「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告

平成 24 年 4 月

消費者庁

（事業受託者：公益財団法人日本健康・栄養食品協会）

（ご注意ください）

本資料は、「食品の機能性評価モデル事業」の結果をご紹介するものであり、現段階において、食品に新たな機能性表示を認める、あるいは、今回調査対象とした特定の成分の有効性や安全性を国が保証するものではありません。

食品に、特定の保健の用途に適する旨（効果など）を表示する場合、健康増進法第 26 条第 1 項に基づく許可が必要です。また、健康保持増進効果等について、虚偽誇大な表示を行うことは同法第 32 条の２（誇大表示の禁止）において禁止されております。このほか、食品の機能に関する表示が、その食品を医薬品であると誤認させるおそれがあるような場合は、薬事法の規制対象となります。また、食品の効果に関する表示が、実際のものよりも著しく優良であると示す場合などには、景品表示法（不当景品類及び不当表示防止法）の規制対象となります。

目次

はじめに 1

1.　諸外国等における健康強調表示制度の実態調査 3
1.1.　調査事項 3
1.2.　調査対象国・地域 3
1.3.　調査結果 4
1.3.1.　諸外国等における食品の機能性表示に関わる制度の変遷 4
1.3.2.　健康強調表示の根拠法令と目的、対象食品の名称と定義 6
1.3.3.　健康強調表示の範囲 7
1.3.4.　健康強調表示制度の体系 8
1.3.5.　健康強調表示の前提となる機能性評価 9
1.3.6.　品質管理及び有害情報の収集等に係る制度 11
1.3.7.　薬事関連法令との関係 11
1.3.8.　健康強調表示を行う食品におけるその他の表示事項 11

2.　食品成分の機能性評価に係る評価基準等の検討 14
2.1.　検討事項 14
2.2.　食品成分の機能性評価に係る作業手順の検討結果 14
2.3.　11 成分の評価結果 17
2.3.1.　セレン 17
2.3.2.　n-３系脂肪酸 22
2.3.3.　ルテイン 32
2.3.4.　コエンザイム Q10 35
2.3.5.　ヒアルロン酸 39
2.3.6.　ブルーベリー（ビルベリー）エキス 45
2.3.7.　グルコサミン 48
2.3.8.　分枝鎖アミノ酸（BCAA） 52
2.3.9.　イチョウ葉エキス 57
2.3.10.　ノコギリヤシ 61
2.3.11.　ラクトフェリン 64
2.4.　諸外国等における 11 成分の機能性表示の実態 68
2.5.　表示モデルの検討結果 70
2.5.1.　栄養素機能表示型 71

2.5.2.　構造／機能表示型 71
2.5.3.　疾病リスク低減表示型 72
2.5.4.　注意喚起表示（各表示共通の追加文言） 72
2.5.5.　製品パッケージにおける健康強調表示方法 73
2.6.　品質管理基準、規格基準の検討結果 74
2.6.1.　品質管理基準の作成 74
2.6.2.　11 成分の国内製品の分析結果 74

3.　食品成分の機能性評価に係る課題等の整理 76
3.1.　検討事項 76
3.2.　機能性評価方法における課題 76
3.2.1.　機能性評価における公正性・透明性 76
3.2.2.　評価対象機能について 77
3.2.3.　評価基準について 78
3.3.　機能性評価モデル事業の残された課題 79
3.3.1.　科学的根拠レベルを表示に反映させるうえでの課題について 79
3.3.2.　安全性を含めた課題 80
3.3.3.　海外制度の追跡調査について 81
3.3.4.　制度化に向けた基盤作り 81
3.4.　総括 81

はじめに

平成 22 年８月、「『健康食品の表示に関する検討会』論点整理」において、「消費者庁は、コーデックス委員会や米国・EU 等の国際的動向を踏まえ、また、薬事法との関係にも留意しつつ、要求される科学的根拠のレベルや認められる機能性表示の類型、含有成分量や食品としての安全性を国が客観的に確認できる仕組み、中立的な外部機関の活用の可能性等も含め、新たな成分に係る保健の機能の表示を認める可能性があるのかどうかについて、引き続き研究を進めるべきである。」とされた。

「食品の機能性評価モデル事業」は、この論点整理を受けて平成 23 年度事業として消費者庁が実施したものであり、その主な調査・検討事項は以下のとおりである。

１．諸外国等における健康強調表示制度の実態調査
２．食品成分の機能性評価に係る評価基準等の検討
３．食品成分の機能性評価に係る課題等の整理

これらの調査・検討は、受託者である公益財団法人日本健康・栄養食品協会に設置された下図の組織において実施された。まず、調査活動の実行組織として、海外へ赴き健康強調表示制度の実態調査を行う「制度調査専門チーム」と、成分毎に科学的根拠情報の収集や市販品調査を行う「機能性評価専門チーム」、さらに、作業の手順案や評価基準案等の文書類を作成し、事務局とともに事業の全体統括を行う「プロジェクト統括委員会」が編成された。その上に、学識経験者 11 名の評価パネルからなる「評価パネル会議」が設置され、本モデル事業のための作業手順案や評価基準案等の審議・承認が行われた。

本資料は、以下 1. から 3. において、本モデル事業の結果報告を行うものである。

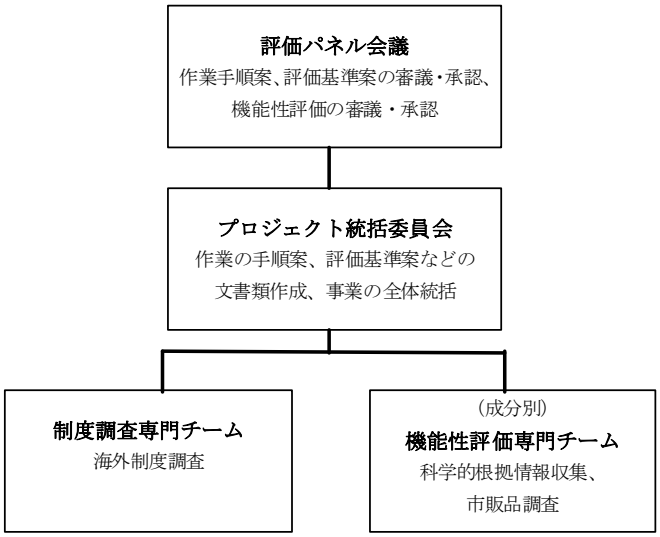


図　本モデル事業の組織図

＜評価パネル＞

	足立　香代子	せんぽ東京高輪病院栄養管理室長
	入村　達郎	東京大学大学院薬学系研究科生体異物学教室教授
	大橋　靖雄	東京大学大学院医学系研究科教授 社団法人日本臨床試験研究会代表理事
	春日　雅人	独立行政法人国立国際医療研究センター理事・研究所 所長
◎	金澤　一郎	国際医療福祉大学大学院院長 東京大学名誉教授
	上野川　修一	日本大学生物資源科学部食品生命学科教授 東京大学名誉教授
	唐木　英明	倉敷芸術科学大学学長 東京大学名誉教授
	清水　誠	東京大学大学院農学生命科学研究科・農学部教授
	日比野　康英	城西大学薬学部医療栄養学科生体防御学講座教授
	室伏　きみ子	お茶の水女子大学理学部/大学院人間文化創成科学研究科教授
	吉村　博之	昭和大学薬学部毒物学教室客員講師

◎は座長　（五十音順・敬称略）

所属は平成 24 年３月現在

1.　諸外国等における健康強調表示制度の実態調査

1.1.　調査事項

本モデル事業においては、諸外国等における食品に対する健康強調表示（栄養素機能強調表示、その他の機能強調表示及び疾病リスク低減強調表示等）の制度等を把握することを目的に、以下に示す「共通調査項目一覧」（表１）について、事前調査及び現地ヒアリング等による調査を実施した。

さらに、上記調査結果に基づき、諸外国等の制度と我が国の制度、そして国際規格であるコーデックス委員会のガイドラインとの横断的比較も実施した。

（表１）　共通調査項目一覧

項目
1. 食薬区分
1-1. 医薬品の範囲
1-2. 成分（生薬、漢方薬の扱い）による食薬区分
1-3. 形状による区分の有無
1-4. 表示による区分の有無
1-5. 食薬区分制度背景と運用実態
2. 食品における機能性表示制度の有無
2-1. 根拠法令
2-2. 機能性表示の目的
2-3. 対象食品の名称
2-4. 対象食品の定義
2-5. 機能性表示の種類（構造/機能、疾病リスク低減等）
2-6. 機能性表示制度の体系（個別評価型／規格基準型）
2-7. 登録／認証制度の有無
2-8. 更新制度の有無（認証取り消し制度についても確認）
3. 機能性表示の前提となる機能性評価制度の有無
3-1. 要求される科学的根拠レベルに関する基準の有無
3-2-1. 科学的根拠レベルに応じた機能性表示類型（SSA,QHC等）の有無
3-2-2. および実際の表示
3-3. 当該国のヘルスクレーム制度とコーデックス委員会指針との比較（コーデックスガイドラインにおける構造/機能表示のような医薬品的表現の各国での捉え方）
3-4. 評価の主体
3-5. 中立的な外部評価機関の活用の有無

項目
4. 機能性表示の対象食品に規定されているその他表示事項の有無
4-1. 登録番号／認証マーク表示の有無（有りの場合、その目的）
4-2. 用法・用量の義務表示の有無
4-3. 摂取対象者の義務表示の有無
4-4. その他警告等の義務表示の有無
4-5. 栄養バランスに関する義務表示の有無
4-6. 栄養成分表示の義務の有無
4-7. これらのその他表示は、機能性表示対象食品全てに適用されるのか。或いは錠剤・カプセル等の形状に限り適用されるのか。
5. 有害情報の収集等に係る制度の有無
6. 健康食品の使用、認知状況その他
7. 調査対象11成分に関する情報
1.セレン / 2. n-3系脂肪酸 / 3. ルテイン / 4. コエンザイムQ10 / 5. ヒアルロン酸 / 6. ビルベリーエキス / 7. グルコサミン / 8. BCAA / 9. イチョウ葉エキス / 10. ノコギリヤシ / 11. ラクトフェリン
7-1. 調査対象成分の各国での機能性の科学的根拠レベルと表示
7-2. 調査対象成分の機能性についての各国での商品表示の実態
7-3. 機能性成分毎の品質管理基準の有無

1.2.　調査対象国・地域

本モデル事業における調査対象国・地域は以下のとおり。

- 米国
- 欧州連合（European Union: EU）
- 中国
- 韓国
- オーストラリア
- ニュージーランド
- カナダ

1.3. 調査結果

1.3.1. 諸外国等における食品の機能性表示に関わる制度の変遷

食品に健康強調表示を認めるべきか否かについては、コーデックス委員会においても 1990 年代より議論され、最終的には、①国の健康栄養政策との一致とその支持、②適切で十分な科学的根拠の裏付け、③消費者に対する正しい情報の提供、及び④消費者に対する科学的な教育の支援がなされることを前提として、ガイドラインが設けられることとなった（「栄養及び健康強調表示の使用に関するガイドライン」CAC/GL23-1997、2004 年採択）。

欧米では、栄養成分表示を含む様々な健康栄養政策が進められており、その一環として食品への健康強調表示制度も検討されてきた背景がある。

米国では、1990 年の栄養表示教育法(Nutrition Labeling and Education Act: NLEA)、1994 年の栄養補助食品健康教育法（Dietary Supplement Health and Education Act: DSHEA)の成立を機に、消費者に科学的に検証された機能性情報を提供する目的で健康強調表示の導入が検討された。1999 年に米国医薬食品局（Food and Drug Administration: FDA）は、科学的根拠のあり方について有意な科学的同意（Significant Scientific Agreement：SSA）を提唱し、その中でエビデンスの総合性（Totality of Evidence）が重要であることに触れた。その後、国民が必要とするさらなる情報提供のため、2003 年には「限定的ヘルスクレーム」（Qualified Health Claims：QHC）の導入を発表した。さらに、2009 年に、健康強調表示の科学的評価のための証拠に基づく審査の業界向けガイダンスを発表した。これは、科学的根拠に基づくこれまでの評価の考え方やあり方を統合したものであり、現在までの集大成といえるものである。

一方、EU においては、1996 年の FUFOSE（Functional Food Science in Europe）プロジェクトから機能性に関する検討がはじまり、2001 年には FUFOSE を引き継ぐ形で PASSCLAIM（Process for Assessment of Scientific Support for Claims on Foods）プロジェクトが立ち上げられ、食品における強調表示の科学的根拠に関する評価法がまとめられた。この評価法は、米国が示した Totality of Evidence の考え方の影響を受けている。これに基づき、ヘルスクレームが 2012 年に公示予定である。なお、EU の PASSCLAIM の考え方は、コーデックス委員会の「栄養及び健康強調表示の使用に関するガイドライン」（CAC/GL23-1997）の付属文書「健康強調表示の科学的根拠に関する推奨」（2009 年採択）にも反映された。

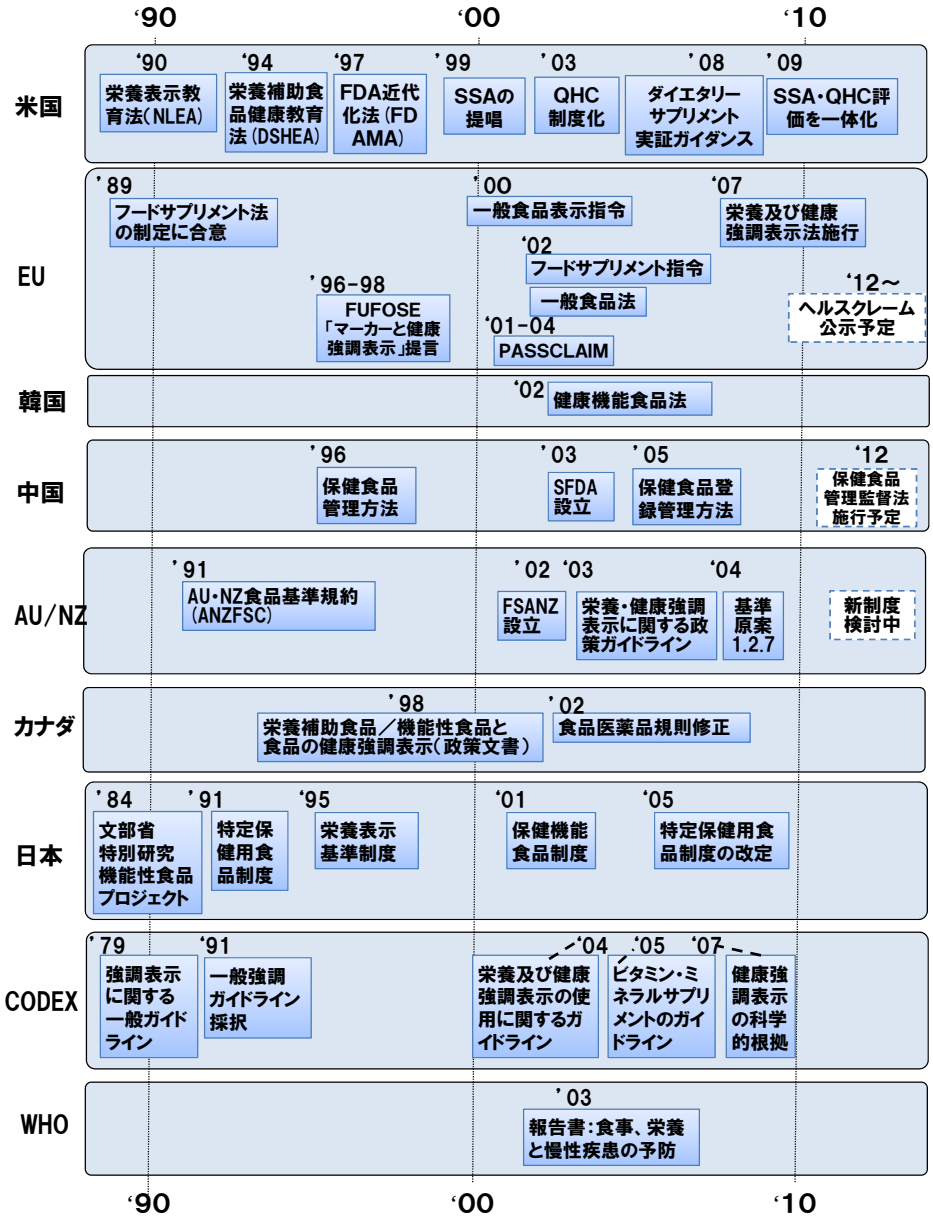
韓国では、米国の評価手法をもとに、より具体的な機能性評価ガイドラインを設定した。

オーストラリアとニュージーランドでは、2003 年に栄養・健康強調表示に関する

政策ガイドラインが公表され、2004 年には食品に対する健康強調表示を可能とする基準原案が策定され、現在も新たな制度の検討が続いている。

中国においても、保健食品管理監督法が施行される予定である。

以上のように、海外では欧米を中心に、機能性評価制度が整えられ、科学的根拠レベルの評価に基づく健康強調表示制度が敷かれるようになってきている。本モデル事業における調査対象国・地域では、各々特有の運用はされているものの、いずれも食品における機能性表示制度を有している。



（図１）諸外国等の食品の機能性表示に関わる制度の変遷

1.3.2. 健康強調表示の根拠法令と目的、対象食品の名称と定義

諸外国等において食品の健康強調表示を規制する根拠法令と健康強調表示の目的を表２にまとめた。多くの国・地域において、「消費者への正しい情報提供」を健康強調表示の目的としていた。

（表２）食品における健康強調表示の根拠法令と健康強調表示の目的

	根拠法令	健康強調表示の目的
米国	栄養表示教育法（NLEA）	食品に関して、科学的に検証された情報を消費者に提供する
	栄養補助食品健康教育法（DSHEA）	消費者が自分の食生活や栄養上の目的を達成するために行う選択を広げる
EU	食品の栄養および健康強調表示に関する法令	高い水準での消費者保護の実現、EU域内における商品の自由な移動促進、事業者の法的保証、食品分野の公正な競争、食品分野の技術革新の促進、保護
韓国	健康機能食品法	健康機能食品の品質向上を図り、かつ、消費者に正確な情報を提供する
中国	保健食品登録管理方法	保健食品の安全性確保と品質の向上と健全な流通販売を図ることにより、国民の健康増進と消費者保護に資する。
AU	ｵｰｽﾄﾗﾘｱ･ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ食品基準規約 (1.1A.2 Health Claims)	国民の健康と安全の保護、消費者にinformed choiceを可能にさせる十分な情報提供、誤解や詐欺行為の予防
NZ	ｵｰｽﾄﾗﾘｱ･ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ食品基準規約 (1.1A.2 Health Claims)	国民の健康と安全の保護、消費者にinformed choiceを可能にさせる十分な情報提供、誤解や詐欺行為の予防
ｶﾅﾀﾞ	食品医薬品法、食品医薬品規則	消費者に情報に基づいた選択ができるようにする
CODEX	栄養および健康強調表示の使用に関するｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ	（健康強調表示は、適用可能な場合、国の栄養政策、健康政策と一致し、その政策を支持するものでなければならない）
日本	健康増進法	―（*1）

（*1）：健康増進法に直接は記載されていないが、「保健機能食品制度の創設について」（平成 13 年３月 27 日付け医薬発第 244 号厚生労働省医薬局長通知）において、食品の特性の理解と選択のための適切な情報提供を趣旨とする記載がある。

また、対象食品の名称と定義について、アジア圏では、日本と同様、特定の食品区分（韓国：健康機能食品、中国：保健食品）を設け、その中で健康強調表示を規制しているが、他の国・地域（米国のダイエタリーサプリメントを除く）では、特定の区分を設けずに、食品全体を対象とした健康強調表示制度を設けている。

1.3.3. 健康強調表示の範囲

食品の健康強調表示の種類と定義については各国・地域において考え方に多少の違いがみられたが、コーデックス委員会の「栄養及び健康強調表示の使用に関するガイドライン」（CAC/GL 23-1997）における規定は以下のとおり。また、それぞれの健康強調表示について、諸外国等において認められている範囲を表３にまとめた。

- 健康強調表示：食品あるいはその成分と健康の関わりを述べ、示唆し、暗示するすべての表現。
- 栄養素機能強調表示：身体の成長、発達及び正常な機能における栄養素の生理的な役割に関する表示。
- その他の機能強調表示：栄養素以外の成分/素材、あるいは栄養素の「栄養機能強調表示」以外の機能に関する健康強調表示。これらの強調表示は、食生活において、食品或いはその成分の摂取が、身体の正常な機能或いは生物活性に与える特定の有用な効果に関するものであり、健康への有用な（positive）貢献、機能の改善、健康の調整（modifying）又は維持に関係する表示。
- 疾病リスク低減強調表示：食生活において、食品或いはその成分の摂取と、疾病或いは健康に関連する状態の進行（発症）のリスクの低減の関わりを示す表示。

（表３）食品における健康強調表示の可否

（該当表示の制度枠組み　有り:○、無し:×）

	栄養素機能強調表示	その他の機能強調表示	疾病ﾘｽｸ低減表示	疾病の治療、予防を目的とする表示
米国	○（ﾀﾞｲｴﾀﾘｰｻﾌﾟﾘﾒﾝﾄ*1）		○	×（医薬品のみ）
EU	○	○	○	×（医薬品のみ）
韓国	○（健康機能食品）	○（健康機能食品）	○（健康機能食品）	×（医薬品のみ）
中国	○（保健食品*2）		×	×（医薬品のみ）
AU	×	×	○*3	×（医薬品のみ）
NZ	×	×	○*3	×（医薬品のみ）
ｶﾅﾀﾞ	○	○	○*4	×（医薬品のみ）
CODEX	○	○	○	×（医薬品のみ）
日本	○（栄養機能食品）	○（特定保健用食品）	○（特定保健用食品）	×（医薬品のみ）

*1 ： 構造/機能表示の括りとなっており、「栄養素機能強調表示」および「その他の機能強調表示」の明確な区分はない。栄養価（Nutritive Value）に関する構造/機能表示は、一般食品にも表示可能。
*2 ： 「栄養素機能強調表示」および「その他の機能強調表示」の明確な区分はない。
*3 ： 疾病ﾘｽｸ低減表示については、「葉酸」のみ認められている。
*4 ： 疾病ﾘｽｸ低減表示の他に「治療表示」という食品範疇の枠があるが、「ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ低下」が許可されているのみであるため、表中では省略した。

なお、「強調表示に関するコーデックス一般ガイドライン」（CAC/GL 1-1979（Rev.1-1991））の「３　禁止される強調表示」においては、「疾病、障害又は特別な生理学的状態の予防、緩和、処置又は治療における使用への適合性に関する強調表示」があげられており、疾病の予防、緩和、処置、治療を目的とするものは食品表示の範囲外としている。調査対象とした全ての国・地域が、コーデックス委員会と同様、疾病の治療や予防を目的とした表示を医薬品の範疇として扱っていた。

1.3.4. 健康強調表示制度の体系

諸外国等における食品の健康強調表示制度の体系は表４のとおりである。

（表４）食品における健康強調表示制度の体系

	対象となる食品	食品における機能性評価の主体	中心となる評価の段階	個別評価型／規格基準型の別		最終製品段階における届出登録／申請認証 の別	更新制度の有無
米国	健康強調表示をする食品*1	FDA	原料・素材	規格基準型		なし	なし
	ﾀﾞｲｴﾀﾘｰ ｻﾌﾟﾘﾒﾝﾄ	事業者	（事業者判断）	-（発売後のFDAへの届出のみ）		届出制（発売後30日以内）	なし
EU	健康強調表示をする食品*1	EFSA	原料・素材	規格基準型、個別評価型		なし	なし
韓国	健康機能食品	KFDA	原料・素材	①告示型（規格基準型）	②個別評価型	-	なし
			最終製品*2	①告示型原料を使用した最終製品⇒規格基準型	②個別評価型原料を使用した最終製品⇒規格基準型に近い扱い	①届出登録制 ②申請認証制	なし
中国	保健食品	SFDA	最終製品	個別評価型		申請認証制	5年間有効 再申請可能
AU	健康強調表示をする食品*1	FSANZ	原料・素材	規格基準型（疾病ﾘｽｸ低減表示）		なし	なし
NZ	健康強調表示をする食品*1	FSANZ	原料・素材	規格基準型（疾病ﾘｽｸ低減表示）		なし	なし
ｶﾅﾀﾞ	健康強調表示をする食品*1	HC	原料・素材	規格基準型（疾病ﾘｽｸ低減表示）*3		なし	なし
日本	栄養機能食品	消費者庁	原料・素材	規格基準型		なし	なし
	特定保健用食品	消費者庁、消費者委員会	最終製品	個別評価型、規格基準型		申請認証制	なし（検討中）

*1 ：「健康強調表示をする食品」に相当するｶﾃｺﾞﾘｰの名称がないため、当該記載とした。
*2 ： 評価の主体は、原料・素材段階である。
*3 ： ｶﾅﾀﾞでは、栄養素機能表示およびその他の機能表示は、許容される表示がﾘｽﾄ化されているが、あてはまらない場合は企業から保健省へ連絡することが推奨されている。

機能性評価主体については、米国のダイエタリーサプリメントが事業者による任意評価であることを除き、いずれの国・地域においても所管行政もしくは関係評価機関が実施していた。

また、評価の段階としては、中国の保健食品及び日本の特定保健用食品は最終製品段階で個別評価型の評価を行っているが、これを除くいずれの国・地域においても、

原料・素材（成分）段階を中心とした規格基準型の評価体系となっていた。なお、EU及び韓国においては、日本と同様、個別評価型と規格基準型の２つの評価体系を採用していた。

最終製品段階の管理については、中国の保健食品及び日本の特定保健用食品は申請認証制であるが、これを除く多くの国・地域においては、すでに認められた表示をする際の届出や申請は不要となっていた。なお、米国のダイエタリーサプリメントや韓国の告示型原料を用いた健康機能食品については届出制がとられていた。

1.3.5. 健康強調表示の前提となる機能性評価

コーデックス委員会の「栄養及び健康強調表示の使用に関するガイドライン」においては、健康強調表示の満たすべき条件として以下のように規定されている。

「健康強調表示は、関連する最新の科学的実証に基づく必要があり、強調される効果の種類と健康との関係は、一般に受け入れられているデータの科学的検証によって認められた十分な裏付けを持たねばならず、また科学的実証は、新たな知識が入手可能となった時点で見直されるべきである。」

このように、健康強調表示は、それを裏付ける科学的根拠の強さを評価し、その結果に基づき判断されるべきであり、各国・地域においては、それぞれ、要求される科学的根拠レベルの考え方が示されていた。

特に、米国及び韓国においては、科学的根拠レベルの評価に係る指針が詳細に設けられており、さらに、そのレベルに応じた健康強調表示の制度を導入していた。

表５に諸外国等における科学的根拠レベルに関する指針等の有無や、それに応じた機能性表示制度の状況を示した。

（表５）科学的根拠レベルに応じた機能性表示制度

	対象となる食品	科学的根拠ﾚﾍﾞﾙに関する指針類の有無	科学的根拠ﾚﾍﾞﾙに応じたﾗﾝｷﾝｸﾞｼｽﾃﾑの有無	科学的根拠レベル	科学的根拠レベルに応じた機能性表示の類型
米国	健康強調表示をする食品*1	あり	あり	（A：SSA、B～D：QHC） A：high level B：Moderate / Good level C：Low level D：Extremely Low level	A：「（疾病名）には多くの要因が関わっていますが、・・・（の摂取）は、（疾病名）のﾘｽｸを低減します」 B：「・・・を裏付ける科学的根拠はありますが、その根拠は決定的ではありません」 C：「・・・を示唆するいくつかの科学的根拠はありますが、FDAは、この根拠は限定的であり、決定的ではないと結論しました」 D：「極めて限定的な、予備的な研究において・・・を示唆しています。FDAは、表示を支持する科学的根拠はほとんど無いと結論しました」
	ﾀﾞｲｴﾀﾘｰｻﾌﾟﾘﾒﾝﾄ	あり	あり		エビデンスの質・量により、以下のような表示が可能 ・Enhances, Boosts, Supports, Maintains, Helps ・Clinically Proven, Clinically Shown, Clinically Researched/Tested
EU	健康強調表示をする食品*1	あり	なし	-	-
韓国	健康機能食品	あり	あり（個別評価型原料）	①SSA：Reduction of disease risk ②Convincing：Other functionality labeling Ⅰ ③Probable：Other functionality labeling Ⅱ ④Insufficient：Other functionality labeling Ⅲ	①「〇〇の発生ﾘｽｸ低減の助けとなる」 ②「〇〇の助けとなる」 ③「〇〇の助けとなり得る」 ④「〇〇の助けとなり得るが、関連する臨床試験は未だ不十分」
中国	保健食品	あり	なし	-	-
AU	健康強調表示をする食品*1	なし（検討中*2）	なし（検討中*3）	-	
NZ	健康強調表示をする食品*1				
ｶﾅﾀﾞ	健康強調表示をする食品*1	あり	なし	-	-
日本	栄養機能食品	なし	なし	-	-
	特定保健用食品	なし	一部あり	① 特定保健用食品（疾病ﾘｽｸ低減表示、規格基準型を含む） ② 条件付き特定保健用食品（ﾋﾄ試験の危険率および関与成分の作用ﾒｶﾆｽﾞﾑの解明状況により①と区別）	①「特定保健用食品」である旨 ②「条件付き特定保健用食品」である旨

*1：「健康強調表示をする食品」に相当するｶﾃｺﾞﾘｰの名称がないため、当該記載とした。
*2：「有効性を示す体系的な実証」を重視した新制度を検討中
*3：General Level Health Claims と High Level Health Claims による表示体系を検討中

1.3.6. 品質管理及び有害情報の収集等に係る制度

健康強調表示を行う食品の品質管理として、適正製造規範（Good Manufacturing Practice：GMP）認定について、米国のダイエタリーサプリメント及び中国の保健食品では義務、他の国・地域においては任意となっていた。

なお、韓国の健康機能食品については、製造許可が必要であることに加え、製造、輸入、販売する者は施設基準に適合した施設を備えるとともに、品質管理の設置が義務付けられていた。さらに、告示型の健康機能食品原料について原料毎に規格基準が定められている他、個別評価型の健康機能食品原料については、個々の申請原料毎に品質規格、製造方法等に関する資料提示が求められていた。

有害情報の収集については、多くの国・地域で日本の食品衛生法と同様の法律の中で、食品全般に関する他の危害情報と併せて収集、分析、発信する体制が取られていた。その他、米国においては、ダイエタリーサプリメントについて、MedWatch：The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program が運用されていた。

1.3.7. 薬事関連法令との関係

1.3.3.において記載のように、いずれの国・地域においても、疾病の診断、治療、予防を目的とするものは医薬品として取り扱われていた。また、医薬品としての成分を特定し、該当成分を用いたものを医薬品扱いとする法規制をしいており、製品形態のみで食品と医薬品を区分している国は見受けられなかった。

1.3.8. 健康強調表示を行う食品におけるその他の表示事項

健康強調表示を行う食品におけるその他の表示事項について、表６及び表７に示す。

いずれの国・地域においても、栄養成分表示については義務とされていた（ただし、中国の保健食品については 2013 年から義務化の予定）。

また、用法・用量や、その他警告表示（１日摂取目安量に対する割合、医薬品ではない旨等）についても、多くの国・地域において、独自の表示事項が課せられていた。

（表６）健康強調表示を行う食品におけるその他の表示事項（１）

	対象	認証ﾏｰｸ	食品名称	栄養成分表示
米国	健康強調表示をする食品*1	-	-	必要
	ﾀﾞｲｴﾀﾘｰｻﾌﾟﾘﾒﾝﾄ	-	「Dietary Supplement」と表示	必要
EU	健康強調表示をする食品*1,*2	-	-	必要
韓国	健康機能食品	あり	「健康機能食品」と表示	必要
中国	保健食品	あり	「保健食品」並びに許可番号表示	任意
AU	健康強調表示をする食品*1	-	-	必要
NZ	健康強調表示をする食品*1	-	-	必要
ｶﾅﾀﾞ	健康強調表示をする食品*1	-	-	必要
日本	栄養機能食品	-	「栄養機能食品」と表示	必要
	特定保健用食品	あり	「特定保健用食品」と表示	必要

*1 ： 「健康強調表示をする食品」に相当するｶﾃｺﾞﾘｰの名称がないため、当該記載とした。
*2 ： ﾌｰﾄﾞｻﾌﾟﾘﾒﾝﾄを含む

（表７）健康強調表示を行う食品におけるその他の表示事項（２）

	対象	摂取対象者	用法・用量	その他（摂取目安量など）
米国	健康強調表示をする食品*1	-	必要	1日摂取目安量に対する割合
	ﾀﾞｲｴﾀﾘｰ ｻﾌﾟﾘﾒﾝﾄ	任意	必要	・1日摂取目安量に対する割合（%Daily Value） ・「この表記はFDAによって評価されたものではなく、この製品は診断、治療、治癒あるいは疾病の予防を意図したものではありません」
EU	健康強調表示をする食品*1	評価結果にもとづき個別に決定	必要	-
	ﾌｰﾄﾞｻﾌﾟﾘﾒﾝﾄ	-	-	・毎日摂取が推奨される当該製品の摂取量 ・推奨1日摂取量を超えて摂取することへの警告 ・ﾊﾞﾗﾝｽの良い、多彩な食事の代替手段として使用されるべきではない旨 ・子供の手の届かないところに保管するべき旨
韓国	健康機能食品	評価結果にもとづき必要に応じて表示	必要（1回あたりの量と1日摂取回数、および摂取方法）	・機能成分の1回分当たり摂取量 ・病気の予防および治療用の医薬品ではない旨
中国	保健食品	対象者、非対象者の記載必要	必要（摂取量と摂取方法）	医薬品ではない旨
AU	健康強調表示をする食品*1	評価結果にもとづき個別に決定		（ｵｰｽﾄﾗﾘｱ・ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ食品基準規約(1.2.3)に基づき、食品品目毎に個々に必要な警告が設定されている）
NZ	健康強調表示をする食品*1	評価結果にもとづき個別に決定		
ｶﾅﾀﾞ	健康強調表示をする食品*1	-	評価結果に基づき個別に決定	機能成分の1回分当たり摂取量・１日必要量に対する割合（表示による）
日本	栄養機能食品	一部の栄養成分で制限あり*2	必要	・1日摂取目安量 ・摂取をする上での注意事項 ・ﾊﾞﾗﾝｽの取れた食生活の普及啓発を図る文言 ・消費者庁長官の個別審査を受けたものではない旨 ・成分について摂取基準が示されているものは、1日摂取目安量に含まれる割合
	特定保健用食品	評価結果にもとづき個別に決定	必要	・1日摂取目安量 ・摂取をする上での注意事項 ・ﾊﾞﾗﾝｽの取れた食生活の普及啓発を図る旨 ・成分について摂取基準が示されているものは、1日摂取目安量に含まれる割合

*1 ： 「健康強調表示をする食品」に相当するｶﾃｺﾞﾘｰの名称がないため、当該記載とした。
*2 ： 亜鉛、銅、ﾏｸﾞﾈｼｳﾑについては、乳幼児・小児は摂取を避けることの定型文が規定されている。

2.　食品成分の機能性評価に係る評価基準等の検討

2.1.　検討事項

本モデル事業においては、1.において調査した諸外国等の制度を参考としながら、食品成分の機能性評価に係る作業手順や評価基準、機能性表示モデルの基本型、品質管理基準等の策定のための検討等を実施した。

併せて、当該検討により策定した機能性評価方法により、実際の食品成分について、モデルケースとして機能性評価を実施した。

2.2.　食品成分の機能性評価に係る作業手順の検討結果

本モデル事業において、食品成分の機能性評価方法の検討を行い、以下の①～⑥のとおり、科学的根拠情報の収集から科学的根拠レベルの総合評価までの作業手順を構築した。

①全体手順

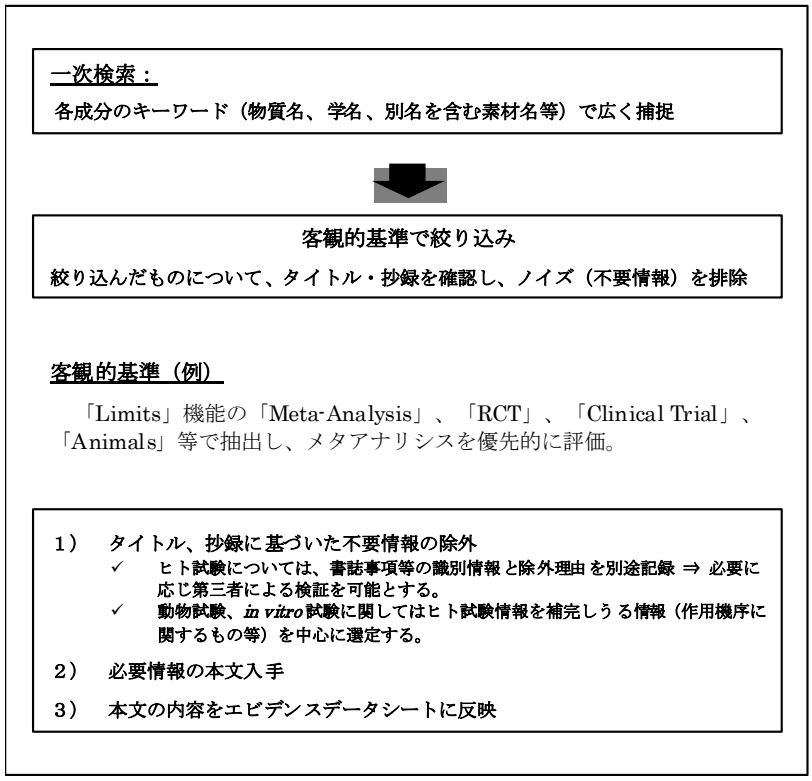
食品成分の機能性評価のための科学的根拠情報の収集から科学的根拠レベルの総合評価までの一連の作業の流れ及び基本的考えを取りまとめた。（添付１：科学的根拠情報の収集、取りまとめと評価）

②検索及び検索結果の処理手順

基本的考えに基づき、科学的根拠情報の検索や検索結果の処理手順について「文献検索のフロー概略」を作成した。図２に、PubMed（米国国立医学図書館の国立生物科学情報センターが作成している生物医学文献データベース）検索の例を示す。さらに、より具体的な補足資料として、「検索の基本的考え」（添付２）及び「文献検索のフロー」（添付３）も作成した。

実際の検索においては、一連の作業の客観性・透明性・公正性を確保するため、また、第三者による事後検証を可能にするために、検索の一連の過程を記した「検索結果まとめ」（添付４）及びヒトを対象とした研究の除外情報に関して除外理由を明記した「除外情報集計表」（添付５）を作成することとした。

以上の作業により、評価対象となる科学的根拠情報の選定を行うこととした。



（図２）文献検索（PubMed）のフロー概略

③科学的根拠情報の取りまとめ手順

評価対象となる科学的根拠情報の内容を取りまとめるため、ソート情報（成分の機能、研究デザイン等）、論文の書誌事項、研究内容情報及び研究の質の評価を記載する様式として、エビデンスデータシート（添付６）を作成した。

【研究の質の評価について】

エビデンスデータシートのうち、研究の質の評価については、別途作成した「『研究の質』の評価採点表」（添付７）を反映させた。これは、韓国の健康強調表示制度において原料段階の機能性評価で実際に用いられている個々の研究の質の評価基準を参考として作成したものである。主な相違点としては、韓国の評価基準においては複数の設問に対する加点方式であることに対し、加点・減点の集計方式とした。また、評価者の主観による判定の偏りを防ぐため、必要に応じて補足説明を加えた。さらに、研究の質の分類として、韓国においては、質が高いQL1、質が中程度のQL2、質が低いQL3の３レベルであるのに対し、質が極めて低く総合評価において考慮の対象から外す QL4 も加えた４分類とした。この他、ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial：RCT）のための臨床試験報告に関する統合基準である「CONSORT声明」も参考資料として活用した。

なお、学術誌に未掲載の研究情報に関しても質の評価を行う場合は、「Unpublished data、学会発表要旨等の評価」（添付８）を用いることとした。

④評価情報の取りまとめ手順

調査対象の成分・機能の科学的根拠に係る総合評価を容易にすることを目的に、「総合評価用集計シート」を作成した（添付９）。同シートは、調査対象の各成分・機能に関する肯定的論文と否定的論文の数、及びそれぞれの質について、研究デザインの種類別（メタアナリシス／システマティックレビュー、ヒト介入試験、コホート／症例対照研究等）に対照的に整理するとともに、各論文の概要や、当該成分・機能の作用機序に係る論文等の概要も収載するものである。

⑤総合評価

総合評価を実施するために、「エビデンスデータシート」及び「総合評価用集計シート」の内容を反映させる「総合評価」（添付 10）を作成した。

この「総合評価」においては、評価をより的確にするために、「研究タイプ、質、数の目安」において肯定的研究についての数値的基準を設定した他、「一貫性の目安」において肯定的研究の数・質に対して否定的研究の数・質を考慮した評価を実施することとした。また、総合評価にあたって、「プラス要因」として「対象が日本人で肯定的結果」、「作用機序が明確に説明できる」も考慮することとした。

⑥その他関連情報の収集

総合評価を実施する際の参考情報とするため、機能性の科学的根拠情報の調査過程においては、各成分の安全性の検証状況に関する情報やヒト介入試験の有害事象情報も含めて収集を行うこととした。

さらに、利益相反（Conflict of Interest：COI）に関する情報として、評価対象とした科学的根拠情報の研究資金提供元について、利害関係のある企業からの資金提供の「あり」、「なし」あるいは「不明」を取りまとめた「COI について」（添付 11）を作成することとした。

2.3. 11 成分の評価結果

評価パネル会議で審議・承認された作業手順及び評価基準（2.2 に記載）を検証する目的で、2.3.1 から 2.3.11 に示すとおり、この作業手順及び評価基準に基づき 11 成分の機能を評価した。併せて、各成分の有害事象報告について、評価対象論文より情報収集を行った。

なお、当該評価結果は、RCT を中心とした論文を調査して得られた科学的根拠に基づく「成分」についての評価であり、個別の「製品」についての評価ではない。

また、この 11 成分については、本モデル事業において、実際の食品成分による検証を実施するために消費者庁が選定した成分及び受託事業者において追加した１成分であり、その成分の選定の考え方及び 11 成分の一覧は以下のとおりである。

【成分の選定の考え方】

諸外国において機能性が公的に評価されている成分、または健康食品市場において市場規模が大きい成分のうち、一定のエビデンスを有することが見込まれるものから選定した。

【11 成分】

・セレン　・n-３系脂肪酸　・ルテイン　・コエンザイム Q10
・ヒアルロン酸　・ブルーベリー（ビルベリー）エキス　・グルコサミン
・分枝鎖アミノ酸（BCAA）　・イチョウ葉エキス　・ノコギリヤシ
・ラクトフェリン（受託事業者選定成分）

2.3.1. セレン

2.3.1.1. 評価対象とした機能

機能性評価対象としては、「癌の予防効果」について、23 種の癌疾患別に調査を行った。また、免疫、抗酸化機能がいわれているが、これらは作用機序であり、機能とするには広範な疾患を対象として評価する必要があることから今回は取り上げなかった。一方、海外では、古くから癌発症抑制に関する研究がされており、米国 FDA は特定の癌疾患に関してセレンの限定的健康強調表示を認めている。ここでは、23 種の癌疾患のうち、論文数、質、研究のタイプ等の観点から、前立腺癌、膀胱癌、食道癌、原発性肝癌の予防効果について検討した。

2.3.1.2. 検索方法

論文検索は PubMed を用いて行った。検索フローを以下に示す。

1）PubMed を用いて、「selenium yeast」で検索すると 738 報がヒットした。

2）さらに、「Limits」機能で 「Meta-Analysis」を選択すると、２報がヒットした。ただし、１報はウシに関するものであったため除外した。

3）最終的に、癌予防に関する Cochrane review（2011 年）のみが残った。

成分名：	セレン	検索日(yyyy/mm/dd)：	2011/8/15

【一次検索】	成分、学名、素材名など	738 報
検索式		
selenium yeast		

基本絞込み条件(「Limits」など)		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	2	⇒	1
2	Limits "Clinical Trial"	94	⇒	−
3	Limits "RCT" (Randomized Controlled Trial)	75	⇒	−
4	Limits "humans"	195	⇒	−
5	Limits "Review"	48	⇒	−
6	Limits "Animals"	392	⇒	−
7	Limits "In vitro"	9	⇒	−

癌疾患に関する論文として、PubMed ではメタアナリシス（2011 年）１報が抽出された。これに、企業所有のシステマティックレビュー（2006 年）を合わせた計２報で調査を進めることとした。

しかし、2011 年のメタアナリシスは、セレンによる 23 種類の癌疾患予防効果について、男女別での評価を中心に検討したものであった。そのため、この１報のみではセレンの癌疾患予防を評価するのが難しいと判断し、代わりに当該メタアナリシスで解析対象とされた RCT 論文６報と観察研究 49 報について調査することとした。しかし、これらの論文のみでは 23 種類全ての癌疾患予防効果を評価するには数が不十分であったため、上記の RCT 論文６報の参考文献 41 報（うちヒト介入試験 17 報）及び観察研究 49 報の参考文献 56 報（うちヒト介入試験 44 報）についても調査した。なお、企業所有のシステマティックレビューの引用論文を精査した結果、癌については、2011 年のメタアナリシスと同じ RCT 論文６報を収載していたことが分かった。

2.3.1.1.にも述べたとおり、今回は論文数、質、研究のタイプ等の観点から、前立腺癌、膀胱癌、食道癌、原発性肝癌の論文を評価対象として選択した。

また、論文抽出にあたって、以下に該当するものは除外対象とした。

１．総説、抄録等の論文形式でない論文

２．言語が英語以外で記載された論文

３．査読されていない論文、統計処理されていない論文

４．摂取方法について、量、併用成分が管理されていない研究

2.3.1.3. 評価対象とした機能に関する論文の質評価

i. 前立腺癌の予防効果

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	1 報			1 報		
ヒト介入試験	6 報			1 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1 :	4報	0報)	(QL1 :	1報	0報)
	(QL2 :	1報	0報)	(QL2 :	0報	0報)
	(QL3 :	1報	0報)	(QL3 :	0報	0報)
（Unpublished試験： 0 報）						
コホート／症例対照研究	0 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 0 報						
in vitro 試験 3 報						

ii. 膀胱癌の予防効果

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	1 報			0 報		
ヒト介入試験	0 報			0 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1 :	0報	0報)	(QL1 :	0報	0報)
	(QL2 :	0報	0報)	(QL2 :	0報	0報)
	(QL3 :	0報	0報)	(QL3 :	0報	0報)
（Unpublished試験： 0 報）						
コホート／症例対照研究	4 報			1 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 0 報						
in vitro 試験 3 報						

iii.　　食道癌の予防効果

	肯定的なもの			否定的なもの	
メタアナリシス/システマティックレビュー	0　報			1　報	
ヒト介入試験	0　報			0　報	
	RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
(QL1 :	0報	0報)	(QL1 :	0報	0報)
(QL2 :	0報	0報)	(QL2 :	0報	0報)
(QL3 :	0報	0報)	(QL3 :	0報	0報)
（Unpublished試験: 0 報）					
コホート／症例対照研究	3　報			0　報	
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの					
動物試験 0 報					
in vitro 試験 3 報					

iv.　　原発性肝癌の予防効果

	肯定的なもの			否定的なもの	
メタアナリシス/システマティックレビュー	0　報			1　報	
ヒト介入試験	1　報			0　報	
	RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
(QL1 :	0報	0報)	(QL1 :	0報	0報)
(QL2 :	0報	0報)	(QL2 :	0報	0報)
(QL3 :	1報	0報)	(QL3 :	0報	0報)
（Unpublished試験: 0 報）					
コホート／症例対照研究	2　報			0　報	
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの					
動物試験 0 報					
in vitro 試験 3 報					

2.3.1.4. 機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
前立腺癌の予防効果	**B**	A	B
膀胱癌の予防効果	**D**	C	C
食道癌の予防効果	**D**	C	C
原発性肝癌の予防効果	**D**	C	C

「前立腺癌の予防効果」に関しては、総合評価はBとした。

「膀胱癌の予防効果」に関しては、肯定的論文はコホート研究であり、症例対照研究の論文は否定的であることから、根拠不足であると判断し、総合評価は D とした。

「食道癌の予防効果」については、否定的なメタアナリシスがあること、肯定的論文はコホート研究であることから一貫性が低いと判断し、総合評価を D とした 。

「原発性肝癌の予防効果」については、否定的なメタアナリシスがあること、肯定的な RCT 論文の質が低く、他の肯定的論文も症例対照研究であることから、一貫性が低いと判断し、総合評価をDとした。

今回の論文調査の結果から、有害事象については、皮膚癌患者1,300人を被験者に、セレンとして200μg/日を4.5年投与したRCTにおいて、胃腸の不快症状を訴える被験者が、プラセボ群で14名に対して、セレン投与群では21名であった。しかし、セレンとの因果関係は詳細な考察がなく不明であった。

2.3.1.5. 作用機序に関する論文の概要のまとめ

作用機序は明確になっていない。

癌に対する作用機序として、デオキシリボ核酸（DeoxyriboNucleic Acid：DNA）メチルトランスファーゼ阻害、活性酸素解毒セレン酵素の抗酸化能による遺伝子保護、癌細胞アポトーシス促進と癌転移と進行の抑制、セレン欠乏による癌発生のリスク増加の可能性などが示唆されている。また、ヒト試験により、セレン補給が血中グルタチオンレベルを強化し、テストステロンのジヒドロテストステロン変換に影響を与えずに前立腺特異抗原（Prostate Specific Antigen：PSA）の血中濃度を低下させることが示唆されている。

2.3.2. n-３系脂肪酸

2.3.2.1. 評価対象とした機能

特定保健用食品や国内外のサプリメントで注目されている機能として、「心血管疾患リスク低減」、「血中中性脂肪低下作用」、「血圧改善作用」について評価した。また、粉ミルクにドコサヘキサエン酸（DHA）が添加され、消費者の認知が高いと考えられていることから、「乳児の成育、行動・視覚発達補助」について評価した。さらに、特にエビデンスが充実していると思われる「関節リウマチ症状緩和」、「うつ症状の緩和と発生率低下」についても評価の対象とした。

2.3.2.2. 検索方法

PubMed を用いて検索を行った。

エイコサペンタエン酸（EPA）/DHA については、評価対象論文の数が膨大であることから、メタアナリシスに絞って評価することとし対象論文を抽出した。ただし、関節リウマチについては、肯定的なメタアナリシスが１報しかなかったために、論文中に引用されている RCT 論文を中心に評価した。

αリノレン酸は、メタアナリシスがほとんどなかったため、RCT 論文を評価した。

＜EPA/DHA＞

i) Limits ”Meta-Analysis”により、110 報を抽出した。次に、タイトル及び抄録により、明らかに今回の調査目的とは異なると思われる論文について除外し、69 報を抽出した。

ii) メタアナリシスの評価機能のうち内容によって対象機能を選定し、評価した。

iii) 評価したメタアナリシスが複数あった場合、最も新しいメタアナリシス以降に発表された RCT 論文を調査し、RCT を被験者数（n 数）の規模で選定し、評価したメタアナリシスで得られた有用性を覆すものではないかどうかを検討した。(乳児の成育、行動・視覚発達補助：n＞300,　心血管疾患リスク低減、血中中性脂肪低下作用、血圧改善作用、及びうつ症状の緩和と発生率低下：n＞100,　関節リウマチ症状緩和：n 数での選定はしない)

iv) 肯定的なメタアナリシスが１報であった場合、メタアナリシス自体は評価せず、その中に記載のある RCT 論文及び RCT 以外の論文を調査し評価した。

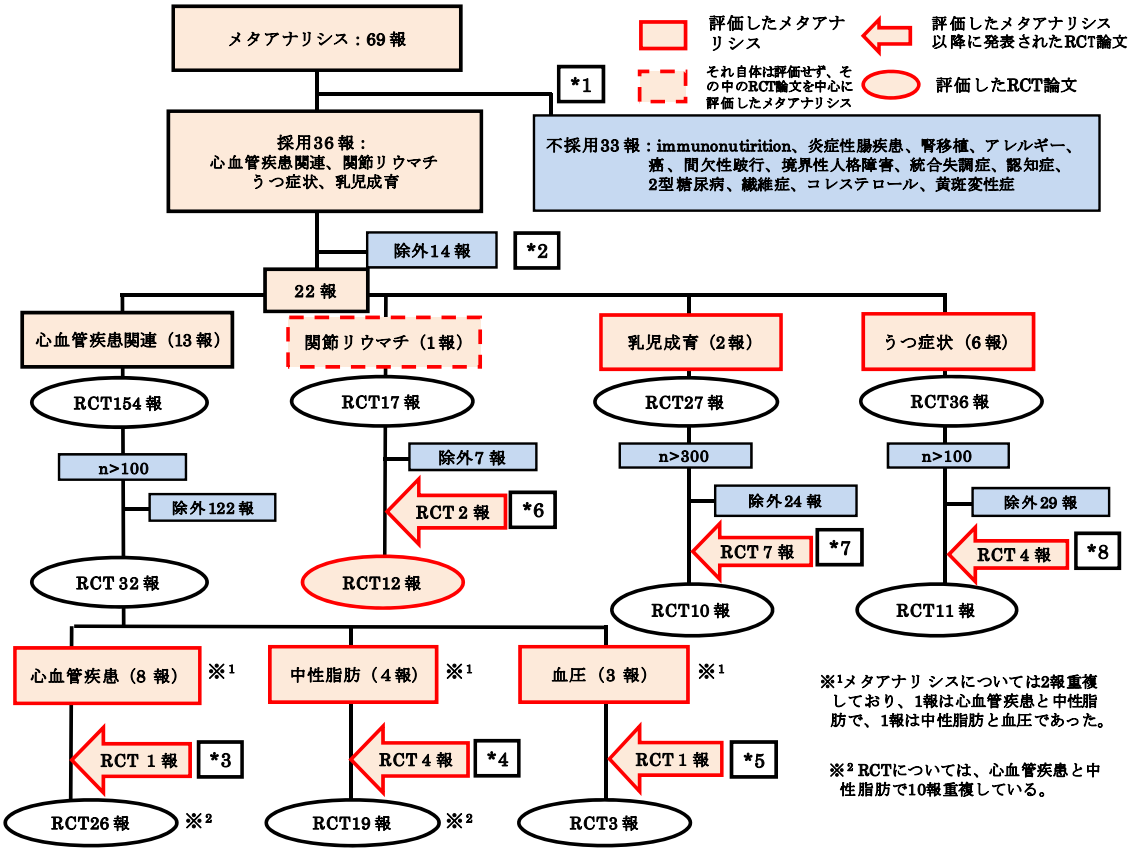
成分名：	n-3系脂肪酸(EPA/DHA)	検索日(yyyy/mm/dd)：	2011/10/31

【一次検索】	成分、学名、素材名など	16,986 報

検索式

omega-3 or "docosahexaenoic acid" or "eicosapentaenoic acid"

基本絞込み条件(「Limits」など)		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	110	⇒	69
2	Limits "Clinical Trial"	2,018	⇒	-
3	Limits "RCT" (Randomized Controlled Trial)	1,564	⇒	-
4	Limits "Review"	2,923	⇒	-
5	Limits "Animals"	7,916	⇒	-
6	Limits "In vitro"	373	⇒	-



*1: 今回の評価を優先した結果、評価対象外にした研究分野
*2: 内容を確認したところ、メタアナリシスを実施した論文ではない（総説）、n-3 系脂肪酸がメインの論文ではない等、レビュー対象外と判断されたもの
*3: PubMed 検索条件 omega-3 coronary heart disease Limits: RCT 2009-2011 n>100
*4: PubMed 検索条件 omega-3 triglyceride Limits: RCT 2010-2011 n>100
*5: PubMed 検索条件 omega-3 blood pressure Limits: RCT 2010-2011 n>100
*6: PubMed 検索条件 omega-3 arthritis Limits: RCT 2006-2011
*7: PubMed 検索条件 omega-3 infant Limits: RCT 2009-2011 n>300
*8: PubMed 検索条件 omega-3 depression Limits: RCT 2009-2011 n>100

22ページのｉ）で得たメタアナリシス69報から、さらに調査対象機能を選定した論文を抽出し、36報を得た。その後「メタアナリシスを実施した論文ではない（総説）」、「n-３系脂肪酸がメインの論文ではない」といった論文を除外したところ、選定機能のメタアナリシス総報数は22報となった。内訳は、心血管疾患関連リスク低減が13報、関節リウマチ症状緩和が１報、乳児の成育、行動・視覚発達補助が２報、うつ症状の緩和と発生率低下が６報であった。心血管疾患関連リスク低減については、さらに機能を細分化し、心血管疾患リスク低減：８報（ただし、血中中性脂肪低下作用及び血圧改善作用の各１報と重複）、血中中性脂肪低下作用：４報、血圧改善作用：３報に分けて評価した。

また、各機能について最も新しいメタアナリシス以降のRCTについて解析を行った結果、心血管疾患リスク低減：１報、血中中性脂肪低下作用：４報、血圧改善作用：１報、関節リウマチ症状緩和：２報、乳児の成育、行動・視覚発達補助：７報、うつ症状の緩和と発生率低下：４報であった。

＜αリノレン酸＞

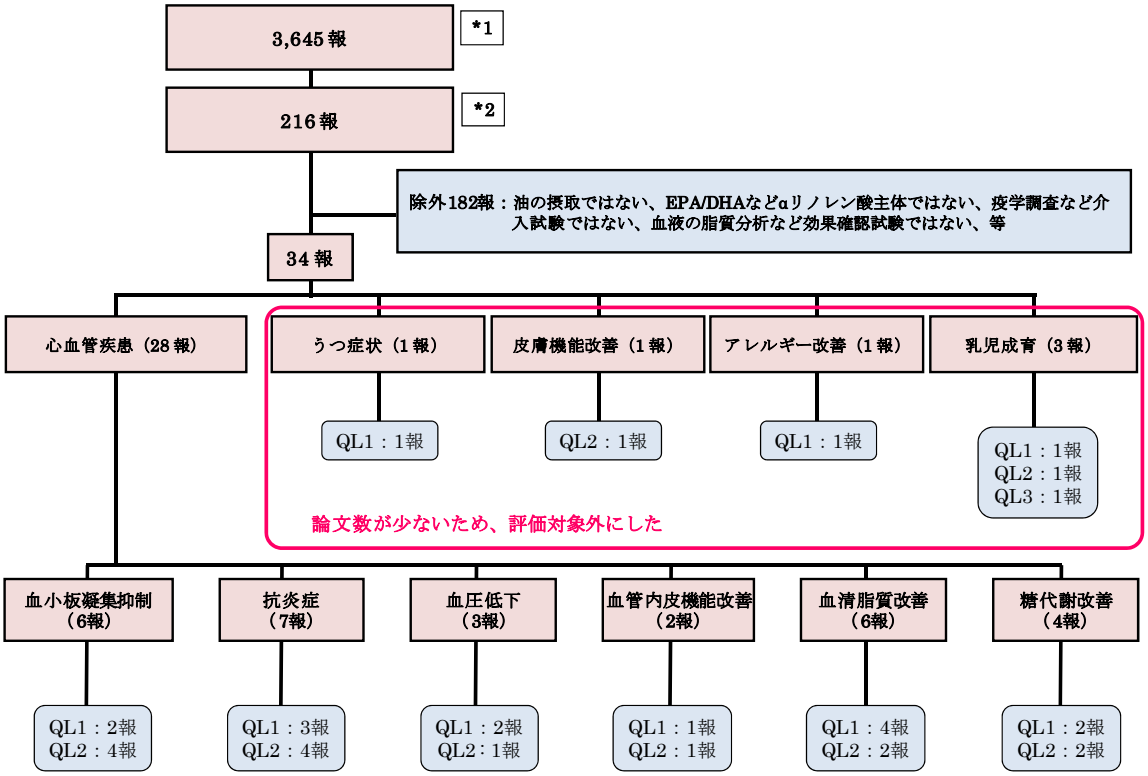
ｉ）　αリノレン酸のメタアナリシスはほとんどなかったため、RCT論文を抽出。

ｉｉ）　RCT論文の評価アウトカムのうち内容により対象領域を選定。

成分名：	n-3系脂肪酸　αリノレン酸	検索日（yyyy/mm/dd）：	2011/11/12

【一次検索】	成分、学名、素材名など	3,645　報
検索式		
alpha linolenic acid		

基本絞込み条件（「Limits」など）		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	14	⇒	–
2	Limits "Clinical Trial"	314	⇒	–
3	Limits "RCT" (Randomized Controlled Trial)	216	⇒	34
4	Limits "Review"	372	⇒	–
5	Limits "Animals"	1,739	⇒	–
6	Limits "In vitro"	75	⇒	–



*1 検索条件　alpha linolenic acid
*2 検索条件　alpha linolenic acid (Limits: randomized controled trial, human)

alpha linolenic acid 検索で 3,645 報、Limits “Meta-Analysis”で 14 報、Limits “Clinical Trial”で 314 報、Limits “RCT”で 216 報、Limits “Review”で 372 報、Limits “Animals”で 1,739 報、Limits “In vitro”で 75 報となった。

次に、216 報の RCT から 34 報の論文を抽出し、さらに機能を選定した心血管疾患リスク低減の論文を抽出した結果、28 報となった。内訳は、血小板凝集抑制が６報、抗炎症が７報、血圧低下が３報、血管内皮機能改善が２報、血清脂質改善が６報、糖代謝改善が４報であった。

2.3.2.3. 評価対象とした機能に関する論文の質評価

i. 心血管疾患リスク低減 (EPA/DHA)

	肯定的なもの	否定的なもの
メタアナリシス/システマティックレビュー	6 報	2 報
最も新しいメタアナリシス以降のヒト介入試験 (n>100)	0 報	1 報
	メタアナリシスで評価したため、ここではRCTの質の評価は実施していない。	
(Unpublished試験: − 報)		
コホート／症例対照研究	− 報	− 報
動物試験 − 報		
in vitro 試験 − 報		

※〔−〕:今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

ii. 血中中性脂肪低下作用 (EPA/DHA)

	肯定的なもの	否定的なもの
メタアナリシス/システマティックレビュー	4 報	0 報
最も新しいメタアナリシス以降のヒト介入試験 (n>100)	3 報	1 報
	メタアナリシスで評価したため、ここではRCTの質の評価は実施していない。	
(Unpublished試験: − 報)		
コホート／症例対照研究	− 報	− 報
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの		
動物試験 − 報		
in vitro 試験 − 報		

※〔−〕:今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

iii.　　血圧改善作用　（EPA/DHA）

	肯定的なもの	否定的なもの
メタアナリシス/システマティックレビュー	2　報	1　報
最も新しいメタアナリシス以降のヒト介入試験 （n>100）	0　報	1　報
		メタアナリシスで評価したため、ここではRCTの質の評価は実施していない。
（Unpublished試験：　－　報）		
コホート／症例対照研究	－　報	－　報
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの		
動物試験　－　報		
in vitro 試験　－　報		

※〔－〕：今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

iv.　　関節リウマチ症状緩和　（EPA/DHA）

	肯定的なもの	否定的なもの
メタアナリシス/システマティックレビュー	1　報	0　報
ヒト介入試験	11　報	1　報
	RCT　RCT以外	RCT　RCT以外
	（QL1：　8報　-） （QL2：　3報　-） （QL3：　0報　-）	（QL1：　1報　-） （QL2：　0報　-） （QL3：　0報　-）
（Unpublished試験：　－　報）		
コホート／症例対照研究	－　報	－　報
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの		
動物試験　－　報		
in vitro 試験　－　報		

※〔－〕：今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

v.　　乳児の成育、行動・視覚発達補助　(EPA/DHA)

	肯定的なもの	否定的なもの
メタアナリシス/システマティックレビュー	2　報	0　報
最も新しいメタアナリシス以降のヒト介入試験 (n>300)	5　報	2　報
		メタアナリシスで評価したため、ここではRCTの質の評価は実施していない。
(Unpublished試験:　－　報)		
コホート／症例対照研究	－　報	－　報
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの		
動物試験　－　報		
in vitro 試験　－　報		
総説　2　報		

※〔－〕:今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

vi.　　うつ症状の緩和と発生率低下　(EPA/DHA)

	肯定的なもの	否定的なもの
メタアナリシス/システマティックレビュー	6　報	0　報
最も新しいメタアナリシス以降のヒト介入試験 (n>100)	0　報	4　報
		メタアナリシスで評価したため、ここではRCTの質の評価は実施していない。
(Unpublished試験:　－　報)		
コホート／症例対照研究	－　報	－　報
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの		
動物試験　－　報		
in vitro 試験　－　報		
総説　1　報		

※〔－〕:今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

vii.　　心血管疾患リスク低減　（αリノレン酸）

	肯定的なもの		否定的なもの	
メタアナリシス/システマティックレビュー	0　報		0　報	
ヒト介入試験	18　報		10　報	
	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
	(QL1：9報	-)	(QL1：5報	-)
	(QL2：9報	-)	(QL2：5報	-)
	(QL3：0報	-)	(QL3：0報	-)
（Unpublished試験：　－　報）				
コホート／症例対照研究	－　報		－　報	
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの				
動物試験　－　報				
in vitro 試験　－　報				

※〔－〕:今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

2.3.2.4. 機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
心血管疾患リスク低減（EPA/DHA）	A	A	A
血中中性脂肪低下作用（EPA/DHA）	A	A	A
血圧改善作用　（EPA/DHA）	C	A	C
関節リウマチ症状緩和（EPA/DHA）	A	A	A
乳児の成育、行動・視覚発達補助（EPA/DHA）	B	A	A
うつ症状の緩和と発生率低下（EPA/DHA）	C	A	C
心血管疾患リスク低減（α リノレン酸）	B	A	C

EPA/DHA の「心血管疾患リスク低減」、「血中中性脂肪低下作用」、「関節リウマチ症状緩和」に関しては、いずれの機能も総合評価は、A とした。

「血圧改善作用」に関しては、最近発表されたメタアナリシスで否定的、そのほかにも否定的論文があり、一貫性が低いと評価し、総合評価は C とした。

「乳児の成育、行動・視覚発達補助」に関しては、乳児の成育と妊婦での試験結果を併せて評価することは難しいとの指摘があり、最新の否定的論文があることから一貫性が低いと評価し、総合評価はＢとした。

「うつ症状の緩和と発生率低下」及びαリノレン酸の「心血管疾患リスク低減」に関しては、それぞれの総合評価はＣ及びＢとした。

今回の論文調査の結果から、有害事象としては、EPA/DHA において、軽度の消化器症状等が見られたが、重篤な有害事象は見られなかった。αリノレン酸では、アディポネクチン濃度と腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor Alpha：TNF-α）濃度の上昇、口の乾燥、排便習慣の変化、消化不良が見られ、脱落例で併発性疾患が６例見られたが、重篤な有害事象は見られなかった。

2.3.2.5. 作用機序に関する論文の概要のまとめ

i. 心血管疾患リスク低減（EPA/DHA）

作用機序は明確になっている。

・ アラキドン酸カスケード由来の各種エイコサノイド産生及び活性抑制

n-３系脂肪酸は、アラキドン酸からの各種エイコサノイドの産生に拮抗し、その産生を抑制すると共に、アラキドン酸由来のエイコサノイドと比較し、血小板凝集作用や炎症惹起作用が弱いエイコサノイドへ変換される。その結果、アラキドン酸由来エイコサノイドによる血小板凝集、炎症に対して抑制効果を示す。

・ 赤血球変形能の亢進

赤血球膜リン脂質中の EPA 濃度が上がることで、膜の流動性が高まり、その結果赤血球変形能が亢進する。

・ 血清脂質改善

脂肪合成、分解に関わる転写因子（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アルファ（Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor Alpha：PPARα）、ステロール調節エレメント結合タンパク（Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c：SREBP1c））に作用し、脂質蓄積を抑制する。

以上の３つの作用機序により、EPA/DHA は心血管疾病リスクを低減する。

ii. 血中中性脂肪低下作用（EPA/DHA）

作用機序は明確になっている。

転写因子 PPARαのリガンドとして脂肪分解酵素の発現を上げ、脂肪分解を促進すると共に、脂肪合成に必要な転写因子 SREBP1c の量を低下させ、脂肪合成を阻害する。以上の機序により、末梢組織や血中での脂質蓄積を抑制し、血中中性脂肪低下作用を示す。

iii.　　血圧改善作用（EPA/DHA）

作用機序は部分的に解明されている。

現在知られている血圧降下の作用機序に対応するような作用は報告されておらず、心血管疾患リスク低減の項で挙げた作用機序（アラキドン酸由来各種エイコサノイド産生抑制及び活性抑制、赤血球変形能の亢進、血清脂質改善）によって、複合的・間接的に作用する結果、血圧降下効果が見られるとする論文が多い。

iv.　　関節リウマチ症状緩和（EPA/DHA）

作用機序は明確になっている。

アラキドン酸由来の炎症性エイコサノイドの作用に拮抗し、抗炎症効果を示す。特にEPA/DHAの代謝物として見出されたレゾルビンとプロテクチンは、炎症部位において強力な抗炎症効果を発揮する。

v.　　乳児の成育、行動・視覚発達補助（EPA/DHA）

作用機序は部分的に解明されている。

DHAは、脳の脂肪酸の40%、網膜の脂肪酸の60%を占め、神経細胞膜の優勢な構成脂肪酸である。DHA欠乏マウスを用いた実験より、DHAの欠乏は脳・神経の発達に影響を及ぼす事が報告されている。胎児の脳DHA含量は、おおよそ妊娠６か月後に非常に低くなるが、その後急速に増加・蓄積しつづける。つまり、妊娠後期と出産後は、新生児はその正常な神経細胞の発達の為に、ある一定量以上のDHAを必要としていると推察される。

vi.　　うつ症状の緩和と発生率低下（EPA/DHA）

作用機序は部分的に解明されている。

・ セロトニン濃度の上昇、brain derived neurotrophic factor（BDNF）の発現上昇

うつの動物モデルを用いた実験において、セロトニン生合成阻害剤やセロトニンレセプターアンタゴニストの投与により、EPA/DHAの抗うつ作用が減弱される。これにより、EPA/DHAは、何らかの理由によってシナプス間隔のセロトニンの濃度を上昇させることにより、うつ症状を改善させる事が推定されている。

また、海馬、大脳皮質において転写因子（cAMP response element binding protein：CREB）の増加を介して、BDNFのmRNAの発現を上昇させる事も作用機序の１つと推定される。

・ 炎症性サイトカインの生成抑制

EPA/DHAは、アラキドン酸から産生されるPGE2、LTB4の産生抑制を介して、

TNF-αとIL-1βといった炎症性サイトカインの生成を抑制する機序が提唱されている。IL-1β、IFN-γ、TNF-α等の炎症性サイトカインは、セロトニンの前駆物質であるトリプトファンを分解する酵素を活性化し、セロトニンを減少させる。また、セロトニントランスポーターを活性化し、シナプス間隔のセロトニンを減少させることが示唆されている。

・ 前頭葉におけるドーパミン上昇

うつの動物モデル試験において、前頭部皮質のドーパミンの減少が認められる。EPA/DHAが、ドーパミンD２レセプターを介して前頭部皮質におけるドーパミン量を上昇させる機序が提唱されている。

vii. 心血管疾患リスク低減（αリノレン酸）

作用機序は明確になっていない。

EPA/DHAの生合成の前駆物質であることから、間接的にはEPA/DHAの心血管疾患関連リスクの項で示した作用機序を介して作用すると考えられる。しかし、αリノレン酸のEPAやDHAへの生体内変換効率は数%程度であることから、αリノレン酸が生体内でEPA/DHAに変換されて機能することの寄与率は低いと考えられる。むしろ、n-６系不飽和脂肪酸の代謝経路と共通の酵素系によってαリノレン酸からEPA/DHAへの代謝が起こることにより、競合阻害が起こり、アラキドン酸の生産が抑制されることが心血管疾患リスク低減に関与する作用機序であると考えられている。

2.3.3. ルテイン

2.3.3.1. 評価対象とした機能

ルテインの機能としては歴史的にも眼の健康機能が広く知られている。市販のルテインサプリメントの利用目的は、加齢黄斑変性と白内障に関する機能に集中しているため、今回はこの２機能について評価した。

2.3.3.2. 検索方法

PubMed を用いて、ルテインで検索後、ヒト試験を中心に絞り込んだ。さらに、消費者が期待する機能として、眼に関する機能を中心に検索を進めた。

加齢黄斑変性または白内障に関する 381 報より、Meta-Analysis、システマティックレビュー、RCT、Humans、cohort 等で Limits 検索をかけ、133 報を抽出した。そのうち、加齢黄斑変性に関する論文 31 報（メタアナリシス１報、ヒト介入試験 16 報、コホート研究 14 報）及び白内障に関する論文４報（ヒト介入試験１報、コホート研究３報）を精査対象とした。

文献検索においては、以下の論文を除外した。

１．英語以外で記載された論文

２．査読のない論文、統計処理されていない論文又は客観的に条件不十分と思われる以下の３項目のうち２項目以上含まれる論文

①摂取量・併用成分を管理せずに行われた研究

②ルテインの由来がマリーゴールドでない原料を用いた研究

③加齢黄斑変性及び白内障以外での機能を目的に含む研究

2.3.3.3. 評価対象とした機能に関する論文の質評価

i. 加齢黄斑変性の進行抑制

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報			1 報		
ヒト介入試験	13 報			3 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1：	8報	0報)	(QL1：	1報	0報)
	(QL2：	1報	4報)	(QL2：	0報	2報)
	(QL3：	0報	0報)	(QL3：	0報	0報)
（Unpublished試験： 0 報）						
コホート／症例対照研究	13 報			1 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 0 報						
in vitro 試験 0 報						

ii. 白内障の予防効果

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報			0 報		
ヒト介入試験	1 報			0 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1：	0報	0報)	(QL1：	0報	0報)
	(QL2：	1報	0報)	(QL2：	0報	0報)
	(QL3：	0報	0報)	(QL3：	0報	0報)
（Unpublished試験： 0 報）						
コホート／症例対照研究	3 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 0 報						
in vitro 試験 0 報						

2.3.3.4. 機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
加齢黄斑変性の進行抑制	B	A	A
白内障の予防効果	D	B ・C	C

「加齢黄斑変性の進行抑制」に関しては、予防効果と治療効果を扱った報告が混在しており、また、メタアナリシスで肯定的な論文がないことから一貫性が低いと評価し、総合評価はBとした。

「白内障の予防効果」に関しては、試験数が少なく、さらに、n数の少ない試験があり、研究のタイプ、質、数が低いとの判断から、総合評価はDとした。

また、今回の論文調査の結果から、有害事象について、ルテインが原因と推定される報告はなかった。

2.3.3.5. 作用機序に関する論文の概要のまとめ

i. 加齢黄斑変性の進行抑制

作用機序は明確になっている。

ルテインの連続投与によって、血中ルテイン濃度は２～８週間で最高血中濃度に達する。ルテインの血中半減期は約 10 日、消失期間は約 70 日と示唆されている。投与されたルテインはカイロミクロンに結合し、リンパから肝臓を経てリポタンパクと再結合し循環する。黄斑へのルテインの輸送は唯一この経路をたどる。ルテインは黄班に非常に多く分布するため、青色光の侵襲から黄斑を保護すると考えられている。また現在では黄斑のルテイン量は黄斑色素光学密度（Macular Pigment Optical Density：MPOD）として非侵襲的に測定できる。ルテインは他の細胞組織と比べて網膜中央部、水晶体に多く蓄積されるので、加齢黄班変性の進行抑制に寄与すると考えられた。

ii. 白内障の予防効果

作用機序は明確になっていない。

水晶体中のルテインの濃度は年齢とともに減少する。ルテインの経口摂取により水晶体中のルテイン濃度が上昇するという報告はないが、Wegner 等による最新の論文（2011 年）では、血中のルテイン濃度が下がると網膜のルテイン濃度が下がり、網膜の酸化ストレスが高まることが報告されており、網膜メッセンジャーの働

きにより水晶体の濁度が高まり白内障になることで有害な青色光から自己防衛していると推察されている。ルテインの摂取は、網膜の酸化ストレスを軽減することによって白内障の予防を間接的に行うと考えられる。

2.3.4. コエンザイム Q10

2.3.4.1. 評価対象とした機能

コエンザイム Q10 は細胞が正常に機能する上で不可欠なエネルギー産生や抗酸化系に関与する生体内物質であり、多岐に渡り、多くの基礎及び臨床研究が実施されている。特に、心血管系機能関連の研究が多いこと、米国 FDA が健康強調表示を認めている 12 種類の食品（成分）のうち、６種類が心血管系機能（冠状動脈心疾患、高血圧症）であることから、心機能改善効果と高血圧症の血圧改善を最優先して取り上げた。また、その欠乏状態は健康への影響が大きく、その原因の代表的なものが、脂質異常症患者におけるスタチン系薬剤の使用によるものであり、スタチンによるコエンザイム Q10 欠乏状態を取り上げた。

2.3.4.2. 検索方法

PubMed を用い、以下の手順で検索した。

＜一次検索＞

以下の検索式を用いて成分名（コエンザイム Q10 及び物質名など）について一次検索を行った。

成分名：	コエンザイムQ10	検索日（yyyy/mm/dd）：	2011/7/31

【一次検索】	成分、学名、素材名など	10,753 報

検索式

ubiquinone OR Q10 OR COQ10 OR Ubidecarenone OR "UBIQUINONE 10" OR "UBIQUINOL 10" OR 303-98-0 OR 5677-55-4

基本絞込み条件（「Limits」など）		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	12	⇒	–
2	Limits "Clinical Trial"	374	⇒	–
3	Limits "RCT" (Randomized Controlled Trial)	209	⇒	–
4	("case control" OR cohort)	94	⇒	–
5	Limits "Review"	972	⇒	–
6	Limits "Animals"	4,666	⇒	–
7	Limits "In vitro"	644	⇒	–

＜二次検索＞

以下の検索式を用いて、コエンザイム Q10 のヒト介入試験について広く網羅できるように検索を行った。

成分名：	コエンザイムQ10	検索日(yyyy/mm/dd)：	2011/7/31
【二次検索】	成分、学名、素材名など	2,434 報	

検索式

Ubiquinone/therapeutic use[MH] OR (Q10 OR COQ10 OR UBIDECARENONE OR "UBIQUINONE 10" OR "UBIQUINOL 10" OR 303-98-0[RN] OR 5677-55-4[RN]) AND ("Diseases Category"[MH] OR aging[MH] OR "Human Activities"[MH] OR "Skin Physiological Phenomena"[MH] OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/adverse effects"[MH])

基本絞込み条件(「Limits」など)		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	8	⇒	4
2	Limits "Clinical Trial"	148	⇒	27

※除外作業はタイトルで実施

機能	メタアナリシス	ヒト介入試験 非RCT	ヒト介入試験 RCT	コホート／症例対照研究	総説	動物	*in vitro*	機能別報数
心機能改善効果	2	0	3					5
高血圧症の血圧改善	2	0	2					4
スタチンによるコエンザイムQ10欠乏状態の改善	0	0	5					5

最終的に評価対象としたのは、心機能改善効果のメタアナリシス２報、RCT３報、高血圧症の血圧改善のメタアナリシス２報、RCT２報、スタチンによるコエンザイム Q10 欠乏状態の改善の RCT５報であった。

メタアナリシス８報のうち４報はコエンザイム Q10 以外の成分を含めた評価であり、評価から除外した。また、以下に該当する RCT は評価対象外とした。

- 調査対象機能（心機能改善、高血圧症の血圧改善及びスタチンによるコエンザイム Q10 欠乏状態の改善）以外の機能に関する論文
- 調査対象機能に関する論文で、上記メタアナリシスの対象論文
- 調査対象機能に関する論文で、コエンザイム Q10 を摂取させていないもの
- 調査対象機能に関する論文で、コエンザイム Q10 単独の評価ではなく、他素材との混合物や他素材との併用時の機能を評価している論文

2.3.4.3. 評価対象とした機能に関する論文の質評価

i. 心機能改善効果

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	2 報			0 報		
ヒト介入試験	3 報			0 報		
	RCT	RCT以外		RCT	RCT以外	
	(QL1 :	1報	-)	(QL1 :	0報	-)
	(QL2 :	2報	-)	(QL2 :	0報	-)
	(QL3 :	0報	-)	(QL3 :	0報	-)
（Unpublished試験： − 報）						
コホート／症例対照研究	− 報			− 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 − 報						
in vitro 試験 − 報						

※〔－〕：今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

ii. 高血圧症の血圧改善

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	2 報			0 報		
ヒト介入試験	1 報			1 報		
	RCT	RCT以外		RCT	RCT以外	
	(QL1 :	0報	-)	(QL1 :	1報	-)
	(QL2 :	1報	-)	(QL2 :	0報	-)
	(QL3 :	0報	-)	(QL3 :	0報	-)
（Unpublished試験： − 報）						
コホート／症例対照研究	− 報			− 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 − 報						
in vitro 試験 − 報						

※〔－〕：今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

iii.　　スタチンによるコエンザイムQ10欠乏状態の改善

	肯定的なもの		否定的なもの	
メタアナリシス/システマティックレビュー	0　報		0　報	
ヒト介入試験	5　報		0　報	
	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
	(QL1：3報	-)	(QL1：0報	-)
	(QL2：1報	-)	(QL2：0報	-)
	(QL3：1報	-)	(QL3：0報	-)
（Unpublished試験：　－　報）				
コホート／症例対照研究	－　報		－　報	
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの				
動物試験　－　報				
in vitro 試験　－　報				

※〔－〕:今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

2.3.4.4.　機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
心機能改善効果	B	A	B
高血圧症の血圧改善	C	A	C
スタチンによるコエンザイムQ10欠乏状態の改善	B	B	B

総合評価は、心機能改善効果はB、高血圧症の血圧改善はC、スタチンによるコエンザイムQ10欠乏状態の改善はBとした。

今回の論文調査の結果から、有害事象については、重大なものは報告されていない。Singhら（1999）の試験では、胃腸系の有害事象がコエンザイムQ10群の37%に観察されたが、プラセボ群の21%と統計的に有意な差はなかった。また、Burkeら（2001）の試験では、48人中２人が吐き気又は鼓腸、１人が頭痛を呈した。

2.3.4.5.　作用機序に関する論文の概要のまとめ

i.　　心機能改善効果

作用機序は明確になっている。

心機能改善効果について、①コエンザイムQ10はミトコンドリアでのエネルギー産生に必須であること、②心不全患者の血中コエンザイムQ10濃度が健常人に比べて低いことから、コエンザイムQ10欠乏状態は心筋におけるエネルギーの需給バランスの破綻を起こして心筋ストレスを増大させることにより、心不全を悪化させる可能性が指摘されている。これに関連して、コエンザイムQ10の投与により血中コエンザイム Q10 濃度が上昇し、②の可能性が低下すること、また、コエンザイムQ10はその抗酸化作用により活性酸素（アポトーシスの誘導やミトコンドリアのタンパク障害、過酸化脂質形成により細胞障害を引き起こす）のレベルを低下させることが併せて指摘されている。さらに、コエンザイム Q10 は一酸化窒素（Nitric Oxide：NO）と活性酸素が反応することを防止することにより、血管内皮中のNOを保持して血管平滑筋を弛緩させ、結果として末梢抵抗を減らすことができるため、心臓からの血液の拍出を容易にする効果が期待できるとされている。

ii.　高血圧症の血圧改善

作用機序は部分的に明確になっている。

高血圧症では酸化ストレスの関与が知られている。酸化ストレスは血管での活性酸素の生成をもたらし、活性酸素は内皮細胞の NO を不活性化する。このことが内皮細胞由来 NO による血管平滑筋の拡張作用を低下させ、血圧を上昇させる。コエンザイムQ10はその抗酸化作用により上記連鎖を遮断し、血管拡張作用を示す。糖尿病又は脂質異常症の患者でコエンザイムQ10が内皮機能を改善し、血圧を低下させたとの報告がある。

iii.　スタチンによるコエンザイムQ10欠乏状態の改善

作用機序は部分的に明確になっている。

スタチン系薬物（脂質異常症治療薬）の作用機序は、コレステロールの生合成系の上流にあるヒドロキシメチルグルタリル CoA レダクターゼ（HydroxyMethyl Glutaryl-CoA reductase：HMG-CoA reductase）を阻害することによるコレステロール合成阻害作用である。一方、コレステロール生合成とコエンザイムQ10の生合成系は途中まで共通であり、スタチンはコレステロールだけでなくコエンザイムQ10の合成を阻害することが知られている。よって、コエンザイムQ10を補給することにより、欠乏状態を改善できると考えられる。

2.3.5. ヒアルロン酸

2.3.5.1. 評価対象とした機能

ヒアルロン酸で研究されている機能性は、膝関節痛改善作用、皮膚水分量の増加作用、角膜創傷の治癒作用、口腔乾燥症（ドライマウス）等、全身の広範な機能に

及んでいる。近年、日本国内外での経口サプリメントの利用目的は、膝関節や乾燥肌に悩む消費者を対象に、「膝関節痛の改善」と「皮膚の保湿」が大きく占めている。一方、韓国ではヘルスクレームとして、「皮膚の保湿」が認可されている。

このため、今回はヒアルロン酸の機能性評価として、「膝関節痛改善効果」と「皮膚の保湿効果」を選定した。

2.3.5.2. 検索方法

文献検索はPubMedとJDreamⅡを用い、学術誌掲載論文についてヒアルロン酸の成分名で検索した。

次いで、利用形態と投与経路を限定するため、食品として経口摂取した論文を抽出し、また、試験タイプの条件を絞るため、メタアナリシスをはじめ臨床試験(RCT、ヒト介入試験）の論文を抽出した。

続いて、選定した機能性に絞るために当該機能性のシソーラス用語で論文を抽出した。残った候補の表題と抄録を確認して総説や関連性の低い論文を除外した。こののち、事業者が保有する論文を収集した。

最後に、別途動物試験と in vitro 試験の情報を検索し、in vitro 試験については作用機序の説明に有効なものを選別した。

PubMed

成分名かつ経口摂取かつ臨床試験→注射と化粧品を除外 → 皮膚・肌
↓
膝関節

JDreamⅡ

成分名→経口摂取→健康機能→臨床試験→注射と化粧品を除外 → 皮膚・肌
↓
膝関節

成分名：	ヒアルロン酸（膝関節痛改善効果）	検索日（yyyy/mm/dd）：	2011/8/25

【一次検索】	成分、学名、素材名など	217 件

検索式

("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"[Title/Abstract] OR patients[Title/Abstract] OR subjects[Title/Abstract] OR volunteer[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]) AND ("oral"[Title/Abstract] OR ("eating"[MeSH Terms] OR "eating"[Title/Abstract] OR "ingestion"[Title/Abstract]) OR intake[Title/Abstract] OR ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[Title/Abstract]) OR meal[Title/Abstract] OR prandial[Title/Abstract] OR foods[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract] OR capsules[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR supplementation[Title/Abstract])

基本絞込み条件（「Limits」など）	上記検索式に加えて下記条件を加えて絞り込み	不要情報の除外作業 前		後
1	NOT ("injections"[MeSH Terms] OR "injections"[Title/Abstract] OR "injection"[Title/Abstract] OR gel[Title/Abstract])	123		－
2	AND ("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[Title/Abstract] OR "osteoarthritis"[MeSH Terms] OR "osteoarthritis"[Title/Abstract] OR "joint inflammation"[Title/Abstract] OR "joOR int disease"[Title/Abstract] OR "arthropathy"[Title/Abstract])	30		1

成分名：	ヒアルロン酸（皮膚の保湿効果）	検索日（yyyy/mm/dd）：	2011/8/25

【一次検索】	成分、学名、素材名など	217 報

検索式

("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"[Title/Abstract] OR patients[Title/Abstract] OR subjects[Title/Abstract] OR volunteer[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]) AND ("oral"[Title/Abstract] OR ("eating"[MeSH Terms] OR "eating"[Title/Abstract] OR "ingestion"[Title/Abstract]) OR intake[Title/Abstract] OR ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[Title/Abstract]) OR meal[Title/Abstract] OR prandial[Title/Abstract] OR foods[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract] OR capsules[Title/Abstract] OR dietary[Title/Abstract] OR supplementation[Title/Abstract])

基本絞込み条件（「Limits」など）	上記検索式に加えて下記条件を加えて絞り込み	不要情報の除外作業 前		後
1	NOT ("injections"[MeSH Terms] OR "injections"[Title/Abstract] OR "injection"[Title/Abstract] OR gel[Title/Abstract])	123		－
2	AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[Title/Abstract]	12		0

PubMed（上表）については、成分名、経口摂取、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、217 報がヒットした。この中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 123 報が得られた。このうち、膝関節痛改善に関する機能性を報告したものは 30 報、皮膚の保湿に関する機能性を報告したものは 12 報であった。なお、PubMed の「Limits」機能で抽出せずキーワード検索したのは、ヒアルロン酸を経口摂取した場合の臨床試験の報告数が少なく、網羅的に検索する必要があったためである。

JDreamⅡについては、成分名のシソーラス用語の検索によって 13,240 報がヒットし、次のように逐次絞り込んだ。経口摂取のものは 541 報含まれていた。このうち摂取時の健康機能に関連するものは 291 報含まれていた。ヒト介入試験及び動物試験を報告したものは 63 報含まれていた。この 63 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たとき 60 報が得られ、このうち、膝関節痛改善に

関する機能性を報告したものは 16 報、また、皮膚の保湿に関する機能性を報告したものは 19 報得られた。

別途、動物試験と in vitro 試験の情報を検索し、作用機序の説明に有効な計 11 報が得られた。

PubMed の検索で得られた膝関節痛改善効果 30 報と皮膚の保湿効果 12 報、及び JDreamⅡの検索で得られた膝関節痛改善効果 16 報と皮膚の保湿効果 19 報には、メタアナリシス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。これらの論文の表題と抄録を確認し、次のように評価対象論文と除外情報に整理した。

PubMed の検索結果について、膝関節痛改善効果の 30 報のうち 29 報、皮膚の保湿効果の 12 報のうち全 12 報は、ヒアルロン酸以外の成分（コンドロイチンや N-アセチルグルコサミン等のヒアルロン酸の類似成分またはその構成成分）、動物実験、経口以外の投与経路、または総説のため除外した。残った膝関節痛改善効果の１報を評価対象論文とした。

JDreamⅡの検索結果について、膝関節痛改善効果の 16 報のうち 12 報、皮膚の保湿効果の 19 報のうち 15 報は、ヒアルロン酸以外の成分、経口以外の投与経路、動物実験または総説のため除外した。残った膝関節痛改善効果の４報及び皮膚の保湿効果の４報を評価対象論文とした。

ここに、事業者が保有する論文として、膝関節痛改善効果の２報及び皮膚の保湿効果の１報を加え、膝関節痛改善効果の計７報、皮膚の保湿効果の計５報を評価対象論文とした。なお、膝関節痛改善効果７報のうち２報が同じ試験の論文で重複していたために５報となった。なお、合計 10 報のうち、事業者が関連する論文は、膝関連で共著６報、皮膚関連で主著１報、共著３報であった。

2.3.5.3. 評価対象とした機能に関する論文の質評価

i. 膝関節痛改善効果

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報			0 報		
ヒト介入試験	4 報			1 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1 :	3報	0報)	(QL1 :	1報	0報)
	(QL2 :	0報	0報)	(QL2 :	0報	0報)
	(QL3 :	1報	0報)	(QL3 :	0報	0報)
（Unpublished試験: 0 報）						
コホート／症例対照研究	0 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 2 報						
in vitro 試験 4 報						

ii. 皮膚の保湿効果

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報			0 報		
ヒト介入試験	4 報			1 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1 :	3報	0報)	(QL1 :	0報	0報)
	(QL2 :	0報	0報)	(QL2 :	0報	0報)
	(QL3 :	1報	0報)	(QL3 :	1報	0報)
（Unpublished試験: 0 報）						
コホート／症例対照研究	0 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 2 報						
in vitro 試験 4 報						

2.3.5.4. 機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
膝関節痛改善効果	C	B	B
皮膚の保湿効果	C	B	B

「膝関節痛改善効果」に関しては、論文数が少なく研究者が限られている、ヒト介入試験による効果が限定的ないしは否定的であるとして、総合評価はCとした。

「皮膚の保湿効果」に関しては、研究者が限られており十分に検証されているとは言い難い、作用機序の説明がないこと等により、総合評価はCとした。

今回の論文調査の結果から、有害事象については、ヒトを対象とした論文、合計10報中３報において詳細な記述がなされていたが、重篤な有害事象はなかった。

2.3.5.5. 作用機序に関する論文の概要のまとめ

i. 膝関節痛改善効果

作用機序は明確になっていない。

摂取したヒアルロン酸は腸内細菌により低分子化され、低分子のヒアルロン酸は小腸吸収細胞のモデルである Caco-2 細胞の細胞間隙を透過した。放射性同位体でラベルしたヒアルロン酸をラットに経口投与することによって、膝の放射活性が高まった。ヒト軟骨細胞にヒアルロン酸オリゴを添加したとき、TNF-α及び IL-1β が誘導された。ラット滑膜細胞に TNF-α又は IL-1β を添加したとき、ヒアルロン酸合成酵素のヒアルロナン合成酵素１（Hyaluronan Synthase 1：HAS-1）及び HAS-2 が誘導され、ヒアルロン酸量が増加した。ウマ膝滑膜線維芽細胞にヒアルロン酸を添加すると、PGE2 等の炎症性疼痛物質の産生量が減少した。変形性膝関節症患者の膝関節腔内にヒアルロン酸ナトリウムを注射すると関節液中の PGE2 濃度が低下し、関節痛が低減した。

以上のことから、摂取したヒアルロン酸は、膝へ移行し、膝の滑膜細胞において、サイトカイン産生を誘導することにより、ヒアルロン酸合成酵素を誘導し、再合成されたヒアルロン酸によって PGE2 産生を抑制し、炎症性の痛みを改善することが推察された。また、ヒアルロン酸は腸管の Toll 様受容体（Toll-Like Receptor 4：TLR-4 ）に結合し、サイトカイン抑制シグナル分子（Suppressor Of Cytokine Signaling 3：SOCS3）を介した情報伝達により、IL-10 等の抗炎症物質

の発現を誘導したという最近の報告があり、腸管から吸収されて膝に到達する場合とは別の作用機序によりヒアルロン酸が膝関節痛抑制効果を発揮する可能性も示唆されている。

ii.　皮膚の保湿効果

作用機序は明確になっていない。

膝関節痛改善効果の作用機序に関する説明と同様に、放射性同位体でラベルしたヒアルロン酸をラットに経口投与すると、皮膚の放射活性が高まった。線維芽細胞にヒアルロン酸オリゴを添加するとヒアルロン酸の合成が高まり、ヒアルロン酸は線維芽細胞の増殖を促進した。

以上のことから、摂取したヒアルロン酸は、皮膚に移行し、ヒアルロン酸合成を高めることにより皮膚のヒアルロン酸が水分を保持し、さらに皮膚の細胞増殖を促進することにより皮膚の隙間を埋め、その結果、皮膚からの水分の蒸散を抑えることによって保湿効果を高めるものと推察された。

2.3.6. ビルベリーエキス

2.3.6.1. 評価対象とした機能

今回は、特に毛細血管系の改善が主因と考えられる視機能改善（視力回復、眼精疲労改善）及び血流改善に注目して機能性評価を行った。これは、日本では、ビルベリーエキスを利用する消費者は、視機能改善や血流改善を期待していると思われるためである。

なお、ビルベリーは、日本で栽培され、生の果実またはジャムとして売られているブルーベリーとは異なり、アントシアニン含量が高いミルテイルス節に属する。健康食品で流通しているブルーベリーをうたっている商品のほとんどが、規格化されたビルベリーエキス（アントシアニン 36%、アントシアニジン 25%）を使用しており、海外で販売されている医薬品も同規格のビルベリーエキスを使用していることから、本モデル事業の対象としては、ブルーベリーではなく、ビルベリーエキスに絞り込んだ評価を行った。

2.3.6.2. 検索方法

まず、PubMed 検索を行い、Clinical Trial で絞り込んだ 34 報及び「“case control” OR cohort」で絞り込んだ９報につき不要情報の除外作業を行った。

不要情報の除外作業にあたっては、評価モデル対象の考え方にしたがい、ビルベリー（学名 Vaccinium myrtillus）果実から抽出・精製を行ったアントシアニン 36%またはアントシアニジンとして分析した結果 25%のエキス粉末による試験のみを対象とした。ここで、果実を使用した試験、ジュースを使用した試験、ビルベリー

ではない他の品種のブルーベリーを使用した試験を全て除外した。その結果、ヒト介入試験で絞り込まれたのは 34 報から５報となり、「“case control” OR cohort」で絞り込まれた９報については０報となった。

上記除外作業の結果残った５報における機能の内訳は、視機能が２報、抗腫瘍２報、胃潰瘍１報であった。

PubMed 検索で絞り込んだ５報のうち、視機能に関しては２報と非常に少なかったため、受託者所有文献、欧州植物療法科学協会、「ナチュラル・スタンダードによる有効性評価ハーブ＆サプリメント」 の引用文献、各種総説の引用文献等からヒトを対象とした研究論文の入手を試みた。各文献は 1960～1980 年代と古く、かつ、イタリア文献が多く入手は困難であった。しかも、入手できた文献はイタリア語で読解できないものも多かったが、読解できたものについては評価対象とした。

視機能改善（視力回復、眼精疲労改善）については、ヒト介入試験 13 報を評価対象とした。また、作用機序の説明の補強として、動物試験１報、in vitro 試験２報を対象とした。

血流改善については、ヒト介入試験の３報を評価対象とした。なお、今回対象としない抗腫瘍、抗胃潰瘍に関する３報については除外した。

成分名：	ビルベリーエキス	検索日（yyyy/mm/dd）：	2011/11/25

【一次検索】	成分、学名、素材名など	1,048 報
検索式		
blueberry OR blueberries OR bilberry OR bilberries OR whortleberry OR huckleberry OR ″Vaccinium myrtillus″		

基本絞込み条件（「Limits」など）		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	0	⇒	–
2	Limits "Clinical Trial"	34	⇒	5
3	Limits "RCT" (Randomized Controlled Trial) 除外作業は"Clinical Trial"で実施	17	⇒	–
4	("case control" OR cohort)	9	⇒	0
5	Limits "Review"	55	⇒	–
6	Limits "Animals"	323	⇒	–
7	Limits "In vitro"	18	⇒	–

2.3.6.3. 評価対象とした機能に関する論文の質評価

i. 視機能改善（視力回復、眼精疲労改善）

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報			0 報		
ヒト介入試験	10 報			3 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1：	0報	0報)	(QL1：	0報	1報)
	(QL2：	1報	2報)	(QL2：	0報	0報)
	(QL3：	4報	3報)	(QL3：	2報	0報)
（Unpublished試験： 0 報）						
コホート／症例対照研究	0 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 1 報						
in vitro 試験 2 報						

ii. 血流改善

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報			0 報		
ヒト介入試験	3 報			0 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1：	0報	0報)	(QL1：	0報	0報)
	(QL2：	0報	0報)	(QL2：	0報	0報)
	(QL3：	0報	3報)	(QL3：	0報	0報)
（Unpublished試験： 0 報）						
コホート／症例対照研究	0 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 0 報						
in vitro 試験 0 報						

2.3.6.4. 機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
視機能改善（視力回復、眼精疲労改善）	C	C	B
血流改善	D	C	B

「視機能改善」に関しては、根拠となる論文が少なく、質も低いことから、総合評価はＣとした。

「血流改善」に関しては、肯定的論文が少ないことから、根拠不足として総合評価はＤとした。

今回の論文調査の結果から、有害事象については、特に重篤な報告はなかったが、一部、吐き気、軽度の胃痛が見られた。

2.3.6.5. 作用機序に関する論文の概要のまとめ

i. 視機能改善（視力回復、眼精疲労改善）

作用機序は明確になっていない。

ビルベリーエキスは、ブドウ膜炎モデルマウスを用いた試験の網膜電位図において、炎症によるα波、β波の振幅減衰を抑制し、炎症によるロドプシン量減少及び、シグナル伝達兼転写活性化因子３（Signal Transducers and Activator of Transcription 3：STAT3）、IL-6、核内因子 kB（Nuclear Factor-kappa B：NF-kB）の発現上昇を抑制しており、網膜炎症による視機能改善を確認した。

また、in vitro 試験で、ビルベリーエキスはマウス硝子体の網膜細胞の生存率、レチノールガングリオン細胞（Retinal Ganglion Cell 5：RGC-5）の生存率を、有意に改善したとの報告があり、緑内障の最終病態である網膜神経節細胞死に対する保護作用が確認された。また、マウス硝子体で新生血管の増加を有意に抑制したとの報告がある。

ii. 血流改善

作用機序は明確になっていない。

仮説としては、血小板凝集抑制作用、細胞膜リン脂質の安定化とムコ多糖生成促進による毛細管抵抗性の改善があげられる。ウサギにビルベリーエキスを経口投与しておき、皮膚をクロロホルムで処理し血管透過性を亢進させる試験において、ビルベリーエキスは透過性亢進を抑制した。静脈注射ではあるが、ラットにおけるブラジキニン皮下注射でも同様の効果を認めた。近年、精製アントシアニンを摂取させたヒトを対象とした試験において、アントシアニンは上腕動脈流量依存性拡張を有意に増大させることが示され、アントシアニンは環状グアノシンーリン酸（cyclic Guanosine MonoPhosphate：NO-cGMP）シグナル伝達に関与する可能性が示された。

2.3.7. グルコサミン

2.3.7.1. 評価対象とした機能

1990 年代後半に欧米や日本で関節疾患向けサプリメントとしてマーケットが広

がり今日に至っている。このため、今回は変形性膝関節症の症状改善を評価した。

2.3.7.2. 検索方法

PubMed 検索を基本とした。

「Glucosamine」をキーワードに、Limits 条件として「Meta-Analysis」,「Clinical Trial」,「RCT」,「case control」 OR 「cohort」,「Review」,「Animals」,「in vitro」で絞り込み、次いで以下の Limit 検索を行った。

「Title」

「Title」,「Meta-Analysis」,「humans」,「osteoarthritis」

「Title」,「RCT」,「humans」,「osteoarthritis」

対象論文の比較対象がプラセボではない論文、試験対象が変形性膝関節症ではない論文、投与方法が異なる論文、薬物動態等の論文及び総説は除外した。その結果、メタアナリシス論文が２報、RCT 論文が 11 報抽出された。また、作用機序の説明の補強として、動物試験４報、in vitro 試験が 18 報抽出された。

成分名：	グルコサミン	検索日（yyyy/mm/dd）：	2011/11/11

【一次検索】	成分、学名、素材名など	18,675 件
検索式		
Glucosamine		

基本絞込み条件（「Limits」など）		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	15	⇒	2
2	Limits "Clinical Trial"	275	⇒	–
3	Limits "RCT" (Randomized Controlled Trial)	184	⇒	11
4	("case control" OR cohort)	48	⇒	–
5	Limits "Review"	688	⇒	–
6	Limits "Animals"	8,921	⇒	4
7	Limits "In Vitro"	799	⇒	18

2.3.7.3. 評価対象とした機能に関する論文の質評価

i. 変形性膝関節症の症状改善

論文調査の結果は以下のとおりであった。

最新の 2010 年のメタアナリシスが２報あったが、各々引用されている RCT 論文が、７報及び２報と文献が少ないため、今回は、グルコサミン単独の RCT 論文を中心に調査することとした。したがって、メタアナリシスは評価対象とせず、参考とした。

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	2 報			0 報		
ヒト介入試験	7 報			4 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1 :	4報	-)	(QL1 :	1報	-)
	(QL2 :	3報	-)	(QL2 :	3報	-)
	(QL3 :	0報	-)	(QL3 :	0報	-)
（Unpublished試験:	－ 報）					
コホート／症例対照研究	2 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験	4 報					
in vitro 試験	18 報					

※〔－〕:今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

2.3.7.4. 機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
変形性膝関節症の症状改善	B	A	B

肯定的論文は多いが、否定的論文も見受けられ、一貫性が十分ではないと評価し、総合評価はＢとした。

今回の論文調査の結果から、有害事象については、変形性膝関節症患者にグルコサミン硫酸塩を 1.5g/日、３年間投与した７つの臨床試験において、一過性の腹痛、下痢等の消化器症状が見られた。しかし、試験群とプラセボ群間で差はなく、両群における臨床検査値にも差は認められていないことから、グルコサミン投与による影響ではないと考えられている。その他、特に、重篤な報告はなかった。

2.3.7.5. 作用機序に関する論文の概要のまとめ

作用機序は部分的に明確になっている。

グルコサミンは生体成分としてグリコサミノグリカンの構成糖であり、プロテオグリカンとしてヒアルロン酸やヘパリンといった集合体を形成することにより、結合組織や軟骨等でコラーゲン線維や水分等と組み合って各器官の強度、柔軟性や弾力性に寄与している。

グルコサミンの主たる作用は変形性膝関節症の典型的症状である疼痛の軽減、及び関節機能の改善とされ、様々な研究より、作用機序は、①抗炎症作用、②軟骨成分プロテオグリカンの合成促進と分解抑制、③滑液中のヒアルロン酸の生成促進にあると考えられている。以下にその詳細を述べる。

i. 抗炎症作用

- NF-κB 活性化阻害（リン酸化阻害）による炎症性サイトカイン産生抑制作用
- p38 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（p38 Mitogen-Activated Protein Kinase：p38MAPK）のリン酸化、アクチン重合、接着分子の発現等を抑制することにより、好中球の内皮細胞への接着、遊走、貪食阻害、活性酸素産生、顆粒酵素の細胞外放出等を阻害する
- カラギーナンやブラジキニン、ホルマリン等の投与による動物の炎症モデルにおいて、スーパーオキシドディスムターゼ（Superoxide dismutase：SOD）産生量増加と肝リソソーム酵素の活性化により、各種炎症と炎症メディエーターを有意に低減する
- IL-1βの刺激によって起こる p38MAPK のリン酸化をはじめ、一酸化窒素、プロスタグランジンＥ２の産生を抑制する
- NF-κB 下流の転写因子 低酸素誘導因子２α（Hypoxia-Inducible Factor 2α：HIF2A）は変形性膝関節症の発症因子とされており、NF-kB 活性化を抑制（リン酸化抑制）することにより変形性膝関節症の発症を抑制する

ii. 軟骨成分プロテオグリカンの合成促進と分解抑制

多数の細胞実験や異なる動物種を用いた多数の動物実験では、全ての結果がグルコサミンによるプロテオグリカン産生誘導を裏付ける結果にはなっていないものの、多数の実験においてグルコサミンがグリコサミノグルカンやプロテオグリカン等の軟骨成分を増加させる作用機序があることが示唆されている。

一方、軟骨分解については、軟骨タンパク分解酵素の伝令リボ核酸（messenger RiboNucleic Acid：mRNA）発現及び活性をグルコサミンが抑制するとする多数の報告がある。動物実験においても軟骨分解マーカーの血清レベルがグルコサミンによって低下することから、グルコサミンが軟骨分解抑制作用を有することが示さ

れている。

iii.　　滑液中のヒアルロン酸の生成促進

ヒトの滑膜細胞株にグルコサミンを添加すると、濃度依存的にヒアルロン酸合成が高まることが知られている。

2.3.8. 分枝鎖アミノ酸（BCAA）

2.3.8.1. 評価対象とした機能

今回は、食品として評価された論文の検索を行い、結果を分類することにより、筋タンパク質の合成促進・分解抑制、運動により生じる筋損傷・筋肉痛の軽減、運動による疲労の軽減の３機能を評価した。これらの機能は、BCAA が一般的に用いられているスポーツサプリメントにおいて、使用時に期待される効果と合致している。

2.3.8.2. 検索方法

PubMed により、次頁に示す検索式を用いて一次検索を行った。次の３つの調査対象要件を全て満たすものを調査対象論文とした。

調査対象要件

- BCAA ３種（バリン、ロイシン、イソロイシン）がアミノ酸の形態でともに投与されていること
- BCAA 以外のアミノ酸（タンパク態含む）が被験物に入っていないこと
- 医薬用途（肝不全の治療、周術期の栄養管理等）ではないこと

成分名：	BCAA	検索日（yyyy/mm/dd）：	2011/11/10

【一次検索】	成分、学名、素材名など	2,846 報

検索式

((″branched chain amino acids″[Title/Abstract] OR ″branched chain amino acid″[Title/Abstract] OR BCAA*[Title/Abstract] OR leucine[Title/Abstract] OR valine[Title/Abstract] OR isoleucine[Title/Abstract]) AND ((″Amino Acids/administration and dosage″[Majr] OR ″Amino Acids/adverse effects″[Majr] OR ″Amino Acids/drug effects″[Majr] OR ″Amino Acids/pharmacokinetics″[Majr] OR ″Amino Acids/pharmacology″[Majr] OR ″Amino Acids/poisoning″[Majr] OR ″Amino Acids/therapeutic use″[Majr] OR ″Amino Acids/toxicity″[Majr]) OR (″Amino Acids, Branched-Chain/administration and dosage″[Majr] OR ″Amino Acids, Branched-Chain/adverse effects″[Majr] OR ″Amino Acids, Branched-Chain/pharmacokinetics″[Majr] OR ″Amino Acids, Branched-Chain/pharmacology″[Majr] OR ″Amino Acids, Branched-Chain/therapeutic use″[Majr] OR ″Amino Acids, Branched-Chain/toxicity″[Majr]) OR (″Leucine/administration and dosage″[Majr] OR ″Leucine/adverse effects″[Majr] OR ″Leucine/pharmacokinetics″[Majr] OR ″Leucine/pharmacology″[Majr] OR ″Leucine/therapeutic use″[Majr] OR ″Leucine/toxicity″[Majr])

OR (″Valine/administration and dosage″[Majr] OR ″Valine/adverse effects″[Majr] OR ″Valine/pharmacokinetics″[Majr] OR ″Valine/pharmacology″[Majr] OR ″Valine/poisoning″[Majr] OR ″Valine/therapeutic use″[Majr] OR ″Valine/toxicity″[Majr]) OR (″Isoleucine/administration and dosage″[Majr] OR ″Isoleucine/adverse effects″[Majr] OR ″Isoleucine/pharmacokinetics″[Majr] OR ″Isoleucine/pharmacology″[Majr] OR ″Isoleucine/therapeutic use″[Majr] OR ″Isoleucine/toxicity″[Majr]))) NOT ((″Amino Acids/analogs and derivatives″[Majr] OR ″Leucine/analogs and derivatives″[Majr] OR ″Valine/analogs and derivatives″[Majr] OR ″Isoleucine/analogs and derivatives″[Majr]) OR (″Amino Acids/genetics″[Majr] OR ″Amino Acids, Branched-Chain/genetics″[Majr] OR ″Leucine/genetics″[Majr] OR ″Valine/genetics″[Majr] OR ″Isoleucine/genetics″[Majr]))

基本絞込み条件（「Limits」など）		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits: Meta-Analysis	4	⇒	―
2	Limits: Randomized Controlled Trial	256	⇒	―
3	Limits: Clinical Trial	360	⇒	―
4	Limits: Humans	1,083	⇒	―
5	Limits: Animals	1,565	⇒	―
6	Limits: In Vitro	192	⇒	―
7	Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial	349	⇒	33
8	上記Limitsにより除外された文献のうち、ヒト研究であり調査対象であるもの1件あり	33	⇒	34

一次検索の結果、該当論文は 2,846 報であった。Limits 機能によりヒトを対象とした研究に絞込んだところ、349 報が抽出された。これらのうち、要旨あるいは本文により調査対象であることが確認されたものは 33 報であった。またLimits 機能により除外された論文の中に、調査対象とすべき論文が１報存在することが確認されたため、あわせて 34 報を調査対象論文とした。調査対象とすべき論文１報が、Limits 機能により除外された理由は、当該論文はヒトを対象とした研究であるにもかかわらず、PubMed の当該論文のデータに”Clinical Trial”が付与されていないためであった。

調査対象論文 34 報のうち、「筋タンパク質の合成促進・分解抑制」に関するものは８報（うち１報は、QL4 であったため評価対象外とした）、「運動により生じる筋損傷・筋肉痛の軽減」に関するものが５報、「運動による疲労の軽減」に関するものが 13 報であった。残る８報は主要な機能ではない等の理由により、今回の評価対象外とした。

Limits 機能により抽出された 349 報のうち、除外された 316 報についての主な除外理由は以下のとおりである。

- 周術期の栄養・輸液などに関するもの（医薬用途 79 報）
- 肝不全・肝臓病の治療に関するもの（医薬用途 73 報）
- タンパク質アミノ酸の代謝動態測定のため、同位体標識ロイシンをトレーサーとして使用したもの（68 報）
- BCAA 以外のアミノ酸あるいはタンパク質がともに投与されているもの（32 報）
- BCAA３種がともに投与されていないもの（10 報）
- その他（54 報）

2.3.8.3. 評価対象とした機能に関する論文の質評価

i. 筋タンパク質の合成促進・分解抑制

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報			0 報		
ヒト介入試験	7 報			0 報		
	RCT	RCT以外		RCT	RCT以外	
(QL1 :	4報	0報)	(QL1 :	0報	0報)	
(QL2 :	3報	0報)	(QL2 :	0報	0報)	
(QL3 :	0報	0報)	(QL3 :	0報	0報)	
（Unpublished試験： 0 報）						
コホート／症例対照研究	0 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 1 報						
in vitro 試験 0 報						

ii. 運動により生じる筋損傷・筋肉痛の軽減

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報			0 報		
ヒト介入試験	5 報			0 報		
	RCT	RCT以外		RCT	RCT以外	
(QL1 :	3報	0報)	(QL1 :	0報	0報)	
(QL2 :	2報	0報)	(QL2 :	0報	0報)	
(QL3 :	0報	0報)	(QL3 :	0報	0報)	
（Unpublished試験： 0 報）						
コホート／症例対照研究	0 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 0 報						
in vitro 試験 1 報						

iii.　　運動による疲労の軽減

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0　報			0　報		
ヒト介入試験	7　報			6　報		
	RCT	RCT以外		RCT	RCT以外	
	(QL1 :	1報	0報)	(QL1 :	3報	0報)
	(QL2 :	5報	0報)	(QL2 :	2報	0報)
	(QL3 :	0報	1報)	(QL3 :	0報	1報)
（Unpublished試験:　0　報）						
コホート／症例対照研究	0　報			0　報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験　1　報						
in vitro 試験　0　報						

2.3.8.4. 機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
筋タンパク質の合成促進・分解抑制	B	A	A
運動により生じる筋損傷・筋肉痛の軽減	B	B	A
運動による疲労の軽減	C	B	C

「筋タンパク質の合成促進・分解抑制」に関しては、肯定的論文の２報は、経口摂取ではなく静脈投与であること、試験のｎ数が少ないとの指摘があり、総合評価はＢとした。

「運動により生じる筋損傷・筋肉痛の軽減」と「運動による疲労の軽減」に関しての総合評価は、それぞれＢ、Ｃとした。

今回の論文調査の結果から、有害事象については、感染症（BCAA、プラセボ群各１名）、足首ねんざ（BCAA 群１名）のため試験中止とした被験者について記述のある論文が１報あったが、BCAA 摂取が原因とは特定されていなかった。また、胃腸障害（１名）、背中に違和感（１名）のため、試験（運動中）を中止したと記述した論文が１報あったが、BCAA 摂取が原因とは特定されていなかった。

その他の文献においては、有害事象に関する記述はなかった。

2.3.8.5. 作用機序に関する論文の概要のまとめ

i. 筋タンパク質の合成促進・分解抑制

BCAA はラパマイシンの哺乳類標的（mammalian Target Of Rapamycin：mTOR）を介した一連のタンパク質合成促進経路の活性化が作用機序として説明されており、例えば動物試験において、BCAA 投与後、mTOR シグナル下流の真核生物翻訳開始因子４結合タンパク質１（Eukaryotic initiation factor 4-Binding Protein 1：4E-BP1)、70-kDa リボソームタンパク質Ｓ６(70-kDa ribosomal protein S6：p70S6)キナーゼのリン酸化亢進が確認されている。今回の調査論文においても、ヒトに対して BCAA 投与後の筋生検において p70S6 キナーゼリン酸化亢進が確認されている。

ii. 運動により生じる筋損傷・筋肉痛の軽減

作用機序は明確になっていない。

BCAA 摂取による、筋損傷に対する効果ならびに作用機序に関するレビューでは、BCAA はタンパク質の合成促進・分解抑制作用を通じて、運動によって生じる筋損傷の抑制や、損傷した筋肉の回復を促進すると考察されている。しかし、筋肉痛が生じる原因等の未解明の部分もあり、さらなる検討が必要とされている。

iii. 運動による疲労の軽減

作用機序は明確になっていない。

BCAA の代謝酵素は筋肉中に多いことが知られている。運動時にはグリコーゲンの他に BCAA も筋肉のエネルギー源として利用される。すなわち、運動時にあらかじめ BCAA を摂取することにより、エネルギーの枯渇を防ぎ、疲労感の軽減につながると考えられる。

また、他の作用機序として、BCAA の補給による脳内のトリプトファンやセロトニン代謝への関与が考えられる。ラットに対して BCAA を腹腔内投与後に運動を行わせた場合、プラセボ投与後と比較して運動持続時間の有意な延長と、脳内のトリプトファンや５-ヒドロキシトリプトファン（5-HydroxyTryptphan：5-HTP ）の濃度の有意な減少が認められた。このことから、BCAA 摂取による運動疲労軽減の作用機序に、脳内のトリプトファンやセロトニンの抑制が関与する可能性が示唆された。

2.3.9. イチョウ葉エキス

2.3.9.1. 評価対象とした機能

調査検証されている機能は非常に多岐にわたっており、今回全ての機能について調査するのは非常に困難であった。このため、今回は多様な疾患の改善に作用

機序としても密接に関わりをもつ血流改善と、論文数が豊富でかつ消費者の期待が大きい認知機能改善の２機能を評価した。

2.3.9.2. 検索方法

PubMed を用い、以下のとおりに検索した。

成分名：	イチョウ葉エキス	検索日（yyyy/mm/dd）：	2011/9/8

【一次検索】	成分、学名、素材名など	16,320 報
検索式		
ginkgo OR gingko OR fossil OR maidenhair OR bai gou OR yinh sing		

基本絞込み条件（「Limits」など）		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	35	⇒	8
2	Limits "Clinical Trial"	330	⇒	－
3	Limits "RCT" (Randomized Controlled Trial)	229	⇒	81
4	("case control" OR cohort)	105	⇒	－
5	Limits "Review"	1,618	⇒	－
6	Limits "Animals"	8,122	⇒	－
7	Limits "In vitro"	124	⇒	－

検索論文の選定条件としては、基本的に以下の除外条件に基づき選定を実施した。

・イチョウ葉エキスを試験に用いていないもの
・イチョウ葉エキスを経口服用していないもの
・イチョウ葉エキスを配合した複合剤を用いたもの
・イチョウ葉エキスと医薬品との併用試験
・RCT 以外は除外（ただし、Meta-Analysis は参考として残す）
・対象機能を扱っていないもの

選定結果の論文数は以下のとおりである。

・Meta-Analysis　８報
・RCT　81 報

さらに、今回の評価調査の対象とした機能に関する論文に絞り込むと以下のとおりとなった。

〔血流改善〕

・Meta-Analysis：　１報
・RCT：　16 報

〔認知機能改善〕

・Meta-Analysis：　３報
・RCT：　32 報

・Review：　　２報
・Animals：　　１報

以上のことからMeta-Analysisが少ないため、本モデル事業ではRCTを中心に調査を行った。

2.3.9.3. 評価対象とした機能に関する論文の質評価

i.　　血流改善

	肯定的なもの		否定的なもの	
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報		1 報	
ヒト介入試験	10 報		6 報	
	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
	(QL1： 5報	-)	(QL1： 2報	-)
	(QL2： 5報	-)	(QL2： 4報	-)
	(QL3： 0報	-)	(QL3： 0報	-)
(Unpublished試験： − 報)				
コホート／症例対照研究	− 報		− 報	
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの				
動物試験 − 報				
in vitro 試験 − 報				

※〔－〕：今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

ii.　　認知機能改善

	肯定的なもの		否定的なもの	
メタアナリシス/システマティックレビュー	2 報		1 報	
ヒト介入試験	23 報		9 報	
	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
	(QL1： 18報	-)	(QL1： 5報	-)
	(QL2： 5報	-)	(QL2： 4報	-)
	(QL3： 0報	-)	(QL3： 0報	-)
(Unpublished試験： − 報)				
コホート／症例対照研究	− 報		− 報	
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの				
動物試験 1 報				
in vitro 試験 − 報				
総説 2 報				

※〔－〕：今回の調査では検索対象とせず、評価しなかった。

2.3.9.4. 機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
血流改善	C	A	B
認知機能改善	B	A	B

「血流改善効果」に関し、2010 年発表の否定的メタアナリシス論文を重視して一貫性が低いと判断し、総合評価はCとした。

「認知機能改善」に関しては、総合評価はBとした。

今回の論文調査の結果から、有害事象については、むかつき、胃腸障害、血尿、頭痛等が見られたが、イチョウ葉エキスに起因する重篤な有害事象はなかった。また、有害事象の発生率も低く、プラセボ群に比しても有意差はなかった。

2.3.9.5. 作用機序に関する論文の概要のまとめ

作用機序は明確になっていない。

イチョウ葉エキスは、植物抽出エキスであるために多成分の混合物として構成されており、個々の成分の詳細な作用機序は、未解明な部分が多い。したがって、分子レベルの作用機序を挙げて、ヒトでの生理活性の作用機序として説明することはできない。ここでは、ヒトや動物実験の結果、エキスとしての作用機序と考えられることを以下に挙げる。これらの複数の作用機序によって総合的に有効性が発現すると考えられる。

i. 血流改善

血管拡張作用、赤血球の変形能向上作用、血小板凝集抑制作用、血球成分の血管壁への付着抑制作用が主要な作用機序と考えられる。

- 血管拡張作用：前腕血流・静脈容量・血圧の測定による前腕血管抵抗性の低下が有意であることより、イチョウ葉エキスに血管拡張作用があることが報告されている。
- 赤血球の変形能向上作用：血液流動性、ヘマトクリット値、赤血球の硬直性では有意差が認められなかったものの、赤血球集合体数の減少、赤血球速度（微小血液循環量）の増加が有意であることより、イチョウ葉エキスに赤血球変形

能の向上作用があることが示唆されている。

- 血小板凝集抑制作用：ギンコライドとビロバライドによる血小板凝集因子（Platelet-Activating Factor：PAF）阻害活性が知られている。
- 血球成分の血管壁への付着抑制作用：フリーラジカルによって活性化された多型核白血球が、ヒト臍帯静脈内皮細胞に接着するのを、ドイツコミッションEの規定する標準化エキスEGb761が抑制することや、NO 産生を介して血管内皮細胞の攣宿を抑制すること等も、イチョウ葉エキスが血管内皮に直接作用して、血流改善をもたらす作用機序と考えられる。

ii. 認知機能改善

イチョウ葉エキスの認知機能改善効果は、脳血管血流改善作用、神経細胞増殖作用、神経細胞の代謝及び機能の活性化による各種イベントによってもたらされると考えられる。

- 脳血管血流改善作用：血流改善の項で述べた内容と同様の作用機序と考えられる。
- 神経細胞増殖作用：イチョウ葉エキスがアルツハイマーモデルマウスの海馬歯状回において、cAMP エレメント総合蛋白質のリン酸化を介して神経細胞の増殖を促したことが報告されている。また、ヒトを対象とした試験では、定常状態視覚誘発電位を用いた試験でイチョウ葉エキスがコリン作動性系に働くと推察できる結果が報告されている。
- 神経細胞の代謝及び感受性向上による各種イベント：イチョウ葉エキスに含まれる各種フラボノイド類により、活性酸素消去作用、ラット脳グルコース取り込み及び消費増加作用、大脳皮質でのノルアドレナリン代謝回転亢進作用、神経伝達物質カテコールアミンの放出促進作用等が示されており、これらの作用が認知機能改善につながる要素作用として報告されている。

さらにマイクロアレイを用いた遺伝子レベルでの解析では、海馬においてイチョウ葉エキスによるトランスサイレチン遺伝子発現の増大が確認されており、作用機序との関連が考察されている。

このようにイチョウ葉エキスには、脳神経組織に対する多くの作用が報告されており、これらが複合的に作用していると考えられる。

2.3.10. ノコギリヤシ

2.3.10.1.評価対象とした機能

ヨーロッパでは軽度から中程度の良性前立腺肥大による排尿障害の改善薬とし

て古くから使用されており、ノコギリヤシ果実及びエキスの規格基準や利用法が確立している。我が国においても、いわゆる健康食品として 1990 年代に販売が開始されて以来、前立腺領域の製品がなかったことや、高齢化による潜在需要の増大によりその認知度と普及が進んでいる。こうした国内外の状況から、対象機能を「軽度から中程度の良性前立腺肥大にともなう頻尿、排尿障害の改善」とした。

2.3.10.2.検索方法

PubMed と JDreamⅡを用いて検索を行った。

PubMed では「saw palmetto」と「serenoa」による検索で 365 報がヒットした。これらに以下の Limits による絞り込みを行った。

成分名:	ノコギリヤシ	検索日(yyyy/mm/dd):	2011/10/15

【一次検索】	成分、学名、素材名など	365 件
検索式		(公定書に記載されている一般名、学名を使用)
Saw Palmetto or Serenoa		

基本絞込み条件(「Limits」など)		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	9	⇒	4
2	Limits "Clinical Trial" RCT53報含む,Review1報含む	72	⇒	24
3	Limits "RCT" (Randomized Controlled Trial)	53	⇒	22
4	("case control" OR cohort)	0	⇒	–
5	Limits "Review" 2000年以降でsytematic 以外を除外	84	⇒	2
6	Limits "Animals" 2000年以降 (3報Review, 1報In vitroに重複)	51	⇒	5
7	Limits "In Vitro" (Animalから3報追加)	9	⇒	4

JDreamⅡでは PubMed と同じキーワードで検索し、121 報がヒットした。その結果、ヒト試験に関する論文はほとんど PubMed と重複していたが、新たに２件の日本人でのヒト試験報告を見出した。ただし、これらは Unpublished 試験のためエビデンスシートには反映せず参考とした。

最終的に以下の論文を調査対象とした。

・ Meta-Analysis

ハーブ総論、同著者による更新文献を除外し、４報を選択した。

・ Clinical Trial (RCT 含む)

複合製剤による研究、良性前立腺肥大を伴う排尿障害以外の症例に関するものや今回対象としなかった機能についての論文を除外し、24 報とした（上表の基本絞り込み条件２)。

・ その他

類似の報告を除外した結果、2000 年以降のシステマティックレビューを２報、2000 年以降の動物試験を５報抽出した（１報は in vitro 試験と重複)。また、

in vitro 試験を４報抽出した。

なお、Meta-Analysis ４報と Review で見出されたシステマティックレビュー２報を併せ、メタアナリシス/システマティックレビューは６報となった。

2.3.10.3.評価対象とした機能に関する論文の質評価

i.　　軽度から中程度の良性前立腺肥大にともなう頻尿、排尿障害の改善

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	5 報			1 報		
ヒト介入試験	19 報			5 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1：	9報	0報)	(QL1：	4報	0報)
	(QL2：	4報	1報)	(QL2：	1報	0報)
	(QL3：	4報	1報)	(QL3：	0報	0報)
（Unpublished試験：合計 2 報	1報			1報)		
コホート／症例対照研究	0 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 5 報	（1報は、*in vitro* 試験と重複）					
in vitro 試験 4 報						

2.3.10.4.機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
軽度から中程度の良性前立腺肥大にともなう頻尿、排尿障害の改善	B	A	B

「軽度から中程度の良性前立腺肥大にともなう頻尿、排尿障害の改善」に関しては、一貫性が弱いことから総合評価はＢとした。

今回の論文調査の結果から、有害事象については、因果関係の記載はなかったが、重篤なものとして、循環器疾患、外科手術、消化管出血、メラノーマ、急性尿閉塞、腹痛があった。その他、胃腸障害の報告が多く、頭痛、高血圧、鼻炎、疲労感、無力感、尿路感染、膀胱炎、心悸亢進、低血圧、尿閉、関節痛、筋肉痛、PSA の上昇、陰茎違和感、光過敏症、めまい、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（Glutamate Oxaloacetate Transaminase：GOT）値の上昇等の記載があ

った。

2.3.10.5.作用機序に関する論文の概要のまとめ

作用機序は部分的に解明されている。

良性前立腺肥大による頻尿、排尿障害改善の主な作用機序は以下の３つが考えられており、ヒト介入試験、動物試験及び in vitro 試験でこれらの作用機序を検証した報告及びその他の作用の報告がある。

i.　５α還元酵素阻害作用

５α還元酵素阻害により前立腺細胞質に取り込まれたテストステロンから活性型男性ホルモンであるジヒドロテストステロンへの変換を防ぎ、前立腺細胞の増殖を抑える。

ii.　抗アドレナリン作用

尿道や前立腺のα１アドレナリン受容体を遮断することにより、膀胱頚部と前立腺の平滑筋が弛緩し、前立腺肥大に伴う排尿障害を改善する。

iii.　抗細胞増殖作用

前立腺細胞の細胞内核膜に選択的に作用し、アポトーシスの増大をもたらす。

2.3.11. ラクトフェリン

2.3.11.1.評価対象とした機能

ラクトフェリン（Lactoferrin：LF）は母乳、特に初乳、涙や唾液等の外分泌液や血液に含まれることより、本来の機能は「感染防御」や「免疫調節機能の向上」と考えられるため、この２つの機能を評価した。なお、免疫を介した作用は、外部の病原体に対しては「感染防御」に、それ以外については「免疫調節機能の向上」に分けた。また、近年、注目されている機能として「脂質代謝改善」についても評価した。

2.3.11.2.検索方法

PubMed を用いて検索を行った。

成分名：	lactoferrin	検索日(yyyy/mm/dd)：	2011/9/10

【一次検索】	成分、学名、素材名など	6,029 報
検索式		
lactoferrin		

基本絞込み条件(「Limits」など)		不要情報の除外作業 前		後
1	Limits "Meta-Analysis"	2	⇒	2
2	Limits "Clinical Trial"	200	⇒	27
3	Limits "RCT" (Randomized Controlled Trial)	121	⇒	－
4	("case control" OR cohort)	68	⇒	9
5	Limits "Review"	550	⇒	－
6	Limits "Animals"	2,473	⇒	25
7	Limits "In Vitro"	193	⇒	12

Clinical Trial 200 報について、まず、ヒト介入試験以外の 156 報を除外した。さらに、残り 44 報について、今回の対象とした機能である「感染防御」、「免疫調節機能の向上」、「脂質代謝改善」以外の 17 報を除外し、最終的に 27 報に絞り込んだ。

その結果、「感染防御」については、メタアナリシス２報とヒト介入試験 17 報及び本検索に入らなかった日本語論文１報（プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験）を追加して計 18 報、「免疫調節機能の向上」については、ヒト介入試験８報、「脂質代謝改善」については、ヒト介入試験２報となった。

case control OR cohort については、「感染防御」で６報、「脂質代謝改善」３報となった。

動物試験については、作用機序の参考として、「感染防御」で 15 報、「免疫調節機能の向上」で６報、「脂質代謝改善」で４報選択した。

in vitro 試験については、同じく作用機序の参考として、「感染防御」で９報、「免疫調節機能の向上」で１報、「脂質代謝改善」で２報選択した。

2.3.11.3.評価対象とした機能に関する論文の質評価

i.　感染防御

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	2 報			0 報		
ヒト介入試験	15 報			3 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1 :	3報	0報)	(QL1 :	0報	0報)
	(QL2 :	9報	1報)	(QL2 :	2報	0報)
	(QL3 :	1報	1報)	(QL3 :	1報	0報)
（Unpublished試験: 0 報）						
コホート／症例対照研究	6 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 15 報						
in vitro 試験 9 報						

ii.　免疫調節機能の向上

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0 報			0 報		
ヒト介入試験	8 報			0 報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1 :	1報	0報)	(QL1 :	0報	0報)
	(QL2 :	4報	0報)	(QL2 :	0報	0報)
	(QL3 :	0報	3報)	(QL3 :	0報	0報)
（Unpublished試験: 0 報）						
コホート／症例対照研究	0 報			0 報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験 6 報						
in vitro 試験 1 報						

iii.　　脂質代謝改善

	肯定的なもの			否定的なもの		
メタアナリシス/システマティックレビュー	0　報			0　報		
ヒト介入試験	2　報			0　報		
		RCT	RCT以外		RCT	RCT以外
	(QL1 :	2報	0報)	(QL1 :	0報	0報)
	(QL2 :	0報	0報)	(QL2 :	0報	0報)
	(QL3 :	0報	0報)	(QL3 :	0報	0報)
（Unpublished試験:　0　報）						
コホート／症例対照研究	3　報			0　報		
作用機序、ヒト試験で確認された効果、食経験情報から推定される機能の確認・補強が出来たもの						
動物試験　4　報						
in vitro 試験　2　報						

2.3.11.4.機能性の評価結果

機能	パネル評価	チーム評価	
	総合評価	研究のタイプ、質、数	一貫性
感染防御	B	A・B	B
免疫調節機能の向上	B	B	A
脂質代謝改善	D	B	B

「感染防御」と「免疫調節機能の向上」に関しては、総合評価はそれぞれBとした。

「脂質代謝改善」に関しては、脂質代謝改善を示すデータが不明確であること、また、研究の歴史が浅いために否定的論文がないことは、効果の信頼性を高めるものではないと評価し、総合評価はDとなった。

また、今回の論文調査の結果から、有害事象については、特に報告がなかった。

2.3.11.5.作用機序に関する論文の概要のまとめ

i.　　感染防御

作用機序は部分的に解明されている。

ヒト介入試験で示されたLFの感染防御効果のいくつか（胃感染症、腸感染症、敗血症、呼吸器感染症、皮膚感染症）は動物試験においてその有効性や免疫調節を

介した作用機序が報告されている。感染防御効果は、LF の形でも、またラクトフェリシン等の消化ペプチドの形でも発揮されるものと考えられる。in vitro 試験については膨大な論文報告のうちの一部を引用したが、口腔感染症も含んだこれらの感染原因菌に対する LF の抗菌作用やその作用機序、細胞への付着や病原因子の阻害作用等の研究結果が発表されている。

ii.　免疫調節機能の向上

作用機序は部分的に解明されている。

動物試験等によって、LF の免疫調節作用機序が明らかにされている。大腸ポリープ進展抑制や抗癌作用の作用機序のひとつとしては、ナチュラルキラー細胞（Natural Killer cell：NK 細胞）や Th１型免疫の活性化が考えられている。動物試験においても異常腺窩巣の減少や腫瘍量減少が NK 細胞活性化によるものであることが明らかとなっている。さらに、NK 細胞数の増加は、IL-18 の産生増加を介することや､NK 細胞の活性化が I 型 IFNs の産生増加を介することも報告されている。また、LF の経口投与により TNF-αや IL-6 の産生が抑制されることが、動物試験により明らかとなっており、これらの作用が炎症状態改善の作用機序のひとつと考えられる。

近年、LF レセプターについても明らかになりつつあり、さらに、in vitro 試験では､LF が DNA に配列特異的に直接結合し、転写を制御することも報告される等、さらに詳細な作用機序に関する研究が進められているところである。

iii.　脂質代謝改善

作用機序は部分的に解明されている。

LF の脂質代謝改善に関する作用機序として、動物試験では血中脂質・肝臓脂質の減少作用が報告されている。in vitro 試験では、前駆脂肪細胞を用いた検討により、LF の脂肪合成抑制作用が複数報告されている。ラットを用いた検討により経口摂取した LF が内臓脂肪に到達することも報告され、LF が直接脂肪細胞に作用している可能性が考えられる。また、ペプシンで分解された LF は脂肪細胞への作用が消失することから、腸溶加工を行った方が効果が高いことが示唆されている。

2.4. 諸外国等における 11 成分の機能性表示の実態

食品カテゴリーにおいて調査対象成分の機能性表示が認められているのは、次頁の表のとおり､米国、韓国、中国、カナダの４か国であった。表示できる機能は国により異なる。米国では、QHC にてセレンと n-３系脂肪酸の疾病リスク低減表示が認められており、ルテインとグルコサミンの疾病リスク低減表示は却下されている。韓国では BCAA とラクトフェリンを除く９成分、中国ではヒアルロン酸、

BCAA、ノコギリヤシを除く８成分、カナダではセレンと DHA の表示が認められている。EU では現在、機能性表示を認める原料のポジティブリストを策定中である。

表　調査対象成分の表示認定状況と１日摂取目安量（規定値もしくは表示値）

成分名	米国 QHC の規定	EU （2012 年 2 月現在、立法手続中）	韓国		中国 保健食品 表示値（*4）	カナダ
			公典掲載	個別審査によるランキング評価(*1)		
	規定値			個別に認められた表示値		規定値
セレン	○ （Low Level） 14-400μg ある種の癌のリスク低減	（○）（*1） 正常な精子形成 正常な毛髪の維持 正常な爪の維持 免疫システムの正常な機能 正常な甲状腺機能 酸化ストレスからの細胞保護	○ 15-135μg 有害酸素から細胞を保護		○ 9.54-72.72μg 免疫力の増強 セレンの補充	○ 2.5μg 以上 酸化ストレスを防御するタンパク質の形成に関与する食事性抗酸化物質
n-3 系脂肪酸	○ (Moderate Level) EPA/DHA：上限 2g （≦1g 推奨） 冠動脈疾患のリスク低減	（○） EPA/DHA： 250mg(*2) 心臓の正常な機能	○ EPA/DHA： 0.5-2g 血中中性脂肪の改善 血行改善		－(*5)	－
		（○） DHA：250mg (*2) 正常な脳機能の維持 正常な視力の維持	－		○ DHA：0.13g 記憶力改善の補助	○ DHA:上・下限値設定なし 脳・目・神経の正常な発達 （主に 2 歳未満）
		（○） ALA：2g (*3) 正常な血中コレステロールレベルの維持	－		○ ALA： 0.207-1.126g 血中脂質低下の補助	－
ルテイン	× （加齢性黄斑変性症、白内障のリスク低減表示に対し）	□	○ 10-20mg 黄斑色素密度を維持		○ 7.84mg 眼精疲労の緩和	－
コエンザイム Q10	－	×	○ 90-100mg 抗酸化作用の助け 血圧の高い人の助け		○ 27.5-53mg 免疫力の増強 抗酸化作用	－
ヒアルロン酸	－	×		○レベルⅡ (Probable) 肌の保湿	－(*5)	－
ビルベリーエキス	－	□		○レベルⅡ (Probable) 眼の疲れ改善	19.88-312mg 眼精疲労の緩和 抗酸化作用 免疫力の増強	－

グルコサミン	× （骨関節炎、関節・軟骨の変性のリスク低減表示に対し）	□	○ 1.5-2g 関節や軟骨の健康		0.7-1.32g 免疫力の増加 骨密度の増加	－
BCAA	－	×	－		－(*5)	－
イチョウ葉エキス	－	□		○ レベル II(Probable) 成人の記憶力改善 血行改善	29.4-211.2mg 血中コレステロール低下の補助 便通の改善 免疫力の増強	－
ノコギリヤシ	－	□	○ 70-115mg （ラウリル酸として） 前立腺の健康維持		－(*5)	－
ラクトフェリン	－	×	－		48.2-130.8mg 免疫力の増加 貧血の改善	－

*1：当該成分を 8.25μg/100g or 100ml 以上含む食品で表示可能
*2：当該成分を 40mg/100g or 100kcal 以上含む食品で表示可能
*3：当該成分を 0.3g/100g or 100kcal 以上含む食品で表示可能
*4：代表的な保健食品（数種類）における表示値
*5：保健食品申請時には情報が公開されないため、申請がないのか、申請後の不許可かは不明

○：認定　×：却下　－：未評価 又は 評価されているか不明
□：評価保留中（EFSA による評価は 1 申請につき 1 表示（クレーム）の対応であり、複数の表示が申請されている場合は一部の申請に対し否定的結果が出されても他の申請の評価が保留中であるものについては EFSA の最終評価結果とは言えないため、「評価保留中」としている。

一方、食品カテゴリーにおいて、調査対象成分の機能性表示が認められていないのは、オーストラリア・ニュージーランドの２か国であった。

オーストラリアとニュージーランドでは、健康強調表示を認める範囲を拡大させる新制度を検討中である。カナダでは医薬品カテゴリーでナチュラルヘルスプロダクトとして販売されている。

本モデル事業の対象成分は、一部の国において表示が許可されている。評価された時期、申請に用いた科学的根拠、その国の状況、申請者の状況などによって、評価に差違はあるものの、概ね方向性は一致しており、矛盾はないと考えられる。また、積極的に世界の健康政策を展開する WHO が公表する機能性評価結果とも矛盾はないと考えられる。また、食品の機能性データベースには、多くの機能性が評価されている。

2.5. 表示モデルの検討結果

本モデル事業においては、「栄養及び健康強調表示の使用に関するガイドライン」（CAC/GL 23-1997）に提示されている表示モデル及び諸外国等の健康強調表示制度を参考に、科学的根拠に基づく表示モデルとして、①栄養素機能表示型、②構造／機能表示型、③疾病リスク低減表示型のそれぞれについて、以下のとおり「機能性表示モデルの基本型」を作成した。これらは、科学的根拠レベルに加えて、

検証された効果レベルも考慮して設定された「表示レベル」A、B、Cについての基本的な文言から成っており、また、各レベル共通の注意喚起表示も併せて提示した。

なお、食品表示例については、①消費者の選択に資する情報提供が必要、②医療への影響を考慮して医師に食品摂取を申告することが必要、③成分の含有量以外に表示を許可する前提条件が必要、④消費者が適切に理解できる環境整備が必要、との意見が評価パネル会議において多く出され、「機能性表示モデルの基本型」の検討においては、これらの点も考慮された。

2.5.1. 栄養素機能表示型

健康強調表示	表示レベル	表示レベルによる定型文
（成分）は（機能性）の役割を果たす重要な成分といわれています。　【表示レベルによる定型文を挿入】 ※注意喚起表示が必須	A	その科学的根拠レベルは「A」注）であり、適切な摂取によって効果が期待されます。
	B	その科学的根拠レベルは「B」注）であり、適切な摂取によって効果があるかもしれません。
	C	その科学的根拠レベルは「C」注）であり、適切な摂取によって効果があるかもしれませんが、さらなる検証が必要とされています。

●「注)」については、注意喚起表示に説明文が入る。

2.5.2. 構造／機能表示型

健康強調表示	表示レベル	表示レベルによる定型文
（対象者）の方が、（成分）の摂取によって（機能性）という報告があります。　【表示レベルによる定型文を挿入】 ※注意喚起表示が必須	A	その科学的根拠レベルは「A」注）であり、適切な摂取によって効果が期待されます。
	B	その科学的根拠レベルは「B」注）であり、適切な摂取によって効果があるかもしれません。
	C	その科学的根拠レベルは「C」注）であり、適切な摂取によって効果があるかもしれませんが、さらなる検証

		が必要とされています。

●「注)」については、注意喚起表示に説明文が入る。

2.5.3. 疾病リスク低減表示型

健康強調表示	表示レベル	表示レベルによる定型文
①（バイオマーカー）の高値は（疾病）発症の様々なリスクのひとつです。（成分）には（バイオマーカー）を低下させることに関する報告があります。 【表示レベルによる定型文を挿入】 ②（疾病）は様々な要因から発症することがわかっています。（成分）の摂取はその要因の１つのリスクを低減する報告があります。 【表示レベルによる定型文を挿入】 ※注意喚起表示が必須	A	その科学的根拠レベルは「A」注）であり、適切な摂取によって効果が期待されます。
	B	その科学的根拠レベルは「B」注）であり、適切な摂取によって効果があるかもしれません。
	C	その科学的根拠レベルは「C」注）であり、適切な摂取によって効果があるかもしれませんが、さらなる検証が必要とされています。

●「注)」については、注意喚起表示に説明文が入る。

なお、消費者の健康維持・増進を考える上で、疾病のリスクを低減することは非常に有意義であり、前向きに疾病リスク低減表示を検討すべきであると考えられるが、消費者は、疾病リスク低減と疾病治癒（治療）や予防を混同していることが懸念されるため、十分な配慮が必要であるとの見解が示された。

2.5.4. 注意喚起表示（各表示共通の追加文言）

健康強調表示は消費者の選択に資する情報として、製品パッケージや広告等に表示された、その科学的根拠を反映した内容でなければならない。しかし、万人に一様な機能性が発揮されるものではなく、過度な期待によって医療機会を喪失するなど、消費者に誤解を与えない表示でなければならない。そのため、健康強調表示を付す場合、必ず注意喚起表示も併せて付すことを義務付けるべきであるとして、以下の例が示された。

本品は医薬品ではありませんので、治療目的には利用できません。通院中の方、投薬を受けている方、体調がすぐれず診療を受けようとされている方は、摂取していることを医師などの医療関係者に申告して下さい。人によっては効果がない場合があります。多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。１日の摂取目安量を守ってください。

食生活などの生活習慣と、疾病との因果関係に関する科学的な研究が進んでいますが、食品の重要な働きは栄養の摂取です。他の食品からの摂取量も考え、摂取は適量をお守りください。

詳しい科学的根拠、摂取上の注意（過剰摂取、医薬品などとの相互作用）などについては、医師、薬剤師、管理栄養士、健康食品アドバイザリースタッフなどの専門家にご相談ください。また、下記ホームページでも詳細情報を見ることができます。

http://www.*****.com/kinousei/seibun-db

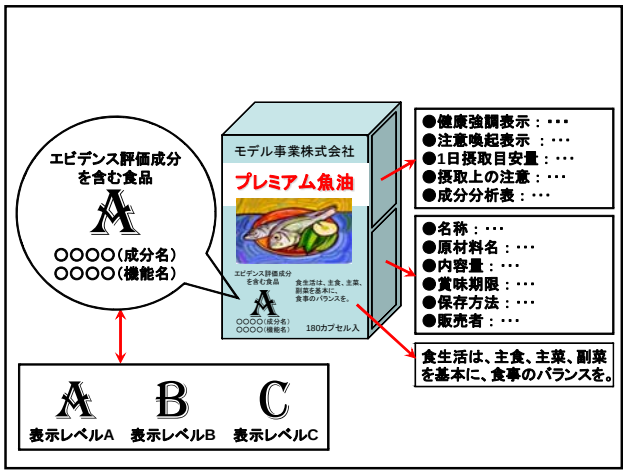
注　〇〇〇による科学的評価結果（公的な評価）であり、A～C レベルは健康に資する表示が適切と判断されたもので、A が最も高いレベルであることを意味しています。

●ホームページは事業者ではなく、機能性評価を実施したすべての成分に関する詳細情報データベースの URL を付すこととなる。

2.5.5. 製品パッケージにおける健康強調表示方法

本モデル事業で評価された科学的根拠レベルについては、消費者の選択に資する情報として明確に表示することが望ましいと考えられる。この点について、米国と韓国では、科学的根拠レベルのランクにしたがって類型化された健康強調表示を食品に付しているが、消費者がランク順位等を誤解しているとの調査報告があり、韓国ではマークによるランク表示を検討しているとの情報があった。

これらを踏まえ、製品パッケージの判別しやすい場所（可能な限り正面）に、科学的根拠を評価した食品であること、簡易な機能性名、成分名を記述することが提案された。また、「食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを。」の文言についても、既存の保健機能食品と同様に、製品パッケージの判別しやすい場所に表示することとされた。



パッケージ表示例

2.6. 品質管理基準、規格基準の検討結果

機能性が評価された成分を用いた製品であっても、品質規格等が定められ、適正な製造管理・品質管理に基づいて製造・販売されなければ、消費者が食品の機能性を享受できない可能性が出てくる。このため、製造や品質に関する基本事項を定めた「品質管理基準」及びその成分の品質を保証するための「品質規格基準」の設定が必要である。本モデル事業においては、安全性と有効性の観点から海外の品質規格基準との整合性に配慮しながら、一定の品質を確保するための「品質管理基準・規格基準」を評価対象成分毎に、モデル例として作成した。

2.6.1. 品質管理基準の作成

品質管理基準は、７成分（n-３系脂肪酸（DHA 及び EPA）、コエンザイム Q10 、ヒアルロン酸、ビルベリーエキス、グルコサミン、イチョウ葉エキス、ラクトフェリン）については、受託者が健康補助食品規格基準（JHFA 規格）として公表済みのものから、原料規格及び分析法を抜粋して作成した。また、JHFA 規格のない４成分（セレン、ルテイン、ノコギリヤシ、BCAA）及び n-３系脂肪酸のうちαリノレン酸については、当該成分担当チームが原料規格及び分析法を提案した。いずれについても、諸外国等における当該成分の規格基準とも整合性をとりながら、最終案を作成した。

2.6.2. 11 成分の国内製品の分析結果

作成した品質管理基準案の分析方法の実効性を検証するために、当該成分を含む国内の売り上げ上位の製品を市場で購入し、成分含有量等の分析を行った。

なお、今回の分析にあたっては、原材料そのものではなく目的成分以外のものが混合された市販製品の分析を行ったため、前処理を含む分析技術による分析精

度が問題となることが想定された。そこで、食品分析の信頼性として、室間再現精度に関するホロビッツの修正式による、「120ppm（12mg/100g）以下では相対標準偏差が 22%で一定となる」ということから、市販品中の対象物質がどのような濃度であっても対応出来る値として、試験結果と表示値が±20%程度になっていた場合、表示量が配合されているとみなした。

国内製品分析を実施した結果、ほとんどの製品において、成分の含有量について、実測値は表示量の±20%程度となっていた。一方、腸溶性マイクロカプセル形態の製品について、今回作成した分析方法では抽出が困難であったなど、個別の成分や製品に特有の問題点も確認された。

このため、この品質管理基準をより妥当かつ実行可能性の高いものとするためには、今回の分析結果等を参考にしながら、製品規格の作成を含めて更なる検討が必要とされた。

3.　食品成分の機能性評価に係る課題等の整理

3.1.　検討事項

上記 2.の検討及び評価の過程においては、食品成分の機能性評価及び表示制度に係る様々な課題が抽出された。このため、今後の参考となるように、抽出された課題等について整理を行った。

3.2.　機能性評価方法における課題

3.2.1. 機能性評価における公正性・透明性

①COI について

本モデル事業における機能性評価パネルの選定にあたって、11 成分の関連企業からの研究資金提供の有無など COI に係る事前調査はなされなかったが、実際の議論においては、「公正」かつ「適正」な判断を行うとの共通認識で議論が進められ、最終的な評価段階においても当該認識が保たれていたことを評価パネル会議として確認した。さらに、受託者や参加企業については、関連業界の関係者であることから、評価パネル会議と協力し、中立性・公正性の確保を図った。

また、ヒトを対象とした研究に関する COI 情報について、評価パネル会議における総合評価の審議の際に活用出来るように、対象機能毎に「COI について」を作成した。この際、研究資金提供元が利害関係のある企業である場合は COI「あり」、公的機関からの資金の場合あるいは、なしの場合は「なし」、論文上の情報から判断不能の場合は「不明」とし、それぞれの件数を集計した。さらに、論文上のその他の情報から COI「あり」に該当すると判断される場合も COI「あり」として集計した。

その結果、今回調査対象とした論文では、特に、発表年が古い論文において、この COI 情報が記載されているものが少なかったことから、本モデル事業の評価にあたっては、研究資金提供の有無・不明は参考情報としてのみ扱い、複数かつ独立した研究機関による肯定的文献の有無を重視し、限られた研究機関等の論文に偏っている場合は慎重に判断するなどの取り扱いを行った。

しかし、ヒトを対象とした研究については、研究の公正性・透明性を保つ観点から COI 関連情報の記載が望ましく、最近は、論文の投稿規程においても COI 関連情報の明記を求めるものが主流になってきている。このため、今後発表される新しい論文においては COI についてより明確な判断が可能となるよう、関係業界の研究開発においては、COI 関連情報の明記を徹底するなどの取組が望まれる。

②文献検索・取捨選択の客観性、妥当性について

PubMed 検索を基本とした第三者が実施可能な文献検索方法を採用すること、及

び、ノイズ情報に関してその除外理由を明記することなどにより、第三者による事後検証を可能とし、文献検索・取捨選択における恣意的判断の余地を減らすことができたと考えられる。

一方、出版バイアスについては、評価対象成分の機能について非常に限られた数の論文しか存在しない成分や、COI「あり」の論文が大半を占める成分がみられるなど、出版バイアスの可能性を明確に排除することは困難であった。

この点については、研究計画の事前登録により解決可能と考えられる。近年、臨床試験等研究計画の事前登録は国際的に定着しつつあり、主要な雑誌の投稿規定にも加えられていること、また、日本においても「UMIN 臨床試験登録システム」などの運用が開始されていることから、今後、食品成分のヒト試験における事前登録の普及が望まれる。また機能性評価にあたっては、本モデル事業で行った電子データベースを中心とした論文検索に加えて、電子データベースに収載されていない論文やその他未発表データ等に対する網羅的検索（ハンドサーチ等）を行うことも、出版バイアスの排除には有効であると考えられる。

エビデンスベースで機能性評価を適正に行うには、①②に述べたとおり、COI 関連情報の吟味や出版バイアスの排除努力が特に必要となる。したがって、ヒトを対象とした研究で、少なくとも今後行われるものについては、研究計画について必ず事前登録を行うことや、研究計画及び論文の作成について国際的なコンセンサスの得られた指針（CONSORT 声明等）に準拠することが必須であると考えられる。

3.2.2. 評価対象機能について

①評価対象機能の選定について

評価対象機能については、非常に多くあり選定に困る成分から、ほぼ一つに集約される成分まで多様であった。また、その科学的な根拠についても、明確で十分な根拠がある成分から、非常に限られたデータしかない成分まで質・量とも様々であった。

このため、本モデル事業においては、市場で認知されている機能、消費者の健康維持・増進に寄与する機能、機能性表示への発展の可能性、論文数に基づく検証の可能性などを各機能性評価専門チームが総合的に判断し、評価対象機能として選定した。

その結果、消費者に広く普及している機能であっても、アンチエイジングのように複数の機能を総合したものは、本モデル事業の検索方法では該当する論文がなく評価できないとの理由から評価対象とされなかった。同様に、市場で認知されている機能についても、科学的根拠としては十分でない等の理由により、本モデル事業では評価対象とならなかった事例があった。

このように、消費者の認知している機能と評価可能な科学的根拠の間に差があるものにおいては、当該成分の機能に対して消費者に誤認を与えている可能性について、今後検討が必要であると考えられる。

また、身体の痛みの軽減など主観的な指標によってのみ評価可能な機能については、より客観性を保って評価するために、当該指標の妥当性の検証方法の検討が課題である。

②評価対象機能の捉え方について

本モデル事業においては、「健常者と病者の両方を対象とした研究」や「治療薬の補助的用途と単独投与を対象とした研究」についても機能性評価の対象とした。しかしながら、実際に機能の表示を行う場合、このような、病者を対象とする、あるいは、治療薬の補助的用途といった摂取条件を適用することは、食品の機能として適切ではないと考える。このため、機能性評価におけるこの種の研究の取扱いについては、今後検討が必要である。

3.2.3. 評価基準について

①総合評価の妥当性について

評価パネル会議において科学的根拠レベルの総合評価を実施するため、「総合評価用集計シート」を作成した。同シートにおいては、機能性評価対象論文について、肯定的論文と否定的論文の数及びそれぞれの質を、研究デザインの種類別（メタアナリシス／システマティックレビュー、ヒト介入試験、コホート／症例対照研究等）に対照的に整理するとともに、各論文の概要や、当該成分の機能の作用機序に係る論文等の概要も収載した。

これを基に「研究タイプ、質、数の目安」の評価を機械的に実施することにより評価の客観性を確保するとともに、「一貫性の目安」の評価を重視することで、総合評価の妥当性を確保できたものと考える。

ただし、「一貫性の目安」の評価については、一貫性の有無・程度の評価に係る客観的基準がないことから、今後、総合評価をより客観的・科学的に行うには、一貫性に係る判断基準についても検討・策定する必要があると考える。

また、古い論文については、当時の投稿規定に基づき論文投稿がなされていることから、現在の投稿規定では当然に求められている事項が記載されていないなど、本モデル事業において作成した「『研究の質』の評価採点表」では、適切に評価できないという課題が挙げられた。このため、新旧の論文を総合的に評価可能な評価基準の検討も課題と考える。

②RCT 以外の試験研究の取扱いについて

メタアナリシス・システマティックレビュー、RCT を中心に評価し、コホート・症例対照研究、動物試験・in vitro 試験の情報を参考に総合評価をしたことは、エビデンスレベルの分類の観点からは妥当であると考える。一方、食品成分の機能性評価は、RCT 以外の試験研究も含めた totality of evidence を重視する考えもあることから、RCT 以外のヒト介入試験、コホート研究、疫学研究等も重視した評価方法の検討も今後の課題と考える。

③その他

評価対象成分がエキスのように複数成分によって構成されている場合や機能に関与する成分の情報が少ない場合は、今回の評価基準では評価が困難であった。しかしながら、いわゆる健康食品においては、このような複数成分から構成される食品のエキスが多く存在することから、その評価方法についても引き続き議論が必要と考える。

作用機序については、医薬品であっても不明確なものもあるとの意見があり、総合評価の際には、作用機序が明確であることはプラス要因として考慮するに留めた。また、評価対象とした論文の掲載雑誌の質を考慮すべきかどうかの議論もなされたが、雑誌の質が研究自体の質に影響を及ぼすものではないことから、参考情報に留めることとした。

3.3. 機能性評価モデル事業の残された課題

3.3.1. 科学的根拠レベルを表示に反映させるうえでの課題について

食品の成分に係る機能性表示に際しては、消費者が当該表示から正確な情報を得ることが理想であるが、消費者自らが科学的根拠レベルについて理解することは容易ではない。そのため、科学的根拠レベルをどのように表示に反映させるかが課題と考えられる。

そこで、本モデル事業において、科学的根拠レベルに応じた表示モデル例の作成を試みたところ、以下の２つの課題が浮かび上がった。

①効果の大きさ（エフェクトサイズ）について

食品の機能性に係る効果の大きさ(エフェクトサイズ)については、成分や機能、また使用者によっても違いが生じる。また、科学的根拠レベルとエフェクトサイズは必ずしも一致しない、つまり、科学的根拠レベルが高い機能についても、必ずしも高い効果を伴うものではないという可能性も指摘された。

本モデル事業においては、このエフェクトサイズを十分に考慮した機能性評価を実施できなかったため、今後は、統計学的有意性とエフェクトサイズの両方を考慮

した評価方法の検討が必要であると考える。

②適正な摂取量、食品形態及び摂取期間の設定について

消費者が機能性表示のなされた食品を適切かつ効果的に利用するための前提条件として、適正量を摂取することは必須である。このため、評価対象論文の情報の精査を実施したが、日本人を対象とした研究が少なかったこと、あるいは、成分によっては検討に資する論文が少なかったことなどから、適正摂取量や過剰摂取量についての検討を十分に行うことができなかった。同様に、食品形態による過剰摂取のリスクや吸収性の差等に関連した議論も不十分であり、これらについては今後の残された課題と考える。

また、適正な摂取期間の表示も有効と考えられるが、食品に摂取期間を定めることの妥当性も含め、今後検討すべき課題と考える。

※参考として、今回の論文調査において有害事象の記載のあった成分について、以下にまとめた。

有害事象の記載がなかったのは、ルテインとラクトフェリンであった。重篤なものではなかったが、有害事象の記載があったのは、セレン、n-３系脂肪酸、コエンザイムQ10、ヒアルロン酸、ビルベリーエキス、グルコサミン、BCAA及びイチョウ葉エキスであった。ノコギリヤシについては、因果関係の記載はなかったが、重篤なものとして、循環器疾患、外科手術、消化管出血、メラノーマ、急性尿閉塞、腹痛があった。その他、胃腸障害の報告が多く、頭痛、高血圧、鼻炎、疲労感、無力感、尿路感染、膀胱炎、心悸亢進、低血圧、尿閉、関節痛、筋肉痛、PSA の上昇、陰茎違和感、光過敏症、めまい、GOT値の上昇などの記載があった。

3.3.2. 安全性を含めた課題

機能性を評価する際は、有効性と安全性の両方の検討が当然に必要である。しかし、上記のとおり、本モデル事業においては、日本人における有効性を担保するための摂取量と有害事象の懸念が生じる過剰摂取量についての議論は十分にはなされていないという課題がある。さらに、成分によっては、相互作用に関する論議も必要になると考えられる。

また、前述のとおり、食品に機能性を表示することを想定した場合、消費者がこれらの食品について正しい知識に基づき適切に利用可能であることが必須条件となる。このため、機能性の表示と同時に、消費者への普及啓発や情報提供方法についても、今後検討すべき課題と考える。さらに、消費者が医薬品との併用を試みることも想定されるため、医師などの専門家が利用しやすいデータベースや情報伝達

の仕組みも必要と考える。

これらの点について、事業者が、安全性情報に関して十分に収集、解析、判断、発信できる体制を構築し、消費者と安全性情報を共有化するなどの取組も望まれる。

3.3.3. 海外制度の追跡調査について

食品の健康強調表示に係る制度については、諸外国等においても未だ様々な取組がなされているところであり、継続的な海外制度調査が望まれる。

3.3.4. 制度化に向けた基盤作り

「いわゆる健康食品」の市場規模は年間1兆円を超えるまでに成長している。機能性表示の検討に際しては、事業者の資格要件、事業の届出、安全性確保の観点から規格・製造・販売に関する規制等を明確にするとともに、消費者の「いわゆる健康食品」に関する正しい知識が十分に普及啓発されることを前提とすべきである。

3.4. 総括

以上のように、本モデル事業においても、食品の機能性評価及び健康強調表示に係る様々な課題が挙げられたところであり、今後健康強調表示制度を検討する際に考慮すべき課題は多い。

また、健康強調表示の可能性を検討する場合、安全性と一定の品質の確保についても重視すべきである。しかし、商品の安全性・品質に対する姿勢や関連する情報の理解度が事業者毎に異なっている現状も認められることから、今後、健康食品業界においては、健康に関する食品産業の健全な育成をするために、業界・事業者自らが消費者の立場に立って事業展開、研究開発を行うことが求められる。健康長寿社会を見据えた基礎的な研究から応用研究に至るまで、開かれた研究体制を構築するなど、今後の課題解決へ向け産官学消の関係者の理解と協力のもとでのコンセンサス作りが必要である。