

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸
機能性関与成分名	ヒアルロン酸Na
表示しようとする機能性	本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naは肌の潤いに役立つことが報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床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

(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 の臨床試験登録国際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形式で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^{注1}。
- (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及び別紙様式（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。

別紙様式（V）-1

- 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}。

- 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}。
- 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）

標題：

本届出商品：ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸に含有する機能性関与成分ヒアルロン酸Naによる肌の潤いに関する研究レビュー

商品名：ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸

機能性関与成分名：ヒアルロン酸Na

表示しようとする機能性：本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naは肌の潤いに役立つことが報告されています。

作成日：2015年3月27日

届出者名：アサヒフードアンドヘルスケア株式会社
代表取締役社長 唐澤 範行

抄 録

（ア）目的

ヒアルロン酸は、体内で皮膚に最も多く存在しており、その量は全身に含まれる量の50%を占めると報告されている^{〔参考文献1〕}。

ヒアルロン酸の機能性については複数の個別研究は実施されているものの、総合的に評価した研究レビューはない。そこで本研究レビューでは、乾燥肌に悩む健常成人がヒアルロン酸Naを経口摂取することにより、プラセボの経口摂取と比較して角質水分量が増加するかを検証した。

（イ）方法

Pubmed（外国語個別文献）、The Cochrane Library（英語統合文献）、JDreamIII（日本語個別文献）を2015年3月3日にキューピー株式会社社員3名で検索し、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患のない乾燥肌に悩む健常成人がヒアルロン酸を経口摂取することにより、プラセボに比べて角質水分量を改善するかを検証した無作為化コントロール比較試験（RCT）を選抜した。

（ウ）結果

文献検索により3文献^{〔参考文献2～4〕}が抽出され、すべて肯定的結果であった。評価した3文献は全て査読付き論文で、研究デザインはRCTであるため、エビデンスの質は高かった。代表的文献では、乾燥肌に悩む日本人の健常成人39名にヒアルロン酸Na120mgまたはプラセボを1日1回朝食後に6週間経口摂取させた結果、ヒアルロン酸Na摂取群はプラセボ摂取群に比べて、摂取3週後で皮膚の水分量が有意に増加し（ $P < 0.05$ ）、摂取6週後で増加傾向（ $P < 0.1$ ）であった^{〔参考文献3〕}。ヒアルロン酸Na摂取に起因する有害事象はなかった。

（エ）結論

質の高い採用文献3報において、ヒアルロン酸Na 120mg/日摂取によりプラセボ摂取に比べて有意に角質水分量が増加したことから、本届出商品に表示しようとする機能性と関連性が高いと結論付けられた。

はじめに

ヒアルロン酸は全ての動物と一部の微生物で合成され、生体内では皮膚、関節液、血管、血清、脳、軟骨、心臓弁、臍帯などあらゆる結合組織、器官に存在している。体内で最も多く存在している器官は皮膚であり、その量は全身に含まれる量の50%を占めると報告されている^[参考文献1]。

ヒアルロン酸Naを配合したサプリメントは、日本、アメリカ、中国、韓国、カナダ、イタリア、ベルギーなど世界各国で販売されている^[参考文献5]。その機能性としては主に肌の潤いもしくは膝関節痛の改善を期待されている。肌の潤いについては、韓国で日本の特定保健用食品に相当するHealth functional foodのヘルスクレームとして認可されている^[参考文献6]。

一方で、ヒアルロン酸Naの肌の潤いの機能性について個々の研究は複数実施されているものの、研究成果全体をまとめたレビューはない。そこで本研究レビューを実施し、肌の潤いについて機能性を検証した。

<リサーチクエスチョン>

P（参加者）	: 乾燥肌に悩む健常成人 (アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方)
I（介入）	: ヒアルロン酸Naの経口摂取
C（比較）	: プラセボの経口摂取
O（アウトカム）	: 角質水分量の増加
S（研究デザイン）	: RCT

方法

<プロトコールと登録>

- ・2012年4月の消費者庁による「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告のデータ抽出方法を参考にした^[参考文献7]。
- ・未登録

<適格基準>

【研究の特性】

P（参加者）	: 乾燥肌に悩む健常成人 (アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方)
I（介入）	: ヒアルロン酸Naの経口摂取
C（比較）	: プラセボの経口摂取
O（アウトカム）	: 角質水分量の増加
S（研究デザイン）	: RCT

【報告の特性】

別紙様式 (V) - 4

・言語	: 外国語 (PubMed)、英語 (The Cochrane Library) 及び日本語 (JDreamIII; JSTPlus+JMEDPlus)
・考慮した年数	: 1. PubMed; 1946年~2015年 2. The Cochrane Library; ~2015年 3. JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus); 1981年~2015年
・発表状態	: 公開

<情報源>

・外国語文献	: PubMed
・英語文献	: The Cochrane Library
・日本語文献	: JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)
・最終検索日	: 1. PubMed; 2015年3月3日
	2. The Cochrane Library; 2015年3月3日
	3. JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus); 2015年3月3日

<検索> [別紙様式 (V) - 5 参照]

【外国語文献】

データベース: PubMed

#	検索式	文献数
1	("hyaluronic acid" [MeSH Terms] OR "hyaluronic acid" [All Fields] OR "hyaluronan" [All Fields] OR "hyaluronate" [All Fields]) AND ("Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR clinical [Title/Abstract] OR "randomized controlled trial" [Title/Abstract] OR "meta-analysis")	3, 071
2	NOT ("injections" [MeSH Terms] OR "injections" [Title/Abstract] OR "injection" [Title/Abstract] OR gel [Title/Abstract])	1, 970
3	AND ("skin" [MeSH Terms] OR "skin" [Title/Abstract])	203

【英語文献】

データベース: The Cochrane Library

#	検索式	文献数
1	("hyaluronan" OR "hyaluronic acid" OR "hyaluronate" [Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched])	8,745
2	AND ("ingestion" OR "oral" OR "intake" [Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched])	107
3	AND ("skin" [Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched])	8

【日本語文献】

データベース: J Dream III (JSTPlus + JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	JSTシソーラスブラウザ "ヒアルロン酸" OR "ヒアルロナン" OR "ヒアルロン酸塩"	16,471
2	AND (JSTシソーラスブラウザ "経口摂取" OR "経口摂食" OR "経口的摂取" OR JSTシソーラスブラウザ "食事" OR JSTシソーラスブラウザ "経口投与" OR "内服" OR "服用" OR "服薬" OR "経口服用" OR "経口的投与" OR "薬飲" OR JSTシソーラスブラウザ "サプリメント" OR "保健食品" OR "健康補助食品" OR "栄養補助食品" OR "栄養補給食品" OR JSTシソーラスブラウザ "食品" OR "食べ物" OR "食料" OR "食料品" OR "食物" OR "食用品" OR "食糧品" OR "飲食物" OR JSTシソーラスブラウザ "飲料" OR "ドリンク" OR "ドリンクス" OR "ベバリッジ" OR "飲み物" OR "飲料品" OR "飲料物" OR "飲料製品" OR "飲料類" OR "飲用物")	795
3	AND (JSTシソーラスブラウザ "皮膚" OR "スキン" OR "皮膚組織" OR "肌" OR JSTシソーラスブラウザ "保湿" OR	293

	" 水分維持 ")	
4	AND (J S T シソーラスブラウザ " 臨床試験 " OR " クリニカル・リサーチ " OR " 治験 " OR " 臨床テスト " OR " 臨床治療試験 " OR " 臨床治験 " OR J S T シソーラスブラウザ " 動物実験 " OR " 動物試験 ")	3 5

< 研究の選択 >

- P u b M e d については、成分名、臨床試験のそれぞれのシソーラス用語 (M e S H t e r m s) を含むものを検索した。ノイズ除去のため注射と化粧品に関連するものを除外し、肌の潤いに関する機能性を報告した研究を選択した。
- T h e C o c h r a n e L i b r a r y については、成分名、経口摂取、皮膚に関連する語を含むものを検索し、肌の潤いに関する機能性を報告した研究を選択した。
- J D r e a m I I I (J S T P l u s + J M E D P l u s) については、成分名、経口摂取関連、皮膚、保湿、臨床試験のそれぞれのシソーラス用語で絞り込み、肌の潤いに関する機能性を報告した研究を選択した。

< データの抽出過程 >

ヒアルロン酸 N a 以外の成分 (コンドロイチンや N - アセチルグルコサミンなどのヒアルロン酸 N a の類似成分またはその構成成分等) との併用、経口以外の投与経路、動物実験は除外し、肌の潤いの機能性について評価したヒト介入試験を抽出した。

ここに、事業者が保有する文献を加え、採用文献とした [別紙様式 (V) - 6 参照]。

< データ項目 >

評価対象文献において文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、P I C O、セッティング、対象者特性、介入、対照、解析方法、アウトカム、害、査読の有無について記載した [別紙様式 (V) - 7 参照]。

< 個々の研究のバイアス・リスク >

評価対象文献において選択バイアス、盲検性バイアス (参加者・アウトカム評価者)、症例減少バイアス、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した [別紙様式 (V) - 1 1 a 参照]。

< 要約尺度 >

効果指標、各群内の前後の平均値・平均値差・p 値、介入群と対照群間の平均値差・p 値を評価した [別紙様式 (V) - 1 1 a 参照]。

< 結果の統合 >

評価対象文献 3 報の各群内の前後の平均値・平均値差、介入群と対照群間

の平均値差について評価した。定性的研究レビューのため、各結果は未統合とした [別紙様式 (V) - 13 a 参照]。

<全研究のバイアス・リスク>

バイアス・リスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアスについて個々の研究のバイアス・リスクを反映し評価した [別紙様式 (V) - 13 a 参照]。

<追加的な解析>

未実施

結果

<研究の選択>

PubMedについては、成分名、臨床試験のそれぞれのシソーラス用語 (MeSH terms) を含むものを検索し、3,071報がヒットした。この3,071報からノイズ除去のため注射と化粧品に関連するものを除外し、970報が得られた。このうち、肌の潤いに関する機能性を報告したものは203報であった。

The Cochrane Libraryについては、成分名に関連する語の検索によって8,745報がヒットした。このうち経口摂取に関連するものは、107報含まれていた。107報のうち、肌の潤いに関連するものは8報含まれていた。

JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus) については、成分名のシソーラス用語の検索によって16,471報がヒットした。このうち経口摂取のものは795報含まれていた。795報のうち摂取時の肌の潤いに関連するものは293報含まれていた。ヒト介入試験および動物試験を報告したものは35報含まれていた。

PubMedの検索で得られた203報、The Cochrane Libraryの検索で得られた8報およびJDreamIIIの検索で得られた35報に、他情報源 (Google Scholar) から特定された文献1報を加え247報となった。一次スクリーニングによりヒアルロン酸Na以外の成分との併用 (コンドロイチンやN-アセチルグルコサミンなどのヒアルロン酸Naの類似成分またはその構成成分)、経口以外の投与経路、動物実験である240報を除外した。本文を入手し、適格基準に合致しているかを精査した文献は7報で、そのうち4報は総説、査読が無い文献、もしくは鶏冠由来のヒアルロン酸Na以外の成分の関与が否定できないため除外した。除外文献はその理由とともに、リストにまとめた [別紙様式 (V) - 8 参照]。残った3報を評価対象文献とした [別紙様式 (V) - 7 参照]。

メタ分析またはシステマティックレビューは含まれていなかった [別紙様式 (V) - 6 参照]。

<研究の特性>

抽出した3報の内、全3報が日本人を対象としたRCTで、査読付き文献であった [別紙様式 (V) - 7 参照]。

＜研究内のバイアス・リスク＞

バイアス・リスクは検出されなかった [別紙様式 (V) - 1 1 a 参照]。

＜個別の研究の結果＞

抽出した全3報において、ヒアルロン酸Na摂取群はプラセボ摂取群に比べて有意に角質水分量が増加した。

ヒアルロン酸Na摂取に起因する有害事象はなかった [別紙様式 (V) - 1 1 a 参照]。

＜結果の統合＞

評価対象文献3報の各群内の前後の平均値・平均値差、介入群と対照群間の平均値差について評価した。

定性的研究レビューのため、各結果は未統合とした [別紙様式 (V) - 1 3 a 参照]。

＜全研究のバイアス・リスク＞

バイアス・リスクは検出されなかった [別紙様式 (V) - 1 1 a 参照]。

以上より、全研究のバイアス・リスクは低いと考えられた [別紙様式 (V) - 1 3 a 参照]。

＜追加的な解析＞

未実施

考察

＜エビデンスの要約＞

3報 [参考文献2~4] のRCTの結果から、ヒアルロン酸Naの経口摂取により角質水分量が増加することが示された。それぞれの概要は次の通りである。

佐藤らは、乾燥肌あるいは肌荒れに悩む健常成人35名（介入群17名、対照群18名、男性13名、女性22名、平均年齢31.5±13.3歳）を対象として、ヒアルロン酸Na含有食品（120mg/日）、又はプラセボを4週間摂取させたRCTの結果を報告した [参考文献2]。ヒアルロン酸Na含有食品は、平均分子量80万のヒアルロン酸Naを120mg/日で含有したサプリメント形状、対照のプラセボ食品は外観および味を同一にしたサプリメント形状であった。ヒアルロン酸Na摂取群では、左眼下部の角質水分量がプラセボ摂取群と比較して、摂取2週間後で有意に高値（ $P < 0.05$ ）であった。

佐藤らの別の文献では、前報にくらべ比較的高年齢層（37~59歳）で乾燥肌に悩む健常成人39名（介入群：19名、平均年齢43.7±5.4歳；対照群20名、平均年齢43.5±3.8歳）を対象として、ヒアルロン酸Na含有食品（120mg/日）、又はプラセボを6週間摂取させたRCTの結果を報告した [参考文献3]。ヒアルロン酸Na含有食品は、平均分子量80万のヒアルロン酸Naを120mg/日で含有したサプリメント形状、対照のプラセボ食品は外観および味を同一にしたサプリメント形状であった。ヒアルロン酸Na

摂取群では、角質水分量がプラセボ摂取群と比較して、摂取3週間後で有意に高く（ $P < 0.05$ ）、6週間後で高値傾向（ $P < 0.1$ ）であった。

川田らは、乾燥肌、たるみ、眼尻のしわに悩む42名（介入群20名、対照群22名）を対象として、ヒアルロン酸Na含有食品（120mg/日）、又はプラセボを6週間摂取させたRCTの結果を報告した^[参考文献4]。ヒアルロン酸Na含有食品は、平均分子量30万のヒアルロン酸Naを120mg/日で含有したサプリメント形状、対照のプラセボ食品は外観および味を同一にしたサプリメント形状であった。ヒアルロン酸Na摂取群では、角質水分量がプラセボ摂取群と比較して、摂取終了2週間後で有意に高値（ $P < 0.05$ ）であった。

バイアス・リスクはなく、全て査読付き論文であることから、エビデンスの質は機能性の評価に値すると考えられた[別紙様式（V）-11a, 別紙様式（V）-13a参照]。研究の鍵となるグループとその関連性を表1の文献番号1～3に示す。全ての研究において、研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関は独立している。以上より、研究およびアウトカムレベルでのバイアス・リスクは低いと考えられた[別紙様式（V）-13a参照]。

表1. 研究の鍵となるグループとその関連性

文献番号	掲載雑誌	研究の鍵となるグループ	関連性
1	Aesthetic Dermatology, Vol.12, pp.109-120 (2002)	・研究監修機関: 東邦大学医学部第2皮膚科学教室 ・方針決定機関: キュービー株式会社研究所 ・研究実施機関: 株式会社TTC	・研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関はそれぞれ独立している。
2	Aesthetic Dermatology, Vol.17, pp.33-39 (2007)	・研究監修機関: 東邦大学医学部第2皮膚科学教室 ・方針決定機関: キュービー株式会社研究所 ・研究実施機関: 株式会社総合健康開発研究所	・研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関はそれぞれ独立している。
3	Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, Vol. 56, No. 1, pp. 66-73 (2015)	・研究監修機関: 東邦大学医学部第2皮膚科学教室 ・方針決定機関: キュービー株式会社研究所 ・研究実施機関: 株式会社総合健康開発研究所	・研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関はそれぞれ独立している。

<限界>

レビューレベルの限界については、未発表データが存在する可能性は否定できないものの、研究の収集は科学技術および医療分野の主要なデータベース（外国語個別文献：PubMed, 英語統合文献：The Cochrane Library, 日本語個別文献：J Dream I I I）を使用しているため公開されている当該研究はほぼ網羅されている。

<結論>

本研究レビューの結果、ヒアルロン酸Naの経口摂取は皮膚の保湿に有用であることが示された。皮膚の保湿作用が確認されたヒアルロン酸Na摂取量は120mg/日、平均分子量は30～80万であった。

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

対象文献3報すべての著者にキュービー株式会社社員が含まれているが、ヒト試験データの解析はヒト試験実施機関で独立して公正に実施された（表1）。また、対象文献3報すべての著者にキュービー株式会社社員が含まれているが、研究レビューは対象文献3報の著者を除いた社員で公正に実施された。

各レビューワーの役割

レビューワー		担当
A	M. O.	プロトコールの作成、エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、エビデンス総体の評価、統合、SRレポートの作成
B	H. Y.	エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）
C	Y. M.	エビデンスの収集（最終評価）、SRレポートの承認

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠 《いずれかにチェックを入れる》

- おおむね準拠している。
- あまり準拠できていない項目もある。 （食品表示基準の施行後1年を超えない日までに、PRISMA声明チェックリストに準拠した資料との差し替えが必要）

以上

データベース検索結果

商品名：ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸

タイトル：ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸に含有する機能性関与成分ヒアルロン酸Naによる肌の潤いに関する研究レビュー

リサーチクエスション：

P (参加者) : 乾燥肌に悩む健常成人 (アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方)

I (介入) : ヒアルロン酸Naの経口摂取

C (比較) : プラセボの経口摂取

O (アウトカム) : 角質水分量の増加

S (研究デザイン) : 無作為化コントロール試験

日付：2015年3月3日

検索者：H. Y、O. M (キューピー株式会社社員)

(1) PubMed (検索日：2015年3月3日)

#	検索式	文献数
1	("hyaluronic acid" [MeSH Terms] OR "hyaluronic acid" [All Fields] OR "hyaluronan" [All Fields] OR "hyaluronate" [All Fields]) AND ("Clinical Trials as Topic" [Mesh] OR clinical [Title/Abstract] OR "randomized controlled trial" [Title/Abstract] OR "meta-analysis")	3,071
2	NOT ("injections" [MeSH Terms] OR "injections" [Title/Abstract] OR "injection" [Title/Abstract] OR gel [Title/Abstract])	1,970
3	AND ("skin" [MeSH Terms] OR "skin" [Title/Abstract])	203

(2) The Cochrane Library (検索日：2015年3月3日)

#	検索式	文献数
1	("hyaluronan" OR "hyaluronic acid" OR "hyaluronate" [Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched])	8,745
2	AND ("ingestion" OR "oral" OR "intake" [Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched])	107
3	AND ("skin" [Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched])	8

(3) JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus) (検索日：2015年3月3日)

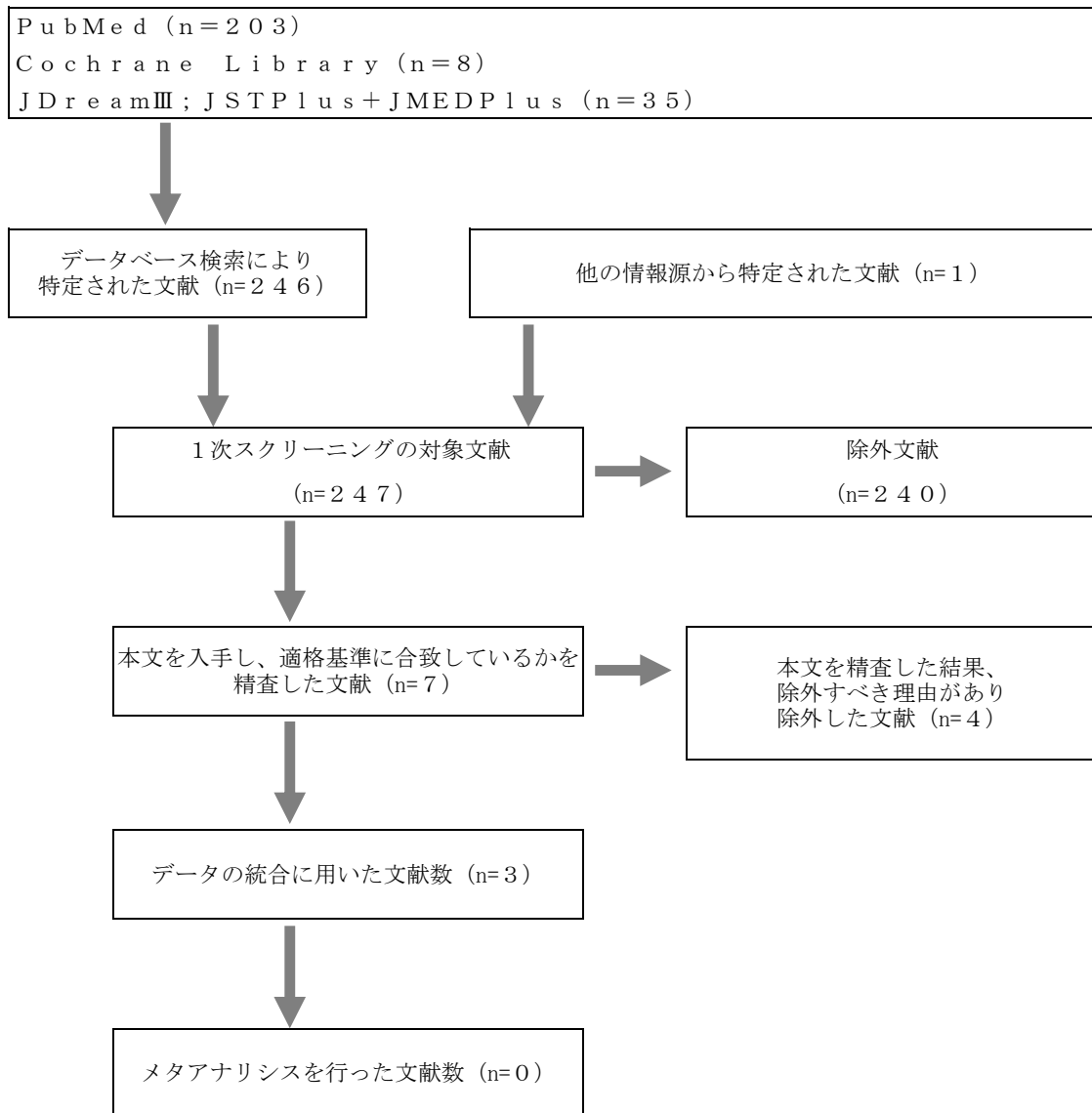
#	検索式	文献数
1	JSTシソーラスブラウザ "ヒアルロン酸" OR "ヒアルロナン" OR "ヒアルロン酸塩"	16,471
2	AND (JSTシソーラスブラウザ "経口摂取" OR "経口摂食" OR "経口の摂取" OR JSTシソーラスブラウザ "食事" OR JSTシソーラスブラウザ "経口投与" OR "内服" OR "服用" OR "服薬" OR "経口服用" OR "経口的投与" OR "薬飲" OR JSTシソーラスブラウザ "サプリメント" OR "保健食品" OR "健康補助食品" OR "栄養補助食品" OR "栄養補給食品" OR JSTシソーラスブラウザ "食品" OR "食べ物" OR "食料" OR "食料品" OR "食物" OR "食用品" OR "食糧品" OR "飲食物" OR JSTシソーラスブラウザ "飲料" OR "ドリンク" OR "ドリンクス" OR "ベバリッジ" OR "飲み物" OR "飲料品" OR "飲料物" OR "飲料製品" OR "飲料類" OR "飲用物")	795
3	AND (JSTシソーラスブラウザ "皮膚" OR "スキン" OR "皮膚組織" OR "肌" OR JSTシソーラスブラウザ "保湿" OR "水分維持")	293

4	AND (J S Tシソーラスブラウザ " 臨床試験 " OR " クリニカル・リサーチ " O R " 治験 " OR " 臨床テスト " OR " 臨床治療試験 " OR " 臨床治験 " OR J S Tシソーラスブラウザ " 動物実験 " OR " 動物試験 ")	35
---	---	----

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. を一部改変して使用。

【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。



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.
を一部改変して使用。

【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。

採用文献リスト

商品名：ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸

文献番号	著者名	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO	セッティング	対象者特性	介入	対照	解析方法	アウトカム	害	査読の有無
1	佐藤稔秀、坂本和加子、小田中亘、吉田一也、漆畑修	Aesthetic Dermatology, Vol.12, pp.109-120 (2002)	乾燥肌におけるヒアルロン酸含有食品の経口摂取による改善効果	プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験	【P】乾燥肌あるいは肌荒れに悩む方 【I】ヒアルロン酸Naの経口摂取 【C】プラセボ 【O】角層水分量の増加	・キュービー株式会社研究所 ・東邦大学医学部第2皮膚科学教室 ・株式会社TTC	乾燥肌あるいは肌荒れに悩む方 35名 介入群17名 対照群18名	平均分子量80万のヒアルロン酸Na 120mg/day 4週間	外観、味を試験品と同一にしたサプリメント形状	FAS (Full Analysis Set ; 最大の解析対象集団)	ヒアルロン酸Na群では、左眼下部の角層水分量がプラセボ群と比較して、摂取2週間後で高値であった。	認められず	有
2	佐藤稔秀、吉田拓史、金光智行、吉田一也、長谷川峯夫、漆畑修	Aesthetic Dermatology, Vol.17, pp.33-39(2007)	乾燥肌の皮膚水分値に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果	プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験	【P】乾燥肌に悩む方 【I】ヒアルロン酸Naの経口摂取 【C】プラセボ 【O】角層水分量の増加	・キュービー株式会社研究所 ・東邦大学医学部第2皮膚科学教室 ・株式会社総合健康開発研究所	比較的高年齢層(37~59歳)で乾燥肌に悩む方 39名 介入群19名 対照群20名	平均分子量80万のヒアルロン酸Na 120mg/day 6週間	外観、味を試験品と同一にしたサプリメント形状	FAS (Full Analysis Set ; 最大の解析対象集団)	ヒアルロン酸Na群では、摂取期間中角層水分量の有意な増加がみられ、プラセボ群と比較して、摂取3週間後で有意に高く6週間後で高値傾向であった。	記載なし	有
3	Chinatsu Kawada, Takushi Yoshida, Hideto Yoshida, Wakako Sakamoto, Wataru Odanaka, Toshihide Sato, Takeshi Yamasaki, Tomoyuki Kanemitsu, Yasunobu Masuda, Osamu Urushibata	Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, Vol. 56, No. 1, pp. 66-73 (2015)	Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800 k and 300 k) improves dry skin conditions: a randomized, double blind, controlled study	プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験	【P】乾燥肌、たるみ、眼尻のしわに悩む方 【I】ヒアルロン酸Naの経口摂取 【C】プラセボ 【O】角層水分量の増加	・キュービー株式会社研究所 ・東邦大学医学部第2皮膚科学教室 ・株式会社総合健康開発研究所	乾燥肌、たるみ、眼尻のしわに悩む方 42名 介入群20名 対照群22名	平均分子量30万のヒアルロン酸Na 120mg/day 6週間	外観、味を試験品と同一にしたサプリメント形状	FAS (Full Analysis Set ; 最大の解析対象集団)	ヒアルロン酸Na群では、摂取期間中角層水分量の有意な増加がみられ、プラセボ群と比較して、摂取終了2週間後で高値であった。	認められず	有

福井次矢, 山口直人監修, Mind s 診療ガイドライン作成の手引き 2014, 医学書院, 2014. を一部改変した書式を使用。

【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。

以上

別紙様式（V）－8

除外文献リスト

商品名：ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸

文献番号	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由	備考
4	梶本修身、小田中亘、坂本和加子、吉田一也、高橋文生	新薬と臨床, Vol.50, No.5, pp.548-560 (2001)	乾燥肌に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果-顕微鏡的皮膚表面解析装置による客観的評価結果-	査読が無いため。	-
5	吉田拓史、金光智行、奈良部均、飛田昌男	新薬と臨床, Vol.58, No.8, pp.1469-1481 (2009)	乾燥肌における微生物発酵ヒアルロン酸含有食品の経口摂取による改善効果	査読が無いため。	-
6	寺下隆夫、白坂憲章、楠田瑞穂、若山祥夫	近畿大学農学部紀要, No.44 ppp.1-8 (2011)	鶏冠由来低分子ヒアルロン酸の化学組成とヒト肌への臨床試験による保湿効果	鶏冠由来のヒアルロン酸以外の成分の関与が否定できないため。	-
7	Chinatsu Kawada, Takushi Yoshida, Hideto Yoshida, Ryosuke Matsuoka, Wakako Sakamoto, Wataru Odanaka, Toshihide Sato, Takeshi Yamasaki, Tomoyuki Kanemitsu, Yasunobu Masuda and Osamu Urushibata	Nutrition Journal, Vol.13, No.70 (2014)	Ingested hyaluronan moisturizes dry skin	総説であるため。	・査読あり。 ・参考文献とした。

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

以上

別紙様式(V)-10

参考文献リスト

商品名：ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	T. C. Laurent and J. R. Fraser, Hyaluronan, FASEB J, 6, 2397-2402, 1992.
2	佐藤稔秀ら, 乾燥肌におけるヒアルロン酸含有食品の経口摂取による改善効果, Aesthetic Dermatology, Vol. 12, pp. 109-120, 2002.
3	佐藤稔秀ら, 乾燥肌の皮膚水分値に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果, Aesthetic Dermatology, Vol. 17, pp. 33-39, 2007.
4	Chinatsu Kawada et al., Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800k and 300k) improves dry skin conditions: a randomized, double blind, controlled study, Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 56(1), 66-73, 2015.
5	Kawada et al., Ingested hyaluronan moisturizes dry skin, Nutrition Journal, 13(70), 2014.
6	韓国CJ社.Inner bのホームページ http://cjinnerb.com/intro01.asp http://www.cjonmart.net/shopping/product/productRead.do?pcd=22697
7	消費者庁,「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告, pp.39-45, 2012. http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin915.pdf

【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(連続変数を指標とした場合)

各論文の評価シート(臨床試験)

商品名:ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸

表示しようとする機能性	本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naは肌の潤いに役立つことが報告されています。
対象	乾燥肌に悩む健康成人(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方)
介入	ヒアルロン酸Naの経口摂取
対照	プラセボ

* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階
 または“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	角質水分量の増加
-------	----------

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*									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	非直接性*					各群の前後の値											
文献番号	掲載雑誌	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	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) [単位: μ S]	対照群(後値) [単位: μ S]	対照群平均差 [単位: μ S]	p値	介入群(前値) [単位: μ S]	介入群(後値) [単位: μ S]	介入群平均差 [単位: μ S]	p値	介入群 vs 対照群平均差 [単位: μ S]	p値	コメント
1	Aesthetic Dermatology, Vol.12 . pp.109-120 (2002)	無作為化コントロール試験	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	角質水分量	45.9	38.4	-7.5	p<0.05	49.1	46.8	-2.3	-	5.2	p<0.01	
2	Aesthetic Dermatology, Vol.17 . pp.33-39 (2007)	無作為化コントロール試験	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	角質水分量	29.0	32.7	3.7	-	24.6	37.6	13.0	p<0.05	9.3	p=0.042	
3	Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, Vol. 56, No. 1, pp. 66-73 (2015)	無作為化コントロール試験	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	角質水分量	21.18	24.16	2.98	-	21.20	33.90	12.7	p<0.001	9.72	p<0.05	

コメント(該当するセルに記入)

1	Aesthetic Dermatology, Vol.12 . pp.109-120 (2002)												平均分子量80万のヒアルロン酸Na		摂取2週間後														
2	Aesthetic Dermatology, Vol.17 . pp.33-39 (2007)												平均分子量80万のヒアルロン酸Na		摂取3週間後														
3	Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, Vol. 56, No. 1, pp. 66-73 (2015)												平均分子量30万のヒアルロン酸Na		摂取終了2週間後														皮膚のターンオーバーのサイクルは28日であるため、摂取終了2週間後では角質においてヒアルロン酸Na摂取による影響を受けている状態と考えられる。

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. を一部改変して使用。

【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、不適切な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式(V)-13a(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:ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸

表示しようとする機能性	本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naは肌の潤いに役立つことが報告されています。
対象	乾燥肌に悩む健康成人(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方)
介入	ヒアルロン酸ナトリウムの経口摂取
対照	プラセボ

エビデンスのつ様さはRCTは“強(A)からスタート、観察研究は“弱(C)”からスタート

*各項目の評価は“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							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		介入群 vs 対照群平均差
角質水分量の増加	無作為化コントロール試験/3報	0	0	0	0	0	-	角質水分量 [単位: μ S]	45.9	38.4	-7.5	49.1	46.8	-2.3	5.2	・抽出した無作為化コントロール試験3報のうち、全3報が肯定的な結果であった。 ・平均分子量30~80万のヒアルロン酸Naの摂取により、プラセボに対し有意に角層水分量が高まることが示された。
		0	0	0	0	0	-	角質水分量 [単位: μ S]	29.0	32.7	3.7	24.6	37.6	13	9.3	
		0	0	0	0	0	-	角質水分量 [単位: μ S]	21.18	24.16	2.98	21.20	33.90	12.7	9.72	

コメント(該当するセルに記入)

角質水分量の増加														平均分子量80万のヒアルロン酸Na		
														平均分子量80万のヒアルロン酸Na		
														平均分子量30万のヒアルロン酸Na		

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. を一部改変して使用。

【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、不適切な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（V）－14

サマリーシート（定性的研究レビュー）

商品名：ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸

リサーチ クエスチョン	乾燥肌に悩む健常成人が、ヒアルロン酸Naの経口摂取により、プラセボと比較して、角質水分量が増加するか。
P	乾燥肌に悩む健常成人（アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方）
I（E）	ヒアルロン酸Naの経口摂取
C	プラセボの経口摂取

O1	角質水分量の増加
バイアスリスク のまとめ	エビデンス総体に大きく影響するバイアスリスクはない。
非直接性のまとめ	リサーチクエスチョンと得られたエビデンス総体の間には、大きな乖離はない。
非一貫性その他の まとめ	評価対象とした全3報の研究間で大きな相違はない。 研究デザインは全3報において無作為化コントロール試験であった。
コメント	<ul style="list-style-type: none"> 対象文献3報すべての著者にキューピー株式会社社員が含まれているが、ヒト試験データの解析はヒト試験実施機関で独立して公正に実施された。 対象文献3報すべての著者にキューピー株式会社社員が含まれているが、研究レビューは対象文献3報の著者を除いた社員で公正に実施された。

福井次矢, 山口直人監修. M i n d s 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2014. を一部改変して使用。

【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。

以上

別紙様式 (V) - 16

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：ディアナチュラゴールド ヒアルロン酸

1. 表示しようとする機能性

本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naは肌の潤いに役立つことが報告されています。

2. 研究レビューの要約

ヒトの無作為化コントロール試験（以下、RCTと略す）を対象として、リサーチクエッション「乾燥肌に悩む健常成人が、ヒアルロン酸Naの経口摂取により、プラセボと比較して、角質水分量が増加するか。」に関して研究レビューを行った。

RCTの報告は3報あった^[参考文献2~4]。佐藤らは、乾燥肌あるいは肌荒れに悩む健常成人35名（介入群17名、対照群18名；男性13名、女性22名；平均年齢31.5±13.3歳）を対象として、ヒアルロン酸Na含有食品（120mg/日）、又はプラセボを4週間摂取させたRCTの結果を報告した^[参考文献2]。ヒアルロン酸Na含有食品は、平均分子量80万のヒアルロン酸Naを120mg/日で含有したサプリメント形状、対照のプラセボ食品は外観および味を同一にしたサプリメント形状であった。ヒアルロン酸Na摂取群では、左眼下部の角質水分量がプラセボ摂取群と比較して、摂取2週間後で有意に高値（ $P < 0.05$ ）であった。

佐藤らの別の文献では、前報にくらべ比較的高年齢層（37~59歳）で乾燥肌に悩む健常成人39名（介入群：19名、平均年齢43.7±5.4歳；対照群20名、平均年齢43.5±3.8歳）を対象として、ヒアルロン酸Na含有食品（120mg/日）、又はプラセボを6週間摂取させたRCTの結果を報告した^[参考文献3]。ヒアルロン酸Na含有食品は、平均分子量80万のヒアルロン酸Naを120mg/日で含有したサプリメント形状、対照のプラセボ食品は外観および味を同一にしたサプリメント形状であった。ヒアルロン酸Na摂取群では、角質水分量がプラセボ摂取群と比較して、摂取3週間後で有意に高く（ $P < 0.05$ ）、6週間後で高値傾向（ $P < 0.1$ ）であった。

川田らは、乾燥肌、たるみ、眼尻のしわに悩む42名（介入群20名、対照群22名）を対象として、ヒアルロン酸Na含有食品（120mg/日）、又はプラセボを6週間摂取させたRCTの結果を報告した^[参考文献4]。ヒアルロン酸Na含有食品は、平均分子量30万のヒアルロン酸Naを120mg/日で含有したサプリメント形状、対照のプラセボ食品は外観および味を同一にしたサプリメント形状であった。ヒアルロン酸Na摂取群では、角質水分量がプラセボ摂取群と比較して、摂取終了2週間後で有意に高値（ $P < 0.05$ ）であった。

以上より評価対象の3文献すべてにおいてヒアルロン酸Na摂取群はプラセボ摂取群に比べて角質水分量が増加したという肯定的結果が得られた。肌が潤うと角質水分量は増加するため、アウトカムである角質水分量の増加と表示しようとする機能性である肌

の潤いに役立つことは関連性がある。

3. 研究レビューで肯定的結果が得られたヒアルロン酸Na含有食品の特徴

- ・食品性状：サプリメント形状
- ・対象者：乾燥肌に悩む日本人の健常成人
- ・1日の摂取目安量：120mg/日
- ・ヒアルロン酸Naの平均分子量：30～80万

4. 研究レビュー結果と表示しようとする機能性との関連性

以上より研究レビュー結果として、乾燥肌に悩む日本人の健常成人が平均分子量30～80万のヒアルロン酸Naを120mg/日で4～6週間経口摂取することにより、プラセボ摂取に比べて肌の潤いの指標である角質水分量が増加することが確認された。加工食品形態はカプセル剤であり、本届出商品と剤型及び摂取量の齟齬はない。よって、本届出商品に表示する機能性「本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naは肌の潤いに役立つことが報告されています。」と研究レビュー結果には関連性があると結論付けられた。

【閲覧に当たっての注意】

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

以上