

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	リフレのぐっすりずむ b
機能性関与成分名	L-テアニン
表示しようとする機能性	本品に含まれる L-テアニンは、睡眠の質をすこやかに改善（睡眠効率＜就床時間中の睡眠の割合＞を上げ、すっきりとした目覚めと起床時の眠気・疲労感の軽減に役立つ）するとともに、一過性の作業などによるストレス（精神的負担）を和らげる機能が報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

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

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

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

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

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

(臨床試験（ヒト試験）の結果)

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

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

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

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

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

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

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

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

- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。
- 表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。
 - 研究レビューの方法や結果等について、
 - 別紙様式（V）-4を添付している。
 - データベース検索結果が記載されている^{注3}。
 - 文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
 - 文献検索リストが記載されている^{注3}。
 - 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
 - 参考文献リストが記載されている^{注3}。
 - 各論文の質評価が記載されている^{注3}。
 - エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
 - 全体サマリーが記載されている^{注3}。
 - 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

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

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

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

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“リフレのぐっすりずむ b”に含有する機能性関与成分 L-テアニンによる睡眠改善の機能性に関する研究レビュー

商品名:リフレのぐっすりずむb

機能性関与成分名:L-テアニン

表示しようとする機能性:

本品に含まれる L-テアニンは、睡眠の質をすこやかに改善(睡眠効率(就床時間中の睡眠の割合)を上げ、すっきりとした目覚めと起床時の眠気・疲労感の軽減に役立つ)するとともに、一過性の作業などによるストレス(精神的負担)を和らげる機能が報告されています。

(太字下線部:本研究レビューが対象とする機能性)

作成日:2020年8月17日

届出者名:株式会社リフレ

抄 録

目的

本抄録では、最終製品“リフレのぐっすりずむ b”に含有する機能性関与成分“L-テアニン”は“睡眠の質を改善する”かについて調査した結果を報告する。

具体的には、健常成人を対象とし、L-テアニンを摂取させる介入を行い、プラセボと比較して睡眠の質が改善されていることを、1. アンケートによる自省評価、2. 客観評価(活動量、自律神経系)を指標とし、データベースによる文献を調査し、研究レビューにより評価を行った。

方法

英語文献検索は2名、日本語文献は3名で検索キーワードを協議して設定し、英語文献については Pubmed および Cochrane Library を、日本語文献については JDreamIII (JSTPlus, JMEDPlus, JST7580)を用いて検索した。納入基準および除外基準を基に文献を選定、検索結果を確認してまとめた。解析は検索者以外の1名が実施した。

結果

英語文献は18報、日本語文献は8報の計26報について、タイトル、要旨からヒトでの臨床試験でない文献9報を除外、17報について内容を確認した。納入・除外基

準に適合していない文献 14 報を除外し 3 報を採用した。各文献の質評価、エビデンス総体の質評価を行い、それらの結果をまとめ、サマリー、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を行った。

結論

本評価の結果、健常成人を対象とし、就寝前に 200mg の L-テアニンを摂取すると、プラセボと比較して、主観的内省評価として起床時の「疲労回復感」と「眠気」に関して改善が認められた。また、客観的評価として、睡眠効率(睡眠時間/主睡眠時間:就寝後にぐっすり熟睡している実質睡眠時間の割合)が増えて改善していることが認められた。

このことから、L-テアニンは本来の自然の眠りに近づけることから、睡眠の質を改善すると考えられた。

はじめに

L-テアニン(以下、テアニン)は植物の中でもお茶とマッシュルームにしか見つかっていないユニークなアミノ酸であり、また緑茶の旨みに関与する成分である。テアニンはグルタミン酸のエチルアミド誘導体(γ -glutamylethylamide)で、1964年に食品添加物として指定されている。

近年、ストレスなどから生じる睡眠障害に悩む人が増えている。日本においては5人に1人が「寝つきが悪い」、「夜中に目が覚める」などといった睡眠に何らかの不满を持っている。睡眠障害の原因が体内にあるものを内在因性睡眠障害といい、その一つとして精神生理不眠症が挙げられる。多くの人が体験するストレスは精神生理不眠症を引き起こす。ストレスに対して生体は緊張と興奮で反応し、緊張により脳は強い覚醒状態となり睡眠が妨げられることとなる。一方、テアニンにはリラックス効果(小林加奈理、長戸有希子、L.R.ジュネジャ、金武祚、山本武彦、杉本助男:L-テアニンのヒトの脳波に及ぼす影響, 日本農芸化学会誌, 72(2), 19-23, 1998)が知られていることから、テアニンが就寝前の興奮状態を抑えることにより、よりよい眠りをもたらすと考えられた。

また、テアニンの睡眠に関する動物研究は以下について報告されている。ラットの脳に電極を挿入し、テアニンとバレリアン抽出物、ゴールデンルーツの混合物を経口投与し、脳波を指標とした睡眠に対する作用を検討している(Tokunaga S., et al., Biol Pharm Bull., 30(2), 363-6 (2007))。結果、テアニン(50mg)、バレリアン抽出物(400mg)、ゴールデンルーツ(100mg)の混合物 1000mg/kg を経口投与したところ、睡眠潜時の短縮が認められた。また、ラットの脳に電極を挿入し、カフェインにより阻害される睡眠状態をテアニンにより改善できるか脳波を指標として検討されている(Jang HS., et al., Pharmacol Biochem Behav., 101(2), 217-21 (2012))。結果、カフェイン 7.5mg/kg を腹腔内に投与した際に徐派睡眠が短縮されるが、テアニンを 22.5mg および 37.5mg/kg 腹腔内投与することにより、徐派睡眠の短縮が抑制された。また、マウスに麻酔薬であるペントバルビタールナトリウムとテアニンによる活動量に対する作用を検討している(Yu X, et al., Zhongguo Zhong Yao Za Zhi., 34(24), 3259-62 (2009))。結果、テアニンは低用量ペントバルビタールナトリウムの鎮静剤効

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】【睡眠】

果に影響をおよぼすが、催眠効果に対する作用はない。以上、動物におけるテアニンの睡眠に対する効果については、テアニン単独投与における検証はされておらず、ヒトにおけるテアニンの睡眠に対する作用に関して統合的な判断がされてはいなかった。

そこで、健常成人に、テアニンを経口摂取させることにより、プラセボと比較して、睡眠状態が改善されるかをレビューした。

項目 3:論拠

テアニンの睡眠改善作用については多数、論文化されている。しかし、本成分の当該効果に関する研究レビューは確認できなかった。

項目 4:目的

リサーチクエスチョンおよび PICO を以下のように設定し研究レビューを実施した。

リサーチクエスチョン:「テアニンには、夜間の睡眠改善機能があるか？」

対象(P):「健常者成人」

介入(I):「テアニンを摂取し、就寝する」

対照(C):「プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)」

アウトカム(O):「睡眠状態が良くなるか」

方法

項目 5:プロトコールと登録

レビュープロトコールの登録は実施していない。

項目 6:適格基準

適格性の基準として用いた研究の特性は、上記項目 4に記載した PICOを用いた。

テアニンのヒトにおける睡眠に対する作用を確認するためマニュアル的に検索し、以下を研究の納入および除外基準とした。

研究の納入基準は以下のとおりである。

- ① 対象者は、健常成人である
- ② 介入は被験者に対するテアニン摂取用量が明確である
- ③ プラセボを対照として設定されている
- ④ 睡眠に関する主観的または客観的な評価がされている
- ⑤ 並行群間またはクロスオーバー無作為化比較試験である
- ⑥ 査読付の原著論文である

除外基準は以下のとおりである。

- ① 検索結果で選定された重複文献である
- ② 複数の成分を組み合わせた結果であり、評価成分単独の機能性が適切に評価できない
- ③ 対象者に患者が含まれている
- ④ 対象者に未成年者、妊産婦、授乳婦が含まれている
- ⑤ 査読付きではない原著論文である

⑥ 夜間の睡眠の評価を行っていない文献である

項目 7:情報源

情報源は Pubmed、Cochrane Library、JDreamIII (JSTPlus、JMEDPlus、JST7580)の検索データベースを用いマニュアル的に検索した。データベースの検索対象期間および検索日を表1に示した。

表 1

情報源	検索対象期間	検索日	言語
Pubmed	1946年以降～2018年8月23日	2018年8月23日	英語
Cochrane Library	1992年以降～2018年9月13日	2018年9月13日	英語
JSTPlus	1981年～2018年8月14日	2018年8月21日	日本語
JMEDPlus	1981年～2018年8月14日	2018年8月21日	日本語
JST7580	1975年～1980年12月8日	2017年5月30日	日本語

項目 8:検索

テアニンの睡眠に関する文献検索のキーワードの策定については、A および B の2名で選定決定し、日本語の検索キーワードについては A、B に加え通常業務で検索を実施している C に確認して決定した。テアニンの睡眠改善に関する文献を調査するにあたり設定された検索キーワードを表2に示す。

表2

言語	文献データベース	分野	カテゴリー	検索キーワード
英語	Pubmed	医学、生物学等全般	テアニン成分	Theanine or L-Theanine or glutamylethylamide or ethylglutamine
			睡眠	sleep or insomnia or dysgryphia or agrypnia or asomnia or hyposomia
	Cochrane Library	主に医学	テアニン成分	Theanine or L-Theanine or glutamylethylamide or ethylglutamine
			睡眠	sleep or insomnia or dysgryphia or agrypnia or asomnia or hyposomia
日本語	JDreamIII (JSTPlus, JMEDPlus, JST7580)	医学、食品および食品工業、生物化学、心理学	テアニン成分	(テアニン+エチルグルタミン+エチル-L-グルタミン+エチルグルタメイト+エチル-L-グルタメイト+エチル-L-グルタメート+グルタミルエチルアミド+エチルアミドグルタミン+グルタミン酸エチルアミド+γ-グルタミルエチルアミド) (theanine + ethylglutamine + ethyl-L-glutamine+ethylglutamate + ethyl-L-glutamate + glutamylethylamide + ethylamide + glutamine)

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】【睡眠】

			睡眠	(睡眠+眠り+睡り+寝り+不眠+就寝+中途覚醒+スリープ+ 寝付き+寝付+寝つき) (sleep + insomnia + dysgryphia + agrypnia + asomnia + hyposomia)
--	--	--	----	---

項目 9: 研究の選択

検索された文献については、一次選定としてタイトル、要旨などから判断して睡眠に対するヒト臨床試験ではない文献を A および B の 2 人で独自の除外して文献を選択した。

項目 10: データの収集プロセス、項目 11: データ項目

選択された文献に関しては二次選定として文献内容を確認し、納入基準および除外基準を基に A および B の 2 人で独自の除外して文献を選択した。また、D は選定された文献を基に各アウトカムに関する解析を実施した。データを収集した結果は別紙様式(V)-7 に記載した。

項目 12: 個別研究のバイアスリスク

(1) バイアスリスク(#12a)

研究の質とバイアスリスク評価には、別紙様式(V)-11a を用いた。具体的には、①ランダム化が行われているか、②割付の隠蔽が行われているか、③参加者の属性が記述されているか、④アウトカム評価者について記述されているか、⑤ITT解析、FAS解析、PPS解析が行われているか、⑥不完全なアウトカムが含まれていないか、⑦選択的なアウトカムの報告がなされていないか、⑧その他のバイアスの8項目によって評価を行った。

(2) 非直接性(#12b)

採用文献が本SRのPICOと合致していないかどうか(非直接性)は、A、Bが評価した。採用文献の内容と本SRのPICOとの関係が直接的でない場合には(-1)、直接的である場合には(0)とラベリングした。評価対象文献全体の非直接性については、各項目の「直接的でない(-1)」の合計数で次のように評価した。0~1項目が該当する場合、「非直接性なし」、2~4項目の場合「非直接性あり」とした。これらをアウトカムごとにそれぞれ別紙にまとめた。この作業は、AとBが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決した。さらに疑義がある場合には、Dに判断を委ねた。

(3) 不精確(#12c)

評価方法は例数(又はイベント数)と主要アウトカムを基に、メタアナリシスの有無にかかわらず、次のように定義した。その際、95%信頼区間が著しく広い研究も不精確と評価した。

また、3つの項目の平均値-1以上を閾値として、当該研究の精確・不精確を評価した。

項目	精確(0)	やや不精確(-1)	不精確(-2)
アウトカムが連続量の場合	全部で30例以上	全部で15例以上	15例未満
アウトカムがイベントの場合	全部で30イベント以上	全部で15イベント以上	15イベント未満

95%信頼区間の幅	十分狭い	やや広い	かなり広い
-----------	------	------	-------

(4) 非一貫性(#12d)

そもそも非一貫性は、各研究間のばらつきを示すもので、本来はメタアナリシスでの効果推定値によって判断するが、メタアナリシスを含まない定性的な評価における判断基準はない。そこで、メタアナリシスを行えなかった場合、各文献において有意な効果があった(Positive (P))、若しくは、有意な効果がなかった(Negative (N))の2値として各アウトカムを取り扱い、次のような明確な基準を設定して評価した。

報告数は2報以上として共通して当てはめ、各文献の中での一致度を百分率で算出した。有効性としてのPに着目し、その一致度の検出から逆に不一致度を3段階で解釈するように定義した。一致率は、50%～100%の範囲となり、例えば、5報中3報がPで、Nが2報ならば60%となる。前述の一致率が、0%～50%を「非一貫性:高」(-2)、50%～75%を「非一貫性:中」(-1)、75%～100%を「非一貫性:低」(0)と設定した。

この作業は、A、Bが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決した。更に疑義がある場合には、Dに判断を委ねた。

項目13:要約尺度(#13)

主要アウトカムは全て連続変数であるため、群間の平均値差を別紙様式(V)-11と別紙様式(V)-13にまとめ、本文中の結果にも示した。

項目14:結果の統合

本研究レビューはメタアナリシスを含まない評価ではあるが、同一アウトカムについては結果を統合して考察した。各アウトカムについて、それぞれの文献の結果の統合および追加的解析については、Cochrane collaborationが提供しているReview Manager Software (RevMan, version 5.3; <http://ims.cochrane.org/revman>)により行った。統計解析の手法はCochrane handbookのシステムマティックレビューのガイドラインに沿ってFixed-effect Modelにより実施した。アウトカム毎に文献に記されている平均値、標準偏差(標準誤差の場合は被験者数から再計算)および被験者数をもとに解析を実施した。要約尺度については実施していない。

項目15:全研究のバイアスリスク

(1) 臨床試験登録の検索(#15a)

出版バイアスを回避するために、UMIN-CTRでキーワード(L-テアニン)検索を行った。

(2) 著者への問合せ(#15b)

不明確な報告については、著者に問い合わせ、問合せをした事項と得られた結果とを別紙様式(V)-11に記述した。

(3) (事後メタアナリシス時)ファンネル・プロット(#15c)

メタアナリシスを実施していないため、ファンネル・プロットから出版バイアスを評価していない。

(4) 研究内での選択的報告(#15d)

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【睡眠】

非一貫性が高かった RCT は存在しなかったため、研究内での選択的報告はないと考えられた。

(5) その他のバイアス

その他のバイアスについては、出版バイアスを考察した。

結果

項目 17: 研究の選択

研究の選択は上記項目 9 に沿って行った(フロー;別紙様式(V)-6、除外文献;別紙様式(V)-8)。検索の結果得られた文献は英語においては Pubmed で 15 報、Cochrane Library で 7 報であり、重複文献は 4 報であったため除外し 18 報選定され、日本語においては 8 報で重複文献はなかった。設定した研究の納入基準および除外基準を基に文献の選定を行った。英語および日本語の文献で重複する文献はなく合計 26 報の文献に関してタイトル、要旨などから判断しヒト臨床試験ではない文献 9 報を除外し、文献 17 報に関して内容を確認し精査した。文献の選定は A および B が独立して実施したが、選定された文献は同一のものであった。

選定された文献 17 報の内、4 報は病者および小児を対象とした臨床試験 (PMID:22214254, PMID:25896423, PMID:27396868, CN-01480996) であり除外、5 報 (04A0592058, 16A0620648, PMID:29203963, PMID:28753943, CN-01429838) はテアニン単独ではなく複合成分による評価であり除外、2 報は夜間の睡眠の評価で無い文献 (05A0625142, 08A0299463) のため除外、3 報 (PMID:25759004, 08A0456961, 05A1041109, PMID:25759004) は臨床試験をレビューした文献のため除外し(別紙様式(V)-8)、別紙様式(V)-7 に示した 3 報の文献(小関ら 2004 (05A0046454)、小関ら 2008 (08A1024503)、Unno K.ら (2013)(CN-00913864)) が選定された。なお、文献 2 報(小関ら 2004 (05A0046454)、小関ら 2008 (08A1024503)) は、Rao TP., et al. のテアニンの睡眠に関するレビュー文献 (Rao TP., et al., Journal of the American College of Nutrition, 34(5), 436-447 (2015)) (PMID:25759004) において、両試験とも「randomized, double-blind, placebo-controlled crossover」と記述されていることから参考文献として採用し、別紙様式(V)-10 参考文献リストに記載した。文献検索において選定に至ったフローチャートを別紙様式(V)-6 に示した。

選定された 3 報の文献に関して内容について以下のようにまとめた。

成人男性を被験者(年齢 20~36 歳)とした試験(05A0046454)では、起床時に記録したアンケートによる内省評価において、疲労回復や睡眠時間の延長感についてテアニン摂取により有意な改善が見られた。試験試料としてテアニンを 1 錠あたり 50mg 含む錠剤 4 錠(テアニンとして 200mg)を就寝 1 時間前に服用した。起床時の OSA 睡眠調査票(MA 版)(山本由華吏、田中秀樹、高瀬美紀、山崎勝男、安住一雄、白川修一郎、中高年・高齢者を対象とした OSA 睡眠調査票(MA 版)の開発と標準化、脳と精神の医学, 10(4) 401-409, 1999)による睡眠内省尺度を用いて睡眠感に対するテアニンの効果を構成因子ごとに評価すると「起床時の疲労回復」の因子では対象者は起床時のリフレッシュ感がより高いと評価していた($p < 0.05$)。「睡眠時間」の因子では時間の長短に関する評価においてテアニンの服用により対象者はより長く眠っていたと評価していた($p < 0.05$)。また、「入眠と睡眠維持」の因子ではテアニンの服用で対

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【睡眠】

象者は睡眠が質的に向上したと評価する傾向があることが判明し($p<0.10$)、「夢み」の因子ではテアニンの服用によりぐっすり眠っていて夢みが少なかったという傾向があることが判明した($p<0.10$)。更に、入眠感尺度評価度を用いた入眠感に対する効果において、対象者はテアニンの服用により入眠が円滑で良好であったと評価していた($p=0.051$)。アクチグラフにより測定した客観的指標に対するテアニンの効果を調べた。入眠から起床までを主睡眠期とし、その間に出現した睡眠時間(体動変化が認められずにぐっすり熟睡している時間)の累計を睡眠時間とした。主睡眠時間はテアニンとプラセボ間において差は認められなかったが、主睡眠期間中における中途覚醒を差し引いた割合である睡眠効率(%)はテアニンの服用で有意に改善していた($p<0.05$)。なおアクチグラフは、脳波を計測するポリグラフの、長期計測できない欠点を補った体動測定調査であり、睡眠と覚醒を客観的に評価するコンセンサスの取れた判定方法として基礎的な研究が広く報告されている。(※参 8~13)

テアニンは睡眠剤のような強い入眠あるいは睡眠維持効果はないものの、マイルドな睡眠改善効果を有している可能性が示唆された。

また、閉経後の中老年女性を被験者(年齢 50~65 歳)とした試験(08A1024503)では、テアニン摂取において睡眠中の交感神経活動が主睡眠期と起床に向けて有意に抑制、副交感神経活動は入眠期に有意に亢進された。試験試料としてテアニンを 1錠あたり 50mg 含む錠剤 4 錠(テアニンとして 200mg)を就寝 1 時間前に服用した。その結果、テアニンを摂取した条件ではプラセボ条件と比較して主睡眠期の交感神経系を有意に抑制し、特に明け方において有効な作用が見られた($p<0.05$)。また副交感神経については睡眠期全体で亢進させる傾向が認められ($p<0.10$)、入眠期においては有意に亢進されることが認められた($p<0.05$)。起床時の OSA 睡眠調査票による睡眠内省評価では「起床時の疲労回復」がテアニン摂取において改善傾向が認められた($p<0.10$)。更に中途覚醒時間における調査においては、アクチグラフで計測された夜間の活動量には、テアニンとプラセボ間で差が認められなかった。このことは、ポリグラフで計測する PSG での加齢による推移を示した研究(参8)結果とほぼ一致する結果であり、若年層は比較的睡眠中の体動が多くなる傾向がこれまでの研究でも報告されていた。

成人男女の薬学部大学生 5 年生を被験者(年齢 テアニン群:22.5±0.2 歳、プラセボ群:22.2±0.1 歳)とした試験(CN-00913864)では、薬務実習という社会的ストレスの環境下において生活した際に、テアニン介入における睡眠時間について評価を行っている。試験試料としてテアニンを 1 錠あたり 50mg 含む錠剤 4 錠(テアニンとして 200mg)を朝食時と昼食時に 1 日 2 回摂取し(1 日あたりのテアニン摂取量 400mg)、夜間の就寝における睡眠時間についてテアニンを乳糖に代替したプラセボ錠剤と比較している。試験デザインはランダム化ドブクリナルトリアル(RCT)のシングルブラインド並行群間比較試験で、睡眠時間は就床時刻と起床時刻の記録から推定しており、11 週間の継続摂取において 10 日目の結果を評価している。睡眠時間はプラセボにおいては 6.20±0.19 時間、テアニン摂取においては 6.22±0.25 時間(平均±SEM)であり、両群における差は認められなかった。

項目 18: 研究の特性

研究の特性については、PICO に対応した項目、COI など複数のデータを個別研究から抽出した。その項目については別紙様式(V)-7 に記載した。これらの文献について睡眠に関連するアウトカムについて A および B にて選定した項目を以下に示し

た。

選定されたアウトカム

- ① 睡眠内省評価:疲労回復
- ② 睡眠内省評価:睡眠時間延長感
- ③ 睡眠内省評価:起床時の眠気
- ④ 睡眠内省評価:夢み
- ⑤ 睡眠内省評価:入眠と睡眠維持
- ⑥ 客観的評価:睡眠効率
- ⑦ 客観的評価:中途覚醒時間
- ⑧ 客観的評価:自律神経系 交感神経
- ⑨ 客観的評価:自律神経系 副交感神経
- ⑩ 客観的または主観的評価:睡眠時間

項目 19:研究内のバイアスリスク

個別研究のバイアスリスクとアウトカムレベルを評価し、その結果を別紙様式(V)-11に記載した。

項目 20:個別の研究の結果、項目 21:結果の統合、項目 23:追加的解析

個別の研究の結果については実施しておらず、結果の統合および追加的解析については 4. 考察にて説明した。選定された文献数が 3 報であり、共通したアウトカムについてもすべての文献で評価されていなかったため、メタアナリシスまでは至らず結果の統合のみに留まった。

項目 22:全研究のバイアスリスク

全研究のバイアスリスクのうち、出版バイアスについては UMIN-CTR の活用が進んでいないことから、その可能性は否定できないと判断した。また、エビデンス総体としてのバイアスリスク評価は別紙様式(V)-13に記載した。

出版バイアスリスクについては、選定された文献が 3 報であることから内容の精査には至らなかった。

考察

項目 24:エビデンスの要約

エビデンス総体の評価に供した文献 2 報(小関ら 2004 年(05A0046454)、小関ら 2008 年(08A1024503))は肯定的であったが、文献 1 報(Unno K.ら 2013 年(CN-00913864))では睡眠時間について評価されていたがテアニンにおける作用は認められなかった。

リサーチクエスチョン:“テアニンには、夜間の睡眠改善機能があるか”を検証するために、本レビューで選定した 3 報について、睡眠を改善することに対する主要アウトカムである、疲労回復、睡眠時間延長感、起床時の眠気、夢み、睡眠効率、中途覚醒時間、交感神経、副交感神経、睡眠時間の結果について、MD(Mean Difference)を利用した Fixed-effect Model を使用して結果を統合および追加解析を行った。Pooled P Value 値が $p < 0.05$ であればテアニンの介入と強い関連性、 $0.05 \leq p < 0.1$

であればテアニンの介入により中程度の関連性、 $0.1 \leq p < 0.5$ であれば弱い関連性とした。また、アウトカムが 1 文献からなる睡眠効率、交感神経、副交感神経については、原著文献の統計解析の結果の p 値を採用した。(V)-11a の下段コメント「p 値」の欄には原著文献の統計学的解析結果の p 値を記載し、統計学的有意性について述べた。

疲労回復は[MD 1.68; 95%CI: 0.93, 2.43] (Pooled P Value $p < 0.0001$) で、有意に改善し、強い関連性が見られた。Heterogeneity が $I^2=0\%$; $p=0.44$ であった。

睡眠時間延長感は[MD -0.57; 95%CI: -1.18, 0.55] (Pooled P Value $p=0.07$) で、改善傾向を示し、中程度の関連性が見られた。Heterogeneity が $I^2=77\%$; $p=0.04$ であった。

起床時の眠気は[MD 1.18; 95%CI: 0.37, 2.00] (Pooled P Value $p=0.005$) で、有意に改善し、強い関連性が見られた。Heterogeneity が $I^2=0\%$; $p=0.56$ であった。

夢みは[MD 0.85; 95%CI: -0.10, 1.81] (Pooled P Value $p=0.08$) で、改善傾向を示し、中程度の関連性が見られた。Heterogeneity が $I^2=15\%$; $p=0.28$ であった。

入眠と睡眠維持は[MD 0.49; 95%CI: -0.16, 1.14] (Pooled P Value $p=0.14$) で、弱い関連性が見られた。Heterogeneity が $I^2=38\%$; $p=0.20$ であった。

睡眠効率は[MD 2.81; 95%CI: -3.52, 9.14] ($p=0.047$) で有意に改善した。

中途覚醒時間は[MD -0.89; 95%CI: -9.36, 7.59] (Pooled P Value $p=0.84$) で、関連性はなかった。Heterogeneity が $I^2=38\%$; $p=0.41$ であった。

交感神経は[MD -4.30; 95%CI: -9.30, 0.70] ($p=0.033$) で、有意に抑制した。

副交感神経は[MD 107.20; 95%CI: -132.41, 346.81] ($p=0.052$) で、亢進傾向を示した。

睡眠時間は[MD 0.06; 95%CI: -0.26, 0.38] (Pooled P Value $p=0.73$) で、関連性はなかった。Heterogeneity が $I^2=0\%$; $p=0.90$ であった。

起床後の内省評価に関しては「疲労回復」および「眠気」について、テアニン摂取による睡眠の改善効果に強い関連性が見られた。また、「夢み」と「睡眠時間延長感」に関しては中程度の関連性と評価された。「入眠と睡眠維持」は弱い関連性であった。客観的な評価として、「睡眠効率」および自律神経系の「交感神経」については、テアニン摂取により有意な差が認められ、「副交感神経」は傾向が認められた。一方、客観的または主観的に評価された「中途覚醒時間」および「睡眠時間」はテアニンと関連性はなかった。

以上をまとめると、テアニンを就寝前に 200mg 摂取することにより睡眠の質に関連する主観的な評価の「疲労回復」および「眠気」についてはテアニン摂取と強い関連性で改善効果が認められ、「夢み」や「睡眠時間延長感」についても関連性はあると考えられた。内省評価の裏づけとなる客観的な評価として、「睡眠効率」の向上、自律神経系の「交感神経」の抑制に関しては、テアニン摂取により効果が認められ、生理学的に本来の睡眠状況に近づけると考えられた。また、機能性関与成分であるテアニンの摂取タイミングについては、就寝前に摂取されていた。

なお、主観的指標として用いられた睡眠調査票は、日本人において主観的な睡眠感を評価する指標として尺度化された調査票を用いている(山本由華吏、田中秀樹、高瀬美紀、山崎勝男、安住一雄、白川修一郎、中高年・高齢者を対象とした OSA 睡眠調査票(MA 版)の開発と標準化, 脳と精神の医学, 10(4) 401-409, 1999, 小栗貢、白川 修一郎、安住 一雄, OSA 睡眠調査票の開発, 精神医学, 27(7) 791-799, 1985)。

項目 25:限界

レビューに関しては、英語の文献の収集は Pubmed と Cochrane Library の 2 つのデータベースであり、英文以外の他の言語で書かれた文献について検索はされていないといった問題がある。日本語の文献についても日本で広く検索で使用されているデータベースである JDreamIII (JSTPlus、JMEDPlus、JST7580)を用いたが、データベースに収載されていない文献の存在も否定できないと考えられる。選定された文献については CONSORT 声明に則って記載された文献は無かったことから、文献の質の限界も考慮すべきと考えられる。出版バイアスリスクについては、選定された文献が 3 報であることから内容の精査には至らなかった。

選定された 3 報の文献は食品添加物の L-テアニンを用いており、最終製品“リフレのぐっすりずむ b”に含有する機能性関与成分“L-テアニン”と同等である。

なお、UMIN-CTR の活用が進んでいないことから、出版バイアスの可能性は否定できないと判断した。

項目 26:結論

健康な日本人の成人男性および更年期女性を対象にテアニンを睡眠前に 200mg 経口摂取したところ、夜間睡眠中の「睡眠効率」の向上、自律神経系の「交感神経」の抑制、これらによる起床時の疲労回復、眠気、夢みの改善や睡眠時間延長感といった内省評価の改善が認められている。従って、テアニンには夜間の睡眠の質を改善する作用が認められた。特に、研究レビューから総合的に判断したところ、テアニンにより強い関連性のある主観的な効果は、起床時の内省評価である疲労回復感と眠気であった。一方、客観的な効果は、睡眠効率(就床時間中の睡眠の割合)の向上であった。

このことから、テアニンには本来の睡眠状態に近づけ、睡眠の質を改善し、睡眠効率(就床時間中の睡眠の割合)を上げ、起床時の疲労感や眠気を軽減する作用があると結論付けられた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

項目 27:

選定された文献 3 報の内 2 報(08A1024503, 05A0046454)は、原料を販売している企業と国立研究機関との共同研究にて行った研究であり、本レビューワーは選定された文献 2 報の著者企業に所属していること、また 1 報(CN-00913864)は、原料を販売している企業と公立大学法人との科研費により共同研究にて行った研究であることを申告する。

各レビューワーの役割

レビューワーA: 文献検索の検索キーワード選定(日本語、英語)、検索の実施(英語)、検索結果からの一次選定、検索結果からの二次選定、レビューの作成

レビューワーB: 文献検索の検索キーワード選定(日本語、英語)、検索結果からの一次選定、検索結果からの二次選定

レビューワーC: 文献検索の検索キーワード選定(日本語)、検索の実施(日本語)

レビューワーD: アウトカムの統合解析

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【睡眠】

文献検索の検索キーワード選定: 英語 A および B、日本語 A、B および C
検索の実施: 英語 A、日本語 C
検索結果からの一次選定: A および B
検索結果からの二次選定: A および B
レビューの作成: A
アウトカムの統合解析: D

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。

※以下参考論文

8) 平沢秀人, 小山恵子, 渥美義賢他: 睡眠ポリソム ノグラフを用いた加齢変化に関する研究. 体力研究, 77, 38-44, 1991.

9) 中山栄純, 小林宏光, 山本昇: アクチグラフによる睡眠・覚醒判定の基礎的検討, 石川看護雑誌 *Ishikawa Journal of Nursing* Vol.3(2), 2006

10) 新小田春美, 朴盈満, 松本一弥: 手首アクチグラフからみた人の動作と睡眠・覚醒判定に関する基礎的検討. 労働科学 74(7), 255-265, 1998.

11) Slightam C, Petrowski K, Jamison AL, et al., Assessing sleep quality using self-report and actigraphy in PTSD, *J Sleep Res.*, 27 (3) e12632, 2018

12) Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, et al, The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial, *Sleep*, 34(12) 1631-40. 2011

13) Cornu C, Remontet L, et al., A dietary supplement to improve the quality of sleep: a randomized placebo controlled trial, *BMC Complement Altern Med.*, 10, 29, 2010

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: リフレのぐっすりずむb

タイトル:L-テアニンの睡眠に対する臨床研究の検索
リサーチクエスチョン:テアニンには、夜間の睡眠改善機能があるか?
データベース:Cochrane Library(1992年以降~2018年9月13日)、Pubmed(1946年以降~2018年8月23日)
日付:Cochrane Library; 2018/9/13, Pubmed; 2018/8/23
検索者:A、B

#	検索式	文献数
	Cochrane Library	
1	Theanine or L-Theanine or glutamylethylamide or ethylglutamine	70
2	sleep or insomnia or dysgryphia or agrypnia or asomnia or hyposomia	31895
3	#1 and #2	7
	Pubmed	
1	Theanine or L-Theanine or glutamylethylamide or ethylglutamine	418
2	sleep or insomnia or dysgryphia or agrypnia or asomnia or hyposomia	190797
3	#1 and #2	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ので注意すること。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名: リフレのぐっすりずむb

タイトル:L-テアニンの睡眠に対する臨床研究の検索
リサーチクエスチョン:テアニンには、夜間の睡眠改善機能があるか?
データベース: JSTPlus (1981年- 2018年8月14日更新/本年度 18回)、収載文献 30,599,705件 JMEDPlus (1981年- 2018年8月14日更新/本年度 18回)、収載文献 9,125,012件 JST7580 (1975年- 1980年12月8日更新/本年度 0回)、収載文献2,140,136件
日付:2018/8/21
検索者:A、B

#	検索式	文献数
	JSTPlus、JMEDPlus、JST7580	
1	(テアニン+エチルグルタミン+エチル-L-グルタミン+エチルグルタメイト+エチル-L-グルタメイト+エチル-L-グルタメート+グルタミルエチルアミド+エチルアミドグルタミン+グルタミン酸エチルアミド+γ-グルタミルエチルアミド)/ab	759
2	(theanine+ethylglutamine+ethyl-L-glutamine+ethylglutamate+ethyl-L-glutamate+glutamylethylamide+ethylamide+glutamine)/AB	101
3	#1 OR #2	858
4	(テアニン+エチルグルタミン+エチル-L-グルタミン+エチルグルタメイト+エチル-L-グルタメイト+エチル-L-グルタメート+グルタミルエチルアミド+エチルアミドグルタミン+グルタミン酸エチルアミド+γ-グルタミルエチルアミド)/cns	866
5	(theanine+ethylglutamine+ethyl-L-glutamine+ethylglutamate+ethyl-L-glutamate+glutamylethylamide+ethylamide+glutamine)/CNS	1
6	J3.047C/SN	827
7	3081-61-6/rn	827
8	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1251
9	#8 and ja/la(日本語)	785
10	#9 and g?/cc(医学)	272
11	#9 and fj?/cc(食品及び食品工業)	357
12	#9 and e?/cc(生物化学)	277
13	#9 and ae?/cc(心理学)	1
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	697
15	#14 and (a1+a2)/dt and a/dt NOT (予稿/JTS OR C/DT OR d2/DT)(逐次刊行物)	232
16	(睡眠+眠り+睡り+寝り+不眠+就寝+中途覚醒+スリープ+寝付き+寝付+寝つき)/ab	63181
17	(sleep+insomnia+dysgryphia+agrypnia+asomnia+hyposomia)/ab	1611
18	#16 OR #17	63651
19	#15 AND #18	8

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

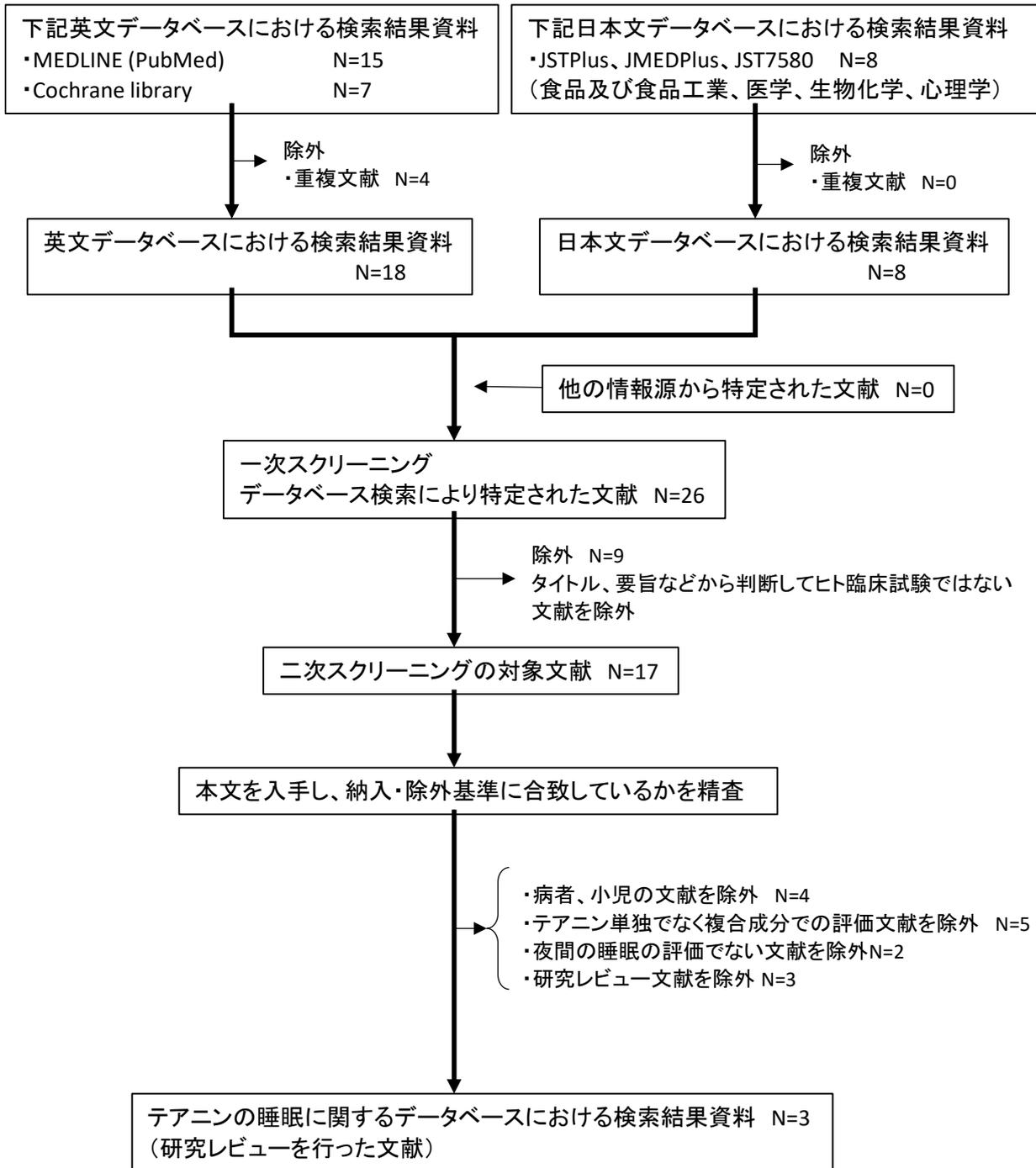
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: リフレのぐっすりずむb



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名: リフレのぐっすりずむぶ

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
05A0046454	小関誠, JUNEJA L R, 白川修一郎(日本)	日本生理人類学会誌(2004, 9 (4) 143-150)	アクテグラフを用いたL-テアニンの睡眠改善効果の検討	RCT/cross over double blind study	P:健康成人男性被験者にL:テアニンを摂取し、就寝するとC:プラセボの乳糖と比較してO:夜間の睡眠状態が良くなるか	日本、三重県、太陽化学勤務者、千葉 国立精神神経センター近隣大学生	健康成人男性 n=22(日動男性:12名、学生:10名) 年齢:20~36歳(日動男性:25~36歳、学生:20~33歳)	L-テアニンを含む錠剤、200mg、6日間	L-テアニンの代替として乳糖	PPS	アンケートによる内省評価(疲労回復、睡眠時間の延長感、起床時の眠気、夢み、入眠と睡眠維持)。活動量計(睡眠効率、中途覚醒時間、睡眠時間)。	無	無	有
08A1024503	小関誠, JUNEJA L R, 白川修一郎(日本)	日本生理人類学会誌(2008, 13 (3) 147-154)	閉経後の中高年女性に対するL-theanineが睡眠時の自律神経活動に及ぼす影響	RCT/cross over double blind study	P:更年期女性被験者にL:テアニンを摂取し、就寝するとC:プラセボの乳糖と比較してO:夜間の睡眠状態が良くなるか	日本、首都圏在住 更年期女性	更年期女性 n=20 年齢:50~65歳	L-テアニンを含む錠剤、200mg、6日間	L-テアニンの代替として乳糖	PPS	アンケートによる内省評価(疲労回復、睡眠時間の延長感、起床時の眠気、夢み、入眠と睡眠維持)。自律神経系への作用(交感神経、副交感神経)。	無	無	有
CN-00913864	Unno K, Tanida N, Ishii N, Yamamoto H, Iguchi K, Hoshino M, Takeda A, Ozawa H, Ohkubo T, Juneja LR, Yamada H(日本)	Pharmacology Biochemistry and Behavior (2013, 111, 128-135)	Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice: Positive correlation among salivary alpha-amylase activity, trait anxiety and subjective stress.	RCT/parallel-group single blind study	P:健康成人男女被験者にL:テアニンを摂取し、就寝するとC:プラセボの乳糖と比較してO:夜間の睡眠状態が良くなるか	日本、静岡県在住、薬学部学生 5年生	健康成人男女被験者数(テアニン:n=10[男性7名、女性3名]、プラセボ:n=10[男性7名、女性3名]) 年齢(テアニン:22.5±0.2歳、プラセボ:22.2±0.1歳)	L-テアニンを含む錠剤、400mg、10日間	L-テアニンの代替として乳糖	PPS	アンケートによる睡眠時間の記録	無	無	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: リフレのぐっすりずむb

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
16A0620648	松浦倫子, 安達直美, 小林俊二郎, 中埜拓, 白川修一郎	女性心身医学, 2016, 21 (19) 114-120	α s1-カゼイン加水分解物とL-テアニンを含む食品が睡眠の質の悪化を訴える中高年女性の睡眠に及ぼす影響	テアニン単独でなく複合成分での評価
08A0456961	白川修一郎	機能性食品と薬理栄養, 2008, 5 (1) 31-36	睡眠に関する機能性食品	研究レビュー文献
08A0299463	小関誠, JUNEJA Lekh Raj, 白川修一郎	日本生理人類学会誌, 2008, 13 (1) 9-15	L-テアニンによる日中眠気に対する評価の研究	夜間の睡眠評価でない
05A1041109	小関誠	食品と科学, 2005, 47 (12) 73-78	睡眠の質の改善物質 L-テアニンによる睡眠の質の改善	研究レビュー文献
05A0625142	小関誠, JUNEJA Lekh Raj, 白川修一郎	日本生理人類学会誌, 2005, 10 114-115	L-テアニンによる日中眠気に対する評価の研究	夜間の睡眠評価でない
04A0592058	杉田俊郎, 小泉義光, 唐亮, 高原協子, 斎藤 安弘	新薬と臨床, 2004, 53 (8) 1044-1052	「テアミナルファ」による睡眠の改善	テアニン単独ではなく複合成分での評価
PMID:22214254	Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR	Alternative medicine review, 2011, 16 (4) 348-54	The effects of L-theanine (Suntheanine) on objective sleep quality in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	病者、小児を対象
PMID:25759004	Rao TP, Ozeki M, Juneja LR.	J Am Coll Nutr. 2015;34(5):436-47	In Search of a Safe Natural Sleep Aid.	研究レビュー
PMID:25896423	Ota M, Wakabayashi C, Sato N, Hori H, Hattori K, Teraishi T, Ozawa H, Okubo T, Kunugi H.	Acta Neuropsychiatr. 2015 Oct;27(5):291-6	Effect of L-theanine on glutamatergic function in patients with schizophrenia.	病者、小児を対象
PMID:27396868	Hidese S, Ota M, Wakabayashi C, Noda T, Ozawa H, Okubo T, Kunugi H.	Acta Neuropsychiatr. 2017 Apr;29(2):72-79	Effects of chronic l-theanine administration in patients with major depressive disorder: an open-label study.	病者、小児を対象
PMID:29203963	Unno K, Noda S, Kawasaki Y, Yamada H, Morita A, Iguchi K, Nakamura Y.	J Clin Biochem Nutr. 2017 Nov;61(3):210- 216.	Ingestion of green tea with lowered caffeine improves sleep quality of the elderly via suppression of stress.	テアニン単独でなく複合成分での評価
PMID:28753943	Unno K, Noda S, Kawasaki Y, Yamada H, Morita A, Iguchi K, Nakamura Y.	Nutrients. 2017 Jul 19;9(7).	Reduced Stress and Improved Sleep Quality Caused by Green Tea Are Associated with a Reduced Caffeine Content.	テアニン単独でなく複合成分での評価
CN-01480996	NCT00291070	Https://clinicaltrials.gov/show/nct00291070 (2006)	Effects of L-Theanine in Boys With ADHD	病者、小児を対象
CN-01429838	Stevens N, Dorsett J, DaBell A, Eggett DL, Han X, Parker TL	Cogent medicine.2017, 4, 1	Subjective assessment of the effects of an herbal supplement containing lavender essential oil on sleep quality: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study	テアニン単独でなく複合成分での評価

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: リフレのぐっすりずむb

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	小林加奈理、長戸有希子、L.R.ジュネジャ、金武祚、山本武彦、杉本助男、L-テアニンのヒトの脳波に及ぼす影響、日本農芸化学会誌, 72 (2) 19-23, 1998
2	Tokunaga, S., Y. Takeda, et al., Effect of valerian extract preparation (BIM) on the sleep-wake cycle in rats. Biol Pharm Bull 30 (2) 363-6, 2007
3	Jang, H. S., J. Y. Jung, et al., L-theanine partially counteracts caffeine-induced sleep disturbances in rats. Pharmacol Biochem Behav April; 101 (2) 217-221, 2012
4	Yu, X., B. Wu, et al., Theanine affects sedative effect of pentobarbital sodium in ICR mice. Zhongguo Zhongyao Zazhi, 34 (24) 3259-3262, 2009
5	山本由華吏、田中秀樹、高瀬美紀、山崎勝男、安住一雄、白川修一郎、中高年・高齢者を対象としたOSA睡眠調査票(MA版)の開発と標準化、脳と精神の医学, 10 (4) 401-409, 1999
6	小栗 貢、白川 修一郎、安住 一雄、OSA睡眠調査票の開発、精神医学, 27 (7) 791-799, 1985
7	Rao TP., et al., In Search of Safe Natural Sleep Aid. Journal of the American College of Nutrition, 34 (5), 436-447, 2015
8	平沢秀人、小山恵子、渥美義賢他:睡眠ポリソム ノグラフを用いた加齢変化に関する研究. 体力研究, 77, 38-44, 1991.
9	中山栄純、小林宏光、山本昇:アクチグラフによる睡眠・覚醒判定の基礎的検討、石川看護雑誌 Ishikawa Journal of Nursing Vol.3(2), 2006
10	新小田春美、朴盈満、松本一弥:手首アクチグラフからみた人の動作と睡眠・覚醒判定に関する基礎的検討. 労働科学 74(7), 255-265, 1998.
11	Slightam C, Petrowski K, Jamison AL, et., al., Assessing sleep quality using self-report and actigraphy in PTSD, J Sleep Res., 27 (3) e12632, 2018
12	Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, et., al, The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial, Sleep, 34(12) 1631-40. 2011
13	Cornu C, Remontet L, et al., A dietary supplement to improve the quality of sleep: a randomized placebo controlled trial, BMC Complement Altern Med., 10, 29, 2010

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取し、就寝する
対照	プラセボ(乳糖)

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	夜間の睡眠内省評価(睡眠時間延長感)
-------	--------------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク								非直接性*					各群の前後の値															
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント			
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																							
05A0046 454	RCT/cross over double blind study	不明	0	0	0		-1	0	不明						0	OSA睡眠調査票 MA版:Zc		15.3±5.1								18.0±5.4		2.7[-0.40, 5.80]	0.014	起床時の内省評価: 因子名 V睡眠時間 n=22 クロスオーバー
08A1024 503	RCT/cross over double blind study	不明	0	0	0		-1	0	不明						0	OSA睡眠調査票 MA版:Zc		17.9±1.13								17.2±0.89		-0.70[-1.33, -0.07]	N.S	起床時の内省評価: 因子名 V睡眠時間 n=20 クロスオーバー

コメント(該当するセルに記入)

05A0046 454			ダブルブラインド			PPS										重み付けられた尺度値		数値が高いほど良好												
08A1024 503			ダブルブラインド			PPS										重み付けられた尺度値		数値が高いほど良好												

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。

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取し、就寝する
対照	プラセボ(乳糖)

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	夜間の睡眠内省評価(起床時の眠気)
-------	-------------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク								非直接性*					各群の前後の値													
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																					
05A0046454	RCT/cross over double blind study	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	OSA睡眠調査票 MA版:Zc		14.5±4.5					16.4±4.1			1.90[-0.64, 4.44]	N.S.	起床時の内省評価: 因子名 I 起床時眠気 n=22 クロスオーバー
08A1024503	RCT/cross over double blind study	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	OSA睡眠調査票 MA版:Zc		17.9±1.45					19.0±1.33			1.10[0.24, 1.96]	N.S.	起床時の内省評価: 因子名 I 起床時眠気 n=20 クロスオーバー

コメント(該当するセルに記入)

05A0046454			ダブルブラインド			PPS										重み付けられた尺度値		数値が高いほど良好					数値が高いほど良好					
08A1024503			ダブルブラインド			PPS										重み付けられた尺度値		数値が高いほど良好					数値が高いほど良好					

【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もので注意すること。

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取し、就寝する
対照	プラセボ(乳糖)

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	夜間の睡眠内省評価(夢み)
-------	---------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク								非直接性*					各群の前後の値													
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																					
05A0046 454	RCT/cross over double blind study	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	OSA睡眠調査票 MA版:Zc	22.0±6.8					24.7±4.8			2.70[-0.78, 6.18]	0.072	起床時の内省評価: 因子名 Ⅲ夢み n=22 クロスオーバー	
08A1024 503	RCT/cross over double blind study	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	OSA睡眠調査票 MA版:Zc	21.0±1.38					21.7±1.80			0.70[-0.29, 1.69]	N.S.	起床時の内省評価: 因子名 Ⅲ夢み n=20 クロスオーバー	

コメント(該当するセルに記入)

05A0046 454			ダブルブラインド			PPS										重み付けられた尺度値	数値が高いほど良好					数値が高いほど良好						
08A1024 503			ダブルブラインド			PPS										重み付けられた尺度値	数値が高いほど良好					数値が高いほど良好						

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もので注意すること。

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取し、就寝する
対照	プラセボ(乳糖)

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	夜間の睡眠客観評価(副交感神経系)
-------	-------------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク								非直接性*					各群の前後の値														
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																						
08A1024503	RCT/cross over double blind study	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	IBI ms	522.11 ± 386.8					629.32 ± 386.4					107.20[-132.41, 346.81]	0.052	脈拍間隔変動主睡眠期全体 n=20 クロスオーバー平均±SD

コメント(該当するセルに記入)

08A1024503			ダブルブラインド			PPS										脈拍間隔変動 IBI: inter-beat interval		高くなる程良好					高くなる程良好						

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)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取し、就寝する
対照	プラセボ(乳糖)

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	夜間の睡眠客観評価(睡眠時間)
-------	-----------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究	バイアスリスク								非直接性*					各群の前後の値													
	①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント	
05A0046 454	RCT/cross over double blind study	不明	0	0	0	-1										0	不明	0	-1	0	0	0	0	時間(時間)	6.37±0.54		
08A1024 503	RCT/cross over double blind study	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	時間(時間)	6.55±0.99					6.72±0.87				0.170 [-0.41, 0.75]	N.S.	アクチグラフ n=20 クロスオーバー 平均±SD
CN-00913864	RCT / parallel-group single blind study	-1	-1	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	時間(時間)	6.20±0.60					6.22±0.79				0.02 [-0.59, 0.63]	N.S.	アンケートに記録 時間 n=10 並行群間 試験 平均±SD

コメント(該当するセルに記入)

05A0046 454			ダブルブラインド			PPS									アクチグラフによる測定: 客観的指標													
08A1024 503			ダブルブラインド			PPS									アクチグラフによる測定: 客観的指標													
CN-00913864		著者確認 著者の判断でランダム割付	シングルブラインド			PPS									アンケート用紙へ記録: 主観的評価		n=10				n=10							

福井次矢, 山口直人監修, Minda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)-13a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健常者成人
介入	テアニンを摂取し、就寝する
対照	プラセボ(乳糖)

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

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

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント 上: Pooled P value(または、原著p値) 下: 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)			介入群平均差
睡眠内省評価(疲労回復)	cross over RCT/2	-1	0	-1	0	-2		OSA睡眠調査票 MA版: Zc							1.68[0.93, 2.43]	<0.0001 A
睡眠内省評価(睡眠時間延長感)	cross over RCT/2	-1	0	-1	0	-2		OSA睡眠調査票 MA版: Zc							-0.57[-1.18, 0.05]	0.07 B
睡眠内省評価(起床時の眠気)	cross over RCT/2	-1	0	-1	0	-2		OSA睡眠調査票 MA版: Zc							1.18[0.37, 2.00]	0.005 A
睡眠内省評価(夢み)	cross over RCT/2	-1	0	-1	0	-2		OSA睡眠調査票 MA版: Zc							0.85[-0.10, 1.81]	0.08 B
睡眠内省評価(入眠と睡眠維持)	cross over RCT/2	-1	0	-1	0	-2		OSA睡眠調査票 MA版: Zc							0.49[-0.16, 1.14]	0.14 C
睡眠効率	cross over RCT/1	-1	0	-2	0	-2		%							2.81	0.047 A
中途覚醒時間	cross over RCT/2	-1	0	-2	0	-2		時間(分)							-0.89[-9.36, 7.59]	0.84 D
自律神経系(交感神経)	cross over RCT/1	-1	0	-1	0	-2		%LF							-4.3	0.033 A
自律神経系(副交感神経)	cross over RCT/1	-1	0	-1	0	-2		IBI, ms							107.2	0.052 B

睡眠時間	RCT (parallel- group single blind study/1, cross over double blind study/1)	-1	0	-2	0	-2		時間(時間)							0.06 [-0.26, 0.38]	0.73 D
------	---	----	---	----	---	----	--	--------	--	--	--	--	--	--	--------------------	-----------

コメント(該当するセルに記入)

睡眠内省評価 (疲労回復)															Pooled P value <0.0001 Fixed model mean difference (疲労回復) IV 95% CI, Heterogeneity I2=0%, p=0.44	テアニン介入による効果有
睡眠内省評価 (睡眠時間延長感)															Pooled P value =0.07 Fixed model mean difference (睡眠時間延長感) IV 95% CI, Heterogeneity I2=77%, p=0.04	テアニン介入により良好
睡眠内省評価 (起床時の眠気)															Pooled P value =0.005 Fixed model mean difference (起床時の眠気) IV 95% CI, Heterogeneity I2=0%, p=0.56	テアニン介入による効果有
睡眠内省評価 (夢み)															Pooled P value =0.08 Fixed model mean difference (夢み) IV 95% CI, Heterogeneity I2=12=15%, p=0.28	テアニン介入により良好
睡眠内省評価 (入眠と睡眠維持)															Pooled P value =0.14 Fixed model mean difference (入眠と睡眠維持) IV 95% CI, Heterogeneity I2=38%, p=0.20	テアニン介入により良好
睡眠効率															原著文献記載のp値	テアニン介入により高まる
中途覚醒時間															Pooled P value =0.84 Fixed model mean difference (中途覚醒時間) IV 95% CI, Heterogeneity I2=0%, p=0.41	テアニンによる作用なし
自律神経系 (交感神経)															原著文献記載のp値	テアニン介入により抑制

自律神経系 (副交感神経)									原著文献記載のp値	テアニン介入により亢進
睡眠時間									Pooled P value =0.73 Fixed model mean difference (睡眠時間) IV 95% CI, Heterogeneity I2=0%, p=0.90	テアニンによる作用なし

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 【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: リフレのぐっすりずむb

リサーチ クエスチョン	テアニンには、夜間の睡眠改善機能があるか？
P	健常者成人
I(E)	テアニンを摂取し、就寝する
C	プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)

01	睡眠状態が良くなるか (内省評価において疲労回復、眠気はテアニンと強い関連性。客観的評価において睡眠効率、交感神経は有意に改善。内省評価において夢み、睡眠時間の延長感は中程度の関連性。客観的評価において副交感神経は改善傾向。内省評価において入眠と睡眠維持は弱い関連性。客観的評価において中途覚醒時間、睡眠時間についてはテアニンによる効果なし。)
バイアスリスクの まとめ	ランダムイズについて記述なし
非直接性の まとめ	試験の対象者、集団、介入、比較、アウトカムに関しても特筆することは無し。
非一貫性その他の まとめ	選択された文献が3報と少なかった。出版バイアスの恐れがある。 サンプルサイズを設定していないため、p値のみで判断できない。
コメント	特になし

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。

商品名: リフレのぐっすりずむb

本届出商品に表示しようとする機能性は、“本品に含まれるL-テアニンは、睡眠の質をすこやかに改善(睡眠効率<就床時間中の睡眠の割合>を上げ、すっきりとした目覚めと起床時の眠気・疲労感の軽減に役立つ)するとともに、一過性の作業などによるストレス(精神的負担)を和らげる機能が報告されています。”である。

本研究レビューでは、健常な成人を対象に、就寝前にL-テアニンとして200mg摂取した際の夜間の睡眠について検証を行った結果、睡眠の質を評価する項目のうち、起床時の内省評価である「疲労回復」「眠気」の改善については強い関連性が、「夢み」「睡眠時間延長感」の改善については中程度の関連性がみられた。また、アクチグラフを用いた客観的評価である睡眠効率(就床時間中の睡眠の割合)の向上、自律神経系の「交感神経」活動の抑制については有意に効果が認められ、「副交感神経」活動においても改善傾向が認められた。これらのアウトカム指標は、日本人の睡眠の質を評価する方法として標準化された「OSA睡眠調査票(MA版)」の評価項目に含まれる。つまり、これらの指標において改善がみられることは、睡眠の質を良くしていることを示す。摂取方法に関しては、文献の情報より就寝前に摂取することが推奨される。

従って、就寝前にL-テアニン200mgを摂取し、睡眠効率(就床時間中の睡眠の割合)を上げ、起床時の「疲労回復」や「眠気」を軽減したことは、夜間の良質な睡眠をもたらしたと考えられるので、本研究レビューの結果と本届出商品に表示しようとする機能性“L-テアニンには、睡眠効率(就床時間中の睡眠の割合)を上げ、起床時の疲労感や眠気を軽減する”には関連性があると結論付けられた。

なお、本研究レビューで用いられた文献における試験食の形態は錠剤であり、本届出商品はハードカプセルの形状であるが剤型における外挿性はないものと考えられる。またL-テアニンと相互作用のある成分は配合していないため、L-テアニンの吸収性に影響はないものと考えられる。また、本届出商品は1日摂取目安量当たりL-テアニンを200mg含有しており、研究レビューの結果が適用できる。また、性別は男女、年齢においては成人を対象者とされている。

【閲覧に当たっての注意】

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

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	リフレのぐっすりずむ b
機能性関与成分名	L-テアニン
表示しようとする機能性	<u>本品に含まれる L-テアニンは、睡眠の質をすこやかに改善（睡眠効率＜就床時間中の睡眠の割合＞を上げ、すっきりとした目覚めと起床時の眠気・疲労感の軽減に役立つ）するとともに、一過性の作業などによるストレス（精神的負担）を和らげる機能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“リフレのぐっすりずむ b”に含有する機能性関与成分 L-テアニンによるストレスを緩和する機能性に関する研究レビュー

商品名:リフレのぐっすりずむb

機能性関与成分名:L-テアニン

表示しようとする機能性:

本品に含まれる L-テアニンは、睡眠の質をすこやかに改善(睡眠効率(就床時間中の睡眠の割合)を上げ、すっきりとした目覚めと起床時の眠気・疲労感の軽減に役立つ)するとともに、一過性の作業などによるストレス(精神的負担)を和らげる機能が報告されています。

(太字下線部:本研究レビューが対象とする機能性)

作成日:2020年8月17日

届出者名:株式会社リフレ

抄 録

目的

本抄録では、最終製品“リフレのぐっすりずむ b”に含有する機能性関与成分“L-テアニン”は“ストレスの緩和ができるか”について調査した結果を報告する。

具体的には、健常成人を対象とし、L-テアニンを摂取させる介入を行い、プラセボと比較してストレス負荷に対して心理的および生体反応からストレスの緩和作用があるかを、1. アンケートによる内省評価、2. 客観評価(ストレスマーカー、自律神経系)を指標とした文献をデータベースにより調査し、研究レビューにより評価を行った。

方法

英語文献検索は2名、日本語は3名で検索キーワードを協議して設定し、英語文献については Pubmed および Cochrane Library を、日本語文献については JDreamIII (JSTPlus, JMEDPlus, JST7580)を用いて検索した。納入基準および除外基準を基に文献を選定、検索結果を確認してまとめた。解析は検索者以外の1名が実施した。

結果

英語文献は78報、日本語文献は16報の計94報について、タイトル、要旨からストレスのヒトでの臨床試験でない文献67報を除外、27報について内容を確認した。納入・除外基準に適合していない文献24報を除外し3報を採用した。各論文の質

評価、エビデンス総体の質評価を行い、それらの結果をまとめ、サマリー、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を行った。

結論

本評価の結果、健常成人に暗算課題やパソコン作業のような事務作業といった一過性の精神ストレス負荷をかけた際、ストレス負荷前に 200mg の L-テアニンを摂取することにより、プラセボと比較して主観的内省評価としてストレス感や緊張不安感などの軽減が認められた。客観的評価として、唾液ストレスマーカーの増加抑制が確認された。継続的な精神ストレス負荷には 400mg/日 でストレス感の軽減や唾液ストレスマーカーの増加抑制作用が確認された。このことから、L-テアニンを 200mg～400mg /日 摂取することにより精神ストレスに対する緩和作用が認められた。

はじめに

L-テアニン(以下、テアニン)は植物の中でもお茶とマッシュルームにしか見つかっていないユニークなアミノ酸であり、また緑茶の旨みに関与する成分である。テアニンはグルタミン酸のエチルアミド誘導体(γ -glutamylethylamide) で、1964 年に食品添加物として指定されている。

最近、国民の健康志向が高まってきているが、心の問題のような形にならないものに関しては、対策が施されていないことが多い。私たちの健康についていえば、20 世紀は栄養・衛生状態を改善し、医療技術を進歩させることに重点がおかれた。定期的な健康診断による病気の早期発見も進み、「体」に対しては対策が進んだが、「心」の健康管理(メンタルヘルス)の重要性が盛んにいわれるようになったのはごく最近のことである。また、今日の高度情報化社会においては、社会の変化のスピードはかつてないものであり、私たちのストレスは量・質ともに増大しているといえる。さらなる社会変化が予想される今後においては、心のケアに気を配り、ストレスのマネジメントをする必要が出てくると思われる。ストレスの多い社会で生活している私たちにとって、心身のリラックスはこれからますます重要になると考えられる。一方、ヒト試験において、テアニンには脳の α 波を増加させることによるリラックス効果が知られており(小林加奈理、長戸有希子、L.R.ジュネジャ、金武祚、山本武彦、杉本助男:L-テアニンのヒトの脳波に及ぼす影響, 日本農芸化学会誌, 72(2),19-23 (1998))、テアニンがストレスに対しての効果も期待できると考えられた。

Ross, S. M.は L-テアニンのストレスに対するレビューを報告している(Ross, S. M., L-theanine (suntheanine): effects of L-theanine, an amino acid derived from *Camellia sinensis* (green tea), on stress response parameters. *Holist Nurs Pract* 28(1) 65-68 (2014))。動物試験において、テアニンを経口摂取すると小腸から速やかに吸収され血液脳関門を通過し、1 時間後には脳内に認められ、5 時間をピークに減少することが確認されている。テアニンには摂取後 30 分から脳内神経伝達物質への作用が見られ、グルタミン酸誘導体の構造をもつテアニンは AMPA、NMDA、kainate といったグルタミン酸レセプターのサブタイプに対し特異的に結合する。テアニンは興奮をつかさどるグルタミン酸神経レセプターのアンタゴニストとして働くことから、興奮性の神経系を抑制するため抗ストレス作用が期待できる。このようなニューロ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】【ストレス】

ンに対する作用に加え、脳内の神経伝達物質に対しても抗ストレス作用を発揮すると考えられる。すなわち、テアニンは脳のセロトニン、ドーパミン、GABA といった神経伝達物質に作用することからも精神的な面に対する効果を発揮すると推察される。テアニンの投与において脳線条体のドーパミン量はテアニン投与濃度依存的に増加し、情動に大きな作用を示すと考えられる。また、セロトニンに関しては増加、減少、変化なしと一貫性のある結果は得られていない。このように、脳内の神経伝達物質からもテアニンにはストレス軽減作用が期待できる。更に、ヒトにおいては脳波を指標としてテアニン 200mg の経口摂取で α 波の増加があること、感受性の高い被験者において血圧を抑制する作用などが報告されている。

以上のように、テアニンにはストレスに対する緩和作用が期待できるが、ヒト試験に関する系統だった研究レビューについては行われていない。そこで、健常成人に、テアニンを経口摂取させることにより、プラセボと比較して、テアニンのストレスに対する緩和作用があるかをレビューした。

項目 3:論拠

テアニンのストレス緩和作用については多数、論文が報告されている。しかし、本成分の当該効果に関するヒト試験の研究レビューは確認できなかった。

項目 4:目的

リサーチクエスチョンおよび PICO を以下のように設定し研究レビューを実施した。

リサーチクエスチョン:「テアニンには、ストレスをやわらげる機能があるか？」

対象(P):「健常者成人」

介入(I):「テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける」

対照(C):「プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)」

アウトカム(O):「生体におけるストレス緩和作用があるか」

方法

項目 5:プロトコールと登録

レビュープロトコールの登録は実施していない。

項目 6:適格基準

適格性の基準として用いた研究の特性は、上記項目 4に記載した PICO を用いた。

ヒトにおけるテアニンのストレスに対する作用を確認するためマニュアル的に検索し、以下を研究の納入基準および除外基準とした。

研究の納入基準は以下のとおりである。

- ① 対象者は、抗うつ等の精神疾患治療を受けていない健常成人である
- ② 介入は被験者に対するテアニン投与用量が明確である
- ③ プラセボを対照として設定されている
- ④ ストレスに関する主観的または客観的な評価がされている
- ⑤ 並行群間またはクロスオーバー無作為化比較試験である
- ⑥ 査読付の原著論文である

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】【ストレス】

⑦ 被験者にストレス負荷が課せられている
除外基準は以下のとおりである。

- ① 検索結果で選定された重複文献である
- ② 複数の成分を組み合わせた結果であり、評価成分単独の機能性が適切に評価できない
- ③ 対象者に病者が含まれている
- ④ 対象者に未成年者、妊産婦、授乳婦が含まれている

項目 7:情報源

情報源は Pubmed、Cochrane Library、JSTPlus、JMEDPlus、JST7580 の検索データベースを用い、データベースの検索対象期間および検索日を表1に示した。

表 1

情報源	検索対象期間	検索日	言語
Pubmed	1946年以降～2018年8月23日	2018年8月23日	英語
Cochrane Library	1992年以降～2018年9月18日	2018年9月18日	英語
JSTPlus	1981年～2018年8月14日	2018年8月21日	日本語
JMEDPlus	1981年～2017年8月14日	2018年8月21日	日本語
JST7580	1975年～1980年12月8日	2018年8月21日	日本語

項目 8:検索

テアニンのストレスに関する文献検索キーワードの策定については A および B の 2 名で選定決定し、日本語のキーワードについては A および B に加え通常に業務で検索を実施している C に確認し決定した。テアニンの抗ストレスに関する文献を調査するにあたり設定された検索キーワードを表 2 に示す。

表 2

言語	文献データベース	分野	カテゴリー	検索キーワード
英語	Pubmed	医学、生物学等全般	テアニン成分	Theanine or L-Theanine or glutamylethylamide or ethylglutamine
			ストレス・リラックス	Stress or stressor or relax or relaxation
	Cochrane Library	主に医学	テアニン成分	Theanine or L-Theanine or glutamylethylamide or ethylglutamine
			ストレス・リラックス	Stress or stressor or relax or relaxation

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【ストレス】

日本語	JDreamIII (JSTPlus, JMEDPlus, JST7580)	医学、食品 および食品 工業、生物 化学、心理 学	テアニン 成分	(テアニン+エチルグルタミン+エチル-L-グルタミン+ エチルグルタメイト+エチル-L-グルタメイト+エチル-L- グルタメート+グルタミルエチルアミド+エチルアミドグ ルタミン+グルタミン酸エチルアミド+γ-グルタミルエ チルアミド) (theanine + ethylglutamine + ethyl-L- glutamine+ethylglutamate + ethyl-L-glutamate + glutamylethylamide + ethylamide + glutamine)
			ストレス・リラ ックス	(ストレス+ストレッサー+リラックス+リラクゼーション) (stress + stressor + relax + relaxation)

項目 9: 研究の選択

検索された文献については、一次選定としてタイトル、要旨などから判断してストレスに対するヒト臨床試験ではない文献を A および B の 2 人で独自の除外して文献を選択した。

項目 10: データの収集プロセス、項目 11: データ項目

選択された文献に関しては文献内容を確認し、納入基準および除外基準を基に A および B の 2 人で独自の除外して文献を選択した。また、D は選定された文献を基に各アウトカムに関する解析を実施した。データを収集した結果は別紙様式(V)-7 に記載した。

項目 12: 個別研究のバイアスリスク

(1) バイアスリスク (#12a)

研究の質とバイアスリスク評価には、別紙様式(V)-11a を用いた。具体的には、①ランダム化が行われているか、②割付の隠蔽が行われているか、③参加者の属性が記述されているか、④アウトカム評価者について記述されているか、⑤ITT解析、FAS解析、PPS解析が行われているか、⑥不完全なアウトカムが含まれていないか、⑦選択的なアウトカムの報告がなされていないか、⑧その他のバイアスの8項目によって評価を行った。

(2) 非直接性 (#12b)

採用文献が本SRのPICOと合致していないかどうか(非直接性)は、A、Bが評価した。採用文献の内容と本SRのPICOとの関係が直接的でない場合には(-1)、直接的である場合には(0)とラベリングした。評価対象文献全体の非直接性については、各項目の「直接的でない(-1)」の合計数で次のように評価した。0~1項目が該当する場合、「非直接性なし」、2~4項目の場合「非直接性あり」とした。これらをアウトカムごとにそれぞれ別紙にまとめた。この作業は、AとBが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決した。さらに疑義がある場合には、Dに判断を委ねた。

(3) 不精確 (#12c)

評価方法は例数(又はイベント数)と主要アウトカムを基に、メタアナリシスの有無にかかわらず、次のように定義した。その際、95%信頼区間が著しく広い研究も不精確と

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【ストレス】

評価した。

また、3つの項目の平均値-1以上を閾値として、当該研究の精確・不精確を評価した。

項目	精確(0)	やや不精確(-1)	不精確(-2)
アウトカムが連続量の場合	全部で30例以上	全部で15例以上	15例未満
アウトカムがイベントの場合	全部で30イベント以上	全部で15イベント以上	15イベント未満
95%信頼区間の幅	十分狭い	やや広い	かなり広い

(4) 非一貫性(#12d)

そもそも非一貫性は、各研究間のばらつきを示すもので、本来はメタアナリシスでの効果推定値によって判断するが、メタアナリシスを含まない定性的な評価における判断基準はない。そこで、メタアナリシスを行えなかった場合、各文献において有意な効果があった(Positive (P))、若しくは、有意な効果がなかった(Negative (N))の2値として各アウトカムを取り扱い、次のような明確な基準を設定して評価した。

報告数は2報以上として共通して当てはめ、各文献の中での一致度を百分率で算出した。有効性としてのPに着目し、その一致度の検出から逆に不一致度を3段階で解釈するように定義した。一致率は、50%~100%の範囲となり、例えば、5報中3報がPで、Nが2報ならば60%となる。前述の一致率が、0%~50%を「非一貫性:高」(-2)、50%~75%を「非一貫性:中」(-1)、75%~100%を「非一貫性:低」(0)と設定した。

この作業は、A、Bが独立して実施し、不一致がある場合には協議して決した。更に疑義がある場合には、Dに判断を委ねた。

項目13: 要約尺度(#13)

主要アウトカムは全て連続変数であるため、群間の平均値差を別紙様式(V)-11と別紙様式(V)-13にまとめ、本文中の結果にも示した。

項目 14: 結果の統合

本研究レビューはメタアナリシスを含まない評価ではあるが、同一アウトカムについては結果を統合して考察した。各アウトカムについて、それぞれの文献の結果の統合については、Cochrane collaboration が提供している Review Manager Software (RevMan, version 5.3; <http://ims.cochrane.org/revman>)により行った。統計解析の手法は Cochrane handbook の システマティックレビューのガイドラインに沿って Fixed-effect Model により実施した。アウトカム毎に文献に記されている平均値、標準偏差(標準誤差の場合は被験者数から再計算)および被験者数をもとに解析を実施した。要約尺度については実施していない。

項目 15: 全研究のバイアスリスク

(1) 臨床試験登録の検索(#15a)

出版バイアスを回避するために、UMIN-CTR でキーワード(L-テアニン)検索を行った。

(2) 著者への問合せ(#15b)

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【ストレス】

不明確な報告については、著者に問い合わせ、問合せをした事項と得られた結果とを別紙様式(V)-11 に記述した。

(3) (事後メタアナリシス時)ファンネル・プロット(#15c)

メタアナリシスを実施していないため、ファンネル・プロットから出版バイアスを評価していない。

(4) 研究内での選択的報告(#15d)

非一貫性が高かった RCT は存在しなかったため、研究内での選択的報告はないと考えられた。

(5) その他のバイアス

その他のバイアスについては、出版バイアスを考察した。

結果

項目 17: 研究の選択

研究の選択は上記項目 9 に沿って行った(フロー;別紙様式(V)-6、除外文献;別紙様式(V)-8)。検索の結果から得られた文献は英語においては Pubmed で 74 報、Cochrane Library で 16 報であり、重複文献は 12 報であったため除外し 78 報選定され、日本語においては 17 報で重複文献は 1 報であったため除外し 16 報を採用した。設定した研究の納入基準および除外基準を基に文献の選定を行った。英語および日本語の文献で重複する文献はなく合計 94 報の文献に関してタイトル、要旨などから判断して適格基準を基に文献を選定して 67 報を除外、文献 27 報に関して内容を確認し精査した。選定された文献 27 報の内、2 報(05A0812715, 08A0105907)は査読付原著文献でないため除外、4 報は病者を対象とした臨床試験(PMID:21208586, PMID:29495349, CD009934, 15A0055651)であり除外、2 報は未成年者を含む被験者を対象とした臨床試験(PMID:26797633, PMID:28044450)であり除外、7 報はテアニン単独ではなく複合成分による臨床試験(PMID:18019399, PMID:28566632, PMID:28753943, PMID:29188854, PMID:29203963, 11A0127744, 16A0061532)であり除外、6 報は被験者にストレス負荷が課せられていない文献(98A0265480, PMID:16971751, CN-01046529, 02A0788428, 01A0237939, 98A0525735)であり除外、1 報はコントロールが設定されていない文献(16A0030074)であり除外、2 報はテアニンの評価ではない文献(04A0238705, 08A0464515)であり除外し(別紙様式(V)-8)、別紙様式(V)-7 に示した 3 報の文献(Unno, K., et al. 2013[PMID:24051231], Yoto, A., et al. 2012[PMID:23107346], Kimura, K., et al. 2007[PMID:16930802])が選定された。文献検索において選定にいたったフローチャートを別紙様式(V)-6 に示した。

選定された 3 報の文献に関し、内容について以下のようにまとめた。

Unno, K. ら(PMID:24051231)は、静岡大学薬学部の学生を対象に、病院、薬局における薬務実習時の精神的なストレス負荷に対するテアニンの効果をプラセボコントロールシングルブラインド並行群間試験にて確認している。テアニンを 1 日 400mg (朝食後 200mg、昼食後 200mg の 2 回摂取)、10 日間継続した際、薬務実習ストレスに晒された期間の睡眠起床時における主観的評価として用いられる Visual Analogue Scale (VAS)にて評価されたストレス感はテアニン摂取により有意に低減さ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】【ストレス】

れており、ストレスとの相関がある唾液アミラーゼ活性についてもテアニン摂取において有意な低値を示す結果となった。

Yoto, A. ら(PMID:23107346)は、静岡大学学生を対象とし、パソコンでの作業タスクという精神ストレス負荷に対するテアニンの効果をプラセボコントロールクロスオーバー試験にて確認している。サンプル(カプセル:テアニン 200mg もしくはプラセボ(デキストリン))を摂取した後、精神ストレス負荷(auditory oddball target task と arithmetic mental task)を2回かけ(1回目は摂取直後、2回目は摂取19分後)、負荷後の Profile of Mood States (POMS)によるアンケートでの精神状態および血圧の変化による身体状態を確認した。更にサンプル摂取45分後に冷水負荷という身体ストレスをかけ、身体状態の評価として血圧について観察を行った。血圧変化の解析はストレス負荷に対して収縮期血圧の変化が大きい高反応グループと小さい低反応グループに群分けして検討している。高反応グループでは、収縮期血圧に関してテアニン摂取により精神ストレス負荷後の血圧の上昇がプラセボに比較し有意に抑えられた。一方、精神状態の内省評価である POMS は被験者全員を解析対象としている。T-A score(緊張と不安)でテアニン摂取によりプラセボに対し有意にスコアが低下し、テアニンによる主観的な評価を行った場合に効果が認められた。テアニンはストレスに対して反応性が高い被験者においてより高い効果を示したことから、被験者により感受性が異なると考えられる。一方、冷水負荷といった身体ストレスに対してのテアニンの作用は認められなかった。

Kimura, K. ら(PMID:16930802)は、名古屋大学学生を対象とし、パソコンにおけるクレペリン型暗算課題タスクという精神ストレス負荷に対するテアニンの効果をプラセボコントロールクロスオーバーダブルブラインド試験にて評価している。サンプル(水溶液:テアニン 200mg もしくはプラセボ(水))を摂取した後、精神ストレスを負荷、その後の安静時に精神的、身体的なストレス反応状況を評価した。テアニン摂取において VAS および State-Trait Anxiety Inventory (STAI)による精神的なストレス感の低減と不安感の低減がプラセボと比較し有意に認められた。また、身体的なストレス反応においては、テアニン摂取においてプラセボに比較し心拍数の有意な増加抑制、急性ストレスにより増加するとされる唾液中の分泌型 IgA の有意な増加抑制が確認された。また、心拍から推定される自律神経系に対して、テアニンの作用は認められなかった。

項目 18: 研究の特性

研究の特性については、PICO に対応した項目、COI など複数のデータを個別研究から抽出した。その項目については別紙様式(V)-7 に記載した。これらの文献についてストレスに関連するアウトカムについて A および B にて選定した項目を以下に示した。

選定されたアウトカム

- ① ストレス内省評価: State-Trait Anxiety Inventory; STAI (状態不安検査、アンケート)
- ② ストレス内省評価: Subject stress (Visual Analogue Scale: VAS)
- ③ ストレスマーカー: 唾液 IgA
- ④ ストレスマーカー: 唾液アミラーゼ

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【ストレス】

- ⑤ 自律神経系:心拍数
- ⑥ 自律神経系:収縮期血圧
- ⑦ 自律神経系:拡張期血圧
- ⑧ ストレス内省評価:POMS (T-A, 緊張-不安)
- ⑨ ストレス内省評価:POMS (D, 抑うつ-落ち込み)
- ⑩ ストレス内省評価:POMS (A-H, 怒り-敵意)
- ⑪ ストレス内省評価:POMS (V, 活気)
- ⑫ ストレス内省評価:POMS (F, 疲労)
- ⑬ ストレス内省評価:POMS (C, 混乱)

項目 19: 研究内のバイアスリスク

個別研究のバイアスリスクとアウトカムレベルを評価し、その結果を別紙様式(V)-11に記載した。

項目 20: 個別の研究の結果、項目 21: 結果の統合、項目 23: 追加的解析

個別の研究の結果については実施しておらず、結果の統合および追加的解析については 4. 考察にて説明した。選定された文献数が 3 報であり、共通したアウトカムについてもすべての文献で評価されていなかったため、メタアナリシスまでは至らず結果の統合のみに留まった。

項目 22: 全研究のバイアスリスク

全研究のバイアスリスクのうち、出版バイアスについては UMIN-CTR の活用が進んでいないことから、その可能性は否定できないと判断した。また、エビデンス総体としてのバイアスリスク評価は別紙様式(V)-13 に記載した。

出版バイアスリスクについては、選定された文献が 3 報であることから内容の精査には至らなかった。

考察

項目 24: エビデンスの要約

エビデンス総体の評価に供した文献 3 報全てが肯定的であった。

リサーチクエスチョン: “テアニンには、ストレスをやわらげる機能があるか”を検証するために、本レビューで選定した 3 報について、ストレスを緩和することに対する主要アウトカムである、STAI、Subject stress、唾液 IgA、唾液アミラーゼ、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧について、MD(Mean Difference)を利用した Fixed-effect Model を使用して結果を統合および追加解析を行った。Pooled P Value 値が $p < 0.05$ であればテアニンの介入と強い関連性、 $0.05 \leq p < 0.1$ であればテアニンの介入により中程度の関連性、 $0.1 \leq p < 0.5$ であれば弱い関連性とした。また、アウトカムが 1 文献からなる唾液アミラーゼおよび POMS については、原著文献の統計解析の結果の p 値を採用した。

STAI は [MD -6.09; 95%CI: -10.24, -1.93] (Pooled P Value $p=0.004$) で、有意に低下し、強い関連性が見られた。Heterogeneity は $I^2=61\%$; $p=0.08$ であった。

Subject stress: VAS は [MD -1.04; 95%CI: -1.85, -0.24] (Pooled P Value $p=0.01$) で、有意に低下し、強い関連性が見られた。Heterogeneity は $I^2=65\%$;

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【ストレス】

p=0.06 であった。

唾液 IgA は[MD -3.13; 95%CI: -4.81, -1.44] (Pooled P Value p=0.0003) で、有意に低下し、強い関連性が見られた。Heterogeneity は $I^2=0\%$; p=0.85 であった。

唾液アミラーゼは[MD -16.10; 95%CI: -27.88, -4.32] (p=0.032) で、有意に低下した。

心拍数は[MD -6.17; 95%CI: -8.63, -3.71] (Pooled P Value p<0.0001) で、有意に低下し、強い関連性が見られた。Heterogeneity は $I^2=0\%$; p=1.00 であった。

収縮期血圧は[MD -5.74; 95%CI: -14.42, 2.94] (Pooled P Value p=0.19) で、弱い関連性であった。Heterogeneity は $I^2=76\%$; p=0.04 であった。

拡張期血圧は[MD -4.63; 95%CI: -10.04, 0.79] (Pooled P Value p=0.09) で、低下傾向を示し、中程度の関連性が見られた。Heterogeneity は $I^2=66\%$; p=0.09 であった。

POMS (T-A, 緊張-不安)は[MD -5.31; 95%CI: -8.65, -1.97] (p=0.004) で、有意に低下した。

POMS (D, 抑うつ-落ち込み)は[MD -4.85; 95%CI: -7.64, -2.06]で有意差はなかった。

POMS (A-H, 怒り-敵意)は[MD -2.84; 95%CI: -6.08, 0.40]で有意差はなかった。

POMS (V, 活気)は[MD 0.17; 95%CI: -0.42, 0.76]で有意差はなかった。

POMS (F, 疲労)は[MD -4.94; 95%CI: -8.33, -1.55]で有意差はなかった。

POMS (C, 混乱)は[MD -5.93; 95%CI: -10.03, -1.83]で有意差はなかった。

ストレスの内省評価に関しては「STAI」および「Subject stress: VAS」についてテアニン摂取によるストレス感の緩和に強い関連性が見られ、POMS (T-A, 緊張-不安)については有意にストレス感を抑制した。客観的な評価として、ストレス負荷において増加するマーカーである「唾液 IgA」は有意な増加抑制に強い関連性が見られ、また「唾液アミラーゼ」は有意に増加を抑制した。自律神経系の「拡張期血圧」についてはテアニンと中程度の関連性と評価されたが、「収縮期血圧」は弱い関連性であった。

このことから、テアニンを一過性の精神的なストレス負荷前に 200mg 摂取することにより、主観的なストレス内省評価の「STAI」および「Subject stress: VAS」についてはテアニン摂取と強い関連性で改善効果、また POMS (T-A, 緊張-不安)については有意にストレス感の抑制が認められ、ストレスマーカーである「唾液 IgA」や「心拍数」についても関連性はあると考えられた。また、継続的な精神ストレスにおいてはテアニンを 1 日 400mg 摂取することにより、主観的なストレス内省評価の「STAI」および「Subject stress: VAS」は強い関連性が認められた。また、ストレスマーカーである「唾液アミラーゼ」については、テアニン摂取により増加抑制効果が認められた。テアニン摂取においてストレス負荷に対する抗ストレス効果が認められると示唆された。また、機能性関与成分であるテアニンの摂取タイミングについては、ストレスの負荷がかかる前に摂取されていた。

なお、主観的指標として用いられた VAS は 0-100 で両端にはストレスに対する主観的評価状態を日本語で記してあり、また POMS および STAI は主観的評価として日本人を対象として日本語版として改訂されものを用いられており、日本人での妥当性も確認されたもので評価されている。

項目 25: 限界

レビューに関しては、英語の文献の収集は Pubmed と Cochrane Library の 2 つ

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【ストレス】

のデータベースであり、英文以外の他の言語で書かれた文献について検索はされていないといった問題がある。日本語の文献についても日本で広く検索で使用されているデータベースである JDreamIII (JSTPlus、JMEDPlus、JST7580) を用いたが、データベースに収載されていない文献の存在も否定できないと考えられる。選定された文献については CONSORT 声明に則って記載された文献は無かったことから、文献の質の限界も考慮すべきと考えられる。出版バイアスリスクについては、選定された文献が 3 報であることから内容の精査には至らなかった。

選定された 3 報の文献は食品添加物の L-テアニンを用いており、最終製品“リフレのぐっすりずむ b”に含有する機能性関与成分“L-テアニン”と同等である。

なお、UMIN-CTR の活用が進んでいないことから、出版バイアスの可能性は否定できないと判断した。

項目 26: 結論

日本の健常成人を対象にテアニンのストレスの緩和作用について臨床試験を行っている。暗算課題やパソコン作業のような事務作業といった一過性のストレス負荷に対して、ストレス負荷前にテアニンを 200mg 経口摂取したところ、主観的内省評価においてはストレス感や緊張・不安感などの緩和が確認され、また客観的な指標である唾液中のストレスマーカーや心拍の増加が抑制される結果となった。また、薬局、大学病院での実習という継続的に晒されるストレス負荷に対し、テアニンを 1 日 400mg 経口摂取することにより、一日の実習終了後、翌朝起床時に測定した唾液ストレスマーカーは、プラセボでは高い値を示したがテアニン摂取においてはストレス負荷の少ない通常生活まで戻ることや、主観的ストレス感はプラセボに対し低くなっていることが確認された。

以上から、テアニンのストレス緩和作用に関して、

- ① 一過性の作業にともなうストレス(精神的負担)が 200mg のテアニン経口摂取によりやわらげられる効果が認められ、
- ② 薬局や病院における実習といった継続的なストレスに対しては 1 日 400mg の経口摂取により、ストレス感の緩和が認められる

という結果が得られた。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

項目 27:

選定された文献 2 報は、原料を販売している企業と大学研究機関との共同研究にて行った研究であり、1 報は原料である L-テアニンの提供はあるものの、大学研究機関が独自で実施した研究である。

各レビューワーの役割

レビューワー A: 文献検索のキーワード選定(日本語、英語)、検索の実施(英語)、検索結果からの一次選定、検索結果からの二次選定、レビューの作成

レビューワー B: 文献検索のキーワード選定(日本語、英語)、検索結果からの一次選定、検索結果からの二次選定

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】【ストレス】

レビューワーC: 文献検索のキーワード選定(日本語)、検索の実施(日本語)

レビューワーD: アウトカムの統合解析

文献検索のキーワード選定: 英語 A および B、日本語 A、B および C

検索の実施: 英語 A、日本語 C

検索結果からの一次選定: A および B

検索結果からの二次選定: A および B

レビューの作成: A

アウトカムの統合解析: D

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: リフレのぐっすりずむb

タイトル:L-テアニンのストレスに対する臨床研究の検索
リサーチクエスチョン:テアニンには、ストレスをやわらげる機能があるか?
データベース:Pubmed(1946年以降~2018年8月23日)、Cochrane Library(1992年以降~2018年9月18日)
日付:Pubmed; 2018/8/23, Cochrane Library; 2018/9/18
検索者:A、B

#	検索式	文献数
Cochrane Library		
1	Theanine or L-Theanine or glutamylethylamide or ethylglutamine	70
2	stress or stressor or relax or relaxation	50543
3	#1 and #2	16
Pubmed		
1	Theanine or L-Theanine or glutamylethylamide or ethylglutamine	418
2	stress or stressor or relax or relaxation	935712
3	#1 and #2	74

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名: リフレのぐっすりずむb

タイトル:L-テアニンのストレスに対する臨床研究の検索
リサーチクエスション:テアニンには、ストレスをやわらげる機能があるか?
データベース: JSTPlus (1981年-2018年8月14日更新/本年度18回)、収載文献30,599,705件 JMEDPlus (1981年-2018年8月14日更新/本年度 18回)、収載文献9,125,012件 JST7580 (1975年- 1980年12月8日更新/本年度 0回)、収載文献2,140,136件
日付:2018/8/21
検索者:A、B、C

#	検索式	文献数
1	(テアニン+エチルグルタミン+エチル-L-グルタミン+エチルグルタメイト+エチル-L-グルタメイト+エチル-L-グルタメート+グルタミルエチルアミド+エチルアミドグルタミン+グルタミン酸エチルアミド+ γ -グルタミルエチルアミド)/ab	759
2	(thearine+ethylglutamine+ethyl-L-glutamine+ethylglutamate+ethyl-L-glutamate+glutamylethylamide+ethylamide+glutamine)/AB	101
3	#1 OR #2	858
4	(テアニン+エチルグルタミン+エチル-L-グルタミン+エチルグルタメイト+エチル-L-グルタメイト+エチル-L-グルタメート+グルタミルエチルアミド+エチルアミドグルタミン+グルタミン酸エチルアミド+ γ -グルタミルエチルアミド)/cns	866
5	(thearine+ethylglutamine+ethyl-L-glutamine+ethylglutamate+ethyl-L-glutamate+glutamylethylamide+ethylamide+glutamine)/CNS	1
6	J3.047C/SN	827
7	3081-61-6/rn	827
8	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1251
9	#8 and ja/la(日本語)	785
10	#9 and g?/cc(医学)	272
11	#9 and fj?/cc(食品及び食品工業)	357
12	#9 and e?/cc(生物化学)	277
13	#9 and ae?/cc(心理学)	1
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	697
15	#14 and (a1+a2)/dt and a/dt NOT (予稿/JTS OR C/DT OR d2/DT) (逐次刊行物)	232
16	(ストレス+ストレス+リラックス+リラクゼーション)/ab	231154
17	(stress+stressor+relax+relaxation)/ab	4649
18	#16 OR #17	235008
19	#15 AND #18	17

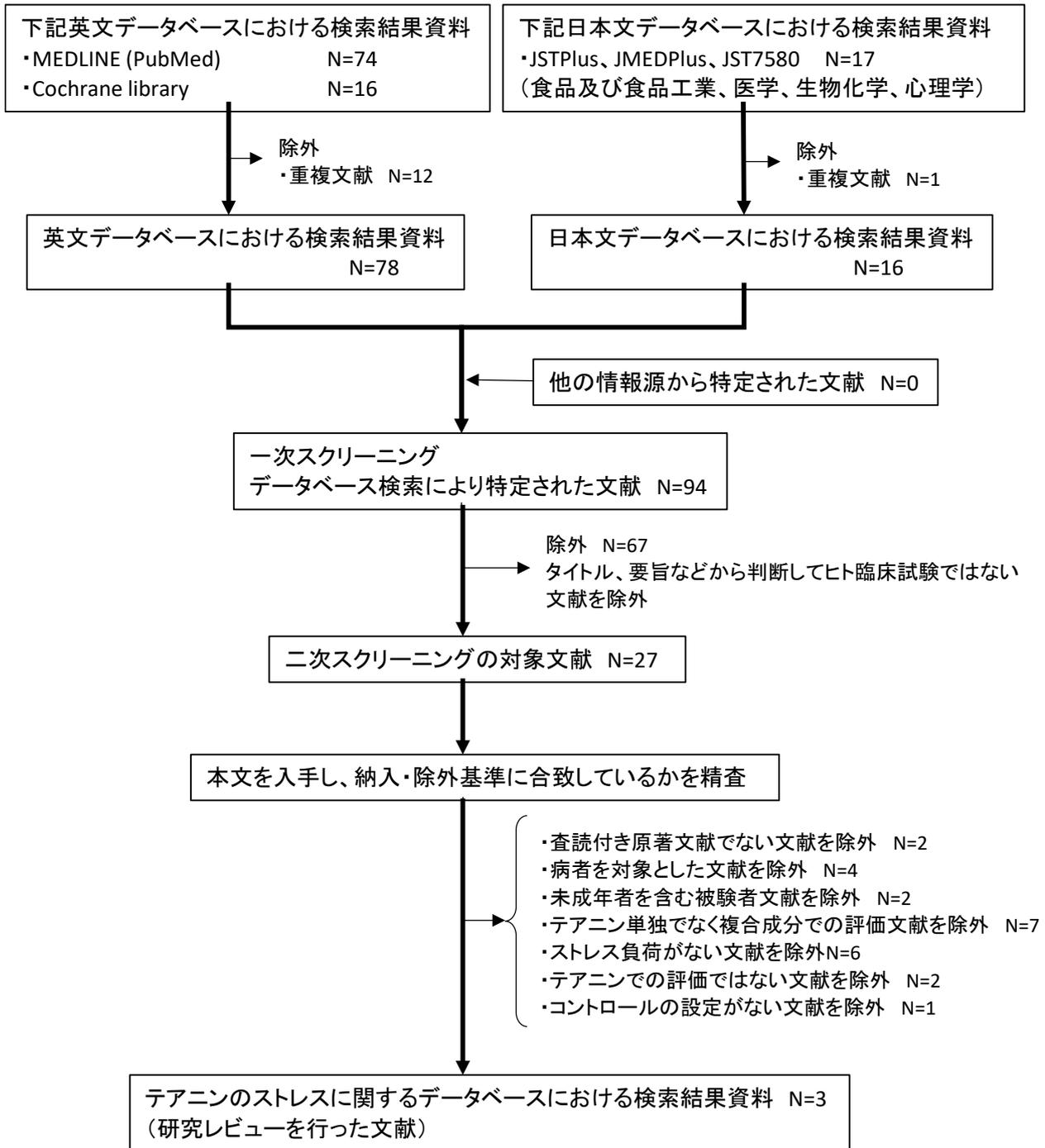
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: リフレのぐっすりずむb



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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名: リフレのぐっすりずむb

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
PMID:24051231	Unno K, Tanida N, Ishii N, Yamamoto H, Iguchi K, Hoshino M, Takeda A, Ozawa H, Ohkubo T, Juneja LR, Yamada H. (日本)	Pharmacol Biochem Behav. 2013 Oct;111:128-35.	Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice: positive correlation among salivary α -amylase activity, trait anxiety and subjective stress.	RCT	P:健康者成人 I:テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける C:プラセボ O:生体におけるストレス反応がやわらぐか	日本、静岡県立大学、大学生	静岡県立大学5年大学生、男女 テアニン群: 男性7名、女性3名; 22.5±0.2歳 プラセボ群: 男性7名、女性3名; 22.2±0.1歳	L-テアニンを含む錠剤、400mg(テアニン200mgを含む錠剤を1日2回摂取)、10日間	L-テアニンの代替として乳糖	ITT	アンケートによる内省評価(STAI、Subjective stress:VAS)。唾液中のストレスマーカー(唾液アミラーゼ)。	唾液ストレスマーカーとストレスの関連性	無	有
PMID:23107346	Yoto A, Motoki M, Murao S, Yokogoshi H. (日本)	J Physiol Anthropol. 2012 Oct 29;31:28.	Effects of L-theanine or caffeine intake on changes in blood pressure under physical and psychological stresses.	RCT	P:健康者成人 I:テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける C:プラセボ O:生体におけるストレス反応がやわらぐか	日本、静岡県立大学、大学生	静岡県立大学5年大学生、男女 男性8名、女性8名; 22.8±2.1歳	L-テアニンを含むカプセル、200mg、1日間	L-テアニンの代替としてデキストリン	PPS	アンケートによる内省評価(POMS)。自律神経系として血圧の評価(収縮期血圧、拡張期血圧)。	タスクに対するパフォーマンス	無	有
PMID:16930802	Kimura K, Ozeki M, Juneja LR, Ohira H. (日本)	Biol Psychol. 2007 Jan;74(1):39-45.	L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses.	RCT	P:健康者成人 I:テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける C:プラセボ O:生体におけるストレス反応がやわらぐか	日本、名古屋大学、大学生	名古屋大学学生、男性12名; 21.50±1.38	L-テアニンを含む溶解水、200mg、1日間	同量の水	ITT	アンケートによる内省評価(STAI、Subjective stress:VAS)。唾液中のストレスマーカー(唾液IgA)。自律神経系として心拍数(心拍数)。	無	無	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名: リフレのぐっすりずむb

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
16A0061532	鈴木宏明, 佐藤英助	青森大学学術研究会研究紀要, 2015, 37, 3, 79-88	環境と健康(第91報):唾液アミラーゼ活性を指標とする緑茶及びビールのリラックス効果	テアニン単独ではなく複合成分での評価
16A0030074	喜多大三, 柳原延章, 佐藤教昭, 後藤幸生	九州栄養福祉大学研究紀要, 2015, 12, 145-155	健常成人における緑茶の旨味成分テアニンの自律神経バランスへの影響(第2報)—計算負荷による自律神経バランスに関する予備的研究—	コントロールの設定がない
15A0055651	木庭新治, 小林洋一, 横田裕哉, 田中明, 中嶋克行, 高田明和	食肉に関する助成研究調査成果報告書, 2014, 32, 66-70	冠動脈疾患患者における血中アミノ酸・脂肪酸組成と動脈硬化惹起性リポ蛋白および血栓因子の関連に関する研究	病者を対象
11A0127744	木村泰子, 矢野早希子, 南野貴志, 堤保三, 村上宏亮	京都府農林水産技術センター農林センター研究報告 農業部門, 2010, 32, 6010	てん茶の茎部の化学成分特性と食品への利用	テアニン単独ではなく複合成分での評価
08A0464515	横越英彦	杉山産業化学研究所年報	ヒトボランティアの情動解析に関する研究	テアニンでの評価ではない
08A0105907	畠山英子	農林水産省農林水産技術会議事務局研究成果, 2008, 446, 352-361	食品の安全性及び機能性に関する総合研究—機能性—第1編 健全な食生活による生活習慣病予防のための研究開発 第2章 食品素材の組み合わせ効果の解明と日本型食生活の構築 2 高齢社会に適した食材の開発(3)日本型食品素材成分の脳機能調節効果の解析	査読付原著文献ではない
05A0812715	畠山英子	臨床栄養, 2005, 107, 3, 249-256	「食品成分の脳活動への寄与」2) 緑茶(玉露)中に含まれるテアニンの効果	査読付原著文献でない
04A0238705	櫻村淳, 永井幸枝, 清水健夫, 江橋正	精糖技術研究会誌, 2005, 51, 19-25	パラチノースに関する新たな知見	テアニンでの評価ではない
02A0788428	長谷川武夫, GUY, 池畑恵, 今井美智子, 松岡理恵(鈴鹿医療科大保健衛生放射線技術科学科), 野口憲一, 前田佳予子, 鈴木郁功, 小関誠	鈴鹿医療科学大学紀要, 2002, 9, 78-86	テアニンによる体表面温度と血流の変化	ストレス負荷がない
01A0237939	佐藤仁, 有坂実, 中村茂, 伊藤真一, 堀越珠樹, 飯島博幸	群馬女子短期大学紀要, 2000, 26, 111-116	ModifastにTheanineを併用したダイエットの効果	ストレス負荷がない
98A0525735	曾根良昭, 山口奈美, 井上知子, 山下久仁子, 綿貫茂喜	大阪市立大学生活科学部紀要, 1998, 45, 1-5	茶の成分テアニン水溶液を飲んだ時の人の生理的応答について 人工甘味料アスパラテム水溶液と比較して	ストレス負荷がない

98A0265480	小林加奈理, 長戸有希子, 青井暢之, 山本武彦, JUNEJA L R, KIM M, 杉本助男	日本農芸化学会誌, 1998, 72, 2, 153-157	L-テアニンのヒトの脳波に及ぼす影響	ストレス負荷がない
PMID:29495349	Chen SQ, Wang ZS, Ma YX, Zhang W, Lu JL, Liang YR, Zheng XQ.	Molecules. 2018 Feb 25;23(3).	Neuroprotective Effects and Mechanisms of Tea Bioactive Components in Neurodegenerative Diseases.	病者を対象
PMID:29203963	Unno K, Noda S, Kawasaki Y, Yamada H, Morita A, Iguchi K, Nakamura Y.	J Clin Biochem Nutr. 2017 Nov;61(3):210-216	Ingestion of green tea with lowered caffeine improves sleep quality of the elderly via suppression of stress.	テアニン単独ではなく複合成分での評価
PMID:29188854	Cicero AF, Bove M, Colletti A, Rizzo M, Fogacci F, Giovannini M, Borghi C.	J Prev Alzheimers Dis. 2017;4(1):12-15	Short-Term Impact of a Combined Nutraceutical on Cognitive Function, Perceived Stress and Depression in Young Elderly with Cognitive Impairment: A Pilot, Double-Blind, Randomized Clinical Trial.	テアニン単独ではなく複合成分での評価
PMID:28753943	Unno K, Noda S, Kawasaki Y, Yamada H, Morita A, Iguchi K, Nakamura Y.	Nutrients. 2017 Jul 19;9(7).	Reduced Stress and Improved Sleep Quality Caused by Green Tea Are Associated with a Reduced Caffeine Content.	テアニン単独ではなく複合成分での評価
PMID:28566632	Unno K, Yamada H, Iguchi K, Ishida H, Iwao Y, Morita A, Nakamura Y.	Biol Pharm Bull. 2017;40(6):902-909.	Anti-stress Effect of Green Tea with Lowered Caffeine on Humans: A Pilot Study.	テアニン単独ではなく複合成分での評価
PMID:28044450	Giles GE, Mahoney CR, Brunye TT, Taylor HA, Kanarek RB.	Curr Pharm Des. 2017 Jan 5. [Epub ahead of print]	Effect of Green Tea Phytochemicals on Mood and Cognition.	未成年者が含まれる
PMID:26797633	White DJ, de Klerk S, Woods W, Gondalia S, Noonan C, Scholey AB.	Nutrients. 2016 Jan 19;8(1). doi:pii: E53.	Anti-Stress, Behavioural and Magnetoencephalography Effects of an L-Theanine-Based Nutrient Drink: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial.	未成年者が含まれる
PMID:21208586	Ritsner MS, Miodownik C, Ratner Y, Shleifer T, Mar M, Pintov L, Lerner V.	J Clin Psychiatry. 2011 Jan;72(1):34-42.	L-theanine relieves positive, activation, and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-center study.	病者を対象
PMID:18019399	Dimpfel W, Kler A, Kriesl E, Lehnfeld R, Keplinger-Dimpfel IK.	Nutr Neurosci. 2007 Jun-Aug;10(3-4):169-80.	Source density analysis of the human EEG after ingestion of a drink containing decaffeinated extract of green tea enriched with L-theanine and theogallin.	テアニン単独ではなく複合成分での評価
PMID:16971751	Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, Kim M, Hatta H, Yokogoshi H.	Biofactors. 2006;26(3):201-8.	Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans.	ストレス負荷がない

CN-01046529	Song CH, Chung KI, Song SW,D4 Kim KS	Journal of the Korean Academy of Family Medicine. 2002, 23, 5, 637-645	The Effects of L-theanine Containing Functional Beverage on Mental Relaxation and Fatigue Perception	ストレス負荷がない
CD009934	Hartley Louise, Flowers Nadine, Holmes Jennifer, Clarke Aileen, Stranges Saverio, Hooper Lee, Rees Karen	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, 6	Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease	病者を対象

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： リフレのぐっすりずむb

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	小林加奈理、長戸有希子、L.R.ジュネジャ、金武祚、山本武彦、杉本助男、L-テアニンのヒトの脳波に及ぼす影響, 日本農芸化学会誌, 72 (2) 19-23, 1998
2	Ross, S. M., L-theanine (suntheanine): effects of L-theanine, an amino acid derived from Camellia sinensis (green tea), on stress response parameters. Holist Nurs Pract 28 (1) 65-8, 2014

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	ストレスの内省評価(アンケート:STAI)
-------	-----------------------

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												
研究コード	研究デザイン	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	
		ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ										対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント	
PMID:24051231	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	スコア	41±9.17					41.9±7.59				0.90[-6.48, 5.68]	0.015	内省評価 n=10
PMID:16930802 a	RCT	不明	0	0	0	0	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	スコア	11.58±9.15					1.58±7.32				-10.00[-16.63, -3.37]	<0.01	内省評価 n=12
PMID:16930802 b	RCT	不明	0	0	0	0	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	スコア	11.58±9.15					3.17±10.06				-8.41[-16.10, 0.72]	<0.01	内省評価 n=12

コメント(該当するセルに記入)

PMID:24051231		著者確認 著者の判断でランダム割付	シングルブラインド			ITT											数値が低いほど良好					数値が低いほど良好						介入によるストレス低減
PMID:16930802 a	テアニン摂取タスク20分前		ダブルブラインド			ITT											数値が低いほど良好					数値が低いほど良好						介入によるストレス低減
PMID:16930802 b	テアニン摂取タスク直前		ダブルブラインド			ITT											数値が低いほど良好					数値が低いほど良好						介入によるストレス低減

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)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	ストレスの内省評価(アンケート:Subject stress VAS)
-------	-------------------------------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク										非直接性*										各群の前後の値									
研究コード	研究デザイン	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				
		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																								
PMID:24051231	RCT	-1	-1	-1	-1	0	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	0	スケール		4.07±0.79						3.1±1.04			-0.97[-1.78, 0.16]	0.02	内省評価 n=10	
PMID:16930802 a	RCT	不明	0	0	0	0	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	0	スケール		25.9±19.8						10.2±20.3			-15.70[-31.74, 0.34]	<0.01	内省評価 n=12	
PMID:16930802 b	RCT	不明	0	0	0	0	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	0	スケール		25.9±19.8						13.1±16.9			-12.80[-27.53, 1.93]	<0.01	内省評価 n=12	

コメント(該当するセルに記入)

PMID:24051231		著者確認 著者の判断でランダム割付	シングルブラインド			ITT											両端100mmの線分mm		数値が低いほど良好											介入によるストレス低減
PMID:16930802 a	テアニン摂取タスク20分前		ダブルブラインド			ITT											両端100mmの線分mm		数値が低いほど良好											介入によるストレス低減
PMID:16930802 b	テアニン摂取タスク直前		ダブルブラインド			ITT											両端100mmの線分mm		数値が低いほど良好											介入によるストレス低減

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。

PMID:169 30802 a- 5	デアニン 投与タス ク20分前, ストレス 負荷後5 分	ダブルブラ インド		ITT											ストレス が高いほ ど数値が 高い		ストレス が高いほ ど数値が 高い		介入によ るストレ ス低減	
PMID:169 30802 b- 10	デアニン 投与タス ク直前, ストレス 負荷10分																			
PMID:169 30802 b- 15	デアニン 投与タス ク直前, ストレス 負荷15分																			
PMID:169 30802 b- 20	デアニン 投与タス ク直前, ストレス 負荷20分																			
PMID:169 30802 b- 5	デアニン 投与タス ク直前, ストレス 負荷5分																			

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)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	自律神経(収縮期血圧)
-------	-------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク								各群の前後の値																	
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	非直接性*					各群の前後の値											
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ				対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント
PMID:23107346 a	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	収縮期血圧変化(Δ mmHg)	18.21 ± 10.4 (AMT1-AMT6の平均)					3.29 ± 13.1 (AMT1-AMT6の平均)				-14.92[-27.31, -2.53]	AMT3:0.082 AMT4:0.08 AMT5:0.019 AMT6:0.008	収縮期血圧変化(Δ mmHg) n=7 ダブルブラインドでない
PMID:23107346 b	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	収縮期血圧変化(Δ mmHg)	3.64 ± 6.51 (AMT1-AMT6の平均)					6.75 ± 15.08 (AMT1-AMT6の平均)				3.11[-9.06, 15.28]	N.S.	収縮期血圧変化(Δ mmHg) n=7 ダブルブラインドでない

コメント(該当するセルに記入)

PMID:23107346 a	High-response group		ダブルブラインド			PPS									ストレスが高いほど数値が高い												介入によるストレス低減
PMID:23107346 b	Low-response group		ダブルブラインド			PPS									ストレスが高いほど数値が高い												

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もので注意すること。

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	自律神経(拡張期血圧)
-------	-------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク								非直接性*					各群の前後の値														
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																						
PMID:23107346 a	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	拡張期血圧変化(Δ mmHg)	14.45±8.73 (AMT1-AMT6の平均)					4.4±6.88 (AMT1-AMT6の平均)					-10.05[-18.28, -1.82]	AMT4:0.06 AMT6:0.039	拡張期血圧変化(Δ mmHg) n=7 ダブルブラインドでない
PMID:23107346 b	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	拡張期血圧変化(Δ mmHg)	5.04±5.11 (AMT1-AMT6の平均)					4.55±8.25 (AMT1-AMT6の平均)					-0.49[-7.68, 6.70]	N.S.	拡張期血圧変化(Δ mmHg) n=7 ダブルブラインドでない

コメント(該当するセルに記入)

PMID:23107346 a	High-response group		ダブルブラインド			PPS										ストレスが高いほど数値が高い													介入によるストレス低減
PMID:23107346 b	Low-response group		ダブルブラインド			PPS										ストレスが高いほど数値が高い													

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

【閲覧に当たっての注意】

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

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	POMS(T-A, 緊張-不安)
-------	------------------

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													
研究コード	研究デザイン	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		
		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										スコア	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				
PMID:23107346	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	スコア	6.28±6.32					0.97±0.86							内省評価 n=14 ダブルブラインドでない(シングルブラインド)

コメント(該当するセルに記入)

PMID:23107346		ダブルブラインド				PPS										ストレスが高いほど数値が高い												介入によりスコア有意に低減

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)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	POMS(D, 抑うつ-落ち込み)
-------	-------------------

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												
研究コード	研究デザイン	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	
		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										スコア	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			
PMID:23107346	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	スコア	/	5.40±5.29	/	/	/	/	0.55±0.69	/	/	-4.85[-7.64, -2.06]	N.S.	内省評価 n=14 ダブルブラインドでない(シングルブラインド)

コメント(該当するセルに記入)

PMID:23107346			ダブルブラインド			PPS										ストレスが高いほど数値が高い												介入によりスコア低減

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もので注意すること。

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

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	POMS(A-H, 怒り-敵意)
-------	------------------

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												
研究コード	研究デザイン	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	
		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										スコア	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			
PMID:23107346	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	スコア	/	5.67±5.55	/	/	/	/	2.83±2.75	/	/	-2.84[-6.08, 0.40]	N.S.	内省評価 n=14 ダブルブラインドでない(シングルブラインド)

コメント(該当するセルに記入)

PMID:23107346			ダブルブラインド			PPS										ストレスが高いほど数値が高い												介入によるスコア低減

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)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	POMS(V, 活気)
-------	-------------

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													
研究コード	研究デザイン	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		
		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										スコア	0.77±0.73				0.94±0.86							
PMID:23107346	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	スコア		0.77±0.73					0.94±0.86				0.17[-0.42, 0.76]	N.S.	内省評価 n=14 ダブルブラインドでない(シングルブラインド)

コメント(該当するセルに記入)

PMID:23107346			ダブルブラインド			PPS										ストレスが高いほど数値が高い													介入によるスコア低減

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)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	POMS(F, 疲労)
-------	-------------

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												
研究コード	研究デザイン	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	
		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										スコア	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			
PMID:23107346	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	スコア	/	5.92±6.41	/	/	/	/	0.98±0.95	/	/	-4.94[-8.33, -1.55]	N.S.	内省評価 n=14 ダブルブラインドでない(シングルブラインド)

コメント(該当するセルに記入)

PMID:23107346			ダブルブラインド			PPS										ストレスが高いほど数値が高い												介入によりスコア低減

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)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健康者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	POMS(C, 混乱)
-------	-------------

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												
研究コード	研究デザイン	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	
		ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ										対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値				
PMID:23107346	RCT	不明	0	0	0	-1	0	不明	0	-1	0	0	0	0	0	スコア	/	7.57±7.66	/	/	/	/	1.64±1.63	/	/	-5.93[-10.03, -1.83]	N.S.	内省評価 n=14 ダブルブラインドでない(シングルブラインド)

コメント(該当するセルに記入)

PMID:23107346			ダブルブラインド			PPS										ストレスが高いほど数値が高い												介入によるスコア低減

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)-13a 【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名: リフレのぐっすりずむb

対象	健常者成人
介入	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
対照	プラセボ

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

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

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント 上: Pooled P value(または、原著p値) 下: 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)			介入群平均差	
内省評価(STAI)	RCT/3	-1	0	-2	0	-1		スコア								-6.09[-10.24, -1.93]	0.004 A
内省評価(Subject stress VAS)	RCT/3	-1	0	-2	0	-1		スケール								-1.04[-1.85, -0.24]	0.01 A
ストレスマーカー(唾液IgA)	RCT/2	-1	0	-2	0	-1		Δ μg/ml								-3.13[-4.81, -1.44]	0.0003 A
ストレスマーカー(唾液アミラーゼ)	RCT/1	-1	0	-2	0	-1		U/ml								-16.1	0.032 A
自律神経系(心拍数)	RCT/8	-1	0	-2	0	-1		心拍数変化(Δ bpm)								-6.17[-8.63, -3.71]	<0.0001 A
自律神経系(収縮期血圧)	RCT/2	-1	0	-2	0	-1		収縮期血圧変化(Δ mmHg)								-5.74[-14.42, -2.94]	0.19 C
自律神経系(拡張期血圧)	RCT/2	-1	0	-2	0	-1		拡張期血圧変化(Δ mmHg)								-4.63[-10.04, 0.79]	0.09 B
POMS(T-A, 緊張-不安)	RCT/1	-1	0	-2	0	-2		スコア								-5.31	0.004 A
POMS(D, 抑うつ-落ち込み)	RCT/1	-1	0	-2	0	-2		スコア								-4.85	N.S. D

POMS(A-H, 怒り-敵意)	RCT/1	-1	0	-2	0	-2		スコア										-2.84	N.S. D
POMS(V, 活気)	RCT/1	-1	0	-2	0	-2		スコア										0.17	N.S. D
POMS(F, 疲労)	RCT/1	-1	0	-2	0	-2		スコア										-4.94	N.S. D
POMS(C, 混乱)	RCT/1	-1	0	-2	0	-2		スコア										-5.93	N.S. D

コメント(該当するセルに記入)

内省評価 (STAI)																			Pooled P value =0.004 Fixed model mean difference (STAI score) IV 95% CI, Heterogeneity I2=61%, p=0.08	テアニンの介入効果有
内省評価 (Subject stress VAS)																			Pooled P value =0.01 Fixed model mean difference (VAS scale) IV 95% CI, Heterogeneity I2=65%, p=0.06	テアニンの介入効果有
ストレスマーカー(唾液 IgA)																			Pooled P value =0.0003 Fixed model mean difference (micro-g/ml) IV 95% CI, Heterogeneity I2=0%, p=0.85	テアニンの介入効果有
ストレスマーカー(唾液アミラーゼ)																			原著文献記載のp値	テアニンの介入効果有
自律神経系 (心拍数)																			Pooled P value <0.0001 Fixed model mean difference (bpm) IV 95% CI, Heterogeneity I2=0%, p=1.00	テアニンの介入効果有
自律神経系 (収縮期血圧)																			Pooled P value =0.19 Fixed model mean difference (mmHg) IV 95% CI, Heterogeneity I2=76%, p=0.04	
自律神経系 (拡張期血圧)																			Pooled P value =0.09 Fixed model mean difference (mmHg) IV 95% CI, Heterogeneity I2=66%, p=0.09	
POMS(T-A, 緊張-不安)																			原著文献記載のp値	テアニンの介入効果有

POMS(D, 抑うつ-落ち込み)									原著文献記載のp値	
POMS(A-H, 怒り-敵意)									原著文献記載のp値	
POMS(V, 活気)									原著文献記載のp値	
POMS(F, 疲労)									原著文献記載のp値	
POMS(C, 混乱)									原著文献記載のp値	

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14 【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名: リフレのぐっすりずむb

リサーチ クエスチョン	テアニンには、ストレスをやわらげる機能があるか
P	健常者成人
I(E)	テアニンを摂取させ、ストレス負荷をかける
C	プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)

01	<p>生体におけるストレス緩和作用があるか (一過性の精神的ストレス負荷においては、L-テアニン200mgの経口摂取で主観的なストレス感のSTAI、VASの軽減について強い関連性が、POMS(T-A,緊張-不安)は有意な低減が認められる。また、L-テアニンにより唾液のストレスマーカー(slgA)の上昇、心拍数の増加抑制について強い関連性、拡張期血圧においては中程度の関連性、収縮期血圧においては弱い関連性が認められた。 継続的な精神ストレス負荷においては、L-テアニン400mgの経口摂取で、翌朝のストレス感の軽減において強い関連性が認められ、唾液ストレスマーカー(アミラーゼ)についてもL-テアニン摂取により有意な抑制が認められた。)</p>
バイアスリスクの まとめ	ダブルブラインドでない試験も含まれることから、盲検性のバイアスについては考慮する必要がある。
非直接性の まとめ	試験の対象者、集団、介入、比較、アウトカムに関しても特筆することは無し。
非一貫性その他の まとめ	選択された文献が3報と少なかった。出版バイアスの恐れがある。 サンプルサイズが設定されていない研究のため、p値のみで判断できない。
コメント	特になし

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： リフレのぐっすりずむむ

本届出商品に表示しようとする機能性は、“本品に含まれるL-テアニンは、睡眠の質をすこやかに改善(睡眠効率<就床時間中の睡眠の割合)を上げ、すっきりとした目覚めと起床時の眠気・疲労感の軽減に役立つ)するとともに、一過性の作業などによるストレス(精神的負担)を和らげる機能が報告されています。”である。

本研究レビューでは、パソコンや筆記などの暗算課題といった一過性の急性ストレス負荷前にL-テアニンを200mgを摂取させたり、病院や薬局における実習といった継続的に精神的ストレスがかかる期間にL-テアニンを400mg摂取させたときの、ストレスに対する主観的評価および生体反応における客観的評価について検討を行っている。健常な成人を対象に、ストレス負荷がかかった状態でL-テアニンを摂取した際にストレス緩和作用について検証を行った結果、ストレスを評価する指標とする項目のうち、主観評価である「STAI」「Subjective stress: VAS」についてはL-テアニン摂取と強い関連性が、「POMS(T-A,緊張-不安)」についてはL-テアニン摂取により有意な低減が認められた。また、客観的評価である「唾液のストレスマーカー(sIgA)」および自律神経系の「心拍数」「拡張期血圧」については強い関連性、また「収縮期血圧」についても弱いながらも関連性が認められた。また、「唾液ストレスマーカー(唾液アミラーゼ)」については、L-テアニン摂取により有意に抑制された。つまり、これらの指標において効果がみられることは、ストレスをやわらげることを示す。

従って、L-テアニンを200mg摂取させ、暗算課題やパソコン作業といった一過性の急性ストレス負荷を与え、主観的および客観的にストレス緩和効果が認められたことは、ストレスをやわらげる作用があると考えられるので、本研究レビューの結果と本届出商品に表示しようとする機能性“L-テアニンには、一過性の作業にともなうストレス(精神的負担)を和らげることが報告されています。”には関連性があると結論付けられた。

なお、本研究レビューでは試験食の形態における除外項目は設けていないため、採用された文献ごとに異なる形態で評価されているが、いずれもプラセボ食、試験食間で有意差が認められており、食品形態による機能性に影響はないものと考えられる。また本届出商品はハードカプセルであるが、崩壊試験により崩壊性の確認を行っており、さらにL-テアニンと相互作用のある成分は配合していないため、L-テアニンの吸収性に影響はないものと考えられる。本届出商品は1日摂取目安量当たりL-テアニンを200mg含有しており、研究レビューの結果が適用できる。また、性別は男女、年齢においては成人を対象者とされている。

【閲覧に当たっての注意】

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