

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:

最終製品「健骨サポート」に含まれる機能性関与成分「大豆イソフラボン」による骨吸収抑制作用に関するメタアナリシスを含むシステマティックレビュー

商品名: 健骨サポート

機能性関与成分名: 大豆イソフラボン

表示しようとする機能性: 本品には大豆イソフラボンが含まれます。大豆イソフラボンは、骨成分の維持に役立つ機能があることが報告されています。本品は更年期以降も骨を丈夫に維持したい女性に適した食品です。

作成日: 2017年11月7日

届出者名: 株式会社ファンケル

抄 録

目的

健常な日本人女性が大豆イソフラボンを摂取することによる、骨代謝の影響を調べるために、骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリン (DPD) に対する影響を総合的に検証することを目的とした。

方法

情報源は、PubMed、医中誌 Web、JDreamIII、J-GLOBAL の 4 つのデータベースを使用し、2015年3月2日にフジッコ株式会社社員 2 名が独立して検索した。論文の適格基準 (PICO) は、P: 健常な中高年日本人女性、I: 用量の明確な大豆イソフラボンを摂取、C: 大豆イソフラボンを含まないプラセボの摂取、O: 骨吸収の抑制 (尿中 DPD 量の評価) とした。さらに、査読付原著論文であること、無作為化比較試験 (RCT) であることを設定した。各論文の質については、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性およびアウトカムを評価し、総合的に機能性の根拠となるかを検証した。

結果

適格基準に合致した 10 報の内 9 報においてメタアナリシスを実施した。その結果、MD[95%CI]は、 $-0.56[-0.93, -0.19]$ で有意な低下を示し ($p=0.003$)、大豆イソフラボンの摂取により骨吸収が抑制される可能性が示唆された。また、23.3mg の摂取で対照と比較して有意な尿中 DPD の低下が報告されていた。全ての論文は RCT であるが、その方法に不記載の部分があり、バイアスリスクは中、

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

非直接性はなし、不精確は低、非一貫性は中であり、ファンネルプロットより出版バイアスの存在を否定できなかった。全ての論文において、大豆イソフラボン摂取による骨の成分維持機能を有する可能性が示唆され、有害事象は認められず、安全性に問題がないことが確認された。

結論

大豆イソフラボン 23.3～38.6mg/日（アグリコン換算）を2～10週間摂取することで健常な中高年日本人女性の丈夫な骨の維持に役立つ可能性のあることが明らかとなった。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

【はじめに】(PRISMA 声明チェックリスト項目 3、4)

骨の一部は、常に破骨細胞により溶解・吸収され(骨吸収)、その後は骨芽細胞によって新しい骨が形成されていく(骨形成)。骨吸収と骨形成の平衡関係に影響を与える因子は、①栄養的因子、②代謝全体の制御に関連する内分泌因子、③物理的因子、等が挙げられる。これら因子のバランスが崩れると、骨代謝異常症と呼ばれる疾患につながり、最も一般的な例が骨粗鬆症である(別紙様式(V)-10 参考文献 1)。

骨量は男女とも 30 歳半ばで最大に達し、以後は加齢とともに漸減していくことが知られている(別紙様式(V)-10 参考文献 2)。特に女性では、閉経後の 5~10 年間に骨量の急激な減少が起こることや、月経周期が安定している女性では不規則な女性に比べて骨量の損失が少ない等の知見があることから、骨量維持にはエストロゲンが大きく関与していることが明らかとなっている(別紙様式(V)-10 参考文献 3)。

大豆イソフラボンは弱いエストロゲン様作用を有することが知られており、骨粗鬆症、ある種のガン、虚血性心疾患及び更年期障害等に対する予防効果のあることが知られている(別紙様式(V)-10 参考文献 4)。イソフラボンの骨に対する効果は、*in vitro* 試験(別紙様式(V)-10 参考文献 5)のみならず、動物実験(別紙様式(V)-10 参考文献 6)や臨床試験(別紙様式(V)-10 参考文献 7)でも確認されているが、これらは主にエストロゲンに見られる骨吸収抑制作用と同じ作用機序によるものと考えられている。

骨吸収の程度を評価するための骨吸収マーカーには、骨そのものに由来する代謝産物と、吸収・形成をそれぞれ担う破骨細胞・骨芽細胞が産生・分泌する特異的なタンパク等がある。中でもコラーゲン分子の架橋物質として組織に存在するデオキシピリジノリン(DPD)は、骨組織中のコラーゲン分解、すなわち骨吸収を正確に反映するので、現在最も有用な骨吸収マーカーの一つであると考えられている(別紙様式(V)-10 参考文献 8、9)。DPD が、①血中に放出された後ほとんど代謝を受けずに尿中に排出される、②腸管から吸収されないため食餌成分の影響を受けない、等の特徴を有することからも、骨吸収に特異的なマーカーであることを示している。

骨粗鬆症治療効果の確認は骨量の測定によって判断されるが、骨量の変化を調べるためには長期間の試験が必要となる。また、その試験中に様々な外的因子が影響するため、治療そのものの効果の確認が困難な場合もある。そこで、早期における治療効果の確認には上記のようなマーカーが適用される。

臨床ではエストロゲン補充療法や骨吸収抑制剤の投与により、DPD の早期の低下とそれに伴う骨量の増加が確認されている(別紙様式(V)-10 参考文献 9、10、11)。

Wei P らは 2012 年に報告したメタアナリシスで、1 ヶ月から 1 年間の大豆イソフラボンの摂取による尿中 DPD の低下効果を報告している(別紙様式(V)-10 参考文献 12)

しかしながら、大豆イソフラボンの摂取による骨吸収抑制作用に関して、対象者を健常な日本人女性に絞って網羅的に解析したシステマティックレビューは確認できなかった。

そこで本レビューでは、健常な中高年日本人女性が大豆イソフラボンを摂取することで、骨代謝がどのような影響を受けるかを調べるために、骨吸収マ-

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

カーである尿中 DPD 量に対する影響を総合的に検証することを目的として、既に公表されている RCT の文献についてシステマティックレビューを実施した。

<リサーチクエスション>

大豆イソフラボンの摂取が、大豆イソフラボンを含まないプラセボの摂取と比較して、中高年日本人女性の骨吸収にどのような影響を与えるか。

【方法】

<プロトコール> (PRISMA 声明チェックリスト項目 5)

- ・ 「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」の別紙 3 (p51-57) 記載の手順を参考にした。
- ・ 未登録

<適格基準> (PRISMA 声明チェックリスト項目 6)

1) PICO

適格基準となる PICO は、以下の通り設定した。なお、参加者の健常および介入の用量については、著者確認を行ない判断した。また、介入期間、追跡期間については設定しなかったが、多時点の報告がある場合、本 SR には、各論文の主要エンドポイントを採用した。ただし、主要エンドポイントが不明確な場合は、多重性の問題を生じないように最終介入時点等を選択した (別紙様式 (V)-10 参考文献 13)。

- P (参加者) : 健常な中高年日本人女性
- I (介入) : 用量の明確な大豆イソフラボンの経口摂取
- C (比較) : 大豆イソフラボンを含まないプラセボの経口摂取
- O (アウトカム) : 骨吸収の抑制 (骨の維持)、効果指標として尿中 DPD 量を評価する

2) その他の適格基準

研究デザイン：無作為化比較試験 (RCT) とした。

報告の特性：日本語または英語の査読付原著論文のみとし、学会要旨等の会議録、業界雑誌の記事等は除外した。査読の有無については著者または出版社に確認を行ない判断した。

<情報源> (PRISMA 声明チェックリスト項目 7)

データベース名	検索対象期間
PubMed	1946 年～2015 年 3 月 2 日 (検索日)
医中誌 Web	1977 年～2015 年 3 月 2 日 (検索日)
JDreamIII	1981 年～2015 年 3 月 2 日 (検索日)
J-GLOBAL	1975 年～2015 年 3 月 2 日 (検索日)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

<検索> (PRISMA 声明チェックリスト項目 8)

データベース	検索式
PubMed	((soy* OR isoflavone OR phytoestrogen OR genistein OR genistin OR daidzein OR daidzin OR glycitein OR glycitin)) AND ("bone resorption" OR deoxy pyridinoline OR DPD OR Dpyr)) AND (urine OR urinary)
医中誌 Web	((イソフラボン/AL or Isoflavones/TH or Genistein/TH or Genistin/TH or Daidzein/TH or Daidzin/TH or Glycitein/TH or Glycitin/TH or isoflavone/AL or genistein/AL or genistin/AL or daidzein/AL or daidzin/AL or glycitein/AL or glycitin/AL) and ("bone resorption"/TA or 骨吸収/TA or デオキシピリジノリン/TA or deoxy pyridinoline/TA or DPD/TA or Dpyr/TA) and (尿/TA or urine/TA or urinary/TA)) and (PT=原著論文)
JDreamIII	(イソフラボン/AL or isoflavones/ALE or genistein/ALE or genistin/ALE or daidzein/ALE or daidzin/ALE or glycitein/ALE or glycitin/ALE or isoflavone/ALE) and ("bone resorption" /ALE or 骨吸収 /AL or デオキシピリジノリン /AL or deoxy pyridinoline/ALE or DPD/ALE or Dpyr/ALE) and (尿/AL or urine/ALE or urinary/ALE)
J-GLOBAL	イソフラボン (骨吸収 or デオキシピリジノリン) 尿

<研究の選択> (PRISMA 声明チェックリスト項目 9)

1次スクリーニングとして、各文献のタイトル及び入手できる場合は抄録を対象に、レビューワーA、Bの2名が独立して上記適格基準に適合しないものを除去した。レビューワーA、Bの結果を照合し、協議の上、2次スクリーニング用文献をリストアップした。さらに、リストアップした文献の全文を入手し、レビューワーA、Bが独立して精読、上記適格基準に従って選抜した。そしてレビューワーA、Bの結果を照合し、選抜の結果が一致しない場合はレビューワーCが判断し、最終的にシステマティックレビューに採択する文献を選定した。

<データ収集のプロセス> (PRISMA 声明チェックリスト項目 10)

システマティックレビューに採択した文献をレビューワーA、Bが独立して精読し、データを抽出した。さらに、介入量、対象者の特性（健常者であるか否か）等が不明確な場合、可能な限り著者に確認した。

<データ項目> (PRISMA 声明チェックリスト項目 11)

本レビューに採用した文献から、研究デザイン、対象者の特性及び人数、大豆イソフラボンの摂取量及び形態、プラセボ食の内容、摂取期間、骨吸収マーカー（尿中 DPD）の測定値を抽出した。[別紙様式(V)-7 参照]

<個別の研究のバイアスリスク> (PRISMA 声明チェックリスト項目 12)

[バイアスリスク]

- ① 選択バイアス

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

研究デザインにおいて、ランダム化の詳細な方法及び割り付けの隠蔽に関して記載されている場合は「低 (0)」とし、論文中に「ランダム化」を明記されていても、ランダム化の詳細な方法及び割り付けの隠蔽に関する記載が不十分であるものについては「不明 (-1)」とした。

② 盲検性バイアス

論文中に「二重盲検」を明記されているものは盲検性バイアスが「なし (0)」とし、「単盲検」と記載されているものについては参加者のバイアスを「低 (0)」、アウトカム評価者のバイアスを「あり (-1)」とした。さらに盲検性について記載のないものについては、介入群と対照群の試験食の形態を対象者に判別できないよう調製されていれば単盲検と判断した。また盲検性についても試験食についても記載のないものは非盲検とし、参加者と評価者の両方の盲検性バイアスを「あり (-1)」とした。

③ 症例減少バイアス

ITT、FAS、PPS については、PPS の場合、試験開始時の人数の 20% を超える減少が認められる場合にはバイアス「高 (-2)」とし、それ以下の割合で減少している場合を「中 (-1)」、さらに減少なしの場合および ITT、FAS をいずれも「低 (0)」とした。不完全アウトカムデータについては、対象者数の減少が認められる場合にはバイアス「疑い (-1)」とし、減少がない場合に「なし (0)」とした。

④ 選択的アウトカム

研究計画書を入手できる場合にはそれと照合し、一致する場合は「低 (0)」、本レビューのアウトカムである骨吸収の抑制 (尿中 DPD 量の評価) について計画書と異なる場合は「高 (-2)」、それ以外の点で異なる場合には「中 (-1)」とした。また、記載が不十分である場合、または研究計画書を入手できない場合には「不明 (-1)」とした。

⑤ その他のバイアス

研究デザインに関連する潜在的なバイアスがあると思われる場合、不正が疑われる場合、その他何らかの問題がある場合は「あり (-1)」、論文において関連の記載が不十分だった場合は「不明 (-1)」、問題がなければ「なし (0)」とした。

⑥ バイアスリスクのまとめ

文献ごとに各項目の平均値を算出し、小数点第 1 位を四捨五入した。

[非直接性]

各論文の PICO と本レビューで設定した適格基準との異同を調べた。対象 (P)、介入 (I)、対照 (C)、アウトカム (O) それぞれについて、異なる場合には (-1)、一致する場合には (0) とした。非直接性のまとめは、PICO それぞれバイアスの和を算出し、-4~-1 を「あり (-1)」、0 を「なし (0)」とした。

[別紙様式 (V)-11a 参照]

<要約尺度> (PRISMA 声明チェックリスト項目 13)

各文献の尿中 DPD 量 (nmol/日、nmol/mmol Cre) について、各群内の前後の平均値、平均差及び *p* 値、並びに介入群と対照群間の平均差及び *p* 値を評価した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

[別紙様式(V)-11a 参照]

<結果の統合> (PRISMA 声明チェックリスト項目 14)

RCT で異質性 (heterogeneity) が高くない場合にのみ、レビューワーD が RevMan 及び R を用いてメタアナリシスを実施し、フォレストプロット (forest plot) とともに異質性の検定も実施することとした。統合においては、先行研究 (別紙様式(V)-10 参考文献 12、14) を参考に、摂取介入の最終時点の結果を用い、摂取前後の平均差が算出可能な研究について統合することとした。また統合における出版バイアスについては、ファンネルプロット (funnel plot) により明らかにすることとした。メタアナリシスを実施した際は追加的解析を検討することとした。

<全研究のバイアスリスク> (PRISMA 声明チェックリスト項目 15)

バイアスリスクは個別研究の「まとめ」の平均値を、非直接性についても個別研究の「まとめ」の平均値を当てはめた。

不精確については症例減少バイアスの平均値を使用した。

非一貫性については、メタアナリシスにおける効果推定値に基づき、異質性の検定や I^2 値で求めた。判断のために以下の基準を用い、総合的な評価を 3 段階で示した。

- ① 異質性の検定 (二択の帰無仮説: 全研究で差がない) で p 値が小さい
- ② I^2 値 (研究間の異質性を示す) が高い。 I^2 値の解釈は、次の通りとした。
 - 0~40% (might not be important: 重要でない異質性)
 - 30~60% (may represent moderate heterogeneity: 中等度の異質性)
 - 50~90% (may represent substantial heterogeneity: 大きな異質性)
 - 75~100% (considerable heterogeneity: 高度の異質性)

の 4 段階とした。

出版バイアスについては、メタアナリシスにおけるファンネルプロット (funnel plot) により明らかにすることとした。

[別紙様式(V)-13a 参照]

<追加的解析> (PRISMA 声明チェックリスト項目 16)

追加的解析として、突出して摂取期間が長い、摂取量が多い研究を除いた研究がある場合、それらを除いた研究のみによる感度解析を実施した。

【結果】

<研究の選択> (PRISMA 声明チェックリスト項目 17)

採用文献を選抜するまでの経過を別紙様式(V)-6 に示した。別紙様式(V)-5 記載の検索式で検索された文献は、重複を除くと全部で 159 報であった。一次スクリーニングとして、それらの文献タイトル、抄録から適格基準を満たさないものを除外した結果、34 報が選抜され、それらの論文について全文を入手し、二次スクリーニングを実施した。その結果、最終的に 10 報の論文が選抜された。なお、採用文献リストと除外文献リストはそれぞれ別紙様式(V)-7 及び別紙様式(V)-8 に示した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

<研究の特性> (PRISMA 声明チェックリスト項目 18)

適格基準に合致した 10 報の論文はいずれも査読付き原著論文であり、9 報が日本人女性を対象とした RCT であり、残り 1 報は日本からブラジルへの移民を対象とした RCT だが、遺伝的には日本人と同等であると判断したため、適格基準に見合う文献として採用した。また、いずれも本レビューのアウトカムである尿中 DPD 量を効果指標とし、骨吸収の抑制を評価していた。

大豆イソフラボン摂取量については、文献中に配糖体量として記載されている場合は 0.625 を乗じ、アグリコン換算量として評価した。

なお、文献番号 1、8 については、査読の有無を直接著者に確認した。また、文献番号 4 については、対象者の特性（健常者か否か）を著者に確認した。

[別紙様式 (V)-7 参照]。

<研究内のバイアスリスク> (PRISMA 声明チェックリスト項目 19)

「選択バイアス」については、ランダム化の詳細な方法が記載されていない文献は 9 報あり「不明」とした。また、割付の隠蔽に関しては、10 報すべての論文で記述がなかったため、「不明」とした。

「盲検性バイアス」については、採用した 10 報の文献のうち 2 報が単盲検クロスオーバー比較試験であったため、それらについてはアウトカム評価者のバイアスを「中」とした。さらに 2 報で盲検性の記述がなく、その内 1 報においては参加者及びアウトカム評価者ともにバイアスを「中」とし、もう 1 報では試験食の盲検性が確認できたため、参加者のバイアスを「低」とし、アウトカム評価者のバイアスのみを「中」とした。それ以外の 6 報においては、二重盲検であることが明記されていたため、参加者及びアウトカム評価者の盲検性バイアスは「低」とした。

「症例減少バイアス」については、8 報では減少がないため「低」としたが、1 報で若干名の減少が見られたため「中」と判断した。さらに 1 報では症例の減少が多く見られたため「高」とした。

「選択的アウトカム報告」については、すべての論文において研究計画書が入手できず、また関連する記述がなかったため、「不明」とした。

「その他のバイアス」については、すべての論文で大きな問題は確認されなかったが、特に記述がなかったため、すべて「不明」とした。

以上より、バイアスリスクのまとめは 1 報が「低」、9 報が「中」であった。各バイアスについて、明確にリスクが「高」と判断されたのは「症例減少バイアス」の 1 報のみであり、その他、「中」程度のリスクと評価したものは大部分が関連事項の不記載によるものであったため、本レビューで採用した文献のバイアスリスクは総じて低かった。また、非直接性についても、採用した 10 報の文献の PICO はリサーチクエスションと一致し、非直接性は認められなかった。以上の結果から、本レビューで採用した論文は、機能性の評価に十分値すると判断した。

[別紙様式 (V)-11a 参照]

<個別の研究の結果> (PRISMA 声明チェックリスト項目 20)

別紙様式 (V) -7 採用文献リストに研究内容の詳細を示した。なお、大豆イソ

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

フラボンのそれぞれの介入量はアグリコン換算量で示した。

・文献番号 1 (Mori ら、2004 年)

健常な閉経前後の日本人女性 121 名 (40~63 歳) を対象に、大豆イソフラボン 25mg/日を含むタブレットまたは大豆イソフラボンを含まないタブレット (プラセボ) を 4 週間摂取することによって、尿中 DPD 量に及ぼす影響を評価していた。大豆イソフラボン群 (試験完遂 24 名) において、尿中 DPD 量が摂取前後で有意に低下したことが報告されていた (介入前: 45.2 ± 13.6 、介入後: 42.6 ± 12.6 (平均値 (nmol/日) \pm 標準偏差)、 $p < 0.05$)。一方、プラセボ群 (試験完遂 19 名) では摂取前後で有意な変化は認められなかった (介入前: 43.6 ± 10.1 、介入後: 42.0 ± 12.1 (平均値 (nmol/日) \pm 標準偏差))。なお、当該研究は、大豆イソフラボンを含まないビタミン C と E を摂取した群を含む 3 群の試験であったが、本レビューには大豆イソフラボン群とプラセボ群の比較のみを採用した。

・文献番号 2 (Uesugi ら、2002 年)

健常な閉経周辺期の日本人女性 23 名 (40~62 歳) を対象に、大豆イソフラボン 38.6mg/日を含むカプセルまたは大豆イソフラボンを含まないカプセル (プラセボ) を 4 週間摂取することによって、尿中 DPD 濃度に及ぼす影響を評価していた。大豆イソフラボン群において、尿中 DPD 濃度が摂取前後で有意に低下することが報告されていた (介入前: 11.7 ± 1.6 、介入後: 9.8 ± 1.2 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準誤差)、 $p < 0.05$)。一方、プラセボ群では摂取前後で有意な変化は認められなかった (介入前: 10.1 ± 0.9 、介入後: 9.8 ± 0.8 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準誤差))。

・文献番号 3 (八木ら、2005 年)

健常な中高年日本人女性 21 名 (平均 49.2 ± 12.9 歳) を対象に、大豆イソフラボン 26.9mg/日を含むカプセルまたは大豆イソフラボンを含まないカプセル (プラセボ) を 2 週間摂取することによって、尿中 DPD 濃度に及ぼす影響を評価していた。大豆イソフラボン群において、尿中 DPD 濃度が摂取前後で有意に低下することが報告されていた (介入前: 4.7 ± 2.0 、介入後: 4.4 ± 1.7 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差)、 $p < 0.05$)。一方、プラセボ群では摂取前後で有意な変化は認められなかった (介入前: 4.9 ± 2.0 、介入後: 5.1 ± 2.0 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差))。

・文献番号 4 (池口ら、2006 年)

健常な中高年日本人女性 40 名 (平均 49.4 ± 11.0 歳 (31~70 歳)) を対象に、大豆イソフラボン 24.9mg/日を含むカプセルまたは大豆イソフラボンを含まないカプセル (プラセボ) を 2 週間摂取することによって、尿中 DPD 濃度に及ぼす影響を評価していた。大豆イソフラボン群において、尿中 DPD 濃度が摂取前後で有意に低下することが報告されていた (介入前: 6.94 ± 2.50 、介入後: 6.25 ± 2.00 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差)、 $p < 0.05$)。一方、プラセボ群では摂取前後で有意な変化は認められなかった (介入前: 6.72 ± 1.99 、介入後: 6.35 ± 1.65 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差))。

・文献番号 5 (小阪ら、2000 年)

健常な中高年日本人女性 30 名 (53.1 ± 7.0 歳 (38~64 歳)) を対象に、大豆イソフラボン 25.1mg/日を含む豆乳飲料または大豆イソフラボンを除去した豆乳飲料 (プラセボ) を 2 週間摂取することによって、尿中 DPD 濃度に及

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

ばす影響を評価していた。大豆イソフラボン群において、尿中 DPD 濃度が摂取前後で有意に低下することが報告されていた (介入前: 4.87 ± 1.60 、介入後: 4.29 ± 1.41 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差)、 $p < 0.001$)。一方、プラセボ群では摂取前後で有意な変化は認められなかった (介入前: 4.85 ± 1.27 、介入後: 4.73 ± 1.41 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差))。

- 文献番号 6 (北田ら、2004 年)

健常な中高年日本人女性 47 名 (平均 49.7 ± 5.3 歳) を対象に、大豆イソフラボン 25.7mg/日を含むタブレットまたは大豆イソフラボンを含まないタブレット (プラセボ) を 4 週間摂取することによって、尿中 DPD 濃度に及ぼす影響を評価していた。大豆イソフラボン群において、尿中 DPD 濃度が摂取前後で有意に低下することが報告されていた (介入前: 4.67 ± 0.79 、介入後: 4.43 ± 0.98 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差)、 $p < 0.05$)。一方、プラセボ群では摂取前後で有意な変化は認められなかった (介入前: 4.65 ± 1.07 nmol/mmol Cre、介入後: 4.50 ± 0.98 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差))。

- 文献番号 7 (藤倉ら、2003 年)

健常な中高年日本人女性 25 名 (平均 50.4 ± 2.7 歳) を対象に、大豆イソフラボン 26.2mg/日を含む清涼飲料水または大豆イソフラボンを含まない清涼飲料水 (プラセボ) を 2 週間摂取することによって、尿中 DPD 濃度に及ぼす影響を評価していた。大豆イソフラボン群において、尿中 DPD 濃度が摂取前後で有意に低下することが報告されていた (介入前: 5.2 ± 1.5 、介入後: 4.5 ± 1.1 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差)、 $p < 0.001$)。一方、プラセボ群では摂取前後で有意な変化は認められなかった (介入前: 5.2 ± 1.4 、介入後: 5.1 ± 1.4 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差))。

- 文献番号 8 (寺本ら、2000 年)

健常な成人中高年女性 (日本人) 26 名 (平均 55.6 ± 6.4 歳 (41~69 歳)) を対象に、大豆イソフラボン 26.4mg/日を含む茶飲料または大豆イソフラボンを含まない茶飲料 (プラセボ) を 2 週間摂取することによって、尿中 DPD 濃度に及ぼす影響を評価していた。大豆イソフラボン群において、尿中 DPD 濃度が摂取前後で有意に低下することが報告されていた (介入前: 5.1 ± 1.9 、介入後: 4.3 ± 0.9 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差)、 $p < 0.05$)。一方、プラセボ群では摂取前後で有意な変化は認められなかった (介入前: 5.0 ± 1.6 、介入後: 5.0 ± 1.7 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差))。

- 文献番号 9 (福島ら、2005 年)

健常な更年期前後の日本人女性 40 名 (平均 53.8 ± 4.9 歳 (46~69 歳)) を対象に、大豆イソフラボン 26.6mg/日を含むコーヒー飲料または大豆イソフラボンを含まないコーヒー飲料 (プラセボ) を 2 週間摂取することによって、尿中 DPD 濃度に及ぼす影響を評価していた。大豆イソフラボン群において、尿中 DPD 濃度が摂取前後で有意に低下することが報告されていた (介入前: 5.18 ± 1.07 、介入後: 4.91 ± 0.91 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差)、 $p < 0.05$)。一方、プラセボ群では摂取前後で有意な変化は認められなかった (介入前: 5.23 ± 1.39 、介入後: 5.14 ± 1.10 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差))。

- 文献番号 10 (Yamori ら、2002 年)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

健常な閉経後女性（日本からブラジルへの移民者）40名（45～59歳）を対象に、大豆イソフラボン 23.3mg/日を含む焙煎大豆胚芽とゴマまたはゴマのみ（プラセボ）を10週間摂取することによって、尿中 DPD 濃度に及ぼす影響を評価していた。摂取10週間後において、大豆イソフラボン群の尿中 DPD 濃度はプラセボ群と比較して有意な減少を示したことが報告されていた（プラセボ群: Baseline $5.2 \pm 2.7 \rightarrow 10$ 週後 5.9 ± 2.5 、大豆イソフラボン群: Baseline $7.6 \pm 5.9 \rightarrow 10$ 週後 4.8 ± 1.5 (平均値 (nmol/mmol Cre) \pm 標準偏差)、 $p < 0.05$)。この文献の対象者は日系ブラジル人女性だが、日本人に準ずる者としてレビューに組み入れた。

採用した全ての文献で、大豆イソフラボン摂取による尿中 DPD 量の低下がみられた。10報の採用文献のうち1報において、大豆イソフラボン群はプラセボ群と比較して、有意に尿中 DPD 量が低下した。さらに、プラセボ群では、10報全てにおいて尿中 DPD 量の有意な変化が認められなかったのに対して、大豆イソフラボン群では、10報中9報において摂取後の尿中 DPD 量が、摂取前と比較して有意に低下していた。採用文献における対象者は、いずれも日本人または、日本からブラジルへの移民者であり、閉経前後の更年期以降を含む中高年女性であった。文献番号1 (Mori ら、2004年)の研究のみ、クレアチニン値で補正されていない報告であったため、それを除いた9報における摂取前後の平均値差を比較すると、介入群と対照群の差は-0.09 から-3.5で、いずれも介入群の方が対照群よりも減少を示し、大豆イソフラボンの摂取により骨吸収が抑制される可能性が示唆された。

また、採用文献において、大豆イソフラボンを摂取することによる重篤な有害事象は認められなかった。

[別紙様式(V)-7、11a 参照]

<結果の統合> (PRISMA 声明チェックリスト項目 21)

RCT の論文が10報採択され、全て摂取前後の平均差が算出可能であったが、文献番号1 (Mori ら、2004年)の研究のみ、クレアチニン値で補正されていない報告であったため統合不能と判断し、異質性の問題が高くなく統合可能な9報 (文献番号2～10)において、メタアナリシスを実施した。

[別紙様式(V)-15 参照]

本レビューのアウトカムである尿中 DPD 濃度 (nmol/mmol Cre) について、9報を統合した結果、MD[95%CI]は、-0.56[-0.93, -0.19]で有意な低下を示した ($p=0.003$)。一貫性 (I^2 値) は45% (中程度の異質性) であった。また、ファンネルプロットによる対称性を検討した結果、非対称性を示した (Egger test: $p=0.0022$)。

<全研究のバイアスリスク> (PRISMA 声明チェックリスト項目 22)

エビデンス総体としての「バイアスリスク」については各論文の質評価[別紙様式(V)-11a]で評価したバイアスリスクの「まとめ」の平均値を算出し、小数点以下を四捨五入することで、評価した。その結果、「バイアスリスク」は「中」となった。

非直接性については、全採用文献で PICO が一致していたため、すべての分類

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

で「低」と評価した。

メタアナリシスでの採用文献 9 報に対して、異質性の検定により I^2 値を求めた結果、45% (中程度の異質性) であり、非一貫性については、「中」と判断した。また、不精確については「低」であった。その他として、出版バイアスについては、ファンネルプロットによる対称性を検討した。その結果、非対称性が認められ、出版バイアスの存在は否定できないと考えられた (Egger test: $p=0.0022$)。

[別紙様式(V)-11a、13a、15-1 参照]

<追加的解析> (PRISMA 声明チェックリスト項目 23)

感度分析として、突出して摂取期間が長い、大豆イソフラボン摂取量が多い研究を除いた研究 (文献番号 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) における、尿中 DPD 低下効果について検証した。その結果、大豆イソフラボン 24.9~26.9mg/日 (アグリコン換算)、2~4 週間の摂取で、MD[95%CI]は、-0.33[-0.60, -0.06]、 $p=0.02$ であり、有意な低下が観察された。各試験間の異質性も極めて低く、 $I^2=0\%$ であった。 [別紙様式(V)-15-2 参照]

【考察】

<エビデンスの要約> (PRISMA 声明チェックリスト項目 24)

10 報の RCT から、異質性の高くない 9 報によるメタアナリシスを実施した結果、大豆イソフラボンの摂取 (アグリコンとして 23.3mg/日~38.6mg/日、2~10 週間) により尿中 DPD 量が低下することが示された。骨吸収の程度を評価するための骨吸収マーカーには、骨そのものに由来する代謝産物と、吸収・形成をそれぞれ担う破骨細胞・骨芽細胞が産生・分泌する特異的なタンパク等がある。中でもコラーゲン分子の架橋物質として組織に存在する DPD は、骨組織中のコラーゲン分解、すなわち骨吸収を正確に反映するので、現在最も有用な骨吸収マーカーの一つであると考えられている (別紙様式(V)-10 参考文献 8, 9)。臨床ではエストロゲン補充療法や骨吸収抑制剤の投与により、DPD の早期の低下とそれに伴う骨量の増加が確認されている (別紙様式(V)-10 参考文献 9, 10, 11)。これらのことから、尿中 DPD 量の低下は骨代謝のバランス改善を示すため、長期的には骨密度の改善につながると考えられた。また、尿中 DPD 量の有意な低下効果は、日本人中高年女性に、大豆イソフラボン 24.9~26.9mg/日 (アグリコン換算) を 2~4 週間、摂取させた条件 (文献番号 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) においても、同様に認められた。これは、Wei P らが 2012 年に報告したメタアナリシス (別紙様式(V)-10 参考文献 12) の介入期間と矛盾しない結果であった。加えて、文献番号 10 (Yamori ら、2002 年) では、23.3mg の摂取で群間有意な尿中 DPD の低下が報告されていた。これらのことから、尿中 DPD 量の低下、すなわち骨吸収の抑制効果を得るためには、大豆イソフラボンを 23.3mg/日以上 (アグリコン換算) 摂取することが必要であると考えられる。

すべての論文は RCT であるが、エビデンス総体としての「バイアスリスク」は中程度であった。これは、「選択バイアス」、「選択的アウトカム報告」及び「その他のバイアス」において、不記載の部分があり、中程度のリスクとなったことが大きな要因と考えられる。また「非直接性」については低であり、PICO に合致していた。メタアナリシスを実施した 9 報における「不精確」については、

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

「低」であった。メタアナリシスに採用した論文が少なかったため参考程度ではあるが、ファンネルプロットの結果より、出版バイアスの可能性が示唆された。感度分析でのファンネルプロットでは非対称性を認めなかったことから、摂取期間、摂取量の差がファンネルプロットの結果に影響を与えた可能性が考えられた。加えて、臨床登録が不完全であることから「出版バイアス」のリスクは否定できなかった。「非一貫性」のリスクについては中程度の異質性から中と評価した。採用した文献の摂取量や摂取期間に若干の差異が認められるもの、エビデンスの質は機能性の評価に値すると考えられる。

なお、重篤な有害事象については全ての文献で認められず、安全性についても問題はないと判断した。

[別紙様式(V)-7、13a、15-1、15-2 参照]

<限界> (PRISMA 声明チェックリスト項目 25)

本レビューには、以下に記載する限界と問題点がある。まず、研究レベルとして、群間差の報告がある論文が少なかった、単盲検と脱落者の多い研究を含んでいた。レビューレベルでは、複数の研究文献データベースを使用した、英語と日本語のみをキーワードとした検索であり、収集の網羅性に問題が残るため、言語バイアスがあることが考えられる。また、ファンネルプロットより、出版バイアスの可能性は否定できないと考えられた。

<結論> (PRISMA 声明チェックリスト項目 26)

本レビューの結果、大豆イソフラボン 23.3~38.6mg/日 (アグリコン換算) を 2~10 週間摂取することにより、健常な中高年日本人女性の尿中 DPD 量の低下、すなわち骨吸収が抑制され、丈夫な骨の維持に役立つ可能性のあることが明らかとなった。

【スポンサー・共同スポンサーおよび利益相反に関して申告すべき事項】 (PRISMA 声明チェックリスト項目 27)

本レビューに採用した 10 報の文献のうち、5 報においてフジッコ株式会社社員が著者として含まれているが、本レビューの作成に当たってはそれら著者を除いたフジッコ株式会社社員で公正に実施した。さらに、10 報すべてについて、研究の方針決定及び実施機関が単独である例はなく、いずれも複数の機関で行なわれた研究である。

また、本レビューを行なうにあたり発生する費用は、フジッコ株式会社の自己資金によった。

【各レビューワーの役割】

レビューワー	役割
A	プロトコルの作成、検索作業、エビデンスの収集 (1 次、2 次スクリーニング)、エビデンス総体の評価、結果の統合、レビュー本文の作成
B	検索作業、エビデンスの収集 (1 次、2 次スクリーニング)、レビュー本文のチェック

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

C	エビデンスの収集 (最終確認)、レビュー本文のチェック、研究レビュー全体の最終的な承認
D	メタアナリシスの実施

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】

データベース検索結果

商品名: 健骨サポート

タイトル: 最終製品「健骨サポート」に含まれる機能性関与成分「大豆イソフラボン」による骨吸収抑制作用に関するメタアナリシスを含むシステマティックレビュー
リサーチクエスチョン: 大豆イソフラボンの摂取が、大豆イソフラボンを含まないプラセボの摂取と比較して、中高年日本人女性の骨吸収にどのような影響を与えるか。
日付: 2015年3月2日
検索者: レビューワーA、レビューワーB (フジッコ株式会社社員)

データベース名	検索式	文献数
PubMed	((soy* OR isoflavone OR phytoestrogen OR genistein OR genistin OR daidzein OR daidzin OR glycitein OR glycitin)) AND ("bone resorption" OR deoxyypyridinoline OR DPD OR Dpyr)) AND (urine OR urinary)	114
医中誌Web	((イソフラボン/AL or Isoflavones/TH or Genistein/TH or Genistin/TH or Daidzein/TH or Daidzin/TH or Glycitein/TH or Glycitin/TH or isoflavone/AL or genistein/AL or genistin/AL or daidzein/AL or daidzin/AL or glycitein/AL or glycitin/AL) and ("bone resorption"/TA or 骨吸収/TA or デオキシピリジノリン/TA or deoxyypyridinoline/TA or DPD/TA or Dpyr/TA) and (尿/TA or urine/TA or urinary/TA)) and (PT=原著論文)	14
JDreamⅢ	(イソフラボン/AL or isoflavones/ALE or genistein/ALE or genistin/ALE or daidzein/ALE or daidzin/ALE or glycitein/ALE or glycitin/ALE or isoflavone/ALE) and ("bone resorption"/ALE or 骨吸収/AL or デオキシピリジノリン/AL or deoxyypyridinoline/ALE or DPD/ALE or Dpyr/ALE) and (尿/AL or urine/ALE or urinary/ALE)	45
J-GLOBAL	イソフラボン (骨吸収 or デオキシピリジノリン) 尿	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

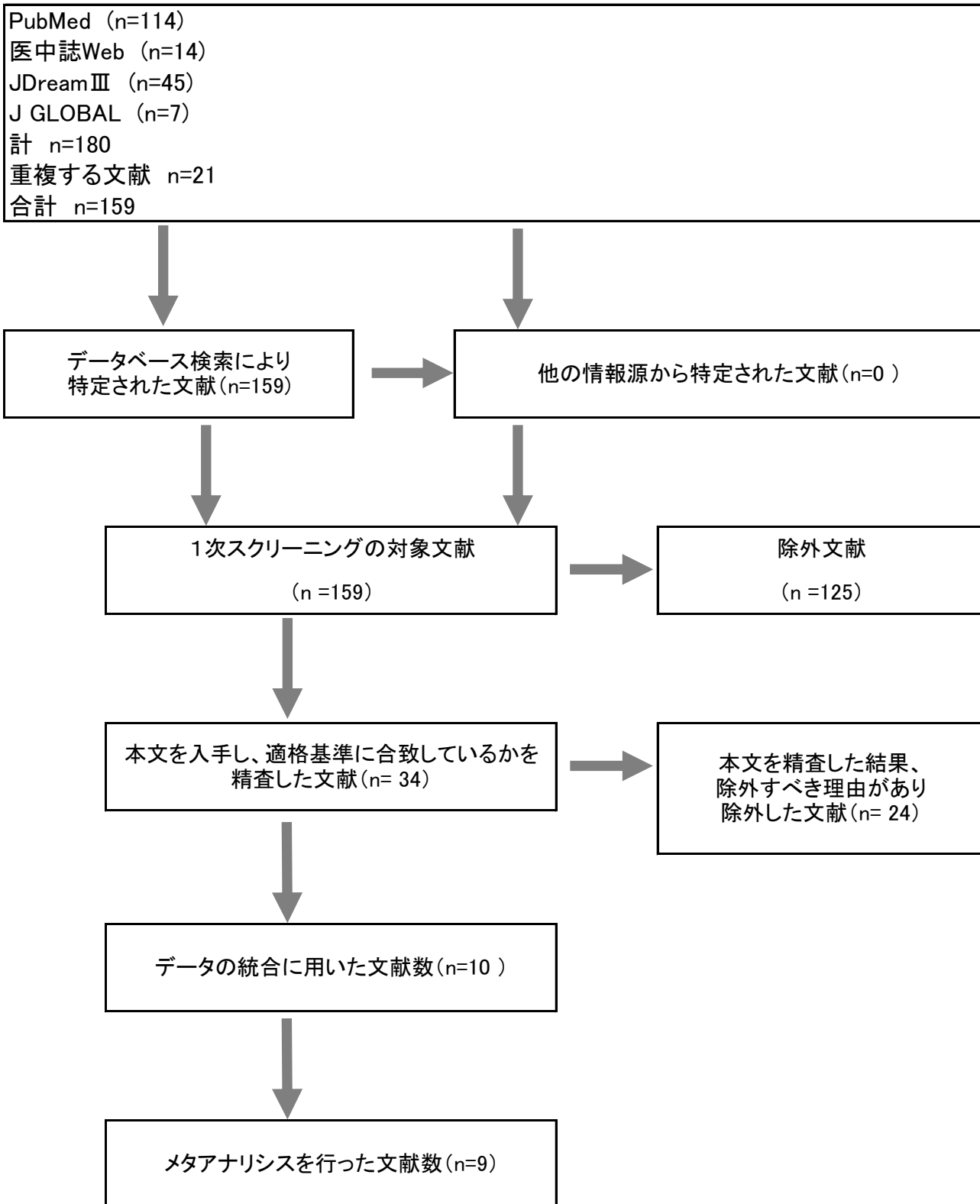
【閲覧に当たっての注意】

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 【様式例】

文献検索フローチャート

商品名: 健骨サポート



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)-7【様式例】

採用文献リスト

商品名: 健骨サポート

文献番号	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) ※大豆イソフラボン摂取量(アグリコン換算)は、論文記載の配糖体量に係数0.625を乗じて算出	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	アウトカム	害	査読の有無
1	Mori M, Sagara M, Ikeda K, Miki T, Yamori Y.	Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004 Dec;31 Suppl 2:S39-41.	Soy isoflavone improve bone metabolism in postmenopausal Japanese women	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	P:健康な中高年日本人女性 I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・一財)生産開発科学研究所 ・武庫川女子大学 ・WHO循環器疾患予防国際共同研究センター	健康な閉経前後の日本人女性121名(40~63歳)	①大豆イソフラボン25.0mg/日(アグリコン換算)を含むタブレットを4週間摂取。 ②大豆イソフラボンを含む、ビタミンCとEを含むタブレット ※本レビューでは①とプラセボの比較のみを評価 ※大豆イソフラボン摂取量、組成については著者に確認し、計算した。	大豆イソフラボンも含まないタブレット	PPS(解析対象者67名)	尿中DPD、尿中イソフラボン、BGP	記載なし	有 ※著者問合せにより査読ありであることを確認。
2	Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y.	J Am Coll Nutr. 2002 Apr;21(2):97-102.	Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: A four-week study	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	P:健康な中高年日本人女性 I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・フジッコ株式会社 ・陳瑞東クリニック	健康な閉経周辺期の日本人女性23名(40~62歳)	大豆イソフラボン19.3mg(アグリコン換算)を含むカプセルを1日2粒、4週間摂取(38.6 mg/日)	プラセボ(大豆イソフラボンも含まないソフトカプセル)	ITT	尿中DPD、尿中PD、血清中OC、骨強度、尿中イソフラボン	副作用は検出されなかった。	有
3	八木陽子、天野匡晃、小栗有希、深澤孝之、細谷哲男、辻邦朗	Prog Med 年: 2005 巻: 25 号: 6 ページ: 1733-1741	大豆イソフラボン含有カプセルの摂取が尿中骨吸収マーカー(デオキシピリジノリン)量に及ぼす影響	無作為化プラセボ対照クロスオーバー比較試験	P:健康な中高年日本人女性 I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・三生医薬株式会社 ・医療法人社団正修会細谷医院 ・静岡県立大学	健康な中高年日本人女性21名(49.2±12.9歳)	大豆イソフラボン26.9mg/日(アグリコン換算)を含むソフトカプセルを2週間摂取	プラセボ(大豆イソフラボンも含まないソフトカプセル)	ITT	尿中DPD、尿中PD、尿中イソフラボン、性ホルモン	血液学検査、血液生化学検査、ホルモン検査において有意な変動が散見されたが、基準値の範囲内であった。腹部膨満感、感冒様症状が見られたが、臨床問題となる重篤な変化や症状は認められなかった。(同時に報告された5倍量の過剰摂取試験でもホルモン値の以上や月経周期の乱れ等は認められなかった。)	有
4	池口主弥、有浦由紀、高垣欣也、戸田登志也、白澤実、海老原清	日本食品新素材研究会誌 年: 2006 巻: 9 号: 2 ページ: 107-115	ヒトによる大豆イソフラボン含有ケール青汁の摂取が尿中骨吸収マーカー(デオキシピリジノリン)量に及ぼす影響	無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験	P:健康な中高年日本人女性 ※著者問合せにより「健康」であることを確認 I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・株式会社東洋新薬 ・フジッコ株式会社 ・白澤医院 ・愛媛大学	健康な中高年日本人女性40名(49.4±11.0歳(31~70歳)) ※著者に対象者が健康であることを確認した。	大豆イソフラボン8.3mg(アグリコン換算)を含む粉末飲料を1日3回、2週間摂取(24.9mg/日)	プラセボ(大豆胚芽抽出物も含まない)	PPS(解析対象者37名)	尿中DPD、尿中PD、尿中イソフラボン、性ホルモン	両群にお腹の張りが同等の件数発生したが、いずれも軽微なものであり、その他に、臨床問題となる自覚症状、変化は認められなかった。	有

5	小阪英樹、桑名好恵、奥平武則、古結一郎	健康・栄養食品研究年:2000 巻:3号:4ページ:1-12	大豆イソフラボン強化豆乳飲料の摂取が尿中骨吸収マーカー(デオキシピリジノリン)量に及ぼす影響	無作為化プラセボ対照クロスオーバー比較試験	P:健康な中高年日本人女性 I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・フジッコ株式会社 ・神戸大学	健康な中高年日本人女性30名(53.1±7.0歳(38~64歳))	大豆イソフラボン25.1mg/日(アグリコン換算)を含む豆乳飲料を2週間摂取	プラセボ(イソフラボンを除いた豆乳飲料)	ITT	尿中DPD、尿中PD、尿中イソフラボン、性ホルモン	特に記載なし。(同時に報告された5倍量の過剰摂取試験において、甲状腺ホルモンT3値に有意な増加が見られたが、基準値範囲内であり増加幅も小さく、問題ないと考えられた。)	有
6	北田好男、松本剛、森真理、池田克巳、家森幸男	健康・栄養食品研究年:2004 巻:7号:1ページ:93-104	大豆イソフラボン含有タブレットの摂取が中高年女性の尿中骨吸収マーカー量に及ぼす影響	無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	P:健康な中高年日本人女性 I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・ポーラ化成工業株式会社 ・財)生産開発科学研究所 ・武庫川女子大学	健康な中高年日本人女性47名(49.7±5.3歳)	大豆イソフラボン12.5mg(アグリコン換算)を含むタブレットを1日2粒、4週間摂取(25.7 mg/日)	プラセボ(大豆胚芽抽出物を含まないタブレット)	ITT	尿中DPD、尿中PD、尿中イソフラボン、性ホルモン	便秘ぎみ、下痢ぎみ、口周りのはれなどの報告が一部に見られたが、軽度で、試験食品の摂取と関係なく、日常的なものと考えられた。	有
7	藤倉國男、千葉良之、矢野宏之、小林千広	健康・栄養食品研究年:2003 巻:6号:1ページ:69-79	大豆イソフラボン含有清涼飲料水の摂取が中高年女性の尿中骨吸収マーカー量に与える影響	無作為化単盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験	P:健康な中高年日本人女性 I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・藤倉病院 ・エスエス製薬株式会社	健康な中高年日本人女性25名(50.4±2.7歳)	大豆イソフラボン26.2mg/日(アグリコン換算)を含む清涼飲料水を2週間摂取	プラセボ(大豆胚芽抽出物を含まない清涼飲料水)	ITT	尿中DPD、尿中PD、尿中イソフラボン、性ホルモン	めまい、ふらつき、胃部不快感、口内炎、発疹などの自覚症状が報告されたが、試験食品とは関係なく、日常的なものであった。	有
8	寺本貴則、坂本朱子、戸田登志也、奥平武則、古結一郎	健康・栄養食品研究年:2000 巻:3号:2ページ:53-62	大豆イソフラボン含有飲料の摂取が尿中骨吸収マーカー量に及ぼす影響	無作為化単盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験 ※1著者問合せにより無作為化であることを確認している。	P:健康な中高年日本人女性 I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・フジッコ株式会社 ・神戸大学	健康な成人女性(日本人)26名(55.6±6.4歳(41~69歳))	大豆イソフラボン26.4mg/日(アグリコン換算)を含む茶飲料を2週間摂取	プラセボ(大豆イソフラボンを含まない茶飲料)	ITT	尿中DPD、尿中PD、尿中イソフラボン	試験期間中に異常所見は認められなかった。	有 ※著者問合せにより査読ありであることを確認。
9	福島洋一、陳建君、加藤一生、毛滙歌織、黒川眞行、上西一弘、石田裕美	健康・栄養食品研究年:2005 巻:8号:2ページ:15-25	大豆イソフラボン添加飲料の中高年女性骨吸収抑制効果	無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	P:健康な中高年日本人女性 I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・ネスレ日本株式会社 ・女子栄養大学	健康な更年期前後の日本人女性40名(53.8±4.9歳(46~69歳))	大豆イソフラボン26.6mg/日(アグリコン換算)を含むコーヒー飲料を2週間摂取	プラセボ(大豆胚芽抽出物を含まないコーヒー飲料)	ITT	尿中DPD、尿中PD、尿中イソフラボン	試験飲料摂取により副甲状腺ホルモンの低下がみられたが基準値範囲内の変動であった。(同時に報告された3倍量の過剰摂取試験において、安全性に問題無いことが確認された。)	有
10	Yamori Y, Moriguchi EH, Teramoto T, Miura A, Fukui Y, Honda K, Fukui M, Nara Y, Taira K, Moriguchi Y.	J Am Coll Nutr. 2002 Dec;21(6):560-563.	Soybean Isoflavones Reduce Postmenopausal Bone Resorption in Female Japanese Immigrants in Brazil: A Ten-Week Study.	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	P:健康な中高年女性(日本からブラジルへの移民者) I:大豆イソフラボン摂取 C:プラセボ O:骨吸収抑制(骨の維持)	・WHO循環器疾患予防国際共同研究センター ・フジッコ株式会社 ・琉球大学 ・リオグランデスール大学(ブラジル)	健康な閉経後女性(日本からブラジルへの移民者)40名(45~59歳)	大豆イソフラボン23.3mg/日(アグリコン換算)を含む焙煎大豆胚芽とゴマを10週間摂取	プラセボ(ゴマのみ)	ITT	尿中DPD、尿中PD、尿中イソフラボン、骨強度	記載なし	有

DPD: deoxyypyridinoline(デオキシピリジノリン)、BGP: serum bone gamma-carboxyglutamic acid-containing proteins・OC: osteocalcin(オステオカルシン)、PD: pyridinoline(ピリジノリン)の略

【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)-8【様式例】

除外文献リスト

商品名: 健骨サポート

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Akao M, Abe R, Sato N, Hasegawa-Tanigome A, Kumagai H, Kumagai H.	Int J Mol Sci. 2015 Jan 19;16(1):2117-29.	Prevention of osteoporosis by oral administration of phytate-removed and deamidated soybean β -conglycinin.	β コングリシニンの研究である。
2	Pawlowski JW, Martin BR, McCabe GP, Ferruzzi MG, Weaver CM.	J Agric Food Chem. 2014 Jul 2;62(26):6108-17.	Plum and soy aglycon extracts superior at increasing bone calcium retention in ovariectomized Sprague Dawley rats.	動物実験である。
3	Bounoure L, Ruffoni D, Müller R, Kuhn GA, Bourgeois S, Devuyst O, Wagner CA.	J Am Soc Nephrol. 2014 Sep;25(9):2040-52.	The role of the renal ammonia transporter Rhcg in metabolic responses to dietary protein.	たんぱく質の研究である。
4	Park Y, Moon HJ, Paik DJ, Kim DY.	Nutr Res Pract. 2013 Jun;7(3):185-91.	Effect of dietary legumes on bone-specific gene expression in ovariectomized rats.	動物実験である。
5	Su SJ, Yeh YT, Shyu HW.	Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:594857.	The preventive effect of biochanin a on bone loss in ovariectomized rats: involvement in regulation of growth and activity of osteoblasts and osteoclasts.	動物実験である。
6	Li F, Yang X, Yang Y, Guo C, Zhang C, Yang Z, Li P.	Phytomedicine. 2013 Apr 15;20(6):549-57.	Antiosteoporotic activity of echinacoside in ovariectomized rats.	動物実験である。
7	Srivastava K, Tyagi AM, Khan K, Dixit M, Lahiri S, Kumar A, Changkija B, Khan MP, Nagar GK, Yadav DK, Maurya R, Singh SP, Jain GK, Wahajuddin, Trivedi R, Chattopadhyay N, Singh D.	Phytomedicine. 2013 Apr 15;20(6):470-80.	Isoformononetin, a methoxydaidzein present in medicinal plants, reverses bone loss in osteopenic rats and exerts bone anabolic action by preventing osteoblast apoptosis.	動物実験である。
8	Michihara S, Tanaka T, Uzawa Y, Moriyama T, Kawamura Y.	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2012;58(3):202-9.	Puerarin exerted anti-osteoporotic action independent of estrogen receptor-mediated pathway.	プエラリアの研究である。
9	Sung MJ, Davaatseren M, Hur HJ, Kim HJ, Ryu SY, Choi YH, Cha MR, Kwon DY.	Phytother Res. 2012 Aug;26(8):1182-8.	Antiosteoporotic activity of Saururus chinensis extract in ovariectomized rats.	動物実験である。
10	Yang TS, Wang SY, Yang YC, Su CH, Lee FK, Chen SC, Tseng CY, Jou HJ, Huang JP, Huang KE.	Taiwan J Obstet Gynecol. 2012 Jun;51(2):229-35.	Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women.	台湾人の研究である。
11	Wei P, Liu M, Chen Y, Chen DC.	Asian Pac J Trop Med. 2012 Mar;5(3):243-8.	Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women.	日本人以外を含んでいるシステマティックレビューである。
12	Duzen O, Erkoc R, Begenik H, Soyoral YU, Aldemir MN.	Ren Fail. 2012;34(3):338-42.	The course of hypercalciuria and related markers of bone metabolism parameters associated with corticosteroid treatment.	コルチコステロイドの研究である。
13	Bolca S, Bracke M, Depypere H.	Facts Views Vis Obgyn. 2012;4(1):30-7.	Soy consumption during menopause.	総説である。
14	Tanaka T, Tang H, Yu F, Michihara S, Uzawa Y, Zaima N, Moriyama T, Kawamura Y.	J Agric Food Chem. 2011 Dec 28;59(24):13230-7.	Kudzu (Pueraria lobata) vine ethanol extracts improve ovariectomy-induced bone loss in female mice.	葛の研究である。
15	Taku K, Melby MK, Nishi N, Omori T, Kurzer MS.	Maturitas. 2011 Dec;70(4):333-8.	Soy isoflavones for osteoporosis: an evidence-based approach.	日本人以外を含んでいるレビューである。
16	Lee SH, Jin N, Paik DJ, Kim DY, Chung IM, Park Y.	Nutr Res. 2011 May;31(5):397-403.	Consumption of legumes improves certain bone markers in ovariectomized rats.	動物実験である。
17	Cho SH, Jang JH, Yoon JY, Han CD, Choi Y, Choi SW.	Nutr Res Pract. 2011 Feb;5(1):20-7.	Effects of a safflower tea supplement on antioxidative status and bone markers in postmenopausal women.	サフラワー茶の研究である。
18	Zhou Y, Alekel DL, Dixon PM, Messina M, Reddy MB.	J Womens Health (Larchmt). 2011 May;20(5):771-80.	The effect of soy food intake on mineral status in premenopausal women.	尿中デオキシピリジノリンを測定していない。
19	Tousen Y, Ezaki J, Fujii Y, Ueno T, Nishimuta M, Ishimi Y.	Menopause. 2011 May;18(5):563-74.	Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial.	エクオールの研究である。
20	Salari Sharif P, Nikfar S, Abdollahi M.	Age (Dordr). 2011 Sep;33(3):421-31.	Prevention of bone resorption by intake of phytoestrogens in postmenopausal women: a meta-analysis.	日本人以外を含んでいるメタアナリシスである。

21	Tanaka S, Narusawa K, Onishi H, Miura M, Hijioka A, Kanazawa Y, Nishida S, Ikeda S, Nakamura T.	Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):587-97.	Lower osteocalcin and osteopontin contents of the femoral head in hip fracture patients than osteoarthritis patients.	大腿骨骨折患者や骨関節炎患者への試験である。
22	Zhang Y, Li Q, Li X, Wan HY, Wong MS.	Br J Nutr. 2010 Oct;104(7):965-71.	Erythrina variegata extract exerts osteoprotective effects by suppression of the process of bone resorption.	デイゴの研究である。
23	Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S, Ishimi Y.	Bone. 2010 Aug;47(2):413-23.	Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	日本人以外を含んでいるメタアナリシスである。
24	Hong H, Kim WJ, Yoo SH, Abanto OD, Kim TJ, Kim YJ, Jung BM, Yun SS, Hwang SG.	J Med Food. 2010 Jun;13(3):640-9.	Dietary ungerminated and germinated soybean supplementation improves bone mineralization and strength in growing male rats.	動物実験である。
25	Zhang Y, Li Q, Wan HY, Xiao HH, Lai WP, Yao XS, Wong MS.	Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):703-9.	Study of the mechanisms by which Sambucus williamsii HANCE extract exert protective effects against ovariectomy-induced osteoporosis in vivo.	動物実験である。
26	Byun JS, Lee SS.	Ann Nutr Metab. 2010;56(2):106-12.	Effect of soybeans and sword beans on bone metabolism in a rat model of osteoporosis.	動物実験である。
27	Jeon BJ, Ahn J, Kwak HS.	J Med Food. 2009 Dec;12(6):1260-7.	Effect of isoflavone-enriched milk on bone mass in ovariectomized rats.	動物実験である。
28	Ma D, Qin L, Liu B, Wang P.	Wei Sheng Yan Jiu. 2009 Sep;38(5):546-51.	[Inhibition of soy isoflavone intake on bone loss in menopausal women: evaluated by meta-analysis of randomized controlled trials].	メタアナリシスである。
29	Filipović B, Sosić-Jurjević B, Ajdžanović V, Brkić D, Manojlović-Stojanowski M, Milosević V, Sekulić M.	Osteoporos Int. 2010 Sep;21(9):1609-16.	Daidzein administration positively affects thyroid C cells and bone structure in orchidectomized middle-aged rats.	動物実験である。
30	Kwak HS, Park SY, Kim MG, Yim CH, Yoon HK, Han KO.	J Korean Med Sci. 2009 Oct;24(5):867-73.	Marked individual variation in isoflavone metabolism after a soy challenge can modulate the skeletal effect of isoflavones in premenopausal women.	韓国人のデータである。
31	Weaver CM, Martin BR, Jackson GS, McCabe GP, Nolan JR, McCabe LD, Barnes S, Reinwald S, Boris ME, Peacock M.	J Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct;94(10):3798-805.	Antiresorptive effects of phytoestrogen supplements compared with estradiol or risedronate in postmenopausal women using (41)Ca methodology.	アメリカ人のデータである。
32	Kawakita S, Marotta F, Naito Y, Gumaste U, Jain S, Tsuchiya J, Minelli E.	Clin Interv Aging. 2009;4:91-100.	Effect of an isoflavones-containing red clover preparation and alkaline supplementation on bone metabolism in ovariectomized rats.	動物実験である。
33	Alles N, Soysa NS, Hussain MD, Tomomatsu N, Saito H, Baron R, Morimoto N, Aoki K, Akiyoshi K, Ohya K.	Eur J Pharm Sci. 2009 May 12;37(2):83-8.	Polysaccharide nanogel delivery of a TNF-alpha and RANKL antagonist peptide allows systemic prevention of bone loss.	多糖の研究である。
34	Johnson CD, Lucas EA, Hooshmand S, Campbell S, Akhter MP, Arjmandi BH.	Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:836267.	Addition of fructooligosaccharides and dried plum to soy-based diets reverses bone loss in the ovariectomized rat.	フラクトオリゴ糖の研究である。
35	Wang J, Shang F, Mei Q, Wang J, Zhang R, Wang S.	Swiss Med Wkly. 2008 Oct 18;138(41-42):602-7.	NO-donating genistein prodrug alleviates bone loss in ovariectomized rats.	動物実験である。
36	Peng S, Xia R, Fang H, Li F, Chen A, Zhang G, Qin L.	J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2008 Apr;28(2):167-70.	Effect of epimedium-derived phytoestrogen on bone turnover and bone microarchitecture in OVX-induced osteoporotic rats.	動物実験である。
37	Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A, Branca F; PHYTOS Investigators.	Am J Clin Nutr. 2008 Mar;87(3):761-70.	Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study.	オランダ、イタリア、フランスの3か国で実施。

38	Figard H, Mougou F, Nappey M, Davicco MJ, Lebecque P, Coxam V, Lamothe V, Sauvart P, Berthelot A.	Metabolism. 2007 Dec;56(12):1673-81.	Effects of isometric strength training followed by no exercise and Humulus lupulus L-enriched diet on bone metabolism in old female rats.	動物実験である。
39	Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N, Lubrano C, Bonaiuto M, D'Anna R, Cannata ML, Corrado F, Adamo EB, Wilson S, Squadrito F.	Ann Intern Med. 2007 Jun 19;146(12):839-47.	Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial.	イタリア人のデータである。
40	Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R.	Eur J Clin Nutr. 2008 Feb;62(2):155-61.	Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials.	日本人以外を含んでいるメタアナリシスである。
41	Jang JH, Yoon JY, Cho SH.	Nutr Res Pract. 2007 Winter;1(4):305-12.	Intake of dietary phytoestrogen and indices of antioxidant and bone metabolism of pre- and post-menopausal Korean women.	韓国人のデータである。
42	Ren P, Ji H, Shao Q, Chen X, Han J, Sun Y.	Pharmacology. 2007;79(3):129-36.	Protective effects of sodium daidzein sulfonate on trabecular bone in ovariectomized rats.	動物実験である。
43	Cheong JM, Martin BR, Jackson GS, Elmore D, McCabe GP, Nolan JR, Barnes S, Peacock M, Weaver CM.	J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb;92(2):577-82.	Soy isoflavones do not affect bone resorption in postmenopausal women: a dose-response study using a novel approach with ⁴⁵ Ca.	アメリカ人のデータである。
44	Toda T.	Clin Calcium. 2006 Oct;16(10):1693-99.	[Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements. "Daizuga-cha", Kuromame-cha"].	査読付論文ではない。
45	Zhang Y, Li XL, Lai WP, Chen B, Chow HK, Wu CF, Wang NL, Yao XS, Wong MS.	J Ethnopharmacol. 2007 Jan 3;109(1):165-9.	Anti-osteoporotic effect of Erythrina variegata L. in ovariectomized rats.	動物実験である。
46	Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F, Steenhout P, Klassen P, Hager C, Offord E, Hirsch S.	J Am Coll Nutr. 2006 Jun;25(3):170-7.	Effect of a nutritional supplementation on bone health in Chilean elderly subjects with femoral osteoporosis.	チリ人のデータである。
47	Ye YB, Tang XY, Verbrugge MA, Su YX.	Eur J Nutr. 2006 Sep;45(6):327-34.	Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women: a single-blind randomized, placebo-controlled trial.	中国人のデータである。
48	Figard H, Mougou F, Gaume V, Berthelot A.	J Bone Miner Metab. 2006;24(3):206-12.	Combined intervention of dietary soybean proteins and swim training: effects on bone metabolism in ovariectomized rats.	動物実験である。
49	Yoon GA, Hwang HJ.	Nutrition. 2006 Apr;22(4):414-8.	Effect of soy protein/animal protein ratio on calcium metabolism of the rat.	動物実験である。
50	Roudsari AH, Tahbaz F, Hossein-Nezhad A, Arjmandi B, Larjani B, Kimiagar SM.	Nutr J. 2005 Oct 29;4:30.	Assessment of soy phytoestrogens' effects on bone turnover indicators in menopausal women with osteopenia in Iran: a before and after clinical trial.	イラン人のデータである。
51	Gallo D, Zannoni GF, Apollonio P, Martinelli E, Ferlini C, Passetti G, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E, Scambia G.	Menopause. 2005 Sep-Oct;12(5):589-600.	Characterization of the pharmacologic profile of a standardized soy extract in the ovariectomized rat model of menopause: effects on bone, uterus, and lipid profile.	動物実験である。
52	Horiuchi T.	Clin Calcium. 2005 Sep;15(9):1507-13.	[Soy protein intake and bone mineral density].	査読付論文ではない。
53	Qin L, Zhang G, Hung WY, Shi Y, Leung K, Yeung HY, Leung P.	J Bone Miner Metab. 2005;23 Suppl:55-61.	Phytoestrogen-rich herb formula "XLGB" prevents OVX-induced deterioration of musculoskeletal tissues at the hip in old rats.	動物実験である。
54	Nakai M, Cook L, Pyter LM, Black M, Sibona J, Turner RT, Jeffery EH, Bahr JM.	Menopause. 2005 May-Jun;12(3):291-8.	Dietary soy protein and isoflavones have no significant effect on bone and a potentially negative effect on the uterus of sexually mature intact Sprague-Dawley female rats.	動物実験である。
55	Deyhim F, Smith BJ, Soung DY, Juma S, Devareddy L, Arjmandi BH.	Phytother Res. 2005 Feb;19(2):116-20.	Isoflavone modulates IGF-I but is unable to restore bone in rats.	動物実験である。

56	Nakai M, Black M, Jeffery EH, Bahr JM.	Food Chem Toxicol. 2005 Jun;43(6):945-9.	Dietary soy protein and isoflavones: no effect on the reproductive tract and minimal positive effect on bone resorption in the intact female Fischer 344 rat.	動物実験である。
57	Bahr JM, Nakai M, Rivera A, Walsh J, Evans GL, Lotinun S, Turner RT, Black M, Jeffery EH.	Menopause. 2005 Mar;12(2):165-73.	Dietary soy protein and isoflavones: minimal beneficial effects on bone and no effect on the reproductive tract of sexually mature ovariectomized Sprague-Dawley rats.	動物実験である。
58	Mühlbauer RC, Li F, Lozano A, Reinli A, Tschudi I.	J Musculoskelet Neuronal Interact. 2000 Dec;1(2):137-40.	Some vegetables (commonly consumed by humans) efficiently modulate bone metabolism.	動物実験である。
59	Arjmandi BH, Lucas EA, Khalil DA, Devareddy L, Smith BJ, McDonald J, Arquitt AB, Payton ME, Mason C.	Nutr J. 2005 Feb 23;4:8.	One year soy protein supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women.	アメリカにて試験の実施。
60	Harkness LS, Fiedler K, Sehgal AR, Oravec D, Lerner E.	J Womens Health (Larchmt). 2004 Nov;13(9):1000-7.	Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women.	尿中デオキシピリジノリンを測定していない。
61	Smith SM, Wastney ME, O'Brien KO, Morukov BV, Larina IM, Abrams SA, Davis-Street JE, Oganov V, Shackelford LC.	J Bone Miner Res. 2005 Feb;20(2):208-18.	Bone markers, calcium metabolism, and calcium kinetics during extended-duration space flight on the mir space station.	無重力環境における研究である。
62	Sun L, Tamaki H, Ishimaru T, Teruya T, Ohta Y, Katsuyama N, Chinen I.	Biosci Biotechnol Biochem. 2004 Dec;68(12):2613-5.	Inhibition of osteoporosis due to restricted food intake by the fish oils DHA and EPA and perilla oil in the rat.	動物実験である。
63	Khalil DA, Lucas EA, Smith BJ, Soung DY, Devareddy L, Juma S, Akhter MP, Recker R, Arjmandi BH.	Calcif Tissue Int. 2005 Jan;76(1):56-62.	Soy isoflavones may protect against orchidectomy-induced bone loss in aged male rats.	動物実験である。
64	Kelly O, Cashman KD.	Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004 Nov;71(5):295-301.	The effect of conjugated linoleic acid on calcium absorption and bone metabolism and composition in adult ovariectomised rats.	動物実験である。
65	Zittermann A, Geppert J, Baier S, Zehn N, Gouni-Berthold I, Berthold HK, Reinsberg J, Stehle P.	Eur J Nutr. 2004 Apr;43(2):100-8.	Short-term effects of high soy supplementation on sex hormones, bone markers, and lipid parameters in young female adults.	尿中デオキシピリジノリンを測定していない。
66	Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Ylikorkala O, Tiitinen A.	J Clin Endocrinol Metab. 2004 Mar;89(3):1207-12.	Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer.	乳がん患者のデータである。
67	Ye SF, Saga I, Ichimura K, Nagai T, Shinoda M, Matsuzaki S.	Endocr Regul. 2003 Sep;37(3):145-52.	Coumestrol as well as isoflavones in soybean extract prevent bone resorption in ovariectomized rats.	動物実験である。
68	Crisafulli A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, Inferrera MA, Marini H, Bitto A, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F.	J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jan;89(1):188-92.	Effects of the phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin system in early postmenopausal women.	NFK Bの研究である。
69	Nisslein T, Freudenstein J.	J Bone Miner Metab. 2003;21(6):370-6.	Effects of an isopropanolic extract of Cimicifuga racemosa on urinary crosslinks and other parameters of bone quality in an ovariectomized rat model of osteoporosis.	動物実験である。
70	Kelly O, Cusack S, Jewell C, Cashman KD.	Br J Nutr. 2003 Oct;90(4):743-50.	The effect of polyunsaturated fatty acids, including conjugated linoleic acid, on calcium absorption and bone metabolism and composition in young growing rats.	動物実験である。
71	Woo J, Lau E, Ho SC, Cheng F, Chan C, Chan AS, Haines CJ, Chan TY, Li M, Sham A.	Menopause. 2003 Jul-Aug;10(4):352-61.	Comparison of Pueraria lobata with hormone replacement therapy in treating the adverse health consequences of menopause.	葛の研究である。
72	Dalais FS, Ebeling PR, Kotsopoulos D, McGrath BP, Teede HJ.	Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Jun;58(6):704-9.	The effects of soy protein containing isoflavones on lipids and indices of bone resorption in postmenopausal women.	オーストラリア人のデータである。

73	Picherit C, Horcajada MN, Mathey J, Chanteranne B, Puel C, Lebecque P, Davicco MJ, Coxam V, Barlet JP.	Ann Nutr Metab. 2003;47(2):70-7.	Isoflavone consumption does not increase the bone mass in osteopenic obese female zucker rats.	動物実験である。
74	Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ, Lucas EA, Juma S, Payton ME, Wild RA.	J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1048-54.	Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion.	アメリカ人のデータである。
75	Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, D'Anna R, Corrado F, Pizzoleo MA, Cincotta M, Altavilla D, Ientile R, Squadrito F.	J Bone Miner Res. 2002 Oct;17(10):1904-12.	Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study.	イタリア人のデータである。
76	Katsuyama H, Ideguchi S, Fukunaga M, Saijoh K, Sunami S.	J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2002 Jun;48(3):207-15.	Usual dietary intake of fermented soybeans (Natto) is associated with bone mineral density in premenopausal women.	尿中デオキシピリジノリンを測定していない。
77	Khalil DA, Lucas EA, Juma S, Smith BJ, Payton ME, Arjmandi BH.	J Nutr. 2002 Sep;132(9):2605-8.	Soy protein supplementation increases serum insulin-like growth factor-I in young and old men but does not affect markers of bone metabolism.	アメリカ人のデータである。
78	Kritz-Silverstein D, Goodman-Gruen DL.	J Womens Health Gend Based Med. 2002 Jan-Feb;11(1):69-78.	Usual dietary isoflavone intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women.	介入試験ではない。
79	Vermeer C, Wolf J, Craciun AM, Knapen MH.	J Gravit Physiol. 1998 Oct;5(2):65-9.	Bone markers during a 6-month space flight: effects of vitamin K supplementation.	ビタミンKの研究である。
80	Soylu H, Aras S, Kutlu NO, Egri M, Sazak S.	J Trop Pediatr. 2001 Jun;47(3):186-7.	Urinary free deoxypyridinoline assessment in recognition of rickets.	くる病の研究である。
81	Uesugi T, Toda T, Tsuji K, Ishida H.	Biol Pharm Bull. 2001 Apr;24(4):368-72.	Comparative study on reduction of bone loss and lipid metabolism abnormality in ovariectomized rats by soy isoflavones, daidzin, genistin, and glycitin.	動物実験である。
82	Picherit C, Chanteranne B, Bennetau-Pelissero C, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP, Coxam V.	Br J Nutr. 2001 Mar;85(3):307-16.	Dose-dependent bone-sparing effects of dietary isoflavones in the ovariectomized rat.	動物実験である。
83	Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, Gennari C, Reginster JY; Ipriflavone Multicenter European Fracture Study.	JAMA. 2001 Mar 21;285(11):1482-8.	Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial.	イプリフラボンの研究である。
84	Picherit C, Bennetau-Pelissero C, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Barlet JP, Coxam V.	J Nutr. 2001 Mar;131(3):723-8.	Soybean isoflavones dose-dependently reduce bone turnover but do not reverse established osteopenia in adult ovariectomized rats.	動物実験である。
85	Mackey R, Ekanagi A, Eden JA.	Biofactors. 2000;12(1-4):251-7.	The effects of soy protein in women and men with elevated plasma lipids.	大豆たんぱくを摂取させた試験である。
86	Halpner AD, Kellermann G, Ahlgrimm MJ, Arndt CL, Shaikh NA, Hargrave JJ, Tallas PG.	J Womens Health Gend Based Med. 2000 Nov;9(9):995-8.	The effect of an ipriflavone-containing supplement on urinary N-linked telopeptide levels in postmenopausal women.	イプリフラボンの研究である。
87	Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H.	Osteoporos Int. 2000;11(8):721-4.	Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women.	大豆たんぱくを摂取させた試験である。
88	Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Marcus R, Phipps WR, Kurzer MS.	J Clin Endocrinol Metab. 2000 Sep;85(9):3043-8.	Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women.	アメリカ人のデータである。
89	Soylu H, Aras S, Kutlu NO, Egri M, Sahin K.	Clin Biochem. 2000 Jun;33(4):269-72.	Urinary excretion of deoxypyridinoline in 24-hour and first-void samples in healthy Turkish children.	トルコ人の子供のデータである。
90	Caillot-Augusseau A, Vico L, Heer M, Voroviev D, Souberbielle JC, Zitterman A, Alexandre C, Lafage-Proust MH.	Clin Chem. 2000 Aug;46(8 Pt 1):1136-43.	Space flight is associated with rapid decreases of undercarboxylated osteocalcin and increases of markers of bone resorption without changes in their circadian variation: observations in two cosmonauts.	無重力環境における研究である。
91	Picherit C, Coxam V, Bennetau-Pelissero C, Kati-Coulibaly S, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP.	J Nutr. 2000 Jul;130(7):1675-81.	Daidzein is more efficient than genistein in preventing ovariectomy-induced bone loss in rats.	動物実験である。
92	Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A.	J Clin Endocrinol Metab. 1999 Dec;84(12):4489-96.	The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents.	介入試験ではない。

93	Fujita T, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y.	J Bone Miner Metab. 1999;17(4):289-95.	Comparison of antiresorptive activities of ipriflavone, an isoflavone derivative, and elcatonin, an eel calcitonin.	イプリフラボンの研究である。
94	Yamada T, Yamamoto A, Fujioka M, Miyagi M, Saito N, Imai I, Otagiri M.	Pharmazie. 1999 Sep;54(9):672-7.	Characterization of urinary metabolites of a new benzofuroquinoline derivative, 3,9-bis(N,N-dimethylcarbamoyloxy)-5 H-benzofuro[3,2-c]-quinoline-6-one (KCA-098), in dogs.	動物実験である。
95	Fanti P, Monier-Faugere MC, Geng Z, Schmidt J, Morris PE, Cohen D, Malluche HH.	Osteoporos Int. 1998;8(3):274-81.	The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats.	動物実験である。
96	Miyamoto M, Matsushita Y, Kiyokawa A, Fukuda C, Iijima Y, Sugano M, Akiyama T.	Planta Med. 1998 Aug;64(6):516-9. Erratum in: Planta Med 1998 Dec;64(8):769.	Prenylflavonoids: a new class of non-steroidal phytoestrogen (Part 2). Estrogenic effects of 8-isopentenylaringenin on bone metabolism.	プレニルフラボノイドの研究である。
97	Caillot-Augusseau A, Lafage-Proust MH, Soler C, Pernod J, Dubois F, Alexandre C.	Clin Chem. 1998 Mar;44(3):578-85.	Bone formation and resorption biological markers in cosmonauts during and after a 180-day space flight (Euromir 95).	無重力環境における研究である。
98	Ishida H, Uesugi T, Hirai K, Toda T, Nukaya H, Yokotsuka K, Tsuji K.	Biol Pharm Bull. 1998 Jan;21(1):62-6.	Preventive effects of the plant isoflavones, daidzin and genistin, on bone loss in ovariectomized rats fed a calcium-deficient diet.	動物実験である。
99	Draper CR, Edel MJ, Dick IM, Randall AG, Martin GB, Prince RL.	J Nutr. 1997 Sep;127(9):1795-9.	Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats.	動物実験である。
100	Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Horie K, Maeda K, Kurokawa K, Taketomi S.	J Am Soc Nephrol. 1997 Feb;8(2):260-70.	Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractionated bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles.	動物実験である。
101	Cecchini MG, Fleisch H, Mühbauer RC.	Calcif Tissue Int. 1997;61 Suppl 1:S9-11.	Ipriflavone inhibits bone resorption in intact and ovariectomized rats.	動物実験である。
102	Fiore CE, Gibilaro M, Motta M, Foti R, Dieli M.	Clin Ter. 1995 Jan;146(1):13-9.	[Modification of cortical and trabecular mineral density of the femur, induced by ipriflavone therapy, Clinical results after 12 months].	イプリフラボンの研究である。
103	Valente M, Bufalino L, Castiglione GN, D'Angelo R, Mancuso A, Galoppi P, Zichella L.	Calcif Tissue Int. 1994 May;54(5):377-80.	Effects of 1-year treatment with ipriflavone on bone in postmenopausal women with low bone mass.	イプリフラボンの研究である。
104	Agnusdei D, Camporeale A, Gonnelli S, Gennari C, Baroni MC, Passeri M.	Bone Miner. 1992 Oct;19 Suppl 1:S35-42.	Short-term treatment of Paget's disease of bone with ipriflavone.	イプリフラボンの研究である。
105	Mazzuoli G, Romagnoli E, Carnevale V, Scarda A, Scarnecchia L, Pacitti MT, Rosso R, Minisola S.	Bone Miner. 1992 Oct;19 Suppl 1:S27-33.	Effects of ipriflavone on bone remodeling in primary hyperparathyroidism.	イプリフラボンの研究である。
106	Shino A, Tsukuda R, Odaka H, Kitazaki T, Tsuda M, Matsuo T.	Life Sci. 1988;42(11):1123-30.	Suppressive effect of ipriflavone on bone depletion in the experimental diabetic rat: dose response of ipriflavone.	イプリフラボンの研究である。
107	Calvo MS, Bell RR, Forbes RM.	J Nutr. 1982 Jul;112(7):1401-13.	Effect of protein-induced calciuria on calcium metabolism and bone status in adult rats.	動物実験である。
108	Whiting SJ, Draper HH.	J Nutr. 1981 Oct;111(10):1721-6.	Effect of a chronic acid load as sulfate or sulfur amino acids on bone metabolism in adult rats.	動物実験である。
109	寺本貴則、坂本朱子、戸田登志也、奥平武則、古結一郎	日本栄養・食糧学会総会講演要旨集 巻:55th ページ131	大豆イソフラボン含有飲料の摂取が尿中骨吸収マーカー量に及ぼす影響	原著論文ではない。
110	Kim JL, Kim YH, Kang MK, Gong JH, Han SJ, Kang YH.	Biomed Res Int. 2013;2013:919374.	Antiosteoclastic activity of milk thistle extract after ovariectomy to suppress estrogen deficiency-induced osteoporosis.	マリアアザミの研究である。
111	尾立純子	帝塚山大学現代生活学部紀要 号:10 ページ:17-29	若い女性における大豆摂取の食事と尿中マーカーとの関係	査読付論文ではない。
112	清水康光	Food Style 21 巻:14 号:11 ページ:58-60	食品による口腔ケアの提案 ハグキの健康維持と機能性食品	査読付論文ではない。
113	東泉裕子、石見佳子	栄養学雑誌 巻:68 号:5 Supplement ページ:319	大豆イソフラボン代謝産物が雄性骨粗鬆症モデルマウスの骨量減少に及ぼす影響	動物実験である。
114	東泉裕、藤井康弘、上野友美	日本栄養・食糧学会大会講演要旨集 巻:64th ページ:40	ヒトを対象としたエビデンスの構築~大豆イソフラボン代謝産物の骨代謝調節作用~	査読付論文ではない。
115	上原万里子、秋山聡子	食品と開発 巻:44 号:9 ページ:12-15	骨研究最前線—骨質と栄養成分 3 骨リモデリングと骨質を高める食品成分	査読付論文ではない。

116	雫石聰、永田英樹	Food Style 21 巻:13 号:1 ページ:28-31	歯の健康力 10 歯周病予防—機能性食品 の応用の可能性—	査読付論文ではない。
117	雫石聰、田中宗雄	食品と開発 巻:43 号:11 ページ:4-6	口腔ケア食品の開発 歯周病と予防食品の 開発	査読付論文ではない。
118	Okabe Y, Tanimoto H.	J Health Sci. 2008;54(3):315- 23.	Effects of Dietary Intake of Isoflavone Aglyco- ne-rich Fermented Soybeans on Bone Metab- olism in Ovariectomized Rats.	動物実験である。
119	Matsubara S, Kano M, Yasuda E, Kikuchi-Hayakawa H, Onodera- Masuoka N.	ヤクルト研究所研究報告集 号:26 ページ:55-62	Effects of Bifidobacterium breve-Fermented Soy milk on Bone Metabolism in Ovariectomized Rats.	査読付論文ではない。
120	Matsubara S, Kano M, Shimakawa Y, Kikuchi-Hayakawa H, Sibahara-Sone H	ヤクルト研究所研究報告集 号:26 ページ:45-54	Effect of Soy milk Products on the Bone Metabolism in Ovariectomized Rats Fed Low Calcium Diet.	査読付論文ではない。
121	Kim MH, Choi MK, Sung CJ.	Nutr Res. 2007 Oct;27(10):612-7.	Bone mineral density of Korean postmenopausal women is similar between vegetarians and nonvegetarians.	韓国人のデータである。
122	De Wilde A, Maria Rassi C, Cournot G, Colin C, Lacroix HC, Chaumaz G, Coxam V, Bennetau-Pelissero C, Pointillart A, Lieberherr M.	J Cell Physiol. 2007 Jul;212(1):51-9.	Dietary isoflavones act on bone marrow oste- oprogenitor cells and stimulate ovary develop- ment before influencing bone mass in pre-pu- bertal piglets.	動物実験である。
123	戸田登志也	日本食品保蔵科学会大会講 演要旨集 巻:55th ページ: 20-23	大豆の健康機能性に着目した食品の開発	査読付論文ではない。
124	星恵子	MMJ ページ:12-13	大豆イソフラボンの骨粗しょう症に対する有 用性	査読付論文ではない。
125	稲垣幸司、黒須康成、夫馬大介、佐 藤連造、坂野雅洋	日本歯科評論 号:747 ペー ジ:159-166	歯周病の危険因子としての骨粗しょう症をめ ぐって-文献的考察を中心に-(2)	歯周病の研究である。
126	藤岡舞子、上原万里子、 ADLERECEUTZ H、呉堅、金沢和樹	日本栄養・食糧学会総会講 演要旨集 巻:58th ページ: 289	閉経後骨粗しょう症モデルマウスの骨代謝に 対する大豆イソフラボン代謝産物の影響	査読付論文ではない。
127	陳瑞東	カレントセラピー 巻:22 号:3 ページ:296-299	骨粗しょう症 代替医療 大豆イソフラボンと 骨	査読付論文ではない。
128	Zhou XG, 渡辺昌	皮膚の科学 巻:2 号:5 ペー ジ:398-404	皮膚科領域のサプリメントと今後の方向	皮膚科関係の総説であ る。
129	Li B, Yu S.	Biol Pharm Bull. 2003 Jun;26(6):780-6.	Genistein Prevents Bone Resorption Disease s by Inhibiting Bone Resorption and Stimulati ng Bone Formation.	動物実験である。
130	Nakajima D, Kim CS, Oh TW, Yang CY, Naka T, Igawa S, Ohta F.	J Physiol Anthropol Appl Human Sci. 2001 Sep;20(5):285-91.	Suppressive Effects of Genistein Dosage and Resistance Exercise on Bone Loss in Ovarie ctomized Rats.	動物実験である。
131	海老沢秀道、東由明、腰原康子	基礎老化研究 巻:25 号:1 ページ:28	加齢ラットの骨代謝に対する大豆イソフラボ ン抽出物投与の影響	動物実験である。
132	海老沢秀道、市川みね子、大関知 子、大河原理恵子、腰原康子	日本栄養・食糧学会総会講 演要旨集 巻:54th ページ: 186	卵巣摘除若齢雌ラットの骨代謝に対する大豆 イソフラボン混合物投与の影響	査読付論文ではない。
133	Toda T, Uesugi T, Hirai K, Nukaya H, Tsuji K, Ishida H.	Biol Pharm Bull. 1999 Nov;22(11):1193-201.	New 6-O-acyl isoflavone glycosides from soybeans fermented with Bacillus subtilis (natto). I. 6-O-succinylated isoflavone glycosides and their preventive effects on bone loss in ovariectomized rats fed a calcium-deficient diet.	動物実験である。
134	福井寛、寺本貴則、池田克巳、奈良 安雄、家森幸男	日本栄養・食糧学会総会講 演要旨集 巻:52nd ページ: 255	脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHR-S P)における大豆由来イソフラボン投与の影響	査読付論文ではない。
135	後山尚久	Osteoporosis Japan, 11巻、3 号、ページ574-580	閉経後骨粗鬆症におけるビタミンDの臨床的 意義 各種薬剤との併用療法を中心に	ビタミンDの研究である。
136	Teramoto T, Fukui Y, Ikeda K, Yamori Y.	J Clin Biochem and Nutr. 28. 1. 15-20	Soy isoflavone attenuate ovariectomy- induced bone loss in stroke-prone spontaneously hypertensive rat(SHRSP).	動物実験である。
137	田辺紀和子、三好端、杉山徹	Osteoporosis Japan, 4巻、2 号、ページ399-400	閉経後及び卵巣摘出後骨粗鬆症に対する Ipriflavoneの効果	イプリフラボンの研究であ る。
138	後山尚久、池田篤、岡村信介	新薬と臨床, 44巻6号、ページ 1093-1098	イプリフラボンの閉経後骨塩量減少抑止効果 1-α ビタミンDとの併用効果の検討	イプリフラボンの研究であ る。
139	杉岡洋一、江口正雄、石崎知樹	臨床と研究, 63巻4号、ページ 1295-1304	骨粗鬆症に対するTC-80の長期投与時に おける有効性と安全性の検討	イプリフラボンの研究であ る。

140	河合伸也、小田裕胤、土井一樹	臨床と研究, 63巻4号、ページ1323-1336	骨粗鬆症に対するイプリフラボン(TC-80)の長期投与による臨床的有用性の検討	イプリフラボンの研究である。
141	Mori M, Aizawa T, Tokoro M, Miki T, Yamori Y.	Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004 Dec;31 Suppl 2:S39-41.	Soy isoflavone tablets reduce osteoporosis risk factors and obesity in middle-aged Japanese women.	尿中デオキシピリジノリンを測定していない。
142	堀内敏行、臼井健、小野内常子	Osteoporosis Jpn 巻:16 号:2 ページ:182-186	骨粗鬆症の栄養学—5 食餌性植物エストロゲン濃度と骨密度との関係	介入試験ではない。
143	佐伯孝子、尾立純子、加藤里奈、湯浅(小島)明子	栄養学雑誌 巻:71 号:5 Supplement ページ:199	大豆製品の摂取が尿中マーカーにおよぼす影響について	査読付論文ではない。
144	荒井裕介、上原万里子、大島菊枝、高田典子、君羅満	大豆たん白質研究 巻:3 ページ:79-86	大豆イソフラボンの骨密度および骨代謝に及ぼす影響	介入試験ではない。
145	松崎茂、佐賀烈、市村薫	大豆たん白質研究 巻:2 ページ:83-87	大豆に含まれる骨粗しょう症の予防に有効な成分についての研究	動物実験である。
146	Uesugi T, Toda T, Okuhira T, Chen JT.	Endocr J. 2003 Oct;50(5):613-9.	Evidence of estrogenic effect by the three-month-intervention of isoflavone on vaginal maturation and bone metabolism in early postmenopausal women.	尿中デオキシピリジノリンの結果が記載されていない。
147	石見佳子、卓興鋼、山内淳	大豆たん白質研究 巻:13 ページ:1-15	大豆成分の生活習慣病予防効果の系統的レビューとその検証に関する研究:大豆イソフラボン摂取による閉経期女性骨代謝マーカーおよび成人血圧への影響—無作為化比較試験の系統的レビュー・メタ分析—(第3報)	日本人以外を含んでいるメタアナリシスである。
148	卓興鋼、石見佳子	New Food Ind 巻:53 号:6 ページ:53-71	大豆イソフラボンサプリメントが閉経期女性の骨代謝マーカーに及ぼす影響—無作為化比較試験のメタ分析—	日本人以外を含んでいるメタアナリシスである。
149	Uesugi S, Watanabe S, Ishiwata N, Uehara M, Ouchi K.	Biofactors. 2004;22(1-4):221-8.	Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women.	高血圧者を含むため。

【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)-10【様式例】

参考文献リスト

商品名: 健骨サポート

No.	著者名	タイトル	掲載雑誌等
1	矢野寛一ら	骨代謝異常症の鑑別診断 骨粗鬆症を中心に	臨床検査, 42(2), 147-153(1998)
2	鈴木隆雄	IV.骨粗しょう症自然歴 骨量の自然史と骨粗しょう症,骨折の予防戦略	日本臨床, 62(2), 225-232(2004)
3	Okano H <i>et al.</i>	The long-term effect of menopause on postmenopausal bone loss in Japanese women: results from a prospective study.	<i>J. Bone Miner. Res.</i> , 13(2), 303-309(1998)
4	Adlercreutz H <i>et al.</i>	Phyto-oestrogens and Western diseases.	<i>Ann. Med.</i> , 29, 95-120(1997)
5	Yamaguchi M <i>et al.</i>	Inhibitory effect of genistein on bone resorption in tissue culture.	<i>Biol. Pharm.</i> , 55, 71-76(1998)
6	Ishida H <i>et al.</i>	Preventive effects of the plant isoflavones, daidzin and genistin, on bone loss in ovariectomized rats fed a calcium-deficient diet.	<i>Biol. Pharm. Bull.</i> , 21(1), 62-66(1998)
7	Dalais <i>et al.</i>	Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women	<i>Climacteric</i> , 1, 124-129(1998)
8	塚原典子ら	健常日本人女性の骨密度および尿中遊離型 Deoxyypyridinolineの検討	日本栄養・食糧学会誌, 52(6), 359-364(1999)
9	福永仁夫	骨吸収の生化学マーカーによる病態診断 第3章 骨粗鬆症の病態と診断の分子医学 6 骨吸収の生化学マーカーによる病態診断	分子骨代謝と骨粗鬆症、松本俊夫編集、メディカルレビュー社, 289-297 (1996)
10	中村哲郎ら	閉経後骨粗鬆症に対するホルモン補充療法における腰椎骨密度および骨代謝マーカーの変化	ホルモンと臨床, 44, 1025-1028(1996)
11	西牧弘行ら	骨検診と骨代謝マーカー	臨床検査, 42(2), 175-179(1998)
12	Wei P <i>et al.</i>	Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women.	<i>Asian Pac J Trop Med.</i> , 5(3),243-8(2012)
13	折笠 秀樹	機能性表示食品の臨床試験を報告するさいの留意点	細胞, 49(13), 657-660(2017)
14	Ma DF <i>et al.</i>	Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials.	<i>Eur J Clin Nutr.</i> , 62(2),155-61(2008)

【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【様式例】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験)

商品名: 健骨サポート

表示しようとする機能性	本品には大豆イソフラボンが含まれます。大豆イソフラボンは、骨成分の維持に役立つ機能があることが報告されています。本品は更年期以降も骨を丈夫に維持したい女性に適した食品です。
対象	健康な中高年日本人女性
介入	用量の明確な大豆イソフラボンの経口摂取
対照	大豆イソフラボンを含まないプラセボの経口摂取
アウトカム	骨吸収の抑制(骨の維持)、効果指標としては尿中デオキシピリジノリン(DPD)量を評価する

- *1: 各項目バイアスの評価は、選択バイアス、盲検性バイアス、およびその他のバイアスについては、「あり」「不明」「疑い」の場合は(-1)、「なし」の場合は(0)の2段階。症例減数バイアスおよび選択的アウトカム報告については、「高」の場合は(-2)、「中」「疑い」「不明」は(-1)、「低」「なし」は(0)とした。
バイアスリスクのまとめは、各項目の平均値を算出し、小数点第1位を四捨五入した。
- *2: 非直接性は、直接的でない場合には、(-1)、直接的である場合には、(0)とした。
非直接性のまとめは、-4から-1を非直接性あり、0を非直接性なし、とした。
- *3: 前後または各群のデータからの計算値(文献に平均値差の記載なし)。

個別研究			バイアスリスク ^{*1}										非直接性 ^{*2}					各群の前後の値									
			①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減数バイアス		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	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差 ^{*3}	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差 ^{*3}	p値	介入群 vs 対照群平均差 ^{*3}	p値
文献番号	掲載雑誌	研究デザイン	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																			
1	Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004 Dec;31 Suppl 2:S39-41.	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	-1	-1	0	0	-2	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/日)	43.6±10.1	42.0±12.1	-1.6	p≥0.05	45.2±13.6	42.6±12.6	-2.6	p<0.05	-1.0	不明
2	J Am Coll Nutr. 2002 Apr;21(2):97-102.	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/mmol Cre)	10.1±0.9	9.8±0.8	-0.3	p≥0.05	11.7±1.6	9.8±1.2	-1.9	p<0.05	-1.6	p≥0.05
3	Prog Med 年: 2005 巻: 25 号: 6 ページ: 1733-1741	無作為化プラセボ対照クロスオーバー比較試験	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/mmol Cre)	4.9±2.0	5.1±2.0	0.2	p≥0.05	4.7±2.0	4.4±1.7	-0.3	p<0.05	-0.5	不明
4	日本食品新素材研究会誌 年: 2006 巻: 9 号: 2 ページ: 107-115	無作為化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/mmol Cre)	6.72±1.99	6.35±1.65	-0.37	p≥0.05	6.94±2.50	6.25±2.00	-0.69	p<0.05	-0.32	p≥0.05
5	健康・栄養食品研究 年: 2000 巻: 3 号: 4 ページ: 1-12	無作為化プラセボ対照クロスオーバー比較試験	-1	-1	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/mmol Cre)	4.85±1.27	4.73±1.41	-0.12	p≥0.05	4.87±1.60	4.29±1.41	-0.58	p<0.001	-0.46	不明
6	健康・栄養食品研究 年: 2004 巻: 7 号: 1 ページ: 93-104	無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/mmol Cre)	4.65±1.07	4.50±0.98	-0.15	p≥0.05	4.67±0.79	4.43±0.98	-0.24	p<0.05	-0.09	不明
7	健康・栄養食品研究 年: 2003 巻: 6 号: 1 ページ: 69-79	無作為化単盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/mmol Cre)	5.2±1.4	5.1±1.4	-0.1	p≥0.05	5.2±1.5	4.5±1.1	-0.7	p<0.001	-0.6	不明
8	健康・栄養食品研究 年: 2000 巻: 3 号: 2 ページ: 53-62	無作為化単盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	-1	-1	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/mmol Cre)	5.0±1.6	5.0±1.7	0.0	p≥0.05	5.1±1.9	4.3±0.9	-0.8	p<0.05	-0.8	不明
9	健康・栄養食品研究 年: 2005 巻: 8 号: 2 ページ: 15-25	無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/mmol Cre)	5.23±1.39	5.14±1.10	-0.09	p≥0.05	5.18±1.07	4.91±0.91	-0.27	p<0.05	-0.18	不明
10	J Am Coll Nutr. 2002 Dec;21(6):560-563.	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	尿中DPD (nmol/mmol Cre)	5.2±2.7	5.9±2.5	0.7	p≥0.05	7.6±5.9	4.8±1.5	-2.8	p≥0.05	-3.5	p<0.05

別紙様式(V)-13a【様式例】(連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

商品名: 健骨サポート

表示しようとする機能性	本品には大豆イソフラボンが含まれます。大豆イソフラボンは、骨成分の維持に役立つ機能があることが報告されています。本品は更年期以降も骨を丈夫に維持したい女性に適した食品です。
対象	健康な中高年日本人女性
介入	用量の明確な大豆イソフラボンの経口摂取
対照	大豆イソフラボンを含まないプラセボの経口摂取

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

介入とアウトカム	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*)	効果指標	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント
									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)	介入群 平均差		
大豆イソフラボン23.3~38.6mg/日(アグリコン換算)、2~10週間の摂取で骨吸収抑制(尿中DPD濃度)	RCT/9	-1	0	0	-1	-1	NA	Δ 尿中DPD濃度(尿中DPD (nmol/mmol Cre))	/	/	/	/	/	/	-0.56 [-0.93, -0.19] p=0.003	・文献番号2~10 ・9報中8報で介入前後で有意差あり、9報中
大豆イソフラボン25mg/日(アグリコン換算)、4週間の摂取で骨吸収抑制(尿中DPD量)	RCT/1	-1	0	-2	/	/	NA	Δ 尿中DPD量(尿中DPD (nmol/日))	43.6±10.1	42.0±12.1	-1.6	45.2±13.6	42.6±12.6	-2.6	-1.0	・文献番号1 ・介入前後で有意差あり

コメント(該当するセルに記入)

		9報中8報の研究でバイアスリスク「中」のため				ファンネルプロットより、出版バイアスの存在は否定できない。	該当せず									
測定している物質は同じだが、単位が異なる		該当研究でバイアスリスク「中」のため		121名中54名脱落			該当せず									

DPD: deoxyypyridinoline (デオキシピリジノリン)の略

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)-15-1【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(メタアナリシス)

商品名: 健骨サポート

リサーチ クエスチョン	大豆イソフラボンの摂取が、大豆イソフラボンを含まないプラセボの摂取と比較して、中高年日本人女性の骨吸収にどのような影響を与えるか。																																																																																																										
P	健常な中高年日本人女性	I(E)	用量の明確な大豆イソフラボンの経口摂取																																																																																																								
C	大豆イソフラボンを含まないプラセボの経口摂取	O	骨吸収の抑制(骨の維持)、効果指標としては尿中デオキシピリジノリン(DPD)を評価する																																																																																																								
研究デザイン	無作為化比較試験	文献数	9	コード	文献番号2,3,4,5,6,7,8,9,10																																																																																																						
モデル	ランダム効果 モデル	方法	DerSimonian-Laird 法																																																																																																								
効果指標	平均値差	統合値	-0.56[-0.93, -0.19] p=0.003																																																																																																								
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">isoflavone</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Total</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>02_200204033_Uesugi T</td> <td>-1.9</td> <td>1.44</td> <td>12</td> <td>-0.3</td> <td>0.85</td> <td>11</td> <td>9.6%</td> <td>-1.60 [-2.56, -0.64]</td> </tr> <tr> <td>03_200500188_Yagi</td> <td>-0.3</td> <td>1.87</td> <td>21</td> <td>0.2</td> <td>2</td> <td>21</td> <td>7.3%</td> <td>-0.50 [-1.67, 0.67]</td> </tr> <tr> <td>04_200600241_Ikeguchi</td> <td>-0.69</td> <td>2.29</td> <td>37</td> <td>-0.37</td> <td>1.84</td> <td>37</td> <td>9.8%</td> <td>-0.32 [-1.27, 0.63]</td> </tr> <tr> <td>05_200000324_Kosaka</td> <td>-0.58</td> <td>1.51</td> <td>30</td> <td>-0.12</td> <td>1.35</td> <td>30</td> <td>13.3%</td> <td>-0.46 [-1.18, 0.26]</td> </tr> <tr> <td>06_200400138_Kitada</td> <td>-0.24</td> <td>0.9</td> <td>23</td> <td>-0.15</td> <td>1.03</td> <td>24</td> <td>16.9%</td> <td>-0.09 [-0.64, 0.46]</td> </tr> <tr> <td>07_200300164_Fujikura</td> <td>-0.7</td> <td>1.35</td> <td>25</td> <td>-0.1</td> <td>1.4</td> <td>25</td> <td>12.6%</td> <td>-0.60 [-1.36, 0.16]</td> </tr> <tr> <td>08_200000307_Teramoto</td> <td>-0.8</td> <td>1.65</td> <td>26</td> <td>0</td> <td>1.65</td> <td>26</td> <td>10.5%</td> <td>-0.80 [-1.70, 0.10]</td> </tr> <tr> <td>09_200509028_Fukushima</td> <td>-0.27</td> <td>1</td> <td>40</td> <td>-0.09</td> <td>1.27</td> <td>40</td> <td>18.1%</td> <td>-0.18 [-0.68, 0.32]</td> </tr> <tr> <td>10_200212007_Yamori</td> <td>-2.8</td> <td>5.31</td> <td>20</td> <td>0.7</td> <td>2.61</td> <td>20</td> <td>1.9%</td> <td>-3.50 [-6.09, -0.91]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2"></td> <td>234</td> <td>234</td> <td>100.0%</td> <td></td> <td></td> <td>-0.56 [-0.93, -0.19]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.13; Chi² = 14.42, df = 8 (P = 0.07); I² = 45% Test for overall effect: Z = 2.95 (P = 0.003)</p> <p>コメント: PICOSに合致した論文9件より抽出したデータを用い、大豆イソフラボン摂取による、尿中DPDIに対する効果を検証した。MD[95%CI]は-0.56[-0.93, -0.19]であり、有意な低下が観察された(p=0.003)。各試験間の異質性は中程度(I² = 45%)であった。</p>					Study or Subgroup	isoflavone		Control		Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Mean	SD	02_200204033_Uesugi T	-1.9	1.44	12	-0.3	0.85	11	9.6%	-1.60 [-2.56, -0.64]	03_200500188_Yagi	-0.3	1.87	21	0.2	2	21	7.3%	-0.50 [-1.67, 0.67]	04_200600241_Ikeguchi	-0.69	2.29	37	-0.37	1.84	37	9.8%	-0.32 [-1.27, 0.63]	05_200000324_Kosaka	-0.58	1.51	30	-0.12	1.35	30	13.3%	-0.46 [-1.18, 0.26]	06_200400138_Kitada	-0.24	0.9	23	-0.15	1.03	24	16.9%	-0.09 [-0.64, 0.46]	07_200300164_Fujikura	-0.7	1.35	25	-0.1	1.4	25	12.6%	-0.60 [-1.36, 0.16]	08_200000307_Teramoto	-0.8	1.65	26	0	1.65	26	10.5%	-0.80 [-1.70, 0.10]	09_200509028_Fukushima	-0.27	1	40	-0.09	1.27	40	18.1%	-0.18 [-0.68, 0.32]	10_200212007_Yamori	-2.8	5.31	20	0.7	2.61	20	1.9%	-3.50 [-6.09, -0.91]	Total (95% CI)			234	234	100.0%			-0.56 [-0.93, -0.19]
Study or Subgroup	isoflavone		Control		Total		Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																																																																			
	Mean	SD	Mean	SD																																																																																																							
02_200204033_Uesugi T	-1.9	1.44	12	-0.3	0.85	11	9.6%	-1.60 [-2.56, -0.64]																																																																																																			
03_200500188_Yagi	-0.3	1.87	21	0.2	2	21	7.3%	-0.50 [-1.67, 0.67]																																																																																																			
04_200600241_Ikeguchi	-0.69	2.29	37	-0.37	1.84	37	9.8%	-0.32 [-1.27, 0.63]																																																																																																			
05_200000324_Kosaka	-0.58	1.51	30	-0.12	1.35	30	13.3%	-0.46 [-1.18, 0.26]																																																																																																			
06_200400138_Kitada	-0.24	0.9	23	-0.15	1.03	24	16.9%	-0.09 [-0.64, 0.46]																																																																																																			
07_200300164_Fujikura	-0.7	1.35	25	-0.1	1.4	25	12.6%	-0.60 [-1.36, 0.16]																																																																																																			
08_200000307_Teramoto	-0.8	1.65	26	0	1.65	26	10.5%	-0.80 [-1.70, 0.10]																																																																																																			
09_200509028_Fukushima	-0.27	1	40	-0.09	1.27	40	18.1%	-0.18 [-0.68, 0.32]																																																																																																			
10_200212007_Yamori	-2.8	5.31	20	0.7	2.61	20	1.9%	-3.50 [-6.09, -0.91]																																																																																																			
Total (95% CI)			234	234	100.0%			-0.56 [-0.93, -0.19]																																																																																																			
Funnel plot	<p>コメント: ファンネルプロットにより対称性を検討したところ、非対称性があると判断され(Egger test: p=0.0022)、出版バイアスの存在は否定できなかった。ただし、比較する研究が9報と少ないため、この結果は参考程度とする。</p>																																																																																																										
その他の解析 □メタ回帰分析 ■感度分析	<p>・突出して摂取期間が長い、大豆イソフラボン摂取量が多い研究を除いた研究(文献番号3,4,5,6,7,8,9)の感度分析を行い、尿中DPD低下効果について検証した。その結果、大豆イソフラボン24.9~26.9mg/日(アグリコン換算)、2~4週間の摂取で、有意な尿中DPDの低下が観察された(p<0.05、詳細は、別紙様式(V)-15-2参照)。</p> <p>コメント: 感度分析の結果は良好で、全体の結果を維持するものであった。</p>																																																																																																										

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)-15-2【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(メタアナリシス)

商品名: 健骨サポート

リサーチ クエスチョン	大豆イソフラボンの摂取が、大豆イソフラボンを含まないプラセボの摂取と比較して、中高年日本人女性の骨吸収にどのような影響を与えるか。																																																																																
P	健常な中高年日本人女性		I(E)	用量の明確な大豆イソフラボンの経口摂取																																																																													
C	大豆イソフラボンを含まないプラセボの経口摂取		O	骨吸収の抑制(骨の維持)、効果指標としては尿中デオキシピリジノリン(DPD)を評価する																																																																													
研究デザイン	無作為化比較試験	文献数	7	コード	文献番号3,4,5,6,7,8,9																																																																												
モデル	ランダム効果 モデル	方法	DerSimonian- Laird 法																																																																														
効果指標	平均値差	統合値	-0.33[-0.60, -0.06] p=0.02																																																																														
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">isoflavone</th> <th colspan="2">Control</th> <th rowspan="2">Total</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>03_200500188_Yagi</td> <td>-0.3</td> <td>1.87</td> <td>21</td> <td>0.2</td> <td>2</td> <td>21</td> <td>5.2% -0.50 [-1.67, 0.67]</td> </tr> <tr> <td>04_200600241_Ikeguchi</td> <td>-0.69</td> <td>2.29</td> <td>37</td> <td>-0.37</td> <td>1.84</td> <td>37</td> <td>8.0% -0.32 [-1.27, 0.63]</td> </tr> <tr> <td>05_200000324_Kosaka</td> <td>-0.58</td> <td>1.51</td> <td>30</td> <td>-0.12</td> <td>1.35</td> <td>30</td> <td>13.6% -0.46 [-1.18, 0.26]</td> </tr> <tr> <td>06_200400138_Kitada</td> <td>-0.24</td> <td>0.9</td> <td>23</td> <td>-0.15</td> <td>1.03</td> <td>24</td> <td>23.5% -0.09 [-0.64, 0.46]</td> </tr> <tr> <td>07_200300164_Fujikura</td> <td>-0.7</td> <td>1.35</td> <td>25</td> <td>-0.1</td> <td>1.4</td> <td>25</td> <td>12.3% -0.60 [-1.36, 0.16]</td> </tr> <tr> <td>08_200000307_Teramoto</td> <td>-0.8</td> <td>1.65</td> <td>26</td> <td>0</td> <td>1.65</td> <td>26</td> <td>8.9% -0.80 [-1.70, 0.10]</td> </tr> <tr> <td>09_20050028_Fukushima</td> <td>-0.27</td> <td>1</td> <td>40</td> <td>-0.09</td> <td>1.27</td> <td>40</td> <td>28.5% -0.18 [-0.68, 0.32]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>202</td> <td></td> <td>203</td> <td>100.0%</td> <td>-0.33 [-0.60, -0.06]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.81, df = 6 (P = 0.83); I² = 0% Test for overall effect: Z = 2.43 (P = 0.02)</p> <p>コメント: 突出して摂取期間が長い、大豆イソフラボン摂取量が多い研究を除いた研究(文献番号3,4,5,6,7,8,9)の感度分析を行い、尿中DPD低下効果について検証した。その結果、大豆イソフラボン24.9~26.9mg/日(アグリコン換算)、2~4週間の摂取で、MD[95%CI]は、-0.33[-0.60, -0.06]、p=0.02であり、有意な低下が観察された。各試験間の異質性も極めて低く、I² = 0%であった。</p>					Study or Subgroup	isoflavone		Control		Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Mean	SD	03_200500188_Yagi	-0.3	1.87	21	0.2	2	21	5.2% -0.50 [-1.67, 0.67]	04_200600241_Ikeguchi	-0.69	2.29	37	-0.37	1.84	37	8.0% -0.32 [-1.27, 0.63]	05_200000324_Kosaka	-0.58	1.51	30	-0.12	1.35	30	13.6% -0.46 [-1.18, 0.26]	06_200400138_Kitada	-0.24	0.9	23	-0.15	1.03	24	23.5% -0.09 [-0.64, 0.46]	07_200300164_Fujikura	-0.7	1.35	25	-0.1	1.4	25	12.3% -0.60 [-1.36, 0.16]	08_200000307_Teramoto	-0.8	1.65	26	0	1.65	26	8.9% -0.80 [-1.70, 0.10]	09_20050028_Fukushima	-0.27	1	40	-0.09	1.27	40	28.5% -0.18 [-0.68, 0.32]	Total (95% CI)			202		203	100.0%	-0.33 [-0.60, -0.06]
Study or Subgroup	isoflavone		Control		Total		Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																																									
	Mean	SD	Mean	SD																																																																													
03_200500188_Yagi	-0.3	1.87	21	0.2	2	21	5.2% -0.50 [-1.67, 0.67]																																																																										
04_200600241_Ikeguchi	-0.69	2.29	37	-0.37	1.84	37	8.0% -0.32 [-1.27, 0.63]																																																																										
05_200000324_Kosaka	-0.58	1.51	30	-0.12	1.35	30	13.6% -0.46 [-1.18, 0.26]																																																																										
06_200400138_Kitada	-0.24	0.9	23	-0.15	1.03	24	23.5% -0.09 [-0.64, 0.46]																																																																										
07_200300164_Fujikura	-0.7	1.35	25	-0.1	1.4	25	12.3% -0.60 [-1.36, 0.16]																																																																										
08_200000307_Teramoto	-0.8	1.65	26	0	1.65	26	8.9% -0.80 [-1.70, 0.10]																																																																										
09_20050028_Fukushima	-0.27	1	40	-0.09	1.27	40	28.5% -0.18 [-0.68, 0.32]																																																																										
Total (95% CI)			202		203	100.0%	-0.33 [-0.60, -0.06]																																																																										
Funnel plot			<p>コメント: ファンネルプロットにより対称性を検討したところ、対称性があると判断され(Egger test: p=0.2259)、出版バイアスのリスクは低いと考えられた。ただし、比較する研究が7報と少ないため、この結果は参考程度とする。</p>																																																																														
その他の解析	<input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析																																																																																

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)-16【様式例】

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

商品名: 健骨サポート

本レビューのアウトカムが示しているのは、中高年日本人女性が、機能性関与成分の大豆イソフラボン摂取することで、骨吸収が抑制されるといった効果がみられたということである。

<摂取対象者>

本研究レビューで採用した文献では、対象者は、すべて中高年日本人女性(平均年齢40歳以上)ないし、それに準ずる者(日系ブラジル人女性(文献番号10))が対象となっている。文献番号10の対象者は日本からの移民であり、遺伝的には日本人とみなされると考えられる。また、国際連合食糧農業機関の統計データベースより、日本、ブラジルとも大豆消費量の上位国であり、外挿性に問題はないと判断した。加えて、イソフラボンの骨吸収抑制作用は、別紙様式(VII)-1に記載の通り、イソフラボンが破骨細胞に存在するエストロゲン受容体を介して、アポトーシスに関与するFasリガンドを誘導し、破骨細胞の寿命を短縮させることと、破骨細胞の形成を抑制することによると考えられており、被験者の国籍は影響しないと考えられる。また、京都大学名誉教授、家森幸男教授によるWHOカーディアックススタディでは、25カ国61地域における調査で、イソフラボンが骨からのカルシウムの溶出を抑制することが証明されている。そのため、イソフラボンの骨吸収抑制作用は国籍を問わず妥当と考えられ、文献番号10に示された作用は日本人に対しても外挿できると考えられる。また、日本産婦人科学会では、日本人の平均閉経年齢は約50歳であり、閉経前後の5年間を更年期と呼んでいる。このことから、採用文献の対象者は、いずれも更年期以降の女性を含んでいた。

<機能性関与成分の定性的同等性>

採用文献の介入食品の大豆イソフラボンは、大豆そのもの由来または大豆胚芽から抽出したものであり、酵素処理や発酵等による処理を経たものではなく、その大部分が配糖体であった。また、メタアナリシスの感度分析に用いた研究(文献番号3,4,5,6,7,8,9)の介入食品は、いずれもフジッコ株式会社製の大豆イソフラボンで、大豆(学名: *Glycine max*)の胚芽を原料にして水により抽出されたものを使用していた。最終製品に配合されている機能性関与成分「大豆イソフラボン」も配糖体であり、同様の基原植物・製法である。このことから、定性的同等性は担保されていると評価した。これらの研究の大豆イソフラボン組成については、特定保健用食品におけるイソフラボン組成の規格値を満たしており、本品に使用している大豆イソフラボンと同等であると判断した。

<機能性関与成分の1日摂取目安量(定量的同等性)>

大豆イソフラボンの摂取量としては23.3~38.6mg/日(アグリコン換算)、2~10週間程度が必要であり、この量を大きく下回る場合は、本レビューに採用した文献から得られる情報からは、効果が期待できるとは言えない。また、メタアナリシスの感度分析より、日本人中高年女性が、大豆イソフラボン24.9~26.9mg/日(アグリコン換算)、2~4週間摂取させた条件において、有意な尿中DPD量低下が認められた。加えて、文献番号10(Yamoriら、2002年)では、23.3mgの摂取で群間有意な尿中DPDの改善が報告されていた。したがって、大豆イソフラボンの一日あたり摂取量を23.3mg以上(アグリコン換算)とした場合に、日本人女性の尿中デオキシピリジノリン(DPD)量を低下させる効果が得られると考えられる。

<食品性状>

大豆イソフラボンの摂取形態は文献によってまちまちであり、特に制限はないと考えられる。本研究レビューに採用した文献では、ソフトカプセル状やタブレット、飲料等に大豆胚芽抽出物(イソフラボン)を添加した場合や、あるいは抽出物ではなく大豆そのものを焙煎した形で摂取する場合でも同様に効果が確認されている。最終製品「健骨サポート」は大豆胚芽抽出物を用いた食品であり、他原料由来のイソフラボンが含まれることはない。したがって、本研究レビューの結果は本商品においても同様の効果が期待できると考えられる。

これらのことから総合的に判断すると、最終製品「健骨サポート」の摂取対象者、摂取した機能性関与成分量、摂取方法への外挿性があると考えられる。

<本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>

「日本骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン2012年版」には、骨の強度は骨密度(bone mineral density)と骨の質(bone quality)が統合されて決定され、骨の質とは、骨の微細構造、骨代謝回転、微小ダメージの蓄積、石灰化の程度およびコラーゲンなどの骨基質の特性により規定されるとあり、各種の骨吸収抑制薬が実地臨床の場に導入されたことにより、疫学研究によって骨粗鬆症による骨折の発生が低下していることも明らかになっていると記載されている。さらに、実際の臨床現場ではエストロゲン補充療法や骨吸収抑制剤の投与により、DPDの早期の低下とそれに伴う骨量の増加が確認されているとある。また、ここ10年間で骨の強度は骨密度だけでなく骨の質も統合されて決定すべきと定義され、骨の基質の評価に関係するコラーゲンの代謝マーカーであるDPD(デオキシピリジノリン)の測定が早期の薬剤効果を判定するため重要視されてきている。これらのことから、尿中DPD量の低下は骨代謝のバランス改善、すなわち丈夫な骨の維持に役立つ機能を有すると考えられる。

(別紙様式(V)-10参考文献9、10、11参照)

以上より、表示しようとする機能「本品には大豆イソフラボンが含まれます。大豆イソフラボンは、骨成分の維持に役立つ機能があることが報告されています。本品は更年期以降も骨を丈夫に維持したい女性に適した食品です。」の科学的根拠を、本レビューは支持している。

<その他の補足情報>

大豆イソフラボンの骨の健康に関する機能性、具体的には骨吸収の抑制作用については、既に特定保健用食品として厚生労働省より認可(2002年)され、10年以上に渡り販売されている(商品名:「大豆芽茶」フジッコ株式会社)。本製品で表示しようとする文言は、特定保健用食品に記載されている内容(骨からのカルシウムの溶出に関与する大豆イソフラボンを含んでいるので、骨の健康が気になる方に適しています)から逸脱するものではない。

【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。