

機能性表示食品 届出食品情報 様式Ⅴ

■ 1. 製品概要

商品名	サントリー オメガエイド
機能性関与成分名	DHA、EPA、ARA（アラキドン酸）
表示しようとする機能性	本品にはDHA、EPA、ARA（アラキドン酸）が含まれます。DHA、EPA、ARA（アラキドン酸）の3成分の組み合わせには、健康な高齢者において、認知機能の一部である注意機能（重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること）の維持に役立ち、また、前向きな気分（頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど）を維持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

（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 の臨床試験登録国際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。（注1）

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

別紙様式（Ⅳ）【届出データベース入力画面】

- 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記載している。
- （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、様式Ⅰに記載している。

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が記載されている。（注2）

別紙様式（Ⅳ）【届出データベース入力画面】

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）-1～16の添付（公開）※

・公開する添付ファイルにマスキングをしたときはマスキングなしのファイルも添付すること（非公開）

・その他添付ファイル（非公開）

[※ は入力必須項目]

表示しようとする機能性の科学的根拠に関する補足説明資料

1. 製品概要

商品名	サントリー オメガエイド
機能性関与成分名	DHA、EPA、ARA（アラキドン酸）
表示しようとする機能性	本品にはDHA、EPA、ARA（アラキドン酸）が含まれます。DHA、EPA、ARA（アラキドン酸）の3成分の組み合わせには、健康な高齢者において、認知機能の一部である注意機能（重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること）の維持に役立ち、また、前向きな気分（頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど）を維持する機能があることが報告されています。

2. 補足説明

【認知機能と注意機能の関係】

認知機能には、注意機能、記憶機能、照合機能、統合機能などがあり（1）、注意機能は認知機能の一部である。

1. 医学大辞典 第20版.（南山堂）

【P300 潜時は、注意機能のうち特に選択的注意と分配的注意の指標である】

注意機能は脳波事象関連電位 P300 潜時間で評価され（2-4）、P300 潜時は注意機能の中でも特に選択的注意および分配的注意の指標と考えられる。これまでに、選択的注意および分配的注意を評価する神経心理テスト（Stroop Test、Trail Making Test、Symbol Digit Modality Test）（5-7）の成績と P300 潜時が関連することが複数報告されている（8-13）。

P300 は、頭皮上で記録される脳内の電位であり、1960 年代に発見され（14）、古くから研究の進められた認知機能（注意機能を含む）指標の一つである。P300 の測定方法は厳密に定められており、日本臨床神経生理学会の「誘発電位測定指針 1997 年改定」が日本における最新のガイドラインである（当該臨床試験は本ガイドラインに則って実施した）。

2. Polich J., Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.; 15: 133-161. (2004)
3. Muscoso EG., *et al.*, J. Neural. Transm.; 113: 1779-1786 (2006)
4. Takeda M., *et al.*, Jpn. J. Geriatr.; 30: 1058-1067. (1993)
5. 神経心理学検査法 第2版.（創造出版）
6. 加藤元一郎., PT ジャーナル.; 37: 1023-1028. (2003)
7. 浜田博文., 注意の障害, よくわかる失語症と高次脳機能障害.; 412-420. (永井書店)
8. Gurrera RJ., *et al.*, Psychiatry Res.; 133: 215-228. (2005)
9. Kindermann SS., *et al.*, Am. J. Geriatr. Psychiatry.; 8: 57-65. (2000)
10. Portin R., *et al.*, Scand. J. Psychol.; 41: 31-40. (2000)
11. Bennys K., *et al.*, J. Clin. Neurophysiol.; 24: 405-412. (2007)
12. Lai CL., *et al.*, Kaohsiung J. Med. Sci.; 29: 680-686. (2013)
13. Spikman JM., *et al.*, J. Int. Neuropsychol. Soc.; 10: 851-861. (2004)
14. Sutton S., *et al.*, Science; 150: 1187-1188. (1965)

【「重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること」という表現の根拠】

選択的注意は「多くの対象からその行動の目標に必要な情報だけに注意を向け、不必要な情報を無視する注意の機能（15）」であり、具体例として、「車の運転や歩行時の危険に素早く気づく」「駅の路線図にある多くの駅名の中から行き先を素早く見つける」などがある。

別紙様式（V）-3【添付ファイル用】

分配的注意は、「複数の行動を同時に行っている状況で、限られた注意をそのとき行っている行動の間で分配する機能（15, 16）」であり、具体例として、「仕事中にパソコン作業と電話を同時に行えるように注意を払う」「料理中に2つの調理を同時に行えるように注意を払う」などがある。

「注意機能」「選択的注意」「分配的注意」といった文言が専門的で一般消費者に分かりにくいと考え、上記の具体例をふまえた表現を考えた。具体例にある「車の運転や歩行時の危険」を「重要な物事」と言い換え、「重要な物事に素早く気づけること」に、「パソコンと電話を同時に行う」「2つの調理を同時に行う」を「複数の物事」と言い換え、「複数の物事に注意を払えること」とし、これら分かりやすい表現を注意機能のすぐ後に括弧書きをした。

15. 下仲順子（編）., 老年心理学.; 40-50.（培風館）
16. 豊倉穰., 高次脳機能研究.; 28: 76-84.（2008）

【注意機能の維持が健康の維持に役立つ根拠】

高齢者において、認知機能の一部である注意機能の維持は、いわゆる「健康日本21（第2次）」における社会生活を営むために必要な機能の維持につながり、健康寿命の延伸を介して国民の健康の維持及び増進に役立つと考えられる。

「国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針（いわゆる「健康日本21（第2次）」）」では、健康寿命の延伸を実現するには、社会生活を営むための機能を高齢になっても可能な限り維持していくことが重要であると記載されている。その具体的な目標のひとつに認知機能低下予防が挙げられていることから、認知機能を維持することは健康寿命の延伸につながり、高齢者の健康の維持及び増進に役立つと考えられる。

認知機能には、注意機能、記憶機能、照合機能、統合機能などがあり（17）、注意機能は加齢に伴って低下することが知られている（18, 19）。以上のことから、認知機能の一部である注意機能を維持することは、高齢者の健康の維持及び増進に役立つと考えられる。

17. 医学大辞典 第20版.（南山堂）
18. 下仲順子（編）., 老年心理学.; 40-50.（培風館）
19. 山嶋哲盛., *et al.*, 脳神経., 54: 463-471.（2002）

【Profile of Mood States (POMS) 活気スコアはPositive Mood（前向きな気分）の評価指標である】

POMSは、Positive MoodやNegative Moodといった気分の主観的側面の評価に用いられており、日本人において妥当性が得られ学術的に広くコンセンサスが得られている（20）。そのうち、Positive Moodは、採用文献においてスコアの上昇が認められたVigor（活気）により評価される（21, 22）。

なお、表示しようとする機能性においては、Positive Moodを「前向きな気分」と表現した。

20. 横山和仁., *et al.*, 日本版POMS手引 第9版（金子書房）.（2013）
21. Oda S., *et al.*, *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.*; 88: 253-259.（1999）
22. Tokuda H., *et al.*, *J Oleo Sci.*; 66: 713-721.（2017）

【前向きな気分の維持が健康の維持に役立つ根拠】

健康日本21（第2次）の推進に関する参考資料によれば、健康寿命の延伸を実現するには社会生活を営むための機能を維持していくことが重要とされている（23）。また、社会生活を営むためには、こころの健康が必要な機能であるとされている（23）。したがって、こころの健康を維持することは、社会生活を営むために必要な機能を維持することに繋がり、健康寿命の延伸を実現すると考えられる。

POMSは、Positive Mood（前向きな気分）やNegative Moodといったこころの状態を評価する指標であり、Positive Mood（前向きな気分）を維持することは良好なこころの状態を維持すること、つまり、こころの健康を維持することに繋がると考えられる。

このことから、Positive Mood（前向きな気分）を維持することは、こころの健康の維持を介して健康の維持及び増進に役立つと考えられる。

23. 公益財団法人 健康・体力づくり事業財団. 21世紀における国民健康づくり運動.
<http://www.kenkounippon21.gr.jp/>

表示しようとする機能性に関する説明資料 (研究レビュー)

標題 [PRISMA #1: タイトル]*:

DHA、EPA、ARA (アラキドン酸) の組み合わせによる認知機能の維持に関するシステマティックレビュー

*PRISMA 声明チェックリストとの対応を [PRISMA # 番号: 項目] で示した。以降、同チェックリストに対応する箇所を同様に示した。

商品名: サントリー オメガエイド

機能性関与成分名: DHA、EPA、ARA (アラキドン酸)

表示しようとする機能性:

本品にはDHA、EPA、ARA (アラキドン酸) が含まれます。DHA、EPA、ARA (アラキドン酸) の3成分の組み合わせには、健康な高齢者において、認知機能の一部である注意機能 (重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること) の維持に役立ち、また、前向きな気分 (頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど) を維持する機能があることが報告されています。

作成日: 2018年7月10日

届出者名: サントリーウエルネス株式会社

抄録 [PRISMA #2: 構造化抄録]

目的

ドコサヘキサエン酸 (Docosahexaenoic acid: DHA)、エイコサペンタエン酸 (Eicosapentaenoic acid: EPA)、アラキドン酸 (Arachidonic acid: ARA) には、認知機能を維持する作用があることが知られているが、DHA、EPA、ARA の組み合わせによるヒトの認知機能への影響を検証した研究レビューは報告されていない。そこで、本研究レビューは、「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健康な日本人成人の認知機能を維持するか。」というリサーチクエスチョンに従い、健康な日本人成人 (P) を対象として、DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取 (I) による認知機能の維持 (O) を、DHA、EPA、ARA を含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいはDHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取前 (C) と比較して明らかにすることを目的として、介入研究 (S) に限定して実施した。

方法

検索データベースは、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 Web、JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) とし、リサーチクエスチョンをもとに PICOS を設定し、合致する文献を検索及び精査した。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。

結果

検索された 178 報のうち、適格基準に合致した文献は 1 報であった。健康な高齢者において、一日当たり DHA を 300 mg、EPA を 100 mg、ARA を 120 mg 組み合わせた食品の摂取が、脳波事象関連電位 P300 潜時によって評価される認知機能の一部である注意機能に対して有効性を示すと考えられた。試験食品摂取前と摂取 4 週目の P300 潜時変化量 (平均値±標準誤差) は、介入群で -1.8 ± 4.1 msec、対照群で 13.6 ± 4.2 msec であり、群間で有意差が認められた ($p < 0.05$)。また、対照群の P300 潜時平均値 (平均値±標準

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

誤差) は、被験食品摂取前において 331.9 ± 6.1 msec、摂取 4 週目において 345.5 ± 5.3 msec であり、摂取前後で有意差が認められた ($p < 0.01$)。一方、介入群においては摂取前後の有意差は認められなかった。エビデンス総体において、注意機能の維持のエビデンスの強さは弱 (C) と判断した。

結論

一日当たり DHA を 300 mg、EPA を 100 mg、ARA を 120 mg 組み合わせた食品を摂取することにより、健康な高齢者において、認知機能の一部である注意機能 (重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること) の維持が期待できると判断した。なお、本研究レビューは 1 報 1 研究のみで実施したことや対象者が限定的であったことを考慮すると、今後の研究動向を継続的に観察し、さらなる検証の必要があると考えられた。

はじめに

(1) 論拠 [PRISMA #3: 論拠]

超高齢社会である現在の日本において、加齢に伴う認知機能の低下は社会問題となっている。「国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針 (いわゆる「健康日本 21 (第 2 次)」)」によると、健康寿命の延伸を実現するには、社会生活を営むための機能を高齢になっても可能な限り維持していくことが重要であると記載されている。その具体的な目標のひとつに認知機能低下予防が挙げられており、認知機能を維持することは健康寿命の延伸につながり、高齢者の健康の維持及び増進に役立つと考えられる。

認知機能を担う臓器である脳は、その乾燥重量の約 6 割が脂質で構成されている (1)。脳のリン脂質の主要な構成成分である DHA や ARA は加齢に伴い減少するが (2-8)、DHA、ARA を摂取することによりそれぞれ回復することが報告されている (4-7)。また、EPA の摂取により脳組織中の DHA、EPA が増加することが報告されている (8)。

認知機能は加齢に伴い低下するが、DHA、EPA や ARA の摂取により改善することが報告されている (8-11)。その作用機序として、脳の神経活動の活性化 (9)、神経細胞死の抑制 (8)、神経伝達物質の増加 (10)、シナプス膜流動性の改善 (12)、脳由来神経栄養因子の増加 (10) などが示されている。また、健常高齢者を対象とした臨床試験においても、DHA、EPA や ARA の摂取により認知機能を改善することが報告されている (13-16, 採用文献)。

以上より、DHA、EPA、ARA には、認知機能を維持する作用があることが知られているが、DHA、EPA、ARA の組み合わせによるヒトの認知機能への影響を検証した研究レビューは報告されていない。そこで、リサーチクエスチョン「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の認知機能を維持するか。」を検証するために研究レビューを実施した。

なお、食事からの脂肪酸摂取量は地域や人種によって異なることが報告されており (17)、食事由来の DHA、EPA、ARA による影響が懸念される。そこで、対象者の範囲を明確に定める必要があると考え、対象者は日本人のみにすることとした。

(2) 目的 [PRISMA #4: 目的]

「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の認知機能を維持するか。」というリサーチクエスチョンに従い、健常な日本人成人 (P) を対象として、DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取 (I) による認知機能の維持 (O) を、DHA、EPA、ARA を含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいは DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取前 (C) と比較して明らかにすることを目的として、介入研究 (S) に限定して研究レビューを実施した。

方法

(1) プロトコールと登録 [PRISMA #5: プロトコールと登録]

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

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

（2）適格基準 [PRISMA #6: 適格基準]

・研究の特性

リサーチクエスションと適格基準となる PICOS の設定は、以下の通りとした。

RQ：リサーチクエスション

「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の認知機能を維持するか。」

P (Participants)：参加者

健常な日本人成人（妊産婦・授乳婦は除く）

I (Interventions)：介入

DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取（介入期間は限定しない）

C (Comparators)：比較対照群

DHA、EPA、ARA を含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいは DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取前

O (Outcomes)：評価項目

認知機能の維持

S (Study design)：研究デザイン

介入研究

・報告の特性

適格基準となる報告の特性は、以下の通りとした。

言語：

英語及び日本語

発表状態：

公開・査読付きの原著論文

灰色文献は除外する

考慮した年数：

各データベースの開設または搭載されている最初の時点から検索日までの全期間

（3）情報源 [PRISMA #7: 情報源]

文献データベースとして、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 Web、JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) を用いた。文献収集に関する著者への問い合わせや、ハンドサーチは不要と判断し、行わないこととした。

（4）検索 [PRISMA #8: 検索]

検索は、システマティック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。最終検索日は、いずれのデータベースも 2017 年 9 月 11 日であった。検索対象期間は、データベースの開設あるいは搭載されている最初の時点から先述の検索日までに公開された研究を検索対象とし、網羅的に収集した。

PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 Web、JDream III (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) それぞれにおける検索式は、別紙様式（V）-5 及び以下に記載した。

・PubMed

#	検索式
#1	"Docosahexaenoic Acids"[Mesh]
#2	docosahexaenoic[tiab] OR docosahexaenoate[tiab] OR DHA[tiab]
#3	docosahexaenoic[ot] OR docosahexaenoate[ot] OR DHA[ot]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"Eicosapentaenoic Acid"[Mesh]
#6	eicosapentaenoic[tiab] OR eicosapentaenoate[tiab] OR EPA[tiab]

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

#7	icosapentaenoic[tiab] OR icosapentaenoate[tiab] OR IPA[tiab]
#8	timnodonic[tiab] OR timnodonate[tiab]
#9	eicosapentaenoic[ot] OR eicosapentaenoate[ot] OR EPA[ot]
#10	icosapentaenoic[ot] OR icosapentaenoate[ot] OR IPA[ot]
#11	timnodonic[ot] OR timnodonate[ot]
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	"Arachidonic Acid"[Mesh]
#14	arachidonic[tiab] OR arachidonate[tiab] OR ARA[tiab] OR AA[tiab]
#15	eicosatetraenoic[tiab] OR eicosatetraenoate[tiab] OR ETA[tiab]
#16	icosatetraenoic[tiab] OR icosatetraenoate[tiab] OR ITA[tiab]
#17	arachidonic[ot] OR arachidonate[ot] OR ARA[ot] OR AA[ot]
#18	eicosatetraenoic[ot] OR eicosatetraenoate[ot] OR ETA[ot]
#19	icosatetraenoic[ot] OR icosatetraenoate[ot] OR ITA[ot]
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21	"Cognition"[Mesh]
#22	cognitive[tiab] OR cognition[tiab] OR cognitions[tiab]
#23	cognitive[ot] OR cognition[ot] OR cognitions[ot]
#24	#21 OR #22 OR #23
#25	#4 AND #12 AND #20 AND #24

・Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

#	検索式
#1	[mh "Docosahexaenoic Acids"]
#2	(docosahexaenoic or docosahexaenoate or DHA):ti, ab, kw
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Eicosapentaenoic Acid"]
#5	(eicosapentaenoic or eicosapentaenoate or EPA):ti, ab, kw
#6	(icosapentaenoic or icosapentaenoate or IPA):ti, ab, kw
#7	(timnodonic or timnodonate):ti, ab, kw
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	[mh "Arachidonic Acid"]
#10	(arachidonic or arachidonate or ARA or AA):ti, ab, kw
#11	(eicosatetraenoic or eicosatetraenoate or ETA):ti, ab, kw
#12	(icosatetraenoic or icosatetraenoate or ITA):ti, ab, kw
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	[mh Cognition]
#15	(cognitive or cognition or cognitions):ti, ab, kw
#16	#14 OR #15
#17	#3 AND #8 AND #13 AND #16

・医中誌 Web

#	検索式
#1	"Docosahexaenoic Acids"/TH
#2	"ドコサヘキサエン酸"/AL or "DHA"/AL
#3	docosahexaenoic/AL or docosahexaenoate/AL or DHA/AL
#4	#1 or #2 or #3

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

#5	"Eicosapentaenoic Acid"/TH
#6	"エイコサペンタエン酸"/AL or "イコサペンタエン酸"/AL or "チムノドン酸"/AL or "EPA"/AL
#7	eicosapentaenoic/AL or eicosapentaenoate/AL or EPA/AL
#8	icosapentaenoic/AL or icosapentaenoate/AL or IPA/AL
#9	timnodonic/AL or timnodonate/AL
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9
#11	"Arachidonic Acid"/TH
#12	"アラキドン酸"/AL
#13	arachidonic/AL or arachidonate/AL or ARA/AL or AA/AL
#14	eicosatetraenoic/AL or eicosatetraenoate/AL or ETA/AL
#15	icosatetraenoic/AL or icosatetraenoate/AL or ITA/AL
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15
#17	認知/TH
#18	認知/AL
#19	cognitive/AL or cognition/AL or cognitions/AL
#20	#17 or #18 or #19
#21	#4 and #10 and #16 and #20

・JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580)

L 番号	検索式
L1	"ドコサヘキサエン酸"/AL OR "DHA"/AL
L2	docosahexaenoic/ALE OR docosahexaenoate/ALE OR DHA/ALE
L3	L1 OR L2
L4	"エイコサペンタエン酸"/AL OR "イコサペンタエン酸"/AL OR "チムノドン酸"/AL OR "EPA"/AL
L5	eicosapentaenoic/ALE OR eicosapentaenoate/ALE OR EPA/ALE
L6	icosapentaenoic/ALE OR icosapentaenoate/ALE OR IPA/ALE
L7	timnodonic/ALE OR timnodonate/ALE
L8	L4 OR L5 OR L6 OR L7
L9	"アラキドン酸"/AL
L10	arachidonic/ALE OR arachidonate/ALE OR ARA/ALE OR AA/ALE
L11	eicosatetraenoic/ALE OR eicosatetraenoate/ALE OR ETA/ALE
L12	icosatetraenoic/ALE OR icosatetraenoate/ALE OR ITA/ALE
L13	L9 OR L10 OR L11 OR L12
L14	"認識"/AL OR "判別"/AL OR "認別"/AL OR "認知"/AL OR "識別"/AL
L15	cognitive/ALE OR cognition/ALE OR cognitions/ALE
L16	L14 OR L15
L17	L3 AND L8 AND L13 AND L16

(5) 研究の選択 [PRISMA#9: 研究の選択]

・スクリーニング方法に関して

検索により得られた文献に対して、文献のタイトル、抄録内容、書誌情報により、あらかじめ設定した除外基準に合致する文献を除外した（1次スクリーニング）。次に、1次スクリーニングを通過した文献の本文を確認し、あらかじめ設定した選択基準に合致する文献を選択して最終的な採用文献とした（2次スクリーニング）。

スクリーニングは、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断に不

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

一致が生じた場合には、両者が協議の上で判断することとし、それでも不一致である場合には、レビューワーCに判断を委ねることとした。

・適格性に関して

該当する文献の選択は、(2) 適格基準に基づいてスクリーニング基準を設定し、スクリーニングを実施した。以下にスクリーニング基準を記載した。

<1 次スクリーニングの除外基準>

- ・明らかにヒトを対象としていない研究
- ・明らかに成人を対象としていない研究
- ・明らかに介入研究以外のデザインの研究
- ・明らかに DHA、EPA、ARA を組み合わせて摂取させていない研究
- ・明らかに認知機能の指標を測定していない研究
- ・明らかに原著論文以外の出版形態
- ・明らかに査読なし論文
- ・明らかに日本語あるいは英語で記述されていない論文

<2 次スクリーニングの選択基準>

- ・疾病に罹患していないヒトを対象としている研究
- ・日本人成人を対象としている研究
- ・介入研究
- ・DHA、EPA、ARA を組み合わせて摂取させている研究
- ・認知機能の指標を測定している研究
- ・原著論文
- ・査読あり論文
- ・日本語あるいは英語で記述されている論文

・採択基準に関して

本研究レビューでは、食品に関する研究の異質性が無視できないことを考慮し、メタアナリシスによる定量的統合は計画しなかった。

(6) データの収集プロセス [PRISMA #10: データの収集プロセス]

採用文献について、別紙様式 (V) -7 にまとめた。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。採用文献のデータについて、文献中に記載がなく不明である場合には、著者に問い合わせることとした。

データの収集は、レビューワーA と B が独立して実施した。レビューワーA と B の判断に不一致が生じた場合には、両者が協議の上で判断することとし、それでも不一致である場合には、レビューワーCに判断を委ねることとした。

(7) データ項目 [PRISMA #11: データ項目]

採用文献について、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、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、有害事象、査読の有無を確認及び抽出し、別紙様式 (V) -7 に記載した。

(8) 個々の研究のバイアスリスク [PRISMA #12: 個々の研究のバイアス・リスク]

採用文献について、バイアスリスク及び非直接性を、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 (18) に基づいてあらかじめ設定した基準により、「高 (-2)」、「中/不明 (-1)」、「低 (0)」の3段階で評価した。バイアスリスクの項目は、選択バイアス (ランダム化が行われているか、割り付けの隠蔽が行われているか)、実行バイアス (参加者、試験実施者の盲検化が行われているか)、検出バイアス (評価者の盲検化が行われているか)、症例減少バイアス

(Intention to treat (ITT) 解析が行われているか、不完全アウトカムデータが含まれていないか)、選択的アウトカム報告 (アウトカムがすべて報告されているか)、その他のバイアス (利

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

益相反など試験結果に影響するバイアスがないか）とし、研究の質に影響を与えるリスクについて評価した。非直接性の項目は、対象（研究対象集団の違い）、介入（介入の違い）、対照（比較の違い）、アウトカム（アウトカム測定の違い）とし、設定したPICOとの乖離について評価した。

採用文献の研究内容について、文献中に記載がなく不明である場合には、著者に問い合わせることとした。

評価は、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断に不一致が生じた場合には、両者が協議の上で判断することとし、それでも不一致である場合には、レビューワーCを交えて協議により判断することとした。

（9）要約尺度 [PRISMA #13: 要約尺度]

評価項目である認知機能の指標は連続変数であると考えられることから、効果量の尺度としては平均差を用いた。認知機能の評価する測定項目の平均値、試験食品摂取前後での群内平均差、群間平均差及びp値を採用文献から抽出した。

（10）結果の統合 [PRISMA #14: 結果の統合]

本研究レビューでは、食品に関する研究の異質性が無視できないことを考慮し、メタアナリシスによる定量的統合は計画しなかった。

（11）全研究のバイアスリスク [PRISMA #15: 全研究のバイアス・リスク]

認知機能のエビデンス総体について、バイアスリスク（個々の研究のバイアスリスクが高くないか）、非直接性（個々の研究の非直接性が高くないか）、不精確（信頼区間が広くないか）、非一貫性（効果に一貫性があるか）、及びその他のリスク（出版バイアスがないか）を、Minds診療ガイドライン作成の手引き2014（18）に基づいてあらかじめ設定した基準により、「高（-2）」、「中/不明（-1）」、「低（0）」の3段階で評価した。出版バイアスは、UMIN臨床試験登録システムを検索し、未報告の研究が存在するかどうかを確認することで判断した。

採用文献における不明な点については、著者に問い合わせることとした。

評価は、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断に不一致が生じた場合には、両者が協議の上で判断することとし、それでも不一致である場合には、レビューワーCを交えて協議により判断することとした。

（12）追加的解析 [PRISMA #16: 追加的解析]

本研究レビューでは、追加的解析を計画しなかった。

結果

（1）研究の選択 [PRISMA #17: 研究の選択]

検索式は、「DHA、EPA、ARA」と「認知」に関する語句を基に作成し、検索を行った。各データベースの検索式と検索結果を別紙様式（V）-5に記載した。PubMedから54報、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) から22報、医中誌Webから31報、JDream III (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) から106報の、計213報の文献が検索された。

1次スクリーニングでは205報を除外し、8報が抽出された。次に、2次スクリーニングを行い、文献の本文内容を確認し選定した結果、1報が評価対象とする文献として採用された。文献の検索及び選定は、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断には不一致が生じたが、両者の協議により採用文献を決定した。

文献検索のフローチャートは別紙様式（V）-6に、2次スクリーニングでの除外文献は理由とともに別紙様式（V）-8に記載した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

(2) 研究の特性 [PRISMA #18: 研究の特性]

採用文献 1 報 1 研究の特性を別紙様式 (V) -7 に記載した。

Tokuda らの研究 (対象研究 1) は英語で記述されており、研究デザインは無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であった。健康な日本人高齢男性 115 名を参加者とし、DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取群 (介入群) 57 名と DHA、EPA、ARA を含まないプラセボ食品の経口摂取群 (対照群) 58 名に分けていた。介入群には、一日当たり DHA を 300 mg、EPA を 100 mg、ARA を 120 mg 配合したソフトカプセル 6 粒を 4 週間毎日継続摂取させ、対照群には DHA、EPA、ARA を含まない精製オリーブ油を含むソフトカプセル 6 粒を同様に摂取させていた。脱落者は介入群、対照群ともに 1 名ずつで、介入群 56 名、対照群 57 名が試験を完了していた。解析対象除外者は介入群 26 名、対照群 18 名で、介入群 30 名、対照群 39 名を解析対象としていた。主要アウトカムは P300 潜時であり、副次アウトカムは P300 振幅、血漿リン脂質中の DHA、EPA、ARA 含量、食事からの DHA、EPA、ARA 摂取量、Profile of Mood States (POMS) による気分状態評価であった。アウトカムの評価は試験食品の摂取前及び摂取 4 週間後に実施されていた。

(3) 研究内のバイアスリスク [PRISMA #19: 研究内のバイアス・リスク]

採用文献 1 報 1 研究に関して、バイアスリスク及び非直接性を評価し、別紙様式 (V) -11a に記載した。

対象研究 1 のバイアスリスクについて、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であったため、選択バイアスリスク、実行バイアスリスク、検出バイアスリスクについてはいずれも低と判断した。不完全アウトカムデータリスクについては、アウトカムによって症例数の差はなかったため、リスク低と判断したものの、症例減少バイアスリスクについては、食事からの脂肪酸摂取量が変化した 12 名、脳波図を測定できなかった 6 名、P300 に影響する事象があった 26 名の合計 44 名を除外する Per protocol set (PPS) 解析が行われていたため、高と判断した。選択的アウトカム報告リスクについては、副次アウトカムとして記載されている POMS の報告がなかったため、高と判断した。また、その他のバイアスリスクについては、サントリーウエルネス株式会社が研究を実施し、支援を行った旨の記述があったため、高と判断した。

非直接性のうち対象については、対象者が高齢男性に限定されていたため、高と判断した。それ以外の介入、対照、アウトカムについては、PICO 設定と文献内容との間に乖離は認められなかったため、低と判断した。

以上より、バイアスリスクのまとめは中、非直接性のまとめは中と判断した。

バイアスリスク及び非直接性の評価は、レビューワー A と B が独立して実施した。レビューワー A と B の判断には不一致が生じなかった。

(4) 個別の研究の結果 [PRISMA #20: 個別の研究の結果]

対象研究における P300 潜時の実測値 (平均値±標準誤差) は、介入群において 339.9 ± 6.1 msec から 338.2 ± 5.7 msec への変動であり、対照群においては 331.9 ± 6.1 msec から 345.5 ± 5.3 msec への延長 ($p < 0.01$) であった。また、試験食品摂取前後での群内平均差 (平均値±標準誤差) は、介入群において -1.8 ± 4.1 msec であり、対照群における 13.6 ± 4.2 msec と比較して有意に低値 ($p < 0.05$) であった。

(5) 結果の統合 [PRISMA #21: 結果の統合]

本研究レビューでは、対象研究が 1 研究であったため、メタアナリシスによる定量的統合を実施しなかった。

(6) 全研究のバイアスリスク [PRISMA #22: 全研究のバイアス・リスク]

対象研究 1 研究から得られた認知機能の維持のアウトカムに対して、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアス (出版バイアス) を評価し、別紙様式 (V) -13a に記載した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

P300 潜時をアウトカムとした研究は 1 研究あり、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 1 研究であった。バイアスリスクは中/不明、非直接性は中/不明、不精確は低と判断した。非一貫性については、対象研究が 1 研究のみであることから判断できなかったため、中/不明とした。出版バイアスについては、UMIN 臨床試験登録システムを検索した結果、該当する研究は得られず研究レビューへの影響を判断できなかったため、中/不明とした。

以上より、対象研究で肯定的な結果が得られていたものの 1 研究のみであり、バイアスリスクの影響が否定できず対象が限定的であったため、最終的なエビデンスの強さは弱 (C) と判断した。

(7) 追加的解析 [PRISMA #23: 追加的解析]

本研究レビューでは、追加的解析を実施しなかった。

考察

(1) エビデンスの要約 [PRISMA #24: エビデンスの要約]

・有効性について

本研究レビューは、「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の認知機能を維持するか。」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、1 報 1 研究が採用され、P300 潜時によって評価される認知機能の一部である注意機能に対して、一日当たり DHA 300 mg、EPA 100 mg、ARA 120 mg を組み合わせて摂取することの有効性が示された。研究レビューのサマリーを別紙様式 (V) -14 に記載した。

本研究レビューにより示された機能性は、DHA、EPA、ARA による脳の神経活動の活性化作用、神経細胞死の抑制作用、神経伝達物質の増加作用、シナプス膜流動性の改善作用、脳由来神経栄養因子の増加作用に対して一貫性があると考えられた。DHA、EPA、ARA を含む食品の摂取は、これらの作用機序により注意機能の維持に対して有効性を示すと考えられた。

以上より、本研究レビューにより示された機能性は、DHA、EPA、ARA の組み合わせにより示されると判断した。

・機能性関与成分の定量的同等性について

対象研究において肯定的な結果の得られた DHA、EPA、ARA の摂取量は、一日当たり DHA が 300 mg、EPA が 100 mg、ARA が 120 mg であった。当該製品は、一日当たり DHA が 300 mg、EPA が 100 mg、ARA が 120 mg 配合された製品であることから、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

・機能性関与成分の定性的同等性について

対象研究の被験食品に含まれる DHA、EPA、ARA はそれぞれ単一の化合物であり、定性的同等性は問題がないと考えられた。以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

・対象者について

対象研究は日本人を対象としたものであり、外挿性については問題ないと考えられた。また、日本人における P300 潜時は、性別に関わらず同程度であることが報告されており (19)、血中 DHA、EPA、ARA 組成も、性別に関わらず同程度であることが報告されている (20)。さらに、ヒトにおける脂肪吸収能は非常に大きく、健常者では摂取した脂肪がほぼ定量的に吸収されることが報告されている (21) ことから、試験食品に含まれる脂肪酸はほぼ全量吸収されると考えられ、ヒトにおける脂肪吸収能は性別に関わらず同程度であると考えられる。

したがって、対象研究における被験者は男性のみであったが、日本人男女の P300 潜時や血中 DHA、EPA、ARA 組成、脂肪吸収能は同程度であり、性差の影響は小さいと考えられた。このことから、当該製品の対象者は高齢者であると判断した。

以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと判断した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

・エビデンス総体について

全体のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアス（出版バイアス）は、それぞれ、中/不明、中/不明、低、中/不明、中/不明と考えられた。バイアスリスクについては、対象研究が PPS 解析を実施しているため例数減少に系統的な差が否定できないこと、副次アウトカムの一部に報告がなく理由の記載もないこと、サントリーウェルネス株式会社が研究を実施し、支援を行った記述があるため、利益相反のリスクが懸念されることから、中程度のバイアスリスクが懸念された。非直接性については、PICO で設定した健常な日本人成人という対象者を網羅する集団ではなかったが、その他の介入、比較対照、評価項目、研究デザインについては一致していた。そのため、対象者にのみ非直接性があると考えられた。非一貫性については、認知機能の維持のアウトカムに対して肯定的な結果が得られていたが、1 研究のみであるため判断できなかった。出版バイアスについては、UMIN 臨床試験登録システムを検索した結果、該当する研究が得られなかったことから、研究レビューへの影響は判断できなかった。

・有害事象について

対象研究では、副作用は認められず群間で有害事象の発生に有意差がなかったとの記載があり、試験食品摂取による有害事象は認められなかったと考えられた。

・研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性について

本研究レビューにおけるアウトカム指標は認知機能であり、認知機能には注意機能、記憶機能、照合機能、統合機能などがある (22)。

注意機能は P300 潜時で評価され (23-25)、P300 潜時は注意機能の中でも特に選択的注意及び分配的注意の指標と考えられる。これまでに、選択的注意及び分配的注意を評価する神経心理テスト (Stroop Test、Trail Making Test、Symbol Digit Modality Test) (26-28) の成績と P300 潜時が相関することが複数報告されている (29-34)。P300 は、頭皮上で記録される脳内の電位であり、1960 年代に発見され (35)、古くから研究が進められた認知機能 (注意機能を含む) 指標の一つである。その測定方法は厳密に定められており、日本臨床神経生理学会の「誘発電位測定指針 1997 年改定」が日本における最新のガイドラインである。

選択的注意は、「多くの対象からその行動の目標に必要な情報だけに注意を向け、不必要な情報を無視する注意の機能 (36)」であり、具体例として、「車の運転や歩行時の危険に素早く気づく」「駅の路線図にある多くの駅名の中から行き先を素早く見つける」などがある。分配的注意は、「複数の行動を同時に行っている状況で、限られた注意をそのとき行っている行動の間で分配する機能 (36, 37)」であり、具体例として、「仕事中にパソコン作業と電話を同時に行えるように注意を払う」「料理中に 2 つの調理を同時に行えるように注意を払う」などがある。

当該製品の表示しようとする機能性には、括弧書きとして「重要な物事に素早く気づけること」、「複数の物事に注意を払えること」という文言を記載している。前者は、上述の選択的注意の具体例にある「車の運転や歩行時の危険」を「重要な物事」と言い換え、選択的注意を表す文言として使用している。後者は、上述の分配的注意の具体例にある「パソコンと電話を同時に行う」「2 つの調理を同時に行う」を「複数の物事」と言い換え、分配的注意を表す文言として使用している。

以上より、本研究レビューで示された DHA、EPA、ARA の組み合わせによる有効性は、当該製品の表示しようとする機能性「認知機能の一部である注意機能（重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること）の維持」に適用できると判断した。

以上、各項の考察より、健康な高齢者において、一日当たり DHA を 300 mg、EPA を 100 mg、ARA を 120 mg 組み合わせた食品を摂取することにより、認知機能の一部である注意機能（重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること）の維持が期待できると考えられた。

(2) 限界 [PRISMA # 25a: 研究レベルとアウトカムレベルでの限界], [PRISMA # 25b: レビューレベルでの限界]

本研究レビューにはいくつかの限界と問題点があった。

対象については、対象研究の被験者が高齢男性に限られていたため、対象集団は限定的であ

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

った。

介入については、対象研究では被験食品に用いられている原料の由来についての記述がなかったため、DHA、EPA、ARAの基原の違いによる影響は不明であった。対象研究で効果が認められた摂取量は一日当たりDHA 300 mg、EPA 100 mg、ARA 120 mgの組み合わせであり、それ以外の摂取量での有効性については不明であった。また、対象研究の摂取期間は4週間であり、それ以外の摂取期間での有効性について不明であることも、本研究レビューの限界と考えられた。

アウトカムについては、本研究レビューにおけるアウトカムは認知機能の維持であり、対象研究ではP300潜時及びP300振幅を評価し、P300潜時によって評価される注意機能に対して有効性を報告していた。一方、文献中で脂肪酸によるP300振幅への作用が限られていることは考察されていたものの、P300振幅に対しては有効性が確認されなかった。

バイアスリスクについては、対象研究は無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であったが、食事からの脂肪酸摂取が変化した者、脳波図を測定できなかった者、P300に影響する事象があった者の全体の約4割を除外するPPS解析が行われていたため、症例減少バイアスが懸念された。また、副次アウトカムとして記載されていたPOMSによる気分状態評価結果の報告がなく、理由の記載もなかったため、選択的アウトカム報告のリスクが懸念された。さらに、サントリーウエルネス株式会社が研究を実施し、支援を行った記述があったため、利益相反のリスクが懸念された。

出版バイアスについては、UMIN臨床試験登録システムを検索した結果、該当する研究が得られなかったことから、研究レビューへの影響は判断できなかった。

また、本研究レビューでは、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌Web、JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580)の4つのデータベースを用いて、英語と日本語の両方でレビュー対象文献の収集を行ったが、採用文献を日本語あるいは英語で記述された文献に限定したため、言語によるバイアスが懸念された。

以上の限界と問題点に加えて、1報1研究のみで研究レビューを実施したことを考慮すると、本研究レビューに関連する今後の研究の動向については、継続的に観察を行いさらなる検証の必要があると考えられた。

(3) 結論 [PRISMA #26: 結論]

本研究レビューの結果、健康な高齢者において、一日当たりDHAを300 mg、EPAを100 mg、ARAを120 mg組み合わせた食品を摂取することにより、認知機能の一部である注意機能（重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること）の維持が期待できると判断した。本研究レビューを1報1研究のみで実施したことや対象者が限定的であったことを考慮すると、本研究レビューに関連する今後の研究の動向については、継続的に観察を行いさらなる検証の必要があると考えられた。

参考文献

1. 横越英彦, 脳機能と栄養(幸書房). (2004)
2. Söderberg M., *et al.*, *Lipids*; 26: 421-425. (1991)
3. McNamara R.K., *et al.*, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*; 78: 293-304. (2008)
4. Suzuki H., *et al.*, *Mech. Ageing Dev.*; 50: 17-25. (1989)
5. McGahon B., *et al.*, *Neuroscience*; 81: 9-16. (1997)
6. McGahon B.M., *et al.*, *Neuroscience*; 94: 305-314. (1999)
7. Tokuda H., *et al.*, *Neurosci. Res.*; 88: 58-66. (2014)
8. Kelly L., *et al.*, *Neurobiol. Aging*; 32: 2318.e1-2318.e15. (2011)
9. Labrousse V.F., *et al.*, *PLoS One*; 7: e36861. (2012)
10. Jiang L.H., *et al.*, *J. Nutr. Biochem.*; 20: 735-741. (2009)
11. Kotani S., *et al.*, *Neurosci. Res.*; 46: 453-461. (2003)
12. Suzuki H., *et al.*, *Mech. Ageing Dev.*; 101: 119-128. (1998)
13. Yurko-Mauro K., *et al.*, *Alzheimers Dement.*; 6: 456-464. (2010)
14. Nilsson A., *et al.*, *Nutr. J.*; 11: 99. (2012)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

15. Hashimoto M., *et al.*, J. Aging Res. Clin. Pract.; 1: 193-201. (2012)
16. Ishikura Y., *et al.*, Neuropsychobiology; 60: 73-79. (2009)
17. Elmalfa I., *et al.*, Ann. Nutr. Metab.; 56-75. (2009)
18. 福井次矢ら, Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014(医学書院). (2014)
19. 伊藤順子ら, 臨床病理; 39: 859-864. (1991)
20. Otsuka R., *et al.*, Lipids; 48: 719-727. (2013)
21. 菅野道廣ら, 油脂; 66: 58-64. (2013)
22. 医学大辞典 第20版(南山堂). (2015)
23. Polich J., Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.; 15: 133-161. (2004)
24. Muscoso E.G., *et al.*, J. Neural. Transm.; 113: 1779-1786. (2006)
25. 武田正中ら, 日本老年医学会雑誌; 30: 1058-1067. (1993)
26. 秋元波留夫ら, 神経心理学検査法 第2版(創造出版). (2004)
27. 加藤元一郎, 理学療法ジャーナル; 37: 1023-1028. (2003)
28. 浜田博文, よくわかる失語症と高次脳機能障害(永井書店); 412-420. (2003)
29. Gurrera R.J., *et al.*, Psychiatry Res.; 133: 215-228. (2005)
30. Kindermann S.S., *et al.*, Am. J. Geriatr. Psychiatry; 8: 57-65. (2000)
31. Portin R., *et al.*, Scand. J. Psychol.; 41: 31-40. (2000)
32. Bennys K., *et al.*, J. Clin. Neurophysiol.; 24: 405-412. (2007)
33. Lai C.L., *et al.*, Kaohsiung J. Med. Sci.; 29: 680-686. (2013)
34. Spikman J.M., *et al.*, J. Int. Neuropsychol. Soc.; 10: 851-861. (2004)
35. Sutton S., *et al.*, Science; 150: 1187-1188. (1965)
36. 下仲順子, 老年心理学(培風館); 40-50. (2012)
37. 豊倉穰, 高次脳機能研究; 28: 76-84. (2008)

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 [PRISMA #27: 資金源]

資金源はサントリーウエルネス株式会社であった。本研究レビューはサントリーウエルネス株式会社の研究員2名(レビューワーA, B)により実施された。両者の意見が不一致である場合は、サントリーMONOZUKURIエキスパート株式会社の研究員1名(レビューワーC)の意見が反映された。

各レビューワーの役割

本研究レビューは3名のレビューワーにより実施した。

・レビューワーA :

リサーチクエスションの設定、プロトコルの作成、データベースの検索、スクリーニング、質の評価、構造化抄録の作成、届出書の作成

・レビューワーB :

リサーチクエスションの設定、プロトコルの作成、データベースの検索、スクリーニング、質の評価

・レビューワーC :

プロトコルの妥当性確認、質の評価の妥当性確認、届出書の確認

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。

データベース検索結果

商品名: サントリー オメガエイド

タイトル: DHA、EPA、ARAの組み合わせによる認知機能の維持に関するシステマティックレビュー

リサーチクエスチョン: DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の認知機能を維持するか。

日付: 2017年9月11日

検索者: レビューワーAとB

①PubMed(検索日:2017年9月11日)

#	検索式	文献数
#1	"Docosahexaenoic Acids"[Mesh]	7,233
#2	docosahexaenoic[tiab] OR docosahexaenoate[tiab] OR DHA[tiab]	16,171
#3	docosahexaenoic[ot] OR docosahexaenoate[ot] OR DHA[ot]	1,319
#4	#1 OR #2 OR #3	17,243
#5	"Eicosapentaenoic Acid"[Mesh]	5,265
#6	eicosapentaenoic[tiab] OR eicosapentaenoate[tiab] OR EPA[tiab]	16,846
#7	icosapentaenoic[tiab] OR icosapentaenoate[tiab] OR IPA[tiab]	4,069
#8	timnodonic[tiab] OR timnodonate[tiab]	20
#9	eicosapentaenoic[ot] OR eicosapentaenoate[ot] OR EPA[ot]	863
#10	icosapentaenoic[ot] OR icosapentaenoate[ot] OR IPA[ot]	149
#11	timnodonic[ot] OR timnodonate[ot]	0
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	21,760
#13	"Arachidonic Acid"[Mesh]	17,924
#14	arachidonic[tiab] OR arachidonate[tiab] OR ARA[tiab] OR AA[tiab]	98,879
#15	eicosatetraenoic[tiab] OR eicosatetraenoate[tiab] OR ETA[tiab]	17,628
#16	icosatetraenoic[tiab] OR icosatetraenoate[tiab] OR ITA[tiab]	1,393
#17	arachidonic[ot] OR arachidonate[ot] OR ARA[ot] OR AA[ot]	1,390
#18	eicosatetraenoic[ot] OR eicosatetraenoate[ot] OR ETA[ot]	124
#19	icosatetraenoic[ot] OR icosatetraenoate[ot] OR ITA[ot]	16
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	119,869
#21	"Cognition"[Mesh]	132,075
#22	cognitive[tiab] OR cognition[tiab] OR cognitions[tiab]	303,015
#23	cognitive[ot] OR cognition[ot] OR cognitions[ot]	29,712
#24	#21 OR #22 OR #23	374,701
#25	#4 AND #12 AND #20 AND #24	54

②Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)(検索日:2017年9月11日)

#	検索式	文献数
#1	[mh "Docosahexaenoic Acids"]	965
#2	(docosahexaenoic or docosahexaenoate or DHA):ti,ab,kw	2,650
#3	#1 OR #2	2,651
#4	[mh "Eicosapentaenoic Acid"]	878
#5	(eicosapentaenoic or eicosapentaenoate or EPA):ti,ab,kw	2,193
#6	(icosapentaenoic or icosapentaenoate or IPA):ti,ab,kw	1,010
#7	(timnodonic or timnodonate):ti,ab,kw	2
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	2,562
#9	[mh "Arachidonic Acid"]	316
#10	(arachidonic or arachidonate or ARA or AA):ti,ab,kw	4,685
#11	(eicosatetraenoic or eicosatetraenoate or ETA):ti,ab,kw	456
#12	(icosatetraenoic or icosatetraenoate or ITA):ti,ab,kw	97
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	5,211
#14	[mh Cognition]	8,740
#15	(cognitive or cognition or cognitions):ti,ab,kw	42,220
#16	#14 OR #15	44,230
#17	#3 AND #8 AND #13 AND #16	22

③医中誌Web(検索日:2017年9月11日)

#	検索式	文献数
#1	"Docosahexaenoic Acids"/TH	2,048
#2	"ドコサヘキサエン酸"/AL or "DHA"/AL	5,377
#3	docosahexaenoic/AL or docosahexaenoate/AL or DHA/AL	6,255
#4	#1 or #2 or #3	6,359
#5	"Eicosapentaenoic Acid"/TH	4,453
#6	"エイコサペンタエン酸"/AL or "イコサペンタエン酸"/AL or "チムドン酸"/AL or "EPA"/AL	180,747
#7	eicosapentaenoic/AL or eicosapentaenoate/AL or EPA/AL	182,094
#8	icosapentaenoic/AL or icosapentaenoate/AL or IPA/AL	27,503
#9	timnodonic/AL or timnodonate/AL	0
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	203,317
#11	"Arachidonic Acid"/TH	3,782
#12	"アラキドン酸"/AL	4,445
#13	arachidonic/AL or arachidonate/AL or ARA/AL or AA/AL	272,369
#14	eicosatetraenoic/AL or eicosatetraenoate/AL or ETA/AL	225,880
#15	icosatetraenoic/AL or icosatetraenoate/AL or ITA/AL	348,368
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	723,943
#17	認知/TH	33,505
#18	認知/AL	133,990
#19	cognitive/AL or cognition/AL or cognitions/AL	4,761
#20	#17 or #18 or #19	154,579
#21	#4 and #10 and #16 and #20	31

④JDreamⅢ(JSTPlus + JMEDPlus + JST7580)(検索日:2017年9月11日)

L番号	検索式	文献数
L1	"ドコサヘキサエン酸"/AL OR "DHA"/AL	21,501
L2	docosahexaenoic/ALE OR docosahexaenoate/ALE OR DHA/ALE	17,310
L3	L1 OR L2	21,666
L4	"エイコサペンタエン酸"/AL OR "イコサペンタエン酸"/AL OR "チムドン酸"/AL OR "EPA"/AL	73,968
L5	eicosapentaenoic/ALE OR eicosapentaenoate/ALE OR EPA/ALE	69,481
L6	icosapentaenoic/ALE OR icosapentaenoate/ALE OR IPA/ALE	36,828
L7	timnodonic/ALE OR timnodonate/ALE	1
L8	L4 OR L5 OR L6 OR L7	110,599
L9	"アラキドン酸"/AL	25,231
L10	arachidonic/ALE OR arachidonate/ALE OR ARA/ALE OR AA/ALE	628,797
L11	eicosatetraenoic/ALE OR eicosatetraenoate/ALE OR ETA/ALE	125,205
L12	icosatetraenoic/ALE OR icosatetraenoate/ALE OR ITA/ALE	100,577
L13	L9 OR L10 OR L11 OR L12	857,911
L14	"認識"/AL OR "判別"/AL OR "認別"/AL OR "認知"/AL OR "識別"/AL	1,183,328
L15	cognitive/ALE OR cognition/ALE OR cognitions/ALE	33,776
L16	L14 OR L15	1,190,064
L17	L3 AND L8 AND L13 AND L16	106

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

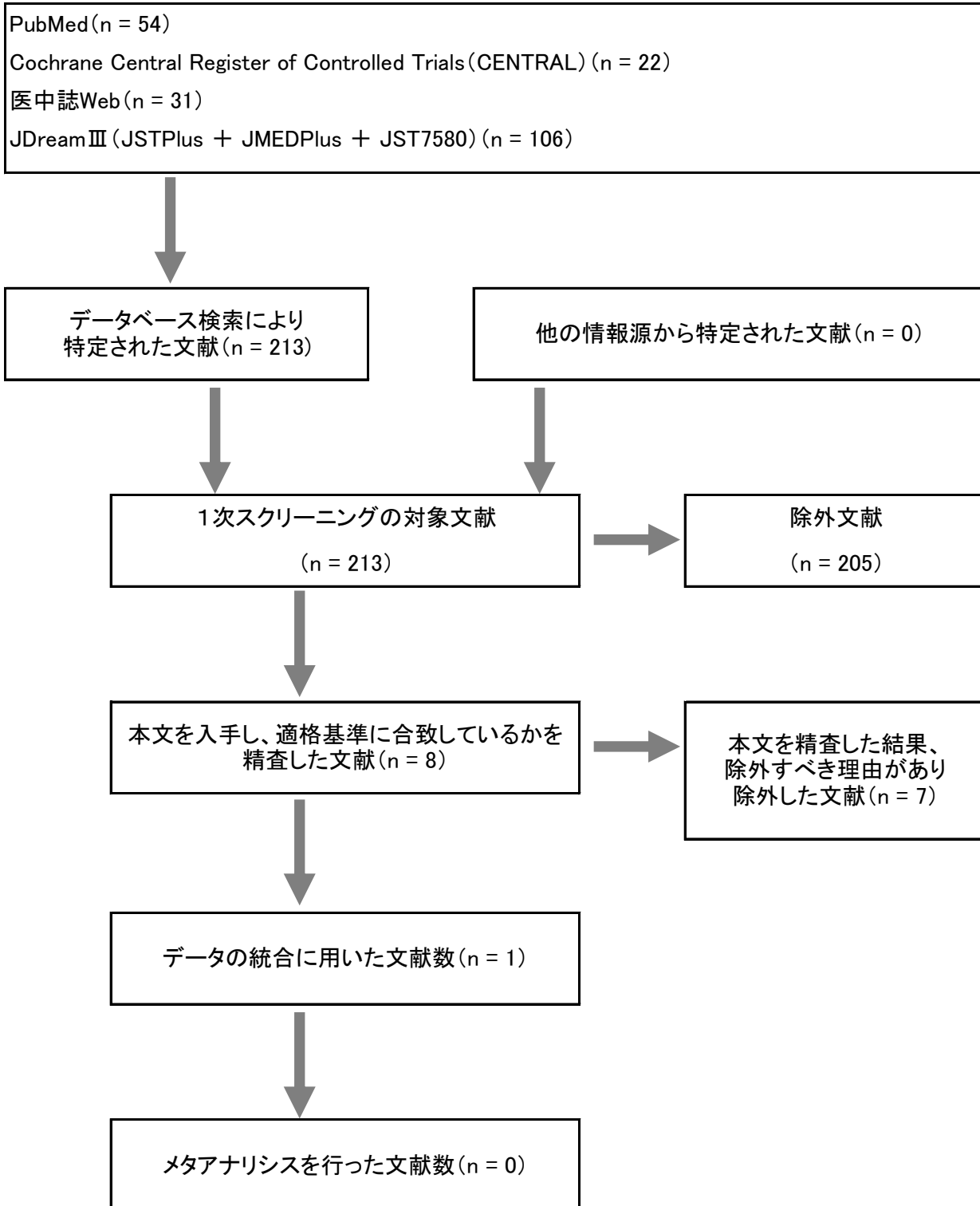
【閲覧に当たっての注意】

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: サントリー オメガエイド



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。

採用文献リスト

商品名：サントリー オメガエイド

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	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	有害事象	査読の有無
1	Hisanori Tokuda ¹⁾ , Toshiaki Sueyasu ¹⁾ , Masanori Kontani ¹⁾ , Hiroshi Kawashima ¹⁾ , Hiroshi Shibata ¹⁾ , Yoshihiko Koga ²⁾ 1) Institute for Health Care Science, Suntory Wellness Ltd. 2) Department of Neuropsychiatry, Kyorin University School of Medicine	J. Oleo Sci.; 64: 633-644. (2015)	Low Doses of Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids Affect Cognitive Function in Elderly Japanese Men: A Randomized Controlled Trial	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	東京都中央区	健康な日本人高齢男性115名(55-64歳)	DHA、EPA、ARAを含有するソフトカプセル6粒(DHA: 300 mg/day、EPA: 100 mg/day、ARA: 120 mg/day)を、4週間毎日継続摂取	DHA、EPA、ARAを含有せず、精製オリーブオイルを含有するソフトカプセル6粒を、4週間毎日継続摂取	PPS 試験参加者: 全体: 男性115名 介入群: 男性57名 対照群: 男性58名 解析対象者: 介入群: 男性30名(平均59.8±0.5歳) 対照群: 男性39名(平均59.5±0.4歳) 層別解析: 実施せず	・P300潜時 (試験食品摂取前及び摂取4週間後に実施)	・P300振幅 ・血漿リン脂質中のDHA、EPA、ARA含量 ・食事からのDHA、EPA、ARA摂取量 ・Profile of Mood States(POMS)による気分状態評価 (試験食品摂取前および摂取4週間後に実施)	副作用は認められず群間で有害事象の発生に有意差がなかったとの記載あり	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。

除外文献リスト

商品名：サントリー オメガエイド

No.	筆頭著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Tokuda H.	J. Oleo Sci.; 66: 713-721. (2017)	Long-chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Improves Mood in Elderly Japanese Men.	認知機能の指標を測定した研究でないため
2	Yui K.	CNS Neurol. Disord. Drug Targets.; 15: 587-596. (2016)	Oxidative Stress and Nitric Oxide in Autism Spectrum Disorder and Other Neuropsychiatric Disorders.	疾病に罹患していないヒトを対象とした研究でないため
3	Wang X.	J. Lipid Res.; 56: 674-681. (2015)	Effects of n-3 FA supplementation on the release of proresolving lipid mediators by blood mononuclear cells: the OmegAD study.	疾病に罹患していないヒトを対象とした研究でないため
4	Bauer I.	Hum. Psychopharmacol.; 29: 133-144. (2014)	Omega-3 supplementation improves cognition and modifies brain activation in young adults.	ARAを摂取させる研究でないため
5	Eriksdotter M.	Alzheimer's & Dementia; 10: 455. (2014)	Effects of omega-3 fatty acid supplementation on plasma fatty acids, gender effects, and effects on cognition in Alzheimer's patients: The omegAD study.	疾病に罹患していないヒトを対象とした研究でないため
6	Kato S.	Alzheimer's & Dementia; 11: 721. (2015)	Effects of dietary N-3 PUFA intervention on cognitive function and mental health in Japanese oldest-elderly with dementia.	疾病に罹患していないヒトを対象とした研究でないため
7	Hashimoto M.	Geriatr. Gerontol. Int.; 17: 330-337. (2017)	Beneficial effects of dietary docosahexaenoic acid intervention on cognitive function and mental health of the oldest elderly in Japanese care facilities and nursing homes.	ARAを摂取させる研究でないため

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。

参考文献リスト

商品名: サントリー オメガエイド

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	横越英彦, 脳機能と栄養(幸書房). (2004)
2	Söderberg M., <i>et al.</i> , Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. <i>Lipids</i> ; 26: 421-425. (1991)
3	McNamara R.K., <i>et al.</i> , The aging human orbitofrontal cortex: decreasing polyunsaturated fatty acid composition and associated increases in lipogenic gene expression and stearoyl-CoA desaturase activity. <i>Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids</i> ; 78: 293-304. (2008)
4	Suzuki H., <i>et al.</i> , Effect of age on the modification of brain polyunsaturated fatty acids and enzyme activities by fish oil diet in rats. <i>Mech. Ageing Dev.</i> ; 50: 17-25. (1989)
5	McGahon B., <i>et al.</i> , The ability of aged rats to sustain long-term potentiation is restored when the age-related decrease in membrane arachidonic acid concentration is reversed. <i>Neuroscience</i> ; 81: 9-16. (1997)
6	McGahon B.M., <i>et al.</i> , Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. <i>Neuroscience</i> ; 94: 305-314. (1999)
7	Tokuda H., <i>et al.</i> , Differential effect of arachidonic acid and docosahexaenoic acid on age-related decreases in hippocampal neurogenesis. <i>Neurosci. Res.</i> ; 88: 58-66. (2014)
8	Kelly L., <i>et al.</i> , The polyunsaturated fatty acids, EPA and DPA exert a protective effect in the hippocampus of the aged rat. <i>Neurobiol. Aging</i> ; 32: 2318.e1-2318.e15. (2011)
9	Labrousse V.F., <i>et al.</i> , Short-term long chain omega3 diet protects from neuroinflammatory processes and memory impairment in aged mice. <i>PLoS One</i> ; 7: e36861. (2012)
10	Jiang L.H., <i>et al.</i> , The influence of orally administered docosahexaenoic acid on cognitive ability in aged mice. <i>J. Nutr. Biochem.</i> ; 20: 735-741. (2009)
11	Kotani S., <i>et al.</i> , Synaptic plasticity preserved with arachidonic acid diet in aged rats. <i>Neurosci. Res.</i> ; 46: 453-461. (2003)
12	Suzuki H., <i>et al.</i> , Effect of the long-term feeding of dietary lipids on the learning ability, fatty acid composition of brain stem phospholipids, and synaptic membrane fluidity in adult mice: A comparison of sardine oil diet with palm oil diet. <i>Mech. Ageing Dev.</i> ; 101: 119-128. (1998)
13	Yurko-Mauro K., <i>et al.</i> , Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. <i>Alzheimers Dement.</i> ; 6: 456-464. (2010)
14	Nilsson A., <i>et al.</i> , Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. <i>Nutr. J.</i> ; 11: 99. (2012)
15	Hashimoto M., <i>et al.</i> , Beneficial effects of daily dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on age-related cognitive decline in elderly Japanese with very mild dementia: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J. Aging Res. Clin. Pract.</i> ; 1: 193-201. (2012)
16	Ishikura Y., <i>et al.</i> , Arachidonic acid supplementation decreases P300 latency and increases P300 amplitude of event-related potentials in healthy elderly men. <i>Neuropsychobiology</i> ; 60: 73-79. (2009)
17	Elmadfa I., <i>et al.</i> , Fats and fatty acid requirements for adults. <i>Ann. Nutr. Metab.</i> ; 56-75. (2009)

18	福井次矢ら, Minds診療ガイドライン作成の手引き2014(医学書院). (2014)
19	伊藤順子ら, 事象関連電位の健康成人における性差と加齢の影響および痴呆患者での検討. 臨床病理; 39: 859-864. (1991)
20	Otsuka R., <i>et al.</i> , Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. Lipids; 48: 719-727. (2013)
21	菅野道廣ら, 油脂の栄養[第2回]基礎知識(2)と消化吸收. 油脂; 66: 58-64. (2013)
22	医学大辞典 第20版(南山堂). (2015)
23	Polich J., Clinical application of the P300 event-related brain potential. Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.; 15: 133-161. (2004)
24	Muscoso E.G., <i>et al.</i> , Auditory event-related potentials in subcortical vascular cognitive impairment and in Alzheimer's disease. J. Neural. Transm.; 113: 1779-1786. (2006)
25	武田正中ら, 痴呆性疾患における多モダリティ誘発電位. 日本老年医学会雑誌; 30: 1058-1067. (1993)
26	秋元波留夫ら, 神経心理学検査法 第2版(創造出版). (2004)
27	加藤元一郎, 注意の概念—その機能と構造. 理学療法ジャーナル; 37: 1023-1028. (2003)
28	浜田博文, 19.注意の障害. よくわかる失語症と高次脳機能障害(永井書店); 412-420. (2003)
29	Gurrera R.J., <i>et al.</i> , Auditory P3 indexes personality traits and cognitive function in healthy men and women. Psychiatry Res.; 133: 215-228. (2005)
30	Kindermann S.S., <i>et al.</i> , Executive functions and P300 latency in elderly depressed patients and control subjects. Am. J. Geriatr. Psychiatry; 8: 57-65. (2000)
31	Portin R., <i>et al.</i> , Does P3 reflect attentional or memory performances, or cognition more generally?. Scand. J. Psychol.; 41: 31-40. (2000)
32	Bennys K., <i>et al.</i> , Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. J. Clin. Neurophysiol.; 24: 405-412. (2007)
33	Lai C.L., <i>et al.</i> , The role of cognitive event-related potentials in executive dysfunction. Kaohsiung J. Med. Sci.; 29: 680-686. (2013)
34	Spikman J.M., <i>et al.</i> , Indices of slowness of information processing in head injury patients: tests for selective attention related to ERP latencies. J. Int. Neuropsychol. Soc.; 10: 851-861. (2004)
35	Sutton S., <i>et al.</i> , Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science; 150: 1187-1188. (1965)
36	下仲順子, 老年心理学(培風館); 40-50. (2012)
37	豊倉穰, 注意障害の臨床. 高次脳機能研究; 28: 76-84. (2008)

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。

対象	健康な日本人成人(妊産婦・授乳婦は除く)
介入	DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取
対照	DHA、EPA、ARAを含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいはDHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取前

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

まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	認知機能の維持
-------	---------

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実行バイアス	③検出バイアス	④症例減少バイアス		⑤その他		まとめ	①対象	②介入	③対照	④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、試験実施者の盲検化	評価者の盲検化	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ	選択的アウトカム報告	その他のバイアス		研究対象集団の違い	介入の違い	比較の違い	アウトカム測定の違い													
1	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-1	-2	0	0	0	-1	P300潜時(msec)(4週間)	331.9 ± 6.1 (平均値±標準誤差)	345.5 ± 5.3 (平均値±標準誤差)	13.6 ± 4.2 (平均値±標準誤差)	p < 0.01	339.9 ± 6.1 (平均値±標準誤差)	338.2 ± 5.7 (平均値±標準誤差)	-1.8 ± 4.1 (平均値±標準誤差)	p > 0.05	15.4 (平均値)	p < 0.05	介入群では対照群と比較してP300潜時の試験食品摂取前後での群内平均差が有意に低値であった。

コメント(該当するセルに記入)

1	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験					PPS解析が行われている		POMSの結果が報告されていない	サントリーウェルネス株式会社が研究を実施し、支援を行った旨の記述がある		被験者が高齢男性のみである					P300潜時(msec)(4週間)											
---	------------------------	--	--	--	--	--------------	--	------------------	-------------------------------------	--	---------------	--	--	--	--	-------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

エビデンス総体の質評価シート

商品名: サントリー オメガエイド

対象	健常な日本人成人(妊産婦・授乳婦は除く)
介入	DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取
対照	DHA、EPA、ARAを含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいはDHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取前

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/不明(-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*)	エビデンスの強さ**	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)		
認知機能の維持	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験/1	-1	-1	0	-1	-1	弱(C)	NA	定性的レビューのため統合しなかった。						

コメント(該当するセルに記入)

認知機能の維持		対象研究が1研究であり、バイアスリスクが中である	対象研究が1研究であり、非直接性が中である		対象研究が1研究であり、不明である	UMIN臨床試験登録システム検索の結果、該当する研究はなく不明である										
---------	--	--------------------------	-----------------------	--	-------------------	------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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)-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: サントリー オメガエイド

リサーチ クエスチョン	DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の認知機能を維持するか。
P	健常な日本人成人(妊産婦・授乳婦は除く)
I(E)	DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取
C	DHA、EPA、ARAを含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいはDHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取前

O	認知機能の維持
バイアスリスクの まとめ	バイアスリスクについては、対象研究が無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であったため、選択バイアスリスク、実行バイアスリスク、検出バイアスリスクについてはいずれも低と判断した。不完全アウトカムデータリスクについては、アウトカムによって症例数の差はなかったため、リスク低と判断したものの、症例減少バイアスリスクは、PPS解析が行われていたため、高と判断した。選択的アウトカム報告リスクについては、一部の副次アウトカムの報告がなかったため、高と判断した。また、その他のバイアスリスクについては、サントリーウエルネス株式会社が研究を実施し、支援を行った旨の記述があったため、高と判断した。以上より、バイアスリスクのまとめは中と判断した。
非直接性の まとめ	非直接性のうち対象については、対象者が高齢男性に限定されていたため、リスク高と判断した。それ以外の介入、対照、アウトカムについては、PICOS設定と文献内容との間に乖離は認められなかったため、リスク低と判断した。以上より、非直接性のまとめは中と判断した。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性については、対象研究が1研究のみであることから判断できなかったため、中/不明とした。出版バイアスについては、UMIN臨床試験登録システムを検索した結果、該当する研究は得られず研究レビューへの影響を判断できなかったため、中とした。
コメント	対象研究で肯定的な結果が得られていたものの1研究のみであり、バイアスリスクの影響が否定できず対象が限定的であったため、最終的なエビデンスの強さは弱(C)と判断した。

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。

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: サントリー オメガエイド

本研究レビューは、「DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の認知機能を維持するか。」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、1報1研究が採用され、P300潜時によって評価される認知機能の一部である注意機能に対して、一日当たりDHA 300 mg、EPA 100 mg、ARA 120 mgを組み合わせて摂取することの有効性が示された。

(1) 食品性状(食品の消化性、機能性関与成分以外の含有成分が機能性関与成分に与える影響等)

対象研究で用いられた被験食品は、ソフトカプセルの食品であった。当該製品もソフトカプセルの食品であり、崩壊性は担保されていることから、消化性に差異はないと考えられた。

以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

(2) 対象者

対象研究は日本人を対象としたものであり、外挿性については問題ないと考えられた。また、日本人におけるP300潜時は、性別に関わらず同程度であることが報告されており(19)、血中DHA、EPA、ARA組成も、性別に関わらず同程度であることが報告されている(20)。さらに、ヒトにおける脂肪吸収能は非常に大きく、健常者では摂取した脂肪がほぼ定量的に吸収されることが報告されている(21)ことから、試験食品に含まれる脂肪酸はほぼ全量吸収されると考えられ、ヒトにおける脂肪吸収能は性別に関わらず同程度であると考えられる。

したがって、対象研究における被験者は男性のみであったが、日本人男女のP300潜時や血中DHA、EPA、ARA組成、脂肪吸収能は同程度であり、性差の影響は小さいと考えられた。このことから、当該製品の対象者は高年齢者であると判断した。

以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと判断した。

(3) 機能性関与成分の定性的性状

対象研究の被験食品に含まれるDHA、EPA、ARAはそれぞれ単一の化合物であり、定性的同等性は問題がないと考えられた。

以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

(4) 一日当たりの摂取目安量

対象研究において肯定的な結果の得られたDHA、EPA、ARAの摂取量は、一日当たりDHAが300 mg、EPAが100 mg、ARAが120 mgであった。当該製品は、一日当たりDHAが300 mg、EPAが100 mg、ARAが120 mg配合された製品であることから、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

(5) 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

本研究レビューにおけるアウトカム指標は認知機能であり、認知機能には注意機能、記憶機能、照合機能、統合機能などがある(22)。注意機能はP300潜時で評価され(23-25)、P300潜時は注意機能の中でも特に選択的注意及び分配的注意の指標と考えられる(29-34)。その測定方法は厳密に定められており、日本臨床神経生理学会の「誘発電位測定指針 1997年改定」が日本における最新のガイドラインである。選択的注意は「多くの対象からその行動の目標に必要な情報だけに注意を向け、不必要な情報を無視する注意の機能(36)」であり、「重要な物事に素早く気づけること」と言い換えることができる。また分配的注意は、「複数の行動を同時に行っている状況で、限られた注意をそのとき行っている行動の間で分配する機能(36,37)」であり、「複数の物事に注意を払えること」と言い換えることができる。

以上より、本研究レビューで示されたDHA、EPA、ARAの組み合わせによる有効性は、当該製品の表示しようとする機能性「認知機能の一部である注意機能(重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること)の維持」に適用できると判断した。

以上、各項より本研究レビューで示されたDHA、EPA、ARAの組み合わせによる有効性は、当該製品の表示しようとする機能性に適用できると考えられた。

【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ため注意すること。

表示しようとする機能性に関する説明資料 (研究レビュー)

標題 [PRISMA #1: タイトル]*:

DHA、EPA、ARA (アラキドン酸) の組み合わせによる気分の改善に関するシステマティックレビュー

*PRISMA 声明チェックリストとの対応を [PRISMA # 番号: 項目] で示した。以降、同チェックリストに対応する箇所を同様に示した。

商品名: サントリー オメガエイド

機能性関与成分名: DHA、EPA、ARA (アラキドン酸)

表示しようとする機能性:

本品にはDHA、EPA、ARA (アラキドン酸) が含まれます。DHA、EPA、ARA (アラキドン酸) の3成分の組み合わせには、健康な高齢者において、認知機能の一部である注意機能 (重要な物事に素早く気づけることや、複数の物事に注意を払えること) の維持に役立ち、また、前向きな気分 (頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど) を維持する機能があることが報告されています。

作成日: 2018年7月10日

届出者名: サントリーウエルネス株式会社

抄録 [PRISMA #2: 構造化抄録]

目的

ドコサヘキサエン酸 (Docosahexaenoic acid: DHA)、エイコサペンタエン酸 (Eicosapentaenoic acid: EPA)、アラキドン酸 (Arachidonic acid: ARA) には、日本語版 Profile of Mood States (POMS) によって評価される気分を改善する作用があることが知られているが、DHA、EPA、ARA の組み合わせによるヒトの気分への影響を検証した研究レビューは報告されていない。そこで、本研究レビューは、「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の気分を改善するか。」というリサーチクエスチョンに従い、健常な日本人成人 (P) を対象として、DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取 (I) による気分の改善 (O) を、DHA、EPA、ARA を含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいはDHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取前 (C) と比較して明らかにすることを目的として、介入研究 (S) に限定して実施した。

方法

検索データベースは、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 Web、JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) とし、リサーチクエスチョンをもとに PICOS を設定し、合致する文献を検索及び精査した。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。

結果

検索された73報のうち、適格基準に合致した文献は1報であった。健康な高齢者において、一日当たりDHAを300 mg、EPAを100 mg、ARAを120 mg組み合わせた食品の摂取が、日本

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

語版 POMS の活気スコアによって評価される Positive Mood に対して有効性を示すと考えられた。試験食品摂取前と摂取 4 週目の活気スコア変化量 (平均値±標準誤差) は、介入群で 1.8 ± 0.7 、対照群で -0.5 ± 0.9 であり、群間で有意差が認められた ($p < 0.05$)。また、介入群の活気スコア平均値 (平均値±標準誤差) は、被験食品摂取前において 48.7 ± 1.3 、摂取 4 週目において 50.6 ± 1.3 であり、摂取前後で有意差が認められた ($p < 0.01$)。エビデンス総体において、気分の改善のエビデンスの強さは弱 (C) と判断した。

結論

一日当たり DHA を 300 mg、EPA を 100 mg、ARA を 120 mg 組み合わせた食品を摂取することにより、健康な高齢者において、前向きな気分 (頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど) の維持が期待できると判断した。なお、本研究レビューは 1 報 1 研究のみで実施したことや対象者が限定的であったことを考慮すると、今後の研究動向を継続的に観察し、さらなる検証の必要があると考えられた。

はじめに

(1) 論拠 [PRISMA #3: 論拠]

超高齢社会である現在の日本において、高齢者の良好なこころの状態を維持すること、つまり、こころの健康を維持することの重要性が高まっている。こころの健康を維持することは、「国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針 (いわゆる「健康日本 21 (第 2 次)」)」において、社会生活を営むために必要な機能を維持するために重要であると考えられている。また、社会生活を営むための機能を高齢になっても可能な限り維持していくことは、健康寿命の延伸につながることから、高齢者の健康の維持及び増進に役立つと考えられる。

ここで、こころの状態は、例えば POMS により気分として評価されており、DHA、EPA や ARA の摂取により気分が改善することが報告されている (1, 採用文献)。気分の改善に対しては、脳のシナプス可塑性の改善や神経細胞傷害の抑制が寄与すると考えられている (1)。シナプス可塑性に関しては、DHA、EPA の摂取 (2, 3)、あるいは ARA の摂取 (4) により改善することが報告されている。また、神経細胞傷害に関しては、EPA の摂取により抑制されることが報告されている (3)。

以上より、DHA、EPA、ARA には、気分を改善する作用があることが知られているが、DHA、EPA、ARA の組み合わせによるヒトの気分への影響を検証した研究レビューは報告されていない。そこで、リサーチクエスション「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健康な日本人成人の気分を改善するか。」を検証するために研究レビューを実施した。

なお、食事からの脂肪酸摂取量は地域や人種によって異なることが報告されており (5)、食事由来の DHA、EPA、ARA による影響が懸念される。そこで、対象者の範囲を明確に定める必要があると考え、対象者は日本人のみにすることとした。

(2) 目的 [PRISMA #4: 目的]

「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健康な日本人成人の気分を改善するか。」というリサーチクエスションに従い、健康な日本人成人 (P) を対象として、DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取 (I) による気分の改善 (O) を、DHA、EPA、ARA を含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいは DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取前 (C) と比較して明らかにすることを目的として、介入研究 (S) に限定して研究レビューを実施した。

方法

(1) プロトコールと登録 [PRISMA #5: プロトコールと登録]

本研究レビューを行うにあたり、事前にレビュープロトコールを設定した。レビュープロトコールの設定日は、2018 年 6 月 7 日であった。レビュープロトコールのデータベース等への事前登録は行わなかった。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

(2) 適格基準 [PRISMA #6: 適格基準]

・研究の特性

リサーチクエスションと適格基準となる PICOS の設定は、以下の通りとした。

RQ : リサーチクエスション

「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の気分を改善するか。」

P (Participants) : 参加者

健常な日本人成人 (妊産婦・授乳婦は除く)

I (Interventions) : 介入

DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取 (介入期間は限定しない)

C (Comparators) : 比較対照群

DHA、EPA、ARA を含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいは DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取前

O (Outcomes) : 評価項目

気分の改善

S (Study design) : 研究デザイン

介入研究

・報告の特性

適格基準となる報告の特性は、以下の通りとした。

言語 :

英語及び日本語

発表状態 :

公開・査読付きの原著論文

灰色文献は除外する

考慮した年数 :

各データベースの開設または掲載されている最初の
時点から検索日までの全期間

(3) 情報源 [PRISMA #7: 情報源]

文献データベースとして、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 Web、JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) を用いた。文献収集に関する著者への問い合わせや、ハンドサーチは不要と判断し、行わないこととした。

(4) 検索 [PRISMA #8: 検索]

検索は、システマティック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。最終検索日は、いずれのデータベースも2018年6月7日であった。検索対象期間は、データベースの開設あるいは掲載されている最初の時点から先述の検索日までに公開された研究を検索対象とし、網羅的に収集した。

PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 Web、JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) それぞれにおける検索式は、別紙様式 (V) -5 及び以下に記載した。

・PubMed

#	検索式
#1	"Docosahexaenoic Acids"[Mesh]
#2	docosahexaenoic[tiab] OR docosahexaenoate[tiab] OR DHA[tiab]
#3	docosahexaenoic[ot] OR docosahexaenoate[ot] OR DHA[ot]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"Eicosapentaenoic Acid"[Mesh]
#6	eicosapentaenoic[tiab] OR eicosapentaenoate[tiab] OR EPA[tiab]

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

#7	icosapentaenoic[tiab] OR icosapentaenoate[tiab] OR IPA[tiab]
#8	timnodonic[tiab] OR timnodonate[tiab]
#9	eicosapentaenoic[ot] OR eicosapentaenoate[ot] OR EPA[ot]
#10	icosapentaenoic[ot] OR icosapentaenoate[ot] OR IPA[ot]
#11	timnodonic[ot] OR timnodonate[ot]
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	"Arachidonic Acid"[Mesh]
#14	arachidonic[tiab] OR arachidonate[tiab] OR ARA[tiab] OR AA[tiab]
#15	eicosatetraenoic[tiab] OR eicosatetraenoate[tiab] OR ETA[tiab]
#16	icosatetraenoic[tiab] OR icosatetraenoate[tiab] OR ITA[tiab]
#17	arachidonic[ot] OR arachidonate[ot] OR ARA[ot] OR AA[ot]
#18	eicosatetraenoic[ot] OR eicosatetraenoate[ot] OR ETA[ot]
#19	icosatetraenoic[ot] OR icosatetraenoate[ot] OR ITA[ot]
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
#21	"Emotions"[Mesh]
#22	emotion[tiab] OR emotions[tiab] OR affect[tiab] OR affects[tiab] OR feeling[tiab] OR feelings[tiab] OR mood[tiab] OR moods[tiab] OR affection[tiab] OR affections[tiab] OR affectivity[tiab] OR affectivities[tiab] OR sentiment[tiab] OR sentiments[tiab]
#23	emotion[ot] OR emotions[ot] OR affect[ot] OR affects[ot] OR feeling[ot] OR feelings[ot] OR mood[ot] OR moods[ot] OR affection[ot] OR affections[ot] OR affectivity[ot] OR affectivities[ot] OR sentiment[ot] OR sentiments[ot]
#24	#21 OR #22 OR #23
#25	"Clinical Study"[Publication Type] OR "Clinical Studies as Topic"[Mesh]
#26	#4 AND #12 AND #20 AND #24 AND #25

• Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

#	検索式
#1	[mh "Docosahexaenoic Acids"]
#2	(docosahexaenoic or docosahexaenoate or DHA):ti, ab, kw
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Eicosapentaenoic Acid"]
#5	(eicosapentaenoic or eicosapentaenoate or EPA):ti, ab, kw
#6	(icosapentaenoic or icosapentaenoate or IPA):ti, ab, kw
#7	(timnodonic or timnodonate):ti, ab, kw
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	[mh "Arachidonic Acid"]
#10	(arachidonic or arachidonate or ARA or AA):ti, ab, kw
#11	(eicosatetraenoic or eicosatetraenoate or ETA):ti, ab, kw
#12	(icosatetraenoic or icosatetraenoate or ITA):ti, ab, kw
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	[mh Emotions]
#15	(emotion or emotions or affect or affects or feeling or feelings or mood or moods or affection or affections or affectivity or

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

	affectivities or sentiment or sentiments):ti, ab, kw
#16	#14 OR #15
#17	#3 AND #8 AND #13 AND #16

・ 医中誌 Web

#	検索式
#1	"Docosahexaenoic Acids"/TH
#2	"ドコサヘキサエン酸"/TA OR "DHA"/TA
#3	docosahexaenoic/TA OR docosahexaenoate/TA OR DHA/TA
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	"Eicosapentaenoic Acid"/TH
#6	"エイコサペンタエン酸"/TA OR "イコサペンタエン酸"/TA OR "チムノドン酸"/TA OR "EPA"/TA
#7	eicosapentaenoic/TA OR eicosapentaenoate/TA OR EPA/TA
#8	icosapentaenoic/TA OR icosapentaenoate/TA OR IPA/TA
#9	timnodonic/TA OR timnodonate/TA
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	"Arachidonic Acid"/TH
#12	"アラキドン酸"/TA
#13	arachidonic/TA OR arachidonate/TA OR ARA/TA OR AA/TA
#14	eicosatetraenoic/TA OR eicosatetraenoate/TA OR ETA/TA
#15	icosatetraenoic/TA OR icosatetraenoate/TA OR ITA/TA
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	感情/TH OR 情動/TH
#18	感情/TA OR 心情/TA OR 気分/TA OR 気持/TA OR 気持ち/TA OR 感じ/TA OR 感動/TA OR 激情/TA OR 精神状態/TA OR 情動/TA OR 喜怒哀楽/TA OR 情/TA OR 情感/TA OR 情緒/TA OR 機嫌/TA OR 情趣/TA OR 情調/TA
#19	emotion/TA OR emotions/TA OR affect/TA OR affects/TA OR feeling/TA OR feelings/TA OR mood/TA OR moods/TA OR affection/TA OR affections/TA OR affectivity/TA OR affectivities/TA OR sentiment/TA OR sentiments/TA
#20	#17 OR #18 OR #19
#21	臨床研究/TH OR 臨床試験/TH OR 臨床研究/TA OR 臨床試験/TA
#22	#4 AND #10 AND #16 AND #20 AND #21

・ JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580)

L 番号	検索式
L1	"ドコサヘキサエン酸"/AL OR "DHA"/AL
L2	docosahexaenoic/ALE OR docosahexaenoate/ALE OR DHA/ALE
L3	L1 OR L2
L4	"エイコサペンタエン酸"/AL OR "イコサペンタエン酸"/AL OR "チムノドン酸"/AL OR "EPA"/AL
L5	eicosapentaenoic/ALE OR eicosapentaenoate/ALE OR EPA/ALE
L6	icosapentaenoic/ALE OR icosapentaenoate/ALE OR IPA/ALE
L7	timnodonic/ALE OR timnodonate/ALE
L8	L4 OR L5 OR L6 OR L7

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

L9	“アラキドン酸”/AL
L10	arachidonic/ALE OR arachidonate/ALE OR ARA/ALE OR AA/ALE
L11	eicosatetraenoic/ALE OR eicosatetraenoate/ALE OR ETA/ALE
L12	icosatetraenoic/ALE OR icosatetraenoate/ALE OR ITA/ALE
L13	L9 OR L10 OR L11 OR L12
L14	“感情”/AL OR “心情”/AL OR “気分”/AL OR “気持”/AL OR “気持ち”/AL OR “感じ”/AL OR “感動”/AL OR “激情”/AL OR “精神状態”/AL OR “情動”/AL OR “喜怒哀楽”/AL OR “情”/AL OR “情感”/AL OR “情緒”/AL OR “機嫌”/AL OR “情趣”/AL OR “情調”/AL
L15	emotion/ALE OR emotions/ALE OR affect/ALE OR affects/ALE OR feeling/ALE OR feelings/ALE OR mood/ALE OR moods/ALE OR affection/ALE OR affections/ALE OR affectivity/ALE OR affectivities/ALE OR sentiment/ALE OR sentiments/ALE
L16	L14 OR L15
L17	“臨床研究”/AL OR “臨床試験”/AL
L18	L3 AND L8 AND L13 AND L16 AND L17

（5）研究の選択 [PRISMA#9: 研究の選択]

・スクリーニング方法に関して

検索により得られた文献に対して、文献のタイトル、抄録内容、書誌情報により、あらかじめ設定した除外基準に合致する文献を除外した（1次スクリーニング）。次に、1次スクリーニングを通過した文献の本文を確認し、あらかじめ設定した選択基準に合致する文献を選択して最終的な採用文献とした（2次スクリーニング）。

スクリーニングは、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断に不一致が生じた場合には、両者が協議の上で判断することとし、それでも不一致である場合には、レビューワーCに判断を委ねることとした。

・適格性に関して

該当する文献の選択は、（2）適格基準に基づいてスクリーニング基準を設定し、スクリーニングを実施した。以下にスクリーニング基準を記載した。

<1次スクリーニングの除外基準>

- ・明らかにヒトを対象としていない研究
- ・明らかに成人を対象としていない研究
- ・明らかに介入研究以外のデザインの研究
- ・明らかにDHA、EPA、ARAを組み合わせずして摂取させていない研究
- ・明らかに気分の指標を測定していない研究
- ・明らかに原著論文以外の出版形態
- ・明らかに査読なし論文
- ・明らかに日本語あるいは英語で記述されていない論文

<2次スクリーニングの選択基準>

- ・疾病に罹患していないヒトを対象としている研究
- ・日本人成人を対象としている研究
- ・介入研究
- ・DHA、EPA、ARAを組み合わせずして摂取させている研究
- ・気分の指標の結果を示している研究
- ・原著論文
- ・査読あり論文
- ・日本語あるいは英語で記述されている論文

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

・採択基準に関して

本研究レビューでは、食品に関する研究の異質性が無視できないことを考慮し、メタアナリシスによる定量的統合は計画しなかった。

(6) データの収集プロセス [PRISMA #10: データの収集プロセス]

採用文献について、別紙様式 (V) -7 にまとめた。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。採用文献のデータについて、文献中に記載がなく不明である場合には、著者に問い合わせることとした。

データの収集は、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断に不一致が生じた場合には、両者が協議の上で判断することとし、それでも不一致である場合には、レビューワーCに判断を委ねることとした。

(7) データ項目 [PRISMA #11: データ項目]

採用文献について、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、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、有害事象、査読の有無を確認及び抽出し、別紙様式 (V) -7 に記載した。

(8) 個々の研究のバイアスリスク [PRISMA #12: 個々の研究のバイアス・リスク]

採用文献について、バイアスリスク及び非直接性を、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 (6) に基づいてあらかじめ設定した基準により、「高 (-2)」、「中/不明 (-1)」、「低 (0)」の3段階で評価した。バイアスリスクの項目は、選択バイアス (ランダム化が行われているか、割り付けの隠蔽が行われているか)、実行バイアス (参加者、試験実施者の盲検化が行われているか)、検出バイアス (評価者の盲検化が行われているか)、症例減少バイアス

(Intention to treat (ITT) 解析が行われているか、不完全アウトカムデータが含まれていないか)、選択的アウトカム報告 (アウトカムがすべて報告されているか)、その他のバイアス (利益相反など試験結果に影響するバイアスがないか) とし、研究の質に影響を与えるリスクについて評価した。非直接性の項目は、対象 (研究対象集団の違い)、介入 (介入の違い)、対照 (比較の違い)、アウトカム (アウトカム測定の違い) とし、設定した PICO との乖離について評価した。

採用文献の研究内容について、文献中に記載がなく不明である場合には、著者に問い合わせることとした。

評価は、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断に不一致が生じた場合には、両者が協議の上で判断することとし、それでも不一致である場合には、レビューワーCを交えて協議により判断することとした。

(9) 要約尺度 [PRISMA #13: 要約尺度]

評価項目である気分の指標は連続変数であると考えられることから、効果量の尺度としては平均差を用いた。気分を評価する測定項目の平均値、試験食品摂取前後での群内平均差、群間平均差及びp値を採用文献から抽出した。

(10) 結果の統合 [PRISMA #14: 結果の統合]

本研究レビューでは、食品に関する研究の異質性が無視できないことを考慮し、メタアナリシスによる定量的統合は計画しなかった。

(11) 全研究のバイアスリスク [PRISMA #15: 全研究のバイアス・リスク]

気分のエビデンス総体について、バイアスリスク (個々の研究のバイアスリスクが高くないか)、非直接性 (個々の研究の非直接性が高くないか)、不精確 (信頼区間が広くないか)、非一貫性 (効果に一貫性があるか)、及びその他のリスク (出版バイアスがないか) を、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 (6) に基づいてあらかじめ設定した基準により、「高 (-2)」、「中/不明 (-1)」、「低 (0)」の3段階で評価した。出版バイアスは、UMIN 臨床試験登録システムを検索し、未報告の研究が存在するかどうかを確認することで判断した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

採用文献における不明な点については、著者に問い合わせることとした。

評価は、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断に不一致が生じた場合には、両者が協議の上で判断することとし、それでも不一致である場合には、レビューワーCを交えて協議により判断することとした。

(1 2) 追加的解析 [PRISMA # 16: 追加的解析]

本研究レビューでは、追加的解析を計画しなかった。

結果

(1) 研究の選択 [PRISMA # 17: 研究の選択]

検索式は、「DHA、EPA、ARA」と「気分」に関する語句を基に作成し、検索を行った。各データベースの検索式と検索結果を別紙様式 (V) -5 に記載した。PubMed から 35 報、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) から 56 報、医中誌 Web から 3 報、JDream III (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) から 15 報の、計 109 報の文献が検索された。

1 次スクリーニングでは 107 報を除外し、2 報が抽出された。次に、2 次スクリーニングを行い、文献の本文内容を確認し選定した結果、1 報が評価対象とする文献として採用された。文献の検索及び選定は、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断には不一致が生じなかった。

文献検索のフローチャートは別紙様式 (V) -6 に、2 次スクリーニングでの除外文献は理由とともに別紙様式 (V) -8 に記載した。

(2) 研究の特性 [PRISMA # 18: 研究の特性]

採用文献 1 報 1 研究の特性を別紙様式 (V) -7 に記載した。

Tokuda らの研究 (対象研究 1) は英語で記述されており、研究デザインは無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であった。健康な日本人高齢男性 115 名を参加者とし、DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の経口摂取群 (介入群) 57 名と DHA、EPA、ARA を含まないプラセボ食品の経口摂取群 (対照群) 58 名に分けていた。介入群には、一日当たり DHA を 300 mg、EPA を 100 mg、ARA を 120 mg 配合したソフトカプセル 6 粒を 4 週間毎日継続摂取させ、対照群には DHA、EPA、ARA を含まない精製オリーブ油を含むソフトカプセル 6 粒を同様に摂取させていた。脱落者は介入群、対照群ともに 1 名ずつで、介入群 56 名、対照群 57 名が試験を完了していた。解析対象除外者は介入群 5 名、対照群 8 名で、介入群 51 名、対照群 49 名を解析対象としていた。主要アウトカムは P300 潜時であり、副次アウトカムは P300 振幅、血漿リン脂質中の DHA、EPA、ARA 含量、食事からの DHA、EPA、ARA 摂取量、日本語版 POMS による気分状態評価であった。アウトカムの評価は試験食品の摂取前及び摂取 4 週間後に実施されていた。

(3) 研究内のバイアスリスク [PRISMA # 19: 研究内のバイアス・リスク]

採用文献 1 報 1 研究に関して、バイアスリスク及び非直接性を評価し、別紙様式 (V) -11a に記載した。

対象研究 1 のバイアスリスクについて、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であったため、選択バイアスリスク、実行バイアスリスク、検出バイアスリスクについてはいずれも低と判断した。不完全アウトカムデータリスクについては、アウトカムによって症例数の差はなかったため、リスク低と判断したものの、症例減少バイアスリスクについては、食事からの脂肪酸摂取量が増加した 12 名、気分に影響する事象があった 1 名の合計 13 名を除外する Per protocol set (PPS) 解析が行われていたため、高と判断した。選択的アウトカム報告リスクについては、報告のない評価項目もあったが、それらは先行文献 (7) において報告されていたため、低と判断した。また、その他のバイアスリスクについては、サントリーウェルネス株式会社が行った研究を実施し、支援を行った旨の記述があったため、高と判断した。

非直接性のうち対象については、対象者が高齢男性に限定されていたため、高と判断した。それ以外の介入、対照、アウトカムについては、PICO 設定と文献内容との間に乖離は認められなかったため、低と判断した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

以上より、バイアスリスクのまとめは中、非直接性のまとめは中と判断した。

バイアスリスク及び非直接性の評価は、レビューワーAとBが独立して実施した。レビューワーAとBの判断には不一致が生じなかった。

(4) 個別の研究の結果 [PRISMA #20: 個別の研究の結果]

対象研究1における試験食品摂取前後の活気スコア(平均値±標準誤差)は、介入群において48.7 ± 1.3から50.6 ± 1.3へ有意に増加し(p < 0.01)、対照群において49.9 ± 1.5から49.3 ± 1.5へ変動した。また、試験食品摂取前後での群内平均差(平均値±標準誤差)は、介入群において1.8 ± 0.7であり、対照群における-0.5 ± 0.9と比較して有意に高値(p < 0.05)であった。抑うつ-落込みスコア(平均値±標準誤差)は、介入群において45.6 ± 0.9から45.1 ± 0.9へ変動し、対照群において45.3 ± 0.9から45.2 ± 1.0へ変動した。また、試験食品摂取前後での群内平均差(平均値±標準誤差)は、介入群において-0.5 ± 0.6であり、対照群において-0.2 ± 0.4であった。緊張-不安スコア(平均値±標準誤差)は、介入群において43.0 ± 0.9から42.5 ± 1.0へ変動し、対照群において43.0 ± 0.9から43.4 ± 1.1へ変動した。また、試験食品摂取前後での群内平均差(平均値±標準誤差)は、介入群において-0.5 ± 0.7であり、対照群において0.4 ± 0.8であった。怒り-敵意スコア(平均値±標準誤差)は、介入群において43.8 ± 1.0から43.3 ± 0.8へ変動し、対照群において45.6 ± 1.1から44.9 ± 1.1へ変動した。また、試験食品摂取前後での群内平均差(平均値±標準誤差)は、介入群において-0.5 ± 0.7であり、対照群において-0.7 ± 0.8であった。疲労スコア(平均値±標準誤差)は、介入群において42.6 ± 1.0から42.6 ± 1.0へ変動し、対照群において43.0 ± 1.1から42.0 ± 0.9へ変動した。また、試験食品摂取前後での群内平均差(平均値±標準誤差)は、介入群において-0.1 ± 0.7であり、対照群において-1.0 ± 0.6であった。混乱スコア(平均値±標準誤差)は、介入群において44.2 ± 0.8から43.8 ± 0.9へ変動し、対照群において44.7 ± 1.0から44.1 ± 1.0へ変動した。また、試験食品摂取前後での群内平均差(平均値±標準誤差)は、介入群において-0.3 ± 0.6であり、対照群において-0.6 ± 0.6であった。

(5) 結果の統合 [PRISMA #21: 結果の統合]

本研究レビューでは、対象研究が1研究であったため、メタアナリシスによる定量的統合を実施しなかった。

(6) 全研究のバイアスリスク [PRISMA #22: 全研究のバイアス・リスク]

対象研究1研究から得られた気分の改善のアウトカムに対して、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアス(出版バイアス)を評価し、別紙様式(V)-13aに記載した。

気分の改善をアウトカムとした研究は1研究あり、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験1研究であった。バイアスリスクは中/不明、非直接性は中/不明、不精確は低と判断した。非一貫性については、対象研究が1研究のみであることから判断できなかったため、中/不明とした。出版バイアスについては、UMIN臨床試験登録システムを検索した結果、該当する研究は得られず研究レビューへの影響を判断できなかったため、中/不明とした。

以上より、対象研究で肯定的な結果が得られていたものの1研究のみであり、バイアスリスクの影響が否定できず対象が限定的であったため、最終的なエビデンスの強さは弱(C)と判断した。

(7) 追加的解析 [PRISMA #23: 追加的解析]

本研究レビューでは、追加的解析を実施しなかった。

考察

(1) エビデンスの要約 [PRISMA #24: エビデンスの要約]

・有効性について

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

本研究レビューは、「DHA、EPA、ARA を組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の気分を改善するか。」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、1 報 1 研究が採用され、POMS により評価される気分のうち、Positive Mood の評価に用いられる活気のスコアに対して、一日当たり DHA 300 mg、EPA 100 mg、ARA 120 mg を組み合わせて摂取することの有効性が示された。一方、Negative Mood の評価に用いられる緊張 - 不安、抑うつ - 落込み、怒り - 敵意、疲労、混乱の各スコアに対しては、有効性が確認されなかった。研究レビューのサマリーを別紙様式（V）-14 に記載した。

本研究レビューにより示された機能性は、DHA、EPA、ARA によるシナプス可塑性の改善作用や神経細胞傷害の抑制作用に対して一貫性があると考えられた。DHA、EPA、ARA を含む食品の摂取は、これらの作用機序により活気の改善に対して有効性を示すと考えられた。

以上より、本研究レビューにより示された機能性は、DHA、EPA、ARA の組み合わせにより示されると判断した。

・機能性関与成分の定量的同等性について

対象研究において肯定的な結果の得られた DHA、EPA、ARA の摂取量は、一日当たり DHA が 300 mg、EPA が 100 mg、ARA が 120 mg であった。当該製品は、一日当たり DHA が 300 mg、EPA が 100 mg、ARA が 120 mg 配合された製品であることから、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

・機能性関与成分の定性的同等性について

対象研究の被験食品に含まれる DHA、EPA、ARA はそれぞれ単一の化合物であり、定性的同等性は問題がないと考えられた。以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

・対象者について

対象研究は日本人を対象としたものであり、外挿性については問題ないと考えられた。対象研究で上昇が認められた活気のスコアは、高齢の日本人において性別に関わらず同程度であることが示されている (8)。また、日本人において血中 DHA、EPA、ARA 組成は、性別に関わらず同程度であることが報告されている (9)。さらに、ヒトにおける脂肪吸収能は非常に大きく、健常者では摂取した脂肪がほぼ定量的に吸収されることが報告されている (10) ことから、試験食品に含まれる脂肪酸はほぼ全量吸収されると考えられ、ヒトにおける脂肪吸収能は性別に関わらず同程度であると考えられる。

したがって、対象研究における被験者は男性のみであったが、高齢の日本人男女における活気のスコアが同程度であること、日本人男女の血中 DHA、EPA、ARA 組成、脂肪吸収能は同程度であることから、性差の影響は小さいと考えられた。このことから、当該製品の対象者は高齢者であると判断した。

以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと判断した。

・エビデンス総体について

全体のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアス（出版バイアス）は、それぞれ、中/不明、中/不明、低、中/不明、中/不明と考えられた。バイアスリスクについては、対象研究が PPS 解析を実施しているため例数減少に系統的な差が否定できないこと、サントリーウェルネス株式会社が研究を実施し、支援を行った記述があるため、利益相反のリスクが懸念されることから、中程度のバイアスリスクが懸念された。非直接性については、PICO で設定した健常な日本人成人という対象者を網羅する集団ではなかったが、その他の介入、比較対照、評価項目、研究デザインについては一致していた。そのため、対象者にのみ非直接性があると考えられた。非一貫性については、気分の改善のアウトカムに対して肯定的な結果が得られていたが、1 研究のみであるため判断できなかった。出版バイアスについては、UMIN 臨床試験登録システムを検索した結果、該当する研究が得られなかったことから、研究レビューへの影響は判断できなかった。

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

・有害事象について

対象研究に関する先行文献 (7) において、副作用は認められず群間で有害事象の発生に有意差がなかったとの記載があり、試験食品摂取による有害事象は認められなかったと考えられた。

・研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性について

本研究レビューにおけるアウトカム指標は気分である。対象研究で用いられている POMS は、日本人において妥当性が得られ学術的に広くコンセンサスが得られている気分の評価指標であり、Positive Mood や Negative Mood といった気分の主観的側面の評価に用いられている (8, 11, 採用文献)。対象研究においてスコアの上昇が認められ有効性が示された活気は、Positive Mood に関する質問項目である。当該製品の表示しようとする機能性は、Positive Mood を分かり易く表現するために「前向きな気分」と和訳し、括弧書きとして「頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど」という文言を記載している。この文言は、Positive Mood (前向きな気分) に関連する POMS の質問項目である「頭がさえわたる」、「生き生きする」、「積極的な気分だ」、「活気がわいてくる」を反映したものである (11)。

以上より、本研究レビューで示された DHA、EPA、ARA の組み合わせによる有効性は、当該製品の表示しようとする機能性「前向きな気分 (頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど) を維持する」に適用できると判断した。

以上、各項の考察より、健康な高齢者において、一日当たり DHA を 300 mg、EPA を 100 mg、ARA を 120 mg 組み合わせた食品を摂取することにより、前向きな気分 (頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど) の維持が期待できると考えられた。

(2) 限界 [PRISMA # 25a: 研究レベルとアウトカムレベルでの限界], [PRISMA # 25b: レビューレベルでの限界]

本研究レビューにはいくつかの限界と問題点があった。

対象については、対象研究の被験者が高齢男性に限られていたため、対象集団は限定的であった。

介入については、対象研究では被験食品に用いられている原料の由来についての記述がなかったため、DHA、EPA、ARA の基原の違いによる影響は不明であった。対象研究で効果が認められた摂取量は一日当たり DHA 300 mg、EPA 100 mg、ARA 120 mg の組み合わせであり、それ以外の摂取量での有効性については不明であった。また、対象研究の摂取期間は 4 週間であり、それ以外の摂取期間での有効性については不明であることも、本研究レビューの限界と考えられた。

アウトカムについては、本研究レビューにおけるアウトカムは気分の改善であり、対象研究では日本語版 POMS による気分状態を評価し、活気のスコアによって評価される Positive Mood に対して有効性を報告していた。一方、Negative Mood を評価する緊張 - 不安、抑うつ - 落ち込み、怒り - 敵意、疲労、混乱の各スコアに対しては有効性が確認されなかった。

バイアスリスクについては、対象研究は無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であったが、食事からの脂肪酸摂取が変化した者、気分に影響する事象があった者を除外する PPS 解析が行われていたため、症例減少バイアスが懸念された。さらに、サントリーウエルネス株式会社が研究を実施し、支援を行った記述があったため、利益相反のリスクが懸念された。

出版バイアスについては、UMIN 臨床試験登録システムを検索した結果、該当する研究が得られなかったことから、研究レビューへの影響は判断できなかった。

また、本研究レビューでは、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 Web、JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) の 4 つのデータベースを用いて、英語と日本語の両方でレビュー対象文献の収集を行ったが、採用文献を日本語あるいは英語で記述された文献に限定したため、言語によるバイアスが懸念された。

以上の限界と問題点に加えて、1 報 1 研究のみで研究レビューを実施したことを考慮する

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

と、本研究レビューに関連する今後の研究の動向については、継続的に観察を行いさらなる検証の必要があると考えられた。

(3) 結論 [PRISMA #26: 結論]

本研究レビューの結果、健康な高齢者において、一日当たり DHA を 300 mg、EPA を 100 mg、ARA を 120 mg 組み合わせた食品を摂取することにより、前向きな気分（頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど）の維持が期待できると判断した。本研究レビューを 1 報 1 研究のみで実施したことや対象者が限定的であったことを考慮すると、本研究レビューに関連する今後の研究の動向については、継続的に観察を行いさらなる検証の必要があると考えられた。

参考文献

1. Fontani G., *et al.*, Eur. J. Clin. Invest.; 35: 691-699. (2005)
2. McGahon BM., *et al.*, Neuroscience; 94: 305-314. (1999)
3. Kelly L., *et al.*, Neurobiol. Aging; 32: 2318.e1-15. (2011)
4. Kotani S., *et al.*, Neurosci. Res.; 46: 453-461. (2003)
5. Elmadfa I., *et al.*, Ann. Nutr. Metab.; 56-75. (2009)
6. 福井次矢ら, Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014(医学書院). (2014)
7. Tokuda H., *et al.*, J. Oleo Sci.; 64: 633-644. (2015)
8. 横山和仁ら, 日本版 POMS 手引第 9 版(金子書房). (2013)
9. Otsuka R., *et al.*, Lipids; 48: 719-727. (2013)
10. 菅野道廣ら, 油脂; 66: 58-64. (2013)
11. Oda S., *et al.*, Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.; 88: 253-259. (1999)

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 [PRISMA #27: 資金源]

資金源はサントリーウエルネス株式会社であった。本研究レビューはサントリーウエルネス株式会社の研究員 2 名（レビューワーA, B）により実施された。両者の意見が不一致である場合は、サントリーMONOZUKURI エキスパート株式会社の研究員 1 名（レビューワーC）の意見が反映された。

各レビューワーの役割

本研究レビューは 3 名のレビューワーにより実施した。

・レビューワーA :

リサーチクエスションの設定、プロトコルの作成、データベースの検索、スクリーニング、質の評価、構造化抄録の作成、届出書の作成

・レビューワーB :

データベースの検索、スクリーニング、質の評価

・レビューワーC :

プロトコルの妥当性確認、質の評価の妥当性確認、届出書の確認

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: サントリー オメガエイド

タイトル: DHA、EPA、ARAの組み合わせによる気分の維持に関するシステマティックレビュー

リサーチクエスチョン: DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の気分を維持するか。

日付: 2018年6月7日

検索者: レビューワーAとB

①PubMed(検索日:2018年6月7日)

#	検索式	文献数
#1	"Docosahexaenoic Acids"[Mesh]	7,684
#2	docosahexaenoic[tiab] OR docosahexaenoate[tiab] OR DHA[tiab]	17,038
#3	docosahexaenoic[ot] OR docosahexaenoate[ot] OR DHA[ot]	1,589
#4	#1 OR #2 OR #3	18,167
#5	"Eicosapentaenoic Acid"[Mesh]	5,515
#6	eicosapentaenoic[tiab] OR eicosapentaenoate[tiab] OR EPA[tiab]	17,722
#7	icosapentaenoic[tiab] OR icosapentaenoate[tiab] OR IPA[tiab]	4,405
#8	timnodonic[tiab] OR timnodonate[tiab]	20
#9	eicosapentaenoic[ot] OR eicosapentaenoate[ot] OR EPA[ot]	1,018
#10	icosapentaenoic[ot] OR icosapentaenoate[ot] OR IPA[ot]	165
#11	timnodonic[ot] OR timnodonate[ot]	0
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	23,000
#13	"Arachidonic Acid"[Mesh]	18,134
#14	arachidonic[tiab] OR arachidonate[tiab] OR ARA[tiab] OR AA[tiab]	102,279
#15	eicosatetraenoic[tiab] OR eicosatetraenoate[tiab] OR ETA[tiab]	18,432
#16	icosatetraenoic[tiab] OR icosatetraenoate[tiab] OR ITA[tiab]	1,435
#17	arachidonic[ot] OR arachidonate[ot] OR ARA[ot] OR AA[ot]	1,573
#18	eicosatetraenoic[ot] OR eicosatetraenoate[ot] OR ETA[ot]	139
#19	icosatetraenoic[ot] OR icosatetraenoate[ot] OR ITA[ot]	18
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	124,123
#21	"Emotions"[Mesh]	213,632
#22	emotion[tiab] OR emotions[tiab] OR affect[tiab] OR affects[tiab] OR feeling[tiab] OR feelings[tiab] OR mood[tiab] OR moods[tiab] OR affection[tiab] OR affections[tiab] OR affectivity[tiab] OR affectivities[tiab] OR sentiment[tiab] OR sentiments[tiab]	934,344
#23	emotion[ot] OR emotions[ot] OR affect[ot] OR affects[ot] OR feeling[ot] OR feelings[ot] OR mood[ot] OR moods[ot] OR affection[ot] OR affections[ot] OR affectivity[ot] OR affectivities[ot] OR sentiment[ot] OR sentiments[ot]	14,758
#24	#21 OR #22 OR #23	1,085,372
#25	"Clinical Study"[Publication Type] OR "Clinical Studies as Topic"[Mesh]	1,084,557
#26	#4 AND #12 AND #20 AND #24 AND #25	35

②Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)(検索日:2018年6月7日)

#	検索式	文献数
#1	[mh "Docosahexaenoic Acids"]	1,046
#2	(docosahexaenoic or docosahexaenoate or DHA):ti,ab,kw	3,058
#3	#1 OR #2	3,059
#4	[mh "Eicosapentaenoic Acid"]	939
#5	(eicosapentaenoic or eicosapentaenoate or EPA):ti,ab,kw	2,544
#6	(icosapentaenoic or icosapentaenoate or IPA):ti,ab,kw	1,090
#7	(timnodonic or timnodonate):ti,ab,kw	2
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	2,948
#9	[mh "Arachidonic Acid"]	334
#10	(arachidonic or arachidonate or ARA or AA):ti,ab,kw	5,303
#11	(eicosatetraenoic or eicosatetraenoate or ETA):ti,ab,kw	577
#12	(icosatetraenoic or icosatetraenoate or ITA):ti,ab,kw	101
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	5,955
#14	[mh Emotions]	15,660
#15	(emotion or emotions or affect or affects or feeling or feelings or mood or moods or affection or affections or affectivity or affectivities or sentiment or sentiments):ti,ab,kw	105,404
#16	#14 OR #15	112,394
#17	#3 AND #8 AND #13 AND #16	56

③医中誌Web(検索日:2018年6月7日)

#	検索式	文献数
#1	"Docosahexaenoic Acids"/TH	2,145
#2	"ドコサヘキサエン酸"/TA OR "DHA"/TA	2,969
#3	docosahexaenoic/TA OR docosahexaenoate/TA OR DHA/TA	2,694
#4	#1 OR #2 OR #3	4,000
#5	"Eicosapentaenoic Acid"/TH	4,624
#6	"エイコサペンタエン酸"/TA OR "イコサペンタエン酸"/TA OR "チムドン酸"/TA OR "EPA"/TA	42,799
#7	eicosapentaenoic/TA OR eicosapentaenoate/TA OR EPA/TA	42,397
#8	icosapentaenoic/TA OR icosapentaenoate/TA OR IPA/TA	10,064
#9	timnodonic/TA OR timnodonate/TA	0
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	54,031
#11	"Arachidonic Acid"/TH	3,849
#12	"アラキドン酸"/TA	4,292
#13	arachidonic/TA OR arachidonate/TA OR ARA/TA OR AA/TA	83,959
#14	eicosatetraenoic/TA OR eicosatetraenoate/TA OR ETA/TA	74,667
#15	icosatetraenoic/TA OR icosatetraenoate/TA OR ITA/TA	72,027
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	227,554
#17	感情/TH OR 情動/TH	58,944
#18	感情/TA OR 心情/TA OR 気分/TA OR 気持/TA OR 気持ち/TA OR 感じ/TA OR 感動/TA OR 激情/TA OR 精神状態/TA OR 情動/TA OR 喜怒哀楽/TA OR 情/TA OR 情感/TA OR 情緒/TA OR 機嫌/TA OR 情趣/TA OR 情調/TA	199,081
#19	emotion/TA OR emotions/TA OR affect/TA OR affects/TA OR feeling/TA OR feelings/TA OR mood/TA OR moods/TA OR affection/TA OR affections/TA OR affectivity/TA OR affectivities/TA OR sentiment/TA OR sentiments/TA	4,928
#20	#17 OR #18 OR #19	245,076
#21	臨床研究/TH OR 臨床試験/TH OR 臨床研究/TA OR 臨床試験/TA	134,625
#22	#4 AND #10 AND #16 AND #20 AND #21	3

④JDreamⅢ(JSTPlus + JMEDPlus + JST7580)(検索日:2018年6月7日)

L番号	検索式	文献数
L1	"ドコサヘキサエン酸"/AL OR "DHA"/AL	23,314
L2	docosahexaenoic/ALE OR docosahexaenoate/ALE OR DHA/ALE	18,996
L3	L1 OR L2	23,456
L4	"エイコサペンタエン酸"/AL OR "イコサペンタエン酸"/AL OR "チムドン酸"/AL OR "EPA"/AL	88,460
L5	eicosapentaenoic/ALE OR eicosapentaenoate/ALE OR EPA/ALE	83,883
L6	icosapentaenoic/ALE OR icosapentaenoate/ALE OR IPA/ALE	44,957
L7	timnodonic/ALE OR timnodonate/ALE	1
L8	L4 OR L5 OR L6 OR L7	132,938
L9	"アラキドン酸"/AL	25,839
L10	arachidonic/ALE OR arachidonate/ALE OR ARA/ALE OR AA/ALE	688,621
L11	eicosatetraenoic/ALE OR eicosatetraenoate/ALE OR ETA/ALE	172,481
L12	icosatetraenoic/ALE OR icosatetraenoate/ALE OR ITA/ALE	133,800
L13	L9 OR L10 OR L11 OR L12	990,669
L14	"感情"/AL OR "心情"/AL OR "気分"/AL OR "気持"/AL OR "気持ち"/AL OR "感じ"/AL OR "感動"/AL OR "激情"/AL OR "精神状態"/AL OR "情動"/AL OR "喜怒哀楽"/AL OR "情"/AL OR "情感"/AL OR "情緒"/AL OR "機嫌"/AL OR "情趣"/AL OR "情調"/AL	3,619,841
L15	emotion/ALE OR emotions/ALE OR affect/ALE OR affects/ALE OR feeling/ALE OR feelings/ALE OR mood/ALE OR moods/ALE OR affection/ALE OR affections/ALE OR affectivity/ALE OR affectivities/ALE OR sentiment/ALE OR sentiments/ALE	117,929
L16	L14 OR L15	3,704,624
L17	"臨床研究"/AL OR "臨床試験"/AL	336,328
L18	L3 AND L8 AND L13 AND L16 AND L17	15

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。

PubMed(n = 35)
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (n = 56)
医中誌Web(n = 3)
JDreamⅢ (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) (n = 15)

データベース検索により
特定された文献(n = 109)

他の情報源から特定された文献(n = 0)

1次スクリーニングの対象文献
(n = 109)

除外文献
(n = 107)

本文を入手し、適格基準に合致しているかを
精査した文献(n = 2)

本文を精査した結果、
除外すべき理由があり
除外した文献(n = 1)

データの統合に用いた文献数(n = 1)

メタアナリシスを行った文献数(n = 0)

【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。

採用文献リスト

商品名: サントリー オメガエイド

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	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	有害事象	査読の有無
1	Hisanori Tokuda ¹⁾ , Toshiaki Sueyasu ¹⁾ , Hiroshi Kawashima ¹⁾ , Hiroshi Shibata ¹⁾ , Yoshihiko Koga ²⁾ 1) Institute for Health Care Science, Suntory Wellness Ltd. 2) Department of Neuropsychiatry, Kyorin University School of Medicine	J. Oleo Sci.; 66: 713-721. (2017)	Long-chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation Improves Mood in Elderly Japanese Men	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	東京都中央区(先行文献に記載)	健康な日本人高齢男性115名(55-64歳)	DHA、EPA、ARAを含有するソフトカプセル6粒(DHA: 300 mg/day、EPA: 100 mg/day、ARA: 120 mg/day)を、4週間毎日継続摂取	DHA、EPA、ARAを含有せず、精製オリーブオイルを含有するソフトカプセル6粒を、4週間毎日継続摂取	PPS 試験参加者: 全体: 男性115名 介入群: 男性57名 対照群: 男性58名 解析対象者: 介入群: 男性51名(平均59.1±0.4歳) 対照群: 男性49名(平均59.7±0.4歳) 層別解析: 実施せず	・P300潜時(先行文献に記載) (試験食品摂取前及び摂取4週間後に実施)	・P300振幅(先行文献に記載) ・血漿リン脂質中のDHA、EPA、ARA含量 ・食事からのDHA、EPA、ARA摂取量 ・日本語版Profile of Mood States (POMS)による気分状態評価 (試験食品摂取前および摂取4週間後に実施)	先行文献において、副作用は認められず群間で有害事象の発生に有意差がなかったとの記載あり	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: サントリー オメガエイド

No.	筆頭著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Tokuda H.	J. Oleo Sci.; 64: 633-644. (2015)	Low Doses of Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids Affect Cognitive Function in Elderly Japanese Men: A Randomized Controlled Trial.	気分の指標の結果を示している研究でないため

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：サントリー オメガエイド

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Fontani G., <i>et al.</i> , Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. <i>Eur. J. Clin. Invest.</i> ; 35: 691-699. (2005)
2	McGahon B.M., <i>et al.</i> , Age-related changes in synaptic function: analysis of the effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids. <i>Neuroscience</i> ; 94: 305-314. (1999)
3	Kelly L., <i>et al.</i> , The polyunsaturated fatty acids, EPA and DPA exert a protective effect in the hippocampus of the aged rat. <i>Neurobiol. Aging</i> ; 32: 2318.e1-2318.e15. (2011)
4	Kotani S., <i>et al.</i> , Synaptic plasticity preserved with arachidonic acid diet in aged rats. <i>Neurosci. Res.</i> ; 46: 453-461. (2003)
5	Elmadfa I., <i>et al.</i> , Fats and fatty acid requirements for adults. <i>Ann. Nutr. Metab.</i> ; 56-75. (2009)
6	福井次矢ら, Minds診療ガイドライン作成の手引き2014(医学書院). (2014)
7	Tokuda H., <i>et al.</i> , Low doses of long-chain polyunsaturated fatty acids affect cognitive function in elderly Japanese men: a randomized controlled trial. <i>J. Oleo Sci.</i> ; 64: 633-644. (2015)
8	横山和仁ら, 日本版POMS手引第9版(金子書房). (2013)
9	Otsuka R., <i>et al.</i> , Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. <i>Lipids</i> ; 48: 719-727. (2013)
10	菅野道廣ら, 油脂の栄養[第2回]基礎知識(2)と消化吸収. <i>油脂</i> ; 66: 58-64. (2013)
11	Oda S., <i>et al.</i> , Relaxation effects in humans of underwater exercise of moderate intensity. <i>Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.</i> ; 88: 253-259. (1999)

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。

エビデンス総体の質評価シート

商品名: サントリー オメガエイド

対象	健常な日本人成人(妊産婦・授乳婦は除く)
介入	DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取
対照	DHA、EPA、ARAを含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいはDHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取前

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/不明(-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

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
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*)	エビデンスの強 さ**	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)		
気分の改善	無作為化二 重盲検プラセ ボ対照並行 群間比較試 験/1	-1	-1	0	-1	-1	弱(C)	NA	定性的レビューのため統合しなかった。						

コメント(該当するセルに記入)

気分の改善		対象研究が 1研究であ り、バイア スリスクが中 である	対象研究が 1研究であ り、非直接 性が中であ る			対象研究が 1研究であ り、不明で ある	UMIN臨床 試験登録シ ステム検索 の結果、該 当する研究 はなく不明 である									
-------	--	------------------------------------------	---------------------------------------	--	--	-------------------------------	------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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)-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: サントリー オメガエイド

リサーチ クエスチョン	DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の気分を改善するか。
P	健常な日本人成人(妊産婦・授乳婦は除く)
I(E)	DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取
C	DHA、EPA、ARAを含まないプラセボ食品の経口摂取、あるいはDHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の経口摂取前

O	気分の改善
バイアスリスクの まとめ	バイアスリスクについては、対象研究が無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であったため、選択バイアスリスク、実行バイアスリスク、検出バイアスリスクについてはいずれも低と判断した。不完全アウトカムデータリスクについては、アウトカムによって症例数の差はなかったため、リスク低と判断したものの、症例減少バイアスリスクは、PPS解析が行われていたため、高と判断した。選択的アウトカム報告リスクについては、報告のない評価項目もあったが、それらは先行文献において報告されていたため、低と判断した。また、その他のバイアスリスクについては、サントリーウエルネス株式会社が研究を実施し、支援を行った旨の記述があったため、高と判断した。以上より、バイアスリスクのまとめは中と判断した。
非直接性の まとめ	非直接性のうち対象については、対象者が高齢男性に限定されていたため、リスク高と判断した。それ以外の介入、対照、アウトカムについては、PICOS設定と文献内容との間に乖離は認められなかったため、リスク低と判断した。以上より、非直接性のまとめは中と判断した。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性については、対象研究が1研究のみであることから判断できなかったため、中/不明とした。出版バイアスについては、UMIN臨床試験登録システムを検索した結果、該当する研究は得られず研究レビューへの影響を判断できなかったため、中とした。
コメント	対象研究で肯定的な結果が得られていたものの1研究のみであり、バイアスリスクの影響が否定できず対象が限定的であったため、最終的なエビデンスの強さは弱(C)と判断した。

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：サントリー オメガエイド

本研究レビューは、「DHA、EPA、ARAを組み合わせた食品の摂取は健常な日本人成人の気分を改善するか。」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、1報1研究が採用され、POMSの活気スコアによって評価されるPositive Moodに対して、一日当たりDHA 300 mg、EPA 100 mg、ARA 120 mgを組み合わせて摂取することの有効性が示された。

(1) 食品性状(食品の消化性、機能性関与成分以外の含有成分が機能性関与成分に与える影響等)

対象研究で用いられた被験食品は、ソフトカプセルの食品であった。当該製品もソフトカプセルの食品であり、崩壊性は担保されていることから、消化性に差異はないと考えられた。

以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

(2) 対象者

対象研究は日本人を対象としたものであり、外挿性については問題ないと考えられた。対象研究で上昇が認められた活気スコアは、高齢の日本人において性別に関わらず同程度であることが示されている(8)。また、日本人において血中DHA、EPA、ARA組成は、性別に関わらず同程度であることが報告されている(9)。さらに、ヒトにおける脂肪吸収能は非常に大きく、健常者では摂取した脂肪がほぼ定量的に吸収されることが報告されている(10)ことから、試験食品に含まれる脂肪酸はほぼ全量吸収されると考えられ、ヒトにおける脂肪吸収能は性別に関わらず同程度であると考えられる。

したがって、対象研究における被験者は男性のみであったが、高齢の日本人男女における活気スコアが同程度であること、日本人男女の血中DHA、EPA、ARA組成、脂肪吸収能は同程度であることから、性差の影響は小さいと考えられた。このことから、当該製品の対象者は高年齢者であると判断した。

以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと判断した。

(3) 機能性関与成分の定性的性状

対象研究の被験食品に含まれるDHA、EPA、ARAはそれぞれ単一の化合物であり、定性的同等性は問題がないと考えられた。

以上より、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

(4) 一日当たりの摂取目安量

対象研究において肯定的な結果の得られたDHA、EPA、ARAの摂取量は、一日当たりDHAが300 mg、EPAが100 mg、ARAが120 mgであった。当該製品は、一日当たりDHAが300 mg、EPAが100 mg、ARAが120 mg配合された製品であることから、本研究レビューの結果を機能性の根拠として差し支えないと考えられた。

(5) 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

本研究レビューにおけるアウトカム指標は気分である。対象研究で用いられているPOMSは、日本人において妥当性が得られ学術的に広くコンセンサスが得られている気分の評価指標であり、Positive MoodやNegative Moodといった気分の主観的側面の評価に用いられている(8,11,採用文献)。対象研究においてスコアの上昇が認められ有効性が示された活気は、Positive Moodに関する質問項目である。当該製品の表示しようとする機能性は、Positive Moodを分かり易く表現するために「前向きな気分」と和訳し、括弧書きとして「頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど」という文言を記載している。この文言は、Positive Mood(前向きな気分)に関連するPOMSの質問項目である「頭がさえわたる」、「生き生きする」、「積極的な気分だ」、「活気がわいてくる」を反映したものである(11)。

以上より、本研究レビューで示されたDHA、EPA、ARAの組み合わせによる有効性は、当該製品の表示しようとする機能性「前向きな気分(頭がさえわたること、生き生きすること、積極的な気分であること、活気がわいてくることなど)を維持する」に適用できると判断した。

以上、各項より本研究レビューで示されたDHA、EPA、ARAの組み合わせによる有効性は、当該製品の表示しようとする機能性に適用できると考えられた。

【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ため注意すること。