

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 歩くサプリに含有する機能性関与成分『ロイシン 40%配合必須アミノ酸 [ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファン]』による歩行機能の改善作用に関する定性的システマティック・レビュー」

商品名: 歩くサプリ

機能性関与成分名: ロイシン 40%配合必須アミノ酸 [ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファン]

表示しようとする機能性:「本品にはロイシン 40%配合必須アミノ酸*が含まれます。ロイシン 40%配合必須アミノ酸*は、脚の曲げ伸ばしなどの筋肉に負荷がかかる軽い運動との併用で、60代以上の方の加齢によって衰える筋肉をつくる力をサポートすることにより、歩行機能の改善に役立つことが報告されています。*ロイシン 40%配合必須アミノ酸には、ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファンが含まれます。」

作成日: 2018年1月15日

届出者名: 株式会社ファンケル

抄 録

目的: 健常者 (中高年) に対するロイシン 40%配合必須アミノ酸 [ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファン] (LEAA) 3,000mg/日の摂取による、歩行機能を改善させる作用について、システマティック・レビュー (SR) を実施し、検証することを目的とした。

方法: 採用する論文の研究デザインは、ランダム化並行群間比較試験 (RCTP)、ランダム化クロスオーバー試験 (RCTCO)、準ランダム化比較試験 (準 RCT)、非ランダム化比較試験 (非 RCT) とした。文献検索に使用したデータベースは、医中誌 Web、JDream III、PubMed、The Cochrane Library、EMBASE、UMIN-CTR、PROSPERO を用いた。適格基準として、対象は健常者とし、LEAA の摂取介入が、プラセボまたはコントロールまたは摂取前値との比較から、歩行機能を評価していることとした。採用された論文について、バイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性及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のは、50~83歳の健常者を対象とした2編のRCTPで、当該製品の摂取量と同量のLEAA 3.0g/日の介入をした研究の介入群の参加者は、61~76歳であった。歩行機能について、2編とも報告のある歩行距離 (6分間歩行) の対照群との平均値差は、Kawada Sらの研究 (採1) でLEAA 3.0g摂取群:

14.3m ($p < 0.05$ (介入3ヵ月)), LEAA 6.0g 摂取群 : 37.9m ($p < 0.05$ (介入3ヵ月)) で対照群に対して有意に歩行距離が延伸した。Ispoglou Tらの研究(採2)においても LEAA 16.8g 摂取群 : 21.2m (介入3ヵ月) で対照群に対して延伸した。また歩行時間(10m歩行、10m障害物歩行)も対照群に比較して向上し、一貫した結果が得られた。LEAA 3.0~16.8g/日を摂取することで、60代以上の健常者において、歩行機能を改善させる可能性が高いことが示された。

2編のバイアス・リスクは中、非直接性はなし、やや不精確であり、非一貫性は低となった。また、採用文献において安全性に問題がないことも確認した。

結論:「歩くサプリ」に含まれる、ロイシン40%配合必須アミノ酸〔ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファン〕3,000mg/日を摂取することで、低強度のレジスタンス運動との併用で、60代以上の方の歩行機能を改善する可能性が高いことが示された。ただし、本SRは参加者の少ない2編に限定されたことなどから、有効性に関する情報が十分ではなかったと捉え、今後の研究に注視することが必要であると考えている。

はじめに (項目#3: 論拠、項目#4: 目的)

我が国では急速に高齢化が進展しており、総務省国勢調査によると、平成27年の高齢化率(65歳以上人口割合)は26.7%となり、75歳以上に限った割合は、12.9%と報告されている(参1)。人口の高齢化、寿命の延長に伴い、要介護状態になることなくできるだけ自立した生活を目指し、健康寿命を延伸することの重要度が増している。平成25年の厚生労働省国民生活基礎調査によると、要支援・要介護になった原因の第1位は、運動器の障害で約25%を占める。また、それに続く原因の脳血管疾患や認知症、高齢による虚弱も運動不足がリスクファクターであり、運動が関連する要支援・要介護の原因は3/4を占める(参2)。日本整形外科学会では2007年に、運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態を、ロコモティブシンドロームと提唱している。これは、骨、関節、軟骨、椎間板、筋肉といった運動器のいずれか、あるいは複数に障害がおり、「立つ」、「歩く」などの機能が低下している状態である(参3)。

高齢者が自立した歩行機能を維持することは、日常活動動作(Activities of Daily Living: ADL)や生活の質(Quality of Life: QOL)の維持・向上につながり、健康寿命の延伸に不可欠である。歩行のような運動をする機会を増やすことが、高齢者の死亡率低下につながるとの報告もある(参4)。歩行速度は、年齢とともに低下していくことが知られている。この歩行速度は、歩くときの「ピッチ(歩調)と歩幅の積」で決まる。歩幅は、40~50代を境に直線的に低下していくことから、それに伴い歩行速度も低下していくと考えられる。さらに、歩幅は下肢筋群の中でも大腰筋との相関が強く、加齢による影響を他の筋群より受けやすい。大腰筋などの筋肉量を維持することは、歩行機能によい影響を与えられ(参5)。

運動器の一つである筋肉は、個人差はあるが、30歳より前から低下がみられ、50歳までに10%減少、さらに50歳以降には減少率が増大し、最終的に80歳までに40%程度の低下がみられるといわれている(参6)。加齢などに伴う筋力、筋肉量の減少は、サルコペニアと提唱されている(参7)。

日本人の食事摂取基準(2015年版)においては、サルコペニアとたんぱく質や

アミノ酸などの栄養について記載されている。高齢者では同化抵抗性 (anabolic resistance) が存在しており、アミノ酸が筋肉に供給されたとしても同化作用が若年成人に比較し弱い可能性がある。しかし、高齢者の筋肉細胞もアミノ酸供給を増やすことにより、同化作用は十分惹起される。このことは骨格筋でたんぱく質合成を誘導するには高齢者では若年成人以上にアミノ酸の血中濃度を上げる必要があり、そのためには十分なたんぱく質やアミノ酸の摂取が必要となることを示唆する。実際十分量のたんぱく質摂取やアミノ酸摂取により、高齢者においても若年成人と同等の筋たんぱく質合成が起こることが報告されている。加えて、筋たんぱく質合成を促すために必要なロイシンを始めとする必須アミノ酸の濃度に閾値が存在しており、高齢者では若年成人よりもその閾値が高いと想定されている (参 8)。

2011年に報告されたNicastro Hらのロイシンとサルコペニア予防に関するレビューでは、5編の研究を考察し、ロイシンの補給は高齢者の筋肉の萎縮を改善すると結論づけている (参 9)。また、2015年に報告された、高齢者を対象としたロイシンの摂取と筋たんぱく質合成についてのメタアナリシスを含むシステマティック・レビュー (SR) では、対照群と比較して介入群は、筋たんぱく質合成速度が有意に上昇したことを報告していた (標準化平均差 [95%CI]: 1.08 [0.50, 1.67]、 $p < 0.001$)。つまり、ロイシンの摂取は、加齢による筋肉量の減少に対して、有益であることを示唆している (参 10)。サルコペニアが顕在化している日本人高齢女性 155人を対象とした大規模なランダム化並行群間比較試験 (RCTP) においても、ロイシン高配合 (42%) 必須アミノ酸のサプリメントとレジスタンス運動の組み合わせにより、筋量、歩行速度、筋力が有意に改善するという報告がある (参 11)。

食事由来のたんぱく質は、ペプチドあるいはアミノ酸の形で吸収され、必要に応じて筋肉細胞中でたんぱく質の合成 (同化) に用いられる。アミノ酸によるたんぱく質の同化作用は、必須アミノ酸に認められており (参 12)、特に分岐鎖アミノ酸であるロイシンに強いたんぱく質同化作用が報告されている (参 13)。ロイシンは、細胞内に存在する哺乳類ラパマイシン標的たんぱく質 (mTOR) の活性化を介し、下流のシグナルである真核生物翻訳開始因子 4E 結合たんぱく質 (4E-BP1)、リボソームたんぱく質 S6 キナーゼ 1 (S6K1) を活性化することで、たんぱく質の合成を促進することが報告されている (参 14)。

高齢者では、若年成人と比較して、食後に誘導されるたんぱく質同化作用の反応性が低下することが報告されており (参 15)、加齢による筋萎縮の原因の一つと考えられている。ホエイたんぱく質の一般的なアミノ酸組成から成る必須アミノ酸を高齢者に摂取させた場合では、筋たんぱく質合成速度は定常時と比較して差は生じなかったが、ロイシンの含量を高めた必須アミノ酸を摂取した場合には、若年成人と同様に筋たんぱく質合成速度が定常時と比較して有意に高まることが報告されている (参 13)。ロイシンを単独で摂取した場合、血中の必須アミノ酸濃度が低下する報告がある (参 16)。一方で、平均 66 歳の高齢女性を対象にロイシン 40% 配合必須アミノ酸 [ロイシン、リジン (塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン (塩酸塩として)、トリプトファン] (LEAA) 3g を摂取させた試験では、血中の必須アミノ酸濃度は上昇し、20g のホエイたんぱく質摂取と同様に筋たんぱく質の合成速度が前後差で有意に高まることが報告されている (参 17)。このことから、LEAA の摂取は高齢

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

者におけるたんぱく質同化作用の低下を補う可能性が示唆されている。

一方で、筋肉に負荷がかかる運動を行った場合においても、運動後に筋たんぱく質合成速度が高まることが報告されている (参 18)。筋たんぱく質の合成を促進することは、筋肉量及び筋力の増加に対し正の相関が示されており (参 19、20)、筋力と歩行機能についても関連性が報告されている (参 21)。

以上のことから、LEAA の摂取は、脚の曲げ伸ばしなど筋肉に負荷がかかる運動と併用することにより、筋たんぱく質の同化作用を維持し、歩行機能の改善に役立つと考えられる。

このように、ロイシン配合率の高い必須アミノ酸の摂取による筋たんぱく質合成能や歩行機能への効果について、様々な成果が報告されている。しかし、介入食品のアミノ酸組成比は一定ではなく、特定のアミノ酸組成比のみについてレビューした報告は見当たらなかった。

そこで、本 SR は、健常者 (中高年) を対象とした最終製品「歩くサプリ」に含有する機能性関与成分「ロイシン 40%配合必須アミノ酸 [ロイシン、リジン (塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン (塩酸塩として)、トリプトファン]」の摂取が、対照と比較して、歩行機能に影響を与えるか検証することを目的とした。

方法

(1) 最終製品について

機能性関与成分は以下のとおりであった。

機能性関与成分/1日1本当たり
ロイシン 40%配合必須アミノ酸 3,000mg 〔ロイシン : 1,200mg、リジン (塩酸塩として) : 500mg、バリン : 330mg、イソロイシン : 320mg、スレオニン : 280mg、フェニルアラニン : 200mg、メチオニン : 100mg、ヒスチジン (塩酸塩として) : 50mg、トリプトファン : 20mg〕

(2) プロトコールと登録 (項目#5)

本 SR のプロトコール (本文「方法」) は、2016 年 7 月 11 日に決定し、そのとおりに本 SR を実施した。本 SR プロトコールの事前登録は実施しなかった。本 SR プロトコールの作成にあたり、2016 年 7 月 7 日に公開された「『機能性表示食品』制度における機能性に関する科学的根拠の検証-届け出られた研究レビューの質に関する検証事業報告書」 (参 22) を参考にした。

(3) 適格基準 (項目#6)

1) 適格基準及び PICOS

リサーチクエスチョンを「健常者 (中高年) (疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦及び授乳婦を除く)) において、ロイシン 40%配合必須アミノ酸 [ロイシン、リジン (塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン (塩酸塩として)、トリプトファン] (LEAA) の継続摂取は、対照と比較して、歩行機能を改善させる作用があるか」

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

とし、適格基準となる PICOS の設定は以下のとおりとした。

P-Participant : 参加者

対象は、健常者 (中高年) (疾病に罹患していない者 (未成年者、妊産婦、授乳婦は除く)) とした。

I-Intervention : 介入 (食品) 特性

介入条件は、LEAA※を含む食品の継続摂取とし、介入期間、追跡期間は無制限とした。

- ※ 当該製品に配合する機能性関与成分の必須アミノ酸組成比 (ロイシン 40% 配合必須アミノ酸 3,000mg [ロイシン: 1,200mg、リジン (塩酸塩として): 500mg、バリン: 330mg、イソロイシン: 320mg、スレオニン: 280mg、フェニルアラニン: 200mg、メチオニン: 100mg、ヒスチジン (塩酸塩として): 50mg、トリプトファン: 20mg]) とのパターン類似率 (参 23) が、0.98 以上を示すロイシン 40% 配合必須アミノ酸。
(パターン類似率 0.98 以上は、高い類似性が認められている (参 24))

C-Comparison : 比較対照群

プラセボまたは、コントロールまたは、摂取前値との比較とした。

O-Outcome : 評価項目

歩行機能

- ・ 歩行距離 (6 分間歩行 (m) とその変化率 (%) 等)
- ・ 歩行時間 (10m 歩行 (秒)、10m 障害物歩行 (秒) とその変化率 (%) 等)
- ・ 歩行速度 (普通歩行速度 (m/s)、最大歩行速度 (m/s) とその変化率 (%) 等)

S-Study design : 研究デザイン

採用する論文の研究デザインは、ランダム化並行群間比較試験 (RCTP)、ランダム化クロスオーバー試験 (RCTCO)、準ランダム化比較試験 (準 RCT)、非ランダム化比較試験 (非 RCT) とした。また、発表の言語は日本語及び英語で記載された論文とした。発表形態は、原則として原著論文とし、短報や報告という種類の論文も内容の特定が可能な場合は採用することとした。学会発表抄録 (会議録) は、記述内容が十分ではないと考えられるため除外した。掲載雑誌の査読の有無は問わなかった。出版バイアスの回避のために、臨床試験登録データベースに掲載された結果を含む研究も対象とした。グレー文献については、博士論文や政府機関 (官庁)、シンクタンクなどの報告書で詳細な内容を特定できるものは採用することとした。

(4) 情報源 (項目#7)

1) 文献検索データベース

研究論文のデータベースとして、医中誌 Web、JDream III、PubMed (MEDLINE)、The Cochrane Library、EMBASE を用いて、網羅的に収集した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

2) 臨床試験登録及び SR のデータベース

UMIN-CTR (University hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry)、PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) を用いて網羅的に収集した。

各データベースともに、開設あるいは掲載されている最初の時点から各検索日までに公表された研究を検索対象とした。

3) ハンドサーチとその他の検索

ハンドサーチとして、2次情報である国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 HP「ロイシン」及び、Natural Medicines HP (Formerly Natural Standard and Natural Medicines Comprehensive Database)「BRANCHED-CHAIN AMINO ACIDS (Also Known As:Leucine, L-Leucine)」の2016年8月30日時点に記載されている事項すべてを社内担当者 B が調査した。

(5) 検索 (項目#8)

使用したそれぞれのデータベースの検索対象期間・検索式は、別紙様式 (V) -5 データベース検索結果に示した。

期間は、各データベースともに、開設あるいは掲載されている最初の時点から2016年7月(臨床試験登録及びSRのデータベースは2016年8月)(検索時点)までに公表された研究を対象とした。会議録は対象外とした。

すべての検索作業は、データベース検索技術者認定2級の資格を有し、化学・食品化学・臨床栄養学のデータベースを中心とした検索業務を20年以上実施してきた社内担当者 E が実施した。

使用したデータベースと検索対象期間は以下のとおりであった。

【データベースにおける検索対象期間】

医中誌 Web : 1977年~2016年7月11日

JDream III : 1975年(※医学情報は1981年)~2016年7月11日

PubMed : 1946年~2016年7月11日

The Cochrane Library : 収録年不明~2016年7月12日

EMBASE : 1947年~2016年7月19日

UMIN-CTR : 検索日 2016年8月31日

PROSPERO : 検索日 2016年8月31日

a) 医中誌 Web

#1	"Amino Acids"/TH or アミノ酸/AL or Leucine/TH or ロイシン/AL
#2	#1 and (PT=原著論文, 会議録除く CK=ヒト) and (臨床試験/TH or 臨床試験/AL)
#3	#2 and (高齢者/TH or 高齢者/AL or 中高年者/AL or 中年/TH or 中年女性/AL or 中年男性/AL) and (PT=症例報告除く)

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

#4	#3 and (栄養補助食品/TH or 健康食品/TH or サプリメント/AL)
----	--

b) JDream III

L1	"J1.167C"/SN OR ("ロイシン"/AL OR "ロイシン"/AL OR " (S) - ロイシン"/AL OR " (S) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタン酸"/AL OR " (S) - 2 - アミノ - 4 - メチル吉草酸"/AL OR " (S) - 4 - メチル - 2 - アミノペンタン酸"/AL OR " (S) - 4 - メチル - 2 - アミノ吉草酸"/AL OR "L - ロイシン"/AL OR "L - L e u - O H"/AL OR "L e u - O H"/AL OR "N S C - 4 6 7 0 9"/AL) OR "アミノ酸"/AL OR "アミノ酸類"/AL
L2	L1 AND (ヒト/CTS or 人間/CTS or ヒト/AL) AND 試験/CTS AND (al/DT)
L3	L2 AND ("老人"/AL OR "高齢者"/AL OR "高齢者"/AL OR "中年期"/AL OR "ミドルエージ"/AL OR "中年男性"/AL OR "中年女性"/AL)
L4	L3 Not ("症例報告"/AL OR "ケースレポート"/AL OR "事例報告"/AL OR "1例報告"/AL)
L5	L4 AND ("健康食品"/AL OR "健康機能食品"/AL OR "健康飲食品"/AL OR "サプリメント"/AL OR "健康補助食品"/AL OR "栄養補助食品"/AL OR "栄養補給食品"/AL)

c) PubMed

#1	"Leucine/administration and dosage"[Mesh] OR "Amino Acids/administration and dosage"[Mesh]
#2	#1 AND "Dietary Supplements"[Mesh]
#3	#2 AND Clinical Study[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms]
#4	#3 AND ("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms]))

d) The Cochrane Library

#1	MeSH descriptor: [Amino Acids] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD]
#2	MeSH descriptor: [Leucine] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD]
#3	#1 or #2
#4	#3 and (MeSH descriptor: [Dietary Supplements] explode all trees)
#5	"aged" or "Middle Aged":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#4 and #5
#7	#6:Trials

e) EMBASE

#1	61-90-5 OR LEUCINE/CT OR AMINO ACID/CT
#2	#1 AND DIET SUPPLEMENTATION/CT

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

#3	#2 AND HUMAN+NT, PFT/CT
#4	#3 AND (CONTROLLED CLINICAL TRIAL/CT OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/CT)

f) UMIN-CTR

#1	Search ロイシン/ALL trial
----	-----------------------

g) PROSPERO

#1	Search Leucine
----	----------------

(6) 研究の選択 (項目#9)

1) スクリーニング方法 (項目#9a)

論文選択において、1次スクリーニング(抄録確認レベル)と2次スクリーニング(本文確認レベル)は、社内担当者A、B、Cが独立して実施した。その後、3人で照合して、一致していない論文については協議の上で決定した。それでも、不一致である場合には、社内担当者Dに判断を委ねた。

除外理由を別紙様式(V)-8 除外文献リストに記載した。必要に応じて著者確認を行い、確認ができなかった研究は、内容が不明瞭として除外することとした。

2) 適格性 (項目#9b)

該当する論文の選択は、適格基準(#6)に基づき、スクリーニングを実施した。

3) 採択基準 (項目#9c)

異質性の回避のため、PICOSがほぼ同一であることと、バイアス・リスクが中程度よりも低い論文を採用することとした。

(7) データ収集のプロセス (項目#10)

別紙様式(V)-7 採用文献リストに採用した文献をまとめた。また、別紙様式(V)-11 各論文の質評価シートに、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、社内担当者A及びBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合は、社内担当者Dに判断を委ねた。

不明な記載があった場合は、著者へ問合せを行い、確認した結果を、別紙様式(V)-7 採用文献リスト、別紙様式(V)-11 各論文の質評価シートに反映した。

(8) データ項目 (項目#11)

別紙様式(V)-7 採用文献リストを用いて記述した。

(9) 個別研究(全体)のバイアス・リスク (項目#12)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

1) バイアス・リスクの評価方法 (項目#12a)

バイアス・リスクの評価は、コクラン共同計画のレビュー・マニュアルのものを van Tulder Mら (参 25) がアレンジした 11 項目からなるチェックリストを、外部協力者 F である東京農業大学の上岡洋晴教授が和訳・一部改変した評価シートを用いた。具体的には、「ランダム化」「割付の隠蔽 (concealment)」「ベースラインにおけるアウトカムの同等性」「参加者の盲検化」「介入者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」「追加介入の共通性」「コンプライアンス」「ドロップアウト」「ITT (intention-to-treat) または FAS (full analysis set)」「評価タイミングの一致度」で、さらにガイドラインと同様に、「その他のバイアス」を加えた 12 項目によって厳格に評価を行った。明確に実施されていたり、問題を回避していた場合には、「0 (バイアスなし)」、記述がなかったり、不明確、不履行の場合には、「-1 (バイアスあり)」とした。

なお、バイアス・リスクの評価を正確に実施できるように、2015 年 3 月 3 日及び、2016 年 2 月 12 日に研究方法論 (システムティック・レビュー) の専門家である外部協力者 F を招聘し、本 SR に関係する担当者に、トレーニング研修 (90 分間) を 2 回実施した。

全体のバイアス・リスクの総括は、各項目の「-1 (バイアス・リスクあり)」の合計数で次のように判断した。採用の対象となる 1 次研究については、医薬品ではなく食品による臨床研究の分野である。食品分野では、これまで必ずしも厳密な臨床研究方法論が定着していなかった。さらには、2010 年以前では、特に CONSORT 声明に準拠した記載でない報告が多いことから、12 項目を 3 分位数で 3 分割し、バイアス・リスクの総括を 0~4 項目が該当する場合、低、5~8 項目の場合を中、9 項目以上の場合を高、と評価した。なお、バイアス・リスクが高となった研究は、エビデンスの総括に深刻な影響を及ぼす可能性があるため当該論文を分析から除外した。エビデンス総体におけるバイアス・リスクの評価は、各研究のバイアス・リスクの総括が、最も高い研究の評価に合わせ、高 (-2)、中 (-1)、低 (0) の 3 段階で評価した。

別紙様式 (V) -11 各論文の質評価シートに整理し、次にアウトカムごとに、別紙様式 (V) -13 エビデンス総体の質評価シートに整理した。

いずれも、社内担当者 A 及び B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定した。さらに疑義がある場合には、社内担当者 D に判断を委ねた。また、一致率と κ 係数を算出した。 κ 係数の値による一致度の判断基準は、以下のように設定した (参 26)。

- 0.00~0.40 : 低い一致 (poor agreement)
- 0.41~0.60 : 中等度の一致 (moderate)
- 0.61~0.80 : 高い一致 (good to fair)
- 0.81 以上 : かなり高い一致 (excellent)

2) 非直接性の評価 (項目#12b:非直接性)

採用文献が本 SR の PICO と合致していないかどうか (非直接性) は、社内担当者 A 及び B が評価した。採用文献の内容と本 SR の PICO との関係が直接的でない場合には (-1)、直接的である場合には (0) とラベリングした。評価対象論文全体の非直接性 (非直接性のまとめ) については、各項目の「直

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

接的でない (-1)」の合計数で次のように評価した。0 項目の場合、非直接性なし、4~1 項目の場合、非直接性ありとした。これらをアウトカムごとにそれぞれ別紙にまとめた。この作業は、社内担当者 A 及び B の 2 名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定した。さらに疑義がある場合には、社内担当者 D に判断を委ねた。

3) 不精確の評価 (項目#12c)

『機能性表示食品』制度における機能性に関する科学的根拠の検証-届け出られた研究レビューの質に関する検証事業報告書」(参 22) を参考に、評価方法はメタアナリシスの有無にかかわらず、例数をもとに、次のように定義した。

全部で 100 例以上：精確 (0)

全部で 40 例以上 100 例未満：やや不精確 (-1)

全部で 40 例未満：不精確 (-2)

4) 非一貫性の評価 (項目#12d)

そもそも非一貫性は、各研究間のばらつきを示すもので、本来はメタアナリシスでの効果推定値によって判断するが、メタアナリシスを含まない定性的な評価における判断基準はない。そこで、メタアナリシスを行えなかった場合、各論文において有意な効果があった (Positive (P))、若しくは、有意な効果がなかった (Negative (N)) の 2 値として各アウトカムを取り扱い、次のような明確な基準を設定して評価した (参 22)。

報告数は 2 編以上として共通して当てはめ、各論文の中での一致度を百分率で算出した。有効性としての P に着目し、その一致度の検出から逆に不一致度を 3 段階で解釈するように定義した。一致率は、50%~100%の範囲となり、例えば、3 編中、3 編 P で、N が 0 編ならば 3/3 で 100%、10 編中、5 編が P、5 編 N のような場合には 5/10 で、50%となる。7 編中、4 編が P、3 編が N の場合には 4/7 で、57%となる。4 編中、3 編が P で、1 編が N の場合には 3/4 で 75%となる。非一貫性の評価は、前述の一致率が、50.0%~59.9%の場合を高 (-2)、60.0%~79.9%の場合を中 (-1)、80.0%~100%の場合を低 (0)、と設定した。もし、報告数が 1 編のみの場合には、高 (-2) とあらかじめ設定した。

この作業は、社内担当者 A 及び B が独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、社内担当者 D に判断を委ねた。

(10) 要約尺度 (項目#13)

歩行機能

- ・ 歩行距離 (6 分間歩行 (m) とその変化率 (%) 等)
- ・ 歩行時間 (10m 歩行 (秒)、10m 障害物歩行 (秒) とその変化率 (%) 等)
- ・ 歩行速度 (普通歩行速度 (m/s)、最大歩行速度 (m/s) とその変化率 (%) 等)

上記アウトカムはすべて連続変数であるため、各群の前後の値・平均値差・p 値、介入群と対照群の平均値差・p 値を記載し、別紙様式 (V) -11 各論文の質評価シートと別紙様式 (V) -13 エビデンス総体の質評価シートにまと

め、本文中の結果にも示した。

(11) 結果の統合（項目#14）

定性的なSRの場合は、結果の統合はせず、要約尺度のアウトカムの各群の前後の値・平均値差、介入群と対照群の平均値差を評価し、別紙様式（V）-13 エビデンス総体の質評価シートに記載した。

採用された研究が2編以上で、異質性 (heterogeneity) がない場合にのみ、社内担当者A及びBがフリーソフト RevMan5 を用いてメタアナリシスを実施すると計画した。フォレストプロットとともに異質性の検定をし、統合における出版バイアスについて、ファンネルプロットより明らかにすることとした。

(12) 全研究のバイアス・リスク（項目#15）

1) 臨床試験登録の検索（項目#15a）

出版バイアスを回避するために、介入方法（I）を考慮して、UMIN-CTR（直接的に発見するため）と PROSPERO（間接的に発見するため）のキーワード検索を行った。

2) 著者への問合せ（項目#15b）

ランダム化や盲検化、研究の結果得られたデータや解析方法等について、不明な点が認められた場合には、可能な限り著者へ問合せを行い、得られた結果を別紙様式（V）-11 各論文の質評価シートに反映した。

3) その他のバイアス

その他のバイアスについては、主に出版バイアスについて評価し、上述以外に想定されるバイアス・リスクがあれば、併せて評価した。

(13) 追加的解析（項目#16）

メタアナリシスを実施した際は次の追加的解析を行うこととした。感度分析として、RCTP以外の試験デザインを含む場合は、RCTPのみのメタアナリシス、例数が突出して多い研究がある場合はそれを除外したメタアナリシス、機能性関与成分の用量の多い介入と少ない介入に分割したメタアナリシスを計画した。

(14) 倫理面への配慮

本SRは、公表された文献についての2次研究であるため、倫理面の配慮は特に行わなかった。

(15) 使用したチェックリスト

2016年7月7日に公開された「『機能性表示食品』制度における機能性に関する科学的根拠の検証-届け出られた研究レビューの質に関する検証事業報告書」(参22)の「PRISMA 声明チェックリスト:機能性表示食品のための拡張版」に基づき、全てを記述した。また、本文中にチェック項目（項目#）を示した。

結果

(1) 研究の選択 (項目#17)

対象論文の抽出までの流れを別紙様式 (V) -6 文献検索フローチャートに示した。文献検索データベースにより検索された文献は 673 編であった。1 次スクリーニングで 608 編が除外され、ハンドサーチによって検索された文献 16 編を加え、81 編で 2 次スクリーニングを実施した結果、対象研究は 2 編となった。採択した研究は、別紙様式 (V) -7 採用文献リストにまとめた。なお、2 次スクリーニングにて除外した研究については、その理由とともに、別紙様式 (V) -8 除外文献リストにまとめた。

(2) 研究の特性 (項目#18)

抽出された対象文献 2 編の研究デザインは、すべて RCTP であり、別紙様式 (V) -7 採用文献リストに示したように以下の特徴があった。

Kawada S らの研究 (採 1) は、日本で実施された、50~83 歳 (著者より確認) (平均 67 歳) の健常男女 39 名を参加者とした論文であった。3.0g 中にそれぞれロイシン 1,200mg、リジン (塩酸塩として) 500mg、バリン 330mg、イソロイシン 320mg、スレオニン 280mg、フェニルアラニン 200mg、メチオニン 100mg、ヒスチジン (塩酸塩として) 50mg、トリプトファン 20mg を含む必須アミノ酸^{**1}の粉末を、1 日当たり 3.0g (低用量群) または 6.0g (高用量群)、またはプラセボとしてデキストリンの粉末 (対照群) を牛乳と一緒に 6 ヶ月連続摂取し、全群に週 2 回、歩行機能と大筋群強度向上のための運動介入をしていた。具体的な運動メニューは、参加者自身のペースによる 3 種類のエルゴメーター (足の車軸を前後に 30cm 動かす運動 (自転車エルゴメーター) 2 種類と、歩幅 100cm 以下の歩行運動 1 種類を、各 10 分、100 ワット以下、心拍数 100bpm 未満) と、アイソトニックエクササイズマシンを使用した 9 種類の低強度レジスタンス運動 (プッシュ・アンド・プル、トランクツイスト、チェストプレス、ショルダープレス、レッグエクステンション、レッグカール、レッグライズ、バックエクステンション、アダクター・アブダクターマシン) をそれぞれ 20~30 回、2 セットであった。介入 3 ヶ月、6 ヶ月後の歩行機能 (10m 歩行、10m 障害物歩行、6 分間歩行) と、大腰筋面積の変化を評価していた。また、この研究において、当該製品の摂取量と同量の LEAA 3.0g/日の介入をした介入群の参加者は、61~76 歳であった。39 名中、29 名 (74%) が試験を完了し、ドロップアウトは 10 名 (男性 4 名、女性 6 名) であった。その理由は本文中に記載されていなかったが、著者への問合せにより、時間的な都合であったことが確認できた。また、試験実施者により参加者のコンプライアンスを確認した旨の記載が本文中にあったが、結果の記載はなかった。そこで、著者に問合せたところ、全員が決められた回数の摂取をしていたことが確認できた。

Ispoglou T らの研究 (採 2) は、イギリスで実施された 65~75 歳 (平均 71.6 歳) の健常男女 36 名を参加者とした論文であった。40%ロイシン配合必須アミノ酸混合物^{**1} (介入群)、または 20%ロイシン配合必須アミノ酸混合物^{**2}、またはプラセボとしてラクトース (対照群) を、3 ヶ月間連続摂取し、体組成、筋力、歩行機能、自覚的運動強度の変化を評価していた。介入食は透明のゼラチンカプセルで摂取し、摂取量は 1 日体重 1kg 当たり 0.21g で、体重 80kg では 1 日当たり 16.8g の摂取介入になると論文中に記載されていた (参加者のベースラインにおける平均体重は 73.4kg で、その 1 日摂取量は 15.4g と算出さ

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

れる)。36名中3名が高血圧、糖尿病、代謝性疾患等の疾病者で除外され、33名中25名(69%)が試験を完了した。ドロップアウトの内訳は、6名が個人的理由または介入食の摂取不可で、2名がコンプライアンス不良により最終的な解析に組み入れなかった。

※1. これらの介入食は、当該製品の機能性関与成分との必須アミノ酸のパターン類似率が0.98以上であり、LEAAであることを確認している。

※2. Ispoglou Tらの研究(採2)の介入食のうち、20%ロイシン配合必須アミノ酸混合物は、当該製品の機能性関与成分と組成が類似しない(パターン類似率0.98未満)。このことより、本SRには、40%ロイシン配合必須アミノ酸混合物の摂取(介入群)とラクトースの摂取(対照群)の比較のみを組み入れた。

(3) 研究内のバイアス・リスク (項目#19)

1) バイアス・リスクの評価

別紙様式 (V) -11 各論文の質評価シートの12項目で各論文のバイアス・リスクの評価を2名で独立して行い、一致率を算出した。単純な一致率は94.4%、 κ 係数は0.880で、かなり高い一致であった。

各論文のバイアス・リスクの評価点は、以下であった。

- Kawada Sらの研究(採1) -5 (バイアス・リスク:中)
 - Ispoglou Tらの研究(採2) -2 (バイアス・リスク:低)
- (別紙様式 (V) -11 各論文の質評価シート 参照)

採用文献2編のバイアス・リスクは、Kawada Sらの研究(採1)は中、Ispoglou Tらの研究(採2)は低で、研究デザインはすべてRCTPであった。以降、-1と評価した項目と著者確認により得た結果からの評価を記載する。

選択バイアスでは、2編ともランダム化と記載はあるが、ランダム化の手法についての記載がなかった。しかし、Kawada Sらの研究(採1)では、くじ引き、Ispoglou Tらの研究(採2)では、自動生成の乱数表からランダムに分けたことを著者より確認できたため、2編とも(0)とした。Kawada Sらの研究(採1)には割付の隠蔽についての記載がなく、著者に問合せたところ、研究実施者には隠蔽されていなかったことを確認した。Ispoglou Tらの研究(採2)では、著者より割付の隠蔽を確認できた(0)。

盲検性バイアスでは、Kawada Sらの研究(採1)は、単盲検であり、介入者、アウトカム評価者は盲検化されていなかった。Ispoglou Tらの研究(採2)は、介入者の盲検化についての記載がなかったが、著者より盲検化されていたことを確認できた(0)。

症例減少バイアスでは、採用文献2編とも全体のドロップアウトが10%を超え、PPS(per protocol set)で解析していた。

これらの評価から採用文献2編のエビデンス総体としてのバイアス・リスクは中(-1)と評価した。

2) 非直接性の評価

採用文献2編は、50~83歳の健常男女を対象とした研究であり、プラセボを

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

対照とし、歩行機能を評価した文献であった。これらのことから非直接性はなし (0) と評価した (別紙様式 (V) -11 各論文の質評価シート)。

3) 不精確の評価

対象となったRCTP 2編の合計サンプル数は、延べ46であり、やや不精確(-1)と評価した。

4) 非一貫性の評価

採用文献 2 編は、いずれも歩行機能を評価していた。

6分間歩行では、Kawada Sらの研究(採1)では、介入3ヵ月後に、対照群に対して介入群は有意に改善した。また、Ispoglou Tら研究(採2)では、介入群の介入前後で有意な改善が認められた。それに対して、対照群は全ての結果で、有意な改善を示さなかった。

10m歩行を評価した研究(採1)は、6ヵ月の介入後に、対照群に比較して介入群は有意な改善を認めた。また、対照群は全ての結果で、有意な改善を示さなかった。

10m障害歩行を評価した研究(採1)は、3ヵ月以上の介入後に、対照群に比較して介入群は有意な改善を認めた。また、対照群は全ての結果で、有意な改善を示さなかった。

これらのことから、本SRのアウトカムである歩行機能について、Positive (P)かNegative (N)であるかを確認したところ、採用文献2編とも(P)であった。設定した手法で評価したところ、非一貫性は低(0)であった。

(4) 個別の研究の結果 (項目#20)

1) 単純な要約データ (項目#20a)

・歩行機能による評価

歩行機能を評価した2編の採用文献では、50~83歳の健常男女を対象として、歩行時間または歩行距離の変化を検証した論文であった。

Kawada Sらの研究(採1)において、本SRのアウトカムである歩行機能については、3ヵ月および6ヵ月介入後の、6分間歩行、10m歩行、10m障害物歩行とその変化率を評価していた。その各介入群と対照群との平均値差と変化率、検定結果を以下に示す。

6分間歩行は、低用量群:14.3m ($p < 0.05$ (介入3ヵ月))、14.7m (介入6ヵ月)、高用量群:37.9m ($p < 0.05$ (介入3ヵ月))、45.1m (介入6ヵ月)、その変化率は、低用量群:4.5% ($p < 0.05$ (介入3ヵ月))、4.0% (介入6ヵ月)、高用量群:5.6% ($p < 0.05$ (介入3ヵ月))、6.6% (介入6ヵ月)となり、両介入群とも介入3ヵ月で、対照群と比較して有意に向上した。

10m歩行は、低用量群:-0.13秒 (介入3ヵ月)、-0.41秒 ($p < 0.05$ (介入6ヵ月))、高用量群:-0.35秒 ($p < 0.05$ (介入3ヵ月))、-0.43秒 ($p < 0.05$ (介入6ヵ月))、その変化率は、低用量群:-3.2% (介入3ヵ月)、-10.3% ($p < 0.05$ (介入6ヵ月))、高用量群:-8.4% (介入3ヵ月)、-10.3% ($p < 0.05$ (介入6ヵ月))で、両介入群とも介入6ヵ月で、対照群と比較して有意に向上した。

10m障害物歩行は、低用量群:-0.36秒 (介入3ヵ月)、-0.49秒 ($p < 0.05$ (介入6ヵ月))、高用量群:-0.5秒 ($p < 0.05$ (介入3ヵ月))、-0.6秒 ($p < 0.05$

(介入 6 ヶ月))、その変化率は、低用量群:-6.6% ($p < 0.05$ (介入 3 ヶ月))、-9.6% ($p < 0.05$ (介入 6 ヶ月))、高用量群:-9.5% ($p < 0.01$ (介入 3 ヶ月))、-12.9% ($p < 0.01$ (介入 6 ヶ月)) で、両介入群とも介入 3、6 ヶ月の変化率は、対照群と比較して有意に向上した。

Ispoglou Tらの研究(採2)において、本SRのアウトカムである歩行機能については、3 ヶ月介入後の、6 分間歩行とその変化率を評価していた。6 分間歩行の平均値差は、21.2m、変化率の平均値差は 4.4%で対照群に対して有意差は認められなかった。しかし、対照群の前後平均値差は、7.0m で有意な変化を示さなかったが、介入群の前後平均値差は 28.2m で、有意に増加した($p < 0.05$)。

(5) 結果の統合 (項目#21)

採用文献は 2 編のうち、1 編は運動介入があり、他方は運動介入のない研究であった。そのため、異質性が高いと判断し、メタアナリシスは実施しなかった。

(6) 全研究のバイアス・リスク (項目#22)

全体のバイアス・リスクは、中 (-1) であった。非直接性はなし (0) であり、やや不精確 (-1) であった。非一貫性は低 (0) であった。その他のバイアス・リスクとして、採用文献は 2 編とも臨床試験登録が実施されていないことから、臨床試験登録の活用が進んでおらず、出版バイアスが存在する可能性が考えられた。

(7) 追加的解析 (項目#23)

メタアナリシスを実施しなかったため、追加的解析も実施しなかった。

(8) 安全性・有害事象

採用文献 2 編とも、安全性・有害事象について本文中に詳細な記載がなかったため、それぞれの著者に確認した。その結果、Kawada Sらの研究(採1)では、有害事象はなく、Ispoglou Tらの研究(採2)では、数人が介入食の風味を嫌った以外には有害事象は観察されなかったとの回答を得た。

考察

(1) エビデンスの要約 (項目#24)

1) 有効性について (項目#24)

本SRのアウトカムである歩行機能について、エビデンス・グレーディングが高いとされるRCTP 2 編において総合的な評価を行った。その結果、LEAAの摂取は、50~83歳の健常男女に対して、歩行機能を改善する可能性を示した。このうち、当該製品の摂取量と同量のLEAA 3.0g/日の介入をした介入群の参加者は、61~76歳であった。また、歩行機能のアウトカムとして用いた6分間歩行や10m障害物歩行は、文部科学省の新体力テスト(65歳~79歳)でも使用される試験であり、学術的に広くコンセンサスが得られ、日本人において妥当性のある指標と言える(参27)。

2 編とも報告のあった6分間歩行では、LEAA 3.0~16.8g/日を3 ヶ月以上摂取することにより、14.3~45.1mの改善が認められ、変化率で4.0~6.6%向上

を示した。6分間歩行は、文部科学省の体力・運動能力調査によると、65歳～79歳の5年毎の平均値差から、5年で15～35m、10年で40～60m程度低下している。変化率にすると5年でおおよそ2～6%程度、10年で7～10%程度低下している(参28)。これらより、LEAAの摂取と軽い運動の併用により、60代以上の方の歩行機能を、5年程度維持するのと同程度の改善作用を示すと考えられる。また、6ヵ月摂取した研究(採1)では、有意差はないものの対照群は低下したのに対して介入群はいずれも改善し、LEAA 6.0g/日の介入をした高用量群では、摂取前後で有意に改善した。介入群におけるLEAA 6ヵ月摂取後の6分間歩行は600～700m台であり、下表の同年代の平均値(参28)を大きく上回っていた。また6分間歩行は、実施上の注意に、片足が必ず地面についている状態で、無理なペースに陥らないように徹底することなどがあり(参27)、心機能評価にも有用な指標とされている(参29)。これらより、LEAAの摂取による6分間歩行の改善は一定程度で留まるため、6ヵ月摂取後に群間差が認められなかったと推察される。

その一方で、歩行時間(10m歩行、10m障害物歩行)は、相関性の検定結果についての報告がないものの、介入量が多く、介入期間が長いほど、向上していた。

平成27年度 体力・運動能力調査 表1-4より(参28)

年齢(歳)	6分間歩行					
	男子			女子		
	標本数	平均値(m)	標準偏差	標本数	平均値(m)	標準偏差
65～69	829	620.19	91.73	833	590.32	72.00
70～74	846	605.11	86.74	818	565.59	75.21
75～79	840	579.19	86.06	807	530.97	81.83

Totality of Evidenceの観点から総合的にみるとLEAAの介入には、健常者(60代以上)に対して歩行機能の改善が示唆された。

当該製品は、LEAAのそれぞれのアミノ酸量が規格化された原料を使用している。本SRの採用文献は、当該製品に配合する機能性関与成分の必須アミノ酸組成比と、パターン類似率0.98以上である介入食品を摂取していた。

歩行速度は、年齢とともに低下していくことが知られている。この歩行速度は、歩くときの「ピッチ(歩調)と歩幅の積」で決まる。歩幅は、40～50代を境に直線的に低下していくことから、それに伴い歩行速度も低下していくと考えられる。さらに、歩幅は下肢筋群中でも大腰筋との相関が強く、加齢による影響を他の筋群より受けやすい。大腰筋などの筋肉量を維持することは、歩行機能によい影響を与えると考えられる(参5)。

食事由来のたんぱく質は、ペプチドあるいはアミノ酸の形で吸収され、必要に応じて筋肉細胞中でたんぱく質の合成(同化)に用いられる。アミノ酸によるたんぱく質の同化作用は、必須アミノ酸に認められており(参12)、特に分岐鎖アミノ酸であるロイシンに強いたんぱく質同化作用が報告されている(参13)。ロイシンは、細胞内に存在する哺乳類ラパマイシン標的たんぱく質(mTOR)の活性化を介し、下流のシグナルである真核生物翻訳開始因子4E結合たんぱく質(4E-BP1)、リボソームたんぱく質S6キナーゼ1(S6K1)を活性化するこ

とで、たんぱく質の合成を促進することが報告されている (参 14)。

高齢者では、若年成人と比較して、食後に誘導されるたんぱく質同化作用の反応性が低下することが報告されており (参 15)、加齢による筋委縮の原因の一つと考えられている。ホエイたんぱく質の一般的なアミノ酸組成から成る必須アミノ酸を高齢者に摂取させた場合では、筋たんぱく質合成速度は定常時と比較して差は生じなかったが、ロイシンの含量を高めた必須アミノ酸*を摂取した場合には、若者と同様に筋たんぱく質合成速度が定常時と比較して有意に高まることが報告されている (参 13)。ロイシンを単独で摂取した場合、血中の必須アミノ酸濃度が低下する報告がある (参 16)。一方で、平均 66 歳の高齢女性を対象にロイシン 40%配合必須アミノ酸*3g を摂取させた試験では、20g のホエイたんぱく質摂取と同様に筋たんぱく質の合成速度が前後差で有意に高まることが報告されている (参 17)。このことから、LEAA の摂取は、高齢者におけるたんぱく質同化作用の低下を補う可能性が示唆されている。

一方で、筋肉に負荷がかかる運動を行った場合においても、運動後に筋たんぱく質合成速度が高まることが報告されている (参 18)。筋たんぱく質の合成を促進することは、筋肉量及び筋力の増加に対し正の相関が示されており (参 19、20)、筋力と歩行機能についても関連性が報告されている (参 21)。

以上のことから、LEAA の摂取は、脚の曲げ伸ばしなど筋肉に負荷がかかる運動と併用することにより、筋たんぱく質の同化作用を維持し、歩行機能の改善に役立つと考えられる。

(別紙様式 (VII) -1 作用機序に関する説明資料 参照)

※ これらの介入食品は、必須アミノ酸組成比が、当該製品の機能性関与成分とパターン類似率 0.98 以上の同等性の高い介入食品であることを確認している。

疾病者を含む研究であるために本 SR に採用しなかったが、75 歳以上のサルコペニア女性 155 名に対して、LEAA 6.0g/日の介入の有無と適度な運動介入の有無による歩行機能、や筋肉量を評価した RCT が Kim HK らにより報告されている (参 11 (除 20))。この研究では、LEAA の摂取と運動を併用した群は、対照群 (健康教育のみで LEAA と運動の介入なし) と比較して、介入後の歩行速度 (通常歩行速度、最大歩行速度) と脚筋肉量が有意に向上していた。その平均値差と検定結果を以下に示す。通常歩行速度 : 0.13m/s ($p=0.007$)、最大歩行速度 : 0.21m/s ($p<0.001$)、脚筋肉量 : 0.34kg ($p=0.007$)。

当該研究は、尿失禁、骨粗しょう症、心臓病、糖尿病の既往歴のある参加者を含んでいたために除外したが、参加者 155 名の日本人を対象とした、比較的規模の大きい試験であった。これらの結果は本 SR の結果を支持するものであり、さらに、加齢に伴う筋力や筋肉量の減少したサルコペニアに対しても、同様に当該機能を発揮する可能性はあると考える。

本 SR での研究の選択 (2 次スクリーニング) において、必須アミノ酸組成比が当該製品と同等である研究は、採用文献 2 編、上述の疾病者を含む論文 (参 11 (除 20))、そして、単回投与による筋たんぱく質合成能を評価した研究 2 編 (参 13 (除 63)、参 17 (除 62)) の計 5 編であった。筋肉をつくる力である筋たんぱく質合成能を評価した研究 2 編では、どちらも LEAA の摂取に

より、筋たんぱく質合成が促進されることを報告している。

以上を総括すると、LEAA の摂取は、健常者 (60 代以上) に対して、運動との併用により、筋肉をつくる力をサポートすることにより、歩行機能の改善に役立つ可能性が示唆された。

2) 機能性関与成分の定量的・定性的同等性について (項目#24)

当該製品は、LEAA それぞれのアミノ酸量が規格化された原料を使用している。異なる年次と地域で生産されたブドウのアミノ酸組成の類似性を評価した研究によると、パターン類似率 0.98 以上では類似度が高く、0.97 以下では類似度が低いと考察されていた (参 24)。本 SR の採用文献は、当該製品に配合する機能性関与成分の必須アミノ酸組成比と、パターン類似率 0.98 以上のアミノ酸組成比である介入食品を摂取していた。このことから、定性的同等性は担保されていると考えられる。

本 SR のアウトカムである歩行機能の改善が認められた LEAA の介入量は、1 日当たり 3.0~16.8g であり、当該製品の 1 日目安量 (3.0g/日) を含む。このことから、定量的同等性は担保されていると考えられる。

また、低用量、高用量の介入による研究 (採 1) では、有意ではないものの、介入量が多いほど歩行機能の改善効果が高かった。よって、摂取量に相関して改善効果が得られる可能性が示唆される。

したがって、本 SR の採用文献の LEAA による歩行機能の改善と、当該製品の機能性関与成分の同等性が担保されていると判断した。

3) 研究の外挿性 (項目#24)

採用文献 2 編のうち 1 編は平均 67 歳の日本人男女を対象とした研究であった。さらに、上述の 155 名の日本人を対象とした Kim HK らの研究 (参 11) においても、肯定的な結果を示した。これらより、日本人への効果を期待できると考える。

4) エビデンス総体 (研究の妥当性・信頼性) について (項目#24)

各研究のバイアス・リスクの総括は中または低であり、エビデンス総体におけるバイアス・リスクは、中 (-1) とした。高バイアスのため除外された研究はなかった。また、2 名の κ 係数から算出した一致率は、高い一致を示した。

非直接性はなく、60 代以上の男女における、設定したリサーチクエスションに合致する研究であった。ただし、採用文献のうち 1 編は全群で運動介入があり、他方の 1 編は運動介入がなかった。

不精確は、参加者 (例数) が比較的少ない研究 2 編にとどまったため、やや不精確 (-1) と評価した。

非一貫性については、本 SR のアウトカムについて全採用文献で肯定的な結果であったため、低 (0) と評価した。

また、本 SR で採用された論文はいずれも、臨床登録について記載がなかったため、臨床試験登録の活用が十分ではなく、出版バイアスの可能性は否定できない。

総じて、研究の信頼性は高いものの、単盲検を含む対象人数の少ない研究2編に限定され、有効性についての考察を難しくしていた。これらのことから、今後さらなる研究の蓄積により妥当性・信頼性が高まることを期待する。

5) 安全性・有害事象について（項目#24）

本SRの採用文献においては、有害事象は認められず、安全性に問題ないことが確認できた。

また、LEAAの安全性・有害事象の報告について、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 素材情報データベース、Natural Medicines、PubMed等を調査し、対象となった報告を精査した。その結果、機能性関与成分の安全性は高く、重篤な健康被害が生じる可能性は低いと判断した。

（別紙様式（II）-1 安全性評価シート 機能性関与成分の相互作用に関する評価 参照）

・医薬品との相互作用について、

医薬品とLEAAの相互作用の報告について、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 素材情報データベース、Natural Medicines、PubMedを調査し、対象となった報告を精査した。その結果、医薬品と機能性関与成分との相互作用により、重篤な健康被害が生じる可能性は低いと判断した。

（別紙様式（II）-1 安全性評価シート 機能性関与成分の相互作用に関する評価 参照）

6) 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ついて（項目#24）

本SRのアウトカムが示しているのは、健常者（60代以上）が機能性関与成分のLEAAを摂取することで歩行機能が改善するといった効果がみられたということである。また採用文献のうち、日本人男女を対象とし、介入量が当該製品と同等であるKawada Sらの研究（採1）では、低強度のレジスタンス運動等との併用により歩行機能の改善がみられた。レジスタンス運動とは、筋肉に抵抗（レジスタンス）をかける動作を繰り返し行う運動のことである（参30）。Kawada Sらの研究（採1）においては、参加者自身のペースによる心拍数100bpm未満程度のエルゴメーター（自転車こぎ、歩行運動）や、脚を曲げる・伸ばす・上げるなど筋肉に低負荷をかけるといった軽い運動を併用していた。

本SRの研究の選択において、継続摂取による歩行機能を評価した論文ではないために採用しなかったLEAAの介入研究が2編存在した（参13（除63）、参17（除62））。これらの研究では、健常者を対象としたLEAA単回摂取により、筋肉をつくる力である筋たんぱく質合成能が促進されることを報告している。このうち、Bukhari SSらの研究（参17（除62））では、レジスタンス運動後にLEAA 3.0gを摂取させていた。

加えて、作用機序（別紙様式（VII）-1 作用機序に関する説明資料 参照）より、LEAAの摂取は、高齢者におけるたんぱく質同化作用の低下を補う可能性が示唆されている。筋たんぱく質の合成を促進することは、筋肉量及び筋力の増加に対し正の相関が示されており（参19、20）、筋力と歩行機能についても

関連性が報告されている (参 21)。

これらのことから、表示しようとする機能「本品にはロイシン 40%配合必須アミノ酸*が含まれます。ロイシン 40%配合必須アミノ酸*は、脚の曲げ伸ばしなどの筋肉に負荷がかかる軽い運動との併用で、60 代以上の方の加齢によって衰える筋肉をつくる力をサポートすることにより、歩行機能の改善に役立つことが報告されています。※ロイシン 40%配合必須アミノ酸には、ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファンが含まれます。」の科学的根拠を、本 SR は支持している。

本 SR における採用文献の参加者は、日本人を含む 50~83 歳の健常男女を対象としていた。このうち、当該製品の摂取量と同量の介入をした介入群の参加者は、61~76 歳の日本人であった。また、上述の LEAA の筋たんぱく質合成の促進を支持する研究 (参 13 (除 63)、参 17 (除 62)) は、それぞれイギリスとアメリカで実施された研究であったが、作用機序の mTOR の活性化は、日本人を対象とした報告も存在する (参 31)。このことより、日本人に対しても機能を発揮すると考える。

本 SR における採用文献の介入食品と当該製品の同等性について、本 SR の採用文献における介入食品のアミノ酸組成比は、当該製品に配合する機能性関与成分の必須アミノ酸組成比(ロイシン 40%配合必須アミノ酸 3,000mg [ロイシン:1,200mg、リジン(塩酸塩として):500mg、バリン:330mg、イソロイシン:320mg、スレオニン:280mg、フェニルアラニン:200mg、メチオニン:100mg、ヒスチジン(塩酸塩として):50mg、トリプトファン:20mg])に対して 0.98 以上のパターン類似率であり、定性的同等性は担保されていると評価した。加えて、Kawada S らの研究 (採 1) では、1 日当たり、ロイシン:1,200mg、リジン(塩酸塩として):500mg、バリン:330mg、イソロイシン:320mg、スレオニン:280mg、フェニルアラニン:200mg、メチオニン:100mg、ヒスチジン(塩酸塩として):50mg、トリプトファン:20mg の必須アミノ酸の摂取で、歩行機能の改善が認められた。この研究は、当該製品と摂取量、必須アミノ酸組成とも同等の介入であり、定量的同等性も担保されていると評価した。

当該製品の剤形は粉末顆粒で、牛乳などの液体に分散させて摂取することも可能な形態である。本 SR 採用文献のうち、介入量が同等である Kawada S らの研究 (採 1) の介入食品も、当該製品と同様に粉末の LEAA を牛乳と一緒に 1 日 1~2 回摂取していた。そのため、摂取形態における同等性も担保されていると考える。

これらのことから、総合的に判断すると、最終製品「歩くサプリ」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える。

以上のことを総括すると、LEAA 3.0g/日を継続摂取することは安全であり、60 代以上の健康な方に対し、加齢によって衰える筋肉をつくる力をサポートすることにより、歩行機能の改善に役立つ機能を有する可能性が示唆された。ただし、本 SR は 2 編に限定されたこと、単盲検の研究を含んでいることから、今後の研究に注視することが必要と考える。LEAA に関する SR の実施企業の社会的責任・倫理として、今後も、定期的に SR を行い、正しい情報を国民やアカデミアにつたえる努力を継続していく予定である。

以上より、本 SR や作用機序、Totality of Evidence の観点から総括すると、

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

LEAA には、60 代以上の方の加齢によって衰える筋肉をつくる力をサポートすることにより、歩行機能の改善に役立つ作用があると考えられた。

(2) 研究の限界 (項目#25)

1) 研究レベルとアウトカムレベルでの限界 (項目#25a)

本研究には、いくつかの限界と問題点がある。まず、対象となった 1 次研究において、そこで招集された参加者に潜在的なサンプリング・バイアスがある可能性があり、これは SR に共通する限界である。さらに、単盲検の研究を含んでいた。2 研究ともドロップアウト率 25%以上と多く、特に Ispoglou T らの研究 (採 2) では、Type II エラーが生じているかもしれない。本当は、有意な群間差があるはずだが、その差を見出すことができなかつた可能性がある。

2) レビューレベルでの限界 (項目#25b)

情報源は、国内外の複数の研究文献データベースとして、医中誌 Web、JDream III、PubMed、The Cochrane Library、EMBASE、UMIN-CTR、PROSPERO を使用したが、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、出版バイアスや言語バイアスの存在が考えられる。特に、International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) などの世界的な臨床試験登録データベースを用いなかつたことは、出版バイアスを回避する点で弱点であつた。また、異質性の点からメタアナリシスを実施せず、定性的なレビューにとどまり、出版バイアスの可能性は否定できない。当該製品中に配合する LEAA との同等性に注視した SR のため、採用文献が 2 編に限定され、また、参加者が比較的少人数であつたことから、有効性に関する情報が十分ではなかつたと捉え、今後の研究に注視することが必要であると考えられる。

結論 (項目#26)

機能性関与成分であるロイシン 40%配合必須アミノ酸 [ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファン] は、健常者 (60 代以上) において、加齢によって衰える筋肉をつくる力をサポートすることにより、低強度のレジスタンス運動との併用で、歩行機能の改善に役立つ作用があると考えられた。ただし、対象となった文献は、単盲検を含む 2 編に限定されており、対象人数が少人数であつたことから、今後の研究による説明が求められる。

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

(項目#27:資金源)

資金源とスポンサーは自社であつた。SR の指導・監修として、東京農業大学 上岡洋晴教授に謝金を支出した。

各レビューワーの役割

本 SR 実施者の役割は、以下のとおりであつた。

社内担当者 A : スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価、本文執筆
(株ファンケル 総合研究所 M.H.)

社内担当者 B : スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

（株ファンケル 総合研究所 K.I.）
社内担当者C : スクリーニング
（株ファンケル 総合研究所 T.O.）
社内担当者D : 研究の妥当性・信頼性の評価の判断、総括
（株ファンケル 総合研究所 M.K.、博士（農学）を有し、生物学等の査読付き
学術論文の筆頭著者としての執筆経験を持つ。）
社内担当者E : 検索作業
（株ファンケル 総合研究所 T.Y.、データベース検索技術者）
外部協力者F : 研究の妥当性・信頼性の評価方法の指導、全体の監修
（東京農業大学 H.K.、システムティック・レビューの専門家）

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

おおむね準拠している。

別紙様式(V)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名: 歩くサプリ

タイトル: 最終製品 歩くサプリに含有する機能性関与成分『ロイシン40%配合必須アミノ酸[ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファン]』による歩行機能の改善作用に関する定性的システマティック・レビュー

リサーチクエスチョン: 健常者(中高年)において、ロイシン40%配合必須アミノ酸[ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファン]の継続摂取は、対照と比較して、歩行機能を改善させる作用があるか

日付: 2016年7月11日、12日、19日、8月31日

検索者: 社内担当者E

#	検索式	文献数
医中誌Web		
日付: 1977年～2016年7月11日		
#1	"Amino Acids"/TH or アミノ酸/AL or Leucine/TH or ロイシン/AL	114,314
#2	#1 and (PT=原著論文,会議録除く CK=ヒト) and (臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	2,615
#3	#2 and (高齢者/TH or 高齢者/AL or 中高年者/AL or 中年/TH or 中年女性/AL or 中年男性/AL)and (PT=症例報告除く)	604
#4	#3 and (栄養補助食品/TH or 健康食品/TH or サプリメント/AL)	22

JDreamIII

日付: 1975年(※医学情報は1981)～2016年7月11日

L1	"J1.167C"/SN OR ("ロイシン"/AL OR "ロイシン"/AL OR "(S)-ロイシン"/AL OR "(S)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸"/AL OR "(S)-2-アミノ-4-メチル吉草酸"/AL OR "(S)-4-メチル-2-アミノペンタン酸"/AL OR "(S)-4-メチル-2-アミノ吉草酸"/AL OR "L-ロイシン"/AL OR "L-Leu-OH"/AL OR "Leu-OH"/AL OR "NSC-46709"/AL OR "アミノ酸"/AL OR "アミノ酸類"/AL	841,760
L2	L1 AND (ヒト/CTS or 人間/CTS or ヒト/AL) AND 試験/CTS AND (a1/DT)	13,859
L3	L2 AND ("老人"/AL OR "老齡者"/AL OR "高齢者"/AL OR "中年期"/AL OR "ミドルエージ"/AL OR "中年男性"/AL OR "中年女性"/AL)	379
L4	L3 Not ("症例報告"/AL OR "ケースレポート"/AL OR "事例報告"/AL OR "1例報告"/AL)	268
L5	L4 AND ("健康食品"/AL OR "健康機能食品"/AL OR "健康飲食品"/AL OR "サプリメント"/AL OR "健康補助食品"/AL OR "栄養補助食品"/AL OR "栄養補給食品"/AL)	11

PubMed

日付: 1946年～2016年7月11日

#1	"Leucine/administration and dosage"[Mesh] OR "Amino Acids/administration and dosage"[Mesh]	37,452
#2	#1 AND "Dietary Supplements"[Mesh]	1,843
#3	#2 AND Clinical Study[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms]	536
#4	#3 AND ("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms]))	202

The Cochrane Library

日付: 収録年不明～2016年7月12日

#1	MeSH descriptor: [Amino Acids] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD]	5,186
----	--	-------

#2	MeSH descriptor: [Leucine] explode all trees and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD]	93
#3	#1 or #2	5,186
#4	#3 and (MeSH descriptor: [Dietary Supplements] explode all trees)	482
#5	"aged" or "Middle Aged":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	423,239
#6	#4 and #5	258
#7	#6:Trials	254

EMBASE		
日付: 1947年~2016年7月19日		
#1	61-90-5 OR LEUCINE/CT OR AMINO ACID/CT	214,820
#2	#1 AND DIET SUPPLEMENTATION/CT	2,125
#3	#2 AND HUMAN+NT,PFT/CT	1,240
#4	#3 AND (CONTROLLED CLINICAL TRIAL/CT OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/CT)	166

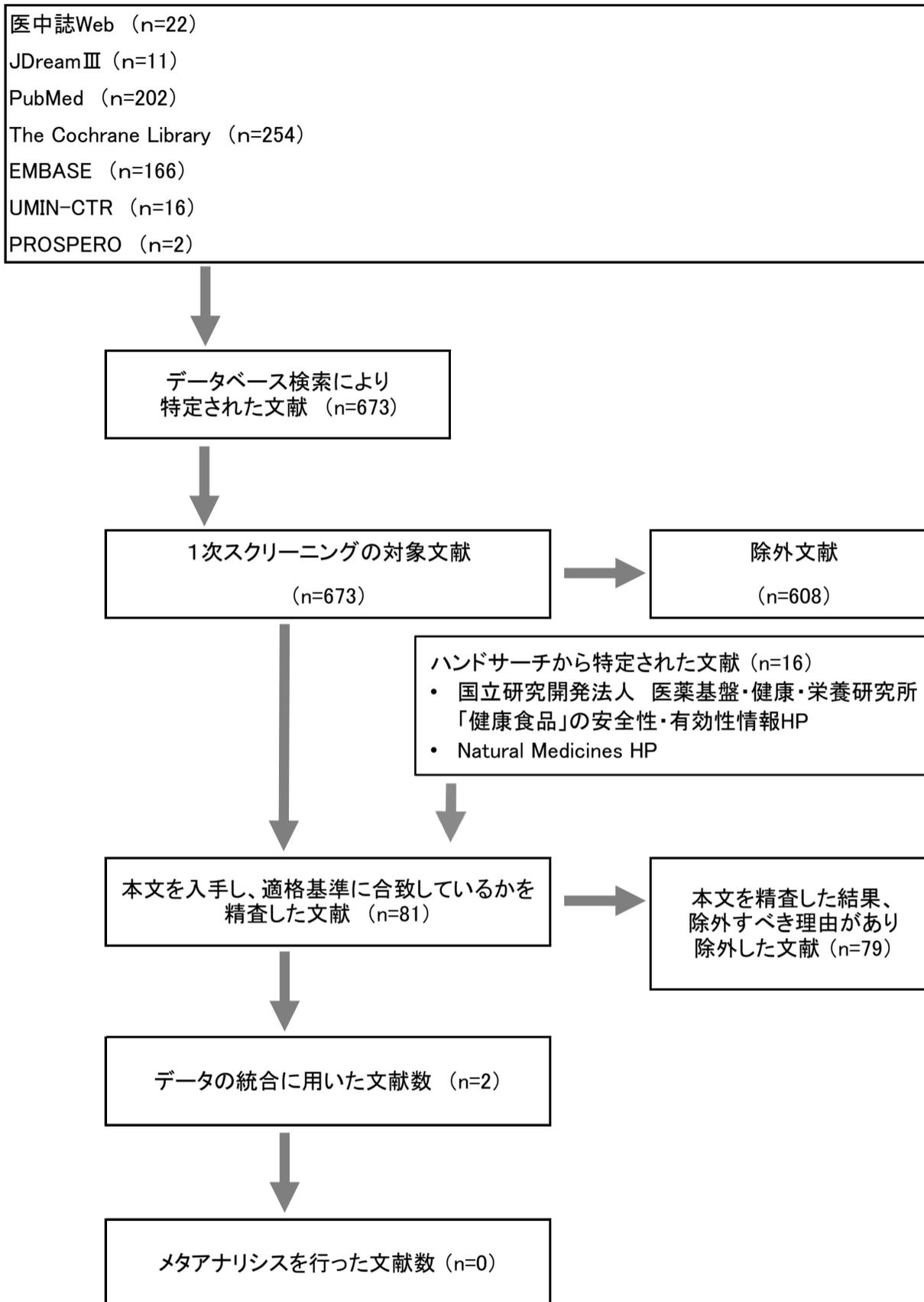
UMIN-CTR		
検索日: 2016年8月31日		
#1	Search ロイシン/ALL trial	16

PROSPERO		
検索日: 2016年8月31日		
#1	Search Leucine	2

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: 歩くサプリ



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 添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名: 歩くサプリ

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング	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	アウトカム	害	査読の有無
採1	Kawada S (The University of Tokyo Laboratory of Tissue Plasticity Science, Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences Tokyo Japan Waseda University Future Institute for Sport Sciences Tokyo Japan.) et al.	Acta Physiol Hung. 2013 Sep;100(3):329-39.	Resistance exercise combined with essential amino acid supplementation improved walking ability in elderly people.	ランダム化単盲検並行群間比較試験	P:健常高齢男女 I:3.0g中にロイシン1200mg、リジン500mg、バリン330mg、イソロイシン320mg、トレオニン280mg、フェニルアラニン200mg、メチオニン100mg、ヒスチジン50mg、トリプトファン20mgを含む必須アミノ酸の摂取(低強度のレジスタンス運動) C:プラセボの摂取 O:歩行能力と大腰筋面積	University of Tokyo (日本)	50~83歳 ^{※2} 健常高齢男女 39名中、29名が試験を完了 ●低用量(必須アミノ酸 ^{※1} 3.0g)群: 10名(男/女=5/5) 平均65±1歳 ●高用量(必須アミノ酸 ^{※1} 6.0g)群: 11名(男/女=3/8) 平均67±3歳 ●対照(プラセボ)群: 8名(男/女=4/4) 平均70±1歳	●低用量群 【栄養介入】3.0g中にロイシン1200mg、リジン500mg、バリン330mg、イソロイシン320mg、トレオニン280mg、フェニルアラニン200mg、メチオニン100mg、ヒスチジン50mg、トリプトファン20mgを含む必須アミノ酸 ^{※1} 3.0g/日(3.0gを牛乳180mLと一緒に朝食時に(1回/日)摂取。) 【運動介入】低強度のレジスタンス運動 2回/週 ●高用量群 【栄養介入】低用量群と同様の必須アミノ酸 ^{※1} 6.0g/日(3.0gを牛乳180mLと一緒に朝食時と夕食時に(2回/日)摂取。) 【運動介入】低強度のレジスタンス運動 2回/週 【介入期間】6ヵ月(3ヵ月、6ヵ月後に測定)	【栄養介入】プラセボ(デキストリン3.0g)を牛乳180mLと一緒に1回/日(朝食時)摂取 【運動介入】介入群と同様	PPS	大腰筋面積 10m歩行 10m障害物歩行 6分間歩行	有害事象はなかった。 ^{※2}	査読あり
採2	Ispoglou T (Carnegie Faculty, School of Sport, Leeds Beckett University, Leeds, UK.) et al.	Eur J Clin Nutr. 2016 Feb;70(2):182-8.	Double-blind, placebo-controlled pilot trial of L-Leucine-enriched amino-acid mixtures on body composition and physical performance in men and women aged 65-75 years.	ランダム化二重盲検並行群間比較試験	P:健常高齢男女 I:40%ロイシン配合必須アミノ酸混合物、または、20%ロイシン配合必須アミノ酸混合物の摂取 C:プラセボの摂取 O:体組成、筋力、歩行能力、自覚的運動強度 ※介入(40%ロイシン配合必須アミノ酸混合物)群と対照群の比較のみをレビューに採用	Leeds Beckett University (イギリス)	65~75歳健常高齢男女 36名中、25名が試験を完了(平均71.6±2.7歳) ●介入(20%ロイシン配合必須アミノ酸混合物)群 8名(男/女=3/5) 平均71.1±2.7歳 ●介入(40%ロイシン配合必須アミノ酸混合物 ^{※1})群 8名(男/女=4/4) 平均71.9±3.0歳 ●対照(プラセボ)群 9名(男/女=4/5) 平均71.8±2.7歳	●介入(ロイシン20%)群 20%ロイシン配合必須アミノ酸混合物 0.21g/kg/日 (必須アミノ酸16.8g/80kg/日、ロイシン3.36g/80kg/日) 朝食、夕食時に区別できない透明ゼラチンカプセルで摂取 ●介入(ロイシン40%)群 40%ロイシン配合必須アミノ酸混合物 ^{※1} 0.21g/kg/日 (必須アミノ酸16.8g/80kg/日、ロイシン6.72g/80kg/日) 朝食、夕食時に区別できない透明ゼラチンカプセルで摂取 【介入期間】3ヵ月(12週間)	プラセボ(ラクトース(区別できない透明ゼラチンカプセルで摂取))	PPS	体組成 筋力 6分間歩行 自覚的運動強度	数人が介入食の風味を嫌った以外に有害事象は観察されなかった。 ^{※2}	査読あり

PPS: per protocol set の略

※1: これらの介入食は、当該製品に配合する機能性関与成分の必須アミノ酸組成比(ロイシン40%配合必須アミノ酸 3,000mg[ロイシン: 1,200mg、リジン(塩酸塩として): 500mg、バリン: 330mg、イソロイシン: 320mg、スレオニン: 280mg、フェニルアラニン: 200mg、メチオニン: 100mg、ヒスチジン(塩酸塩として): 50mg、トリプトファン: 20mg]) とのパターン類似率(参23)が、0.99以上であるロイシン40%配合必須アミノ酸(LEAA)である

※2: 著者に確認した

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名: 歩くサプリ

※除外理由欄の「LEAA」は、当該製品に配合する機能性関与成分の必須アミノ酸組成比(ロイシン40%配合必須アミノ酸 3,000mg[ロイシン:1,200mg、リジン(塩酸塩として):500mg、バリン:330mg、イソロイシン:320mg、スレオニン:280mg、フェニルアラニン:200mg、メチオニン:100mg、ヒスチジン(塩酸塩として):50mg、トリプトファン:20mg])とのパターン類似率(参23)が、0.98以上であるロイシン40%配合必須アミノ酸の略

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由※
除1	Scherbakov N et al.	BMC Neurol. 2016 Jan 22;16:10.	Influence of essential amino acids on muscle mass and muscle strength in patients with cerebral stroke during early rehabilitation: protocol and rationale of a randomized clinical trial (AMINO-Stroke Study).	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除2	English KL et al.	Am J Clin Nutr. 2016 Feb;103(2):465-73.	Leucine partially protects muscle mass and function during bed rest in middle-aged adults.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除3	Rowlands DS et al.	Physiol Genomics. 2016 Jan;48(1):21-32.	Protein-leucine ingestion activates a regenerative inflammo-myogenic transcriptome in skeletal muscle following intense endurance exercise.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除4	Kramer IF et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4124-32.	Impact of the Macronutrient Composition of a Nutritional Supplement on Muscle Protein Synthesis Rates in Older Men: A Randomized, Double Blind, Controlled Trial.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除5	Bauer JM et al.	J Am Med Dir Assoc. 2015 Sep 1;16(9):740-7.	Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除6	Engelen MP et al.	Ann Oncol. 2015 Sep;26(9):1960-6.	High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced nonsmall cell lung cancer.	疾病者のみを対象とした論文
除7	Trabal J et al.	Clin Interv Aging. 2015;10:713-23.	Effects of free leucine supplementation and resistance training on muscle strength and functional status in older adults: a randomized controlled trial.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文

除8	Gryson C et al.	J Am Med Dir Assoc. 2014 Dec;15(12):958.e1-9.	Four-month course of soluble milk proteins interacts with exercise to improve muscle strength and delay fatigue in elderly participants.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除9	Wing-Gaia SL et al.	Appl Physiol Nutr Metab. 2014 Mar;39(3):318-23.	Effect of leucine supplementation on fat free mass with prolonged hypoxic exposure during a 13-day trek to Everest Base Camp: a double-blind randomized study.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除10	Areces F et al.	Amino Acids. 2014 May;46(5):1169-76.	A 7-day oral supplementation with branched-chain amino acids was ineffective to prevent muscle damage during a marathon.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除11	Villanueva MG et al.	Eur J Appl Physiol. 2014 May;114(5):891-905.	Periodized resistance training with and without supplementation improve body composition and performance in older men.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除12	Luiking YC et al.	Nutr J. 2014 Jan 22;13:9.	Postprandial muscle protein synthesis is higher after a high whey protein, leucine-enriched supplement than after a dairy-like product in healthy older people: a randomized controlled trial.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除13	Churchward-Venne TA et al.	Am J Clin Nutr. 2014 Feb;99(2):276-86.	Leucine supplementation of a low-protein mixed macronutrient beverage enhances myofibrillar protein synthesis in young men: a double-blind, randomized trial.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除14	Dreyer HC et al.	J Clin Invest. 2013 Nov;123(11):4654-66.	Essential amino acid supplementation in patients following total knee arthroplasty.	疾病者のみを対象とした論文
除15	Volek JS et al.	J Am Coll Nutr. 2013;32(2):122-35.	Whey protein supplementation during resistance training augments lean body mass.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除16	Farup J et al.	Scand J Med Sci Sports. 2014 Oct;24(5):788-98.	Whey protein hydrolysate augments tendon and muscle hypertrophy independent of resistance exercise contraction mode.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除17	Nelson AR et al.	Eur J Appl Physiol. 2013 Sep;113(9):2211-22.	Effect of post-exercise protein-leucine feeding on neutrophil function, immunomodulatory plasma metabolites and cortisol during a 6-day block of intense cycling.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明

除18	Dal Negro RW et al.	Monaldi Arch Chest Dis. 2012 Jun;77(2):67-75.	Essential amino acid supplementation in patients with severe COPD: a step towards home rehabilitation.	疾病者のみを対象とした論文
除19	Kim CO et al.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013 Mar;68(3):309-16.	Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除20	Kim HK et al.	J Am Geriatr Soc. 2012 Jan;60(1):16-23.	Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial.	当該製品と同等の介入食品による研究であるが、疾病者を含む被験者を対象とした論文
除21	Borgenvik M et al.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012 Mar 1;302(5):E510-21.	Intake of branched-chain amino acids influences the levels of MAFbx mRNA and MuRF-1 total protein in resting and exercising human muscle.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除22	Pasiakos SM et al.	Am J Clin Nutr. 2011 Sep;94(3):809-18.	Leucine-enriched essential amino acid supplementation during moderate steady state exercise enhances postexercise muscle protein synthesis.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除23	Shimizu M et al.	Eur J Appl Physiol. 2012 Mar;112(3):1077-86.	Energy expenditure during 2-day trail walking in the mountains (2,857 m) and the effects of amino acid supplementation in older men and women.	歩行機能の直接的なエビデンスを検討していない論文
除24	Nelson AR et al.	Med Sci Sports Exerc. 2012 Jan;44(1):57-68.	A protein-leucine supplement increases branched-chain amino acid and nitrogen turnover but not performance.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除25	Björkman MP et al.	J Nutr Health Aging. 2011 Jun;15(6):462-7.	Similar effects of leucine rich and regular dairy products on muscle mass and functions of older polymyalgia rheumatica patients: a randomized crossover trial.	疾病者のみを対象とした論文
除26	Thomson JS et al.	Appl Physiol Nutr Metab. 2011 Apr;36(2):242-53.	Leucine-protein supplemented recovery feeding enhances subsequent cycling performance in well-trained men.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除27	Leenders M et al.	J Nutr. 2011 Jun;141(6):1070-6.	Prolonged leucine supplementation does not augment muscle mass or affect glycemic control in elderly type 2 diabetic men.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文

除28	Ispoglou T et al.	Int J Sports Physiol Perform. 2011 Mar;6(1):38-50.	Daily L-leucine supplementation in novice trainees during a 12-week weight training program.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除29	Shimomura Y et al.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2010 Jun;20(3):236-44.	Branched-chain amino acid supplementation before squat exercise and delayed-onset muscle soreness.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除30	Sharp CP et al.	J Strength Cond Res. 2010 Apr;24(4):1125-30.	Amino acid supplements and recovery from high-intensity resistance training.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除31	Ferrando AA et al.	Clin Nutr. 2010 Feb;29(1):18-23.	EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除32	Verhoeven S et al.	Am J Clin Nutr. 2009 May;89(5):1468-75.	Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除33	Dillon EL et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1630-7.	Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除34	Katsanos CS et al.	Nutr Res. 2008 Oct;28(10):651-8.	Whey protein ingestion in elderly persons results in greater muscle protein accrual than ingestion of its constituent essential amino acid content.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除35	Mero A et al.	Eur J Appl Physiol. 2009 Jan;105(2):215-23.	Effect of strength training session on plasma amino acid concentration following oral ingestion of leucine, BCAAs or glutamine in men.	歩行機能の直接的なエビデンスを検討していない論文
除36	Portier H et al.	Eur J Appl Physiol. 2008 Nov;104(5):787-94.	Effects of branched-chain amino acids supplementation on physiological and psychological performance during an offshore sailing race.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除37	Solerte SB et al.	Am J Cardiol. 2008 Jun 2;101(11A):69E-77E.	Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除38	Greer BK et al.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2007 Dec;17(6):595-607.	Branched-chain amino acid supplementation and indicators of muscle damage after endurance exercise.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文

除39	Koopman R et al.	Br J Nutr. 2008 Mar;99(3):571-80. Epub 2007 Aug 13.	Co-ingestion of leucine with protein does not further augment post-exercise muscle protein synthesis rates in elderly men.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除40	Nosaka K et al.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2006 Dec;16(6):620-35.	Effects of amino acid supplementation on muscle soreness and damage.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除41	Mansoor O et al.	Clin Nutr. 2007 Feb;26(1):30-40. Epub 2006 Sep 25.	Effect of an enteral diet supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除42	Willoughby DS et al.	Amino Acids. 2007;32(4):467-77. Epub 2006 Sep 20.	Effects of resistance training and protein plus amino acid supplementation on muscle anabolism, mass, and strength.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除43	Rieu I et al.	J Physiol. 2006 Aug 15;575(Pt 1):305-15. Epub 2006 Jun 15.	Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除44	Coburn JW et al.	J Strength Cond Res. 2006 May;20(2):284-91.	Effects of leucine and whey protein supplementation during eight weeks of unilateral resistance training.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除45	Crowe MJ et al.	Eur J Appl Physiol. 2006 Aug;97(6):664-72. Epub 2005 Oct 29.	Effects of dietary leucine supplementation on exercise performance.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除46	Scognamiglio R et al.	Aging Clin Exp Res. 2004 Dec;16(6):443-7.	The effects of oral amino acid intake on ambulatory capacity in elderly subjects.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除47	Dorofeyeva EE et al.	J Strength Cond Res. 2004 Nov;18(4):738-40.	Biochemical and heart adaptations to physical training and supplementation with amino acids.	設定した対象者と一致しない論文
除48	Paddon-Jones D et al.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Apr;288(4):E761-7. Epub 2004 Nov 30.	Exogenous amino acids stimulate human muscle anabolism without interfering with the response to mixed meal ingestion.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除49	Paddon-Jones D et al.	J Clin Endocrinol Metab. 2004 Sep;89(9):4351-8.	Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明

除50	Volpi E et al.	Am J Clin Nutr. 2003 Aug;78(2):250-8.	Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除51	Pitkänen HT et al.	Amino Acids. 2003 Jul;25(1):85-94.	Leucine supplementation does not enhance acute strength or running performance but affects serum amino acid concentration.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除52	Godard MP et al.	Med Sci Sports Exerc. 2002 Jul;34(7):1126-31.	Oral amino-acid provision does not affect muscle strength or size gains in older men.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除53	Antonio J et al.	Nutrition. 2000 Nov-Dec;16(11-12):1043-6.	Effects of exercise training and amino-acid supplementation on body composition and physical performance in untrained women.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除54	Bassit RA et al.	Med Sci Sports Exerc. 2000 Jul;32(7):1214-9.	The effect of BCAA supplementation upon the immune response of triathletes.	歩行機能の直接的なエビデンスを検討していない論文
除55	Koretz RL et al.	Gastroenterology. 1994 May;106(5):1393-4.	Crohn's disease: no longer feeding by bits and pieces?	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除56	Chen K et al.	J Chem Pharm Res. 2014; 6(1):416-419.	Experimental research into the influence of the branched chain amino acid on the long distance runners' resistance to fatigue.	設定した対象者と一致しない論文
除57	S Eslami et al.	J Biol Sci. 2009; 9(2):145-151	The study of whey protein supplementation on plasma essential amino acids concentrations after resistance exercise in healthy young athletes.	歩行機能の直接的なエビデンスを検討していない論文
除58	Calon M et al.	Curr Ther Res. 2000 Jan;61(1):19-28.	Effects of supplemental protein on body composition and muscular strength in healthy athletic male adults.	複合製剤で機能性関与成分の効果不明
除59	金 憲経ら	日本未病システム学会雑誌(1347-5541)18巻3号 Page66-73(2012.10)	サルコペニアの疫学・予防と対策 地域在住高齢者におけるサルコペニア予防のための包括的介入	総説のため
除60	池田 崇ら	理学療法 学,42,5,428-433	Daily L-leucine supplementation in novice trainees during a 12-week weight training program.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文

除61	XU Zhe-rong et al.	Br J Nutr,113,1,25-34	The effectiveness of leucine on muscle protein synthesis, lean body mass and leg lean mass accretion in older people: a systematic review and meta-analysis.	レビュー論文のため
除62	Bukhari SS et al.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015 Jun 15;308(12):E1056-65.	Intake of low-dose leucine-rich essential amino acids stimulates muscle anabolism equivalently to bolus whey protein in older women at rest and after exercise.	当該製品と同等の介入食品による研究であるが、歩行機能の評価をしていない論文(単回投与)
除63	Katsanos CS et al.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Aug;291(2):E381-7. Epub 2006 Feb 28.	A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly.	当該製品と同等の介入食品による研究であるが、歩行機能の評価をしていない論文(単回投与)
除64	MacLean DA et al.	Am J Physiol. 1994 Dec;267(6 Pt 1):E1010-22.	Branched-chain amino acids augment ammonia metabolism while attenuating protein breakdown during exercise.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除65	Ferreira MP et al.	Nutr Res. 2014 Mar;34(3):191-8. doi: 10.1016/j.nutres.2013.12.007. Epub 2014 Jan 3.	Periexercise coingestion of branched-chain amino acids and carbohydrate in men does not preferentially augment resistance exercise-induced increases in phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B-mammalian target of rapamycin pathway markers indicative of muscle protein synthesis.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除66	Blomstrand E et al.	Acta Physiol Scand. 1997 Jan;159(1):41-9.	Influence of ingesting a solution of branched-chain amino acids on perceived exertion during exercise.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除67	van Hall et al.	J Physiol. 1995 Aug 1;486 (Pt 3):789-94.	Ingestion of branched-chain amino acids and tryptophan during sustained exercise in man: failure to affect performance.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除68	Bigard AX et al.	Int J Sport Nutr. 1996 Sep;6(3):295-306.	Branched-chain amino acid supplementation during repeated prolonged skiing exercises at altitude.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除69	De Palo EF et al.	Amino Acids.1993 4(3):255-266.	Branched chain amino acids chronic treatment and muscular exercise performance in athletes: a study through plasma acetyl-carnitine levels.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文

除70	Watson P et al.	Eur J Appl Physiol.2004 Dec;93(3):306-14.	The effect of acute branched-chain amino acid supplementation on prolonged exercise capacity in a warm environment.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除71	Davis JM1	Int J Sports Med. 1999 Jul;20(5):309-14.	Effects of branched-chain amino acids and carbohydrate on fatigue during intermittent, high-intensity running.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除72	Schena F et al.	Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1992;65(5):394-8.	Branched-chain amino acid supplementation during trekking at high altitude. The effects on loss of body mass, body composition, and muscle power.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除73	T Mikulski et al.	Biology of sport.2002 (Warsaw 19(4):295-301.	The effect of supplementation with branched chain amino acids (BCAA) on psychomotor performance during graded exercise in human subjects.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除74	Jackman SR et al.	Med Sci Sports Exerc. 2010 May;42(5):962-70.	Branched-chain amino acid ingestion can ameliorate soreness from eccentric exercise.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除75	Mittleman KD et al.	Med Sci Sports Exerc. 1998 Jan;30(1):83-91.	Branched-chain amino acids prolong exercise during heat stress in men and women.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除76	Freyssenet D et al.	Arch Physiol Biochem. 1996;104(2):157-62.	Effect of a 6-week endurance training programme and branched-chain amino acid supplementation on histomorphometric characteristics of aged human muscle.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除77	Madsen K et al.	J Appl Physiol (1985). 1996 Dec;81(6):2644-50.	Effects of glucose, glucose plus branched-chain amino acids, or placebo on bike performance over 100 km.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除78	Blomstrand E et al.	Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1991;63(2):83-8.	Administration of branched-chain amino acids during sustained exercise--effects on performance and on plasma concentration of some amino acids.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文
除79	Blomstrand E et al.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Aug;281(2):E365-74.	BCAA intake affects protein metabolism in muscle after but not during exercise in humans.	LEAA(機能性関与成分)を対象としない論文

【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【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名: 歩くサプリ

該当の未報告研究は確認できなかった

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。

別紙様式(V)-10【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:歩くサプリ

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
参1	総務省. 平成27年国勢調査. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020101.do?_toGL08020101_&tstatCode=000001080615&requestSender=search (参照2016年11月4日)
参2	厚生労働省. 平成25年 国民生活基礎調査. 統計表. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/dl/06.pdf (参照2016年11月4日)
参3	日本整形外科学会. ロコモパンフレット2015年度版. ロコモティブシンドローム.
参4	Gregg EW et al. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. JAMA. 2003; 289(18): 2379-86.
参5	久野譜也ら. 運動による中高齢者の生活機能向上支援の実際 第7回 生活機能としての歩行能力と筋機能. 臨床スポーツ医学. 2009; 26(7): 889-894.
参6	Rogers MA et al. Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. Exerc Sport Sci Rev. 1993; 21: 65-102.
参7	CruzJentoft AJ et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010; 39(4): 412-23.
参8	厚生労働省. 日本人の食事摂取基準(2015年版). 高齢者. http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000042643.pdf (参照2016年11月4日)
参9	Nicastro H et al. An overview of the therapeutic effects of leucine supplementation on skeletal muscle under atrophic conditions. Amino Acids. 2011; 40(2): 287-300.
参10	Xu ZR et al. The effectiveness of leucine on muscle protein synthesis, lean body mass and leg lean mass accretion in older people: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr. 2015;113(1):25-34.
参11	Kim HK et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2012;60(1):16-23.
参12	Volpi E et al. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. Am J Clin Nutr. 2003; 78(2): 250-8.
参13	Katsanos CS et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; 291(2): E381-7.
参14	Anthony JC et al. Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. J Nutr. 2000; 130(10): 2413-9.
参15	Volpi E et al. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(12): 4481-90.
参16	Matsumoto T et al. Bolus ingestion of individual branched-chain amino acids alters plasma amino acid profiles in young healthy men. Springerplus. 2014; 3: 35.

参17	Bukhari SS et al. Intake of low-dose leucine-rich essential amino acids stimulates muscle anabolism equivalently to bolus whey protein in older women, at rest and after exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015; 308: E1056-E1065.
参18	Dreyer HC et al. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008; 294(2): E392-400.
参19	Dillon EL et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(5): 1630-7.
参20	Balagopal P et al. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. Am J Physiol. 1997; 273: E790-800.
参21	Lauretani F et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. J Appl Physiol. 2003; 95(5): 1851-60.
参22	消費者庁.「機能性表示食品」制度における機能性に関する科学的根拠の検証-届け出られた研究レビューの質に関する検証事業報告書. 平成28年3月. http://www.caa.go.jp/foods/pdf/food_with_function_report_0001.pdf (参照2016年11月4日)
参23	田村 真八郎ら. 食品間のアミノ酸パターンの類似性について. 栄養と食糧. 1969; 22(7): 494-496
参24	Shiraishi M et al. Similarity of Amino Acid Composition of Grape Berries Produced in Different Years and Locations. J Japan Soc Hort Sci. 2001; 71(3): 328-34
参25	van Tulder M et al. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine. 2003; 28(12): 1290-9.
参26	診療ガイドラインのためのGRADEシステム-第2版-. 凸版メディア株式会社. 2015: 267.
参27	文部科学省. 新体カテスト 有意義な活用のために. 株式会社ぎょうせい. 2000;117-35.
参28	文部科学省. 平成27年度 体力・運動能力調査. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001077238&cycocode=0 (参照2016年11月4日)
参29	Ingle L et al. Prognostic value of the 6 min walk test and self-perceived symptom severity in older patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2007; 28(5): 560-8.
参30	厚生労働省 生活習慣病予防のための健康情報サイト. レジスタンス運動 https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/dictionary/exercise/ys-058.html (参照2016年11月4日)
参31	Kakigi R et al. Whey protein intake after resistance exercise activates mTOR signaling in a dose-dependent manner in human skeletal muscle. Eur J Appl Physiol. 2014; 114(4):735-42.

【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)-13【様式例 添付ファイル用】(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: 歩くサプリ

表示しようとする機能性	本品にはロイシン40%配合必須アミノ酸 [※] が含まれます。ロイシン40%配合必須アミノ酸 [※] は、脚の曲げ伸ばしなどの筋肉に負荷がかかる軽い運動との併用で、60代以上の方の加齢によって衰える筋肉をつくる力をサポートすることにより、歩行機能の改善に役立つことが報告されています。※ロイシン40%配合必須アミノ酸には、ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファンが含まれます。
対象	健康者(中高年)(疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く))
介入	ロイシン40%配合必須アミノ酸 [※] を含む食品の継続摂取 ※ 介入食の必須アミノ酸組成比と、当該製品に配合する機能性関与成分の必須アミノ酸組成比(ロイシン40%配合必須アミノ酸 3,000mg[ロイシン:1,200mg、リジン(塩酸塩として):500mg、バリン:330mg、イソロイシン:320mg、スレオニン:280mg、フェニルアラニン:200mg、メチオニン:100mg、ヒスチジン(塩酸塩として):50mg、トリプトファン:20mg])とのパターン類似率(参23)が、0.98以上を示すロイシン40%配合必須アミノ酸。
対照	プラセボまたはコントロールまたは摂取前値との比較

*1:各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低/なし(0)”の3段階
*2:不精確の項目は“不精確(-2)”, “やや不精確(-1)”, “精確(0)”の3段階
*3:[]内の値は、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がないもの)。
*4:SD=標準偏差

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/ 文献数(研究数)	バイアス リスク ^{*1}	非直接性 ^{*1}	不精確 ^{*2}	非一貫性 ^{*1}	その他 (出版バイ アスなど ^{*1})	上昇 要因 (観察 研究 ^{*1})	各群の前後の値										コメント	採用文献 No.			
								アウトカムの 項目	効果指標	介入の種類	対照群 (前値) 平均値±SD ^{*4}	対照群 (後値) 平均値±SD ^{*4}	対照群 平均差	p値	介入群 (前値) 平均値±SD ^{*4}	介入群 (後値) 平均値±SD ^{*4}	介入群 平均差			p値	介入群 vs 対照群 平均差	p値
歩行機能	RCTP/2	-1	0	-1	0	-1		6分間歩行	6分間歩行(m)(3ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)	649.7±96.6	648.8±88.8	[-0.90]	NS	688.1±51.7	701.5±57.7	[13.4]	NS	[14.3]	p<0.05	採1	
									6分間歩行(m)(6ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)	649.7±96.6	643.9±94.4	[-5.80]	NS	688.1±51.7	697±107.4	[8.9]	NS	[14.7]	NS		
									6分間歩行(変化率:Δ %)(3ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)				NS		4.6±3.7		NS	[4.5]	p<0.05		
									6分間歩行(変化率:Δ %)(6ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)				NS		3.3±8.7		NS	[4.0]	NS		
									6分間歩行(m)(3ヵ月)	高用量群(LEAA 6.0g/日)	649.7±96.6	648.8±88.8	[-0.90]	NS	682.5±35.0	719.5±69.2	[37.0]	NS	[37.9]	p<0.05		
									6分間歩行(m)(6ヵ月)	高用量群(LEAA 6.0g/日)	649.7±96.6	643.9±94.4	[-5.80]	NS	682.5±35.0	721.8±90.9	[39.3]	NS	[45.1]	NS		
									6分間歩行(変化率:Δ %)(3ヵ月)	高用量群(LEAA 6.0g/日)				NS		5.7±6.2		p<0.05	[5.6]	p<0.05		
									6分間歩行(変化率:Δ %)(6ヵ月)	高用量群(LEAA 6.0g/日)				NS		5.9±9.1		p<0.05	[6.6]	NS		
									6分間歩行(m)(3ヵ月)	介入群(LEAA 0.21g/kg/日)	586.0±85.0	593.0±82.1	[7.0]	NS	533.9±81.0	562.1±72.4	[28.2]	p<0.05	[21.2]	NS		介入群は摂取前後の比較で有意に向上(p<0.05)、対照群は摂取前後で有意な変化なし
									6分間歩行(変化率:Δ %)(3ヵ月)	介入群(LEAA 0.21g/kg/日)				NR		5.8±6.6		NR	[4.4]	NS		
									10m歩行	10m歩行(秒)(3ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)	4.35±0.78	4.16±0.77	[-0.19]	NS	3.97±0.50	3.65±0.29	[-0.32]	NS	[-0.13]		NS
										10m歩行(秒)(6ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)	4.35±0.78	4.21±0.73	[-0.14]	NS	3.97±0.50	3.42±0.31	[-0.55]	p<0.05	[-0.41]		p<0.05
								10m歩行(変化率:Δ %)(3ヵ月)		低用量群(LEAA 3.0g/日)				NS		-7.5±8.2		NS	[-3.2]	NS		
								10m歩行(変化率:Δ %)(6ヵ月)		低用量群(LEAA 3.0g/日)				NS		-13.2±9.4		p<0.05	[-10.3]	p<0.05		
								10m歩行(秒)(3ヵ月)		高用量群(LEAA 6.0g/日)	4.35±0.78	4.16±0.77	[-0.19]	NS	4.06±0.54	3.52±0.51	[-0.54]	p<0.05	[-0.35]	p<0.05		
								10m歩行(秒)(6ヵ月)		高用量群(LEAA 6.0g/日)	4.35±0.78	4.21±0.73	[-0.14]	NS	4.06±0.54	3.49±0.45	[-0.57]	p<0.05	[-0.43]	p<0.05		
								10m歩行(変化率:Δ %)(3ヵ月)		高用量群(LEAA 6.0g/日)				NS		-12.7±10.3		p<0.05	[-8.4]	NS		
								10m歩行(変化率:Δ %)(6ヵ月)		高用量群(LEAA 6.0g/日)				NS		-13.5±9.2		p<0.05	[-10.3]	p<0.05		
								10m障害物歩行		10m障害物歩行(秒)(3ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)	5.46±1.41	5.30±1.49	[-0.16]	NS	5.01±0.77	4.49±0.62	[-0.52]	NS	[-0.36]	NS	
										10m障害物歩行(秒)(6ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)	5.46±1.41	5.25±1.48	[-0.21]	NS	5.01±0.77	4.31±0.68	[-0.70]	NS	[-0.49]	p<0.05	
										10m障害物歩行(変化率:Δ %)(3ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)				NS		-9.8±7.2		p<0.05	[-6.6]	p<0.05	
										10m障害物歩行(変化率:Δ %)(6ヵ月)	低用量群(LEAA 3.0g/日)				NS		-13.6±8.6		p<0.01	[-9.6]	p<0.05	
									10m障害物歩行(秒)(3ヵ月)	高用量群(LEAA 6.0g/日)	5.46±1.41	5.30±1.49	[-0.16]	NS	5.02±0.74	4.36±0.61	[-0.66]	NS	[-0.5]	p<0.05		
									10m障害物歩行(秒)(6ヵ月)	高用量群(LEAA 6.0g/日)	5.46±1.41	5.25±1.48	[-0.26]	NS	5.02±0.74	4.16±0.67	[-0.86]	NS	[-0.6]	p<0.05		
									10m障害物歩行(変化率:Δ %)(3ヵ月)	高用量群(LEAA 6.0g/日)				NS		-12.7±6.6		p<0.05	[-9.5]	p<0.01		
								10m障害物歩行(変化率:Δ %)(6ヵ月)	高用量群(LEAA 6.0g/日)				NS		-16.9±7.2		p<0.01	[-12.9]	p<0.01	介入群は摂取3ヵ月に比較しても有意に増加(p<0.0+V375)、対照群は摂取3ヵ月との比較では有意差なし		

RCTP: ランダム化並行群間比較試験、LEAA: ロイシン40%配合必須アミノ酸(ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファン)、NS: not significant(有意差なし)、NR: no report(報告なし) 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)-14【様式例 添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名: 歩くサプリ

リサーチ クエスチョン	健常者(中高年)において、ロイシン40%配合必須アミノ酸[ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファン]の継続摂取は、対照と比較して、歩行機能を改善させる作用があるか
P	健常者(中高年)(疾病に罹患していない者(未成年者、妊産婦、授乳婦は除く))とした。
I(E)	ロイシン40%配合必須アミノ酸 [*] を含む食品の継続摂取とし、介入期間、追跡期間は無制限とした。 [*] 当該製品に配合する機能性関与成分の必須アミノ酸組成比(ロイシン40%配合必須アミノ酸3,000mg[ロイシン:1,200mg、リジン(塩酸塩として):500mg、バリン:330mg、イソロイシン:320mg、スレオニン:280mg、フェニルアラニン:200mg、メチオニン:100mg、ヒスチジン(塩酸塩として):50mg、トリプトファン:20mg])とのパターン類似率(参23)が、0.98以上を示すロイシン40%配合必須アミノ酸。
C	プラセボまたはコントロールまたは摂取前値との比較とした。

O1	歩行機能 <ul style="list-style-type: none"> ・ 歩行距離(6分間歩行(m)とその変化率(%))等 ・ 歩行時間(10m歩行(秒)、10m障害物歩行(秒)とその変化率(%))等 ・ 歩行速度(普通歩行速度(m/s)、最大歩行速度(m/s)とその変化率(%))等
バイアスリスクの まとめ	採用文献の研究デザインは、2編ともランダム並行群間比較試験であった。選択バイアスでは、Kawada Sらの研究(採1)は割付を被験者のみに隠蔽し、研究実施者には隠蔽されていなかった。盲検性バイアスでは、Kawada Sらの研究(採1)は、単盲検であった。症例減少バイアスでは、採用論文2編とも全体のドロップアウトが10%を超えていた。これらの評価から、採用文献2編のエビデンス総体としてのバイアス・リスクは中と評価した。
非直接性の まとめ	採用文献2編は、50~83歳の健常男女を対象とした研究であり、プラセボを対照とし、歩行機能を評価した文献であった。これらのことから非直接性はなしと評価した
非一貫性その他 のまとめ	採用文献2編は、いずれも歩行機能を評価していた。 6分間歩行では、Kawada Sらの研究(採1)では、介入3か月後に、対照群に対して介入群は有意に改善した。また、Ispoglou Tら研究(採2)では、介入群の介入前後で有意な改善が認められた。それに対して、対照群は全ての結果で、有意な改善を示さなかった。 10m歩行を評価した研究(採1)は、6か月の介入後に、対照群に比較して介入群は有意な改善を認めた。また、対照群は全ての結果で、有意な改善を示さなかった。 10m障害物歩行を評価した研究(採1)は、3か月以上の介入後に、対照群に比較して介入群は有意な改善を認めた。また、対照群は全ての結果で、有意な改善を示さなかった。 これらのことから、本SRのアウトカムである歩行機能について、Positive(P)かNegative(N)であるかを確認したところ、採用文献2編とも(P)であった。設定した手法で評価したところ、非一貫性は低(0)であった。
コメント	その他のバイアス・リスクとして、採用文献は2編とも臨床試験登録が実施されていないことから、臨床試験登録の活用が進んでおらず、出版バイアスが存在する可能性が考えられた。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

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: 歩くサプリ

本システマティック・レビュー(SR)のアウトカムが示しているのは、健常者(60代以上)が機能性関与成分のロイシン40%配合必須アミノ酸(LEAA)を摂取することで歩行機能が改善するといった効果がみられたということである。また採用文献のうち、日本人男女を対象とし、介入量が当該製品と同等であるKawada Sらの研究(採1)では、低強度のレジスタンス運動等との併用により歩行機能の改善がみられた。レジスタンス運動とは、筋肉に抵抗(レジスタンス)をかける動作を繰り返し行う運動のことである(参30)。Kawada Sらの研究(採1)においては、参加者自身のペースによる心拍数100bpm未満程度のエルゴメーター(自転車こぎ、歩行運動)や、脚を曲げる・伸ばす・上げるなど筋肉に低負荷をかけるといった軽い運動を併用していた。

本SRの研究の選択において、継続摂取による歩行機能を評価した論文ではないために採用しなかった研究が2編存在した(参13(除63)、参17(除62))。これらの研究では、健常高齢者を対象としたLEAA単回摂取により、筋肉をつくる力である筋たんぱく質合成能が促進されることを報告している。このうち、Bukhari SSらの研究(参17(除62))では、レジスタンス運動後にLEAA 3.0gを摂取させていた。

加えて、作用機序(別紙様式(VII)-1 作用機序に関する説明資料 参照)より、LEAAの摂取は、高齢者におけるたんぱく質同化作用の低下を補う可能性が示唆されている。筋たんぱく質の合成を促進することは、筋肉量及び筋力の増加に対し正の相関が示されており(参19、20)、筋力と歩行機能についても関連性が報告されている(参21)。

これらのことから、表示しようとする機能「本品にはロイシン40%配合必須アミノ酸^{*}が含まれます。ロイシン40%配合必須アミノ酸^{*}は、脚の曲げ伸ばしなどの筋肉に負荷がかかる軽い運動との併用で、60代以上の方の加齢によって衰える筋肉をつくる力をサポートすることにより、歩行機能の改善に役立つことが報告されています。^{*}ロイシン40%配合必須アミノ酸には、ロイシン、リジン(塩酸塩として)、バリン、イソロイシン、スレオニン、フェニルアラニン、メチオニン、ヒスチジン(塩酸塩として)、トリプトファンが含まれます。」の科学的根拠を、本SRは支持している。

本SRにおける採用文献の参加者は、日本人を含む50~83歳の健常男女を対象としていた。このうち、当該製品の摂取量と同量のLEAA 3.0g/日の介入をした介入群の参加者は、61~76歳の日本人であった。また、上述のLEAAの筋たんぱく質合成の促進を支持する研究(参13(除63)、参17(除62))は、それぞれイギリスとアメリカで実施された研究であったが、作用機序のmTORの活性化は、日本人を対象とした報告も存在する(参31)。このことより、日本人に対しても機能を発揮すると考える。

本SRにおける採用文献の介入食品と当該製品の同等性について、本SRの採用文献における介入食品のアミノ酸組成比は、当該製品に配合する機能性関与成分の必須アミノ酸組成比(ロイシン40%配合必須アミノ酸 3,000mg[ロイシン:1,200mg、リジン(塩酸塩として):500mg、バリン:330mg、イソロイシン:320mg、スレオニン:280mg、フェニルアラニン:200mg、メチオニン:100mg、ヒスチジン(塩酸塩として):50mg、トリプトファン:20mg])に対して0.98以上のパターン類似率であり、定性的同等性は担保されていると評価した。加えて、Kawada Sらの研究(採1)では、1日当たり、ロイシン:1,200mg、リジン(塩酸塩として):500mg、バリン:330mg、イソロイシン:320mg、スレオニン:280mg、フェニルアラニン:200mg、メチオニン:100mg、ヒスチジン(塩酸塩として):50mg、トリプトファン:20mgの必須アミノ酸の摂取で、歩行機能の改善が認められた。この研究は、当該製品と摂取量、必須アミノ酸組成とも同等の介入であり、定量的同等性も担保されていると評価した。

当該製品の剤形は粉末顆粒で、牛乳などの液体に分散させて摂取することも可能な形態である。本SR採用文献のうち、介入量が同等であるKawada Sらの研究(採1)の介入食品も、当該製品と同様に粉末のLEAAを牛乳と一緒に1日1~2回摂取していた。そのため、摂取形態における同等性も担保されていると考える。

これらのことから、総合的に判断すると、最終製品「歩くサプリ」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。

以上のことを総括すると、LEAA 3.0g/日を継続摂取することは安全であり、60代以上の健康な方に対し、加齢によって衰える筋肉をつくる力をサポートすることにより、歩行機能の改善に役立つ機能を有する可能性が示唆された。ただし、本SRは2編に限定されたこと、単盲検の研究を含んでいることから、今後の研究に注視することが必要と考える。LEAAに関するSRの実施企業の社会的責任・倫理として、今後も、定期的にSRを行い、正しい情報を国民やアカデミアにつたえる努力を継続していく予定である。

以上より、本SRや作用機序、Totality of Evidenceの観点から総括すると、LEAAには、60代以上の方の加齢によって衰える筋肉をつくる力をサポートすることにより、歩行機能の改善に役立つ作用があると考えられた。

【閲覧に当たっての注意】

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