

機能性の科学的根拠に関する点検表（新様式・2009 準拠版）

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. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

最終製品を用いた臨床試験（ヒト試験）

（研究計画の事前登録）

- 公開データベースに事前登録している^{注1}。

（臨床試験（ヒト試験）の実施方法）

- 「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」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。
→別紙様式（V）-2 を添付

（臨床試験（ヒト試験）の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している^{注1}。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3 で補足説明している。
- 掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- (サプリメント形状の加工食品の場合) 摂取量を踏まえた臨床試験 (ヒト試験) で肯定的な結果が得られている。
- (その他加工食品及び生鮮食品の場合) 摂取量を踏まえた臨床試験 (ヒト試験) 又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- (機能性関与成分に関する研究レビューの場合) 当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- (特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合) 疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- (特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合) 疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式 (I) に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- (英語以外の外国語で書かれた論文の場合) 論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- PRISMA 声明 (2009 年) に準拠した形式で記載されている。
- (PRISMA 声明 (2009 年) に照らして十分に記載できていない事項がある場合) 別紙様式 (V) -3 で補足説明している。
- (検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合) 別紙様式 (V) -5 その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- (研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として) 別紙様式 (V) -9 その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。
- 各論文の質評価が記載されている^{注2}。
- エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。

□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が記載されている^{注2}。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

別紙様式（V）-4を添付している。

データベース検索結果が記載されている^{注3}。

文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。

文献検索リストが記載されている^{注3}。

任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。

参考文献リストが記載されている^{注3}。

各論文の質評価が記載されている^{注3}。

エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。

全体サマリーが記載されている^{注3}。

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が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

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）
（新様式・2009 準拠版）

標題：マッタンサーモに含有する機能性関与成分モノグルコシルヘスペリジンによる末梢の血流と末梢の体表温度を維持する機能性に関する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。

作成日：2023 年 3 月 30 日

届出者名：株式会社ディーエイチシー（旧社名：OPI・50株式会社）

抄 録

【項目 2：構造化抄録】

【目的】

モノグルコシルヘスペリジンは冷えを感じている女性の末梢の血流改善効果や末梢の体表温度への効果が報告されていたが、男女に対する血流改善効果や体表温度への効果を検証したシステムティックレビューはみあたらなかった。

そこで、モノグルコシルヘスペリジンの摂取による末梢の血流改善効果、末梢の体表温度への効果について、臨床試験論文のシステムティックレビューを実施し、検証することを目的とした。

【方法】

文献検索データベースに Pubmed、J-DreamIII、医中誌 web を用い、リサーチクエスチョン「モノグルコシルヘスペリジンが末梢の血流を改善し末梢の体表温度を改善するか。」について、PICOS（（P 参加者）：日本人成人男女、I（介入）：モノグルコシルヘスペリジンの経口摂取、C（比較）：モノグルコシルヘスペリジンを含まないプラセボの経口摂取、O（アウトカム）：末梢の血流、末梢の体表温度、S（研究デザイン）：ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間試験又はランダム化二重盲検クロスオーバー試験）を設定して検索を行った。適格基準並びに除外基準を基に、文献検索を第 1 次スクリーニング（抄録確認レベル）と第 2 次スクリーニング（本文レベル）を実施した。PICOS に関連しない文献は除外し、本文の内容を確認後、最終的に採用する文献を決定し、データ項目を抽出し、システムティックレビューを実施した。

【結果】

適格基準に合致したランダム化二重盲検クロスオーバー試験にて実施された臨床試験論文 3 報を採用した。1 報は 3 つの臨床試験を含む報告であった。1 報は単回摂取と継続摂取後に評価した報告が含まれていた。これらの報告について定性的レビューを行った結果、末梢の血流について 4 つの臨床試験でモノグルコシルヘスペリジンが健常な日本人成人男

女の冷寒時における末梢の血流を維持することが示された。5つの臨床試験でモノグルコシルヘスペリジンが末梢の体表温度を維持する機能を有することが示された。

【結論】

モノグルコシルヘスペリジンを摂取した論文で末梢の血流と体表温度に対して肯定的な結果が報告されていた。モノグルコシルヘスペリジンの摂取による末梢の血流の維持と末梢の体表温度の維持に関して科学的根拠があると判断し、その1日摂取量は、(モノグルコシルヘスペリジンとして178mg~356mg)と結論付けた。

はじめに

【項目3：論拠】

本届出食品の機能性関与成分モノグルコシルヘスペリジンは、ヘスペリジンにグルコースが付加した構造を成し、酵素処理ヘスペリジンの成分として食品添加物公定書に記載されている。¹⁾ヘスペリジンに比べて水溶性が向上しており、従来使用できなかった飲料や、ゼリー、ジャム等の食品に利用されてきた。²⁾2011年には、特定保健用食品として許可、販売されている。

モノグルコシルヘスペリジンは、経口摂取後、 α -グルコシダーゼによりヘスペリジンに加水分解され、³⁾ヘスペリジンとしての生理活性を発揮することが知られている。⁴⁾モノグルコシルヘスペリジンは冷えを感じている女性に対する血流改善効果や体表温度の維持効果が報告されていた。⁵⁾しかしながら、モノグルコシルヘスペリジンの男女に対する血流改善効果や体表温度への効果を検証したシステマティックレビューはみあたらなかった。

そこで、モノグルコシルヘスペリジンの摂取が血流改善効果(末梢の血流)と、体表温度(末梢の体表温度)に与える影響についてシステマティックレビューを実施した。

【項目4：目的】

<リサーチクエスション>

モノグルコシルヘスペリジンの経口摂取は末梢の血流改善と末梢の体表温度を改善するか？

P (参加者)	日本人男女
I (介入)	モノグルコシルヘスペリジンの経口摂取
C (比較)	モノグルコシルヘスペリジンを含まないプラセボの経口摂取
O (アウトカム)	末梢の血流、末梢の体表温度
S (研究デザイン)	ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間試験又はランダム化二重盲検クロスオーバー試験

方法

【項目5：プロトコールと登録】

本システマティックレビューのプロトコールは2020年10月1日に全ての研究者及び研究協力者の同意の上で決定し、その通りにシステマティックレビューを実施した。データベースへの登録はしていない。

【項目6：適格基準】

適格基準となるPICOSの設定は以下とした。

P (Participants) : 参加者

疾病に罹患していない成人男女とした。

I (Interventions) : 介入

モノグルコシルヘスペリジンを経口摂取することを介入とした。

C (Comparator) : 比較対照群

モノグルコシルヘスペリジンを含まない食品摂取群を対照群とした。

O (Outcomes) : アウトカム

末梢の血流、末梢の体表温度を主要アウトカムとした。

S (Study design) : デザイン

ランダム化二重盲検並行群間比較試験又はランダム化二重盲検クロスオーバー試験を対象とした。

【項目 7 : 情報源】

文献検索データベースは、英語文献の情報源として PubMed を使用し、他に医中誌 Web と J-DreamIII を使用した。最終検索日は、Pubmed が 2020 年 10 月 8 日、医中誌 Web、J-DreamIII とともに 2020 年 10 月 9 日である。臨床試験登録データベースとしては UMIN-CTR を使用した。(2020 年 10 月 12 日) ハンドサーチは実施しなかった。

【項目 8 : 検索】

使用したそれぞれのデータベースの検索式は、別紙様式 (V) -5 に示した。検索の基本姿勢として網羅性を重視するが、研究デザインは、ランダム化二重盲検並行群間試験又はランダム化二重盲検クロスオーバー試験を対象とした。会議録は、対象外とした。

【項目 9 : 研究の選択】

(1) スクリーニング方法に関する記述 (#9a)

論文選択において、第 1 次スクリーニング (抄録確認レベル) と第 2 次スクリーニング (本文レベル) は、ともにレビューワー A (以下 A) とレビューワー B (以下 B) が独立して実施した。選択した論文を照合し、一致していない論文についてレビューワー C (以下 C) を含めた協議の上で決定した。

(2) 適格性に関する記述 (#9b)

論文の選択は、【項目 6 : 適格基準】に加え以下に掲げる除外基準を設定しスクリーニングを実施した。

除外基準

- ・【項目 7 : 情報源】で収集したうち重複している文献
- ・ヒトを対象として評価していない論文
- ・総説、学会要旨集、査読の無い文献
- ・複数の関与成分を組み合わせた試験食品が使用され、当該関与成分のみの機能性が適切にできない論文

(3) 採択基準に関する記述 (#9c)

バイアスリスクが低い論文を採用することとした。研究数と異質性を考慮し論文数が少ない場合にはメタアナリシスは実施しないこととした。

【項目 10 : データ収集のプロセス】

別紙様式 (V) - 7 に採用した文献をまとめ、別紙様式 (V) - 11a に【項目 11 : データ項目】について抽出したデータを記載した。この作業は、A と B が独立して行った後、C を含めて協議して決定した。

【項目 11 : データ項目】

別紙様式（V）-7を用いて、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICOS、研究実施場所、対象者特性、介入（食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入（摂取）期間等）、対照（プラセボ、何もしない等）、解析方法、アウトカム、有害事象、査読の有無などについて確認し記載した。

【項目 12：個別の研究のバイアスリスク】

個別の研究のバイアスリスクとアウトカムレベルを評価しその結果を別紙様式（V）-11aに記載した。

バイアスリスク（#12a）

選択バイアスリスク

ランダム化；スクリーニング時の指標からコンピュータによる乱数表を用い層別因子について明確な記載があった場合「低」、コンピュータを使用していても層別因子に記載が無い場合、「中／疑い」出生日、個人ID、試験登録日等から割付を行っていた場合「高」、論文においてこれら記載が無い場合は「不明」と評価した。

割付けの隠蔽；臨床試験の参加者と実施者の両方が割付を予想できない隠蔽方法の場合「低」、隠蔽が完全にされていないと思われる方法による場合「中／疑い」隠蔽の記載があるものの方法に関する記載が無い場合「高」、論文においてこれら記載が無い場合は「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（介入群および対照群）と実施者に盲検化が確保されている場合実行バイアスのリスクは「低」、不十分な盲検化が疑われるもののアウトカムへの影響が低いと判断した場合、「中／疑い」、アウトカムへの影響が高いと判断した場合は「高」、論文においてこれら記載が無い場合は「不明」と評価した。

盲検性バイアス（アウトカム評価者）

割り付けられた介入についてアウトカム評価者への盲検化が確保されていた場合検出バイアスのリスクは「低」、不十分な盲検化が疑われるもののアウトカムへの影響が低いと判断した場合は「中／疑い」、アウトカムへの影響が高いと判断した場合は「高」、論文においてこれら記載が無い場合は「不明」と評価した。

例数減少バイアスのリスク

ITT、FAS、PPS

ITTの記載がある場合「低」、選択基準を満たしていない脱落者や除外理由が明確に記述されているもののFASやPPSの記載がある場合は「中／疑い」、明確な記述がなく実施症例数と解析対象者数が異なる場合は「高」、これらの記載がない場合は「不明」と評価した。

不完全アウトカムデータ

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は「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は「中／疑い」、割り付けられた介入からかなりの離脱が生じている場合は「高」と評価した。

選択的アウトカム報告

事前登録された研究計画に記載された主要及び副次アウトカムについて研究計画通りの方法ですべて解析がされ報告されている場合は「低」、研究計画通りの主要及び副次アウトカムがすべて報告されていない場合は「中／疑い」、研究計画にないアウトカムや解析方法を用いて報告されている場合は「高」と評価した。

その他のバイアス

上記以外にバイアス要因がないと思われる場合は「低」、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は「中／疑い」、その他何らかの問題がある場合は「高」と

評価した。

非直接性 (#12b)

対象

PICOS で設定した対象者と十分に一致する場合は「低」、十分に一致しない場合は「中／疑」、大きく外れる場合は「高」、全く明記されていない場合は「不明」と評価した。

介入

PICOS で設定した介入と十分に一致する場合は「低」、十分に一致しない場合は「中／疑」、大きく外れる場合は「高」、全く明記されていない場合は「不明」と評価した。

対照

PICOS で設定した対照と十分に一致する場合は「低」、十分に一致しない場合は「中／疑」、大きく外れる場合は「高」、全く明記されていない場合は「不明」と評価した。

アウトカム

PICOS で設定したアウトカムと十分に一致する場合は「低」、十分に一致しない場合は「中／疑」、大きく外れる場合は「高」、全く明記されていない場合は「不明」と評価した。

まとめ

以上の各バイアスリスクの評価の結果から各論文の評価を総合的に判断した。例えば、各バイアスリスクの評価において「高」が多数の場合は「高」、「中／疑」が多数の場合は「中／疑」、「低」が多数の場合は「低」、各々が複数混在する場合は「中／疑」とした。

エビデンス総体の非直接性については、個々の研究の非直接性の評価を総合的にまとめ (V) -13a に記載した。

不精確性 (#12c)

個々の研究で設定された予定症例数と 95%信頼区間から評価した。予定症例数が達成されている又は 95%信頼区間が狭い場合「低」、予定症例数は達成されているが 95%信頼区間が広い場合「中／疑」、予定症例数が達成されておらず 95%信頼区間が広い場合「高」、予定症例数の記載や 95%信頼区間の記載がない場合、「不明」とした。

非一貫性 (#12d)

非一貫性は、各研究間における結果のばらつきを示す指標であり、本来はメタアナリシスにおいて効果推定値に基づき、異質性の検定や I^2 値で求めるものである。本研究レビューではメタアナリシス未実施のため、定性的研究レビューの非一貫性評価として、各文献において有意な効果があったかなかったか、について評価した。効果があったもしくは効果がなかった研究が多数を占める場合「低」、効果があった研究と効果がなかった研究があり、そのどちらか一方が多数を占める場合「中／疑」、効果があった研究と効果がなかった研究が同数程度混在する場合「高」と評価した。

なお、各項目の評価において、「高」「中／疑」「低」をそれぞれ -2、-1、0 と評価し、「不明」の場合は、不明と記載した。

【項目 13：要約尺度】

主要アウトカムの指標について、対照群、介入群の試験期間における平均値、平均値差と p 値並びに群間の平均値差、p 値について別紙様式(V)-11a、別紙様式(V)-13a にまとめた。

【項目 14：結果の統合】

研究数と異質性を考慮し、論文数が少ない場合は定性的システマティックレビューに留めメタアナリシスを実施しないこととした。

【項目 15：全研究のバイアスリスク】

臨床試験登録の検索と出版バイアスを回避するために介入方法を考慮して、UMIN-CTR のキーワード検索を行った。著者への問合せは特に行わないこととした。

【項目 16：追加的解析】

追加的解析を実施していないため非該当とした。

結果

【項目 17：研究の選択】

採用論文抽出までのフローチャートを別紙様式 (V) -6 に示した。文献検索データベースを用いて検索された文献は、148 編であった。第 1 次スクリーニング (抄録確認レベル) を実施し、17 編に絞り込み、第 2 次スクリーニング (本文レベル) を実施し、適格基準に合致する論文を選択した結果、採用論文は、3 編となった。

【項目 18：研究の特性】

採用論文の特性を別紙様式 (V) -7 に示した。採用論文 3 編のうち、1 編は日本語、2 編は英語で記載されていた。参加者は、いずれも日本人を対象とした論文であった。主要アウトカムはいずれも指先の血流と皮膚表面温度であった。試験デザインは、いずれもランダム化二重盲検クロスオーバー試験であった。以下に各採用論文の特性を示す。

採用文献の研究コード No.1 は英語で記載されていた。試験 1 では冷えを感じている女性 46 名 (18 歳から 20 歳) を対象とした臨床試験で、介入はモノグルコシルヘスペリジンを 356mg 含んだカプセルを 37°C の微温湯で摂取していた。測定は、体表温度を BAT-12 thermistor (physitemp Instruments, Citron, NJ, USA) を使用して温度 24°C ± 0.5、湿度 50% の恒温恒湿環境下で、60 分間の経時変化を評価していた。試験 2 では冷えを感じている女性 12 名 (18 歳から 22 歳) を対象とした臨床試験で、介入はモノグルコシルヘスペリジンを 356mg 含んだカプセルを 60°C の温湯で摂取していた。測定は、体表温度を BAT-12 thermistor (physitemp Instruments, Citron, NJ, USA) を使用して、血流は ALF/21/21D laser blood flow meter (Advance Co., Tokyo, Japan) を使用して、温度 24°C ± 0.5、湿度 50% の恒温恒湿環境下で、60 分間の経時変化を評価していた。

採用文献の研究コード No.2 は日本語で記載されており、冷えを感じている 20 代から 30 代の女性 11 名 (29.6 ± 3.9 歳) を対象とした臨床試験であった。介入は、モノグルコシルヘスペリジンを 178mg 含んだカプセルで、対照は粉糖を含んだカプセルを使用していた。単回摂取 40 分後と、7 日間摂取した 24 時間後に、手掌部に 15°C 1 分間の冷却負荷を与え、皮膚血流量を FLO-N1 (オメガウェーブ社) で、皮膚表面温度の測定をサーモグラフィー (NEC 三栄(株)TH3100MR) で経時的に測定していた。

採用論文 3 (研究コード No.3) は英語で記載されていた。日本人男女 24 名を対象とし、モノグルコシルヘスペリジンを 71.2mg 含有する飲料を 100mL 摂取し、対照群としてモノグルコシルヘスペリジンを含有しない飲料を冷却負荷 30 分前に摂取していた。主要アウトカムは指先の血流量と指先の皮膚表面温度であった。主要評価解析項目の解析対象者は 18 名 (男性 8 名、37.0 ± 10.3 歳、女性 10 名、48.4 ± 7.7 歳) であった。このうちアンケートから冷えを感じている者は 8 名、冷えを感じていない者は 10 名であった。測定は、皮膚血流量を RBF-101 (パイオニア株式会社) で、皮膚表面温度の測定を LT-8A (グラム株式会社) を使用して経時的に測定していた試験食品の摂取後、30 分間の間 33 度の湯浴に左手指を浸し、続いて 15°C の冷水に 5 分間浸していた。

【項目 19：研究内のバイアスリスク】

個別の研究のバイアスリスクとアウトカムレベルを評価しその結果を別紙様式 (V) -11a に記載した。

研究コード 1 のバイアスリスク ;

選択バイアスは、層別因子の記載がないもののクロスオーバー試験でありランダム化の確認ができたため「低」、割付けの隠蔽は詳細な情報が確認できなかったため「中／疑い」と評価した。盲検性バイアス（参加者）は臨床試験の参加者（介入群および対照群）と実施者に盲検化が確保されていると考えられたため「低」と評価した。盲検性バイアス（アウトカム評価者）は割り付けられた介入についてアウトカム評価者への盲検化が確保されていると考えられたため「低」と評価した。例数減少バイアスのリスク並びに不完全アウトカムデータは、参加者と解析対象者が同数であり FAS と考えられたため「低」と評価した。選択的アウトカム報告は、方法に記載のアウトカムについて確認できたため「低」と評価した。その他のバイアスは、上記以外の要因が考えられなかったため「低」と評価した。まとめとして、各バイアスリスクの評価の結果から「低」が多数であったため「低」と評価した。非直接性は、介入、対照、アウトカムについて PICOS と一致していたものの、対象者は冷えを感じている女性であったため「中／疑い」と評価した。非直接性のまとめとして、各バイアスリスクの評価の結果から「低」が多数であったため「低」と評価した。

研究コード 2 のバイアスリスク；

選択バイアスは、層別因子の記載がないもののクロスオーバー試験でありランダム化の確認ができたため「低」、割付けの隠蔽は詳細な情報が確認できなかったため「中／疑い」と評価した。盲検性バイアス（参加者）は臨床試験の参加者（介入群および対照群）と実施者に盲検化が確保されていると考えられたため「低」と評価した。盲検性バイアス（アウトカム評価者）は割り付けられた介入についてアウトカム評価者への盲検化が確保されていると考えられたため「低」と評価した。例数減少バイアスのリスク並びに不完全アウトカムデータは、参加者と解析対象者が同数であり FAS と考えられたため「低」と評価した。選択的アウトカム報告は、方法に記載のアウトカムについて確認できたため「低」と評価した。その他のバイアスは、被験者が著者と同じ組織の社内ボランティアであったことから「中／疑い」とした。まとめとして、各バイアスリスクの評価の結果から「低」が多数であったため「低」と評価した。

非直接性は、介入、対照、アウトカムについて PICOS と一致していたものの、対象者は冷えを感じている女性であったため「中／疑い」、介入はモノグルコシルヘスペリジンを経口摂取していたものの、冷水負荷を行っており「中／疑い」と評価した。非直接性のまとめとして、各バイアスリスクの評価の結果から「低」と「中／疑い」が複数混在しており「中／疑い」と評価した。

研究コード 3 のバイアスリスク；

選択バイアスは、層別因子の記載がないもののクロスオーバー試験でありランダム化の確認ができたため「低」、割付けの隠蔽は臨床試験の参加者と実施者の両方が割付けを予想できない隠蔽方法と考えられたため「低」と評価した。盲検性バイアス（参加者）は臨床試験の参加者（介入群および対照群）と実施者に盲検化が確保されているためと評価した。盲検性バイアス（アウトカム評価者）は割り付けられた介入についてアウトカム評価者への盲検化が確保されていたため「低」と評価した。例数減少バイアスのリスクは、選択基準を満たしていない脱落者や除外理由が明確に記述されており PPS と考えられたため「中／疑」と評価した。不完全アウトカムデータは、欠損数及び理由が介入群・対照群で同様のため、「低」と評価した。選択的アウトカム報告は、方法に記載のアウトカムについて確認できたため「低」と評価した。その他のバイアスは、被験者が著者と同じ組織の社内ボランティアであったことから「中／疑い」とした。まとめとして、各バイアスリスクの評価の結果から「低」が多数であったため「低」と評価した。

非直接性は、対象、対照、アウトカムについて PICOS とよく一致していたため「低」と評価した。介入は、モノグルコシルヘスペリジンを経口摂取していたものの、温水負荷と冷水負荷を行っており「中／疑い」と評価した。非直接性のまとめとして、以上の各バイアスリスクの評価の結果から「低」が多数であったため「低」と評価した。

【項目 20：個々の研究の結果】

末梢の血流：研究コード No.1 の試験 2 において、女性 12 名を対象とした臨床試験で、解析対象者も 12 名であった。試験の結果はグラフで図示されており、対照飲料摂取と比較して被験飲料の摂取により、血流が 31、37 分後、39–41 分で高値であることが示されていた ($P < 0.05$)。

研究コード No.2 では 29.6±3.9 歳の社内ボランティア女性 11 名を対象とした臨床試験で、解析対象者も 11 名であった。単回摂取 40 分後と 7 日間継続摂取後につき、手掌部に 15°C 1 分間の冷却負荷を与え、血流を測定した結果がグラフで示されており、冷却負荷前からの変化量で、単回摂取後では冷却負荷から 20 分後、25 分後、継続摂取後では、冷却負荷から 15 分後、20 分後に被験食で有意に高いことが示されていた。((単回摂取後では冷却負荷から 20 分後($p < 0.05$)、25 分後($p < 0.01$)、継続摂取後では冷却負荷から 15 分後($p < 0.05$)、20 分後($p < 0.01$))。血管幅については対照食と比較して被験食で高い値であったが有意差はみられず、皮膚表面温度、皮膚血流量、血管幅の相関性を評価した結果では皮膚温と血管幅 ($r^2 = 0.3222$)、血流量と血管幅 ($r^2 = 0.3786$)、の間に正の相関性があったとしている。

研究コード No.3 では 41.0±9.7 歳の社内ボランティア女性 18 名を対象とした臨床試験で、解析対象者は臨床試験の参加者 24 名から、除外基準に該当した 3 名と Smirnov-Grubbs 検定から 3 名の計 6 名が除外された 18 名であった。試験の結果、皮膚血流量は、冷却負荷後、5 分後 ($p < 0.05$)、10 分後 ($p < 0.05$)、20 分後 ($p < 0.05$)、30 分後 ($p < 0.05$) でプラセボ摂取時に比べ有意に高値を示していた。

末梢の体表温度：研究コード No.1 の試験 1 では女性 46 名を対象とした臨床試験で、解析対象者も 46 名であった。試験の結果はグラフで図示されており、左手薬指と左足中指つま先で 45–60 分において対照と比較し体表温度の低下が有意に抑えられ ($P < 0.01 \sim 0.05$)、鼓膜温度は 9–15 分、39–42 分、51–54 分で対照と比較し有意に高値であった ($P < 0.01 \sim 0.05$)。

試験 2 は女性 12 名を対象とした臨床試験で、解析対象者も 12 名であった。試験の結果はグラフで図示されており、体表温度は 18–33 分、42–45 分の間で対照飲料摂取と比較して被験飲料の摂取により、31、37 分後、39–41 分で高値であった ($P < 0.05$)。

研究コード No.2 では 29.6±3.9 歳の社内ボランティア女性 11 名を対象とした臨床試験で、解析対象者も 11 名であった。単回摂取 40 分後と 7 日間継続摂取後につき、手掌部に 15°C 1 分間の冷却負荷を与え、皮膚表面温度を測定した結果がグラフで図示されており、試験の結果、単回摂取後の試験では 20 分後から高値を示し、継続摂取後の試験では、15 分後から 25 分後にかけて被験食で高値であった。((単回摂取後、冷却負荷から 20 分後($p < 0.05$)、25 分後($p < 0.01$)、継続摂取後、冷却負荷から 15 分後($p < 0.05$)、20 分後($p < 0.05$)、25 分後($p < 0.01$)。)

研究コード No.3 では 41.0±9.7 歳の社内ボランティア女性 18 名を対象とした臨床試験で、試験食品の摂取後、30 分間の間 33 度の湯浴に左手指を浸し、続いて 15°C の冷水に 5 分間浸していた。

試験の結果、皮膚表面温度は、冷却負荷後、20 分後 ($p < 0.05$)、30 分後 ($p < 0.05$) でプラセボ摂取時に比べ有意に高値を示した。

【項目 21：結果の統合】

論文数が少ないことを考慮し定性的システマティックレビューに留め結果は未統合とした。

【項目 22：全研究のバイアスリスク】

全研究におけるバイアスリスクの評価の結果を別紙様式 (V) -13a に示した。

採用論文のバイアスリスクについては、割付けの隠蔽や例数減少バイアスのリスクについて詳細な記述が確認できない論文があったものの、その他のバイアスリスクの評価のにおい

うて「低」が大多数であったため、まとめとして、「低」と評価した。
非直接性は、対照、アウトカムについて PICOS とよく一致していたものの、対象に冷えを感じている女性が含まれていた他、介入に冷水負荷や温水負荷が行われており「中／疑い」と評価した。
不精確性は、予定症例数は実施されており「低」と評価した。
非一貫性は、末梢の血流については 3 報の論文で有意な差が得られており「低」と評価した。末梢の体表温度について手指先については 3 報の論文で有意な差が得られており「低」と評価したが、つま先については、効果がある報告とない報告が同数であったため、「高」を評価した。UMIN-CTR で検索した結果、モノグルコシルヘスペリジンと成分とする血流や体表温度を評価する研究は登録されていなかったが、出版バイアスは否定できなかった。

【項目 23 : 追加的な分析】

実施していないため対応していない。

考察

【項目 24 : エビデンスの要約】

有効性について

末梢の血流 ; 研究コード No.1 試験 2 では、モノグルコシルヘスペリジン 356mg(当該論文には酵素処理ヘスペリジン 500mg との記載のため、当該論文の著者らによる文献からモノグルコシルヘスペリジンとして 356mg に相当することを確認した⁵⁾)を摂取後に左手中指の血流量を測定し、肯定的な結果であった。研究コード No.2 では、モノグルコシルヘスペリジン 178mg (論文内での記載は 170.7mg であるが、著者による訂正記事によりモノグルコシルヘスペリジンとして 178mg であることを確認した⁶⁾) を摂取後に左手中指の血流量を測定し、肯定的な結果であった。研究コード No.3 では、モノグルコシルヘスペリジン 71.2mg(当該論文には酵素処理ヘスペリジン 100mg との記載のため、先行研究の研究コード No1、2 の情報からモノグルコシルヘスペリジン 71.2mg に相当するとした)を摂取後に指先の血流量を測定し、肯定的な結果であった。

末梢の体表温度 ; 研究コード No.1 の試験 1、では、モノグルコシルヘスペリジン 356mg を摂取後に左手薬指、左足中指つま先の体表温度を測定し、肯定的な結果であった。額、首、手首、左足首に効果がなかった。試験 2 では、モノグルコシルヘスペリジン 356mg を摂取後に左手薬指、体表温度を測定し、肯定的な結果であった。左足中指つま先、額、首、手首、左足首に効果がなかった。研究コード No.2 では、モノグルコシルヘスペリジン 178mg を摂取後に左手中指の体表温度を測定し、肯定的な結果であった。研究コード No.3 では、モノグルコシルヘスペリジン 71.2mg を摂取後に指先の体表温度を測定し、肯定的な結果であった。

機能性関与成分の定量的・定性的同等性について

機能性関与成分のモノグルコシルヘスペリジンは、柑橘類に広く含まれるポリフェノールのヘスペリジンにグルコースが付加した構造を成し、既存添加物リストに記載されている酵素処理ヘスペリジンの成分である。定量、定性的同等性については、モノグルコシルヘスペリジンの標準品が市販されており、HPLC による測定方法が食品添加物公定書に記載されていることに加え、本届出食品の崩壊性、消化性、吸収性に違いはないため、本研究レビューにおける機能性の根拠となる研究と、本研究レビューで使用されているモノグルコシルヘスペリジンと、本届出食品に含まれるモノグルコシルヘスペリジンは、定量的、定性的に同一のものと確認できる。¹⁾

研究の外挿性

採用論文の被験者は研究コード No1 と No2 が冷えを自覚する若年女性を対象とし、被験者の年齢はそれぞれ 18 歳から 25 歳、29.6±3.9 歳であった。研究コード No1 の被験者に

は18歳から20歳の未成年が含まれているが、日本人の食事摂取基準(2020年版)⁷⁾では、18歳以上の年齢を成人として食事摂取基準が示されているため、研究コードNo1の被験者についても栄養学的、生理学的に成人データとして取り扱うことは問題ないと考えた。研究コードNo3の被験者は成人男女であり、男女を含んだ集団にて本研究レビューの有効性について示されていたことから、本届出食品の機能性は日本人の成人集団に外挿可能と考えられた。なお、本研究レビューの対象とした臨床試験の被験者は、自記式アンケート調査による冷え症状を訴える女性が含まれていた。一方、冷え症は、西洋医学において疾病ではなく不定愁訴の1つと考えられており、広くコンセンサスの得られた診断基準はないため、本研究レビューの被験者は疾病罹患者に該当しないと考えられた。⁸⁾

本届出食品は一日摂取目安量をモノグルコシルヘスペリジンとして178mgと設定している。未成年が含まれる研究コードNo.1では、モノグルコシルヘスペリジンの一日摂取目安量は356mgであり、未成年が含まれる当該論文を除いたとしても、本届出食品の結論は変わらないと考えられた。

エビデンス総体

本研究レビューにおいて、全て肯定的な結果かつエビデンス総体の評価が全て“低(0)”の場合にエビデンスの評価を“A”、肯定的な結果が否定的な結果を上回りエビデンス総体の評価の多数が“低(0)”である場合にエビデンスの評価を“B”、肯定的な結果と否定的な結果が同数程度の場合“C”と評価した。

末梢の血流については、モノグルコシルヘスペリジンを1日摂取目安量として71.2mg～356mg摂取することで指先の血流改善効果に効果があると結論付け、二重盲検並行群間試験で行われた4つの臨床試験において肯定的な結果であり、エビデンスの強さを“B”と評価した。末梢の体表温度は、モノグルコシルヘスペリジンを1日摂取目安量として71.2mg～356mg摂取することで指先の体表温度維持効果に効果があると結論付け、二重盲検並行群間試験で行われた5つの臨床試験において肯定的な結果であり、エビデンスの強さを“B”と評価した。なお、つま先への体表温度維持効果は、モノグルコシルヘスペリジンを1日摂取目安量として356mg摂取することで指先の体表温度維持効果に効果があると結論付けたが効果あった研究と効果が無かった研究があったため、エビデンスの強さを“C”と評価した。

有害事象について

採用論文において有害事象の報告はなく、モノグルコシルヘスペリジンの安全性に問題ないことが確認された。

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性について

採用論文の介入において研究コードNo1では恒温恒湿環境下(22°C±0.5°C、湿度50%)、研究コードNo2では恒温恒湿環境下(25°C±1°C、湿度50%)にて冷水負荷(15°C1分)を行っていた。研究コードNo3では恒温恒湿環境下(24°C±1°C、湿度50±5%)で温水負荷後(33°C30分)に冷水負荷(15°C1分)を行っていた。

主要アウトカムで示されたのは、1日摂取目安量としてモノグルコシルヘスペリジン356mgを摂取することにより、恒温恒湿下の環境で指先の血流の維持と体表温度の維持、足指先の体表温度が維持されたことを認めていること、1日摂取目安量としてモノグルコシルヘスペリジン178mgを摂取することにより冷却負荷(15°C1分)後の指先の血流並びに体表温度の回復が高いこと、1日摂取目安量としてモノグルコシルヘスペリジン71.2mgを摂取することにより温水負荷(33°C30分)後の冷水負荷(15°C1分)後の指先の血流の維持と体表温度の維持を認めていることである。

以上のことから、本研究レビューにおいて、日本人男女に対し、モノグルコシルヘスペリジン摂取によって末梢の血流と体表温度の維持に効果があると結論付けた。

本届出食品の一日摂取目安量はモノグルコシルヘスペリジンとして178mgであり、表示しようとする機能性は「冷寒時に末梢の血流を維持し、末梢の体表温度を維持する機能」で

あるため、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は一致すると考えられた。

【項目 25：限界】

本研究には、いくつかの限界と問題点がある。まず、対象となった1次研究において、そこで召集された参加者に潜在的なサンプリングバイアスがある可能性があり、これはSRに共通する限界である。また、国内外のデータベースを使用したか、英語と日本語による文献のみを検索したためパブリケーションバイアスや言語バイアスがあることが考えられる。

【項目 26 結論】

本レビューの結果、モノグルコシルヘスペリジン摂取することによる末梢の血流や体表温度を評価した3報の論文で、肯定的な結果が報告されていた。結論としてモノグルコシルヘスペリジンの末梢の血流の維持と末梢の体表温度の維持に関して肯定的な科学的根拠があると判断する。

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

本レビューは機能性関与成分の原料メーカーによって実施し、届出者と協力して作成した。

各レビューワーの役割

レビューワーA：修士号取得者

レビューラーB：博士号取得者

レビューワーC：博士号取得者

各レビューワーの役割

検索式の設定：実施者 A B

検索の実施：実施者 A B

研究の選択：実施者 A B C

データの収集：実施者 A B

個別研究の評価：実施者 A B

エビデンス総体の評価：実施者 A B C

上記実施内容のアセスメント：実施者 B、実施者 C

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。

【備考】

- ・ 上記様式に若干の修正を加えることは差し支えないが、PRISMA 声明チェックリスト（2009年）に準拠した、詳細な記載でなければならない（少なくとも上記項目に沿った記載は必須とする。）。
- ・ 2段組にする等のレイアウト変更及び本文の文字数は任意とする。
- ・ 「はじめに」から「各レビューワーの役割」までの各項目については、上記様式とは別の適切な様式を用いて記載してもよい。この場合、当該項目の箇所には「提出資料〇〇に記載」等と記載すること。

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: マツタンサーモ

タイトル: マツタンサーモに含有する機能性関与成分モノグルコシルヘスペリジンによる末梢の血流と末梢の体表温度を維持する機能性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:モノグルコシルヘスペリジンの経口摂取は末梢の血流改善と末梢の体表温度を改善するか?
日付: 検索日 2020年10月21日
検索者:レビューアーA、B

Pubmed

#	検索式	文献数
1	monoglucosyl [All Fields] AND (hesperidin [MeSH Terms] OR hesperidin [All Fields] OR hesperidine [All Fields])	3
2	"monoglucosylhesperidin"[All Fields]	1
3	"glucosyl hesperidin"[Supplementary Concept] OR "glucosyl hesperidin"[All Fields]	34
4	"glucosylhesperidin"[All Fields]	9
5	("enzymatic"[All Fields] OR "enzymatical"[All Fields] OR "enzymatically"[All Fields] OR "enzymatics"[All Fields]) AND ("modifiable"[All Fields] OR "modified"[All Fields] OR "modifier"[All Fields] OR "modifiers"[All Fields] OR "modifies"[All Fields] OR "modify"[All Fields] OR "modifying"[All Fields]) AND ("hesperidin"[MeSH Terms] OR "hesperidin"[All Fields] OR "hesperidine"[All Fields])	4
6	"hesperidin"[MeSH Terms] OR "hesperidin"[All Fields] OR "hesperidine"[All Fields]	2338
7	"hesperetin"[Supplementary Concept] OR "hesperetin"[All Fields]	913
8	("blood"[MeSH Subheading] OR "blood"[All Fields] OR "blood"[MeSH Terms] OR "bloods"[All Fields] OR "haematology"[All Fields] OR "hematology"[MeSH Terms] OR "hematology"[All Fields] OR "haematoma"[All Fields] OR "hematoma"[MeSH Terms] OR "hematoma"[All Fields] OR "haemorrhage"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields] OR "haemorrhages"[All Fields] OR "hemorrhages"[All Fields] OR "haemorrhagic"[All Fields] OR "haemorrhaging"[All Fields] OR "hematologies"[All Fields] OR "haematomas"[All Fields] OR "hematomas"[All Fields] OR "hematoma s"[All Fields] OR "hematomae"[All Fields] OR "hemorrhaged"[All Fields] OR "hemorrhagic"[All Fields] OR "hemorrhagical"[All Fields] OR "hemorrhaging"[All Fields]) AND "flow"[All Fields]	415682
9	"body temperature"[MeSH Terms] OR ("body"[All Fields] AND "temperature"[All Fields]) OR "body temperature"[All Fields]	124422
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2681
11	8 or 9	533123
12	10 and 11	60

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)-5【様式例 添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名: マットンサーモ

タイトル: マットンサーモに含有する機能性関与成分モノグルコシルヘスペリジンによる末梢の血流と末梢の体表温度を維持する機能性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: モノグルコシルヘスペリジンの経口摂取は末梢の血流改善と末梢の体表温度を改善するか?
日付: 検索日 2020年10月12日
検索者: レビューアーA、B

医中誌Web

#	検索式	文献数
1	monoglucosyl hesperidin/AL and (hesperidin/TH or hesperidin/AL)	1
2	monoglucosylhesperidin/AL	0
3	glucosyl/AL and (hesperidin/TH or hesperidin/AL)	55
4	glucosylhesperidin/AL	1
5	EnzymaticallyAL and modified/and (hesperidin/TH or hesperidin/AL)	0
6	(Glucosylhesperidin/TH or モノグルコシルヘスペリジン/AL)	45
7	(Glucosylhesperidin/TH or グルコシルヘスペリジン/AL)	53
8	酵素処理ヘスペリジン/AL	10
9	糖転移ヘスペリジン/AL	55
10	(hesperidin/TH or hesperidin/AL)	418
11	(hesperidin/TH or ヘスペリジン/AL)	374
12	(hesperetin/TH or hesperetin/AL)	104
13	(hesperetin/TH or ヘスペレチン/AL)	101
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or11 or 12 or 13	472
15	(血液循環/TH or 血流/AL)	162504
16	(血液/TH or blood/AL) and flow/AL	2730
17	(体温/TH or 体温/AL)	44105
18	body/AL and (温度/TH or temparature/AL)	384
19	15 or 16 or 17 or 18	204172
20	14 and 19	25

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: マツタンサーモ

タイトル: マツタンサーモに含有する機能性関与成分モノグルコシルヘスペリジンによる末梢の血流と末梢の体表温度を維持する機能性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: モノグルコシルヘスペリジンの経口摂取は末梢の血流改善と末梢の体表温度を改善するか?

日付: 検索日 2020年10月12日

検索者: レビューアーA、B

JdreamⅢ

#	検索式	文献数
1	(monoglucosyl hesperidin)/ALE	7
2	monoglucosylhesperidin/ALE	1
3	(glucosyl hesperidin)/ALE	47
4	glucosylhesperidin/ALE	7
5	(Enzymatically modified hesperidin)/ALE	0
6	モノグルコシルヘスペリジン/AL	13
7	グルコシルヘスペリジン/AL	82
8	酵素処理ヘスペリジン/AL	13
9	糖転移ヘスペリジン/AL	99
10	hesperidin/ALE	816
11	ヘスペリジン/AL	2096
12	hesperetin/ALE	355
13	ヘスペレチン/AL	807
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5	54
15	6 or 7 or 8 or 9	178
16	14 or 15	185
17	10 or 11 or 12 or 13	2704
18	16 or 17	2704
19	血流/AL	83324
20	(blood flow)/ALE	29200
21	体温/AL	51363
22	(body temperature)/ALE	14637
23	19 or 20 or 21 or 22	150582
24	18 and 23	63

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

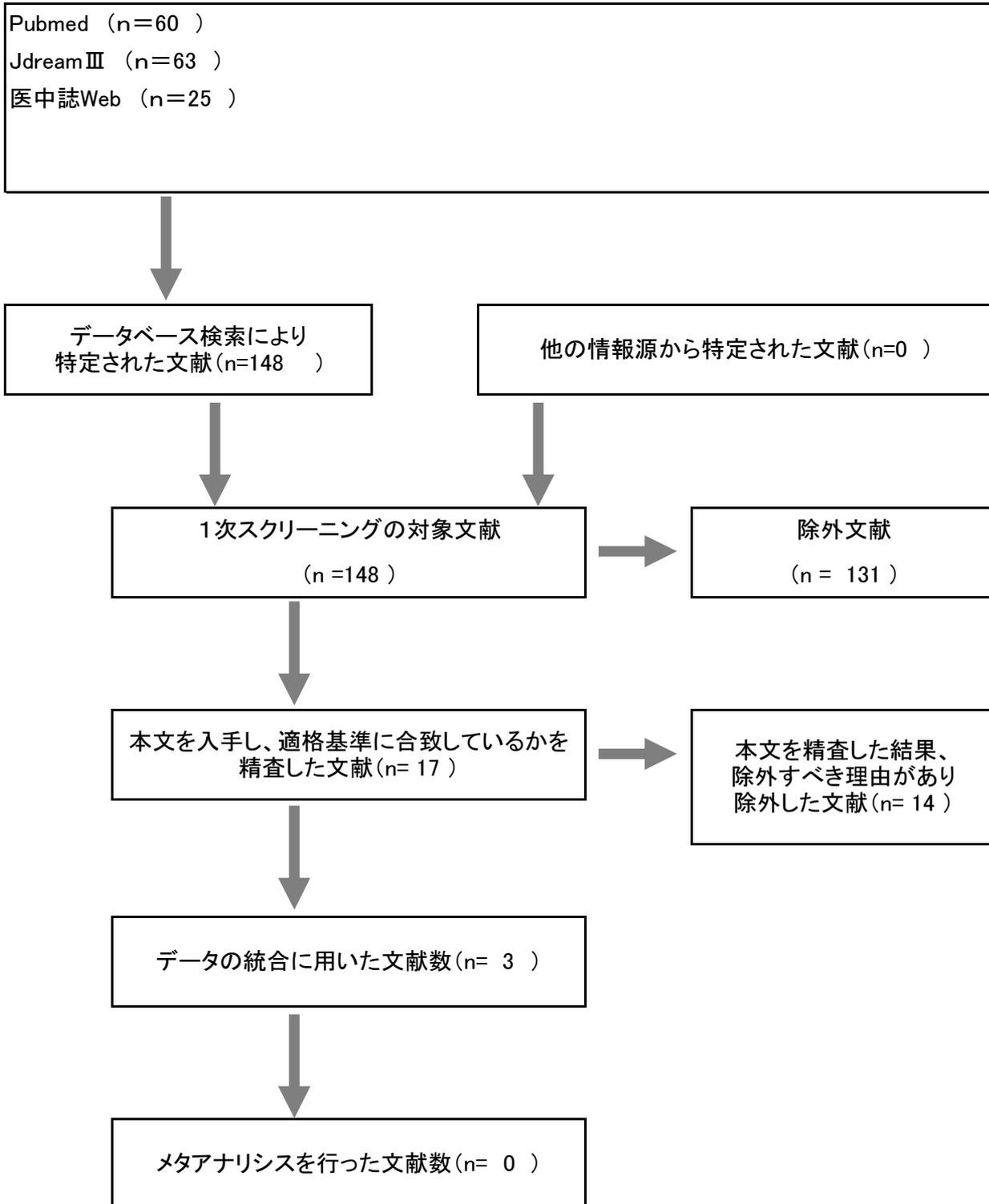
【閲覧に当たっての注意】

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: マットンサーモ



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: マツタンサーモ

No.	著者名(海外の機関に関する者については、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PEGO	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	Hiroko TAKUMI, Noboru FUJISHIMA, Kono SHIRAIISHI, Yuka MORI, Ai ARIYAMA, Takashi KOMETANI, Shinichi HASHIMOTO, Tomonori NADAMOTO	Biosci.Biotechnol. Biochem. Vol. 74 (2010) No. 4 P 707-715	Effects of α -Glucosylhesperidin on the Peripheral Body Temperature and Autonomic Nervous System	ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	試験1 P: 女性ボランティア20名(18~20歳, 2005年) 女性ボランティア26名(18~20歳, 2006年) I: α -グルコシルヘスペリジン500mg含んだカプセル C: 粉糖500mg含んだカプセル O: 体表温度(顔、首、手首、左手薬指、左足首; 2005年) 体表温度(顔、首、手首、左手薬指、左足首、左足の中指つま先; 2006年)、鼓膜温度 試験2 P: 女性ボランティア12名(18~20歳, 2005年) P: 18~22歳の女性12名 I: α -グルコシルヘスペリジン500mg含んだ60°C200mLの飲料 C: プラセボ飲料 O: 体表温度(首、手首、左手薬指、左足首、左足の中指つま先)、血流(左手中指先) 試験3 P: 18~22歳の女性11名 I: α -グルコシルヘスペリジン500mg含んだ37°C100mLの飲料 C: プラセボ飲料 O: 心拍変動		冷えを感じている女性 試験1 18~20歳の女性20名(2005年) 試験2 18~20歳の女性26名(2006年) 試験3 18~22歳の女性12名 試験4 18~22歳の女性11名	試験1 α -グルコシルヘスペリジン500mg(モノグルコシルヘスペリジンとして356mg)または粉糖を含んだカプセルをランダムに選び37°Cの恒温湯50mLで摂取する。 試験2 α -グルコシルヘスペリジン500mg(モノグルコシルヘスペリジンとして356mg)または粉糖を含んだ60°Cの恒温湯200mLを摂取する。 試験3 α -グルコシルヘスペリジン500mg(モノグルコシルヘスペリジンとして356mg)または粉糖を含んだ37°Cの恒温湯100mLを摂取する。	実験1 粉糖500mg/カプセル 実験2 関与成分を加えず、香料でマスキングした飲料 実験3 関与成分を加えず、香料でマスキングした飲料	FAS	試験1 体表温度(顔、首、左手首、左薬指、鼓膜温(2005年)) 体表温度(顔、首、左手首、左薬指、左足首、左足つま先中指) 鼓膜温(2006年) 試験2 体表温度(顔、首、左手首、左薬指、左足首、左足つま先中指) 血流(左手中指) 試験3 心拍変動 LF/HF			有
2	吉谷 佳代, 南 利子, 宅見 央子, 鏡 義昭, 白石 浩往, 米谷 俊	日本栄養・食糧学会誌 Vol. 61 (2010) No. 5 P 233-239	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	ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	P: 冷えを感じている社内ボランティアの女性11名(29.6±3.9歳) I: 酵素処理ヘスペリジン250mg(モノグルコシルヘスペリジンとして178mg)を含んだカプセル C: 粉糖250mgを含んだカプセル O: 皮膚表面温度、皮膚血流量、血管幅	江崎グリコ株式会社	冷えを感じている20代から30代の女性11名(29.6±3.9歳)	単回摂取 1日目摂取直後を単回摂取として測定開始40分前にカプセル(酵素処理ヘスペリジン250mg、モノグルコシルヘスペリジンとして178mg)を摂取し、冷却負荷(15°Cの水に左手首までの浸水を1分間)を行う。 7日間連続摂取 カプセル(酵素処理ヘスペリジン250mg、モノグルコシルヘスペリジンとして178mg)を7日間連続摂取後から24時間経過したときを連続摂取後とし、冷却負荷(15°Cの水に左手首までの浸水を1分間)を行う。 1ヶ月のウォッシュアウト後、同様に試験を行う。	粉糖250mgを含んだカプセル	FAS	皮膚表面温度(左手指先の皮膚温度変化) 皮膚血流量(左手中指) 血管幅(指静脈)	血圧、脈拍		有
3	Naoki MORISHITA, Saori OGIHARA, Shin ENDO, Hitoshi MITSUZUMI, Shimpei USHIO	診療と新薬 2020; 57: 129-134	Effects of Glucosyl Hesperidin on Skin Blood Flow and Temperature: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study	ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	P: 日本人男女 41.0±9.7歳の男女18名 I: 酵素処理ヘスペリジン100mgを含んだ飲料 C: 酵素処理ヘスペリジンを含む飲料 O: 冷却負荷前後の指先の皮膚温、指先の皮膚血流量	株式会社林原	20歳から60歳までの男女18名(41.0±9.7歳)のうち冷えを感じている者は8名(男性6名、女性2名)冷えを感じていない者は10名(男性2名、女性6名)	測定開始35分前に飲料100mL(酵素処理ヘスペリジン100mg、モノグルコシルヘスペリジンとして71.2mg)を摂取する。 飲料を摂取後、30分の間、33°Cの湯浴に左手をいれる。その後、左手を15°C、5分間浸水を実施し、冷却負荷を行う。 1日のウォッシュアウト後、同様に試験を行う。	関与成分を加えない飲料100mL	PPS	皮膚表面温度 皮膚血流量	無し	不明	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: マットンサーモ

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Lu Li, Gemma K Lyall, J Alberto Martinez-Blazquez, Fernando Vallejo, Francisco A Tomas-Barberan, Karen M Birch, Christine Boesch	The Journal of Nutrition, Volume 150, Issue 9, September 2020, Pages 2287-2294.	Blood Orange Juice Consumption Increases Flow-Mediated Dilation in Adults with Overweight and Obesity: A Randomized Controlled Trial	関与成分が異なるため
2	Catarina Rendeiro, Honglin Dong, Caroline Saunders, Laura Harkness, Melvin Blaze, Yanpeng Hou, Ronald L Belanger, Vincenzo Altieri, Michael A Nunez, Kim G Jackson, Giulia Corona, Julie A Lovegrove, Jeremy P E Spencer	Br J Nutr. 2016 Dec;116(12):1999-2010.	Flavanone-rich citrus beverages counteract the transient decline in postprandial endothelial function in humans: a randomised, controlled, double-masked, cross-over intervention study	関与成分が異なるため
3	Bouke N Salden, Freddy J Troost, Eric de Groot, Yala R Stevens, Marta Garcés-Rimón, Sam Possemiers, Bjorn Winkens, Ad A	Am J Clin Nutr. 2016 Dec;104(6):1523-1533.	Randomized clinical trial on the efficacy of hesperidin 2S on validated cardiovascular biomarkers in healthy overweight individuals	関与成分が異なるため
4	Joël Constans, Catherine Bennetau-Pelissero, Jean-François Martin, Edmond Rock, Andrzej Mazur, Aurélie Bedel, Christine Morand, Annie M Bérard	Clin Nutr. 2015 Dec;34(6):1093-100.	Marked antioxidant effect of orange juice intake and its phytonutrients in a preliminary randomized cross-over trial on mild hypercholesterolemic men	関与成分が異なるため
5	Hiroko Takumi, Hiroyasu Nakamura, Terumi Simizu, Ryoko Harada, Takashi Kometani, Tomonori Nadamoto, Rie Mukai, Kaeko Murota, Yoshichika Kawai, Junji Terao	Food Funct. 2012 Apr;3(4):389-98.	Bioavailability of orally administered water-dispersible hesperetin and its effect on peripheral vasodilatation in human subjects: implication of endothelial functions of plasma conjugated metabolites	関与成分が異なるため
6	Stefano Rizza, Ranganath Muniyappa, Micaela Iantorno, Jeong-a Kim, Hui Chen, Philomena Pullikotil, Nicoletta Senese, Manfredi Tesaro, Davide Lauro, Carmine Cardillo, Michael J Quon	J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):E782-92.	Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome	関与成分が異なるため
7	Jiao Shen, Hiroyasu Nakamura, Yoshiyuki Fujisaki, Mamoru Tanida, Yuko Horii, Risa Fuyuki, Hiroko Takumi, Koso Shiraiishi, Takashi Kometani, Katsuya Nagai	Neurosci Lett. 2009 Sep 11;461(1):30-5.	Effect of 4G-alpha-glucopyranosyl hesperidin on brown fat adipose tissue- and cutaneous-sympathetic nerve activity and peripheral body temperature	動物試験のため
8	木下勝寿、堀川麻子、國重賢二、三村典央、岡部一志	医学と薬学 76(8): 1207-1210, 2019.	複合サプリメント(セージ, GABA, 乳たんぱく加水分解物, 糖転移ヘスベリジン, テアニン)の汗の改善効果	関与成分が複数混合しているため
9	金子剛、宮田晃史、田中健二	先端医療と健康美容 Vol.04, No.3	サプリメントによる喫煙に伴う諸症状の抑制効果	リサーチアクションと異なるため
10	秋田浩幸、坂井愛子、坂口俊二、金井成行	Biomedical Thermology(0916-6238)31巻2号 Page26-32(2012.01)	冷え症に対する酵素処理ヘスベリジンを主剤とする栄養補助食品の効果冷水負荷試験による検討	関与成分が複数混合しているため
11	秋田浩幸、坂井愛子、金井成行	新薬と臨牀 (0559-8672)59巻8号Page1466-1473(2010.08)	成人男女の冷え性に対する酵素処理ヘスベリジンを主剤とする栄養補助食品	関与成分が複数混合しているため
12	南利子、宅見央子、藤嶋昇、白石浩荘、米谷俊	Fragrance Journal 巻:36 号:4 ページ:68-71 発行年:2008年04月15日	糖転移ヘスベリジン含有コラーゲン飲料の継続摂取による皮膚状態の改善効果	関与成分が複数混合しているため
13	田中一成、山本咲唯子、大曲勝久、湯浅正洋、土橋美、宮田裕次、吉野豊、小野博之、松井利郎、山村春男	薬理と治療 巻:48 号:2 ページ:225-235 発行年:2020年02月20日	未熟ミカンと緑茶葉を混合揉捻して製造した発酵茶葉由来ヘスベリジン摂取が血圧に及ぼす影響-ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験-	関与成分が異なるため
14	立藤智基、西崎泰司、花谷利春、新井成之、池田雅夫、栗本雅司	Fragrance Journal 巻:25 号:1 ページ:91-96,97 発行年:1997年01月	α-Glucosyl-Hesperidin(α-G-Hesperidin)の温浴効果について	リサーチアクションと異なるため

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)-9【様式例 添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名: マットンサーモ

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	株式会社オルトメ デコ (実施責任組織)	Umin-CTR	レモン由来のポリフェノール(酵素処理ヘスペリジン)によるむくみ低減効果検証試験~ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比	試験終了
2	ハウスウェルネス フーズ株式会社 開発研究所 (実施責任組織)	Umin-CTR	糖転移ヘスペリジン及びカフェイン含有食品の摂取によるヒト血中中性脂肪及び内臓脂肪に及ぼす影響	試験終了

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: マツタンサーモ

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	川西徹、穂山浩、河村葉子、佐藤恭子編集 第9版食品添加物公定書解説書 廣川書店 D842-847 令和元年9月2日
2	湯本隆 酵素処理ヘスペリジンの特性と食品への応用 月刊フードケミカル 1999 124-128
3	Takashi Kometani, Yoshinobu Terada, Takahisa Nishimura, Hiroshi Takii, Shigetaka Okada Transglycosylation to Hesperidin by Cyclodextrin Glucanotransferase from an Alkalophilic Bacillus Species in Alkaline pH and Properties of Hesperidin Glycosides 1994 年 58 卷 11 号 p. 1990-1994
4	Kazumasa OHTSUKI, Asaki ABE, Hitoshi MITSUZUMI, Masaru KONDO, Kanae UEMURA, Yumiko IWASAKI, Yasuhiro KONDO Effects of Long-Term Administration of Hesperidin and Glucosyl Hesperidin to Spontaneously Hypertensive Rats 2002 年 48 卷 5 号 p. 420-422
5	宅見央子、中村弘康、釜阪寛、米谷俊、灘本知憲、寺尾純二、栗木隆 糖転移ヘスペリジンの血流改善作用 応用糖質科学第1巻第2号186—193(2011)
6	日本栄養食糧学会誌 訂正記事 2015 年 68 卷 6 号 p. 279
7	「日本人の食事摂取基準」策定検討会 日本人の食事摂取基準(2020年版) 令和元年12月 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書 P4
8	石野尚吾 冷え性と漢方 産婦人科治療 1993 67 402-404

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)-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: マツタンサーモ

対象	日本人男女
介入	モノグルコシルヘスペリジンの経口摂取
対照	モノグルコシルヘスペリジンを含まないプラセボの経口摂取

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

*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							介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
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*)	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			
末梢の血流	RCT/4	0	-1	0	0	0	NA	血流 (左手中指)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	モノグルコシルヘスペリジンとして 71.2mg~356mgの1日摂取目安量 エビデンスの強さ(B)
末梢の体表温度	RCT/5	0	-1	0	0	0	NA	体表温度変化 (左手薬指)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	モノグルコシルヘスペリジンとして 71.2mg~356mgの1日摂取目安量 エビデンスの強さ(B)
	RCT/2	0	-1	0	-2	0	NA	体表温度変化 つま先温度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	モノグルコシルヘスペリジンとして 356mgの1日摂取目安量 エビデンスの強さ(C)

コメント(該当するセルに記入)

			対象者が冷えを感じている女性 介入に冷却 負荷や 温水負荷行っていた															
			対象者が冷えを感じている女性 介入に冷却 負荷や 温水負荷行っていた															

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)-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: マットンサーモ

リサーチ クエスチョン	モノグルコシルヘスペリジンの経口摂取は末梢の血流改善と末梢の体表温度を改善するか？	
P	日本人男女	
I(E)	モノグルコシルヘスペリジンを経口摂取	
C	モノグルコシルヘスペリジンを含まないプラセボの経口摂取	

O1	末梢の血流	
バイアスリスクの まとめ	割付けの隠蔽や例数減少バイアスのリスクについて詳細な記述が確認できない論文があったものの、その他のバイアスリスクの評価のにおいて「低」が大多数であったため、まとめとして、「低」と評価した。	
非直接性の まとめ	非直接性は、対照、アウトカムについてPICOSとよく一致していたものの、対象に冷えを感じている女性が含まれていた他、介入に冷水負荷や温水負荷が行われており「中／疑い」と評価した。	
非一貫性その他 のまとめ	非一貫性は、末梢の血流については3報の論文で有意な差が得られており「低」と評価した。不精確性は、予定症例数は実施されており「低」と評価した。	
コメント	末梢の血流について、モノグルコシルヘスペリジンを経口摂取することで指先の血流改善効果に効果があると結論付けた。対象者が冷えを感じている女性が含まれていることや介入に冷水負荷や温水負荷が行われており、エビデンスの強さを”B”とした。	

O2	末梢の体表温度	
バイアスリスクの まとめ	割付けの隠蔽や例数減少バイアスのリスクについて詳細な記述が確認できない論文があったものの、その他のバイアスリスクの評価のにおいて「低」が大多数であったため、まとめとして、「低」と評価した。	
非直接性の まとめ	非直接性は、対照、アウトカムについてPICOSとよく一致していたものの、対象に冷えを感じている女性が含まれていた他、介入に冷水負荷や温水負荷が行われており「中／疑い」と評価した。	
非一貫性その他 のまとめ	末梢の体表温度について手指先については3報の論文で有意な差が得られており「低」と評価したが、つま先については、効果がある報告とない報告が同数であったため、「高」を評価した。不精確性は、予定症例数は実施されており「低」と評価した。	
コメント	末梢の体表温度は、モノグルコシルヘスペリジンを経口摂取することで指先の体表温度維持効果に効果があると結論付けた。対象者が冷えを感じている女性が含まれていることや介入に冷水負荷や温水負荷が行われており、エビデンスの強さを”B”とした。なお、つま先への体表温度維持効果は、モノグルコシルヘスペリジンを経口摂取することで指先の体表温度維持効果に効果があると結論付け、エビデンスの強さを”C”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。

商品名: マッタンサーモ

食品性状

採用論文の臨床試験の被験食品性状は、カプセル形状の食品ないしは飲料に加えており、いずれの食品形態でも肯定的な結果が得られており、食品性状による影響はないと考えられた。

対象者

採用論文の被験者は研究コードNo1とNo2が冷えを自覚する若年女性を対象とし、被験者の年齢はそれぞれ18から25歳、 29.6 ± 3.9 歳であった。研究コードNo1の被験者には18から20歳の未成年が含まれているが、日本人の食事摂取基準(2020年版)では、18歳以上の年齢を成人として食事摂取基準が示されているため、研究コードNo1の被験者についても栄養学的、生理学的に成人データとして取り扱うことは問題ないと考えた。研究コードNo3の被験者は成人男女であり、男女を含んだ集団にて本研究レビューの有効性について示されていたことから、本届出食品の機能性は日本人の成人集団に外挿可能と考えられた。なお、本研究レビューの対象とした臨床試験の被験者は、自記式アンケート調査による冷え症状を訴える女性が含まれていた。一方、冷え症は、西洋医学において疾病ではなく不定愁訴の1つと考えられており、広くコンセンサスの得られた診断基準はないため、本研究レビューの被験者は疾病罹患者に該当しないと考えられた。

機能性関与成分の定性的性状

機能性関与成分のモノグルコシルヘスペリジンは、既存添加物リストに記載されている酵素処理ヘスペリジンの成分である。定量的同等性については、HPLC法による測定方法が食品添加物公定書に示されており、定性的評価法も食品添加物公定書に示されている。機能性の根拠となる研究で用いられたモノグルコシルヘスペリジンと本届出食品に含まれるモノグルコシルヘスペリジンの崩壊性、消化性、吸収性等と違いはない。したがって、本研究レビューで使用されているモノグルコシルヘスペリジンと、本届出食品に含まれるモノグルコシルヘスペリジンは、定量的、定性的に同等のものと確認できる。研究レビューに用いた論文では、いずれも食品添加物公定書の成分規格を満たすモノグルコシルヘスペリジンを含む酵素処理ヘスペリジンを使用しているため、当該効果を担保するためには、食品添加物公定書の成分規格を満たしているモノグルコシルヘスペリジンを含む酵素処理ヘスペリジンを使用することが適切である。

1日摂取目安量

1日摂取目安量としてモノグルコシルヘスペリジン356mgを摂取することにより、恒温恒湿下の環境で指先の血流の維持と体表温度の維持、足指先の体表温度が維持されたことを認めていること、1日摂取目安量としてモノグルコシルヘスペリジン178mgを摂取することにより冷却負荷(15°C 1分)後の指先の血流並びに体表温度の回復が高いこと、1日摂取目安量としてモノグルコシルヘスペリジン71.2mgを摂取することにより温水負荷(33°C30分)後の冷水負荷(15°C1分)後の指先の血流の維持と体表温度の維持を認めていることである。

未成年が含まれる研究コードNo.1では、モノグルコシルヘスペリジンの1日摂取目安量は356mgであり、未成年が含まれる当該論文を除いたとしても、本届出食品の機能性は変わらないと考えられることから、本届出食品の1日摂取目安量はモノグルコシルヘスペリジンとして375mgに設定し、評価論文と同等の改善効果が得られると考えられる。

研究レビューにおけるアウトカム指標と表示する機能性の関連性

採用論文の介入において研究コードNo1では恒温恒湿環境下(22°C±0.5°C、湿度50%)、研究コードNo2では恒温恒湿環境下(25°C±1°C、湿度50%)にて冷水負荷(15°C1分)を行っていた。研究コードNo3では恒温恒湿環境下(24°C±1°C、湿度50±5%)で温水負荷後(33°C30分)に冷水負荷(15°C1分)を行っていた。主要アウトカムで示されたのは、1日摂取目安量としてモノグルコシルヘスペリジン356mgを摂取することにより、恒温恒湿下の環境で指先の血流の維持と体表温度の維持、足指先の体表温度が維持されたことを認めていること、1日摂取目安量としてモノグルコシルヘスペリジン178mgを摂取することにより冷却負荷(15°C 1分)後の指先の血流並びに体表温度の回復が高いこと、1日摂取目安量としてモノグルコシルヘスペリジン71.2mgを摂取することにより温水負荷(33°C30分)後の冷水負荷(15°C1分)後の指先の血流の維持と体表温度の維持を認めていることである。

男女での報告はモノグルコシルヘスペリジン71.2mgの研究であった。冷えは男性でもみられるうえ、低用量で肯定的な結果が得られているため、178mg～356mgの摂取でも男性に対する当該効果は期待できる。以上のことから、本研究レビューにおいて、日本人男女に対し、モノグルコシルヘスペリジン摂取によって末梢の血流と体表温度の維持に効果があると結論付け、本研究レビューのアウトカム指標の結果と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。」に違いはない。

【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。