

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: 機能性関与成分「キトサン」摂取による「血中コレステロール」への影響に関するシステマティックレビューおよびメタアナリシス

商品名: キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

機能性関与成分名: キトサン

表示しようとする機能性: 本品にはキトサンが含まれます。キトサンには、コレステロールの吸収を抑え、悪玉(LDL)コレステロールや総コレステロールを低下させる機能があることが報告されています。

作成日: 2018年7月17日

届出者名: 株式会社ディーエイチシー

抄 録

【目的】キトサンの経口摂取による低密度リポ蛋白コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol; LDL-C) 159 mg/dL 以下の成人男女のコレステロール値に及ぼす影響について、システマティックレビューおよびメタアナリシスにより評価する。【方法】キトサン摂取が LDL-C と総コレステロール (total cholesterol ; TC) に与える影響を評価した臨床研究の文献を網羅的に収集した。機能性表示食品制度のガイドラインに鑑み、LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女を対象とした原著論文を抽出し、システマティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。【結果】PubMed、Cochrane Library、J-Stage、医中誌 Web の 4 つのデータベースを用いた文献検索およびその他の情報源より、合計 64 報の文献を抽出し、最終的に 1 報の査読付き原著論文を採用した。採用文献には LDL-C が 159 mg/dL 以下の被験者におけるキトサン含有食品の摂取が、LDL-C および TC に及ぼす影響について評価した 4 研究が記載されていた。4 研究の被験者数は 25~71 名、キトサンの摂取量は 0.88~1.23 g/日、摂取期間はいずれも 12 週間であった。いずれの研究も盲検性については大きな問題は認められなかったが、ランダム化、割付の隠蔽、症例減少、不完全アウトカムデータ、選択的アウトカム報告、利益相反の問題が認められた。これらの 4 研究についてメタアナリシスを実施した結果、出版バイアス、研究間の異質性ともに認められず、キトサンによる LDL-C [95%信頼区間; -12.9~-5.1, $p < 0.0001$] および TC [95%信頼区間; -15.5~-6.6, $p < 0.0001$] の統計学的に有意な低下が認められた。【結論】0.88 g/日以上キトサンの経口摂取は、LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女の LDL-C および TC を低下させることが示唆された。

はじめに

キトサンは、カニやエビなどの甲殻類の成分であるキチンを、脱アセチル化し

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

て得られる、食物繊維の一種である。しかしながら、他の食物繊維と異なり、官能基がアミノ基のポリカチオンであり[36]、消化管で胆汁酸などの脂質と結合し[45]、体外に排出されるため、肝臓でコレステロールから胆汁酸への異化を司る cholesterol 7 α -hydroxylase の発現が亢進され、その結果血液中の総コレステロール (以下、TC) や低密度リポ蛋白コレステロール (以下、LDL-C) を低下させると考えられている[60, 68]。キトサンが高脂血症患者の血清脂質に与える影響について評価した 6 研究、合計 416 名の被験者データを対象としたメタアナリシスにおいて、キトサンが LDL-C、高密度リポ蛋白コレステロール (以下、HDL-C) に与える影響は検出できなかったものの、TC が -11.59 mg/dL [95%信頼区間; $-21.45 \sim -1.73$, $p = 0.02$] と有意な低下を示したことが報告されている[7]。

そこで、機能性表示食品制度の対象者におけるキトサンのコレステロール低下作用を評価することを目的として、LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女における、キトサンの経口摂取が LDL-C および TC に与える影響について、システマティックレビューおよびメタアナリシスにより評価した。

方法

事前に規定した解析計画に基づき、以下のように実施した。対象者の範囲は「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類作成上の留意事項」における、コレステロール関係の対象被験者 (正常域: LDL-C < 120 mg/dL、境界域: LDL-C 120 ~ 139 mg/dL、軽症域: LDL-C 140 ~ 159 mg/dL。以下、特定保健用食品の対象者) とした。そのため、LDL-C が測定されていることが文献採用の条件となる。本システマティックレビューのアウトカムは LDL-C、TC であるが、上記の理由により、LDL-C のみを文献検索キーワードとして用いた。検索日 (2017 年 12 月 19 日) 以前に登録されていた、英文または邦文で記述された被験者数 10 名以上を対象とした文献であって、LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女を対象に、キトサンの経口摂取がコレステロールに与える影響を評価した、無作為化比較試験 (RCT) または前後比較試験の文献を、PubMed、Cochrane Library、J-Stage、医中誌 Web より抽出し、精査した (検索式は別紙様式(V)-5 参照、研究の選択については別紙様式(V)-6、別紙様式(V)-7、および別紙様式(V)-8 参照)。

出版バイアスはプラセボ群に対するキトサン群の平均差とその標準誤差を用いた Funnel plot および Egger 等の mixed-effects meta-regression model (p 値が 0.1 未満を出版バイアスありとする) にて評価した。研究間の異質性に関しては Cochran Q 統計量が 0.1 未満、かつ、 I^2 統計量が 50% 以上の場合に「異質性有り」とした。各研究の統合についてはプラセボ群とキトサン群の平均値の差を元に、逆分散により重み付けした DerSimonian-Laird 法による random effects model にて行った。

すべての解析は R 3.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用い、メタアナリシスは metafor 2.0-0 により行った。特に規定していない場合は $p < 0.05$ を有意差ありとした。

なお、各レビューワーの役割は、[A]が検索式構築、文献検索、文献選定、定性的分析、およびメタアナリシス、[B]が文献選定、および定性的分析、[C]が定性的分析の妥当性確認とした。

結果

1. 採用文献

2017年12月19日にPubMed、Cochrane Library、J-Stage、医中誌 Web より検索日以前に登録されていた文献の検索により、それぞれ24、12、29、3報の文献が抽出され、重複を除いた結果61報となった(検索式および検索結果については別紙様式(V)-5 および別紙様式(V)-6 参照)。さらに、その他の情報源より3報の文献を抽出した。内容を精査した結果、査読付きの原著論文1報(宮元[40])を採用した(文献の選択については、別紙様式(V)-6、別紙様式(V)-7、および別紙様式(V)-8 参照)。

宮元[40]にはLDL-Cが159 mg/dL以下の被験者におけるキトサン含有食品の摂取が、LDL-C およびTCに及ぼす影響について評価した4研究が記載されていた。4研究における被験者数は25~71名で、キトサンの一日摂取量は0.88~1.23g、摂取期間はいずれも12週間であった。いずれの研究もプラセボを用いていることもあり、盲検性については大きな問題は認められなかったが、ランダム化についての詳細な記載が無く、また、割付の隠蔽、症例減少、不完全アウトカムデータ、選択的アウトカム報告及び利害関係者の関与(著者にキトサンの製造または販売を行う企業社員が含まれる)による利益相反の問題が認められた。一方、非直接性には問題は認められなかった(研究内のバイアスリスクは別紙様式(V)-11a、全研究のバイアスリスクは別紙様式(V)-13a、(V)-14 参照)。

宮元[40]に記載されていた4研究は、いずれも解析対象者をLDL-Cが159 mg/dL以下の者に限定して新たに層別解析されたものであった。研究1は、キトサン0.88g/日を含む食品を12週間摂取させ、LDL-Cが159 mg/dL以下の33名(キトサン群17名、プラセボ群16名)の被験者を解析対象として評価した研究であり、プラセボ群と比較してLDL-C およびTCの有意な低下が認められた(いずれも $p < 0.05$)。研究2は、キトサン0.88g/日を含む食品を12週間摂取させ、LDL-Cが159 mg/dL以下の59名(キトサン群31名、プラセボ群28名)の被験者を解析対象として評価した研究であり、プラセボ群と比較してLDL-C およびTCの有意な低下が認められた(いずれも $p < 0.01$)。研究3は、キトサン1.14g/日を含む食品を12週間摂取させ、LDL-Cが159 mg/dL以下の71名(キトサン群35名、プラセボ群36名)の被験者を解析対象として評価した研究であり、プラセボ群と比較してLDL-C およびTCの有意な低下が認められた(いずれも $p < 0.01$)。研究4は、キトサン1.23g/日を含む食品を12週間摂取させ、LDL-Cが159 mg/dL以下の25名(キトサン群11名、プラセボ群14名)の被験者を解析対象として評価した研究であり、プラセボ群に対するLDL-C とTCの有意な変化は認められなかった。

2. メタアナリシス

宮元[40]に記載された4研究それぞれの平均値、標準偏差、n数を用いたメタアナリシスを実施した。被験者数はプラセボ群とキトサン群いずれも94名であった。

2.1 LDL-C

Egger等のmixed-effects meta-regression modelは $p = 0.4945$ で出版バイアスは認められず(図1)、Cochran Q統計量は $p = 0.6776$ 、 I^2 統計量は0.0%と研究間の異

別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

質性は認められなかった。キトサンの摂取により LDL-C が -9.0 mg/dL [95%信頼区間; $-12.9 \sim -5.1$, $p < 0.0001$] 低下したことが示された (図 2)。

2.2 TC

Egger 等の mixed-effects meta-regression model は $p = 0.5592$ で出版バイアスは認められず (図 3)、Cochran Q 統計量は $p = 0.4565$ 、 I^2 統計量は 0.0% と研究間の異質性は認められなかった。キトサンの摂取により TC が -11.0 mg/dL [95%信頼区間; $-15.5 \sim -6.6$, $p < 0.0001$] 低下したことが示された (図 4)。

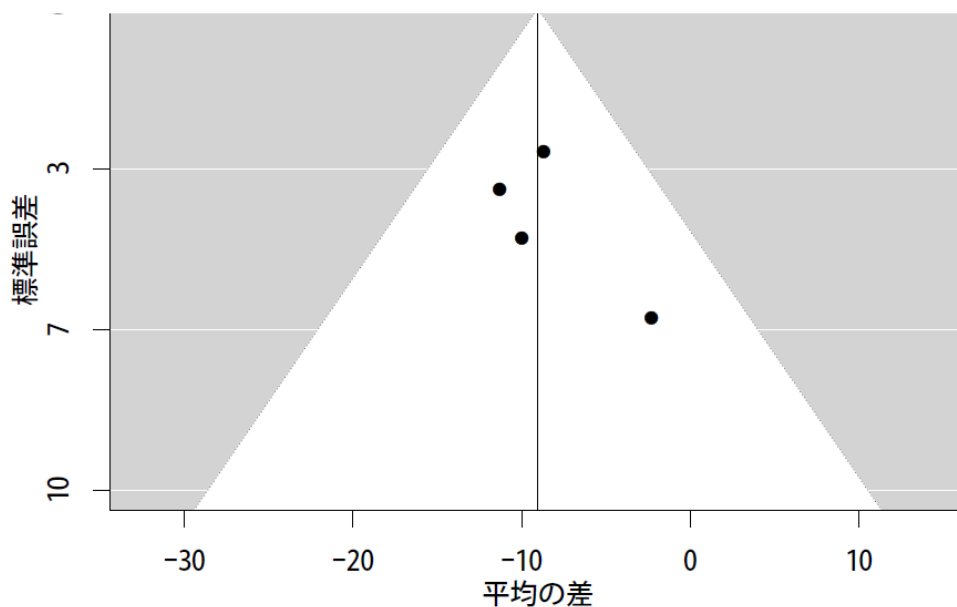


図 1: 出版バイアスの評価 : キトサンが LDL-C に与える影響

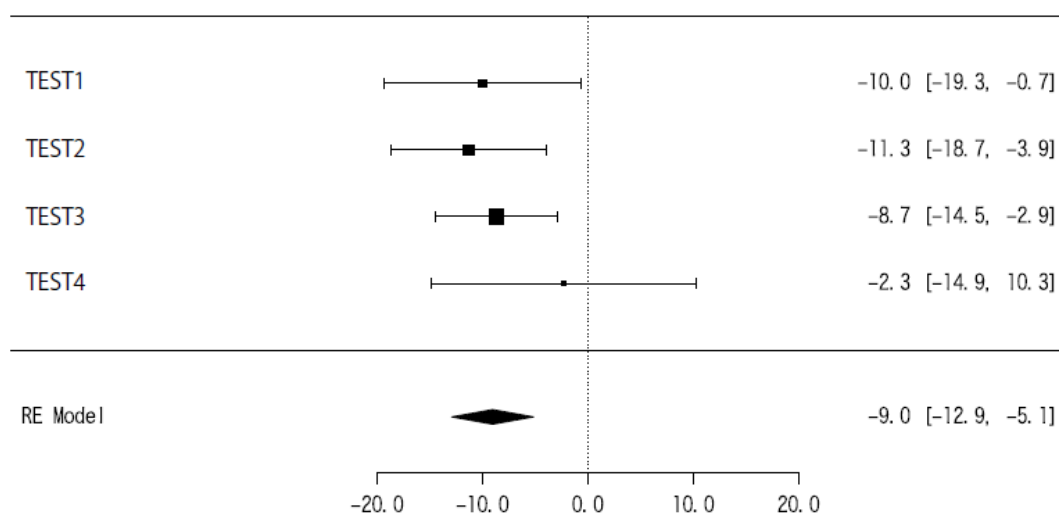


図 2: キトサンが LDL-C に与える影響

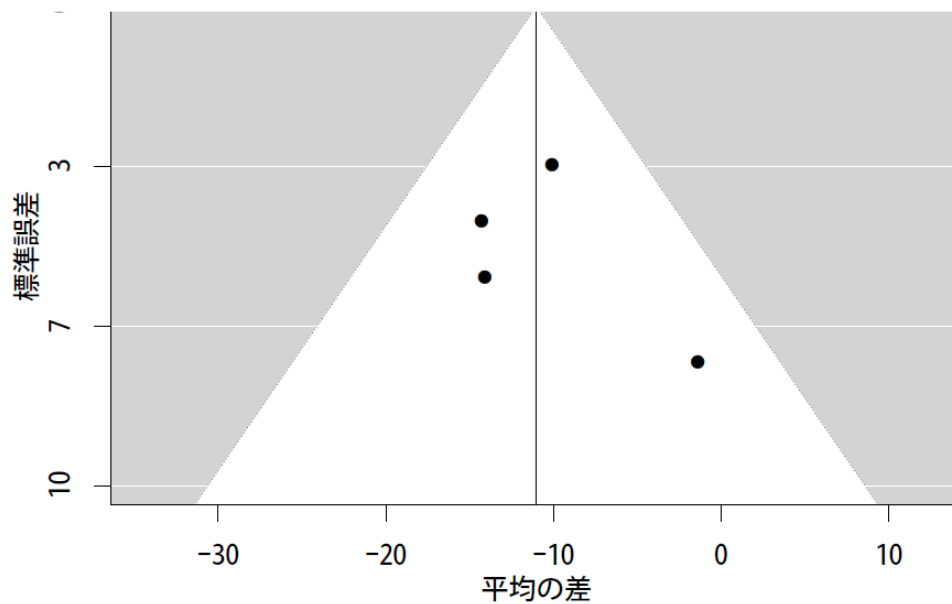


図 3:出版バイアスの評価：キトサンが TC に与える影響

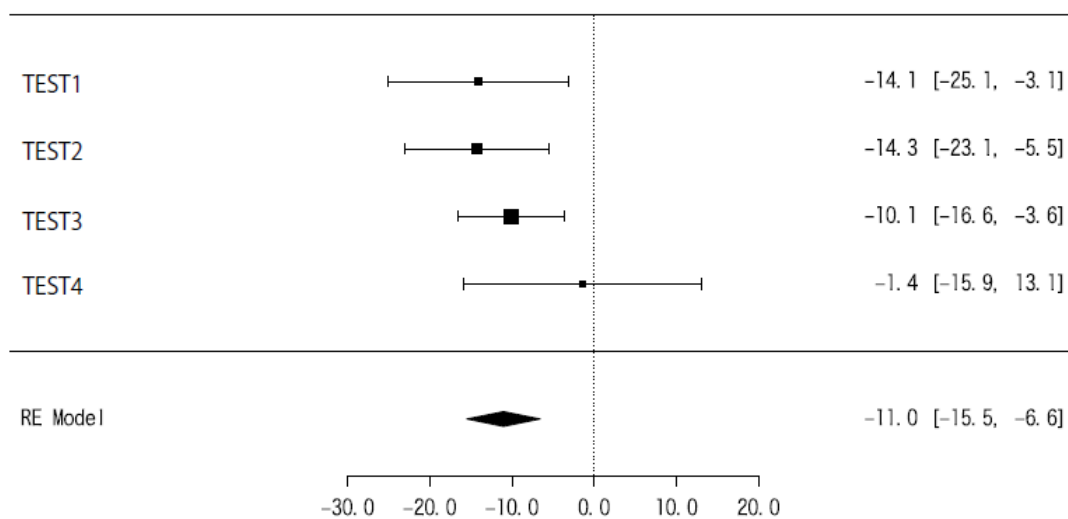


図 4:キトサンが TC に与える影響

考察

システマティックレビューおよびメタアナリシスの結果より、キトサンは LDL-C および TC を低下させる機能を有することが示唆された。なお、本システマティックレビューの採用基準は、LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女とした。採用文献に記載されていた 4 研究について確認したところ、全ての研究に LDL-C が 140~159 mg/dL の被験者が含まれていた。しかしながら、いずれも被験者の原データを確認できるものであったため、健常成人 (LDL-C が 139 mg/dL 以下) の 119 名 (キトサン群 61 名、プラセボ群 58 名) のみを対象として追加的解析 (メタアナリシス) を実施した。その結果、キトサンの摂取により、LDL-C は -7.2 mg/dL [95%信頼区間 ; -11.5~-2.8, $p = 0.0013$]、TC は -8.8 mg/dL [95%信頼区間 ; -14.4~-3.3, $p = 0.0018$] といずれも統計学的に有意に低下したことが確認された。以上のことから、健常成人においても、本システマティックレビューおよびメタアナリシスの結果に対して肯定的であったことから、キトサンの摂取による LDL-C および TC の低下に科学的根拠があると判断した。

安全性については本研究では考慮しなかったが、コレステロール低下作用と安全性を評価した総説において [62]、「最長 12 週までの試験においては、軽度かつ一過性の吐気と便秘が 2.6% から 5.4% の頻度で報告されているものの、プラセボと比較し臨床上有意な症状は出現しない。キトサンの認容性は高いが、甲殻類に対するアレルギーを有する者には推奨出来ない」と結論されている。また、キチン-キトサン製剤を 1 日 30 錠と大量摂取 (推奨用量 1 日数錠から 10 錠) した血液透析患者 (胆汁酸排泄機能が低下した状態) において、出血傾向が認められたという報告が存在した [48]。

【限界】本研究は以下の限界を有する

- ・ いずれも信頼性の高いプラセボ対照 RCT ではあったものの副次的集団の解析結果の統合であり、利益相反の問題も存在するため、バイアスの混入は否定できない。
- ・ 摂取期間が最長でも 12 週間であるため、これ以上継続摂取した際の影響は不明である。
- ・ 安全性については、本研究では評価していないため別の切り口で評価が必要である。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究は、株式会社東洋新薬より資金提供を受けた第三者が実施した。

各レビューワーの役割

[A] KS 検索式構築、文献検索、文献選定、定性的分析、メタアナリシス

[B] ST 文献選定、定性的分析

[C] AM 定性的分析の妥当性確認

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。

データベース検索結果

商品名：キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

タイトル：機能性関与成分「キトサン」摂取による「血中コレステロール」への影響に関するシステマティックレビューおよびメタアナリシス
リサーチクエスション：LDL-Cが159 mg/dL以下の成人男女においてキトサンの経口摂取は、プラセボと比較して血中コレステロールに影響を及ぼすか？
日付：2017年12月19日
検索者：KS

PubMed		
#	検索式	文献数
1	chitosan and (LDL-C or (low density lipoprotein cholesterol)) and human	24

Cochrane Library		
#	検索式	文献数
1	Search All Textにて chitosan and (LDL-C or (low density lipoprotein cholesterol)) and human	12

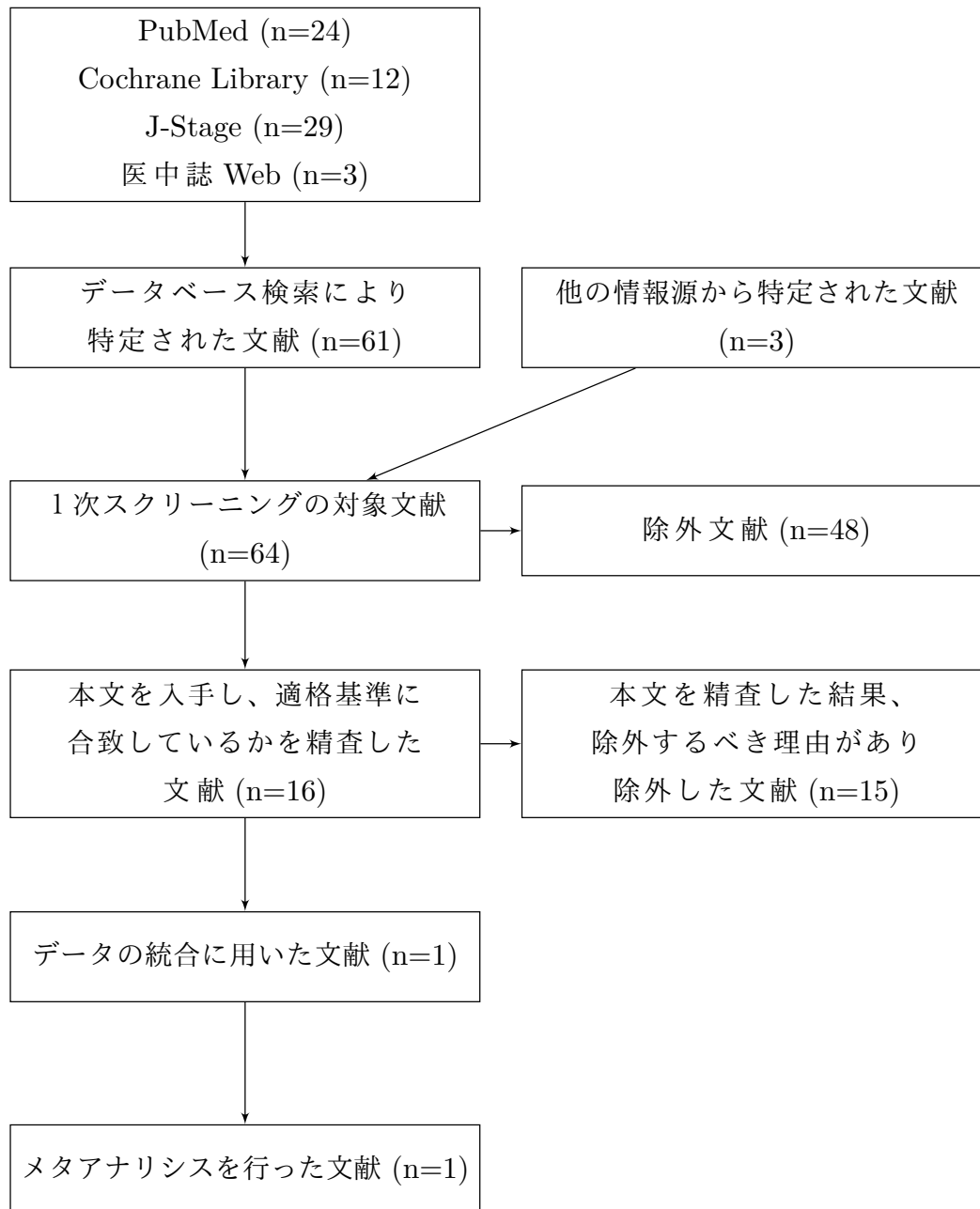
J-Stage		
#	検索式	文献数
1	キトサン AND LDL AND コレステロール	29

医中誌 Web		
#	検索式	文献数
1	((Chitosan/TH or キトサン/AL) and ("LDL Cholesterol"/TH or LDLコレステロール/AL)) and (PT=原著論文 and CK=ヒト)	3

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

文献検索フローチャート

商品名：キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁



- PubMed : 24; 除外 [5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 24, 34, 37, 38, 49, 50, 51, 53, 55, 59, 62, 65, 66, 67, 68]
- Cochrane Library : 12; 除外 [7, 12, 16, 18, 24, 25, 33, 35, 37, 38, 59, 66]
- J-Stage : 29; 除外 [1, 2, 3, 4, 8, 13, 15, 20, 23, 26, 28, 29, 30, 31, 39, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 52, 54, 56, 57, 58, 61, 63, 64]
- 医中誌 Web : 3; 除外 [19, 21, 32]
- 他の情報源 : 3; 採用 [40] 除外 [22, 27]

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

別紙様式 (V) —7

採用文献リスト

商品名：キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

No	著者名	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	対象者	セッティング	対象者特性	介入	対照	解析方式	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
宮元 [40]	宮元 彩希 等	応用薬理. 2017; 93(3-4): 75-81	LDL-コレステロールが159 mg/dL以下の成人男女に限定した再統計解析によるキトサン含有食品の血清コレステロール低減作用に関する検討	RCT 12週 4研究 副次的解析	研究1、研究2、研究3、研究4の被験者のうち20歳以上かつLDL-Cが159 mg/dL以下であった188名	1, 2; 医療法人千鳥会石橋整形外科(佐賀県) 3; 医療法人社団進興会セラヴィ新橋クリニック(東京) 4; カイユウ診療所(東京)	年齢: I (1; 29.9 ± 9.0 2; 40.4 ± 9.3 3; 48.5 ± 9.5 4; 42.7 ± 10.4) C (1; 31.6 ± 6.2 2; 40.1 ± 9.1 3; 49.2 ± 8.9 4; 47.0 ± 9.7), 男性 (%): I (1; 53 2; 19 3; 63, 4; 91) C (1; 75 2; 21, 3; 67, 4; 71), LDL-C: I (1; 112 ± 17 2; 123 ± 22 3; 139 ± 12 4; 145 ± 10) C (1; 117 ± 21 2; 120 ± 23 3; 140 ± 10 4; 146 ± 10)	脱アセチル化度 85% 以上の規格が定められたキトサン (脱アセチル化度: 1-3; 85% 4; 90%)。1; 粉末飲料 3 包 (キトサンとして 0.88 g/日、n=17) 2; 粉末飲料 3 包 (キトサンとして 0.88 g/日、n=31) 3; 粉末飲料 3 包 (キトサンとして 1.14g/日、n=35) 4; 粉末飲料 3 包 (キトサンとして 1.23 g/日、n=11)	識別不能 プラセボ (1; n=16 2; n=28 3; n=36 4; n=14)	per-proto-col set	LDL-C, TC		ND	有

RCT: 無作為化比較試験, C; 対照群, I; 介入群, ND; Not described

除外文献リスト

商品名：キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

No	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
穴水 [1]	穴水 聡一郎 等	日本東洋医学雑誌	凍結乾燥ミミズエキス含有サプリメントによる動脈硬化改善効果の検討	ミミズエキスに関する研究のため
安楽 [2]	安楽 誠	YAKUGAKU ZASSHI	血清アルブミンの酸化機構の解明と酸化ストレス関連疾患への展開	血清アルブミンに関する総説のため
青江 [3]	青江 誠一郎 等	日本食物繊維研究会誌	オートミール含有クッキーの摂取が境界域および軽度高コレステロール血症の日本人男性の血清コレステロール値に及ぼす影響:有効性と安全性の検討	オートミールに関する研究のため
荒 [4]	荒 勝俊 等	日本食品科学工学会誌	醗酵豆乳の脂質代謝および腸内フローラに及ぼす影響	醗酵豆乳に関する研究のため
Ausar [5]	Ausar SF et. al.	J Med Food	Improvement of HDL- and LDL-cholesterol levels in diabetic subjects by feeding bread containing chitosan.	脂質異常症を伴う 2 型糖尿病患者が対象のため
Azuma [6]	Azuma K et. al.	Int J Mol Sci	Effects of Surface-Deacetylated Chitin Nanofibers in an Experimental Model of Hypercholesterolemia.	動物実験のため
Baker [7]	Baker WL et. al.	Ann Nutr Metab	A meta-analysis evaluating the impact of chitosan on serum lipids in hypercholesterolemic patients.	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
卜蔵 [8]	卜蔵 浩和, 小林 祥泰	日本食物繊維研究会誌	ヒトに対するキトサンの長期摂取, 及び過剰摂取における有効性と安全性の検討	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
Bokura [9]	Bokura H, Kobayashi S	Eur J Clin Nutr	Chitosan decreases total cholesterol in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
Choi [10]	Choi CR et. al.	Int J Food Sci Nutr	Chitooligosaccharides decreases plasma lipid levels in healthy men.	キトサン誘導体(キトサンオリゴ糖)の研究のため
Cornelli [11]	Cornelli U et. al.	Minerva Cardioangi	Use of polyglucosamine and physical activity to reduce body weight and dyslipidemia in moderately overweight subjects.	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
Coveney [12]	Coveney S et. al.	Cochrane Database Syst Rev	Anti-inflammatory therapy for preventing stroke and other vascular events after ischaemic stroke or transient ischaemic attack.	プロトコールのため
福森 [13]	福森 義信, 市川 秀喜	Drug Delivery System	パーティクルと DDS	ドラッグデリバリーシステムに関する総説のため
Gallaher [14]	Gallaher DD et. al.	J Am Coll Nutr	A glucomannan and chitosan fiber supplement decreases plasma cholesterol and increases cholesterol excretion in overweight normocholesterolemic humans.	キトサンとグルコマンナン併用のため
後藤 [15]	後藤 浄子 等	日本未病システム学会雑誌	甜菜青汁粉末に含まれる食物繊維によるラット盲腸内醗酵促進作用	動物実験のため
Guha [16]	Guha S et. al.	J Indian Med Assoc	Effect of chitosan on lipid levels when administered concurrently with atorvastatin—a placebo controlled study.	スタチン投与かつ冠動脈疾患患者が対象のため
Guillamón [17]	Guillamón E et. al.	Fitoterapia	Edible mushrooms: role in the prevention of cardiovascular diseases.	Edible mushrooms の総説のため
Hartley [18]	Hartley L et. al.	Cochrane Database Syst Rev	Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease.	食物繊維としてのメタアナリシスのため
堀江 [19]	堀江 嘉明 等	健康・栄養食品研究	キトサン含有即席麺による LDL-コレステロール低下作用と食事療法への応用	加療が必要とされている外来患者が対象のため

No	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
星野 [20]	星野 将隆 等	日本栄養・食糧学会誌	植物ステロール配合チョコレート境界域および軽度高コレステロール血症者における血清コレステロール低下作用 — 長期摂取時の有効性および安全性のランダム化二重盲検試験による検討	植物ステロールに関する研究のため
池口 [21]	池口 主弥 等	健康・栄養食品研究	キトサンを含有する大麦若葉青汁粉末飲料の摂取によるヒト血清脂質および安全性に及ぼす影響	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
池口 [22]	池口 主弥 等	日本食品新素材研究会誌	キトサンを含有するアシタバ青汁粉末飲料の摂取によるヒト血清脂質および安全性に及ぼす影響	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
池口 [23]	池口 主弥 等	日本栄養・食糧学会誌	松樹皮抽出物がラットの脂質代謝に及ぼす影響	動物実験のため
Jaffer [24]	Jaffer S, Sampalis JS	Altern Med Rev	Efficacy and safety of chitosan HEP-40 in the management of hypercholesterolemia: a randomized, multicenter, placebo-controlled trial.	通院中の患者を含む可能性があるため
Jull [25]	Jull AB et al.	Cochrane Database Syst Rev	Chitosan for overweight or obesity.	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
梶本 [26]	梶本 修身 等	日本乳酸菌学会誌	境界域及び軽度高コレステロール血症に対し <i>Lactobacillus gasseri</i> (ガゼリ菌 SP 株) を含有する発酵乳は血清コレステロール値を低下させる	発酵乳に関する研究のため
神谷 [27]	神谷 智康 等	日本食品新素材研究会誌	キトサン含有大麦若葉青汁粉末飲料の LDL-コレステロール低減作用および安全性に関する検討	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
川瀬 [28]	川瀬 学	ミルクサイエンス	発酵乳の血清脂質改善機能	発酵乳に関する研究のため
小林 [29]	小林 茂樹, 伊藤 宏	日本家禽学会誌	雛の成長および腹腔内脂肪蓄積に対するキチンおよびキトサン給与の影響	動物実験のため
古賀 [30]	古賀 良太 等	日本食品科学工学会誌	大麦若葉末の高コレステロール血症改善作用	大麦若葉末に関する研究のため
Kurokawa [31]	Kurokawa M et al.	Journal of Oleo Science	Effects of Dressing Containing Plant Sterol on Serum Cholesterol Concentration and the Safety Evaluation in Borderline or Mildly Hypercholesterolemic Japanese Subjects	植物ステロールに関する研究のため
草場 [32]	草場 宣廷 等	応用薬理	キトサン含有甘藷若葉青汁粉末飲料の血清コレステロール低減作用および安全性に関する検討	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
Lehtimäki [33]	Lehtimäki T et al.	Basic Clin Pharmacol Toxicol	Microcrystalline chitosan is ineffective to decrease plasma lipids in both apolipoprotein E epsilon 4 carriers and non-carriers: a long-term placebo-controlled trial in hypercholesterolaemic volunteers.	LDL-C が 160mg/dL 以上の者を含む可能性があるため
Liao [34]	Liao AH et al.	Ultrasound Med Biol	Evaluation of ultrasound combined with chitosan for the control of weight and local fat in mice.	動物実験のため
Liu [35]	Liu Z et al.	Cochrane Database Syst Rev	Cholesterol-reducing agents for aneurysmal subarachnoid haemorrhage.	キトサンを含まないため
Metso [37]	Metso S et al.	Eur J Clin Pharmacol	The effect of long-term microcrystalline chitosan therapy on plasma lipids and glucose concentrations in subjects with increased plasma total cholesterol: a randomised placebo-controlled double-blind crossover trial in healthy men and women.	LDL-C が 160 mg/dL 以上の者を含む可能性があるため

No	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
Mhurchu [38]	Mhurchu CN et. al.	Int J Obes Relat Metab Disord	The effect of the dietary supplement, Chitosan, on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults.	18 歳以上が対象のため
三沢 [39]	三沢 宏 等	日本食品科学工学会誌	軽症高脂血症患者に及ぼすクロレラ錠剤摂取の影響	クロレラに関する研究のため
永野 [41]	永野 伸郎, 福島 直	日本薬理学雑誌	慢性腎不全患者の高リン血症に対する新規リン結合性ポリマー (塩酸セベラマー) の薬理作用ならびに臨床試験成績	塩酸セベラマーに関する研究のため
長岡 [42]	長岡 利 等	日本未病システム学会雑誌	新しいコレステロール代謝改善素材・リン脂質結合大豆ペプチド	大豆ペプチドに関する研究のため
長岡 [43]	長岡 功 等	日本未病システム学会雑誌	自然発症動脈硬化モデルマウスに対するグルコサミンの効果	動物実験のため
長岡 [44]	長岡 利	オレオサイエンス	油脂と健康	油脂に関する総説のため
野仲 [46]	野仲 功 等	日本農芸化学会誌	ブロイラー鶏のキトサン消化と、その肉中コレステロールとリッピド値への影響	動物実験のため
大住 [47]	大住 幸寛 等	日本水産学会誌	ポルフィラン由来オリゴ糖の消化・発酵性とマウスの血清コレステロール低下作用	動物実験のため
Rajewska [49]	Rajewska J, Bałasińska B	Postepy Hig Med Dosw	[Biologically active compounds of edible mushrooms and their beneficial impact on health].	Edible mushrooms の総説のため
Rizzo [50]	Rizzo M et. al.	Angiology	Effects of chitosan on plasma lipids and lipoproteins: a 4-month prospective pilot study.	機能的表示食品制度のガイドラインの対象範囲を超える脂質異常症患者を含むため
Stefan [51]	Stefan J et. al.	J Physiol Pharmacol	The current view on biological potency of cationically modified chitosan.	基礎研究に関する総説のため
菅野 [52]	菅野 道廣	日本農芸化学会誌	食品中に存在する脂質代謝調節因子	脂質代謝調節因子に関する総説のため
Tapola [53]	Tapola NS et. al.	J Am Coll Nutr	Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of chitosan tablets.	18 歳以上が対象のため
辻 [54]	辻 啓介	日本家政学会誌	食物繊維と健康	食物繊維に関する総説のため
van der Gonde [55]	van der Gronde T et. al.	Food Chem	Systematic review of the mechanisms and evidence behind the hypocholesterolaemic effects of HPMC, pectin and chitosan in animal trials.	動物実験のため
和田 [56]	和田 政裕 等	日本食物繊維研究会誌	キチン、キトサンの摂取は血清中尿酸レベルを低下させる	動物実験のため
渡辺 [57]	渡辺 敏郎	日本醸造協会誌	健康と美容に貢献する「酒粕」の成分	酒粕に関する総説のため
渡 [58]	渡 泰士	順天堂医学	変形性膝関節症自然発症モデルマウス (STR マウス) を用いたグルコサミン・キトサンの関節軟骨に対する影響	動物実験のため
Wuolijoki [59]	Wuolijoki E et. al.	Methods Find Exp Clin Pharmacol	Decrease in serum LDL cholesterol with microcrystalline chitosan.	18 歳以上が対象のため
山中 [61]	山中 香 等	日本農芸化学会誌	兔における静脈注射キトサンの血清コレステロール値とリゾチーム酵素活性への影響	動物実験のため
Ylitalo [62]	Ylitalo R et. al.	Arzneimittelforschung	Cholesterol-lowering properties and safety of chitosan.	総説のため
横内 [63]	横内 正人 等	日本農芸化学会誌	コレステロール無添加飼料における食物繊維投与と血漿コレステロール濃度変動	動物実験のため
吉江 [64]	吉江 由美子 等	日本水産学会誌	ラットに投与した粘度の異なるアルギン酸塩の消化率およびその脂質代謝への影響	動物実験のため
Yu [65]	Yu Y et. al.	J Atheroscler Thromb	Chitosan Oligosaccharides Attenuate Atherosclerosis and Decrease Non-HDL in ApoE ^{-/-} Mice	動物実験のため

No	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
Zahorska-Markiewicz [66]	Zahorska-Markiewicz B et. al.	Pol Merkur Lekarski	[Effect of chitosan in complex management of obesity].	BMI が 30kg/m^2 を越える肥満患者が対象のため
Zhu [67]	Zhu QL et. al.	Biomaterials	Low-density lipoprotein-coupled N-succinyl chitosan nanoparticles co-delivering siRNA and doxorubicin for hepatocyte-targeted therapy.	in vitro 研究のため
Zong [68]	Zong C et. al.	Exp Biol Med (Maywood)	Chitosan oligosaccharides promote reverse cholesterol transport and expression of scavenger receptor BI and CYP7A1 in mice.	動物実験のため

参考文献リスト

商品名：キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

- [1] 穴水 聡一郎, 長屋 直樹, 藤 純一郎, 馬淵 茂樹. 凍結乾燥ミズエキスを含有サプリメントによる動脈硬化改善効果の検討. *日本東洋医学雑誌*.2015; 66(4):275-281.
- [2] 安楽 誠. 血清アルブミンの酸化機構の解明と酸化ストレス関連疾患への展開. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2014; 134(9):973-979.
- [3] 青江 誠一郎, 板垣 康治, 畑本 二美, 石井 恵子, 小田 泰士, 鈴木 豊, 鳥羽 保宏, 藤田 孝, 木下 さと子, 内田 俊昭, 竹 原功, 近藤 敦. オートミール含有クッキーの摂取が境界域および軽度高コレステロール血症の日本人男性の血清コレステロール値に及ぼす影響:有効性と安全性の検討. *日本食物繊維研究会誌*.2003; 7(1):26-38.
- [4] 荒 勝俊, 大辻 一也, 川合 修次, 大久保 一良. 醗酵豆乳の脂質代謝および腸内フローラに及ぼす影響. *日本食品科学工学会誌*.2001; 48(11):807-815.
- [5] Ausar S. F., Morcillo M., León A. E., Ribotta P. D., Masih R., Vilaro Mainero M., Amigone J. L., Rubín G., Lescano C., Castagna L. F., Beltramo D. M., Diaz G., Bianco I. D. Improvement of hdl- and ldl-cholesterol levels in diabetic subjects by feeding bread containing chitosan. *J Med Food*. 2003; 6(4): 397-399.
- [6] Azuma K., Nagae T., Naga i. T., Izawa H., Morimoto M., Murahata Y., Osaki T., Tsuka T., Imagawa T., Ito N., Okamoto Y., Saimoto H., Ifuku S. Effects of surface-deacetylated chitin nanofibers in an experimental model of hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(8): 17445-17455.
- [7] Baker W. L., Tercius A., Anglade M., White C. M., Coleman C. I. A meta-analysis evaluating the impact of chitosan on serum lipids in hypercholesterolemic patients. *Ann Nutr Metab*. 2009; 55(4): 368-374.
- [8] 卜蔵 浩和, 小林 祥泰. ヒトに対するキトサンの長期摂取, 及び過剰摂取における有効性と安全性の検討. *日本食物繊維研究会誌*.2002; 6(2):61-71.
- [9] Bokura H., Kobayashi S. Chitosan decreases total cholesterol in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57(5): 721-725.
- [10] Choi C. R., Kim E. K., Kim Y. S., Je J. Y., An S. H., Lee J. D., Wang J. H., Ki S. S., Jeon B. T., Moon S. H., Park P. J. Chitooligosaccharides decreases plasma lipid levels in healthy men. *Int J Food Sci Nutr*. 2012; 63(1): 103-106.
- [11] Cornelli U., Belcaro G., Cesarone M. R., Cornelli M. Use of polyglucosamine and physical activity to reduce body weight and dyslipidemia in moderately overweight subjects. *Minerva Cardioangiol*. 2008; 56(5 Suppl): 71-78.
- [12] Coveney S., Murphy S., O'Donnell M., Kelly P. J. Anti-inflammatory therapy for preventing stroke and other vascular events after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 11.
- [13] 福森 義信, 市川 秀喜. パーティクルと DDS. *Drug Delivery System*. 2002; 17(4):355-364.
- [14] Gallaher D. D., Gallaher C. M., Mahrt G. J., Carr T. P., Hollingshead C. H., Hesslink R. J., Wise J. A glucomannan and chitosan fiber supplement decreases plasma cholesterol and increases cholesterol excretion in overweight normocholesterolemic humans. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21(5): 428-433.
- [15] 後藤 浄子, 笠岡 誠一, 韓 立坤, 遠藤 美智子, 田中 香, 浅見 悦子, 牛木 勝, 齋藤雅人, 中島 滋. 甜菜青汁粉末に含まれる食物繊維によるラット盲腸内発酵促進作用. *日本未病システム学会雑誌*.2008; 14(2):155-161.
- [16] Guha S., Pal S. K., Chatterjee N., Sarkar G., Pal S., Guha S., Basu A. K., Banerjee R. Effect of chitosan on lipid levels when administered concurrently with atorvastatin—a placebo controlled study. *J Indian Med Assoc*. 2005; 103(8): 418-420.
- [17] Guillamón E., García-Lafuente A., Lozano M., D'Arrigo M., Rostagno M. A., Villares A., Martínez J. A. Edible mushrooms: role in the prevention of cardiovascular diseases. *Fitoterapia*. 2010; 81(7): 715-723.
- [18] Hartley L., May M. D., Loveman E., Colquitt J. L., Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7(1): CD011472.
- [19] 堀江 嘉明, 伊藤 和徳, 佐藤 学, 栗原 美香, 水野 由佳, 福井 富穂, 小島 秀人, 藤田征弘, 柏木 厚典, 吉川 隆一. キトサン含有即席麺による LDL-コレステロール低下作用と食事療法への応用. *健康・栄養食品研究*.1999; 2(1):27-36.
- [20] 星野 将隆, 副島 由加里, 前田 裕一, 緒方 俊行, 志村 進, 梶本 佳孝, 井上 修二. 植物ステロール配合チョコレート境界域および軽度高コレステロール血症者における血清コレステロール低下作用—長期摂取時の有効性および安全性のランダム化二重盲検試験による検討—. *日本栄養・食糧学会誌*.2012; 65(6):261-270.
- [21] 池口 主弥, 小林 正和, 有浦 由紀, 三井 雄史, 高垣 欣也, 石橋 千和, 辻 啓介. キトサンを含有する大麦若葉青汁粉末飲料の摂取によるヒト血清脂質および安全性に及ぼす影響. *健康・栄養食品研究*.2003; 6(2):39-50.
- [22] 池口 主弥, 小林 正和, 有浦 由紀, 森 貞夫, 高垣 欣也, 石橋 千和, 辻 啓介. キトサンを含有するアシタバ青汁粉末飲料の摂取によるヒト血清脂質および安全性に及ぼす影響. *日本食品新素材研究会誌*.2004; 7(2):95-104.
- [23] 池口 主弥, 鏑田 仁人, 田畑 篤志, 高垣 欣也. 松樹皮抽出物がラットの脂質代謝に及ぼす影響. *日本栄養・食糧学会誌*.2006; 59(2):89-95.
- [24] Jaffer S., Sampalis J. S. Efficacy and safety of chitosan HEP-40 in the management of hypercholesterolemia: a randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Altern*

- Med Rev.* 2007; 12(3): 265-273.
- [25] Jull A., Ni Mhurchu C., Dunshea-Mooij C. A., Bennett D., Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 20(3): CD003892.
- [26] 梶本 修身, 平田 澤, 青江 誠一郎, 高橋 丈生, 鈴木 豊, 田中 博. 境界域及び軽度高コレステロール血症に対し *Lactobacillus gasseri*(ガゼリ菌 SP 株) を含有する発酵乳は血清コレステロール値を低下させる. *日本乳酸菌学会誌.*2002; 13(2):114-124.
- [27] 神谷 智康, 草場 宣延, 城戸 弥生, 池口 主弥, 高垣 欣也, 杉村 春日, 辻 啓介. キトサン含有大麦若葉青汁粉末飲料の LDL-コレステロール低減作用および安全性に関する検討. *日本食品新素材研究会誌.*2012; 15(2):64-73.
- [28] 川瀬 学. 発酵乳の血清脂質改善機能. *ミルクサイエンス.*2002; 51(2):53-62.
- [29] 小林 茂樹, 伊藤 宏. 雛の成長および腹腔内脂肪蓄積に対するキチンおよびキトサン給与の影響. *日本家禽学会誌.*1991; 28(2):88-94.
- [30] 古賀 良太, 鏑田 仁人, 池口 主弥, 欣也, 入野 信人, 近藤 隆一郎. 大麦若葉末の高コレステロール血症改善作用. *日本食品科学工学会誌.*2013; 60(1):19-24.
- [31] Kurokawa M., Masuda Y., Noda M., Usuda M., Takeda S., Hasegawa M., Homma Y., Sugano M. Effects of dressing containing plant sterol on serum cholesterol concentration and the safety evaluation in borderline or mildly hypercholesterolemic Japanese subjects. *Journal of Oleo Science.* 2008; 57(1): 35-45.
- [32] 草場 宣延, 八尋 衣里奈, 城戸 弥生, 神谷 智康, 山口 和也, 高垣 欣也, 辻 啓介. キトサン含有甘藷若葉青汁粉末飲料の血清コレステロール低減作用および安全性に関する検討. *応用薬理.*2015; 88(1-2):7-14.
- [33] Lehtimäki T., Metso S., Ylitalo R., Rontu R., Nikkilä M., Wuolijoki E., Ylitalo P. Microcrystalline chitosan is ineffective to decrease plasma lipids in both apolipoprotein E epsilon 4 carriers and non-carriers: a long-term placebo-controlled trial in hypercholesterolaemic volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005; 97(2): 98-103.
- [34] Liao A. H., Ma W. C., Wu M. F. Evaluation of ultrasound combined with chitosan for the control of weight and local fat in mice. *Ultrasound Med Biol.* 2013; 39(10): 1794-1803.
- [35] Liu Z., Liu L., Zhang Z., Chen Z., Zhao B. Cholesterol-reducing agents for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 30(4): CD008184.
- [36] Maezaki Y., Tsuji K., Nakagawa Y., Kawai Y., Akimoto M., Tsugita T., Takekawa W., Terada A., Hara H., Mitsuoka T. Hypocholesterolemic effect of chitosan in adult males. *Biosci Biotech Biochem.* 1993; 57(9): 1439-1444.
- [37] Metso S., Ylitalo R., Nikkilä M., Wuolijoki E., Ylitalo P., Lehtimäki T. The effect of long-term microcrystalline chitosan therapy on plasma lipids and glucose concentrations in subjects with increased plasma total cholesterol: a randomised placebo-controlled double-blind crossover trial in healthy men and women. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59(10): 741-746.
- [38] Mhurchu C. N., Poppitt S. D., McGill A. T., Leahy F. E., Bennett D. A., Lin R. B., Ormrod D., Ward L., Strik C., Rodgers A. The effect of the dietary supplement, chitosan, on body weight: a randomised controlled trial in 250 overweight and obese adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28(9): 1149-1156.
- [39] 三沢 宏, 井上 清, 白井 徹朗. 軽症高脂血症患者に及ぼすクロレラ錠剤摂取の影響. *日本食品科学工学会誌.*2001; 49(6):395-400.
- [40] 宮元 彩希, 草場 宣延, 神谷 智康, 高野欣也. LDL-コレステロールが 159 mg/dL 以下の成人男女に限定した再統計解析によるキトサン含有食品の血清コレステロール低減作用に関する検討. *応用薬理.*2017; 93(3-4):75-81.
- [41] 永野 伸郎, 福島 直. 慢性腎不全患者の高リン血症に対する新規リン結合性ポリマー (塩酸セペラマー) の薬理作用ならびに臨床試験成績. *日本薬理学雑誌.*2003; 122(5):443-453.
- [42] 長岡 利, 堀 悟郎, 山本 茂. 新しいコレステロール代謝改善素材・リン脂質結合大豆ペプチド. *日本未病システム学会雑誌.*2003; 9(1):34-38.
- [43] 長岡 功, 蓬田 伸, 五十嵐 庸, 菅谷 紘一, 坂本 廣司. 自然発症動脈硬化モデルマウスに対するグルコサミンの効果. *日本未病システム学会雑誌.*2008; 14(2):176-179.
- [44] 長岡 利. 油脂と健康. *オレオサイエンス.*2014; 14(6):237-242.
- [45] Nauss J. L., Thompson J. L., Nagyvary J. The binding of micellar lipids to chitosan. *Lipids.* 1983; 18(10): 714-719.
- [46] 野仲 功, 情野 治良, 秋山 泰寿, 平野 茂博. プロイラー鶏のキトサン消化と、その肉中コレステロールとリッピド値への影響. *日本農芸化学会誌.*1988; 62(3):515.
- [47] 大住 幸寛, 川合 正允, 天野 秀臣, 野田 宏行. ポルフィラン由来オリゴ糖の消化・発酵性とマウスの血清コレステロール低下作用. *日本水産学会誌.*1998; 64(1):98-104.
- [48] 大関 正仁, 福島 達夫, 桑原 篤憲, 作田 健夫, 春名 克祐, 小林 伸哉, 浪越 為八, 小坂 義秀, 長洲 一, 依光 大祐, 大関 美緒子, 十倉 健彦, 堀家 英之, 亀井 信二, 石田 敦久, 駒井 則夫, 佐々木 環, 柏原 直樹. キチンキトサンの大量摂取により著明な出血傾向をきたしたと考えられた血液透析患者の 1 例. *日本透析医学会雑誌.*2006; 39(6):1197-1201.
- [49] Rajewska J., Bałasińska B. [biologically active compounds of edible mushrooms and their beneficial impact on health]. *Postepy Hig Med Dosw.* 2004; 58: 352-357.
- [50] Rizzo M., Giglio R. V., Nikolic D., Patti A. M., Campanella C., Cocchi M., Katsiki N., Montalto G. Effects of chitosan on plasma lipids and lipoproteins: a 4-month prospective pilot study. *Angiology.* 2014; 65(6): 538-542.
- [51] Stefan J., Lorkowska-Zawicka B., Kaminski K., Szczubialka K., Nowakowska M., Korbut R. The current view on biological potency of cationically modified chitosan. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 65(3): 341-347.

- [52] 菅野 道廣. 食品中に存在する脂質代謝調節因子. 日本農芸化学会誌.1997; 71(8):769-776.
- [53] Tapola N. S., Lyyra M. L., Kolehmainen R. M., Sarkkinen E. S., Schauss A. G. Safety aspects and cholesterol-lowering efficacy of chitosan tablets. *J Am Coll Nutr.* 2008; 27(1): 22-30.
- [54] 辻 啓介. 食物繊維と健康. 日本家政学会誌.1987; 38(4):339-342.
- [55] van der Gronde T., Hartog A., van Hees C., Pellikaan H., Pieters T. Systematic review of the mechanisms and evidence behind the hypocholesterolaemic effects of hpmc, pectin and chitosan in animal trials. *Food Chem.* 2016; 199: 746-759.
- [56] 和田 政裕, 印南 敏, 古口 崇, 田所 忠弘, 前川 昭男, 中島 久男. キチン、キトサンの摂取は血清中尿酸レベルを低下させる. 日本食物繊維研究会誌.1997; 1(1):52.
- [57] 渡辺 敏郎. 健康と美容に貢献する「酒粕」の成分. 日本醸造協会誌.2012; 107(5):282-291.
- [58] 渡 泰士. 変形性膝関節症自然発症モデルマウス (STR マウス) を用いたグルコサミン・キトサンの関節軟骨に対する影響. 順天堂医学.2009; 55(4):521.
- [59] Wuolijoki E., Hirvelä T., Ylitalo P. Decrease in serum ldl cholesterol with microcrystalline chitosan. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1999; 21(5): 357-361.
- [60] Xu G., Huang X., Qiu L., Wu J., Hu Y. Mechanism study of chitosan on lipid metabolism in hyperlipidemic rats. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16(Sup. 1): 313-317.
- [61] 山中 香, 岩田 護, 秋山泰寿, 平野茂博. 兎における静脈注射キトサンの血清コレステロール値とリゾチーム酵素活性への影響. 日本農芸化学会誌.1990; 64(3):277.
- [62] Ylitalo R., Lehtinen S., Wuolijoki E., Ylitalo P., Lehtimäki T. Cholesterol-lowering properties and safety of chitosan. *Arzneimittelforschung.* 2002; 52(1): 1-7.
- [63] 横内 正人, 佐伯 茂, 桐山 修八. コレステロール無添加飼料における食物繊維投与と血漿コレステロール濃度変動. 日本農芸化学会誌.1989; 63(3):413.
- [64] 吉江 由美子, 鈴木 健, SUZUKI, TAKESHI. ラットに投与した粘度の異なるアルギン酸塩の消化率およびその脂質代謝への影響. 日本水産学会誌.2003; 69(1):72-79.
- [65] Yu Y., Luo T., Liu S., Song G., Han J., Wang Y., Yao S., Feng L., Qin S. Chitosan oligosaccharides attenuate atherosclerosis and decrease non-hdl in apoe-/- mice. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22(9): 926-941.
- [66] Zahorska-Markiewicz B., Krotkiewski M., Olszanecka-Glinianowicz M., Zurakowski A. [effect of chitosan in complex management of obesity]. *Pol Merkur Lekarski.* 2002; 13(74): 129-132.
- [67] Zhu Q. L., Zhou Y., Guan M., Zhou X. F., Yang S. D., Liu Y., Chen W. L., Zhang C. G., Yuan Z. Q., Liu C., Zhu A. J., Zhang X. N. Low-density lipoprotein-coupled n-succinyl chitosan nanoparticles co-delivering sirna and doxorubicin for hepatocyte-targeted therapy. *Biomaterials.* 2014; 35(22): 5965-5976.
- [68] Zong C., Yu Y., Song G., Luo T., Li L., Wang X., Qin S. Chitosan oligosaccharides promote reverse cholesterol transport and expression of scavenger receptor bi and cyp7a1 in mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012; 237(2): 194-200.

別紙様式 (V) - 1 1 a

各論文の質評価シート (臨床試験)

商品名: キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

対象	LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女
介入	キトサンの経口摂取
対照	プラセボの経口摂取
アウトカム	コレステロール (LDL-C、TC)

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

個別研究	バイアスリスク*										非直接性*					各群の前後の値								介入群 vs 対照群	コメント							
	研究コード	研究デザイン	ランダム化		盲検	参加者	盲検性		ITT		不完全アウトカム	選択的アウトカム報告	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					介入群				平均差	p 値	
			割付の隠蔽	ランダム化			アウトカム評価者	ITT FAS	ITT PPS	前値											後値	平均差	p 値			前値	後値	平均差	p 値			
宮元 [40]	RCT	-1	-1	0	0	-2	-2	-2	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	LDL-C	6.1	ND	-3.9	ND	-10.0	<0.05	TEST1					
																				LDL-C	-2.9	ND	-14.2	ND	-11.3	<0.01	TEST2					
																				LDL-C	-4.0	ND	-12.7	ND	-8.7	<0.01	TEST3					
																				LDL-C	-11.1	ND	-13.4	ND	-2.3	NS	TEST4					
																				TC	9.5	ND	-4.6	ND	-14.1	<0.05	TEST1					
																				TC	7.1	ND	-7.2	ND	-14.3	<0.01	TEST2					
																				TC	-4.8	ND	-14.9	ND	-10.1	<0.01	TEST3					
																				TC	-12.8	ND	-14.2	ND	-1.4	NS	TEST4					
宮元 [40]	RCT	無作為化 (方法は明記されていない)	ランダム化	3 研究	盲検	参加者	盲検性	ITT	ITT	不完全アウトカム	選択的アウトカム報告	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									研究 1、研究 2、研究 3、研究 4 の副次集団				

ND; Not described, NS; Not significant
 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

別紙様式 (V) — 1 3 a

エビデンス総体の質評価シート

商品名：キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

対象	LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女
介入	キトサンの経口摂取
対照	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

アウトカム	コレステロール (LDL-C、TC)
-------	--------------------

エビデンス総体 (メタアナリシス)								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			
コレステロール (LDL-C、TC)	RCT/4	-1	0	-1	0	0	NA	LDL-C TC								-9.0 -11.0	p<0.0001 p<0.0001
		ランダム化、割付の隠蔽、症例減少、不完全アウトカムデータ、選択的アウトカム報告、利益相反に問題が認められた	LDL-C159 mg/dL 以下の成人男女	各研究の副次集団を対象とした解析	研究間の異質性は認められなかった。	出版バイアスは認められなかった	該当せず										統計的に有意な低下が認められた

NA; not applicable

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

サマリーシート (定性的研究レビュー)

商品名: キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

リサーチクエスチョン	LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女においてキトサンの経口摂取は、プラセボと比較して血中コレステロールに影響を及ぼすか？
P	LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女
I(E)	キトサンの経口摂取
C	プラセボの経口摂取

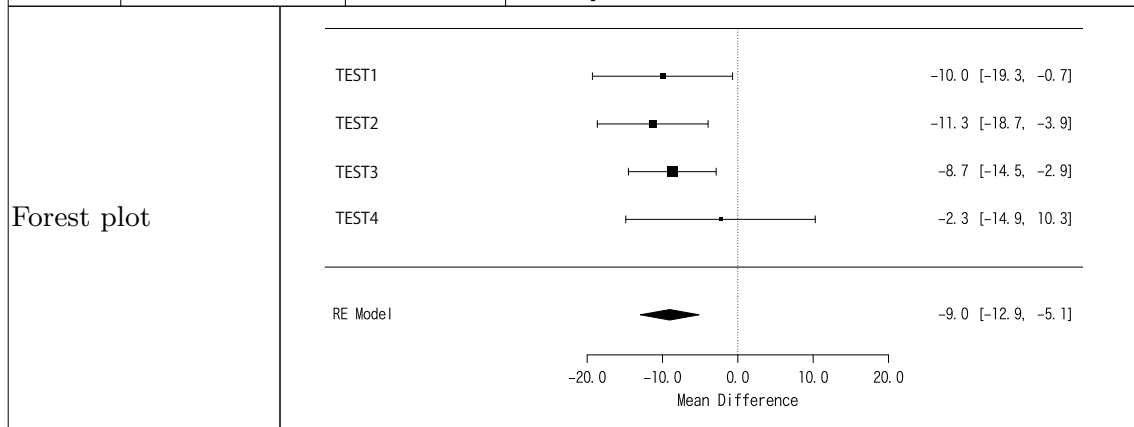
O1	コレステロール (LDL-C、TC)
バイアスリスクのまとめ	ランダム化、割付の隠蔽、症例減少、不完全アウトカムデータ、選択的アウトカム報告、利益相反に問題が認められた。
非直接性のまとめ	被験者はすべて LDL-C 159 mg/dL 以下でかつ、キトサンの 1 日摂取量も 0.88 g ~ 1.23 g と適切なものであった。プラセボの設定も適切で、いずれも LDL-C、TC を評価していた。
非一貫性その他のまとめ	キトサンによる LDL-C と TC の低下効果について、4 研究中 3 研究で肯定的結果であった。
コメント	メタアナリシスの結果、キトサンの摂取による統計的に有意な LDL-C と TC の低下が示された。

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

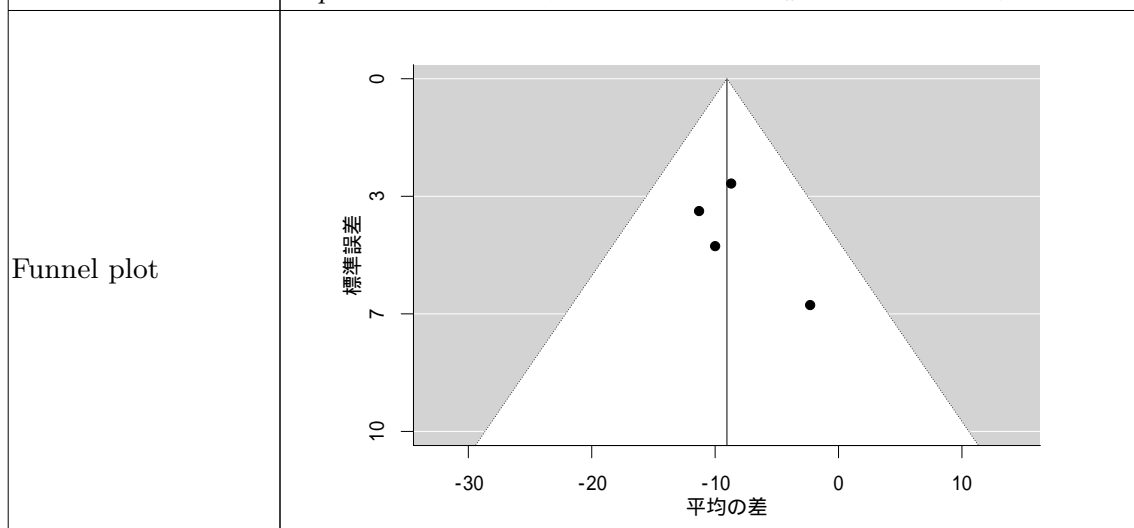
サマリーシート (メタアナリシス)

商品名: キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

リサーチクエスチョン		LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女においてキトサンの経口摂取は、プラセボと比較して血中コレステロールに影響を及ぼすか?	
P	LDL-C が 159 mg/dL 以下の成人男女	I(E)	キトサンの経口摂取
C	プラセボの経口摂取	O	コレステロール (LDL-C、TC)
研究デザイン	RCT	文献数	1
コード	TEST1、TEST2、TEST3、TEST4 は宮元 [40] における各研究		
モデル	random effects	方法	DerSimonian-Laird
効果指標	LDL-C	統合値	-9.0 mg/dL [95% 信頼区間; -12.9 ~ -5.1, $p < 0.0001$]



コメント: 4 研究でメタアナリシスを実施した (プラセボ群 94 名、キトサン群 94 名)。プールされた値は -9.0 mg/dL [95% 信頼区間; $-12.9 \sim -5.1, p < 0.0001$] と統計的に有意なキトサンによる LDL-C の低下が認められた。I² 統計量は 0.0%、Cochran Q 統計量は $p = 0.6776$ であり、研究間の異質性は認められなかった。



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

		コメント：各研究におけるプラセボに対するキトサンの LDL-C 低下効果（プラセボ群とキトサン群の変化量の差）はほぼ均等には分布しており、Egger 等の mixed-effects meta-regression model においても $p = 0.4945$ と、出版バイアスは認められなかった。																			
その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析																					
効果指標	TC	統合値	-11.0 mg/dL [95% 信頼区間; -15.5 ~ -6.6, $p < 0.0001$]																		
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Mean Difference</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TEST1</td> <td>-14.1</td> <td>[-25.1, -3.1]</td> </tr> <tr> <td>TEST2</td> <td>-14.3</td> <td>[-23.1, -5.5]</td> </tr> <tr> <td>TEST3</td> <td>-10.1</td> <td>[-16.6, -3.6]</td> </tr> <tr> <td>TEST4</td> <td>-1.4</td> <td>[-15.9, 13.1]</td> </tr> <tr> <td>RE Model</td> <td>-11.0</td> <td>[-15.5, -6.6]</td> </tr> </tbody> </table>			Test	Mean Difference	95% CI	TEST1	-14.1	[-25.1, -3.1]	TEST2	-14.3	[-23.1, -5.5]	TEST3	-10.1	[-16.6, -3.6]	TEST4	-1.4	[-15.9, 13.1]	RE Model	-11.0	[-15.5, -6.6]
	Test	Mean Difference	95% CI																		
TEST1	-14.1	[-25.1, -3.1]																			
TEST2	-14.3	[-23.1, -5.5]																			
TEST3	-10.1	[-16.6, -3.6]																			
TEST4	-1.4	[-15.9, 13.1]																			
RE Model	-11.0	[-15.5, -6.6]																			
コメント：4 研究でメタアナリシスを実施した（プラセボ群 94 名、キトサン群 94 名）。プールされた値は -11.0 mg/dL [95% 信頼区間; -15.5 ~ -6.6, $p < 0.0001$] と統計的に有意なキトサンによる TC の低下が認められた。 I^2 統計量は 0.0%、Cochran Q 統計量は $p = 0.4565$ であり、研究間の異質性は認められなかった。																					
Funnel plot																					

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。

	<p>コメント：各研究におけるプラセボに対するキトサンの TC 低下効果（プラセボ群とキトサン群の変化量の差）はほぼ均等には分布しており、Egger 等の mixed-effects meta-regression model においても $p = 0.5592$ と、出版バイアスは認められなかった。</p>
<p>その他の解析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input type="checkbox"/> 感度分析</p>	

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

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: キトサンと葉酸がとれる よくばり明日葉青汁

LDLコレステロール(以下、LDL-C)が159mg/dL以下の成人男女における、キトサンの経口摂取が、血中コレステロールに及ぼす影響を、メタアナリシスにて評価した。

その結果、ランダム化、割付の隠蔽、症例減少、不完全アウトカム報告、選択的アウトカム報告、利益相反といったバイアスリスクが認められたものの、LDL-Cが159 mg/dL以下の成人男女がキトサンを経口摂取する結果、LDL-C、総コレステロール(以下、TC)を低下させることが示唆された(LDL-Cの統合値: -9.0 mg/dL[95%信頼区間: -12.9 ~ -5.1, $p < 0.0001$]、TCの統合値: -11.0 mg/dL[95%信頼区間: -15.5 ~ -6.6, $p < 0.0001$])。また、健常成人(LDLコレステロールが139 mg/dL以下)のみを対象とした解析においても、LDL-C、およびTCの低下が示唆された(LDL-Cの統合値: -7.2 mg/dL[95%信頼区間: -11.5 ~ -2.8, $p = 0.0013$]、TCの統合値: -8.8 mg/dL[95%信頼区間: -14.4 ~ -3.3, $p = 0.0018$])。

以上のことから、健常成人においても本メタアナリシスの結果に対して肯定的であったことから、キトサンの摂取によるLDL-CおよびTCの低下に科学的根拠があると判断した。

【食品性状に関する考察】

メタアナリシスに用いた4研究の食品形態は、いずれも粉末飲料であった。

本品は粉末飲料であることから、本研究レビューにおいて認められた効果は、本品においても認められると考えられる。

【対象者に関する考察】

採用文献1報に収載されている4研究の被験者はいずれもLDL-Cが159 mg/dL以下であり、メタアナリシスによって、キトサンの経口摂取によるLDL-CおよびTCの有意な低下が認められた。また、健常成人(LDL-Cが139 mg/dL以下)のみを対象とした解析においても、LDL-CおよびTCの有意な低下が認められた。

以上より、本研究レビューの対象者は、本品の市販後の対象者に合致すると考えられる。

【機能性関与成分の定性的性状に関する考察】

本研究レビューの採用文献に収載されている4研究で用いられているキトサンは、いずれも脱アセチル化度85%以上に規格化されたものであった。

なお、本品に用いるキトサン原料は、上述の4研究で用いられているものと同様な原料である。

【1日摂取目安量に関する考察】

キトサンを0.88~1.23 g/日摂取させる4研究のメタアナリシスにおいて、キトサンがLDL-C及びTCを低下させることが示された。各研究における血中コレステロール値に対するキトサン摂取の効果を確認したところ、キトサン摂取量が最小である0.88 g/日の2研究においても、LDL-CおよびTCの有意な低下が認められていた。よって、本品は1日当たり0.88 gのキトサンを摂取できるように設計した。

なお、4研究は、試験食品を1日3包摂取させたものであったが、いずれも時間を指定せずに摂取させたものであった。1日あたりの摂取回数に関しても、1研究(キトサンとして1.14g摂取させた試験)では、1日3回摂取させていたが、それ以外の3研究では、1日の摂取回数は指定はなされていなかった。これらのことから、キトサンのコレステロール低減作用は、摂取するタイミングや、1日あたりの摂取回数に注意が必要なものではない事が伺える。

また、LDL-Cが160mg/dL以上の被験者を含む可能性が否定できないため除外した文献1)において、キトサンを3粒あたり0.6g含有するカプセルを、1日2回、8週間摂取させた結果、LDL-Cがプラセボと比較して有意に低下した事が報告されていた。さらにキトサンを関与成分とし、コレステロールの吸収を抑えLDL-Cを低減させる旨の特定保健用食品が許可されている(商品名:「緑で応援 キトサン大麦青汁」)が、その「1日摂取目安量」に記載された内容は「1日3袋(9g)を目安にお召し上がりください」であり、特に摂取タイミングや摂取回数が指定されたものではなかった。

以上のことから、キトサンのコレステロール低減作用は、摂取タイミングや1日あたりの摂取回数によらずに発揮されると考えられる。ただし、作用機序(別紙様式(VII)-1参照)を考慮し、より望ましい摂取の方法として、食事とともに摂取する旨を表示することとした。そのため、本品では1日2本あたり0.88gのキトサンを摂取できるように設計し、摂取の方法において「食事とともに召し上がりください」と表示した。

【システマテック・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】

メタアナリシスの結果、キトサンの経口摂取によりLDL-CおよびTCが有意に減少したことから、

表示しようとする機能性の科学的根拠となると判断した。

なお、キトサンを関与成分とする特定保健用食品では「本品は、コレステロールの吸収を抑え、血清コレステロール、特にLDL(悪玉)コレステロールを低下させる働きのあるキトサンを配合しておりますので、LDL(悪玉)コレステロールが気になる方の食生活の改善に役立ちます。」と表示許可を受けている。

また、高い血中LDL-C値やTC値は動脈硬化のリスクを高めることが報告されている²⁾。このことから、LDL-CやTCを低下させる機能は、健康の維持・増進に役立つと考えられる。

(参考文献)

1) Bokura H, Kobayashi S., Chitosan decreases total cholesterol in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial., Eur J Clin Nutr., 57, 721-725, 2003.

2) 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」(日本動脈硬化学会)

以上

【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。