

## 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（PRISMA checklist #1）：

「〇〇〇（商品名）」に含まれる機能性関与成分 GABA の摂取によるストレスや疲労感の軽減に関する定性的研究レビュー

商品名：〇〇〇（未定）

機能性関与成分名：GABA

表示しようとする機能性：本品には GABA が含まれます。GABA には、仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和する機能があることが報告されています。

作成日：20〇〇年〇月〇日

届出者名：〇〇

### 抄 録（PRISMA checklist #2）

#### 目的

健康成人において、「GABA を含む食品の摂取がストレスや疲労感を軽減するか」を検証するため、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ション「健康な成人に GABA を含む食品を摂取させると、ストレスや疲労感を軽減する効果があるか？」に基づいて、3 つのデータベース（PubMed、医中誌 Web、JDreamIII）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。採用文献における唾液中ストレスマーカー（クロモグラニン A）、自律神経活動、疲労感の自己評価（VAS）を効果指標として、エビデンス総体の評価を実施した。

なお、研究レビューの総合評価は、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）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

検索により得られた 423 報の論文から、適格基準に合致した 2 報の文献を採用した。いずれも健常な日本人成人を対象とした論文であった。一時的な精神的ストレスや疲労感の評価として、「唾液中クロモグラニン A」については 2 報中 1 報で肯定的、「自律神経活動」は 1 報中 1 報で肯定的、「主観的疲労感」については 1 報中 1 報で肯定的であった。採用した 2 報において、GABA の摂取量は 28mg/回であった。

## 結論

本研究レビューの結果から、健常な成人が GABA を 28mg/回摂取することで、一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和することが示された。

## はじめに

### (1) 論拠 (PRISMA checklist #3)

現代社会は科学技術も発達し、便利な生活になっている反面、作業効率が上がることによる仕事等の作業負荷や核家族化に伴う家事負担の増加など、日常生活におけるストレスがかかりやすくなっている現状にある。加えて、パソコンやタブレット端末等の普及によりどこでも作業ができる環境となり、休息なく常に何かをしてストレスに曝されやすくなっている。

仕事や家事に伴う精神的ストレスや疲労感は作業における一過性のものでありやがて緩和されていくが、ストレスに曝され続けると疲労感も蓄積され、作業効率の低下にもつながってくる。

GABA は動物、植物など自然界に広く分布する非タンパク質構成のアミノ酸の一種である。脳内における主要な抑制性の神経伝達物質であると考えられており、興奮抑制作用によって精神安定の作用を有することが知られている。また、GABA には仕事や勉強などのデスクワークや日常生活における精神的ストレスからくる一時的な疲労感を緩和する報告もあることから、GABA について定性的研究レビューを実施し、健常成人において GABA を含む食品を摂取するとストレスや疲労感を軽減する効果があるか検証することとした。

精神的ストレスを伴う作業中において、クロモグラニン A が唾液中で増加することや、自律神経活動における交感神経活動が増加、副交感神経活動が減少することが知られており、また、疲労感の自己評価 (VAS) は主観的に疲労感の度合いを評価するものであるため、これらは一時的な精神的ストレスや疲労感を評価するのに広くコンセンサスの取れた指標として使用されている。

### (2) 目的 (PRISMA checklist #4)

健常成人において、GABA を含む食品の摂取はプラセボ食品と比較して、ストレスや疲労感を緩和する機能があるかについて明らかにするため、定性的研究レビューを実施した。

## 方法

### (1) プロトコールと登録 (PRISMA checklist #5)

「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に基づきレビュープロトコールを作成し、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

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

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の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 (PRISMA checklist #6)

#### 【リサーチクエスション】

健常な成人に GABA を含む食品を摂取させると、ストレスや疲労感を軽減する効果があるか。

#### 【適格基準】

- P (対象) : 疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
- I (介入) : GABA を含む食品の摂取
- C (対照) : プラセボ食品の摂取
- O (アウトカム) : ストレスや疲労感の軽減
- S (試験デザイン) : ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験

### (3) 情報源 (PRISMA checklist #7)

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: 2020年12月17日)、医中誌 Web (最終検索日: 2020年12月17日)、JDreamIII (最終検索日: 2020年12月17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、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: 2020年12月17日) を用いて検索した。

### (4) 検索 (PRISMA checklist #8)

リサーチクエスションに従い、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「GABA」を含む試験を検索した。

#### PubMed

#	検索式
1	(((((("gamma-aminobutyric acid"[MeSH Terms] OR "gamma aminobutyric acid"[All Fields]) OR ("gamma"[All Fields] AND "aminobutyric"[All Fields]) AND "acid"[All Fields])) OR ("gamma-aminobutyric"[All Fields] AND ((("acids"[MeSH Terms] OR "acids"[All Fields]) OR "acid"[All Fields]))) OR "gaba"[All Fields]))
2	"stress"[All Fields] OR "stressed"[All Fields] OR "stresses"[All Fields] OR "stressful"[All Fields] OR "stressfulness"[All Fields] OR "stressing"[All Fields] OR "fatiguability"[All Fields] OR "fatiguable"[All Fields] OR "fatigue"[MeSH Terms] OR "fatigue"[All Fields] OR "fatigued"[All Fields] OR "fatigues"[All Fields] OR "fatiguing"[All Fields] OR

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

	"fatigueability"[All Fields] OR "fatigue"[MeSH Terms] OR "fatigue"[All Fields] OR "tired"[All Fields] OR "tiring"[All Fields] OR "tiredness"[All Fields]
3	#1 AND #2
4	((("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms]) OR "clinical trial"[All Fields]) OR (((((((((((((((("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields])) OR "random allocation"[All Fields]) OR "random"[All Fields]) OR "randomization"[All Fields]) OR "randomized"[All Fields]) OR "randomisation"[All Fields]) OR "randomisations"[All Fields]) OR "randomise"[All Fields]) OR "randomised"[All Fields]) OR "randomising"[All Fields]) OR "randomizations"[All Fields]) OR "randomize"[All Fields]) OR "randomizes"[All Fields]) OR "randomizing"[All Fields]) OR "randomness"[All Fields]) OR "randoms"[All Fields]) AND "controlled"[All Fields]))))
5	#3 AND #4

医中誌 Web

#	検索式
1	("Gamma-Aminobutyric Acid"/TH or GABA/AL) or ("Gamma-Aminobutyric Acid"/TH or ギャバ/AL) or γ&#8331;アミノ酪酸/AL or γ&#8331;アミノ&#8331;酪酸/AL or ガンマ&#8331;アミノ酪酸/AL or γ&#8331;アミノブタン酸/AL or 4-アミノ酪酸/AL or 4-アミノブタン酸/AL or ガバ/AL or アミナロン/AL or ガバロン/AL or ガマル/AL or ガマレックス/AL or ("Gamma-Aminobutyric Acid"/TH or ガンマロン/AL) or ガンマソール/AL or ピペリジン酸/AL or ミエロゲン/AL or ミエロマド/AL or DF-468/AL
2	(ストレス/TH or ストレス/AL) or (疲労/TH or 疲労/AL) or (疲労/TH or 疲れ/AL) or 疲労感/AL or (疲労/TH or 倦怠感/AL)
3	#1 AND #2
4	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL) or ((ランダム化比較試験/TH or ランダム化/AL) or (ランダム割付け/TH or ランダム化/AL)) or ((ランダム化比較試験/TH or 無作為化/AL) or (ランダム割付け/TH or 無作為化/AL))
5	#3 AND #4

JDreamIII

#	検索式
---	-----

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

1	GABA or ギャバ or $\gamma$ -アミノ酪酸 or $\gamma$ -アミノ-酪酸 or ガンマ-アミノ酪酸 or $\gamma$ -アミノブタン酸 or 4-アミノ酪酸 or 4-アミノブタン酸 or ガバ or アミナロン or ガバロン or ガマル or ガマレックス or ガンマロン or ガンマソール or ピペリジン酸 or ミエロゲン or ミエロマド or DF-468
2	ストレス or 疲労 or 疲れ or 疲労感 or 倦怠感
3	#1 AND #2
4	臨床試験 or ランダム化 or 無作為化
5	#3 AND #4

### (5) 研究の選択 (PRISMA checklist #9)

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重複を確認するとともに、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 (PRISMA checklist #10)

採用された文献より、日健栄協の職員3名が独立して、別紙様式（V）-7及び別紙様式（V）-11a-2に示す通り、項目に該当する内容およびデータを収集した。データの収集後、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 (PRISMA checklist #11)

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 (PRISMA checklist #12)

採用文献の質の評価は、「採用文献の質の評価採点表」（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

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

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 (PRISMA checklist #13)

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 (PRISMA checklist #14)

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 (PRISMA checklist #15)

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) 追加的解析 (PRISMA checklist #16)

定性的研究レビューのため追加的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 (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) 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 (クロモグラニン A、自律神経活動 (交感神経活動)、疲労感の自己評価 (VAS)) 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。  
効果指標 (自律神経活動 (副交感神経活動)) 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。

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

判定保留：効果指標（クロモグラニン A、自律神経活動（交感神経活動）、疲労感の自己評価（VAS））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。

効果指標（自律神経活動（副交感神経活動））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（クロモグラニン A、自律神経活動（交感神経活動）、疲労感の自己評価（VAS））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。

効果指標（自律神経活動（副交感神経活動））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（クロモグラニン A、自律神経活動（交感神経活動）、疲労感の自己評価（VAS））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。

効果指標（自律神経活動（副交感神経活動））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 4 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 2 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

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

- 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

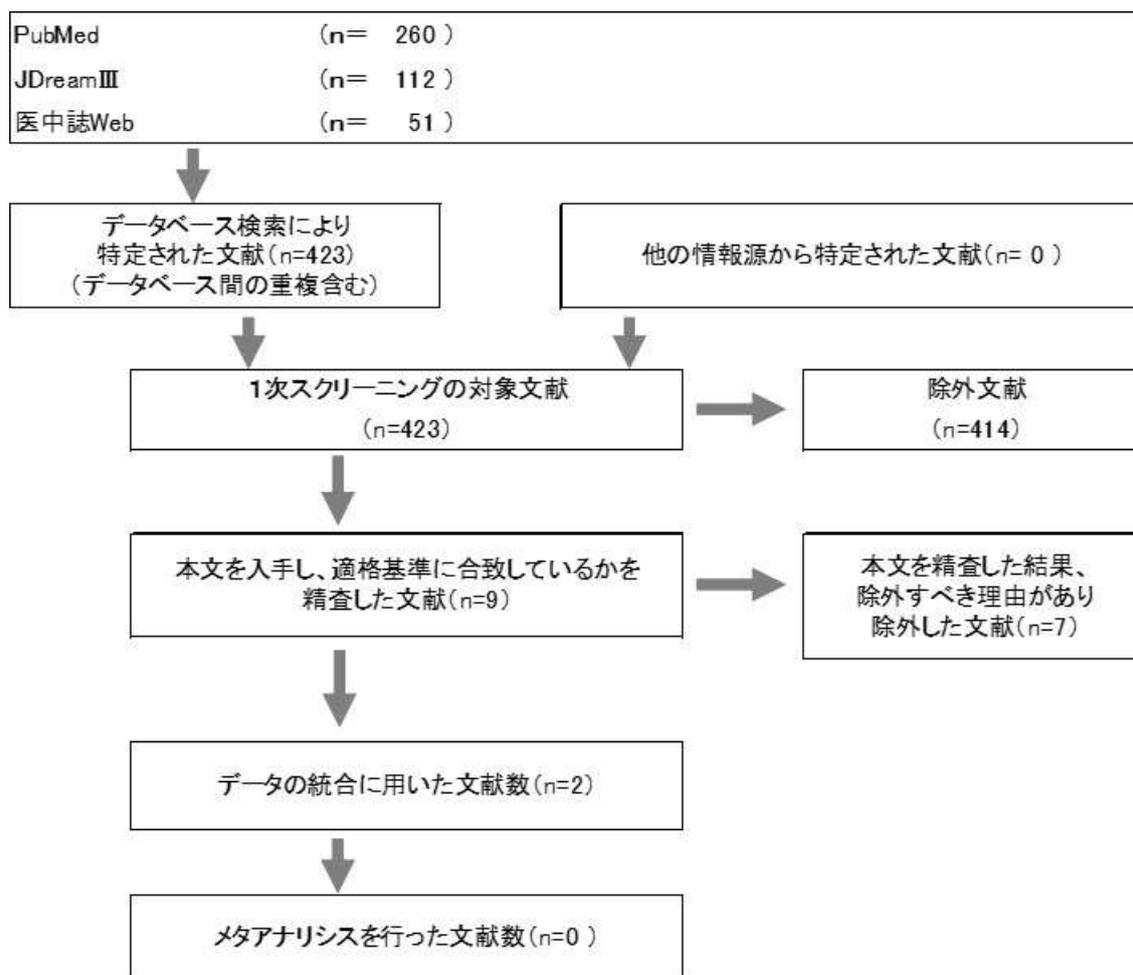
#### (1) 研究の選択 (PRISMA checklist #17)

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 260 報、JDreamⅢからは 112 報、医中誌 Web からは 51 報の文献が選定され、1 次スクリーニングの対象となった文献は 423 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及び重複文献を除外した結果、414 報の文献が除外された。残り 9 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 2 報の文献を採用した。メタアナリシスは実施せず、2 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、別紙様式（V）-9 に記載した。

## 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 (PRISMA checklist #18)

採用された文献 2 報の研究の特性については、詳細を別紙様式 (V) -7 に記載した。

### (3) 研究内のバイアスリスク (PRISMA checklist #19)

採用文献の質 (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 2 報のうち 2 報とも QL1 であった。

「選択バイアス(ランダム化)」は、2 報全てにランダム化の方法の記載がないため中/疑い (-1) と評価した。

「選択バイアス(割り付けの隠蔽)」は、2 報全てに記載がないため、中/疑い (-1) と評価した。

「盲検性バイアス(参加者)」は、2 報全てが二重盲検のため、低 (0) と評価した。

「盲検性バイアス(アウトカム評価者)」は、2 報全てが二重盲検のため、低 (0) と評価した。

「症例減少バイアス (ITT, FAS, PPS)」は、1 報は ITT 解析のため低 (0)、

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

それ以外の1報はPPS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、2報全てを低(0)と評価した。

「選択的アウトカム報告」は、2報全てを低(0)と評価した。

「その他のバイアス」は、著者に素材メーカー社員含む1報を中/疑い(-1)、それ以外の1報を低(0)と評価した。

以上の結果、「バイアスリスク(まとめ)」は、2報全てを中(-1)と評価した。

「非直接性」では、2報とも被験者が男性のみであったため、「対象」について2報全てを中(-1)と評価し、それ以外の項目は2報全て低(0)と評価し「まとめ」は中(-1)と評価した。

### (4) 個別の研究の結果 (PRISMA checklist #20)

2報の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、唾液中クロモグラニンAで効果あり、疲労感の自己評価(VAS)で効果あり)

日本で実施されたランダム化二重盲検クロスオーバー試験。19名の健常成人(24~45歳、平均29.0歳)を対象とし、試験食は介入群がGABA 28mgを含むコーヒー、対照群がコーヒーであった。試験食摂取を試験開始とし、13分間休息後に17分間の精神的ストレスを負荷する算術課題(内田クレペリンテスト)を実施した。更に13分間の休息後、再度17分間の算術課題を実施した。試験開始時、算術課題実施後(摂取30分後、60分後)に、ストレスや疲労感の効果指標である唾液中クロモグラニンA、疲労感の自己評価(VAS)について評価した。その結果、摂取30分後で唾液中クロモグラニンAの群間有意差が $p<0.01$ 、摂取60分後で疲労感の自己評価(VAS)の群間有意差が $p<0.05$ であった。

【文献2】(論文の質の評価: QL1、自律神経活動で効果あり、唾液中クロモグラニンAで効果なし)

日本で実施されたランダム化二重盲検クロスオーバー試験。試験1は12名の健常成人( $35.9\pm 5.2$ 歳)を対象、試験2は12名の健常成人( $36.8\pm 5.4$ 歳)を対象とし、いずれも試験食は介入群がGABA 28mgを含むチョコレート、対照群がGABAを殆ど含まない(含有量0.009%)チョコレートであった。

試験1については、試験食摂取を試験開始とし、15分後に15分間の精神的ストレスを負荷する演算課題を実施した。試験食摂取から31-34分、36.5-39.5分、42-45分後の心電図を記録した。データを解析した結果、交感神経活動の指標であるLF/HFが36.5-39.5分において有意に減少し( $p<0.05$ )、副交感神経活動の指標であるHFnuが36.5-39.5分、42-45分において有意に減少を抑制した( $p<0.05$ )。

試験2については、試験食摂取を試験開始とし、15分後に15分間の精神的ストレスを負荷する演算課題を実施した。更にその5分後、再度15分間の演算課題を実施した。試験開始時、演算課題実施後(摂取30分後、50分後)に、唾液中のクロモグラニンAを評価した。その結果、介入群と対照群で有意な差は認

められなかった。

**(5) 結果の統合 (PRISMA checklist #21)**

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 (PRISMA checklist #22)**

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、採用文献 2 報全てが“中 (-1)”であったことから、バイアスリスクのまとめは「中/疑い (-1)」と評価した。

非直接性は、GABA の作用機序に性別差はないと考えられるが、採用文献 2 報とも被験者が男性のみであったため「中/疑い (-1)」と評価した。

不精確は、十分なサンプルサイズとは言い切れないため、「中/疑い (-1)」と評価した。

非一貫性は、アウトカム (精神的ストレス ; 唾液中クロモグラニン A、自律神経活動で 2 報中効果ありが 2 報、アウトカム (疲労感 ; VAS) で 1 報中効果ありが 1 報であったため、「中/疑い (-1)」と評価した。

出版バイアスは、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 (PRISMA checklist #23)**

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**

機能性評価委員会において、本研究レビューの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 (PRISMA checklist #24)**

**【研究レビューの結果】**

本研究レビューでは、リサーチクエスションに合致する 2 報の文献を採用し、アウトカム「ストレスや疲労感の軽減」に関する唾液中クロモグラニン A、自律神経活動、疲労感の自己評価 (VAS) について評価した。

自律神経活動：採用論文 2 報のうち、自律神経活動を評価している文献 2 では、介入群と対照群の比較において、交感神経活動指標の有意な減少、副交感神経活動指標の有意な増加が確認された。

唾液中クロモグラニン A：採用論文 2 報の唾液中クロモグラニン A の評価結果は、文献 1 では介入群と対照群の比較において有意な低下が確認された。文献 2 では介入群と対照群の比較において有意な差は確認されなかったが、上昇が緩和されている結果であった。

論文 2 では自律神経活動において有意な差が確認されており、また、唾液中クロモグラニン A の評価に有意な差はなかったものの傾向が確認されているこ

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

とから、論文1の結果と合わせてGABAの摂取は精神的ストレスに効果があると考察した。

疲労感の自己評価（VAS）：採用論文2報のうち、疲労感の自己評価（VAS）を評価している文献1では、介入群と対照群の比較において変化量が有意に抑制されていることが確認された。

疲労感の自己評価（VAS）の結果から、GABAの摂取は疲労感に効果があると考察した。

### 【対象者】

採用文献2報とも健常な日本人男性を対象とした研究であり、日本人への外挿性に問題はないと考えられた。また、被験者数が10未満のため評価から除外（QL4）された文献1報<sup>除外5</sup>において男女問わずGABAの作用が認められていることと、GABAの作用機序は末梢神経での受容体活性化であることから、性別による差はないと考えられ、本機能性は想定される摂取対象者である健常成人男女に適用できると考えられた。

### 【食品の性状】

採用文献2報における試験食の形態は飲料（コーヒー）、チョコレートの形態であった。いずれも一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和する効果を示していることと、GABAは水溶性であり腸管から速やかに吸収されることから、GABAの消化・吸収に影響を及ぼす形態でなければ、一般的な食品に適用できると考えられた。

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

### 【一日当たりの摂取目安量】

採用文献2報におけるGABAの摂取量はいずれも28mgであった。したがって、GABA28mg以上の摂取は一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和する機能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】

採用文献で実施されていた精神作業負荷は算術課題（内田クレペリンテスト）や演算課題であり、単調に繰り返す作業を考えながら正確に行うことは仕事や勉強などの作業負荷と同程度と考えられる。

効果指標とした唾液中ストレスマーカー（クロモグラニンA）、自律神経活動、疲労感の自己評価（VAS）は広くコンセンサスの取れた評価指標である。クロモグラニンAは精神的ストレスを伴う作業中に唾液中で増加することが知られており、自律神経における交感神経活動や副交感神経活動の増加減少は精神の安定状態を反映する指標として用いられている。また、疲労感の自己評価（VAS）は主観的に疲労感の度合いを評価する指標であるため、これらは一時的な精神的ストレスや疲労感を評価するのに適している。

以上のことから、研究レビューにおけるアウトカムの効果指標（唾液中ストレ

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

スマーカー (クロモグラニン A)、自律神経活動、疲労感の自己評価 (VAS)) と表示しようとする機能性「本品には GABA が含まれます。GABA には、仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和する機能があることが報告されています」の関連性は高いと考えられた。

本研究レビューの結果から、GABA を含む食品の摂取は健常成人において一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和するという肯定的な結果が得られると判断した。

### (2) 限界 (PRISMA checklist #25)

本研究レビューの限界としては、採用文献が 2 報であるが、被験者数が 10 未満のため評価から除外 (QL4) された文献 1 報<sup>除外 5)</sup> においても健康な成人男女に GABA を摂取させた試験で設定した指標 (クロモグラニン A、疲労感の自己評価 (VAS)) の効果が認められている。さらなるエビデンスの充実が必要と考えるものの、本研究レビューの結果から GABA の摂取は一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和する作用を有すると考えられた。

### (3) 結論 (PRISMA checklist #26)

GABA を 28mg 摂取することにより、一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和する作用が認められた。採用文献の対象者は健常成人であり、本品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、GABA の摂取が一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和することは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 GABA が含まれます。GABA には、仕事や勉強による一時的な精神的ストレスや疲労感を緩和す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 (PRISMA checklist #27)

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、日健栄協の職員が実施した。

### 各レビューワーの役割 (PRISMA checklist #27)

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： 日健栄協のレビューワー 3 名 (レビューワー A、B、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

おおむね準拠している。

## (別紙)GABA(γ-アミノ酪酸)の食経験等安全性情報の概要

### 1 GABA(γ-アミノ酪酸)の概要

GABA は甲殻類の神経筋接合部、哺乳類の小脳、脊髄、大脳などに多く存在する非たんぱく質構成アミノ酸である。生体内で L-グルタミン酸の脱炭酸により合成され、脳内で抑制性神経伝達物質として作用するが、摂取した GABA は血液脳関門を通過しないため、体内で合成されたものと同等には作用しないものと考えられている<sup>1)</sup>。

GABA は分子量 103 の単一低分子化合物である。食薬区分上の取り締まり規制においては、「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)」に区分されている<sup>2)</sup>。

#### GABA(γ-アミノ酪酸)の化学構造



### 2 GABAの食経験情報

トマトなどの野菜、茶、米、大豆といった植物に含まれている<sup>1)</sup>。特に、トマト・ナスなどの野菜や発芽玄米、漬物・味噌・キムチなどの発酵食品やシャコに多く含まれている<sup>3)</sup>。

### 3 安全性に関する情報

#### 3.1 GABAを関与成分とする特定保健用食品情報

日本では GABA を関与成分とし、「血圧が高めの方に適する」保健用途の表示ができる特定保健用食品(GABA の 1 日当たり摂取目安量が 10~80mg 配合のもの)が許可されている。食品健康影響評価に関する審議において、いずれも「野菜や果物などに広く含まれており、GABA の食経験は十分あると考えられる」と評価され、「適切に摂取される限りにおいては、安全性問題はない」とされている<sup>4)</sup>。

#### 3.2 「健康食品」の素材情報データベースにおける安全性情報<sup>1)</sup>

国立健康・栄養研究所「健康食品」の素材情報データベースにて、GABA に関する安全性について記載されており、関連する内容について以下に抜粋する。

##### <安全性に関する総合評価>

- ・通常の食事からの摂取はおそらく安全であるが、サプリメントなど濃縮物として摂取する場合の安全性に関して信頼できる十分な情報が見当たらない。
- ・妊娠中・授乳中の安全性については十分なデータがないため使用を避ける。
- ・特定保健用食品では、個別に製品ごとの安全性が評価されている。

#### 3.3 機能性評価対象論文における安全性情報

機能性評価の対象論文において、試験食に起因する有害な影響は見当たらなかった。

### 3.4 文献検索結果

- ・検索データベースを用いて文献検索を行ったが、GABA の食品摂取によるヒト試験での有害事象は認められなかった。

【検索データベース】 JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)

【検索日】 2020 年 12 月 16 日

【検索式】 (GABA) AND (経口 OR 摂取) AND 安全性

【ヒット件数】 88

- ・GABA を数 mg～200mg 程度配合した製品が販売されているが、GABA が原因となる重篤な健康被害は報告されていない<sup>3)</sup>。
- ・健常成人を対象とし、GABA 1000mg を 4 週間連続摂取したランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験でも、臨床上問題となる異常変動は確認されなかった<sup>5)</sup>。
- ・血圧降下目的の医薬品 GABA 3g/日を健常者に1ヵ月摂取させても副作用は認められなかった。<sup>6,7)</sup>

### 4. 医薬品との相互作用に関する情報

理論的に考えられる相互作用として、降圧薬や降圧作用を有するハーブとの併用により、低血圧を起こす可能性があるとされている<sup>8,9)</sup>。

### 5. 引用文献

- 1) 「「健康食品」の素材情報データベース」(国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)
- 2) 「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」(昭和 46 年6月1日 薬発第 476 号)
- 3) 機能性食品と薬理栄養 2017.06.16;11(1):29-34
- 4) 食品健康影響評価に関する審議結果(府食第 160 号平成 16 年 2 月 5 日)
- 5) 薬理と治療 2016.11.20;44(11):1639-1644
- 6) Journal of Physiology 1961;11:89-95
- 7) 日本医師会雑誌 1959;42(8):571-579
- 8) 「健康食品・サプリメント[成分]のすべて 2017」(ナチュラルメディスン・データベース)第 5 版(同文書院)
- 9) 「健康食品サプリメント 医薬品との相互作用事典」(2017▶2018)(日本医師会／日本薬剤師会／日本歯科医師会、同文書院)