

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： 最終商品「小林^{エイチエムビー}HMB タブレット」に含有する機能性関与成分 3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート (HMB) による筋肉量や筋力に関する研究レビュー

商品名： 小林^{エイチエムビー}HMB タブレット

機能性関与成分名： 3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート (HMB)

表示しようとする機能性： 本品には、3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート (HMB) が含まれます。3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート (HMB) には、筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、自立した日常生活を送る上で必要な、筋肉量や筋力の維持に役立つ機能があることが報告されています。

作成日： 2018年11月6日

届出者名： 小林香料株式会社

抄 録

目的： 3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート (HMB) <以下、本別紙様式 (V) -4、ならびに別紙様式 (V) -5~16では「HMB」と記載する>は、複数のヒト試験において筋肉量や筋力に関する効果が示されているが、スポーツ選手を除いた健康な者に対する効果を総合的に解析した研究レビューはない。そこで、「スポーツ選手を除いた健康な者に (P)、HMB を摂取させると (I)、HMB を摂取しない場合または HMB の摂取前に比べて (C)、筋肉量や筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりするか (O)」について定性的に評価することとした。

方法： PubMed、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus) のデータベースとハンドサーチによりヒト試験の文献検索を行い、上記 PICO を満たす査読付き文献を採択した。採択した文献の論文について効果の有無や対象者の特性、介入条件など、研究内容を纏めた。各論文及びエビデンス総体の質評価は Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 (福井次矢・山口直人監修, 医学書院) に基づいて行った。

結果： 採択した 9 報の全てが筋肉量やその指標をアウトカムとしており、内 4 報が HMB の摂取により筋肉量が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的、5 報がその傾向を報告するものであった。また、採択した 9 報の内、8 報 (残り 1 報は詳細が不明瞭のため評価対象から除外) が筋力をアウトカムとしており、評価対象とした 8 報の内、7 報

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

が HMB の摂取により筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的、1 報がその傾向を報告するものであった。本研究レビューにより、HMB の一日あたりの有効な摂取量は 1.2~2.4g であり、少なくとも筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、筋肉量や筋力の維持に役立つ可能性が高いことが示唆された。

結論：HMB の 1.2g/日摂取には、筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、自立した日常生活を送る上で必要な、筋肉量や筋力の維持に役立つ機能があることが示唆された。

採択した文献にスポーツ選手のみを対象とした試験は含まれていないため、トレーニング等で鍛えられた筋肉や筋力への有効性は不明である。よって、確認された機能性は、自立した日常生活を送る上で必要な、筋肉量や筋力の維持に役立つ機能に限定される。なお、採択した文献はいずれも海外での研究であるが、表示しようとする機能性の日本人への外挿性については参考文献により問題のないことが支持された。

はじめに

項目 3：論拠

自立した日常生活を送り続ける上で、心身機能の維持及び向上は不可欠であり、筋肉量や筋力を増加または維持することは重要な要素の一つである。HMB は、複数のヒト試験において筋肉量や筋力に関する効果が示されており、厚生労働省が公表した「日本人の食事摂取基準（2015 年度版）策定検討会報告書（本研究レビュー参考文献 301，原文の抜粋を表 1 に記載）」においてもヒト試験の文献を引用して有効性を報告している。しかし、同報告書で引用された文献は、有病者への介入を含んでおり、健常者に対して HMB を介入した際の有効性については引用例が 1 件と少ない。また、近年 HMB についての総説がいくつか報告されているが、いずれの総説においても有病者やスポーツ選手など特別な条件を有する対象者への介入結果が含まれており、スポーツ選手を除いた健康な者に対する効果を総合的に解析した研究レビューはない。

そこで本研究レビューでは、スポーツ選手を除いた健康な者を対象とした HMB の筋肉量や筋力に関する効果について、現在報告されている文献から定性的に評価することとした。

表 1. 日本人の食事摂取基準（2015 年度版）策定検討会報告書、380~381 頁の抜粋

（前略）

HMBはロイシンの体内における代謝産物であり、筋肉におけるたんぱく質合成を誘導する重要な働きをすると想定されている。ロイシンの約5%がHMBに変換されると報告されている。台湾の施設入所高齢者を対象に行われたRCTでは、HMB 2g/日を4週間補給し、BMIなどの身体計測指標、血中尿素窒素及び尿中窒素排泄量などの指標の変化を観察したところ、コントロール群では身体計測指標が低下したのに対し、HMB補給群で2週間後の血中尿素窒素及び尿中窒素排泄量がベースライン値に比べ有意に減少し、また体重、上腕筋囲、下腿周囲長などの指標も有意に改善していた。さらに、アメリカの施設入所中の高齢女性を対象としたRCTでは、HMBにアルギニン、リシンを混合したサプリメント（HMB 2g、ARG 5g、LYS 1.5g）を12週間補給した結果、補給群では筋力が有意に増加し、身体機能も有意に向上した。同様にHMB/ARG/LYSを1年間補給したRCTにおいてもたんぱく質の代謝率を増加させたとの報告がある。

（中略）

アメリカの70歳の地域在住高齢者を対象としたRCTにおいても、レジスタンス運動中にHMBを毎日3g補給することにより、筋肉量の増加が期待できることが示された。

（後略）

項目4：目的

「スポーツ選手を除いた健康な者に（P）、HMBを摂取させると（I）、HMBを摂取しない場合またはHMBの摂取前に比べて（C）、筋肉量や筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりするか（O）」の検証を目的として研究レビューを行う。

方法

項目5：プロトコールと登録

本研究レビューのプロトコールは、レビューワーA、Bの同意により2015年7月13日に決定した。プロトコールの概要を以下に記す。なお、登録は行っていない。

検索データベースは、PubMed、JDream III（JSTPlus+JMEDPlus）とする。厚生労働省が公表した「日本人の食事摂取基準（2015年度版）策定検討会報告書」にHMBの有効性に関する記載があることからハンドサーチにて厚生労働省及び消費者庁のホームページ内の行政資料を検索する。対象とする研究デザインは、ランダム化比較試験、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験とし、症例報告、会議録は除外とする。検索された文献は1次スクリーニングとして表題と抄録により除外すべきか否かを判断し、1次スクリーニングで除外されなかった文献は2次スクリーニングとして論文全体を精読して除外すべきか判断する。採択された各論文の質評価及びエビデンス総体の質評価はMinds診療ガイドライン作成の手引き2014（福井次矢・山口直人監修，医学書院）に基づいて行う。

項目6：適格基準

(1) 研究の特性

P（対象）：スポーツ選手を除いた健康な者

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

- I（介入）：HMBの摂取
C（比較）：HMBを摂取しない場合またはHMBの摂取前
O（アウトカム）：(1) 筋肉量（指標：筋肉量、筋肉密度、または除脂肪体重）
(2) 筋力（筋肉損傷の回復に関する内容を目的とした研究は除外）
S（研究デザイン）：ランダム化比較試験（以下、RCT）、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験（症例報告、会議録は除外）
- (2) 報告の特性
- 年数：データベースに登録されている文献は、登録されている全期間を対象
- 言語：外国語及び日本語
- 発表状態：査読付き文献

項目7：情報源、項目8：検索

データベースは、PubMedとJDreamIII（検索対象ファイルJSTPlus＋JMEDPlus）を用い別紙様式（V）-5に記載の検索式を用いた。最終検索日はそれぞれ2018年9月23日、2018年9月27日であった。また、ハンドサーチとして厚生労働省及び消費者庁のホームページ内を「(アルファベット3文字の) HMB」、「β-ヒドロキシ-β-メチル酪酸」、「beta-hydroxy-beta-methylbutyrate」、「3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート」、「3-hydroxy-3-methylbutyrate」、及び「3-Hydroxy-3-methylbutyric acid」の語句にて検索した。ハンドサーチの最終検索日は2018年9月27日であった。

PubMedを用いた検索はレビューワーA、Bが独立して行い、両者協議の上で最終的な検索式を決定した。JDreamIIIを用いた検索は、レビューワーAの立会いの下で外部機関による予備検索を行い、この結果をレビューワーA、Bが独立して確認した後に、両者協議の上で最終検索式を決定し、決定した検索式について外部機関が検索を行った。ハンドサーチはレビューワーAが実施した。レビューワーA、Bは学术论文の検索経験が豊富な者である。

項目9：研究の選択

以下のプロセスにて前述の項目6のPICOSを満たす査読付き文献を抽出した。

- (1) 一次スクリーニング：表題と抄録により、除外すべきか判断した。作業はレビューワーA、Bが独立して行い、両者において除外すべきと判断された文献を除外した。
- (2) 二次スクリーニング：論文全体を精査し、除外すべきか判断した。作業はレビューワーA、Bが独立して行い、それぞれの結果についてはレビューワーA、Bで相互に確認し、最終的に採択する文献は協議の上で決定した。

項目10：データの収集プロセス、項目11：データ項目

採択された文献から、著者名、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティン

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

グ、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無に関するデータを抽出した。各論文のデータ抽出はレビューワーA、Bが独立して行い、それぞれの結果について相互に確認し、両者合意の結果を別紙様式 (V) -7に纏めた。なお、各論文の解析方法 (ITT、FAS、PPS) の分類は「臨床試験のための統計的原則」に関する問題点の解説 (平成11年3月、日本製薬工業協会、医薬出版センター) を参考とした。

項目12：個別の研究のバイアスリスク、項目13：要約尺度、項目15：全研究のバイアスリスク

各論文の質評価及びエビデンス総体の質評価はMinds診療ガイドライン作成の手引き2014 (福井次矢・山口直人監修、医学書院) に基づいて行った。各論文の質評価は、別紙様式 (V) -11aを用いてアウトカム毎にバイアスリスク、非直接性、各群の前後の値、介入群と対照群の差について評価した。エビデンス総体の質評価は、別紙様式 (V) -13aを用いてバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価を行い、更にエビデンスの強さを評価した。各論文の質評価及びエビデンス総体の質評価は、レビューワーAが行い、評価結果をレビューワーBがチェックした。

項目14：結果の統合、項目16：追加的解析

定性的研究レビューとし、結果は未統合とした。また、追加的解析は未実施とした。

結果

項目17：研究の選択

検索により特定された110報の文献の内、前述の項目6のPICOSを満たす査読付き文献は9報であり、これら9報を定性的研究レビューに採用した。データベース検索に用いた検索式と各検索式におけるヒット件数は、別紙様式 (V) -5に纏めた。検索により特定された文献のスクリーニング結果は、フローチャートとして別紙 (V) -6に纏めた。また、スクリーニングによって除外された文献は、除外理由を明記して別紙 (V) -8に纏めた。

項目18：研究の特性

採択した9報の研究デザインはいずれもRCTであり、これら9報の全てで筋肉量またはその指標がアウトカムとして設定されていた。また、9報の内、8報で筋力がアウトカムとして設定されていた (残り1報は詳細が不明瞭のため評価対象から除外)。採択された文献、並びにこれらから抽出した著者名、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無に関するデータは、別紙様式 (V) -7に纏めた。

項目19：研究内のバイアスリスク、項目22：全研究のバイアスリスク

Minds診療ガイドライン作成の手引き2014 (福井次矢・山口直人監修、医学書院) に基づいて採択した文献の各論文についてバイアスリスク、非直接性を

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

評価し、結果をアウトカム毎に別紙様式 (V) - 1 1 a に纏めた。また、同手引きに基づいてアウトカム毎にエビデンス総体のバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスなどを評価し、結果を別紙様式 (V) - 1 3 a に纏めた。概要を以下に記す。

(1) バイアスリスク

筋肉量、筋力のいずれのアウトカムに対してもオープンラベル試験（アウトカム測定者へは盲検化）の論文が 1 報、割り付けの隠蔽とアウトカム評価者の盲検性が不明瞭で単盲検の疑いのある論文が 1 報含まれている。いずれの論文も FAS 解析または PPS 解析であり、脱落者や除外が含まれている。いずれの論文も他のバイアスリスクは低いと判断された。エビデンス総体としてのバイアスリスクは、いずれのアウトカムについても盲検バイアス及び症例減少バイアスの影響により中/疑い(- 1)と判断した。

(2) 非直接性

筋肉量、筋力のいずれのアウトカムに対しても採択した論文の全てが海外で実施された介入試験であり、日本人が含まれていない可能性が高い。各論文内における対象者の年齢や性別は偏っているものが多いが、いずれのアウトカムに対しても採択した論文全体としては年齢層、性別ともに広く含まれている。HMB は単一の低分子構造であるため、各論文及び本届出商品における機能性関与成分の定性的性状に相違はないと考えられる。エビデンス総体としての非直接性は、いずれのアウトカムに対しても採択した論文のみで日本人への外挿性を評価するには限界があることから中/疑い(- 1)と判断した。

(3) 非一貫性

筋肉量、筋力のいずれのアウトカムに対しても半数以上の文献で有効性が示唆されたが、効果が認められない研究が 1 例存在した。非一貫性の評価は中/疑い(- 1)と判断した。

(4) その他

筋肉量をアウトカムとした論文は 9 報、筋力をアウトカムとした論文は 8 報であり、いずれのアウトカムに対しても研究の数は十分とは言い切れない。出版バイアスは低いと判断しているが、バイアスの可能性は否定できない。

項目 2 0 : 個別の研究の結果

(1) Nissen S et al. (採用文献 1) は、19~29 歳の健常な男性 41 名（対照群 13 名、HMB 1.2g/日の介入群 13 名、HMB 2.4g/日の介入群 15 名）を対象として HMB、またはプラセボを 3 週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴う RCT の結果を報告した。介入群では 3 週間後の除脂肪体重が対照群と比較して増加の傾向を示し (P=0.11)、筋力が有意に増加した (P < 0.02)。

(2) Panton LB et al. (採用文献 4) は、20~40 歳の健常な男女 75 名（対照群 36 名、介入群 39 名、両群とも事前にトレーニングしていた者を約半数含む）を対象として HMB 2.4g/日、またはプラセボを 4 週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴う RCT の結果を報告した。介入群では 4 週

間後の除脂肪体重が対照群と比較して増加の傾向を示し ($P=0.08$)、筋力が有意に増加した ($P<0.05$)。なお、事前のトレーニングの有無の違いによる介入結果の有意な差はなかった。

- (3) Gallagher PM et al. (採用文献 6) は、18~29 歳の健常な男性 37 名 (対照群 14 名、HMB 約 2.4g/日の介入群 12 名、HMB 約 4.8g/日の介入群 11 名) を対象として HMB、またはプラセボを 8 週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴う RCT の結果を報告した。HMB 約 2.4g/日の介入群では 8 週間後の除脂肪体重と筋力が、対照群と比較してそれぞれ有意に増加 ($P<0.05$, $P<0.05$)、HMB 約 4.8g/日の介入群では 8 週間後の筋力が対照群と比較して有意に増加した ($P<0.05$)。
- (4) Vukovich MD et al. (採用文献 8) は、70±1 歳の健常な男女 31 名 (対照群 17 名、介入群 14 名) を対象として HMB 2.4g/日、またはプラセボを 8 週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴う RCT の結果を報告した。対照群との比較において介入群の 8 週間後の除脂肪体重は増加の傾向を示した ($P=0.08$)。なお、筋力については、対照群との比較において介入群の 8 週間後の脚力が有意に増加しているが、詳細が報告されていないため評価対象から除外した。
- (5) Jówko E et al. (採用文献 9) は、19~23 歳の事前にトレーニングしていた健常な男性 19 名 (対照群 10 名、介入群 9 名) を対象として HMB 2.4g/日、またはプラセボを 3 週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴う RCT の結果を報告した。介入群では 3 週間後の除脂肪体重が対照群と比較して増加の傾向を示し ($P=0.08$)、筋力が有意に増加した ($P=0.001$)。
- (6) Deutz NE et al. (採用文献 44) は、60~76 歳の健常な男女 18 名 (対照群 8 名、介入群 10 名) を対象として HMB 2.4g/日、またはプラセボを 10 日間摂取させた上で、活動をベッド上に制限した (健常者を運動が殆どない環境においた) RCT の結果を報告した。ベースラインとの比較において、対照群の 10 日後の除脂肪体重は有意に低下 ($P=0.02$) したのに対して、介入群の 10 日後の除脂肪体重は低下が抑制されて維持され、有意な変化はなかった ($P=0.42$)。また、対照群と比較して介入群の 10 日後の除脂肪体重は有意に低下が抑制され ($P=0.02$)、筋力は低下抑制の傾向を示した ($P=0.10$)。
- (7) Stout JR et al. (採用文献 46) は、65 歳以上の健常な男女 43 名 (対照群 21 名、介入群 22 名) を対象として HMB 2.4g/日、またはプラセボを 24 週間摂取させたレジスタンストレーニングを併用しない RCT の結果、ならびに 65 歳以上の健常な男女 36 名 (対照群 20 名、介入群 16 名) を対象として HMB 2.4g/日、またはプラセボを 24 週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴う RCT の結果を報告した。レジスタンストレーニングを併用しない RCT では、対照群の筋肉量、筋力に有意な変化がなかったのに対して、介入群は 24 週間後の筋肉量、筋力がそれぞれベースラインと比較して有意に増加した ($P<0.01$, $P<0.05$)。一方でレジスタンストレーニングを併用した RCT では対照群、介入群ともに 24 週間後の筋肉量、筋力がそれぞれベースラインと比較して有意に増加 ($P<0.05$) したが、対照群と介入群に有意な差はなかった。
- (8) Wilson JM et al. (採用文献 51) は、21.6±0.5 歳 (18~30 歳) の事前に

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

トレーニングしていた健康な男性 20 名 (対照群 9 名、介入群 11 名) を対象として HMB 3g/日、またはプラセボを 12 週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴う RCT の結果を報告した。介入群では 12 週間後の除脂肪体重、筋力が対照群と比較してそれぞれ有意に増加した ($P=0.001$, $P<0.05$)。

- (9) Berton L et al. (採用文献 71) は、週 2 回穏やかなフィットネスプログラムを行っている 65 歳以上の健康な女性 65 名 (対照群 33 名、介入群 32 名) を対象として HMB 1.2g/日を摂取、または HMB を摂取しない場合における 8 週間の RCT (週 2 回の穏やかなフィットネスプログラムは継続) の結果を報告した。介入群では 8 週間後の筋肉密度、筋力が、対照群と比較してそれぞれ有意に増加した ($P=0.03$, $P=0.03$)。

項目 2 1 : 結果の統合、項目 2 3 : 追加的解析

各アウトカムの測定条件や方法は、論文間で異なっておりデータの統合は困難であると判断した。定性的研究レビューとし、各結果は未統合とした。また、追加的解析は未実施とした。

考察

項目 2 4 : エビデンスの要約

本研究レビューで採択した 9 報の内、18~19 歳の対象者を含む報告が 4 報含まれている。これら 4 報については、20 歳未満を含まない残り 5 報の結果と比較した上で、医学的、栄養学的観点から成人を対象とした報告と同等に扱えるか等を考察し、定性的研究レビューに採用した。

(20 歳未満を含まない 5 報の要約)

20 歳未満を含まない 5 報の内、5 報全てが筋肉量やその指標をアウトカムとしており、内 2 報が HMB の摂取により筋肉量が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的、3 報がその傾向を報告するものであった。また、20 歳未満を含まない 5 報の内、1 報は介入前後のデータが不明瞭のため評価対象から除外となったが、4 報が筋力をアウトカムとしており、内 3 報が HMB の摂取により筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的、1 報がその傾向を報告するものであった。

(18~19 歳を含む 4 報の要約)

18~19 歳を含む 4 報の内、4 報とも筋肉量の指標をアウトカムとしており、内 2 報が HMB の摂取により筋肉量が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的、2 報がその傾向を報告するものであった。また、18~19 歳を含む 4 報の内、4 報とも筋力をアウトカムとしており、4 報全てが HMB の摂取により筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的な報告であった。

本研究レビューで確認する機能性については 18~19 歳を含む 4 報は、前述の 20 歳未満を含まない 5 報と同様の結果であった。日本人の食事摂取基準では 18~29 歳は、いずれの栄養素に対しても同一の基準が示されている。また、本研

究レビューで確認する機能性は筋肉量及び筋力に関するものであり、いずれも身体的な機能性であるが、18～19歳の身体的特性は青年期の成人と同等と考えられる。これらより、本研究レビューで確認する機能性の評価としては、18～19歳は栄養学的、医学的観点のいずれにおいても成人と同等に扱って差し支えないと考える。また、これら4報の研究は米国とオランダで実施されたものであるが、米国及びオランダにおける選挙権は日本と同じく18歳以上で認められており、18～19歳の判断能力及び責任能力は成人と同様に扱われていると考えられる。従って、対象者自身の同意の下で実施されたこれら4報の研究は倫理的観点からも問題の無い研究と判断できる。よって、18～19歳を含むこれら4報についても論文総体としての定性的評価に加えて差支えは無いと判断した。これら4報を含め、採択した全9報によるエビデンスの要約を以下に記載する。

(採択した全9報の要約)

本研究レビューで採択した9報の内、9報全てが筋肉量やその指標をアウトカムとしており、内4報がHMBの摂取により筋肉量が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的、5報がその傾向を報告するものであった。また、採択した9報の内、1報は介入前後のデータが不明瞭のため評価対象から除外となったが、8報が筋力をアウトカムとしており、7報がHMBの摂取により筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的、1報がその傾向を報告するものであった。HMBは単一の低分子構造であるため、本研究レビュー品と本届出商品における機能性関与成分の定性的性状は同等であると考えられる。本研究レビューにより、HMBの一日あたりの有効な摂取量は1.2～2.4gであると示唆された。

エビデンス総体としてのエビデンスの強さは、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、及び研究数を考慮した結果、筋肉量、筋力のいずれのアウトカムも中(B)と評価した。

なお、採択した9報のいずれにおいてもHMBの摂取に起因する重篤な有害事象は報告されていない。

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

本研究レビューの筋肉量評価では採択した9報の内、2報は筋肉量や筋肉密度(単位体積当たりの筋肉量)をアウトカム指標としており、筋肉量を直接数値化して評価している。一方で残り7報は除脂肪体重をアウトカム指標としている。除脂肪体重とは、体重から体脂肪量を差し引いた重量であり、筋肉、骨、内臓を含む重量であるが、一般的に筋肉量の指標としてコンセンサスが得られている。厚生労働省が公表した「日本人の食事摂取基準(2015年度版)策定検討会報告書(参考文献301)」においても、本研究レビューの採用文献8を取り上げ、HMBの介入による除脂肪体重の変動をもとに「筋肉量の増加が期待できることが示唆された」と報告しており、除脂肪体重を指標として筋肉量を評価することは妥当であると考えられる。

採択した論文では、HMBの介入により筋肉量は9報の内8報で増加、筋力は8報の内7報で増加を示唆しているが、対照群の筋肉量や筋力が低下している残り1報(つまり、RCT全体として低下要因が存在している報告)の採用文献44では、HMBの介入による筋肉量や筋力の増加は認められず、それぞれ低

下が抑制されて維持されるにとどまっている。この結果は、運動不足、食事の偏り、年齢的な背景などによる低下要因が存在する場合には、低下要因と HMB による作用との競争が起こるため、必ずしも筋肉量や筋力が増加に転じるわけではないことを示唆している。よって、本研究レビューでは、HMB には、少なくとも「筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、筋肉量や筋力の維持に役立つ」ことが支持されたことになる。

また、本研究レビューで採択した文献には、スポーツ選手のみを対象とした試験は含まれていないため、トレーニング等で身体を鍛えた者に対して上記の筋肉量や筋力に関する効果が期待できるかは定かではない。よって、表示しようとする機能性としては、トレーニング等で鍛えた身体や筋力の維持を連想しえない表現が不可欠である。

従って、表示しようとする機能性は、「筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、自立した日常生活を送る上で必要な、筋肉量や筋力の維持に役立つ」が適切であると考えられる。この表示しようとする機能性は、「健康日本 21 (第二次)」の「第一 国民の健康の増進の推進に関する基本的な方向」の「三 社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上」に記載の内容に則しており、健康の維持及び増進に資するものである。

なお、本研究レビューで採択した文献は、HMB をカルシウム塩として摂取させた RCT が 8 報、カルシウム塩ではない遊離酸として摂取させた RCT が 1 報 (採用文献 51) であるが、摂取した HMB の形態によらず同様に機能性が発現することが示唆されている。また、HMB のカルシウム塩を摂取させた介入に対して、介入群と同等量のカルシウムを含むプラセボの摂取を対照とした RCT (採用文献 46) により、上記の筋肉量や筋力に関する機能性はカルシウムに起因するものではないことが示されている。従って、上記の筋肉量や筋力に関する機能性は単に HMB に起因して発現していることを示しており、HMB のカルシウム塩全体として、あるいはカルシウムとして、あるいは塩を形成した HMB を前提として機能性が発現しているのではないことを示している。

よって、本研究レビューの結果と本届出商品に表示しようとする機能性には関連性があり、また、当該機能性の関与成分は HMB であると結論付けられた。

研究の外挿性

本研究レビューで採択した 9 報の全てが海外での研究であり、日本人を対象とした試験は含まれていない可能性が高い。日本人を対象とした試験としては 65~80 歳の女性を対象とした介入 (参考文献 69) と大学運動部所属の男性を対象とした介入 (参考文献 207) が報告されている。前者は膝関節炎患者の手術後の四頭股筋筋力の回復と維持効果を検討した RCT であり、ベースラインとの比較において対照群 (プラセボ群) では手術 14 日後の筋力が有意に低下 ($P=0.02$) したのに対して HMB を摂取した介入群の手術 14 日後の筋力は低下が抑制されて維持され、有意な変化はなかった。この報告は日本人においても HMB の摂取により筋力の低下を抑制する働きが発現して、筋力が維持されることを示しており、筋力の維持に関して日本人への外挿性に問題のないことを支持している。また、後者は筋損傷の回復過程における効果を検討した RCT であり、運動前との比較において対照群 (プラセボ群) では伸張性運動 1 日後と 5 日後の筋力が有意に低下 ($P<0.01$, $P<0.05$)、2 日後と 3 日後の筋痛が有

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

意に向上 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) したのに対して HMB を摂取した介入群の同運動後の筋力ならびに筋痛に有意な変化はなかった。この報告は日本人においても HMB の摂取により筋力の低下を抑制する働きが発現して筋力が維持されることを示唆しているとともに、別紙様式 (VII) - 1 の作用機序に記した筋タンパク質の分解抑制作用が発現することを支持しており、筋肉と筋力の維持に関して日本人への外挿性に問題のないことを示唆している。一方、日本人と同等の体形、体質、環境のアジアでの試験も日本人への外挿性を考察する良い材料である。台湾の施設入所高齢者を対象とした RCT (参考文献 303) では、筋タンパク質の分解指標である血中尿素窒素及び尿中窒素排出量が評価され、ベースラインとの比較において対照群 (プラセボ群) に有意な変動はなかったのに対して HMB を摂取した介入群の血中尿素窒素及び尿中窒素排出量はベースラインと比較して有意に減少 ($P < 0.05$, $P < 0.05$) しており、HMB の摂取により筋タンパク質の分解抑制作用が発現することが支持された。また、身体評価においては、対照群では上腕周囲長と下腿周囲長が共に有意に減少 ($P < 0.05$, $P < 0.05$) したのに対して HMB 介入群の上腕周囲長は維持 (有意な変動なし)、下腿周囲長は有意に増加 ($P < 0.05$) しており、HMB の摂取が筋肉量の維持に役立つことが支持された。よって、このアジアでの試験も筋肉量の維持に関して日本人への外挿性に問題のないことを支持していると考察できる。

上記の参考文献 69, 207, 303 により、日本人においても HMB の摂取により筋肉量と筋力の低下が抑制されて維持されることが支持された。表示しようとする機能性の日本人への外挿性については、これら 3 つの参考文献により問題のないことが支持された。

採択した各論文内における対象者の年齢や性別は偏っているものが多いが、採択した論文全体としては年齢層、性別ともに広く含まれている。表示しようとする機能性は、自立した日常生活を送る上で必要な筋肉量や筋力の低下が想定されうる年齢層に対して性別を問わず期待できるものと考えられる。

機能性関与成分を含む原材料名と機能性関与成分名

当該届出商品の機能性関与成分を含む原材料は、「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」(昭和 46 年 6 月 1 日付け薬発第 476 号厚生省薬務局長通知) の別紙 3 「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料) リスト」に記載の「名称：ビス-3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートモノヒドレート」、「他名等：Bis(3-hydroxy-3-methylbutyrate)monohydrate、3-Hydroxy-3-methylbutyric acid、HMB」のカルシウム塩である。一方、同一の化合物に関わる別の行政発行物としては、厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 (2015 年度版) 策定検討会報告書」(本研究レビューの参考文献 301) があり、報告書内の参考資料 1 (380 頁) に「 β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸 (beta-hydroxy-beta-methylbutyrate : HMB)」という前者別紙 3 とは異なる名称の記載がある。

この様に同一の化合物について複数の名称が存在しているが、後者の報告書における記載頁が参考資料であることを考慮すると、原材料名としては前者別紙 3 を反映した名称が適切であると考えられる。なお、前者別紙 3 では他名等とし

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

て英語表記の記載があるが、一般消費者には英語の化学名称は読みにくいいため、一般的な名称とは言い難い。また、前者別紙3及び後者の報告書では略名として「（アルファベット3文字の）HMB」が記載されており、この略名は前者別紙3及び後者の報告書のみならず、既存の流通商品（いわゆる健康食品）や学会、学術誌で汎用的に使用されている。

従って、カルシウム塩である当該原材料の原材料名は、「カルシウム ビス-3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートモノヒドレート（HMB カルシウム）」とし、別紙3を反映した名称の後にカッコ書きで略名を反映した名称を付け加えた記載が適切、且つ一般的であると判断した。

機能性関与成分を含む原材料名は「カルシウム ビス-3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートモノヒドレート（HMB カルシウム）」であるが、前述の通り、表示しようとする機能性は当該原材料全体としてではなく、また、カルシウム、二価の塩（ビス）、結晶水を有すること（モノヒドレート）とは関係なく単にHMBに起因して発現している。

従って、機能性関与成分は、「3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート」であり、機能性関与成分名としては、これに前者別紙3及び後者の報告書に記載のあるアルファベット3文字の略名をカッコ書きで付け加えた「3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート（HMB）」が適切、且つ一般的であると判断した。

項目25：限界

採択した文献にスポーツ選手のみを対象とした試験は含まれていないため、トレーニング等で鍛えられた筋肉や筋力への有効性は不明である。よって、確認された機能性は、自立した日常生活を送る上で必要な、筋肉量や筋力の維持に役立つ機能に限定される。なお、採択した文献はいずれも海外での研究であるが、表示しようとする機能性の日本人への外挿性については参考文献により問題のないことが支持された。

項目26：結論

HMBの1.2g/日摂取には、筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、自立した日常生活を送る上で必要な、筋肉量や筋力の維持に役立つ機能があることが示唆された。

項目27：資金源

本研究レビューは、届出者である小林香料株式会社が自社で実施したものであり、資金源は自社である。

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

本研究レビューにおいてスポンサー・共同スポンサー及び利益相反はない。

各レビューワーの役割

本研究レビューのレビューワーA, Bは、届出者である小林香料株式会社の社員である。各レビューワーの役割は次の通りであった。

レビューワーA：データベース検索、ハンドサーチ、スクリーニング、データ抽出、各論文の質評価、エビデンス総体の質評価、レビューの作成

レビューワーB：データベース検索、スクリーニング、データ抽出、各論文の質評価のチェック、エビデンス総体の質評価のチェック、レビューのチェック

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: 小林^{エイチエムビー}HMBタブレット

タイトル :	最終商品「小林 ^{エイチエムビー} HMBタブレット」に含有する機能性関与成分3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート(HMB)による筋肉量や筋力に関する研究レビュー
リサーチクエスチョン	
P (参加者) :	スポーツ選手を除いた健康な者
I (介入) :	HMBの摂取
C (比較) :	HMBを摂取しない場合またはHMBの摂取前
O (アウトカム) :	筋肉量(指標: 筋肉量、筋肉密度、または除脂肪体重)や筋力
日付 :	2018年9月23日 (PubMed), 2018年9月27日 (JDreamIII)
検索者 :	レビューA, B

データベース :	PubMed	
日付 :	1946年~2018年9月23日	
#	検索式	文献数
#1	"HMB"[All Fields] OR "beta-hydroxy-beta-methylbutyrate"[All Fields] OR "3-hydroxy-3-methylbutyrate"[All Fields] OR "beta-hydroxyisovalerate"[All Fields] OR "3-hydroxyisovalerate"[All Fields]	2,764
#2	(#1) AND ("Randomized Controlled Trial"[All Fields] OR "Clinical Trial"[All Fields])	156
#3	(#2) NOT ("heavy menstrual bleeding"[All Fields] OR "human melanoma black"[All Fields] OR "HMB45"[All Fields] OR "HMB-45"[All Fields] OR "2-hydroxy-4-(methylthio)-butanoic acid"[All Fields] OR "2-hydroxy-4-methylthiobutanoic acid"[All Fields])	94

データベース :	JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)	
日付 :	1981年~2018年9月27日	
#	検索式	文献数
#1	"beta-hydroxy-beta-methylbutyrate"+"beta-ヒドロキシ-beta-メチルブチレート"+"beta-ヒドロキシ-beta-メチルブチレート"+"beta-ヒドロキシ-beta-メチル酪酸"+"beta-ヒドロキシ-beta-メチルブタン酸"+"β-hydroxy-β-methylbutyrate"+"β-ヒドロキシ-β-メチルブチレート"+"β-ヒドロキシ-β-メチルブチレート"+"β-ヒドロキシ-β-メチル酪酸"+"β-ヒドロキシ-β-メチルブタン酸"+"3-hydroxy-3-methylbutyrate"+"3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート"+"3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート"+"3-ヒドロキシ-3-メチル酪酸"+"3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸"+"beta-hydroxyisovalerate"+"beta-ヒドロキシイソ吉草酸"+"3-hydroxyisovalerate"+"3-ヒドロキシイソ吉草酸"	328
#2	"J100.466B"/SN	214
#3	"J1.424.613D"/SN	2

#4	"Bis(3-hydroxy-3-methylbutyric acid) calcium salt"+ "Calcium 3-hydroxy-3-methylbutyrate"+ "3-ヒドロキシ-3-メチル酪酸カルシウム"+ "3-メチル-3-ヒドロキシ酪酸"+ "3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸"+ "3-ヒドロキシイソ吉草酸"+ "3-ヒドロキシ-3-メチル酪酸"+ "3-メチル-3-ヒドロキシブタン酸"+ "β-ヒドロキシ-β-メチル酪酸"+ "β-ヒドロキシ-β-メチルブタン酸"+ "3-Hydroxy-3-methylbutyric acid"+ "3-Hydroxyisovaleric acid"+ "3-Methyl-3-hydroxybutanoic acid"+ "β-Hydroxy-β-methylbutyric acid"+ "3-Hydroxy-3-methylbutanoic acid"+ "β-Hydroxy-β-methylbutanoic acid"+ "3-Methyl-3-hydroxybutyric acid"	295
#5	(#1) or (#2) or (#3) or (#4)	336
#6	(#5) and ("筋力"/AL OR "筋収縮力"/AL OR "筋粗大力"/AL OR "筋肉力"/AL OR "筋肉"/AL OR "筋"/AL OR 除脂肪体重/AL OR LBM/TIEN OR fat(1W)free(1W)mass/ALE OR FFM/TIEN OR lean(1W)body(1W)mass/ALE)	98
#7	(#6) and ヒト/CT	44
#8	(#7) and "原著論文"	16

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

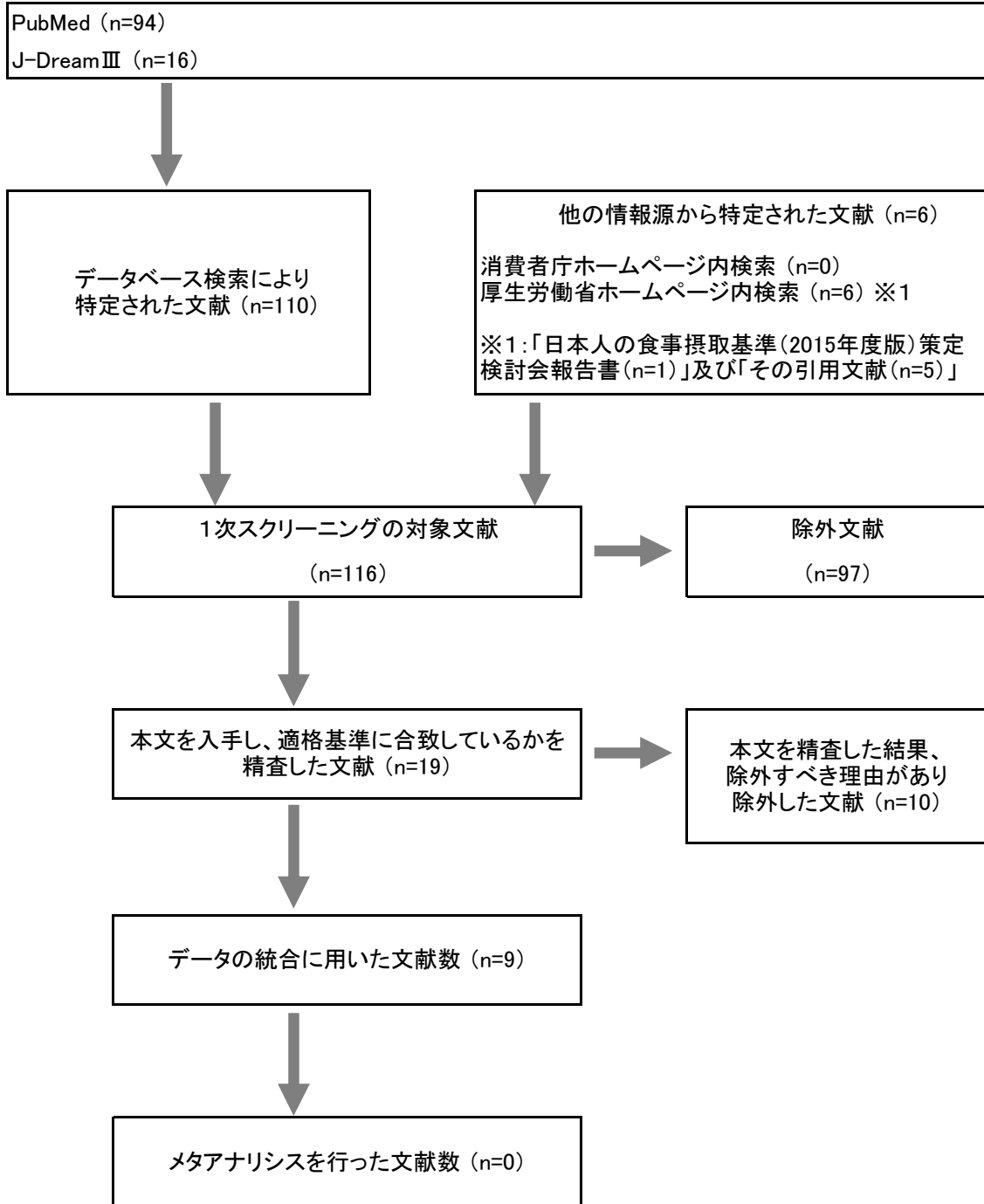
【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-6 【様式例 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: 小林HMBタブレット^{エイチエムビー}



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：小林HMBタブレット

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Nissen S. et al. USA.	J Appl Physiol (1985). 1996 Nov;81(5):2095-104	Effect of leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training.	ランダム化比較試験(単盲検の疑い)	[P]健常者 [I]HMBの摂取 [C]プラセボの摂取 [O]体重、除脂肪体重、体脂肪量、筋力、血中マーカー、尿中マーカー	Iowa State University, Ames 50011, USA.	19~29歳のトレーニングされていない健康な男性 41名 対照群13名 HMB1.2g/日介入群13名 HMB2.4g/日介入群15名	HMB 1.2g/日又は2.4g/日 摂取とレジスタンストレーニングと食事管理 3週間	プラセボ (同一味、形状のジュース)	PPS (対照群脱落者1名、HMB 1.2g/日介入群脱落者1名)	除脂肪体重 筋力	体重、体脂肪量、血中マーカー、尿中マーカー及びStudy2としてスポーツ選手への介入結果	なし	有
4	Panton LB. et al. USA	Nutrition. 2000 Sep;16(9):734-9	Nutritional supplementation of the leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) during resistance training.	ランダム化比較試験(二重盲検)	[P]健常者 [I]HMBの摂取 [C]プラセボの摂取 [O]体重、除脂肪体重、体脂肪率、筋力、血中マーカー	Department of Education, East Tennessee State University, Johnson City, Tennessee, USA.	20~40歳の健康な男女(トレーニングされている者、されていない者の両者を含む) 75名(男39名、女36名) 対照群36名(男18名、女18名) 介入群39名(男21名、女18名)	HMB 2.4g/日 摂取とレジスタンストレーニング 4週間	プラセボ (同一サイズ、形状の米粉入りカプセル)	PPS (テスト開始前の除外1名、脱落者8名)	除脂肪体重 筋力	体重、体脂肪率、血中マーカー	なし	有
6	Gallagher PM. et al. USA.	Med Sci Sports Exerc. 2000 Dec;32(12):2109-15.	β -hydroxy- β -methylbutyrate ingestion. Part I: effects on strength and fat free mass.	ランダム化比較試験(二重盲検)	[P]健常者 [I]HMBの摂取 [C]プラセボの摂取 [O]体重、除脂肪体重、筋力、血中マーカー	Human Performance Laboratory, Ball State University, Muncie, IN 47306, USA.	18~29歳のトレーニングされていない健康な男性 37名 対照群14名 HMB約2.4g/日介入群12名 HMB約4.8g/日介入群11名	HMB約2.4g/日又は約4.8g/日 摂取とレジスタンストレーニング 8週間	プラセボ (同一パッケージ、水に溶解)	PPS (脱落者7名、トレーニングプロトコル逸脱による除外2名)	除脂肪体重 筋力	体重、血中マーカー	なし	有
8	Vukovich MD. et al. USA.	J Nutr. 2001 Jul;131(7):2049-52.	Body composition in 70-year-old adults responds to dietary β -hydroxy- β -methylbutyrate similarly to that of young adults.	ランダム化比較試験(二重盲検)	[P]健常者 [I]HMBの摂取 [C]プラセボの摂取 [O]体重、除脂肪体重、体脂肪率、筋力	South Dakota State University, Brookings, SD 57007, USA.	70±1歳の健康な男女 31名(男15名、女16名) 対照群17名 介入群14名	HMB 2.4g/日 摂取とレジスタンストレーニング 8週間	プラセボ (同一サイズ、形状の米粉入りカプセル)	FAS (pre-テスト開始前脱落者1名)	除脂肪体重	体重、体脂肪率、筋力	なし	有
9	Jówko E. et al. Poland	Nutrition. 2001 Jul-Aug;17(7-8):558-66.	Creatine and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) additively increase lean body mass and muscle strength during a weight-training program.	ランダム化比較試験(二重盲検)	[P]健常者 [I]HMBの摂取 [C]プラセボの摂取 [O]体重、除脂肪体重、体脂肪量、筋力、血中マーカー、尿中マーカー	The Department of Physiology, Biochemistry, Pharmacology and Toxicology and the Department of Human Nutrition and Home Economics, Warsaw Agricultural University, Warsaw, Poland.	19~23歳のトレーニングされている健康な男性 19名 対照群10名 HMB介入群9名	HMB 2.4g/日 摂取とレジスタンストレーニング 3週間	プラセボ (同一外観及び味の米粉入りカプセル)	PPS (対照群脱落者1名)	除脂肪体重 筋力、	体重、体脂肪量、血中マーカー、尿中マーカー (クレアチン、クレアチン+HMBの介入結果も報告)	なし	有
44	Deutz NE. et al. USA	Clin Nutr. 2013 Oct;32(5):704-12.	Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults.	ランダム化比較試験(二重盲検)	[P]健常者 [I]HMBの摂取 [C]プラセボの摂取及びHMBの摂取前 [O]体重、除脂肪体重、体脂肪量、筋力、血液検査	Center for Translational Research in Aging & Longevity, Donald W. Reynolds Institute on Aging, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA.	60~76歳の健康な男女 18名(男3名、女15名) 対照群8名(男1名、女7名) 介入群10名(男2名、女8名)	HMB 2.4g/日 摂取に加え活動をベッド上に制限(運動が殆どない環境)、両群の食事も同一に管理 10日間	プラセボ (同一パッケージの粉末、水に溶解)	PPS (対照群脱落者4名、介入群脱落者1名、介入群DXA測定エラーの除外1名)	除脂肪体重 筋力	体重、体脂肪量、血液検査、及びその後8週間のリハビリにおける体組成、運動機能、筋力の回復具合。	なし	有

46	Stout JR. et al. USA	Exp Gerontol. 2013 Nov;48(11):1303-10.	Effect of calcium β -hydroxy- β -methylbutyrate (CaHMB) with and without resistance training in men and women 65+ yrs: a randomized, double-blind pilot trial.	ランダム化比較試験 (二重盲検)	[P]健康者 [I]HMBの摂取 [C]プラセボの摂取およびHMBの摂取前 [O]体重、筋肉量、体脂肪量、筋力、筋肉の質、運動機能、血液検査	Institute for Exercise Physiology and Wellness Research, University of Central Florida, Orlando, FL, USA.	65歳以上の健康な男女 54名<後値解析43名>(トレーニングなし) 対照群27名<後値解析21名> 介入群27名<後値解析22名> 54名<後値解析36名>(トレーニングあり) 対照群27名<後値解析20名> 介入群27名<後値解析16名>	HMB 2.4g/日 摂取のみ又は摂取とレジスタンストレーニング 24週間	プラセボ (介入群と同等量のカルシウムを含む、同一パッケージの粉末、飲料に溶解)	PPS (トレーニングなし: 対照群脱落者3名、対照群プロトコール逸脱の為除外3名、介入群脱落者3名、介入群プロトコール逸脱の為除外2名) (トレーニングあり: 対照群脱落者5名、対照群プロトコール逸脱の為除外2名、介入群脱落者7名、介入群プロトコール逸脱の為除外4名)	筋肉量 筋力	体重、体脂肪量、筋肉の質、運動機能、血液検査	なし	有
51	Wilson JM. Et al. USA	Eur J Appl Physiol. 2014 Jun;114(6):1217-27.	The effects of 12 weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate free acid supplementation on muscle mass, strength, and power in resistance-trained individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	ランダム化比較試験 (二重盲検)	[P]健康者 [I]HMBの摂取 [C]プラセボの摂取 [O]体重、除脂肪体重、体脂肪量、筋力、血中マーカー、尿中マーカー	Department of Health Sciences and Human Performance, The University of Tampa, Tampa, FL 33606, USA	21.6±0.5歳(18~30歳のトレーニングされている健康な男性) 20名 対照群9名 介入群11名	HMB 3g/日 摂取とレジスタンストレーニングと食事管理 12週間	プラセボ (同一味付け、外観の食物繊維と組み合わせたシロップ)	PPS (対照群脱落者3名、介入群脱落者1名)	除脂肪体重 筋力	体重、体脂肪量、血中マーカー、尿中マーカー	なし	有
71	Berton L. et al Italy	PLoS One. 2015 Nov 3;10(11):e0141757.	Effect of Oral Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Physical Performance in Healthy Old Women Over 65 Years: An Open Label Randomized Controlled Trial.	ランダム化比較試験 (オープンラベル)	[P]健康者 [I]HMBの摂取 [C]HMBを摂取しない場合およびHMBの摂取前 [O]体重、筋肉密度、除脂肪体重、腹部の脂肪量、脂肪の断面積、筋力、歩行能力、運動機能	University of Padova, Department of Medicine-DIMED, Geriatrics Division, Via Giustiniani 2, 35128 Padova, Italy	週2回の穏やかなフィットネスプログラムを行っている65歳以上(69.5±5.3歳)の健康な女性 80名<後値解析65名> 対照群40名<後値解析33名> 介入群40名<後値解析32名>	HMB 1.2g/日 摂取と週2回の穏やかなフィットネスプログラムの継続 8週間	プラセボ、又は何もしない	PPS (対照群脱落者7名、介入群脱落者8名)	筋肉密度 除脂肪体重 筋力	体重、腹部の脂肪量、脂肪の断面積、歩行能力、運動機能	なし	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名：小林HMBタブレット

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
2	Kreider RB et al.	Int J Sports Med. 1999 Nov;20(8):503-9.	Effects of calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength.	スポーツ選手のみ
3	Clark RH et al.	JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2000 May-Jun;24(3):133-9.	Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	有病者を含む
5	Knitter AE et al.	J Appl Physiol (1985). 2000 Oct;89(4):1340-4.	Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle damage after a prolonged run.	スポーツ選手のみ アウトカム不一致
7	Gallagher PM et al.	Med Sci Sports Exerc. 2000 Dec;32(12):2116-9.	Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate ingestion, part II: effects on hematology, hepatic and renal function.	アウトカム不一致
10	Slater G et al.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2001 Sep;11(3):384-96.	Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation does not affect changes in strength or body composition during resistance training in trained men.	スポーツ選手のみ
11	Vukovich MD et al.	J Strength Cond Res. 2001 Nov;15(4):491-7.	Effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on the onset of blood lactate accumulation and V(O)2 peak in endurance-trained cyclists.	スポーツ選手のみ アウトカム不一致
12	Paddon-Jones D et al.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2001 Dec;11(4):442-50.	Short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation does not reduce symptoms of eccentric muscle damage.	アウトカム不一致
13	May PE et al.	Am J Surg. 2002 Apr;183(4):471-9.	Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine.	有病者を含む
14	Williams JZ et al.	Ann Surg. 2002 Sep;236(3):369-74; discussion 374-5.	Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition.	アウトカム不一致
15	Ransone J et al.	J Strength Cond Res. 2003 Feb;17(1):34-9.	The effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on muscular strength and body composition in collegiate football players.	スポーツ選手のみ
16	O'Connor DM et al.	J Sports Med Phys Fitness. 2003 Mar; 43 (1):64-88.	Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and creatine monohydrate supplementation on the aerobic and anaerobic capacity of highly trained athletes.	スポーツ選手のみ
17	Crowe MJ et al.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2003 Jun;13(2):184-97.	The effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) and HMB/creatine supplementation on indices of health in highly trained athletes.	スポーツ選手のみ アウトカム不一致
18	Rathmacher JA et al.	JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2004 Mar-Apr;28(2):65-75.	Supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), arginine, and glutamine is safe and could improve hematological parameters.	アウトカム不一致
19	Flakoll P et al.	Nutrition. 2004 May;20(5):445-51.	Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women.	有病者を含む
20	Hoffman JR et al.	J Strength Cond Res. 2004 Nov;18(4):747-52.	Effects of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on power performance and indices of muscle damage and stress during high-intensity training.	スポーツ選手のみ

21	Marcora S et al.	Clin Nutr. 2005 Jun;24(3):442-54.	Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomized controlled trial.	有病者を含む
22	van Someren KA et al.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2005 Aug;15(4):413-24.	Supplementation with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) and alpha-ketoisocaproic acid (KIC) reduces signs and symptoms of exercise-induced muscle damage in man.	18歳未満を含む アウトカム不一致
23	Hsieh LC et al.	Asia Pac J Clin Nutr. 2006;15(4):544-50.	Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit.	有病者を含む アウトカム不一致
24	Kuhls DA et al.	J Trauma. 2007 Jan;62(1):125-31; discussion 131-2.	Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients.	有病者を含む
25	Lamboley CR et al.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2007 Feb;17(1):56-69.	Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on aerobic-performance components and body composition in college students.	スポーツ選手のみ
26	O'Connor DM et al.	J Strength Cond Res. 2007 May;21(2):419-23.	Effects of six weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) and HMB/creatine supplementation on strength, power, and anthropometry of highly trained athletes.	スポーツ選手のみ
27	Foye OT et al.	Poult Sci. 2007 Nov;86(11):2343-9.	The effects of in ovo feeding arginine, beta-hydroxy-beta-methyl-butyrate, and protein on jejunal digestive and absorptive activity in embryonic and neonatal turkey poults.	動物(ターキー)実験
28	Berk L et al.	Support Care Cancer. 2008 Oct;16(10):1179-88.	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122).	有病者を含む
29	Buyse J et al.	J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2009 Aug;93(4):512-9.	Dietary β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation influences performance differently after immunization in broiler chickens.	動物(ブロイラーチキン)実験
30	Tatara MR et al.	J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2009 Dec;93(6):669-77.	Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) administration on volumetric bone mineral density, and morphometric and mechanical properties of tibia in male turkeys.	動物(ターキー)実験
31	Baier S et al.	JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 Jan-Feb;33(1):71-82.	Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine.	有病者を含む
32	Kraemer WJ et al.	Med Sci Sports Exerc. 2009 May;41(5):1111-21.	Effects of amino acids supplement on physiological adaptations to resistance training.	18歳未満を含む
33	Thomson JS et al.	J Strength Cond Res. 2009 May;23(3):827-35.	Effects of nine weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on strength and body composition in resistance trained men.	18歳未満を含む
34	Nunan D et al.	J Strength Cond Res. 2010 Feb;24(2):531-7.	Exercise-induced muscle damage is not attenuated by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and alpha-ketoisocaproic acid supplementation.	アウトカム不一致
35	Hsieh LC et al.	Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(2):200-8.	Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding.	有病者を含む
36	Clements RH et al.	Surg Endosc. 2011 May;25(5):1376-82.	Nutritional effect of oral supplement enriched in beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine on resting metabolic rate after laparoscopic gastric bypass.	有病者を含む
37	Fuller JC Jr et al.	Br J Nutr. 2011 Feb;105(3):367-72.	Free acid gel form of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) improves HMB clearance from plasma in human subjects compared with the calcium HMB salt.	アウトカム不一致

38	Portal S, et al.	Eur J Appl Physiol. 2011 Sep;111(9):2261-9.	The effect of HMB supplementation on body composition, fitness, hormonal and inflammatory mediators in elite adolescent volleyball players: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study.	スポーツ選手のみ
39	Fuller JC Jr et al.	JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011 Nov;35(6):757-62.	Vitamin D status affects strength gains in older adults supplemented with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and lysine: a cohort study.	有病者を含む
40	Genevois C et al.	J Strength Cond Res. 2013 Mar;27(3):677-82.	Effects of two training protocols on the forearm drive performance in tennis.	HMBと無関係 (HMB = handle medicine ball)
41	Wilson JM et al.	Br J Nutr. 2013 Aug 28;110(3):538-44.	β -Hydroxy- β -methylbutyrate free acid reduces markers of exercise-induced muscle damage and improves recovery in resistance-trained men.	アウトカム不一致
42	Bahado-Singh RO et al.	Am J Obstet Gynecol. 2013 May;208(5):371.	Metabolomic analysis for first-trimester Down syndrome prediction.	HMBの介入試験ではない
43	Qiao X et al.	Poult Sci. 2013 Mar;92(3):753-9.	Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate calcium on growth, blood parameters, and carcass qualities of broiler chickens.	動物(ブロイラーチキン)実験
45	Townsend JR et al.	J Appl Physiol (1985). 2013 Oct 15;115(8):1173-82.	β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB)-free acid attenuates circulating TNF- α and TNFR1 expression postresistance exercise.	アウトカム不一致
47	Kim JW et al.	Anal Chem. 2013 Dec 3;85(23):11326-34.	Pattern recognition analysis for hepatotoxicity induced by acetaminophen using plasma and urinary 1H NMR-based metabolomics in humans.	HMBの介入試験ではない
48	Wójcik R et al.	Pol J Vet Sci. 2013;16(3):567-9.	The effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on the proliferative response of blood lymphocytes and the phagocytic activity of blood monocytes and granulocytes in calves.	動物(子牛)実験
49	Hao X et al.	PLoS One. 2013 Nov 11;8(11):e78531.	Distinct metabolic profile of primary focal segmental glomerulosclerosis revealed by NMR-based metabolomics.	HMBの介入試験ではない
50	Gonzalez AM et al.	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014 Apr 1;306(7):R483-9.	Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate free acid and cold water immersion on expression of CR3 and MIP-1 β following resistance exercise.	アウトカム不一致
52	Gonzalez AM et al.	Amino Acids. 2014 Jun;46(6):1501-11.	Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate free acid and cold water immersion on post-exercise markers of muscle damage.	アウトカム不一致
53	Imai T et al.	Jpn J Clin Oncol. 2014 May;44(5):422-7.	Effect of HMB/Arg/Gln on the prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy.	有病者を含む
54	Lowery RP et al.	J Strength Cond Res. 2016 Jul;30(7):1843-54.	Interaction of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate Free Acid and Adenosine Triphosphate on Muscle Mass, Strength, and Power in Resistance Trained Individuals.	アデノシン三リン酸の介入試験
55	Wong A et al.	J Wound Care. 2014 May;23(5):259-60, 262-4, 266-9.	The use of a specialized amino acid mixture for pressure ulcers: a placebo-controlled trial.	有病者を含む アウトカム不一致
56	Armstrong DG et al.	Diabet Med. 2014 Sep;31(9):1069-77.	Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial.	有病者を含む アウトカム不一致
57	Wójcik R et al.	Pol J Vet Sci. 2014;17(2):357-9.	The effect of beta-hydroxy-beta-methyl butyrate (HMB) on selected parameters of humoral immunity in calves.	動物(子牛)実験

58	Kraemer WJ et al.	J Am Coll Nutr. 2014;33(4):247-55.	Influence of HMB supplementation and resistance training on cytokine responses to resistance exercise.	アウトカム不一致
59	Jones MS et al.	Surg Infect (Larchmt). 2014 Dec;15(6):708-12.	Targeted amino acid supplementation in diabetic foot wounds: pilot data and a review of the literature.	有病者を含む アウトカム不一致
60	Puskarich MA et al.	Ann Am Thorac Soc. 2015 Jan;12(1):46-56.	Pharmacometabolomics of l-carnitine treatment response phenotypes in patients with septic shock.	HMBの介入試験ではない
61	Stout JR et al.	Exp Gerontol. 2015 Apr;64:33-4.	β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation and resistance exercise significantly reduce abdominal adiposity in healthy elderly men.	アウトカム不一致
62	Jones B et al.	PLoS One. 2015 Mar 25;10(3):e0120338.	Muscle oxygen changes following Sprint Interval Cycling training in elite field hockey players.	HMBと無関係 (HMB = deoxymyoglobin)
63	Dennis RA et al.	Trials. 2015 Mar 27;16:121.	Immune function and muscle adaptations to resistance exercise in older adults: study protocol for a randomized controlled trial of a nutritional supplement.	有病者を含む
64	Durkalec-Michalski K et al.	J Int Soc Sports Nutr. 2015 Jul 30;12:31.	The efficacy of a β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation on physical capacity, body composition and biochemical markers in elite rowers: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study.	スポーツ選手のみ
65	Ellis AC et al.	Eur J Clin Nutr. 2016 Feb;70(2):269-73.	Effects of 6-month supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine and arginine on vascular endothelial function of older adults.	アウトカム不一致
66	Fuller JC et al.	Br J Nutr. 2015 Nov 14;114(9):1403-9.	Comparison of availability and plasma clearance rates of β -hydroxy- β -methylbutyrate delivery in the free acid and calcium salt forms.	アウトカム不一致
67	Matsuhashi N et al.	Int J Colorectal Dis. 2016 May;31(5):1055-7.	The efficacy of "Abound™," a nutritional supplement containing L-glutamine, L-arginine, citric acid, and calcium HMB, for skin disorders that developed as adverse drug reactions to anti-EGFR antibody preparation administration: pilot study.	有病者含む アウトカム不一致
68	Miramonti AA et al.	J Strength Cond Res. 2016 Mar;30(3):626-34.	Effects of 4 Weeks of High-Intensity Interval Training and β -Hydroxy- β -Methylbutyric Free Acid Supplementation on the Onset of Neuromuscular Fatigue.	アウトカム不一致
69	Nishizaki K et al.	Asia Pac J Clin Nutr. 2015;24(3):412-20.	Effects of supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methyl butyrate, L-arginine, and L-glutamine on postoperative recovery of quadriceps muscle strength after total knee arthroplasty.	有病者を含む ※参考文献69
70	Olveira G et al.	Clin Nutr. 2015 Oct 19. pii: S0261-5614(15)00255-1.	Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study).	有病者を含む
72	Deutz NE et al.	Clin Nutr. 2016 Jan 11. pii:S0261-5614(15)00348-9.	Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial.	有病者を含む アウトカム不一致
73	Durkalec-Michalski K et al.	J Strength Cond Res. 2016 Sep;30(9):2617-26.	The Effect of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate on Aerobic Capacity and Body Composition in Trained Athletes.	スポーツ選手のみ
74	Shirato M et al.	J Int Soc Sports Nutr. 2016 Feb 29;13:7.	Effects of combined β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) and whey protein ingestion on symptoms of eccentric exercise-induced muscle damage.	アウトカム不一致
75	Yamamoto T et al.	J Dermatol Sci. 2016 Jun;82(3):153-9.	Epstein-Barr virus reactivation is induced, but abortive, in cutaneous lesions of systemic hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites.	HMBと無関係 (HMB = hypersensitive to mosquito bites)

76	Hoffman JR et al.	Nutr Res. 2016 Jun;36(6):553-63.	β -Hydroxy- β -methylbutyrate attenuates cytokine response during sustained military training.	強高度な軍事訓練中の戦闘兵のみ
77	Escalante G et al.	J Int Soc Sports Nutr. 2016 Jun 2;13:24.	The effects of phosphatidic acid supplementation on strength, body composition, muscular endurance, power, agility, and vertical jump in resistance trained men.	フォスファチジン酸の介入試験
78	Fitschen PJ et al.	Hemodial Int. 2017 Jan;21(1):107-116.	Efficacy of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in maintenance hemodialysis patients.	有病者を含む
79	Zhong Y et al.	Appl Health Econ Health Policy. 2017 Feb;15(1):75-83.	The Cost-Effectiveness of Oral Nutrition Supplementation for Malnourished Older Hospital Patients.	有病者を含む アウトカム不一致
80	Malafarina V et al.	Maturitas. 2017 Jul;101:42-50.	Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial.	有病者を含む
81	Brown DG et al.	Br J Nutr. 2017 May;117(9):1244-1256.	Heat-stabilised rice bran consumption by colorectal cancer survivors modulates stool metabolite profiles and metabolic networks: a randomised controlled trial.	HMBの介入試験ではない
82	Ekinci O et al.	Nutr Clin Pract. 2016 Dec;31(6):829-835.	Effect of Calcium β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (CaHMB), Vitamin D, and Protein Supplementation on Postoperative Immobilization in Malnourished Older Adult Patients With Hip Fracture: A Randomized Controlled Study.	有病者を含む
83	Rittig N et al.	Clin Nutr. 2017 Jun;36(3):697-705.	Anabolic effects of leucine-rich whey protein, carbohydrate, and soy protein with and without β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) during fasting-induced catabolism: A human randomized crossover trial.	アウトカム不一致
84	Redd MJ et al.	Growth Horm IGF Res. 2017 Feb;32:55-59.	The effect of HMB ingestion on the IGF-I and IGF binding protein response to high intensity military training.	強高度な軍事訓練中の戦闘兵のみ アウトカム不一致
85	Zabek K et al.	Jpn J Vet Res. 2016 Nov;64(4):247-256.	Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate acid on meat performance traits and selected indicators of humoral immunity in goats.	動物(ヤギ)実験
86	McIntosh ND et al.	J Strength Cond Res. 2018 Jan;32(1):19-26.	β -Hydroxy β -Methylbutyrate (HMB) Supplementation Effects on Body Mass and Performance in Elite Male Rugby Union Players.	スポーツ選手のみ
87	Gepner Y et al.	J Appl Physiol (1985). 2017 Jul 1;123(1):11-18.	Combined effect of Bacillus coagulans GBI-30, 6086 and HMB supplementation on muscle integrity and cytokine response during intense military training.	強高度な軍事訓練中の戦闘兵のみ
88	Tomaszewska E et al.	J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2018 Feb;102(1):e299-e308.	Effects of maternal treatment with β -hydroxy- β -methylbutyrate and 2-oxoglutaric acid on femur development in offspring of minks of the standard dark brown type.	動物(ミンク)実験
89	Standley RA et al.	J Appl Physiol (1985). 2017 Nov 1;123(5):1092-1100.	Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate on skeletal muscle mitochondrial content and dynamics, and lipids after 10 days of bed rest in older adults.	アウトカム不一致
90	Durkalec MK et al.	Nutrients. 2017 Jul 14;9(7). pii: E753.	The Effect of a 12-Week Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) Supplementation on Highly-Trained Combat Sports Athletes: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study.	スポーツ選手のみ
91	Ghanaatparast RM et al.	J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2018 Apr;102(2):e806-e817.	In ovo feeding of nutrients and its impact on post-hatching water and feed deprivation up to 48 hr, energy status and jejunal morphology of chicks using response surface models.	動物(ブロイラーチキン)実験

92	Yokota T et al.	Support Care Cancer. 2018 Sep;26(9):3241-3248.	A phase II study of HMB/Arg/Gln against oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with head and neck cancer.	有病者を含む アウトカム不一致
93	Doña E et al.	J Cardiopulm Rehabil Prev. 2018 Jun 26.	Pulmonary Rehabilitation Only Versus With Nutritional Supplementation in Patients With Bronchiectasis: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.	有病者を含む アウトカム不一致
94	Kanda M et al.	Nagoya J Med Sci. 2018 Aug;80(3):351-355.	<Editors' Choice> Efficacy of enteral nutrients containing β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine, and arginine for the patients with anastomotic leakage after gastrectomy: study protocol of a multicenter phase II clinical trial.	有病者を含む アウトカム不一致
201	Vukovich MD et al.	J Nutr. 2001 Jul;131(7):2049-52.	70才成人の体組成は、若者と同じく食事性の β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸に対応する (Body Composition in 70-Year-Old Adults Responds to Dietary β -Hydroxy- β -Methylbutyrate Similarly to That of Young Adults.)	採用文献8と同じ論文
202	Vukovich MD et al.	J Nutr Biochem. 2001, Vol.12(11):631-639.	β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸(HMB)動力学とヒトにおけるグルコース投与の影響 (β -hydroxy- β -methylbutyrate(HMB) kinetics and the influence of glucose ingestion in humans.)	アウトカム不一致
203	Panton LB et al.	Nutrition. 2000 Sep;16(9):734-9.	持久カトレニング中のロイシン代謝物 β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸(HMB)の栄養補給 (Nutritional supplementation of the leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (hmb) during resistance training.)	採用文献4と同じ論文
204	Kornasio R et al.	Biochim Biophys Acta. 2009, Vol.1793(5):755-763.	β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸(HMB)はMAPK/ERK及びPI3K/Akt経路を介して筋原細胞増殖、分化及び生存を促進する (β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) stimulates myogenic cell proliferation, differentiation and survival via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways)	ヒトでの試験ではない
205	Fuller JC Jr et al.	Br J Nutr. 2011 Feb;105(3):367-72.	β -ヒドロキシ- β -メチルブチレート(HMB)の遊離酸ゲル型はHMBのカルシウム塩に比べてヒト血しょうからのHMBクリアランスを改善する (Free acid gel form of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) improves HMB clearance from plasma in human subjects compared with the calcium HMB salt.)	除外文献37と同じ論文
206	Wilson JM et al.	Br J Nutr. 2013 Aug 28;110(3):538-44.	レジスタンストレーニングを実施した被験者において β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸遊離酸は運動誘発性筋損傷のマーカーを低減し回復を向上させる (β -Hydroxy- β -methylbutyrate free acid reduces markers of exercise-induced muscle damage and improves recovery in resistance-trained men.)	除外文献41と同じ論文
207	白土男女幸ら	運動とスポーツの科学. Vol.19, No.1, 99-106 (2013.12.30) .	β -Hydroxy- β -methylbutyrate(HMB)とホエイプロテインの同時摂取が筋損傷の回復過程に及ぼす効果	スポーツ選手のみ ※参考文献207
208	山田太平ら	兵庫医科大学医学雑誌. Vol.38, No.2, 89-93 (2014.03.25) .	手術創治癒に対する β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸(HMB)、アルギニンおよびグルタミン混合栄養サプリメントの適応	有病者を含む 症例報告 アウトカム不一致
209	Kraemer WJ et al.	J Am Coll Nutr 2015, Vol.34(2):91-99.	ホエイ蛋白質への β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸とイソマルトースの添加は強度のレジスタンス運動からの回復を高める (The Addition of Beta-hydroxy-beta-methyl butyrate and Isomaltulose to Whey Protein Improves Recovery from Highly Demanding Resistance Exercise)	アウトカム不一致
210	Fuller JC et al.	Br J Nutr. 2015 Nov 14;114(9):1403-9.	遊離酸とカルシウム塩形態での β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸デリバリーのアベイラビリティと血漿クリアランス率の比較 (Comparison of availability and plasma clearance rates of β -hydroxy- β -methylbutyrate delivery in the free acid and calcium salt forms)	除外文献66と同じ論文

211	Hoffman JR et al.	Nutr Res. 2016 Jun;36(6):553-63.	β -ヒドロキシ- β -メチル酪酸は、持続的な軍事訓練中のサイトカイン反応を減弱させる(β -Hydroxy- β -methylbutyrate attenuates cytokine response during sustained military training)	除外文献76と同じ論文
212	Ramachandran S et al.	Biomedical Chromatography Vol.31 No.7 Page.ROMBUNNO.3 904 (2017).	ヒト血しょう中の内因性 β -ヒドロキシ- β -メチルブチラートを分析するための高スループットLC-MS/MS法の開発と検証(The development and validation of a high-throughput LC-MS/MS method for the analysis of endogenous β -hydroxy- β -methylbutyrate in human plasma)	アウトカム不一致
213	Silva VR et al.	Nutrition Research Vol.45 Page.1-9 (2017).	β -ヒドロキシ- β -メチルブチラート遊離酸補給はレジスタンストレーニング後の回復と筋肉適応を改善する可能性がある.系統的レビュー(β -hydroxy- β -methylbutyrate free acid supplementation may improve recovery and muscle adaptations after resistance training: a systematic review)	カルシウム塩ではない遊離酸のHMB(HMB free acid)に限定したレビュー 本研究レビューのPICOとは一致していない
214	金子剛ら	診療と新薬 Vol.54 No.11 Page.1075-1082.	HMB含有サプリメントとダイエットプログラムの併用によるウエストヒップへのサイズ減少効果	アウトカム不一致
215	Rittig N et al.	Clinical Nutrition Vol.36 No.3 Page.697-705 (2017).	Anabolic effects of leucine-rich whey protein, carbohydrate, and soy protein with and without β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) during fasting-induced catabolism: A human randomized crossover trial. (ロイシンに富むホエイ蛋白質,炭水化物,及び大豆蛋白質の同化効果絶食異化中の β -ヒドロキシ- β -メチルブチラート(HMB)がある場合とない場合のヒトの無作為化交差試験)	アウトカム不一致
216	Kougias DG et al.	Physiology & Behavior Vol.170 Page.93-99 (2017).	Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) ameliorates age-related deficits in water maze performance, especially in male rats. (ベータヒドロキシ-beta-メチルブチラート(HMB)は水迷路性能における加齢性欠損を改善する.特に雄ラットにおける)	動物(ラット)実験
301	厚生労働省	日本人の食事摂取基準(2015年度版)策定検討会報告書.	日本人の食事摂取基準(2015年度版)策定検討会報告書. (380-381頁, 3-3-5.たんぱく質並びにアミノ酸の介入研究)	文献の引用により機能を報告している ※参考文献301
302	Van Kovering M et al.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 1992 ;262-27.	Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to β -hydroxy- β -methylbutyrate in vivo.	HMBの代謝生成に関する文献
303	Hsieh LC et al.	Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(2):200-8.	Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding.	除外文献35と同じ論文 ※参考文献303
304	Flakoll P et al.	Nutrition. 2004 May;20(5):445-51.	Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women.	除外文献19と同じ論文
305	Baier S et al.	JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 Jan-Feb;33(1):71-82.	Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine.	除外文献31と同じ論文
306	Vukovich MD et al.	J Nutr. 2001 Jul;131(7):2049-52.	Body Composition in 70-Year-Old Adults Responds to Dietary β -Hydroxy- β -Methylbutyrate Similarly to That of Young Adults.	採用文献8と同じ論文

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

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：小林^{エイチエムビー}HMBタブレット

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等	備考
69	Nishizaki K et al. Effects of supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methyl butyrate, L-arginine, and L-glutamine on postoperative recovery of quadriceps muscle strength after total knee arthroplasty. Asia Pac J Clin Nutr. 2015;24(3):412-20.	日本人を対象とした介入試験
207	白土男女幸ら β -Hydroxy- β -methylbutyrate(HMB)とホエイプロテインの同時摂取が筋損傷の回復過程に及ぼす効果. 運動とスポーツの科学. Vol.19, No.1, 99-106 (2013.12.30).	日本人を対象とした介入試験
301	厚生労働省 日本人の食事摂取基準(2015年度版)策定検討会報告書. (380-381頁、3-3-5.たんぱく質並びにアミノ酸の介入研究)	文献の引用により機能を報告している
303	Hsieh LC et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. Asia Pac J Clin Nutr. 2010;19(2):200-8.	アジアでの介入試験

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-11a【様式例 添付ファイル用】(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：小林HMBタブレット

対象	スポーツ選手を除いた健康な者
介入	HMBの摂取
対照	HMBを摂取しない場合またはHMBの摂取前

*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	筋力
-------	----

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究	バイアスリスク*										非直接性*		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症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント			
採用文献1 (Nissen S. 1996)	RCT	0	不明	0	不明	PPS (-1)			-1	0	0	-1		筋力(kg) <1RMの90%を繰り返し持ち上げた際の積算重量、全身13カ所合計>	4.226	4.563	337.8		*1 4.075	*1 4.605	*1 529.4				*2 P<0.02	*1) 上段:HMB 1.2g/日介入群 下段:HMB 2.4g/日介入群 *2) 両介入群と対照群の比較		
採用文献4 (Panton LB. 2000)	RCT	0	0	0	0	PPS (-1)			-1	0	0	-1		筋力(kg) <腕力(ベンチプレス)>	44.7±5.6	49.9±5.9	5.2±0.6	P<0.05	44.7±5.2	52.3±5.6	7.5±0.6	P<0.05			P<0.05	介入群と対照群の比較 (介入群及び対照群は事前にトレーニングをしていた者約半数を含む。事前のトレーニングの有無の違いによる介入結果の有意差はなし)		
採用文献6 (Gallagher PM. 2000)	RCT	0	0	0	0	PPS (-1)			-1	0	0	-1		筋力(Nm) <膝60° 等尺性収縮筋力> <膝等速性収縮筋力> 120°/s -180°/s -240°/s	*3 *3 *3 *3	*4 *4 *4 *4	P<0.05 P<0.05 P<0.05 P<0.05	254 *3 *4 *3	335 *4 *4 *4	+32% NA NA NA	P<0.05 P<0.05 P<0.05 P<0.05			*5 P<0.05 NA NA NA	*5 HMB約2.4g/日介入群と対照群の比較 *3) グラフのみ *4) 初期値に対して増加を示すグラフのみ *5) 対照群と比較して介入群は有意に増加(P<0.05)			
採用文献9 (Jóvko E. 2001)	RCT	0	0	0	0	PPS (-1)			-1	0	0	-1		筋力(kg) <全身6ヶ所の1RM合計>	431.39 ±26.59	451.11 ±27.31	19.72 ±7.27		416.81 ±26.59	475.69 ±27.31	58.87 ±7.27					P=0.001	介入群と対照群の比較	
採用文献44 (Deutz NE. 2013)	RCT	0	0	0	0	PPS (-1)			-1	0	0	-1		筋力(Nm/s) <膝の60°/s及び180°/s等速性収縮筋力>			-12.54 ±7.84	P=0.15			0.67 ±6.91	P=0.93				P=0.84 上段: 60°/s 下段: 180°/s		
採用文献46 (Stout JR. 2013)	RCT	0	0	0	0	PPS (-1)			-1	0	0	-1		筋力(Nm) <膝の60°/s及び180°/s等速性収縮筋力>	*6 97±9 61±5		-1.2±2.1 2.9±3.2	*6 NA	*6 80±8 49±5	*6 7.7±3.5 8.5±1.9	*6 P=0.04 P<0.01					*6 P=0.04 P<0.01	*6) レジスタンストレーニングなし 上段: 60°/s, 下段: 180°/s ベースラインとの比較で対照群は有意な変動なし、介入群のみ有意に増加。 *7) レジスタンストレーニングあり 上段: 60°/s, 下段: 180°/s ベースラインと比較して対照群、介入群共に有意に増加、両群に有意差なし。	
採用文献51 (Wilson JM. 2014)	RCT	0	0	0	0	PPS (-1)			-1	0	0	-1		筋力(kg) <全身3ヶ所の1RM合計> 筋力(W) <垂直跳力>	426.7 ±14.5	452.0 ±14.5			426.7 ±14.5	503.8 ±14.5							P=0.0001	介入群と対照群の比較

別紙様式(V)-13a【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：小林HMBタブレット

対象	スポーツ選手を除いた健康な者
介入	HMBの摂取
対照	HMBを摂取しない場合またはHMBの摂取前

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 *各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 **エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
								効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)			介入群平均差
筋肉量	RCT/9	-1	-1	0	-1	0										測定条件や方法が異なるため統合は極めて難しい。エビデンスの強さは中(B)とした。
筋力	RCT/8	-1	-1	0	-1	0										測定部位、条件や方法が異なるため統合は極めて難しい。エビデンスの強さは中(B)とした。

コメント(該当するセルに記入)

筋肉量		オープンラベルが1報。単盲検の疑いが1報。PPSが8報。	海外でのRCTが9報。		効果なしが1例。											
筋力		オープンラベルが1報。単盲検の疑いが1報。PPSが8報。	海外でのRCTが8報。		効果なしが1例。											

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： エイチエムビー 小林HMBタブレット

リサーチ クエスチョン	スポーツ選手を除いた健康な者にHMBを摂取させると、HMBを摂取しない場合またはHMBの摂取前に比べて、筋肉量や筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりするか
P	スポーツ選手を除いた健康な者
I(E)	HMBの摂取
C	HMBを摂取しない場合またはHMBの摂取前

O1	筋肉量(指標:筋肉量、筋肉密度、または除脂肪体重)の増加または維持
バイアスリスクの まとめ	評価対象とした9報の内、7報はランダム化二重盲検試験であるが、1報はランダム化オープンラベル試験(アウトカム測定者へは盲検化)であり、また、1報は割り付けの隠蔽とアウトカム評価者の盲検性が不明瞭で単盲検の疑いがある。症例減少バイアスは、1報がFAS解析、3報がPPS解析であり、いずれも脱落者や除外が含まれており中/疑い(-1)であった。他のバイアスリスクは低いと判断された。全体としてのバイアスリスクは、盲検性バイアス及び症例減少バイアスの影響により中/疑い(-1)と判断した。
非直接性の まとめ	評価対象とした9報の全てが海外で実施された介入試験であり、日本人が含まれていない可能性が高い。対象者の年齢や性別については各論文内で偏っているが、採択した論文全体としては年齢層性別ともに広く含まれている。HMBは単一の低分子構造であるため、各論文及び本届出商品における機能性関与成分の定性的性状に相違はない。アウトカムの評価方法は、1報がpQCTによる筋肉密度、1報がDXAIによる筋肉量、2報がDXAIによる除脂肪体重、1報がbioelectrical impedance analysisによる除脂肪体重、2報が7 site skinfold analysisによる除脂肪体重、1報が水中体重測定法による除脂肪体重、1報がtoyal body electrical conductivityによる除脂肪体重であり統一性はないが、いずれも筋肉量の評価方法としてコンセンサスの得られた方法である。全体としては、採択した論文のみで日本人への外挿性を評価するには限界があることから非直接性は中/疑い(-1)と判断した。
非一貫性その他 のまとめ	評価対象とした9報の内、1報は対照群と比較して介入群の筋肉密度が有意に増加した。別の2報では対象群と比較して介入群の除脂肪体重が有意に増加した。別の1報では対照群と比較して介入群の除脂肪体重の低下が有意に抑制された。別の4報では対照群と比較して介入群の除脂肪体重の増加傾向が示唆された。残り1報ではベースラインと比較して介入群のみ筋肉量が有意に増加した。但し、レジスタンストレーニングを併用した介入では対照群、介入群共にベースラインと比較して筋肉量は有意に増加したが、両群における有意な差はなかった。非一貫性の評価は中/疑い(-1)と判断した。また、効果の大きさについては評価方法や測定条件が異なり統合できなかった。出版バイアスは低(0)と判断しているがバイアスの可能性は否定できない。
コメント	評価対象とした9報のいずれにおいてもHMBの摂取に起因する重篤な有害事象は報告されていない。

O2	筋力の増加または維持
バイアスリスクの まとめ	評価対象とした8報の内、6報はランダム化二重盲検試験であるが、1報はランダム化オープンラベル試験(アウトカム測定者へは盲検化)であり、また、1報は割り付けの隠蔽とアウトカム評価者の盲検性が不明瞭で単盲検の疑いがある。症例減少バイアスは、8報全てがPPS解析であり、いずれも脱落者や除外が含まれており中/疑い(-1)であった。他のバイアスリスクは低いと判断された。全体としてのバイアスリスクは、盲検性バイアス及び症例減少バイアスの影響により中/疑い(-1)と判断した。
非直接性の まとめ	評価対象とした8報の全てが海外で実施された介入試験であり、日本人が含まれていない可能性が高い。対象者の年齢や性別については各論文内で偏っているが、採択した論文全体としては年齢層性別ともに広く含まれている。HMBは単一の低分子構造であるため、各論文及び本届出商品における機能性関与成分の定性的性状に相違はない。アウトカムの測定部位と方法に統一性はないが、いずれも筋力評価方法としてコンセンサスの得られた方法である。全体としては、採択した論文のみで日本人への外挿性を評価するには限界があることから非直接性は中/疑い(-1)と判断した。
非一貫性その他 のまとめ	評価対象とした8報の内、6報は対照群と比較して介入群の筋力が有意に増加した。別の1報でも対照群と比較して介入群の筋力が有意に増加した。但し、レジスタンストレーニングを併用した介入では対照群、介入群共にベースラインと比較して筋力は有意に増加したが、両群における有意な差はなかった。残り1報では対照群と比較して介入群の筋力は低下抑制の傾向が示唆された。非一貫性の評価は中/疑い(-1)と判断した。また、効果の大きさについては測定部位、方法が異なり統合できなかった。出版バイアスは低(0)と判断しているがバイアスの可能性は否定できない。
コメント	評価対象とした8報のいずれにおいてもHMBの摂取に起因する重篤な有害事象は報告されていない。

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

【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)-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：小林HMBタブレット

1. 表示しようとする機能性

本品には、3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート(HMB)が含まれます。3-ヒドロキシ-3-メチルブチレート(HMB)には、筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、自立した日常生活を送る上で必要な、筋肉量や筋力の維持に役立つ機能があることが報告されています。

2. 研究レビューの要約

「スポーツ選手を除いた健康な者に(P)、HMBを摂取させると(I)、HMBを摂取しない場合またはHMBの摂取前に比べて(C)、筋肉量や筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりするか(O)」について定性的研究レビューを行った。

Nissen S et al.(採用文献1)は、19~29歳の健康な男性41名(対照群13名、HMB 1.2g/日の介入群13名、HMB 2.4g/日の介入群15名)を対象としてHMB、またはプラセボを3週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴うRCTの結果を報告した。介入群では3週間後の除脂肪体重が対照群と比較して増加の傾向を示し(P=0.11)、筋力が有意に増加した(P<0.02)。

Panton LB et al.(採用文献4)は、20~40歳の健康な男女75名(対照群36名、介入群39名、両群とも事前にトレーニングしていた者を約半数含む)を対象としてHMB 2.4g/日、またはプラセボを4週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴うRCTの結果を報告した。介入群では4週間後の除脂肪体重が対照群と比較して増加の傾向を示し(P=0.08)、筋力が有意に増加した(P<0.05)。なお、事前のトレーニングの有無の違いによる介入結果の有意な差はなかった。

Gallagher PM et al.(採用文献6)は、18~29歳の健康な男性37名(対照群14名、HMB 約2.4g/日の介入群12名、HMB 約4.8g/日の介入群11名)を対象としてHMB、またはプラセボを8週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴うRCTの結果を報告した。HMB 約2.4g/日の介入群では8週間後の除脂肪体重と筋力が、対照群と比較してそれぞれ有意に増加(P<0.05, P<0.05)、HMB約4.8g/日の介入群では8週間後の筋力が対照群と比較して有意に増加した(P<0.05)。

Vukovich MD et al.(採用文献8)は、70±1歳の健康な男女31名(対照群17名、介入群14名)を対象としてHMB 2.4g/日、またはプラセボを8週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴うRCTの結果を報告した。対照群との比較において介入群の8週間後の除脂肪体重は増加の傾向を示した(P=0.08)。なお、筋力については、対照群との比較において介入群の8週間後の脚力が有意に増加しているが、詳細が報告されていないため評価対象から除外した。

Jówko E et al.(採用文献9)は、19~23歳の事前にトレーニングしていた健康な男性19名(対照群10名、介入群9名)を対象としてHMB 2.4g/日、またはプラセボを3週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴うRCTの結果を報告した。介入群では3週間後の除脂肪体重が対照群と比較して増加の傾向を示し(P=0.08)、筋力が有意に増加した(P=0.001)。

Deutz NE et al.(採用文献44)は、60~76歳の健康な男女18名(対照群8名、介入群10名)を対象としてHMB 2.4g/日、またはプラセボを10日間摂取させた上で、活動をベッド上に制限した(健康者を運動が殆どない環境においた)RCTの結果を報告した。ベースラインとの比較において、対照群の10日後の除脂肪体重は有意に低下(P=0.02)したのに対して、介入群の10日後の除脂肪体重は低下が抑制されて維持され、有意な変化はなかった(P=0.42)。また、対照群と比較して介入群の10日後の除脂肪体重は有意に低下が抑制され(P=0.02)、筋力は低下抑制の傾向を示した(P=0.10)。

Stout JR et al.(採用文献46)は、65歳以上の健康な男女43名(対照群21名、介入群22名)を対象としてHMB 2.4g/日、またはプラセボを24週間摂取させたレジスタンストレーニングを併用しないRCTの結果、ならびに65歳以上の健康な男女36名(対照群20名、介入群16名)を対象としてHMB 2.4g/日、またはプラセボを24週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴うRCTの結果を報告した。レジスタンストレーニングを併用しないRCTでは、対照群の筋肉量、筋力に有意な変化がなかったのに対して、介入群は24週間後の筋肉量、筋力がそれぞれベースラインと比較して有意に増加した(P<0.01, P<0.05)。一方でレジスタンストレーニングを併用したRCTでは対照群、介入群ともに24週間後の筋肉量、筋力がそれぞれベースラインと比較して有意に増加(P<0.05)したが、対照群と介入群に有意な差はなかった。

Wilson JM et al.(採用文献51)は、21.6±0.5歳(18~30歳)の事前にトレーニングしていた健康な男性20名(対照群9名、介入群11名)を対象としてHMB 3g/日、またはプラセボを12週間摂取させたレジスタンストレーニングを伴うRCTの結果を報告した。介入群では12週間後の除脂肪体重、筋力が対照群と比較してそれぞれ有意に増加した(P=0.001, P<0.05)。

Berton L et al.(採用文献71)は、週2回穏やかなフィットネスプログラムを行っている65歳以上の健康な女性65名(対照群33名、介入群32名)を対象としてHMB 1.2g/日を摂取、またはHMBを摂取しない場合における8週間のRCT(週2回の穏やかなフィットネスプログラムは継続)の結果を報告した。介入群では8週間後の筋肉密度、筋力が、対照群と比較してそれぞれ有意に増加した(P=0.03, P=0.03)。

3. 機能性の関連性に関する評価

本研究レビューで採択した9報の内、9報全てが筋肉量やその指標をアウトカムとしており、内4報がHMBの摂取により筋肉量が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的、5報がその傾向を報告するものであった。また、採択した9報の内、1報は介入前後のデータが不明瞭のため評価対象から除外となったが、8報が筋力をアウトカムとしており、7報がHMBの摂取により筋力が増加したり、低下が抑制されて維持したりすることに肯定的、1報がその傾向を報告するものであった。HMBは単一の低分子構造であるため、本研究レビュー品と本届出商品における機能性関与成分の定性的性状は同等であると考えられる。本研究レビューにより、HMBの一日あたりの有効な摂取量は1.2～2.4gであると示唆された。

4. 本研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

本研究レビューの筋肉量評価では採択した9報の内、2報は筋肉量や筋肉密度(単位体積当たりの筋肉量)をアウトカム指標としており、筋肉量を直接数値化して評価している。一方で残り7報は除脂肪体重をアウトカム指標としている。除脂肪体重とは、体重から体脂肪量を差し引いた重量であり、筋肉、骨、内臓を含む重量であるが、一般的に筋肉量の指標としてコンセンサスが得られている。厚生労働省が公表した「日本人の食事摂取基準(2015年度版)策定検討会報告書(参考文献301)」においても、本研究レビューの採用文献8を取り上げ、HMBの介入による除脂肪体重の変動をもとに「筋肉量の増加が期待できることが示唆された」と報告しており、除脂肪体重を指標として筋肉量を評価することは妥当であると考えられる。

採択した論文では、HMBの介入により筋肉量は9報の内8報で増加、筋力は8報の内7報で増加を示唆しているが、対照群の筋肉量や筋力が低下している残り1報(つまり、RCT全体として低下要因が存在している報告)の採用文献44では、HMBの介入による筋肉量や筋力の増加は認められず、それぞれ低下が抑制されて維持されるにとどまっている。この結果は、運動不足、食事の偏り、年齢的な背景などによる低下要因が存在する場合には、低下要因とHMBによる作用との競争が起こるため、必ずしも筋肉量や筋力が増加に転じるわけではないことを示唆している。よって、本研究レビューでは、HMBには、少なくとも「筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、筋肉量や筋力の維持に役立つ」ことが支持されたことになる。

また、本研究レビューで採択した文献には、スポーツ選手のみを対象とした試験は含まれていないため、トレーニング等で身体を鍛えた者に対して上記の筋肉量や筋力に関する効果が期待できるかは定かではない。よって、表示しようとする機能性としては、トレーニング等で鍛えた身体や筋力の維持を連想しえない表現が不可欠である。

従って、表示しようとする機能性は、「筋肉量や筋力の低下を抑制する働きがあり、自立した日常生活を送る上で必要な、筋肉量や筋力の維持に役立つ」が適切であると考えられる。この表示しようとする機能性は、「健康日本21(第二次)」の「第一 国民の健康の増進の推進に関する基本的な方向」の「三 社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上」に記載の内容に則しており、健康の維持及び増進に資するものである。

なお、本研究レビューで採択した文献は、HMBをカルシウム塩として摂取させたRCTが8報、カルシウム塩ではない遊離酸として摂取させたRCTが1報(採用文献51)であるが、摂取したHMBの形態によらず同様に機能性が発現することが示唆されている。また、HMBのカルシウム塩を摂取させた介入に対して、介入群と同等量のカルシウムを含むプラセボの摂取を対照としたRCT(採用文献46)により、上記の筋肉量や筋力に関する機能性はカルシウムに起因するものではないことが示されている。従って、上記の筋肉量や筋力に関する機能性は単にHMBに起因して発現していることを示しており、HMBのカルシウム塩全体として、あるいはカルシウムとして、あるいは塩を形成したHMBを前提として機能性が発現しているのではないことを示している。

よって、本研究レビューの結果と本届出商品に表示しようとする機能性には関連性があり、また、当該機能性の関与成分はHMBであると結論付けられた。

【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。