まれます。乳酸菌 NY1301 株には、睡眠の質を改善することにより日常生活の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。さらに、腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ機能があることが報告されています。

作成日：2019 年 7 月 31 日

届出者名：日清ヨーク株式会社

抄 録

【目的】

成人健常者に対する乳酸菌 NY1301 株の摂取により腸内環境が改善するか検証することを目的とした。

【方法】

リサーチクエスチョン、PICO に基づいた検索式を設定し、英語および日本語の 3 種の文献データベース（PubMed、JDreamIII、医中誌 Web）にて検索を実施した。抽出した文献は適格基準に照らし合わせ選別した。乳酸菌 NY1301 株を含有した食品の有用性を検証している文献について、文献の質およびエビデンス総体の質を評価した。

【結果】

検索により 6 報の文献を抽出し、1 次・2 次スクリーニングに付した。1 次スクリーニングにて適格基準に該当しない 2 報を除き、2 次スクリーニングにて 3 報を除いた結果、最終的に 1 報を採用した。この 1 報の文献の質およびエビデンス総体の質の評価を行い、それらの結果を表示しようとする機能性との関連において評価した。その結果、乳酸菌 NY1301 株の摂取により腸内環境改善作用が認められたため、表示しようとする機能性「乳酸菌 NY1301 株には腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ機能があることが報告されています。」は妥当と判断した。採用した文献での臨床試験が日本で実施されていることより、日本人への外挿性の問題はないと判断した。

【結論】

本研究レビューの結果より、乳酸菌 NY1301 株 400 億個/日、2 週間の摂取によって、便秘傾向の健常者の腸内環境を改善し、おなかの調子を整える機能性があることが確認された。出版バイアスや症例減少バイアスの可能性が否定できず、バイアスリスクを中等度と判断した。

はじめに

PRISMA 声明チェックリスト項目 3：論拠

厚生労働省がまとめた平成 28 年国民健康基礎調査¹⁾によると、便秘の有訴者率は男性で約 2.5%、女性で約 4.6%であり、その割合は年代が上がるにつれて増加しており、65 歳以上では、男性で約 6.5%、女性で約 8.1%にも達する。便秘患者はそうでない者に比べて生存率が有意に低下することや、日常活動の障害が有意に高いことが示されている²⁾。「腸内フローラのバランスを改善することによって宿主の健康に好影響を与える生きた微生物」と定義されるプロバイオティクスは、腸内環境を改善し、便秘改善に繋がる整腸作用を示すと言われているため³⁾、積極的な摂取が望まれる。

腸内細菌は健康の維持にとって重要で、善玉菌が優勢な腸内環境下では腸の運動が活発になり、病原菌による感染の予防、発がん性をもつ腸内腐敗産物の産生の抑制、生活習慣病などの各種疾病の予防などに繋がる⁴⁾。

成人期から老人期の腸内細菌については、20～50 歳代までは善玉菌が優勢で、高齢になるにしたがって減少、代わって悪玉菌が優勢となり、その結果、免疫能の低下など健康へのリスクが高くなってくる⁵⁾。そのため、高齢者ほどプロバイオティクスなどの摂取を食生活に取り入れることが重要である。

本機能性関与成分の乳酸菌 NY1301 株は、腸内の環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ関与成分として、2001 年に特定保健用食品の許可を受けた乳酸菌である（許可番号 399）。ヨーグルトや乳酸菌飲料として市販され、科学的根拠を持ったプロバイオティクス補給源として活用されている。

乳酸菌 NY1301 株の有用性を示した研究は数多く公表されているが、研究レビューは確認されていない。科学的根拠の質を高める可能性を鑑み、今回研究レビューを実施することは有意義であると考えられる。

項目 4：目的

本研究レビューでは、便秘傾向のある健常成人が乳酸菌 NY1301 株の摂取により腸内環境が改善するかを検証することを目的としたため、下記の PICO を設定した。

<PICO>

- P：便秘傾向のある健常成人
- I：乳酸菌 NY1301 株の経口摂取
- C：プラセボの経口摂取
- O：腸内環境の改善

方法

項目 5：プロトコールと登録

公益財団法人日本医療機能評価機構「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」を参考にプロトコールを設定した（2019 年 5 月 7 日）。プロトコールの登録は行わなかった。

項目 6～9：適格基準、情報源、検索、研究の選択

PICO に基づき、言語バイアスを考慮して日本語および英語の 3 種のデータベース（PubMed、JDreamⅢ、医中誌 Web）を用いて、別紙様式(V)-5 に示した検

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

索式を用いて検索した (検索日: JDreamⅢおよび医中誌 Web; 2019 年 5 月 8 日、PubMed; 2019 年 7 月 6 日)。文献採用の適格基準および除外基準は下記のように定めた。ハンドサーチは行わなかった。

<適格基準>

- ①査読誌であること
- ②18 歳以上を対象とした試験であること
- ③無作為化比較試験 (RCT) またはそれに準じる試験であること
- ④機能性関与成分 (乳酸菌 NY1301 株) の投与量の記載があること

<除外基準>

- ①PICO に合致しない試験
- ②乳酸菌 NY1301 株以外に腸内環境に影響を及ぼすことが明らかな成分を含有する被験食品を用いた試験
- ③原著論文以外の論文

項目 10、11: データの収集プロセス、データ項目

文献検索はレビューワー2 名 (A および B) で協議の上検索式を設定し、1 名が検索を実行した。スクリーニングはレビューワー2 名 (A および B) が独立して行ったが、不一致がある場合は協議の上決定した。疑義が生じた場合はレビューワーC が仲裁に入った。スクリーニング結果は別紙様式 (V) -7 に記載した。除外文献および除外理由は別紙様式 (V) -8 に記載した。論文著者への連絡は行わなかった。

項目 12: 個別研究のバイアスリスク

採用した個別研究の質評価は「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」を参考に実施した。バイアスリスクの評価は、レビューワー2 名 (A および B) が独立して行い、①選択バイアス (ランダム化、割り付けの隠蔽)、②盲検性バイアス (参加者)、③盲検性バイアス (アウトカム評価者)、④症例減少バイアス (解析方法、不完全アウトカムデータ)、⑤選択的アウトカム報告、⑥その他のバイアスについて評価した。各項目のバイアスは、リスクに応じて「高 (-2)」、「中/ 疑い (-1)」、「低 (0)」で評価し、まとめは“高 (-2)”, “中 (-1)”, “低 (0)” の 3 段階で評価した。結果は別紙様式 (V) -11a に記載した。

項目 13、14: 要約尺度、結果の統合

メタアナリシスを実施していないため、要約の尺度および結果の統合については実施しなかった。

項目 15: 全研究のバイアスリスク

エビデンス総体の質評価に関しては同様に「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」を参考に実施した。バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性の総体評価を行い、エビデンスの強さを評価した。評価結果は別紙様式 (V) -13a にエビデンス総体の質評価の結果としてサマリーシートに記載した。

項目 16: 追加的解析

メタアナリシスを実施していないため、追加的解析については実施しなかつ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

た。

結果

項目 17：研究の選択

データベースでの検索により、6報の文献を抽出し、1次スクリーニングを行った。タイトル・要旨を参考に適格基準に該当しない2報を除外した。2次スクリーニングでは、残った4報を取り寄せ精査した。適格基準および除外基準に照らし合わせ3報を除外し、最終的に残った1報にて定性的研究レビューを行った。文献検索フローチャートは別紙様式 (V) -6に記載した。精査後除外した3報は、乳酸菌NY1301株以外の菌種も含んだ試験に関する文献であった。採択に関して、評価を実施したレビューワー2名の意見は一致していた。除外した文献はその理由と共に別紙様式 (V) -8に記載した。

項目 18：研究の特性

採用した文献1報の特性を別紙様式 (V) -7に記載した。当該1報はプラセボを対照としたランダム化二重盲検試験で、日本国内で実施された試験であった。当該研究の特性を以下に示す。

(J1) 中村エリカら、薬理と治療 47(1): 87-96, 2019.

論文は日本語で記述されていた。便秘傾向の日本人成人健常者 119 名（男性 35 名、女性 84 名、平均年齢 38.7±11.2 歳）を対象に、1 本 65mL 中に乳酸菌 NY1301 株 400 億個を含有する飲料を 1 日 1 本、2 週間摂取させていた（プラセボ対ランダム化二重盲検並行群間比較試験）。119 名から選択基準および除外基準に抵触した 26 名を除外した 93 名（被験食品群 47 名、プラセボ群 46 名）を有効性解析対象としていたため、解析方法は PPS と判断した。

項目 19：研究内のバイアスリスク

採用した文献1報に関して、バイアスリスクの評価をレビューワー2名で独立して行い、結果を別紙様式 (V) -11aに記載した。

当該研究では、割り付けの隠蔽の記載がなく、選択バイアス（割り付けの隠蔽）を「中 (-1)」と判断した。解析方法は PPS と判断したため、症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）は「高 (-2)」、また、有効性解析対象者集団の被験者背景が不明なため、症例減少バイアス（不完全アウトカムデータ）は「中 (-1)」と判断した。上記以外の研究内バイアスリスクは認められず、全て「低 (0)」と判断し、総合的バイアスリスクのまとめは「中 (-1)」としてレビューワー2名の意見が一致した。

項目 20：個別の研究の結果

採用された1報の研究結果の要約を示す。

(J1) 中村エリカら、薬理と治療 47(1): 87-96, 2019.

乳酸菌 NY1301 株 400 億個の2週間の摂取の結果、便通に関しては、摂取1週目および摂取期間平均の排便回数がプラセボ群に比べて被験食品群で有意に

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

増加していた (それぞれ、 $p < 0.01$ および $p = 0.01$)。また、排便日数は摂取 1 週目でプラセボ群に比べて被験食品群で有意に増加していた。摂取期間平均の排便日数はプラセボ群に比べて被験食品群で増加傾向にあった ($p = 0.07$)。排便量は摂取 1 週目および摂取期間平均でプラセボ群に比べて被験食品群で増加傾向にあった (それぞれ、 $p = 0.06$ および $p = 0.09$)。

便中細菌占有率では、*Lactobacillus* 属がプラセボ群に比べて被験食品群で有意に増加していた ($p < 0.01$)。 *B. longum* subsp. *longum* 属では、プラセボ群では有意差はなかったが、被験食品群では摂取前後に有意差が見られた。

項目 21、23：結果の統合、追加的解析

メタアナリシスを実施していないため、結果の統合および追加的解析については実施しなかった。

項目 22：全研究のバイアスリスク

採用した文献 1 報に関して、全研究のバイアスリスクの評価をレビューワー 2 名で独立して行い、結果を別紙様式 (V) -13a に記載した。

便通については、バイアスリスクは「中 (-1)」、非直接性は「低 (0)」、不精確は「中 (-1)」と判断し、採用論文が 1 報であることから非一貫性は評価できなかった。その他のバイアスは出版バイアスが否定できないことから「中 (-1)」とし、エビデンスの強さは「中 (B)」と判断した。

また、便中細菌占有率については、バイアスリスクは「中 (-1)」、非直接性は「低 (0)」、不精確は「高 (-2)」と判断し、採用論文が 1 報であることから非一貫性は評価できなかった。その他のバイアスは出版バイアスが否定できないことから「中 (-1)」とし、エビデンスの強さは「弱 (C)」と判断した。

考察

項目 24：エビデンスの要約

日本語および英語の 3 種のデータベースを用いて検索を行った。スクリーニングの結果 1 報を抽出し、便秘傾向の成人健常者を対象とした乳酸菌 NY1301 株の摂取による腸内環境への影響およびバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性の総体評価を行い、エビデンスの強さを評価した。

(1) 有効性について

本研究レビューの結果、乳酸菌 NY1301 株 400 億個/日、2 週間の摂取によって、摂取期間平均の排便回数が有意に増加し、摂取期間平均の排便日数および排便量は増加傾向にあった。便中細菌占有率も *Lactobacillus* 属が有意に増加し、*B. longum* subsp. *longum* 属に関しては乳酸菌 NY1301 株の摂取前後で有意に増加した。

排便回数については、摂取 1 週目で群間有意差が見られたが、摂取 2 週目ではプラセボ群の排便回数が大きく増加したことから群間有意差は見られなかった。しかし、摂取期間平均では群間有意差がみられたことから、totality of evidence の観点から乳酸菌 NY1301 株の摂取によって排便回数が増加すると判断した。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

(2) 機能性関与成分の定量的・定性的同等性について

本研究レビューで評価した乳酸菌 NY1301 株と本品の株は同一の株であることから、定性的に同等と考えられる。また、本品は乳酸菌 NY1301 株を 600 億個/日配合しているため、定量的にも同等以上である。

(3) 日本人への外挿性について

本研究レビューで採用した 1 報は日本人が対象となっていることから、本研究レビューの結果を日本人へ外挿可能と判断した。

(4) エビデンス総体について

採用した 1 報はプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験であり、エビデンスの質は高いと考えられる。エビデンスの強さに関しては、便通について、排便回数（摂取 1 週目および摂取期間平均）でのみ群間有意差が認められたため、エビデンスの強さは B と判断した。便中細菌占有率については、*Lactobacillus* 属では群間有意差が見られたが、整腸作用の効果が大きいと思われる *B. longum* subsp. *longum* 属では群間有意差が見られなかったため、エビデンスの強さは C と判断した。

(5) 有害事象について

採用した 1 報で試験食品に起因する有害事象はなかった。乳酸菌 NY1301 株は安全性の高い成分と考えられた。

(6) 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ついて

本研究レビューの結果、乳酸菌 NY1301 株 400 億個/日、2 週間の摂取によって、摂取期間平均の排便回数が有意に増加し、便中細菌占有率も *Lactobacillus* 属が有意に増加したことが示された。

お腹の調子を整えるとは、便通の改善や腸内環境の改善を指し、便通の改善は便秘などの便通異常を改善すること（排便回数の増加も含まれる）であり、腸内環境の改善は腸内の有用菌を増やすことなどと認識されている⁶⁾。

「排便回数」は便通改善の指標としてみなすことは妥当と考えられ、また、便中細菌占有率は腸内での細菌占有率を反映し、*Lactobacillus* 属は一般的に有用作用を示す代表的細菌であることが明らかにされている⁷⁾ ことから、効果指標とした「便中細菌占有率」は腸内環境の改善の指標として妥当と考えられる。さらに、便通改善と腸内環境の改善が確認されたことから、お腹の調子を整えるということが確認されたと考えることも妥当と思われる。

以上より、本品の表示しようとする機能性「乳酸菌 NY1301 株には腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ機能があることが報告されています。」が妥当であると判断された。

項目 25：限界

研究レベルでは、採用した研究で低度の選択バイアス（割り付けの隠蔽）、高度の症例減少バイアス（ITT、FAS、PPS）、低度の症例減少バイアス（不完全アウトカムデータ）が見られた。アウトカムレベルでは、便通と便中細菌占有率に標準偏差の大きさからくる不精確が見られた。

レビューレベルでは、文献の検索を英語と日本語のデータベースに絞ったことから、他言語での論文収集の網羅性の問題や出版バイアスの存在が否定できない問題が残っている。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

項目 26：結論

本研究レビューの結果より、乳酸菌 NY1301 株 400 億個/日、2 週間の摂取によって、便秘傾向の健常者の腸内環境を改善し、おなかの調子を整える機能が確認された。

したがって、表示しようとする機能性「乳酸菌 NY1301 株には腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ機能があることが報告されています。」は妥当と判断した。

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、日清ヨーク株式会社の委託を受けた一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) の社員 3 名で行った。採用された文献著者と一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) 間に利益相反はない。

各レビューワーの役割

- レビューワーA : プロトコルの作成、文献検索、文献の評価・選抜、バイアスリスクの評価、エビデンス総体の評価、構造化抄録の作成。
- レビューワーB : 文献の評価・選抜、バイアスリスクの評価、エビデンス総体の評価。
- レビューワーC : エビデンス総体の監修、レビューワーA および B の仲裁。

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。

<参考文献> (別紙様式 (V) -10 にも掲載)

- 1) 厚生労働省 平成 28 年国民生活基礎調査の概況
- 2) 浦尾正彦, 排便と健康, 順天堂醫事雑誌 60(1), 16-24, 2014
- 3) 庄司吏香ら, 日本食生活学会誌 27(4), 249-257, 2017
- 4) 厚生労働省, 生活習慣病予防のための健康情報サイト (e-ヘルスネット) 「腸内細菌と健康」
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/food/e-05-003.html>
- 5) 山城雄一郎, 腸内細菌: 宿主の健康と疾病への密接な関係, 順天堂醫事雑誌 60(1), 25-34, 2014
- 6) 田中祥之, 腸内環境および便通を改善する機能性表示食品, 生物工学, 95(10), 590-593, 2017
- 7) 藤澤倫彦, 腸内菌検索手法と腸内構成菌, 日本細菌学雑誌 69(2), 331-348, 2014

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:ピルクル ミラクルケア a

タイトル:乳酸菌NY1301株の腸内環境改善作用に関する研究レビュー
<p>リサーチクエスチョン:乳酸菌NY1301の摂取により腸内環境が改善するか? P:便秘傾向のある健常成人 I:乳酸菌NY1301株の経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:腸内環境の改善</p>
検索者:レビューワーA, B

PubMed(検索日:2019年7月6日)

#	検索式	文献数
1	Lactobacillus Casei OR Lactobacillus paracasei	7,583
2	NY1301	1
3	#1 AND #2	1

JdreamⅢ(JSTPlus+LMEDPlus+JST7580)(検索日:2019年5月8日)

#	検索式	文献数
1	Lactobacillus Casei OR Lactobacillus paracasei	4,075
2	NY1301	6
3	#1 AND #2	6

医中誌Web(検索日:2019年5月8日)

#	検索式	文献数
1	(Lactobacillus/TH or Lactobacillus/AL) and Casei/AL	859
2	(Lactobacillus/TH or Lactobacillus/AL) and paracasei/AL	104
3	#1 OR #2	859
4	NY1301/AL	3
5	#3 AND #4	3

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

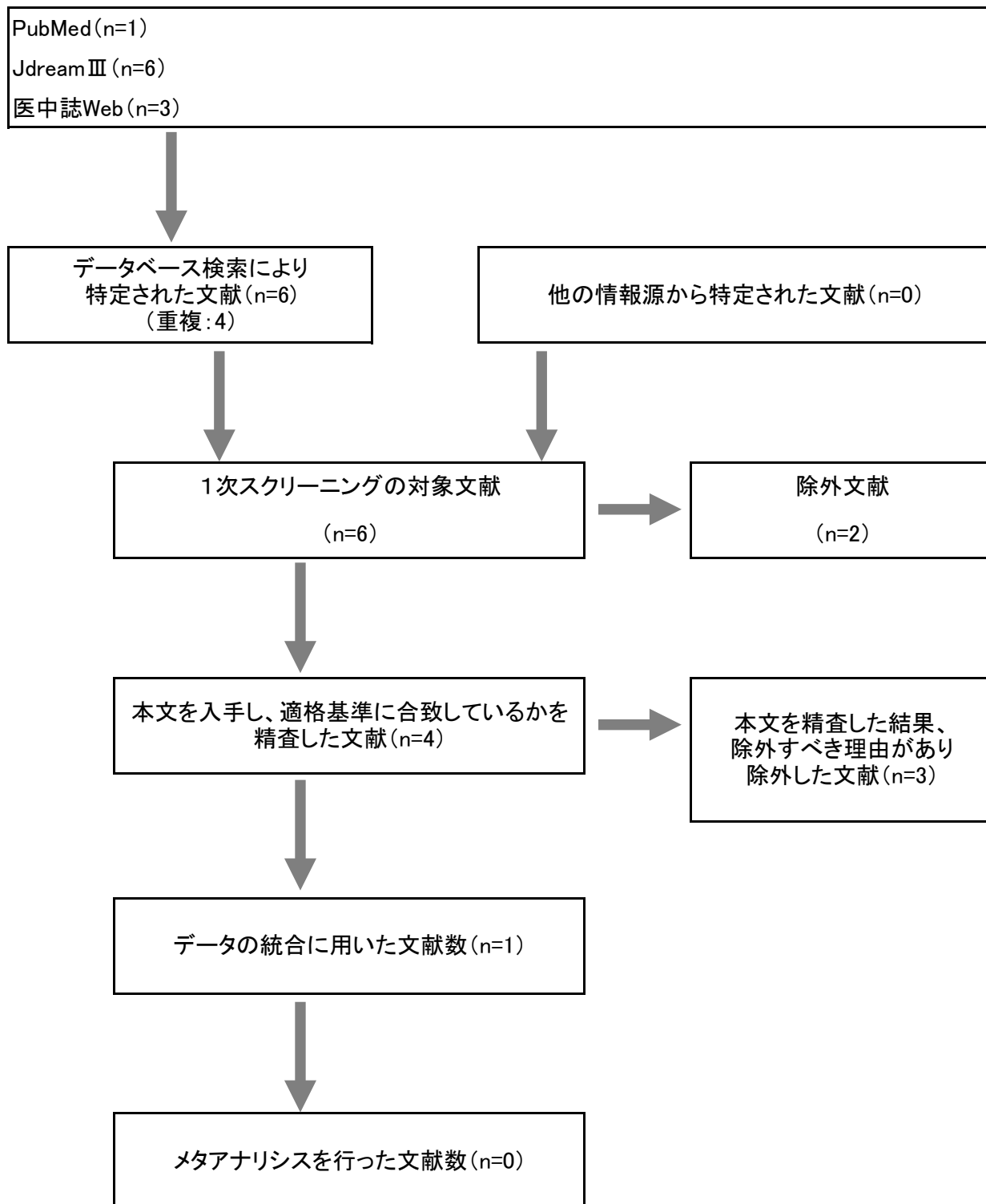
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: ピルクル ミラクルケア 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。

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:ピルクル ミラクルケア a

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
J1	中村エリカ, 木村光延, 蛭沢達朗, 田川圭介, 藤澤和彦 (日本)	薬理と治療 47(1): 87-96, 2019.	<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> NY1301株含有飲料の整腸効果 - プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験 -	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験	P: 便秘傾向の成人健常者 I: 乳酸菌NY1301株の摂取 C: プラセボの摂取 O: 排便回数、排便日数	上尾中央第二病院 (日本)	便秘傾向の成人男女119名(男性35名、女性84名、平均年齢38.7±11.2歳) 解析対象者: 93名(介入群47名、プラセボ群46名)	乳酸菌NY1301株400億個含有飲料60mL、1日1回、2週間	プラセボ飲料	PPS	排便回数、排便日数	排便量、便性、糞便内菌叢、糞便理化学特性(アンモニア、pH、水分)	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:ピルクル ミラクルケア a

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
J3	東幸雅, 佐藤学	日本食品科学工学会誌, 48(9), 688-692, 2001	Lactobacillus gasseri NY0509 およびLactobacillus casei NY1301のビフィズス菌増殖促 進効果	2種の菌株の <i>in vitro</i> 試験
J4	東幸雅, 伊藤和徳, 佐藤学	日本食品科学工学会誌, 48(9), 656-663, 2001	Lactobacillus gasseri NY0509 およびLactobacillus casei NY1301の人工消化液耐性並 びに腸内有害菌抑制効果	2種の菌株の <i>in vitro</i> 試験
J5	東幸雅, 伊藤和徳, 大木篤 史, 井上明浩, 井上和久, 佐 藤学, 辨野義己	日本食品科学工学会誌, 48(1), 35-43, 2001	Lactobacillus gasseri NY0509 およびLactobacillus casei NY1301 発酵乳酸菌飲料の健 常成人の糞便内菌叢に及ぼ す影響	2種の菌株を用いて調製し た乳酸菌飲料の臨床試験

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:ピルクル ミラクルケア a

検索日:2019年7月6日

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	森山浩	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Bの過剰摂取安全性確認試験	試験終了 UMIN000032285
2	森山浩	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Aの過剰摂取安全性確認試験	試験終了 UMIN000032284
3	藤澤和彦	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Aの有効性確認試験	試験終了 UMIN000031414 (別紙様式(V)-7に記載の文献J1)
4	藤澤和彦	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Bの有効性確認試験	試験終了 UMIN000031413
5	川越忠信	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Bの長期摂取安全性確認試験	試験終了 UMIN000031678
6	米田崇一	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Aの長期摂取安全性確認試験	試験終了 UMIN000031676
7	森山浩	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Bの用量設定試験	試験終了 UMIN000026590
8	森山浩	UMIN-CTR	乳酸菌含有飲料-Aの用量設定試験	試験終了 UMIN000026589
9	森山浩	UMIN-CTR	Lactobacillus casei NY1301株を含む乳酸菌飲料-1の有効性試験	試験終了 UMIN000025098

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:ピルクル ミラクルケア a

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省 平成28年国民生活基礎調査の概況
2	浦尾正彦, 排便と健康, 順天堂醫事雑誌 60(1), 16-24, 2014
3	庄司吏香ら, 日本食生活学会誌 27(4), 249-257, 2017
4	厚生労働省, 生活習慣病予防のための健康情報サイト(e-ヘルスネット)「腸内細菌と健康」 https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/food/e-05-003.html
5	山城雄一郎, 腸内細菌:宿主の健康と疾病への密接な関係, 順天堂醫事雑誌 60(1), 25-34, 2014
6	田中祥之, 腸内環境および便通を改善する機能性表示食品, 生物工程, 95(10),590-593, 2017
7	藤澤倫彦, 腸内菌検索手法と腸内構成菌, 日本細菌学雑誌 69(2), 331-348, 2014

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-13a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名:ピルクル ミラクルケア a

対象	便秘傾向のある健常成人
介入	乳酸菌NY1301株の経口摂取
対照	プラセボの経口摂取

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

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

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

エビデンス総体								各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	エビデンスの強さ **	コメント	
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*)	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
便通	RCT/1	-1	0	-1	-	-1	-	/	/	/	/	/	/	/	/	B	排便回数(摂取1週目および摂取期間平均)でのみ群間有意差が認められたため、エビデンスの強さはBとした。
便中細菌占有率	RCT/1	-1	0	-2	-	-1	-	/	/	/	/	/	/	/	/	C	<i>Lactobacillus</i> 属では群間有意差が見られたが、整腸作用の効果が大きいと思われる <i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> 属では群間有意差が見られなかったため、エビデンスの強さはCとした。

コメント(該当するセルに記入)

便通	RCT/1	症例減少バイアスの可能性が疑われるため		一般的に標準偏差が中等度に大きい	論文が1報のため評価できない	出版バイアスは否定できない		定量的統合は行わない							
便中細菌占有率	RCT/1	症例減少バイアスの可能性が疑われるため		一般的に標準偏差が高度に大きい	論文が1報のため評価できない	出版バイアスは否定できない									

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:ピルクル ミラクルケア a

リサーチ クエスチョン	乳酸菌NY1301の摂取により腸内環境が改善するか？
P	便秘傾向のある健常成人
I(E)	乳酸菌NY1301株の経口摂取
C	プラセボの経口摂取

01	便通
バイアスリスクの まとめ	PPS解析および不完全アウトカムデータに起因する症例減少バイアスの可能性が疑われるため「疑い(-1)」とした。
非直接性の まとめ	採用した1報はPICOに合致していたため非直接性は「低(0)」とした。また、日本人を対象とした試験であったため、日本人への外挿性も問題ないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	採用した論文が1報であったため、非一貫性は評価できなかった。また、全般的に標準偏差が中等度に大きいため、不精確は「中(-1)」とした。出版バイアスが否定できないため、その他のバイアスは「中(-1)」と判断した。
コメント	

02	便中細菌占有率
バイアスリスクの まとめ	PPS解析および不完全アウトカムデータに起因する症例減少バイアスの可能性が疑われるため「疑い(-1)」とした。
非直接性の まとめ	採用した1報はPICOに合致していたため非直接性は「低(0)」とした。また、日本人を対象とした試験であったため、日本人への外挿性も問題ないと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	採用した論文が1報であったため、非一貫性は評価できなかった。全般的に標準偏差が大きいため、不精確は「高(-2)」とした。出版バイアスが否定できないため、その他のバイアスは「中(-1)」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:ピルクル ミラクルケア a

(1) 表示しようとする機能性

本品には乳酸菌NY1301株が含まれます。乳酸菌NY1301株には、睡眠の質を改善することにより日常生活の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。さらに、腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ機能があることが報告されています。

(2) 機能性関与成分の定量的・定性的同等性について

本研究レビューで評価した乳酸菌NY1301株と本品の株は同一の株であることから、定性的に同等と考えられる。また、本品は乳酸菌NY1301株を600億個/日配合しているため、定量的にも同等以上である。

(3) 研究レビューの結果について

乳酸菌NY1301株400億個/日、2週間の摂取によって、摂取期間平均の排便回数が有意に増加し、摂取期間平均の排便日数および排便量は増加傾向にあった。便中細菌占有率も *Lactobacillus* 属が有意に増加し、*B.longum* subsp.*longum* 属に関しては乳酸菌NY1301株の摂取前後で有意に増加した。

(4) 日本人への外挿性について

本研究レビューで採用した1報は日本人が対象となっていることから、本研究レビューの結果を日本人へ外挿は問題ないと判断した。

(5) 研究レビューの結果と表示しようとする機能性との関連性について

本研究レビューの結果、乳酸菌NY1301株400億個/日、2週間の摂取によって、摂取期間平均の排便回数が有意に増加し、便中細菌占有率も *Lactobacillus* 属が有意に増加したことが示された。

お腹の調子を整えるとは、便通の改善や腸内環境の改善を指し、便通の改善は便秘などの便通異常を改善すること(排便回数の増加も含まれる)であり、腸内環境の改善は腸内の有用菌を増やすことなどと認識されている⁶⁾。「排便回数」は便通改善の指標としてみなすことは妥当と考えられ、また、便中細菌占有率は腸内での細菌占有率を反映し、*Lactobacillus* 属は一般的に有用作用を示す代表的細菌であることが明らかにされている⁷⁾ことから、効果指標とした「便中細菌占有率」は腸内環境の改善の指標として妥当と考えられる。さらに、便通改善と腸内環境の改善が確認されたことから、お腹の調子を整えるということが確認されたこととも妥当と思われる。

以上より、本品の表示しようとする機能性「乳酸菌NY1301株には腸内環境を改善し、おなかの調子を良好に保つ機能があることが報告されています。」が妥当であると判断された。

(6) 研究レビューの質

研究レベルでは、採用した研究で低度の選択バイアス(割り付けの隠蔽)、高度の症例減少バイアス(ITT、FAS、PPS)、低度の症例減少バイアス(不完全アウトカムデータ)が見られた。アウトカムレベルでは、便通と便中細菌占有率に標準偏差の大きさからくる不精確が見られた。レビューレベルでは、文献の検索を英語と日本語のデータベースに絞ったことから、他言語での論文収集の網羅性の問題や出版バイアスの存在が否定できない問題が残っている。

【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。