

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ひざのみかた
機能性関与成分名	サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン・サケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲン
表示しようとする機能性	本品に含まれるサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン・サケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンは、ひざ関節に違和感のある健常な中高年の立ち上がる・長く歩く・階段の昇り降り等のひざの曲げ伸ばしの改善をサポートする機能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)

- UMIN 臨床試験登録システムに事前登録している^{注1}。
- （海外で実施する臨床試験（ヒト試験）の場合であって UMIN 臨床試験登録システムに事前登録していないとき）WHO の国際臨床試験登録プラットフォームにリンクされているデータベースへの登録をしている。

(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

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

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。

別紙様式（V）-1【添付ファイル用】

- 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。）

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：サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン・サケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンの関節におけるシステマティックレビュー

商品名：ひざのみかた

機能性関与成分名：サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン・サケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲン

表示しようとする機能性：本品に含まれるサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン・サケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンは、ひざ関節に違和感のある健常な中高年の立ち上がる・長く歩く・階段の昇り降り等のひざの曲げ伸ばしの改善をサポートする機能が報告されています。

作成日：2020年2月20日

届出者名：株式会社リフレ

抄 録

「目的」

プロテオグリカン又は非変性Ⅱ型コラーゲンを含む食品の関節機能への有効性に関する研究は多く報告されているが、両者を同時に含む食品、かつサケ鼻に由来する両成分の有効性は明確でなかった。そこで、サケ鼻に由来する両者を同時に含む食品摂取は健康な人の関節の健康に有効であるかに関し、PICOSを設定しシステマティックレビューを実施した。

「方法」

検索式「(プロテオグリカン又はⅡ型コラーゲン) + 関節 + 臨床 + 原著論文」で、「医中誌 Web」、「J-DreamⅢ」、「PubMed」を論文検索（最終検索日 2018年12月10日）し、除外基準に該当するものを除いた。

【除外基準】

- ・PICOSを満たさない
- ・疾病の発症・進行のリスク予防に関する
- ・妊産婦、授乳婦を対象
- ・最終製品「ひざのみかた」への外挿が見込めない

P：健康な成人（栄養学的観点から成人）

I：サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを有効成分とする食品の経口摂取

C：プラセボ食品の経口摂取

O：関節の健康に有効か

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

S：ランダム化比較試験（RCT）

「結果」

	検索数	除外該当数
医中誌	117 報	116 報
J-DreamⅢ	305 報	304 報
PubMed	167 報	167 報

真野 貴ら サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン複合体 80 の膝関節に対する有効性及び安全性の検討—プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験— 薬理と治療 2017年 45 (2) 255-270

採用論文では、試験責任医師が変形性膝関節症ではないと診断した 60 名を対象に、サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン 16mg/日およびサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲン 16mg/日を含む被験食品またはプラセボを 12 週間摂取させた。

被験食品摂取群では対照群と比べ、JOA スコア、JCOM スコア、KSS、複数の VAS 評価項目において有意な改善が見られた。

採用論文は 1 報で、出版バイアスの可能性は否定できない。

「結論」

サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを含むサケ鼻軟骨抽出物を摂取した場合に、ひざ関節に違和感のある健常な中高年の立ち上がる・長く歩く・階段の昇り降り等のひざの曲げ伸ばしの改善をサポートする機能に肯定的な科学的根拠があると判断した。

はじめに

項目 3：論拠

プロテオグリカン又は非変性Ⅱ型コラーゲンを含む食品の関節機能への有効性に関する研究は多く報告されている。しかし、その両方を含む食品に関する定性的又は定量的なシステマティックレビューの報告はなかった。そこで、本システマティックレビューでは特にサケ鼻軟骨由来の当該成分を同時に含む食品についてその有効性を検証することを目的とした。

項目 4：目的

リサーチクエスション（以下 RQ）及び PICOS を以下のように設定しシステマティックレビューを実施した。

RQ：健康な人がサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを含む食品を摂取することは関節機能に対して有効か

P：健康な成人（栄養学的観点から成人）

I：サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを有効成分とする食品の経口摂取

C：プラセボ食品の経口摂取

O：関節の健康に有効か

S：ランダム化比較試験（RCT）

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

方法

項目 5：プロトコールと登録

本システムティックレビューを行うにあたりプロトコールを作成したが、登録は実施していない。

項目 6：適格基準

適格性の基準として用いた研究の特性は、上記に記載した PICOS を用いた。除外基準は以下を使用した。

- ・PICOS を満たさない
- ・疾病の発症・進行のリスク予防に関する
- ・妊産婦、授乳婦を対象
- ・最終製品「ひざのみかた」への外挿が見込めない

また報告の特性については、日本語論文および英語論文を対象とした。考慮した検索期間を含めて、これらを別紙様式（V）-5 に記載した。

項目 7：情報源

情報源として用いたデータベースは「医中誌 Web」、「J-DreamIII」、「PubMed」を使用した。最終検索日については、2018 年 12 月 10 日であった。

項目 8：検索

PICOS に対する論文を網羅的に検索することを目的として検索式を設定した。詳細な検索式の内容については別紙様式（V）-5 に記載した。

項目 9：研究の選択

研究の選択については、①検索による論文の特定、②除外基準による文献の絞り込みと採用文献リストの作成、③研究の質評価による論文の絞り込みまでの、選択プロセスを設定し、その詳細を別紙様式（V）-6 に記載した。なお、③の絞り込んだ文献を用いてエビデンス総体を作成し、評価した。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）をともに実施者 A、B が独立して実施し、見解が一致しない場合は両者が協議の上決定した。それでも不一致の場合は実施者 C に判断を委ねた。

項目 10：データの収集プロセス、項目 11：データ項目

データの収集は日本薬品株式会社に所属する実施者 A、B が独立して実施した。最終的な内容の総括については専門知識を有する実施者 C が評価した。データを収集した結果は別紙様式（V）-5、6、7、8、10 に記載した。

項目 12：個別の研究のバイアスリスク

採択された文献において選択バイアス（ランダム化のプロセス、割り付けの隠蔽）、盲検性バイアス（参加者、アウトカム評価）、症例減少バイアス、（ITT、FAS、PPS、不完全アウトカムデータ）、選択的アウトカム報告、その他のバイアス、非直接性について評価を行った。バイアスリスクの評価は別紙（V）-11a に記載

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

した。

項目 13：要約尺度、項目 14：結果の統合、項目 16：追加的解析

主要アウトカムの JOA スコア、副次アウトカムの JCOM スコア、KSS、VAS については全て連続変数であるため、介入群、対照群の平均値を別紙様式(V)-11 に記載し、平均値の群間差を機能性評価の要約尺度とし、p 値をもって有意差を評価した。

結果の統合、追加的解析については、メタアナリシスを実施していないため対応していない。

項目 15：全研究のバイアスリスク

アウトカムのバイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについては評価を行った。また、アウトカムのバイアスリスク評価は、別紙様式 (V) -13a に記載した。

結果

項目 17：研究の選択

研究の選択は上記項目 9 に沿って行い、フローチャートを別紙様式 (V) -6 に示した。なお、①検索による論文の特定の後、②除外基準による文献の絞り込みで 1 報であり、本文献をもとにエビデンス総体の評価を実施した。

項目 18：研究の特性

複数の研究論文のデータベースを用いて、2018 年 12 月 10 日までの期間に公表された文献を対象とし、当該機能の臨床試験に関する研究レビューを行った。なお、抽出された対象研究 1 編は別紙様式(V)-7 に記載の通り、真野らの研究であり、日本語で記述されていた。40 歳～70 歳（平均 51.7±6.9 歳）の疾病に罹患していない日本人男女 60 名を参加者とし、機能性関与成分の 1 日当たりの量はサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン 16mg とサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲン 16mg で、12 週間の介入期間を設けていた。全被験者が試験を完了していた。

項目 19：研究内のバイアスリスク

別紙様式(V)-11a の 8 項目について、バイアスリスク評価を 2 名で独立して行い、一致率を算出した。単純な一致率は 87.5%、κ 係数は 0.6 であった。その他のバイアスリスクとして、対象論文の著者に原料メーカー関係者が含まれること、試験費用が被験物質の製造者より出されていることがあげられるが、第三者機関により適切に実施されており、バイアスリスクは中(-1)と判断した。

非直接性については、被験者に KL 分類グレードⅡの者が含まれるが、医師により変形性膝関節症ではないと診断されており、問題ない。但し、年齢に関しては若年層への外挿に限界が有ると考えられるため、非直接性は中(-1)と判断した。

不精確については、主要アウトカム JOA に関しては無いため低(0)と判断した。副次アウトカムの JCOM、KSS、VAS に関しては信頼区間の広がりが見られるため中(-1)と判断した。

非一貫性については、採用論文が 1 報であり複数の研究間のばらつきの評価

ができない為、評価不能とした。

項目 20：個別の研究の結果

採用論文は、試験責任医師により変形性膝関節症の治療が必要なものは除外した 60 名を対象に、サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン 16mg/日及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲン 16mg/日を含む被験食品の摂取群とプラセボ摂取群に分け、12 週間摂取させた。対象者に KL 分類グレードⅡの者が含まれるが、医師により変形性膝関節症ではないと診断されている。

評価は、JOA スコア、JKOM スコア、KSS、VAS によりプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を行った。

その結果、摂取 12 週目において介入群では、「JOA スコア」、「JCOM スコア」、「KSS」、VAS による「椅子から立ち上がる時」、「正座するとき」、「起床時」、「階段を上がる時」、「階段を下がる時」、「就寝前の安静時」、「ふだんより長時間もしくは長距離を歩いたとき」において、対照群と比べ有意な改善が見られ、VAS による「正座から立ち上がる時」において、対照群と比べ改善に有意な傾向が見られた。

項目 21：結果の統合、項目 23：追加的解析

結果の統合、追加的解析については、メタアナリシスを実施していないため対応していない。

項目 22：全研究のバイアスリスク

全体のバイアスリスクは、中(-1)だった。非直接性は、中(-1)だった。不精確は、主要アウトカムにつき低(0)、副次アウトカムにつき中(-1)だった。非一貫性は採用論文が 1 報であり複数の研究間のばらつきの評価ができない為、評価不能とした。

考察

項目 24：エビデンスの要約

対象論文は、試験責任医師により変形性膝関節症ではないと診断された日本人男女 60 名を対象にしており、日本人の健常者への結果の適用は問題ないと考えられる。バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性は項目 19 及び 22 に記載の通りである。

対象論文では、サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン 16mg/日及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲン 16mg/日を含む被験食品の 12 週間の摂取を介入としている。バイタルサイン、血液検査、尿検査、有害事象において、被験物質の影響は無いと判断されている。

被験食品摂取群は対照群と比べ「JOA スコア」、「JCOM スコア」、「KSS」、VAS による「椅子から立ち上がる時」、「正座するとき」、「起床時」、「階段を上がる時」、「階段を下がる時」、「就寝前の安静時」、「ふだんより長時間もしくは長距離を歩いたとき」において、有意な改善が見られたこと、及び VAS による「正座から立ち上がる時」において改善に有意な傾向が見られたことを示している。

表示しようとする機能性は、ひざ関節に違和感のある健常な中高年が、サケ鼻

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

軟骨由来プロテオグリカン・サケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを摂取することで、立ち上がる・長く歩く・階段の昇り降り等のひざの曲げ伸ばしの改善をサポートする機能が期待できるということである。

以上の観点から総合的に判断すると、本届出食品の当該機能性を表示することは適切であると考えられる。

項目 25：限界

本研究のレビューは対象論文が 1 報であるため、今後も情報収集を行い、データを重ねていくことが必要であると考えられる。

項目 26：結論

サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを摂取した場合に、ひざ関節に違和感のある健常な中高年の立ち上がる・長く歩く・階段の昇り降り等のひざの曲げ伸ばしの改善をサポートする機能に肯定的な科学的根拠があると判断した。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本レビューは日本薬品株式会社が行っている。採用論文の 1 報は、本研究レビューのレビューワーが所属しているが、試験自体は、第三者機関において適切に実施されている。

各レビューワーの役割

レビューワーは 3 名で実施した。

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

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、実施者 B、実施者 C

実施者 A、B は日本薬品株式会社に所属する。

実施者 C は、大学教授である。

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: ひざのみかた

タイトル: サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンの関節における研究レビュー
リサーチクエスト: 健康な人がサケ軟骨由来プロテオグリカン及びサケ軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを含む食品を摂取することは関節機能に対して有効か
日付: 2018/12/10
検索者: レビューワーA、レビューワーB

PubMed

#	検索式	文献数
1	((("proteoglycans"[MeSH Terms] OR "proteoglycans"[All Fields] OR "proteoglycan"[All Fields]) OR "type II collagen"[All Fields] OR "collagen type II"[All Fields]) AND (arthro[All Fields] OR arthrogenous[All Fields] OR ("joint diseases"[MeSH Terms] OR ("joint"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "joint diseases"[All Fields] OR "arthrosis"[All Fields]) OR articulat[i]o[All Fields] OR ("joints"[MeSH Terms] OR "joints"[All Fields] OR "articulation"[All Fields]) OR articulo[All Fields] OR articulus[All Fields] OR artus[All Fields] OR ("joints"[MeSH Terms] OR "joints"[All Fields] OR "joint"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp])	167

医中誌

#	検索式	文献数
1	((((Proteoglycans/TH or プロテオグリカン/AL) or (Proteoglycans/TH or proteoglycan/AL) or ("Collagen Type II"/TH or Ⅱ型コラーゲン/AL) or ("Collagen Type II"/TH or "type II collagen"/AL) or ("Collagen Type II"/TH or "collagen type II"/AL)) and (関節/TH or 関節/AL) and 臨床/AL) and (PT=原著論文))	117

JDream III

#	検索式	文献数
1	((プロテオグリカン/ALE) OR (Ⅱ型コラーゲン/ALE)) AND (関節/ALE) AND 臨床 AND (a1/DT)	305

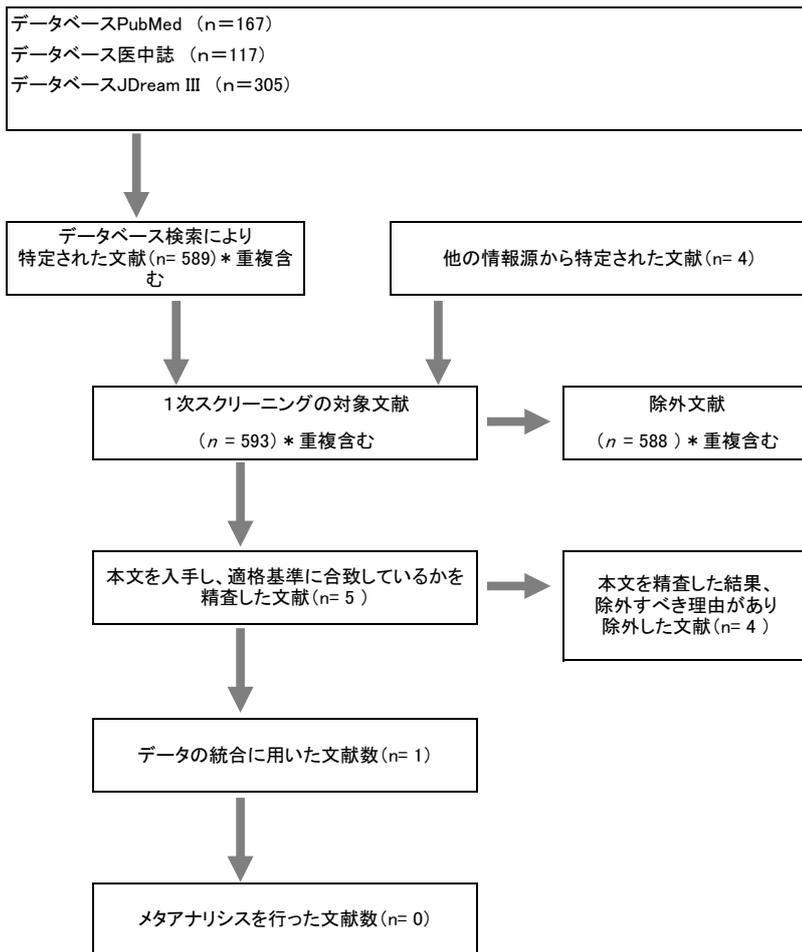
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

【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。

文献検索フローチャート

商品名: ひざのみかた



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。

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: ひざのみかた

No.	著者名(海外の機関に属する者については、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PECO	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	真野貴、小鮎保雄、戸井田敏彦、和田竜哉	薬理と治療 2017年 45, 2, 255-270	サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン複合体80の膝関節に対する有効性および安全性の検討	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験	P: 膝関節に痛み・違和感があり、KL分類でグレードII以下の治療が必要ない成人男女 I: プロテオグリカン複合体80を40mgを含む食品の経口摂取 C: プラセボ食品の経口摂取 O: 膝関節に対する有効性	<倫理委員会、責任医師> 医療法人公雄会 こぶな整形外科 医院	①平均51.7±6.9歳の健康な男女60名 ②膝関節に違和感・痛みがあり、KL分類でグレード0、I、IIに分類され、医師により変形性膝関節症ではないと診断されている者 ③リウマチの現病歴、既往歴が無い ④膝に人工関節が入っていない ⑤関節に関わる医薬品を常用していない ⑥膝関節疾患を有していない ⑦重篤な慢性疾患に罹患していない	プロテオグリカン複合体80を40mg含む錠剤を1日1粒×12週間摂取	プラセボ食品を1日1粒×12週間摂取	PPS	JOAを対象に膝関節機能の改善が示された。	JKOM、KSS、VASを対象に膝関節機能を示された。	医者が有害事象なしと判断した。	有り

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: ひざのみかた

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	栗山 雄司, 鳴海 正樹, 中野 英春, 吉田 靖志	新薬と臨牀, 2016, 65 (11), 1507-1521	鮭鼻軟骨抽出物(非変性II型コラーゲンならびに非変性プロテオグリカン含有)摂取の膝関節痛に対する効果 単施設無作為化比較二重盲検試験	関与成分の製法が異なり、かつ、II型コラーゲンの含有量が異なる
2	Masatomo Najima, Mitsuhiko Munekata, Yoshifumi Soeda	診療と新薬, 2016, 53 (3), 228-236	Usefulness of the supplement containing proteoglycan for japanese healthy people feeling knee's discomfort	関与成分の製法及び分子量が異なる
3	Akihito Tomonaga , Tatsuji Takahashi , Yuka Tsuda Tanaka , Makoto tsuboi , Kumie Ito , Isao Nagaoka	Exp Ther Med , 2017 , 14 (1) , 115-126	Evaluation of the effect of salmon nasal proteoglycan on biomarkers for cartilage metabolism in individuals with knee joint discomfort: A randomized double-blind placebo-controlled clinical study	関与成分の製法及び分子量が異なる
4	栗山 雄司、吉田 靖志	薬理と治療、 Vol.45 No.11 Page.1795-1808 (2017.11.20)	鮭鼻軟骨由来プロテオグリカン含有食品の膝関節への有効性試験ーランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験ー	関与成分の製法が異なり、かつ、II型コラーゲンの含有量が異なる

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：ひざのみかた

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)	
		無し			

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: ひざのみかた

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Wang Y, Su MA, Wan YY. An essential role of the transcription factor GATA-3 for the function of regulatory T cells. <i>Immunity</i> 2011, 35(3), 337-48.
2	Mantel PY, Kuipers H, Boyman O, Rhyner C, Ouaked N, Rückert B, Karagiannidis C, Lambrecht BN, Hendriks RW, Cramer R, Akdis CA, Blaser K, Schmidt-Weber CB. GATA3-driven Th2 responses inhibit TGF-beta1-induced FOXP3 expression and the formation of regulatory T cells. <i>PloS Biol</i> 2007, 5(12), e329

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)-11a【様式例 添付ファイル用】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: ひざのみかた

対象	膝関節に痛み・違和感があり、KL分類でグレードII以下の治療が必要ない成人男女
介入	サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性II型コラーゲンを有効成分とする食品の経口摂取
対照	プラセボ食品の経口摂取

*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。

アウトカム	KSSを指標とした膝関節機能の改善効果
-------	---------------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク										非直接性*					各群の前後の値											
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																					
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	KSS 現在の膝の症状 (グレードII以下)	18.2±2.7	20.3±2.1	/	/	18.1±2.5	21.6±2.4	/	/	/	/	0.01	群間有意差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	KSS 現在の満足度 (グレードII以下)	21.9±6.0	25.5±8.0	/	/	23.1±6.3	31.8±5.6	/	/	/	/	0.001	群間有意差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	KSS 術後の活動性(2) 標準的な活動 (グレードII以下)	22.4±3.3	24.9±2.9	/	/	23.6±3.1	26.8±2.6	/	/	/	/	0.03	群間有意差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	KSS 術後の活動性(3) 高度な活動 (グレードII以下)	18.5±2.9	19.9±2.8	/	/	18.3±3.1	21.8±2.5	/	/	/	/	0.02	群間有意差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	KSS 現在の膝の症状 (グレードI以下)	18.7±2.4	20.4±2.2	/	/	18.0±2.6	21.3±2.3	/	/	/	/	0.07	群間有意傾向有り

商品名: ひざのみかた

対象	膝関節に痛み・違和感があり、KL分類でグレードII以下の治療が必要ない成人男女
介入	サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性II型コラーゲンを有効成分とする食品の経口摂取
対照	プラセボ食品の経口摂取

*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。

アウトカム	VASを指標とした膝関節機能の改善効果
-------	---------------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

個別研究		バイアスリスク								非直接性*					各群の前後の値													
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	p値	介入群(前値)	介入群(後値)	介入群平均差	p値	介入群vs対照群平均差	p値	コメント	
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 椅子から立ち上がる とき (グレードII以下)	67.4± 53.8	33.8± 31.9	/	/	61.7± 57.2	17.3± 20.1	/	/	/	/	0.03	群間有意差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 正座する とき (グレードII以下)	83.1± 57.6	42.4± 35.7	/	/	93.0± 80.1	27.5± 37.6	/	/	/	/	0.04	群間有意差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 正座から立ち上がる とき (グレードII以下)	91.8± 69.1	45.5± 38.7	/	/	97.1± 86.6	30.5± 37.3	/	/	/	/	0.06	群間有意傾向有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 起床時 (グレードII以下)	67.7± 56.3	38.0± 34.5	/	/	55.3± 61.0	20.2± 24.3	/	/	/	/	0.02	群間有意差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 階段を上 がる とき (グレードII以下)	71.9± 52.5	37.8± 36.3	/	/	61.3± 61.8	23.7± 33.4	/	/	/	/	0.05	群間有意差有り

1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 階段を下 がる時 (グレード II以下)	79.0± 57.8	43.8± 39.0	/	/	72.3± 62.7	27.7± 34.8	/	/	/	0.05	群間有意 差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 就寝前 の安静時 (グレード II以下)	43.4± 53.6	26.2± 28.3	/	/	38.9± 52.1	12.5± 17.3	/	/	/	0.01	群間有意 差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS ふだんよ り長時間 もしくは 長距離を 歩行した とき (グレード II以下)	79.8± 62.6	41.7± 38.1	/	/	84.0± 80.3	21.2± 27.4	/	/	/	0.01	群間有意 差有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 椅子から 立ち上が るとき (グレード I以下)	56.2± 44.4	30.7± 31.9	/	/	63.9± 59.1	17.8± 20.8	/	/	/	0.12	群間有意 差、有意 傾向無し
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 正座する とき (グレード I以下)	73.1± 50.8	37.7± 32.4	/	/	81.4± 70.4	23.4± 30.1	/	/	/	0.07	群間有意 傾向有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 正座から 立ち上が るとき (グレード I以下)	84.5± 68.3	41.3± 37.6	/	/	85.4± 78.4	27.4± 32.8	/	/	/	0.11	群間有意 差、有意 傾向無し
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 起床時 (グレード I以下)	57.5± 48.8	33.1± 32.4	/	/	57.1± 63.6	21.0± 25.1	/	/	/	0.10	群間有意 傾向有り
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 階段を上 がる時 (グレード I以下)	64.0± 45.0	35.5± 37.4	/	/	62.9± 64.9	24.7± 34.7	/	/	/	0.16	群間有意 差、有意 傾向無し
1	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	VAS 階段を下 がる時 (グレード I以下)	71.0± 52.0	40.5± 39.0	/	/	73.0± 64.4	29.0± 35.9	/	/	/	0.19	群間有意 差、有意 傾向無し

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: ひざのみかた

対象	膝関節に痛み・違和感があり、KL分類でグレードⅡ以下の治療が必要ない成人男女
介入	サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを有効成分とする食品の経口摂取
対照	プラセボ食品の経口摂取

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

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
								効果指標	対照群(前値)	対照群(後値)	対照群平均差	介入群(前値)	介入群(後値)			介入群平均差
JOAを指標とした膝関節機能の改善効果	RCT/1	-1	-1	0	評価不能	-1		JOAスコア								エビデンスの強さは中(B)と判断した。
JKOMを指標とした膝関節機能の改善効果	RCT/1	-1	-1	-1	評価不能	-1		JKOMスコア								エビデンスの強さは弱(C)と判断した。
KSSを指標とした膝関節機能の改善効果	RCT/1	-1	-1	-1	評価不能	-1		KSSスコア								エビデンスの強さは弱(C)と判断した。
VASを指標とした膝関節機能の改善効果	RCT/1	-1	-1	-1	評価不能	-1		VASスコア								エビデンスの強さは弱(C)と判断した。

コメント(該当するセルに記入)

		著者に原料メーカー関係者が含まれる。			採用文献が1報のみである為、評価できない。	採用文献が1報のみであり、出版バイアスが否定できない。			定量的統合は行わない							
		著者に原料メーカー関係者が含まれる。		信頼区間の広がりが見られる。	採用文献が1報のみである為、評価できない。	採用文献が1報のみであり、出版バイアスが否定できない。			定量的統合は行わない							
		著者に原料メーカー関係者が含まれる。		信頼区間の広がりが見られる。	採用文献が1報のみである為、評価できない。	採用文献が1報のみであり、出版バイアスが否定できない。			定量的統合は行わない							
		著者に原料メーカー関係者が含まれる。		信頼区間の広がりが見られる。	採用文献が1報のみである為、評価できない。	採用文献が1報のみであり、出版バイアスが否定できない。			定量的統合は行わない							

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:ひざのみかた

リサーチ クエスチョン	健康な人がサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを含む食品を摂取することは関節機能に対して有効か
P	健康な成人(栄養学的観点から成人)
I(E)	サケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンを有効成分とする食品の経口摂取
C	プラセボ食品の経口摂取

01	膝関節機能の改善
バイアスリスクの まとめ	採用文献の著者に原料メーカー関係者が含まれる為、バイアスリスクは中(-1)と判断した。
非直接性の まとめ	全被験者の解析では対象者にKL分類のグレードⅡの者が含まれるが、変形性膝関節症の症状がないため、医師により変形性膝関節症ではないと診断されており、直接性に問題ない。但し、年齢に関しては若年層への外挿に限界が有ると考えられるため、非直接性は中(-1)と判断した。
非一貫性その他 のまとめ	採用文献が1報であり、複数の研究間のばらつきを示す非一貫性の評価ができない為、評価不能とした。その他、出版バイアスの可能性は否定できない。
コメント	非直接性の年齢に関しては若年層への外挿に限界が有ると考えられるが、中高年への外挿は可能である。膝関節に痛み・違和感がある者に関しては、当該製品の対象者を、「ひざ関節に違和感のある健常な中高年」としている為、当該製品が違和感等の無い人を対象としていないことは明らかである。

02	
----	--

03	
----	--

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-16【様式例 添付ファイル用】

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名: ひざのみかた

●食品性状

本届出商品の剤型は、採用文献と同じ形態の打錠剤であり、剤型における外挿性は問題ないと考えられる。
(打錠品として記載)

●対象者

採用文献の被験者は膝関節に痛み・違和感があるKL分類グレードⅡ以下の者で、試験責任医師により変形性膝関節症ではないと診断された40歳以上70歳未満(平均51.7±6.9歳)の日本人男女である。
対象者にKL分類グレードⅡのものが含まれるが、変形性膝関節症の症状がないため、医師により変形性膝関節症ではないと診断されている。以上のことにより、当該製品の対象者を「ひざ関節に違和感のある健常な中高年」とすることは適していると判断した。

●機能性関与成分の定性的性状

採用文献の被験食品は当該製品と同一の機能性関与成分を含む原料が使用されている。したがって当該製品と採用文献の機能性関与成分の定性的性状は同一と考えられる。

●1日摂取目安量

1日当たりの摂取目安量は、当該製品も採用文献の被験食品も1日1粒で同じである。また1日1粒当たりの総重量は当該製品では300mgで、採用論文の被験食品での200mgと異なるが、どちらもサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン16 mg及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲン16 mgを含有し、機能性関与成分の量も同一である。

●本研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

本研究レビューによりサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン及びサケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンが含まれるサケ鼻軟骨抽出物を40mgを含む錠剤を継続摂取することで膝関節に痛み・違和感がある健常者の膝関節機能を改善することが示された。当該製品で使用しているサケ鼻軟骨抽出物は、日本薬品株式会社より販売しているプロテオグリカンHG-100であり、これは本研究レビューで選択された研究で使用されているサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン複合体80と同一のものである。本原料は、プロテオグリカン40%以上、非変性Ⅱ型コラーゲンを40%以上規格している原料である。そのため、採用論文でのサケ軟骨抽出物40mg/日は、プロテオグリカン16mg/日、非変性Ⅱ型コラーゲン16mg/日を摂取させ有効性が確認されている。
採用文献では膝関節機能の改善をJOA、JKOM、KSS、VAS、の4つの評価項目を用いて評価している。そのうち主評価項目であるJOAは移動能力に重点を置いた試験で4項目中3項目(歩行能力、階段昇降能力、可動域)が膝の曲げ伸ばしを伴う評価になっており、その合計点で改善が示されている。副次的評価項目であるJKOMでは朝起き上がる時や歩く時、しゃがみこみや立ち上がりなどの膝の状態・日常生活の状態の評価を行っており、その合計点で改善が示されている。KSSでは膝に対する客観的状态、満足度、期待度、活動性の項目で膝の状態を評価したもので、現在の膝の症状や満足度、活動性の項目で改善が示されている。VASにおいても椅子から立ち上がる時、正座するとき、起床時、階段を上がる時、階段を下がる時、就寝前の安静時、ふだんより長時間もしくは長距離を歩いたときなど膝関節の曲げ伸ばしを伴う日常の動きに関する項目で改善が示されている。したがって、表示しようとする機能性「本品に含まれるサケ鼻軟骨由来プロテオグリカン・サケ鼻軟骨由来非変性Ⅱ型コラーゲンは、ひざ関節に違和感のある健常な中高年の立ち上がる・長く歩く・階段の昇り降り等のひざの曲げ伸ばしの改善をサポートする機能が報告されています。」は適切だと考えられる。

【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。