

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	おなかサイズ
機能性関与成分名	乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA)
表示しようとする機能性	本品には独自の乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) が含まれます。乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) には、おなかの脂肪（体脂肪、内臓脂肪）を減らす機能が報告されていますので、肥満気味の方に適しています。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

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

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

(研究計画の事前登録)

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

(臨床試験（ヒト試験）の実施方法)

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

(臨床試験（ヒト試験）の結果)

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

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。

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

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

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

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

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

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

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注2}。

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

研究レビューの方法や結果等について、

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

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

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

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

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 声明項目 1) :

乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) による体脂肪・内臓脂肪低減に関する定性的研究レビュー

商品名 : おなかサイズ

機能性関与成分名 :

乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA)

表示しようとする機能性 :

本品には独自の乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) が含まれます。乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) には、おなかの脂肪 (体脂肪、内臓脂肪) を減らす機能が報告されていますので、肥満気味の方に適しています。

作成日 : 2019 年 9 月 17 日

届出者名 : アサヒカルピスウェルネス株式会社

抄 録 (PRISMA 声明項目 2)

目的

近年、乳酸菌が体脂肪や内臓脂肪を減らすことが報告されている。その中の 1 株である乳酸菌 CP1563 株は、その破砕菌体に体脂肪低減効果があり、関与成分として、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) が報告されている。そこで、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA に体脂肪および内臓脂肪低減作用があるかを明らかにするために、定性的研究レビューを実施した。

方法

リサーチクエスションとして、「乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) の摂取は、プラセボの摂取と比較して、体脂肪・内臓脂肪を低減させるか？」に基づいて検索式を設定した。

JDreamIII 及び PubMed で論文を検索し、除外基準により採用文献と除外文献に選別した。採用文献の体脂肪・内臓脂肪に関する検査項目を効果指標とし、定性的研究レビューを実施した。エビデンスの評価については、3 名の医師、学識経験者によって評価した。

結果

検索の結果、1 報の RCT 論文が採用された。BMI が 23 以上 30 未満の日本人成人男女 200 名を対象とし、乳酸菌 CP1563 株菌体粉末 200 mg (乳酸菌 CP1563 株

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

由来の 10-HOA を 1.44 mg(含む) を 18 週間摂取させた結果、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA の摂取はプラセボの摂取と比較して、腹部総脂肪面積及び内臓脂肪面積を有意に減少させたことから、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA の摂取は、肥満気味の方の体脂肪・内臓脂肪の低減に役立つと考えられた。

結論

乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA が、体脂肪・内臓脂肪を減らす機能を有すると考えられた。

研究の限界として、採用文献が 1 報のため一貫性が不明で、出版バイアスの可能性も否定できないが、採用された文献は肯定的な結果であり、表示しようとする機能性を否定するものではないと判断した。

はじめに

論拠 (PRISMA 声明項目 3)

乳酸菌は発酵乳やヨーグルト製品に利用されており、近年は特にヒトの健康に有益な機能性を有する微生物として研究が広く行われ、一般的にも推奨されている食品素材である。特に、乳酸菌を摂取することで、宿主の腸内フローラを改善し、健全な便通を維持する機能が知られており、乳酸菌を含んだ食品が特定保健用食品や機能性表示食品として数多く上市されている。また近年は、整腸作用のみならず、多様な生理機能を有することがわかってきており、そのひとつとして、乳酸菌が体脂肪または内臓脂肪を減らすことが報告されている^{1), 2)}。

乳酸菌 CP1563 株の破砕菌体を肥満 I 度 (BMI25 以上 30 未満) の方に 12 週間摂取させることにより、体脂肪率や体脂肪面積、内臓脂肪面積を減少させることが報告されている²⁾。作用メカニズムとして、脂肪酸分解に関わる転写因子であるペルオキシソーム因子活性化受容体 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α :PPAR α) の活性化による脂質代謝の改善が示唆されている。また、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA は PPAR α を活性化するアゴニストであることが報告されている³⁾。

以上に記載した通り、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA による機能が報告されているが、網羅的に調査した研究レビューは確認できなかった。よって、今回研究レビューを実施することとした。

- 1) Kadooka et al., Effect of *Lactobacillus gasserii* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2013; 110: 1693-1703.
- 2) Nakamura et al. Effect of fragmented *Lactobacillus amylovorus* CP1563 on lipid metabolism in overweight and mildly obese

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

individuals: a randomized controlled trial. *Microb Ecol Health Dis.* 2016; 27: 30312.

- 3) 青木ら、*Lactobacillus amylovorus* CP1563 株由来 10-Hydroxyoctadecanic Acid が脂質代謝および脂肪蓄積に及ぼす影響、*応用薬理*、2018 ; 95: 73-82.

目的 (PRISMA 声明項目 4)

本研究レビューは、健常な成人における乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA の摂取が、体脂肪・内臓脂肪低減に有効であるかどうかを明らかにすることを目的とした。

方法

プロトコールと登録 (PRISMA 声明項目 5)

レビュープロトコールは 2019 年 5 月 17 日に作成した。レビュープロトコールの登録は実施していない。

適格基準 (PRISMA 声明項目 6)

適格性の基準として用いた研究の特性は、下記に記載したリサーチクエスション (以下 RQ) 及び PICO を用いた。また報告の特性については、日本語論文および英語論文を対象とした。考慮した検索期間を含めて、これらを別紙様式 (V) -5 に記載した。

RQ : 「乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) の摂取は、プラセボの摂取と比較して、体脂肪・内臓脂肪を低減させるか？」

P : 「健常な成人」

I : 「乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) の経口摂取 (食品形態は問わない)」

C : 「プラセボ (プラセボの配合内容は問わない)」

O : 「体脂肪・内臓脂肪の低減」

情報源 (PRISMA 声明項目 7)

情報源として用いたデータベースは JDreamIII 及び PubMed を使用した。最終検索日については、2019 年 6 月 5 日であった。

検索 (PRISMA 声明項目 8)

PICO に対する論文を網羅的に検索することを目的として検索式を設定した。詳細な検索式の内容については別紙様式 (V) -5 に記載した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

研究の選択 (PRISMA 声明項目 9)

研究の選択については、①検索による論文の特定、②除外基準による文献の絞り込みと採用文献リストの作成、③研究の質評価による論文の絞り込みまでの、選択プロセスを設定し、その詳細を別紙様式 (V) -6 に記載した。なお、絞り込んだ文献を用いてエビデンス総体を作成し、評価した。

データの収集プロセス (PRISMA 声明項目 10)、データ項目 (PRISMA 声明項目 11)

データの収集は NPO 法人日本抗加齢協会に所属する専門知識を有する学術委員である実施者 A-C が独立して実施し、内容の要約は専門家 D が行い、最終的な内容のアセスメントについては同様に依頼された専門知識を有する学術委員である実施者 D-F が実施した。データを収集した結果は別紙様式 (V) -5、6、7、8、10 に記載した。

個別研究のバイアスリスク (PRISMA 声明項目 12)

採用した文献に記載されている体脂肪および内臓脂肪に関する評価項目 (アウトカム) について、それぞれバイアスリスクを評価した。本研究レビューでは、個別の文献のバイアスリスク、非直接性について”高”、”中/疑”、”低”の 3 段階で評価を行った。バイアスリスクの評価項目は、選択バイアス (ランダム化が行われているか、割付の隠蔽が行われているか)、盲検性バイアス (参加者の属性が記述されているか、アウトカム評価者について記述されているか)、症例減少バイアス (ITT 解析、FAS 解析、PPS 解析が行われているか、不完全なアウトカムが含まれていないか)、選択的なアウトカムの報告がなされていないか、その他のバイアスについて評価した。非直接性については、対象、介入、対照、アウトカムについて評価した。バイアスリスクと非直接性について個別の項目の評価の他に、まとめとして項目全体についても同様に 3 段階で評価した (別紙様式 (V) -11a 参照)。

要約尺度 (PRISMA 声明項目 13)

効果指標である「体脂肪」、「内臓脂肪」の各群内の前後の平均値、介入群と対照群間の p 値を評価した (別紙様式 (V) -11a 参照)。

結果の統合 (PRISMA 声明項目 14)、追加的解析 (PRISMA 声明項目 16)

結果の統合、追加的解析については、メタアナリシスを実施していないため対応していない。

全研究のバイアスリスク (PRISMA 声明項目 15)

全研究のバイアスリスクの評価には別紙様式 (V) -13a、(V) -14 を用いた。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) につ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

いて評価した。

結果

研究の選択 (PRISMA 声明項目 17)

一次スクリーニングでは JDreamIII および PubMed を対象として、検索式により 3 報の論文を抽出した。二次検索では、ヒトが対象でない文献のため、1 報を除外した。また、関与成分である CP1563 株由来の 10-HOA に言及がなかったため、1 報を除外した。残った論文 1 報は peer review 誌に掲載された原著論文であることが確認できたので、この論文について評価を行った。

採用論文 : Fujiwara et al., Regulation of Adiposity by Para-metabobiotic *Lactobacillus amylovorus* CP1563 in Healthy Normal and Pre-obese Adult Individuals: A Randomized Controlled Trial、薬理と治療、2018; 46:1601-1612.

研究の特性 (PRISMA 声明項目 18)

採用された Fujiwara らの研究は、BMI が 23 以上 30 未満の日本人成人男女 200 名を対象とし、乳酸菌 CP1563 株菌体粉末 200 mg (10-HOA を 1.44 mg 含む) を 18 週間摂取させ、6 週間の後観察を行っていた。試験は、ランダム化二重盲検プラセボ対照群間比較試験であった。測定項目としては、体重、BMI、総脂肪面積、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積、Apo A-I、Apo-B、Apo B/Apo A-I であった。また、メタボリックシンドローム、肥満症を除外した層別解析が行われていた。

研究内のバイアスリスク (PRISMA 声明項目 19)

バイアスリスクおよび非直接性の評価結果を別紙様式 (V) -11a に記載した。採用された研究は 200 名の参加であったが、試験の完遂者は 197 名であり、脱落した 3 名は解析に含めた。また抗菌薬を過剰摂取した 1 名は不適格のため、解析から除外した。そのため FAS で中 (-1)、不完全アウトカムで中 (-1) の評価とした。

個別の研究の結果 (PRISMA 声明項目 20)

本論文を独立した日本抗加齢医学会に所属する専門分野の医師 3 名に内容の要約及び評価について依頼した。その結果を下記に記載する。

採用論文

採用論文 : Fujiwara et al., Regulation of Adiposity by Para-metabobiotic

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

Lactobacillus amylovorus CP1563 in Healthy Normal and Pre-obese Adult Individuals: A Randomized Controlled Trial. 薬理と治療, 2018; 46:1601-1612.

(要約) BMI が 23 以上 30 未満の日本人成人男女を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験で、乳酸菌ラクトバチルス・アミロボラス CP1563 株由来の 10-HOA の肥満に及ぼす効果が検討された。乳酸菌 CP1563 株破砕菌体 200 mg (10-HOA を 1.44 mg 含む) を配合した飲料を連日、18 週間にわたって摂取し、その後さらに 6 週間経過観察することで、プラセボに比して有意に総脂肪面積と内臓脂肪面積が減少することが示された。メタボリックシンドロームではなく肥満症でもない症例における層別解析でも、プラセボと比較して乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA の摂取で総脂肪面積、内臓脂肪面積、体重、BMI が有意に減少し、Apo A-1 が有意に増加することが明らかにされた。以上のことから、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA の摂取は、肥満気味の方の体脂肪・内臓脂肪の低減に有用であることが示唆された。

結果の統合 (PRISMA 声明項目 21)、追加的解析 (PRISMA 声明項目 23)

結果の統合、追加的解析については、メタアナリシスを実施していないため対応していない。

全研究のバイアスリスク (PRISMA 声明項目 22)

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研究者に製造企業が含まれていること、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、採用論文 1 報のバイアスリスクは“低”であったため、エビデンス総体としてのバイアスリスクも“低”と評価した。非直接性については、採用した文献 1 報で PICO に対する乖離は無かったため、“低”と評価した。不精確については、採用した文献の対象者が 200 名であったことから“低”と評価した。非一貫性に関しては、採用文献が 1 報のため“中/疑”と評価した。エビデンスの強さは、抽出された文献の対象者が 200 名であったことから、“強”と評価した。

考察

エビデンスの要約 (PRISMA 声明項目 24)

(1) 研究レビューの結果

適格基準に合致する 1 件の文献を採用した。採用文献 1 件は、BMI が 23 以上 30 未満の日本人成人男女 200 名を対象にしたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験であった。乳酸菌ラクトバチルス・アミロボラス CP1563 株破砕菌体 200

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

mg (10-HOA を 1.44 mg 含む) を配合した飲料を連日、18 週間にわたって摂取し、その後 6 週間 (24 週目) の経過観察を実施した。その結果、18 週間摂取後では、プラセボ摂取群と比較して内臓脂肪面積 ($p=0.048$) と総脂肪面積 ($P=0.014$) が有意に減少した。また、メタボリックシンドロームではなく肥満症でもない症例の層別解析においても、プラセボ摂取群と比較して、内臓脂肪面積 ($p=0.012$)、総脂肪面積 ($p=0.031$) が有意に減少することが見出された。以上のことから、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA の摂取は、BMI が 23 以上 30 未満の方の体脂肪および内臓脂肪の低減に効果を持ちうることが示唆された。

本プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験では、血液生化学上、理学所見上の変化や有害事象、副作用を試験食品群で認めていない。

(2) 食品の性状

本研究レビューで採用された論文の試験食品は、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA を含有する乳酸菌 CP1563 株破砕菌体を配合した飲料である。本届出製品は、CP1563 株由来の 10-HOA を含有する乳酸菌 CP1563 株破砕菌体を配合した錠剤であり、採用論文に用いられている乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA を含有する乳酸菌 CP1563 株破砕菌体と同原料を用いて製造している。本届出製品は、製造時および品質安定性の試験において、添加した食品や食品添加物が機能性関与成分の品質に影響しないことを確認しており、機能性関与成分自体の作用に影響はない。また、崩壊性が良好であることが確認できているため、機能性関与成分の消化管内での動態や消化吸収は、飲料形態時と同等であると考えられる。さらに、試験食品と本届出製品とで、機能性関与成分以外の成分および摂取形態に違いはあるが、一日摂取目安量である乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA が 1.44 mg 含まれることが担保されており、本届出製品の機能性に影響は無いと考えられる。したがって、本研究レビューの結果は、本届出製品に適用可能であると考えられる。

(3) 対象者

本研究レビューの対象者は日本人成人で BMI が 23 以上 30 未満の成人男女で BMI 値では正常高値から肥満 1 度である。全被験者の中にはメタボリックシンドロームや肥満症と診断される対象者も含まれているが、健常者の層別解析においても効果が確認されており、本レビューの結果を本届出製品に適用することは問題ないと考えられる。

(4) 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

本研究レビューで採用された研究では、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA を継続的に摂取することで、BMI23 以上 30 未満の日本人成人男女の体脂肪面積、内臓脂肪面積を、プラセボ群と比較して有意に低下させることが報告されていた。また、健常者の層別解析においても同様の効果が確認されていた。CT による腹部の脂肪面積の減少は、一般的にメタボリックシンドロームの判定に用いられ、腹部の脂肪面積の減少は腹部脂肪そのものの減少と相関する。さらに、内臓脂肪面積および総脂肪面積につ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

いてもプラセボ群と比較して有意な低下がみられたため、内臓脂肪面積および総脂肪面積の低下をおなかの脂肪(体脂肪、内臓脂肪)の低下と言い換えても差し支えないと考えた。従って本届出製品における表示しようとする機能性「本品には独自の乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)が含まれます。乳酸菌 CP1563 株由来の 10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)には、おなかの脂肪(体脂肪、内臓脂肪)を減らす機能が報告されていますので、肥満気味の方に適しています。」と、本研究レビューの結果に乖離は認められず、エビデンスで説明できる範囲の表示であると考えられた。

限界 (PRISMA 声明項目 25)

本研究レビューの対象となった「体脂肪・内臓脂肪を低減する」という機能性については、採用論文が 1 報と少なく、今後の研究報告により大きく変更される可能性は否定できない。また 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。

結論 (PRISMA 声明項目 26)

健常な肥満気味の成人において、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA 1.44 mg の摂取は、体脂肪・内臓脂肪の低減に有効であると考えられる。

複数のレビューワーによる総合評価を記載する。

総合評価

乳酸菌ラクトバチルス・アミロボラス CP1563 株はヒトの腸内由来の乳酸菌で、これまでの研究により、加熱処理し破碎した乳酸菌 CP1563 株の成分には、PPAR- α に対するリガンド活性があること、動物試験により、PPAR- α の活性化により、脂肪酸の酸化が促進され、脂質代謝異常が是正されることが報告されている¹⁾。本研究では、BMI が 23 以上 30 未満の成人男女 200 名を対象にしたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験において、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA 1.44mg を配合した飲料を連日、18 週間にわたって摂取し、その後 6 週間経過観察することで、プラセボに比して有意に総脂肪面積と内臓脂肪面積が減少することが確認された。また、内臓脂肪面積が 100cm² 未満の症例やメタボリックシンドロームではなく肥満症でもない症例の層別解析においても、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA の摂取群ではプラセボ群と比較して、内臓脂肪面積、総脂肪面積が有意に低下することが明らかにされた。乳酸菌 CP1563 株エタノール抽出物に含まれる 10-ヒドロキシオクタデカン酸 (10-HOA) に PPAR- α の活性化作用があり²⁾、CP1563 株由来の 10-HOA を食餌誘導性肥満モデルマウスに投与することで、腹部内臓脂肪体積、腎周囲脂肪重量、後腹壁脂肪重量が有意に低下し、Apo A-1 が増加する傾向があることも報告されている²⁾。したがって、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA には体脂肪を減らす機能があることが示唆された。本試験においては、試験食品の摂取により、血液生化学上、理学所見上の変化や有害事象、副作用を認めなかったことから、必ずしも肥満を伴わない健常者においても、乳酸菌 CP1563 株由来の 10-HOA の摂取により体脂肪の低減が期待でき、本被験食品は、肥満気味の方に適した食品であると考えられる。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- 1) Fujiara et al., Regulation of Adiposity by Para-metabobiotic Lactobacillus amylovorus CP1563 in Healthy Normal and Pre-obese Adult Individuals: A Randomized Controlled Trial、薬理と治療、2018; 46:1601-1612.
- 2) 青木ら、Lactobacillus amylovorus Cp1563 株由来 10-Hydroxyoctadecanic Acid が脂質代謝および脂肪蓄積に及ぼす影響、応用薬理、2018 ; 95: 73-82.

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 声明項目 27)

本レビューは、アサヒカルピスウェルネス株式会社の委託を受け、NPO 法人抗加齢協会所属の専門知識を有する医師、学識経験者によって実施された。

各レビューワーの役割

レビューワーは 6 名で実施した。

検索式の設定：実施者 A-C

検索の実施：実施者 A-C

研究の選択：実施者 A-C

データの収集：実施者 A-C

個別研究の評価：実施者 D-F

エビデンス総体の評価：実施者 D、実施者 E、実施者 F

実施者 D-F は検索結果の再現性、データ収集及びエビデンス総体の妥当性を評価した。実施者 A-F は、日本抗加齢医学会および日本抗加齢協会に属する専門知識を有する医師、学識経験者である。

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:おなかサイズ

タイトル:乳酸菌CP1563株由来の10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)による体脂肪・内臓脂肪低減に関する定性的研究レビュー
リサーチクエスト:乳酸菌CP1563株由来の10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)の摂取は、プラセボの摂取と比較して、体脂肪・内臓脂肪を低減させるか?
日付:2019/6/5
検索者:レビューワー A-C

データベース:JDreamⅢ(考慮した年数:1981-2019年)

#	検索式	文献数
#1	(Lactobacillus + "乳酸桿菌属"/AL + "乳酸菌"/AL + "ラクトバチルス属"/AL + "ラクトバチルス菌"/AL) * amylovorus* (CP1563+CP1563株)	3
#2	(10-ヒドロキシオクタデカン酸 + "10-ヒドロキシオクタデカン酸"/AL)	39
#3	(体脂肪 + "体脂肪"/AL + "体内脂肪"/AL + "体内蓄積脂肪"/AL + "蓄積脂肪"/AL + "身体脂肪"/AL)	13102
#4	(内臓脂肪 + "内臓脂肪"/AL + "内臓周囲脂肪"/AL + "内臓型脂肪"/AL + "内臓性脂肪"/AL + "内臓脂肪組織"/AL + "腹腔内脂肪"/AL + "腹腔脂肪"/AL + "腹部脂肪組織"/AL)	9689
#5	(#1+#2) * (#3+ #4)	2

データベース:PubMed(考慮した年数:1946-2019年)

#	検索式	文献数
#1	("Lactobacillus amylovorus"[MeSH Terms] OR ("Lactobacillus" [ALL Fields] AND "amylovorus" [ALL Fields]) OR ("Lactobacillus amylovorus" [ALL Fields]) AND CP1563 [ALL Fields])	2
#2	"10-Hydroxyoctadecanoic acid" [ALL Fields]	0
#3	("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] OR "obese"[All Fields]) AND ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] OR "trial"[All Fields])	30182
#4	("intra-abdominal fat"[MeSH Terms] OR ("intra-abdominal"[All Fields] AND "fat"[All Fields]) OR "intra-abdominal fat"[All Fields] OR ("visceral"[All Fields] AND "fat"[All Fields]) OR "visceral fat"[All Fields]) AND ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] OR "trial"[All Fields])	1511
#5	#1 and (#3 or #4)	1

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

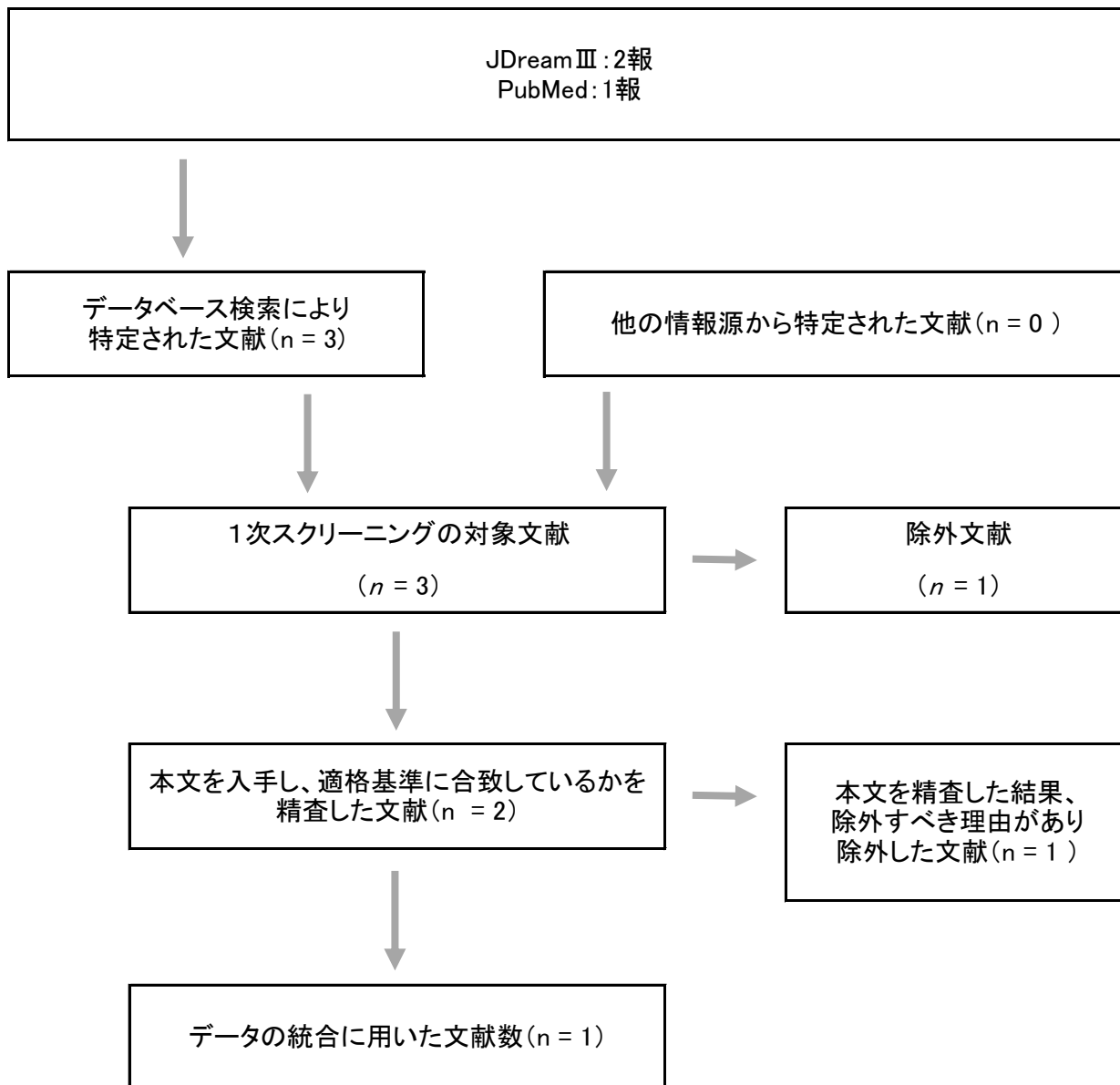
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例】

文献検索フローチャート

商品名:おなかサイズ



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。

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
1	Fujiwara, et al.	薬理と治療 2018;46:1601-1612	Regulation of adiposity by para-metabobiotic Lactobacillus amylovorus CP1563 in healthy normal and pre-obese adult individuals - A Randomized Controlled Trial-	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	P: BMIが23以上30未満の方 I: 乳酸菌CP1563株由来10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA) 1.44mgを配合した飲料を連日、18週間にわたって摂取 C: プラセボ飲料を連日、18週間摂取 O: 体脂肪面積、内臓脂肪面積	Seishukai Clinic	BMIが23以上30未満の成人200名 層別解析 メタボリックシンドローム、肥満症を伴わない32名	乳酸菌ラクトバチルス・アミロボラスCP1563株破砕菌体200mg(10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA) 1.44mg含む)を配合した飲料を連日、18週間にわたって摂取	プラセボ飲料を連日、18週間摂取	FAS、PPS	総脂肪面積 内臓脂肪面積	Apo A-1	なし	あり

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:おなかサイズ

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Nakamura et al.	Microb Ecol Health Dis. 2016 May 23;27:30312. doi: 10.3402/mehd.v27.30312. eCollection 2016.	Effect of fragmented Lactobacillus amylovorus CP1563 on lipid metabolism in overweight and mildly obese individuals: a randomized controlled trial.	機能性関与成分 乳酸 菌CP1563株由来の10- HOAが含まれているこ とが確認されていない 論文

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。

参考文献リスト

商品名:おなかサイズ

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Kadooka et al., Effect of <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. <i>Br J Nutr.</i> 2013; 110: 1693-1703.
2	Nakamura et al. Effect of fragmented <i>Lactobacillus amylovorus</i> CP1563 on lipid metabolism in overweight and mildly obese individuals: a randomized controlled trial. <i>Microb Ecol Health Dis.</i> 2016; 27: 30312.
3	青木ら、 <i>Lactobacillus amylovorus</i> CP1563株由来10-Hydroxyoctadecanic Acidが脂質代謝および脂肪蓄積に及ぼす影響、 <i>応用薬理</i> 、2018; 95: 73-82.
4	Fujiwara et al., Regulation of Adiposity by Para-metabobiotic <i>Lactobacillus amylovorus</i> CP1563 in Healthy Normal and Pre-obese Adult Individuals: A Randomized Controlled Trial、 <i>薬理と治療</i> 、2018; 46:1601-1612.

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。

エビデンス総体の質評価シート

商品名:おなかサイズ

対象	健常な成人
介入	乳酸菌CP1563株由来の10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)の経口摂取(食品形態は問わない)
対照	プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)

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
								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)		
体脂肪	RCT/1	0	0	0	-1	-1	NA	定性的レビューのため統合せず						エビデンスの強さ 強(A)	
内臓脂肪	RCT/1	0	0	0	-1	-1	NA	定性的レビューのため統合せず						エビデンスの強さ 強(A)	

コメント(該当するセルに記入)

体脂肪					抽出された文献が1報であるため、“中/疑”とした。	抽出された文献が1報であるため、“中/疑”とした。	観察研究でないため該当しない	定性的レビューのため統合せず						抽出された文献の対象者が200名であったため、強(A)とした。
内臓脂肪					抽出された文献が1報であるため、“中/疑”とした。	抽出された文献が1報であるため、“中/疑”とした。	観察研究でないため該当しない	定性的レビューのため統合せず						抽出された文献の対象者が200名であったため、強(A)とした。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:おなかサイズ

リサーチ クエスチョン	乳酸菌CP1563株由来の10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)の摂取は、プラセボの摂取と比較して、体脂肪・内臓脂肪を低減させるか？
P	健常な成人
I(E)	乳酸菌CP1563株由来の10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)の経口摂取(食品形態は問わない)
C	プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)

O1	体脂肪・内臓脂肪の低減
バイアスリスクのまとめ	ランダム化プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験で行われており、1例の欠落および3例の不完全データはあるが、バイアスリスクは小さい。
非直接性のまとめ	非直接性については、採用した文献1報でPICOに対する乖離は無かったため、“低”と評価した。
非一貫性その他のまとめ	抽出された論文は1報のみのため一貫性が不明であり、非一貫性は“中/疑”と評価した。不精確については、対象者が200名であることから、“低”と評価した。その他のバイアスとしては、採用文献が1報であり、出版バイアスが想定されることから、“中/疑”と評価した。
コメント	採用した文献のバイアスリスクのまとめは“低”と評価した。非直接性、不精確についても“低”と評価したが、抽出された文献が1報であったことから、非一貫性、その他のバイアス(出版バイアスなど)は“中/疑”と評価した。しかし、抽出された文献の対象者が200名であったことから、エビデンスの強さは“強”と評価した。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名:おなかサイズ

<有効性>

BMIが23以上30未満の日本人成人男女200名を対象にしたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験で、乳酸菌ラクトバチルス・アミロボラスCP1563株破砕菌体(10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)1.44mgを含む)を配合した飲料を連日、18週間にわたって摂取することで、プラセボと比較して総脂肪面積および内臓脂肪面積が有意に減少し、Apo A-1が有意に増加することが示された。また、当該試験における対象者の中には、メタボリックシンドロームや肥満症の対象者が含まれており、メタボリックシンドロームではなく肥満症でもない健常者の層別解析(n=32)でも、乳酸菌CP1563株破砕菌体(10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)1.44mgを含む)の摂取群ではプラセボ群と比較して、内臓脂肪面積、総脂肪面積、体重、BMI、Apo B/ Apo A-1比が有意に減少し、Apo-A1が有意に増加することが見出された。一方で、乳酸菌CP1563株に含まれる、10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)は、PPAR α の活性化因子であることが確認されており、当該成分が機能性関与成分と考えられる。

以上のことから、乳酸菌CP1563株由来の10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)(以下、乳酸菌CP1563株由来の10-HOA)の摂取は、BMIが23以上30未満の健常な成人の体脂肪の低減に効果を持ちうることを示唆された。

本プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験では、血液生化学上、理学所見上の大きな変化や有害事象、副作用を試験食品群で認めていない。

<食品性状>

本研究レビューで採用された論文の試験食品は、乳酸菌CP1563株由来の10-HOAを含有する乳酸菌CP1563株破砕菌体を配合した飲料である。本届出製品は、CP1563株由来の10-HOAを含有する乳酸菌CP1563株破砕菌体を配合した錠剤であり、採用論文に用いられている乳酸菌CP1563株由来の10-HOAを含有する乳酸菌CP1563株破砕菌体と同原料を用いて製造している。本届出製品は、製造時および品質安定性の試験において、添加した食品や食品添加物が機能性関与成分の品質に影響しないことを確認しており、機能性関与成分自体の作用に影響はない。また、崩壊性が良好であることが確認できているため、機能性関与成分の消化管内での動態や消化吸収は、飲料形態時と同等であると考えられる。さらに、試験食品と本届出製品とで、機能性関与成分以外の成分および摂取形態に違いはあるが、一日摂取目安量である乳酸菌CP1563株由来の10-HOAが1.44mg含まれることが担保されており、本届出製品の機能性に影響は無いと考えられる。したがって、本研究レビューの結果は、本届出製品に適用可能であると考えられる。

<対象者>

本研究レビューの対象者はBMIが23から30の成人でBMI値では正常高値から肥満I度である。全被験者の中にはメタボリックシンドロームや肥満症と診断される対象者も含まれているが、健常者の層別解析においても効果が確認されており、本レビューの結果を本届出食品に適用することは問題ないと考えられた。

<機能性関与成分の定性的性状>

本研究レビューに採用された論文に使用されている機能性関与成分(乳酸菌CP1563株由来の10-HOA)を含む原料(乳酸菌CP1563株破砕菌体)と本届出製品で使用している機能性関与成分を含む原料は同一であり、機能性関与成分の定性的同一性は担保されている。

<一日当たり摂取目安量>

本研究レビューにて採用された論文においては、CP1563株由来の10-HOA 1.44mgを継続的に摂取することで体脂肪・内臓脂肪の低減が確認された。従って、一日摂取目安量当たりのCP1563株由来の10-HOAを1.44mg以上摂取することにより、同様の体脂肪・内臓脂肪低減効果が期待される。当該製品でもCP1563株由来の10-HOAを1.44mgを担保している。

<SR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>

本届出食品の表示しようとする機能性は以下の通りである。

「本品には独自の乳酸菌CP1563株由来の10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)が含まれます。乳酸菌CP1563株由来の10-ヒドロキシオクタデカン酸(10-HOA)には、おなかの脂肪(体脂肪、内臓脂肪)を減らす機能が報告されていますので、肥満気味の方に適しています。」

健康づくりにおいて肥満の予防は重要である。肥満度の判定にはBMI(Body Mass Index)が用いられるが、同じBMIでもどこに脂肪がついているかで健康への危険性は大きく異なる。肥満のタイプは「内臓脂肪型肥満」と「皮下脂肪型肥満」に分けられ、前者の方が生活習慣病を発症するリスクが高くなるとされている(厚生労働省:e-ヘルスネット)。従って体脂肪・内臓脂肪を低減させることは広く国民の健康の維持に資すると考えられる。

本研究レビューで採用された研究では、乳酸菌CP1563株由来の10-HOAを継続的に摂取することで、BMI23~30の健常な成人の体脂肪面積、内臓脂肪面積を低下させることが報告されていた。CTによる腹部の脂肪面積の減少は、一般的にメタボリックシンドロームの判定に用いられ、腹部の脂肪面積の減少は腹部脂肪そのものの減少と相関する。さらに内臓脂肪面積および総脂肪面積についても有意な低下がみられたため、内臓脂肪面積および総脂肪面積の低下をおなかの脂肪(体脂肪、内臓脂肪)の低下と言い換えても差し支えないと考えた。従って本届出食品における表示しようとする機能性と、本研究レビューの結果に乖離は認められず、エビデンスで説明できる範囲の表示であると考えられた。

<研究の限界>

本研究レビューでは、採用された文献が1報であった。出版バイアスの可能性も否定できないため、今後のさらなる研究の充実が望まれる。

【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。