

果樹・野菜等の機能性成分データベース

～和歌山県特産果樹・農産物を中心に～

(和歌山地域イノベーション戦略支援プログラム版)

B 「果樹・野菜及びその構成成分の機能性物質とその保健機能性データのまとめ」

1) 梅(梅果肉又はその抽出物等(梅PPの論文も一部含む)、クエン酸、p-クマル酸)

梅及びその機能性成分の機能性の文献調査

—新たな機能性表示食品制度(届出制)の活用に向けて—

(公財)わかやま産業振興財団 地域イノベーション戦略支援プログラム

2016年7月15日

目次

- 1 調査目的
- 2 梅及びその機能性成分の機能性の文献調査方法
- 3 梅及びその機能性成分の機能性の調査結果(文献報告の概要)
- 4 システマティックレビューによる機能性表示の可能性の考察
- 5 梅製品の機能性表示食品の可能性についての考察
- 6 今後の研究進展が期待される梅の機能性
- 7 梅由来製品の酸性尿改善(尿路結石予防)の機能性表示食品に関する検討
- 8 クエン酸と各種機能性による文献レビュー詳細について
- 9 クエン酸を機能性関与物質とする機能性表示食品の概要

1 調査目的

2015年4月より施行された機能性表示食品制度で、届出事業者の責任によって科学的根拠を示すことで、食品の機能性表示が可能となった。

そこで、梅及び梅由来製品による機能性表示食品を目指し、梅及びその主要な機能性成分の機能性に関する文献調査を行い、その中のどの機能性が、ヒトでの試験を経て、もしくは、システマティックレビューにより、機能性表示食品の届け出に至る可能性が高いかについて検討した。

2 梅及びその機能性成分の機能性の文献調査方法(1)

- 梅、クエン酸、*p*-クマル酸の3種類のキーワードで検索した。
- 調査した機能性成分の選択とその理由:
 - ◆ **クエン酸**: 梅に含まれる主成分の一つで多種類の機能性を有するとともに、多数の**臨床試験データ**がある。
 - ◆ ***p*-クマル酸**: 梅ポリフェノールの主成分(下記HPLCデータ参照)
ラットに梅PP粉末を投与した時に血中で殆ど唯一検出可能な化合物(地域イノベ都市エリア事業報告書(三谷ほか)より)

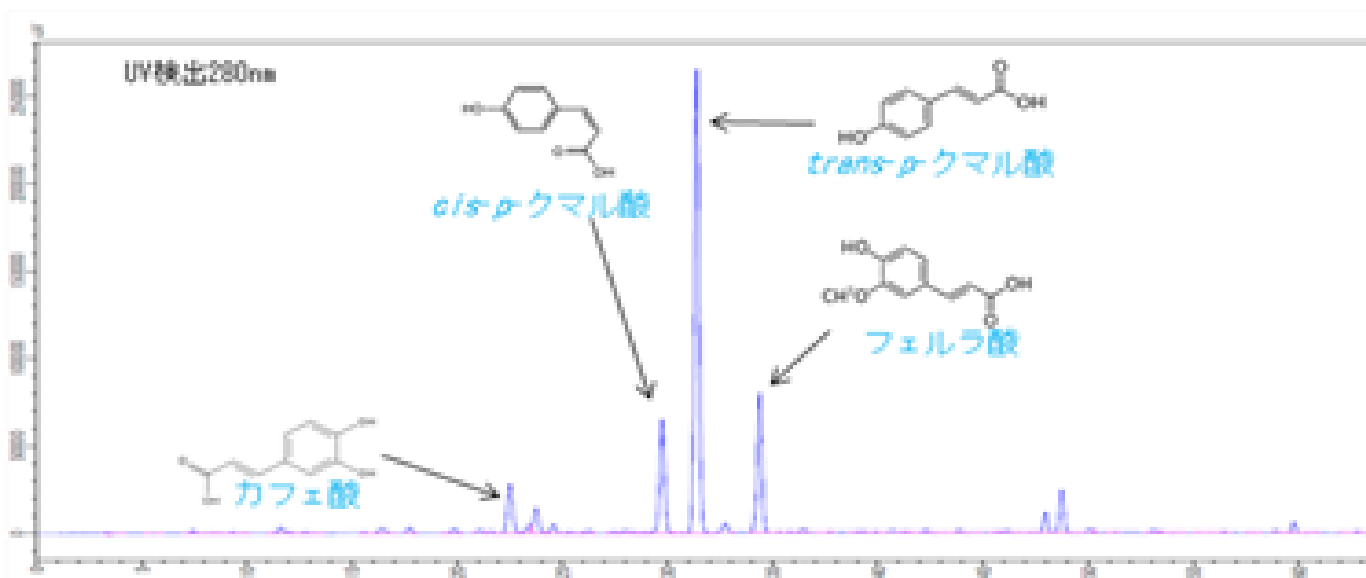


図10 アルカリ加水分解物のHPLCクロマトグラムと構造

(地域イノベ都市エリア事業報告書p53より引用)

2 梅及びその機能性成分の機能性の文献調査方法(2)

Pub-Medで下記の検索でヒットした文献の中から、機能性に関係すると思われる文献をピックアップした(実施時期2015年7月~9月)。

●梅(又は梅由来のもの)

・「Japanese Apricot」又は「Prunus Mume」でヒットした248報。

●クエン酸(臨床関係論文(clinicalのフィルター)に絞っても、3125報もある)

- ・基本的に「ヒト試験、二重盲検プラセボ対照無作為割付試験」でヒットする論文を選択。
- ・「citrate」と各機能性(骨粗鬆症、尿酸・結石、抗疲労関係、抗菌、細菌叢、便秘、抗凝固)とでヒットする論文を調査対象とした。

●p-クマル酸

・臨床関係論文は8報ヒットするが、この観点から有用なのは下記の1報のみ。

(UV照射による紅斑と色素沈着を抑制 Clin Exp Dermatol. 2011 Apr;36(3):260-6.)

(Coumaric acidで検索するとclinicalで46報告)

・「p-coumaric acid」(注)と下記の各機能性、あるいは、疾病を「AND」で検索したものを調査対象とした。

骨粗鬆症、尿酸、抗酸化、LDL、酸化LDL、抗疲労関係、抗菌、抗炎症、細菌叢、便秘、血糖値、メラニン合成

(注)「coumaric acid」の方が多くヒットするので、こちらで検索した機能性もある。また、今回血圧は外した。

3 梅及びその機能性成分の機能性の調査結果(文献報告の概要)

- ・梅、クエン酸、p-クマル酸でヒットした文献の中から、保健機能性と直接関係のないものを除き、各機能性ごとに報告数及び、その報告レベルを表1(次スライド)にまとめた。
- ・さらに、地域イノベーション戦略支援プログラムで評価を進めている梅PPで効果が得られている機能性についても、青四角で囲んで示した。

表1についての考察

- 1、臨床試験で、ある程度の有効性が示されている保健機能性として、抗腫瘍、骨粗鬆症予防、H.pyroliの除菌、変異原性の抑制(発がん予防につながる可能性)、歯周病菌の予防、メラニン合成阻害(美白)、肝機能正常化、血圧上昇抑制(ヒトでの効果は明確でない)、抗疲労、酸性尿改善(尿結石予防)等があった。
- 2、骨粗鬆症予防については、梅、梅PP及びその成分について、ヒト臨床試験、動物等、様々な幅広いエビデンスがある。
- 3、p-クマル酸については、抗酸化能、LDLの酸化抑制に関する多数の論文がある。LDL酸化抑制は、動脈硬化の予防につながる可能性がある。

表1 梅とその主要構成成分の機能性に関する報告状況まとめ

(-は未調査)

予防又は改善の対象	梅	P-クマル酸	クエン酸 (※2)	予防又は改善の対象	梅	P-クマル酸	クエン酸	予防又は改善の対象	梅	P-クマル酸	クエン酸
腫瘍(※2)	14	-	-	肝機能	1	-	-	記憶	1	-	-
骨粗鬆症	5	3	2 ※3	血小板凝集 or アルドラーゼ還元酵素	3	1	-	アトピー性皮膚炎	1	-	-
H.Pyrolis症	5	-	-	血圧上昇	1	-	-	コレステロール	1	-	-
糖尿病	2	1	-	ウイルス	1	-	-	ストレス	1	-	-
変異原性	3	-	-	胃腸運動障害	1	-	-	酸化	1	多数	-
細菌	4	-	0	血液流動性	1	-	-	動脈硬化	1	0	-
歯周病菌	2	-	※7	不妊	1	-	-	歯周病(炎症)	1	-	-
便秘・腸内菌叢	2	0	0	尿酸	1	0	0	炎症	1	5	-
免疫	3	-	-	潰瘍性大腸炎	1	-	-	(安全性試験)	1	-	-
寄生虫	3	-	-	美容	1	-	-	LDLコレステロール上昇 or 酸化	0	7	-
メラニン合成	2	9※1	-	疲労	1	-	※6	代謝	0	1	-
神経細胞毒性	0	1	-	血小板凝集	1※4	1	※5	酸性尿	-	-	※8

赤字: ヒト試験も含む
 緑字: 疫学試験も含む
 青字: 動物試験も含む
 黒字: in vitro試験のみ

※1 美白6 抗腫瘍2 抗炎症1 ※2 クエン酸はヒト試験のみ対象(プラセボ対照二重盲検RCTが基本)

※3 クエン酸の効果を評価可能なものが3報あり、そのうち1報は無効。 ※4 梅の花の抽出物

※5 抗凝固剤で検索すると多数ヒットするが、試料の血液凝固剤としての使用や、Ca or Mgの効果のみをみる試験ばかりで、有用なものなし。

※6 疲労ではhitしないが、持久力、運動関係の和集合で検索すると11件ヒットした。効果がないという文献の方が多かった。

※7 K塩等でDental hypersensitivityや歯石の形成を改善するという報告がある。

※8 K/Na塩は医薬品成分である。「痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善」、「アシドーシスの改善」

 梅PPでも認められた作用

4 システマティックレビューによる機能性表示の可能性の考察

・新たな食品の機能性表示制度においては、新たな臨床試験は行わず、既にある文献報告のみを根拠データとして、機能性表示を行える方法も示している(システマティックレビューによる方法。以下、SRと略す。)。そこで、梅及びその機能性成分について、SRの可能性を検討した。

・SRを可能とするための条件は、臨床試験があることが最低条件である。また、原則、「プラセボ対照二重盲検無作為割付試験」(臨床試験)であることも必要である。そこで、梅及びその機能性成分(クエン酸、p-クマル酸)について、これらをキーワードとして検索した。

SRについての可能性を検討した結果を表2に示す。

・梅の機能性についてのプラセボ対照二重盲検無作為割付試験及び大規模なコホート試験はなかった。

・p-クマル酸の機能性についてのプラセボ対照二重盲検無作為割付試験は、UV照射による紅斑に対する効果があったとする一報があったが、これは、経口で食することによるものではなく、皮膚に直接塗布することによる試験であった。従って、機能性表示食品のエビデンスとはなり得ない。

・梅ポリフェノール(梅PP)については、ヒト試験で有効性を示すことはできてない。

・クエン酸については、表2の各項目について調査。

PuB-Medで2015年7~9月にかけて、「randomized control trial」 and 「double blind placebo」 and 「citrate」と各機能性について調査した。

その結果、酸性尿改善(尿路結石の予防)及び骨粗鬆症予防の機能性表示について、可能性有りと考えられた。但し、検討すべき課題は多数残されている(詳細は表2参照)。

表2 クエン酸を機能性成分としたSRによる機能性表示の可能性

機能性	レビュー結果	可能性
運動・持久力・疲労関係	約40報あり、パフォーマンスについて評価可能なのは、11報。有効3報、無効8報。持続的な有酸素運動で有効性が高い傾向あり。	△
疲労感軽減 (※)	日本で実施された3試験をもとに、大手飲料メーカーが、クエン酸を機能性物質として、「疲労感の軽減」で機能性表示を行った。	◎
骨粗鬆症 予防	プラセボ対照2重盲検試験は14報。クエン酸が有効か不明。 Ca(クエン酸Ca)に関しては、4報ありすべて有効。 クエン酸Kに関しては2件で、1件有効1件無効。	○～△
整腸作用	便秘、腸内細菌叢では、評価可能な報告なし。	×
抗菌	30報弱あるが、抗菌剤として評価可能なものはなし。 カリウム塩等がDental Hypersensitivityや歯石防止に効果があるという報告あり。(塩基かクエン酸のいずれに効果あるか不明)	×～△
結石予防 (酸性尿改善)	2報(無作為割付試験は28報あり)。評価可能な無作為割付試験では、すべて有効で、多数の結果あり。 尿路結石の治療・予防。 → 医薬品として承認 上記以外に日本での臨床試験での有効性データもあり。	○～△

SRの可能性 ◎:極めて有望 ○:望みあり △:現状では難しい ×:可能性殆どなし

※PubMedの検索でヒットしなかったが、既に、和文の文献3報でのSRで機能性表示されたので加えた。

(注)運動・持久力、抗疲労関係、骨粗鬆症予防に関しては、文献レビューの詳細を後ろのスライドに示した。

5 梅製品の機能性表示商品の可能性についての考察(1)

文献調査の結果をもとに、比較的に保健機能性表示が有望な保健機能性について、以下の観点から食品の機能性表示の可能性を評価し、表3に結果をまとめた。

- ・臨床試験での有効性データの有無
- ・機能性の項目自体が、ガイドラインに適合したものか？
- ・前臨床データ(in vitro試験、動物試験)が多くあるか？
- ・今後、機能性表示のために必要となる検証的臨床試験の難易度

5 梅製品の機能性表示食品の可能性についての考察(2)

(評価結果)

・酸性尿改善(尿結石予防)

クエン酸のNa及びK塩は、日本で医薬品として製造承認許可を受けて販売されていることから、有効性は、間違いなくあり、最も可能性は高いと考えられる。臨床試験をする際の課題としては、健常人あるいは、患者との境界領域の対象者をどのように設定するか、有効性を表しているのはクエン酸なのか、そのアルカリ塩の部分か等を見極めながら、進めることがポイントと考えられる。

・疲労感の軽減

大手飲料メーカーが、クエン酸を機能性成分として、1日摂取目安量を2.7gとして、SRIにより食品の機能性表示を行ったので、極めて有望である。梅干しには、1個1g近くのクエン酸を含んでおり、あとは、どうすれば塩分濃度の過剰摂取にならないかが課題である。

・LDLコレステロールの酸化・上昇抑制(動脈硬化予防)、整腸作用(便秘改善)、抗糖尿病(インスリン抵抗性改善)、抗疲労(代謝改善)

これらは、in vitro、動物試験の基礎データもあり、臨床試験も比較的容易と考えられる。被験物を食経験のあるもの(例えば、梅干し、梅ジュース、その他もとの組成を変化させないような加工方法のもの)に設定すれば、ヒト試験実施のための試験計画も倫理委員会の承認を得やすいと考えられ、ヒト試験を実施して大いに可能性を試すべきと考えられる。

5 梅製品の機能性表示食品の可能性についての考察(3)

・血圧降下

梅PPについて、ヒトでの降圧効果は、不明確であった。また、梅肉エキスについては、in vitroでの血液流動性を高めることや、アンジオテンシンの関係する情報伝達経路を阻害することがわかっているが、動物実験での効果を確認した論文が見当たらない。また、血圧は、気温に連動した季節変動要因もあり、多くの要因が臨床試験に影響することから、臨床試験は、必ずしも容易とはいえず、△とした。

・骨粗鬆症の予防

クエン酸Caでの臨床的エビデンスは確立されているが、予防効果を検証するためには、やや長期間のフォローが必要と考えられる。実際には、骨密度や、骨代謝のバイオマーカーでのフォローが必要と考えられる。クエン酸のCa塩や、K塩の場合、作用の発現にクエン酸が重要なのか、それともアルカリ金属が重要なのかという課題もある。

・ピロリ菌の除菌・感染予防

ピロリ菌に感染している場合は、抗生物質による除菌治療が第一選択になるため、梅製品で除菌の臨床試験をするのは、倫理的観点から困難である。ましてや、大人になってからの感染はまれであること、また、ピロリ菌でのチャレンジはできないため、感染予防の試験は不可能であると考えられる。

表3 梅製品の機能性表示食品としての可能性についての考察

機能性	試料	有効成分	背景データ			作用機構推定	臨床の難易度	推奨度
			試験管	動物	臨床			
酸性尿改善 (尿路結石予防)	クエン酸K・Na	クエン酸又はK又はNa	N	N	◎	尿のpH上昇	A	◎
LDLコレステロールの酸化・上昇抑制	P-クマル酸	P-クマル酸	○	○	—	抗酸化作用と関連	B	○
ピロリ菌の除菌・感染予防	梅抽出物	Syringaresinol その他	○	—	△	不明	C(予防)	△
同上	梅抽出物	不明	○	○	△	不明	C(予防)	△
骨粗鬆症の予防	クエン酸Ca、K	クエン酸 or Ca or K	N	N	○	N	C(予防)	△○
骨粗鬆症の予防	P-クマル酸等	P-クマル酸※1	○	○	—	エストロゲン上昇	C(予防)	△
整腸作用(便通・腸内細菌叢改善)	梅抽出物 梅繊維	食物繊維、 有機酸	○	○	—	善玉菌増殖促進による 腸内細菌叢改善	A	○
抗糖尿病	梅抽出物	不明	○	○	—	レプチン、インスリンのシグナリング	B	○
抗疲労(代謝改善)	梅抽出物	不明	○	○	—	骨格筋細胞酸化能増加	B	○
疲労感軽減	クエン酸含有飲料	クエン酸	○	—	◎	肝グリコーゲン合成促進	SRによる	◎
血圧降下	梅PP	不明	—	○	△	不明	B	△
血圧降下	梅肉エキス	Mumefural他	○	—	—	血液流動性改善、※2	B	△

背景データ ○:有効 △:効果不明確 N:未調査 —:データなし

臨床の難易度 A:容易 B:中程度 C:困難

食品の保健機能性表示取り組みへの推奨度 ◎:最も可能性高い ○:試す価値大いにあり △:やや困難を伴う

※1 直接の証拠なし
※2 情報伝達系阻害

6 今後の研究進展が期待される梅の機能性

短期間で、機能性表示にまで至るのは難しいと考えられるが、今後の研究の進展が期待される機能性について、表4にまとめた。

・不妊、抗ウイルス、肝機能保護・改善、抗腫瘍(メラノーマ、すい臓がん)、発がん予防、記憶改善、糖尿病合併症阻害

魅力的な機能性ではあるが、いずれも健康の増進・維持というよりは、医学的効能に関係するものであるため、現在の機能性食品表示制度の枠外と考えられる。むしろ、今後の進展次第では医薬品としての開発の可能性が考えられる。

・美白、皮膚の保護

ガイドライン中で、健康の維持・増進に関係のないものとして例示されているので、むしろ、化粧品成分、スキンケア商品等としての開発の可能性が考えられる。

・食後血糖上昇抑制

梅PPで報告され、糖分解酵素阻害による作用であることが明らかにされているが、用量的には多量の投与が必要であり、あまり強いとは言えない。

・高尿酸血症低下及び潰瘍性大腸炎予防

近年多くの方が悩んでいる疾病なので、疾病に至る前の段階にある適切な被験者を対象とした臨床試験の実施が期待される。

・歯周病予防

クエン酸のアルカリ塩は強力な抗菌力を有し、臨床でhypersensitivityを改善する効果が得られており、梅成分の抗炎症作用との併せた効果が期待できる。

表4 今後の研究進展が期待される梅由来試料の機能性

機能性 (赤字は現状の食品表示 制度下では、表示困難)	試料	有効成分	背景情報			作用機構推定	臨床 の難 易度	備考
			試験 管	動 物	臨 床			
不妊	梅の種抽出物	3,4ジヒドロキシベンツ アルデヒド	○	—	△	顆粒膜細胞のアポト シスを阻害	難	抗酸化
抗ウイルス	梅抽出物等	エポキシリオニレシノール	○	—	—	不明	難	2報あり
肝機能保護・改善	MK615(※1)	不明	—	○	△	慢性炎症抑制?	難	ALT、AST
血中尿酸低下	梅抽出物	トリテルペノイド類?	○	○	—	キサンチンオキシ ダーゼ阻害	容易	
食後血糖上昇抑制	梅PP	p-クマル酸及び配当体	○	○	—	糖分解酵素阻害	容易	
抗腫瘍(メラノーマ)	MK615(※1)	p-クマル酸?	○	○	△	チロシナーゼ阻害	難	
抗腫瘍(すい臓癌)	MK615(※1)	不明	○	○	—	不明	難	
免疫賦活	梅抽出物等	不明	○	○	—	不明	難	
美白・皮膚保護	梅抽出物、p- クマル酸	p-クマル酸、アシル化 キナ酸誘導体等	○	○	△	チロシナーゼ阻害	容易	
発癌予防	梅抽出物等	不明	○	○	△	抗酸化と関連か?	難	
歯周病予防	梅抽出物他	クエン酸他?	○	○	—	抗炎症、抗菌	中	
潰瘍性大腸炎予防	ウバイ	アルカロイド	—	○	—	鎮痛、止瀉、抗炎症	中	3成分の 補完作用
糖尿病合併症阻害	梅の花抽出物	ルチン、プルノース類	○	—	—	アルドース還元酵素 阻害	難	
記憶改善	Maesil(※2)と他 の混合物	不明	○	○	—	MAPK/ERKを介する	難	※2、韓国 産青梅

背景情報 ○:効果あり —:データなし △:表示には不十分(パイロット的試験等)

※1 青梅搾汁濃縮液

7 梅由来製品の酸性尿改善(尿路結石予防)の機能性表示食品に関する検討(1)

クエン酸(citrate)で尿路結石の予防効果が報告されていること及び、本邦においてクエン酸製剤が複数医薬品として承認されていることから、その機能性表示の可能性について検討した。

【背景】

図1に示すように、高尿酸血症(血中尿酸値7.0mg/dl以上)の患者が急増すると共に、高い割合を占める。それと共に、その予備軍も多数いると思われる。これらの方では、尿が過度に酸性側に傾きやすく、尿路結石になるリスクが高まっている。

【クエン酸を含む化合物が医薬品となっている例】(図2参照)

本邦では、クエン酸製剤が、医薬品として製造販売承認されている。例えば、ウラリット配合散の効能の一つは、「痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善」である。これは尿のpHを上昇させて、尿路結石の原因となる尿酸塩、尿酸塩等の化合物の溶解度を上昇させ、できた結石を溶解させるか又は、新たな結石の出現を予防することを意味している。

【梅製品中のクエン酸含量】

図2に示すように、当該製剤を用法・用量に従って服用すると(1日3回)、1日あたりのクエン酸摂取量は、2,177.4mgと推定される。一方、一日あたり3個摂取した場合、生梅及び白干梅では、この投与量を超えており、調味梅干しでも、1,992mgに達し、医薬品中のクエン酸含量に近い値となる。

7 梅由来製品の酸性尿改善(尿路結石予防)の機能性表示食品に関する検討(2)

【アルカリ金属塩の含量】

有効成分は、クエン酸Naとクエン酸Kであり、これと同じ形態で存在するかどうかの問題となるので、表5において、梅の中のNa及びK含量を医薬品のそれと比較した。

生梅では、Na、Kの含量が医薬品に比較してはるかに少ない量である。また、1日3個摂取した場合には、白干梅では、1日の塩分摂取量の上限量(男8.0g、女7.0g)を超えてしまい、調味梅でもこれに近い値となり、塩分の摂取が過剰となる恐れがある。

【機能性表示へ向けての対応方法】

そもそも、医薬品の有効成分のうち、クエン酸が有効性を発揮するのか、アルカリ塩が有効性を発揮するのかを明確にした論文は見当たらないため、不明である。クエン酸そのものを投与して、尿pHを追跡した論文は見当たらない。炭酸Na製剤が同様の目的で、以前使用されていたこともあり、アルカリ塩の部分が効いている可能性もかなりある。現時点では、医薬品組成と同じに近づける方法として、例えば、下記のような方法が考えられる。

- ・調味液の組成を、当該医薬品組成に近いものにする。
- ・生梅又は、その加工品にアルカリ塩の適切な化合物を加えて、医薬品と似たような塩組成とする。

7 梅由来製品の酸性尿改善(尿路結石予防)の機能性表示食品に関する検討(3)

【SRによる根拠データとしての機能性表示の可能性について】

医薬品となっているので、その根拠データはあるが、下記の理由から食品の機能性表示のための根拠データとして、そのまま使用するの難しいと考えられる。

- ・健常者のデータは多くないと思われる(尿酸、尿pHが指標)。
- ・国内での二重盲検プラセボ対照RCTはなし(やや古い時代の試験のため)。
- ・外国の尿結石の予防試験は、二重盲検プラセボ対照RCTがあるが、用量が日本での試験の用量よりもかなり高い。

従って、SRのみを根拠データとする食品の機能性表示は困難と考えられる。泌尿器科の専門に指導を仰いで、新たな臨床試験を行うのがよいと考えられる。主要評価項目はpH測定であり、比較的容易と考えられる。

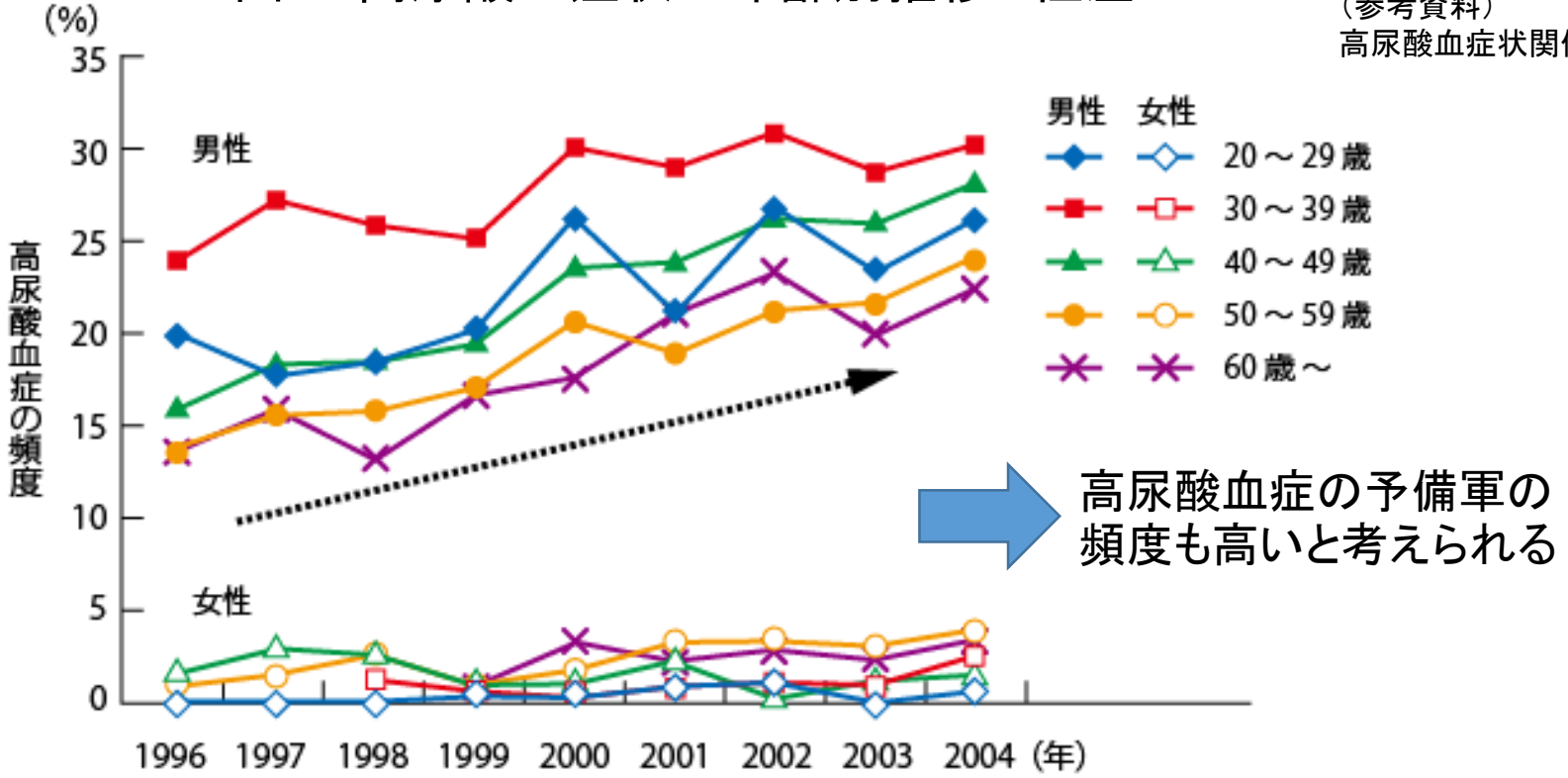
【表示(案)の例】

機能性関与成分名	クエン酸Na、クエン酸K
表示しようとする機能性の表現	本品には、梅果実の有機酸の主成分であるクエン酸が含まれています。クエン酸Na及びクエン酸Kは、酸性に傾き過ぎた尿のpHを上昇させることが報告されています。血中の尿酸値が気になる方で、尿のpHが酸性へ偏りがちな方に適した食品です。

7 梅由来製品の酸性尿改善(尿路結石予防)の機能性表示食品に関する検討(4)

図1 高尿酸血症の年齢別推移と性差

(参考資料)
高尿酸血症と関係



〈対象〉首都圏で勤務する約4万人の職域集団(1996-2004、日本)

〈方法〉血清尿酸値の平均値を、性、年齢、年度別にプロットした。

〈結果〉男性において20~60歳代のすべての年齢層で高尿酸血症は増加傾向であった。

富田眞佐子ほか:高尿酸血症は増加しているか?; 性差を中心に. 痛風と核酸代謝 30:1-5,2006

7 梅由来製品の酸性尿改善(尿路結石予防)の機能性表示食品に関する検討(5)

図2 クエン酸の医薬品(例)

4C11

※※2014年 3月改訂 (第8版)
※2010年 8月改訂

(本製剤の医薬品添付文書より抜粋)

アルカリ化療法剤-酸性尿・アシドーシス改善-

処方せん医薬品^{注)}

ウラリット-U配合散

ウラリット配合錠

Uralyt[®]

クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤

日本標準商品分類番号

873949

	ウラリット-U配合散	ウラリット配合錠
承認番号	22100AMX00517000	22100AMX00518000
薬価収載	2009年 9月	2009年 9月
販売開始	1988年 4月	1992年 6月
再審査結果	1993年 9月	—

貯法：気密容器
(ウラリット配合錠：開封後は湿気を避けて保存すること)
使用期限：外装に表示 (3年)
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

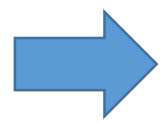
組成
ウラリット-U配合散**1g**中に下記成分を(乾燥重量として)含有する。

クエン酸カリウム**463mg**
(日局)クエン酸ナトリウム水和物**390mg**

添加物として、黄色5号、無水クエン酸(※1)、レモン油を含有する。

- ウラリット-U配合散の効能又は効果
痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善
アシドーシスの改善
- 用法及び用量(ウラリット-U配合散)
痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善
通常成人1回1gを1日3回経口投与するが、尿検査でpH6.2から6.8の範囲に入るよう投与量を調整する。
アシドーシスの改善(省略)

梅干し中でのクエン酸の存在形態が課題



クエン酸としての1日投与量は**2177.4mg**
(梅干し約**3**個分相当)

1個あたりの梅干し(南高)のクエン酸含量(※2)(n=3の平均)

- ・生梅 1390±190 mg
- ・白干梅 819±17 mg
- ・調味梅干し 664±43 mg

※1 治験段階の製剤の組成から、添付文書には記載がないが145.2mgと推定している。
※2 日本食品科学工学会誌(52(10), p. 472-478(2005).古市ほか)よりデータを引用

7 梅由来製品の酸性尿改善(尿路結石予防)の機能性表示食品に関する検討(6)

表5

梅または梅干し中のNa、K、クエン酸含量(単位はmg)							
	1個分			3個分(ウラリットは3回分)			3個の場合のNaの食塩換算量
	※2 Na	※2 K	クエン酸	※2 Na	※2 K	クエン酸	
生梅	0	59	1390	1	236	4170	2
白干	1105	44	819	3315	132	2457	8417
調味(A)	648	30	664	1944	90	1992	4936
調味(B)	767	33		2301	99		5843
ウラリット-配合散	104	177	※1 725	312	531	2177	792

数字は小数点以下は四捨五入

※1、無水クエン酸は、推定量を足して計算

※2、原表の4産地のデータの平均

表のNa、K、クエン酸のデータは日本食品科学工学会誌 52(10), p.472-478(2005).古市他 より引用

(機能性表示の可能性についての考察)

- ・クエン酸含量は、いずれも医薬品の含量以上を含む。
- ・生梅では、ミネラル含量が少なく(特にNa)、加工品ではNaが多すぎて、1日の食塩・摂取量の半分以上を占めることとなり、不適切。

(対応方法)

- 調味液の組成を工夫すれば、医薬品組成に近いものが得られる。
- 生梅にアルカリ塩の適切な化合物を加えて、医薬品と似たような塩組成とする。

8 クエン酸と各種機能性による文献レビュー詳細について(1)

- ◆**実施時期**: 2015年7月上旬(疲労関係は8月上旬)
- ◆**データベース**: PUB-MED
- ◆**キーワード**: クエン酸は、臨床(clinical)の文献が約3,000くらいあるため、下記キーワードでクエン酸を使用していて、プラセボ対照二重盲検無作為割り付け試験に絞り、各機能性との積集合を検索した。
「citrate」AND (「randomized controlled trial」AND「double blind placebo」)でヒットした文献をAとする。
- ◆**運動パフォーマンス向上の関係の検索**
 - ・「sports nutrition OR exercise OR sports OR sports performance」とAとの積集合を取ったところ、最終的に評価可能なものは11報あった(表6、7及び文献リスト1参照)。
 - ・持久力や疲労に関係する文献を集めようとして、「endurance OR fatigue OR stamina OR tenacity OR sustaining power OR persistence」とAの積集合を取ったが、特に上記以外に新たな文献はなかった。
 - ・クエン酸は、常にクエン酸のアルカリ塩の形態で摂取されており、クエン酸が効果があるのか、そのアルカリ塩の部分が効果があるのかは、特定不能。
 - ・効果については、無効・有効の両方があるので、ある特定の条件を設定すれば、有効という結果を出せる可能性も考えられる。
 - ・もし、食品での機能性表示を考えるのであれば、特定条件下でクエン酸を含む梅製品(飲料等)の最終製品でヒト試験(プラセボ対照の無作為割付の二重盲検試験)を行って効果を証明し、届出をする可能性も考えられる。

8 クエン酸と各種機能性による文献レビュー詳細について(2)

◆骨粗鬆症の予防の検索

「osteoporosis」AND「citrate」でclinical(臨床試験)のものが45報ヒットし、さらに二重盲検試験の16報をピックアップして調査した(うちプラセボ対照は14報)。

- ・クエン酸単独投与の試験はなく、すべてクエン酸のアルカリ塩の形態。

- ・クエン酸Kを投与した試験は2報あり、1報は、60mEqd/day(クエン酸にして約3.84g)の24ヶ月の摂取で、プラセボに比較して、Areal BMDを増加させ骨の構造を改善したので、骨折改善の効果が期待できる。他の1報は、1日あたり、55.5mEqd(クエン酸にして約3.55g)、18.5mEqd(クエン酸にして約1.18g)、野菜300g(18.5mEqd相当)、とプラセボを24ヶ月摂取した、高用量群で4-6週で、fDPD/Crの骨代謝マーカ―が改善した以外は、骨代謝マーカ―及びBMDに改善なし。

- ・クエン酸カルシウムについての二重盲検試験は、4報あり、有効か、若しくは、部分的に有効であるという結果がでていて、ある程度の有効性は、ほぼ、確立されているようである。但し、これがCaによるものなのか、クエン酸によるものかは不明。

表6 クエン酸の運動パフォーマンス向上に関する文献レビューの結果

文献番号	対象	エクササイズの内容	用量	測定項目	結果
1	9人の健全なエリート車椅子運動選手(メジアン28歳)	1,500mタイムトライアル4回(車椅子トレーニングローラー)	プラセボ、カフェイン、クエン酸Na、カフェイン+クエン酸Naの4種類、(アブストでは用量不明)	1,500mのタイム、pH、CO3、Na、乳酸	1,500mを走る時間は有意差なし。クエン酸Na摂取群で、pH、HCO3は、プラセボに比較し有意に低下。カフェインとカフェイン+クエン酸Naで最大の乳酸濃度がプラセボに比較して有意に高かった。 (結論)カフェイン、又は、カフェイン+クエン酸Naは、パフォーマンスに影響しない。
4	10人、平均22才	5kmランニング	クエン酸Na、0.5g/kg	血漿容積、血液pH	5kmの走行タイムには差なし。運動前のクエン酸の摂取は、水分保持、血漿量、血液pHを増加させたが、パフォーマンスは、改善しない。
5	15人の男性持久走者	90分の走行(トレッドミル)	重曹、クエン酸Na、乳酸Na食塩 3.6mosmol/kg。ゼラチンカプセルにパックして、750mLの水とともに90分にわたり摂取。	疲労するまでの平均走行時間、血中のHCO3、乳酸	スプリントのパフォーマンスに、重曹は、乳酸Naよりも効果があり、また、おそらく、クエン酸ナトリウムや食塩よりも、効果があると思われるスプリント効果を上げるのに重曹を薦める。
6	17人のよく訓練された大学の走者	5kmのトレッドミル	運動の2時間前に0.5g/kgBWのクエン酸Naを含む液を1L飲む。(対照は、1Lのミネラル水)	5kmを走るのに必要な時間。血中のヘモグロビン、乳酸、グルコース	クエン酸Naを摂取した方が、パフォーマンスが向上した。
7	17人の健康被験者	無酸素性の運動通常条件と2,320mの高地の組み合わせ	クエン酸Na		(結論)クエン酸Na摂取は、無酸素性運動のパフォーマンスを向上させないと思われる。
8	7人のエリート選手(男7人、女2人、平均27.8歳)	3,000mタイムトライアル	0.5g/kgのクエン酸Na、0.1g/gのNaCl	Split time、heart rate、3,000m完走時タイム、血中乳酸濃度	クエン酸Na群で血中乳酸濃度は有意に上昇し、(運動直後と運動終了後10分)。HRは有意差なし。完走時間は、プラセボ群に比較し、クエン酸Na群で有意に向上した。クエン酸Naは、消化管の不快感が興る可能性がかなり大きいので、運動選手の効率向上のための摂取に適さない。

表7 クエン酸の運動パフォーマンス向上に関する文献レビューの結果

文献番号	対象	エクササイズの内容	用量	測定項目	結果
10	12人（男9人、女3人）	高強度の自転車運動（45秒間の繰り返し）	運動の90分前に0.3g/kgのクエン酸Na溶液	血中乳酸濃度	摂取直後は、クエン酸Na摂取群で乳酸濃度が高かったが、5回の運動中は差なし。一方、運動後の乳酸濃度は、5回の運動後に有意に増加したが、プラセボとの間で差なし。（結論）クエン酸Naは、高強度の繰り返し運動の、運動能力を向上させる補助食としての効果はない
11	7人の男性走者	30分間×3回のトレッドミルをLT（乳酸閾値）で行い、その後110%LTになる時間を計測する。	重曹0.3g/kg。クエン酸Na0.5g/kg。プラセボ（小麦粉0.5g/kg）	血中のpH、乳酸及びHCO ₃ 、走りのパフォーマンス（110%になる時間）	30分間の代謝の状態は良くなっているが、110%LTになるまでの時間で見た運動パフォーマンスの向上は認められない。
12	8人の訓練された男性の自転車選手	自転車による30km走×2回	クエン酸Na0.5g/kg	10km毎に血液サンプルを採取（pO ₂ pCO ₂ 、pH、乳酸）、RPE、Power output、HR	クエン酸Na摂取群では、プラセボに比較し、pHと乳酸濃度がトリアル中高かった。他のパラメータは有意差ないが、poweroutputととHRは、クエン酸Na摂取群で少し高い恵子が認められた。パフォーマンスの目安である所要時間は、クエン酸Na摂取群で有意に高かった。（結論）このデータは、クエン酸Na摂取で、好ましい代謝の状態が得られて、走行能力の改善に寄与した可能性が考えられる。
13	11人の女性選手と4人の訓練された女性	600m走	運動の2.5時間前に重曹、クエン酸Na、プラセボを0.3g/kg摂取	NaHCO ₃ 、H ⁺ 、乳酸	3群で走行の所要時間に差なし。3群で、運動前、運動後の乳酸濃度に有意差なし。アルカリ飲料摂取群では、運動前も運動後のいずれもpH及び重曹濃度が上昇していた。
15	8人の中程度にactiveな生徒	6日間での3回の繰り返しの試験。初回は最大酸素摂取長を測定。2、3回目は、5回の60秒間の自転車のスプリント（0.075kg/kg）。その間は5分間座って回復を待つクロスオーバーの試験。	各間歇運動の90分前に、クエン酸Naを0.5g/kgか、プラセボ（1g炭酸カルシウムと4mgNaCl）を摂取。	VE、VO ₂ 、VCO ₂ 、乳酸、pH、HCO ₃	2群間のパフォーマンスには差なし。運動時VCO ₂ と血液中HCO ₃ 濃度の変化が、クエン酸Na摂取群で高かった。運動後の乳酸濃度及びpHのピーク濃度は、クエン酸Na摂取群で有意に高かった。（結論）これらのデータは、クエン酸Naを摂取した場合に、活動した筋肉細胞からの乳酸とH ⁺ のクリアランスが大きいことを示すが、運動パフォーマンスは、両群で変わらなかった。

引用文献リスト1（クエン酸の運動パフォーマンス向上関係）

1. Select item 24281893 Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2014 Jun;24(3):296-304. doi: 10.1123/ijsnem.2013-0127. Epub 2013 Nov 25. Influence of caffeine and sodium citrate ingestion on 1,500-m exercise performance in elite wheelchair athletes: a pilot study. Flueck JL1, Mettler S, Perret C.
4. Select item 15630143 Can J Appl Physiol. 2004 Dec;29(6):691-703. Effects of acute ingestion of sodium citrate on metabolism and 5-km running performance: a field study. Oopik V1, Saaremets I, Timpmann S, Medijainen L, Karelson K.
5. Select item 15235332 Med Sci Sports Exerc. 2004 Jul;36(7):1239-43. Effects of ingestion of bicarbonate, citrate, lactate, and chloride on sprint running. Van Montfoort MC1, Van Dieren L, Hopkins WG, Shearman JP.
6. Select item 14665584 Br J Sports Med. 2003 Dec;37(6):485-9. Effects of sodium citrate ingestion before exercise on endurance performance in well trained college runners. Oöpik V1, Saaremets I, Medijainen L, Karelson K, Janson T, Timpmann S.
7. Select item 12032413 J Sports Med Phys Fitness. 2002 Jun;42(2):179-85. The effect of sodium citrate intake on anaerobic performance in normoxia and after sudden ascent to a moderate altitude. Feriche Fernández-Castanys B1, Delgado-Fernández M, Alvarez García J.
8. Select item 11710409 J Strength Cond Res. 2001 May;15(2):230-4. The effects of sodium citrate ingestion on 3,000-meter time-trial performance. Shave R1, Whyte G, Siemann A, Doggart L.
10. Select item 9841956 Int J Sport Nutr. 1998 Dec;8(4):356-63. An investigation into the effects of sodium citrate ingestion on high-intensity exercise performance. van Someren K1, Fulcher K, McCarthy J, Moore J, Horgan G, Langford R.
11. Select item 8851907 Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1996;72(4):365-71. The effects of buffer ingestion on metabolic factors related to distance running performance. Potteiger JA1, Webster MJ, Nickel GL, Haub MD, Palmer RJ.
12. Select item 8775569 Int J Sports Med. 1996 Jan;17(1):7-11. Sodium citrate ingestion enhances 30 km cycling performance. Potteiger JA1, Nickel GL, Webster MJ, Haub MD, Palmer RJ.
13. Select item 8775646 J Sports Med Phys Fitness. 1995 Sep;35(3):194-8. The effects of sodium bicarbonate and sodium citrate on 600 m running time of trained females. Tiriyaki GR1, Atterbom HA.
15. Select item 7799476 J Sports Sci. 1994 Oct;12(5):469-75. The physiological and ventilatory responses to repeated 60 s sprints following sodium citrate ingestion. Cox G1, Jenkins DG.

表8 クエン酸カルシウムの骨粗鬆症の臨床試験(プラセボ対照二重盲検無作為割付)

文献番号	試料	ヒト投与量	投与方法 (経路、スケジュール、期間等)	結果	有効性
4	Ca citrate	1g/day	5年間1g/dayのCa citrateを摂取した後、摂取なしで5年間のフォロー。	5年の試験のフォローアップ(5年のフォローアップで合計10年)全骨折率とヒップの骨折率、BMD(骨密度)には抗果がないが、前腕の骨折率は減少した。	有効
10	Ca(形態不明)、 プラセボ対照	600mg or 1,200mg/day	40歳以上の男性(平均57歳)	BMDに対しては、1,200mg/dayのみ有効。1,200mgCa摂取群では、2年で用量依存性に、PTH及び全アルカリホスファターゼ、プロコラーゲンタイプ I N末ペプチドが各、25、8、20%減少。	有効 (陰イオンは不明)
31	Ca citrate、 プラセボ	1,600mgCa/day	236人の壁後女性、4年間	長期のカルシウムサプリの摂取は、血清中のPTHと骨吸収を減少させ、骨の減少を抑えた。骨の減少抑制効果は、エストロゲン、ビスホスフェート、カルシトニン療法に比較すると小さいので、それらの代替とはならないが、安全性、高い忍容性、安価さを考慮すると健常人の有用な骨粗鬆症の予防法の一つとなりうる。	有効
44	クエン酸リンゴ酸 Ca(大部分)、 プラセボ	500mgの Ca/day	301人の閉経後女性(Ca摂取不足の方)、2年間	閉経後5年以内の女性は、脊椎からの骨の減少が速やかで、サプリメントの効果なし。閉経後6年以上及びプラセボの中で、Ca摂取量の多い方は、Caの減少は緩やかであった。結論:400mg以下のCaしか摂取していない女性は、Ca摂取を800mgにして骨の減少を抑制できた。クエン酸リンゴ酸Caは、炭酸Caよりも有効。	有効
2	Ca citrate (2重盲検ではない) (注)	1g/day	閉経後合計100名の女性を対象(平均71歳)、3ヶ月間毎日投与	Microcrystalling Hydroxyapatite(MCH)、CaCO3、Ca citrate、placeboで比較した。Caの再吸収を減少させた。イオン化Caの量は、MCHよりCacitrateの方が増加させた。	有効
27	Ca citrate、 プラセボ (2重盲検ではない) (注)	800mg/day (全体で)	合計63人の閉経後女性	57人は閉経後5年以内。6人は5~10年の間。L2-L4及びラジアルシャフトでは、Ca投与群では変化しなかったが、プラセボでは減少した。最初の3年間は、両群かわらないが、3年後以降、Ca citrateの予防効果があった。Ca citrate群では、PTHは変化せず、血清と尿中のCaが増加し、血清中のカルシトリオールと尿中の燐酸が減少した。	有効

(注)評価可能な文献が少なかったため、2重盲検試験でない報告も参考情報として加えた。

表9 クエン酸カリウムの骨粗鬆症の臨床試験(プラセボ対照二重盲検無作為割付)

文献 番号	ヒト投与量(動物の場合 ヒト換算)	投与方法 (経路、スケジュール、 期間等)	結果	有効性
5	60mEq/day	65歳以上の201人の 男女、のK citrateを 24ヶ月摂取	食物由来の酸を中和するK citrateの骨折に対する効果を評価する(すべての被験者がCaとVDを摂取)。プラセボに比較してAreal BMDを増加させ、ミクロの骨の構造改善した。骨折の改善効果が予測された。	有効
11	55.5mEq/day、 8.5mEq/day	276人の閉経後女性 (55~65歳)、24ヶ月 の摂取。	55.5mEq/d、18.5mEq/d、プラセボ、300g/dの野菜とフルーツ(18.5mEq/dに等価)の4群。骨代謝マーカには差なし。但し4-6週のfDPD/Crは、高用量側で低かった。脊椎のBMDは、アルカリ摂取群とプラセボで差なし。ヒップBMDも有意差なし。	無効
19 ※	90mmol/day (二重盲検試験ではない が、参考のため加えた) (注)	60人の閉経後女性	低塩濃度3週後馴化後、4週間、高塩濃度食品+K citrate(90mmol/d)と高塩濃度食品+プラセボで、骨代謝マーカを比較した。K citrate群では、プラセボに比較して、尿中のCa排出量、Nテロペプチドが減少した。オステオカルシン、PTH、cAMPは変化なし。→閉経後女性で塩分を多くとっている方は、野菜を摂取するの か利益あり。	有効

※食塩摂取が尿中のCa排出を増加させることで健康に有害とされている(短期間の試験で、骨代謝マーカのみなので参考データ)。
(注)評価可能な文献が少なかったため、2重盲検試験でない報告も参考情報として加えた。

引用文献リスト2 (骨粗鬆症関係)

4	Osteoporos Int. 2014 Jan;25(1):297-304. doi: 10.1007/s00198-013-2526-z. Epub 2013 Oct 10.	The Auckland calcium study: 5-year post-trial follow-up. Radford LT(1), Bolland MJ, Mason B, Horne A, Gamble GD, Grey A, Reid IR.
10	Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20):2276-82. doi:10.1001/archinte.168.20.2276.	Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men. Reid IR(1), Ames R, Mason B, Reid HE, Bacon CJ, Bolland MJ, Gamble GD, Grey A, Horne A.
31	J Bone Miner Res. 1998 Feb;13(2):168-74.	Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. Riggs BL(1), O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ 3rd.
44	N Engl J Med. 1990 Sep 27;323(13):878-83.	A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. Dawson-Hughes B(1), Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S.
2	Br J Nutr. 2014 Nov 28;112(10):1611-20. doi: 10.1017/S0007114514002785. Epub 2014 Oct 2.	Acute and 3-month effects of microcrystalline hydroxyapatite, calcium citrate and calcium carbonate on serum calcium and markers of bone turnover: a randomised controlled trial in postmenopausal women. Bristow SM(1), Gamble GD(1), Stewart A(1), Horne L(1), House ME(1), Aati O(1), Mihov B(1), Horne AM(1), Reid IR(1).
27	Am J Ther. 1999 Nov;6(6):303-11.	The effect of calcium citrate on bone density in the early and mid-postmenopausal period: a randomized placebo-controlled study. Ruml LA(1), Sakhaee K, Peterson R, Adams-Huet B, Pak CY.
5	J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jan;98(1):207-17. doi: 10.1210/jc.2012-3099. Epub 2012 Nov 15.	Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: a randomized controlled trial. Jehle S(1), Hulter HN, Krapf R.
11	Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):465-74.	Effect of potassium citrate supplementation or increased fruit and vegetable intake on bone metabolism in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. Macdonald HM(1), Black AJ, Aucott L, Duthie G, Duthie S, Sandison R, Hardcastle AC, Lanham New SA, Fraser WD, Reid DM.
19	J Clin Endocrinol Metab. 2002 May;87(5):2008-12.	Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. ellmeyer DE(1), Schloetter M, Sebastian A.

9 クエン酸を機能性関与物質とする機能性表示食品の概要(1)

届出番号:A290 届け出日:H28.3.29

クエン酸による機能性の証明は、システマティックレビューによる。

届出者	食品の区分 1 サプリ 2 その他加工 3 生鮮	機能性関与成分名	表示しようとする機能性
大手飲料メーカー	2	テアニン(L-テアニン)、クエン酸	本品にはテアニン(L-テアニン)が含まれます。テアニンは心理的負荷のかかる事務作業により発生する一時的なストレスを軽減することが報告されています。本品にはクエン酸が含まれます。クエン酸は継続摂取により日常生活や運動後の疲労感を軽減することが報告されています。

※消費者庁ホームページの届け出内容より抜粋して引用した。

9 クエン酸を機能性関与物質とする機能性表示食品の概要(2)

◆含有量:クエン酸2.7g/500ml (商品形態は飲料)

◆一日当たりの摂取目安量:1日1回1本(500ml)

◆クエン酸の作用機序

肝臓中のグリコーゲン合成を促進させることにより血糖値が維持され、疲労軽減作用を示すと推定

◆食経験

- ・クエン酸を当該製品と同等量含有する飲料「〇〇〇〇」の販売実績
1本500mlあたり約2.7gのクエン酸を配合。販売実績は約1億本(2005年2月~12月)。
- ・クエン酸は柑橘類に多量に含まれる成分でその摂取調査
100%グレープフルーツジュース 25g/L
100%オレンジジュース 17g/L
レモン圧搾液48g/L
ライム圧搾液46g/L
温州ミカン7.9~37.5g/L
- ・クエン酸又はその塩類は国内で指定添加物として使用されている。
日本人の1日あたりの食品添加物としてのクエン酸の摂取量は
1483mg/日/人(1歳~6歳)~2189mg/日/人(65歳以上)
(厚生省の平成12年の食品添加物一日摂取量総点検調査報告書)

◆安全性試験

当該製品と同等量のクエン酸を含む飲料をヒトに摂取させた試験(クエン酸2.7g/日を12週間、8.1gを4週間摂取)が報告されており、安全性が確認されている。

9 クエン酸を機能性関与物質とする機能性表示食品の概要(3)

◆システマティックレビューによるエビエンス

(目的及び方法)

クエン酸の疲労軽減効果に関する研究レビューは確認できなかったため、下記のリサーチクエスチョン(以下RQ)及びPICOを下記のように設定し研究レビューを実施した。

RQ:クエン酸は日常生活や運動簿の疲労を軽減するか？

P: 健常人(疲れやすい人、疲れを自覚している人も含む)

I: クエン酸の経口摂取(食品形態、塩形態は問わない)

C: プラセボ(プラセボの配合内容は問わない)

O: 疲労軽減(回復も含む)

上記PICOを基に検索式と除外基準を立案し、「J-DreamⅢ」と「Web of Science」の2種類のデータベースで論文を検索

(エビエンスの要約)

- ・エビエンスの評価に適した論文が3報選択され、すべて肯定的内容であった。
(論文は次ページに示した)
- ・3報の著者は、同じ研究グループと偏りが認められたので、出版バイアスの可能性は否定できない。
- ・2報が主観指標のみの評価なので、アウトカムは「疲労」軽減ではなく、「疲労感」の軽減に限定した。
- ・クエン酸を継続摂取した後の日常生活や運動後の疲労感の軽減を評価しているため、「継続摂取することにより日常生活や運動後の疲労感を軽減する」という表現が適切と考えた。

(エビエンスとして最終的に選択された3報)

- ・梶本修身ほか「レモンクエン酸配合飲料」の疲労を感じやすい健常人における抗疲労作用薬理と治療 vol.35 No.7 809-819(2007)
- ・梶本修身ほか「レモンクエン酸の疲労感軽減効果－疲労感を自覚する625名を解析対象としたプラセボ対照WEB調査－薬理と治療 vol.35 No.7 821-828(2007)
- ・Tomohiro Suginoほか「Effect of Citric Acid and L-Carnitine on Physical fatigue」J. Clin. Biochem. Nutr., 41, 224-230 November 2007