

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β -クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品には、 β -クリプトキサンチンが含まれています。 β -クリプトキサンチンは骨代謝のはたらきを助けることにより、骨の健康に役立つことが報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床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

(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 の臨床試験登録国際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形式で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^{注1}。
- （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。
- （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及び別紙様式（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}。

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）-1

- 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}。
-
- 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}。
 - 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：ウンシュウミカンに含まれる機能性関与成分β-クリプトキサンチンによる骨の健康維持に関する研究レビュー

商品名：三ヶ日みかん

機能性関与成分名：β-クリプトキサンチン

表示しようとする機能性：本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれています。β-クリプトキサンチンは骨代謝のはたらきを助けることにより骨の健康に役立つことが報告されています。

作成日：2016年3月24日

届出者名：三ヶ日町農業協同組合

抄 録

「目的」

健常者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、ウンシュウミカンに含まれるβ-クリプトキサンチンの継続的な摂取による骨の健康維持に対する機能を検証するため、定性的研究レビューを実施した。

「方法」

（公財）日本健康・栄養食品協会および国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所からなる農林水産物の機能性調査部会（以下、農林水産物の機能性調査部会という）のレビューワー3名が、リサーチクエスト「健常者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、β-クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）させられるか？」に基づいて、3つのデータベース（PubMed、JDreamⅢ、医中誌Web）に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「骨代謝マーカーの変化による骨の健康維持」に係る評価項目を効果指標として、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、5名の学識経験者からなる農林水産物の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段階で評価した。

「結果」

適格基準に合致した3報（文献1、2、3）の文献を採用した。3報の文献は論文の質の評価が文献1：QL1、文献2：QL2、文献3：QL2で、いずれも肯定的な文献であり、ウンシュウミカン由来のβ-クリプトキサンチンを摂取させ、骨代謝

マーカーの変化を測定したものであった。 β -クリプトキサンチンを 0.3~6.0mg/日、4~12 週間摂取することで、骨代謝マーカーの変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇) が確認された。

農林水産物の機能性評価委員会における評価結果は、【科学的根拠レベル総合評価】: B、【「研究タイプ、質、数」の目安】: C、【一貫性の目安】: B であった。

「結論」

ウンシュウミカンに含まれる β -クリプトキサンチンの継続的な摂取は、骨の健康維持に有効であると考えられる。ただし、 β -クリプトキサンチンの最も低い用量 (0.3mg/日) で有効性が認められた試験 (文献 3) では、閉経後女性のみを対象に複数の骨代謝マーカーを測定していたが、そのうち 1 つのマーカーにおいてのみ有意な変化を示していたこと、さらに症例減少バイアスの観点からも、その効果は限定的なものといえる。

文献 2 においては、1.54~2.88mg/日であったが、1.54mg/日摂取では 1 つマーカー (血清 TRAP) のみ有意 (低下) であったためその摂取量は限定的と考えられた。最も多くの代謝マーカーで有意差が確認された水準は、3.0 と 6.0mg/日であった (文献 1)。

以上の結果、エビデンス総体としての質は高く、健常者において β -クリプトキサンチンの 3.0~6.0mg/日、4 週から 12 週間程度の摂取は、対照食群と比較して骨代謝マーカーを変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇) させる肯定的根拠があると考えられた。

I はじめに

論拠、目的

ウンシュウミカンには、日本原産の常緑の低木または小高木であり、原産地は鹿児島県の長島といわれている。ウンシュウミカンの果肉には、 β -クリプトキサンチン (黄色色素) が多く含まれており、近年、骨の健康維持に対する作用が注目されている。機能性表示食品の届出におけるガイドラインに合致した研究レビューは確認できなかったため、健常者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く) において、ウンシュウミカンに含まれる β -クリプトキサンチンの継続的な摂取による骨の健康維持に対する機能を検証するため、定性的研究レビューを実施した。

II 方法

プロトコールと登録

2013 年度より実施されている国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構「機能性を持つ農林水産物・食品開発プロジェクト」における研究レビュープロトコールに従い、農林水産物の機能性調査部会のレビューワー 3 名が、文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出を行い、5 名の学識経験者からなる農林水産物の機能性評価委員会がエビデンスの強さを評価した。なお研究レビュープロトコールのデータベースへの登録は実施しなかった。

適格基準

日本語または英語で記載され、査読付き雑誌に投稿された介入試験を対象とし

た。リサーチクエスチョン及びPICOSは以下の通り設定した。

リサーチクエスチョン：健常者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）において、β-クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）させるか？

Participants (P)：健常者（未成年者、妊産婦、授乳婦は除く）

Intervention (I)：β-クリプトキサンチンの継続的な摂取

Comparison (C)：対照食品（β-クリプトキサンチンを含有しない加工品等）の継続的な摂取

Outcome (O)：骨代謝マーカーの変化（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）

効果指標：血中もしくは尿中の骨吸収マーカー、骨形成マーカー

Study design (S)：介入試験

【除外基準】

- ・骨代謝マーカーが指標ではないもの
- ・β-クリプトキサンチン量が不明のもの
- ・他の成分との組み合わせによるもの
- ・PICOの検証ができないもの

情報源

3つのデータベースを情報源として用いた。すなわち、PubMed（最終検索日：2015年10月23日）、JDreamIII（最終検索日：2015年10月28日）、医中誌Web（最終検索日：2015年11月10日）を用いて検索した。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：2015年12月14日）を用いて検索した。

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「クリプトキサンチン」または「ウンシュウミカン」と記入し検索した。

PubMed

#	検索式
1	("citrous"[All Fields] OR "citrus"[MeSH Terms] OR "citrus"[All Fields]) AND unshiu[All Fields]) OR (satsuma[All Fields] AND mandarin[All Fields])
2	"cryptoxanthins"[MeSH Terms] OR "cryptoxanthins"[All Fields] OR "cryptoxanthin"[All Fields]
3	#1 OR #2
4	("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields])

5	("osteogenesis"[MeSH Terms] OR "osteogenesis"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "formation"[All Fields]) OR "bone formation"[All Fields]) AND ("biological markers"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "biological markers"[All Fields] OR "marker"[All Fields])
6	("alkaline phosphatase"[MeSH Terms] OR ("alkaline"[All Fields] AND "phosphatase"[All Fields]) OR "alkaline phosphatase"[All Fields]) OR ALP[All Fields]
7	("osteocalcin"[MeSH Terms] OR "osteocalcin"[All Fields]) OR GCO[All Fields]
8	(procollagen type 1) OR (n-terminal propeptide) OR (c-terminal propeptide) OR (P1NP) OR (P1CP)(("procollagen"[MeSH Terms] OR "procollagen"[All Fields]) AND type[All Fields] AND 1[All Fields]) OR (n-terminal[All Fields] AND propeptide[All Fields]) OR (c-terminal[All Fields] AND propeptide[All Fields]) OR P1NP[All Fields] OR P1CP[All Fields]
9	"deoxyypyridinoline"[Supplementary Concept] OR "deoxyypyridinoline"[All Fields]
10	("bone resorption"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "resorption"[All Fields]) OR "bone resorption"[All Fields]) AND ("biological markers"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "biological markers"[All Fields] OR "marker"[All Fields])
11	(c-terminal[All Fields] AND telopeptide[All Fields]) OR CTX[All Fields] OR "glutamyl-lysyl-alanyl-histidyl-aspartyl-glycyl-glycyl-arginine"[Supplementary Concept] OR ("glutamyl-lysyl-alanyl-histidyl-aspartyl-glycyl-glycyl-arginine"[All Fields] OR "crosslaps"[All Fields])
12	("collagen type I trimeric cross-linked peptide"[Supplementary Concept] OR "collagen type I trimeric cross-linked peptide"[All Fields] OR "n telopeptide"[All Fields]) OR NTX[All Fields]
13	"tartrate-resistant acid phosphatase"[Supplementary Concept] OR "tartrate-resistant acid phosphatase"[All Fields] OR "tracp"[All Fields]
14	#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)
15	#14 AND "humans"[MeSH Terms]

JDreamIII

#	検索式
1	うんしゅうみかん OR ウンシュウミカン OR 温州みかん OR 温州ミカン OR 温州蜜柑 OR citrus unshiu OR satsuma mandarin
2	クリプトキササンチン OR β -クリプトキササンチン OR cryptoxanthin OR β -cryptoxanthin
3	#1 OR #2

別紙様式 (V) - 4

4	#3 AND ヒト/CT
5	#4 AND a1/dT
6	骨 OR bone
7	骨代謝マーカー
8	骨形成マーカー OR (formation marker) OR (bone formation marker)
9	オステオカルシン OR osteocalcin OR (carboxylated osteocalcin) OR GCO
10	骨型アルカリフォスファターゼ OR (alkaline phosphatase) OR (bone-specific alkaline phosphatase) OR ALP OR BAP
11	"PICP"/ST OR "PICP"/ST OR I型プロコラーゲン-C-プロペプチド
12	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド OR "PINP"/ST OR "PINP"/ST
13	デオキシピリジノリン+deoxypyridinoline OR "DPD"/ST
14	骨吸収マーカー OR (resorption marker) OR (bone resorption marker)
15	I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド OR NTX
16	I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド OR CTX
17	酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ OR TRACP
18	#5 AND (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)

CT : シソーラス用語、A1/DT : 原著論文

医中誌 Web

#	検索式
1	(ミカン属/TH or ウンシュウミカン/AL) or うんしゅうみかん/AL or 温州みかん/AL or 温州ミカン/AL or 温州蜜柑/AL or ((ミカン属/TH or citrus/AL) and unshiu/AL) or (satsuma/AL and mandarin/AL)
2	(Cryptoxanthins/TH or クリプトキササンチン/AL) or β -クリプトキササンチン/AL or (Cryptoxanthins/TH or cryptoxanthin/AL) or (Cryptoxanthins/TH or β -cryptoxanthin/AL)
3	#1 or #2
4	#3 and (ヒト/TH or ヒト/AL)
5	#4 and PT=原著論文
6	(骨/TH or 骨/AL) or (骨/TH or bone/AL)
7	骨代謝マーカー/AL
8	骨形成マーカー/AL or (formation/AL and (標識/TH or marker/AL)) or ((骨/TH or bone/AL) and formation/AL and (標識/TH or marker/AL))
9	(Osteocalcin/TH or オステオカルシン/AL) or (Osteocalcin/TH or osteocalcin/AL) or (carboxylated/AL and (Osteocalcin/TH or osteocalcin/AL)) or GCO/AL

10	骨型アルカリフォスファターゼ/AL or (alkaline/AL and ("Phosphoric Monoester Hydrolases"/TH or phosphatase/AL)) or (bone-specific/AL and alkaline/AL and ("Phosphoric Monoester Hydrolases"/TH or phosphatase/AL)) or ("Alkaline Phosphatase"/TH or ALP/AL) or BAP/AL
11	("Procollagen Type I Carboxy Terminal Peptide"/TH or p1cp/AL) or ("Procollagen Type I Carboxy Terminal Peptide"/TH or picp/AL)
12	("Procollagen Type I Carboxy Terminal Peptide"/TH or I型プロコラーゲン-C-プロペプチド/AL)
13	#11 or #12
14	("Procollagen Type I N-Terminal Peptide"/TH or I型プロコラーゲン-N-プロペプチド/AL)
15	("Procollagen Type I N-Terminal Peptide"/TH or p1np/AL) or ("Procollagen Type I N-Terminal Peptide"/TH or pinp/AL)
16	#14 or #15
17	(Deoxypyridinoline/TH or デオキシピリジノリン/AL) or (Deoxypyridinoline/TH or deoxypyridinoline/AL)
18	("Dihydropyrimidine Dehydrogenase (NADP+)"/TH or DPD/AL)
19	#17 or #18
20	骨吸収マーカー/AL or ((吸収/TH or resorption/AL) and (標識/TH or marker/AL)) or ((骨/TH or bone/AL) and (吸収/TH or resorption/AL) and (標識/TH or marker/AL))
21	("NTx Teloepitope"/TH or i型コラーゲン架橋 n-テロペプチド/AL)
22	NTX/AL
23	#21 or #22
24	("CTx Teloepitope"/TH or i型コラーゲン架橋 c-テロペプチド/AL)
25	(Cefotaxime/TH or CTX/AL)
26	#24 or #25
27	("Tartrate-Resistant Acid Phosphatase"/TH or 酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ/AL)
28	("Tartrate-Resistant Acid Phosphatase"/TH or TRACP/AL)
29	#27 or #28
30	#5 and (#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #13 or #16 or #19 or #20 or #23 or #26 or #29)

研究の選択

適格基準及び除外基準に基づき、農林水産物の機能性調査部会のレビューワー3名が、文献のスクリーニングを実施した。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た。採用文献は、別紙様式 (V)

-7 に、除外文献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 臨床試験登録情報を確認し、別紙様式 (V) -9 に記載した。

データの収集プロセス

採用された文献より、農林水産物の機能性調査部会のレビューワー3名が実施し、採用文献リスト (別紙様式 (V) -7 に基づいて記載したものを確認した。

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、論文の利益相反情報を別紙様式 (V) -7 に記載した。各文献における骨の健康維持機能に係る効果指標及びその結果を、別紙様式 (V) -11a-2 に記載した。

個別の研究のバイアスリスク

採用文献の論文の質の評価は、「ヒト介入試験の「論文の質」の評価採点表」((公財) 日本健康・栄養食品協会作成、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

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。

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。

全研究のバイアスリスク

別紙様式 (V) -13a 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。

追加的解析

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 (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（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の前後差のいずれか又はその両方で有意確率が 5%未満の場合をいう。

効果なし：効果指標（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）で介入群と対照群の群間差及びベースラインと介入後の前後差のいずれも有意確率が 10%以上の場合をいう。

判定保留：必ずしも「効果あり」、「効果なし」とはいえない場合、あるいは効果指標（骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇）で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の前後差のいずれか又はその両方で有意確率が 5%以上、10%未満の場合をいう。

負の効果あり：効果指標（骨吸収マーカーの上昇、骨形成マーカーの低下）で介入群と対照群の群間差又はベースラインと介入後の前後差のいずれか又はその両方で有意確率が 5%未満の場合をいう。

研究レビューの総合評価は、5名の学識経験者からなる農林水産物の機能性評価委員会にて行った。(公財)日本健康・栄養食品協会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
- 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

Ⅲ 結果

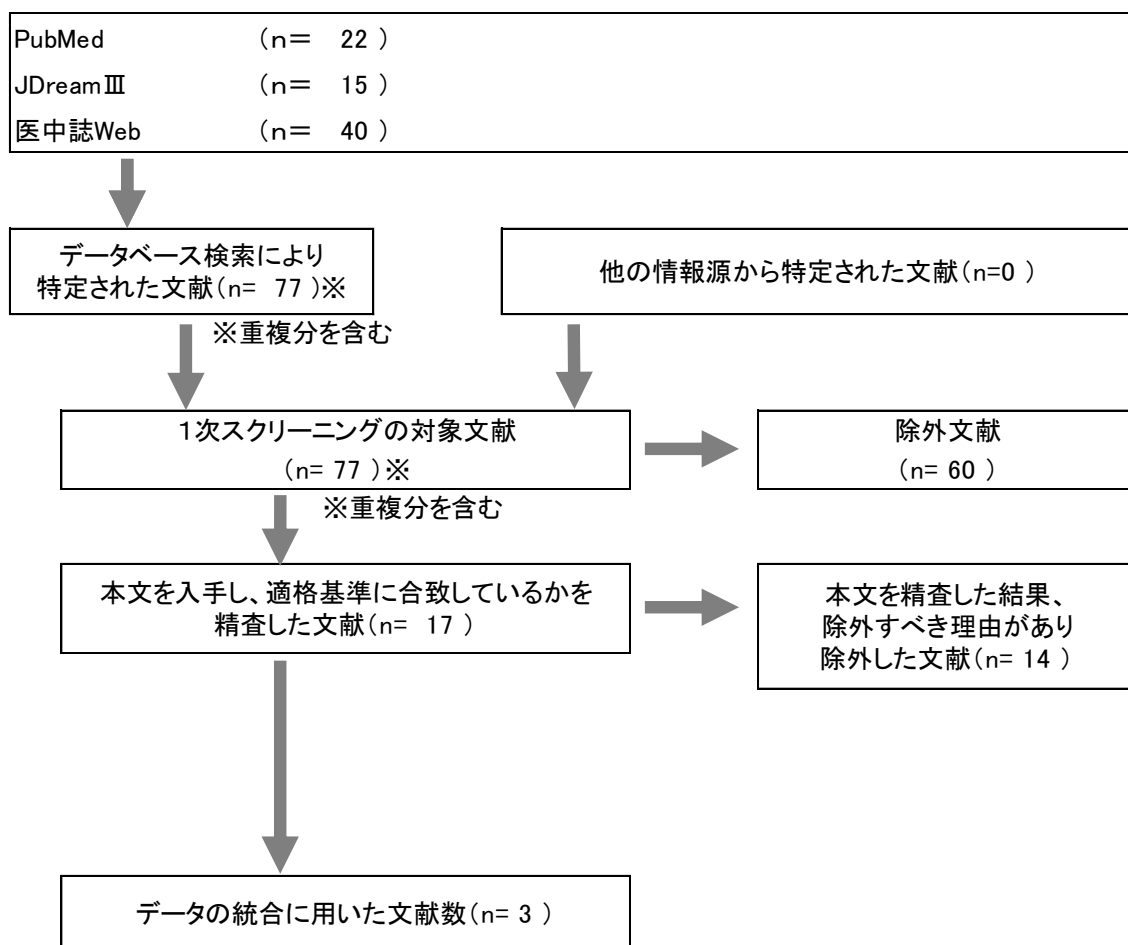
研究の選択

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 22 報、JDreamⅢからは 15 報、医中誌 Web からは 40 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 77 報 (重複分を含む) であった。

適格基準に合致しない文献、重複文献を除外した結果、60 報の文献が除外された。残りの 17 報の文献については、該当文献を入手した上で、本文の内容を精査し、採用文献と除外文献に分別した。その結果、さらに 14 報の文献が除外され (別紙様式 (V) -8)、最終的に 3 報の文献が採用された。

メタアナリシスは実施せず、3 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 臨床試験登録情報を確認したところ 6 件が抽出されたが、本レビューのアウトカムに適合する未報告研究は確認されなかったため、別紙様式 (V) -9 にその旨記載した。

文献検索フローチャート (別紙様式 (V) -6)



研究の特性

適格基準に合致する 3 報の文献を採用した。採用文献 3 報の研究特性は別紙様式 (V) -7 に記載した。1 報は日本語で記載された RCT 論文で、残りの 2 報は英語で記載された RCT 論文、RCT 以外の論文であった。3 報の論文の質は、QL1 が 1 報 (文献 1)、QL2 が 2 報 (文献 2、3) であった。報数のまとめは以下のとおり。

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	3 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: 3 報	QL1:	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2:	1 報	1 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

採用文献は、健常な男女を対象としたものが 2 報、残り 1 報は健常な閉経後女性を対象としたものであった。3 報とも日本人を対象とした試験であった。

各文献における PICO 等の詳細については、別紙様式 (V) -7 に記載した。

研究内のバイアスリスク

各文献の論文の質 (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。

「選択バイアス」は、採用文献 3 報中、1 報 (文献 2) が非ランダム化試験であり、1 報 (文献 3) はランダム化の方法の記載不十分であった。「盲検性バイアス」は、3 報中 1 報は非盲検、2 報は二重盲検であるが盲検方法について記載がなかった。「症例減少バイアス」は、1 報が ITT 解析で、1 報は PPS 解析、1 報は記載がなかった。「不完全アウトカムデータ」は 1 報が脱落者 3 名を除いた解析であり、1 報は脱落に関する記載や解析対象者数の記載がなかった。「選択的アウトカム報告」は 1 報で一部のアウトカムデータのみが記載されていた。「その他のバイアス」は 2 報で試験品の提供や著者に試験品の製造企業が含まれていた。以上のことを総合的に評価した結果、バイアスリスクは中(-1)から高(-2)と評価した。

非直接性について、対象は、採用文献 3 報中 1 報 (文献 3) が閉経後の健常女性で、2 報は健常成人であった。介入については、2 報が β -クリプトキサンチンを含む飲料であったが、1 報 (文献 3) はカプセル中に含まれる β -クリプトキサンチンに関する製法の記述が不十分であったため中(-1)とした。対照は、1 報 (文献 2) がプラセボ設定のない試験であったが 2 水準で用量相関が認められており、評価を中/ 疑い (-1) とした。アウトカムは、2 報 (文献 1、2) が群間で有意差があったが、1 報 (文献 3) は前後差のみ有意であった。以上の結果を総合的に評価した結果、3 報の非直接性は低(0)から中(-1)と判断した。

個別の研究の結果

採用文献は、「効果あり」とする文献 3 報 (QL1 : RCT 1 報、QL2 : RCT 以外 1 報、RCT1 報) であった。3 報ともに、 β -クリプトキサンチンの摂取により健常者において骨の健康維持に関わる代謝マーカーに有意な改善が確認された。

各文献で用いられた効果指標及びその結果を別紙様式 (V) -11a-2 に示した。また、採用された文献 3 報の研究結果の概略及び「論文の質の評価」の結果をそれぞれ下記に示した。

【採用文献 1】論文の質の評価 : QL1 (効果あり)

日本人健常者 90 名において、プラセボ、1.5mg/日、3.0mg/日及び 6.0mg/日 (ウンシュウミカンより分離した β -クリプトキサンチン強化飲料として) の β -クリプトキサンチンの 56 日間反復摂取試験で各種骨代謝マーカーを測定した。その結果、3.0mg/日、6.0mg/日摂取群において、56 日間摂取で摂取前、及びプラセボ群との比較で、いずれも骨形成マーカー (血清骨型 ALP 活性、血清 GCO 濃度) が有意に上昇し、さらに骨吸収マーカー (血清骨型 TRAP 活性、血清 NTX 濃度) が有意に低下した。

【採用文献 2】論文の質の評価 : QL2 (効果あり)

日本人健常者 21 名において、1.54mg/日 (市販ウンシュウミカンジュースとして) 及び 2.88mg/日 (ウンシュウミカンより分離した β -クリプトキサンチン強化飲料として) の β -クリプトキサンチンの 56 日間反復摂取試験で各種骨代謝マーカーを測定。その結果、1.54mg/日摂取群 (市販ジュース群) では摂取前と比較して、28 日及び 56 日間摂取で骨形成マーカーである血清 GCO (γ -カルボキシル

化オステオカルシン) 濃度の有意な上昇、56 日間の摂取で骨吸収マーカーである血清骨型 TRAP (酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ) 活性が有意に低下した。

また、強化飲料では 28 日間、56 日間のいずれも摂取前と比較して、血清 GCO 濃度が有意に上昇し、骨吸収マーカーである血清骨型 TRAP 活性及び血清 NTX (I 型コラーゲン N-テロペプチド) 濃度は有意に低下した。また、2.88mg/日摂取群 (強化飲料) は、1.54mg 摂取群 (市販ジュース) と比較しても、血清骨型 TRAP 活性及び血清 NTX (I 型コラーゲン N-テロペプチド) 濃度は、有意に低下した。

【採用文献 3】論文の質の評価：QL2 (効果あり)

閉経後日本人女性 21 名において、プラセボ、0.3mg/日および 1.2mg/日の β -クリプトキサンチン (ウンシュウミカンより分離した β -クリプトキサンチンを含むカプセルとして) の 12 週間摂取試験で各種骨代謝マーカーを測定。その結果、0.3mg/日および 1.2mg/日摂取群での前後比較では、骨形成マーカーである血清中の骨型 ALP (アルカリフォスファターゼ) の有意な上昇があった。骨吸収マーカーである尿中 DPD は 1.2mg/日摂取群で摂取前と比較して減少傾向であった。

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。

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。

【RCT 論文のバイアスリスク】

「バイアスリスク」については、RCT 論文 2 報についてまとめの評価が中 (-1) および高 (-2) であったが、2 報とも二重盲検試験で質の評価が QL1、QL2 であったため、エビデンス総体のバイアスリスクは中 (-1) と評価した。

「非直接性」は、1 報の介入で中 (-1) であったため、エビデンス総体の非直接性は中 (-1) と評価した。

「不精確」については、1 報で 1 群の被験者数が 10 名以下であったことから、高 (-2) と評価した。

「非一貫性」については、低 (0) と評価した。

「その他」のバイアスについては、被験物入手に関する記載がなかったこと、また、UMIN-CTR に登録された研究報告には本研究レビューのアウトカムに適合する未報告研究は確認されなかったが (別紙様式 (V) -9)、出版バイアスの可能性は否定できないため、中 (-1) と評価した。

【RCT 以外の論文のバイアスリスク】

「バイアスリスク」については、採用文献が 1 報 (文献 2) で高 (-2) であったため、エビデンス総体のバイアスリスクは高 (-2) と評価した。

「非直接性」は、1 報のまとめの評価は低 (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」及び「非一貫性」については、低 (0) と評価した。

「その他」のバイアスについては、出版バイアスの可能性が否定できないため、中(-1)と評価した。

追加的解析

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

農林水産物の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「骨代謝マーカーの変化による骨の健康維持」に対する評価結果は、以下の通りであった。

科学的根拠レベルの総合評価 (エビデンスの強さ) : B

「研究タイプ、質、数」の目安 : C

一貫性の目安 : B

IV 考察

エビデンスの要約、限界

【研究レビューの結果】

3報中2報において、 β -クリプトキサンチンの1.54~6.0mg/日、4週から8週間の摂取により骨吸収マーカー値が低下することが確認された。また、3報において β -クリプトキサンチンの0.3~6.0mg/日、4週から12週間の摂取により骨形成マーカー値が上昇することが確認された。

ただし、最も低い用量(0.3mg/日)で有効性が得られた試験では、閉経後女性のみを対象に、複数の骨代謝マーカーを測定していたが、そのうち1つのマーカー(骨型ALP)においてのみ有意な変化(上昇)を示していたこと、さらに症例減少バイアスの観点からも、その効果は限定的なものといえる。

文献2においては、1.54~2.88mg/日であったが、1.54mg/日摂取では1つマーカー(血清TRAP)のみ有意(低下)であったためその摂取量は限定的と考えられた。最も多くの代謝マーカーで有意差が確認された水準は、3.0と6.0mg/日であった(文献1)。

以上の結果、エビデンス総体としての質は高く、健常者において β -クリプトキサンチンの3.0~6.0mg/日、4週から12週間程度の摂取は、対照食群と比較して骨代謝マーカーを変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)させる肯定的根拠があると考えられた。

【食品の性状および機能性関与成分の定性的性状】

採用文献3報のうち、2報(文献1、2)はいずれもウンシュウミカンジュース形態で摂取しており、機能性関与成分である β -クリプトキサンチンの製法については文献中での具体的記載はなかったが、当該文献の共著者へ確認を行ったところ、ウンシュウミカン果汁から遠心分離により物理的に β -クリプトキサンチンを多く含むウンシュウミカン果汁を得たものであり、化学的に抽出、合成、加工したものではないことが確認できた。よって、文献からのエビデンスと本品に含まれる β -クリプトキサンチンとの同等性は高いと考えられた。

残りの1報(文献3)についても、ウンシュウミカン由来の β -クリプトキサンチン抽出物が用いられていた。

【対象者】

採用文献はいずれも日本人を対象とした試験であり、日本人への外挿性は問題ないと考えられた。

【1日当たりの摂取目安量】

採用した文献3報において効果が確認されたβ-クリプトキサンチンの摂取量は、0.3~6.0mg/日であった(※)。最も低い用量効果が確認されたのは0.3mg/日であったが(文献3)、これは、閉経後女性のみを対象に、複数の骨代謝マーカーを測定していたが、そのうち1つのマーカー(骨型ALP)においてのみ有意な変化(上昇)を示していたことから、その効果は限定的なものと考えられた。文献2においては、1.54~2.88mg/日であったが、1.54mg/日摂取では1つマーカー(血清TRAP)のみ有意(低下)であったためその摂取量は限定的と考えられた。

最も多くの代謝マーカーで有意差が確認された水準は、3.0と6.0mg/日であった(文献1)。これらより、β-クリプトキサンチン3.0mg/日以上摂取により、骨の健康維持に有効であると考えられる。

なお、普通サイズのウンシュウミカン1個(100gとして試算)には、Satsumaマンダリンは1.348~1.947mg/個、Sagaマンダリンは1.13~1.38mg/個のβ-クリプトキサンチンが含まれており(参考文献1)、品種によりβ-クリプトキサンチンの含有量は異なる。従って、ウンシュウミカンに1mg/個のβ-クリプトキサンチンが含まれているとすると、β-クリプトキサンチンを3mg/日以上摂取するには、ウンシュウミカン3個/日以上摂取が必要となる。

※文献1:

骨代謝マーカーで有意差が確認された水準は、1.5、3.0、および6.0mg/日。

文献2:

骨代謝マーカーで有意差が確認された水準は、1.54および2.88mg/日。

文献3:

骨代謝マーカーで有意差が確認された水準は、0.3および1.2mg/日

【摂取期間】

採用した3報のうち、2報(文献1、2)における介入期間は4週~8週間、残りの1報は12週間であった。

以上より、4~12週間程度の継続的な摂取により、効果が得られると考えられた。

【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】

今回の調査で得られた知見は、いずれも骨粗しょう症を発症していない健常者に対して、β-クリプトキサンチンの摂取による骨代謝マーカーの動きを調べたものであるが、骨粗しょう症を発症していない段階においても骨代謝マーカーの変化は骨強度の変化と関連していることが示唆される。(参考文献2、3、4)よって、本研究レビューのアウトカムである「骨代謝マーカーの変化による骨の健康維持」と表示しようとする機能性の関連性は高いと考えられた。

なお、研究レビューの過程において、日本において血中 β -クリプトキサンチン濃度と骨密度 (BMD) 維持との関係、骨粗しょう症及び骨低下症発症率を縦断的に調査している三ヶ日町の前向きコホート研究があり (参考文献 5)、血中 β -クリプトキサンチン濃度と骨の健康維持との相関が確認されている。また、 β -クリプトキサンチンの摂取は血中 β -クリプトキサンチン濃度と相関することが報告されており (参考文献 6、7)、これらのことから、 β -クリプトキサンチンの摂取が骨代謝に働き、骨の健康維持につながるものと示唆された。

以上より、 β -クリプトキサンチンの摂取と骨代謝マーカーを指標とする骨の健康維持との関連性は高いといえる。

結論

本研究レビューのアウトカム「骨代謝マーカーの変化による骨の健康維持」において、有意な変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇) が確認され、骨の健康維持機能の評価において、表示しようとする機能性の関連性は高いと考えられた。

また、採用された文献のいずれも肯定的な結果であったこと、3報中2報の試験品は本品に含まれる β -クリプトキサンチンとの同等性が高かったこと、また、3報とも対象者は健常者であることから、想定する主な対象者とも同等性は高いと考えられた。

以上の結果、採用された文献数が少なくさらにエビデンスの充実が必要ではあるもの、健常者において、ウンシュウミカンに含まれる β -クリプトキサンチンの継続的な摂取は、骨代謝マーカーの変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇) 効果において肯定的な科学的根拠 (エビデンスの強さ: B) を有しており、表示しようとする機能性として「本品には β -クリプトキサンチンが含まれています。 β -クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。」は適切であると考えられた。

V 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

資金源

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「機能性食品開発プロジェクト」における課題番号C1「機能性を持つ農林水産物のデータベースの構築及び個人の健康状態に応じた栄養指導システムの開発」を委託された、公益財団法人日本健康・栄養食品協会が実施した。なお、機能性評価委員会の委員と β -クリプトキサンチンを取扱う事業者等との利益相反はないことを確認した。

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 農林水産物の機能性調査部会のレビューワー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：(公財) 日本健康・栄養食品協会 農林水産物の機能性評価委員会

（農学、薬学、統計学等に係る各分野の学識経験者 5 名）

VI 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。
- あまり準拠できていない項目もある。（食品表示基準の施行後 1 年を超えない日までに、PRISMA 声明チェックリストに準拠した資料との差し替えが必要）

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	三ヶ日みかん
機能性 関与成分名	β-クリプトキサンチン
表示しようとする 機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

タイトル	ウンシュウミカンに含まれるβ-クリプトキサンチンの摂取による骨の健康維持に関する研究レビュー
リサーチ クエスチョン	健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)において、β-クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)させるか?

データベース	PubMed
日付	2015.10.23
検索者	(公財)日本健康・栄養食品協会

#	検索式	文献数
1	("citrous"[All Fields] OR "citrus"[MeSH Terms] OR "citrus"[All Fields]) AND unshiu[All Fields] OR (satsuma[All Fields] AND mandarin[All Fields])	213
2	"cryptoxanthins"[MeSH Terms] OR "cryptoxanthins"[All Fields] OR "cryptoxanthin"[All Fields]	1,127
3	#1 OR #2	1,319
4	("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields])	1,058,136
5	("osteogenesis"[MeSH Terms] OR "osteogenesis"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "formation"[All Fields]) OR "bone formation"[All Fields]) AND ("biological markers"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "biological markers"[All Fields] OR "marker"[All Fields])	9,760
6	("alkaline phosphatase"[MeSH Terms] OR ("alkaline"[All Fields] AND "phosphatase"[All Fields]) OR "alkaline phosphatase"[All Fields]) OR ALP[All Fields]	83,516
7	("osteocalcin"[MeSH Terms] OR "osteocalcin"[All Fields]) OR GCO[All Fields]	14,893
8	(procollagen type 1) OR (n-terminal propeptide) OR (c-terminal propeptide) OR (P1NP) OR (P1CP) (("procollagen"[MeSH Terms] OR "procollagen"[All Fields]) AND type[All Fields] AND 1[All Fields]) OR (n-terminal[All Fields] AND propeptide[All Fields]) OR (c-terminal[All Fields] AND propeptide[All Fields]) OR P1NP[All Fields] OR P1CP[All Fields]	6,072
9	"deoxypyridinoline"[Supplementary Concept] OR "deoxypyridinoline"[All Fields]	2,326

10	("bone resorption"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "resorption"[All Fields]) OR "bone resorption"[All Fields]) AND ("biological markers"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "markers"[All Fields]) OR "biological markers"[All Fields] OR "marker"[All Fields])	5,589
11	(c-terminal[All Fields] AND telopeptide[All Fields]) OR CTX[All Fields] OR "glutamyl-lysyl-alanyl-histidyl-aspartyl-glycyl-glycyl-arginine"[Supplementary Concept] OR ("glutamyl-lysyl-alanyl-histidyl-aspartyl-glycyl-glycyl-arginine"[All Fields] OR "crosslaps"[All Fields])	8,771
12	("collagen type I trimeric cross-linked peptide"[Supplementary Concept] OR "collagen type I trimeric cross-linked peptide"[All Fields] OR "n telopeptide"[All Fields]) OR NTX[All Fields]	3,777
13	"tartrate-resistant acid phosphatase"[Supplementary Concept] OR "tartrate-resistant acid phosphatase"[All Fields] OR "tracp"[All Fields]	4,390
14	#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	39
15	#14 AND "humans"[MeSH Terms]	22

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 (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	三ヶ日みかん
機能性 関与成分名	β-クリプトキサンチン
表示しようとする 機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

タイトル	ウンシュウミカンに含まれるβ-クリプトキサンチンの摂取による骨の健康維持に関する研究レビュー
リサーチ クエスチョン	健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)において、β-クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)させるか?

データベース	JDreamⅢ (JSTPlus+JST7580+JMEDPlus)
日付	2015.10.28
検索者	(公財)日本健康・栄養食品協会

#	検索式	文献数
1	うんしゅうみかん OR ウンシュウミカン OR 温州みかん OR 温州ミカン OR 温州蜜柑 OR citrus unshiu OR satsuma mandarin	9,530
2	クリプトキサンチン OR β-クリプトキサンチン OR cryptoxanthin OR β-cryptoxanthin	1,656
3	#1 OR #2	10,837
4	#3 AND ヒト/CT	351
5	#4 AND a1/dT	186
6	骨 OR bone	1,788,163
7	骨代謝マーカー	4,612
8	骨形成マーカー OR (formation marker) OR (bone formation marker)	3,062
9	オステオカルシン OR osteocalcin OR (carboxylated osteocalcin) OR GCO	19,180
10	骨型アルカリフォスファターゼ OR (alkaline phosphatase) OR (bone-specific alkaline phosphatase) OR ALP OR BAP	223,257
11	"P1CP"/ST OR "PICP"/ST OR I型プロコラーゲン-C-プロペプチド	151
12	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド OR "P1NP"/ST OR "PINP"/ST	258
13	デオキシピリジノリン+deoxypyridinoline OR "DPD"/ST	1,841
14	骨吸収マーカー OR (resorption marker) OR (bone resorption marker)	1,532
15	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド OR NTX	2,798
16	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド OR CTX	3,871
17	酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ OR TRACP	608
18	#5 AND (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)	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 (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	三ヶ日みかん
機能性 関与成分名	β -クリプトキサンチン
表示しようとする 機能性	本品には β -クリプトキサンチンが含まれます。 β -クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

タイトル	ウンシュウミカンに含まれる β -クリプトキサンチンの摂取による骨の健康維持に関する研究レビュー
リサーチ クエスチョン	健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)において、 β -クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)させるか?

データベース	医中誌Web
日付	2015.11.10
検索者	(公財)日本健康・栄養食品協会

#	検索式	文献数
1	(ミカン属/TH or ウンシュウミカン/AL) or うんしゅうみかん/AL or 温州みかん/AL or 温州ミカン/AL or 温州蜜柑/AL or ((ミカン属/TH or citrus/AL) and unshiu/AL) or (satsuma/AL and mandarin/AL)	2,194
2	(Cryptoxanthins/TH or クリプトキサンチン/AL) or β -クリプトキサンチン/AL or (Cryptoxanthins/TH or cryptoxanthin/AL) or (Cryptoxanthins/TH or β -cryptoxanthin/AL)	262
3	#1 or #2	2,353
4	#3 and (ヒト/TH or ヒト/AL)	1,343
5	#4 and PT=原著論文	369
6	(骨/TH or 骨/AL) or (骨/TH or bone/AL)	819,462
7	骨代謝マーカー/AL	2,945
8	骨形成マーカー/AL or (formation/AL and (標識/TH or marker/AL)) or ((骨/TH or bone/AL) and formation/AL and (標識/TH or marker/AL))	428
9	(Osteocalcin/TH or オステオカルシン/AL) or (Osteocalcin/TH or osteocalcin/AL) or (carboxylated/AL and (Osteocalcin/TH or osteocalcin/AL)) or GCO/AL	3,493
10	骨型アルカリフォスファターゼ/AL or (alkaline/AL and ("Phosphoric Monoester Hydrolases"/TH or phosphatase/AL)) or (bone-specific/AL and alkaline/AL and ("Phosphoric Monoester Hydrolases"/TH or phosphatase/AL)) or ("Alkaline Phosphatase"/TH or ALP/AL) or BAP/AL	84,402
11	("Procollagen Type I Carboxy Terminal Peptide"/TH or p1cp/AL) or ("Procollagen Type I Carboxy Terminal Peptide"/TH or picp/AL)	351
12	("Procollagen Type I Carboxy Terminal Peptide"/TH or I型プロコラーゲン-C-プロペプチド/AL)	225
13	#11 or #12	352
14	("Procollagen Type I N-Terminal Peptide"/TH or I型プロコラーゲン-N-プロペプチド/AL)	290
15	("Procollagen Type I N-Terminal Peptide"/TH or p1np/AL) or ("Procollagen Type I N-Terminal Peptide"/TH or pinp/AL)	382

16	#14 or #15	383
17	(Deoxyypyridinoline/TH or デオキシピリジノリン/AL) or (Deoxyypyridinoline/TH or deoxyypyridinoline/AL)	1,041
18	("Dihydropyrimidine Dehydrogenase (NADP+)"/TH or DPD/AL)	2,003
19	#17 or #18	2,875
20	骨吸収マーカー/AL or ((吸収/TH or resorption/AL) and (標識/TH or marker/AL)) or ((骨/TH or bone/AL) and (吸収/TH or resorption/AL) and (標識/TH or marker/AL))	746
21	("NTx Telopeptide"/TH or i型コラーゲン架橋n-テロペプチド/AL)	1,902
22	NTX/AL	2,119
23	#21 or #22	2,137
24	("CTx Telopeptide"/TH or i型コラーゲン架橋c-テロペプチド/AL)	390
25	(Cefotaxime/TH or CTX/AL)	9,587
26	#24 or #25	9,591
27	("Tartrate-Resistant Acid Phosphatase"/TH or 酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ/AL)	890
28	("Tartrate-Resistant Acid Phosphatase"/TH or TRACP/AL)	900
29	#27 or #28	959
30	#5 and (#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #13 or #16 or #19 or #20 or #23 or #26 or #29)	40

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】

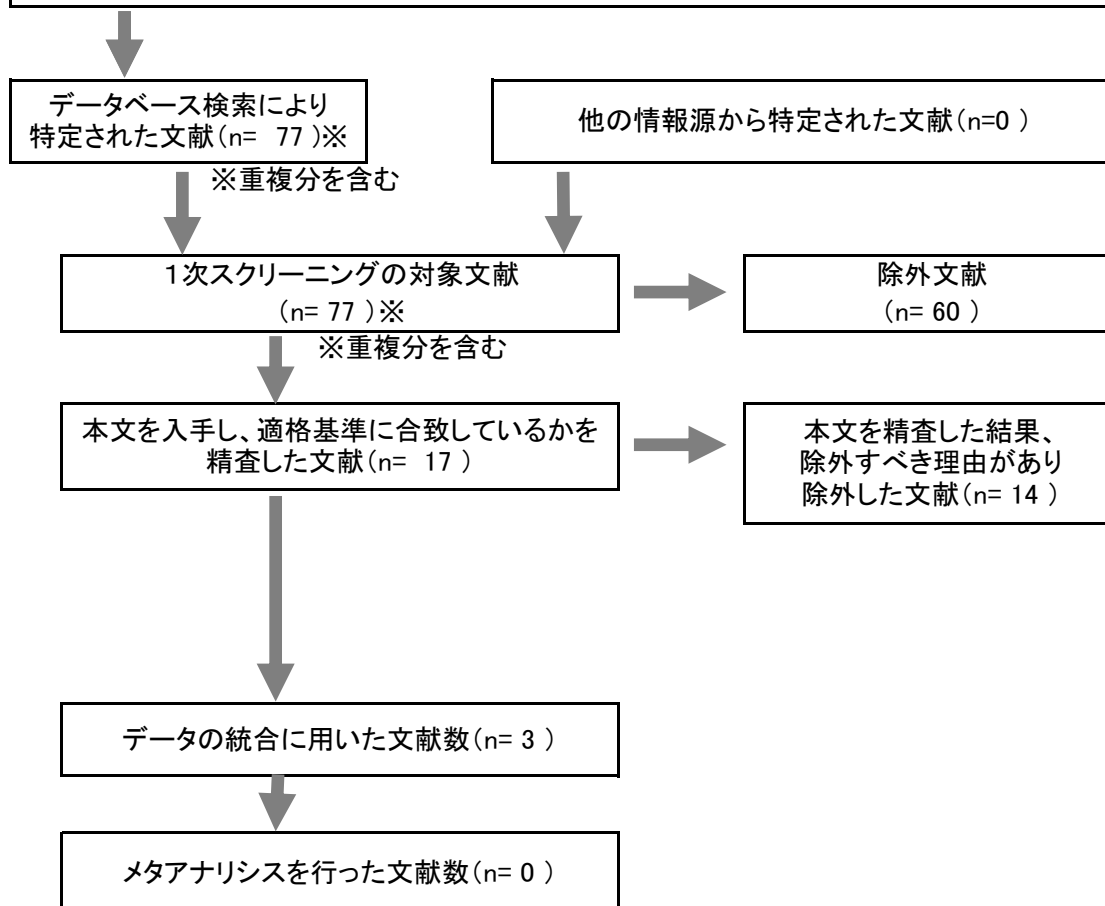
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-6 (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	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β-クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

PubMed	(n= 22)
JDreamⅢ	(n= 15)
医中誌Web	(n= 40)



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。

採用文献リスト

商品名	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β-クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

リサーチクエスチョン	健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)において、β-クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)させるか？
------------	---

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	有害事象	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	Yamaguchi Masayoshi Igarashi Aki Uchiyama Satoshi Sugawara Kuniaki Sumida Takashi Morita Seiichi Ogawa Hiroshi	Journal of health science 52(6), 758-768, 2006-12-01 公益社団法人日本薬学会	Effect of β-Cryptoxanthin on Circulating Bone Metabolic Markers: Intake of Juice (Citrus Unshiu) Supplemented with β-Cryptoxanthin Has an Effect in Menopausal Women	RCT (二重盲検並行群間試験)	【P】健康な成人 【I】β-クリプトキサンチン含有飲料の摂取(低用量、中用量、高用量) 【C】プラセボ 【O】骨代謝系に関する効果(骨形成の改善や骨再吸収の抑制)	・静岡県立大学大学院 生活健康科学研究科 代謝調節学 ・株式会社えひめ飲料 ・総医研 ライフサイエンスセンター	一般的な生物化学的データから肝機能異常、腎機能異常がないと評価された27歳～65歳の健康な成人(90名) (内訳) 男性:19名(32-64歳) 女性:71名 (閉経前女性35名(27歳—50歳) 閉経後女性36名(46歳—65歳)) 群内訳 ・プラセボ群:24名(男性5名、女性19名) ・低用量介入群(1.5mg/200ml):21名(男性4名、女性17名) ・中用量介入群(3.0mg/200ml):22名(男性5名、女性17名) ・高用量介入群(6.0mg/200ml):23名(男性5名、女性18名)	β-クリプトキサンチン含有試験飲料200mlを一日一回、28日間(4週間)あるいは56日間(8週間)摂取 1日あたりのβ-クリプトキサンチン摂取量 ・低用量介入群:1.5mg ・中用量介入群:3.0mg ・高用量介入群:6.0mg ・プラセボ群:0mg	プラセボ飲料(β-クリプトキサンチン含有しない)	ITT *90人試験に参加し、90人を解析	《血清》 β-クリプトキサンチン濃度、γ-カルボキシ化オステオカルシン、骨型アルカリフォスタターゼ、TRACP、I型コラーゲン架橋Nテロペプチド 《尿》 DPD(デオキシピリジノリン)、I型コラーゲン架橋Nテロペプチド、クレアチニン	《血清》 カルシウム、無機リン、γ-GTP、尿素窒素、クレアチニン、血糖値、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール、PTH	記載なし	有	【被験物質】 被験物製造企業から【著者】 著者に被験物製造企業の従業員が含まれる
文献2	Yamaguchi Masayoshi Igarashi Aki Uchiyama Satoshi Morita Seiichi Sugawara Kuniaki Sumida Takashi	Journal of health science 50(6), 619-624, 2004-12-01 (公益社団法人日本薬学会)	Prolonged Intake of Juice (Citrus Unshiu) Reinforced with β-Cryptoxanthin Has an Effect on Circulating Bone Biochemical Markers in Normal Individuals	RCT以外(並行群間試験)	【P】健康な成人 【I】β-クリプトキサンチン含有の通常試験飲料の摂取および成分強化試験飲料の摂取 【C】無 【O】骨代謝マーカーの変化(骨形成の改善や骨再吸収の抑制)	・静岡県立大学大学院 生活健康科学研究科 ・株式会社えひめ飲料	一般的な生物化学的データから肝機能異常、腎機能異常がないと評価された23歳から47歳の健康な成人21名(男性:10名、女性11名) グループ1:(通常飲料摂取群) 10名(男性5名、女性5名) グループ2:(β-クリプトキサンチン強化飲料摂取群) 11名(男性5名、女性6名)	β-クリプトキサンチン含有試験飲料192mlを一日一回、28日間(4週間)あるいは56日間(8週間)摂取 通常試験飲料: β-クリプトキサンチン:1540μg 強化飲料: β-クリプトキサンチン:2880μg	無	不明	血清γ-カルボキシ化オステオカルシン、骨型アルカリフォスタターゼ、TRAP、血清I型コラーゲン架橋Nテロペプチド	血清カルシウム、血清無機リン濃度	記載なし	有	【被験物質】 被験物製造企業から【著者】 著者に被験物製造企業の従業員が含まれる

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	有害事象	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3	土田隆 段塚桜緩香 長田秀幸 向井克之	Jpn Pharmacol Ther(薬理と治療) 2006 34(12) 1343-7	閉経後女性の骨粗鬆症における温州みかん由来β-クリプトキサンチン含有カプセルの用量および有用性の検討	RCT(二重盲検並行群間試験)	【P】閉経後女性 【I】β-クリプトキサンチン含有カプセルの摂取 【C】プラセボ 【O】骨粗鬆症における有効性	磯子中央・脳神経外科病院健康管理センター (桜塚クリニック、セントラル病院、ユニチカ株式会社中央研究所)	閉経後女性24名 解析対象21名 A群(プラセボ) 8名 B群(プラセボカプセルと被験食品カプセル摂取) 8名 C群(被験食品カプセル摂取) 8名	温州みかん由来β-クリプトキサンチン300μgを含むカプセルを12週間摂取 B群:β-クリプトキサンチン:300μg/日(プラセボカプセル3錠および被験食品カプセル1錠) C群:β-クリプトキサンチン:1200μg/日(被験食品カプセル4錠) 被験食品カプセル: β-クリプトキサンチン:300μg/錠 プラセボカプセル: β-クリプトキサンチン:0μg/錠	プラセボ	PPS ※脱落した3名を除く21名を解析	[血液検査:骨代謝マーカー] 血清BGP(オステオカルシン)、血清骨型ALP [尿検査:骨代謝マーカー] 尿中NTX、尿中DPD、尿中CTX	[骨塩定量] 問診(有害事象等、アンケートなどを実施) [体格指数] 身長(初診)、体重、脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧 [血液生化学検査] 総蛋白、アルブミン、GOT、GPT、AL-P、TG、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、LDH、γ-GTP、UA、BUN、クレアチニン、Na、Cl、K、Ca、P、Mg、Fe、空腹時血糖 [血液一般検査] WBC,RBC,HB,Ht、血小板 [特殊検査] β-クリプトキサンチン [尿一般検査] 糖、蛋白、ウロビリノーゲン、沈渣(蛋白養成の場合)	無	有	COIの記載なし

【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	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β -クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品には β -クリプトキサンチンが含まれます。 β -クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Granado-Lorencio F, Lagarda MJ, Garcia-López FJ, Sánchez-Siles LM, Blanco-Navarro I, Alegría A, Pérez-Sacristán B, Garcia-Llatas G, Donoso-Navarro E, Silvestre-Mardomingo RA, Barberá R	Nutr Metab Cardiovasc Dis.:2014;Oct;24(10):1090-6	Effect of β -cryptoxanthin plus phytosterols on cardiovascular risk and bone turnover markers in post-menopausal women: a randomized crossover trial.	プラセボ群を置いておらず、PICOが検証できない。
2	Ermakov IV, Ermakova MR, Rosenberg TD, Gellermann W.	J Biomed Opt. :2013;Nov;18(11):1170-6	Optical detection of carotenoid antioxidants in human bone and surrounding tissue.	介入試験ではない
3	Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Yano M.	PLoS One.:2012;7(12)	High serum carotenoids associated with lower risk for bone loss and osteoporosis in post-menopausal Japanese female subjects: prospective cohort study	コホート研究
4	Granado-Lorencio F, Simal-Antón A, Salazar-Mosteiro J, Herrero-Barbudo C, Donoso-Navarro E, Blanco-Navarro	Obes Surg.:2010;Nov;20(11):1524-9	Time-course changes in bone turnover markers and fat-soluble vitamins after obesity surgery.	コホート研究
5	Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Shimokata H, Yano M.	Osteoporos Int. :2011;Jan;22(1):143-52	Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: findings from post-menopausal Japanese female subjects.	コホート研究
6	Sahni S, Hannan MT, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, Tucker KL.	J Bone Miner Res.:2009;Jun;24(6):1086-94	Protective effect of total carotenoid and lycopene intake on the risk of hip fracture: a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study.	コホート研究
7	Sahni S, Hannan MT, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, Tucker KL.	Am J Clin Nutr. :2009;Jan;89(1):416-24	Inverse association of carotenoid intakes with 4-y change in bone mineral density in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study.	コホート研究
8	Yang Z, Zhang Z, Penniston KL, Binkley N, Tanumihardjo SA.	Int J Vitam Nutr Res.:2008;May;78(3):105-11.	Serum carotenoid concentrations in postmenopausal women from the United States with and without osteoporosis.	介入試験ではない
9	Granado-Lorencio F, Olmedilla-Alonso B, Herrero-Barbudo C, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B.	Osteoporos Int.:2008;May;19(5):717-20	Seasonal variation of serum alpha- and beta-cryptoxanthin and 25-OH-vitamin D(3) in women with osteoporosis.	骨粗しょう症患者の女性が試験対象。
10	Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Yano M.	Osteoporos Int.:2008;Feb;19(2):211-9	Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids.	コホート研究
11	Wang Y, Hodge AM, Wluka AE, English DR, Giles GG, O'Sullivan R, Forbes A, Cicuttini FM.	Arthritis Res Ther.:2007;9(4):R66	Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study.	ビタミンC摂取量と骨の関係をみたもの

12	安藤富士子, 安藤富士子, 今井具子, 加藤友紀, 大塚礼, 下方浩史, 今井具子, 松井康素, 竹村真里枝	日本未病システム学会雑誌:2012;Vol.18 No.2 Page.89-92	血清カロテノイドが2年後の骨粗鬆症/骨量減少発症リスクに及ぼす影響	コホート研究
13	山口正義, 内山聡志, 五十嵐亜紀, 森田誠一, 隅田孝司, 菅原邦明	Osteoporosis Jpn:2005;Vol.13 No.2 Page.351-354	β-クリプトキサンチン含有温州ミカン摂取の骨効果-骨代謝マーカーによる解析-	原著論文ではない
14	Yamaguchi Masayoshi, Igarashi Aki, Morita Seiichi, Sumida Takashi, Sugawara Kuniaki	Journal of Health Science:2005;(1344-9702)51巻6号 Page738-743	β-クリプトキサンチンを含むジュース(Citrus unshiu)を摂取した健常者の血清β-クリプトキサンチンと循環骨代謝マーカーとの関連性	「みかん03」(評価論文として別途採用)の内容を追加で相関解析したもの

【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)-9 (消費者庁の様式例を一部改変)

未報告研究リスト

商品名	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β-クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

UMIN-CTR 臨床試験登録情報を確認したところ、6件が抽出されたが、本レビューのアウトカムに適合する未報告研究は確認されなかった。(検索日:2015/8/11)

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)

【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	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β -クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品には β -クリプトキサンチンが含まれます。 β -クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル
1	Yano M, Kato M, Ikoma Y, Kawasaki A, Fukazawa Y, Sugiura M, Matsumoto H, Oohara Y, Nagao A, Ogawa K.	Food Sci Technol Res., 2005; 11(1):13-18	Quantitation of Carotenoids in Raw and Processed Fruits in Japan
2	果樹研究所カンキツ研究 興津拠点 杉浦 実、	http://www.kasuikyo.jp/text/6-4.html	骨粗鬆症
3	日本骨粗鬆症学会	http://www.josteo.com/ia/guideline/doc/1_1.pdf	骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適性使用ガイドライン(2004年度版)
4	日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、骨粗鬆症財団	http://www.josteo.com/ia/guideline/doc/11_2.pdf	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2011年版)
5	Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Yano M.	PLoS One.2012;7(12)	High serum carotenoids associated with lower risk for bone loss and osteoporosis in post-menopausal Japanese female subjects: prospective cohort study
6	Sugiura M, Kato M, Matsumoto H, Nagao A, Yano M	J Health Sci. 2002;48(4):350-353	Serum concentration of β -cryptoxanthin in reflects the frequency of Satuma mandarin (Citrus unshiu marc.) consumption
7	Sugiura M, Matsumoto H, Kato M, Ikoma Y, Yano M, Nagao A	J Nutr Sci Vitaminol. 2004;50:196-202	Multiple linear regression analysis of the seasonal changes in the serum concentration of β -cryptoxanthin

【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)	
商品名	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β-クリプトキサンチン

表示しようとする機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。
対象	健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
介入	β-クリプトキサンチンの継続的な摂取
対照	対照食品(β-クリプトキサンチンを含有しない加工品等)の摂取

アウトカム	骨代謝マーカーの変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)
-------	-----------------------------------

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						
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			まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	
文献1	Journal of health science 52(6), 758-768, 2006-12-01	RCT(二重盲検並行群間試験)	QL1	評価結果	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0
				コメント			記載不十分	記載不十分	ITT			著者に被験物製造企業の従業員が含まれる。被検物を製造企業						
文献2	Journal of health science 50(6), 619-624, 2004-12-01	RCT以外(並行群間試験)	QL2	評価結果	-2	-2	-2	-2	-1	-1	0	-1	-2	0	0	-1	0	0
				コメント	非ランダム化試験	非ランダム化試験	非盲検	非盲検	記載なし	記載なし			著者に被験物製造企業の従業員が含まれる。被検物を製造企業	非ランダムかつ非盲検			プラセボを置いていない。但し2水準で用量相関あり。	
文献3	Jpn Pharmacol Ther(薬理と治療) 2006 34(12) 1343-7	RCT(二重盲検並行群間試験)	QL2	評価結果	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-2	-1	-2	0	-1	0	0	-1
				コメント	記載不十分	記載不十分	記載不十分	記載不十分	PPS	脱落者3名を除いた解析	一部のアウトカムのみデータ記載	記載なし	データの解析方法やデータの記載に不備な点あり			被検物質の製法に関する記載が不十分		

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

* 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。

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。

各論文の質評価シート(臨床試験)

商品名	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β-クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。
対象	健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
介入	β-クリプトキサンチンの継続的な摂取
対照	対照食品(β-クリプトキサンチンを含有しない加工品等)の摂取
アウトカム	骨代謝マーカーの変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)

個別研究				各群の前後の値											
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	コメント
文献1	Journal of health science 52(6), 758-768, 2006-12-01	RCT (二重盲検並行群間試験)	QL1	血清 骨型アルカリフォスファターゼ (U/L) mean±SEM	—	—	—	28days: NS 56days: NS	—	—	—	【低用量群】 28days: NS 56days: NS 【中用量群】 28days: NS 56days: <0.01 【高用量群】 28days: NS 56days: <0.01	—	【低用量群】 28days: NS 56days: NS 【中用量群】 28days: NS 56days: <0.01 【高用量群】 28days: NS 56days: <0.01	中、高用量群は対照群と比較して有意な増加
				血清 γ-カルボキシル化オステオカルシン (ng/ml) mean±SEM	—	—	—	28days: NS 56days: NS	—	—	—	【低用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01 【中用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01 【高用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01	—	【低用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01 【中用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01 【高用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01	介入群は全ての摂取量で対照群と比較して有意な増加
				血清 TRACP (U/L) mean±SEM	—	—	—	28days: NS 56days: NS	—	—	—	【低用量群】 28days: NS 56days: <0.01 【中用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01 【高用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01	—	【低用量群】 28days: NS 56days: NS 【中用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01 【高用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01	中、高用量群は対照群と比較して有意な増加、介入群は全ての摂取量で介入前より有意な増加
				血清 I型コラーゲン架橋 Nテロペプチド (nmol BCE/L) mean±SEM	—	—	—	28days: NS 56days: NS	—	—	—	【低用量群】 28days: NS 56days: <0.01 【中用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01 【高用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01	—	【低用量群】 28days: NS 56days: <0.01 【中用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01 【高用量群】 28days: <0.01 56days: <0.01	介入群は全ての摂取量で対照群と比較して有意な増加

個別研究				各群の前後の値								介入群vs対 照群 平均差	p値	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			
文献2	Journal of health science 50(6), 619-624, 2004-12- 01	RCT以外 (並行群間 試験)	QL2	血清 骨型アルカリ フォスファターゼ (U/L) mean±SEM	—	—	—	—	—	—	—	—	【通常飲料】 28days: NS 56days: NS 【強化飲料】 28days: NS 56days: NS	—	28days: NS 56days: NS	通常飲料、強化飲料ともに有意な変化なし		
				血清 γ -カルボキシル化 オステオカルシン (ng/ml) mean±SEM	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	【通常飲料】 28days: <0.05 56days: <0.01 【強化飲料】 28days: <0.05 56days: <0.05	—	28days: NS 56days: NS	通常飲料、強化飲料ともに、介入前と比べ有意に増加。 通常飲料と強化飲料の間では有意な変化なし
				血清TRAP (U/L) mean±SEM	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	【通常飲料】 28days: NS 56days: <0.01 【強化飲料】 28days: <0.01 56days: <0.01	—	28days: <0.01 56days: <0.01	通常飲料は介入前と比べ、56日後で有意な減少 強化飲料は介入前と比べ、28、56日後で有意な減少 強化飲料は通常飲料と比較して28、56日後で有意な減少
				血清 I 型コラーゲン架橋 Nテロペプチド (nmol BCE/L) mean±SEM	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	【通常飲料】 28days: NS 56days: NS 【強化飲料】 28days: <0.01 56days: <0.01	—	28days: <0.01 56days: <0.01	通常飲料は有意な変化なし 強化飲料は介入前と比べ、28、56日後で有意な減少
文献3	Jpn Pharmacol Ther(薬理 と治療) 2006 34(12) 1343-7	RCT(二重 盲検並行群 間試験)	QL2	骨型ALP (単位の記載なし)	26.65±5.161	28.87±4.808	2.22±1.928	—	【300 μ g】 27.29±6.677 【1200 μ g】 28.51±7.331	【300 μ g】 29.87±6.128 【1200 μ g】 31.93±8.207	【300 μ g】 2.59±2.494 【1200 μ g】 3.41±3.670	【300 μ g】 0.039 【1200 μ g】 0.020	【300 μ g】 1.96 【1200 μ g】 1.19	—	—	300 μ g、1200 μ g群で介入前に比べて有意な上昇		
				尿中NTX (単位の記載なし)	—	—	—	NS	—	—	—	—	NS	—	NS	有意な変化なし (データ記載はなく、本文にコメントがある)		
				尿中DPD (nmol/L) mean±SE	—	—	—	—	—	—	—	—	【300 μ g】 — 【1200 μ g】 -44.43±88.146	【300 μ g】 NS 【1200 μ g】 <0.10 ※検定方法をFisher のPLSDに変更し、有 意水準は10%	—	NS	1200 μ g群において、介入前に比べて大きく減少したが、Tukey-Kramer検定では有意差は認められなかった。FisherのPLSD検定を用いて解析した結果、減少傾向が認められた。	
				骨密度 (単位およびSD・SEの 別の記載なし)	—	—	—	NS	—	—	—	—	NS	—	NS	有意な変化なし (データ記載はなく、本文にコメントがある)		

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

【閲覧に当たった際の注意】

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	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β-クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。
対象	健康者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
介入	β-クリプトキサンチンの継続的な摂取
対照	対照食品(β-クリプトキサンチンを含むしない加工品等)の摂取

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
骨代謝マーカーの変化 (骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)	RCT /2報	評価結果	-1	-1	-2	0	-1		B	農林水産物の機能性評価委員会による総合評価結果
		コメント	データの解析方法やデータの記載に不備な点が見られた。	被検物質の製法に関する記載が不十分。	1群n数が10名以下のものあり。	UMIN-CTRに事前登録された未研究報告は確認されなかったが、出版バイアスの可能性は否定できない。				
	RCT以外 /1報	評価結果	-2	0	0	0	-1			
		コメント	非ランダム試験である。			UMIN-CTRに事前登録された未研究報告は確認されなかったが、出版バイアスの可能性は否定できない。				

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

* 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	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β-クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

リサーチ クエスション	健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)において、β-クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)させるか？
----------------	---

P	健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)
I(E)	β-クリプトキサンチンの継続的な摂取
C	対照食品(β-クリプトキサンチンを含有しない加工品等)の摂取

O1	骨代謝マーカーの変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)
バイアスリスクの まとめ	RCT論文については2報とも質が高い二重盲検試験であり、中(-1)と評価した。RCT以外の論文1報はまとめと同様高(-2)評価した。
非直接性の まとめ	RCT論文の非直接性は1報が中(-1)であり、エビデンス総体の評価は中(-1)とした。RCT以外の論文は低(0)と評価した。
非一貫性その他 のまとめ	採用文献3報全てで「効果あり」とする文献で、「非一貫性」は低(0)と評価した。 「その他」のバイアスについては、被験物入手に関する記載がなかったこと、また、UMIN-CTRの検索では未報告研究は確認されなかったが、出版バイアスの可能性は否定できないため、中(-1)と評価した。
コメント	農林水産物の機能性評価委員会による評価結果は、以下の通りである。 科学的根拠レベル総合評価(エビデンスの強さ):B 「研究タイプ、質、数」の目安:C 一貫性の目安: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。

総合評価用集計表

商品名	三ヶ日みかん
機能性関与成分名	β-クリプトキサンチン
表示しようとする機能性	本品にはβ-クリプトキサンチンが含まれます。β-クリプトキサンチンは、骨代謝の働きを助けることにより骨の健康維持に役立つことが報告されています。

リサーチクエスチョン	健常者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)において、β-クリプトキサンチンの継続的な摂取は、対照群と比較して骨代謝マーカーを変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)させるか？
------------	---

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	3 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: 3 報	QL1:	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2:	1 報	1 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】

3報中2報において、β-クリプトキサンチンの1.54~6.0mg/日、4週から8週間の摂取により骨吸収マーカー値が低下することが確認された。また、3報においてβ-クリプトキサンチンの0.3~6.0mg/日、4週から12週間の摂取により骨形成マーカー値が上昇することが確認された。

ただし、最も低い用量(0.3mg/日)で有効性が得られた試験では、閉経後女性のみを対象に、複数の骨代謝マーカーを測定していたが、そのうち1つのマーカー(骨型ALP)においてのみ有意な変化(上昇)を示していたこと、さらに症例減少バイアスの観点からも、その効果は限定的なものといえる。

文献2においては、1.54~2.88mg/日であったが、1.54mg/日摂取では1つマーカー(血清TRAP)のみ有意(低下)であったためその摂取量は限定的と考えられた。最も多くの代謝マーカーで有意差が確認された水準は、3.0と6.0mg/日であった(文献1)。

以上の結果、エビデンス総体としての質は高く、健常者においてβ-クリプトキサンチンの3.0~6.0mg/日、4週から12週間程度の摂取は、対照食群と比較して骨代謝マーカーを変化(骨吸収マーカーの低下、骨形成マーカーの上昇)させる肯定的な根拠があると考えられた。

【食品の性状および機能性関与成分の定性的性状】

採用文献3報のうち、2報(文献1、2)はいずれもウンシュウミカンジュース形態で摂取しており、機能性関与成分であるβ-クリプトキサンチンの製法については文献中での具体的記載はなかったが、当該文献の共著者へ確認を行ったところ、ウンシュウミカン果汁から遠心分離により物理的にβ-クリプトキサンチンを多く含むウンシュウミカン果汁を得たものであり、化学的に抽出、合成、加工したものではないことが確認できた。よって、文献からのエビデンスと本品に含まれるβ-クリプトキサンチンとの同等性は高いと考えられた。

残りの1報(文献3)についても、ウンシュウミカン由来のβ-クリプトキサンチン抽出物が用いられていた。

【対象者】

採用文献はいずれも日本人を対象とした試験であり、日本人への外挿性は問題ないと考えられた。

【1日当たりの摂取目安量】

採用した文献3報において効果が確認されたβ-クリプトキサンチンの摂取量は、0.3~6.0mg/日であった(※)。最も低い用量効果が確認されたのは0.3mg/日であったが(文献3)、これは、閉経後女性のみを対象に、複数の骨代謝マーカーを測定していたが、そのうち1つのマーカー(骨型ALP)においてのみ有意な変化(上昇)を示していたことから、その効果は限定的なものと考えられた。文献2においては、1.54~2.88mg/日であったが、1.54mg/日摂取では1つマーカー(血清TRAP)のみ有意(低下)であったためその摂取量は限定的と考えられた。

最も多くの代謝マーカーで有意差が確認された水準は、3.0と6.0mg/日であった(文献1)。これらより、β-クリプトキサンチン3.0mg/日以上摂取により、骨の健康維持に有効であると考えられる。

なお、普通サイズのウンシュウミカン1個(100gとして試算)には、Satsumaマンダリンは1.348~1.947mg/個、Sagaマンダリンは1.13~1.38mg/個のβ-クリプトキサンチンが含まれており(参考文献1)、品種によりβ-クリプトキサンチンの含有量は異なる。従って、ウンシュウミカンに1mg/個のβ-クリプトキサンチンが含まれているとすると、β-クリプトキサンチンを3mg/日以上摂取するには、ウンシュウミカン3個/日以上摂取が必要となる。

- ※ 文献1: 骨代謝マーカーで有意差が確認された水準は、1.5、3.0、および6.0mg/日。
- 文献2: 骨代謝マーカーで有意差が確認された水準は、1.54および2.88mg/日。
- 文献3: 骨代謝マーカーで有意差が確認された水準は、0.3および1.2mg/日

【摂取期間】

採用した3報のうち、2報(文献1、2)における介入期間は4週～8週間、残りの1報は12週間であった。以上より、4～12週間程度の継続的な摂取により、効果が得られると考えられた。

【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】

今回の調査で得られた知見は、いずれも骨粗しょう症を発症していない健常者に対して、β-クリプトキサンチンの摂取による骨代謝マーカーの動きを調べたものであるが、骨粗しょう症を発症していない段階においても骨代謝マーカーの変化は骨強度の変化と関連していることが示唆される。(参考文献2、3、4)よって、本研究レビューのアウトカムである「骨代謝マーカーの変化による骨の健康維持」と表示しようとする機能性の関連性は高いと考えられた。なお、研究レビューの過程において、日本において血中β-クリプトキサンチン濃度と骨密度(BMD)維持との関係、骨粗しょう症及び骨低下症発症率を縦断的に調査している三ヶ日町の前向きコホート研究があり(参考文献5)、血中β-クリプトキサンチン濃度と骨の健康維持との相関が確認されている。また、β-クリプトキサンチンの摂取は血中β-クリプトキサンチン濃度と相関することが報告されており(参考文献6、7)、これらのことから、β-クリプトキサンチンの摂取が骨代謝に働き、骨の健康維持につながるものと示唆された。以上より、β-クリプトキサンチンの摂取と骨代謝マーカーを指標とする骨の健康維持との関連性は高いといえる。

【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。