

機能性の科学的根拠に関する点検表
 (※届出成分DHA・EPAの合算(血中中性脂肪低減)についての根拠を記載)

1. 製品概要

商品名	リフレの DHA&EPA
機能性関与成分名	DHA・EPA
表示しようとする機能性(下線部)	<u>本品にはDHAとEPAが含まれます。</u> <u>DHAには、認知機能の一部である、数・ことば・図形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)と、DHA・EPAには、血中中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。</u>

2. 科学的根拠

【臨床試験(ヒト試験)及び研究レビュー共通事項】

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

最終製品を用いた臨床試験(ヒト試験)

(研究計画の事前登録)

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

(臨床試験(ヒト試験)の実施方法)

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

(臨床試験(ヒト試験)の結果)

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

別紙様式（V）-1 【添付ファイル用】



- 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。

別紙様式（V）-1 【添付ファイル用】

- 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}。

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。）

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：最終製品「リフレの DHA & EPA」に含有する機能性関与成分 DHA・EPA による血中中性脂肪低下作用に関するシステムティックレビュー

商品名：リフレの DHA & EPA

機能性関与成分名：DHA・EPA

表示しようとする機能性：本品には DHA と EPA が含まれます。DHA には、認知機能の一部である、数・ことば・図形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)と、DHA・EPA には、血中中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。

作成日：2016 年 3 月 9 日

届出者名：株式会社リフレ

抄 錄

【目的】

DHA・EPA の「血中中性脂肪低下作用」における有効臨床投与量の探索を目的に調査を実施した。

【方法】

データ源：PubMed と CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews, 以下コクランレビュー) を基本として、日本人の外挿性を検討する目的で、医学中央誌（以下医中誌）のデータソースも活用した。

- | | |
|------------|-----------------------------------|
| P (対象者) | : 健常成人* (中性脂肪値が正常高値からやや高め**の者を含む) |
| I (介入) | : DHA もしくは EPA の経口摂取によるもの |
| C (比較) | : DHA もしくは EPA の介入なし |
| O (アウトカム) | : 中性脂肪低下に対する効果の有無 |
| S (研究デザイン) | : ランダム化比較試験（以下、RCT と略す） |
| 研究の評価 | : 定性的研究レビュー |

*健常成人とは、未成年者、疾病に罹患している者、妊娠婦（妊娠を計画している者を含む。）及び授乳婦を除く者を指す。

**中性脂肪値が正常高値からやや高めとは、中性脂肪値が 120～199 mg/dL を指す。

<各レビューワーの役割>

レビューワー	担当	
A	Y. I	プロトコールの作成、エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、エビデンス総体の評価、統合、SR レポートの作成
B	K. H	エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、SR レポートの作成
C	M. T	エビデンスの収集（最終評価）、SR レポートの承認

【結果】

検索により得られた 54 報の RCT 論文を精査した結果、47 報を除外すべき理由により除外した。残りの 7 報には有効投与量の記載があり、データ評価に用いた。データ評価に用いた 7 報のうち 5 報は、DHA・EPA の摂取による中性脂肪低下作用の有効性を認めていた。

なお、データ評価に用いた 7 報のうち 3 報においては、中性脂肪値が正常高値からやや高めの者を含んでいる恐れがあった。そこで、これら 3 報と、残りの 4 報に分けて追加的に解析した結果、それぞれ 3 報、2 報が DHA・EPA の摂取による中性脂肪低下作用の有効性を認めている。

【結論】

本研究レビューにより、DHA・EPA の摂取は中性脂肪低下に有効であることが示された。また、日本人への外挿性を鑑みると、血中中性脂肪低下作用に対する有効臨床投与量は、DHA・EPA の総量として 860 mg 以上/日であると考えられた。

はじめに

<論拠>

DHA・EPA は古くから食経験が豊富で、安全性が十分示されていると同時に、血中脂質の正常化により循環器系に好ましい影響を及ぼすことが明らかになっている。

一方で、DHA・EPA の中性脂肪の低下作用については、個別の研究は実施されているものの、健常成人に着目して研究成果全体をまとめたレビューは限られている。そこで、本研究レビューを実施した。

<目的>

- P (対象者) : 健常成人
- I (介入) : DHA もしくは EPA の経口摂取によるもの
- C (比較) : DHA もしくは EPA の介入なし
- O (アウトカム) : 中性脂肪の低下に対する効果の有無
- S (研究デザイン) : RCT

方法

<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」の結果報告にあるデータ抽出方法を参考に以下の通りプロトコールを作成して文献を抽出した。

プロトコールについては公的なデータベースに未登録である。追加的な解析は実施していない。

<適格基準>

【研究の特性】

P (対象者)	: 健常成人
I (介入)	: DHA もしくは EPA の経口摂取によるもの
C (比較)	: DHA もしくは EPA の介入なし
O (アウトカム)	: 中性脂肪の低下に対する効果の有無
S (研究デザイン)	: RCT

- ・言語：英語（PubMed、コクランレビュー）、日本語（医中誌）
- ・考慮した年数：PubMed 1946～2014年
コクランレビュー～2014年
医中誌～2014年
- ・発表状態：公開

<情報源>

- ・英語文献：PubMed、コクランレビュー
- ・日本語文献：医中誌
- ・最終検索日：2014年10月10日

<検索>

【英語文献】

データベース：PubMed（2014/10/10）

#	検索式	文献数
1	omega-3 or docosahexaenoic-acid or eicosapentaenoic-acid	23722
2	Filters "Meta-analysis"	374
3	Filters "Systematic reviews"	69
4	Filters "Randomized controlled trial"	2716

データベース：コクランレビュー（2014/10/10）

#	検索式	文献数
1	omega-3 or docosahexaenoic-acid or eicosapentaenoic-acid	115

データベース：医中誌（2014/10/10）

#	検索式	文献数
1	(オメガ3脂肪酸/TH or N3脂肪酸/AL)	5799
2	#1 and (PT=原著論文)	1214
3	#2 and (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム)	209

化比較試験)	
【別紙様式(V)-5 参照】	

＜研究の選択・除外＞

・PubMed に関しては、機能性関与成分名およびそのシソーラス用語(MeSH term)を含むものを検索した。その後、発表形式について Limits 機能を用いて絞り込みを実施した。

- ・コクランレビューについては、成分名を含むものを検索した。
- ・医中誌については、成分名と臨床試験に関するシソーラス用語で検索を実施し、絞り込み機能を用いて原著論文に絞り込んだ。その後、同様に絞り込み機能を用いてノイズ除去の為、症例報告を除去した。

【別紙様式(V)-5 参照】

＜データの抽出過程＞

PICOSに基づき、対象違い、介入違い、対照違い、アウトカム違い等を除去し、健常成人に対するDHA・EPAの経口投与による効果を中性脂肪低下作用について評価したヒト介入試験を抽出した。

【別紙様式(V)-6 参照】

＜データ項目＞

評価対象文献において、文献番号、代表著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICOS、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、アウトカム、害、査読の有無について記載した。

【別紙様式(V)-7 参照】

＜個々の研究のバイアス・リスク＞

評価対象文献において選択バイアス、盲検性のバイアス（参加者、アウトカム評価者）、症例減少バイアス、選択的アウトカム報告、その他のバイアス、非直接性について評価した。

【別紙様式(V)-11a 参照】

＜要約尺度＞

評価対象文献の効果指標、各群内の前後の平均値・平均値差・p値、介入群と対照群間の平均値差・p値を評価した。

【別紙様式(V)-11a 参照】

＜結果の統合＞

評価対象文献の各群内の前後の平均値・平均値差、介入群と対照群間の平均値差について評価した。定性的な研究レビューであるため、各結果は統合していない。

【別紙様式(V)-13a 参照】

＜全研究のバイアス・リスク＞

評価対象文献のバイアス・リスク、非直接性、不正確性、非一貫性、その他

のバイアスについて個々の研究バイアス・リスクを反映し評価した。
【別紙様式(V)-13a 参照】

＜追加的な解析＞

中性脂肪値が正常高値からやや高めの者が含まれたデータを使用しているため、疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした追加的な解析を実施した。

＜各レビューワーの役割＞

レビューワー	担当	
A	Y. I	プロトコールの作成、エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、エビデンス総体の評価、統合、SR レポートの作成
B	K. H	エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、SR レポートの作成
C	M. T	エビデンスの収集（最終評価）、SR レポートの承認

結果

＜研究の選択＞

まず PubMed を対象に、機能性関与成分名およびそのシソーラス用語 (MeSH terms) を用いて検索した結果、23722 報が得られた。これらのうち、システムティックレビュー (SR) は 69 報、メタアナリシス (MA) は 374 報、合計 443 報であった。次にコクランレビューを対象に、機能性関与成分名および関連する語を検索した結果、115 報が得られた。これら 2 種のデータベースにより得られた文献を総合した 558 報を対象に 1 次スクリーニング（対象違い・介入違い・アウトカム違い文献の除外）を行い、51 報を得た。この 51 報に対して、重複の除外および本文の精査を行い、4 報の SR を得た。この 4 報の SR から 49 報の RCT 文献を抽出した後、重複した 5 報の文献を除外し、44 報の RCT 論文を得た。

一方、医中誌データベースを対象に、機能性関与成分名およびそのシソーラス用語を用いて検索した結果、5799 報が得られ、そのうち 209 報が RCT 文献であった。この 209 報に対し、上記と同様のスクリーニングを行い、10 報の RCT 論文を得た。

PubMed およびコクランレビューより得られた 44 報の RCT 論文と、医中誌データベースより得られた 10 報の RCT 論文、合計 54 報の本文を精査し、除外すべき理由があった論文は 47 報であった。残りの 7 報には有効投与量の記載があり、データ統合に用いた。なお、この 7 報にはメタアナリシスを行った文献は含まれていなかった。

なお、この 7 報のうち 3 報（参照：Bønaa ら (27)、別紙様式 V-7：藤本ら（医 1）、玉井ら（医 3））は、中性脂肪値が正常高値からやや高めの者を含んでいる恐れがあった。

【別紙様式(V)-5～8 参照】

＜研究の特性＞

抽出した7報の全てが査読付きの文献であった。

【別紙様式(V)-7 参照】

＜研究内のバイアス・リスク＞

バイアス・リスクは検出されなかった。

【別紙様式(V)-11a 参照】

＜個別の研究結果＞

抽出した全7報のうち、5報において、DHA・EPA介入群は対照群に対し有意に中性脂肪値が低下した。また、DHA・EPA摂取に起因する有害事象はなかった。

【別紙様式(V)-11a 参照】

＜結果の統合＞

評価対象文献7報の各群内の前後の平均値・平均値差、介入群と対照群間の平均値差について評価した。統合結果は、定性的な研究レビューであるため、各結果の統合は不可能であった。

【別紙様式(V)-13a 参照】

＜全研究内のバイアス・リスク＞

バイアス・リスクについて、定性的評価を実施したところ、問題となるバイアス・リスクは検出されなかった。

【別紙様式(V)-11a 参照】

＜追加的な解析＞

データ評価に用いた全7報のうち3報(参照: Bønaa ら(27)、別紙様式V-7: 藤本ら(医1)、玉井ら(医3))は、中性脂肪値が正常高値からやや高めの者を含んでいた。そこで、これら3報と、残りの4報に分けて追加的に解析した結果、それぞれ3報、2報においてDHA・EPA介入群は対照群に対し有意に中性脂肪値が低下した。

考察

＜エビデンスの要約＞

検索により得られた54報のRCT論文を精査した結果、47報を除外すべき理由により除外した。残りの7報には有効投与量の記載があり、データ評価に用いた。データ評価に用いた7報のうち5報は、DHA・EPAの摂取による中性脂肪低下作用の有効性を認めていた。

なお、データ評価に用いた全7報のうち3報(参照: Bønaa ら(27)、別紙様式V-7: 藤本ら(医1)、玉井ら(医3))においては、中性脂肪値が正常高値からやや高めの者を含んでいる恐れがあった。そこで、これら3報と、残りの4報に分けて追加的に解析した結果、それぞれ3報、2報がDHA・EPAの摂取による中性脂肪低下作用の有効性を認めていた。

また、除外文献のうち、中性脂肪の低下を目的とした特定保健用食品の申請に用いられた報告が4報あった。これら4報の対象被験者の選択基準は、中性

脂肪値 100-330 mg/dL の成人であり、本研究レビューの選択基準である健常成人の定義（中性脂肪値 199 mg/dL 以下）には合致しなかった。しかし、これら 4 報における被験者は、いずれも今回の健常成人の定義を大きく逸脱するものではないため、参考文献リストに掲載した。

＜限界＞

本研究レビューの限界は、健常成人を対象とした報告例が少ないことが挙げられる。しかし、非直接性（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）・不正確性・非一貫性等についての定性的評価の結果、いずれも問題なく、エビデンスの強さが「A」、またアウトカムの重要性が「9」であった。したがって、科学的根拠の質は十分であると判断した。

＜結論＞

本研究レビューにより、DHA・EPA の摂取は中性脂肪低下に有効であることが示された。また、日本人への外挿性を鑑みると、血中中性脂肪低下作用に対する有効臨床投与量は、DHA と EPA の総量として 860 mg 以上/日であると考えられた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関する申告すべき事項

＜資金源＞

本研究は、マルハニチロ株式会社からの資金提供を受けて実施されたものである。資金提供者は、最終報告書のフォーマットの確認を除き、システムティックレビュープロセス自体への関与はない。

各レビューアーの役割

- A:Y.I 担当：プロトコールの作成、エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、エビデンス総体の評価、統合、SR レポートの作成
B:K.H 担当：エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、SR レポートの作成
C:M.T 担当：エビデンスの収集（最終評価）、SR レポートの承認

PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠《いざれかにチェックを入れる》
 おおむね準拠している。

【備考】

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

別紙様式(V)-5

データベース検索結果

商品名：リフレのDHA & EPA
テイエイチエーアンドイーピーエー

データベース:PubMed
タイトル:DHA・EPA摂取による血中中性脂肪低下作用
リサーチクエスチョン:DHA・EPA摂取による中性脂肪低下作用の有効摂取量は何mg/日か?
日付:2014/10/10
検索者:Y.I./ K.H.

#	検索式	文献数
1	omega-3 or docosahexaenoic-acid or eicosapentaenoic-acid	23722
2	Filters "Meta-analysis"	374
3	Filters "Systematic reviews"	69
4	Filters "Randomized controlled trial"	2716

データベース:コクランレビュー
タイトル:DHA、EPA摂取による中性脂肪低下作用
リサーチクエスチョン:DHA、EPA摂取による中性脂肪低下作用の有効摂取量は何mg/日か?
日付:2014/10/10
検索者:Y.I./ K.H.

#	検索式	文献数
1	omega-3 or docosahexaenoic-acid or eicosapentaenoic-acid	115

データベース:医中誌web
タイトル:DHA、EPA摂取による中性脂肪低下作用
リサーチクエスチョン:DHA、EPA摂取による中性脂肪低下作用の有効摂取量は何mg/日か?
日付:2014/10/10
検索者:Y.I./ K.H.

#	検索式	文献数
1	(オメガ3脂肪酸/TH or N3脂肪酸/AL)	5799
2	(#1) and (PT=原著論文)	1214
3	(#2) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験)	209

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

採用文献リスト

商品名: リフレのDHA&EPA
ディーエヌエー・アンド・エイピーピー

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) *数値は1日当たりの摂取量	対照(プラセボ、何もない等)	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
11	Park Y, Harris WS. (USA)	J Lipid Res. 2003, 44, 455-63.	Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance.	RCT	P:健常被験者 I: DHAまたはEPA C:プラセボ O:TG低下	アメリカ	・健常成人男女 ・21-70歳	4週間のDHA 4g または EPA 4g の各々による介入	オリーブオイル	ITT	TG値	コレステロール値、 アホリボフテイン値	介入によると考えられるものは無し	有
20	Theobald HE et al. (UK)	Am J Clin Nutr. 2004, 79, 558-63.	LDL cholesterol-raising effect of low-dose docosahexaenoic acid in middle-aged men and women.	RCT	P:健常被験者 I: DHA、EPA C:プラセボ O:TG低下	イギリス	・健常成人男女 ・40-65歳	3ヶ月間のDHA 0.7g による介入	オリーブオイル	FAS	TG値	コレステロール値、 アホリボフテイン値	介入によると考えられるものは無し	有
23	Conquer JA, Holub BJ. (Canada)	J Nutr. 1996, 126, 3032-9.	Supplementation with an algae source of docosahexaenoic acid increases (n-3) fatty acid status and alters selected risk factors for heart disease in vegetarian subjects.	RCT	P:健常被験者 I: DHA C:プラセボ O:TG低下	カナダ	・健常成人男女 ・29.6±1.7歳	6週間のDHA1.62 g を含むサプリメントによる介入を実施	コーンオイル	FAS	TG値	コレステロール値	介入によると考えられるものは無し	有
27	Bønaa KH et al. (Norway)	Arterioscler Thromb. 1992, 12, 675-81.	Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in plasma phospholipids are divergently associated with high-density lipoprotein in humans.	RCT	P:健常被験者 I: DHA、EPA C:プラセボ O:TG低下	ノルウェー	・健常成人男女 ・34-60歳	10週間のDHA1.8g、EPA3.3gによる介入を実施	コーンオイル	FAS	TG値	コレステロール値、 アホリボフテイン値	介入によると考えられるものは無し	有
43	Blonk MC et al. (Netherland)	Am J Clin Nutr. 1990, 52, 120-7.	Dose-response effects of fish-oil supplementation in healthy volunteers.	RCT	P:健常被験者 I: DHA、EPA C:プラセボ O:TG低下	オランダ	・健常成人男性 ・22-48歳	12週間のDHA 600mg、EPA 900mg /3カプセルを含むサプリメントによる介入	オリーブオイル	ITT	TG値	コレステロール値	介入によると考えられるものは無し	有

TG : 中性脂肪

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) *数値は1日当たりの摂取量	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
医1	藤本ら (Japan)	日本臨床栄養学会雑誌 2011, 33, 120-35.	中性脂肪値が高めの成人男女を対象としたエイコサペントエン酸・ドコサヘキサエン酸含有飲料の12週間連続摂取による血中中性脂肪値低減効果および安全性の検討	RCT	P:健常被験者 I: DHA、EPA C: プラセボ O: TG低下	都内クリニック	・健常成人男女 ・20-70歳	12週間の魚油由来 DHA 260mg、EPA 600mg を含む飲料による介入	オリーブオイル	FAS	TG値	その他、脂質関連項目	介入によると考えられるものは無し	有
医3	玉井ら (Japan)	Jpn Pharmacol Ther. 2008, 36, 333-45.	DHA・EPAを含有する魚肉ハンバーグ摂取による血中トリグリセリド低減の効果確認試験、および過剰摂取時の安全性確認試験	RCT	P:健常被験者 I: DHA、EPA C: プラセボ O: TG低下	都内クリニック	・健常成人男女 ・20-65歳	12週間の魚油由来の DHA 850mg、EPA 200mg を含む魚肉ハンバーグによる介入	オリーブオイル	FAS	TG値	コレステロール値、遊離脂肪酸	介入によると考えられるものは無し	有

TG : 中性脂肪

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

除外文献リスト

商品名：リフレのDHA&EPA
デイーエイチエーアンドエイビーアー

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	DeFina LF et al.	Am J Clin Nutr. 2011;93(2):455-62.	Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition.	介入違い
2	Hill AM et al.	Am J Clin Nutr. 2007;85(5):1267-74.	Combining fish-oil supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors.	介入違い
3	Lovegrove JA et al.	Am J Clin Nutr. 2004;79:974-82.	Moderate fish-oil supplementation reverses low-platelet, long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid status and reduces plasma triacylglycerol concentrations in British Indo-Asians.	健常成人以外を対象とした研究
4	Davidson MH et al.	Clin Ther. 2007;29(7):1354-67.	Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to Simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.	健常成人以外を対象とした研究
5	Tanaka K et al.	Stroke. 2008;39(7):2052-8.	Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: Subanalysis of the JELIS trial.	健常成人以外を対象とした研究
6	Ando M et al.	J Am Soc Nephrol. 1999;10(10):2177-84.	Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents in vivo peroxidation of LDL in dialysis patients.	健常成人以外を対象とした研究
7	Satoh N et al.	Diabetes Care. 2007;30(1):144-6.	Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome.	健常成人以外を対象とした研究

8	Egert S et al.	J Nutr. 2009;139(5):861–8.	Dietary alpha-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans.	アウトカム違い
9	Kurabayashi T et al.	Obstet Gynecol. 2000;96(4):521–8.	Eicosapentaenoic acid effect on hyperlipidemia in menopausal Japanese women.	健常成人以外を対象とした研究
12	Mori TA et al.	Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006;9(2):95–104.	The independent effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiovascular risk factors in humans.	デザイン違い
13	Nestel P et al.	Am J Clin Nutr. 2002;76:326–30.	The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans.	健常成人以外を対象とした研究
14	Woodman RJ et al.	Am J Clin Nutr. 2002;76(5):1007–15.	Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension.	健常成人以外を対象とした研究
15	Conquer JA, Holub BJ.	J Lipid Res. 1998;39:286–92.	Effect of supplementation with different doses of DHA on the levels of circulating DHA as non-esterified fatty acid in subjects of Asian Indian background.	アウトカム違い
16	Kelley DS et al.	Am J Clin Nutr. 2007;86(2):324–33.	Docosahexaenoic acid supplementation improves fasting and postprandial lipid profiles in hypertriglyceridemic men.	健常成人以外を対象とした研究
17	Stark KD et al.	Am J Clin Nutr. 2004;79(5):765–73.	Differential eicosapentaenoic acid elevations and altered cardiovascular disease risk factor responses after supplementation with docosahexaenoic acid in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy.	アウトカム違い

18	Mori TA et al.	Am J Clin Nutr. 2000;71(5):1085–94.	Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men.	健常成人以外を対象とした研究
19	Sanders TA et al.	Br J Nutr. 2006;95(3):525–31.	Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22 : 6 n-3) and docosapentaenoic acid (22 : 5 n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women.	アウトカム違い
21	Maki KC et al.	J Am Coll Nutr. 2005;24(3):189–99.	Lipid responses to a dietary docosahexaenoic acid supplement in men and women with below average levels of high density lipoprotein cholesterol.	健常成人以外を対象とした研究
22	Geppert J et al.	Br J Nutr. 2006;95:779–86.	Microalgal docosahexaenoic acid decreases plasma triacylglycerol in normolipidaemic vegetarians: A randomised trial.	健常成人以外を対象とした研究
25	Wu WH et al.	Eur J Clin Nutr. 2006;60(3):386–92.	Effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood lipids, estrogen metabolism, and in vivo oxidative stress in postmenopausal vegetarian women.	アウトカム違い
29	Osterud B et al.	Lipids. 1995;30(12):1111–8.	Effect of marine oils supplementation on coagulation and cellular activation in whole blood.	介入違い
30	Leigh-Firbank EC et al.	Br J Nutr. 2002;87:435–45.	Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oils: Differential associations with lipid responses.	健常成人以外を対象とした研究
31	Sacks FM et al.	J Hypertens. 1994;12(2):209–13.	Short report: The effect of fish oil on blood pressure and high-density lipoprotein-cholesterol levels in phase I of the trials of hypertension prevention.	アウトカム違い

32	Hänninen OO et al.	Ann Med. 1989,21(3):203–7.	Dose-response relationships in blood lipids during moderate freshwater fish diet.	介入違い
33	Madsen T et al.	Br J Nutr. 2003,89(4):517–22.	The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: A dose-response study.	アウトカム違い
34	Chan DC et al.	Clin Chem. 2002,48(6 Pt 1):877–83.	Effect of Atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity.	アウトカム違い
35	Harris WS et al.	J Lipid Res. 1990,31,1549–58.	Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans.	健常成人以外を対象とした研究
37	Laidlaw M et al.	Am J Clin Nutr. 2003,77(1):37–42.	Effects of supplementation with fish oil-derived n-3 fatty acids and gamma-linolenic acid on circulating plasma lipids and fatty acid profiles in women.	デザイン違い
38	Lovegrove JA et al.	Br J Nutr. 1997,78(2):223–36.	Use of manufactured foods enriched with fish oils as a means of increasing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake.	アウトカム違い
39	Hansen JB et al.	Lipids. 1998,33(2):131–8.	Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on fatty acid absorption, incorporation into serum phospholipids and postprandial triglyceridemia.	アウトカム違い
40	Grimsgaard S et al.	Am J Clin Nutr. 1997,66,649–59.	Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids.	健常成人以外を対象とした研究
41	Rivellese AA et al.	Atherosclerosis. 2003,167(1):149–58.	Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects.	投与量記載なし

42	Hamazaki K et al.	Lipids. 2003;38:353–8.	n-3 Long-chain FA decrease serum levels of TG and remnant-like particle-cholesterol in humans.	健常成人以外を対象とした研究
44	Fumeron F et al.	Am J Clin Nutr. 1991;54(1):118–22.	n-3 Polyunsaturated fatty acids raise low-density lipoproteins, high-density lipoprotein 2, and plasminogen-activator inhibitor in healthy young men.	投与量記載なし
45	Ågren JJ et al.	Eur J Clin Nutr. 1996;50(11):765–71.	Fish diet, fish oil and docosahexaenoic acid rich oil lower fasting and postprandial plasma lipid levels.	介入違い
46	Lindgren FT et al.	Lipids. 1991;26(2):97–101.	Effect of a salmon diet on the distribution of plasma lipoproteins and apolipoproteins in normolipidemic adult men.	介入違い
47	Mori TA et al.	Am J Clin Nutr. 1994;59(5):1060–8.	Effects of varying dietary fat, fish, and fish oils on blood lipids in a randomized controlled trial in men at risk of heart disease.	投与量記載なし
48	Nordöy A et al.	Am J Clin Nutr. 1993;57(5):634–9.	Individual effects of dietary saturated fatty acids and fish oil on plasma lipids and lipoproteins in normal men.	デザイン違い
49	Nelson GJ et al.	Lipids. 1997;32(11):1137–46.	The effect of dietary docosahexaenoic acid on plasma lipoproteins and tissue fatty acid composition in humans.	アウトカム違い
医2	江崎	The Lipid. 2008;19(4):24(366)–31(373).	ω3多価不飽和脂肪酸の摂取基準:最近5年間の研究報告のシステムティックレビュー	デザイン違い
医4	藤本ら	健康・栄養食品研究 2007, 10, 1–13.	ドコサヘキサエン酸高含有鶏卵の摂取によるヒト血清脂質への影響	健常成人以外を対象とした研究

医5	今井ら	日本病態栄養学会誌 2007,10(1):59–66.	高脂血症を伴う2型糖尿病患者の血液流動性および血清脂質に及ぼす魚および魚油サプリメント摂取の影響	健常成人以外を対象とした研究
医6	Shimasaki H et al.	J Oleo Sci. 2003,52(2):109–19.	Dietary effect of docosahexaenoic acid-rich eggs on serum lipids in healthy human subjects: A randomized double –blind controlled study.	投与量記載なし
医7	玉井ら	日本臨床栄養学会雑誌 2004,25,303–11.	ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響(Ⅱ) 3ヶ月間の摂取による効果確認試験と安全性の確認試験	健常成人以外を対象とした研究
医8	玉井ら	日本臨床栄養学会雑誌 2004,25,293–302.	ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響(Ⅰ) ドコサヘキサエン酸用量の設定試験、および過剰摂取安全性の検討試験	健常成人以外を対象とした研究
医9	中島ら	日本臨床栄養学会雑誌 2003,24,195–202.	エイコサペンタエン酸含有飲料の血中脂質に及ぼす効果	健常成人以外を対象とした研究
医10	秦ら	Geriat Med. 1992,30(5):819–52.	イコサペント酸エチル(EPA-E)の高脂血症に対する効果	健常成人以外を対象とした研究

TG: 中性脂肪

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)-10

参考文献リスト

商品名：リフレのDHA&EPA
デイ-エイチエーアンドイーピーエー

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル
42	Hamazaki K et al.	Lipids. 2003,38,353-8.	n-3 Long-chain FA decrease serum levels of TG and remnant-like particle-cholesterol in humans.
医7	玉井ら	日本臨床栄養学会雑誌 2004,25,303-11.	ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響(Ⅱ) 3ヶ月間の摂取による効果確認試験と安全性の確認試験
医8	玉井ら	日本臨床栄養学会雑誌 2004,25,293-302.	ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響(Ⅰ) ドコサヘキサエン酸用量の設定試験、および過剰摂取安全性の検討試験
医9	中島ら	日本臨床栄養学会雑誌 2003,24,195-202.	エイコサペンタエン酸含有飲料の血中脂質に及ぼす効果

【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 (連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験)

商品名: リフレのDHA&EPA

表示しようとする機能性	本品にはDHAとEPAが含まれます。DHAには、認知機能の一部である、数・ことば・图形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)と、DHA・EPAには血中中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。
対象	健常成人
介入	DHAもしくはEPAの経口摂取によるもの
対照	DHAもしくはEPAの介入なし

* 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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	中性脂肪低下に対する効果の有無
-------	-----------------

個別研究		バイアスリスク*								各群の前後の値												介入群vs対照群平均差	p値	コメント		
		①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	非直接性*				各群の前後の値													
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT FAS PPS	不完全アウトカムデータ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値					
11	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	TG	107 ± 14	106 ± 13	-1	ND	74 ± 5	67 ± 6	-7	ND	-6	NS	EPA	
															90 ± 9	82 ± 8			82 ± 8	82 ± 8	-8	ND	-7	NS	DHA	
20	RCT	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	TG	1.06 ± 0.106	1.19 ± 0.103	0.13	ND	1.03 ± 0.094	1.01 ± 0.089	-0.02	ND	-0.15	NS	DHA	
23	RCT	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	TG	0.81 ± 0.08	0.92 ± 0.14	0.11	NS	0.96 ± 0.11	0.80 ± 0.11	-0.16	<0.05	-0.27	NS	DHA	
27	RCT	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	TG	1.49 ± 1.13	1.45 ± 1.01	-0.04	ND	1.40 ± 0.77	1.10 ± 0.56	-0.3	<0.001	-0.26	<0.01	DHA+EPA	
43	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	TG	0.95 ± 0.09	0.90 ± 0.10	-0.05	ND	1.01 ± 0.14	0.87 ± 0.12	-0.14	ND	-0.09	<0.05	DHA+EPA	
																		ND	0.93 ± 0.07	0.70 ± 0.07	-0.23	ND	-0.18		DHA+EPA	
																		ND	1.00 ± 0.09	0.78 ± 0.06	-0.22	ND	-0.17			
医1	RCT	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	TG	182.6 ± 41.8	171.9 ± 59.2	-10.7 ± 56.0	NS	189.5 ± 43.4	151.9 ± 47.0	-37.60 ± 56.1	<0.01	-26.9	<0.1	DHA+EPA	
医3	RCT	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	TG	167 ± 7	162 ± 7	-5	ND	172 ± 6	129 ± 7	-43	<0.05	-38	<0.05	DHA+EPA	

TG: 血中中性脂肪

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。

コメント (該当するセルに記入)

11		明確な記載なし					完全には否定できない								mg/ dL	mg/ dL	mg/ dL		mg/ dL	mg/ dL	mg/ dL		mg/dL						
																mg/ dL	mg/ dL	mg/ dL		mg/dL									
20						FAS			完全には否定できない						mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L						
23			明確な記載なし						完全には否定できない						mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L						
27						FAS			完全には否定できない						mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L						
43		明確な記載なし	明確な記載なし	明確な記載なし			完全には否定できない								mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L			3カプセル (DHA 600mg, EPA 900mg)	P<0.05 (Dose response relationship)		
																			mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L			6カプセル (DHA 1200mg, EPA 1800mg)			
																			mmol/ L	mmol/ L	mmol/ L		mmol/ L			12カプセル (DHA 2400mg, EPA 3600mg)			
医1		明確な記載なし			FAS			完全には否定できない							mg/ dL	mg/ dL	mg/ dL		mg/ dL	mg/ dL	mg/ dL		mg/dL						
医3		明確な記載なし			FAS			完全には否定できない							mg/ dL	mg/ dL	mg/ dL		mg/ dL	mg/ dL	mg/ dL		mg/dL						

別紙様式(V)-13a (連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名:リフレのDHA & EPA

表示しようとする機能性	本品にはDHAとEPAが含まれます。DHAには、認知機能の一部である、数・ことば・图形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)と、DHA・EPAには血中中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。
対象	健常成人
介入	DHAもしくはEPAの経口摂取によるもの
対照	DHAもしくはEPAの介入なし

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

***重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

各群の前後の値																		
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	介入群 vs 対照群 平均差	エビデンス の強さ**	重要性***	コメント
中性脂肪 低下作用	RCT/7	0	0	0	0	-1	NA	アウトカムは同一だが検査項目が異なるため統合は行わない								A	9	

コメント(該当するセルに記入)

						完全には否定できない										試験開始前の中性脂肪値が正常高値からやや高めの者を含んでいる恐れのあった3報と、残りの4報に分けて行った追加解析においても、エビデンスの強さ、重要性の結果については変更なし	
--	--	--	--	--	--	------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------	--

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:リフレのDHA & EPA
デイ-エイチエーアンドイーピーエー

リサーチ クエスチョン	DHAもしくは EPA摂取による中性脂肪低下作用の有効摂取量は何mg/日か?
P	健常成人(妊娠婦(妊娠を計画している者を含む)及び授乳婦を除き、中性脂肪値が正常高値からやや高めの者を含む)
I(E)	DHAもしくは EPAの経口摂取によるもの
C	DHAもしくは EPAの介入なし

01	DHAもしくは EPA摂取による中性脂肪低下作用の有効摂取量は、DHAと EPAの総量として860mg/日以上である。
バイアスリスクのまとめ	特に無し。
非直接性のまとめ	全ての文献において、中性脂肪値が評価されていたことから、非直接性の問題はないと考えられた。
非一貫性その他のまとめ	本研究レビューにより得られた 54報の RCT論文を精査し、47報を除外すべき理由により除外した。残りの 7報には有効投与量の記載があり、これらをデータ評価に用いた。データ評価に用いた7報のうち、5報は DHAもしくはEPAによる中性脂肪低下作用の効果を認めており、全体として非一貫性に問題はないと考える。
コメント	バイアス・リスクを完全に否定できない問題はあるが、評価対象とした7報のうち5報に、中性脂肪低下作用に有効性が認められた。なお、データ統合に用いた7報のうち3報においては、中性脂肪値が正常高値からやや高めの者を含んでいる恐れがあった。そこで、これら3報と残りの4報に分けて追加的に解析した結果、3報、2報がDHA、EPAの摂取による中性脂肪低下作用の有効性を認めている。以上より、DHAもしくはEPAは中性脂肪低下作用を有するものと考えられる。

02

03

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-16

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 : リフレのDHA&EPA
デイエイチエーアンドエイピーイー

PubMed、コクランレビューおよび医中誌から、DHA、EPAに関する論文を収集しました。健常者を対象にした中性脂肪低下作用に対する効果の有無を調べたRCT論文への絞り込みの結果、54報の論文が得られました。全54報の内容を精査した結果、47報の論文を除外し、有効性の判断には7報の論文を用いました。7報のうち、有効性についての肯定論文が5報、否定論文が2報でした。なお、7報のうち3報は、中性脂肪値が正常値からやや高めの者を含んでいる恐れがあつたため、これら3報と残りの4報に分けて追加的に解析した結果、それぞれ3報、2報においてDHA、EPAの摂取による中性脂肪低下作用の有効性を認めています。

また、有効性の肯定論文から、DHAとEPAの総量として 860 mg以上/日摂取することによって、中性脂肪低下作用が期待できるものと判断しました。

本研究レビューの限界は、健常成人を対象とした報告例が少ないことが挙げられます。しかし、非直接性・不正確性・非一貫性等についての定性的評価の結果、いずれも問題なく、エビデンスの強さが「A」、またアウトカムの重要性が「9」と判定しました。したがって、科学的根拠の質は十分であると判断しました。

当該商品「リフレのDHA&EPA」は、一粒当たり DHA 146.7mg、EPA 16.7mgを含むサプリメント形状の加工食品です。一日6粒の摂取は、DHAとEPAの総量で980mgとなるため、研究レビューにより健常者において中性脂肪低下作用が期待できると判断した摂取量条件 860 mg以上/日を満たしています。

また、肯定論文5報及び有効性を肯定している文献(軽症者データが含まれることを否定できないため研究レビューでは除外したもの)には、サプリメント、加工食品、両方の形態が含まれますので、食品形状の違いによる有効性の差は無いと考えられます。

但し、採用論文のすべてにおいて、DHA、もしくはEPAのどちらかについての考察ではなく、両成分の合算値であるため、機能性関与成分は単一ではなく「DHA・EPA」といたしました。

以上より、DHA・EPAが「血中中性脂肪を低下させる機能」を表示することは妥当であると判断しました。

なお、レビュー中「中性脂肪」「血中中性脂肪」とあるのは同一の意味です。

【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）-1【添付ファイル用】

機能性の科学的根拠に関する点検表 (※届出成分DHA、EPAのうち、DHA（認知機能）についての根拠を記載)

1. 製品概要

商品名	リフレの DHA&EPA
機能性関与成分名	DHA・EPA
表示しようとする機能性（下線部）	<u>本品にはDHAとEPAが含まれます。</u> <u>DHAには、認知機能の一部である、数・ことば・図形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)</u> と、DHA・EPAには、血中中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

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

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

（研究計画の事前登録）

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

（臨床試験（ヒト試験）の実施方法）

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

（臨床試験（ヒト試験）の結果）

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

別紙様式（V）-1 【添付ファイル用】

- 〔 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。

別紙様式（V）-1 【添付ファイル用】

- 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}。

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。）

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：最終製品「リフレの DHA & EPA」に含まれる機能性関与成分 DHA による認知機能に関する研究レビュー（定性的システムティックレビュー）

商品名：リフレの DHA & EPA

機能性関与成分名：DHA

表示しようとする機能性：本品には DHA と EPA が含まれます。DHA には、認知機能の一部である、数・ことば・図形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)と、DHA・EPA には血中中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。

作成日：2016 年 3 月 4 日

届出者名：株式会社リフレ

抄 錄

ア) 目的

「疾病に罹患していない成人に（P）」、「DHA を摂取させることは（I）」、「プラセボ摂取と比較して（C）」、「認知に関する機能に効果が認められるか（O）」について、研究レビュー（定性的システムティックレビュー）を実施した。

イ) 方法

本研究レビューの作成は、事前に規定したプロトコールに基づき行った。検索は 2 名で実施し、他 1 名が適宜確認し、対象となる文献を選定した。検索データベースは PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web、および JMEDPlus とし、メタアナリシス（MA）、システムティックレビュー（SR）、ランダム化コントロール比較試験（RCT）および準 RCT を対象に検索を行った。Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014（福井次矢・山口直人監修、医学書院）に基づき、各採用文献と研究全体での各種バイアス・リスクや、認知機能の一部である「記憶」と「判断・実行」に関する機能について、エビデンスの強さと重要度等を評価した。

ウ) 結果

本研究レビューでは、MA、SR の採用文献はなく、13 報の RCT、準 RCT 文献が採用された。疾病に罹患していない成人に DHA を摂取させることで、認知機能の一部である「記憶」に関する機能において効果を認めた文献は 8 報であった。同様に、「判断・実行」に関する機能において効果を認めた文献は 8 報であった。採用文献の各種バイアス・リスクは全体的に低かった。エビデンス総体の評価において、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する機能のエビデンスの強さは、両者とも B（中）と判断した。

プラセボ摂取との比較で DHA の摂取により有意な効果が認められた報告における DHA の 1 日当たりの摂取量は 880 mg 以上であったことから、本研究レビューの結果として、DHA を 1 日当たり 880 mg 以上摂取することで当該の機能を発揮すると判断した。

エ) 結論

DHA を 1 日当たり 880 mg 以上摂取することにより、疾病に罹患していない成人に対して、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する機能に効果が認められると結論付けた。

はじめに

(1) 論拠

DHA は、魚油などに豊富に含まれている脂質成分で、多様な生理活性が報告されている。その中でも脳機能に関連する作用については、いろいろな角度から検証されてきた。「認知機能」は、我々の生活において欠かせない脳機能のひとつで、知覚・判断・想像・推論・決定・記憶・言語理解など、様々な要素を含む知的活動の総称であり、その機能は様々な手法により評価されている。例えば、認知機能の一部である記憶は、五感から得られた情報を新しく経験として受け入れて覚え込み（記録）、記録したことを維持し（保持）、保持したことを取り出し（想起）、想起した事象が保持したことと同一であるかを確認する（再認）、といった脳内における一連の作業を指す。記憶に関する機能の評価には、例えば Digit span（いくつかの数字を連続して見せて覚えさせた直後に、それらを示された順番通りに再現させる試験）や Delayed word recognition（いくつかの単語を連続して記憶させ、少し時間をおいてから思い出させる試験）、Verbal fluency

（知識として保持している単語の中から特定の条件にあてはまる単語を列挙させる試験）などがあり、これらは短期から長期にわたり保持された情報を想起し再現することによって、記憶の正確さを測定している。また、記憶以外の知的活動は、五感から得られる情報に対して、次に起こすべき行動を判断し、与えられた指示について実行する際の精度や反応時間を測定する試験（例えば Stroop test のような、赤色で「みどり」と表示して視覚から得られる情報を混乱させ、その情報を的確に判断して表示された単語の意味を答えさせる試験）などにより評価されている。DHA の摂取による認知機能に対する効果についても、これまでに様々な試験により評価され、数多くの文献において報告されている。しかし、疾病に罹患していない成人を対象とした介入試験について、網羅的に評価した研究レビューは限られている。そこで我々は、疾病に罹患していない成人を対象に、DHA の摂取による認知機能に対する効果について、システムティックレビューの手法を用いた解析を実施した。

(2) 目的

「疾病に罹患していない成人に (P)」、「DHA を摂取させることは (I)」、「プラセボ摂取と比較して (C)」、「認知に関する機能に効果が認められるか (O)」を検証した。

方法

(1) プロトコールと登録 (PRISMA 声明項目 5)

本研究レビューでは、実施に先立ちプロトコールを作成した。プロトコー

ルについては、公的なデータベースに未登録である。

（2）適格基準（PRISMA 声明項目 6）

【研究の特性】

- P（対象者）： 疾病に罹患していない成人*
- I（介入）： DHA の摂取
- C（比較）： プラセボの摂取
- O（アウトカム）： 認知に関する機能
- S（研究デザイン）： RCT、準 RCT

*対象参加者(P)は、機能性表示食品に関わるガイドラインに従って、未成年者、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）及び授乳婦を除く者とした。なお、MCI（Mild Cognitive Impairment）の者は、軽度な認知機能の低下は見られるものの、基本的な日常生活活動は正常であり、認知症が認められていない者（参考文献リスト No. 1 より）とされており、疾病に罹患している者には該当しないため、本研究レビューの対象者に含めた。

【報告の特性】

言語	外国語（PubMed）、英語（The Cochrane Library）並びに日本語（医中誌 Web、JMEDPlus）
考慮した年数	PubMed（1946-2015 年）、The Cochrane Library（1992-2015 年）、医中誌 Web（1981-2015 年）、JMEDPlus（1981-2015 年）
発表状態	公開

（3）情報源（PRISMA 声明項目 7）

外国語文献	PubMed
英語文献	The Cochrane Library
日本語文献	医中誌 Web、JMEDPlus
最終検索日	いずれも 2015 年 8 月 30 日

（4）検索（PRISMA 声明項目 8）：別紙様式(V)-5 参照

【外国語文献】データベース：PubMed

日付：1946 年～2015 年 8 月 30 日		
#	検索式	文献数
#1	dha[All Fields] OR ("fatty acids"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "fatty acids"[All Fields] OR ("fatty"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "fatty acid"[All Fields]) OR ("docosahexaenoic acids"[MeSH Terms] OR ("docosahexaenoic"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "docosahexaenoic acids"[All Fields] OR ("docosahexaenoic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "docosahexaenoic acid"[All Fields]) OR docosahexaenoic[All Fields]	461,826

#2	(#1) AND (("Cogn Int Conf Adv Cogn Technol Appl" [Journal] OR "cognitive" [All Fields]) OR ("memory" [MeSH Terms] OR "memory" [All Fields]))	3,431
#3	(#2) AND ("clinical trial" [Publication Type] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms] OR "clinical trial" [All Fields])	459
#4	(#3) AND healthy [All Fields]	99

(※OR および AND : 検索の絞り込み条件記号であり、検索語ではない。)

【英語文献】データベース : The Cochrane Library

日付 : 1992 年～2015 年 8 月 30 日

#	検索式	文献数
#1	(dha) or (fatty acid) or (docosahexaenoic acid) or (docosahexaenoic)	64
#2	#1 and (cognitive or memory)	7
#3	#2 and (clinical trial)	4
#4	#3 and healthy	26

(※or および and : 検索の絞り込み条件記号であり、検索語ではない。)

【日本語文献】データベース : 医中誌 Web

日付 : 1977 年～2015 年 8 月 30 日

#	検索式	文献数
#1	("Docosahexaenoic Acids"/TH or DHA/AL) or ("Docosahexaenoic Acids"/TH or ドコサヘキサエン酸/AL)	5,375
#2	#1 and ((認知/TH or 認知/AL) or (記憶/TH or 記憶/AL))	213
#3	#2 and (CK=ヒト)	144

(※or および and : 検索の絞り込み条件記号であり、検索語ではない。)

【日本語文献】データベース : JMEDPlus

日付 : 1975 年(医学情報は 1981 年)～2015 年 8 月 30 日

#	検索式	文献数
#1	DHA or ドコサヘキサエン酸	168,658
#2	(#1) and (認知 or 記憶)	2,050
#3	(#2) and ヒト	371

(※or および and : 検索の絞り込み条件記号であり、検索語ではない。)

(5)研究の選択 (PRISMA 声明項目 9)

データベースの検索は A と B の 2 名により実施し、C が適宜確認しレビューの採用文献を選定した。各種データベース (PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web、JMEDPlus) を対象として、疾病に罹患していない成人に対して DHA を摂取させ、認知に関する機能を評価している文献について、RCT および準 RCT に絞り込んだ。なお、検索により得られた MA および SR については、各研究のデータ統合に用いられた RCT および準 RCT の文献を抽出し、それらを 1 次スクリーニングの対象文献とした。

(6)研究の選択 (PRISMA 声明項目 10) : 別紙様式(V)-5 参照

DHA を摂取させる介入試験の場合、DHA が豊富に含まれる魚油を用いることが多いが、魚油には DHA と同時に EPA などの多価不飽和脂肪酸も含まれている。しかし、魚油からこれらを除去することは困難であるため、本研究レビューでは DHA 以外にも EPA などの多価不飽和脂肪酸が併用されている研究は例外的に評価の対象とし、それ以外の成分を併用している研究は不採用とした。また、RCT もしくは準RCT でない場合、経口摂取以外の方法による投与の場合、未成年者、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）及び授乳婦のみを対象としている場合、および動物実験の場合は不採用とし、疾病に罹患していない成人に対して DHA を摂取させ認知に関する機能を評価しているヒト介入試験に関する文献のみを抽出した。

(7)データ項目（PRISMA 声明項目 11）：別紙様式(V)-7 参照

評価対象とした各文献の、文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、アウトカム、害、査読の有無、および認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する効果を記載した。

(8)個々の研究のバイアス・リスク（PRISMA 声明項目 12）：別紙様式(V)-11a 参照

抽出した文献を精査し、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」について、それぞれバイアス・リスクを評価した。本研究レビューでは、個別の文献のバイアス・リスクと非直接性について、「高」、「中／疑い」、「低」の 3 段階で評価を行った。バイアスの評価項目は、選択バイアス（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 / FAS / PPS、不完全アウトカムデータ）、選択的アウトカム報告、その他のバイアスとした。非直接性は、対象、介入、対照、アウトカムについて評価した。バイアス・リスクと非直接性は、個別の項目の評価の他に、まとめとして項目全体についても同様に 3 段階で評価した。

(9)要約尺度（PRISMA 声明項目 13）：別紙様式(V)-11a 参照

効果指標、介入群と対照群内の前後の平均値・平均値差・p 値、介入群と対照群間の平均値差・p 値を評価した。

(10)結果の統合（PRISMA 声明項目 14）：別紙様式(V)-13a 参照

評価対象文献 13 報の介入群と対照群内での前後の平均値・平均値差、介入群と対照群間の介入後の平均値差について評価した。定性的研究レビューのため、各結果は未統合とした。

(11)全研究のバイアス・リスク（PRISMA 声明項目 15）：別紙様式(V)-13a 参照

バイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアスについて、個々の研究のバイアス・リスクを反映し評価した。

(12)追加的な解析（PRISMA 声明項目 16）

本研究レビューでは追加的な解析は実施しなかった。

結果

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

PubMed、The Cochrane Library、医中誌 Web および JMEDPlus を対象とした一次検索により 643 報の文献を抽出した。これら 643 報を対象とした二次検索では、RCT と準 RCT の 13 報が採用文献として抽出された。以下に採用文献を記す。

- [1] Pase MA, Grima N, Cockerell R, Stough C, Scholey A, Sali A, Pipingas A, The effects of long-chain omega-3 fish oils and multivitamins on cognitive and cardiovascular function: a randomized, controlled clinical trial, *Journal of the American College of Nutrition*, 34(1): 21-31 (2015)
- [2] 御手洗誠、橋本道男、山下一也、加藤節司、玉井忠和、田邊洋子、松本亥智江、大野美穂、n-3 系多価不飽和脂肪酸強化ソーセージの摂取による認知機能低下抑制効果;日本人高齢者における 2 年間の効果確認試験、*薬理と治療*、43(5): 667-677 (2015)
- [3] Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, Hahn A, Flöel A, Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults, *Cerebral Cortex*, 24(11): 3059–3068 (2014)
- [4] Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NAM, Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Psychopharmacology*, 225(3): 605-612 (2013)
- [5] Stonehouse W, Conlon CA, Podd J, Hill SR, Minihane AM, Haskell C, Kennedy D, DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(5): 1134-1143 (2013)
- [6] Nilsson A, Radeborg K, Salo I, Björck 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, *Nutrition Journal*, 11(99) (2012)
- [7] Stough C, Downey L, Silber B, Lloyd J, Kure C, Wesnes K, Camfield D, The effects of 90-day supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population, *Neurobiology of Aging*, 33(4): 824.e1–824.e3 (2012)
- [8] Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, Howe PRC, Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial, *British Journal of Nutrition*, 107(11): 1682-1693 (2012)
- [9] Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, Holder GE, Knight R, Letley L, Richards M, Uauy R, Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(6): 1725-1732 (2010)
- [10] Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N, Stedman M, Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline, *Alzheimer's and Dementia*, 6(6): 456-464 (2010)

- [11] Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung H, Troen AM, Snodderly DM, Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women, *Nutritional Neuroscience*, 11(2): 75-83 (2008)
- [12] van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staversen WA, Dullemeijer C, OldeRikkert MGM, Beekman ATF, de Groot CPGM, Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects A randomized, controlled trial, *Neurology*, 71(6): 430-438 (2008)
- [13] Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, Sakakibara M, Yoshimoto T, Guo J, Yamashima T, Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction, *Neuroscience Research*, 56(2): 159-164 (2006)

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

抽出した 13 報のうち日本で実施された研究の文献は 2 報であり、他は海外で実施された研究の文献であった。すべて査読付きの論文であった。

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

本研究レビューにおいては、RCT および準 RCT を対象とした。採用文献全てにおいてバイアス・リスクは「低」と判断した。

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

認知機能は、知覚・判断・想像・推論・決定・記憶・言語理解などの要素を含む知的活動の総称であり、その機能は様々な試験により評価されている。本研究レビューでは、各文献に記載された認知機能を評価する様々な試験を、「記憶」に関する機能を評価する試験と、「判断・実行」に関する機能を評価する試験に分け、(V)-11a に記載した。

採用文献 13 報のうち、「記憶」に関する機能については 12 報が評価しており、そのうち 8 報が効果を認めていた。また、「判断・実行」に関する機能については 13 報全てが評価しており、そのうち 8 報が効果を認めていた。以下に各文献の概要を記す。

Pase ら(2015) [採用文献 No.1] は、1 日当たり DHA 480 mg、EPA 480 mg を含むカプセルを 16 週間摂取させる二重盲検 RCT を実施した結果、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関するいずれの試験においても、DHA 摂取群はプラセボ摂取群と比較して有意な差が無かったことを報告した。

御手洗ら(2014) [採用文献 No.2] は、1 日当たり DHA 1720 mg、EPA 407 mg を含む魚肉ソーセージを 1 年間摂取させる二重盲検 RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「判断・実行」に関する試験（図形模写、反応選択）において、プラセボ摂取群と比較して DHA 摂取群は有意な効果を認めたことを報告した。

＜効果が認められた判断・実行に関する試験＞

図形模写：文章で提示された指示を理解し、示された図形を模写する作業を実行する能力を評価する試験

反応選択：試験官の動作を見て、直後に指示通りの方法で再現する能力を評価する試験

Witte ら(2013) [採用文献 No.3] は、1日当たり DHA 880 mg、EPA 1320 mg を含むカプセルを 26 週間摂取させる二重盲検 RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する試験 (Phonemic fluency、Semantic fluency、TMT、Stroop test) において、プラセボ摂取群と比較して DHA 摂取群は有意な効果を認めたことを報告した。

＜効果が認められた記憶に関する試験＞

Phonemic fluency：決められた時間内に、指定された頭文字から始まる単語をできるだけ多く思い出し、重複が無いかを判断して列挙する能力を評価する試験

Semantic fluency：決められた時間内に、指定されたカテゴリーに含まれる単語をできるだけ多く思い出し、重複が無いかを判断して列挙する能力を評価する試験

＜効果が認められた判断・実行に関する試験＞

Phonemic fluency：上記の通り

Semantic fluency：上記の通り

TMT (Trail Making Test)：画面上にランダムに配置された数字とアルファベットの中から、数字（もしくはアルファベット）のみを選び、昇順（もしくは ABC 順）に線で繋ぐ作業を実行する能力を評価する試験

Stroop test：画面上に表示された、色を表す単語と、その単語の文字の色が一致しているかどうかを判断する能力を評価する試験

Lee ら(2013) [採用文献 No.4] は、1日当たり DHA 1300 mg、EPA 450 mg を含むカプセルを 12 か月間摂取させる二重盲検 RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する試験 (Digit span、Visual reproduction I、Delayed recall) において、プラセボ摂取群と比較して DHA 摂取群は有意な効果を認めたことを報告した。

＜効果が認められた記憶に関する試験＞

Digit span：いくつかの数字を連続して見て記憶し、直後にそれらを示された順番通りに並べる能力を評価する試験

Visual reproduction I：幾何学的な図形を見て記憶し、直後にその図形を思い出して描く能力を評価する試験

Delayed recall：短い間隔で連続していくつかの単語を見て記憶し、しばらくした後にその単語を思い出す能力を評価する試験

＜効果が認められた判断・実行に関する試験＞

Digit span：上記の通り

Stonehouse ら(2013) [採用文献 No.5] は、1日当たり DHA 1160 mg、EPA 170 mg を含むカプセルを 6 か月間摂取させる二重盲検 RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」に関する試験 (Delayed word recognition、n-Back) および「判断・実行」に関する試験 (Stroop test) において、プラセボ摂取群と比較して DHA 摂取群は有意な効果を認めた。また、「記憶」に関する試験 (Immediate word recall、Delayed picture recognition) および「判断・実行」に関する試験 (Choice reaction time、Letter-number sequencing、Digit vigilance、Finding A's task) において、DHA 摂取群はプラセボ摂取群と比較して有意な差を認めなかつたものの、摂取後に有意な効果を認めたことを報告した。

＜効果が認められた記憶に関する試験＞

Immediate word recall : 短い間隔で連續して単語を見て記憶し、直後にその単語を思い出す能力を評価する試験

Delayed word recognition : Delayed recall と同様の試験

Delayed picture recognition : 画面上に連續して映し出された絵を見て記憶し、しばらくした後に、その絵を思い出す能力を評価する試験

n-Back : 短い間隔で連續して数字を見て記憶し、n回前に出現した数字を思い出す能力を評価する試験

＜効果が認められた判断・実行に関する試験＞

Stroop test : 上記の通り

Choice reaction time : 画面上に表示された矢印を見て、どちらの向きかを判断し、対応するボタンを素早く押す能力を評価する試験

Letter-number sequencing : 数字とアルファベットが混在した文字列を見て、数字とアルファベットをそれぞれ選び出し、昇順に並べる能力を評価する試験

Digit vigilance : 同時に表示された数十個の単語を見て、その中から"A"または"a"が含まれる単語を選び出す能力を評価する試験

Finding A's task : ランダムに並べられた多数の数字を見て、その中から指定された数字を選び出す能力を評価する試験

Nilsson ら(2012) [採用文献 No.6] は、1日当たり DHA 1050 mg、EPA 1500 mg を含むカプセルを5週間摂取させるクロスオーバーRCTを実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」に関する試験 (Working memory test)において、プラセボ摂取群と比較して DHA 摂取群は有意な効果を認めたことを報告した。

＜効果が認められた記憶に関する試験＞

Working memory test : 複数の短文を連續して聞いて記憶し、しばらくした後にその短文中の名詞を思い出す能力を評価する試験

Stough ら(2012) [採用文献 No.7] は、1日当たり DHA 252 mg、EPA 60 mg を含む脂質を 90 日間摂取させる三重盲検 RCT を実施した結果、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関するいずれの試験においても、DHA 摂取群はプラセボ摂取群と比較して有意な差が無かったことを報告した。

Sinn ら(2012) [8] は、1日当たり DHA 1550 mg、EPA 400 mg を含む DHA 高用量のカプセル、または DHA 160 mg、EPA 1670 mg を含む DHA 低用量のカプセルを 6か月間摂取させる二重盲検 RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する試験 (Initial letter fluency)において、プラセボ摂取群と比較して DHA 高用量群だけが有意な効果を認めたことを報告した

＜効果が認められた記憶および判断・実行に関する試験＞

Initial letter fluency : 決められた時間内に、指定された頭文字から始まる単語ができるだけ多く思い出し、重複が無いかを判断して列挙する能力を評価する試験

Dangour ら(2010) [採用文献 No.9] は、1日当たり DHA 500 mg、EPA 200 mg を含むカプセルを 24 か月間摂取させる二重盲検 RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関するいずれの試験においても、DHA 摂取群はプラセボ摂取群と比較して有意な差が無かったことを報告した。

Yurko-Mauro ら(2010) [採用文献 No.10] は、1 日当たり DHA 900 mg を含むカプセルを 24 週間摂取させる二重盲検 RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」に関する試験 (PAL、VRM, immediate、VRM, delayed) および「判断・実行」に関する試験 (SOC) において、プラセボ摂取群と比較して DHA 摂取群は有意な効果を認めたことを報告した。

＜効果が認められた記憶に関する試験＞

PAL (Paired Associates Learning) : 画面上に表示された図形の位置を記憶し、直後にその位置を思い出す能力を評価する試験

VRM (Verbal Recognition Memory) : 画面上に一度に映し出された複数の単語を見て記憶し、直後 (immediate の場合)、もしくはしばらくした後 (delayed の場合) にその単語を思い出す能力を評価する試験

＜効果が認められた判断・実行に関する試験＞

SOC (Stockings of Cambridge) : 画面上に配置された円を規則に従って移動させ、見本と同じ配置にする作業を実行する能力を評価する試験

Johnson ら(2008) [採用文献 No.11] は、1 日あたり DHA 800 mg を含むカプセルを 4 か月間摂取させる二重盲検 RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する試験 (Verbal fluency) において、DHA 摂取群はプラセボ摂取群と比較して有意な差を認めなかったものの、プラセボ摂取群では摂取前後で有意な変化が認められないのに対し、DHA 摂取群では摂取前後で有意な効果を認めたことを報告した。

＜効果が認められた記憶および判断・実行に関する試験＞

Verbal fluency : 決められた時間内に、知識として記憶している単語の中から特定の条件にあてはまる単語を、できるだけ多く思い出す能力を評価する試験

van de Rest ら(2008) [採用文献 No.12] は、1 日当たり DHA 847 mg、EPA 1093 mg を含む DHA 高用量のカプセル、または DHA 176 mg、EPA 226 mg を含む DHA 低用量のカプセルを 26 週間摂取させる二重盲検 RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関するいずれの試験においても、DHA 摂取群はプラセボ摂取群と比較して有意な差が無かつたことを報告した。

Kotani ら(2006) [採用文献 No.13] は、1 日当たり DHA 240 mg を含む脂質を 90 日間摂取させる RCT を実施した。その結果、認知機能の一部である「記憶」に関する試験 (List learning、Story learning、Digit span) および「判断・実行」に関する試験 (Digit span、Coding) において、DHA 摂取群はプラセボ摂取群と比較して有意な差は確認されていなかったものの、プラセボ摂取群では摂取前後で有意な変化が認められないのに対し、DHA 摂取群では摂取前後で有意な効果を認めたことを報告した。

＜効果が認められた記憶に関する試験＞

List learning : 単語を連続して聞いて記憶し、直後にその単語を思い出す能力を評価する試験

Story learning : 短い物語を記憶し、直後にその物語の状況を思い出し、使用されていた単語を思い出す能力を評価する試験

Digit span : 上記の通り

＜効果が認められた判断・実行に関する試験＞

Digit span : 上記の通り

Coding：幾何学模様と数字が対をなして並んだ表を見ながら、別途提示された幾何学模様と同じものを表中から探し、対応する数字を選び出す能力を評価する試験

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

研究レビューの対象となった採用文献13報中で示された認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する機能を評価した試験について、介入群および対照群の各群内における試験前後の平均値・平均値差、介入群と対照群間の平均値差を評価した。

定性的研究レビューのため、各結果は統合しなかった。

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

本研究レビューにおける全ての採用文献においてバイアス・リスクは低く、全研究のバイアス・リスクは低いと考えられた。

考察

(1) エビデンスの要約 (PRISMA 声明項目 24)

本研究レビューでは「疾病に罹患していない成人に (P)」、「DHA を摂取させることは (I)」、「プラセボ摂取と比較して (C)」、「認知に関する機能に効果が認められるか (O)」を検証した。認知機能は脳機能のひとつで、知覚・判断・想像・推論・決定・記憶・言語理解など、様々な要素を含む知的活動の総称であり、その機能は様々な試験により評価されている。本研究レビューでは、各文献に記載された認知機能を評価する試験を、「記憶」に関する試験と「判断・実行」に関する試験に分けて評価した。「記憶」に関する機能については 12 報が評価しており、そのうち 8 報が DHA の摂取による効果を認めていた(うち 6 報はプラセボ摂取群との比較で有意な効果を認めていた。また 2 報はプラセボ摂取群との有意な差を認めなかったものの、プラセボ摂取群では摂取前後で有意な変化を認めないのに対し、DHA 摂取群では摂取前後で有意な効果を認めていた)。このように、総体として評価は概ね肯定的であったことからエビデンスの強さは「中 (B)」、PICO に対して重要なアウトカムであることから重要性は「8」とした。また、「判断・実行」に関する機能については 13 報が評価しており、そのうち 8 報が DHA の摂取による効果を認めていた(うち 6 報はプラセボ摂取群との比較で有意な効果を認めていた。また 2 報はプラセボ摂取群との有意な差を認めなかったものの、プラセボ摂取群では摂取前後で有意な変化を認めないのに対し、DHA 摂取群では摂取前後で有意な効果を認めていた)。このように、総体として評価は概ね肯定的であったことからエビデンスの強さは「中 (B)」、PICO に対して重要なアウトカムであることから重要性は「8」とした。

本研究レビューでは、DHA を摂取する際に EPA などの多価不飽和脂肪酸を併用した文献も対象とした。しかし、Yurko-Mauro ら(2010) [採用文献 No.10] は、DHA を主な成分とし EPA を殆ど含まない脂質を摂取した場合において、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する試験で有意な効果を認めたことを報告している。また、Sinn ら(2012) [採用文献 No.8] は、DHA が多い脂質を摂取した場合は、認知機能に対する有意な効果が認められるが、DHA が

少なく EPA を多く含む脂質を摂取した場合では、有意な効果が認められないことを報告している。これらの知見から、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する成分は DHA であると判断した。

なお、本研究レビューの採用文献 13 報の機能性関与成分 DHA は、特定の構造を有する脂質成分であり、本研究レビューで評価した DHA と最終製品に含まれる DHA は同一であるため、同等性に問題はないと考えられる。

（2）限界（PRISMA 声明項目 25）

本研究レビューにより、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する機能について、プラセボ摂取群と比較して DHA 摂取群で有意な効果が認められた報告における 1 日当たりの DHA 最小摂取量は 880 mg であった。また、これらの認知機能に対する効果が認められた文献 8 報は、全て疾病に罹患していない成人（MCI の者を含む）を対象とした研究であり、認知症の発症者は研究の対象者から除外されている。年齢や性別においても 60 歳代以上の高齢者男女だけでなく、20 歳代から 50 歳代の男女を対象とした研究においても効果が認められており、幅広い年代の対象者で機能性が認められている。よって、研究の対象者と最終製品のターゲットとの非直接性バイアスは小さいと考えられる。さらに効果が認められた文献 8 報のうち、日本で実施された研究報告は 2 報あり、当該機能性において人種間に差異が認められたとした報告も無いため、日本人への外挿性に問題はないと考えられる。よって、機能性関与成分 DHA を 1 日当たり 880 mg 以上摂取することにより、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する機能に効果が認められると考えられる。

（3）結論（PRISMA 声明項目 26）

DHA の摂取による「認知に関する機能への効果」に関して、リサーチクエスチョンを「疾病に罹患していない成人に（P）」、「DHA を摂取させることは（I）」、「プラセボ摂取と比較して（C）」、「認知に関する機能に効果が認められるか（O）」と設定し、RCT および準 RCT 研究を対象として、日本語文献および外国語文献の検索を行い評価した。その結果、DHA を 1 日当たり 880 mg 以上摂取することにより認知機能の一部である「記憶」に関する機能、および「判断・実行」に関する機能について効果が得られると結論した。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関する申告すべき事項

本研究レビューはマルハニチロ株式会社が第三者機関に委託し実施されたものである。また、本研究レビューの採用文献 1 報の著者にマルハニチロ株式会社の社員が含まれている。個人的及び組織的利益相反はない。

各レビューワーの役割

本研究レビューはマルハニチロ株式会社が委託した第三者機関の社員 3 名で行った。A は博士（学術）の学位、B は農学士の学位を有し、自然科学および人文科学分野の文献の検索や英語文献の内容について十分に理解する能力を持っており、文献の一次検索および二次検索からまとめ作業を行った。C は博士（農学）の学位を有し、A および B の持つ能力の他に、医学分野、統計学分野における専門知識を持っており、A および B の検索結果の不一致時の仲裁や、

レビュー結果のまとめについて作業を行った。

PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠《いずれかにチェックを入れる》

おおむね準拠している。

【備考】

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

別紙様式(V)-5

データベース検索結果

ティーエイチエー・アンド・イーピーエー

商品名:リフレのDHA&EPA

タイトル:最終製品「リフレのDHA&EPA」に含まれる機能性関与成分DHAによる認知機能に関する研究レビュー(定性的システムティックレビュー)

リサーチクエスチョン:「疾病に罹患していない成人に」(P)、「DHAを摂取させることは」(I)、「プラセボ摂取と比較して」(C)、「認知に関する機能に効果が認められるか」(O)。

日付:2015/8/30

検索者:YS/MT

#	検索式	文献数
データベース:PubMed		
日付:1946年~2015年8月30日		
#1	dha[All Fields] OR ("fatty acids"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "fatty acids"[All Fields] OR ("fatty"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "fatty acid"[All Fields]) OR ("docosahexaenoic acids"[MeSH Terms] OR ("docosahexaenoic"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "docosahexaenoic acids"[All Fields] OR ("docosahexaenoic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "docosahexaenoic acid"[All Fields]) OR docosahexaenoic[All Fields]	461,826
#2	(#1) AND ((("Cogn Int Conf Adv Cogn Technol Appl"[Journal] OR "cognitive"[All Fields]) OR ("memory"[MeSH Terms] OR "memory"[All Fields]))	3,431
#3	(#2) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields])	459
#4	(#3) AND healthy[All Fields]	99

#	検索式	文献数
データベース:The Cochrane Library		
日付:1992年~2015年8月30日		
#1	(dha) or (fatty acid) or (docosahexaenoic acid) or (docosahexaenoic)	64
#2	#1 and (cognitive or memory)	7
#3	#2 and (clinical trial)	4
#4	#3 and healthy	26

#	検索式	文献数
データベース:医中誌 Web		
日付:1977年~2015年8月30日		
#1	("Docosahexaenoic Acids"/TH or DHA/AL) or ("Docosahexaenoic Acids"/TH or ドコサヘキサエン酸/AL)	5,375
#2	#1 and ((認知/TH or 認知/AL) or (記憶/TH or 記憶/AL))	213
#3	#2 and (CK=ヒト)	144

#	検索式	文献数
データベース: JMEDPlus		
日付: 1975年(医学情報は1981年)~2015年8月30日		
#1	DHA or ドコサヘキサエン酸	168,658
#2	(#1) and (認知 or 記憶)	2,050
#3	(#2) and ヒト	371

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

【閲覧に当たっての注意】

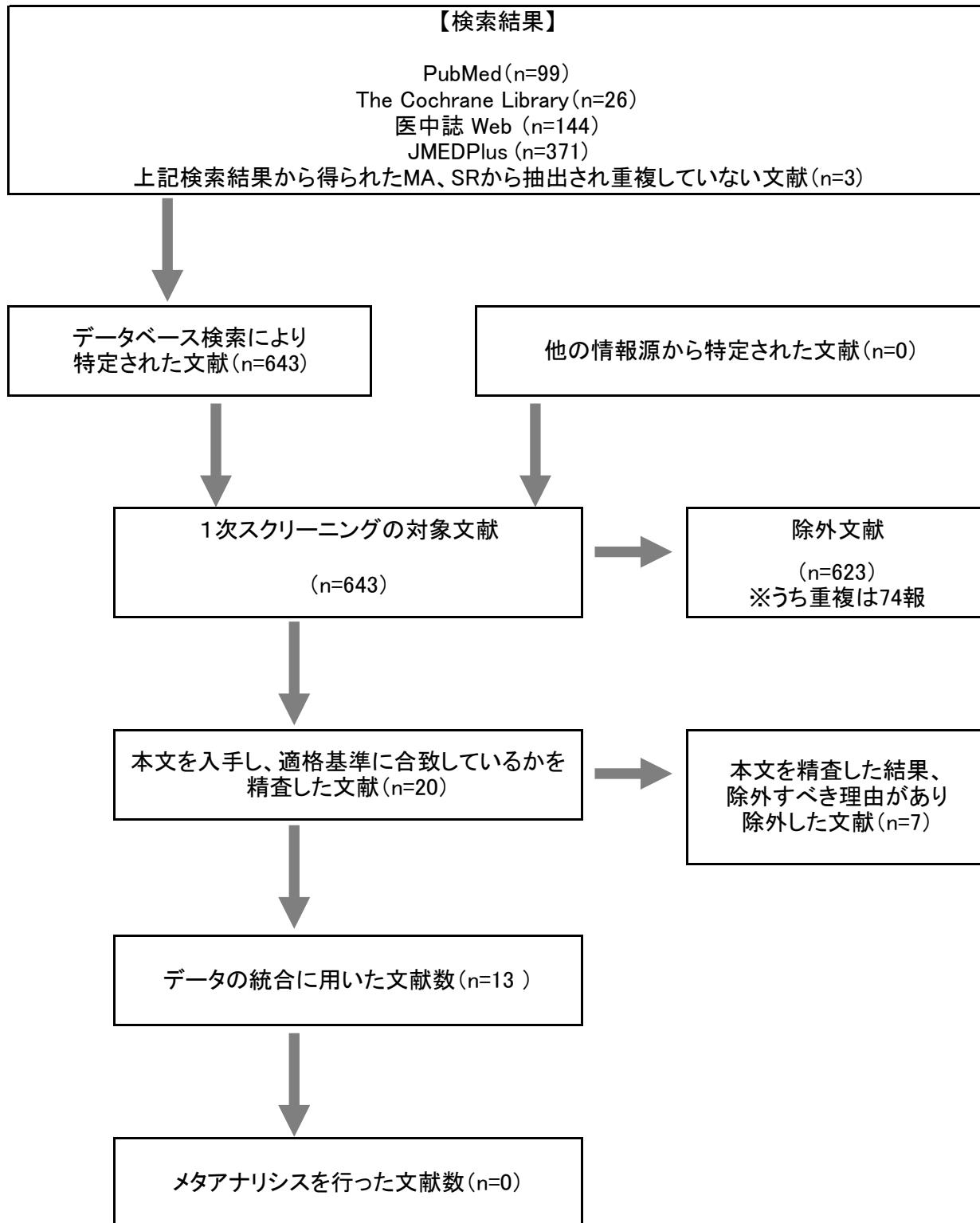
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-6

文献検索フローチャート

デイエイチエーアンドイーピーエー

商品名:リフレのDHA&EPA



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

採用文献リスト

ティーエイチ・アンド・イー

商品名:リフレのDHA & EPA

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	記憶に関する効果	判断・実行に関する効果
1	Pase MA, et al. (オーストラリア)	Journal of the American College of Nutrition, 34(1): 21-31 (2015)	The effects of long-chain omega-3 fish oils and multivitamins on cognitive and cardiovascular function: a randomized, controlled clinical trial	二重盲検RCT	P:健常者 I: DHA, EPA C:プラセボ O:認知に関する機能に効果が認められるか	オーストラリア	・健常な男女 [対照群] 37名、59.19±5.96歳 [DHA摂取群] 41名、59.51±5.89歳	・介入品 [DHA摂取群] DHA 480mg, EPA 480mg を含むカプセル ・摂取期間 16週間	Sunola油を含むカプセル	PPS	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	記載無し	有り	無し	無し
2	御手洗, 他 (日本)	薬理と治療, 43(5): 667-677 (2015)	n-3系多価不飽和脂肪酸強化ソーセージの摂取による認知機能低下抑制効果:日本人高齢者における2年間の効果確認試験	二重盲検RCT	P:健常者 I: DHA, EPA C:プラセボ O:認知に関する機能に効果が認められるか	日本	・健常な男女 [対照群] 54名、72.9±7.8歳 [DHA摂取群] 57名、72.0±7.6歳	・介入品 DHA 1720mg, EPA 407mg を含む魚肉ソーセージ ・摂取期間 2年間	DHA 96mg, EPA 24mgを含む魚肉ソーセージ	PPS	各種認知機能 (「判断・実行」に関する試験)	無し	有害事象無し	有り	評価無し	有り
3	Witte AV, et al. (ドイツ)	Cerebral Cortex, 24(11): 3059-3068 (2014)	Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults	二重盲検RCT	P:健常者 I: DHA, EPA C:プラセボ O:認知に関する機能に効果が認められるか	ドイツ	・健常な男女 [対照群] 33名、62.9±6.8歳 [DHA摂取群] 32名、65.0±6.3歳	・介入品 DHA 880mg, EPA 1320mg を含むカプセル ・摂取期間 26週間	サンフラワー油を含むカプセル	FAS	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	記載無し	有り	有り	有り
4	Lee LK, et al. (マレーシア)	Psychopharmacology, 225(3): 605-612 (2013)	Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial	二重盲検RCT	P:MCI I: DHA, EPA C:プラセボ O:認知に関する機能に効果が認められるか	マレーシア	・MCIの男女 [対照群] 18名、63.5±3.0歳 [DHA摂取群] 17名、66.4±5.1歳	・介入品 DHA 1.3g, EPA 0.45g を含むカプセル ・摂取期間 12か月間	コーン油を含むカプセル	FAS	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	有害事象無し	有り	有り	有り
5	Stonehouse W, et al. (ニュージーランド)	The American Journal of Clinical Nutrition, 97(5): 1134-1143 (2013)	DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial	二重盲検RCT	P:健常者 I: DHA, EPA C:プラセボ O:認知に関する機能に効果が認められるか	ニュージーランド	・健常な男女 [対照群] 113名、33.2±7.9歳 [DHA摂取群] 115名、33.4±7.76歳	・介入品 DHA 1.16 g, EPA 0.17 g を含むカプセル ・摂取期間 6か月間	高オレイン酸サンフラワー油を含むカプセル	FAS	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	有害事象無し	有り	有り	有り
6	Nilsson A, et al. (スウェーデン)	Nutrition Journal, 11(99) (2012)	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	クロスオーバーRCT	P:健常者 I: DHA, EPA C:プラセボ O:認知に関する機能に効果が認められるか	スウェーデン	・健常な男女 [対照群、DHA摂取群] 40名、63.3±5.3歳	・介入品 DHA 1050mg, EPA 1500mg を含むカプセル ・摂取期間 5週間	リン酸カルシウム 366 mg, 結晶セルロース 150mg、脂肪酸マグネシウム塩 4mgを含む錠剤	FAS	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	記載無し	有り	有り	無し
7	Stough C, et al. (オーストラリア、イギリス)	Neurobiology of Aging, 33(4): 824.e1-824.e3 (2012)	The effects of 90-day supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population	三重盲検RCT	P:健常者 I: DHA, EPA C:プラセボ O:認知に関する機能に効果が認められるか	オーストラリア	・健常な男女 [対照群] 36名、57.66±8.67歳 [DHA摂取群] 38歳、55.08±8.70歳	・介入品 DHA 25mg, EPA 60mg を含む油 ・摂取期間 90日間	大豆油	ITT	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	記載無し	有り	無し	無し

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、攝取量、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	記憶に関する効果	判断・実行に関する効果
8	Sinn N, et al. (オーストラリア)	British Journal of Nutrition, 107(11): 1682-1693 (2012)	Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial	二重盲検RCT	P: MCI I: DHA, EPA C: プラセボ O: 認知に関する機能に効果が認められるか	オーストラリア	・MCIの男女 [対照群] 17名、74.88±5.06歳 [DHA高用量群] 18名、74.22±7.00歳 [DHA低用量群] 15名、73.00±3.96歳	・介入品 [DHA高用量群] DHA 1.55g, EPA 0.40g を含むカプセル [DHA低用量群] DHA 0.16g, EPA 1.67g を含むカプセル ・摂取期間 6ヵ月間	リノレン酸2.2g (サフラン油)	PPS	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	対照群において腸障害3件、吐き気、嘔吐が1件ずつ発現した。DHA低用量群において、吐き気、嘔吐、脇の膨張、胃のむかつきが1件ずつと1名の患者は憩室炎により試験より脱落した。DHA高用量群では有害事象は発現しなかった。	有り	有り	有り
9	Dangour AD, et al. (イギリス)	The American Journal of Clinical Nutrition, 91(6): 1725-1732 (2010)	Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial	二重盲検RCT	P: 健常者 I: DHA, EPA C: プラセボ O: 認知に関する機能に効果が認められるか	イギリス	・健常な男女 [対照群] 433名、74.6±2.7歳 [DHA摂取群] 434名、74.7±2.5歳	・介入品 DHA 500mg, EPA 200mg を含むカプセル ・摂取期間 24ヵ月間	オリーブ油を含むカプセル	ITT	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	記載無し	有り	無し	無し
10	Yurko-Mauro K, et al. (アメリカ、イギリス)	Alzheimer's and Dementia, 6(6): 456-464 (2010)	Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline	二重盲検RCT	P: 健常者 I: DHA C: プラセボ O: 認知に関する機能に効果が認められるか	アメリカ	・健常な男女 [対照群] 243名、70±8.7歳 [DHA摂取群] 242名、70±9.3歳	・介入品 DHA 900mg を含むカプセル ・摂取期間 24週間	50%コーン油、50%大豆油を含むカプセル	ITT	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	有害事象無し	有り	有り	有り
11	Johnson EJ, et al. (アメリカ)	Nutritional Neuroscience, 11(2): 75-83 (2008)	Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women	二重盲検RCT	P: 健常者 I: DHA C: プラセボ O: 認知に関する機能に効果が認められるか	アメリカ	・健常な男女 [対照群] 10名、68.0±1.2歳 [DHA摂取群] 14名、68.5±1.3歳	・介入品 [DHA摂取群] DHA 800mg を含むカプセル ・摂取期間 4ヵ月間	プラセボカプセル	FAS	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	記載無し	有り	有り	有り
12	van de Rest O, et al. (オランダ)	Neurology, 71(6): 430-438 (2008)	Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects. A randomized, controlled trial	二重盲検RCT	P: 健常者 I: DHA, EPA C: プラセボ O: 認知に関する機能に効果が認められるか	オランダ	・健常な男女 [対照群] 106名、70.1±3.7歳 [DHA高用量群] 96名、69.9±3.4歳 [DHA低用量群] 100名、69.5±3.2歳	・介入品 [DHA高用量群] DHA 847mg, EPA 1,093mg を含むカプセル [DHA低用量群] DHA 176mg, EPA 226mg を含むカプセル ・摂取期間 26週間	オレイン酸を含むカプセル	ITT	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	いずれの群においても主に軽度の胃腸の不快感有り(対照群 n=12, 低用量群 n=9, 高用量群 n=10)	有り	無し	無し
13	Kotani S, et al. (日本)	Neuroscience Research, 56(2): 159-164 (2006)	Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction	RCT	P: MCI I: DHA C: プラセボ O: 認知に関する機能に効果が認められるか	日本	・MCIの男女 [対照群] 9名、69.7±5.2歳 [DHA摂取群] 12名、66.9±7.0歳	・介入品 DHA 240mg を含むカプセル ・摂取期間 90日間	オリーブ油を含むカプセル	ITT	各種認知機能 (「記憶」および「判断・実行」に関する試験)	無し	記載無し	有り	有り	有り

* 本研究レビューの評価対象とならない介入やアウトカムについては記載していない。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8

除外文献リスト

ディーエイチエーアンドイーピー

商品名:リフレのDHA&EPA

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Jackson PA, Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO	Biological Psychology, 89(1): 183–190 (2012)	Docosahexaenoic acid-rich fish oil modulates the cerebral hemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults	PICOと異なる
2	Danthiir V, Hosking D, Burns NR, Wilson C, Nettelbeck T, Calvaresi E, Clifton P, Wittert GA	Journal of Nutrition, 144(3): 311–320 (2014)	Cognitive performance in older adults is inversely associated with fish consumption but not erythrocyte membrane n-3 fatty acids	PICOと異なる
3	Jackson PA, Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO	British Journal of Nutrition, 107(8): 1093–1098 (2012)	DHA-rich oil modulates the cerebral haemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults: a near IR spectroscopy pilot study	PICOと異なる
4	Konagai C, Yanagimoto K, Hayamizu K, Han L, Tsuji T, Koga Y	Clinical Intervention in Aging, 8: 1247–1257 (2013)	Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid form on human brain function: a randomized controlled trial in healthy elderly volunteers	PICOと異なる
5	Jackson PA, Deary ME, Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO	British Journal of Nutrition, 107(8): 1232–1243 (2012)	No effect of 12 weeks' supplementation with 1 g DHA-rich or EPA-rich fish oil on cognitive function or mood in healthy young adults aged 18–35 years	PICOと異なる
6	Benton D, Donohoe RT, Clayton DE, Long SJ	British Journal of Nutrition, 109(1): 155–156 (2013)	Supplementation with DHA and the psychological functioning of young adults	PICOと異なる
7	Giles GE, Mahoney CR, Urry HL, Brunyé TT, Taylor HA, Kanarek RB	Pharmacology Biochemistry and Behavior, 132: 10–19 (2015)	Omega-3 fatty acids and stress-induced changes to mood and cognition in healthy individuals	PICOと異なる

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

参考文献リスト

テイエイチエー・アンド・イーピー・エー

商品名:リフレのDHA&EPA

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	鈴木 隆雄 監修、島田 裕之 編集、 基礎からわかる軽度認知障害(MCI)–効果的な認知症予防を目指して– 医学書院 2015

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(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)

データベース登録番号:-

商品名:リフレのDHA & EPA

表示しようとする機能性	本品にはDHAとEPAが含まれます。DHAには、認知機能の一部である、数・ことば・图形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)と、DHA・EPAには血中中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。
対象	疾患に罹患していない成人
介入	DHAを摂取させること
対照	フラセボ摂取との比較

アウトカム 記憶に関する機能

* 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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

個別研究	バイアスリスク*										各群の前後の値																			
	①選択バイアス	②直接性バイアス	③直接性バイアス	④症例減少バイアス	非直線性*						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	不完全データ	カム報告	⑤運営的アクト	⑥その他のバイアス	非直線性無し	対象	介入	对照	アウトカム	まじめ														
1	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Short-term memory (Spatial working memoryとして評価)	0.08 ±1.26	-0.22 ±1.18	NA	NA	-0.33 ±0.85	-0.08 ±0.98	NA	NA	NA	NA	6週間								
												-0.08 ±1.17	NA	NA	-0.31 ±0.97	NA	NA	NA	NA	NA	16週間									
3	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Visual memory (Simple recognition memory、Contextual recognition memory、Delayed recognition memoryを統合して評価)	-0.01 ±2.48	-0.70 ±2.01	NA	NA	-0.60 ±2.35	-0.23 ±1.73	NA	NA	NA	NA	6週間								
												-0.55 ±2.44	NA	NA	-0.11 ±2.04	NA	NA	NA	NA	NA	16週間									
4	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Phonemic fluency、Semantic fluency、Trail making test、Stroop testを統合して評価	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.023										
												Learning、Delayed recall、Recognition、Digit span (backward)を統合して評価	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS									
										Digit span (forward)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS										
											8.5	8.4	NA	NA	8.0	8.2	NA	NA	NA	NA	6か月									
										Digit span	8.0	NA	NA	NA	9.6	NA	NA	NA	NA	<0.0001	12か月									
											21.0	23.0	NA	NA	20.0	27.6	NA	NA	NA	NA	6か月									
										Visual reproduction I	23.1	NA	NA	NA	29.2	NA	NA	NA	NA	<0.05	12か月									
											12.6	20.1	NA	NA	13.3	19.7	NA	NA	NA	NA	6か月									
										Visual reproduction II	18.0	NA	NA	NA	20.8	NA	NA	NA	NA	NS	12か月									
											32.7	37.4	NA	NA	35.1	39.3	NA	NA	NA	NA	6か月									
										Immediate recall	40.1	NA	NA	NA	45.5	NA	NA	NA	NA	NS	12か月									
											6.1	6.4	NA	NA	6.7	6.1	NA	NA	NA	NA	6か月									
										Delayed recall	5.0	NA	NA	NA	8.1	NA	NA	NA	NA	<0.05	12か月									

個別研究		バイアスリスク*										各群の前後の値																
		①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	⑤選択的アウトカム報告		⑥その他のバイアス		まとめ		対象	介入	对照	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	アブセイ	ITT-FAS-PFS	トト	不完全アウトカム																			
5	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	非直接性無し	非直接性無し	非直接性無し	非直接性無し	Episodic memory (Immediate word recall、Delayed word recall、Delayed word recognition、Delayed picture recognitionを統合して評価)	-0.14 ±0.71	0.07 ±0.68	0.21	<0.05	-0.06 ±0.76	0.19 ±0.63	0.26	<0.05	0.05	NS		
																	Episodic memory RT (Immediate word recall、Delayed word recall、Delayed word recognition、Delayed picture recognitionを統合して評価)	0.14 ±0.94	0.01 ±0.89	-0.10	<0.05	0.04 ±0.95	-0.19 ±0.72	-0.28	<0.05	-0.18	0.02	
																	Working memory (n-Back、Corsi blocks、Letter number sequencing taskを統合して評価)	-0.09 ±0.74	0.01 ±0.79	0.12	<0.05	-0.07 ±0.76	0.15 ±0.62	0.22	<0.05	0.1	NS	
																	Working memory RT (n-Back)*	0.20 ±1.09	0.01 ±0.99	-0.15	<0.05	0.10 ±1.01	-0.33 ±0.82	-0.51	<0.05	-0.36	0.002	
																	Immediate word recall (total, %)	39.5 ±12.9	43.0 ±12.7	3.00	<0.05	41.3 ±14.1	44.8 ±12.4	3.78	<0.05	0.77	NS	
																	Delayed word recall (total, %)	31.0 ±13.6	34.1 ±13.1	2.99	<0.05	32.2 ±13.9	37.3 ±12.2	5.53	<0.05	2.54	NS	
																	Delayed word recognition (total, %)	81.1 ±9.88	83.2 ±8.33	1.97	NA	81.6 ±8.65	83.4 ±9.65	1.25	NA	-0.72	NS	
																	Delayed word recognition (men, %)	80.9 ±8.18	84.4 ±7.35	2.56	NA	80.7 ±7.84	79.6 ±10.6	-2.04	NA	-4.59	0.04	
																	Delayed word recognition (women, %)	81.2 ±10.8	82.6 ±8.82	1.38	NA	82.1 ±9.15	85.8 ±8.27	4.53	<0.05	3.16	NS	
																	Delayed picture recognition (total, %)	95.1 ±4.78	95.4 ±5.53	0.15	NA	95.6 ±4.53	96.3 ±4.18	0.93	NA	0.78	NS	
																	Delayed word recognition (total, RT, ms)	995 ±237	995 ±252	-15.30	NA	1000 ±307	932 ±223	-71.40	<0.05	-56.10	0.04	
																	Delayed picture recognition (total, RT, ms)	973 ±275	925 ±208	-30.10	<0.05	926 ±210	877 ±168	-65.60	<0.05	-35.50	NS	
																	n-Back (total, %)	94.6 ±5.93	95.2 ±6.43	1.06	NA	93.6 ±7.07	95.5 ±5.57	1.74	<0.05	0.69	NS	
																	n-Back (total, RT, ms)	1201 ±409	1130 ±373	-56.5	<0.05	1166 ±378	1005 ±306	-190.0	<0.05	-133.0	0.002	
																	n-Back (men, RT, ms)	1186 ±401	1167 ±383	-22.3	NA	1150 ±384	939 ±277	-246.0	<0.05	-223.0	0.001	
																	n-Back (women, RT, ms)	1212 ±416	1109 ±368	-90.8	<0.05	1176 ±378	1046 ±319	-134.0	<0.05	-43.4	NS	
																	Working memory test (max 24 credits)	NA	13.7 ±0.5	NA	NA	NA	14.8 ±0.6	NA	NA	NA	0.013	テスト開始60分後
																	Working memory test (max 48 credits)	NA	13.8 ±0.5	NA	NA	NA	14.5 ±0.5	NA	NA	NA	NS	160分後
																	Working memory test (max 48 credits)	NA	27.5 ±1.0	NA	NA	NA	29.3 ±0.9	NA	NA	NA	0.015	60分後、160分後を統合
																	Working memory test (max 48 credits)	NA	30.0 ±1.0	NA	NA	NA	31.4 ±0.8	NA	NA	NA	0.04	テスト開始60分後
																	Working memory test (max 48 credits)	NA	33.3 ±1.4	NA	NA	NA	33.8 ±1.4	NA	NA	NA	NS	110分後
																	Working memory test (max 48 credits)	NA	29.6 ±1.0	NA	NA	NA	30.4 ±0.9	NA	NA	NA	NS	160分後

個別研究		バイアスリスク*											各群の前後の値															
		①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	非直線性*																						
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	FAS-PFS	トランザクション	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	对照	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
7	三重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	非直線性無し	0	0	0	0	Immediate word recall (n)	5.21 ± 1.91	5.34 ± 2.08	NA	NA	4.89 ± 1.78	5.34 ± 2.00	NA	NA	0.16 ± 0.40 (SE)	NA	
																	Spatial memory (RT, ms)	1182.37 ± 360.88	1095.66 ± 378.12	NA	NA	1053.91 ± 284.99	1036.27 ± 355.01	NA	NA	-84.71 ± 64.73 (SE)	NA	
																	Spatial memory (sensitivity index)	0.77 ± 0.27	0.86 ± 0.15	NA	NA	0.80 ± 0.22	0.91 ± 0.09	NA	NA	0.04 ± 0.04 (SE)	NA	
																	Numeric working memory (RT, ms)	918.02 ± 208.48	853.25 ± 180.11	NA	NA	894.37 ± 227.55	899.32 ± 215.28	NA	NA	12.02 ± 47.15 (SE)	NA	
																	Numeric working memory (sensitivity index)	0.83 ± 0.14	0.76 ± 0.21	NA	NA	0.89 ± 0.12	0.82 ± 0.20	NA	NA	0.07 ± 0.04 (SE)	NA	
																	Delayed word recall (n)	3.28 ± 1.85	3.83 ± 2.08	NA	NA	3.41 ± 1.65	4.04 ± 1.97	NA	NA	0.06 ± 0.37 (SE)	NA	
																	Word recognition (sensitivity index)	0.64 ± 0.13	0.61 ± 0.23	NA	NA	0.61 ± 0.16	0.57 ± 0.21	NA	NA	-0.04 ± 0.04 (SE)	NA	
																	Word recognition (RT, ms)	985.37 ± 279.60	967.72 ± 230.25	NA	NA	996.50 ± 212.62	947.43 ± 252.09	NA	NA	7.71 ± 53.93 (SE)	NA	
																	Delayed picture recognition (sensitivity index)	0.68 ± 0.17	0.75 ± 0.15	NA	NA	0.71 ± 0.16	0.74 ± 0.16	NA	NA	0.01 ± 0.03 (SE)	NA	
																	Picture recognition (RT, ms)	1150.77 ± 267.64	1051.58 ± 236.43	NA	NA	1100.10 ± 260.34	1074.52 ± 244.11	NA	NA	-0.22 ± 51.89 (SE)	NA	
																	Speed of memory (Cognitive Drug Research factor score)	4219.99 ± 748.07	4018.82 ± 745.30	NA	NA	4044.13 ± 729.76	3920.81 ± 793.70	NA	NA	-98.40 ± 165.94 (SE)	NA	
																	Secondary memory (Cognitive Drug Research factor score)	128.34 ± 29.71	139.78 ± 32.34	NA	NA	125.30 ± 30.46	126.17 ± 36.37	NA	NA	-8.46 ± 6.73 (SE)	NA	
																	Working memory (Cognitive Drug Research factor score)	1.58 ± 0.30	1.64 ± 0.31	NA	NA	1.70 ± 0.28	1.73 ± 0.23	NA	NA	0.12 ± 0.06 (SE)	NA	

個別研究		バイアスリスク*										各群の前後の値																
		①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	非直線性*			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	カム評価者	アウェイタム評価者	ITT, FAS, PFS	トト不完全データ	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	对照	アウトカム	まとめ	Delayed recall	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.53±0.93(SE)	NS	DHA低用量群		
8	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.36±0.88(SE)	NS	DHA高用量群					
9	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Story recall(immediate)	10.7±3.9	10.9±3.9	NA	NS	11.1±3.9	11.0±4.3	NA	NA	NA	NS	
																		8.8±3.7	9.1±3.8	NA	NS	8.9±3.8	9.3±4.2	NA	NA	NA	NS	
																		5.3±2.5	5.2±2.5	NA	NS	5.3±2.6	5.3±2.5	NA	NA	NA	NS	
																		4.6±2.6	4.4±2.5	NA	NS	4.6±2.5	4.4±2.4	NA	NA	NA	NS	
																		8.2±2.3	8.0±2.4	NA	NS	8.3±2.4	7.9±2.3	NA	NA	NA	NS	
																		6.5±2.1	6.4±2.0	NA	NS	6.5±2.0	6.4±2.0	NA	NA	NA	NS	
																		19.9±5.0	19.5±5.3	NA	NS	19.8±5.1	19.1±5.4	NA	NA	NA	NS	

個別研究		バイアスリスク*										各群の前後の値															
		①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	非直線性*																					
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	カムアドバイザーズ評価者	ITT, FAS, PFAS	トータル費用	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	对照	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
10	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	非直線性無し	Paired associate learning (6 pattern stage errors)	12.1 ±10.9	9.7 ±10.4	-2.4 ±0.62 (SE)	NA	13.4 ±11.6	8.8 ±9.9	-4.5 ±0.64 (SE)	NA	-1.63 ±0.76 (SE)	0.032	
																Verbal recognition memory (free recall, total correct)	5.8 ±1.9	5.8 ±2.1	0.0 ±0.13 (SE)	NA	5.7 ±1.9	5.8 ±2.1	0.1 ±0.13 (SE)	NA	0.1 ±0.23 (SE)	NS	
																Verbal recognition memory (immediate, total correct)	10.9 ±1.5	10.9 ±1.4	0.0 ±0.11 (SE)	NA	10.8 ±1.5	11.0 ±1.4	0.2 ±0.11 (SE)	NA	0.4 ±0.17 (SE)	0.018	
																Verbal recognition memory (delayed, total correct)	10.5 ±1.8	10.7 ±1.8	0.1 ±0.11 (SE)	NA	10.4 ±1.8	10.7 ±1.5	0.3 ±0.11 (SE)	NA	0.5 ±0.18 (SE)	0.012	
																Pattern recognition memory (delayed, number correct)	9.7 ±1.5	8.8 ±1.8	-0.9 ±0.12 (SE)	NA	9.5 ±1.6	8.6 ±2.0	-0.9 ±0.13 (SE)	NA	-0.1 ±0.16 (SE)	NS	
																Spatial working memory (between errors)	20.3 ±10.8	19.3 ±10.4	-0.9 ±0.61 (SE)	NA	20.3 ±9.1	20.5 ±9.3	0.2 ±0.54 (SE)	NA	1.8 ±0.99 (SE)	NS	
11	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	非直線性なし	Verbal fluency	12.9 ±6.2	13.8 ±3.5	NA	NS	15.0 ±4.9	17.8 ±3.1	NA	<0.05	NA	NA	
																Digit span (forward, length)	7.2 ±1.2	7.2 ±1.4	NA	NS	6.6 ±1.5	6.7 ±1.3	NA	NS	NA	NA	
																Digit span (forward, total)	9.7 ±2.5	9.0 ±2.4	NA	NS	8.4 ±2.8	8.5 ±2.7	NA	NS	NA	NA	
																Digit span (backward, length)	5.9 ±1.4	5.8 ±1.7	NA	NS	5.4 ±1.6	5.8 ±1.6	NA	NS	NA	NA	
																Digit span (backward, total)	8.2 ±2.7	8.4 ±3.3	NA	NS	7.9 ±3.1	8.4 ±3.2	NA	NS	NA	NA	
																Shopping list memory test (trial 1 items recalled max.10)	6.5 ±1.2	7.7 ±1.5	NA	NS	7.2 ±1.4	7.7 ±1.7	NA	NS	NA	NA	
																Shopping list memory test (trials to learn list max.6)	3.0 ±0.8	2.8 ±0.9	NA	NS	3.1 ±1.3	2.6 ±1.3	NA	NS	NA	NA	
																Shopping list memory test (delayed recall max.10)	9.5 ±0.9	9.5 ±0.7	NA	NS	9.0 ±0.9	8.7 ±1.7	NA	NS	NA	NA	
																Word list memory test (trial 1 items recalled max.10)	6.2 ±1.3	6.6 ±1.8	NA	NS	6.3 ±1.7	5.9 ±1.5	NA	NS	NA	NA	
																Word list memory test (trials to learn list max.4)	3.1 ±0.9	2.8 ±0.9	NA	NS	3.0 ±1.0	3.0 ±0.7	NA	NS	NA	NA	
																Word list memory test (delayed recall max.10)	8.1 ±1.1	8.3 ±1.8	NA	NS	8.1 ±1.1	8.6 ±1.3	NA	NS	NA	NA	
																MIR apartment test (delayed recall max.10)	9.3 ±0.8	9.4 ±0.7	NA	NS	9.4 ±0.9	9.4 ±0.8	NA	NS	NA	NA	
																MIR apartment test (location recall max.10)	9.7 ±0.7	9.7 ±0.7	NA	NS	9.9 ±0.3	10.0 ±0.0	NA	NS	NA	NA	

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク*										各群の前後の値										介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント					
		①選択バイアス	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	非直線性*		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											
研究者	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 不完全データ 丢弃	PFAS 不完全データ 丢弃	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	对照	アウトカム	まとめ	非直線性無し														
12	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	Word fluency (animals, n)	23.2 ± 6.0	24.0 ± 5.8	NA	NS	23.3 ± 6.0	23.6 ± 5.8	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	
											NA	NS	23.9 ± 6.0	24.2 ± 5.7	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 26週間								
											16.0 ± 5.5	16.4 ± 5.5	NA	NS	16.5 ± 5.4	15.9 ± 4.7	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	
											NA	NS	15.7 ± 5.6	16.4 ± 5.8	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 26週間								
											43.7 ± 9.4	NA	NS	40.8 ± 8.6	43.2 ± 9.3	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 13週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間
											44.8 ± 9.4	NA	NS	46.1 ± 10.1	43.2 ± 8.8	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 26週間							
											43.7 ± 9.4	NA	NS	39.3 ± 8.8	43.2 ± 8.8	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間						
											44.8 ± 9.4	NA	NS	44.9 ± 9.9	44.9 ± 9.9	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA高用量群 26週間							
											8.9 ± 3.1	NA	NS	8.1 ± 2.9	8.5 ± 2.8	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 13週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 26週間
											9.0 ± 3.2	NA	NS	9.2 ± 3.0	9.2 ± 3.0	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 26週間							
											8.9 ± 3.1	NA	NS	7.6 ± 3.1	8.4 ± 3.0	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間						
											9.0 ± 3.2	NA	NS	9.1 ± 3.2	9.1 ± 3.2	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA高用量群 26週間							
											28.8 ± 1.6	NA	NS	28.7 ± 1.4	28.6 ± 1.4	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 13週間	DHA低用量群 26週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間
											28.6 ± 1.7	NA	NS	28.7 ± 1.5	28.7 ± 1.5	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 26週間							
											28.8 ± 1.6	NA	NS	28.3 ± 2.4	28.4 ± 1.8	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間						
											6.3 ± 2.1	NA	NS	5.9 ± 2.0	6.0 ± 1.8	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 13週間							
											6.4 ± 1.9	NA	NS	6.2 ± 1.9	6.2 ± 1.9	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間
											6.3 ± 2.1	NA	NS	5.6 ± 1.8	6.0 ± 2.0	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA高用量群 26週間							
											6.4 ± 1.9	NA	NS	5.8 ± 1.8	5.8 ± 1.8	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA高用量群 26週間	DHA低用量群 13週間	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間
											8.5 ± 2.0	NA	NS	8.4 ± 1.9	8.4 ± 1.8	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 13週間							
											8.5 ± 2.0	NA	NS	8.6 ± 1.8	8.6 ± 1.8	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA低用量群 26週間	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間
											8.5 ± 2.0	NA	NS	8.2 ± 2.0	8.4 ± 2.1	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA高用量群 26週間							
											8.5 ± 2.0	NA	NS	8.6 ± 2.0	8.6 ± 2.0	NA	NS	NA	NS	NA	NS	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 13週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間	DHA高用量群 26週間

個別研究		バイアスリスク*										各群の前後の値													
		①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	非直線性*			効果指標			対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	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
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	FAS	不完全データ	⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ														
13	二重盲検RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	<0.01	NA	NA		

コメント(該当するセルに記入)

1																								
3																								
4																								
5																								
6			記載なしのため	記載なしのため																				
7																								
8																								
9																								
10																								
11																								
12																								
13			記載なしのため	記載なしのため																				

*福井次矢、山口直人監修、Mind's診療ガイドライン作成の手引き2014、医学書院、2014。を一部改変した書式を使用。□

【注意】本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適切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(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)

ディーエイチエーアンドイーピー

・エイチエー・アンド・イーピー・エー

表示しようとする機能性	本品にはDHAとEPAが含まれます。DHAには、認知機能の一部である、数・ことは、図形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)と、DHA・EPAには血中中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。
対象	疾病に罹患していない成人
介入	DHAを攝取すること
対照	フラセボ摂取との比較
アウトカム	判断・実行に関する機能

* 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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

個別研究	バイアスリスク								各群の前後の値															
	①選択バイアス		②盲検性バイアス		③音検性バイアス		④症例減少バイアス		各群の前後の値															
	研究コード	研究デザイン	ランダム化割り付けの隨意性	参加者	アウカム評価者	ITI-FAS、PPS	不完全アウトカムデータ	⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群vs対照群平均差	p値	コメント	
1	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Reaction time (Simple reaction time、 Choice reaction time を統合して評価)	0.14 ±2.06	-0.15 ±1.86	NA	NA	-0.20 ±1.26	-0.04 ±1.50	NA	NA	NA	NA	6週間	
														-0.29 ±1.93	NA	NA		0.02 ±1.59	NA	NA	NA	NA	16週間	
2	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Cognitive processing (Stroop testとして評価)	-0.13 ±0.71	-0.10 ±0.90	NA	NA	0.11 ±0.91	-0.02 ±0.77	NA	NA	NA	NA	6週間	
														0.03 ±0.74	NA	NA		-0.07 ±0.75	NA	NA	NA	NA	16週間	
3	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	图形模写 反応選択	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS	6か月	
														NA	NA	NA		NA	NA	NA	NA	<0.05	12か月	
4	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Phonemic fluency、Semantic fluency、 Trail making test、Stroop test を統合して評価	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.023		
														Trail making test、Stroop test を統合して評価	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS	
4	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Digit span (forward)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NS		
														Digit span	8.5	8.4	NA	8.0	8.2	NA	NA	NA	6か月	
														8.0	NA	NA	8.0	9.6	NA	NA	NA	<0.0001	12か月	
														Block design	7.7	7.3	NA	6.7	6.5	NA	NA	NA	NS	6か月
														8.2	NA	NA	7.2	7.2	NA	NA	NA	NS	12か月	
														Digit symbol substitution	4.9	4.9	NA	5.5	5.5	NA	NA	NA	NS	6か月
														4.9	NA	NA	7.6	6.8	NA	NA	NA	NS	12か月	
														Matrix reasoning	7.3	8.0	NA	7.6	7.1	NA	NA	NA	NS	6か月
														7.9	NA	NA	7.9	7.9	NA	NA	NA	NS	12か月	
														Clock drawing test	7.5	7.8	NA	7.3	7.8	NA	NA	NA	NS	6か月
														7.8	NA	NA	7.8	7.8	NA	NA	NA	NS	12か月	

研究コード	個別研究	バイアスリスク*										各群の前後の値														
		①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	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	
5	二重盲検RCT	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	まとめ	非直接性無し	Working memory (n-Back, Corsi blocks, Letter number sequencing task を統合して評価)	-0.09 ±0.74	0.01 ±0.79	0.12	<0.05	-0.07 ±0.76	0.15 ±0.62	0.22	<0.05	0.1	NS						
		0	0	0	0	0	0	0		Attention (Stroop test, Choice reaction time, digit vigilanceを統合して評価)	-0.06 ±0.62	-0.02 ±0.70	-0.04	NS	0.06 ±0.57	0.06 ±0.55	0.06	NS	0.1	NS						
										Attention RT (Stroop test, Choice reaction time, digit vigilanceを統合して評価)	0.00 ±0.77	0.01 ±0.74	0.02	NS	-0.09 ±0.75	-0.03 ±0.76	0.07	NS	0.04	NS						
										Processing speed (Finding A's task)	-0.23 ±0.83	0.16 ±0.93	0.38	<0.05	-0.11 ±1.03	0.19 ±1.15	0.27	<0.05	-0.11	NS						
										Corsi blocks span (total score)	6.12 ±0.80	6.06 ±0.94	-0.04	NA	6.17 ±0.84	6.21 ±0.88	0.04	NA	0.07	NS						
										Letter-number sequencing (total score)	14.2 ±4.13	15.14 ±4.35	0.79	<0.05	14.8 ±4.18	16.1 ±3.37	1.38	<0.05	0.59	NS						
										Choice reaction time (total %)	98.1 ±1.88	97.0 ±10.4	-0.20	NA	98.5 ±1.79	98.4 ±1.92	0.07	NA	0.27	NS						
										Digit vigilance (total %)	96.1 ±4.77	96.6 ±3.58	0.12	NA	97.4 ±2.52	97.1 ±3.70	0.05	NA	-0.07	NS						
										Stroop test (total %)	97.8 ±2.13	96.9 ±7.66	-1.21	NA	97.8 ±2.54	97.9 ±1.94	0.13	NA	-1.34	NS						
										Choice reaction time (total ms)	440 ±77.6	430 ±72.0	-5.51	NA	422 ±62.7	436 ±79.8	9.65	<0.05	15.16	NS						
										Digit vigilance (total RT, ms)	397 ±32.3	403 ±31.8	6.70	<0.05	393 ±29.5	401 ±36.5	8.70	<0.05	2	NS						
										Stroop test (total RT, ms)	749 ±158	734 ±149	-11.60	NA	735 ±173	700 ±116	-43.60	<0.05	-32	0.02						
										Finding A's task (total words)	50.4 ±11.5	55.6 ±12.8	5.17	<0.05	52.0 ±14.2	56.0 ±15.7	3.68	<0.05	-1.49	NS						
										Selective attention test (max 95 credits)				NA	75.28 ±2.79	NA	NA	77.39 ±2.57	NA	NA	NA	NA	テスト開始直後			
										NA	79.97 ±2.29	NA	NA	NA	80.84 ±1.92	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	45分後			
										NA	81.43 ±1.90	NA	NA	NA	81.16 ±2.02	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	95分後			
										NA	81.62 ±2.08	NA	NA	NA	81.73 ±1.77	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	145分後			
										NA	318.3 ±8.78	NA	NA	NA	322.5 ±7.80	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	total (0-145分)			

研究コード	個別研究	バイアスリスク*										各群の前後の値										
		①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	非直線性*	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			
7	三重盲検RCT	ランダム化	割り付けの 隠蔽	参加者	アウトカム 評価者				Simple reaction time (ms)	276.66 ±44.49	283.17 ±39.55	NA	NA	289.46 ±88.32	278.55 ±30.98	NA	NA	5.65 ±10.91 (SE)	NA			
		0	0	0	0				Digit vigilance (accuracy, % correct)	97.59 ±2.40	98.15 ±2.28	NA	NA	97.90 ±4.60	97.66 ±2.31	NA	NA	-0.11 ±0.58 (SE)	NA			
		0	0	0	0				Digit vigilance (RT, ms)	408.75 ±38.71	406.83 ±25.91	NA	NA	412.33 ±40.23	416.11 ±39.43	NA	NA	8.31 ±7.78 (SE)	NA			
		0	0	0	0				Digit vigilance (false alarms, n)	1.66 ±1.81	1.14 ±1.12	NA	NA	1.14 ±1.13	1.17 ±1.58	NA	NA	-0.23 ±0.27 (SE)	NA			
		0	0	0	0				Choice reaction time (accuracy, % correct)	96.51 ±3.67	97.14 ±3.04	NA	NA	97.50 ±2.21	97.11 ±2.21	NA	NA	0.50 ±0.62 (SE)	NA			
		0	0	0	0				Choice reaction time (ms)	471.69 ±62.39	468.09 ±55.43	NA	NA	478.13 ±61.49	477.35 ±64.22	NA	NA	8.92 ±13.15 (SE)	NA			
		0	0	0	0				Speed of attention (Cognitive Drug Research factor score)	1157.10 ±120.94	1158.09 ±95.40	NA	NA	1165.25 ±109.05	1160.79 ±103.05	NA	NA	9.43 ±22.86 (SE)	NA			
		0	0	0	0				Accuracy of attention (Cognitive Drug Research factor score)	91.06 ±2.28	91.94 ±2.17	NA	NA	91.67 ±3.24	91.33 ±2.52	NA	NA	0.00 ±0.50 (SE)	NA			
		0	0	0	0	非直線性無し			Digit span (forward)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.62 ±0.84 (SE)	NS	DHA 低用量群		
		0	0	0	0					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.12 ±0.80 (SE)	NS	DHA 高用量群		
8	二重盲検RCT	0	0	0	0				Letter-number sequencing	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.22 ±0.81 (SE)	NS	DHA 低用量群		
		0	0	0	0					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.12 ±0.77 (SE)	NS	DHA 高用量群		
		0	0	0	0				Trail making test	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.14 ±0.64 (SE)	NS	DHA 低用量群		
		0	0	0	0					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.42 ±0.59 (SE)	NS	DHA 高用量群		
		0	0	0	0				Stroop test	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.42 ±0.39 (SE)	NS	DHA 低用量群		
		0	0	0	0					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.37 ±0.37 (SE)	NS	DHA 高用量群		
		0	0	0	0				Initial letter fluency	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.07 ±2.12 (SE)	NS	DHA 低用量群		
		0	0	0	0					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.16 ±1.99 (SE)	<0.05	DHA 高用量群		
		0	0	0	0				Excluded letter fluency	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-2.26 ±2.44 (SE)	NS	DHA 低用量群		
		0	0	0	0					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0.56 ±2.31 (SE)	NS	DHA 高用量群		

個別研究		バイアスリスク								各群の前後の値															
		①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	⑤選択的アクト	非直線性*			各群の前後の値															
研究コード	研究デザイン	参加者	アウトカム評価者	ITI、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ	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	
9	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	非直線性無し	Letter search/cancellation (number collect, %)	78.9 ±13.3	79.2 ±12.8	NA	NS	78.8 ±12.6	79.2 ±12.5	NA	NS	NA	NS	
														Symbol letter modality (number collect, n)	44.3 ±9.2	42.7 ±10.0	NA	NS	43.0 ±9.6	41.7 ±10.4	NA	NS	NA	NS	
														Simple reaction time (s)	0.31 ±0.24	0.29 ±0.15	NA	NS	0.29 ±0.07	0.29 ±0.08	NA	NS	NA	NS	
														Choice reaction time (s)	0.72 ±0.52	0.68 ±0.10	NA	NS	0.75 ±0.58	0.71 ±0.35	NA	NS	NA	NS	
														Digit span (forward)	8.2 ±2.3	8.0 ±2.4	NA	NS	8.3 ±2.4	7.9 ±2.3	NA	NS	NA	NS	
														Verbal fluency (number of animal named)	19.9 ±5.0	19.5 ±5.3	NA	NS	19.8 ±5.1	19.1 ±5.4	NA	NS	NA	NS	
														Stockings of Cambridge (problems solved)	3.5 ±1.4	3.7 ±1.3	0.2 ±0.10 (SE)	NA	3.5 ±1.2	3.5 ±1.3	0.1 ±0.09 (SE)	NA	-0.23 ±0.11 (SE)	0.045	
10	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	非直線性無し	Verbal fluency	12.9 ±6.2	13.8 ±3.5	NA	NS	15.0 ±4.9	17.8 ±3.1	NA	<0.05	NA	NA	
														Digit span (forward_length)	7.2 ±1.2	7.2 ±1.4	NA	NS	6.6 ±1.5	6.7 ±1.3	NA	NS	NA	NA	
														Digit span (forward_total)	9.7 ±2.5	9.0 ±2.4	NA	NS	8.4 ±2.8	8.5 ±2.7	NA	NS	NA	NA	
														Pattern recognition test (number correct max.15)	14.5 ±0.7	14.9 ±0.3	NA	NS	14.6 ±0.9	14.6 ±0.5	NA	NS	NA	NA	
														Pattern recognition test (mean response time correct_s)	6.8 ±3.0	5.9 ±2.3	NA	<0.05	5.4 ±2.1	5.0 ±0.7	NA	NS	NA	NA	
														Stroop test (read words-black, RT, ms)	1040 ±380	891 ±222	NA	NS	879 ±429	748 ±157	NA	NS	NA	NA	
														Stroop test (read words-color, RT, ms)	788 ±200	804 ±202	NA	NS	715 ±181	727 ±132	NA	NS	NA	NA	
11	二重盲検RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	非直線性無し	Stroop test (read name colors, RT, ms)	919 ±173	951 ±220	NA	NS	838 ±161	884 ±163	NA	NS	NA	NA	
														Stroop test (read name colors-words, RT, ms)	1419 ±308	1413 ±508	NA	NS	1269 ±215	1277 ±226	NA	NS	NA	NA	
														Stroop test (interference (NC-C) total RT, s)	25.0 ±14.8	23.1 ±22.0	NA	NS	21.5 ±10.0	19.7 ±8.3	NA	NS	NA	NA	

個別研究	バイアスリスク*												各群の前後の値													
	①選択バイアス	②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス	非直線性*				各群の前後の値																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ	登録的アウトカム報告	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
13	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Attention (Digit span、Codingを統合して評価)	NA	NA	NA	NS	NA	NA	<0.05	NA	NA		

コメント(該当するセルに記入)

1																							
2																							
3																							
4																							
5																							
6			記載なしのため	記載なしのため																			
7																							
8																							
9																							
10																							
11																							
12																							
13			記載なしのため	記載なしのため																			

*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. を一部改変した書式を使用。□

【注意】本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適切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)-13a(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名:リフレのDHA&EPA

表示しようとする機能性	本品にはDHAとEPAが含まれます。DHAには、認知機能の一部である、数・ことば・図形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)と、DHA・EPAには血中中性脂肪を低下させる機能があることが報告されています。
対象	疾病に罹患していない成人
介入	DHAを摂取させること
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

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*	不正確*	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	介入群 vs 対照群 平均差	エビデンス の強さ**	重要度	コメント	各群の前後の値
記憶に関する機能	RCT/12	0	0	0	-1	0	NA	アウトカムは同一であるが試験項目が異なるため統合は行わない								B	8	12報中8報で 効果が認められていた	
判断・実行に関する機能	RCT/13	0	0	0	-1	0	NA	アウトカムは同一であるが試験項目が異なるため統合は行わない								B	8	13報中8報で 効果が認められていた	

コメント(該当するセルに記入)

記憶に関する機能					効果指標 の違い														
判断・実行に関する機能					効果指標 の違い														

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14

サマリーシート(定性的研究レビュー)

ディーエイチー・アンド・イーピーエー

商品名:リフレのDHA&EPA

リサーチ クエスチョン	「疾病に罹患していない成人に」(P)、「DHAを摂取させることは」(I)、「プラセボ摂取と比較して」(C)、「認知に関する機能に効果が認められるか」(O)。
P	疾病に罹患していない成人
I(E)	DHAを摂取させること
C	プラセボ摂取との比較

O1	記憶に関する機能
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは採用された文献12報において低かった。
非直接性のまとめ	非直接性は採用された文献12報において低かった。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性は中程度であった。
コメント	

O2	判断・実行に関する機能
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは採用された文献13報において低かった。
非直接性のまとめ	非直接性は採用された文献13報において低かった。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性は中程度であった。
コメント	

【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)-16

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:リフレのDHA&EPA
ティーエイチエーアンド・イーピー

本研究レビューは、「疾病に罹患していない成人に(P)」、「DHAを摂取させることは(I)」、「プラセボ摂取と比較して(C)」、「認知に関する機能に効果が認められるか(O)」をリサーチエクスチョンと定めて実施した。

「認知機能」は、我々の生活において欠かせない脳機能のひとつで、知覚・判断・想像・推論・決定・記憶・言語理解など、様々な要素を含む知的活動の総称である。本研究レビューでは、採用文献に記載された各種認知機能を評価する試験を「記憶」と「判断・実行」に分け、DHAの摂取による効果を評価した。その結果、採用文献13報のうち「記憶」を評価していた文献は12報あり、そのうち8報でDHAの摂取による効果が認められていた。また、「判断・実行」を評価していた文献は13報あり、そのうち8報でDHAの摂取による効果が認められていた。これら採用文献の各種バイアス・リスクは低く、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する機能のエビデンスの強さは、両者ともB(中)と判断した。また、これらの効果が認められるDHAの1日当たりの摂取量は880 mg以上であった。以上から、DHAを1日当たり880 mg以上摂取することで、認知機能の一部である「記憶」および「判断・実行」に関する機能に効果が認められると結論付けた。

なお、本研究レビューにおいて、認知機能の一部である記憶に関する機能について、DHAの摂取により効果が認められた試験は16種類あり、これらの試験は多様かつ結果の解釈に高い専門性が求められる内容であった。しかし、いずれの試験も、提示された数やことば、図形や状況などの情報を覚え込み(記録)、記録した情報を維持し(保持)、保持したことを思い出し(想起)、想起した事象が保持したことと同一であるかを確認する(再認)といった一連の脳内の作業を評価していた。これらの知見に基づき、本製品の表示しようとする機能性は、消費者に分かり易い表現として、「DHAには、認知機能の一部である、数・ことば・図形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)があることが報告されています。」とした。これらの機能をサポートすることは、例えば日常生活において、「電話番号を覚える」、「人の顔と名前を覚える」、「物を置いた場所を覚えておく」、「ニュースやその日の出来事を覚えておく」、「円滑な会話を行う」などに役立つと想定される。このように認知機能の一部である記憶をサポートすることで、日常の様々な活動を円滑にし、健康の維持・増進に寄与することが期待できる。

以上より、本製品は1日当たりの摂取目安量(3.18g)中にDHAが880mgを含む食品であり、本製品の摂取により当該機能に効果が期待できるものと判断した。

従って「DHAには、認知機能の一部である、数・ことば・図形・物語・色・状況などの情報の記憶をサポートする機能(物を覚えて記憶にとどめる力)」があることを表示することは妥当と判断した。

【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ので注意すること。