

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：**クエン酸による疲労感軽減効果に関するシステマティックレビュー

**商品名：**酔わないウメッシュ

**機能性関与成分名：**クエン酸

**表示しようとする機能性：**本品にはクエン酸が含まれます。クエン酸は日常生活や運動後の一時的な疲労感を軽減することが報告されています。

**作成日：**2017年5月19日

**届出者名：**チョーヤ梅酒株式会社

## 抄 録

### 《目的》

疲労感を感じている健康成人男女を対象に、クエン酸を含む食品を摂取したとき、対照食品に比べ疲労感の軽減効果が見られるかを検証することを目的として、疲労感の軽減に関わる原著論文を対象としたシステマティックレビューを実施した。

### 《方法》

言語バイアスのリスクを下げるため、国内および海外における複数の文献データベースを活用し、文献検索を行った。除外基準に基づき、文献のスクリーニングを行い、採用した文献について複数の評価者で質的評価を行った。

### 《結果》

評価した文献3報において、評価項目とした主観的VAS調査による日常生活および運動後の全体的疲労感では絶対値で3報中2報に有意差が見られ、有意差が見られなかった1報についても変化量において有意傾向が見られた。また共に調査した緊張度、退屈度についても、有意差あるいは有意傾向が見られ、疲労感の軽減を支持する結果であった。なお、採用文献においてクエン酸はいずれも2700 mg/日摂取されていた。

### 《考察》

健康成人男女が継続的にクエン酸を2700 mg含む食品を摂取することで、日常生活および運動後の一時的な疲労感を軽減させる効果が期待できると総合的に判断した。

## はじめに

平成11年に厚生省疲労調査研究班が実施した疫学調査において、我が国で疲労感を自覚している人の割合は就労人口の約60%（4720万人）おり、さらに約36%（2960万人）が半年以上続く慢性的な疲労（6ヶ月以上の蓄積した疲労）に悩んでいることが示唆された（別紙様式（V）-10 参考文献 No. 1）。また平成14年度に同省が実施した労働者健康状況調査によると、「普段の仕事で疲れる」とする労働者は72%に上り、その大半が日常生活の中で感じる一般健常者の訴えであった。（別紙様式（V）-10 参考文献 No. 2）。

今後、高齢化が進み、老化による病態、脳神経機能や知的能力あるいは免疫機能の低下により、一層疲労や疲労感が広く蔓延することが予想される（別紙様式（V）-8 除外文献 No. 2）ことから、科学的な根拠に基づいた抗疲労食品・医薬品の開発が求められている。

日本疲労学会が制定した抗疲労臨床評価ガイドラインによると、「疲労とは過度の肉体的および精神的活動、または疾病によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体の活動能力の減退状態である。疲労は「疲労」と「疲労感」に区別して用いられることがあり、「疲労」は心身への過負荷により生じた活動能力の低下を言い、「疲労感」は疲労が存在することを自覚する感覚で、多くの場合、不快感と活動意欲の低下が認められる。様々な疾病の際にみられる全身倦怠感、だるさ、脱力感は「疲労感」とほぼ同義に用いられている。」（別紙様式（V）-10 参考文献 No. 3）と定義している。

本届出食品の機能性関与成分であるクエン酸は、レモンに似ている中国産のシトロンという果物に由来し、酢や梅干、レモンやライム、グレープフルーツといった柑橘類などに含まれている（V）-10 参考文献 No. 4, No. 5）。クエン酸は生体内エネルギー代謝の中心的な中間代謝物であり、運動トレーニングを行うとき筋肉のクエン酸合成酵素活性が上昇し、それに伴ってクエン酸濃度も上昇することが報告されている（V）-10 参考文献 No. 6, No. 7）。そこでクエン酸の疲労感軽減効果を確認するために研究レビューを実施した。

本研究レビューは、リサーチクエスチョンを「クエン酸を含む食品を摂取することで、疲労感の軽減効果が見られるか？」とし、PICOSを以下のように設定した。

- P（対象）： 疲労感を感じている健康成人男女
- I（介入）： クエン酸を含む食品の経口摂取（食品形態は問わない）
- C（対照）： プラセボ（プラセボの配合内容は問わない）
- O（アウトカム）： 疲労感の軽減効果
- S（研究デザイン）： プラセボ対照比較研究

## 方法

言語バイアスのリスクを下げるため、国内および海外における複数の文献データベースを活用し、文献検索を行った。国内の文献データベースとして、

JDreamⅢ（JSTPlus+JMEDPlus+JST7580）および医中誌 Web、海外の文献データベースとして Scopus、Pubmed、Web of Science、CINAHL Plus を使用した。それぞれの文献データベースにおいて、「クエン酸」および「疲労感」に関連するキーワードで検索を行い、選択基準の要件である「臨床試験」の条件で絞り込みをした。（検索式は別紙様式（V）-5 参照）

その後、下記の除外基準に基づき、収集した文献のスクリーニングを行った。

#### 除外基準

- (1) ヒトを対象にした研究でない
- (2) 健康成人男女を対象とした研究でない
- (3) 原著論文でない
- (4) クエン酸を含む食品を摂取した研究でない
- (5) クエン酸による疲労感の軽減効果を検証した研究でない
- (6) プラセボを対照とした比較研究でない

なお、(2) に抵触する対象者の条件は、機能性表示食品の届出等に関するガイドラインに従い、「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日付け消食表第 259 号）の別添 2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に則るものとする。

それぞれの文献において 1 次スクリーニングとして、標題または抄録の内容が明らかに除外基準に抵触する文献を除外し、その後文献の本文を確認した上で除外基準に抵触する文献を除外し、残った文献を採用文献とした。

未報告の研究情報の検索は UMIN-CTR（大学病院医療情報ネットワーク研究センター臨床試験登録システム）を使用し、自由記載語の項目欄に「クエン酸」と入力し、検索を行った。

採用文献について、機能性表示食品の届出等に関するガイドラインに基づき、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」を参考に論文の質の評価を行った。

バイアスリスクを評価する上で、ランダム化および割付の方法が記載されていない文献に関して、選択バイアスを「中/ 疑い (-1)」とした。また、症例減少バイアスにおける不完全アウトカムデータでは、中止症例や PPS による症例減少の有無を評価した。症例減少はあるものの、その理由が明確に記載されている文献に関しては「中/ 疑い (-1)」とした。その他のバイアスでは、有害事象の記載の有無や倫理審査委員会の記載の有無について評価した。通常、倫理審査委員会への報告事項とされる有害事象について、有害事象の記載がない文献については、文献の信用性を損なう可能性があるものとして「中/ 疑い

(-1)」と評価した。さらに有害事象の記載なし、倫理審査委員会を開催した記載もない文献については、「高 (-2)」と評価した。

非直接性では、介入において、クエン酸を含有する食品形状の評価に加えた。

採用文献における主要アウトカムと副次アウトカムは、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られている日本疲労学会で作成された抗疲労臨床評価ガイドラインに則り、疲労感 VAS 検査による日常生活や運動後の疲労感の絶対値および変化量とし、さらに疲労感に密接にかかわるとされる緊張感や退屈度においても評価した。

各文献の質評価をアウトカムデータごとに表にまとめ、エビデンス総体の評価(別紙様式 (V) -13a)を実施した。本研究レビューのアウトカムを、全体的疲労感の絶対値(別紙様式 (V) -11a-1)、全体的疲労感の変化量(別紙様式 (V) -11a-2)、緊張度の絶対値(別紙様式 (V) -11a-3)、緊張度の変化量(別紙様式 (V) -11a-4)、退屈度の絶対値(別紙様式 (V) -11a-5)とし、クエン酸の疲労感軽減効果を検証した。本レビューの実施は、2人のレビュワー A, B が独立して行った。

## 結果

国内・海外のデータベースを用いて検索した、検索キーワードの設定および検索結果を別紙様式 (V) -5 に示した。検索条件に合致した文献数は、JDream III (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580) で 11 報、医中誌 Web で 2 報、Scopus で 38 報、Pubmed で 12 報、Web of Science で 40 報、CINAHL Plus で 2 報であり、合計で 105 報の文献を特定した。別紙様式 (V) -6 文献検索フローチャートの通り、105 報の文献の中で重複する文献 14 報を除いた 91 報において一次スクリーニングを行い、標題や抄録などの内容から除外基準に明らかに抵触する 84 報を除外した。さらに残った 7 報の文献において、本文を精査した上で、除外基準に抵触することが判明した 4 報の文献を除外し、最終的に 3 報の文献を採用文献として確定した。採用文献を別紙様式 (V) -7 に、除外文献を別紙様式 (V) -8 に列記した。

UMIN-CTR により未報告研究情報を収集した (2017 年 4 月 26 日確認)。研究情報の検索ページにおいて、自由記載語の項目欄に「クエン酸」と入力し検索を行ったところ、1 件未報告研究を確認した (別紙様式 (V) -9 参照)。確認できた 1 件の未報告研究は、クエン酸摂取による運動疲労への作用に関する研究であったが、まだ試験の参加者を募集している段階であったため詳細はわからなかった。

採用文献は、2007 年に発表された文献 3 報であったが、プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー法で行われた研究が 2 報 (採用文献 No. 1, No. 3)、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間による研究が 1 報 (採用文献 No. 2) であった。

いずれの研究においてもクエン酸 2700 mgを継続摂取しており、その摂取形態はレモン果汁飲料が2報、合成したクエン酸カプセルが1報であった。摂取期間は2報が8日間、1報が4週間であった。

本研究レビューのアウトカムと設定した全体的疲労感の絶対値、全体的疲労感の変化量、緊張度の絶対値、緊張度の変化量、退屈度の絶対値について、採用文献3報のうち、全体的疲労感の絶対値を評価した文献は3報、全体的疲労感の変化量、緊張度の絶対値、緊張度の変化量、退屈度の絶対値を評価した文献はいずれも2報あり、全体的疲労感の絶対値を評価した文献は3報中2報でクエン酸を含む食品を摂取した介入群で有意な疲労感軽減効果が見られた。また、全体的疲労感の変化量、緊張度の絶対値、緊張度の変化量を評価した文献ではいずれも2報中1報で介入群に有意な軽減効果が見られ、1報で有意傾向が見られた。退屈度の絶対値を評価した文献では2報中2報ともに介入群に有意な軽減効果が見られた。

有害事象においては、有害事象の記載がなかった文献が2報（採用文献No. 1, 2）、試験食品に起因する有害事象のみ言及している文献が1報（採用文献No. 3）あった。採用文献No. 3において、因果関係があると考えられる有害事象はなかったと報告されていた。なお、全ての採用文献において重篤な有害事象は報告されていなかった。

採用文献について、論文の質を評価した結果をアウトカムデータごとに、別紙様式 (V) -11a-1、(V) -11a-2、(V) -11a-3、(V) -11a-4、(V) -11a-5に示した。いずれの文献においても、バイアスリスクのまとめは「低 (0)」であり、評価の結論に与える影響は低いと判断した。また非直接性においても重大な影響を与えるものはないと判断し、「低 (0)」とまとめた。各群のアウトカム数値においても、上述の通り有意差あるいは有意傾向が見られ、メタアナリシスによる結果の統合は行っていないものの、採用文献3報を用いて評価することに問題ないと判断した。

以上より、エビデンス総体の質評価シート（別紙様式 (V) -13a）において、エビデンスの強さをそれぞれ全体的疲労感の絶対値：B、全体的疲労感の変化量：C、緊張度の絶対値：C、緊張度の変化量：C、退屈度の絶対値：Bと評価と評価した。

## 考察

本研究レビューで評価対象とした文献は、健康成人男女がクエン酸 2700 mg含む食品を継続摂取することで、日常生活および運動後の一過性の疲労感を軽減できるかを検証した研究である。

検証の結果、全体的疲労感の絶対値、全体的疲労感の変化量、緊張度の絶対値、緊張度の変化量、退屈度の絶対値において、クエン酸を含む食品はプラセボ食品に対して、有意な軽減効果あるいは軽減効果の有意傾向が認められた。

疲労時は交感神経の過剰活動状態にあり、疲労感回復とともに交感神経の過剰活動が緩和し、自律神経バランスが調和された状態に戻ることが報告されている（別紙様式 (V) -10 参考文献 No. 8、(V) -7 採用文献 No. 2、No. 3）。交感神経活動を反映している主観的評価項目である緊張度が軽減した結果は、クエン酸含有食品が疲労感を軽減し、自律神経バランスが調和された状態になった可能性が考えられる（別紙様式 (V) -7 採用文献 No. 2）。また、長時間のドライブで自覚する一時的な運転意欲が低下することや、感冒・発熱時にインターフェロンを介して運動意欲の低下が起こることは、疲労時に更なる負荷を精神あるいは身体に与えないようにする生理的防御反応によるものであると言われているが、人が退屈を感じることも長時間にわたり同じ身体部位あるいは神経回路を局所的に消耗・疲弊させないよう、異なる行為（負荷）へ導く初期的な疲労の防御反応であると考えられる（別紙様式 (V) -7 採用文献 No. 3）。採用文献において、クエン酸食品が緊張度および退屈度を軽減させた結果は、疲労感の軽減効果を支持するものであり、クエン酸が疲れを感じている対象者に対し、疲労感を軽減させる働きがあることを示唆している。

また、採用文献 No. 3 において、クエン酸含有食品摂取終了後の観察期間においても疲労感の悪化が見られず、リバウンドが全くなかったことから、疲労感を一過性にマスクするカフェインや覚醒剤とは異なり、クエン酸がエネルギーの効率化を高めることによって疲労を起こしにくくしていることが示唆された。

本研究レビューの評価対象となった文献において、効果が認められたクエン酸の摂取量は 1 日 2700mg であったことから、届出食品のクエン酸含有量も 1 日当たりの摂取目安量を 2700mg とすることが妥当であると考えた。

使用されているクエン酸は合成のクエン酸カプセルもしくはレモン果汁飲料の摂取形態であった。本届出食品は梅とレモンを原料とした果汁炭酸飲料であるが、クエン酸は食品原料の由来によらず、構造式から一定の性状を持つものであるとされているため、本届出食品に含まれるクエン酸を同一とみなすことに問題ないと判断した。また、日本食品分析センターによる本届出食品の分析結果においても、高速液体クロマトグラフによる方法で定性及び定量的に同定できている。

なお、梅に含まれるクエン酸の疲労感軽減効果については、健康な女性大学生に運動後、梅干しを 3 個摂取（クエン酸含有量は約 1.1g）させ、運動後および運動翌日の体調を 11 段階のアンケート調査にて評価した研究において、梅干し摂取条件で「食欲がない」「動くのがおっくう」「階段昇降がきつい」「爽快感がある」の質問項目に対して、翌日に有意に低値を示した。さらに梅干し非摂取条件において、「全身がだるい」「頭がすっきりしない」の項目において増加傾向を示したことから、梅干し摂取により疲労感や倦怠感が軽減したと報告（別紙様式 (V) -10 参考文献 No. 9）されており、この報告は前述の判断を支持するものであると考えられる。

また、採用文献の研究はクエン酸含有食品を 8 日間～4 週間継続摂取した効果を検証したものであり、採用文献における研究結果においても摂取を継続することで効果が顕著になることが示唆されていたため、本届出食品も継続摂取することを想定している。

ただし、本研究レビューで採用した文献の研究計画が全て UMIN-CTR において事前登録されておらず、出版バイアスの可能性は否定できないと考える。また、採用文献 No. 1 においてランダム化および割付の隠ぺいに関する具体的な記載がない、採用文献 No. 2 において PPS 解析で試験終了後に除外している症例がある、あるいは有害事象の記載がないもしくは倫理審査委員会の記載がないといったバイアスリスクの混入は否定できない。なお、現在 UMIN-CTR にて、クエン酸含有食品の運動疲労への作用に関する研究が 1 件登録されていることを確認しており、引き続き継続的な情報更新が必要である。

結論として、疲労感を感じている健康成人男女を対象に、クエン酸を含む食品を摂取することで、対照食品に比べ疲労感を有意に軽減効果、軽減効果の有意傾向があると判断した。以上から、届出食品に表示しようとする機能性を「本品にはクエン酸が含まれます。クエン酸は日常生活や運動後の一時的な疲労感を軽減することが報告されています。」とした。

#### 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

本研究レビューは、届出食品の製造を担うチョーヤ梅酒株式会社から依頼を受け、たしかにプラス株式会社が独立して検証した。たしかにプラス株式会社は研究協力者の大阪大学 荻野敏名誉教授に、研究の指導・監修料として資金提供を行った。

#### 各レビューワーの役割

レビューワーA たしかにプラス株式会社 深谷 泰亮（修士の学位を保有する）：  
文献検索、スクリーニング、文献の質評価、文献データの抽出、エビデンス総体の評価、資料作成

レビューワーB 大阪大学名誉教授 荻野 敏（医学博士）：  
文献検索・スクリーニングの補助、文献の質評価、文献データの抽出、エビデンス総体の評価、総括

#### PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）の準拠

- おおむね準拠している。
- あまり準拠できていない項目もある。

## 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: 酔わないウメッシュ

タイトル:クエン酸による疲労感軽減効果に関するシステマティックレビュー
リサーチクエスチョン:クエン酸を含む食品を摂取することで、疲労感の軽減効果が見られるか?
日付:2016/03/18
検索者:深谷泰亮

## 1. JDreamⅢ (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)

検索日:2017/03/17

L	検索式	文献数
1	"クエン酸"/AL OR "β-ヒドロキシトリカル バリル酸"/AL OR "アシレッテン"/AL OR "クエン酸"/AL OR "シトレッテン"/AL OR "シトロ"/AL	64,198
2	"疲れ"/AL OR "へたり"/AL OR "ファ ティーグ"/AL OR "疲労"/AL OR "疲労感 "/AL OR "へたり感"/AL OR "疲れ感 "/AL OR "全身疲労感"/AL OR "疲れ 【症状】"/AL OR "身体倦怠感"/AL	225,247
3	1 AND 2	177
4	"臨床試験"/AL OR "クリニカル・リサーチ "/AL OR "治験"/AL OR "臨床テスト "/AL OR "臨床治療試験"/AL OR "臨床 治験"/AL	302,227
5	3 AND 4	11

## 2. 医中誌 web

検索日:2017/03/17

#	検索式	文献数
1	"クエン酸"/AL OR "β-ヒドロキシトリカル バリル酸"/AL OR "アシレッテン"/AL OR "クエン酸"/AL OR "シトレッテン"/AL OR "シトロ"/AL	4,968
2	"疲れ"/AL OR "へたり"/AL OR "ファ ティーグ"/AL OR "疲労"/AL OR "疲労感 "/AL OR "へたり感"/AL OR "疲れ感 "/AL OR "全身疲労感"/AL OR "疲れ 【症状】"/AL OR "身体倦怠感"/AL	30,531
3	1 AND 2	42
4	"臨床試験"/AL OR "クリニカル・リサーチ "/AL OR "治験"/AL OR "臨床テスト "/AL OR "臨床治療試験"/AL OR "臨床 治験"/AL	106,906
5	3 AND 4	2



## 3. Scopus

検索日:2017/03/18

#	検索式	文献数
1	TITLE-ABS-KEY ( "citric acid" )	60,651
2	( TITLE-ABS-KEY ( fatigue ) OR TITLE-ABS-KEY ( tiredness ) OR TITLE-ABS-KEY ( exhaustion ) )	374,326
3	1 AND 2	223
4	( TITLE-ABS-KEY ( "clinical trial" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "clinical test" ) )	1,278,154
5	3 AND 4	38

## 4. Pubmed

検索日:2017/03/17

#	検索式	文献数
1	"citric acid"[MeSH Terms] OR ("citric"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "citric acid"[All Fields]	22415
2	((("fatigue"[MeSH Terms] OR "fatigue"[All Fields]) OR ("fatigue"[MeSH Terms] OR "fatigue"[All Fields] OR "tiredness"[All Fields])) OR exhaustion[All Fields] "triglycerides"[All Fields])	100500
3	1 AND 2	74
4	("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields]) OR (clinical[All Fields] AND ("research design"[MeSH Terms] OR ("research"[All Fields] AND "design"[All Fields]) OR "research design"[All Fields] OR "test"[All Fields]))	1388705
5	4 AND 5	12

## 5. Web of Science

検索日:2017/03/18

#	検索式	文献数
1	トピック: ("citric acid")	23,722
2	トピック: (fatigue OR tiredness OR exhaustion)	207,152
3	1 AND 2	40

## 6. CINAHL Plus

検索日:2017/03/18

#	検索式	文献数
1	"citric acid"	356
2	fatigue OR tiredness OR exhaustion	32,688
3	1 AND 2	2

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

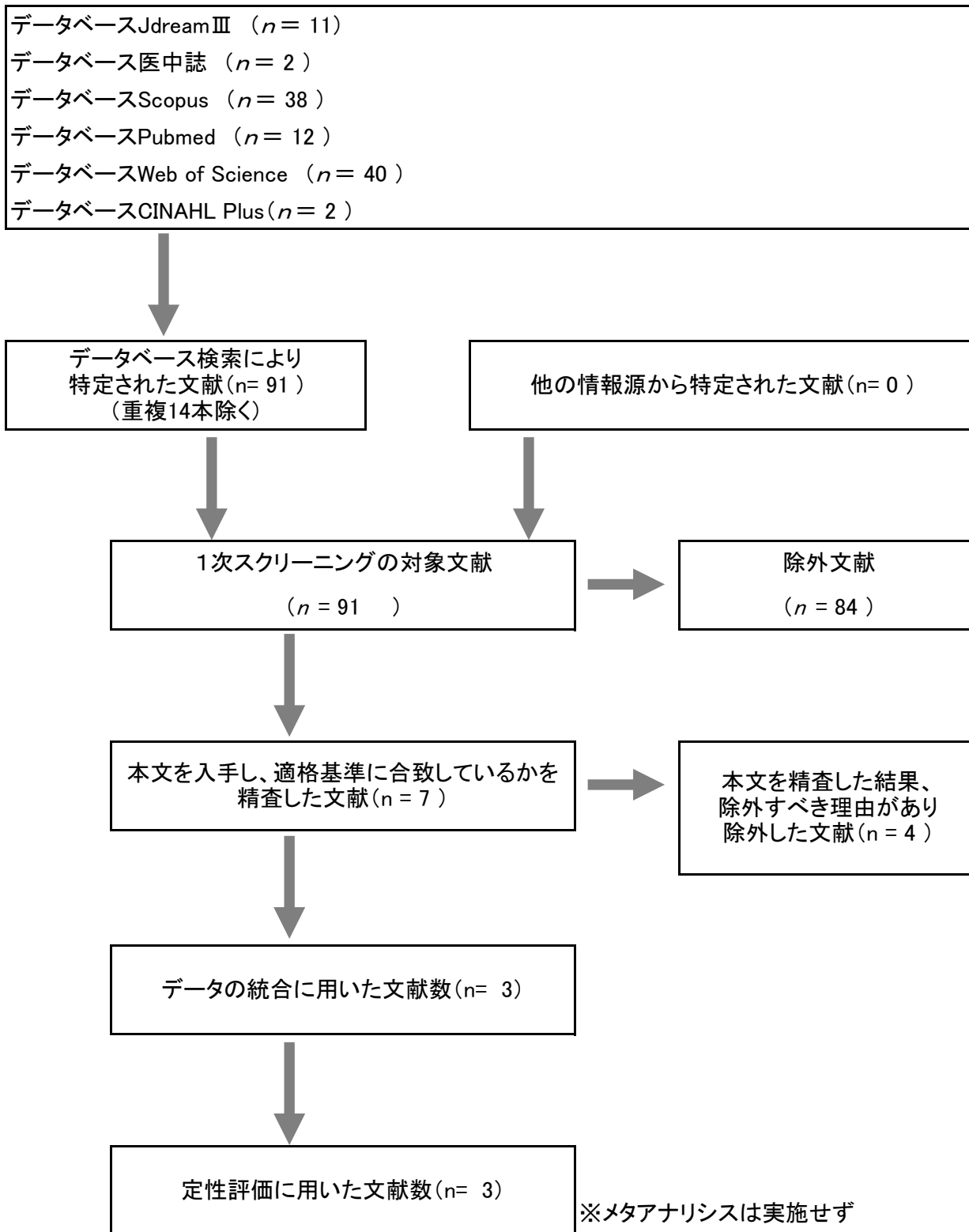
**【閲覧に当たっての注意】**

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：酔わないウメッシュ



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。

No.	筆頭著者名	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	倫理審査委員会	セッティング	対象者特性	介入	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	有害事象	査読の有無
1	Tomohiro Sugino	Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, Vol.41, No.3, Page. 224-230 (2007)	Effects of Citric Acid and L-Carnitine on Physical Fatigue	プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験	P: 21歳から57歳未満の男女18名 I: クエン酸2700mg含有カプセルを摂取 C: 対照カプセル O: 運動負荷後の疲労感	the Ethics Committee of Soiken Inc. and Soiken Clinic	日本	21～57歳の健康成人男女18名(男性9名、女性9名)	<試験日の前7日間> クエン酸2700mg/日(クエン酸270mgと結晶性セルロース100mgを含むカプセルを1日2回5カプセルずつ) あるいはプラセボカプセル(結晶性セルロース230mgを含むカプセルを1日2回5カプセルずつ) <試験当日の試験前> クエン酸1350mg(クエン酸270mgと結晶性セルロース100mgを含むカプセルを5カプセル) あるいはプラセボカプセル(結晶性セルロース230mgを含む5カプセル)	プラセボカプセル	ITT	疲労感のVAS検査	エルゴメーターを用いた身体機能検査、体重、血圧、心拍数、総蛋白、尿素窒素、CPK、AST、LDH、グルコース、乳酸、TG、遊離脂肪酸、ケトン体、アセト酢酸、3-OHBA、コルチゾール、ACTH、クエン酸、総カルニチン、L-カルニチン、アシルカルニチン、唾液中クロモグラニンA/総蛋白	記載なし	有
2	梶本修身	薬理と治療 Vol.35, No.7, Page. 821-828 (2007)	レモンクエン酸の疲労感軽減効果—疲労感を自覚する625名を解析対象としたプラセボ対照WEB調査—	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験	P: 20歳以上60歳以下の男女625名 I: クエン酸2700mg含有飲料を摂取 C: プラセボ飲料 O: 日常生活で感じる疲労感	記載なし	日本	20～60歳の健康成人男女625名(男性230名、女性395名)	クエン酸2700 mgを含むレモン果汁飲料100mlを1日1回1本、4週間継続摂取	プラセボ飲料	PPS	VAS調査(全体的疲労感、精神的疲労感、身体的疲労感、自覚的ストレス、緊張度、眠気、退屈度、意欲、空腹感、のどの渇き、イライラ感、爽快感)	生活状況調査(平均睡眠時間、仕事量、運動量)	記載なし	有
3	梶本修身	薬理と治療 Vol.35, No.7, Page. 809-819 (2007)	「レモンクエン酸配合飲料」の疲労を感じやすい健康者における抗疲労作用	プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー試験	P: 20歳以上60歳未満の男女24名 I: クエン酸2700mg含有飲料を摂取 C: プラセボ飲料 O: 日常生活で感じる疲労感	総合医科学研究所および総医研クリニック合同臨床試験審査委員会	日本(総医研クリニック)	20歳～59歳の健康成人男女24名(男性11名、女性13名)	クエン酸2700 mgを含むレモン果汁飲料100mlを1日1回1本、8日間継続摂取	プラセボ飲料	FAS	VAS調査(全体的疲労感、精神的疲労感、身体的疲労感、自覚的ストレス、緊張度、眠気、退屈度、意欲、空腹感、のどの渇き、イライラ感、爽快感)	ATMT、内田クレペリン検査、血液・尿・唾液検査(白血球数、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、MCV、MCH、MCHC、好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、総蛋白、アルブミン、A/G比、CPK、LDH、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、NA、K、CL、遊離脂肪酸、γ-GTP、AST、ALT、血糖、ALP、総ケトン体、アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸、ケトン対比、クエン酸、乳酸、ピルビン酸、アスコルビン酸、総カルニチン、遊離カルニチン、アシルカルニチン、DHEA、DHEAS、コルチゾール、ACTH、U-CRE、VMA/CRE、HVA/CRE、5-HIAA/CRE、唾液総蛋白、クロモグラニンA、クロモグラニンA/総蛋白、d-ROMs、TGF-β1、TGF-β2、還元型コエンザイムQ10、酸化型コエンザイムQ10、総コエンザイムQ10、HHV-6 DNA、HHV-7 DNA)、理学検査(身長、体重、血圧、脈拍数)、生活状況調査(睡眠時間、就業時間、体調、食事内容、運動量)	因果関係があると考えられるものはなし	有

【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もので注意すること。

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: 酔わないウメッシュ

No.	筆頭著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	明神千穂	薬理と治療 Vol.44 No.2 Page.227-234 (2016)	運動中の分岐鎖アミノ酸(BCAA)とクエン酸摂取による疲労軽減効果	(5) クエン酸(のみ)による疲労感の軽減効果を検証した研究でない
2	伊藤 禎司	応用薬理 Vol.70 No.3~4 Page.61-67 (2006)	ヘリオス黒麹醪酢の学生アスリートにおける筋肉増強及び抗疲労効果	(6) プラセボを対照とした比較研究でない
3	Yutaka Miura	CHEMICAL SENSES Vol.34 No.4 Page.325-331 (2009)	Effects of Taste Solutions, Carbonation, and Cold Stimulus on the Power Frequency Content of Swallowing Submental Surface Electromyography	(5) クエン酸による疲労感の軽減効果を検証した研究でない
4	Masashi Nakagawa	CHEMICAL SENSES Vol.21 No.2 Page.195-200 (1996)	Changes in taste perception following mental or physical stress	(5) クエン酸による疲労感の軽減効果を検証した研究でない

【閲覧に当たっての注意】

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

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：酔わないウメッシュ

No.	研究実施者	臨床研究登録データベース名	タイトル	状態(研究実施中等)
1	中村 美砂	UMIN-CTR	クエン酸摂取による運動疲労への作用に関するランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験	参加者募集中 /Recruiting

【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：酔わないウメッシュ

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	木谷照夫ら 疲労の実態調査と健康づくりのための疲労回復手法に関する研究 平成11年度研究業績報告書. (2000)
2	厚生労働省 平成14年労働者健康状況調査 厚生労働省統計情報. (2003)
3	日本疲労学会 抗疲労臨床評価ガイドライン(第5版) www.hirougakkai.com/guideline.pdf
4	坂中亜衣ら イラストで学ぶ機能性成分なるほど講座(第35回) クエン酸 Nutrition Care. Vol.8, No.5, Page.531-533 (2015)
5	工藤秀機ら 監修 栄養を知る事典～栄養素や体のしくみを知って健康になる～ 株式会社日本文芸社. Page.139 (2006)
6	三宅義明ら ヒトにおけるレモン果汁およびクエン酸摂取が運動後の血中乳酸濃度に及ぼす影響 日本栄養・食糧学会誌. Vol.54, No.1, Page.29-33 (2001)
7	Andrew R. Cogganら Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men Am J Physiol. 264(2 Pt 1), Page.E215-20 (1993)
8	山口浩二ら シンポジウム「疲労のメカニズム I」3. 自律神経異常と疲労 日本疲労学会会誌. Vol.1, No.1, Page.8 (2005)
9	筒井孝子ら 運動後の梅干摂取が血中乳酸値動態及び自覚的体調に及ぼす影響 東京女子体育大学・東京女子体育短期大学紀要. Vol.42, Page.15-22 (2007)

## 【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: 酔わないウメッシュ

対象	疲労感を感じている健康成人男女
介入	クエン酸を含む食品の経口摂取 (食品形態は問わない)
対照	プラセボ (プラセボの配合内容は問わない)

\*各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階 あるいは“データなし(/)”  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	全体的疲労感の絶対値
-------	------------

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			
研究コード	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																							
1	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	低	0	-1	0	0	低	VAS	31.0±19.7	74.6±13.2	/		22.2±15.6	60.6±13.5	/		/	P<0.01	有意な低下		
2	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	低	0	-1	0	0	低	VAS	5.60±1.69	5.24±1.77	/	P<0.05	5.54±1.73	4.68±1.84	/	P<0.01	/	P<0.01	有意な低下		
3	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	低	0	-1	0	0	低	VAS	4.10±1.76	3.82±1.41	/		4.35±1.73	3.55±1.61	/		/		有意差なし		

コメント(該当するセルに記入)

研究コード	ランダム化の方法に関する記載なし	割り付けに関する記載なし	年齢及び性別で割付	盲検性バイアス	盲検性バイアス	ITT	実施計画からの逸脱により、医師判断で275名を除外	有害事象の記載なし	有害事象の記載なし、倫理審査委員会の記載なし	因果関係があると考えられる有害事象はなし	健康成人男女	クエン酸カプセル	疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	試験開始前	運動後	試験開始前	運動後	対照群の摂取開始時 vs 摂取4週目	摂取開始時	摂取4週目	介入群の摂取開始時 vs 摂取4週目	摂取4週目の介入群 vs 対照群
1						ITT					健康成人男女	クエン酸カプセル			試験開始前	運動後	試験開始前	運動後					運動後の介入群 vs 対照群
2			年齢及び性別で割付			PPS	実施計画からの逸脱により、医師判断で275名を除外				疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料			摂取開始時	摂取4週目	対照群の摂取開始時 vs 摂取4週目	摂取開始時	摂取4週目			介入群の摂取開始時 vs 摂取4週目	摂取4週目の介入群 vs 対照群
3			年齢及び性別及びBMIで割付			FAS	個人的理由で最後まで参加しなかった6名を除外				疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料			摂取開始時	摂取8日後	摂取開始時	摂取8日後					摂取8日後の介入群 vs 対照群

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)-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: 酔わないウメッシュ

対象	疲労感を感じている健康成人男女
介入	クエン酸を含む食品の経口摂取 (食品形態は問わない)
対照	プラセボ (プラセボの配合内容は問わない)

\* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階 あるいは“データなし(/)”  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	全体的疲労感の変化量
-------	------------

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
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS																				
1	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	低	0	-1	0	0	低	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	データなし
2	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	低	0	-1	0	0	低	VAS	/	-0.36±1.90	/	/	/	-0.86±1.88	/	/	/	P<0.01 有意な低下
3	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	低	0	-1	0	0	低	VAS	/	-0.28±1.04	/	/	/	-0.8±1.09	/	/	/	P=0.090 有意傾向

コメント(該当するセルに記入)

1		ランダム化の方法に関する記載なし	割付に関する記載なし			ITT			有害事象の記載なし		健康成人男女	クエン酸カプセル														
2			年齢及び性別で割付			PPS	実施計画からの逸脱により、医師判断で275名を除外		有害事象の記載なし、倫理審査委員会の記載なし		疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料										摂取開始時と4週目の変化量			摂取開始時と4週目の変化量	摂取開始時と4週目の変化量に対する介入群 vs 対照群
3			年齢及び性別及びBMIで割付			FAS	個人的理由で最後まで参加しなかった6名を除外		因果関係があると考えられる有害事象はなし		疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料										摂取開始時と8日後の変化量			摂取開始時と8日後の変化量	摂取開始時と8日後の変化量に対する介入群 vs 対照群

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)-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: 酔わないウメッシュ

対象	疲労感を感じている健康成人男女
介入	クエン酸を含む食品の経口摂取 (食品形態は問わない)
対照	プラセボ (プラセボの配合内容は問わない)

\*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階 あるいは“データなし(/)”  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	緊張度の絶対値
-------	---------

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		
	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																						
1	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	低	0	-1	0	0	低	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	データなし
2	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	低	0	-1	0	0	低	VAS	5.44±1.93	5.30±1.89	/		5.31±1.99	4.61±1.92	/		P<0.01	/	P<0.01	有意な低下
3	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	低	0	-1	0	0	低	VAS	3.23±1.30	3.24±1.55	/		3.42±1.59	2.81±1.41	/			P=0.069	有意傾向	

コメント(該当するセルに記入)

1		ランダム化の方法に関する記載なし	割付に関する記載なし			ITT			有害事象の記載なし		健康成人男女	クエン酸カプセル																
2			年齢及び性別で割付			PPS	実施計画からの逸脱により、医師判断で275名を除外		有害事象の記載なし、倫理審査委員会の記載なし		疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料					摂取開始時	摂取4週目			摂取開始時	摂取4週目			介入群の摂取開始時 vs 摂取4週目		摂取4週目の介入群 vs 対照群	
3			年齢及び性別及びBMIで割付			FAS	個人的理由で最後まで参加しなかった6名を除外		因果関係があると考えられる有害事象はなし		疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料					摂取開始時	摂取8日後			摂取開始時	摂取8日後					摂取8日後の介入群 vs 対照群	

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)-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: 酔わないウメッシュ

対象	疲労感を感じている健康成人男女
介入	クエン酸を含む食品の経口摂取 (食品形態は問わない)
対照	プラセボ (プラセボの配合内容は問わない)

\*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階 あるいは“データなし(/)”  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	緊張度の変化量
-------	---------

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	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT, FAS, PPS	不完全アウトカムデータ																					
1	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	低	0	-1	0	0	低	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	データなし
2	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	低	0	-1	0	0	低	VAS	/	-0.14±2.07	/	/	/	/	-0.70±1.94	/	/	/	P<0.01	有意な低下
3	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	低	0	-1	0	0	低	VAS	/	0.01±1.20	/	/	/	/	-0.60±1.29	/	/	/	P=0.098	有意傾向

コメント(該当するセルに記入)

1		ランダム化の方法に関する記載なし	割付に関する記載なし			ITT				有害事象の記載なし		健康成人男女	クエン酸カプセル																
2			年齢及び性別で割付			PPS	実施計画からの逸脱により、医師判断で275名を除外			有害事象の記載なし、倫理審査委員会の記載なし		疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料										摂取開始時と4週目の変化量					摂取開始時と4週目の変化量	摂取開始時と4週目の変化量に対する介入群 vs 対照群
3			年齢及び性別及びBMIで割付			FAS	個人的理由で最後まで参加しなかった6名を除外			因果関係があると考えられる有害事象はなし		疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料										摂取開始時と8日後の変化量					摂取開始時と8日後の変化量	摂取開始時と8日後の変化量に対する介入群 vs 対照群

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)-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: 酔わないウメッシュ

対象	疲労感を感じている健康成人男女
介入	クエン酸を含む食品の経口摂取 (食品形態は問わない)
対照	プラセボ (プラセボの配合内容は問わない)

\* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階 あるいは“データなし(/)”  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	退屈度の絶対値
-------	---------

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	
研究コード	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	IIT, FAS, PPS	不完全アウトカムデータ																					
1	RCT	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	低	0	-1	0	0	低	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	データなし	
2	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	低	0	-1	0	0	低	VAS	5.47±2.25	5.38±2.25	/		5.28±2.28	4.80±2.24	/	P<0.01	/	P<0.01	有意な低下
3	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	低	0	-1	0	0	低	VAS	4.03±1.70	3.92±1.57	/		3.92±1.77	3.35±1.32	/		/	P=0.038	有意な低下

コメント(該当するセルに記入)

1		ランダム化の方法に関する記載なし	割付に関する記載なし			IIT				有害事象の記載なし		健康成人男女	クエン酸カプセル														
2			年齢及び性別で割付			PPS	実施計画からの逸脱により、医師判断で275名を除外			有害事象の記載なし、倫理審査委員会の記載なし		疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料				摂取開始時	摂取4週目			摂取開始時	摂取4週目			介入群の摂取開始時 vs 摂取4週目	摂取4週目の介入群 vs 対照群	
3			年齢及び性別及びBMIで割付			FAS	個人的理由で最後まで参加しなかった6名を除外			因果関係があると考えられる有害事象はなし		疲労を感じやすく、試験開始時に疲労を自覚している健康成人男女	レモン果汁飲料				摂取開始時	摂取8日後			摂取開始時	摂取8日後			摂取8日後の介入群 vs 対照群		

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-13a 【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: 酔わないウメッシュ

対象	疲労感を感じている健康成人男女
介入	クエン酸を含む食品の経口摂取 (食品形態は問わない)
対照	プラセボ (プラセボの配合内容は問わない)

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		
全体的疲労感の絶対値	RCT/3	-1	0	0	-1	-1		VAS	-	-	/	-	-	/	/	エビデンスの強さB
全体的疲労感の変化量	RCT/2	-1	0	0	-1	-1		VAS	/	-0.32	/	/	-0.83	/	-0.51	エビデンスの強さC
緊張度の絶対値	RCT/2	-1	0	0	-1	-1		VAS	4.34	4.27	/	4.37	3.71	/	/	エビデンスの強さC
緊張度の変化量	RCT/2	-1	0	0	-1	-1		VAS	/	-0.07	/	/	-0.65	/	-0.59	エビデンスの強さC
退屈度の絶対値	RCT/2	-1	0	0	0	-1		VAS	4.75	4.65	/	4.6	4.08	/	/	エビデンスの強さB

コメント(該当するセルに記入)

全体的疲労感の絶対値					3報中2報で有意差あり	UMIN-CTRへの事前登録がなく、メタアナリシスも実施していないため、出版バイアスのリスクは否定できない													
全体的疲労感の変化量					2報中1報で有意差あり、1報に有意傾向あり														
緊張度の絶対値					2報中1報で有意差あり、1報に有意傾向あり														
緊張度の変化量					2報中1報で有意差あり、1報に有意傾向あり														
退屈度の絶対値					2報中2報で有意差あり														

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

**【閲覧に当たっての注意】**

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

別紙様式(V)-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: 酔わないウメッシュ

リサーチ クエスチョン	クエン酸を含む食品を摂取することで、疲労感の軽減効果が見られるか？
P	疲労感を感じている健康成人男女
I(E)	クエン酸を含む食品の経口摂取（食品形態は問わない）
C	プラセボ（プラセボの配合内容は問わない）
O	全体的疲労感の絶対値、全体的疲労感の変化量、緊張度の絶対値、緊張度の変化量、退屈度の絶対値
バイアスリスクの まとめ	選択バイアスにおいて、ランダム化および割付の記載がなかった1報の文献を中/疑い(-1)とした。症例減少バイアスにおいては、それぞれの文献で解析方法が異なっており、症例減少はあるものの、その理由が明確に記載されている文献に関しては中/疑い(-1)とした。その他バイアスについては、有害事象の記載がない文献に関して中/疑い(-1)、さらに倫理審査委員会の記載もない文献を高(-2)とした。しかし、総合的に判断していずれのバイアスも研究レビューを行った文献の評価に与える影響は低いと判断した。
非直接性の まとめ	本レビューは、健康成人男女にクエン酸を経口摂取させ、疲労感の評価した文献3報を採用した。 文献における介入物質は1報が合成のクエン酸カプセル、2報がレモン果汁飲料に含まれるクエン酸を機能性関与成分として、いずれもクエン酸2700mgを含有している。届出食品は、梅果汁炭酸飲料にクエン酸2700mgを含有する食品であるため、由来による影響は小さいと考えられるものの、中/疑い(-1)とした。また採用した3報の文献において摂取期間がそれぞれ異なるものの、対象とした症例数も多く全て日本で実施した試験であるため、結果に対する影響は小さいと考えられる。 以上のことから、研究レビューを行った文献の非直接性は低いと判断した。
非一貫性その他の まとめ	評価した文献3報は、全体的疲労感の評価した文献が3報、疲労感に関わる緊張度、退屈度の評価した文献が2報であった。全体的疲労感においては、絶対値で3報中2報に有意差が見られ、有意差が見られなかった1報についても変化量においては有意傾向が見られたため、総合的に判断すると概ね肯定的な結果であった。また緊張度の評価では1報に有意差あり、もう1報に有意傾向が見られ、退屈度の評価においては2報とも有意差が見られた。これらの結果は疲労感の軽減効果を支持すると考えられることから、クエン酸2700mg/日摂取による疲労感の軽減効果における非一貫性は中/疑い(-1)と判断した。 なお、出版バイアスの可能性は否定できないものの総合的な評価に大きな影響を与えるものではないと判断した。
コメント	クエン酸を2700mg/日含む食品を摂取することで、疲労感を主観的に評価したVAS検査において、採用文献3報全てで対照群と比較して疲労感を軽減する効果に肯定的な結果が見られたことから、エビデンスの強さをBとした。

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：酔わないウメッシュ

#### 1. 食品性状

評価した文献の摂取形態は、飲料形状2報、カプセル形状1報であり、形状による効果の差異はなかった。本届出食品は採用文献2報と同様の飲料形状の炭酸飲料であることから、消化、吸収、代謝に関して大きな相違はないものと考えられる。

#### 2. 対象者

評価した文献は日本で行われた疲労感を感じている健康成人男女の広い年齢層を対象とした試験であるため、研究レビューの結果は科学的根拠として有効であると判断した。

#### 3. 機能性関与成分の定性的性状

クエン酸は食品原料の由来によらず、構造式から一定の性状を持つものであるとされているため、採用した文献で試験されている合成したクエン酸とレモン果汁飲料中のクエン酸、そして本届出食品である梅およびレモンの果汁炭酸飲料に含まれるクエン酸を同一とみなすことに問題ないと判断した。また、日本食品分析センターによる本届出食品の分析結果においても、高速液体クロマトグラフによる方法で定性及び定量的に同定できている。

なお、梅に含まれるクエン酸の疲労感軽減効果については、健康な女性大学生に運動後、梅干しを3個摂取(クエン酸含有量は約1.1g)させ、運動後および運動翌日の体調を11段階のアンケート調査にて評価した研究において、梅干し摂取条件で「食欲がない」「動くのがおっくう」「階段昇降がきつい」「爽快感がある」の質問項目に対して、翌日に有意に低値を示した。さらに梅干し非摂取条件において、「全身がだるい」「頭がすっきりしない」の項目において増加傾向を示したことから、梅干し摂取により疲労感や倦怠感が軽減したと報告(別紙様式(V)-10参考文献No.9)されており、この報告は前述の判断を支持するとものであると考えられる。

#### 4. 一日当たりの摂取目安量と摂取期間

評価した文献3報の結果及びエビデンス総体の評価から、疲労感の軽減に有効なクエン酸の一日摂取目安量を2700mgと設定した。また評価文献における摂取期間は8日間または4週間であり、摂取を継続することで効果が顕著になることが示唆されていたため、本届出食品も継続摂取することを推奨する。ただし、採用文献において、クエン酸含有食品摂取終了後の観察期間においても疲労感の悪化が見られず、リバウンドが全くなかったことから、疲労感を一過性にマスクするカフェインや覚醒剤とは異なり、クエン酸がエネルギーの効率化を高めることによって疲労を起こしにくくしていることが示唆された。

#### 5. 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

本研究レビューにおいてアウトカム指標と設定した疲労感は、日本疲労学会で作成された抗疲労臨床評価ガイドラインに基づき、疲労感VAS検査で評価されており、日常生活や運動後の疲労感を評価する方法として妥当であると考えられる。さらに疲労感の軽減効果を支持する指標として、緊張感や退屈度においても改善が見られたことから、クエン酸には日常生活の疲労感を軽減させる働きがあることが示唆された。以上から、届出商品で表示しようとする機能性を、「本品にはクエン酸が含まれます。クエン酸は日常生活や運動後の一時的な疲労感を軽減することが報告されています。」と設定した。

#### 【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。