

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：

〇〇〇（商品名）に含まれる機能性関与成分リコピンの摂取による LDL コレステロール低下作用に関する研究レビュー

商品名：〇〇〇（未定）

機能性関与成分名：リコピン

表示しようとする機能性：本品にはリコピンが含まれています。リコピンには LDL コレステロール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：2019 年〇月〇日

届出者名：〇〇

抄 録

目的：

疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦を除く）に対する、リコピンの継続摂取が、LDLコレステロール低下作用を有するかを明らかにするため、定性的研究レビューを実施した。

方法：

（公財）日本健康・栄養食品協会（以下、日健栄協）の職員 3 名が、リサーチクエスチョン「疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦を除く）に、リコピンを継続摂取させると、プラセボ食品の摂取と比較して、LDL コレステロールを低下させるか。」に基づいて、検索式を設定し、3 つのデータベース（PubMed、JDreamIII、医中誌 Web）より文献検索を実施した。検索により特定された文献から適格基準に適合しない文献を除外し、「論文の質の評価」により、一定水準以上の研究レベル（QL3 以上）がある文献を採用文献とした。採用文献の LDL コレステロールを効果指標として定性的研究レビューを実施した。エビデンスの総合評価は、6 名の学識経験者からなる国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構（以下、農研機構）の農林水産物機能性評価委員会にて、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】について A～E の 5 段階で評価し、3 項目の評価がいずれも A～C 評価の場合、研究レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

結果：

リサーチクエスチョンに合致する 1 報の文献を採用した。採用文献では、日本人の LDL コレステロールが境界域+軽症域の者を対象として試験を実施し、境界域での層別解析を行った。境界域での層別解析を本レビューの対象とし

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

た。リコピン 22.0-27.8mg/日、12 週間摂取で、境界域者において、LDL コレステロール低下作用が認められた。本研究レビューの結果からリコピン 22.0-27.8mg/日、12 週間摂取は健常成人において、LDL コレステロールを低下させると考えられた。

農研機構の農林水産物機能性評価委員会における評価結果は、本レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

結論：

本レビューの結果より、リコピン 27.8mg/日以上 of 継続摂取は LDL コレステロールを低下させる作用を有する。

はじめに

(1) 論拠

LDLコレステロールは、肝臓で作られたコレステロールを全身へ運ぶ役割を担っており、悪玉コレステロールとも呼ばれる。数値が通常の範囲であれば問題ないが、血液中のLDLコレステロールが増えすぎると血管壁にたまってしまふ。それは活性酸素によって酸化して過酸化脂質となる。蓄積していくと血管が細くなり血栓ができて動脈硬化を進行させ、心筋梗塞や狭心症・脳梗塞などの動脈硬化性疾患を誘発させる¹⁾。

リコピンはリコペンとも呼ばれ、天然に広く分布する黄色、赤色を呈する脂溶性色素であるカロテノイドの一種であり、トマトに多く含まれている^{2,3)}。リコピンは強い抗酸化作用を示すため、活性酸素が発症に関与するがんや血管系疾患などの生活習慣病に対して抑制的に作用することが知られており、LDLコレステロールに対する効果も研究されている^{2,4)}。

本研究レビューでは、リコピンの疾病に罹患していない者に対してのLDLコレステロール低下作用を定性的研究レビューで検証した。

(2) 目的

本研究レビューは、リコピンのLDLコレステロール低下作用を明らかにするために、リコピンの継続摂取が、疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦を除く）に及ぼす影響について、定性的研究レビューで検証した。

方法

(1) プロトコールと登録

2011 年度に実施された消費者庁「食品の機能性評価モデル事業」における研究レビュープロトコールに従い、日健栄協の職員 3 名が文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成を行い、6 名の学識経験者からなる農研機構農林水産物機能性評価委員会がエビデンスの強さを評価した。なお、レビュープロトコールの登録は実施していない。

(2) リサーチクエスションと適格基準PICO(S)

【リサーチクエスション】

疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦を除く）に、リコピン

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

を継続摂取させると、プラセボ食品の摂取と比較して、LDLコレステロールを低下させるか。

【適格基準 PICO(S)】

- P（対象者）：疾病に罹患していない者（未成年者、妊産婦、授乳婦を除く）*1
I（介入）：リコピンを含む食品の継続摂取*2
C（比較）：プラセボ食品の継続摂取
O（アウトカム）：LDLコレステロール
S（研究デザイン）：ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

*1：P（対象者）の疾病に罹患していない者について、LDLコレステロールの範囲は、「特定保健用食品の表示許可等について」（平成26年10月30日付け 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」の有効性に関する試験のコレステロール関係の対象被験者である、境界域（LDLコレステロール 120～139mg/dL）、軽症域（LDLコレステロール 140～159mg/dL）、における境界域とした。

*2：I（介入）の継続摂取の期間は、「特定保健用食品の表示許可等について」（平成26年10月30日付け 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」の有効性に関する試験のコレステロール関係の摂取期間の12週間以上とした。

(3) 情報源

3つのデータベースを情報源として用いた。PubMed（最終検索日：2019年9月26日）、JDreamⅢ（最終検索日：2019年9月26日）、医中誌Web（最終検索日：2019年9月26日）を検索し、ハンドサーチは実施しなかった。各データベースとも検索期間は限定せずに、最終検索日までの全範囲を対象として検索を行った。また、未報告研究についてはUMIN臨床試験登録システム（UMIN-CTR、最終検索日：2019年9月20日）を用いて検索した。

(4) 検索

リサーチクエスチョンに従い、各データベースにおける検索式は以下のように設定した。UMIN-CTRでは「自由記載語」欄に「リコピン」と記入し、検索結果は別紙様式（V）-9に記載した。

別紙様式（V）-4 【添付ファイル用】

PubMed

#	検索式
1	"lycopene"[MeSH Terms] OR "lycopene"[All Fields]
2	#1 AND "randomized controlled trial"[All Fields]
3	#2 AND ("blood"[Subheading] OR "blood"[All Fields] OR "blood"[MeSH Terms]) AND (("lipids"[MeSH Terms] OR "lipids"[All Fields] OR "lipid"[All Fields]) OR ("cholesterol, ldl"[MeSH Terms] OR ("cholesterol"[All Fields] AND "ldl"[All Fields]) OR "ldl cholesterol"[All Fields] OR ("ldl"[All Fields] AND "cholesterol"[All Fields])))

JDreamIII

#	検索式
1	lycopene + リコピン + リコペン
2	臨床試験
3	#1 AND #2
4	脂質 + LDL コレステロール
5	#3 AND #4

医中誌 Web

#	検索式
1	(Lycopene/TH or lycopene/AL) or (Lycopene/TH or リコピン/AL) or (Lycopene/TH or リコペン/AL)
2	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)
3	#1 and #2
4	(脂質/TH or 脂質/AL) or ("LDL Cholesterol"/TH or LDL コレステロール/AL)
5	#3 and #4

(5) 研究の選択

各データベースで特定された文献について、適格基準に基づいて日健栄協の職員 3 名が採用文献と除外文献に分別した。1 次スクリーニングでは文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き 2 次スクリーニングに供した。2 次スクリーニングでは文献を入手し、本文を詳細に吟味して採用文献と除外文献に分別し、採用文献は別紙様式（V）-7、除外文献には除外理由を付して別紙様式（V）-8 に記載した。なお、未報告研究については UMIN-CTR の試験情報を確認し、別紙様式（V）-9 に記載した。

(6) データの収集過程

採用された文献より、日健栄協の職員 3 名が、別紙様式（V）-7 及び別紙様

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

式（V）-11a-2 に示す通り、項目に該当する内容およびデータ値を収集した。データ値の収集後、結果を照合し、一致しない場合は、再度文献を確認して協議の上で決定した。

（7）データ項目

採用された文献の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、有害事象、査読の有無、論文のCOI情報を別紙様式（V）-7に記載した。各文献における効果指標は、別紙様式（V）-11a-2に記載した。

（8）個々の研究のバイアスリスク

採用文献の質の評価は、「臨床試験論文の質の評価採点表」（日健栄協作成、添付資料参照）に基づいて、QL1～QL4の4段階で評価を実施した。なお、QL1～4の定義は下記の通りとし、一定水準以上の研究レベル（QL3以上）であるものを採用文献とした。

QL1：質が高い（いずれの評価視点においても適切）

QL2：質は中程度（一部の評価視点において不十分な点はあるものの概ね適切）

QL3：質が低い（多くの視点において不適切）

QL4：著しく質が低い（総合評価においては考慮しない）

さらに、別紙様式（V）-11a-1に基づいて、バイアスリスクの評価及び非直接性の評価を実施した。各項目の評価は、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に記載された評価方法に準じて、高（-2）、中/疑い（-1）、低（0）の3段階で実施した。なお、まとめについては、高（-2）、中（-1）、低（0）の3段階で評価を実施した。

1) バイアスリスクの評価

- ・選択バイアス（ランダム化、割り付けの隠蔽）
- ・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
- ・まとめ

2) 非直接性の評価

- ・対象
- ・介入
- ・対照
- ・アウトカム
- ・まとめ

（9）要約尺度

定性的研究レビューのため要約尺度は設定しなかった。

（10）結果の統合

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

(11) 全研究のバイアスリスク

別紙様式（V）-13a 及び別紙様式（V）-14 に従い、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価を実施した。

(12) 追加的な解析

定性的研究レビューのため追加的な解析は実施しなかった。

研究レビューの総合評価

採用文献を「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」に分けて RCT/RCT 以外の別、QL1～QL3 の別を一覧にして別紙様式（V）-16（総合評価用集計表）に報数のまとめとして示した。なお、「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」の定義は、下記の通りとした。

効果あり：効果指標〔LDL コレステロール〕で介入群と対照群の群間差（介入群値<対照群値）で有意確率が 5%未満の場合をいう。

判定保留：効果指標〔LDL コレステロール〕で介入群と対照群の群間差（介入群値<対照群値）で有意確率が不明確なものをいう。

効果なし：効果指標〔LDL コレステロール〕で介入群と対照群の群間差（介入群値<対照群値）で有意確率が 5%以上の場合をいう。

負の効果あり：効果指標〔LDL コレステロール〕で介入群と対照群の群間差（介入群値>対照群値）で有意確率が 5%未満の場合をいう。

研究レビューの総合評価は、6名の学識経験者からなる農研機構の農林水産物機能性評価委員会にて行った。日健栄協が作成した資料をもとに、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】について A～E の 5 段階で評価した。なお、A～E の基準は下記の通りとし、3 項目の評価がいずれも A～C 評価の場合、研究レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

【科学根拠レベル総合評価】

- A：機能性について明確で十分な根拠がある（High）
- B：機能性について肯定的な根拠がある（Moderate）
- C：機能性について示唆的な根拠がある（Low）
- D：機能性について根拠が不十分
- E：機能性について否定的な根拠がある

【「研究タイプ、質、数」の目安】

- A：効果があるとされる質が高い RCT 論文が 5 報以上
- B：効果があるとされる質が中程度以上の RCT 論文が 3 報以上
（効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する）
- C：効果があるとされる RCT 論文が 1 報以上
（効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する）
- D：効果があるとされる介入試験がある
- E：効果がないとされる論文しかない

【一貫性の目安】

- A：効果があるとされる結果でほぼ一貫している
- B：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に大きく優る
- C：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に優る
- D：結果に一貫性がみられない
- E：効果がないとされる結果でほぼ一貫している

結果

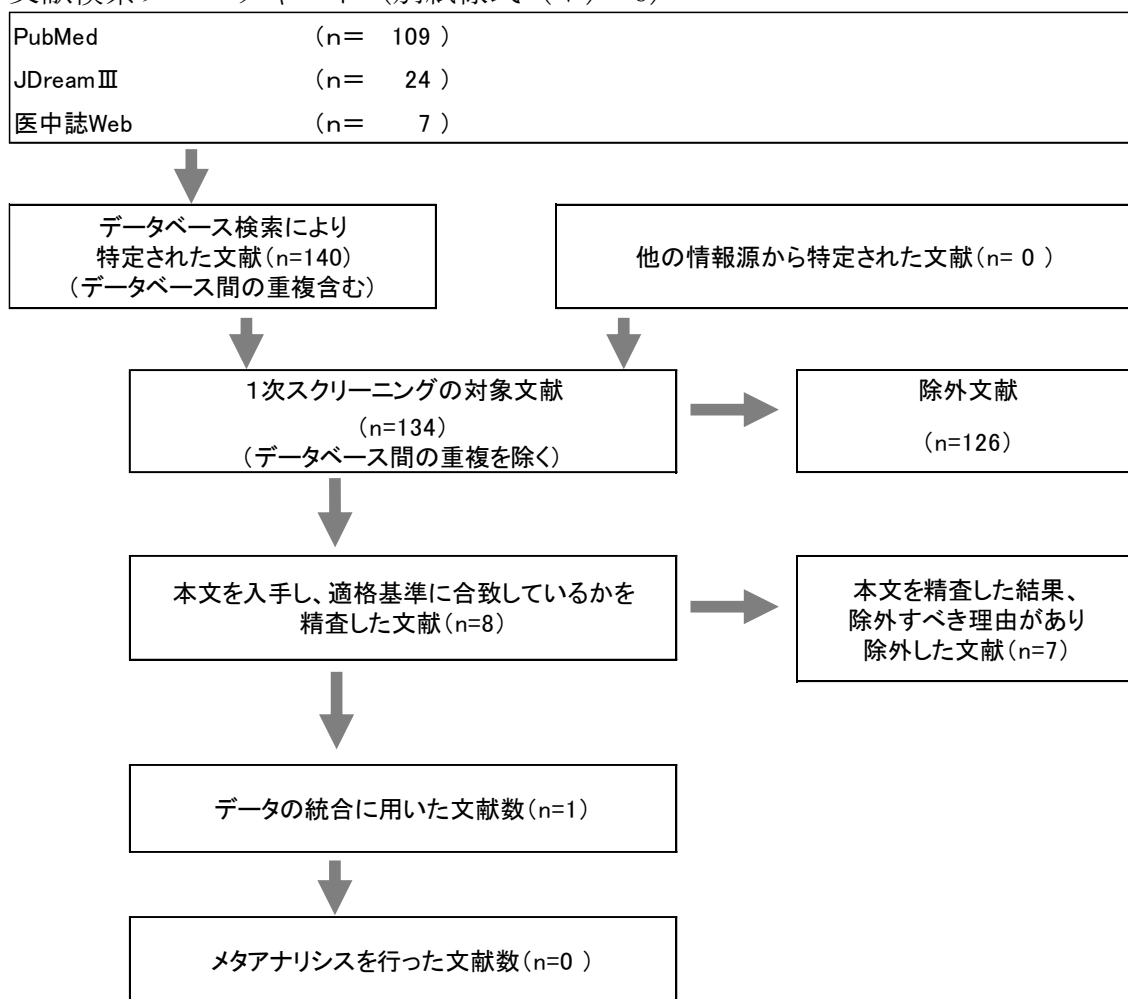
(1) 研究の選択

PubMed、JDreamⅢ、医中誌 Web の 3 つのデータベースにおける検索の結果、PubMed からは 109 報、JDreamⅢからは 24 報、医中誌 Web からは 7 報の文献が選定され、重複文献を除外し、1 次スクリーニングの対象となった文献は 134 報であった。タイトル及び抄録の内容から適格基準に合致しない文献、査読のない文献を除外した結果、126 報の文献が除外された。残り 8 報の文献については、該当文献を入手した上で、文献の内容を精査し、適格基準に合致しているか確認を行った。その結果、さらに 7 報の文献を除外し、最終的に 1 報の文献を採用した。メタアナリシスは実施せず、1 報の文献により定性的な研究レビューを実施した。

文献検索フローチャートは下記及び別紙様式（V）-6 に、採用文献は別紙様式（V）-7 に、除外文献は別紙様式（V）-8 にそれぞれ記載した。なお、未報告研究については UMIN-CTR 試験情報を確認したところ該当する研究は 9 報確認されたので、別紙様式（V）-9 にその旨記載した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

文献検索フローチャート (別紙様式 (V) -6)



(2) 研究の特性

採用された文献 1 報は英語で記載されており、試験デザインはランダム化二重盲験プラセボ対照並行群間比較試験であった。

対象者は日本人の健常な成人であった。介入群のリコピンの摂取量は 22.0-27.8mg/日であり、食品性状は、セミドライ・トマトであった。対照群はプラセボ (リコピンを含まないセミドライ・トマト) を摂取していた。アウトカム指標として LDL コレステロールを測定していた。試験食品の摂取期間は 12 週間であった。

採用文献の詳細については、別紙様式 (V) -7 に記載した。

(3) 研究内のバイアスリスク

各論文の質 (QL1~QL4)、バイアスリスク及び非直接性の評価結果の詳細は、別紙様式 (V) -11a-1 に記載した。論文の質を評価した結果、採用文献 1 報は QL1 であった。

「選択バイアス (ランダム化)」は、ランダム化の方法の記載があるため、低 (0) と評価した。

「選択バイアス (割り付けの隠蔽)」は、記載があるため、低 (0) と評価した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

「盲検性バイアス (参加者)」は、二重盲検のため、低 (0) と評価した。

「盲検性バイアス (アウトカム評価者)」も、二重盲検のため、低 (0) と評価した。

「症例減少バイアス (ITT, FAS, PPS)」は、PPS 解析のため、高 (-2) と評価した。

「症例減少バイアス (不完全アウトカムデータ)」は、低 (0) と評価した。

「選択的アウトカム報告」は、低 (0) と評価した。

「その他のバイアス」は、低 (0) と評価した。

以上の結果、「バイアスリスク (まとめ)」に関して中 (-1) と評価した。

非直接性では、バイアスが疑われる項目がなかったため全て低 (0) と評価し「まとめ」も低 (0) と評価した。

(4) 個別の研究の結果

研究の結果を下記に示す。詳細は別紙様式 (V) -7、別紙様式 (V) -11a-2 に記載した。

【文献 1】論文の質の評価：QL1 (ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験、LDL コレステロールの境界域で効果あり)

健常な日本人成人で LDL コレステロールが境界域及び軽症域の者を対象とし、介入群はリコピン 22.0-27.8mg/日を含むセミドライ・トマトを、対照群はプラセボのセミドライ・トマトを摂取した。摂取期間は 12 週間であった。LDL コレステロールが境界域の者で層別解析が行われた。試験参加者数はリコピン群が 50 名、プラセボ群が 50 名、解析対象者数はリコピン群が 33 名、プラセボ群が 41 名、境界域での層別解析対象者数 (著者確認) はリコピン群が 17 名、プラセボ群が 19 名、群間有意差は境界域及び軽症域が $p=0.027$ 、境界域が $p=0.030$ であった。

(5) 結果の統合

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

(6) 全研究のバイアスリスク

バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの評価結果を別紙様式 (V) -13a 及び別紙様式 (V) -14 にまとめた。

バイアスリスクは、「まとめ」の評価が中 (-1) であり、エビデンス総体のバイアスリスクは中/疑い (-1) と評価した。

非直接性については、「まとめ」の評価が低 (0) であり、エビデンス総体の非直接性は低 (0) と評価した。不精確は特に問題が確認されなかったので低 (0) と評価した。

非一貫性は、採用文献が 1 報のみであるため中/疑い (-1) と評価した。

その他は、低 (0) と評価した。

以上のことを総合的に評価した結果、エビデンス総体に影響を与える重大なリスクはないと判断した。

(7) 追加的解析

定性的研究レビューのため追加的解析は行わなかった。

研究レビューの総合評価

農研機構の農林水産物機能性評価委員会における本研究レビューのアウトカム「LDL コレステロール」に対する評価結果は、表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

考察

(1) エビデンスの要約

【研究レビューの結果】

リサーチクエスションに合致する1報の文献を採用した。採用文献では、日本人のLDLコレステロールが境界域及び軽症域の者を対象として試験を実施し、境界域での層別解析を行った。境界域での層別解析を本レビューの対象とした。リコピン22.0-27.8mg/日、12週間摂取で、境界域者において、LDLコレステロール低下作用が認められた。本研究レビューの結果からリコピン22.0-27.8mg/日、12週間摂取は健常成人において、LDLコレステロールを低下させると考えられた。

【対象者】

本研究レビューでは、日本人成人男女を対象とした文献1報が採用された。採用した文献1報において効果が認められたので、本機能性は想定される摂取対象者である日本人に適用可能であると考えられた。

【食品の性状】

採用した1報の試験食品は、セミドライ・トマトであった。セミドライ・トマトは、トマトの殺菌、がく除去、スライス、乾燥、真空パック、殺菌、冷蔵の過程によって製造された。

(本研究レビューの対象である届出商品が決定した後、商品との同等性について考察する必要がある。)

【1日当たりの摂取目安量】

効果が認められた文献1報のリコピンの摂取量は22.0-27.8mg/日であった。したがって、リコピン27.8mg/日以上での摂取はLDLコレステロール低下作用を有すると考えられた。

(本研究レビューの対象である届出商品が決定した後、対応した摂取量を設定する必要がある。)

【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

本研究レビューでは、アウトカム指標としてLDLコレステロールを用いた。このアウトカム指標は、日本人で妥当性が得られ、学術的にも広くコンセンサスが得られている「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」のコ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

レステロール関係の評価指標である。

このことから、本研究レビューのアウトカム指標と表示しようとする機能性「本品にはリコピンが含まれています。リコピンにはLDLコレステロールを低下させる機能があることが報告されています。」との関連性は高く、表示しようとする機能性は科学的に妥当であると考えられた。

(2) 限界

本研究レビューの限界としては、採用文献数が1報と少ないことがあげられる。また、リコピンの摂取期間が12週間であり、さらに長期に摂取した場合の効果が不明であることも限界の1つである。

しかしながら、採用された文献では、リコピンの継続摂取はプラセボ摂取と比較して、LDLコレステロールが境界域の者のみならず、境界域及び軽症域の者に対しても、LDL低下作用を有するという肯定的な結果を得た。また、リコピンによるLDLコレステロール低下作用に関する複数の論文をメタアナリシスした結果、統計学的な有意差を確認した文献が2報報告されている^{5,6)}。さらなるエビデンスの充実が必要ではあるものの、本研究レビューの結果からリコピンの継続摂取はLDLコレステロール低下作用を有すると考えられた。

(3) 結論

リコピン 27.8mg/日以上 of 摂取により LDL コレステロールを低下させる作用を有することが認められた。効果の認められた文献の対象者は、健常な日本人成人であり、本機能性表示が想定する対象者と一致していた。

本研究レビューの結果、リコピンの摂取が LDL コレステロールを低下させる作用を有することに対して肯定的な科学的根拠を有しており、表示しようとする機能性として「本品にはリコピンが含まれています。リコピンには LDL コレステロールを低下させる機能があることが報告されています。」は適切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して申告すべき事項

本研究レビューは、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構の資金で、(公財)日本健康・栄養食品協会の職員が実施した。

各レビューワーの役割

役割： 研究レビューの実施（文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成）

担当： (公財)日本健康・栄養食品協会のレビューワー3名（レビューワーA、レビューワーB、レビューワーC）

役割： 研究レビューの実施（研究レビューの総合評価）

担当： 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構）の農林水産物機能性評価委員会（農学、薬学、栄養学、統計学等に係る各分野の学識経験者6名）

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

おおむね準拠している。