

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	からだリフレッシュ茶 W (ダブル)
機能性関与成分名	GABA
表示しようとする機能性	本品には GABA が含まれています。GABA には、仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感を軽減する機能があることが報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

（研究計画の事前登録）

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

（臨床試験（ヒト試験）の実施方法）

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
→別紙様式（V）-2 を添付

（臨床試験（ヒト試験）の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3 で補足説明している。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験（ヒト試験）又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

別紙様式（V）-4を添付している。

データベース検索結果が記載されている^{注3}。

文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。

文献検索リストが記載されている^{注3}。

任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。

参考文献リストが記載されている^{注3}。

各論文の質評価が記載されている^{注3}。

エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。

全体サマリーが記載されている^{注3}。

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題（#1）：「最終製品 からだリフレッシュ茶 W（ダブル）に含有する機能性関与成分 GABA によるストレス緩和の機能性に関するシステマティックレビュー」

商品名：からだリフレッシュ茶 W（ダブル）

機能性関与成分名：GABA

表示しようとする機能性：本品には GABA が含まれています。GABA には、仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感を軽減する機能があることが報告されています。

作成日：令和 4 年 5 月 27 日

届出者名：日本コカ・コーラ株式会社

抄 録（#2）

目的

GABA は野菜や果物、穀物などに含まれるアミノ酸の一種である。GABA にはストレスを緩和し、リラックス効果があるとされている。しかしながら、GABA のストレス緩和効果を検証した研究レビューはこれまでになかったことから、本研究レビューを実施することとした。本研究レビューでは「GABA を含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか」というリサーチクエスチョンに基づき、健常者（P）が、GABA を含む食品または GABA そのもの（I）を摂取した場合と、GABA を含まない食品（C）を摂取した場合で、ストレスの緩和（O）について違いがあるかどうかを、介入研究（S）に限定して研究レビューを検証した。

方法

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

P（対象者）：健常者

I（介入）：GABA を含む食品または GABA そのものの経口摂取

C（対照）：プラセボの経口摂取

O（アウトカム）：ストレスの緩和

S（研究デザイン）：介入研究

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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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

結果

適格基準に合致する研究として7報の研究が該当した。脳波（ α 波）を評価した2報の研究ではどちらも100 mgのGABAを摂取していた。うち1報では α 波が有意に増加し、もう1報では計算問題や音の聞き分け問題などのストレス負荷による α 波の減少を有意に抑制した。副交感神経活動を評価した研究は2報あった。1報では28 mgのGABAを摂取し、ストレス負荷（計算問題）による副交感神経活動の減少を有意に抑制した。また、30 mgのGABAを摂取したもう1報の研究においてはGABA摂取群の摂取前後で有意に副交感神経活動が増加した。唾液中クロモグラニンAを評価した4報の研究のうち、25 mgのGABAを摂取した1報の研究では明確な効果は確認できなかったが、28 mg～50 mgを摂取した3報の研究においては、2報でクロモグラニンAが有意に減少し、1報で有意傾向をもってクロモグラニンAの増加が抑制された。唾液中コルチゾールを評価した2報のうち25 mgのGABAを摂取した1報の研究においては明確な効果は確認できなかったが、25 mgおよび50 mgのGABAを摂取したもう1報の研究では、どちらの摂取量においてもコルチゾールが有意に減少した。VASを用いた主観的指標による疲労感を評価した研究は2報あった。1報では28 mgのGABAを摂取し、ストレス負荷（計算問題）による疲労感の増加を有意に抑制した。また、25 mgおよび50 mgのGABAを摂取したもう1報の研究においては、50 mgのGABAを摂取した場合に疲労感が有意に減少した。

全体として、28 mg～100 mgのGABAを摂取することでストレスおよび疲労感の緩和効果に関するGABAの有効性が認められると判断された。またエビデンスの質としては、肯定的なエビデンスの質があると判断された。

結論

肯定的なエビデンスの質があり、ストレスおよび疲労感の緩和効果に対する有効性に関しても肯定的な結果が得られたことから、28 mg以上のGABAを摂取することでストレスおよび疲労感を緩和する効果が得られる可能性が高いことが示された。出版バイアス等の可能性が否定できないことから慎重に判断する必要があるものの、GABAによるストレスおよび疲労感の緩和効果について肯定的な科学的根拠が認められると判断した。

【はじめに】

論拠（#3）

平成29年の厚生労働省労働安全衛生調査（参考文献No.1）によると、現在の仕事や職業生活に関することで、強いストレスとなっていると感じる事柄があ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

る労働者の割合は 58.3%となっている。ストレスはさまざまな精神的、肉体的疾病の原因とも言われていることから、ストレス状態を改善し心身をリラックスした状態に保つことは健康の維持に寄与するものであると考えられる。

GABA は野菜や果物、穀物などに含まれるアミノ酸の一種であり、例えばナスやトマトには 100 g あたり 20~50 mg 程度含まれている (参考文献 No.2)。経口摂取した GABA は末梢神経節において GABA(B)受容体を活性化し、ノルアドレナリンの放出を抑制することで交感神経系を抑制状態にすることが報告されている (参考文献 No.3、No.4)。また、経口摂取した GABA が自律神経バランスを交感神経抑制、副交感神経亢進の状態にすることで血圧低下、ストレス緩和、睡眠の質の改善などの効果が現れると考えられている。実際、GABA 含有食品を継続的に摂取することで I 度高血圧者および正常高値血圧者の血圧を下げる事が報告されている (参考文献 No.5、No.6)。また、一時的に睡眠の質が悪い人に対して、入眠潜時を短縮し、ノンレム睡眠時間を増加するなど睡眠の質を改善することが報告されている (参考文献 No.7)。ストレスの緩和や、リラクゼーション効果に関する研究についても複数報告されているが、研究レビューとして GABA のストレス緩和効果を検証した報告はこれまでにない。そこで、リサーチクエスチョン「GABA を含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか」を検証するために本研究レビューを実施した。

目的 (#4)

本研究レビューは、リサーチクエスチョン「GABA を含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか」に従って、以下の PICOS を設定し、GABA を摂取することによるストレス緩和効果の有効性を検証することを目的とした。

P (対象者) : 健常者

I (介入) : GABA を含む食品または GABA そのものの経口摂取

C (対照) : プラセボの経口摂取

O (アウトカム) : ストレスの緩和

S (研究デザイン) : 介入研究

【方法】

プロトコールと登録 (#5)

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

適格基準 (#6)

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

【リサーチクエスチョン】

「GABA を含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか」

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

【P(Participants)：参加者】

健常者とした。ただし、未成年者、妊産婦（妊娠を計画している者を含む）及び授乳婦を除いた。

【I(Interventions)：介入】

GABAを含む食品またはGABAそのものの経口摂取とした。介入期間、追跡期間は特に定めなかった。

【C(Comparators)：比較対照群】

プラセボの経口摂取とした。

【O(Outcome)：評価項目】

ストレスを評価した研究を対象とした。ストレスを評価する指標としては、実際に体感として表れる主観的評価のほか、以下の理由により、脳波、自律神経系の各種活動指標、コルチゾール、クロモグラニンAなどの指標が適しており、これらの指標を用いた研究をレビュー対象とした。

ストレスとは各種のストレス刺激に対する生体防御反応のことである。ストレスは、情報伝達の仕組みを共有して総合的に生体調節系として働く自律神経系、内分泌系、免疫系に対し影響を及ぼすとされている（参考文献リストNo.8）。特に、一過性にストレスが負荷されると、生体は自律神経系、内分泌系、免疫系を働かせて恒常性を維持させようとする（参考文献リストNo.9）。また、その生体調節の指令は脳（中枢神経系）の視床下部から出されるが、ストレス刺激は視床下部-下垂体前葉-副腎皮質系の活性化、あるいは交感神経-副腎髄質系の賦活化を誘発する刺激と殆ど同義であるともされる（参考文献リストNo.10）。上述のようにストレスは自律神経系、内分泌系、免疫系に深く関わることから、ストレスの評価はこれらの機能系の働きを指標とするのが一般的である。また、ストレス刺激を生体が知覚する際に、最も情報の入口に近い場所に位置する中枢神経系の働きにも注目し、自律神経系、内分泌系、免疫系に中枢神経系を加えた生体調節機能系の働きを指標とするストレスの評価方法が客観的評価として有効である（参考文献リストNo.8）。

中枢神経系の活動を計測する指標としては脳波やフリッカー値がある。脳波は、脳が働いているときの電気活動を捉えたもので、安静・リラックス時には α 波が現れる（参考文献リストNo.9）。また、刺激に対する生体活動の微細な変化を捉えることができ、情報量が多く、中枢神経系の機能を直接反映していることなどから疲労やストレス評価の客観的指標として有用な方法である（参考文献リストNo.8）。自律神経系の活動を計測する指標としては心拍揺らぎ、HF・LF/HF成分の解析、呼吸活動、発汗、皮膚温、瞳孔径、筋電図・胃電図で計測される運動系活動・消化器系活動などがある。自律神経調節機能の計測は実施が容易で妥当性が高いとされている（参考文献リストNo.8）。内分泌系・免疫系の活動を計測する指標としてはコルチゾール、カテコールアミン、クロモグラニンA、アミラーゼ、免疫グロブリンAなどの指標がある。コルチゾールは唾液中から非侵襲的に測定できることで測定時のストレスの影響が少ない指標である。視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能検査として有効な方法であり、

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

急性ストレス状態で増加することが良く知られている (参考文献リスト No.8)。また同じく唾液中から測定できるクロモグラニン A は副腎髄質クロム親和性細胞や交感神経から分泌されるタンパク質の一種で精神的ストレスを反映しているとされる (参考文献リスト No.10)。

上述の各測定指標は中枢神経系、自律神経系、内分泌系および免疫系の働きを表す指標である。これらの指標を組み合わせて上記の生体調節機能系を総合的に評価することがストレスの評価に有効であるが、それぞれの機能系の指標は試験デザインに合わせて使いやすい指標を選ぶ必要がある。各測定指標はそれぞれ適用性があり、脳波、自律神経系の各種活動指標、コルチゾール、クロモグラニン A などは一時的な (急性の) ストレスに対して適用性の高い指標であるとされる (参考文献リスト No.8、No.9)。また、クロモグラニン A は肉体的なストレスには反応せず精神的ストレスのみに高感度に反応するとされている (参考文献リスト No.8、No.10)。本研究レビューでは、GABA のストレスの緩和効果を評価することを目的とした。上述の脳波、自律神経系の活動指標、唾液中コルチゾール、唾液中クロモグラニン A をはじめとする指標は、ストレスの評価に適した評価指標であることから、これらの指標を用いてストレスを評価した研究を本研究レビュー対象とした。

【S(Study design) : 研究デザイン】

介入研究を対象とした。

【報告の特性】

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

情報源 (#7)

研究論文の検索データベースとして、PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)、UMIN-CTR を用いた。また、これらにより得られた論文中で引用されている文献についても収集した。必要な場合には関連論文の著者にも連絡をとった。各データベースの最終検索日は 2021 年 3 月 16 日であった。

検索 (#8)

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

【PubMed】

別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

#	検索式
1	Gamma aminobutyric acid[Title/Abstract] OR GABA [Title/Abstract]
2	oral[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract] OR ingestion[Title/Abstract] OR intake[Title/Abstract] OR diet[Title/Abstract] OR meal[Title/Abstract] OR prandial[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract] OR capsule[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR supplementation[Title/Abstract]
3	Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Case Reports[ptyp]
4	stress OR relax
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

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

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

【JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)】

#	検索式
1	(GABA OR γ -アミノ酪酸 OR ギャバ) AND (AB/FA) AND (JA/LA) AND (a1/DT OR a2/DT)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

2	経口 OR 摂取 OR 食品
3	ストレス OR リラックス
4	#1 AND #2 AND #3

【UMIN-CTR】

#	検索式
1	(自由記載語) GABA
2	アミノ酪酸
3	#1 OR #2

研究の選択 (#9)

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

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

研究の選択に関するフローチャートは別紙様式 (V) -6 に示した。各研究においてストレスを評価する指標や摂取量が異なることを考慮し、メタアナリシスによる定量的統合は行わないこととした。

データの収集プロセス (#10)

別紙様式 (V) -7 に、採用した研究をまとめた。また、別紙様式 (V) -11a に、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は2人のレビューワーA、Bが独立して実施し、不一致がある場合は両者が協議の上で決定することとした。また、それでも不一致である場合にはレビューワーCが判断することとした。必要な場合には関連論文の著者にも連絡をとることとした。論文に記載されている結果がグラフのみで数値の記載のない場合には、グラフから数

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

値を読み取ることとした。

データ項目 (#11)

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

個別の研究のバイアスリスク (#12)

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

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

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

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

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

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

- ・例数減少バイアス…アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で同様と判断される場合「低」、アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で不均衡な場合や、割付けられた介入からかなりの離脱が生じた試験で元の割付ではなく実際に行われた介入を基に解析を行った場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

- ・選択的アウトカム報告に係るバイアス…研究計画書や研究計画の事前登録に記載された主要および副次アウトカムについて、研究計画どおりの方法で全て解析・報告されている場合「低」、あらかじめ指定されていた主要アウトカムの全てが報告されていない場合やあらかじめ指定されていない測定方法、解析方法などを用いて報告されている場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

- ・その他のバイアス…利益相反の影響など、上記以外のバイアス要因がないと思われる場合「低」、利益相反や研究デザインに関連する潜在的なバイアスがあると思われる場合、不正が疑われている場合、その他何らかの問題がある場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価する。

要約尺度 (#13)

ストレスを評価する脳波 (α 波)、副交感神経活動、唾液中コルチゾール、唾液中クロモグラニン A、主観的疲労感の平均値、摂取前後での群内平均差、群間平均差を要約尺度として用いた。

結果の統合 (#14)

本研究レビューでは各研究においてストレスを評価する指標や摂取量が異なることを考慮し、メタアナリシスによる定量的統合は実施していない。

全研究のバイアスリスク (#15)

バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアスについて、全研究の総体としてのリスクを評価し、それをもとにしてエビデンス総体の質を評価した。

具体的には、以下の基準に沿って高 (-2)、中/疑い (-1)、低 (0) の3段階で評価した。

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

追加的解析 (#16)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

追加的解析は実施しなかった。

【結果】

研究の選択 (#17)

対象研究の抽出までのフローチャートを別紙様式 (V) -6 に示した。PubMed から 45 報、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) から 82 報、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580) から 52 報、UMIN-CTR から 71 報が抽出された。また、最終的に採用になった文献の引用文献から得られた文献は 164 報で、これらをすべて合計すると 414 報であった。1 次スクリーニングにより 22 報に絞込み、さらに 2 次スクリーニングによって前述の条件に合致する研究を選択した結果、対象研究は 7 報となった。採用文献リストは別紙様式 (V) -7 にまとめた。なお、2 次スクリーニングにて除外した研究については、その理由とともに除外文献リストを別紙様式 (V) -8 にまとめた。文献の検索および選定はレビューワー A と B が独立して行い、A と B の判断に不一致は生じなかった。

研究の特性 (#18)

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

【採用文献リスト No.1 (Abdou 2006)】

健康な成人 13 名 (21~35 歳、男性 7 名、女性 6 名) を参加者とし、GABA 100 mg を溶かした水を単回摂取していた。評価指標は脳波 (α 波) であった。GABA 群、プラセボ群ともに全員が試験を完了した。

【採用文献リスト No.2 (藤林 2008)】

健康な成人男性 12 名 (21.7 ± 0.8 歳) を参加者とし、GABA 30 mg を含むオカラを単回摂取していた。評価指標は副交感神経活動であった。12 名の参加者全員が試験を完了した。

【採用文献リスト No.3 (Nakamura 2009)】

健康な成人 24 名 (試験 1: 12 名、 35.9 ± 5.2 歳、試験 2: 12 名、 36.8 ± 5.4 歳) を参加者とし、GABA 28 mg を含むチョコレートを単回摂取していた。評価指標は副交感神経活動およびクロモグラニン A であった。24 名の参加者全員が試験を完了した。

【採用文献リスト No.4 (Kanehira 2011)】

健康な成人 30 名 (24~43 歳、平均 31.7 歳、男性 16 名、女性 14 名) からスクリーニングされた、疲労を感じている 9 名を参加者とし、GABA 25 mg および 50 mg を含むスポーツドリンクを単回摂取していた。評価指標はクロモグラニン A、コルチゾールおよび VAS を用いた主観的疲労感であった。9 名の参加者全員が試験を完了した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

【採用文献リスト No.5 (Yoto 2012)】

健康な成人 63 名 (24.5±4.0 歳、男性 28 名、女性 35 名) を参加者とし、GABA 100 mg を含むカプセルを単回摂取していた。評価指標は脳波 (α 波) であった。63 名の参加者のうち、60~62 名の脳波データが記載されているが、データに組み入れられなかった 1~3 名の脱落の理由は不明である。

【採用文献リスト No.6 (陽東 2009)】

健康な成人男子学生 11 名を参加者とし、GABA 25 mg 含むカプセルを単回摂取していた。評価指標はクロモグラニン A およびコルチゾールであった。12 名の参加者のうち、唾液が採取できなかった 1 名を除外して解析した。

【採用文献リスト No.7 (Yamatsu 2015)】

健康な成人男性 24 名を参加者とし、GABA 28 mg を含むコーヒー飲料を単回摂取していた。評価指標はクロモグラニン A および VAS を用いた主観的疲労感であった。24 名の参加者のうち 4 名が個人的な理由で脱落し、1 名が唾液が十分に採取できなかったために除外された。最終的に 19 名 (24~45 歳、平均 29.0 歳) の参加者が試験を完了した。

研究内のバイアスリスク (#19)

【採用文献リスト No.1 (Abdou 2006)】

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があった。盲検性について記載が十分でなく不明な点があった。症例減少バイアスについては低リスクであった。選択的アウトカム報告に関しては不明であった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。

非直接性に関して、介入は GABA そのものであり問題はなかったが、GABA とプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見えており複数群による多重比較の影響が否定できないと考えられた。対象は、成人の健常者であり問題はなかった。対照は、プラセボを対照とした研究デザインであり問題はなかった。アウトカムはストレスを負荷させないときの脳波を測定しており、直接性のリスクが中程度と判断された。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.2 (藤林 2008)】

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があった。盲検性については二重盲検法で行われており低リスクと判断された。症例減少バイアスについては低リスクであった。選択的アウトカム報告に関しては不明であった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。

非直接性に関して、介入は GABA を配合した食品であり問題はなかった。対照は、成人の健常者であり問題はなかった。対照は、プラセボを対照とした研究デザインであり問題はなかった。アウトカムはストレスを負荷させないときの副交感神経活動を測定しており、直接性のリスクが中程度と判断された。全体としての非直接性は低いと判断された。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

【採用文献リスト No.3（Nakamura 2009）】

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があった。盲検性については二重盲検法で行われており低リスクと判断された。症例減少バイアスについては低リスクであった。選択的アウトカム報告に関しては不明であった。その他のバイアスについては低リスクと判断された。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。

非直接性に関して、介入は GABA を配合した食品であり問題はなかった。対照は、成人の健常者であり問題はなかった。対照は、プラセボを対照とした研究デザインであり問題はなかった。アウトカムは副交感神経活動および唾液中クロモグラニン A を測定しており問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.4（Kanehira 2011）】

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があった。盲検性については単盲検のため中程度のリスクがあると判断された。症例減少バイアスについては低リスクであった。選択的アウトカム報告に関しては不明であった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。

非直接性に関して、介入は GABA を配合した食品であり問題はなかった。対照は、成人の健常者ではあるが疲労を感じている人を対象としており中程度のリスクがあると判断された。対照は、プラセボを対照とした研究デザインであり問題はなかった。アウトカムは唾液中クロモグラニン A、唾液中コルチゾール、主観的疲労感を測定しており問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.5（Yoto 2012）】

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があった。盲検性については単盲検のため中程度のリスクがあると判断された。症例減少バイアスについては不明な点があった。選択的アウトカム報告に関しては不明であった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。

非直接性に関して、介入は GABA そのものであり問題はなかった。対象は、成人の健常者であり問題はなかった。対照は、プラセボを対照とした研究デザインであり問題はなかった。アウトカムは脳波を測定しており問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.6（陽東 2009）】

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があった。盲検性については二重盲検法で行われており低リスクと判断された。症例減少バイアスについて、解析方法が PPS であり、不完全アウトカムデータのリスクが高いと判断された。選択的アウトカム報告に関しては不明であった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

非直接性に関して、介入は GABA を配合した食品であり問題はなかった。対象は、成人の健常者であり問題はなかった。対照は、プラセボを対照とした研究デザインであり問題はなかった。アウトカムは唾液中クロモグラニン A および唾液中コルチゾールを測定しており問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

【採用文献リスト No.7 (Yamatsu 2015)】

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点があった。盲検性については二重盲検法で行われており低リスクと判断された。症例減少バイアスについて、解析方法が PPS であったが、アウトカムによって症例数の差はなかったため不完全アウトカムデータのリスクは低いと判断された。選択的アウトカム報告に関しては不明であった。その他のバイアスについては低リスクと判断された。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。

非直接性に関して、介入は GABA を配合した食品であり問題はなかった。対照は、成人の健常者であり問題はなかった。対照は、プラセボを対照とした研究デザインであり問題はなかった。アウトカムは唾液中クロモグラニン A および主観的疲労感を測定しており問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

各研究のバイアスリスクの評価は別紙様式 (V) -11a にも記載した。

個別の研究の結果 (#20)

評価対象とした 7 報の研究について、以下に研究の結果の概要を示した。

【採用文献リスト No.1 (Abdou 2006)】

健康な成人 13 名 (21~35 歳、男性 7 名、女性 6 名) を参加者とし、参加者は GABA 100 mg を溶かした水を単回摂取していた。評価指標は脳波 (α 波) であった。

摂取前値を 100 としたときの摂取後値を比較した結果、介入群は 163、プラセボ群は 106 であり、群間で有意差が認められた ($p < 0.05$)。

【採用文献リスト No.2 (藤林 2008)】

健康な成人男性 12 名 (21.7 ± 0.8 歳) を参加者とし、参加者は GABA 30 mg を含むオカラを単回摂取していた。評価指標は副交感神経活動であった。

安静時 (摂取前値) を 100 としたときの摂取後値を比較した結果、介入群は摂取 30 分後に 200.3、摂取 60 分後に 175.9 であり安静時と摂取 30 分後の群内比較で有意差が認められた ($p < 0.05$)。一方、プラセボ群は摂取 30 分後に 134.9、摂取 60 分後に 137.3 であり群内で有意差はなかった。また群間での有意差はなかった。

【採用文献リスト No.3 (Nakamura 2009)】

健康な成人 24 名 (GABA 群 35.9 ± 5.2 歳、プラセボ群 36.8 ± 5.4 歳) を参加者とし、計算問題によるストレスを負荷したうえで、参加者は GABA 28 mg を含むチョコレートを単回摂取していた。評価指標は副交感神経活動および唾液中

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

クロモグラニン A であった。

副交感神経活動に関して、介入群の摂取前値、後値はそれぞれ 0.45 ± 0.05 (摂取前)、 0.34 ± 0.05 (31-34 分後)、 0.45 ± 0.04 (36.5-39.5 分後)、 0.41 ± 0.05 (42-45 分後) であり、摂取前と 31-34 分後の群内比較で有意差が認められた ($p < 0.05$)。一方、プラセボ群の摂取前値、後値はそれぞれ 0.46 ± 0.04 (摂取前)、 0.32 ± 0.05 (31-34 分後)、 0.34 ± 0.05 (36.5-39.5 分後)、 0.36 ± 0.05 (42-45 分後) であり、摂取前と 31-34 分後、36.5-39.5 分後、42-45 分後の群内比較で有意差が認められた ($p < 0.05$)。群間では、摂取 36.5-39.5 分後、42-45 分後において有意差が認められた ($p < 0.05$)。

唾液中クロモグラニン A に関して、介入群の摂取前値、後値はそれぞれ 2.87 ± 0.73 (摂取前)、 3.17 ± 0.62 (30 分後)、 4.08 ± 4.42 (50 分後) であり、群内で有意差はなかった。一方、プラセボ群の摂取前値、後値はそれぞれ 2.30 ± 0.46 (摂取前)、 4.19 ± 0.74 (30 分後)、 3.84 ± 2.12 (50 分後) であり、摂取前と 30 分後、50 分後の群内比較で有意差が認められた ($p < 0.05$)。群間では、摂取 30 分後において有意傾向が認められた ($p < 0.06$)。

【採用文献リスト No.4 (Kanehira 2011)】

健康な成人 30 名 (24~43 歳、平均 31.7 歳、男性 16 名、女性 14 名) からスクリーニングされた、疲労を感じている 9 名を参加者とし、計算問題によるストレスを負荷したうえで、参加者は GABA 25 mg および 50 mg を含むスポーツドリンクを単回摂取していた。評価指標は唾液中クロモグラニン A、唾液中コルチゾールおよび VAS を用いた主観的疲労感であった。

唾液中クロモグラニン A に関して、摂取前値を 100 としたときの摂取後値を比較した結果、25 mg 摂取群は 87.7 (first half)、92.5 (second half) であり、50 mg 摂取群は 75.7 (first half)、86.8 (second half) であり、プラセボ群は 149.3 (first half)、148.2 (second half) であった。群間では、first half においてプラセボ群と 25 mg 摂取群 ($p < 0.01$)、50 mg 摂取群 ($p < 0.01$) との間に有意差が認められ、second half においてもプラセボ群と 25 mg 摂取群 ($p < 0.05$)、50 mg 摂取群 ($p < 0.05$) との間に有意差が認められた。

唾液中コルチゾールに関して、摂取前値を 100 としたときの摂取後値を比較した結果、25 mg 摂取群は 106.6 (first half)、87.0 (second half) であり、50 mg 摂取群は 78.6 (first half)、73.9 (second half) であり、プラセボ群は 125.1 (first half)、175.6 (second half) であった。群間では、first half においてプラセボ群と 50 mg 摂取群 ($p < 0.05$) との間に有意差が認められ、second half においてもプラセボ群と 25 mg 摂取群 ($p < 0.05$)、50 mg 摂取群 ($p < 0.05$) との間に有意差が認められた。

VAS を用いた主観的疲労感に関して、摂取前後の変化量を比較した結果、25 mg 摂取群は 5.7 (first half)、4.2 (second half)、10.0 (total) であり、50 mg 摂取群は -1.8 (first half)、-8.3 (second half)、-10.2 (total) であり、プラセボ群は 3.7 (first half)、6.1 (second half)、9.9 (total) であった。群間では、プラセボ群と 50 mg 摂取群との間に first half ($p < 0.01$)、second half ($p < 0.01$)、total ($p < 0.01$) において有意差が認められた。

【採用文献リスト No.5 (Yoto 2012)】

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

健康な成人 63 名 (24.5±4.0 歳、男性 28 名、女性 35 名) を参加者とし、計算問題やパソコンを用いた聞き取り課題でストレスを負荷したうえで、参加者は GABA100mg を含むカプセルを単回摂取していた。評価指標は脳波 (α 波) であった。

介入群の摂取前値、後値および摂取前との群内有意差は F3 部位で 148 (摂取前)、112 (30 分後、 $p < 0.05$)、100 (60 分後、 $p < 0.01$)、110 (90 分後、 $p < 0.05$) であり、F4 部位で 142 (摂取前)、114 (30 分後、 $p < 0.1$)、101 (60 分後、 $p < 0.05$)、111 (90 分後、 $p < 0.1$) であった。プラセボ群の摂取前値、後値および摂取前との群内有意差は F3 部位で 148 (摂取前)、94 (30 分後、 $p < 0.01$)、99 (60 分後、 $p < 0.01$)、114 (90 分後、有意差なし) であり、F4 部位で 139 (摂取前)、96 (30 分後、 $p < 0.01$)、101 (60 分後、 $p < 0.1$)、115 (90 分後、有意差なし) であった。群間では、F3 部位 (30 分後) および F4 部位 (30 分後) において介入群とプラセボ群の間に有意差が認められた (それぞれ $p < 0.05$)。

【採用文献リスト No.6 (陽東 2009)】

健康な成人男子学生 12 名を参加者とし、計算問題によるストレスを負荷したうえで、参加者は GABA 25 mg 含むカプセルを単回摂取していた。評価指標は唾液中クロモグラニン A および唾液中コルチゾールであった。唾液採取できなかった 1 名のデータを除いて解析が行われた。

唾液中クロモグラニン A に関して、摂取前値を 1 としたときの摂取後値を比較した結果、介入群は 1.2 であり、プラセボ群は 1.6 であった。群間での有意差はなかった。

唾液中コルチゾールに関して、摂取前値を 1 としたときの摂取後値を比較した結果、介入群は 1.05 であり、プラセボ群は 0.95 であった。群間での有意差はなかった。

【採用文献リスト No.7 (Yamatsu 2015)】

健康な成人男性 24 名を参加者とし、計算問題によるストレスを負荷したうえで、参加者は GABA 28 mg を含むコーヒー飲料を単回摂取していた。評価指標は唾液中クロモグラニン A および VAS を用いた主観的疲労感であった。

唾液中クロモグラニン A に関して、摂取前値を 100 としたときの摂取後値を比較した結果、介入群は 76 (30 分後)、86 (60 分後) であり、プラセボ群は 107 (30 分後)、88 (60 分後) であった。群間では 30 分後に有意差が認められた ($p < 0.01$)。

VAS を用いた主観的疲労感に関して、摂取前後の変化量を比較した結果、介入群は 10 (30 分後)、12 (60 分後) であり、プラセボ群は 18 (30 分後)、27 (60 分後) であった。群間では、60 分後に有意差が認められた ($p < 0.05$)。

結果の統合 (#21)

本研究レビューでは各研究においてストレスを評価する指標や摂取量が異なることを考慮し、メタアナリシスによる定量的統合は実施していない。

全研究のバイアスリスク (#22)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

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

【アウトカム：脳波 (α 波)、研究数：2 報】

・バイアスリスクのまとめ

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点がある研究が 2 報中 2 報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が 2 報中 1 報あった (Yoto 2012)。また盲検性について不明な点がある研究が 2 報中 1 報あった (Abdou 2006)。症例減少バイアスについては 2 報とも低リスクであった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。

・非直接性のまとめ

介入は GABA を配合した食品または GABA そのものであり直接的であるが、GABA とプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見えており複数群による多重比較の影響が否定できない研究が 2 報中 1 報あった (Abdou 2006)。2 報中 2 報の研究で成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは精神的ストレスを負荷させていない場合の結果を報告している研究が 2 報中 1 報あった (Abdou 2006)。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性、不精確およびその他のバイアスのまとめ

効果は一貫して効果有と判断され一貫性に問題はなかった。不精確は 2 報中 2 報の研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はないと判断された。出版バイアスは、2 報と研究数が少ないため判断できず、リスクの疑いがあると判断された。

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

【アウトカム：副交感神経活動、研究数：2 報】

・バイアスリスクのまとめ

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点がある研究が 2 報中 2 報であった。盲検性バイアス、症例減少バイアスについては 2 報とも低リスクであった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。

・非直接性のまとめ

介入は 2 報中 2 報とも GABA を配合した食品または GABA そのものであり直接的であった。2 報中 2 報の研究で成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。2 報中 2 報の研究でプラセボを対照とした研究デザインで

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

あり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは精神的ストレスを負荷させていない場合の結果を報告している研究が2報中1報あった（藤林 2008）。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性、不精確およびその他のバイアスのまとめ

非一貫性に関して、1報の研究（Nakamura2009）で有意な効果が認められた。もう1報の研究（藤林 2008）では摂取前後の有意差が認められており、一定の効果がある可能性が示唆されたことから、効果の判断は保留とした。総合的に一貫性に問題はないと判断された。不精確は2報中2報の研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、2報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

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

【アウトカム：唾液中クロモグラニン A、研究数：4報】

・バイアスリスクのまとめ

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点がある研究が4報中4報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が4報中1報あった（Kanehira 2011）。症例減少バイアスについて、解析方法がPPSである研究が4報中2報あり（陽東 2000、Yamatsu 2015）、うち1報で不完全アウトカムデータのリスクが高いと判断された（陽東 2000）。その他のバイアスについては利益相反に関する記述が無くリスクの疑いがある研究があった。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。

・非直接性のまとめ

介入は4報中4報ともGABAを配合した食品またはGABAそのものであった。すべての研究で成人の健常者を対象としていたが、1報は健常者ではあるが疲労を感じている人を対象としていた（Kanehira 2011）。4報中4報の研究でプラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは4報とも直接的であり問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性、不精確およびその他のバイアスのまとめ

効果は4報中2報で有意な効果あり、1報で有意傾向があり一定の効果の可能性があると考えられた。1報（陽東 2009）で効果なしと判断されたが、GABAの摂取量が25 mgであった。他の研究（Kanehira 2011）で25 mgを摂取した場合は有意な効果があった。このため、25 mgを摂取する場合には効果が不明であるとするのが妥当であると判断され、それ以上の摂取量（28 mg、50 mg）での効果の一貫性に問題はなかった。不精確は、効果ありと判断された摂取量の研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、4報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

以上より、効果なしと判断される研究は摂取量が低いため (25 mg) である可能性が考えられた。25 mg での効果は不明であるとし、これより多い摂取量 (28 mg、50 mg) では効果ありと判断した。25 mg より多い摂取量の場合、エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、弱いエビデンスの質があると判断された。

【アウトカム：唾液中コルチゾール、研究数：2 報】

・バイアスリスクのまとめ

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点がある研究が 2 報中 2 報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が 2 報中 1 報あった (Kanehira 2011)。症例減少バイアスについて、解析方法が PPS であり、不完全アウトカムデータのリスクが高い研究が 2 報中 1 報あった (陽東 2009)。その他のバイアスについては 2 報とも利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。

・非直接性のまとめ

介入は 2 報中 2 報とも GABA を配合した食品または GABA そのものであった。2 報中 2 報の研究で成人の健常者を対象としていたが、1 報は健常者ではあるが疲労を感じている人を対象としていた (Kanehira 2011)。2 報中 2 報の研究でプラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは 2 報とも直接的であり問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性、不精確およびその他のバイアスのまとめ

効果は 2 報中 1 報 (Kanehira 2011) で効果あり、1 報 (陽東 2009) で効果なしと判断されたが、効果なしと判断された研究では GABA の摂取量が 25 mg であった。もう一方の研究 (Kanehira 2011) で 25 mg を摂取した場合は有意な効果があった。このため、25 mg を摂取した場合の効果は不明であるとするのが妥当であると考えられた。これより多い摂取量に関しては 50 mg を摂取した研究 (Kanehira 2011) で効果ありと判断されたが、一貫性に関しては 1 報のため不明とした。不精確は、効果ありと判断された研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

以上より、効果なしと判断される研究は摂取量が低いため (25 mg) である可能性が考えられた。25 mg での効果は不明であるとし、これより多い摂取量 (50 mg) では効果ありと判断した。摂取量 50 mg の場合、エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度であり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確は低リスクであることを総体的に考慮し、弱いエビデンスの質があると判断された。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

【アウトカム：主観的疲労感、研究数：2 報】

・バイアスリスクのまとめ

選択バイアスおよび選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が 2 報中 2 報であった。盲検性バイアスについては、1 報 (Kanehira 2011) は単盲検でありバイアスリスクがあった。もう 1 報 (Yamatsu 2015) は二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して 2 報中 1 報 (Yamatsu 2015) が PPS のためバイアスリスクが考えられた。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては 2 報中 2 報ともに利益相反に関する記述がなくバイアスが疑われた。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。

・非直接性のまとめ

2 報中 2 報の研究において、介入は GABA を含む食品であり直接的であった。2 報のどちらの研究でも成人の健常者を対象としていた。1 報 (Kanehira 2011) では疲労を感じている人を対象としていたが直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであった。アウトカムは 2 報とも主観的疲労感を VAS によって測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。

・非一貫性、不精確およびその他のバイアスのまとめ

非一貫性に関して、2 報の研究の両方において介入の効果ありと判断され、一貫性に問題はなかった。不精確は 2 報とも十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

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

追加的解析 (#23)

本研究レビューでは、追加的解析は実施しなかった。

【考察】

エビデンスの要約 (#24)

【有効性】

本研究レビューは、「GABA を含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか」というリサーチクエスチョンを検証するために実施した。その結果、7 報の研究が採用され、ストレスを評価する指標である脳波 (α 波)、副交感神経活動、唾液中クロモグラニン A、唾液中コルチゾール、疲労感の主観的評価を用いた評価により、28 mg~100 mg の GABA を単回摂取することでストレスや疲労感が改善されることが示された。

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

GABAは末梢神経節においてGABA(B)受容体を活性化し、ノルアドレナリンの放出を抑制して交感神経系を抑制状態にする。この結果、自律神経バランスが交感神経抑制、副交感神経亢進方向に進むことでストレスが緩和され、リラックス状態になるものであるが、この作用機序によりGABAがストレスに対する改善効果を示すと考えられた。

【エビデンス総体】

本研究レビュー【結果】の「全研究のバイアスリスク (#22)」で述べたとおり、脳波、唾液中クロモグラニンA、唾液中コルチゾール、VASを用いた主観的疲労感においてはバイアスリスクや出版バイアスにおいて中程度のリスクがあるが、その他は低いレベルに収まっており、弱いエビデンスの質があると判断された。副交感神経活動においては、出版バイアスにおいて中程度のリスクがあるが、その他はおおむね低いレベルに収まっており、中程度のエビデンスの質があると判断された。エビデンス総体の総括としては肯定的なエビデンスの質があると判断された。

【食品性状】

本研究レビューで評価された個々の研究では、GABAを含んだ食品としてチョコレート、スポーツドリンク、コーヒー、オカラおよびGABAそのものを摂取していた。本研究レビュー結果を特に消化が遅いと考えられる形態の食品へ適用することは、必ずしも同様の効果が得られるかどうか不明なため注意が必要であると考えられるが、一般的な性状の食品に関しては、GABAは水に易溶で速やかに腸管より吸収されることから様々な食品に適用できると考えられ、当該食品に適用することに問題はない。また、GABAの消化吸收を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要であると考えられる。

【試験対象者と当該製品が想定する主な対象者】

本研究レビューでは、対象者を成人の健常者に設定した。採用された7報の研究はすべて成人の健常者を対象としていた。また、対象者の年齢、性別は様々で、広範囲の成人が対象となっているため、本研究レビューの結果は未成年、妊婦を除く、成人の健常者に年齢、性別を問わず広く適用できると考えられる。また、すべての研究において試験対象者が日本人であるか、または、試験実施場所が日本国内で日本人を対象とした試験であると推測され、日本人への外挿性についても問題はないと考えられた。一方、本研究レビューで評価した研究では、試験対象者に計算問題やパソコンを使う音の聞き取り課題を課してストレスを負荷していた。これは仕事や勉強などの作業に相当することから、当該製品が想定する主な対象者としては「仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感が気になる方」とした。

なお、陽東2009の研究において、研究の対象者としては男子学生との記載があるものの詳しい年齢についての記載はなかったが、著者に連絡し対象者はすべて20歳以上であることを確認している。病者に関しては本研究レビューの対

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

象外であり、本研究レビューの結果を病者に適用することは不適切であると考えられる。

【機能性関与成分の定性的性状】

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

【機能性関与成分の一日摂取目安量】

本研究レビューにおいては、1日あたり 28 mg～100 mg の GABA の摂取で効果が認められた。従って 28 mg 未満の GABA を摂取する場合の効果については効果が不明であることに注意が必要であり、本研究レビューを機能性の根拠とする場合には効果を示す用量として一日摂取目安量あたり 28 mg 以上の GABA を含むことが必要であると考えられる。当該食品には 28 mg 以上の GABA が含まれており、本研究レビューの結果を適用することに問題はない。

【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

本研究レビューの対象とした個々の研究では、脳波、副交感神経活動、唾液中コルチゾール、唾液中クロモグラニン A、疲労感の主観的評価の各指標を用いて、あるいはこれらを複数組み合わせる GABA によるストレスの緩和効果を評価していた。脳波、副交感神経活動、唾液中コルチゾール、唾液中クロモグラニン A の各指標は本研究レビュー【方法】の項目で述べたように、一時的な精神的ストレスを評価するのに適した指標である。実際、本研究レビューの対象とした個々の研究では、計算問題などの一時的な精神的ストレスを負荷した際に各指標の値が悪化する（ストレス状態になる）ことが確認されており、これらの指標が当該機能性表示食品で表示しようとする一時的な精神的ストレスの緩和効果を評価する適切な指標であることが示されている。また、主観的評価指標からは疲労感の緩和効果が示されており、本研究レビューで評価したアウトカム指標は表示しようとする機能性を適切に反映した指標であると言える。

ストレス負荷のかけ方としては、繰り返し行う計算問題や、パソコンを使う音の聞き取り課題を被験者に課す方法で行われていた。これは仕事や勉強のような作業に相当するため、本研究レビューで示された GABA の機能性としては「仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感を軽減する機能」と表すことができると考えられる。

限界（#25）

本研究レビューの限界としては、本研究レビューの対象とした研究の多くはランダム化および割付の隠蔽、研究計画で示された報告すべきアウトカムが詳細に記述されておらず、バイアスリスクがあった。また、クロスオーバーデザインの試験を行っており、効果の持ち越しの可能性があった。レビューレベルの限界に関しては、出版バイアスが不明であり、効果の認められなかった研究

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

が報告されていないリスクがあった。また、一部の研究は試験食品や研究資金を GABA のメーカーが提供していたため利益相反のリスクが懸念された。以上のことから、結果を過大評価せず慎重に評価する必要があると考えられる。

結論 (#26)

本研究レビューの結果、健常者において、28 mg～100 mg の GABA を単回摂取することにより、ストレスや疲労感の緩和効果が期待できることが示された。本研究レビューの対象とした研究では、繰り返し行う計算問題や、パソコンを使う音の聞き取り課題を被験者に課してストレス負荷をかけていた。これは仕事や勉強のような作業に相当するため、表示しようとする機能性としては「本品には GABA が含まれています。GABA には、仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感を軽減する機能があることが報告されています。」と表すことが適切であると考えられる。なお、出版バイアス等のリスクが否定できないことから、今後の研究の動向について継続的に情報収集、検証の必要があると考えられる。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項 (#27)

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

各レビューワーの役割

- ・レビューワーA

検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価

- ・レビューワーB

検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価

- ・レビューワーC

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

PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠

おおむね準拠している。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果: PubMed

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

タイトル: GABAの精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和
リサーチクエスション: GABAを含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか
日付: 2021/3/16
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	Gamma aminobutyric acid[Title/Abstract] OR GABA [Title/Abstract]	63,481
2	oral[Title/Abstract] OR eating[Title/Abstract] OR ingestion[Title/Abstract] OR intake[Title/Abstract] OR diet[Title/Abstract] OR meal[Title/Abstract] OR prandial[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract] OR capsule[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR supplementation[Title/Abstract]	1,808,123
3	Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Case Reports[ptyp]	3,169,913
4	stress OR relax	1,232,597
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	45

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

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

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

タイトル: GABAの精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和
リサーチクエスション: GABAを含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか
日付: 2021/3/16
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	Gamma aminobutyric acid OR GABA [Title, Abstract, Keywords]	2,935
2	oral OR eating OR ingestion OR intake OR diet OR meal OR prandial OR food OR supplement OR capsule OR dietary OR supplementation [Title, Abstract, Keywords]	350,801
3	stress OR relax [All Text]	75,692
4	#1 AND #2 AND #3	82

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

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

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

タイトル: GABAの精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和
リサーチクエスション: GABAを含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか
日付: 2021/3/16
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(GABA OR γ -アミノ酪酸 OR ギャバ) AND (AB/FA) AND (JA/LA) AND (a1/DT OR a2/DT)	2,688
2	経口 OR 摂取 OR 食品	2,100,217
3	ストレス OR リラックス	576,123
4	#1 AND #2 AND #3	52

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)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果: UMIN-CTR

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

タイトル: GABAの精神的負荷による一時的な精神的ストレスの緩和
リサーチクエスション: GABAを含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか
日付: 2021/3/16
検索者: レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	(自由記載語) GABA	53
2	アミノ酪酸	18
3	#1 OR #2	71

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

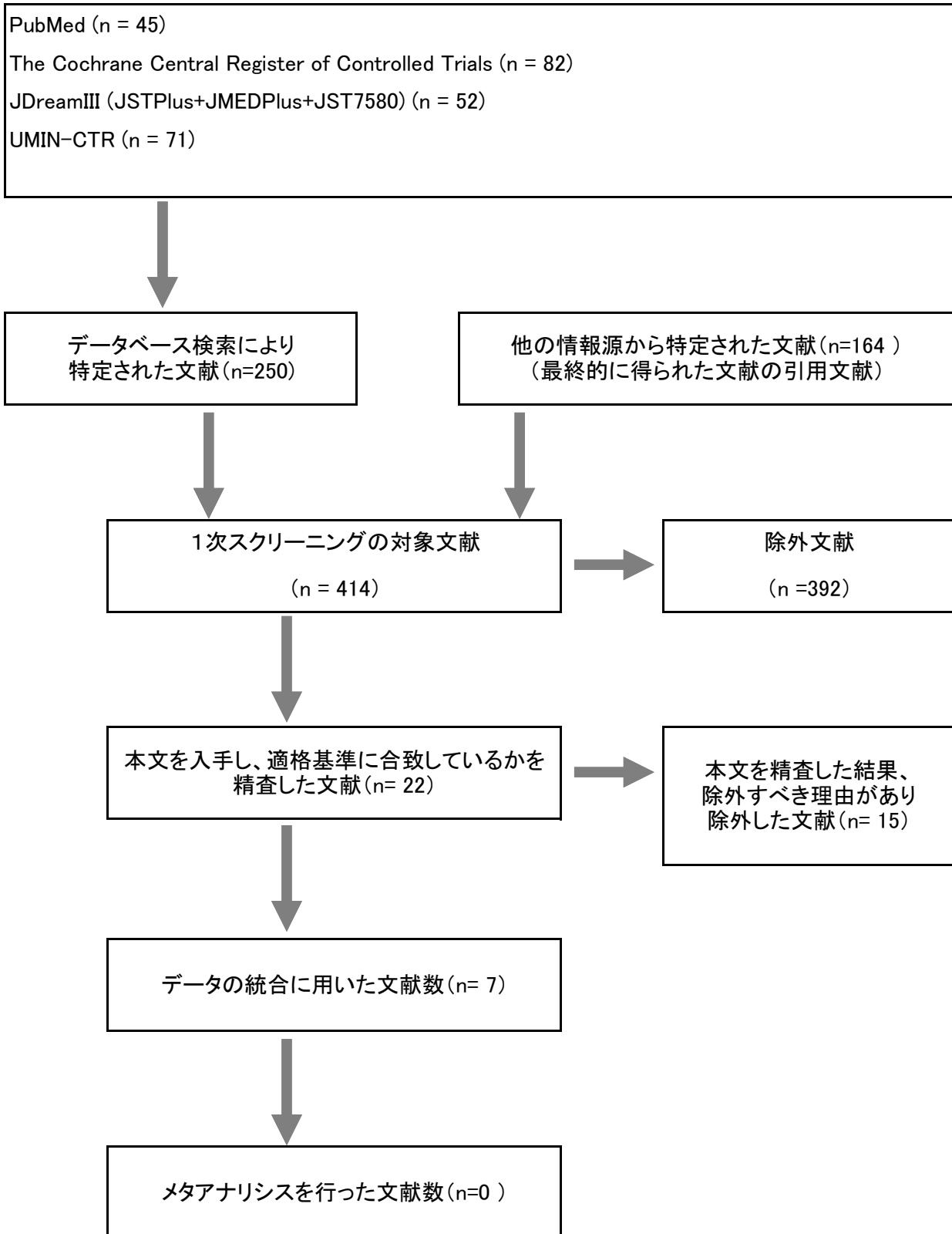
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Abdou et al.	BioFactors 26, 201-208 (2006)	Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans.	RCT	(P) 健康者 (I) GABA100mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) 脳波により判定されるリラックス状態	静岡県立大	健康な成人 21-35歳 被験者数: 13名 (男性: 7名 女性: 6名)	GABA100mg 単回摂取	プラセボ	ITT	脳波(α波)	脳波(β波)	なし	有
2	藤林ら	日本栄養・食糧学会誌 61 (3) 129-133 (2008)	GABA経口摂取による自律神経活動の活性化	RCT	(P) 健康者 (I) GABA30mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) 自律神経活動により判定されるリラックス状態	京都大学	健康な成人 21.7±0.8歳 被験者数: 12名 (男性: 12名)	GABA30mgを含むオカラ 単回摂取	プラセボ	ITT	副交感神経活動	総自律神経活動	なし	有
3	Nakamura et al.	International Journal of Food Sciences and Nutrition 60, Suppl.5, 106-113 (2009)	Psychological stress-reducing effect of chocolate enriched with gamma-aminobutyric acid (GABA) in humans: assessment of stress using heart rate variability and salivary chromogranin A.	RCT	(P) 健康者 (I) GABA28mg配合のチョコレート摂取する (C) プラセボチョコレート摂取する (O) 自律神経活動、クロモグラニンAにより判定されるストレス状態	静岡県立大	健康な成人 被験者数: 24名 (35.9±5.2歳、 36.8±5.4歳)	GABA28mgを含むチョコレート 単回摂取	プラセボ	ITT	副交感神経活動 クロモグラニンA	交感神経活動	なし	有
4	Kanehira et al.	Journal of Nutritional Science and Vitaminology 57, 9-15 (2011)	Relieving occupational fatigue by consumption of a beverage containing gamma-amino butyric acid.	RCT	(P) 健康者 (I) GABA25mgおよび50mg配合のスポーツドリンクを摂取する (C) プラセボドリンクを摂取する (O) VAS、クロモグラニンA、コルチゾールにより判定される疲労、ストレス状態	(株)ファーマフーズ	健康な成人 24-43歳(平均: 31.7歳) の30名(男性16名、女性14名)からスクリーニングされた、疲労を感じている人9名	GABA25mgおよび50mgを含むスポーツドリンク 単回摂取	プラセボ	ITT	クロモグラニンA コルチゾール 疲労感の主観評価(VAS)		なし	有
5	Yoto et al.	Amino Acids 43 (3) 1331-1337 (2012)	Oral intake of gamma-aminobutyric acid affects mood and activities of central nervous system during stressed condition induced by mental tasks.	RCT	(P) 健康者 (I) GABA100mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) 脳波により判定されるストレス状態	静岡県立大	健康な成人 24.5±4.0歳 被験者数: 63名 (男性: 28名 女性: 35名)	GABA100mg 単回摂取	プラセボ	不明	脳波(α波)	脳波(β波)	なし	有
6	陽東ら	日本生理人類学会誌 14 (3) 55-59 (2009)	唾液クロモグラニンA濃度測定によるγ-アミノ酪酸とラフマエキスのストレス低減効果の検証	RCT	(P) 健康者 (I) GABA25mgを摂取する (C) プラセボを摂取する (O) クロモグラニンA、コルチゾールにより判定されるストレス状態	静岡県立大	健康な成人男子学生 11名 (20歳以上の学生であることを著者に確認している)	GABA25mg 単回摂取	プラセボ	PPS	クロモグラニンA コルチゾール		なし	有
7	Yamatsu et al.	薬理と治療 (2015) 43 (4) 515-519	The beneficial effects of coffee on stress and fatigue can be enhanced by the addition of GABA	RCT	(P) 健康者 (I) GABA28mg配合のコーヒー飲料を摂取する (C) プラセボコーヒー飲料を摂取する (O) 主観的疲労感(VAS)、唾液中クロモグラニンA濃度	(株)ファーマフーズ	健康な成人 24-45歳 (平均: 29.0歳) 被験者数: 19名 (男性: 19名)	GABA28mgを含むコーヒー飲料 単回摂取	プラセボ	PPS	クロモグラニンA 疲労感の主観的評価(VAS)		なし	有

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる

可能性があるので注意すること。

除外文献リスト

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	陽東ら	New Food Industry 52, 3, 7-12 (2010)	GABA茶の抗ストレス効果機能	査読なしのため
2	伊藤ら	応用薬理 72, 51-56 (2007)	天然GABA高含有豆乳によるヒト血圧低下作用及びリラックス効果	オープン試験のため
3	S. Hashizume	Journal of International Society of Life Information Science 26, 2, 208-212 (2008)	Effect of various foods on stress reduction	試験デザインについて、無作為化の有無、盲検化の有無について記述がなく不明のため
4	矢羽田ら	中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要 44, 261-268 (2012)	果たしてGABAにはストレス緩和の効果はあるか: ヒトクロモグラニンAとアマラーゼ活性を中心とした検討	試験デザインについて、無作為化の有無、盲検化の有無について記述がなく不明のため
5	森ら	生物工学会誌 85 (12) 521-526 (2007)	茶抽出物中でγ-アミノ酪酸を生成する乳酸菌 Lactobacillus brevis mh4219の分離とそれを用いた発酵茶飲料のストレス軽減効果	試験デザインについて、無作為化の有無、盲検化の有無について記述がなく不明のため
6	外園ら	薬理と治療 (2016) 44 (10) 1445-1454	疲労感や睡眠の問題を自覚している勤労者におけるGABA含有食品の気分・感情および睡眠の質に与える影響 —二重盲検無作為化比較試験—	ストレスを検証していないため
7	外園ら	薬理と治療 (2018) 46 (5) 757-770	健康成人におけるGABA経口摂取が睡眠に与える影響—無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験—	ストレスを検証していない 疲労感の検証をしているが、クロスオーバーデザインの後半で初期値がなくデータが不十分なため
8	カゴメ株式会社	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000028404)	「γ-アミノ酪酸(GABA)」の単回もしくは継続経口摂取による精神的ストレス緩和作用」	開始前のため
9	株式会社TTC	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000027020)	成人男女を対象とした「GABA含有食品」の過剰摂取による安全性確認試験	ストレスを検証していないため
10	株式会社TTC	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000026673)	成人男女を対象としたGABA含有食品摂取による睡眠時の脳波に関する検討試験	除外文献リストNo.7の研究と同一と判断されるため
11	株式会社ファーマフーズ	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000025842)	γ-アミノ酪酸(GABA)とホエイプロテイン共摂取によるヒトの筋肉に及ぼす効果検証	ストレスを検証していないため
12	カゴメ株式会社	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000021178)	「γ-アミノ酪酸(GABA)」の経口摂取による血圧低下作用	ストレスを検証していないため
13	株式会社TTC	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000019308)	男女勤労者を対象としたGABA含有食品摂取によるストレス・睡眠改善効果検討試験	除外文献リストNo.6の研究と同一と判断されるため
14	株式会社ファーマフーズ	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000030360)	GABA昼間連続摂取による睡眠改善効果の検証	ストレスを検証していないため
15	株式会社ファーマフーズ	(UMIN-CTR登録情報 UMIN000023431)	GABA、クワンソウ抽出物、ラフマ抽出物の共摂取による睡眠改善効果検討試験	GABA以外の成分も一緒に摂取しておりGABAのみの効果が評価されていないため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-9【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

No.	研究実施者	臨床研究登録データベース名	タイトル	状態(研究実施中等)
1	カゴメ株式会社	UMIN-CTR	「 γ -アミノ酪酸(GABA)」の単回もしくは継続経口摂取による精神的ストレス緩和作用」	開始前
2	株式会社TTC	UMIN-CTR	成人男女を対象とした「GABA含有食品」の過剰摂取による安全性確認試験	試験終了
3	株式会社TTC	UMIN-CTR	成人男女を対象としたGABA含有食品摂取による睡眠時の脳波に関する検討試験	試験終了 (※除外文献リストNo.7の研究と同一と判断されるため除外した)
4	株式会社ファーマフーズ	UMIN-CTR	γ -アミノ酪酸(GABA)とホエイプロテイン共摂取によるヒトの筋肉に及ぼす効果検証	試験終了 (※ストレスを検証していないため、研究レビューからは除外した)
5	カゴメ株式会社	UMIN-CTR	「 γ -アミノ酪酸(GABA)」の経口摂取による血圧低下作用	主たる結果の公表済み (※ストレスを検証していないため、研究レビューからは除外した)
6	株式会社TTC	UMIN-CTR	男女勤労者を対象としたGABA含有食品摂取によるストレス・睡眠改善効果検討試験	試験終了 (※除外文献No.6の研究と同一と判断されるため除外した)
7	株式会社ファーマフーズ	UMIN-CTR	GABA昼間連続摂取による睡眠改善効果の検証	開始前
8	株式会社ファーマフーズ	UMIN-CTR	GABA、クワンソウ抽出物、ラフマ抽出物の共摂取による睡眠改善効果検討試験	開始前

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 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名 : からだリフレッシュ茶W(ダブル)

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省 平成29年労働安全衛生調査(実態調査)
2	愛媛県工業系研究報告, 45, 29-34, 2007
3	The Japanese Journal of Pharmacology, 89, 388-394, 2002
4	European Journal of Pharmacology, 438, 107-113, 2002
5	健康・栄養食品研究, 6, 2, 51-64, 2003
6	東方医学, 20, 2, 7-21, 2004
7	Food science and biotechnology, 25, 547-551, 2016
8	財団法人機械システム振興協会(2004)「ストレス計測技術の安全対策への適用可能性に関する調査研究 報告書」.
9	古賀良彦、高田明和編(2008)「脳と栄養ハンドブック」サイエンスフォーラム.
10	尾仲達史、井樋慶一、神庭重信、二木鋭雄編(2007)「ストレスの科学」唐木英明、玉置健一、尾仲達史、太田尚監修、財団法人万有生命科学振興国際交流財団.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験)

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

対象	健康者
介入	GABAを含む食品またはGABAそのものの経口摂取
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
 または“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	主観的疲労感(VAS)
-------	-------------

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*										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	非直接性*					各群の前後の値													
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT, FAS, PPS				不完全アウトカムデータ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	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	
Kanehira 2011	RCT	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50mgで効果あり	
														主観的疲労感(VAS)平均差 (-)	0	3.7 (first half) 6.1 (second half) 9.9 (total)	3.7 6.1 9.9	-	0 (25mg群) 0 (50mg群)	5.7 (25mg群, first half) 4.2 (25mg群, second half) 10.0 (25mg群, total) -1.8 (50mg群, first half) -8.3 (50mg群, second half) -10.2 (50mg群, total)	5.7 4.2 10.0 -1.8 -8.3 -10.2	-	2.0 (25mg群, first half) -1.9 (25mg群, second half) 0.1 (25mg群, total) -5.5 (50mg群, first half) -14.4 (50mg群, second half) -20.1 (50mg群, total)	-	-	-	-	-
Yamatsu 2015	RCT	-1	-1	0	0	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	効果あり		
														主観的疲労感(VAS)平均差 (-)	0	18 (30min) 27 (60min)	18 27	-	0	10 (30min) 12 (60min)	10 12	-	-8 -15	-	-	-	-	

コメント(該当するセルに記入)

Kanehira 2011	不明	不明		単盲検				不明	利益相反に関する記述なし		健康者ではあるが疲労を感じている人を対象															検定なし	検定なし	25 mg群有意差なし	
Yamatsu 2015	不明	不明				PPS		不明																			検定なし		

種村次夫, 山口麗人監修, Min-Q診療ガイドライン作成の手引き2014, 医学書院, 2014, 第一刷改定

【購買に当たっての注意】

本シートは調査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。

唾液中クロモグラニンA量の変動		不明な部分が多くバイアスが疑われる				研究数が少なく判断できない		定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	
唾液中コルチゾール量の変動		不明な部分が多くバイアスが疑われる				研究数が少なく判断できない		定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	
主観的疲労感(VASによる評価)		不明な部分が多くバイアスが疑われる				出版バイアス不明		定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	定量的統合は行わない	

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

リサーチ クエスチョン	GABAを含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか
P	健常者
I(E)	GABAを含む食品またはGABAそのものの経口摂取
C	プラセボの経口摂取

01	脳波(α 波)
バイアスリスクの まとめ	選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点がある研究が2報中2報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が2報中1報あった(Yoto 2012)。また盲検性について不明な点がある研究が2報中1報あった(Abdou 2006)。症例減少バイアスについては2報とも低リスクであった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。
非直接性の まとめ	介入はGABAを配合した食品またはGABAそのものであり直接的であるが、GABAとプラセボ以外の他の食品群の効果を同じ試験内で見えており複数群による多重比較の影響が否定できない研究が2報中1報あった(Abdou 2006)。2報中2報の研究で成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは精神的ストレスを負荷させていない場合の結果を報告している研究が2報中1報あった(Abdou 2006)。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他 のまとめ	効果は一貫して効果有と判断され一貫性に問題はなかった。不精確は2報中2報の研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はないと判断された。出版バイアスは、2報と研究数が少ないため判断できず、リスクの疑いが残ると判断された。
コメント	エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度であり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、弱いエビデンスの質があると判断された。

02	副交感神経活動
----	---------

バイアスリスクのまとめ	選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点がある研究が2報中2報であった。盲検性バイアス、症例減少バイアスについては2報とも低リスクであった。その他のバイアスについては利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあった。全体としてバイアスリスクは低いと判断された。
非直接性のまとめ	介入は2報中2報ともGABAを配合した食品またはGABAそのものであり直接的であった。2報中2報の研究で成人の健常者を対象としており対象の非直接性に問題はなかった。2報中2報の研究でプラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは精神的ストレスを負荷させていない場合の結果を報告している研究が2報中1報あった(藤林2008)。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性に関して、1報の研究(Nakamura2009)で有意な効果が認められた。もう1報の研究(藤林2008)では摂取前後の有意差が認められており、一定の効果がある可能性が示唆されたことから、効果の判断は保留とした。総合的に一貫性に問題はないと判断された。不精確は2報中2報の研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、2報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。
コメント	エビデンス総体の評価として、出版バイアスの疑いが排除できないが、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性は低リスクであることを総合的に考慮し、中程度のエビデンスの質があると判断された。

03	唾液中クロモグラニンA
バイアスリスクのまとめ	選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点がある研究が4報中4報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が4報中1報あった(Kanehira 2011)。症例減少バイアスについて、解析方法がPPSである研究が4報中2報あり(陽東2000、Yamatsu 2015)、うち1報で不完全アウトカムデータのリスクが高いと判断された(陽東2000)。その他のバイアスについては利益相反に関する記述が無くリスクの疑いがある研究があった。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。
非直接性のまとめ	介入は4報中4報ともGABAを配合した食品またはGABAそのものであった。すべての研究で成人の健常者を対象としていたが、1報は健常者ではあるが疲労を感じている人を対象としていた(Kanehira 2011)。4報中4報の研究でプラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかった。アウトカムは4報とも直接的であり問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。
非一貫性その他のまとめ	効果は4報中2報で有意な効果あり、1報で有意傾向があり一定の効果の可能性があると考えられた。1報(陽東2009)で効果なしと判断されたが、GABAの摂取量が25 mgであった。他の研究(Kanehira 2011)で25 mgを摂取した場合は有意な効果があった。このため、25 mgを摂取する場合には効果が不明であるとするのが妥当であると判断され、それ以上の摂取量(28 mg、50 mg)での効果の一貫性に問題はなかった。不精確は、効果ありと判断された摂取量の研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは、4報と研究数が少ないため判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。

コメント	<p>効果なしと判断される研究は摂取量が低いため(25 mg)である可能性が考えられた。25 mgでの効果は不明であるとし、これより多い摂取量(28 mg、50 mg)では効果ありと判断した。25 mgより多い摂取量の場合、エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、弱いエビデンスの質があると判断された。</p>
------	---

04	唾液中コルチゾール
バイアスリスクのまとめ	<p>選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明な点がある研究が2報中2報であった。盲検性バイアスは単盲検のためバイアスリスクのある研究が2報中1報あった(Kanehira 2011)。症例減少バイアスについて、解析方法がPPSであり、不完全アウトカムデータのリスクが高い研究が2報中1報あった(陽東2009)。その他のバイアスについては2報とも利益相反に関する記述がなくバイアスの疑いがあつた。全体としてバイアスリスクは中程度と判断された。</p>
非直接性のまとめ	<p>介入は2報中2報ともGABAを配合した食品またはGABAそのものであつた。2報中2報の研究で成人の健常者を対象としていたが、1報は健常者ではあるが疲労を感じている人を対象としていた(Kanehira 2011)。2報中2報の研究でプラセボを対照とした研究デザインであり対照の非直接性に問題はなかつた。アウトカムは2報とも直接的であり問題はなかつた。全体としての非直接性は低いと判断された。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>効果は2報中1報(Kanehira 2011)で効果あり、1報(陽東2009)で効果なしと判断されたが、効果なしと判断された研究ではGABAの摂取量が25 mgであつた。もう一方の研究(Kanehira 2011)で25 mgを摂取した場合は有意な効果があつた。このため、25 mgを摂取した場合の効果は不明であるとするのが妥当であると考えられた。これより多い摂取量に関しては50 mgを摂取した研究(Kanehira 2011)で効果ありと判断されたが、一貫性に関しては1報のため不明とした。不精確は、効果ありと判断された研究で有意差の確認できる症例数を達成しており問題はなかつた。出版バイアスは判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。</p>
コメント	<p>効果なしと判断される研究は摂取量が低いため(25 mg)である可能性が考えられた。25 mgでの効果は不明であるとし、これより多い摂取量(50 mg)では効果ありと判断した。摂取量50 mgの場合、エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度であり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確は低リスクであることを総体的に考慮し、弱いエビデンスの質があると判断された。</p>

05	主観的疲労感(VASによる評価)
----	------------------

バイアスリスクの まとめ	<p>選択バイアスおよび選択的アウトカム報告については不明な点がある研究が2報中2報であった。盲検性バイアスについては、1報(Kanehira 2011)は単盲検でありバイアスリスクがあった。もう1報(Yamatsu 2015)は二重盲検法にて盲検性が保たれた状態で試験されており、低リスクであった。症例減少バイアスについては、解析方法に関して2報中1報(Yamatsu 2015)がPPSのためバイアスリスクが考えられた。不完全アウトカムデータに関しては低リスクであった。その他のバイアスについては2報中2報ともに利益相反に関する記述がなくバイアスが疑われた。全体としてバイアスリスクは中程度であると判断された。</p>
非直接性の まとめ	<p>2報中2報の研究において、介入はGABAを含む食品であり直接的であった。2報のどちらの研究でも成人の健常者を対象としていた。1報(Kanehira 2011)では疲労を感じている人を対象としていたが直接性に問題はなかった。すべての研究でプラセボを対照とした研究デザインであった。アウトカムは2報とも主観的疲労感をVASによって測定しており直接性に問題はなかった。全体としての非直接性は低いと判断された。</p>
非一貫性その他 のまとめ	<p>非一貫性に関して、2報の研究の両方において介入の効果ありと判断され、一貫性に問題はなかった。不精確は2報とも十分な症例数を達成しており問題はなかった。出版バイアスは判断できず、バイアスの疑いが残ると判断された。</p>
コメント	<p>エビデンス総体の評価として、バイアスリスクが中程度あり、出版バイアスの疑いが排除できないが、非直接性、不精確、非一貫性は低リスクであることを総体的に考慮し、弱いエビデンスの質があると判断された。</p>

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: からだリフレッシュ茶W(ダブル)

【有効性】

本研究レビューは、「GABAを含む食品の摂取が健常者のストレスを緩和するか」というリサーチクエスチョンを検証するために実施した。その結果、7報の研究が採用され、ストレスを評価する指標である脳波(α 波)、副交感神経活動、唾液中クロモグラニンA、唾液中コルチゾール、疲労感の主観的評価を用いた評価により、28 mg~100 mgのGABAを単回摂取することでストレスや疲労感が改善されることが示された。

GABAは末梢神経節においてGABA(B)受容体を活性化し、ノルアドレナリンの放出を抑制して交感神経系を抑制状態にする。この結果、自律神経バランスが交感神経抑制、副交感神経亢進方向に進むことでストレスが緩和され、リラックス状態になるものであるが、この作用機序によりGABAがストレスに対して改善効果を示すと考えられた。

【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

本研究レビューの対象とした個々の研究では、脳波、副交感神経活動、唾液中コルチゾール、唾液中クロモグラニンA、疲労感の主観的評価の各指標を用いて、あるいはこれらを複数組み合わせることでGABAによるストレスの緩和効果を評価していた。脳波、副交感神経活動、唾液中コルチゾール、唾液中クロモグラニンAの各指標は本研究レビュー【方法】の項目で述べたように、一時的な精神的ストレスを評価するのに適した指標である。実際、本研究レビューの対象とした個々の研究では、計算問題などの一時的な精神的ストレスを負荷した際に各指標の値が悪化する(ストレス状態になる)ことが確認されており、これらの指標が当該機能性表示食品で表示しようとする一時的な精神的ストレスの緩和効果を評価する適切な指標であることが示されている。また、主観的評価指標からは疲労感の緩和効果が示されており、本研究レビューで評価したアウトカム指標は表示しようとする機能性を適切に反映した指標であると言える。

ストレス負荷のかけ方としては、繰り返し行う計算問題や、パソコンを使う音の聞き取り課題を被験者に課す方法で行われていた。これは仕事や勉強のような作業に相当するため、本研究レビューで示されたGABAの機能性としては「仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感を軽減する機能」と表すことができると考えられる。

【食品性状】

本研究レビューで評価された個々の研究では、GABAを含んだ食品としてチョコレート、スポーツドリンク、コーヒー、オカラおよびGABAそのものを摂取していた。本研究レビュー結果を特に消化が遅いと考えられる形態の食品へ適用することは、必ずしも同様の効果が得られるかどうか不明なため注意が必要であると考えられるが、一般的な性状の食品に関しては、GABAは水に易溶で速やかに腸管より吸収されることから様々な食品に適用できると考えられ、当該食品に適用することに問題はない。また、GABAの消化吸収を妨げる恐れのある成分は今のところ知られていないが、今後の研究によりこのような成分が発見されれば、これを含む食品などへの適用には注意が必要であると考えられる。

【試験対象者と当該製品が想定する主な対象者】

本研究レビューでは、対象者を成人の健常者に設定した。採用された7報の研究はすべて成人の健常者を対象としていた。また、対象者の年齢、性別は様々で、広範囲の成人が対象となっているため、本研究レビューの結果は未成年、妊婦を除く、成人の健常者に年齢、性別を問わず広く適用できると考えられる。また、すべての研究において試験対象者が日本人であるか、または、試験実施場所が日本国内で日本人を対象とした試験であると推測され、日本人への外挿性についても問題はないと考えられた。一方、本研究レビューで評価した研究では、試験対象者に計算問題やパソコンを使う音の聞き取り課題を課してストレスを負荷していた。これは仕事や勉強などの作業に相当することから、当該製品が想定する主な対象者としては「仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感が気になる方」とした。

なお、陽東2009の研究において、研究の対象者としては男子学生との記載があるものの詳しい年齢についての記載はなかったが、著者に連絡し対象者はすべて20歳以上であることを確認している。病者に関しては本研究レビューの対象外であり、本研究レビューの結果を病者に適用することは不適切であると考えられる。

【機能性関与成分の一日摂取目安量】

本研究レビューにおいては、1日あたり28 mg~100 mgのGABAの摂取で効果が認められた。従って28 mg未満のGABAを摂取する場合の効果については効果が不明であることに注意が必要であり、本研究レビューを機能性の根拠とする場合には効果を示す用量として一日摂取目安量あたり28 mg以上のGABAを含むことが必要であると考えられる。当該食品には28 mg以上のGABAが含まれており、本研究レビューの結果を適用することに問題はない。

【機能性関与成分の定性的性状】

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

【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ので注意すること。