

別紙様式（V）-3 【添付ファイル用】

表示しようとする機能性の科学的根拠に関する補足説明資料

1. 製品概要

商品名	マッタンサーモ
機能性関与成分名	モノグルコシルヘスペリジン
表示しようとする機能性	本品にはモノグルコシルヘスペリジンが含まれます。モノグルコシルヘスペリジンには、寒い季節や強い冷房により減少した末梢（手・足の指先）の血流を正常に整え、末梢（手・足の指先）の体温の低下を軽減する機能があることが報告されています。

2. 補足説明

1) 研究レビューの対象として臨床試験の対象者「冷え症状を訴える女性」が疾病罹患者に該当しない理由について説明します。

- ・冷えとは、わが国では古くから腰や足というような身体の一定の部分だけが、特に冷たく感ずる場合をいう^[1]。西洋医学では疾病として扱われず、不定愁訴の1つに過ぎないと考えられている^[2]。
- ・近年、女性を中心に冷えを訴える人が増加しており、その割合は女性の半数と言わされている^{[3][4]}。また、冷えの原因は明確にはなっていないが、末梢の循環不全^[5]や、自律神経活動の低下^{[1][6]}などが原因と考えられている。食や生活習慣と関連のあることも報告されている^[7]。
- ・モノグルコシルヘスペリジンの研究レビューにおいて、文献検索および評価により該当したのは1件のRCT研究と1件のNRCT研究であった。対象者は、いずれも医師により疾病を判断されたのではない。また、前述のとおり、冷えには広くコンセンサスの得られた診断基準は存在せず、対象者は医学的な診断基準に基づいて冷え症と診断された者でもない。1例（吉谷ら）^[8]では、冷えに関するアンケート調査を健常者である被験者自身が記入し、該当した項目の多かった者を対象とした。また、もう1例（Takumiら）^[9]では、冷えに関するスクリーニングを行わず、健常女性を対象にした。

以上より、研究レビューの対象者は疾病罹患者には該当しないと考える。

2) 末梢（手・足の指先）の「血流」は容易に測定可能な体調の指標に当たる

別紙様式（V）-3 【添付ファイル用】

ことを説明します。

- ・近年は、レーザードップラー方式により、非侵襲的にリアルタイムで血流を測定する機器が医療機関、研究機関向けのみではなく一般生活者向けにも販売されている。血流は容易に測定することが可能である。
- ・末梢（手・足の指先）の血流量が減少すると、皮膚表面温度が低下し冷えを感じるようになる。冷えを感じている者は、冷えによる苦痛を有していることが報告されている。さらに、食や生活習慣を工夫することで冷えの苦痛を予防し、生活の質を向上させることも提案されている^[10]。

以上より、末梢（手・足の指先）の血流は容易に測定可能であり、体調の指標に当たると考えられる。

- [1]長谷川直義. 冷え性. からだの科学. 103. 23-27 (1982).
- [2]石野尚吾. 冷え症と漢方. 産婦人科治療. 67. 402 - 404(1993).
- [3]村田高明, 大川 渡, 佐藤広隆, 萬 秀憲. 難治の冷え性に対するイチョウ 緑葉エキス配合人工炭酸ガス浴剤の効果. 日本生気象学会雑誌 32. 135-41 (1995).
- [4]定方美恵子, 佐藤 悅, 村山ヒサエ. 女性の冷え性の実態と冷房使用・食生活の関係一年代的特徴を中心に. 新潟大学医療技術短期大学紀要 6. 47-58 (1997).
- [5]高取明正, 岡田博之, 関場 香, 谷崎勝朗. サーモグラフィーによる冷え症の病態生理学的検討. 環境病態研報告 61. 46-54 (1990).
- [6]近藤正彦, 岡村 靖. 冷え性の病態に関する統計学的考察. 日本産科婦人科学会雑誌 39, 2000-2004 (1987).
- [7]山王丸靖子, 秋山 隆, 沼尻幸彦, 寺尾 哲、和田政裕. 若い女性の冷えと食および生活習慣との関連. 日本食生活学会誌 26, 197-204 (2016).
- [8]吉谷佳代, 南利子, 宅見央子, 鏡 義昭, 白石浩壯, 米谷 俊. 冷えを訴える女性に及ぼす酵素処理ヘスペリジンの効果. 日本栄養・食糧学会誌 61, 233-239. (2008).
- [9] H. Takumi, N. Fujishima, K. Shiraishi, Y. Mori, A. Ariyama, T. Kometani, S. Hashimoto and T. Nadamoto: Effects of alpha-glucosylhesperidin on the peripheral body temperature and autonomic nervous system. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74, 707-715 (2010).
- [10]嵯峨端花, 今井美和. 女性第製の冷えの苦痛とその要因の検討. 石川看護雑誌 9. 91-99. (2012).

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：モノグルコシルヘスペリジンが周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流を正常に整える、および周りの温度低下による末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下を軽減する効果に関する研究レビュー（システムティックレビュー）

商品名：マッタンサーモ

機能性関与成分：モノグルコシルヘスペリジン

表示しようとする機能性：

本品にはモノグルコシルヘスペリジンが含まれます。モノグルコシルヘスペリジンには、寒い季節や強い冷房により減少した末梢（手・足の指先）の血流を正常に整え、末梢（手・足の指先）の体温の低下を軽減する機能があることが報告されています。

作成日：2017年11月1日

届出者名：株式会社ディーエイチシー

抄 錄

【目的】健常な日本人に対して、モノグルコシルヘスペリジンを含んだ食品を摂取した場合と、モノグルコシルヘスペリジンを含まない食品を摂取した場合で、周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流を正常に整える、または周りの温度低下による末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下を軽減する効果があるかを評価した。体温は部位によって異なり、大別すると深部体温（核温）と末梢体温（体表温）に分けられる。一般的に末梢体温（体表温）の測定は手などの皮膚表面温度（皮膚温）を測定することであり、末梢体温（体表温）と皮膚表面温度（皮膚温）は相関関係にある。よって、末梢体温の低下を軽減することは皮膚表面温度の低下を軽減することとほぼ同義と考えられる。

【方法】The Cochrane Central Register of Controlled Trials、PubMed、JDreamIII（JSTPlus・JMEDPlus・JST7580）、UMIN-CTR の各データベースを用いて関連研究を検索した。研究の適格基準は、ヒト試験であること、モノグルコシルヘスペリジンの末梢（手・足の指先）の血流または末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度への影響を評価している研究であること、一次研究の報告であることとした。そして、研究の参加者は健常な日本人または日本人に外挿可能と考え得るヒトであること、介入はモノグルコシルヘスペリジン配合食品またはモノグルコシルヘスペリジンそのものの経口摂取であり、かつモノグルコシルヘスペリジンの効果を検証するにふさわしいプラセボが設定されていること、アウトカムとして末梢（手・足の指先）の血流および末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度を評価した研究を対象とした。末梢（手・足の指先）の血流および末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度のアウトカムはそれぞれ独立して文献検索と評価を行った。レビューA、Bが独立して関連研究の検索、データ抽出および研究の質の評価、エビデンス総体の評価を行い、結

果に相違点等があれば両者の間で協議した。解決が困難な場合はレビューワーC が仲裁した。各研究の定量的統合は行わず定性的な統合、評価を行った。

【結果】 文献検索および評価の結果 2 例の RCT 研究が該当した。1 例はモノグルコシルヘスペリジン (178mg) の単回摂取、および継続摂取 (178mg/日) のどちらにおいてもプラセボに対して冷却負荷 (15°C、1 分間) 後の手指先における皮膚表面温度の低下が有意に抑えられ、皮膚血流量についても有意に増加した。もう 1 例は健常者 (69%が冷え症を自覚する) にモノグルコシルヘスペリジン (500mg) を単回摂取させた場合、プラセボに比べて有意に指先と足のつま先の皮膚表面温度を高く維持することが認められた。さらにモノグルコシルヘスペリジン (500mg) を含む飲料 (60°C) を摂取させ、やや肌寒く感じられる部屋 (22°C) に滞在させた場合、末梢の血流量の低下および皮膚表面温度の低下を有意に軽減する効果も認められた。これら 2 例の RCT 研究をまとめてアウトカムについてそれぞれ評価すると、周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流を正常に整える効果はエビデンスの強さが中 (B)、周りの温度低下による末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下を軽減する効果もエビデンスの強さが中 (B) であった。

【結論】 モノグルコシルヘスペリジンを 178mg～500mg/日摂取すると、周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流を正常に整え、周りの温度低下による末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下を軽減する効果があると結論づけた。

1. はじめに

(1) 冷えについて

近年、女性を中心に冷えを訴える人が増加しており、その割合は女性の半数以上と言われている^{[1][2]}。冷え（いわゆる冷え症、疾病に該当しないもの）は、末梢の循環不全^[3]や、自律神経活動の低下^{[4][5]}などが原因と考えられている。末梢循環不全の発症部位としては、足部、手部に冷えを訴える人が多く、末梢の血液循環不全の改善が大きな課題である^{[6][7]}。

(2) ヘスペリジンとは

ヘスペリジンは、柑橘類の皮部に多く含まれるフラボノイドで、血管壁を柔軟にし、血管透過性を改善する作用をもち、いわゆるビタミン P と呼ばれている^[8]。また、漢方薬の陳皮の成分でもあり、生理機能として、末梢血管強化作用や高脂血症抑制作用などが報告されている^{[9][10]}。冷えに対する機能も報告されてはいるが、これまでそれらの報告のシステムティックレビューはされていなかった。

(3) モノグルコシルヘスペリジンとは

ヘスペリジンには、上記のような効能が知られているが、水への溶解性が低いためその使用用途は限定されていた。モノグルコシルヘスペリジンは、ヘスペリジンにサイクロデキストリン合 成酵素でグルコースを付加し、溶解性を著しく向上させたものである。溶解性の高い酵素処理ヘスペリジンは、消化管内で不溶化せず、高い生体吸収性を示すことが、細胞、ラット、ヒトを用いた試験で確認されている^{[11][12][13]}。

(4) 本研究レビューの目的

本研究レビューの目的は、健常者に対し、モノグルコシルヘスペリジンを配合した食品と、モ

ノグルコシルヘスペリジンを含まない食品（プラセボ）を摂取した場合で、①周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流を正常に整える効果があるかどうか、②周りの温度低下により末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下を軽減する効果があるかどうか、を評価することである。評価対象とする研究デザインは、無作為化比較試験（RCT）あるいはこれに準じる形のプラセボ比較試験とした。①と②を評価するにあたり、独立に文献検索とエビデンスの質評価、エビデンス総体の評価を実施し、第4章で考察する。

2. 方法

(1) プロトコールと登録

本研究レビューを行うにあたり、事前にレビュープロトコールを設定した。プロトコールのデータベース等への事前登録は行わなかった。

(2) レビュー対象とする文献の適格基準

① 対象文献の選択基準

研究の適格基準として、以下を設定した。対象研究は、1次研究であって、無作為化比較試験（RCT）またはこれに準じる研究として準無作為化比較試験および非無作為化比較試験とした。研究の参加者として健常な日本人または日本人に外挿可能と考えうるヒトを、介入としてモノグルコシルヘスペリジンを配合した食品の経口摂取を、対照としてモノグルコシルヘスペリジン単独の効果を検証するにふさわしいプラセボが設定されていることを、アウトカムとして(a) 周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流を正常に整える効果があるかどうか、(b) 周りの温度低下による末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下を軽減する効果があるかどうか、を評価していることを対象研究としての選択条件とした。(a) と (b) は独立して対象文献の調査を行った。すなわち、(a) と (b) の因果関係は考察しないこととし、それぞれを別個のアウトカムとして、2つの文献調査を実施した。

② 対象文献の除外基準

健常者以外のヒトを対象としていることが明らかである研究、明らかに日本人には外挿できないヒトを対象とした研究、オープン試験は除外対象とした。また、総説など1次研究でないもの、学会発表抄録や講演集などの研究報告として十分に詳細が記載されているとはみなされない報告文献についても除外することとした。

(3) 対象文献の検索の情報源と検索（→別紙様式(V)-5）

① 情報源

検索における情報源としては PubMed、The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus+JST7580)および UMIN-CTR の各データベースを用いた。対象期間はデータベースにある 2015 年までのすべての期間とした。検索は各データベースとともに 2015 年 11 月 2 日に行った。

② 検索式

用いた検索式は別紙様式(V)-5 に示した。

(4) 対象とする文献の選択・収集プロセス（→別紙様式(V)-6、別紙様式(V)-7、別紙様式(V)-

8)

研究の選択プロセスとして、まず2人のレビューワーA、Bが独立してデータベース検索および引用文献の収集を行い、得られた文献を統合して一次スクリーニングの対象とした。一次スクリーニングでは2人のレビューワーA、Bが共同で表題および抄録を確認し、明らかに選択基準を満たさないものを除外した。これら文献については除外文献リスト（別紙様式(V)-8）には含めないこととした。

1次スクリーニングを通過した文献については本文を入手し、レビューワーA、Bが共同で2次スクリーニングを行った。2次スクリーニングでは本文全体を精読し、選択基準に合致し、除外基準に該当しないかどうかを判断した。必要な場合には論文の著者にも連絡をとった。採用された文献は別紙様式(V)-7に示した。除外対象となった文献は、その論文の著者・掲載雑誌・タイトルと、除外理由を別紙様式(V)-8にまとめた。未報告研究は見つからなかった（別紙様式(V)-9）。

（5）採用文献のデータ項目（→別紙様式(V)-7）

最終的に研究レビューに採用した文献はa) 筆頭著者名、b) 掲載雑誌、c) 論文タイトル、d) 研究デザイン（RCT等）、e) PICO又はPECO、f) セッティング（研究実施機関等）、g) 対象者特性（健康状態・人種・年齢・n数）、h) 介入（被験食の種類・摂取量・摂取タイミング・期間等）、i) 対照（プラセボ、その他）、j) 解析方法（ITT・FAS・PPS等の別）、k) 主要アウトカム、l) 副次アウトカム、m) 参加者の健康への害の記載の有無、n) 査読の有無についてリスト化し、別紙様式(V)-7に記載した。

（6）各研究レビュー採用論文の質の評価方法（→別紙様式(V)-11a）

各研究レビュー採用論文の質の評価は2人のレビューワーA、Bが独立して行い、結果に相違点等があれば両者の間で協議した。また解決が困難な場合はレビューワーCが仲裁した（別紙様式(V)-11a）。

①バイアスリスクの評価

2人のレビューワーA、Bが独立して個別の研究をアウトカムごとに分類・整理した。そしてそれぞれの研究のバイアスリスクの評価として、選択バイアス（ランダム化、割付の隠蔽）、盲検性バイアス（参加者、評価者）、症例減少バイアス（解析方法、不完全アウトカム報告）、選択的アウトカム報告、他のバイアスについて評価した。それぞれの項目の評価法と結果の分類については、以下の基準に沿って項目ごとに高(-2)、中/疑い(-1)、低(0)の3段階、まとめは高(-2)、中(-1)、低(0)の3段階で評価した。

・ランダム化…コンピューターによる乱数表を用いた場合「低」、出生日、個人ID試験登録日の偶数・奇数の別等により割付を行った場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価した。

・割付の隠蔽…中央登録等により、臨床試験の参加者と実施者の両方が割付を予測できなかつた場合「低」、完全に隠蔽されていない場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価した。

・盲検性バイアス（参加者）…臨床試験の参加者と関係者への盲検化が確保されていた場合や不十分な盲検化でもアウトカムへの影響が低いと判断される場合「低」、アウトカムへの影響が懸念される場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価した。ただし、

精神作用についてのアウトカムを評価するにあたり、参加者に摂取内容が知らされた場合のアウトカムへの影響が非常に大きいため、参加者への盲検性の記載が全く無いものについては、「高」と評価した。

・盲検性バイアス（アウトカム評価者）…盲検化が確保されていた場合や不十分な盲検化でもアウトカムへ評価の影響が低いと判断される場合「低」、アウトカム評価への影響が懸念される場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価した。

・例数減少バイアス…アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で同様と判断される場合「低」、アウトカムデータの欠損数及び理由が介入群・対照群で不均衡な場合や、割付けられた介入からかなりの離脱が生じた試験で元の割付ではなく実際に行われた介入を基に解析を行った場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価した。

・選択的アウトカム報告に係るバイアス…研究計画書や研究計画の事前登録に記載された主要および副次アウトカムについて、研究計画どおりの方法で全て解析・報告されている場合「低」、あらかじめ指定されていた主要アウトカムの全てが報告されていない場合やあらかじめ指定されていない測定方法、解析方法などを用いて報告されている場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価した。

・その他のバイアス…利益相反の影響など、上記以外のバイアス要因がないと思われる場合「低」、利益相反や研究デザインに関連する潜在的なバイアスがあると思われる場合、不正が疑わされている場合、その他何らかの問題がある場合「高」、論文において関連の記載が不十分だった場合「不明」と評価した。

② 各アウトカムの要約尺度

各アウトカムの主な要約尺度としては、平均差（Mean difference; MD）または標準化平均差（SMD; Standardized mean difference）を用いた。介入群及び対照群のアウトカム値が表もしくは本文中に記載されていない場合には、グラフから値を読み取り、評価した。有意水準は原則的に0.05未満を効果ありと判断した。

（7）エビデンス総体の評価方法（→別紙様式(V)-13a）

エビデンス総体の評価は2人のレビュワーA、Bが独立して行い、結果に相違点等があれば両者の間で協議した。また解決が困難な場合はレビュワーCが仲裁した（別紙様式(V)-13a）。

① 結果の統合と評価

エビデンス総体の評価は各アウトカムについて得られた研究を定性的に統合し、エビデンス総体の評価を行った。

具体的には、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不正確性、その他（出版バイアスなど）の各項目について、以下の基準に沿って高（-2）、中/疑い（-1）、低（0）の3段階で評価し、最終的なエビデンスの強さはアウトカム指標ごとに強（A）、中（B）、弱（C）、非常に弱（D）の4段階で評価した。RCTのみでまとめられたエビデンス総体の評価は強（A）の初期評価を与え、GRADE（<http://www.gradeworkinggroup.org/>）の評価方法を参考にしてエビデンスの強さを下げる項目の評価を加えて最終的な評価を決定した。

② 全研究のバイアスリスク・非直接性・非一貫性・不正確性等の評価

a) バイアスリスク…個々の研究のバイアスリスクを総合的に評価した。採用文献の試験方法の妥当性を考慮した上で、「高」が最も多ければ総体として「高」、3段階の評価が同程度混在していれ

- ば「中」、「低」が最も多ければ総体として「低」とした。
- b) 非直接性…個々の研究の非直接性を総合的に評価した。「高」が最も多ければ総体として「高」、3段階の評価が同程度混在していれば「中」、「低」が最も多ければ総体として「低」とした。
 - c) 非一貫性…個々の研究の効果の程度を有意差の有無より「効果あり」または「効果なし」の二値的基準で判断し、「効果あり」または「効果なし」の研究が多数を占めほぼ一貫している場合、非一貫性は「低」、「効果あり」または「効果なし」のどちらか一方の研究が他方に優れば非一貫性は「中」、「効果あり」と「効果なし」の研究がほぼ同数であれば非一貫性は「高」とした。
 - d) 不精確性…個々の研究の予定症例数が達成されたかどうかを判断し、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていれば「低」、半数程度の研究で予定症例数が達成されていれば「中」、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていなければ「高」とした。なお、予定症例数が不明な場合でも、有意差が検出できているなど症例数が十分であると判断されれば予定症例数が達成されているとみなした。
 - e) 出版バイアス…Funnel plot による評価を行う。Funnel plot が行えない場合は不明とした。

③ 定量的評価・追加的解析の有無について

本研究レビューでは定性的な評価のみを行い、定量的統合（メタアナリシス）や追加的解析（感度分析、サブグループ解析、メタ回帰等）は行わなかった。

3. 結果

（1）対象研究の選択と特性（→別紙様式(V)-6、別紙様式(V)-7、別紙様式(V)-8）

研究の選択に関し、スクリーニングの各段階での件数および除外理由を別紙様式(V)-6 のフローチャートおよび別紙様式(V)-8 に示した。最終的にデータの定性的統合に用いた論文数は機能性(a) 周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流量を正常に整える効果、(b) 周りの温度低下による末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下の軽減とともに 2 報であった。各研究について抽出したデータは別紙様式(V)-7 に示した。

（2）研究内のバイアスリスクと個別の研究の質の評価結果（→別紙様式(V)-11a）

各研究におけるバイアスリスク、非直接性の評価結果および介入群、対照群の効果データをアウトカム別にまとめ、別紙様式(V)-11a に示した。

（3）全研究のバイアスリスクと評価（→紙様式(V)-13a）

アウトカムごとにバイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確性、その他（出版バイアスなど）の各項目を評価し、さらに介入群、対照群の効果データをエビデンス総体の評価を行った結果を別紙様式(V)-13a に示した。

4. 考察

4-1. モノグルコシルヘスペリジンの周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流を正常に整える効果について

（1）エビデンスの要約（→別紙様式(V)-14）

1 例の RCT 試験と 1 例の NRCT 試験の研究例があった。アウトカムとしては周りの温度低下により低下した末梢（手の指先）の血流の回復速度、周りの温度低下により減少する末梢（手・足

の指先) の血流の低下速度がそれぞれ 1 例得られた。どちらも、周りの温度低下により減少する末梢 (手・足の指先) の血流を正常に整える効果を評価していると判断した。

<バイアスリスク>

いずれも選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明であった。いずれも観察者・評価者と被験者へのサンプルの盲検性が確保されていることが明記されており、盲検性バイアスのリスクは低かった。全被験者のデータが解析されており、症例減少バイアスは低リスクであった。その他のバイアスについては、いずれも届出者と試験実施機関との利益相反によるバイアスリスクの可能性があると判断した。また 1 例 (吉谷ら 2008) については観察者・評価者、被験者が全て、試験品提供企業の社員のみの実施でありリスク高 (-2) と判断した。これらの評価から、バイアスリスクについて 1 例 (吉谷ら 2008) を高 (-2)、もう 1 例 (Takumi ら 2010) を中 (-1) と判断した。

バイアスリスクの高い研究例 (吉谷ら 2008) の結果が、よりバイアスリスクの低い、より新しい研究例 (Takumi ら 2010) において再現していると考えられることから、吉谷ら 2008 の研究例のバイアスリスクのアウトカムへの影響は限定的と考えられた。これら総合的に判断し、バイアスリスクは中程度 (-1) とした。

<非直接性>

被験者はいずれも日本人の健康な者であったが、どちらも女性に限定されているため、対象の非直接性のリスクを中程度 (-1) とした。

冷えを訴える人は、女性に多いと言われているため、本機能性を利用する対象者の大部分は女性であると予想される。男性にも冷えを訴える人がいることが知られているが、男性を対象とした冷えについての研究はほとんどなく、またこれまで男性と女性での冷えの性差の報告もない。本レビューを実施した時点では、女性のみの研究例で、本機能性を利用する大部分の健康な者への効果があると考える。今後、性差の研究例が出てきた際には、レビュー内容の見直しが必要である。

なお、1 例 (Takumi ら 2010) では 18~19 歳の被験者が含まれる。しかし、① ヘルシンキ宣言において被験者の同意を必要とする中で、医学においては 18 歳以上を同意能力ありとすることもあり、本試験もその考えのもとに滋賀県立大学倫理委員会の承認を得て試験されていること、② 冷えについて、女子学生 642 名 (18.9 ± 0.6 歳) を調査した論文^[6]では、半数が冬季の冷えの苦痛を感じたことがあるなど、健常者が一般に感じる主訴として基本的に成年者と同様であることから、これら被験者を含んでも成人への機能性を評価することに対するバイアスリスクは低いと判断した。

介入、対照はいずれもリサーチクエスチョンと同一のモノグルコシルヘスペリジン、プラセボであった。プラセボはモノグルコシルヘスペリジン以外の成分が同一であり、また摂取時にモノグルコシルヘスペリジンの有無が知覚しにくい香料が添加されており、問題ないと判断した。

総合的に判断し、いずれも非直性のリスクは中程度 (-1) と判断した。

<不精確性>

不精確性はいずれの研究例も有意差の確認できる症例数を達成しており、低い (0) と判断した。

<非一貫性>

非一貫性はいずれの研究例もプラセボに対して有意に周りの温度低下により減少する末梢 (手・足の指先) の血流を正常に整える効果が確認されており、低い (0) と判断した。

<その他のリスク>

いずれの研究例も出版バイアスについて不明であるため、中程度 (-1) のリスクがあると判断した。

(2) アウトカム及び研究レビューレベルでの限界

①アウトカムの限界

アウトカムとして、1例（吉谷ら 2008）では、周りの温度低下により低下した末梢（手の指先）の血流の上昇速度、もう1例（Takumi ら 2010）では周りの温度低下に伴う末梢（手・足の指先）の血流の低下速度を採用している。どちらのアウトカムも、モノグルコシルヘスペリジンが末梢（手・足の指先）の血流を、冷却負荷前の状態に近づける効果で説明できると考えられた。以上より、どちらも周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流を正常に整える効果を有すると判断した。

②各研究の限界

<バイアスリスク>

採用した2例の研究両方でランダム化および割付の隠蔽、研究計画で示された報告すべきアウトカムが詳細に記述されておらず、バイアスリスクが疑われたが、二重盲検性は保たれていることは明示しており、選択バイアスリスクおよび選択的アウトカム報告リスクを中程度 (-1) と判断した。

また、すべての研究でクロスオーバーデザインの試験を行っており、効果の持ち越しの可能性がある。1例（吉谷ら 2008）では、ウォッシュアウト期間1か月設けており、2回目の試験においてプラセボのアウトカム（皮膚表面温度の回復）が1回目と差のないことを確認しており、リスクは低いと判断される。一方で、もう1例（Takumi ら 2010）では、被験者（女性）の月経周期を考慮して試験計画が立てられていることから、同様のウォッシュアウト期間が設定されていたと類推されるが、その期間が明示されておらず持ち越しのリスクは否定できない。

1例（吉谷ら 2008）では、論文の著者、試験の実施場所および被験者が全て試料提供企業内で実施されており、その他のバイアスリスクが高い (-2) と判断した。一方で、もう1例（Takumi ら 2010）のその他のバイアスリスクは、著者に試料提供企業の社員が含まれていること、統計の等分散性検定が不明な点などからその他のバイアスリスクは中程度 (-1) と判断した。

<非直接性>

いずれの研究例も被験者が女性に限定されていた。採用した研究例では男性への影響は不明であるため、対象者の非直接性のリスクを、どちらも中程度 (-1) と判断した。一方、介入、対照、アウトカムの非直接性は低い (0) と判断した。総合的に非直接性は低い (0) と判断した。

<非一貫性>

採用した2例の研究両方で、プラセボと比較して有意差のある結果が得られており、非一貫性のリスクは低い (0) と判断した。

<その他のリスク>

いずれの研究例も出版バイアスについて不明であるため、中程度 (-1) のリスクがあると判断した。

③研究レビューレベルの限界

レビューレベルの限界に関しては、出版バイアスが不明であり、効果の認められなかった研究

が報告されていないリスクがあった。また、効果があったとする研究では 178～500mg/日のモノグルコシルヘスペリジンを摂取していたが、この範囲外のモノグルコシルヘスペリジンを摂取する場合の効果については明確になっていないことに注意が必要である。

（3）結論

以上より、研究例が 2 例と少ないものの、どちらも 178mg/日以上のモノグルコシルヘスペリジンを摂取することにより周りの温度低下により減少する末梢（手・足の指先）の血流を正常に整える効果について、中程度（B）のエビデンスがあると判断された。

4-2. モノグルコシルヘスペリジンの周りの温度低下による皮膚表面温度の低下の軽減効果について

（1）エビデンスの要約（→別紙様式(V)-14）

1 例の RCT 試験と 1 例の NRCT 試験の研究例があった。アウトカムとしては周りの温度低下により低下した末梢（手の指先）の皮膚表面温度の上昇速度、周りの温度低下による末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下速度がそれぞれ 1 例得られた。どちらも、周りの温度低下による末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下の軽減効果を評価していると判断した。

＜バイアスリスク＞

いずれも選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明であった。いずれも観察者・評価者と被験者へのサンプルの盲検性が確保されていることが明記されており、盲検性バイアスのリスクは低かった。全被験者のデータが解析されており、症例減少バイアスは低リスクであった。他のバイアスについては、いずれも届出者と試験実施機関との利益相反によるバイアスリスクの可能性があると判断した。また 1 例（吉谷ら 2008）については観察者・評価者、被験者がすべて試験品提供企業の社員のみの実施でありリスク高（-2）と判断した。これらの評価から、バイアスリスクについて 1 例（吉谷ら 2008）を高（-2）、もう 1 例（Takumi ら 2010）を中（-1）と判断した。

バイアスリスクの高い研究例（吉谷ら 2008）の結果が、よりバイアスリスクの低い、より新しい研究例（Takumi ら 2010）において再現していると考えられることから、吉谷ら 2008 の研究例のバイアスリスクのアウトカムへの影響は限定的と考えられた。これら総合的に判断し、バイアスリスクは中程度（-1）とした。

＜非直接性＞

被験者はいずれも日本人の健康な者であったが、どちらも女性に限定されているため、対象の非直接性のリスクを中程度（-1）とした。

冷えは、女性に多いと言われているため、本機能性を利用する対象者の大部分は女性であると予想される。男性にも冷えを訴える人がいることが知られているが、男性を対象とした冷えについての研究はほとんどなく、またこれまで男性と女性での冷えの性差の報告もない。本レビューを実施した時点では、女性のみの研究例で、本機能性を利用する大部分の健康な者への効果があると考える。今後、性差の研究例が出てきた際には、レビュー内容の見直しが必要である。

なお、1 例（Takumi ら 2010）では 18～19 歳の被験者が含まれる。しかし、① ヘルシンキ宣言において被験者の同意を必要とする中で、医学においては 18 歳以上を同意能力ありとすることもあり、本試験もその考え方とともに滋賀県立大学倫理委員会の承認を得て試験されていること、②

冷えについて、女子学生 642 名 (18.9 ± 0.6 歳) を調査した論文^[6]では、半数が冬季の冷えの苦痛を感じたことがあるなど、健常者が一般に感じる主訴として基本的に成年者と同様であることから、これら被験者を含んでも成人への機能性を評価することに対するバイアスリスクは低いと判断した。

介入、対照はいずれもリサーチクエスチョンと同一のモノグルコシルヘスペリジン、プラセボであった。プラセボはモノグルコシルヘスペリジン以外の成分が同一であり、また摂取時にモノグルコシルヘスペリジンの有無が知覚しにくい香料が添加されており、問題ないと判断した。

総合的に判断し、いずれも非直接性のリスクは中程度 (-1) と判断した。

<不精確性>

不精確性はいずれの研究例も有意差の確認できる症例数を達成しており、低い (0) と判断した。

<非一貫性>

非一貫性はいずれの研究例もプラセボに対して有意に軽減効果が確認されており、低い (0) と判断した。

<その他のリスク>

いずれの研究例も出版バイアスについて不明であるため、中程度 (-1) のリスクがあると判断した。

(2) アウトカム及び研究レビューレベルでの限界

①アウトカムの限界

アウトカムとして、1 例 (吉谷ら 2008) では、周りの温度低下により低下した末梢 (手の指先) の皮膚表面温度の上昇速度、もう 1 例 (Takumi ら 2010) では周りの温度低下に伴う末梢 (手・足の指先) の皮膚表面温度の低下速度を採用している。どちらのアウトカムも、モノグルコシルヘスペリジンが末梢 (手・足の指先) の皮膚表面温度を、冷却負荷前の状態に近づける効果で説明できると考えられた。以上より、どちらも周りの温度低下による末梢 (手・足の指先) の皮膚表面温度の低下を軽減したと判断した。

②各研究の限界

<バイアスリスク>

採用した 2 例の研究両方でランダム化および割付の隠蔽、研究計画で示された報告すべきアウトカムが詳細に記述されておらず、バイアスリスクが疑われたが、二重盲検性は保たれていることは明示しており、選択バイアスリスクおよび選択的アウトカム報告リスクを中程度 (-1) と判断した。

また、すべての研究でクロスオーバーデザインの試験を行っており、効果の持ち越しの可能性がある。1 例 (吉谷ら 2008) では、ウォッシュアウト期間 1 か月設けており、2 回目の試験においてプラセボのアウトカム (皮膚表面温度の回復) が 1 回目と差のないことを確認しており、リスクは低いと判断される。一方で、もう 1 例 (Takumi ら 2010) では、被験者 (女性) の月経周期を考慮して試験計画が立てられていることから、同様のウォッシュアウト期間が設定されていたと類推されるが、その期間が明示されておらず持ち越しのリスクは否定できない。

1 例 (吉谷ら 2008) では、論文の著者、試験の実施場所および被験者が全て試料提供企業内で実施されており、その他のバイアスリスクが高い (-2) と判断した。一方で、もう 1 例 (Takumi ら 2010) のその他のバイアスリスクは、著者に試料提供企業の社員が含まれていること、統計の等

分散性検定が不明な点などからその他のバイアスリスクは中程度（-1）と判断した。

＜非直接性＞

いずれの研究例も被験者が女性に限定されていた。採用した研究例では男性への影響は不明であるため、対象者の非直接性のリスクを、どちらも中程度（-1）と判断した。一方、介入、対照、アウトカムの非直接性は低い（0）と判断した。総合的に非直接性は中程度（-1）と判断した。

＜非一貫性＞

採用した2例の研究両方で、プラセボと比較して有意差のある結果が得られており、非一貫性のリスクは低い（0）と判断した。

＜その他のリスク＞

いずれの研究例も出版バイアスについて不明であるため、中程度（-1）のリスクがあると判断した。

③研究レビューレベルの限界

レビューレベルの限界に関しては、出版バイアスが不明であり、効果の認められなかった研究が報告されていないリスクがあった。また、効果があったとする研究では178～500mg/日のモノグルコシルヘスペリジンを摂取していたが、この範囲外のモノグルコシルヘスペリジンを摂取する場合の効果については明確になっていないことに注意が必要である。

（3）結論

以上より、研究例が2例と少ないものの、どちらも178mg/日以上のモノグルコシルヘスペリジンを摂取することにより周りの温度低下による末梢（手・足の指先）の皮膚表面温度の低下を軽減する効果について、中程度（B）のエビデンスがあると判断された。

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

レビューは江崎グリコ株式会社社員であり、レビューの資金は同社が負担している。

各レビューワーの役割

・レビューワーA

検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価、原稿の起草

・レビューワーB

検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価、

・レビューワーC

プロトコールの設定、レビューワーAおよびBの仲裁（検索、データ抽出、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価）

参考文献

[1] 定方美恵子、佐藤 悅、村山ヒサエ. 女性の冷え性の実態と冷房使用・食生活の関係－年代的特徴を中心に. 新潟大学医療技術短期大学紀要 6. 47-58 (1997).

[2] 村田高明、大川 渡、佐藤広隆、萬 秀憲. 難治の冷え性に対するイチョウ葉エキス配合人工炭酸ガス浴剤の効果. 日本生気象学会雑誌 32. 135-41 (1995).

[3] 高取明正、岡田博之、関場 香、谷崎勝朗. サーモグラフィーによる冷え症の病態生理学的検

- 討. 環境病態研報告 61. 46-54 (1990).
- [4] 長谷川直義. 冷え性. からだの科学 103, 23-27 (1982).
- [5] 近藤正彦, 岡村 靖. 冷え性の病態に関する統計学的考察. 日本産科婦人科学会雑誌 39, 2000-2004 (1987).
- [6] 宮本教雄, 青木貴子, 武藤紀久, 井奈波良一, 岩田弘俊. 若年女性における四肢の冷え感と日常生活の関係. 日本衛星学会雑誌 49, 1004-1011 (1995).
- [7] 青峰正裕, 大和孝子. 若年女性冷え症者における心電図と身体状況の特徴. 心電図 22, 10-15 (2002).
- [8] Rusznyak S, Szent-Gyorgyi A. Vitamin nature of flavones. *Nature* 138, 798 (1936).
- [9] Rati AB, Nath N, Chari SN. Action of vitamin P like compounds on lysosomal status in hypercholesterolemic rats. *Acta Vitaminol Enzymol* 5 255-261 (1983).
- [10] Monforte MT, Trovato A, Kirjavainen S, Forestieri AM, Galati EM, Lo Curto RB. Biological effects of hesperidin, a Citrus flavonoid (note II) hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. *Farmaco* 50 595-599 (1995).
- [11] Kim M, Kometani T, Okada S, Shimizu M. Permeation of hesperidin glycosides across Caco-2 cell monolayers via the paracellular pathway. *Biosci Biotechnol Biochem* 63 2183-2188 (1999).
- [12] Yamada M, Tanabe F, Arai N, Mitsuzumi H, Miwa Y, Kubota M, Chaen H, Kibata M. Bioavailability of glucosyl hesperidin in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 70 1386-1394 (2006).
- [13] Kometani T, Fukuda T, Kakuma T, Kawaguchi K, Tamura W, Kumazawa Y, Nagata K. Effects of α -glucosylhesperidin, a bioactive food material, on collagen-induced arthritis in mice and rheumatoid arthritis in humans. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 30 1-18 (2008).

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:マッタンサーモ

タイトル:モノグルコシルヘスペリジンの効果
リサーチクエスチョン:健常者が、モノグルコシルヘスペリジンを摂取すると、モノグルコシルヘスペリジンを摂取しない場合と比較して、周りの温度低下により減少する末梢(手・足の指先)の血流を正常に整えるか?または、周りの温度低下による末梢(手・足の指先)の皮膚表面温度の低下を軽減するか?
日付:2015/11/2
検索データベース:PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
検索者:レビューA、レビューB

#	検索式	文献数
1	"glucosyl hesperidin" [All Field] or "glycosyl hesperidin" [All Field] or "hesperidin glucoside" [All Field] or "hesperidin glycoside" [All Field] or "glucosyl vitamin P" [All Field] or "G- hesperidin" [All Field] or "glucosylhesperidin" [All Field]	30

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)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名: マッタンサーモ

タイトル:モノグルコシルヘスペリジンの効果
リサーチクエスチョン:健常者が、モノグルコシルヘスペリジンを摂取すると、モノグルコシルヘスペリジンを摂取しない場合と比較して、周りの温度低下により減少する末梢(手・足の指先)の血流を正常に整えるか?または、周りの温度低下による末梢(手・足の指先)の皮膚表面温度の低下を軽減するか?
日付:2015/11/2
検索データベース:JDream III (JST Plus + JMEDPlus + JST7580, http://jdream3.com/)
検索者:レビューA、レビューB

#	検索式	文献数
1	(糖転移ヘスペリジン) OR (ヘスペリジン配糖体) OR (酵素処理ヘスペリジン) OR (糖転移ビタミンP) OR (グルコシルヘスペリジン) OR (glucosyl hesperidin) OR (glycosyl hesperidin) OR (hesperidin glucoside) OR (hesperidin glycoside) OR (glucosyl vitamin P) OR (glucosylhesperidin)	181

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)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名:マッタンサーモ

タイトル:モノグルコシルヘスペリジンの効果
リサーチクエスチョン:健常者が、モノグルコシルヘスペリジンを摂取すると、モノグルコシルヘスペリジンを摂取しない場合と比較して、周りの温度低下により減少する末梢(手・足の指先)の血流を正常に整えるか?または、周りの温度低下による末梢(手・足の指先)の皮膚表面温度の低下を軽減するか?
日付:2015/11/2
検索データベース:Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search)
検索者:レビューA、レビューB

#	検索式	文献数
1	(glucosyl hesperidin) or (hesperidin glucoside) or (glycosyl hesperidin) or (hesperidin glycoside) (Word variations have been searched)	7

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

【閲覧に当たっての注意】

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

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:マッタンサーモ

タイトル:モノグルコシルヘスペリジンの効果

リサーチクエスチョン:健常者が、モノグルコシルヘスペリジンを摂取すると、モノグルコシルヘスペリジンを摂取しない場合と比較して、周りの温度低下により減少する末梢(手・足の指先)の血流を正常に整えるか?または、周りの温度低下による末梢(手・足の指先)の皮膚表面温度の低下を軽減するか?

日付:2015/11/2

検索データベース:UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)

検索者:レビューA、レビューB

#	検索式	文献数
1	ヘスペリジン	1
2	hesperidin	1
3	1 OR 2	1

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

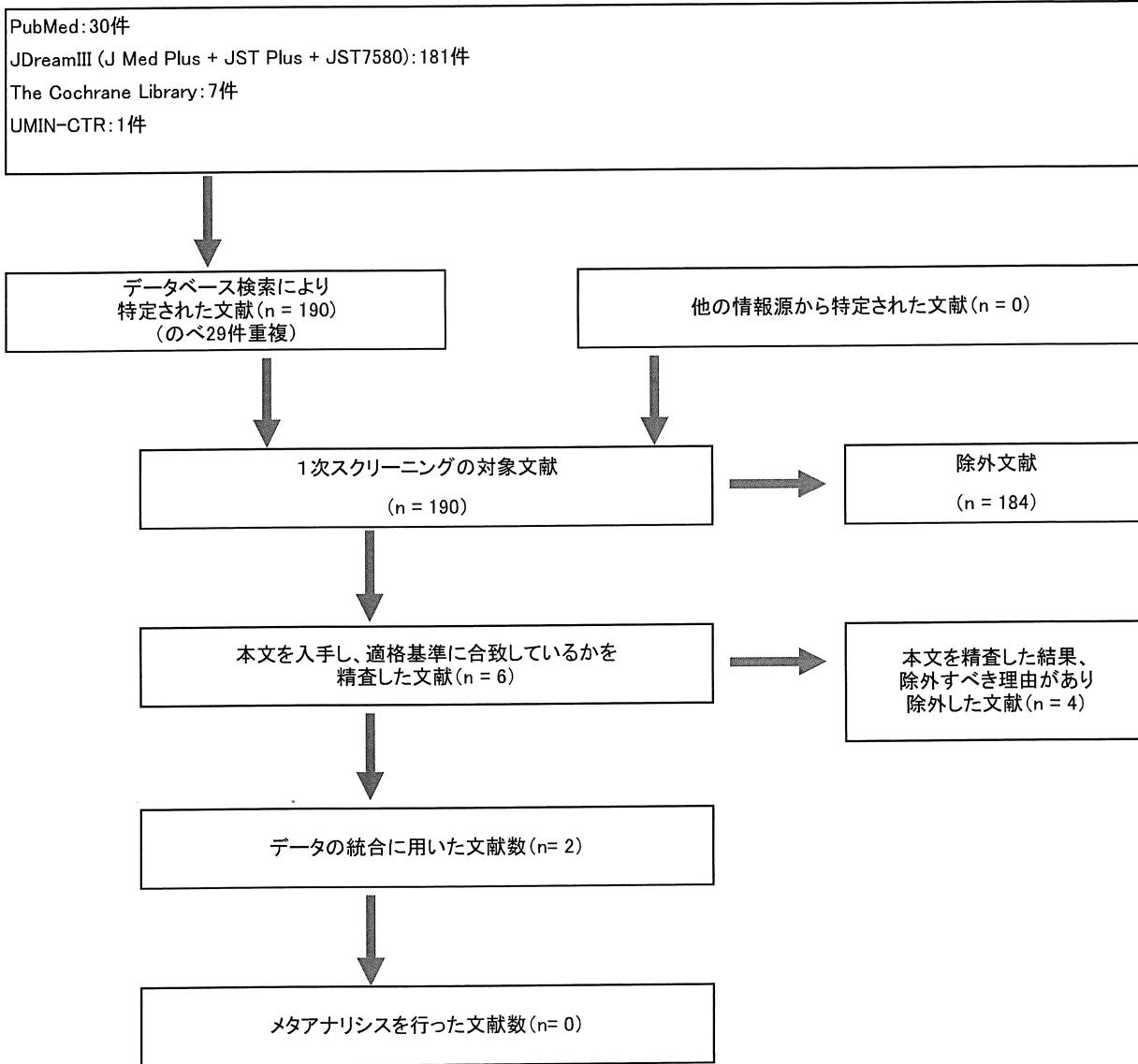
【閲覧に当たっての注意】

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:マツタナーサーモ



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)-7【様式例】添付ファイル用

採用文献リスト

商品名:マッタンサーモ

No.	著者名(海外の機関に属する者は、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究テーマ	PICO又はPECCO	介入(食品や機能性物質等)実施された場所(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 (性別、年齢、性別と性年齢等)	解析方法(IIT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	審査結果の有無	
1	吉谷佳代ら	日本栄養・食生活会誌 61, 233-239 (2008)	冷えを訴える女性に対する効果	[P]冷えを訴える女性 [I]モノノグルコシルヘスベリジンを 入れたハードカプセルの経口摂取 [C]プラセボ [O]皮膚表面温度、皮膚血流 量、血管幅変化量	プラセボ対照 二重盲検クロスオーバー試験	江崎グリコ株式会社 健康科学研究所	冷えを訴える健常日本人女性 11名 (身長:158.1±4.0 cm、体重:50.3±3.6 kg、体脂肪:23.6±2.5%、年齢:29.4±3.9歳)	モノノグルコシルヘスベリジン78mg を入れたハードカプセルを1日1錠、 経口摂取	FAS	・単回摂取時における、冷却負荷後 の手指先の皮膚表面温度および 皮膚血流量 ・7日間継続摂取 ・24時間経過後 における手指先の血管 の皮膚表面温度 および皮膚血流量 幅変化量	報告なし	
2	Takumi, H. et al.	Biosci. Biotechnol. Biochem. 74, 707-715 (2010)	Effects of α -glucosylhesperidin on the peripheral body autonomic nervous system	プラセボ対照 二重盲検クロスオーバー試験	江崎グリコ株式会社 健康科学研究所 滋賀県立大医学部 间文化学部 ・滋本病院(滋賀県)	<実験1> [P]健常者 [I]モノノグルコシルヘスベリジンを 入れたハードカプセル [C]プラセボ [O]皮膚表面温度	<実験1> 健常日本人女性 20名 (身長:159.2±5.6 cm、体重:52.6±5.0 kg、年齢:18~22歳)	<実験1> モノノグルコシルヘスベリジン江崎グリコ製 500 mg を入れたハードカプセルを1日1錠、 経口摂取	FAS	<実験2> 健常日本人女性 12名 (身長:158.8±4.6 cm、体重:52.2±4.3 kg、年齢:18~22歳)	<実験2> モノノグルコシルヘスベリジン江崎グリコ製 500 mg を入れた飲料(200 ml、60°C)を 1.5分以内に経口摂取	報告なし
						<実験3> [P]健常者 [I]モノノグルコシルヘスベリジンを 入れた37°Cの飲料 [C]プラセボ [O]心拍変動	<実験3> 健常日本人女性 11名 (身長:159.3±4.7 cm、体重:49.5±5.7 kg、年齢:18~22歳)	<実験3> モノノグルコシルヘスベリジン江崎グリコ製 500 mg を入れた飲料(100 ml、37°C)を 1.5分以内に経口摂取			有	

他の様式を用いる場合は、この表と同様である。

【開鑰に当たつての注意】
本シートは開鑰のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-9

未報告研究リスト

商品名：マッタンサーM

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)
(該当なし)				

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:マッタンサーモ

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	定方美恵子, 佐藤 悅, 村山ヒサエ. 女性の冷え性の実態と冷房使用・食生活の関係ー年代的特徴を中心に. 新潟大学医療技術短期大学紀要6. 47-58 (1997)
2	村田高明, 大川 渡, 佐藤広隆, 萬 秀憲. 難治の冷え性に対するイチョウ緑葉エキス配合人工炭酸ガス浴剤の効果. 日本生気象学会雑誌32. 135-41 (1995)
3	高取明正, 岡田博之, 関場 香, 谷崎勝朗. サーモグラフィーによる冷え症の病態生理学的検討. 環境病態研報告 61. 46-54 (1990)
4	長谷川直義. 冷え性. からだの科学103, 23-27 (1982)
5	近藤正彦, 岡村 靖. 冷え性の病態に関する統計学的考察. 日本産科婦人科学会雑誌 39, 2000-2004 (1987)
6	宮本教雄, 青木貴子, 武藤紀久, 井奈波良一, 岩田弘俊. 若年女性における四肢の冷え感と日常生活の関係. 日本衛星学会雑誌 49, 1004-1011 (1995)
7	青峰正裕, 大和孝子. 若年女性冷え症者における心電図と身体状況の特徴. 心電図 22, 10-15 (2002)
8	Rusznyak S, Szent-Gyorgyi A. Vitamin nature of flavones. Nature 138, 798 (1936)
9	Rati AB, Nath N, Chari SN. Action of vitamin P like compounds on lysosomal status in hypercholesterolemic rats. Acta Vitaminol Enzymol 5 255-261 (1983)
10	Monforte MT, Trovato A, Kirjavainen S, Forestieri AM, Galati EM, Lo Curto RB. Biological effects of hesperidin, a Citrus flavonoid(note II) hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. Farmaco 50 595-599 (1995)

11	Kim M, Kometani T, Okada S, Shimizu M. Permeation of hesperidin glycosides across Caco-2 cell monolayers via the paracellular pathway. Biosci Biotechnol Biochem 63 2183–2188 (1999)
12	Yamada M, Tanabe F, Arai N, Mitsuzumi H, Miwa Y, Kubota M, Chaen H, Kibata M. Bioavailability of glucosyl hesperidin in rats. Biosci Biotechnol Biochem 70 1386–1394 (2006)
13	Kometani T, Fukuda T, Kakuma T, Kawaguchi K, Tamura W, Kumazawa Y, Nagata K. Effects of α -glucosylhesperidin, a bioactive food material, on collagen-induced arthritis in mice and rheumatoid arthritis in humans. Immunopharmacol Immunotoxicol 30 1–18 (2008)

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)-1-1a【様式例添付ファイル用】
名論文の質評シート(臨床試験)

表示しようとする機能性 商品名:ツクンサーーム	本品にはモングルゴルヘルベリンが含まれます。モングルゴルヘルベリン え、寒・温感や強・弱冷感による手・足の先端の血流を常に整 ます。 対象:通常者 介入:モングルゴルヘルベリンの服薬 対照:プロガボの軟膏
----------------------------	---

*各項目の評価は“高(=2)”, “中(=1)”, “低(0)”, “低(-1)”, “低(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階
または“高”, “中”, “低”でエビデンス兆体に反映せざる。

アコタガム 周りの温度低下により減少する手指・手・足の指先の血流を正常に整える効果
各アコタガムごとに別紙にまとめる。

個別研究 研究コード	研究 デザイン	①選択バイアス ランダム 化	割り付けの 偏屈 参加者	②直感性 バイアス アコタガム 評価者	③直感性 バイアス アコタガム 評価者	④実測値 FAS PPS	⑤実測値 アコタガム データ	非直感性*			各群の前後の血 流量			介入群 平均差 p値	介入群 平均差 p値	介入群 平均差 p値	
								対象	介入	対照	対照群 (後)	対照群 (後)	介入群 (前)				
吉谷 2008 無作為化二重 盲法クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	FAS	0	-1	-2	-1	0	NA	NA	NA	-	NA	-	
Takumi 2010 二重盲検クロス オーバー試験	-1	-1	0	0	FAS	0	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	-	NA	-	
吉谷 2008 アコタガム 割り付けの 方法の 記載なし											手の血流 量の推移 化【回収期】 Figure 5 【最終供給】 Figure 8	NA	NA	NA	-	NA	-
Takumi 2010 アコタガム 割り付けの 方法の 記載なし											手の血流 量の推移 化【回収期】 Figure 5 【最終供給】 Figure 8	NA	NA	NA	-	NA	-
吉谷 2008 アコタガム 割り付けの 方法の 記載なし											グラフによるデータ表示のみで、正確な数値は把握できない。						
Takumi 2010 アコタガム 割り付けの 方法の 記載なし											グラフによるデータ表示のみで、正確な数値は把握できない。						

別紙様式(ワ)−11a【様式例 添付ファイル用】

名魚種コード(添付用)

商号名・マランサーキー

本品にはノンコントラクトペルソジンが含まれます。手術手足の筋肉に作用する筋弛緩作用があることを考慮する医師が患者에게用いています。	
※各項目の評価は“高(+)”、“中(+)”、“低(-)”の3段階	
*各項目の評価は“高(+)”、“中(+)”、“低(-)”の3段階でヒテス終体に反映させる。	
＊他の評価基準による評価結果は、別紙に記載する。	

研究者名：吉谷
実験コード：吉谷
実験年：2008
実験設計：二重盲検
対照群：ラセリの麻痺

被験者数：8名

対照群：ラセリの麻痺

アクトカム

脳の温度低下による末梢(手・足の筋肉)の反応表面温度の性別の性状

各アクトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究	各群の筋肉の温度										非直感性*					直感性*				
	非直感性*					直感性*					対象	介入	対照	アクトカム	まとめ	対照群 (値)	効果指標 (値)	介入群 (値)	介入群 平均差	p値
研究コード	④導線バイアス	⑤導線バイアス	⑥導線バイアス	⑦導線バイアス	⑧導線バイアス	⑨導線バイアス	⑩導線バイアス	⑪導線バイアス	⑫導線バイアス	⑬導線バイアス	⑭導線バイアス	⑮導線バイアス	⑯導線バイアス	⑰導線バイアス	⑱導線バイアス	⑲導線バイアス	⑳導線バイアス	⑳導線バイアス	コメント	
吉谷 2008 無作為二重盲検 クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	FAS	0	-1	-2	-2	-1	0	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	
Takumi 2010 クロスオーバー試験	-1	-1	0	0	FAS	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	
吉谷 2008	ランダム 割り付けの 具体的な方 法の記載なし	ランダム 割り付けの 具体的な方 法の記載なし	ハイアス アクトカム 評価面																	
Takumi 2010	ランダム 割り付けの 具体的な方 法の記載なし	ランダム 割り付けの 具体的な方 法の記載なし	ハイアス アクトカム 評価面																	

出所未定、山川直樹監修、『統計学の基礎』岩波新書、p.146を一部改変。

【開発に当たっての主な】
本シートは開発者が目とすることもあり、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)-13a 【様式例 添付ファイル用】
エビデンス総体の質評価シート

商品名:マツタサンサーモ

表示しようとする機能性	本品にはモノグルコシルヘスペリジンが含まれます。モノグルコシルヘスペリジンには、寒い季節や強い冷房にによる減少した末梢手・足の指先の血流を正常に整え、末梢手・足の指先の体温の低下を軽減する機能があることが報告されています。
対象	健常者
介入	介入 モノグルコシルヘスペリジンの採取
対照	プラセボの採取

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
エビデンスの強さはRCTは“強(A)”、“中(0)”、“低(0)”の3段階
* 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

各群の前後の値								
アトラカルム	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* (出版バイアスなど*)	その他 (出版バイアスなど*)	上星要因 (観察研究)	効果指標 (前値)
周りの温度低下による末梢の皮膚表面温度を正常に整える効果	RCT/1 二重盲検 クロスオーバー試験/1	-1	-1	0	0	-1	NA	NA
周りの温度低下による末梢の皮膚表面温度の低下の整減	RCT/1 二重盲検 クロスオーバー試験/1	-1	-1	0	0	-1	NA	NA
コメント(該当するセルに記入)	遷移バイアス、選択的アウトカム報告、利益相反のバイアスの疑い						不明	
周りの温度低下による末梢の皮膚表面温度の低下の整減	遷移バイアス、選択的アウトカム報告、利益相反のバイアスの疑い						不明	

相井政矢、山口里人監修. Minis参考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)-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:マッタンサーモ

リサーチ クエスチョン	健常者が、モノグルコシルヘスペリジンを摂取すると、モノグルコシルヘスペリジンを摂取しない場合と比較して、周りの温度低下により減少する末梢(手・足の指先)の血流を正常に整えるか?または、周りの温度低下による末梢(手・足の指先)の皮膚表面温度の低下を軽減するか?
----------------	---

P	健常者
I(E)	モノグルコシルヘスペリジンの摂取
C	プラセボ(モノグルコシルヘスペリジンを含まない)

O1	周りの温度低下により減少する末梢の血流を正常に整える効果
バイアスリスクのまとめ	いずれも選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明。盲検性は明記されており、盲検性バイアスのリスクは低。全被験者のデータが解析されており、症例減少バイアスリスクは低。その他のバイアスについては、1例(吉谷ら 2008)で高(-2)、1例(Takumiら 2010)で中(-1)と判断した。 総合的に判断して、バイアスリスクは中(-1)と判断した。
非直接性のまとめ	2例ともに被験者は女性に限られているため、対象の非直接性のリスクを中程度(-1)とした。 介入、対照、アウトカムの非直接性のリスクは低い(0)と判断した。 以上を総合的に判断して、非直接性のリスクは中程度(-1)と判断した。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性:2例とも、アウトカムの評価で有意な差が得られており、非一貫性のリスクは低い(0)と判断した。 その他:いずれの研究例も出版バイアスについて不明であるため、中程度(-1)のリスクがあると判断した。
コメント	178mg以上のモノグルコシルヘスペリジンを摂取することにより、周りの温度低下により減少する末梢の血流を正常に整える効果について、中程度(B)のエビデンスがあると判断した。

O2	周りの温度低下による末梢(手・足の指先)の皮膚表面温度の低下の軽減
バイアスリスクのまとめ	いずれも選択バイアスおよび選択的アウトカム報告について不明。盲検性は明記されており、盲検性バイアスのリスクは低。全被験者のデータが解析されており、症例減少バイアスリスクは低。その他のバイアスについては、1例(吉谷ら 2008)で高(-2)、1例(Takumiら 2010)で中(-1)と判断した。 総合的に判断して、バイアスリスクは中(-1)と判断した。
非直接性のまとめ	2例ともに被験者は女性に限られているため、対象の非直接性のリスクを中程度(-1)とした。 介入、対照、アウトカムの非直接性のリスクは低い(0)と判断した。 以上を総合的に判断して、非直接性のリスクは中程度(-1)と判断した。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性:2例とも、アウトカムの評価で有意な差が得られており、非一貫性のリスクは低い(0)と判断した。 その他:いずれの研究例も出版バイアスについて不明であるため、中程度(-1)のリスクがあると判断した。
コメント	178mg以上のモノグルコシルヘスペリジンを摂取することにより、周りの温度低下による末梢(手・足の指先)の皮膚表面温度の低下を軽減する効果について、中程度(B)のエビデンスがあると判断した。

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ので注意すること。

商品名:マッタンサーモ

1. 食品性状

本研究レビューの対象となり、かつ肯定的な評価となった論文において、被験食として、モノグルコシルヘスペリジン(178～500mg/日)を含む粉末(カプセル)および飲料を摂取していた。よって、本品においても、本研究レビューの結果は適用できると考えられる。

2. 対象者

2つの研究例とも、被験者が女性のみであった。男性を対象とした冷え症についての研究はほとんどないが、これまで男性と女性での冷え症の性差の研究の報告もない。また、血管の拡張作用および自律神経系を介した作用によりアウトカムが得られることが考えられることから、モノグルコシルヘスペリジンの機能性に性差はないものと考えられる。今後、性差の研究例が出てきた際には、レビュー内容の見直しが必要であるが、本研究レビューの結果は未成年、妊婦を除く健常な日本人に年齢、性別を問わず広く適用できると考えられる。

3. 機能性関与成分の定性的性状

本研究レビューの対象となり、かつ肯定的な評価となった論文全てにおいて、東洋精糖株式会社製のモノグルコシルヘスペリジンを用いていた。本品においても同社モノグルコシルヘスペリジンを用いていることから、定性的性状は、同じと判断される。

4. 一日当たりの摂取目安量

本研究レビューの対象となった論文におけるモノグルコシルヘスペリジンの摂取量は一日一回178～500mgであった。本品の一日当たりの摂取目安量は、2粒であり、モノグルコシルヘスペリジンの含有量は375mgとなる。従って、本品の一日当たりの摂取目安量は、研究レビューで有効とされた範囲に対応している。

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

本品に表示しようとする機能性は、「本品にはモノグルコシルヘスペリジンが含まれます。モノグルコシルヘスペリジンには、寒い季節や強い冷房により減少した末梢(手・足の指先)の血流を正常に整え、末梢(手・足の指先)の体温の低下を軽減する機能があることが報告されています。」である。体温は部位によって異なり、大別すると深部体温(核温)と末梢体温(体表温)に分けられる。一般的に末梢体温(体表温)の測定は手などの皮膚表面温度(皮膚温)を測定することであり、末梢体温(体表温)と皮膚表面温度(皮膚温)は相関関係にある。よって、末梢体温の低下を軽減することは皮膚表面温度の低下を軽減することとほぼ同義と考えられる。それぞれ2つの研究例についてエビデンスの質と総合的な評価を行い、モノグルコシルヘスペリジンを含有する食品が、周りの温度低下により減少した末梢(手・足の指先)の血流を正常に整え、末梢(手・足の指先)の皮膚表面温度の低下を軽減する機能を有すると結論づけられた。以上のことから表示しようとする機能性「寒い季節や強い冷房により減少した末梢(手・足の指先)の血流を正常に整え、末梢(手・足の指先)の体温の低下軽減する機能」の科学的根拠になると判断した。

【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ので注意すること。