

## 機能性の科学的根拠に関する点検表（新様式・2009 準拠版）

### 1. 製品概要

商品名	ねむリラク b
機能性関与成分名	ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類
表示しようとする機能性	本品にはラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類が含まれます。ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンには、 <u>睡眠の質（眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感）を高める機能が報告されています。</u> ヒハツ由来ピペリン類には、冷えにより低下した末梢血流を正常に整え、冷えによる末梢（手）の体温（皮膚表面温度）の低下を軽減する機能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）

- 公開データベースに事前登録している<sup>注1</sup>。

（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。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該

倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。

- (論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合) 別紙様式 (V) -3 で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

#### **□最終製品に関する研究レビュー**

#### **☑機能性関与成分に関する研究レビュー**

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

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

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

- PRISMA 声明 (2009 年) に準拠した形式で記載されている。
- (PRISMA 声明 (2009 年) に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式 (V) -3 で補足説明している。
- (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式 (V) -5 その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式 (V) -9 その他の適切な様式を用いて記載している。

食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

各論文の質評価が記載されている<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。）

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）  
（新様式・2009 準拠版）

**標題：**

本届出商品「ねむリラク b」に含有する機能性関与成分「ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン」による睡眠の質改善の機能性に関するシステマティックレビュー

**商品名：**ねむリラク b

**機能性関与成分名：**ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類

**表示しようとする機能性：**

本品にはラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類が含まれます。ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンには、睡眠の質（眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感）を高める機能が報告されています。

ヒハツ由来ピペリン類には、冷えにより低下した末梢血流を正常に整え、冷えによる末梢（手）の体温（皮膚表面温度）の低下を軽減する機能が報告されています。

**作成日：**2023 年 6 月 15 日

**届出者名：**OPI・50 株式会社

**抄 録**

（ア）目的

成人健常者（P）を対象とし、ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン各 1 mg/日を摂取させる（I）と、対照（プラセボ群）に比べ（C）、睡眠の質が改善するかどうか（O）の検証を目的として、研究レビューを実施した。

（イ）方法

PubMed（外国語論文）、JDreamIII（日本語論文）及びUMIN-CTR（臨床試験登録データベース）の 3 つのデータベースにて成人健常者に対するラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン摂取による睡眠改善に関する論文を検索した。

（ウ）結果

採用文献は 2 報であった。睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者に、就寝前にラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各 1mg/日ずつ（ラフマ葉抽出物として、50 mg/日）又はプラセボを連続摂取させた。採用文献 No. 1 において、介入群はプラセボ群と比べ、総睡眠時間に対する相対的な

ノンレム睡眠の時間割合が摂取前後に有意に増加した (p=0.01)。

採用文献 No. 2 において、OSA-MA (OSA 睡眠調査票 MA 版) によって総合的な睡眠状態を評価したところ、「入眠と睡眠維持」の項目において、介入群はプラセボ群と比べ摂取前後で有意な改善が認められた (P=0.042)。

## (エ) 結論

本研究レビューが出版バイアスやサンプルサイズなど、様々なバイアスリスクを含んでいることは否定できないものの、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各 1 mg/日ずつの摂取によって、睡眠の質改善に関する肯定的な科学的根拠があると判断した。

## はじめに

### (1) 論拠

睡眠は日々の生活の 1/4 を占める生命維持に必須な行動であり、睡眠中にはホルモン分泌の調整、抗体産生などの免疫増強、並びに記憶の再編成など様々な生命活動が行われる。そのため、睡眠不足が続くと日中の眠気や集中困難だけでなく、高血圧症、糖尿病やうつ病などの各種疾病の罹患リスクが高まる<sup>1)</sup>。

また、現代社会においては、24 時間社会による夜間の光環境の変化、就寝前の電子機器の使用、ストレスや過度な緊張など、様々な外部環境要因が不眠症状を深刻化させている。2011 年に実施された厚生労働省の調査では、男女共に 5 割を超える人が自身の睡眠について悩みを抱えており、現代人の睡眠は、量・質共に低下しているともいえる<sup>2, 3)</sup>。

一方で、日本における睡眠不足がもたらす経済的損失額は、2007 年当時で年間 3 兆 5,000 億円～5 兆 8,000 億円にのぼると試算されている<sup>4)</sup>。2013 年に実施された東京一都市での睡眠不足による損失試算結果によると年間 4,757 億 9,000 万円であり、驚くべきことに、その内 94.5%が作業効率の低下やケアレスミスなど、QOL の低下が主原因であった<sup>5)</sup>。睡眠問題の解決は現代人の健康の維持・増進のみならず、経済活動にも強い影響を及ぼすと考えられる。

ラフマ (羅布麻 *Luobuma*, *Apocynum venetum* L.) は、“野麻”、“紅麻”、“茶花麻”とも呼ばれるキョウチクトウ科に属する多年生草本である。主産地は中国の新疆ウイグル自治区のタリム盆地で、青海省、四川省にも分布している。ラフマ葉は生薬として中国薬典 (Pharmacopeia of People's Republic of China) に収載され、「肝臓を鎮め、心を安定させる。眩暈、不眠、浮腫に使用する。」と記載されている<sup>6)</sup>。また、ラフマ葉抽出物は動物試験により抗うつ及び抗不安作用が、ヒト試験によりストレスの低減効果が確認されている<sup>7-9)</sup>。

### (2) 目的

ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンによる睡眠の質改善の機能性について、研究成果を総合的にまとめたレビューがない。そこで、成人健常者 (P) を対象とし、ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン各 1 mg/日を摂取させる (I) と、対照 (プラセボ群) に比べ (C)、睡眠の質が改善するかどうか (O) の検証を目的として、研究レビューを実施した。

## 方法

(1) プロトコールと登録  
 2012年4月の消費者庁による「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告のデータ抽出方法を参考にした。(未登録)

(2) 適格基準

【研究の特性】

- ・P (対象者) : 成人健常者
- ・I (介入) : ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン各1 mg/日の経口摂取
- ・C (比較) : プラセボ群
- ・O (アウトカム) : 睡眠の質改善

【報告の特性】

- ・言語 : 英語及び日本語
- ・発表状態 : 査読付き文献およびUMIN-CTR (University hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry, 臨床試験登録システム) に登録された未報告研究

(3) 情報源

- ・外国語論文 : PubMed
- ・日本語論文 : JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)
- ・未報告研究 : UMIN-CTR

(4) 検索

上記PICOに基づき、言語バイアスを考慮して日本語及び英語の2種のデータベース、未報告研究のデータベースを用いて、下記に示す検索式で検索した。(別紙様式(V)-5 参照)

① PubMed

#	検索式	件数
1	((APOCYNUM VENETUM) OR Luobuma) OR rafuma	138

② JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)

#	検索式	件数
1	((JPN/CY)) AND (a1/DT) AND (JPN/CY) * (Apocynum venetum)/ALE	25

③ UMIN-CTR

#	検索式	件数
1	(フリーワード検索) ラフマ	1

(5) 研究の選択

- ・PubMedについては、植物名 *Apocynum venetum*、中国語名 Luobuma、および和名 Rafuma に関する全般を検索した。

- ・JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus) については、キーワード及び英文標題にて植物名 *Apocynum venetum* に関する全般を検索した。
- ・UMIN-CTR については、フリーワード検索に「ラフマ」と入力して検索を行った。

対象文献はPICOに合致した査読付き論文または公開情報とした。文献検索は別紙様式(V)-6に示したフローチャートに従って実施した。論文選択において、一次スクリーニング(抄録確認レベル)と二次スクリーニング(本文確認レベル)は、ともにAとBが独立して実施した後、二者で照合を行い、不一致の論文については協議の上で決定した。その結果を、Cが確認し、承認した。

#### (6) データの抽出過程

1次スクリーニング対象文献164報のうち、*in vitro*試験、化学研究および品種鑑定などの文献156報を除外し、臨床試験に関する文献8報を抽出した。8報のうち、抗老化に関する文献1報、安全性に関する文献2報、摂取量がPICOに合致しない文献1報、他成分との同時摂取に関する文献1報および重複した文献1報を除外し、睡眠の質改善効果について評価したヒト試験文献2報を抽出した(別紙様式(V)-6参照)。

#### (7) データ項目

抽出された2報の対象文献において著者名、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、主要アウトカム、害、および査読の有無について、「別紙様式(V)-7」に記載した。

また、文献の記載内容について不明な部分については、論文著者に電話又は電子メールで連絡を取り、確認した。

#### (8) 個々の研究のバイアスリスク

抽出された2報の対象文献において選択バイアス、盲検性バイアス、症例減少バイアス、選択的アウトカム報告、およびその他のバイアスについて、「別紙様式(V)-11a」に記載した。

#### (9) 要約尺度

メタアナリシスを実施しなかったため、本研究では設定していない。

#### (10) 結果の統合

メタアナリシスを実施しなかったため、本研究では設定していない。

#### (11) 全研究のバイアスリスク

バイアスリスク、非直線性、非一貫性、その他のバイアスについて、「別紙様式(V)-13a」に記載した。

#### (12) 追加的解析

メタアナリシスを実施しなかったため、本研究では設定していない。

## 結果

### (1) 研究の選択

PubMedにおいて、原料の植物名 *Apocynum venetum*、中国語名 Luobuma、および和名 Rafuma に関する全般を検索し、138 報がヒットした。また、JDream III (JSTPlus+JMEDPlus)において、キーワードおよび英文標題にて植物名 *Apocynum venetum* に関する全般を検索し、25 報がヒットした。UMIN-CTRにおいて、フリーワード検索にてラフマに関する全般を検索し、1 報がヒットした (別紙様式(V)-5 参照)。

PubMed の検索で得られた 138 報と JDream III (JSTPlus+JMEDPlus) の検索で得られた 25 報、UMIN-CTR の検索で得られた 1 報を合わせ、全 164 報の文献が特定された。1 次スクリーニングにより、ヒトの臨床試験に関連しない文献 156 報を除外し、さらに、抗老化に関する文献 1 報、安全性に関する文献 2 報、摂取量が PICO に合致しない文献 1 報、他成分との同時摂取に関する文献 1 報および重複した文献 1 報を除外し、睡眠に関する文献 2 報を評価対象として採用した (別紙様式(V)-6~9 参照)。

採用文献 No. 1 については、論文著者への確認により、被験者は疾病罹患者を含まない睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者であることを確認している。さらに詳細な情報として、採用文献 No. 1 の試験計画書において、被験者は「治療を要する精神的な疾患が無く、睡眠薬などを日常的に服用していない健康な者」と明記された上、計画書の内容と実際の被験者に齟齬が無く、全員が健常者であることは倫理委員会によって承認されているとの情報を入手している。採用文献 No. 2 については、論文に被験者の採用基準として「睡眠に不満のある健常な日本人成人」、「不眠症でないもの」と明記されており、さらに、被験者全員は慢性的に睡眠の悩みを持つ者ではない、つまり睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者であることを著者に確認している。よって、本 SR の採用文献として、当該論文 2 報を使用することは問題がないと判断した。

### (2) 研究の特性

評価対象として採用された 2 報の文献は査読付きで、睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者 (日本人) を対象としたプラセボ対照試験であった。(別紙様式(V)-7 参照)

### (3) 研究内のバイアスリスク

採用文献 No. 1 は単盲検のプラセボ対照試験であった。ランダム化および割付の隠蔽に関する詳細な記載がなかったため、中程度のバイアスリスクと判断した。採用文献 No. 2 は二重盲検のプラセボ対照試験であり、二重盲検の記載があり、ランダム化の詳細、割付の隠蔽についても記載がなされていたため、選択バイアス、盲検性バイアスについては低リスクと評価した。一方、例数減少バイアスにおいて、否定できないバイアスリスクがあることから、中程度のバイアスリスクと判断した。(別紙様式(V)-11a 参照)

### (4) 個々の研究の結果

採用文献 2 報は睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者において、睡眠の質 (眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感) の向上に対するラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンの効果を示した。



採用文献 No. 1<sup>10)</sup>において、睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者に就寝前、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各 1 mg/日ずつ（ラフマ葉抽出物として、50 mg/日）またはプラセボを 7 日間摂取させ、摂取前後に脳波計および VAS アンケートにより睡眠状態の変化を評価した。その結果、総睡眠時間に対する相対的なノンレム睡眠の時間割合がプラセボ群において 3.5%減少したのに対して、介入群において 7.6% 有意に増加した (P=0.01)。また、入眠潜時（寝付くまでにかかる時間）はプラセボ群において摂取前よりも摂取後に延長していたが、介入群においては摂取前に比べ、摂取後で短縮していたものの有意差は認められなかった。次に VAS アンケートを用いた睡眠評価では、①睡眠の満足度および③眠りにつくまでの容易さの項目において、介入群はプラセボ群と比べ、摂取前後の変化量が大きく、体感が向上していたものの有意差は認められなかった。

採用文献 No. 2<sup>11)</sup>において、睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者に就寝前、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各 1 mg/日ずつ（ラフマ葉抽出物として、50 mg/日）またはプラセボを 8 日間摂取させた。摂取前後にアンケート（OSA-MA）により睡眠状態に対する起床時の体感の変化を評価した。OSA-MA を用いた評価の結果、介入群はプラセボ群と比べ、「入眠と睡眠維持」の項目が摂取前後で有意に改善した (p=0.042)。

#### （5）結果の統合

メタアナリシスを実施しなかったため、本研究では実施していない。

#### （6）全研究のバイアスリスク

出版バイアスの可能性は否定できない。また、本研究で対象としている論文は日本語と英語のみであることから、網羅性についてのリスクも否定できない。その他のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性について、別紙様式 (V) -13a 及び別紙様式 (V) -14 にまとめた。

#### （7）追加的解析

メタアナリシスを実施しなかったため、本研究では実施していない。

### 考察

#### （1）エビデンスの要約

研究選択の適格基準に合致した臨床試験 2 報が抽出された。

採用文献 No. 1 において、2015 年に Yamatsu ら<sup>10)</sup>は睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者 8 名にプラセボ対照試験を行い、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各 1mg/日ずつ（ラフマ葉抽出物として、50mg/日）またはプラセボをそれぞれ 7 日間摂取させ、脳波計およびアンケートにより摂取前後の睡眠の質を評価した。総睡眠時間に対する相対的なノンレム睡眠の時間割合は、一般的な成人で 80%前後と報告されている<sup>12)</sup>。採用文献では、この範囲内で介入群におけるノンレム睡眠（深い眠り）の時間割合を増加させることで、眠りの深さを示す客観的指標の有意な改善 (P=0.01) を示した。また、入眠潜時はプラセボ群において摂取前よりも摂取後に延長し、介入群において

は摂取前に比べ、摂取後で短縮していたものの有意差は認められなかった。次に VAS アンケートを用いた睡眠評価では、①睡眠の満足度および③眠りにつくまでの容易さの項目において、介入群はプラセボ群と比べ、摂取前後の変化量が大きく、体感が向上していたものの有意差は認められなかった。

採用文献 No. 2 において、Nakata ら<sup>11)</sup>は睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者 17 名にプラセボ対照試験を行い、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各 1 mg/日ずつ（ラフマ葉抽出物として、50 mg/日）またはプラセボをそれぞれ 8 日間摂取させた。その結果、介入群はプラセボ群と比べ、OSA-MA における「入眠と睡眠維持」の項目が摂取前後で有意に改善した ( $p=0.042$ )。

OSA-MA は 16 項目の睡眠に関する質問からなるアンケートで、①起床時眠気、②入眠と睡眠維持、③夢み、④疲労回復、⑤睡眠時間の 5 つの因子について評価を行う<sup>13)</sup>。「入眠と睡眠維持」に関する質問は「ぐっすり眠れた」、「寝つくまでウトウトしていた状態が多かった」、「寝付きがよかった」、「睡眠中にしょっちゅう目が覚めた」、「眠りが浅かった」であり、これらの質問項目に対する得点での総合的な評価である。2015 年に 20 代～80 代の男女 4,723 名を対象に実施された睡眠に関する調査では、寝つき（入眠）の悪さと中途覚醒（睡眠維持）が睡眠に対する不満感のそれぞれ 3 位と 2 位であった<sup>14)</sup>。このことから、「入眠と睡眠維持」における体感が改善されたという結果は、本機能性である「起床時の睡眠に対する満足感の向上」につながると判断した。

採用文献 No. 2 において、OSA-MA の「入眠と睡眠維持」の項目について有意な改善効果が認められた。一方、採用文献 No. 1 においては、入眠潜時、主観的評価 (VAS アンケート) ①睡眠の満足度および③眠りにつくまでの容易さの項目は数値の改善は認められたが有意差はなかった。これは、採用文献 No. 1 の研究は被験者数が少なく、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン摂取群、プラセボ群のほかに 2 群を含む全 4 群による多重比較検定であったことから、結果的に有意差が得にくい試験デザインであったことが影響を及ぼしたものと考えられる。採用文献 No. 2 の著者に確認したところ、採用文献 No. 1 の研究結果をラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンの寝つき改善につながる肯定的なデータと考え、被験者数を増やし、2 群による比較検定とするなど試験デザインを改良することで、有意差が得られると判断し、試験を実施したとの回答を得た。試験デザインの改良を行ったことが、採用文献 No. 2 におけるラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンの寝つき改善効果の適切な評価につながったものと考えられる。

したがって、採用文献 No. 1 における入眠潜時、VAS アンケートの結果はラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンが持つ睡眠の質改善作用を示唆する重要なデータであり、より適切な条件で試験された採用文献 No. 2 を補強するデータとの位置づけが論理的であると判断した。

以上から、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンは睡眠の質（眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感）の向上機能があると結論付けた。

非直線性及び非一貫性については認められないと判断した（別紙様式 (V) -

14)。

以上の研究レビューの結果により、睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者に対して、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各1mg/日ずつの摂取により、睡眠の質（眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感）の向上に役立つことが確認された。

### （2）限界

論文の収集はPubMed（外国語論文）、JDream III（日本語論文）及びUMIN-CTR（臨床試験登録データベース）の3つのデータベースを用いて検索を行ったが、未発表のデータが存在する可能性が否定できない。2報の論文はともに日本人を対象とした査読付きのプラセボ対照試験であり、外挿性に問題はないものの、評価方法が異なることやサンプルサイズの大きさなど、様々なバイアスリスクを含んでいることは否定できない。これらは本研究レビューの限界と考えられる。

### （3）結論

本研究レビューの結果、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 各1mg/日ずつを摂取することにより、プラセボ摂取と比較して睡眠の質（眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感）の向上に役立つことが明らかになり、本届出商品の表示しようとする機能性と齟齬がないと結論付けた。

### 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

本研究レビューで評価した対象文献の著者には、機能性関与成分を含有するラフマ葉抽出物の製造会社の社員が含まれ、試験品の提供も行っているが、試験の実施及びデータ解析にレビュー実施者は関与していない。また、掲載雑誌には著者との間に利益相反は無い。

### 各レビューワーの役割

レビューワー	役割
A	データベース検索、エビデンス収集、各研究および総体のエビデンスの評価、研究レビューの作成
B	データベース検索、エビデンス収集、各研究および総体のエビデンスの評価
C	各研究および総体のエビデンスの評価の最終確認、研究レビューの承認

### 参考文献

- 1) 週刊東洋経済、「人ごとではないうつ・不眠」，2012.6.16
- 2) NHK 放送文化研究所、放送研究と調査，2011年4月号
- 3) 厚生労働省，平成23年国民健康・栄養調査報告
- 4) 武村真治 他，睡眠障害の経済的評価，老年医学，45(6)，679-685（2007）

- 5) IKEA JAPAN プレスリリース資料「睡眠に関する国際5都市比較調査」2013年10月
- 6) 中国薬典 (Pharmacopeia of People's Republic of China) , 2015年版
- 7) V. Butterweck et al., Antidepressant Effects of Apocynum venetum Leaves in a forced Swimming Test., Biological and Pharmaceutical Bulletin, 24(7), 848-851 (2001)
- 8) O. Grundmann et al., Anti-anxiety effects of Apocynum venetum L. in the elevated plus maze test., Journal of Ethnopharmacology, 110(3), 406-411 (2007)
- 9) 陽東藍 他, 唾液クロモグラニンA濃度測定による $\gamma$ -アミノ酪酸とラフマエキスのストレス低減効果の検証, 日本生理人類学会誌, 14(3), 151-155 (2009)
- 10) A. Yamatsu et al., The Improvement of Sleep by Oral Intake of GABA and Apocynum venetum Leaf Extract., Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 61(2), 182-187 (2015)
- 11) A. Nakata et al., Effect of an Apocynum venetum leaf extract (VENETRON®) on sleep quality and psychological stress improvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. 薬理と治療, 46(1), 117-125 (2018)
- 12) H. Roffwarg et al, Ontogenetic Development of the Human Sleep-Dream Cycle., Science, 152(3722), 604-619 (1966)
- 13) 山本 由華吏 他, 中高年・高齢者を対象としたOSA睡眠調査票 (MA版) の開発と標準化, 脳と精神の医学, 10(4), 401-409 (1999)
- 14) 株式会社フジ医療器 ニュースリリース資料「第4回 睡眠に関する調査」

#### PRISMA 声明チェックリスト (2009年) の準拠

おおむね準拠している。

別紙様式(V)-5

データベース検索結果

商品名: ねむリラク b

タイトル: 本届出商品「ねむリラク b」に含有する機能性関与成分「ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン」による睡眠の質改善の機能性に関するシステマティックレビュー

リサーチクエスション:

- ・P(対象者): 成人健常者
- ・I(介入): ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン各1mg/日の経口摂取
- ・C(比較): プラセボ群
- ・O(アウトカム): 睡眠の質の改善

データベース:

- ・PubMed
- ・JDream III (JSTPlus + JMEDPlus)
- ・UMIN-CTR

日付: 2022年6月28日

検索者: レビューワーA, レビューワーB

① PubMed(検索日2022年6月28日)

#	検索式	文献数
1	((APOCYNUM VENETUM) OR Luobuma) OR rafuma	138

② JDream III (JSTPlus + JMEDPlus) (検索日2022年6月28日)

#	検索式	文献数
1	((JPN/CY)) AND (a1/DT) AND (JPN/CY) * (Apocynum venetum)/ALE	25

③ UMIN-CTR(検索日2022年6月28日)

#	検索式	文献数
1	(フリーワード検索) ラフマ	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

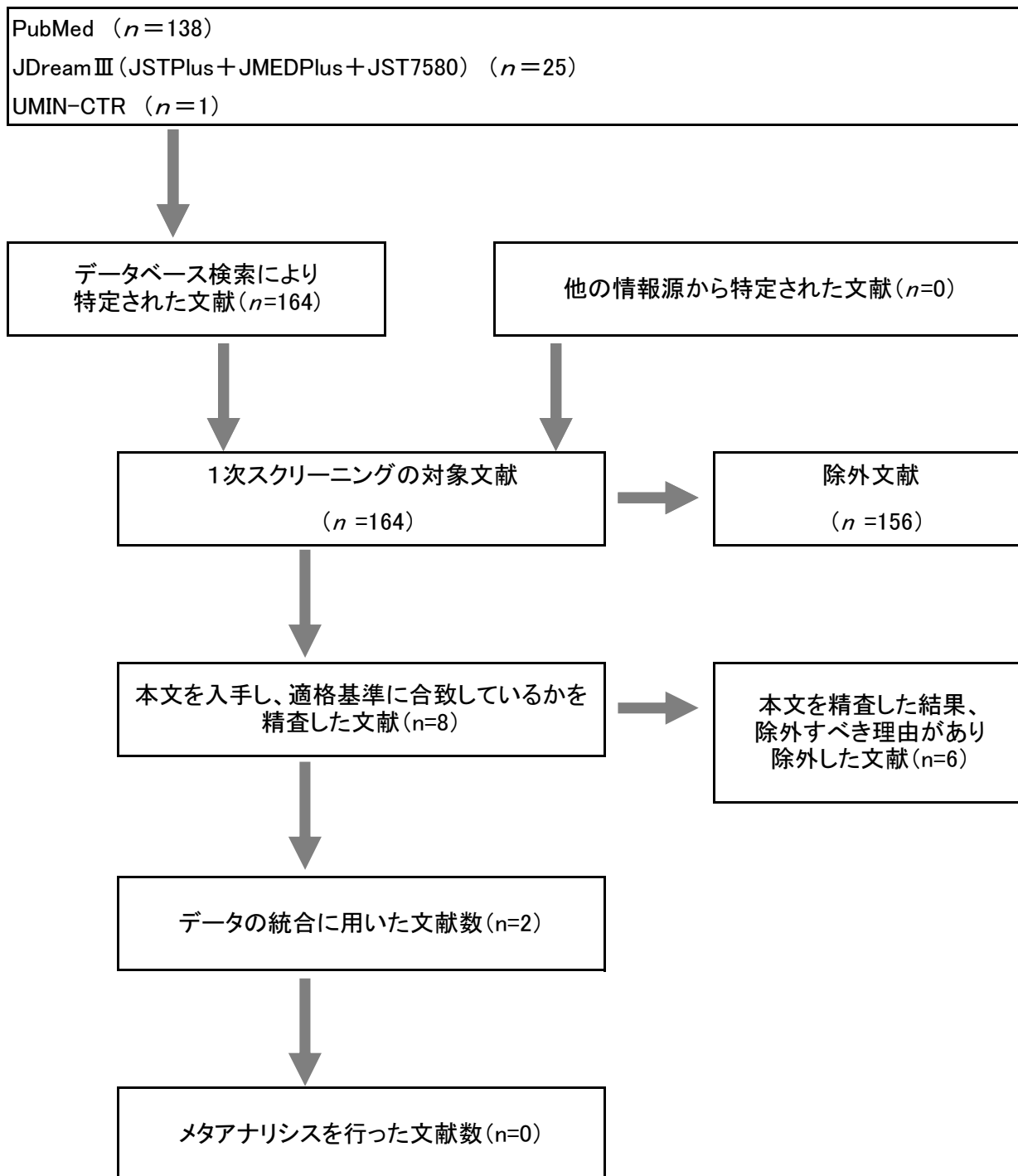
**【閲覧に当たっての注意】**

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ため注意すること。

別紙様式(V)-6

文献検索フローチャート

商品名: ねむリラク b



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

## 採用文献リスト

商品名: ねむリラク b

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	Atsushi YAMATSU, Yusuke YAMASHITA, Isafumi MARU, Jinwei YANG, Jin TATSUZAKI, Mujo KIM	Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 61(2), 182-187 (2015)	The Improvement of Sleep by Oral Intake of GABA and Apocynum venetum Leaf Extract.	プラセボ対照試験		日本	睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常男女16人(男性7人、女性9人)、平均年齢36.8±8.9歳(ラフマ摂取群、プラセボ群ともに8人)	ラフマ由来ヒペロシド 1mg、ラフマ由来イソクエルシトリン 1mg(ラフマ葉抽出物として、50mg)含有カプセル 1回/日 1週間	プラセボ	PPS	・脳波計 ・ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)	・アンケート	記載無し	有
2	Asami NAKATA, Shin-ichiro YAMASHITA, Naoko SUZUKI, Tingfu LIANG, Tomoko KUNIYOSHI, Jinwei YANG, Tsuyoshi TAKARA	薬理と治療, 46(1), 117-125 (2018)	Effect of an Apocynum venetum leaf extract (VENETRON®) on sleep quality and psychological stress improvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study.	プラセボ対照試験		日本	睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常男女17人(男性8人、女性9人)、平均年齢38.3±10.8歳(ラフマ摂取群、プラセボ群ともに17人)	ラフマ由来ヒペロシド 1mg、ラフマ由来イソクエルシトリン 1mg(ラフマ葉抽出物として、50mg)含有錠剤 1回/日 8日間	プラセボ	PPS	・OSA睡眠調査票(MA版(OSA-MA))	・体動計 ・起床時アンケート ・内田クレベリン検査 ・内田クレベリン検査前中後アンケート	頭痛、風邪、寝不足が報告されたが、試験責任医師より試験食品との因果関係が認められない一時的な体調不良であったと判断された。	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

## 除外文献リスト

商品名:ねむリラク b

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	(中国語)	Zhong Yao Tong Bao., 13(2), 46-9, 64 (1988)	[Double-blind clinical study on the effects of Apocynum venetum L. extractum tablets on aging].	抗老化効果に関する内容 のため。
2	Atsushi YAMATSU, Yusuke YAMASHITA, Isafumi MARU, Jinwei YANG, Jin TATSUZAKI, Mujo KIM	Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 61(2), 182-187 (2015)	The Improvement of Sleep by Oral Intake of GABA and Apocynum venetum Leaf Extract.	採用論文と重複したため。
3	李 楊金緯, 田中 一平, Veronica Butterweck, 妹 尾 修次郎, 木村 宜仁, 内 田 朝彦	健康・栄養食品研究, 12(3), 1-9 (2009)	ラフマ抽出物(Apocynum venetum L. extract)のヒトで の3ヶ月間連続摂取における 安全性評価	安全性に関する内容のため。
4	陽東藍, 石原茂正, 李楊金 緯, Veronica Butterweck, 横越英彦	日本生理人類学会誌, 14(3), 151-155 (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	摂取量がPICOに合致しな いため
5	堀江 健二	未報告研究 UMIN000023431	γ-アミノ酪酸(GABA)、クワ ンソウおよびラフマ抽出物摂 取のヒトにおける睡眠改善効 果の検証:無作為化二重盲検 プラセボ対照クロスオーバー 試験	他成分との同時摂取のため
6	Tingfu Liang, Jinwei Yang, Tsutomu Ishikawa, Kuo-Hsiung Lee, Sansei Nishibe, Veronica Butterweck	薬理と治療, 46 (1), 127- 135 (2018)	Safety and toxicological evaluation of VENETRON®— A botanical health product—	安全性に関する内容のため。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【閲覧に当たっての注意】

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



別紙様式(V)-9【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名: ねむリラク b

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	未報告研究は見つからなかった			

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。

商品名: ねむりラクブ

対象	成人健常者
介入	ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来インクエルトリン各1mg/日の経口摂取
対照	プラセボ群

\*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	睡眠の質改善
-------	--------

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																						
Yamatsu, 2015	プラセボ対照試験	不明	不明	0	-2	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	ノンレム睡眠の時間割合(%)	71.68	68.21	-3.47	/	65.15	72.75	7.60	/	/	P=0.01	介入群においては摂取前後にノンレム睡眠の時間が有意に増加した(P=0.01)。		
																入眠潜時	8.86	11.29	2.43	/	12.13	11.19	-0.94	/	/		介入群においては摂取前後に入眠潜時がプラセボ群と比べ、短縮した(有意差なし)。		
																VASアンケート	①47.6 ②45.9 ③72.0	①47.7 ②53.0 ③73.1	①0.1 ②7.1 ③1.1	/	①43.1 ②43.6 ③68.6	①52.3 ②52.6 ③74.9	①9.1 ②9.0 ③6.3	/	/		①睡眠の満足度 ②起床後の状態 ③眠りにつくまでの容易さ において摂取前後に得点の変化量が増加した(有意差なし)。		
Nakata, 2018	プラセボ対照試験	0	0	0	0	-2	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	OSA-MA	/	/	②1.9 ± 3.6	/	/	/	/	/	/	②7.5 ± 7.8	P=0.042	②入眠と睡眠維持において摂取前後に得点の変化量が増加した(P=0.042)。	

コメント(該当するセルに記入)

Yamatsu, 2015	-	-	-	-	単盲検	脱落者除外	脱落者有	-	-	-	-	-	-	-	-	-	平均値	平均値	平均値	-	平均値	平均値	平均値	-	-	-	-	-	
Nakata, 2018	-	コンピュータによる乱数表を用いた割り付けを行っている	介入試験に關与しない割り付け担当者により無作為化を行っている	介入試験に關与しない割り付け担当者により無作為化を行い、外見上、識別不可能な食品を使用している	介入試験に關与しない割り付け担当者により無作為化を行い、割付は隠蔽されている	脱落者及び試験食品に關与しない有害事象を訴えた被験者を除外	脱落者有	UMIN-CTRIに登録されたすべてのアウトカムについて報告がある	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	平均値±SD	-	-	-	平均値±SD	-	-	-	-	-

【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。

対象	成人健常者
介入	ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン各1mg/日の経口摂取
対照	プラセボ群

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)		
睡眠の質改善 (眠りの深さ)	プラセボ対照 試験 / 1報	-1	0	-1	0	-1	/	ノンレム睡眠の時間割合 (%)	71.68	68.21	-3.47	65.15	72.75	7.60	採用文献No.1において、ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンの摂取群はプラセボ群と比べ、総睡眠時間に対する相対的なノンレム睡眠の時間割合が有意に増加した(P=0.01)。 エビデンスの強さはAと判定
睡眠の質改善 (起床時の睡眠に対する満足感)	プラセボ対照 試験 / 2報	-1	0	-1	0	-1	/	入眠潜時	8.86	11.29	2.43	12.13	11.19	-0.94	採用文献No.2において、ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンの摂取群はプラセボ群と比べ、OSA-MAによる睡眠内省の評価において「入眠と睡眠維持」が有意に改善(P=0.042)した。採用文献No.1において、入眠潜時、主観的評価(VASアンケート)①睡眠の満足度および③眠りにつくまでの容易さは有意差はないものの数値の改善が認められることから、試験デザインを改良して実施した採用文献No.2の結果を補強するデータであると判断した。 エビデンスの強さはBと判定
								VASアンケート	①47.6 ②45.9 ③72.0	①47.7 ②53.0 ③73.1	①0.1 ②7.1 ③1.1	①43.1 ②43.6 ③68.6	①52.3 ②52.6 ③74.9	①9.1 ②9.0 ③6.3	
								OSA-MA	②入眠と睡眠維持	/	/	/	/	/	

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:ねむリラク b

リサーチ クエスチョン	ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン各1mg/日の摂取により、睡眠の質の改善が認められるか。
P	成人健常者
I(E)	ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン各1mg/日の経口摂取
C	プラセボ群

01	睡眠の質改善効果
バイアスリスクの まとめ	採用文献No.1はプラセボ対照試験での報告であるが、被験者のみの単盲検であり、ランダム化や割付の隠蔽についての明確な記載がないため、全体としてのバイアスリスクは中程度であると判断した。 採用文献No.2はプラセボ対照試験であり、二重盲検の記載があり、ランダム化の詳細についても記載がなされていたため、選択バイアス、盲検性バイアスについては低リスクと評価した。一方、例数減少バイアスにおいて、否定できないバイアスリスクがあることから、全体的なバイアスリスクは中程度と評価した。
非直接性の まとめ	採用された2つの文献における対象、介入、対照およびアウトカムと本レビューのリサーチクエスチョンに乖離は認められなかった。以上のことから、非直接性は認められないと評価した。
非一貫性その他 のまとめ	採用された2つの臨床報告の両方でラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンを含む食品の摂取は睡眠の質を改善する効果が認められたことから、一貫性のある結果であると評価した。
コメント	採用文献No.1において、ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンの摂取群はプラセボ群と比べ、総睡眠時間に対する相対的なノンレム睡眠の時間割合が有意に増加し(P=0.01)、採用文献No.2において、ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンの摂取群はプラセボ群と比べ、OSA-MAIによる睡眠内省の評価において「入眠と睡眠維持」が有意に改善(P=0.042)した。採用文献No.1において、入眠潜時、主観的評価(VASアンケート)①睡眠の満足度および③眠りにつくまでの容易さは有意差はないものの数値の改善が認められることから、試験デザインを改良して実施した採用文献No.2の結果を補強するデータであると判断した。以上より、睡眠の質(眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感)の改善に役立つことが認められた。

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

**【閲覧に当たっての注意】**

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

商品名:ねむリラク b

### 1. 研究レビューの要約

2報のプラセボ対照試験を対象として、リサーチクエスト「成人健常者(P)を対象とし、ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンを各1mg/日摂取させる(I)と、対照(プラセボ群)に比べ(C)、睡眠の質が改善するかどうか(O)」の検証を目的として、研究レビューを実施した。採用文献によると、睡眠に対して一過性の悩みを持つ成人健常者に、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンをそれぞれ 1mg/日ずつ(ラフマ葉抽出物として、50mg/日)を摂取させたところ、介入群はプラセボ群と比べ、総睡眠時間に対する相対的なノンレム睡眠の時間割合が摂取前後に有意に増加した( $p=0.01$ )。OSA-MA(OSA睡眠調査票MA版)によると、介入群はプラセボ群と比べ摂取前後で「入眠と睡眠維持」の項目が有意に改善した( $P=0.042$ )。「入眠と睡眠維持」は「ぐっすり眠れた」、「寝つくまでウトウトしていた状態が多かった」、「寝付きがよかった」、「睡眠中にしょっちゅう目が覚めた」、「眠りが浅かった」という質問項目に対する得点で総合的に評価された。

### 2. 研究レビューに使用されたラフマ抽出物

ラフマ葉を基原原料とし、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン 合計4%以上(各成分2%以上)で規格化したラフマ抽出物を使用。

### 3. 研究レビュー結果と表示しようとする機能性との関連性

介入群におけるノンレム睡眠(深い眠り)の時間割合を増加させることで、眠りの深さを示す客観的指標の有意な改善( $P=0.01$ )を示した。また、20代~80代の男女を対象に実施された睡眠に関する調査では、寝つき(入眠)の悪さと中途覚醒(睡眠維持)に対する不満感が高いことから、「入眠と睡眠維持」における体感が改善されたという結果は、本機能性である「起床時の睡眠に対する満足感の向上」につながると判断した。

以上の研究レビューの結果、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリンをそれぞれ 1mg/日ずつを摂取することにより、睡眠の質(眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感)の改善に役立つことが確認された。

採用文献No.2の試験品と本届出商品の剤形は同じ錠剤であり、配合されるラフマ抽出物の量(50mg/日、ラフマ由来ヒペロシド及びラフマ由来イソクエルシトリン それぞれ 1mg/日ずつ含有)及び製造者も同じであることから、同等の効果が得られると考えられる。

よって、研究レビューの結果と本届出商品に表示しようとする機能性は関連性があると結論付けられた。

### 【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。

## 機能性の科学的根拠に関する点検表（新様式・2009 準拠版）

### 1. 製品概要

商品名	ねむリラク b
機能性関与成分名	ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類
表示しようとする機能性	本品にはラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類が含まれます。ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンには、睡眠の質（眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感）を高める機能が報告されています。 ヒハツ由来ピペリン類には、冷えにより低下した末梢血流を正常に整え、冷えによる末梢（手）の体温（皮膚表面温度）の低下を軽減する機能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）

- 公開データベースに事前登録している<sup>注1</sup>。

（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。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該

倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。

- (論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合) 別紙様式 (V) -3 で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

#### **□最終製品に関する研究レビュー**

#### **☑機能性関与成分に関する研究レビュー**

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

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

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

- PRISMA 声明 (2009 年) に準拠した形式で記載されている。
- (PRISMA 声明 (2009 年) に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式 (V) -3 で補足説明している。
- (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式 (V) -5 その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式 (V) -9 その他の適切な様式を用いて記載している。

食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

各論文の質評価が記載されている<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。）



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）  
（新様式・2009 準拠版）

**標題：**

最終製品『ねむリラク b』に含有される「ヒハツ由来ピペリン類」を摂取した際の、冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる末梢の皮膚表面温度の低下を軽減する機能に関する定性的研究レビュー

**商品名：**ねむリラク b

**機能性関与成分名：**ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類

**表示しようとする機能性：**

本品にはラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類が含まれます。ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンには、睡眠の質（眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感）を高める機能が報告されています。

ヒハツ由来ピペリン類には、冷えにより低下した末梢血流を正常に整え、冷えによる末梢（手）の体温（皮膚表面温度）の低下を軽減する機能が報告されています。

**作成日：** 2023 年 3 月 1 日

**届出者名：** OPI・50 株式会社

**抄 録**

**【目的】**

健常者が「ヒハツ由来ピペリン類」を摂取した際の、冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる末梢（手）の皮膚表面温度の低下を軽減する機能に関する定性的研究レビューを実施し、検証することを目的とした。

**【方法】**

健常者を対象とし、ヒハツ由来ピペリン類の経口摂取が、冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる末梢の皮膚表面温度の低下を軽減するかどうかを評価した、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験に関する文献について、国内外の学術論文のデータベース（J-DreamⅢ/JMEDPlus、PubMed、Cochrane Library）を用いて検索した。採用した文献についてバイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性及びアウトカムを評価することでエビデンス総体を評価し、総合的に機能性の根拠となるかを検証した。

**【結果】**

文献検索および文献内容の確認を行った結果、最終的にランダム化二重盲検

プラセボ対照クロスオーバー試験の文献 1 報を採用した。採用文献では、健康な日本人成人女性が、ヒハツ由来ピペリン類を 120  $\mu\text{g}$  摂取することで、プラセボを摂取した場合と比較して、冷水負荷後の手（末梢）の末梢血流量および皮膚表面温度が統計学的に有意に高くなっており ( $p < 0.05$ )、冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる末梢（手）の皮膚表面温度の低下を軽減する効果が認められた。バイアス・リスクの評価を踏まえ、全体としてのエビデンスの強さは「中」と判断し、肯定的な結論は支持されるものと判断した。

#### 【結論】

本研究レビューの結果から、ヒハツ由来ピペリン類 120  $\mu\text{g}$  を摂取することで、冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる末梢（手）の皮膚表面温度の低下を軽減することが確認された。限界として採用文献が 1 報であることより非一貫性や出版バイアスの精査には至らなかった。今後、更なる臨床研究が進むことが期待される。

## はじめに

### 1; 論拠 (項目 3)

手や足先等の末梢の温度低下は日本において“冷え”と呼ばれる状態に代表され、体の一部が冷たい、もしくは冷たく感じる状態である<sup>1-2)</sup>。四肢末端の温度低下の原因として、末梢血流の低下が挙げられ、その際に末梢の冷えを感じる<sup>3-4)</sup>。末梢の冷えはしばしば耐えがたく、また、頭痛、腰痛、憂鬱、疲労などを伴うこともあることが知られており<sup>5-7)</sup>、末梢の冷えを改善することは QOL の改善に役立つものと考えられる。

ヒハツ (long pepper) はコショウ科コショウ属の植物で、熱帯・亜熱帯地方に広く分布する<sup>8)</sup>。ヒハツの果穂は、香辛料等として利用されており、成分としてピペリン類を含む<sup>9)</sup>。ピペリン類には TRPV1 を活性化する作用があること等が報告されており<sup>10-11)</sup>、ヒハツ由来ピペリン類の摂取は冷えにより低下する血流（末梢血流）や皮膚表面温度の維持に役立つと推測されるが、ヒトでの有効性を包括的に整理した研究レビューは確認できない。したがって、健常者がヒハツ由来ピペリン類を摂取した場合における、冷えによる血流（末梢血流）および皮膚表面温度の低下を軽減する効果について研究レビューを行い、その科学的エビデンスの確認を行った。

### 2; 目的 (項目 4)

本研究レビューでは、リサーチクエスション（以下 RQ）及び PICOS を以下のよう

RQ; 「健常者（疾病に罹患している者、妊産婦（妊娠を計画している者を含む。）及び授乳婦を除く）において、ヒハツ由来ピペリン類の摂取は、冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる皮膚表面温度の低下を軽減する機能があるか？」

P (Participant、対象者); 「健常者（疾病に罹患している者、妊産婦（妊娠を計画している者を含む。）及び授乳婦を除く。）」

I (Intervention、介入); 「ヒハツ由来ピペリン類の経口摂取」

C (Comparison、比較); 「プラセボ摂取との比較」

O (Outcome、アウトカム) ; 「冷えによる血流量・皮膚表面温度に与える影響」  
S (Study design、研究デザイン) ; 「ランダム化比較試験」

## 方法

### 1; 文献検索とスクリーニング

#### <1-1; プロトコールと登録> (項目 5)

本研究レビューは機能性表示食品の届出等に関するガイドラインに従い、PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) に準じて、定性的研究レビューとして実施することとした。各データベースにおける文献の検索キーワードについては、「ヒハツ (piper retrofractum、piper longum)」と「ロングペッパー (long pepper)」に設定して検索し、さらに「ヒト」「臨床試験」に関連するキーワードにて絞り込んだ。なお、レビュー実施に際し、本プロトコールの事前登録は行わなかった。

#### <1-2; 適格基準> (項目 6)

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 PICOS を用いた。すなわち、健常者を対象に、ヒハツ由来ピペリン類摂取において、冷えによる血流量および皮膚表面温度の低下に与える影響を確認するために、文献をマニュアル的に検索した。

文献の採用にあたっては以下の事項を採用基準とした。

- ① 対象者は、成人かつ健常者とする
- ② プラセボの摂取が対照として設定されている
- ③ 冷えによる皮膚表面温度の低下に与える機能に関する主観的または客観的な評価が実施されている
- ④ ランダム化比較試験である
- ⑤ ヒハツ由来ピペリン類の摂取量が明確である (記載有り、もしくは著者等に確認がとれる)

報告の特性については、機能性表示食品の届出等に関するガイドラインに従い、日本語および英語の査読付き論文を対象とした。

#### <1-3; 情報源と文献検索> (項目 7、項目 8)

文献検索に用いたデータベースは、言語バイアスを避け、国内外の文献を広く検索するため、主に国内論文を対象に J-DreamⅢ/JMEDPlus、主に海外論文を対象に PubMed と Cochrane Library を用いた。また、検索キーワードは「ヒハツ」や「ロングペッパー」に関連するキーワードおよび「ヒト」「臨床試験」、「原著論文」にて絞り込む方法で実施した。(最終検索日 ; J-DreamⅢ/JMEDPlus : 2018 年 12 月 18 日、PubMed : 2018 年 12 月 18 日、Cochrane Library : 2018 年 12 月 18 日)

[J-DreamⅢ/JMEDPlus]

L	検索式
1	"ヒハツ"/AL OR "ナガコショウ"/AL OR "Piper retrofractum"/AL OR "Piper longum"/AL OR "Long

	g p e p p e r"/AL OR "ロングペッパ"/AL
2	(L1) AND (a1/DT)
3	(L2) AND (ヒト/CW)

※ a1は「原著論文」の指定。

[PubMed]

#	検索式
1	"long pepper" OR "piper retrofractum" OR "piper longum"
2	(#1) AND ("clinical trial")

[Cochrane Library]

#	検索式
1	"long pepper" OR "piper retrofractum" OR "piper longum"

#### <1-4；研究の選択>（項目 9）

研究の選択については、検索により文献を特定し、収集された文献に関しては標題、書誌情報、抄録を確認し、以下の除外基準に該当すると判断されたものは1次スクリーニングとして除外した。1次スクリーニングの対象文献については内容を確認し、PICOSに合致した文献の選定を行い、絞り込んだ文献を用いてエビデンスの評価を行った。選択プロセスの詳細は別紙様式（V）-6に記載した。

（除外基準）

- ① 機能性関与成分の基原材料であるヒハツ抽出物以外の素材や成分を組み合わせ得られた結果であり、機能性関与成分単独の機能性が適切に評価できない
- ② 対象者に疾病罹患者が含まれている
- ③ 対象者に未成年者、妊産婦、授乳婦が含まれている
- ④ 総説・学会要旨集・本など論文形式でない
- ⑤ ヒト臨床試験の報告でない
- ⑥ ①～⑤以外に、試験期間、評価項目等が本レビューのPICOSと一致しない

## 2；文献とエビデンス総体の質の評価

### <2-1；個別研究のバイアス・リスク>（項目 12）

#### a) 文献のバイアス・リスク

採用した文献のバイアス・リスクについて、選択バイアス（ランダム化、割付の隠蔽）、盲検性バイアス（参加者、アウトカム評価者）、症例減少バイアス（ITT解析の実施、不完全アウトカムデータ）、選択的アウトカム報告、その他の観点から評価し、個別の研究のバイアス・リスクを評価した。各バイアスについては重大なバイアスが懸念される「高（-2）」、バイアスの否定が不十分である「中／疑い（-1）」、バイアスが否定できる「低（0）」の3段階で判定を行った。症例減少バイアスについては、PPSまたはFASの場合は「高（-2）」、記載がないなどで不明な場合は「中／疑い（-1）」、ITTの場合は「低（0）」として判定を行った。これらの結果から研究のバイアス・リスクを「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階で判定した。この結果は別紙様式（V）-11aに記載した。

b) 非直接性

対象の文献が、適格基準のPICOSに合致しているか評価した。評価の方法は、深刻な非直接性がある場合には「高 (-2)」、非直接性が否定できない場合には「中／疑い (-1)」、非直接性がない場合は「低 (0)」の3段階で判定した。

c) 不精確

対象の文献の研究で予め設定した研究計画に従って十分な被験者数を確保しているか、および被験者のアウトカムのばらつき大きさを評価した。評価の方法は、被験者数が少なくばらつきも大きいため、最適情報量を満たさない場合には「高 (-2)」、被験者数が少ないか、ばらつきが大きいものの、最適情報量を一部満たす場合には「中／疑い (-1)」、十分な被験者数とばらつきの小ささが達成されている場合は「低 (0)」の3段階で判定した。

d) 非一貫性

採用文献が複数ある場合、採用文献の一貫性を評価した。評価の方法は、研究結果に一貫性が無いと判断される場合には「高 (-2)」、一貫性が疑わしい場合には「中／疑い (-1)」、試験結果が一貫している場合には「低 (0)」とした。報告文献が1報のみの場合には、非一貫性が不明であるため「中／疑い (-1)」と判定した。

<2-2；結果の統合> (項目 13、項目 14、項目 16)

本研究レビューは定性的な研究レビューとしたため、メタアナリシスは実施しなかった。個々の文献の結果をアウトカム毎にまとめて、別紙様式 (V) -13a に記載した上で定性的に考察した。

<2-3；エビデンス総体の質の評価> (項目 15)

個々の文献の質の評価の結果を基に、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）の観点から、エビデンス総体の質について評価した。評価の方法はエビデンス総体の質について、「強 (A)」、「中 (B)」、「弱 (C)」、「非常に弱 (D)」で判定し、別紙様式 (V) -13a に記載した。

3；データの収集プロセスと各レビューワーの役割 (項目 10、項目 11)

データの収集はレビューワーA および 10 年以上の経験を有する文献検索担当者 B が検索キーワードを協議した上で実施し、レビューワーC が内容の確認を行った。検索された文献のスクリーニング、個々の文献・エビデンス総体の質の評価については、レビューワーA とレビューワーC が独立して実施後に統合し、まとめたものを博士号取得者であるレビューワーD が確認した。統合されたエビデンスを基に、レビューワーA がレビュー本文を作成し、レビューワーC、D が内容を精査した。

採用した文献については、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、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無について確認を行い別紙様式 (V) -7 に記載した。

## 結果

### 1; 研究の選択 (項目 17)

研究の選択は上記方法に沿って実施した。文献検索の結果は別紙様式 (V) -5 に記し、フローについては別紙様式 (V) -6 に記載した。データベースによる文献検索を実施したところ、得られた文献は 21 報であり、8 報の重複文献があったため 13 報に絞りこまれた。絞りこまれた文献 13 報に関して、内容を確認・精査し、設定した研究の採用基準と除外基準をもとに文献の選定を行った結果、最終的に文献 1 報<sup>採 1)</sup>が採用された。除外の対象となる文献は除外理由とともに別紙様式 (V) -8 に示した。採用された文献に関しては個別の試験データを別紙様式 (V) -7 に記載した。

#### 採用した文献

採 1) Yoshino S ら. Jpn Pharmacol Ther 2018; 46(2): 219-25  
Effects of long pepper extract on peripheral coldness in Japanese healthy women  
-A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial-

### 2; 研究の特性 (項目 18)

採用した文献<sup>採 1)</sup>に報告されていた試験データは研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無について個別に確認して、別紙様式 (V) -7 に記載した。

文献<sup>採 1)</sup>は 20~64 歳で健康な日本人女性を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。被験者 30 名を対象に、ヒハツ抽出物 150 mg (著者確認の結果、ヒハツ由来ピペリン類 120  $\mu$ g) を単回摂取した際の、冷水負荷後の手 (末梢) の末梢血流量および皮膚表面温度を評価していた。結果を別紙様式 (V) -11a に記載した。

採用した文献<sup>採 1)</sup>の研究結果として、健康な日本人成人女性がヒハツ由来ピペリン類 120  $\mu$ g を単回摂取すると、プラセボ摂取と比較して、冷水負荷後の末梢血流量および皮膚表面温度が統計学的に有意に高くなり、冷水負荷後において冷水負荷前と比較して皮膚表面温度を有意に回復させる (すなわち、冷えにより低下した血流 (末梢血流) を正常に整え、冷えによる末梢 (手) の皮膚表面温度の低下を軽減する) 機能を有していた。

### 3; 文献とエビデンス総体の質の評価 (項目 19、項目 22)

採用した文献<sup>採 1)</sup>のバイアス・リスクを評価した結果に関しては、別紙様式 (V) -11a に記載した。

文献<sup>採 1)</sup>は、ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。ITT 解析による結果であったこと、UMIN-CTR への臨床登録がなされていたことなどから、各種バイアスは「低 (0)」であると判定し、採用文献のエビデンス総体としてのバイアス・リスクは「低 (0)」であると判定した。

非直接性に関しては、文献<sup>採 1)</sup>の研究は健常者を対象とし、機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類を摂取したプラセボ対照試験であり、主要評価項目は冷えに関連した指標である冷水負荷後の末梢血流量および皮膚表面温度であることから、本研究レビューの PICOS と一致していたことから、非直接性は「低 (0)」

であると判定した。

不精確に関しては、採用文献が1報のみであったが、文献記載内容とUMIN登録の内容が一致しており、予め定めたサンプルサイズに従って実施されていたことから、適したサンプルサイズであると考えられた。よって、不精確は「低(0)」と判定した。

非一貫性、出版バイアスに関しては、採用文献が1報のみであったことから判定が出来なかったため、「中/疑い(-1)」であると判断した。これらの結果を別紙様式(V)-13aに記載した。

#### 4; 個別の研究結果の要約 (項目 20)

文献<sup>採1)</sup>は20~64歳で健康な日本人女性30名を対象とし、ヒハツ由来ピペリン類が標準化されたヒハツ抽出物150mg(著者確認の結果、ヒハツ由来ピペリン類として120 $\mu$ g)を単回摂取した際の、冷水負荷後の手(末梢)の末梢血流量および皮膚表面温度を主要評価項目として評価した、ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。

冷水負荷後の末梢血流量の平均値に関しては、冷水負荷2分後にヒハツ抽出物摂取時に9.38 mL/min/100gであったのに対し、プラセボ摂取時は9.02 mL/min/100gであった( $p < 0.05$ )。さらに、冷水負荷4分後にヒハツ抽出物摂取時に9.52 mL/min/100gであったのに対し、プラセボ摂取時は9.07 mL/min/100gであった( $p < 0.05$ )。また、皮膚表面温度の平均値において、冷水負荷8分後にヒハツ抽出物摂取時に29.22 $^{\circ}$ Cであったのに対し、プラセボ摂取時には28.77 $^{\circ}$ Cであった( $p < 0.05$ )。さらに、冷水負荷10分後にヒハツ抽出物摂取時に29.23 $^{\circ}$ Cであったのに対し、プラセボ摂取時には28.75 $^{\circ}$ Cであった( $p < 0.05$ )。

冷水負荷10分後の皮膚表面温度の回復率の平均値に関しては、ヒハツ抽出物摂取時では49.9%であり、プラセボ摂取時には44.7%であった( $p < 0.05$ )。

試験結果として、時期効果および順序効果に有意差は認められず、適切にクロスオーバー試験が実施できていることが確認されていた。一方で、ヒハツ抽出物摂取時において、プラセボ摂取時と比較して、冷水負荷後の末梢血流量および皮膚表面温度が統計学的に高く、有意な差が認められた。試験品摂取による有害事象は認められなかった。

#### 5; 結果の統合、追加的解析 (項目 21、項目 23)

今回採用した文献<sup>採1)</sup>におけるヒハツ由来ピペリン類120 $\mu$ g摂取のアウトカムをまとめ、別紙様式V-13aに記載した。本研究レビューは定性的な研究レビューとしたため、メタアナリシス・追加的解析は実施しなかった。

ヒハツ由来ピペリン類120 $\mu$ gの摂取により、冷えにより低下した血流(末梢血流)を正常に整え、冷えによる末梢(手)の皮膚表面温度の低下の軽減効果が確認されていた。また、文献<sup>採1)</sup>では統計解析に必要な人数、脱落者数を考慮して設定した参加者に対するランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験において統計的に有意な結果が得られており、信頼性の高い結果と考えられた。ただし、報告が1報のみであることを考慮し、本研究レビューのエビデンスの強さを「中(B)」と判定した。

## 考察

### 1; エビデンスの要約 (項目 24)

ヒハツ由来ピペリン類の摂取による、冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる皮膚表面温度の低下を軽減する機能に関して検証した結果、ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験の文献 1 報が確認され、肯定的な内容であった。文献<sup>採1)</sup>では、健康な日本人成人女性を対象に、ヒハツ由来ピペリン類 120  $\mu\text{g}$  含有ヒハツ抽出物を摂取することにより、プラセボ摂取と比較して、冷水負荷により低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる末梢（手）の皮膚表面温度の低下に関しての有意な軽減効果が認められた。なお、女性のみを被験者とした研究結果であったが、これまで冷えの症状に関して女性と男性で性差、年齢による効果の違いの報告例は無い。

文献<sup>採1)</sup>にて使用されているヒハツ由来ピペリン類を標準化したヒハツ抽出物と届出商品の配合原料は、同じ供給元で同一の原料である。また、届出商品の食品性状は文献<sup>採1)</sup>で使用されていた食品と形状が異なるものの同じ経口摂取であり、ヒハツ由来ピペリン類の吸収性が著しく異なることは想定されず、ヒハツ由来ピペリン類に影響を与える成分の含有も確認されない。また、1日の摂取目安量あたりの配合量も文献<sup>採1)</sup>と同等量である。加えて、届出商品が想定する主な対象者は健康な女性であり、文献<sup>採1)</sup>の被験者と一致することから、本研究レビューによって示された機能と同等の機能が届出商品でも期待できるものと考えられた。

以上より、表示しようとする機能性を「冷えにより低下した末梢血流を正常に整え、冷えによる末梢(手)の体温（皮膚表面温度）の低下を軽減する機能が報告されています。」として差し支えないものと考えられた。

### 2; 限界 (項目 25)

バイアス・リスクに関する評価では、研究のバイアス・リスク、不精確、非直接性について「低 (0)」と判定された。一方、ヒハツ由来ピペリン類に関する臨床試験の報告が少なく、今回の研究レビューでは1報のみが採用された。そのため、非一貫性について十分な精査には至らなかった。今後、ヒハツ由来ピペリン類に関して、更なる臨床研究が進むことが期待される。

### 3; 結論 (項目 26)

本研究レビューにて評価した文献は1報であった。科学的根拠の一貫性や直接性は更なる検討が望まれるが、日本人を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であり、予め設定された試験計画に沿って試験が実施されていた。そのため、日本人に対する外挿性は問題なく、ヒハツ由来ピペリン類の冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる末梢（手）の皮膚表面温度の低下を軽減する機能は、信頼できる科学的根拠に基づいていると考えられた。尚、今回評価した文献<sup>採1)</sup>で用いられたヒハツ由来ピペリン類を含むヒハツ抽出物は、届出商品『ねむリラク』に配合しているもの同一の原料であり、1日の摂取目安量あたりの配合量も同等であるため、同等の機能性が期待される。

以上のことから、ヒハツ由来ピペリン類を含有する届出商品『ねむリラク』は、



冷えにより低下した血流（末梢血流）を正常に整え、冷えによる末梢（手）の皮膚表面温度の低下を軽減する機能を有する可能性が示唆された。

### **参考文献**

研究レビュー作成にあたり、参考にした資料・文献は「別紙様式（V）-10」に記載した。

### **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（項目 27）**

本研究レビューで採用された文献は丸善製薬株式会社の社員が著者として含まれていたが、研究レビューは対象文献の著者を除いた社員により公正に実施された。

### **各レビューワーの役割**

A； データ収集、スクリーニング、文献の内容確認・質評価、レビュー本文作成

B； データ収集

C； スクリーニング、文献の内容確認・質評価、レビュー全体の確認

D； 統合したデータの確認、レビュー全体の確認（博士号取得者）

### **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:ねむリラク b

タイトル: タイトル: 最終製品『ねむリラク b』に含有される「ヒハツ由来ピペリン類」を摂取した際の、冷えにより低下した血流(末梢血流)を正常に整え、冷えによる末梢の皮膚表面温度の低下を軽減する機能に関する定性的研究レビュー

リサーチクエスション: 「健常者(疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。))及び授乳婦を除く)において、ヒハツ由来ピペリン類の摂取は、冷えにより低下した血流(末梢血流)を正常に整え、冷えによる皮膚表面温度の低下を軽減する機能があるか？」

日付: ①J-DreamⅢ/JMEDPlus ;2018年12月18日  
 ②PubMed ;2018年12月18日  
 ③Cochrane Library ;2018年12月18日

検索者:A、B

J-DreamⅢ		
L	検索式	文献数
1	"ヒハツ"/AL OR "ナガコショウ"/AL OR "Piper retrofractum"/AL OR "Piper longum"/AL OR "Long pepper"/AL OR "ロングペツパ"/AL	96
2	(L1) AND (a1/DT)	21
3	(L2) AND (ヒト/CW)	7

※ a1は「原著論文」の指定。

PubMed		
#	検索式	文献数
1	"long pepper" OR "piper retrofractum" OR "piper longum"	303
2	(#1) AND ("clinical trial")	4

Cochrane Library		
#	検索式	文献数
1	"long pepper" OR "piper retrofractum" OR "piper longum"	10

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

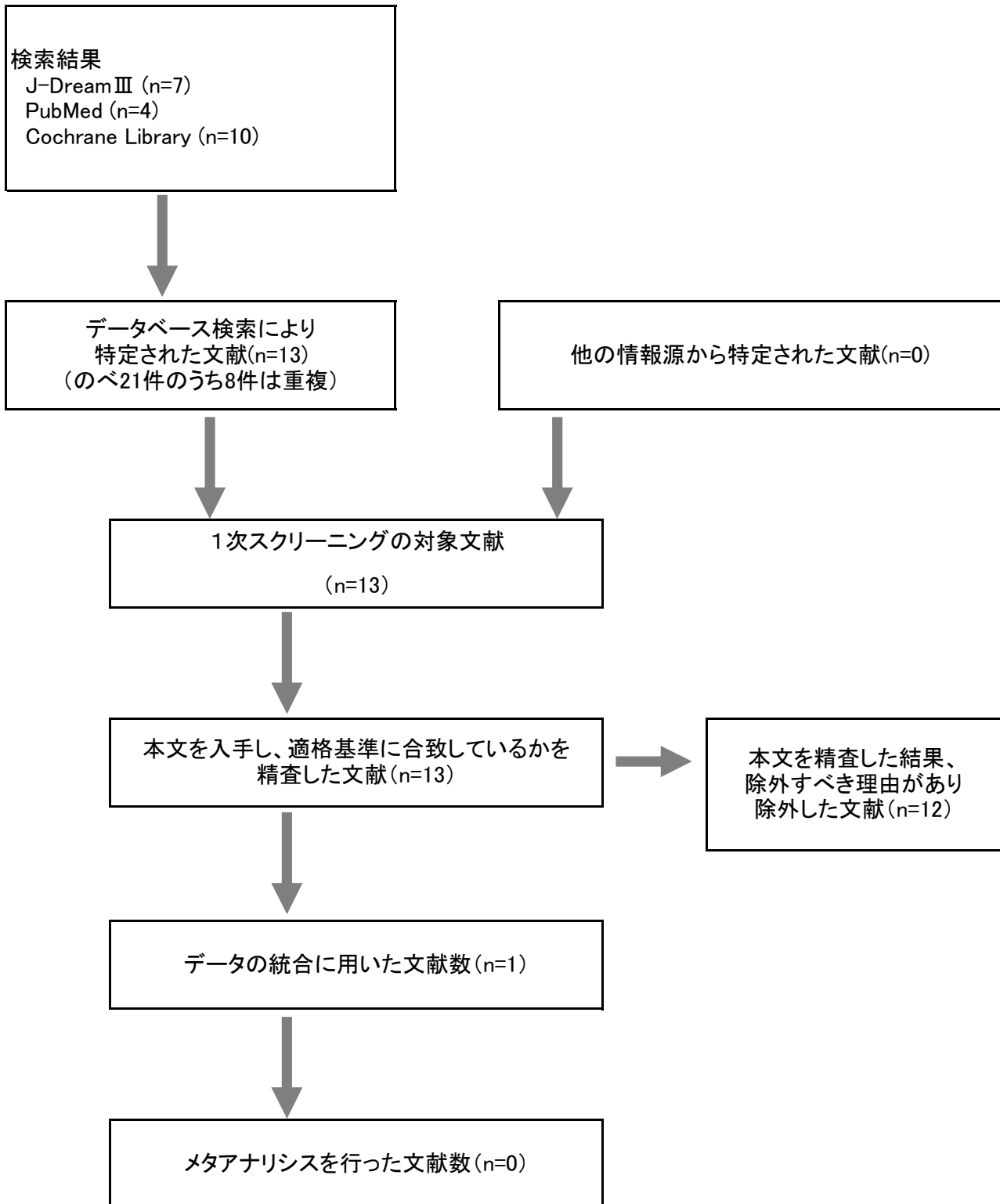
【閲覧に当たっての注意】

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:ねむリラク b



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：ねむリラク b

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
採1	Yoshino S et al.	<i>Jpn Pharmacol Ther</i> (薬理と治療) 2018; 46(2): 219-225	Effects of long pepper extract on peripheral coldness in Japanese healthy women -A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial-	ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	(P)20~64歳の健康な日本人女性  (I)ヒハツ抽出物 150mg(ヒハツ由来ピペリン類120µg)含有被験食品を摂取  (C)プラセボ(ヒハツ由来ピペリン類含有ヒハツ抽出物を含まず、代わりにデキストリンを含む)被験食品を摂取  (O)冷水負荷後の左手の皮膚表面温度	日本(TESホールディングス)	・20~64歳の女性  ・非喫煙者、非医薬品服用者糖尿病・肝障害・腎障害・心疾患・内分泌疾患・甲状腺疾患・副腎疾患・代謝疾患等に罹患していない者30名。また、測定日前後2日間は排卵日でなく、試験期間中は妊娠・授乳中でもない者。	・ヒハツ抽出物 150mg(著者確認の結果、ヒハツ由来ピペリン類120µg)含有被験食品を摂取  ・単回摂取  ・Washout期間1週間	プラセボ(ヒハツ由来ピペリン類含有ヒハツ抽出物を含まず、代わりにデキストリンを含む)被験食品を摂取	ITT	冷水負荷後の手(末梢)の末梢血流量および皮膚表面温度		試験食品に起因すると判定される有害事象無し	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: ねむりラク b

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	小池田崇史ら	薬理と治療 2015; 43(10):1451-1461	ヒハツ抽出物の血圧に対する探索的検討	⑥
2	Maenthaisong Rら	Complementary therapies in medicine. 2014;22(1):34-39	Efficacy and safety of topical Trikatu preparation in, relieving mosquito bite reactions: a randomized controlled trial	①③⑥
3	山田典子ら	日本神経精神薬理学雑誌. 2009; 29(1): 7-15	冷え症に対するヒハツ(Piper longum L.)摂取の影響:緩和な寒冷ストレス負荷後の皮膚表面温度の経時的変化	③
4	小池田崇史ら	薬理と治療 2015; 43(8): 1127-1139	無作為化二重盲検比較法によるヒハツ抽出物含有粉末緑茶の正常高値血圧者ならびにI度高血圧者に対する長期摂取時の血圧降下作用および安全性の検証試験	⑥
5	Pathak M Vyas HVyas M	AYU (an international quarterly journal of research in ayurveda). 2010; 31(4):442-446	A clinical trial of Pippali (Piper longum Linn.) with special reference to Abheshaja	⑥
6	Binorkar SVら	International journal of research in ayurveda and pharmacy. 2013; 4(1): 59-62	Role of bilwadi agada in the management of scorpion sting	①③⑥
7	Agarwal AKら	Journal of ethnopharmacology. 1997; 56(3): 233-236	Management of giardiasis by a herbal drug 'Pippali Rasayana': a clinical study	①⑥
8	Kasibhatta Rら	Drugs in R&D. 2007; 8(6): 383-391	Influence of piperine on the pharmacokinetics of nevirapine under fasting conditions: a randomised, crossover, placebo-controlled study	⑥
9	Kumar Aら	Journal of ayurveda and integrative medicine. 2012; 3(4): 215-222	A clinical study on Pandu Roga, iron deficiency anemia, with Trikatrayadi Lauha suspension in children	①③⑥
10	小池田崇史ら	薬理と治療 2015; 43(8): 1141-1148	ヒハツ抽出物含有粉末緑茶の過剰摂取時の安全性の検討	⑥
11	垂水千恵ら	予防医療Aggressive. 2014; 1(1): 24-28	腰痛に対するサプリメント摂取の効果	⑥
12	秋田浩幸ら	Biomed Thermology. 2012; 31(2): 26-32	冷え症に対する酵素処理ヘスベリジンの主剤とする栄養補助食品の効果-冷水負荷試験による検討-	①⑥

(除外基準)

- ① 機能性関与成分の基原材料であるヒハツ抽出物以外の素材や成分を組み合わせ得られた結果であり、機能性関与成分単独の機能性が適切に評価できない
- ② 対象者に患者・疾病罹患者が含まれている
- ③ 対象者に未成年者、妊産婦、授乳婦が含まれている
- ④ 総説・学会要旨集・本など論文形式でない
- ⑤ ヒト臨床試験の報告でない
- ⑥ ①～⑤以外に、試験期間、評価項目等が本レビューのPICOSと一致しない

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：ねむリラク b

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Nishida S, Eguchi E, Ohira T, Kitamura A, Hakariya-Kato Y, Hagihara K, et al. Effect of a traditional herbal medicine on peripheral blood flow in women experiencing peripheral coldness: a randomized controlled trial. BMC Complement Altern Med 2015; 15: 105. doi: 10. 1186/s12906-015-0617-4.
2	Ushiroyama T, Sakuma K, Nasaka S. Comparison of effects of vitamin E and wen-jing-tang (unkei-to), an herbal medicine, on peripheral blood flow in post-menopausal women with chilly sensation in the lower extremities: a randomized prospective study. Am J Chinese Med 2006; 34: 969-79.
3	入来 正躬. 体表面温度生理学. BME 1989; 3: 9-15.
4	高取 明正, 奥田 博之, 関場 香, 谷崎 勝朗. サーモグラフィによる冷え症の病態生理学的検討. 岡大三朝医療センター研究報告 1990; 61: 46-54.
5	Takeuchi T, Nakao M, Kohno M, Hatano M, Niimi M, Yano E. Development of a questionnaire to assess “Hie” symptoms using an evidence-based analysis. Environ Health Prev Med 2008; 13: 338-44.
6	Kondo M, Okamura Y. Cold constitution: analysis of the questionnaire. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1987; 39: 2000-4. (in Japanese)
7	Miyamoto N, Aoki T, Muto N, Inaba R, Iwata H. Relationship between chillness of the limbs and daily-life conditions in young females. Nihon Eiseigaku Zasshi 1995; 49: 1004-12 (in Japanese)
8	Lee HS. Pesticidal constituents derived from Piperaceae fruits. Agric Chem Biotechnol 2005; 48: 65-74.
9	Quantitative Analysis of Piperine and Related Compounds in Long Pepper Extract Using the Relative Molar Sensitivity
10	Okumura Y, Narukawa M, Iwasaki Y, Ishikawa A, Matsuda H, Yoshikawa M, Watanabe T. Activation of TRPV1 and TRPA1 by Black Pepper Components. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2010; 74(5): 1068-72
11	Ohno H. FOOD STYLE 21. 2015; 6: 27-30

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【閲覧に当たっての注意】

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

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: ねむりラクb

対象	健康者(疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。)及び授乳婦を除く。)
介入	ヒヤツ由来ピペリン類の経口摂取
対照	プラセボ摂取との比較

\* 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	末梢血流量
-------	-------

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*							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											
	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		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	
Yoshino S et al.	ランダム化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	末梢血流量(実測値)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	p<0.05 (2分、4分)	

コメント(該当するセルに記入)

Yoshino S et al.	割り付け表によるランダム化	割り付けリストの管理方法記載	二重盲検	二重盲検	ITT解析	不完全アウトカムデータは無し	UMIN登録システムに登録 (UMIN000025893)	COIの記載あり		本レビューのPICOSIに合致している																
------------------	---------------	----------------	------	------	-------	----------------	----------------------------------	----------	--	---------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

福井次夫, 山口真人監修. Mind. 診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. 著一節改変

【閲覧に当たっての注意】

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

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: ねむりラク b

対象	健康者(疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。))及び授乳婦を除く。)
介入	ヒハツ由来ピペリン類の経口摂取
対照	プラセボ摂取との比較

\* 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	皮膚表面温度
-------	--------

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	
Yoshino S et al.	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	0	0	0	0	0	0	0	0	皮膚表面温度(実測値)	記載なし	冷水負荷後 0分 25.56±0.85 2分 28.08±0.88 4分 28.76±0.89 6分 28.84±0.86 8分 28.77±0.98 10分 28.75±1.06 (°C)	記載なし	記載なし	記載なし	冷水負荷後 0分 25.61±0.84 2分 28.29±0.99 4分 29.00±1.07 6分 29.12±1.32 8分 29.22±1.44 10分 29.23±1.52 (°C)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	p<0.05 (8分、10分)	
															皮膚表面温度(回復率)	記載なし	冷水負荷後 10分 44.7%	記載なし	記載なし	記載なし	冷水負荷後 10分 49.9%	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	p<0.05 (10分)	

コメント(該当するセルに記入)

Yoshino S et al.	割り付け表によるランダム化	割り付けリストの管理方法記載	二重盲検	二重盲検	ITT解析	不完全アウトカムデータは無し	UMIN登録システムに登録(UMIN00025893)	COIの記載あり		本レビューのPICOSに合致している																
------------------	---------------	----------------	------	------	-------	----------------	-----------------------------	----------	--	--------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

【閲覧に当たっての注意】

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



エビデンス総体の質評価シート

商品名: ねむリラク b

対象	健康者(疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。))及び授乳婦を除く。
介入	ヒハツ由来ピペリン類の経口摂取
対照	プラセボ摂取との比較

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	コメント	介入群 vs 対照群 平均差	p値	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					
末梢血流量	RCT/1	0	0	0	-1	-1	該当しない	末梢血流量(実測値)	記載なし	冷水負荷後 0分 9.57±0.94 2分 9.02±1.04 4分 9.07±0.85 6分 9.45±0.95 8分 9.21±0.95 10分 9.11±0.93 (mL/min/100g)	記載なし	記載なし	冷水負荷後 0分 9.55±0.92 2分 9.38±0.91 4分 9.52±0.86 6分 9.41±0.82 8分 9.14±0.98 10分 8.97±0.79 (mL/min/100g)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	p<0.05 (2分、4分)	
皮膚表面温度	RCT/1	0	0	0	-1	-1	該当しない	皮膚表面温度(実測値)	記載なし	冷水負荷後 0分 25.56±0.85 2分 28.08±0.88 4分 28.76±0.89 6分 28.84±0.86 8分 28.77±0.98 10分 28.75±1.06 (°C)	記載なし	記載なし	冷水負荷後 0分 25.61±0.84 2分 28.29±0.99 4分 29.00±1.07 6分 29.12±1.32 8分 29.22±1.44 10分 29.23±1.52 (°C)	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	p<0.05 (8分、10分)	
								皮膚表面温度(回復率)	記載なし	冷水負荷後 10分 44.7%	記載なし	記載なし	冷水負荷後 10分 49.9%	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	p<0.05 (10分)	

コメント(該当するセルに記入)

RCT/1		PICOSに合致している	十分な被験者数	採用文献が1報のみ	採用文献が1報のみ														エビデンスの強さは中(B)とした。
-------	--	--------------	---------	-----------	-----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------

【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:ねむリラク b

リサーチ クエスチョン	健常者(疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。))及び授乳婦を除く)において、ヒハツ由来ピペリン類摂取は、冷えにより低下した血流(末梢血流)を正常に整え、冷えによる皮膚表面温度の低下を軽減する機能があるか?
P	健常者(疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。))及び授乳婦を除く。)
I(E)	ヒハツ由来ピペリン類を摂取
C	プラセボ摂取との比較

O1	冷え(末梢血流量)に与える影響
バイアス・リスク のまとめ	本研究レビューで採用した文献はランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。ITT解析による結果であったこと、UMIN-CTRへの臨床登録がなされていたことなどから、各種バイアスは「低(0)」であると判定し、採用文献のエビデンス総体としてのバイアス・リスクは「低(0)」であると判定した。
非直接性の まとめ	採用した文献の研究は健常者を対象としていること、機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類を摂取した試験であること、プラセボ摂取を対照としていること、主要評価項目は冷水負荷後の末梢血流量および皮膚表面温度に設定した上で評価しており、いずれも冷えに関連した指標であった。以上の各項目は本研究レビューのPICOSと一致しており、届出商品が想定する主な対象者とも一致することから、非直接性は「低(0)」であると判定した。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性、出版バイアスに関しては、採用文献が1報のみであったことから判定が出来なかったため、「中/疑い(-1)」であると判断した。不精確に関しては、採用文献が1報のみであったが、文献記載内容とUMIN登録の内容が一致しており、予め定めたサンプルサイズに従って実施されていたことから、適したサンプルサイズであると考えられた。よって、不精確は「低(0)」と判定した。
コメント	科学的根拠の一貫性は不明で、出版バイアスも否定できないものの、日本人を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であり、予め設定された試験計画に沿って試験が実施されていた。そのため、バイアスについては十分に否定できると考えられ、本研究レビューのエビデンスの強さを「中(B)」とすることは妥当と考えられる。

02	冷え(皮膚表面温度)に与える影響
バイアス・リスクのまとめ	本研究レビューで採用した文献はランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であった。ITT解析による結果であったこと、UMIN-CTRへの臨床登録がなされていたことなどから、各種バイアスは「低(0)」であると判定し、採用文献のエビデンス総体としてのバイアス・リスクは「低(0)」であると判定した。
非直接性のまとめ	採用した文献の研究は健常者を対象としていること、機能性関与成分ヒハツ由来ピペリン類を摂取した試験であること、プラセボ摂取を対照としていること、主要評価項目は冷水負荷後の末梢血流量および皮膚表面温度に設定した上で評価しており、いずれも冷えに関連した指標であった。以上の各項目は本研究レビューのPICOSと一致しており、届出商品が想定する主な対象者とも一致することから、非直接性は「低(0)」であると判定した。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性、出版バイアスに関しては、採用文献が1報のみであったことから判定が出来なかったため、「中／疑い(-1)」であると判断した。不精確に関しては、採用文献が1報のみであったが、文献記載内容とUMIN登録の内容が一致しており、予め定めたサンプルサイズに従って実施されていたことから、適したサンプルサイズであると考えられた。よって、不精確は「低(0)」と判定した。
コメント	科学的根拠の一貫性は不明で、出版バイアスも否定できないものの、日本人を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験であり、予め設定された試験計画に沿って試験が実施されていた。そのため、バイアスについては十分に否定できると考えられ、本研究レビューのエビデンスの強さを「中(B)」とすることは妥当と考えられる。

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

**【閲覧に当たっての注意】**

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

## 別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

### 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名：ねむリラク b

#### 1:表示しようとする機能性

本品にはラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリン、ヒハツ由来ピペリン類が含まれます。ラフマ由来ヒペロシド、ラフマ由来イソクエルシトリンには、睡眠の質(眠りの深さ・起床時の睡眠に対する満足感)を高める機能が報告されています。

ヒハツ由来ピペリン類には、冷えにより低下した末梢血流を正常に整え、冷えによる末梢(手)の体温(皮膚表面温度)の低下を軽減する機能が報告されています。

#### 2:食品性状

採用した文献<sup>採1)</sup>にて使用されているヒハツ由来ピペリン類を含むヒハツ抽出物と、届出製品の配合原料は、同じ供給元で同等の原料である。また、届出製品の食品性状は採用した文献<sup>採1)</sup>で使用されていた食品と形状が異なるものであるが、同じ経口摂取であり、ヒハツ由来ピペリン類の吸収性が著しく異なることは想定されず、配合量も同等量であることから、本研究レビューによって示された機能と同等の機能が届出製品でも問題なく期待できるものと考えられた。

#### 3:対象者

採用した文献<sup>採1)</sup>では、20～64歳の健康な日本人女性を対象にした試験を行っていた。よって、対象者を健康な女性(疾病に罹患している者、妊産婦(妊娠を計画している者を含む。)及び授乳婦を除く。)として差し支えないものと考えられた。

#### 4:機能性関与成分の定性的性状

機能性関与成分の基原について、届出製品および届出製品に配合した原料で定性試験を実施して確認しており、ヒハツ由来であることが担保されている。

#### 5:一日当たりの摂取目安量

採用した文献<sup>採1)</sup>は、ヒハツ由来ピペリン類120 $\mu$ gを含有するヒハツ抽出物150mgの経口摂取の報告であった。届出製品についても同様に、1日摂取目安量あたりのヒハツ由来ピペリン類として同等量の120 $\mu$ gを配合しているため、研究レビューの結果を外挿可能であると考えられた。

#### 6: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

採用した文献<sup>採1)</sup>では、健康な日本人成人女性を対象にヒハツ由来ピペリン類120 $\mu$ gの摂取により、プラセボ摂取と比較して、冷水負荷後の手(末梢)の末梢血流量および皮膚表面温度の評価を行っており、冷水負荷後の末梢血流量および皮膚表面温度を有意に高めていた。この結果は冷えにより低下した血流(末梢血流)を正常に整え、冷えによる末梢(手)の皮膚表面温度の低下を軽減する機能を有していたと言い換えても差し支えないものと考えられた。

以上より、表示しようとする機能性を「冷えにより低下した末梢血流を正常に整え、冷えによる末梢(手)の体温(皮膚表面温度)の低下を軽減する機能が報告されています。」として差し支えないものと考えられた。