

## 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（PRISMA checklist #1）:**「〇〇〇（商品名）」に含まれる機能性関与成分アンセリンの摂取による尿酸値低下作用に関する定性的研究レビュー

**商品名:** 〇〇〇（未定）

**機能性関与成分名:** アンセリン

**表示しようとする機能性:**本品にはアンセリンが含まれます。アンセリンには尿酸値が高め（尿酸値 5.5～7.0mg/dL）の方の尿酸値を低下させるのに役立つ機能があることが報告されています。

**作成日:** 20〇〇年〇月〇日

**届出者名:** 〇〇

### 抄 録 (PRISMA checklist #2)

#### 「目的」

健常成人において、アンセリンを含む食品の摂取が尿酸値を低下させるか検証するため、定性的研究レビューを実施した。

#### 「方法」

（公財）日本健康・栄養食品協会（以下、日健栄協）の職員3名がリサーチクエスション「健常成人において、アンセリンを含む食品の摂取はプラセボ食品と比較して、尿酸値を低下させるか？」に基づいて、3つのデータベース（PubMed、医中誌 Web、JDreamⅢ）より文献検索を実施した。検索により特定された文献から適格基準に適合しない文献を除外し、「論文の質の評価」により、一定水準以上の研究レベル（QL3以上）がある文献を採用文献とした。採用文献における尿酸値を効果指標として、エビデンス総体の評価を実施した。

なお、研究レビューの総合評価は、6名の学識経験者からなる国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構（以下、農研機構）農林水産物機能性評価委員会にて、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】についてA～Eの5段階で評価し、3項目の評価がいずれもA～C評価の場合、研究レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

「結果」

適格基準に合致した1報の文献を採用した。採用文献において、尿酸値が高め（尿酸値5.5～7.0mg/dL）の者がアンセリン50mgを含む食品を摂取することにより、プラセボ群との比較において有意な尿酸値低下作用が認められた（効果あり）。本研究レビューの結果から、アンセリンを含む食品の摂取は、尿酸値が高め（尿酸値5.5～7.0mg/dL）の者の尿酸値を低下させることが示唆された。

農研機構の農林水産物機能性評価委員会における評価結果は、本レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

「結論」

本研究レビューの結果から、アンセリン50mg以上/日の摂取は、尿酸値が高め（尿酸値5.5～7.0mg/dL）の者の尿酸値を低下させるのに役立つ機能があると考えられた。

はじめに

(1) 論拠 (PRISMA checklist #3)

尿酸値は、食生活や運動習慣などに影響を受けて変動するが、過度の上昇は痛風や関節炎などのリスクを高めることが知られている。

アンセリンは、 $\beta$ -アラニンと $\pi$ -メチル-L-ヒスチジンにより構成されているジペプチドで、魚類（マグロ、カツオ等）や鳥類（鶏等）の筋肉に多く含まれている<sup>1)</sup>。アンセリンには尿酸値低下作用が報告されているが、これまでに本作用に関する研究レビューは報告されていない。そこで、定性的研究レビューを実施し、健常成人において、アンセリンを含む食品の摂取が尿酸値を低下させるか検証することとした。

(2) 目的 (PRISMA checklist #4)

健常成人において、アンセリンを含む食品の摂取はプラセボ食品と比較して、尿酸値を低下させるかについて明らかにするため、定性的研究レビューを実施した。

方法

(1) プロトコールと登録 (PRISMA checklist #5)

2011年度に実施された消費者庁「食品の機能性評価モデル事業」における研究レビュープロトコールに従い、日健栄協の職員3名が文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成を行い、6名の学識経験者からなる農研機構の農林水産物機能性評価委員会がエビデンスの強さを評価した。なお、レビュープロトコールの登録は実施していない。

(2) リサーチクエスションと適格基準 (PRISMA checklist #6)

【リサーチクエスション】

健常成人において、アンセリンを含む食品の摂取はプラセボ食品と比較して、尿酸値を低下させるか？

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

リサーチクエスチョンを基に下記 PICO を設定し、研究特性の適格基準を PICO に従って以下の通り設定した。

### 【PICO】

- 対象者 (P) : 健常成人<sup>\*</sup>  
介入 (I) : アンセリンを含む食品の摂取  
対照 (C) : プラセボ食品の摂取  
アウトカム (O) : 尿酸値  
※尿酸値が 7.0mg/dL 以下  
(高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版<sup>2)</sup>より)

### 【適格基準】

- ・対象者 (P) は、疾病に罹患していない者であること。
- ・介入 (I) は、アンセリンの摂取量が明確な食品であること。
- ・対照 (C) は、プラセボ (アンセリンを含まない) 食品であること。
- ・査読付き雑誌に掲載された文献で、かつ、英語または日本語で発表されている文献であること。

### (3) 情報源 (PRISMA checklist #7)

3つのデータベースを情報源として用いた。PubMed (最終検索日: 2020年2月17日)、医中誌 Web (最終検索日: 2020年2月17日)、JDreamIII (最終検索日: 2020年2月17日) を検索し、ハンドサーチは実施しなかった。各データベースとも検索期間は限定せずに、最終検索日までの全範囲を対象として検索を行った。また、未報告研究については UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR、最終検索日: 2020年2月17日) を用いて検索した。

### (4) 検索 (PRISMA checklist #8)

リサーチクエスチョンに従い、各データベースにおける検索式は以下のように設定した。UMIN-CTR では「自由記載語」欄に「アンセリン」と記入し、検索結果は別紙様式 (V) -9 に記載した。

#### PubMed

#	検索式
1	("anserine"[MeSH Terms] OR "anserine"[All Fields]) OR "L-anserine"[All Fields]
2	"uric acid"[All Fields]
3	#1 AND #2

#### 医中誌 Web

#	検索式
1	Anserine/TH or アンセリン/AL
2	"Uric Acid"/TH or 尿酸/AL
3	#1 and #2

**JDreamIII**

#	検索式
1	アンセリン/ALE
2	尿酸/ALE
3	#1 AND #2

**(5) 研究の選択 (PRISMA checklist #9)**

各データベースで特定された文献について、適格基準に基づいて日健栄協の職員3名が採用文献と除外文献に分別した。1次スクリーニングでは重複を確認するとともに、文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き2次スクリーニングに供した。2次スクリーニングでは文献を入手し、本文を詳細に吟味して採用文献と除外文献に分別し、採用文献は別紙様式（V）-7、除外文献には除外理由を付して別紙様式（V）-8に記載した。なお、未報告研究についてはUMIN-CTRの試験情報を確認し、別紙様式（V）-9に記載した。

**(6) データの収集過程 (PRISMA checklist #10)**

採用された文献より、日健栄協の職員3名が独立して、別紙様式（V）-7及び別紙様式（V）-11a-2に示す通り、各試験の対象者の情報、介入条件、評価指標である尿酸値、有害事象、利益相反（COI）の有無等のデータを収集した。データの収集後、結果を照合し、一致しない場合は、再度文献を確認して協議の上で決定した。

**(7) データ項目 (PRISMA checklist #11)**

採用された文献の著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、有害事象、査読の有無、論文のCOI情報を別紙様式（V）-7に記載した。各文献における効果指標は、別紙様式（V）-11a-2に記載した。

**(8) 個々の研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #12)**

採用文献の質の評価は、「臨床試験論文の質の評価採点表」（日健栄協作成、添付資料参照）に基づいて、QL1～QL4の4段階で評価を実施した。なお、QL1～4の定義は下記の通りとし、一定水準以上の研究レベル（QL3以上）であるものを採用文献とした。

QL1：質が高い（いずれの評価視点においても適切）

QL2：質は中程度（一部の評価視点において不十分な点はあるものの概ね適切）

QL3：質が低い（多くの視点において不適切）

QL4：著しく質が低い（総合評価においては考慮しない）

さらに、別紙様式（V）-11a-1に基づいて、バイアスリスクの評価及び非直接性の評価を実施した。各項目の評価は、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に記載された評価方法に準じて、高（-2）、中/疑い（-1）、低

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

（0）の3段階で実施した。なお、まとめについては、高（-2）、中（-1）、低（0）の3段階で評価を実施した。

### 1) バイアスリスクの評価

- ・選択バイアス（ランダム化、割り付けの隠蔽）
- ・盲検性バイアス（参加者、アウトカム評価者）
- ・症例減少バイアス（ITT・FAS・PPS、不完全アウトカムデータ）
- ・選択的アウトカム報告
- ・その他のバイアス
- ・まとめ

### 2) 非直接性の評価

- ・対象
- ・介入
- ・対照
- ・アウトカム
- ・まとめ

### (9) 要約尺度（PRISMA checklist #13）

定性的研究レビューのため要約尺度は設定しなかった。

### (10) 結果の統合（PRISMA checklist #14）

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

### (11) 全研究のバイアス・リスク（PRISMA checklist #15）

別紙様式（V）-13a 及び別紙様式（V）-14 に従い、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価を実施した。

### (12) 追加的解析（PRISMA checklist #16）

定性的研究レビューのため追加的解析は実施しなかった。

## 研究レビューの総合評価

採用文献を「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」に分けて RCT/RCT 以外の別、QL1~QL3 の別を一覧にして別紙様式（V）-16（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）に報数のまとめとして示した。なお、「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」の定義は、下記の通りとした。

効果あり：効果指標（尿酸値）で介入群と対照群の群間差（介入群値<対照群値）で有意確率が5%未満の場合をいう。

判定保留：効果指標（尿酸値）で介入群と対照群の群間差（介入群値<対照群値）で有意確率が不明確なものをいう。

効果なし：効果指標（尿酸値）で介入群と対照群の群間差（介入群値<対照群値）で有意確率が5%以上の場合をいう。

負の効果あり：効果指標（尿酸値）で介入群と対照群の群間差（介入群値>対照群値）で有意確率が5%未満の場合をいう。

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

研究レビューの総合評価は、6名の学識経験者からなる農研機構の農林水産物機能性評価委員会にて行った。日健栄協が作成した資料をもとに、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】についてA～Eの5段階で評価した。なお、A～Eの基準は下記の通りとし、3項目の評価がいずれもA～C評価の場合、研究レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

### 【科学根拠レベル総合評価】

- A：機能性について明確で十分な根拠がある (High)
- B：機能性について肯定的な根拠がある (Moderate)
- C：機能性について示唆的な根拠がある (Low)
- D：機能性について根拠が不十分
- E：機能性について否定的な根拠がある

### 【「研究タイプ、質、数」の目安】

- A：効果があるとされる質が高いRCT論文が5報以上
- B：効果があるとされる質が中程度以上のRCT論文が3報以上  
(効果があるとされるRCT以外の介入試験があればこれも考慮する)
- C：効果があるとされるRCT論文が1報以上  
(効果があるとされるRCT以外の介入試験があればこれも考慮する)
- D：効果があるとされる介入試験がある
- E：効果がないとされる論文しかない

### 【一貫性の目安】

- A：効果があるとされる結果でほぼ一貫している
- B：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に大きく優る
- C：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に優る
- D：結果に一貫性がみられない
- E：効果がないとされる結果でほぼ一貫している

## 結果

### (1) 研究の選択 (PRISMA checklist #17)

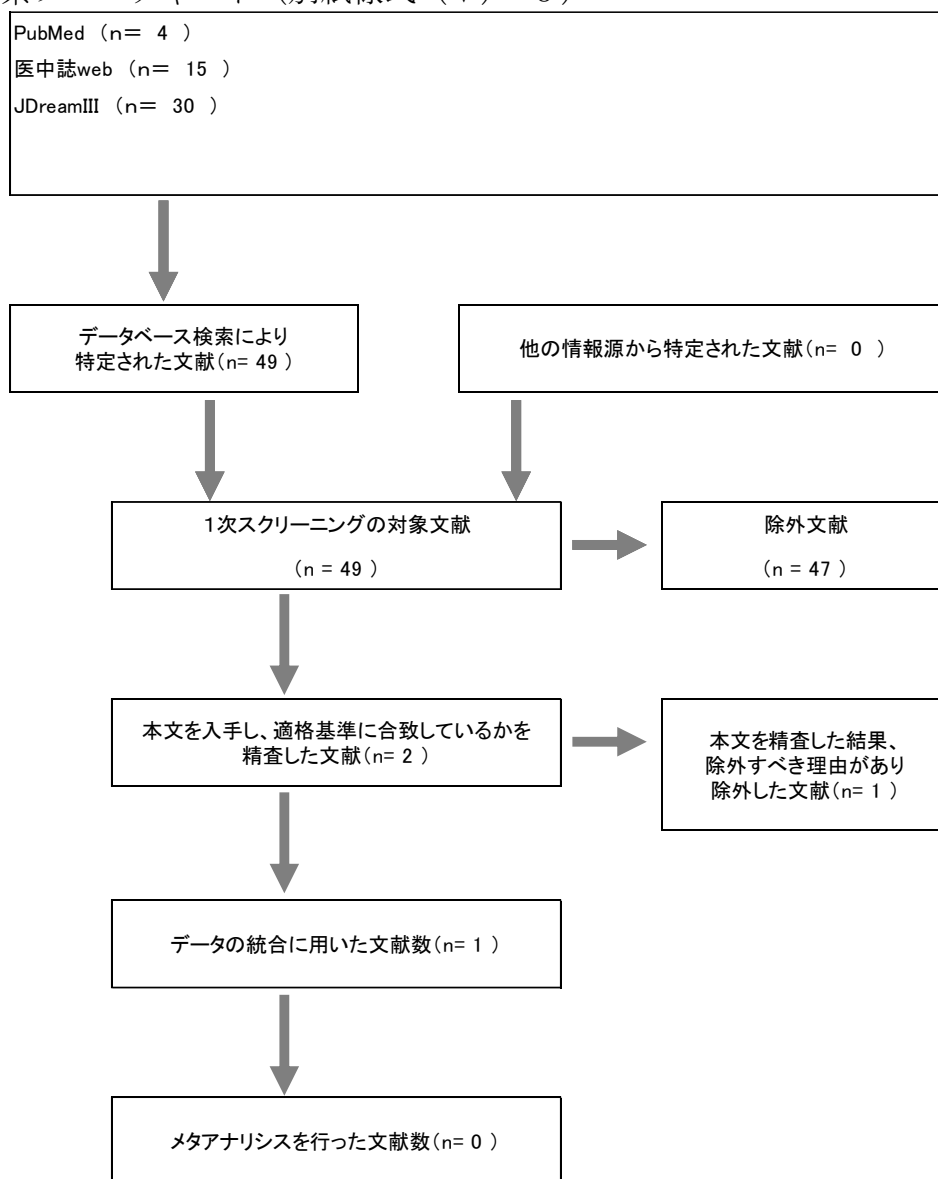
PubMed、JDreamIII、医中誌Webの3つのデータベースにおける検索の結果、PubMedからは4報、医中誌Webからは15報、JDreamIIIからは30報の文献が選定され、1次スクリーニングの対象となった文献は49報であった。タイトル及び抄録の内容から適格基準に合致しない文献及び重複文献を除外した結果、47報の文献が除外された。残り2報の文献については、該当文献を入手した上で、文献の内容を精査し、適格基準に合致しているか確認を行った。

その結果、さらに1報の文献を除外し、最終的に1報の文献を採用した。メタアナリシスは実施せず、1報の文献により定性的な研究レビューを実施した。文献検索フローチャートは下記及び別紙様式(V)-6に、採用文献は別紙様式(V)-7に、除外文献は別紙様式(V)-8にそれぞれ記載した。なお、未報告研究についてはUMIN-CTR試験情報を確認したところ該当する研究は

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

確認されず、別紙様式 (V) - 9 にその旨記載した。

### 文献検索フローチャート (別紙様式 (V) -6)



### (2) 研究の特性 (PRISMA checklist #18)

採用された文献1報は、日本語で記載されていた。

試験デザインは、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験であった。

対象者は、日本人で尿酸値が高め（尿酸値 5.5～7.0mg/dL）の成人男女であった。

介入群のアンセリン摂取量は 50mg/日であり、摂取時の形態は錠剤形態であった。

アウトカム指標は尿酸値であった。

各文献における詳細については、別紙様式 (V) -7 に記載した。

### (3) 研究内のバイアス・リスク (PRISMA checklist #19)

採用論文の質 (QL1~QL4)、バイアスリスク及び非直接性の評価結果の詳細は、別紙様式 (V) -11a-1 に記載した。論文の質を評価した結果、採用文献はいずれも QL1 であった。

「選択バイアス (ランダム化)」は、RCT 論文であり、「低 (0)」と評価した。

「選択バイアス (割り付けの隠蔽)」は、「低 (0)」と評価した。

「盲検性バイアス (参加者)」はいずれも「低 (0)」と評価した。

「盲検性バイアス (アウトカム評価者)」は、二重盲検試験であり、「低 (0)」と評価した。

「症例減少バイアス」は、PPS 解析を実施していたため、「高 (-2)」と評価した。

「選択的アウトカム報告」は、「低 (0)」と評価した。

「その他のバイアス」は、試験に使用されたアンセリン原料を製造している事業者に所属している者が著者に含まれていたため、「中/疑い (-1)」と評価した。

以上の結果を総合的に判断し、「中/疑い (-1)」と評価した。

非直接性は、全て PICO に一致していたため、「低 (0)」と評価した。

### (4) 個別の研究の結果 (PRISMA checklist #20)

採用文献に記載された研究の結果を下記に示す。

【文献 1】論文の質の評価：QL1 (プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験、効果あり)

日本人で、尿酸値が 5.5~7.0mg/dL の健常成人男女 80 名 (20 歳以上 65 歳未満) を対象とし、介入群はアンセリン 50mg/日を含む錠剤 (試験食) を、対照群はアンセリンを含まない錠剤 (プラセボ食) を 1 日 1 回、12 週間摂取した。摂取開始前、摂取 4 週間後、摂取 8 週間後および摂取 12 週間後に尿酸値を測定した。

その結果、摂取 4 週間後および 12 週間後において、介入群の尿酸値は対照群と比較して有意 ( $p < 0.05$ ) に低値であった。

### (5) 結果の統合 (PRISMA checklist #21)

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

### (6) 全研究のバイアスリスク (PRISMA checklist #22)

バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの評価結果を別紙様式 (V) -13a 及び別紙様式 (V) -14 にまとめた。

バイアスリスクは、症例減少バイアス等があり、「中/疑い (-1)」と評価した。

非直接性は、「低 (0)」と評価した。

不精確は、特に問題が確認されなかったため、「低 (0)」と評価した。

非一貫性は、採用文献が 1 報で不明なため、「中/疑い (-1)」と評価した。

出版バイアスは、採用文献が少なく、可能性が否定できないため、「中/疑い



（-1）」と評価した。

以上のことを総合的に評価した結果、エビデンス総体に影響を与える重大なリスクはないと判断した。

#### **(7) 追加的解析 (PRISMA checklist #23)**

定性的研究レビューのため追加的解析は行わなかった。

### **研究レビューの総合評価**

農研機構の農林水産物機能性評価委員会における本研究レビューのアウトカム「尿酸値」に対する評価結果は、表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

### **考察**

#### **(1) エビデンスの要約 (PRISMA checklist #24)**

##### **【研究レビューの結果】**

リサーチクエスションに合致する1報の文献を採用した。採用文献において、アンセリンを含む食品の摂取により対照群と比較して有意な尿酸値低下作用が確認された（効果あり）。さらなるエビデンスの充実が必要ではあるものの、本研究レビューの結果から、アンセリンを含む食品の摂取は尿酸値を低下させるのに役立つという肯定的な結果を得た。なお、採用文献で有害な事象は認められず、安全性に問題が無いことを確認した。

##### **【対象者】**

採用文献では、日本人で、尿酸値が5.5~7.0mg/dLの健常成人男女が対象とされており、届出商品の想定される摂取対象者である、日本人の健常成人に適用可能であると考えられた。

##### **【食品の性状】**

採用文献の試験食は錠剤形態であった。

（本研究レビューの対象である届出商品が決定した後、商品との同等性について考察する必要がある。）

##### **【1日当たりの摂取目安量】**

採用文献のアンセリン摂取量は、50mg/日であった。したがって、アンセリン50mg/日以上を摂取することは尿酸値低下に役立つ作用を有すると考えられた。（本研究レビューの対象である届出商品が決定した後、対応した摂取量を設定する必要がある。）

##### **【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】**

採用文献は尿酸値に関するものであり、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は高いと考えられた。

#### **(2) 限界 (PRISMA checklist #25)**

本研究レビューの限界としては、採用文献が1報と少ないことがあげられ

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

る。また、アンセリンの摂取期間が12週間であり、さらに長期に摂取した場合の効果が不明であることも限界の1つである。

さらなるエビデンスの充実が必要ではあるものの、本研究レビューの結果から、アンセリンの摂取は尿酸値低下作用を有すると考えられた。

### (3) 結論 (PRISMA checklist #26)

アンセリンを50mg/日以上摂取することにより、尿酸値が高め（尿酸値5.5～7.0mg/dL）の者の尿酸値を低下させる作用が認められた。採用文献の対象者は、日本人の健常成人であり、本品が想定する対象者と一致していた。

本研究レビューの結果、アンセリンの摂取が尿酸値低下作用を有することは肯定的な科学的根拠を有しており、表示しようとする機能性として「本品にはアンセリンが含まれます。アンセリンには尿酸値が高め（尿酸値5.5～7.0mg/dL）の方の尿酸値を低下させるのに役立つ機能があることが報告されています。」は適切であると考えられた。

### 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 (PRISMA checklist #27)

本研究レビューは、国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構の資金で、(公財)日本健康・栄養食品協会の職員が実施した。

### 各レビューワーカーの役割 (PRISMA checklist #27)

役割： 研究レビューの実施（文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成）

担当： (公財)日本健康・栄養食品協会のレビューワーカー3名（レビューワーカーA、レビューワーカーB、レビューワーカーC）

役割： 研究レビューの実施（研究レビューの総合評価）

担当： 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構）の農林水産物機能性評価委員会（農学、薬学、栄養学、統計学等に係る各分野の学識経験者6名）

### 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。