

商品名等、基本情報（黄色のセルと①～⑪の当該各欄とがリンクにより、自動入力されます）

商品名:〇〇〇(未定)		←セルA4
タイトル	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	←セルB6
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、授乳婦は除く)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。	←セルB7
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)	←セルB9
I(E)(介入)	リコピンを含む食品の継続摂取	←セルB10
C(対照)	プラセボ食品の継続摂取	←セルB11
O(アウトカム)	LDLコレステロール	←セルB13

別紙様式(V)-5 (消費者庁の様式例を一部改変)

データベース検索結果

商品名:〇〇〇(未定)

タイトル	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
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、授乳婦は除く)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。
日付	2019/9/26(PubMed、JDreamⅢ、医中誌Web)
検索者	(公財)日本健康・栄養食品協会

データベース: PubMed

#	検索式	文献数
1	"lycopene"[MeSH Terms] OR "lycopene"[All Fields]	4,962
2	#1 AND "randomized controlled trial"[All Fields]	291
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]))	109

データベース: JDreamⅢ (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)

#	検索式	文献数
1	lycopene + リコピン + リコペン	4,784
2	臨床試験	352,303
3	#1 AND #2	107
4	脂質 + LDLコレステロール	686,190
5	#3 AND #4	24

データベース: 医中誌Web

#	検索式	文献数
1	(Lycopene/TH or lycopene/AL) or (Lycopene/TH or リコピン/AL) or (Lycopene/TH or リコペン/AL)	349
2	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	130,334
3	#1 and #2	23
4	(脂質/TH or 脂質/AL) or ("LDL Cholesterol"/TH or LDLコレステロール/AL)	308,572
5	#3 and #4	7

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

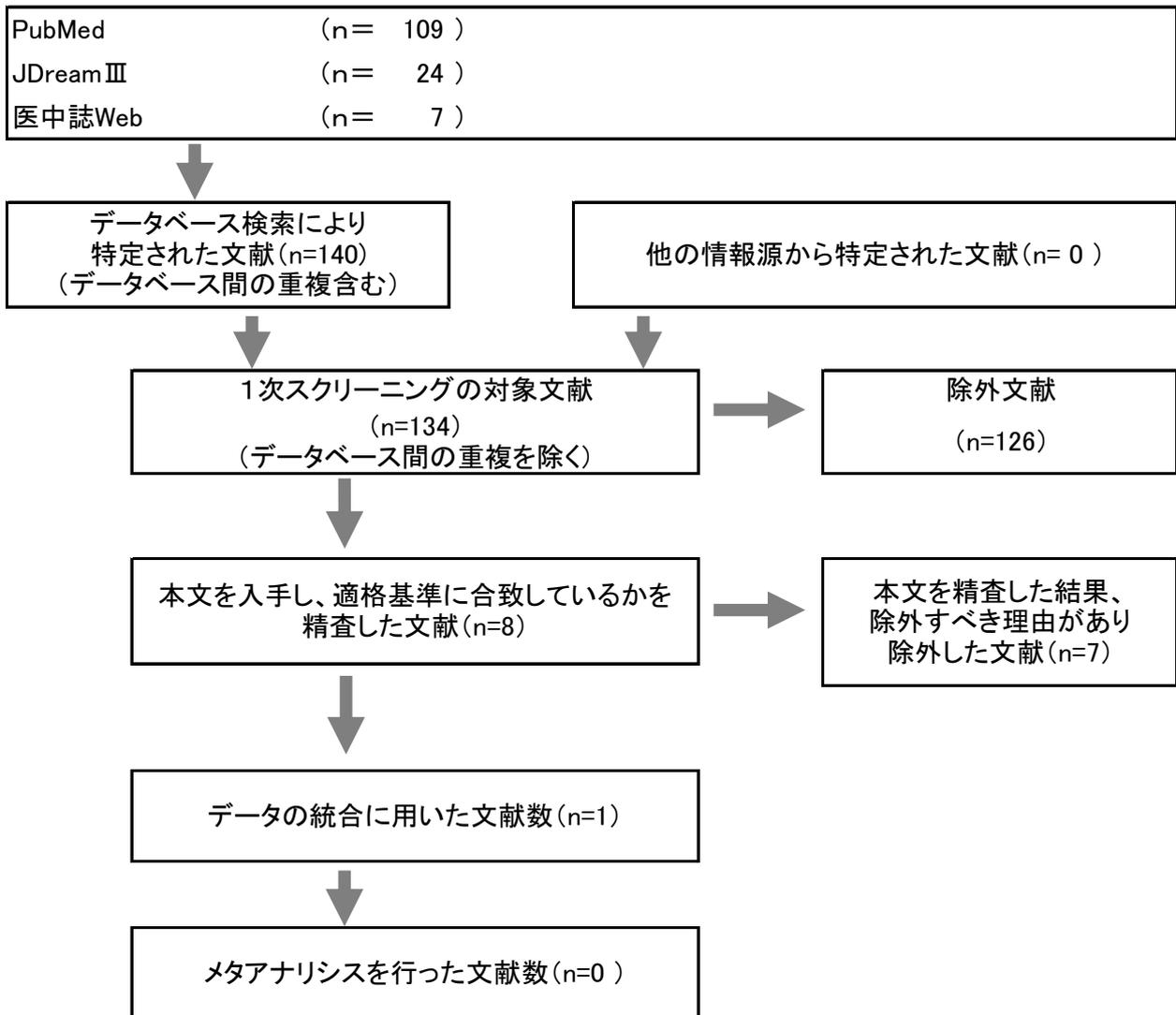
【閲覧に当たっての注意】

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)-6 (消費者庁の様式例を一部改変)

文献検索フローチャート

商品名:〇〇〇(未定)



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などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-7【様式例 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名:〇〇〇(未定)

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	論文のCOI情報(主に資金・被験物提供、統計解析者のCOI情報等)
文献1	Nishimura M、他	Nutrients, 11:E1177, 2019	Effect of 12-week daily intake of the high-lycopene tomato ( <i>Solanum lycopersicum</i> ), a variety named "PR-7", on lipid metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.	ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	(P)健康成人 (I)高リコピントマト(リコピン22.0-27.8mg/日)を摂取する (C)プラセボトマトを摂取する (O)LDLコレステロール	北海道情報大学	日本人 ・全解析対象者(境界域+軽症域): LDLコレステロール120-159mg/dL ・うち境界域層別解析対象者: LDLコレステロール120-139mg/dL (V-11a-2以降の解析対象とした)  ・リコピン群 試験参加者50名 解析対象者33名 層別解析対象者17名(著者確認) 解析対象者の特性: 男女8名/25名 平均年齢53.7歳 平均LDLコレステロール139.2mg/dL 平均BMI22.1kg/m <sup>2</sup>  ・プラセボ群 試験参加者50名 解析対象者41名 層別解析対象者19名(著者確認) 解析対象者の特性: 男女17名/24名 平均年齢53.9歳 平均LDLコレステロール137.3mg/dL 平均BMI21.7kg/m <sup>2</sup>	セミドライ・高リコピントマト(リコピン22.0-27.8mg/日) 12週間摂取	セミドライ・プラセボトマト(リコピン0mg/日) 12週間摂取	PPS	LDLコレステロール	脂質プロファイル LDL関連指標 唾液指標 疲労・ストレス指標	軽度の有害事象 リコピン群20例 プラセボ群21例  いずれも試験食品と因果関係なし	有	【資金提供】 農研機構 生物系特定産業技術研究支援センター  【被験物質提供】 摂取用トマトは著者企業(タキイ)が提供  【著者のCOI】 なし

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 (消費者庁の様式例を一部改変)

## 除外文献リスト

商品名:〇〇〇(未定)

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Misra R、他	J Obstet Gynaecol Res, 32:299-304, 2006	LycRed as an alternative to hormone replacement therapy in lowering serum lipids and oxidative stress markers: a randomized controlled clinical trial.	介入がリコピン以外の成分も含む混合物の投与、対照が食品以外(ホルモン置換療法)であるため
2	Devaraj S、他	J Am Col Nutr, 27:267-273, 2008	A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress.	介入期間が12週間より短い(8週間)、対象者に病者(LDLコレステロール高値)を含むため
3	Mackinnon ES、他	Osteoporos Int, 22:1091-1101, 2011	Supplementaion with the antioxiant lycopene significantly decreases oxidative stress parameters and the bone resorption marker N-telopeptide of type I collagen in postmenopausal women.	アウトカムがLDLコレステロールでないため
4	Kim JY、他	Atherosclerosis, 215:189-195, 2011	Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men.	アウトカムがLDLコレステロールでないため
5	Burton-Freeman B、他	Mol Nutr Food Res, 56:622-631, 2012	Protective activity of processed tomato products on postprandial oxidation and inflammation: a clinical trial in healthy weight men and women.	アウトカムがLDLコレステロールでないため
6	Thies F、他	Am J Clin Nutr, 95:1013-1022, 2012	Effect of tomato-rich diet on markers of cardiovascular disease risk in moderately overweight, disease-free, middle-aged adults; a randomized controlled trial.	介入がリコピン以外の成分も含む混合物の投与、対象者の一部に病者(メタボリックシンドローム者)を含むため
7	Gajendragadkar PR、他	Plos One 9:e99070, 2014	Effects of oral lycopene supplementation on vascular function in patients with cardiovascular disease and healty volunteers: a randomized controlled trial.	対象者に病者(LDLコレステロール高値)を含むため

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などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

## 未報告研究リスト

商品名:〇〇〇(未定)

UMIN-CTR 臨床試験登録情報を確認(検索ワード:自由記載語=リコピン)したところ9報が抽出され、本レビューのPICOSに適合する未報告研究1報、本研究レビューの採用文献の未報告予備試験1報、本研究レビューの採用文献1報が確認された(検索日:2019/9/20)。

No.	研究実施者	臨床研究登録データベース名	タイトル	状態(研究実施中等)
1	徳島大学病院	UMIN-CTR/ UMIN000001173	トマトジュース長期摂取試験	試験終了。 PICOSは適合するが結果未報告。
2	京都府立医科大学	UMIN-CTR/ UMIN000014482	カロテノイド類の生体調節機能に関する検討	一般募集中。
3	東京農業大学	UMIN-CTR/ UMIN000017038	機能性表示食品のシステムティック・レビューの質	試験終了。
4	京都府立医科大学	UMIN-CTR/ UMIN000017948	「こいくれない」にんじんの機能性評価試験	試験終了。
5	カゴメ株式会社	UMIN-CTR/ UMIN000018903	トマトジュースの紅斑抑制効果	試験終了。
6	カゴメ株式会社	UMIN-CTR/ UMIN000019534	リコピンの効率的な摂取方法の解明	試験終了。
7	北海道情報大学	UMIN-CTR/ UMIN000026524	高抗酸化能トマト「PR-7」の8週間継続摂取による脂質代謝改善作用	試験終了。 本研究レビューの採用文献の予備試験、結果未報告
8	北海道情報大学	UMIN-CTR/ UMIN000031975	高抗酸化能トマト「PR-7」の継続摂取による脂質代謝改善作用	主たる結果の公表済み。 本研究レビューの採用文献、結果と一致することを確認。
9	福岡大学	UMIN-CTR/ UMIN000033505	リコピンサプリメントの心大血管リハビリテーション後の効果	開始前。

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 (消費者庁の様式例を一部改変)

## 参考文献リスト

商品名:○○○(未定)

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル
1	厚生労働省	e-ヘルスネット/情報提供/健康用語辞典/メタボリックシンドローム ( <a href="https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/dictionary/metabolic/ym-072.html">https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/dictionary/metabolic/ym-072.html</a> )	LDLコレステロール
2	矢賀部隆史, 他	日薬理誌. 141:256-261, 2013	野菜と果物の色に宿るチカラ 野菜や果物に含まれるカロテノイドと疾病の予防、改善
3	眞岡孝至	食品・臨床栄養. 2:1-12, 2007	カロテノイドの多様な生理作用
4	Palozza, P., 他	Ann Nutr Metab. 61:126-134, 2012	Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism
5	Ried, K., 他	Maturitas. 68:299-310, 2011	Protective effect of lycopene on serum cholesterol and blood pressure: Meta-analyses of intervention trials
6	Cheng, HM., 他	Atherosclerosis. 257:100-108, 2017	Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis

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)-11a-1 (連続変数を指標とした場合) (消費者庁の様式例を一部改変)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名:○○○(未定)

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)
介入	リコピンを含む食品の継続摂取
対照	プラセボ食品の継続摂取

\*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	LDLコレステロール
-------	------------

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*					
				①選択バイアス		②盲検性	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	
研究コード	掲載雑誌	研究デザイン	研究の質(QL)	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									
文献1	Nutrients, 11:E1177, 2019	RCT	QL1	評価結果	0	0	0	0	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	0
				コメント					PPS				PPS					

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-2 (連続変数を指標とした場合) (消費者庁の様式例を一部改変)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名:○○○(未定)

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)
介入	リコピンを含む食品の継続摂取
対照	プラセボ食品の継続摂取

アウトカム	LDLコレステロール
-------	------------

個別研究				各群の前後の値										介入群 vs 対照群		コメント
研究コード	掲載雑誌	研究デザイン	研究の質(QL)	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		
文献1	Nutrients, 11:E1177, 2019	RCT	QL1	LDLコレステロール(mg/dL)	122.1(境界域)	126.4	4.3	NA	127.8(境界域)	122.7	-5.1	NA	-9.4	0.030	効果あり	

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)-13a (連続変数を指標とした場合) (消費者庁の様式例を一部改変)

エビデンス総体の質評価シート

商品名: ○○○(未定)

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)
介入	リコピンを含む食品の継続摂取
対照	プラセボ食品の継続摂取

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*)	エビデンスの強さ (A~E**)	コメント
LDLコレステ ロール	RCT/1	評価 結果	-1	0	0	-1	0		B	介入群の有意な効果あり
		コ メ ン ト	PPS。			採用文献が1報 のみ。			機能性評価委員会 における科学的根 拠レベル総合評 価。	

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

\* 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“明確で十分な根拠がある(A)”, “肯定的な根拠がある(B)”, “示唆的な根拠がある(C)”, “根拠が不十分(D)”, “否定的な根拠がある(E)”の5 段階

【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 (消費者庁の様式例を一部改変)

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:○○○(未定)

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、授乳婦は除く)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。
----------------	---

P	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(E)	リコピンを含む食品の継続摂取
C	プラセボ食品の継続摂取

O	LDLコレステロール
バイアスリスクの まとめ	バイアスリスクのまとめは、採用文献1報のバイアスリスクのまとめが中/疑いのため、エビデンス総体のバイアスリスクのまとめも中/疑いとした。
非直接性の まとめ	非直接性のまとめは、採用文献1報の非直接性のまとめが低いため、エビデンス総体の非直接性のまとめも低とした。
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性については、採用文献が1報であったため、非一貫性は中/疑いと判断した。不精確については、採用文献で十分な症例数を達成しており問題はなかった。その他バイアスについては、採用文献で著者COIがないため低と判断した。
コメント	農研機構農林水産物機能性評価委員会における評価結果は以下の通りであった。  「研究レベル、質、数」の目安:効果があるRCT論文が1報であることから「C」評価 一貫性の目安:採用論文は1報であるが、結果を支持するメタアナリシスが複数報告されていることから「B」評価

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。

## 総合評価用集計表

商品名:○○○(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。

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、授乳婦は除く)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。
------------	---

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト試験	合計	1 報		0 報		0 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計: 1 報	QL1:	1報	0報	0報	0報	0報	0報	0報	0報
	QL2:	0報	0報	0報	0報	0報	0報	0報	0報
	QL3:	0報	0報	0報	0報	0報	0報	0報	0報

## 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考察

## 【研究レビューの結果】

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。

## 【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。)

## 【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。

## 【一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。

## 【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。

## 作用機序に関する説明資料

## 1. 製品概要

商品名	〇〇
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。

## 2. 作用機序

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

(1, 2)。リコピンは、炭素数40の基本骨格を持ち、炭素と水素原子のみで構成され、長い共役二重結合鎖を有している (2)。小腸から吸収されたリコピンは血液中のリポタンパク質であるキロミクロンに取り込まれ、リンパ管から血中を経て、一部は各組織に分配されながら肝臓に輸送される。肝臓中のリコピンは超低密度リポタンパク質 (VLDL) に結合して血液中へ再放出される。その後、各組織に移行するが、リコピンはとくに前立腺に多く蓄積している (2, 3)。

リコピンは強い抗酸化作用を示し、8種類のカロテノイドと $\alpha$ -トコフェロールで比較したところ、リコピンの抗酸化作用が最も強かったという報告もある。このため、活性酸素が関与することが知られている (1)。

リコピンのLDLコレステロール低下作用の作用機序としては、次のような報告がある。in vitroでは、リコピンが、HMG-CoA還元酵素の阻害、LDLレセプターの調節、アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼの阻害などを通して、コレステロールの合成を低下させることが示されている (4)。ヒト臨床試験では、HDLからLDLへコレステロールを転送する血中コレステロールエステル転送タンパク質 (CETP) 濃度が低下することが示されている (5)。このように、リコピンはLDLコレステロール産生に関わる様々な経路を抑制することで、血中のLDLコレステロール濃度を低下させると考えられる。

## 参考文献

- (1) 矢賀部隆史, 他. 野菜と果物の色に宿るチカラ 野菜や果物に含まれるカロテノイドと疾病の予防、改善. 日薬理誌. 141:256-261 (2013).
- (2) 眞岡孝至. カロテノイドの多様な生理作用. 食品・臨床栄養. 2:1-12 (2007).
- (3) 高市真一. カロテノイドとヒト. 日医大医学会誌. 8:264-267 (2012).

別紙様式 (VII) - 1 【添付ファイル用】

- (4) Palozza, P., et al. Effect of lycopene and tomato products on cholesterol metabolism. *Ann Nutr Metab.* 61:126-134 (2012).
- (5) McEneny, J., et al. Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *J Nutr Biochem.* 24:163-168 (2013).