

平成 24 年度
「食品の機能性評価事業」
結果報告

平成 25 年 3 月 15 日

公益財団法人 日本健康・栄養食品協会

目次

1	目的	1
2	組織体制	1
3	本事業の検討経緯と検討内容	2
3.1	本事業の検討経緯	2
3.2	本事業での検討内容	3
3.2.1	機能性評価方法に係る課題と検討内容	3
3.2.2	モデル事業の残された課題と検討内容	4
3.2.3	新評価基準による新規食品成分の機能性評価について	5
4	結果	5
4.1	モデル事業の課題解決案	5
4.1.1	機能性評価方法に係る課題と本事業への反映	5
4.1.2	評価モデル事業の残された課題（制度化に向けた課題）	10
4.2	3成分の機能性調査結果	15
4.2.1	大麦由来β-グルカン	16
4.2.2	パン酵母由来β-グルカン	29
4.2.3	にんにく	34
5	機能性表示制度の考え方と期待	44
5.1	機能性表示制度をめぐるモデル事業以降の議論	44
5.2	今後に向けた機能性表示制度の考え方と期待	44
5.2.1	保健機能食品以外の健康食品に対する機能性表示制度について	44
5.2.2	新たな機能性表示制度の提案	44
5.2.3	安全性、機能性にかかわる科学的情報等を提供する仕組み	45
5.2.4	消費者理解を深める取り組みについて	46
6	おわりに	46
7	事業関係者名簿	47
8	参考文献	48
9	添付資料リスト	50

1 目的

平成 22 年度に消費者庁による『健康食品に関する検討会』論点整理⁽¹⁾において、「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」との指摘があった。これを受け、消費者庁は我が国における食品の機能性評価および食品の健康強調表示制度について検討を行う際の参考とすべく、国際的な調和も念頭に、現行の特定保健用食品の評価方法と異なる、科学的根拠に基づく新たな機能性評価システムを検討する「食品の機能性評価モデル事業」（以下、「モデル事業」という。）を平成 23 年度に公募し、当協会がこれを受託した。モデル事業では、最新の海外の健康強調表示制度調査を基に、学識者からなる評価パネルによる機能性評価方法が提案され、11 の食品(成分)について、科学的根拠の総合評価を試みた。モデル事業で得られた成果と課題は、報告書として平成 24 年 4 月に消費者庁から公表された⁽²⁾。

当協会はモデル事業の中で残された課題を解決し、新たな食品の機能性評価方法及び機能性表示の設定に資するため、平成 24 年度に独自に「食品の機能性評価事業」（以下、「本事業」という。）として当該課題の解決案を提示し、新たに改定された評価基準に基づき、3 つの食品（成分）（大麦由来β-グルカン、パン酵母由来β-グルカン、にんにく）について機能性評価を試行した。

2 組織体制

まず、モデル事業を参考に組織を構築した。

即ち、公募による企業からのボランティアが中心の食品（成分）の科学的根拠情報による調査を行う「機能性調査チーム」、モデル事業の課題解決（案）の策定、評価基準等の改定案の策定、機能性調査チームが行った 3 成分の調査内容について精査検討を行う「調査部会」およびそれらを基に、モデル事業の課題解決、評価基準等の改良、新規成分の評価を行う学識・行政経験者 8 名からなる「評価委員会」を設置し事業を進めた（図 1）。（具体的な名簿については、「7. 事業関係者名簿」を参照のこと）

なお、評価委員会、調査部会および機能性調査チームの利益相反（Conflict of Interest: COI）については、「4.1.1.1 公平性・透明性の確保について」「i）COI について」を参照されたい。

食品(成分)の機能性評価フロー

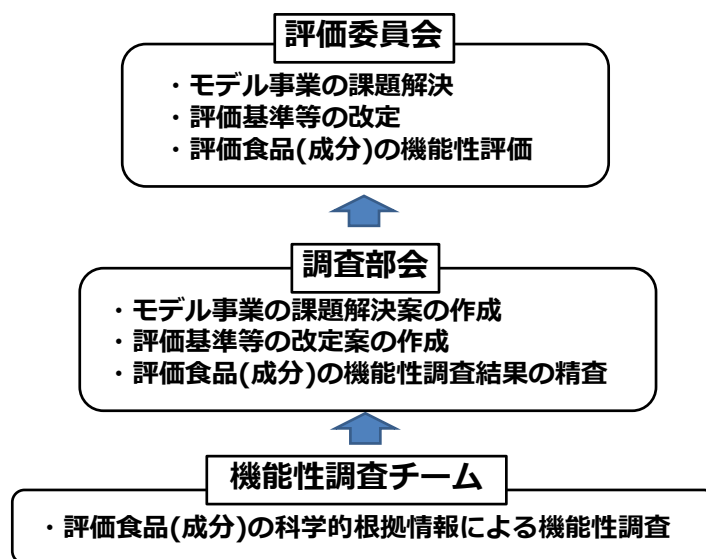


図1 食品(成分)の機能性評価フロー

3 本事業の検討経緯と検討内容

3.1 本事業の検討経緯

本事業を始めるに当たり、評価委員および調査部会員の選任を行い、事業全体の概要および日程を策定した。評価委員会では、COI（利益相反）を考慮し、モデル事業の課題解決、新規成分の評価方法（評価基準等）について審議（第1回、第2回）を行った。改定された新評価基準をもとに、機能性調査チームが調査した3つの新規食品（成分）の科学的根拠情報について評価（第3回、第4回）を行った。また、最終回(第5回)に報告書（案）について審議し報告書の内容を確定した。

その間に調査部会を開催し（10回）、評価委員会に上程する課題解決の原案作りおよび機能性調査チームが行った調査内容について COI に関与しない第三者の立場で精査を行った。評価対象成分については、今回は公募とし、機能性調査は、企業単独または企業グループ（協議会）（以下、企業等という。）で実施した。モデル事業と異なり、企業等の自主的取組（ボランティア）として文献調査を進めた。スケジュールは下記の通りであった。

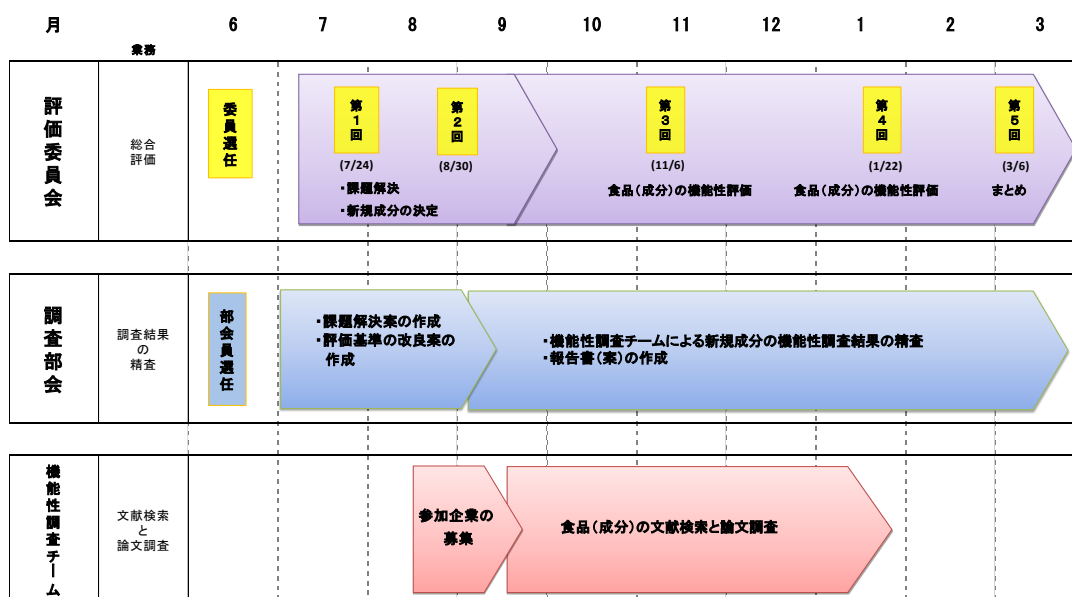


図2 「食品の機能性評価事業」平成24年度スケジュール

3.2 本事業での検討内容

モデル事業で示された課題と検討内容は以下の通りである。

3.2.1 機能性評価方法に係る課題と検討内容

3.2.1.1 公平性・透明性の確保について

i) 利益相反(COI)について

モデル事業では、「評価パネル(本事業の評価委員会に相当)」について、評価成分の関連企業からの研究資金提供の有無などの事前調査はなされなかったが、本事業では検討することとした。

また、対象となった論文に関する COI 情報について、モデル事業では対象機能毎に COI に関する記載の「あり」「なし」「不明」を調査したが、本事業では、更に資金提供等の詳細な内容を盛り込むかどうかについて検討した。

ii) 文献検索・取捨選択の客観性、妥当性について

モデル事業においては、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。本事業では、出版バイアスの排除努力についても議論した。

3.2.1.2 評価対象機能の選定について

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調査チームが総合的に判断し、評価対象機能として選定した。

本事業では、国内外の調査結果も併せて十分考慮の上、選定理由が更に明確になるよう検討された。

3.2.1.3 評価基準について

i) 総合評価の妥当性について

モデル事業において、総合評価に大きく影響する「一貫性」の有無・程度の評価に係る客観的基準がなかったことから、本事業では、その判断基準についても検討した。

また、科学的根拠レベルを表わす総合評価の基準や評価に影響を与えると考えられる、人種差やメカニズム等の考慮すべき項目についても再度見直した。

ii) 無作為化比較試験 (Randomized Clinical Trial: RCT) 等、ヒト介入試験以外の試験研究の取扱いについて

モデル事業では、メタアナリシス・システマティックレビュー、RCTなどのヒト介入試験を中心に評価し、コホート・症例対照研究、動物試験・*in vitro* 試験については参考とした。本事業では、観察研究のうち、前向きコホート研究を重視する評価方法も検討した。

3.2.1.4 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の取り扱い

モデル事業では、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の評価の在り方が議論されたが、本事業でも引き続き検討することとした。

3.2.2 モデル事業の残された課題と検討内容

3.2.2.1 総合評価結果と機能性表示をつなぐ判断基準について

i) 効果の大きさ (エフェクトサイズ) について

モデル事業においては、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、本事業ではこの取り扱いについても検討することとした。

ii) 適正な摂取量、食品形態および摂取期間の設定について

モデル事業では、適正摂取量や上限摂取量について十分に検討する

ことができなかった。また、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、これらについても本事業で検討した。

3.2.2.2 安全性を含めた課題

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を生まない上限摂取量あるいは医薬品成分やその他の食品成分との相互作用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った。

本事業では、実際に表示制度として運用される段階で必要となる、こうした安全性情報に関して十分に収集、解析、判断、発信できる体制について検討した。

3.2.2.3 海外制度の追跡調査について

モデル事業において、食品の健康強調表示に係る制度について海外調査を行ったが、更に諸外国等における動向調査をする必要があった。

本事業では、特に大きな動きが予想される EU や韓国の進展状況や、可能であれば詳細な審査基準などを調査することとした。

3.2.3 新評価基準による新規食品成分の機能性評価について

新評価基準により、新たに機能性を調査する対象食品（成分）については公募から選定することとし、大麦由来β-グルカン、パン酵母由来β-グルカンおよびにんにくの3成分に決定した。

4 結果

4.1 モデル事業の課題解決案

モデル事業においては、プロジェクト統括委員会が提示した評価基準案などを評価パネルが審議・承認した後、11成分の評価に用いた。しかし、今後も機能性評価の事業を継続し、将来的に表示制度の議論に結び付けるには更なる改善が望ましいとの見解が評価パネルより示された。そこで本事業では、モデル事業で示された課題を精査し、解決策が議論された。また、その議論の結果は以下の通りで、本評価事業に反映された。

4.1.1 機能性評価方法に係る課題と本事業への反映

4.1.1.1 公平性・透明性の確保について

i) COI について

- ・ 評価委員会の委員の COI については、行政が行う委員会、審議会等

における考え方^③)を参考に、「自己申告書」による自己申告および委員間の相互確認とし、原則公開とする。

- ・ 調査部会の部会員の COI については、機能性調査チームの調査資料を第三者として精査し、本事業全般の手順案等の検討を主たる任務としており、直接的な評価には関与しないため、「自己申告書」は適用しなかった。なお、任務の遂行に当たっては第三者としての客観的な立場の堅持に努めた。
 - ・ 論文を調査する機能性調査チームメンバー（主に企業）の COI については、評価依頼事業者が論文調査する本事業では十分に留意する必要がある。公開されている手順にしたがって論文調査すること、複数の企業、団体などが機能性調査チームに参加して相互確認すること、調査結果については COI のない調査部会が客観的に精査、検証すること、更に評価委員会で精査することで客観性は確保できる。
 - ・ 論文の COI については、「あり」、「なし」、「不明(明確な記載が無い)」の判断基準（統計処理、資金提供など）を明確にした表を作成する。「あり」の場合には、評価委員会にて総合評価の際に全体に及ぼす影響を判断する材料とする。比較的古い論文には COI に関する記載が不十分であることが多いが、医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE）が生物医学雑誌への投稿のために制定した統一規程（いわゆるバンクーバー規程、2010 年改訂）^{④,⑤}を採択する生物医学雑誌が主流になってきており、今後は COI に対する判断が容易になるものと期待される。
- [添付資料：1. 「利益相反の取り扱いに関する申し合わせ」、2. 「自己申告書」、3. 論文の COI について]

ii) 文献検索・取捨選択の客観性、妥当性について

- ・ 検索方法は、PubMed を基本とすることには変わりなく、十分な情報が得られない場合、JDream II など他の検索も実施し、できるだけ幅広く多くの論文を集める。また、RCT や臨床試験（Clinical Trial: CT）が少ない場合、前向きコホート研究も集める。
- ・ 調査チーム（企業メンバー）が行った文献検索からサマリーまでの調査結果は、第三者（調査部会及び評価委員会等）により精査確認を行う。
- ・ 健康食品は広くハイリスクの方も利用されているので、文献検索における対象者を健常人に限定することなく広く取り入れる。ただし、総合評価の際は、対象者の範囲と機能との関係を明確にする。
- ・ 出版バイアスについては、その可能性は排除出来ないが、その有無はあくまで推測のレベルである。本事業の評価では、研究数、その一貫性、論文の COI 情報等の精査により、適切な総合評価がなされたと考える。例えば、研究数が少ない場合、肯定的な報告に偏りやすく、研究機関も限定的であることが多いため、総合評価時に留意する必要がある。逆に、研究数が多い場合、追試験的な肯定的報告は論文化が容易ではなく、結果的に否定的な報告に偏る懸念があるため、研究報告の一貫性がより重要な総合評価情報となる。

- 論文の客観性を担保するために、医薬品の臨床試験実施基準（Good Clinical Practice:GCP）への準拠、大学病院医療情報ネットワーク（University Hospital Medical Information Network: UMIN）等へのプロトコル事前登録、といった方法が挙げられる。しかし、それらが医薬品評価を目的として成立した経緯もあり、食品評価においては環境醸成が進んでいない現状であるため、今後の情勢を注目していきたい。

[添付資料：4. 科学的根拠情報の収集と選別、5. 添付資料4の補足資料、6. 文献検索結果のまとめ、7. 除外情報集計表、]

4.1.1.2 評価対象機能の選定について

- 文献調査担当の企業等が収集した科学情報、製品の利用状況などの市場調査情報、海外における健康強調表示の実態をもとに評価対象機能の候補を列挙する。候補機能のうち、高頻度で研究されている機能や作用機序の解明研究が行われている機能といった点から絞込みを行い、選定理由が合理的に説明できることを目標に選定する。
- 当該機能の定義がオーソライズされており、かつ、当該機能がヒトの健康に有用であることを真に示すエンドポイントあるいは良くバリデートされたバイオマーカーで評価されていることが重要である。健康との関わりが曖昧であったり、測定したマーカーの変化がヒトでの有用な生理的効果を代表するものであることの証拠が不明確な場合は、適切な評価対象機能にはなり得ない。

4.1.1.3 評価基準の見直しに係る変更

i) ヒト研究の結果の捉え方（分類変更）：

- モデル事業では、ヒト研究の結果を「肯定的」と「否定的」に分類したが、「否定的」は「完全に否定的」と「根拠が不十分」の両方のケースで用いられていた。本事業では、より明確な表現として「効果あり」と「効果なし」「負の効果あり」に変更した。また、危険率が5%以上で10%未満のような場合や試験デザインの関係で、必ずしも「効果なし」とは言い切れない事例を想定して「効果の判定保留」を新分類として追加した(添付資料10. 総合評価用集計シートを参照)。

ii) RCTなどのヒト介入試験以外の試験研究の取扱いについて

- メタアナリシス論文については、モデル事業では総合評価に直接影響する重要情報と位置付けたが、論文の質の評価基準が明確になっていない状況で、総合評価において過大評価される可能性があることから、参考情報と位置付けることとなった。総合評価用集計シートから削除するが、一貫性の評価に必要と判断した場合には追加の参考情報として機能性評価委員会に論文の内容をまとめて提出することとした。なお、掲載された個々のRCT論文については基本的に評価の対象として質の評価を行うこととした。

- ・総合評価の「研究のタイプ、質、数の目安」のB評価、C評価の判定において考慮できるヒト介入試験(RCT等)以外の研究として、大規模または中規模の前向きコホート研究を位置付けることとした。B評価の考慮対象を大規模の前向きコホート研究とし、具体的には、対象者が10,000人以上で追跡期間5年以上の論文とした。また、C評価の考慮対象を中規模の前向きコホート研究とし、具体的には、対象者が1,000人以上で追跡期間5年以上の論文とした(添付資料11. 総合評価表を参照)。
- ・尚、前向きコホート研究については、RCTなどの介入研究と同様に点数化して質の評価を行うことが検討された。観察研究の報告に関するガイドラインであるSTROBE声明⁶⁾を参考に前向きコホート研究用エビデンスデータシートを作成して、数件のコホート研究論文の試験的な評価を実施したが、点数化には高度に専門的な知識を要する上、実例も少なかったため、質的评价是見送ることとした。
- ・日常的に摂取する食品素材や成分を除けば、前向きコホート研究を評価に活用できる事例は少ないと考えられる。RCTなどの介入試験の結果を中心に評価し、前向きコホート研究は補完的情報として取り扱うことについて、原則として大きな支障はないと判断した。
[添付資料：8. 収集・選別した科学的根拠情報の取りまとめと評価、9. ヒト介入試験の「研究の質」採点表、10. 総合評価用集計シート]

iii) 一貫性の判断基準

- ・一貫性の判断基準をより明確にするため、数的判断基準が検討されることとなり、評価対象の論文数の多少により判断基準を細かく規定した数的基準が事務局より評価委員会に提示された。しかし、一貫性の判断においては単に「効果あり」と「効果なし」等の論文の数的関係だけではなく、研究の質の高低の分布も含めた高度な判断(総合評価)が必要であるとの指摘があり、細かい数的基準の導入は見送られた。なお、上述の通り、一貫性の評価に必要と判断した場合にはメタアナリシスのデータを追加の参考情報として機能性評価委員会に提出し、総合評価において考慮に加えることとした。

iv) 科学的根拠レベル(総合評価)：

- ・モデル事業ではA～Fの6レベルで評価したが、本評価事業では全5レベルとし簡略化した。変更にあたってはモデル事業における下位3レベルを統合し2レベルとした。モデル事業では、総合評価表のDレベルはRCT以外の介入試験での効果確認例あり、Eレベルはヒト試験での効果確認例がないと表現に差があるものの、動物試験による効果確認例があるとの共通の表現もあること、またDレベルEレベルとも機能性表示という点では、科学的根拠が不十分であるとの見解からこ

れを1レベルにまとめ、総合評価として6レベルから5レベルとすることとした(図3、図4)。

[添付資料 11. 本事業での総合評価表]

総合評価

成分名:
対象機能:

パネル評価結果

科学的根拠レベル 総合評価	研究タイプ、質、数の 目安	一貫性の 目安	プラス 要因
A 機能性について明確 で十分な根拠がある (Convincing)	・適切に実施された肯定的なメタ アナリシス論文が2報以上 and/or ・質が高く肯定的な大規模RCT 論文(1報100名以上)が2報以上 and/or ・質が高く肯定的なRCT論文が4 報以上	肯定的な結果で ほぼ一貫している	対象が未入 会 作用機序が明確 に説明できる プラス要因
B 機能性について肯定 的な根拠がある (Probable)	・質が中程度以上で肯定的な大 規模RCT論文が2報以上 and/or ・質が中程度以上で肯定的な RCT論文が4報以上 (RCT以外の研究で「肯定的か つ質が高いもの」があればこれも 考慮する)	肯定的な結果が 否定の結果に 大きく優る	
C 機能性について肯定 的な根拠がある (Possible)	・原則、質が低いものも含めて、 肯定的なRCT論文が2報以上 (RCT以外の研究で「肯定的か つ質が中程度以上のもの」があ ればこれも考慮する)	肯定的な結果が 否定の結果に 優る	
D 機能性について手確 的な根拠が少な く存在するが不 十分	・質が低い、RCT以外の介入研 究で効果確認あり ・症例報告 ・動物試験による効果確認例が 複数あり ・実験室に飼育されたヒトを対 象とした論文はない	肯定的な結果と 否定の結果の両 方が存在する	
E ヒトでの効果確認 例がなく、根拠 レベルの評価不 能	・ヒト試験による効果確認例なし ・動物試験による効果確認例あり	一貫性の評価に 資するほどの上 試験の報告例が ない	
F 機能性について肯定 的な根拠がある あるいは、作用機 序と異なるものが ほとんどない	・ヒト試験において肯定的な論文 はない	肯定的な結果で ほぼ一貫して いる	

評価
パネル
による
総合評価

図3 モデル事業での評価基準

総合評価

食品(成分)名:
評価対象機能:

科学的根拠レベル 総合評価	「研究タイプ、質、数」の目安	一貫性の目安(*)
A 機能性について明確で 十分な根拠がある (Convincing)	・質が高く、効果があるとされ るRCT論文が5報以上	A 効果がある とされる結果で ほぼ一貫している
B 機能性について 肯定的な根拠が ある (Probable)	・質が中程度以上で効果がある とされるRCT論文が4報以上 (効果があるとされるRCT以外 の介入試験および質が高い前 向きコホート試験 [※] があれば これも考慮する) [※] 質の高い前向きコホート研究 とは、対象1,000以上、追跡期 間5年以上のものを用いる	B 効果がある とされる結果が 効果がない とされる結果に 大きく優る
C 機能性について 示唆的な根拠が ある (Possible)	・効果があるとされるRCT論文 が2報以上 (効果があるとされるRCT以外 の介入試験および質が中程度 以上の前向きコホート試験 [※] があればこれも考慮する) [※] 質が中程度の前向きコホート 研究とは、対象1,000未満、追跡期 間5年以上のものを用いる	C 効果がある とされる結果が 効果がない とされる結果に 優る
D 機能性について 示唆的な根拠が 不十分 あるいは ヒトでの効果 確認例がなく、 根拠レベルの 評価不能	・RCT以外の介入試験および質 が低い前向きコホート試験 [※] で効果確認あり あるいは ・ヒト試験による効果確認例は ないが、動物試験による効果 確認例あり [※] 質が低い前向きコホート研究 とは、対象1,000未満、追跡期 間5年未満のものを用いる	D 効果がない とされる結果が 効果があると される結果に 優る あるいは ヒト試験の 報告例がない
E 機能性について 否定的な 根拠がある	・ヒト試験において、効果があ るとされる論文はなく、効果 がない及び質の低い論文があると される論文が複数ある	E 効果がない とされる結果で ほぼ一貫している

(*)は(報/総数)以上を目安とする

その他評価に影響を与える考慮すべき項目

- 人種や食事などの文化的背景の違いにより、結果に差異を生むとのエビデンスが存在するか?
該当項目に○を記入 ⇒ [] あり [] なし
- 作用機序を説明する論文があるか?
該当項目に○を記入 ⇒ [] あり [] 一部あり [] なし
- 一貫性の評価で、RCT論文だけでは判断が難しい場合、メタアナリシスの論文のエフェクトサイズ、異質性を
測定し、総合評価の参考とする。

図4 本事業での評価基準

添付資料 11. 総合評価表の改定点:

① 「研究タイプ、質、数」の目安:

- メタアナリシス論文の取扱いの変更に伴い、モデル事業の総合評価における A 評価のメタアナリシス論文の数的要件に関する記述を削除した。
- メタアナリシス論文に記載のある RCT 論文も取り出して評価することとしたため、A 評価の「質が高く、効果があるとされる RCT 論文」の数的条件を 4 報以上から 5 報以上に変更した (評価の厳格化)。
- A および B 評価の大規模 RCT 試験の数的条件を規定した記述を削除した (判断基準の簡略化、大規模試験の定義が不明確なため)。
- 前向きコホート試験を B、C、D 評価の介入試験以外のヒト試験として考慮する旨定めたことに伴い、採用基準を規定した記述を記載した。

② 「一貫性の目安」:

- 前述したヒト試験結果の分類変更による文言変更と、総合評価のレベル数削減 (A~F⇒A~E) に伴う変更を加えた。

③「プラス要因」:

- ・モデル事業で総合評価表内に組み込んでいた、「対象が日本人で肯定的結果(プラス判定)」、「作用機序が明確に説明出来る(プラス判定)」は、「その他評価に影響を与える考慮すべき項目」として若干文言を修正した形で表の欄外に配置した。
- ・メタアナリシス論文の取扱いについても、一貫性を評価する際に考慮する位置づけへと変更したため、同様に欄外に記載した。

④「科学的根拠レベル 総合評価」:

- ・総合評価のレベル数削減に伴い、文言修正を行った。

尚、評価に用いた論文の引用雑誌自体の評価(インパクトファクターなど)については、モデル事業と同様に参考情報に留めることとし、総合評価用集計シート(添付資料 10)には反映しなかった。

4.1.1.4 評価される「食品(成分)」について

i) 評価される「食品(成分)」のカテゴリライズ

- ・食品は元々多成分から成り立っているため、機能性評価の対象成分を明確化した上で、そのカテゴリに沿った留意点によって採用論文が決定されるべきである。

ii) 複数成分によって構成されている「食品(成分)」の取り扱い

- ・複数成分の定義が必要であり、食品(成分)の規格化に必須である。エキス類のように、1素材中に複数の有効成分が混在する場合は、主要な成分の構成比が明らかになっているものを対象とする。なお、エキス類を規格化する場合、指標とする有効成分(または品質の保証となる成分)の含有率が明らかになっていることが望ましい。
- ・複数の素材を配合している製品を用いた論文は原則として採用しない。ただし、単一素材の効果が適切に評価できる論文は採用することもある。また、複数素材の配合割合等が規格化されている場合、その規格を前提とした機能性評価が可能である。

iii) 一部のエキス類のように関与成分が不明な場合の取り扱い

- ・素材(成分)の規格もしくは同等性を考慮した上で、エキス全体で機能性の評価を判定する。

[添付資料 12. 評価される「食品(成分)」のカテゴリライズ]

4.1.2 評価モデル事業の残された課題(制度化に向けた課題)

4.1.2.1 総合評価結果を機能性表示に結び付ける上での課題

モデル事業では、評価対象成分（全 11 成分）について、機能性の科学的根拠情報の評価結果（総合評価結果）に対応した機能性表示案を提示した。しかし、科学的根拠の評価が高いものでも、必ずしも効果が大きいとは言えない場合があり、表示内容の検討に当たってこうした効果の大きさ（エフェクトサイズ）を評価することの重要性が指摘された。また、有効性が認められる適正な摂取量、摂取形態および摂取期間などの設定も、機能性表示の前提として位置付けられた。

本事業では、上記の課題の取扱いに関して議論が行われ、以下のような合意が得られた。

i) 効果の大きさ（エフェクトサイズ）について

科学的根拠の評価が高いものでも、必ずしも効果が大きいとは言えない場合があるという認識のもと、エフェクトサイズは本事業の総合評価には直接反映させないが、機能性評価の次の段階として位置付けられる機能性表示内容の検討において考慮されるべきものとした。

ii) 有効性が認められる適正な摂取量、摂取形態および摂取期間

機能性表示を検討する場合、安全性が担保され、かつ有効性も認められる適正な摂取量、摂取形態および摂取期間などの設定が必要である。このためには、評価委員会が総合評価の判定に直接活用する情報に加えて、摂取量・摂取形態・摂取期間と効果との関係を精査し取り纏めた情報が有効と考えられる。

機能性の総合評価結果と機能性表示を連動させた制度の本格的検討に当たっては、機能性評価の段階で上記の観点に基づいた情報の取り纏めが必要である。

4.1.2.2 安全性を含めた課題

食品（成分）は、その基原材料、製法などによって構成成分は様々であり、特性も異なってくると考えられる。そのため、機能性表示を行う食品（成分）が消費者に適切に活用されるためには、まず、①当該食品（成分）の基原材料、製法、成分組成を規格化し、②当該規格に合致する一定品質の食品（成分）の製造工程が確保された上で、③当該食品（成分）の安全性評価により安全な摂取量や摂取方法が示され、なおかつ④有効性も認められる適正な摂取量、摂取形態および摂取期間などが設定されるべきである。そのため、本事業においては機能性評価のみならず、安全性確認の在り方についても合わせて検討を行った。

i) 食品（成分）の基原材料、製法、成分組成の規格化

有効性が発揮されかつ安全性が確保される摂取方法設定のためには、予めその基原材料、製法を基準化するとともに、機能性成分や有害成分

について適切な成分規格を設けることにより、一定の品質が確保される必要がある。また、当該基原材料、製法によって有害成分が健康影響レベルで残留する可能性が予測される場合は、毒性試験等の実施や有害成分を取り除くための製法が採用されていなければならない。

ii) 一定の品質を得るための製造管理、品質管理

健康食品（成分）は、成分が濃縮された状態で取り扱われることも多く、一定品質を得るために一般食品よりも厳密な製造管理、品質管理が求められる。所定の基原材料と同一のものが原材料として用いられ、常に同じ製法により一定品質の食品（成分）が製造され、提供されるべきであるが、基原材料が天然物である場合などは形態が似ているものとの誤認の可能性や、加熱処理方法や抽出方法の変更などによって成分組成が変化する可能性が考えられる。そのような可能性を排除しコントロールする上で、「適性農業規範」（GAP）や「適性製造規範」（GMP）に基づく製造管理、品質管理が望まれる。現在、健康食品では GMP の第三者認証制度が確立しており、当該認証の制度活用が有効である。

iii) 食品（成分）の安全性評価

機能性表示を行う上で、機能性と安全性は車の両輪であり、機能性評価とは別途に安全性評価の枠組み（添付資料 13 を参照）を設定した上で、摂取対象者や過剰摂取などの観点も含めた安全性が確認されている必要がある。そのための、安全性評価の枠組みの一例として以下を提案する。

ア) 安全性評価枠組みについて

安全性評価の枠組みとして、厚生労働省の「錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドライン（以下原材料安全性ガイドラインという。）に沿った評価方法の実施や、安全性自主点検認証制度の利用が考えられる。安全性自主点検認証制度は、厚生労働省の「原材料安全性ガイドライン」の考え方に沿って当該食品（成分）の安全性の自主点検結果を第三者機関が確認して認証するものであり、より客観性の高い安全な摂取量の範囲が示される。安全性自主点検認証を取得していない場合は、厚生労働省の「原材料安全性ガイドライン」の考え方に沿って、以下に示すような様々な情報をもとに企業自らが自主的な安全性点検と評価を実施し、安全な摂取量の範囲を設定する必要がある。

- ・ 食経験による説明資料。
- ・ 食経験による説明（特に摂取量観点での説明）が不足である場合は、これを補足する安全性データ。（例：変異原性試験、げっ歯類反復投与毒性試験など）
- ・ 健康被害情報など（PubMed 等による文献検索）

イ) 摂取方法の設定

上記の枠組みで安全な摂取量の範囲を確認した上で、有効性についても摂取量と効果との相関関係を類推できるデータ等を踏まえ、摂取量が設定されるべきである。

ウ) 想定される摂取量の評価

最終的な摂取目安量を設定する際には、その摂取方法で実際に消費者が当該食品(成分)を摂取する量を推定し、その推定摂取量が前述の安全な摂取量の範囲を超えないことの評価も安全性評価の枠組みの中で行われるべきである。

この場合の推定摂取量の算出に際しては、様々なやり方が考えられるが、当該食品(成分)に見合った方法の選択が望まれる。また、当該食品(成分)が通常の食生活でも一般的に摂取されている場合は、その分も加味して推定摂取量が算出されるべきである。

エ) 安全性情報の継続的モニタリング

安全性情報の収集においては、当該食品(成分)の過剰摂取による健康影響や、服用中の医薬品成分との相互作用、ハイリスクグループ(妊産婦、乳幼児、子供、高齢者など)への影響も含めて幅広く情報を集めることが望まれるが、事前の収集情報で把握できない場合も考えられ、市販後情報のデータベース化と活用の仕組みづくりによる継続的なモニタリングも重要となる。

なお、今回の評価事業では、有効性が確認される摂取量の範囲において、以下の情報をもとに安全性に問題がないことを確認した。

- ・ 評価食品(成分)の基原・製法・成分組成
- ・ 評価食品(成分)の摂取方法(摂取量、摂取形態、摂取期間)
- ・ 評価食品(成分)の販売実績など
- ・ 評価食品(成分)の機能性評価の対象論文における健康被害等の情報

[添付資料 13. 安全性評価の枠組み]

4.1.2.3 海外制度の追跡調査について

昨年度のモデル事業においては、諸外国における食品に対する健康強調表示制度等の把握を目的とする調査を行い、その結果、欧米を中心に科学的根拠の評価に基づいた健康強調表示制度が整備されていることが報告された。

その後、本年度の1年間においても欧州、オーストラリア・ニュージーランドを含む各国・地域で新たな規則が制定されている。特に欧州においては、栄養・健康強調表示規則⁽⁷⁾(2006年制定)に規定された、規格基準型の一般健康強調表示について、欧州食品安全機関(European Food

Safety Authority: EFSA) の評価に基づき食品への使用が認められた 222 の健康強調表示のポジティブリストが施行規則 Regulation (EU)No.432/2012⁽⁸⁾の別表として公示され、当該施行規則は 2012 年 6 月に発効している。その内容は、非承認(non-authorized)となって使用が禁じられた 1,700 件近くの健康強調表示と共に、欧州委員会 HP の EU Register⁽⁹⁾に掲載されている。

本事業における追跡調査として、特定保健用食品では認められ、EU の規格基準型健康強調表示で認められなかった食品(成分)の評価内容を調査した。以下にその結果を記す。

EU では non-authorized とされた申請 1,700 件のうち、日本では特定保健用食品として認められている関与成分と保健の用途の組合せが、50 近くある (例：中性脂肪・血糖に関わる難消化性デキストリン、整腸作用に関わるオリゴ糖、各種乳酸菌等)。両者の評価結果が何故異なったか、EFSA が公開している評価書を調査・解析し、今後の参考とした。

EFSA は、健康強調表示の評価に関する一般指針⁽¹⁰⁾の中で、食品(成分)と健康への効果の関係性の評価に重要な検討項目 3 点を明記している。

- ・ 食品(成分)が定義され、特徴付けがなされているか
- ・ 有用な生理学的効果が定義されているか
- ・ 食品(成分)の摂取と健康への効果の因果関係が確立しているか

さらに、同指針で EFSA は、科学的根拠にはランク付けをせず、その実証に必要とする研究の種類や数等についても予め判定基準を定めない (“no pre-established formula”)、と記している。また、試験結果の再現性(一貫性)を重視してケース・バイ・ケースに検討を行うとも記している。

また、EFSA は特定の分野について 5 つの指針を発表しているが、その一つである「腸と免疫機能に関連する健康強調表示の科学的要求事項に関する指針」⁽¹¹⁾において、標榜しようとする健康効果は一般的な手法で測定できるように特定する必要がある、『腸の健康(gut health)』では、一般的過ぎて検証に適切なアウトカムが特定できない、と指摘している。従って、日本で許可品目の多い保健の用途である「整腸」作用に該当する健康効果は、EFSA 評価ではより特化した表現のもとに評価されているが、その多くにおいて、EFSA では否定的な評価が示されている。具体例を表 1 に示す。

表 1 「整腸」に該当する効果に対する EFSA 評価結果の例

「整腸」作用に該当する健康効果	これまでの評価結果	非承認の主な理由
「病原性を有する可能性の	非承認	申請者が提出した科学的

ある胃腸内微生物の減少」 (12)~(20)		根拠が不十分
「胃腸内の微生物の数を増やす」 (13), (21), (22)	非承認	微生物数の増加のみでは有益な生理学的効果と言えない
「腸機能の変化」 (14), (19), (20), (23)	非承認	申請者が提出した科学的根拠が不十分
「胃腸の不快症状の低減」 (14), (17), (19), (20)	非承認	申請者が提出した文献のアウトカムが当該健康効果と関係性がない
「短鎖脂肪酸の生成・胃腸管 pH を変える」 (14), (19), (20)	非承認	短鎖脂肪酸の生成・胃腸管 pH の変化のみでは有益な生理学的効果と言えない
「腸の炎症症状の緩和」 (16)	非承認	疾病の治癒に関する効果であるため、当該規則の適用基準に合致しない。

※「腸機能の変化(ライ麦繊維)」(24)、「腸管通過時間の短縮(ラクチュロース、小麦ふすま繊維)」(12), (25)、「糞便の容積増加(大麦粒繊維、オーツ麦繊維、小麦ふすま繊維)」(25), (26)については EU でも承認例があり、EU Register(ポジティブリスト)に掲載されている。

EU と日本で評価結果が異なる理由としては以下が考えられる：

- ・ 評価結果の適用対象が異なるため、判定基準も異なる可能性がある (EU 規格基準型健康強調表示は、規定の条件を満たせば個別評価無しで強調表示を可能とするものとして科学的根拠が評価される一方、特定保健用食品では個別評価により個々の申請商品に対して健康強調表示が許可される)。
- ・ EFSA は原則として申請者が提出したデータに対して評価しているため、申請者が提出した科学的根拠情報の質が悪い為否定的な評価結果となった可能性もある。
- ・ 日本と欧州で、評価に用いた文献が同一ではない可能性がある。
- ・ 評価に供したデータを収集した時期が古く、最新の科学的知見が反映されていない可能性がある (特定保健用食品は 1991 年に発足した制度で、EU の健康強調表示は EFSA 評価への申請が締め切られた 2007 年頃までの科学的知見に基づく評価である場合が多い)。

4.2 3 成分の機能性調査結果

今回、評価成分については、公募により決定することとしたが、結果として、大麦由来β-グルカン、パン酵母由来β-グルカン、にんにくの3成分とした。その選定理由は、市場での販売実績のある食品成分であるとともに、機能性評価(一定のエビデンス)が見込まれる成分とした。

4.2.1 大麦由来β-グルカン

大麦由来β-グルカンは、食経験の長い大麦を原料にその細胞壁から抽出・精製された食品素材である。その構造は、β-1,3 グルカンとβ-1,4 グルカンが直鎖状に繋がっている。構造の違いから、酵母やキノコ由来のβ-グルカンとは異なる機能が報告されている。(図5)

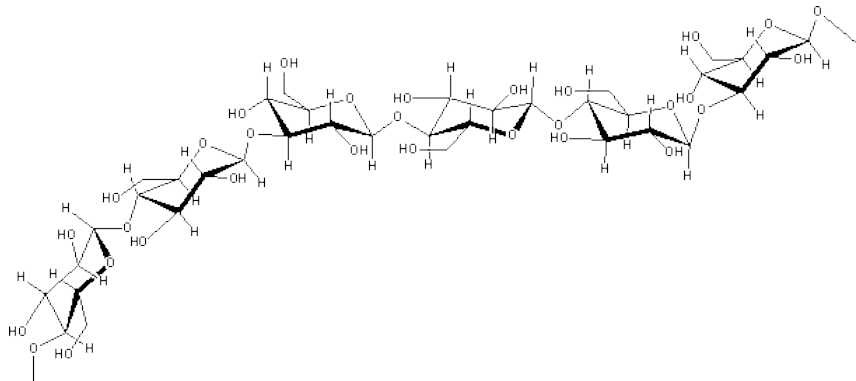


図5 大麦由来β-グルカンの構造式

大麦由来β-グルカンの機能については、血中コレステロールの正常化、血糖値上昇抑制、免疫調節、大腸内発酵促進等多岐に渡り報告されており、これらの機能に基づく健康強調表示が海外で認められている。米国では冠動脈心疾患のリスク低減⁽²⁷⁾、韓国ではコレステロールの低下作用⁽²⁸⁾、EUでは他に血糖値上昇抑制⁽²⁹⁾や排便促進効果⁽³⁰⁾も認められている。このような海外での評価を参考に、大麦由来β-グルカンがパン等の一般食品やサプリメント形態で利用されていることを踏まえ、論文調査の対象機能として、以下の4項目を選定した。

- ・血中コレステロールの正常化
- ・血糖値の上昇抑制
- ・プレバイオティック効果
- ・満腹感の維持

4.2.1.1 海外における健康強調表示許可状況

米国、カナダでは、飽和脂肪酸およびコレステロール量が少ない食生活において、特定の食品由来(大麦とオーツ麦)の可溶性食物繊維が「冠動脈疾患リスクを低減する可能性がある」⁽²⁷⁾、⁽³¹⁾旨の表示を許可している。欧州では「大麦由来β-グルカンは血中コレステロール値を低下させる。血中コレステロール値が低下すると、心血管障害のリスクを低減する可能性がある」⁽³²⁾、⁽³³⁾「オーツ麦もしくは大麦由来のβ-グルカンの摂取は食後血糖値の上昇抑制に寄与する」⁽²⁹⁾、「大麦粒由来の食物繊維は糞便の容積増加に寄与する」⁽³⁰⁾の表示が認められている。韓国においても、大麦の食物繊維として「健康な腸機能の維持を助ける」⁽²⁸⁾との表示が認められている(表2)。

表 2 大麦由来β-グルカンの各国における健康強調表示

評価機関	関与成分	表示許可内容	必要量
Food and Drug Administration (米国 2005) Health Canada (カナダ 2012)	穀類(大麦とオーツ麦)の可溶性食物繊維(β-グルカン)	冠動脈心疾患のリスク低減 ^{(27), (31)}	1食あたり0.75g以上 (1日3g)
European Food Safety Agency (欧州 2010, 2011)	大麦由来のβ-グルカン	コレステロール低下による心臓疾患のリスク低減 ^{(32), (33)}	1日3g以上
	大麦・オーツ麦由来のβ-グルカン	食後血糖値の上昇抑制 ⁽²⁹⁾	1食中の糖質30gあたり4g以上
	β-グルカンを含む大麦・オーツ麦由来の繊維	排便促進効果 ⁽³⁰⁾	1日3g以上
Korea Food and Drug Administration (韓国 2010)	大麦由来の繊維	正常な腸機能の維持 ⁽²⁸⁾	食物繊維として、1日25~30g

4.2.1.2 基原材料

オオムギ（大麦、学名 *Hordeum vulgare*）はイネ科の穀物であり、中央アジア原産で、世界でもっとも古くから栽培されていた作物の一つである。また、大麦由来β-グルカンはその可食部である大麦種子の胚乳細胞の細胞壁に分布している多糖体であり（図6）、食用雑穀に対して一般流通する押麦（図7）や米粒麦に大麦由来β-グルカンは3~5%程度含まれる。穀物の中で大麦はもっとも多くβ-グルカン分子を含有していることが知られている（図8）。



図6: 大麦種子に含まれるβ-グルカンの分布

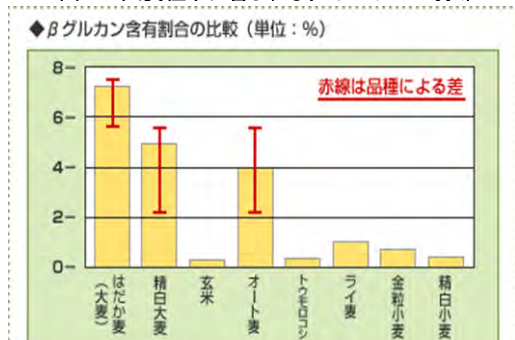


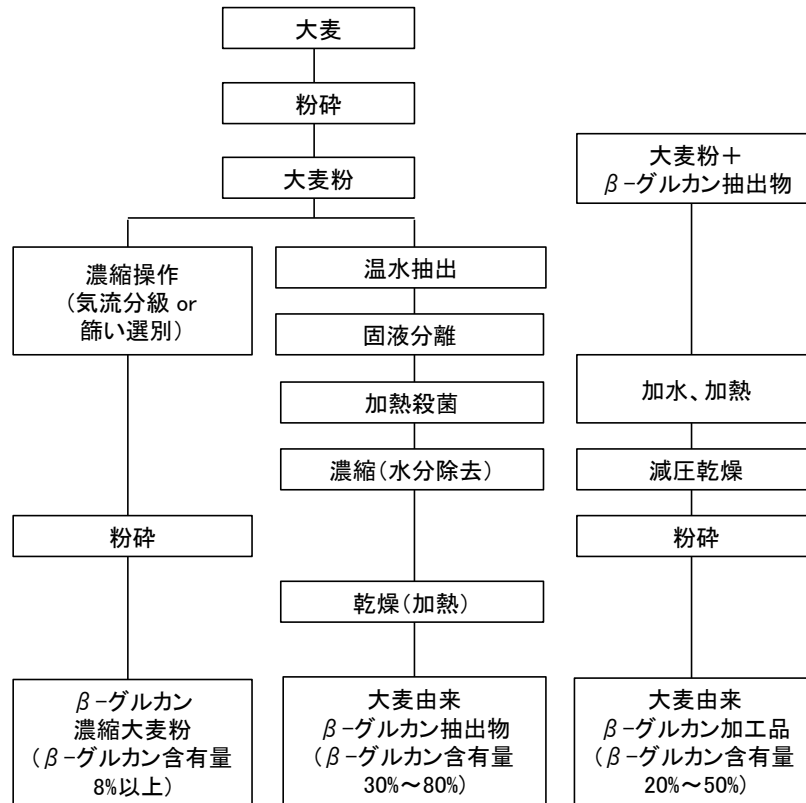
図8: 穀類に含まれるβ-グルカン含有量の比較



図7: 大麦として流通する大麦種子の製品(押麦)

4.2.1.3 製法

大麦由来β-グルカンの製法としては、濃縮、抽出および大麦粉と抽出物を加えて加工するやり方がある（図9）。



(出典：株式会社 ADEKA 調査資料)

図 9 大麦由来 β-グルカンの製法

4.2.1.4 成分組成

β-グルカン製品の成分組成については、以下の通りである（表 3）。

表 3 大麦由来 β-グルカンの成分組成

	大麦由来 β-グルカンの製品タイプ		
	β-グルカン濃縮大麦粉	β-グルカン加工品	β-グルカン抽出物
大麦由来 β-グルカン含有量	8%以上	30%	70%
水分	4-8%		
食物繊維	15%以上	40%以上	70%以上
糖質	60%以上	50%以下	20%以下
たんぱく質	5-15%		
脂質	0.1-2%		
灰分	5%以下		

(出典：大麦食品推進協議会 調査資料)

4.2.1.5 販売実績

日本における大麦由来 β-グルカンの販売実績は、表 4 の通り、製品によって異なるが、販売年数は 4 年から 120 年、年間数量は 1~300 トン⁽³⁴⁾ である。

表 4 大麦由来β-グルカンの販売実績

大麦由来β-グルカン製品(流通するもの)	麦飯用	①大麦粉、β-グルカン濃縮大麦粉	②β-グルカン抽出物	③β-グルカン加工品	①～③を利用した加工食品
販売地域	全国				
販売年数	120年	40年	8年	4年	8年
年間数量	～10万トン	200トン	～2トン	～1トン	～300トン

(出典：大麦食品推進協議会 調査資料)

4.2.1.6 摂取方法

摂取形態としては、麦飯、パン、麺、菓子、カプセル、錠剤、粉末食品と様々である。カプセル・錠剤等の場合は食事と食事の間、食事の直前あるいは食事と一緒に摂取される。大麦由来β-グルカンの摂取目安量と摂取目安頻度としては、1回当たり、1～3グラム、1日1～3回程度を目安としているものが多い。

摂取方法は、そのまま摂取するか、水や他の食品に混合して摂取する。期待される摂取期間としては、「血中コレステロールの正常化」については、十分な摂取期間として3ヶ月が報告されており⁽³⁵⁾、血糖値の上昇抑制は、単回で効果を示すことが報告されている。

4.2.1.7 食経験と食品中の含有量

大麦由来β-グルカンは、日本では麦飯として十分な食経験がある。農林水産省の作物統計によれば、昭和30年の我が国の大麦生産量は240万トン⁽³⁶⁾、その平均摂取量は24kg/人/年と算出される。大麦中のβ-グルカンの含有量を4%とすると、当時は国民平均、1日あたり2.6gのβ-グルカンを摂取していたと推定される。

製品形態としては、大麦種子から外皮、ぬかを除去し、米粒と同程度の大きさに削った米粒麦、加湿、加熱して圧へんした押麦があり、米と一緒に炊飯し、麦飯として摂取されている。この他、加工食品として、大麦入りのシリアルは、米国・欧州を中心に十分な食経験がある。大麦麺（大麦と小麦の比率50%）は1970年頃に開発され、以来、新潟県では学校給食として利用されているのを始め、広く流通している。近年の消費者の健康志向から、大麦パン（大麦20%、小麦80%）、大麦粉100%の菓子、大麦由来β-グルカン抽出物（サプリメント）などが販売されるに至っている。

小麦粉中の β -グルカン量は0.2~0.4%程度であり、大麦の含有量の10分の1ほどである⁽³⁷⁾。

大麦以外に β -グルカンを含む食品としては、オーツ麦があり、オートミール、シリアルとして欧米はじめ、日本でも一般に市販されている製品がある。

4.2.1.8 β -グルカンの測定法

食品中の大麦由来 β -グルカンの測定は、McCleary法(酵素法)⁽³⁸⁾を利用して定量分析することができる。本測定法は、大麦粒をはじめオーツ麦、麦汁などの β -グルカン量を測定するため、食品産業において世界的標準法として幅広く利用されており分析キットも市販されている((財)日本食品分析センターでの分析が可能)。測定原理としては、 β -1,3-1,4-D-グルカンの特異的に加水分解する酵素であるリケナーゼを反応させ、大麦由来 β -グルカンオリゴ糖に分解し、次に β -グルコシダーゼにてグルコースに分解して、定法に従い、グルコースを定量する。

4.2.1.9 有害事象

機能性評価対象論文において、一過性の膨満感、下痢、便秘などの自覚症状が生じたとの報告があるが、これに起因した試験脱落者はおらず、軽微な一過性のものであり安全性に問題はなかったとの記述がある。他に有害事象が見受けられたとの記述がある文献はなかった。

4.2.1.10 データベース検索結果

i) データベース検索の基本的考え

前述の通り、 β -グルカンは、基原材料によって構造が異なるため、大麦由来 β -グルカンに特化して検索を行った。また、邦文でも報告があるJDream IIも用いて検索した。更に、 β -グルカンについては、EFSAやFDAにおいても評価されているため、関連文書の情報から引用されている論文の調査も行った。

ii) 検索フロー

PubMedでは、検索式を「beta glucan OR β -glucan AND barley」として、検索を行った。その後、「Meta-Analysis」「Clinical Trial」「RCT」「Review」「Systematic Reviews」「Other Animals」「In Vitro」についても検索した。JDream IIでは、「beta glucan」でまず検索し、その後「大麦」と「メタ分析」「ヒト試験、ヒト臨床」「RCT試験」「Cohort」「Case Control」「Review」「Systematic Reviews」「Other Animals」「In Vitro」

を掛け合わせて検索した。

iii) 検索結果 (検索日: 2012年9月27日)

PubMedでの検索で486報がヒットした。そのうち、RCTとしては、27報がヒットした。JDream IIでは、30,836報がヒットし、そのうち、「ヒト試験、ヒト臨床」で29報、「RCT試験」で1報がヒットした。更なる調査の結果、EFSAジャーナルに記載のある論文37報、FDA評価書掲載論文23報を見出した。メタアナリシスに記載のある論文については105報が抽出され、検索結果との照合を行い、重複していない論文を採用した。(表5、表6、表7参照)

表5 検索結果まとめ (PubMed 検索)

【一次検索】		486 報				
検索式 beta glucan OR β-glucan AND barley						
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業				
		前		後		
1	"Meta-Analysis"	3	⇒	3		
2	"Clinical Trial"	31	⇒	30		
3	"RCT" (Randomized Controlled Trial)	27	⇒	27		
4	"Cohort"	0	⇒			
5	"Case Control"	0	⇒			
6	"Review"	8	⇒	0		
7	"Systematic Reviews"	9	⇒	0		
8	"Other Animals"	104	⇒	0		
9	"In Vitro"	6	⇒	0		
不要情報除外作業後の機能別集計 (エビデンスデータシートへの記入対象)						
機能	メタアナリシス	ヒト介入試験		動物	in vitro	機能別報数
		RCT以外	RCT			
血中コレステロールの正常化	3	1	9	1	0	14
食後血糖値の上昇抑制作用	1	0	14	1	1	17
プレバイオティック効果	0	0	3	0	1	4
満腹感の持続作用	0	0	8	1	0	9
研究種別のべ報数、総報数	4	1	34	3	2	44

表6 検索結果まとめ (JDream II 検索)

【一次検索】	30,836 報					
検索式	beta-glucan					
基本絞り込み条件			不要情報の除外作業			
			前	後		
1	大麦 x "メタ分析"	1	⇒	0		
2	大麦 x "ヒト試験、ヒト臨床"	29	⇒	8		
3	大麦 x "RCT試験"	1	⇒	1		
4	大麦 x "Cohort"	0	⇒	0		
5	大麦 x "Case Control"	0	⇒	0		
6	大麦 x "Review"	16	⇒	0		
7	大麦 x "Systematic Reviews"	0	⇒	0		
8	大麦 x "Other Animals"	0	⇒	0		
9	大麦 x "In Vitro"	30	⇒	0		
不要情報除外作業後の機能別集計(エビデンスデータシートへの記入対象)						
機能	メタアナリシス	ヒト介入試験		動物	in vitro	機能別報数
		RCT以外	RCT			
血中コレステロールの正常化	0	0	0	0	0	0
食後血糖値の上昇抑制作用	0	0	5	0	0	5
プレバイオティック効果	0	0	1	0	0	1
満腹感の持続作用	0	0	0	0	0	0
研究種別のべ報数	0	0	6	0	0	6

表7 検索結果まとめ (EFSA・FDA 評価書、参考情報等の検索)

【一次検索】	166 報						
検索式	EFSA-J、FDA評価書、参考情報						
基本絞り込み条件			不要情報の除外作業				
			前	後			
1	EFSAジャーナルに記載のある論文	37	⇒	9			
2	FDA評価書収載論文	23	⇒	2			
3	メタアナリシスに記載のある論文	105	⇒	2			
4	企業保有論文	2	⇒	2			
<EFSAジャーナルに記載のある論文からの除外理由>							
	・ベータグルカンの含量が明確でない論文	10					
	・オーツ麦に関する論文	10					
	・PubMedとの重複	7					
	・JD II との重複	1					
<FDA評価書収載論文からの除外理由>							
	・科学雑誌ではない	10					
	・ベータグルカンの含量が明確でない論文	3					
	・PubMedとの重複	3					
	・総説	2					
	・オーツ麦に関する論文	2					
<メタアナリシスに記載のある論文からの除外理由>							
	・PubMed、JD-II との重複	13					
	・EFSAジャーナル、FDA評価書、メタアナリシス に記載のある論文との重複	16					
	・β-グルカンに関係ない論文	34					
不要情報除外作業後の機能別集計(エビデンスデータシートへの記入対象)							
機能	メタアナリシス	ヒト介入試験		観察研究	動物	in vitro	機能別報数
		RCT以外	RCT				
血中コレステロールの正常化	0	1	4	1	1	1	8
食後血糖値の上昇抑制作用	0	0	7	1	0	0	8
プレバイオティック効果	0	0	2	0	1	1	4
満腹感の持続作用	0	0	0	0	0	0	0
研究種別のべ報数	0	1	13	2	2	2	20

4.2.1.11 対象論文の選定結果と除外理由のまとめ

上記の検索結果から重複する論文や除外論文を除き、下記の論文が選択された。

- ・ 血中コレステロールの正常化 20 報 (メタアナリシス 3 報、RCT11 報、RCT 以外 1 報、作用機序に関するヒト試験 2 報、動物試験 2 報、*in vitro* 試験 1 報)
- ・ 血糖値の上昇抑制 25 報 (メタアナリシス 1 報、RCT 22 報、動物試験 1 報、*in vitro* 試験 1 報)
- ・ プレバイオティック効果 8 報 (RCT 6 報、動物試験 1 報、*in vitro* 試験 1 報)
- ・ 満腹感の維持 8 報 (RCT 7 報、動物試験 1 報)

尚、除外した論文は、ヒト介入試験でヒットしたが動物試験であったもの、総説、安全性論文、対象外の機能についての論文などであった。

4.2.1.12 対象機能の調査結果

i) 血中コレステロールの正常化

論文調査の結果は表 8 の通りであった。

表 8 論文報数のまとめ
(大麦由来β-グルカン・血中コレステロールの正常化)

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	9 報		1 報		2 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計：12報	QL1：	6報	1報	1報	1報	1報	1報	0報	0報
	QL2：	2報	1報	0報	1報	1報	0報	0報	0報
	QL3：	1報	1報	0報	0報	0報	0報	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									
	ヒト試験	2 報							
	動物試験	2 報							
	<i>in vitro</i> 試験	1 報							

<ヒト介入試験のまとめ>

効果ありは 9 報、判定保留 1 報、効果なしは 2 報であった。判定保留とした理由は、大麦由来β-グルカンの分子量の違いにより、効果の有無が分かれたためである。効果なしとする 2 報の内 1 報は、オーツ麦と大麦のβ-グルカンを比較した論文でありオーツ由来では効果あり、大麦由来では効果なしとの論文である。コレステロール低下については FDA⁽²⁷⁾ および EFSA^{(32),(33)} は大麦由来β-グルカンのヘルスクレーム (冠状心疾患のリスク低減) を認め、摂取量は 3g/日以上が有効と公表しているが、

効果ありとする論文はこれを支持するものであった。

<動物試験/*in vitro* 試験のまとめ>

大麦と構造が同じオーツ麦β-グルカン（1,3-1,4-β-グルカン）の胆汁酸結合能は、セルロースに比較して有意に高いこと、*in vitro* 試験にてヒト糞便とβ-グルカンを共に培養すると、胆汁酸の産生が有意に高いことが明らかにされており、大麦由来β-グルカンの摂取によって胆汁酸排泄が高まり、結果として、血液中のコレステロール値を低下させる作用機作に科学的な根拠が示されている。また、大腸発酵により産生される短鎖脂肪酸がコレステロール合成酵素を阻害すること、コレステロール分解酵素を促進させることが解析されており、胆汁酸排泄促進作用、コレステロール関連酵素への短鎖脂肪酸の作用が合わさることによって、大麦由来β-グルカン摂取による血中コレステロールの調節が引き起こされるものと考えられる。以上から、大麦由来β-グルカン摂取によるコレステロール抑制に関して動物およびヒトにおいて作用機作が明らかとなっているといえる。

ii) 食後血糖値の上昇抑制作用

論文調査の結果は表9の通りであった。

表9 論文報数のまとめ
(大麦由来β-グルカン・食後血糖値の上昇抑制作用)

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	16 報		4 報		2 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT以外	
総計：22報	QL1：	8報	0報	2報	1報	2報	1報	1報	1報
	QL2：	8報	0報	2報	1報	1報	1報	1報	1報
	QL3：	1報	1報	1報	1報	1報	1報	1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		1 報							
<i>in vitro</i> 試験		1 報							

<ヒト介入試験のまとめ>

効果ありの論文は16報、判定保留は4報、効果なしは2報であった。食事とともに摂取される食物繊維は、食事成分の吸収を遅延し、血中濃度の上昇を穏やかにすることが知られている、β-グルカンも食物繊維として同様の作用があり、効果ありの論文はこれに合致している。判定保留とした論文は、効果ありとなしの両方が報告されている論文である。たとえば、β-グルカンをパンへ添加（糖質がデンプン）では効果を認めるが、飲料の場合（糖質がスクロース）では、効果を認めないなど、

摂取形態、食品形態によって効果に差が認められている。粘性による吸収遅延という作用から考えると、飲料の場合に効果が出にくいことは理解されるものである。この他、効果なしの論文では、試験に供した食事の炭水化物量に対してβ-グルカンの摂取量が十分でないと考えられる。EFSAは、炭水化物量30gに対して4gの大麦由来βグルカンが血糖値上昇抑制に有効であると公表している⁽²⁹⁾。

<動物試験/*in vitro*試験のまとめ>

食事とともに摂取される食物繊維は、食事成分の吸収を遅延し、血中濃度の上昇を穏やかにすることが知られている、β-グルカンも食物繊維として同様の作用がある。血糖値の上昇抑制は、β-グルカンの粘度と有意な相関があることが示され、小腸内で糖が粘性あるβ-グルカンと複合化し、吸収が遅延され、結果として血中のグルコース値が急激に上昇するのを抑制している。この他、食事による血糖値の上昇は、大麦由来β-グルカンを摂取後、数時間から十時間以上（摂取後の次、あるいは次の次の食事）にわたり作用を示すことがヒト試験で報告されているが、このメカニズムとして、大腸内で生成する短鎖脂肪酸、血中で上昇している、グルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon-like peptide-1: GLP-1)との関連を強く示唆する動物実験のデータが報告され、糖の吸収遅延以外に大腸発酵による作用も明らかとなりつつある。以上から、大麦由来β-グルカン摂取による血糖値上昇抑制に関する作用機作のすべてが明らかになっているとはいえないが、明確な作用機作があると結論された。

iii)プレバイオティック効果

論文調査の結果は表10の通りであった。

表10 論文報数のまとめ(大麦由来β-グルカン・プレバイオティック効果)

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	5 報		1 報		0 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計：6報	QL1：	3報	報	1報	報	報	報	報	報
	QL2：	2報	報	報	報	報	報	報	報
	QL3：	報	報	報	報	報	報	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							
<i>in vitro</i> 試験		1 報							

<ヒト介入試験のまとめ>

効果ありとする論文5報、判定保留1報であった。食物繊維に整腸作用があり、排便促進、腸内細菌叢のバランス改善に働くことは多くの織

維成分で認められ、大麦由来β-グルカンも同様にこのプレバイオティック効果、整腸作用が示されていると考えられた。判定を保留した1論文は、対照群との間に菌数で差がないが、β-グルカン摂取によるプレバイオティック効果が示されている論文である。大麦由来β-グルカンについてこの分野の論文数は、血中コレステロール低下と食後血糖値上昇抑制作用に関するものに比較して少ないが、血中短鎖脂肪酸量の上昇、呼気中の水素産生促進（大腸内で生成した水素は一部血中に移行し、大腸のみならず体内においても抗酸化作用を示す）、糞便中の微生物菌叢の改善などが見られた。

<動物試験/*in vitro*試験のまとめ>

大麦由来β-グルカンは、小腸で吸収されず大腸内で腸内細菌に代謝され、短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）を産生促進することが動物およびヒト糞便を用いた実験から明らかにされている（ヒト試験では血中濃度の上昇が認められている）。短鎖脂肪酸は、大腸細胞の増殖、損傷の修復を促進することが動物試験、細胞試験で示されている。同時に、*Lactobacillus* 属、*Bifidobacterium* 属などの有用とされる腸内細菌の増殖と有機酸の産生促進が相関することも明らかとなっている。大麦由来β-グルカンの摂取は大腸内での腸内細菌による発酵を促進し、その結果、プレバイオティック効果を示すと結論された。

iv) 満腹感の持続作用

論文調査の結果は表 11 の通りであった。

表 11 論文報数のまとめ
(大麦由来β-グルカン・満腹感の持続作用)

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	5 報		1 報		1 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
	QL1 :	4報	報	1報	報	1報	報	報	報
	QL2 :	1報	報	報	報	報	報	報	報
QL3 :	報	報	報	報	報	報	報	報	
総計：7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							
<i>in vitro</i> 試験		0 報							

<ヒト介入試験のまとめ>

効果あり論文は5報判定保留1報、効果なし論文1報であった。効果なしの1論文では、β-グルカンを全く含まない対照が用いられておらず、β-グルカンの効果が否定されていると言い難い。効果あり論文で

は、 β -グルカン摂取群で血中短鎖脂肪酸や GLP-1、ペプチド YY (peptide YY:PYY)、膵ポリペプチド(pancreatic polypeptide:PP)の対照群に比較した上昇が示されている。

<動物試験/*in vitro* 試験のまとめ>

大麦由来 β -グルカンの摂取により、GLP-1、PP、PYYの産生が促進されること、同時にエネルギー摂取量が低下することが動物試験で示されている。GLP-1の中枢性食欲抑制作用、胃の排泄能抑制作用についての論文もみられた。大麦由来 β -グルカンの摂取により満腹感が維持されること的作用メカニズムは、これら消化管ペプチドホルモンの作用であると説明することに矛盾はないと考えられる。

4.2.1.13 科学的根拠の評価結果

評価委員会による科学的根拠の評価結果は、表 12 の通りであった。

表 12 科学的根拠の評価結果 (大麦由来 β -グルカン)

機能	総合評価	研究のタイプ・ 質・数	一貫性
血中コレステロールの正常化	B	B	B
食後血糖値の上昇抑制	B	A	B
プレバイオティック効果	評価対象機能より除外		
満腹感の持続作用	B	B	B

「血中コレステロールの正常化」に関しては、効果ありの論文の 9 報のうち 4 報は対照群との比較でないこと、n 数が少ない試験があり、効果が弱いとの判断から総合評価は B とした。

「食後血糖値の上昇抑制」に関しては、効果ありの論文は多かったが、あくまでも単回摂取した場合の効果であり、長期摂取による耐糖能改善などの臨床的意義が不明であることから、総合評価は B とした。

「プレバイオティック効果」に関しては、定義のコンセンサスが得られていないため、対象論文中の「血中短鎖脂肪酸濃度、呼気中水素濃度、糞便中の菌叢の変化等」が科学的根拠として適切かどうか不明であるため、評価対象機能より除外することとした。

「満腹感の持続作用」に関しては効果ありの論文数が少ないこと、対象

機能を機能性として疑問視する意見が多かったことから、総合評価は B とした。

評価対象論文において、有害事象については、一過性の膨満感、下痢、便秘などの消化器症状が見られたが、いずれも軽微であった。

4.2.1.14 作用機序に関する論文の概要とまとめ

i) 血中コレステロールの正常化

作用機序は明確になっている。

粘性のある β -1,3-1,4-グルカン は、小腸において糖や油脂と結合し吸収を遅延させること、胆汁酸の排泄促進作用を持つこと^(39,40)が動物やヒト試験で明らかにされている。さらに、大麦由来 β -グルカンの摂取によって大腸内の発酵が促進し、生じた短鎖脂肪酸が肝臓でのコレステロール合成を阻害すること、が報告されている⁽⁴¹⁾。以上のような作用機序により、結果として血中のコレステロールを低下させると考えられる (図 10)。

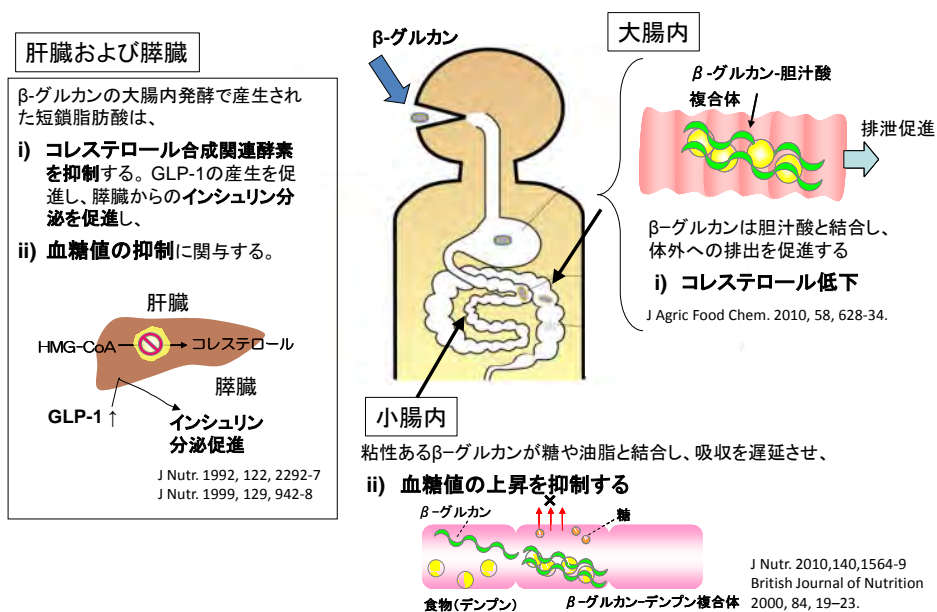


図 10 大麦由来 β -グルカンの作用メカニズム(1)

ii) 食後血糖値の上昇抑制

作用機序は明確になっている。

水溶性食物繊維の多くは水に溶けると粘性を増し、食事成分の胃内滞留時間を延長させ、小腸での消化・吸収をゆるやかにすることで、食後血糖値の急激な上昇を抑制することはよく知られている。ラットを用いた試験において、大麦由来 β -グルカンの消化管での滞留延長⁽⁴²⁾および、短鎖脂肪酸が GLP-1 とインスリン分泌を調節する⁽⁴³⁾との報告がある (図 10)。

iii) 満腹感の持続作用

作用機序は部分的に明確になっている。

健常者に対して大麦由来β-グルカン入りのパンを摂取させたところ、食後の PYY 濃度を有意に低下させたとの報告がある。PYY は、食後に腸管の L 細胞から分泌される摂食を抑制するホルモンであり、ラットを用いた試験において、PYY 投与により摂餌量の減少および食物の胃排泄抑制が報告されている(45)。また、食事誘導性肥満マウスに大麦由来β-グルカンを摂取させると弓状核の神経ペプチド (Neuropeptide Y:NPY) 発現を抑制することによる血漿中 PYY の上昇が報告されている(図 11)。

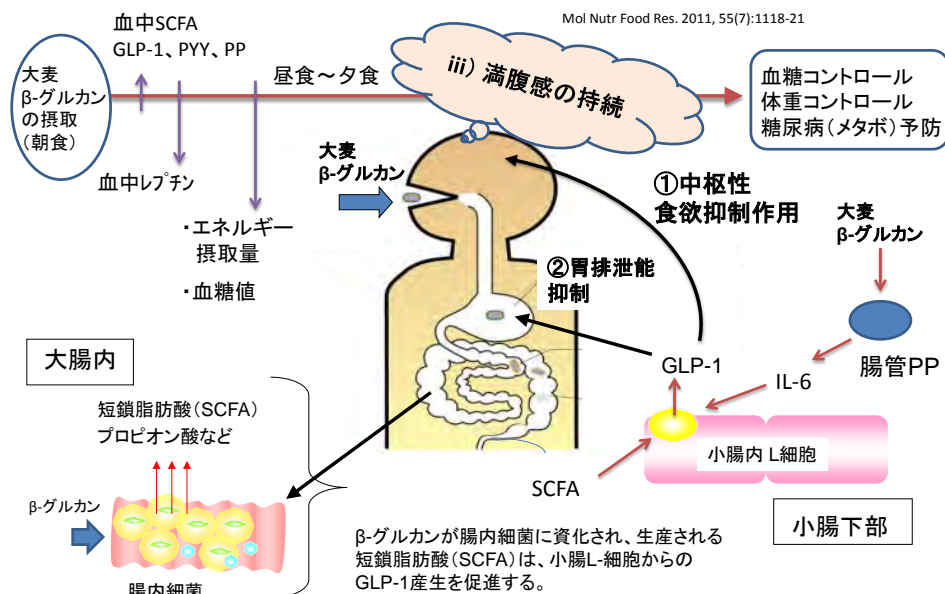


図 11 大麦由来β-グルカンの作用メカニズム(2)

4.2.2 パン酵母由来β-グルカン

4.2.2.1 パン酵母由来β-グルカンの評価対象機能

パン酵母由来β-グルカンについては、複数の作用機序解析研究により、自然免疫機能を活性化することが報告されている。これに基づくヒトにおける効果として上気道感染症の緩和等が報告されていることから、免疫調節機能を対象機能として選定した。

4.2.2.2 パン酵母由来β-グルカンとその構造

パン酵母由来β-グルカンとは、食経験の長いパン酵母を原料にその細胞壁から抽出・精製された食品素材である。その構造は長い1,6側鎖が付いたβ-1,3グルカン(β-1,3/1,6-構造)である。構造の違いから、大麦由来やキノコ由来のβ-グルカンとは異なる機能が報告されている(図 12)。

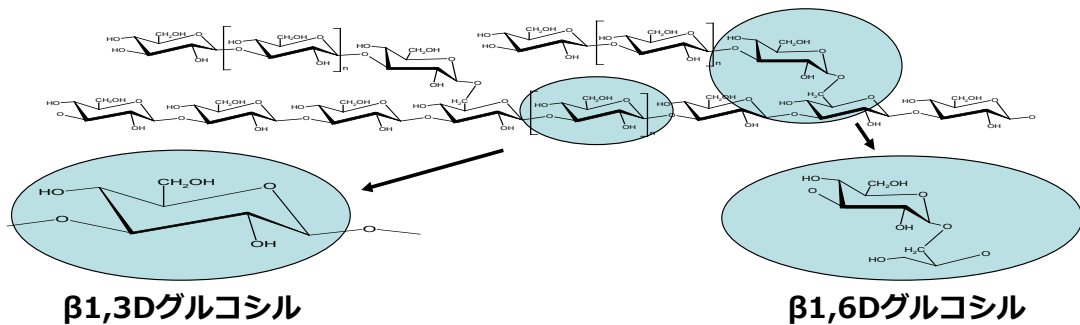


図 12 パン酵母 β -グルカンの構造式

パン酵母中の β -グルカン量は、生育条件により変化するが、炭水化物中の 16%との報告もある⁽⁴⁶⁾。パン酵母中の炭水化物量を 36%とした場合(オリエンタル酵母工業(株)分析例)、全体の約 6%となる。

4.2.2.3 論文で報告されている機能

これまで論文で報告されている機能としては、上気道感染症の症状軽減、免疫系機能の調節、皮膚の保護、抗ストレス、抗癌、抗インフルエンザ感染、抗花粉症、抗通年性アレルギー性鼻炎などである。

4.2.2.4 海外における健康強調表示許可状況

パン酵母由来 β -グルカンにおいては、欧州で健康強調表示が申請されたが、標榜しようとする効果の表現「免疫増強」が一般的過ぎる、ヒト試験データが提出されていない、等の理由で却下されている。(当該申請についても、申請が締め切られた 2007 年頃までの科学的知見しか反映されていないものと推測される。)

4.2.2.5 パン酵母由来 β -グルカンの開発経緯

これまでのパン酵母由来 β -グルカンについての開発経緯は下記の通りである。

1892年	Ilya (Élie) Metchnikoff は、食細胞の食使用は感染から身体を守る重要部分と評する
1900/1902年	Von Dungern/Erlich & Sachsは、酵母が血液補体を不活性化を確認
1941年	Pillemer & Ecker は、酵母由来のザイモサンは25倍以上強力であったと評する ⁽⁴⁷⁾
1958年	Di Carlo & Fiore は、ザイモサンがグルカンを50~60%含んでいることを確認 ⁽⁴⁸⁾
1961年	Riggi & Di Luzio は、ザイモサンにおける活性成分は β -1,3-グルカンであることを確認 ⁽⁴⁹⁾
1981年	Seljelid, Bøgwald & Lundwall は、パン酵母 β -グルカンはマクロファージを非常に活性させるものであることを確認 ⁽⁵⁰⁾
1987年	Rørstad, Robertsen & Raaは、パン酵母 β -グルカンは、病原菌に対し防衛機能を強化することを確認
2011年	Goodridge らは、酵母 β -グルカンは、食細胞の貪食作用を直接誘導することを証明

4.2.2.6 製法

製法については、パン酵母から細胞壁成分を水洗浄とアルカリ処理をする方法と、更に、アルコール処理をして粉末化する方法がある（図13）。

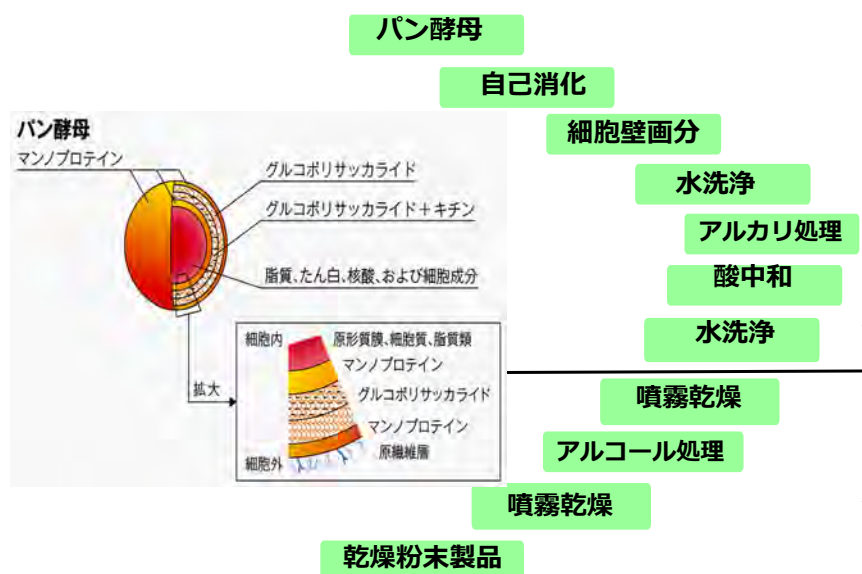


図13 製法

4.2.2.7 成分組成、摂取方法

成分組成としては、 β -グルカン含有量が、70~90%であり、乾燥減量として、7~8%である。摂取形態としては、菓子、飲料、カプセル、錠剤、粉末があり、1日摂取目安量は、100~1,000mgである。

4.2.2.8 測定方法

パン酵母由来 β -グルカンの含有量の測定は、GEM法（2種の酵素による分解）を利用して定量分析することができる。本測定法は、米国薬局方（United States Pharmacopeia: USP）にも採用されており、食品産業において世界的標準法として幅広く利用されている。測定原理としては、 β -1,3-1,6 グルカンを特異的に加水分解する酵素を反応させ、パン酵母由来 β -グルカンを単糖に分解し、定法に従い糖量を定量することによる⁽⁵¹⁾。

4.2.2.9 有害事象

機能性評価対象論文において、有害事象が見受けられたとの記述がある文献はなかった。また、パン酵母由来 β -グルカンは、安全性の一つの目

安である米国 FDA の GRAS (Generally recognized as safe) 認定を受けている。⁽⁵²⁾

4.2.2.10 データベース検索結果

i) データベース検索の基本的考え

大麦由来 β -グルカンと同様に、 β -グルカンは、基原材料によって構造が異なるため、パン酵母由来 β -グルカんに特化して検索を行った。

ii) 検索フロー

PubMed を用いて、検索式を「glucopolysaccharide OR beta glucan OR β -glucan AND yeast」として、検索を行った。その後、「Meta-Analysis」「Clinical Trial」「RCT」「Cohort」「Review」「Systematic Reviews」「Other Animals」「In Vitro」についても検索した。

iii) 検索結果 (検索日: 2013 年 1 月 7 日)

PubMed での検索で 1,960 報がヒットした。そのうち、RCT としては、13 報がヒットした (表 13)。

表 13 検索結果まとめ (PubMed 検索)

【一次検索】	1,960 報					
検索式	glucopolysaccharide OR beta glucan OR β -glucan AND yeast					
基本絞込み条件		不要情報の除外作業				
		前		後		
1	"Meta-Analysis"	0	⇒	0		
2	"Clinical Trial"	21	⇒	2		
3	"RCT" (Randomized Controlled Trial)	13	⇒	1		
4	"Cohort"	2	⇒	-		
5	"Case Control"	15	⇒	-		
6	"Review"	140	⇒	-		
7	"Systematic Reviews"	6	⇒	0		
8	"Other Animals"	634	⇒	-		
9	"In Vitro"	47	⇒	6		
10	企業検索	5	⇒	5		
不要情報除外作業後の機能別集計 (エビデンスデータシートへの記入対象)						
機能	メタアナリシス	ヒト介入試験		動物	in vitro	機能別報数
		RCT以外	RCT			
自然免疫の活性化	0	1	6	4	2	13

4.2.2.11 対象論文の選定結果と除外理由のまとめ

PubMed 検索でヒットした論文のうち、ヒト介入試験に含まれていた動物試験、評価対象外の機能に関する論文、注射剤の論文などを除くと「自然免疫の活性化」に関する RCT が 1 報、RCT 以外が 1 報となったため、企業が検索・整理した 5 報を併せ、7 報で調査することとした。また、動物試験 4 報、*in vitro* 試験 2 報を選択した（文献検索では、全て *in vitro* に含まれていた）。

4.2.2.12 対象機能の調査結果

i) 自然免疫の活性化

論文調査の結果は表 14 の通りであった。

表 14 論文報数のまとめ
(パン酵母由来β-グルカン・自然免疫の活性化)

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	6 報		1 報		0 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計：7報	QL1：	5 報	1 報	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2：	1 報	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL3：	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	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	4 報								
<i>in vitro</i> 試験	2 報								

<ヒト介入試験のまとめ>

効果ありとする文献は 6 報、判定を保留とする文献は 1 報であった。パン酵母β-グルカンの摂取量は 100～500mg/日、投与期間は 4～90 日で試験が行われていた。

パン酵母β-グルカンが、抗炎症作用をはじめとする自然免疫調節作用を有することが、公衆衛生概要スコア、上気道感染スコアや炎症誘発性単核細胞濃度の増加、唾液中の免疫グロブリン A (Immunoglobulin A: IgA) の増加により確認されている。これらは、自然免疫調節作用に起因する効果である可能性がある。

<動物試験／*in vitro* 試験のまとめ>

- 1) 経口摂取されたパン酵母β-グルカンは、小腸のパイエル板を通して体内に取り込まれる。
- 2) パン酵母β-グルカンを取り込んだマクロファージが全身の免疫組織へ移動する。

- 3) マクロファージはパン酵母 β -グルカンを小さく断片化し、体内で最も数の多い免疫細胞である好中球に結合する。
- 4) 好中球は、外敵を素早く認識し攻撃するようになる⁽⁵³⁾。

4.2.2.13 科学的根拠の評価結果

評価委員会による科学的根拠の評価結果は、表 15 の通りであった。

表 15 科学的根拠レベルの評価結果 (パン酵母由来 β -グルカン)

機能	総合評価	研究のタイプ・ 質・数	一貫性
自然免疫の活性化	C	C	B

「自然免疫の活性化」に関しては、効果ありの論文数が少ないこと、また、効果ありの論文が全て一社からの資金および被験物の提供を受けており、研究成果に偏りがあることから、総合評価は C とした。

4.2.2.14 作用機序に関する論文の概要とまとめ

作用機序は部分的に明確になっている。

自然免疫とは、ヒトがもともと持っている免疫システムであり、自然免疫にかかわる細胞には、好中球・マクロファージ・樹状細胞・NK 細胞がある。生体に異物や病原体が侵入すると、自然免疫システムにより認識される。

ラット急性炎症モデルを用いた試験において、パン酵母由来 β -グルカンの投与により好中球数の増加と p38MAPK 依存性機構を介した好中球の走化能に直接影響を及ぼして、生体防御を増強することが報告されている。

4.2.3 にんにく

にんにくは古来より薬用目的で利用されると共に香味野菜として常食されてきた。これまでの研究によると、脂質合成の抑制等を介した脂質代謝改善作用、NO 産生刺激やアンジオテンシン変換酵素(angiotensin conversion enzyme: ACE) 活性抑制などによる循環機能改善が報告されている。にんにく中の複数の有効成分の存在と加工方法の違いによるにんにく食品の多様性を踏まえ、脂質代謝に関しては血中コレステロール低下を中心に、循環機能に関しては降圧作用を調査対象機能とした。

4.2.3.1 にんにくの特徴、成分組成、化学構造

i) にんにくの植物学的特徴

ヒガンバナ科 ネギ亜科 ネギ属の植物であり、学術名は *Allium sativum*. L である。原産は、中央アジア (キルギス共和国周辺) と推定

され、多年草で茎の先端に花と珠芽（むかご）を形成するが実をつけない。栽培はりん片による無性繁殖で行われ、年一回収穫される。無臭にんにく（ジャンボリーキ、エレファントガーリック）は、にんにくとは異なり、ニラや玉ねぎに近い品種とされる⁽⁵⁴⁾。

ii) にんにくの成分的特徴

にんにくは、紀元前より滋養強壮、薬用目的で利用され、現代でも香味野菜として常食されており、硫黄化合物を非常に多く含むことが特徴である。

にんにくの主な栄養成分組成は表 16 に示される通りであるが、メチオニンやシスチンなどの含硫アミノ酸を含むことが特徴である。にんにく中の硫黄化合物は非常に反応性に富み、成長の過程や外敵に対する防御反応だけでなく、収穫後も保管条件や保管期間により、非常に複雑に変化する。また、さまざまな種類の硫黄化合物は、その構造や硫黄の結合数により、それぞれ特徴的な機能性を有する（表 17）。更に、異なる加工方法や抽出方法を用いることにより、機能性成分の組成や残存率に顕著な違いが見られる（表 18）。よって、にんにく製品の機能性は、製造時期、製造方法が異なるため、試験結果に違いが出る可能性がある。

表 16 にんにくの主な栄養成分組成（可食部 100g 当たり含量）

	水分 (g)	蛋白質 (g)	脂質 (g)	炭水化物 (g)	灰分 (g)	食物繊維(g)		ビタミン B1 (mg)	アミノ酸(mg)					
						水溶性	不溶性		リジン	メチオニン	シスチン	アルギニン	アスパラギン酸	グルタミン酸
にんにく	65.1	6.0	1.3	26.3	1.3	3.7	2.0	0.2	220	58	65	970	400	940
たまねぎ	89.7	1.0	0.1	8.8	0.4	0.6	1.0	0.03	43	7.8	9.2	130	71	250

日本食品標準成分表(2010)・アミノ酸成分表(2010)より

表 17 代表的硫黄化合物の構造式

成分名	構造式	におい	物性	機能性
γ-グルタミル-S-アリルシステイン γ-Glutamyl-S-allylcysteine (GSAC) C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₅ S=290.34		○	水溶性	
アリイン Alliin C ₆ H ₁₁ NO ₃ S=177.22		×	水溶性	脂質低下 血圧低下 血糖低下 強壮 抗酸化
アリシン Allicin C ₆ H ₁₀ OS ₂ =162.27		○	脂溶性	脂質低下 血圧低下 抗菌 血糖低下 強壮 抗ウイルス 抗酸化
アホエン Ajoene C ₉ H ₁₄ OS ₃ =234.4 異性体にE体あり		○	脂溶性	脂質低下 血圧低下 抗がん 抗菌 抗ウイルス
ジアリルトリスルフィド Diallyl Trisulfide (DATS) C ₆ H ₁₀ S ₃ =178.34		○	脂溶性	血栓形成抑制 抗がん 抗ウイルス

Asian Functional Foods より改変

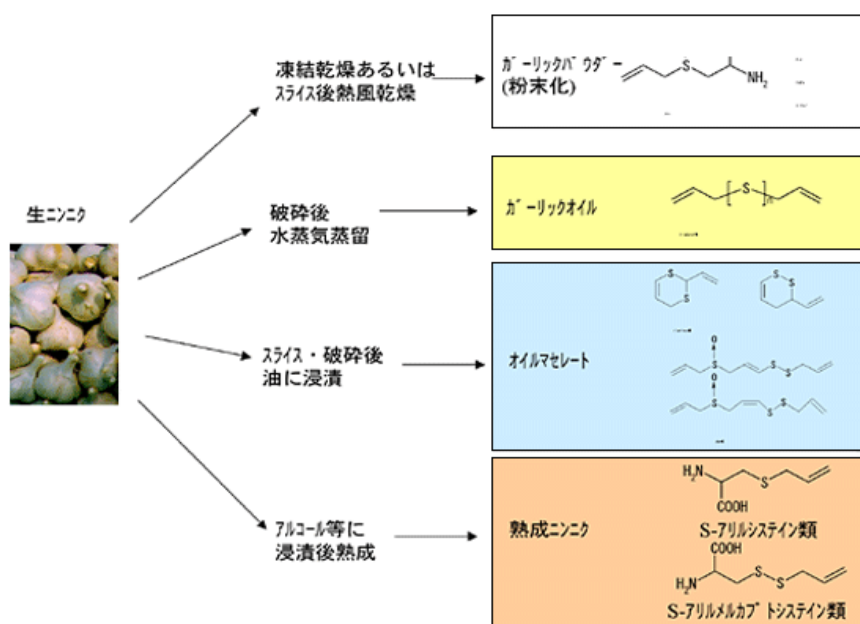
表 18 加工による硫黄化合物の含有量の変化

Sulfur compounds	Whole Garlic (mg/g)	Crashed Garlic (mg/g)
γ-Glutamyl-S-allylcysteine (GSAC)	2 - 6	2 - 6
S-Allylcysteine (SAC)	nd - 0.026	nd - 0.026
S-Allylcysteine sulfoxide (Alliin)	5 - 14	nd
Allicin	nd	2 - 6

GARLIC : Second Edition(1996)より一部抜粋

4.2.3.2 にんにくの製造方法の違いと生成成分

生にんにくから加工する場合、加工方法によって、主に、ガーリックパウダー、ガーリックオイル、オイルマセレート、熟成にんにくなどが生成する（図 14）。その内容について、詳細を記す。



湧永製薬(株)ホームページより

図 14 各加工方法と含有生成物

- (1) 生にんにくを乾燥後、粉末にする（ガーリックパウダー）
 生にんにくの成分がそのまま残存され易く、乾燥温度等の加工条件によりアリイナーゼ活性も保持される。したがって、調製された粉末に水を加えると、速やかにアリシンを生成し、臭い化合物が生成する。
- (2) 生にんにくを水蒸気蒸留する（ガーリックオイル）
 主成分は、アリシンから化学反応によって生成したアリルスルフィド類である。にんにくの特徴的な臭いを代表する成分で構成され、生にんにくからの収量は0.2～0.5%程度とされている。
- (3) 生にんにくを植物油で抽出する（オイルマセレート）
 すり潰したにんにくをオイルと混合し室温に放置する、或いは生にんにくをオイル中ですり潰し室温に放置するという方法で調製される。水蒸気蒸留のような熱分解反応以外の反応が起こり、アリルスルフィド類に加え、ビニルジチインとアホエンが生成する。
- (4) 生にんにくを時間をかけて熟成する（熟成にんにく）
 酵素の働きにより水溶性硫黄化合物を生成する。S-アリルシステイン、S-1-プロペニルシステイン、S-メチルシステインやS-アリルメルカプトシステインを含有する。

4.2.3.3 にんにくの食経験

にんにくは、古代エジプトをはじめとして、世界各地で食されて来ており長い食経験がある。世界の生産量としては、中国 1855 万トン、インド 83 万トン、韓国 27 万トン、日本 1.89 万トンなどである⁽⁵⁵⁾。日本への輸入はほぼ中国からで 1.9 万トン（全輸入量の 99%）であった。また、国民一人当たりの年間消費量は約 212 グラム（韓国の一人当たり年間消費量は約 6,738 グラム）であった⁽⁵⁶⁾。

4.2.3.4 安全性に関する情報

i) 有害事象および安全性に関する情報

- 今回の機能性評価対象論文（RCT）調査 46 報（全 53 報中重複 7 報）において確認できた有害事象は 17 報（36.9%）あり、体臭や口臭が 10 報、胃の不調 4 報（複数の事象報告あり）などであったが、重篤な有害事象は見られなかった。また、機能性評価対象論文（RCT）でヒットした中に、表 19 のような安全性に関わる論文が含まれていた。要約すると、
- ・アリシンは CYP2C19 のある特定の遺伝子キャリアー（CYP2C19*1/ CYP2C19*1 および（CYP2C19*1/ CYP2C19*2 または*3）において、オメプラゾールの代謝を減少させたが、CYP3A4 活性に対して有意な影響を及ぼさなかった⁽⁵⁷⁾。
 - ・健常者に生にんにくとして 4.2g/日を、単回投与および 1 週間の連続投与を実施した結果、血小板機能のベースライン値はすべて正常範囲であった（血小板機能の損傷は無かった）⁽⁵⁸⁾。
 - ・高齢者(67 歳前後)のにんにく油摂取（500 mg×3 粒/日）は、CYP2E1 活性を約 22%阻害した⁽⁵⁹⁾。
 - ・健常者において、にんにくカプセル（抽出物として 5 mg×2/日）の 4 日間の急性投与は、単回投与のリトナビルの薬物動態には有意に作用しなかった⁽⁶⁰⁾。
 - ・にんにく油は健常者の CYP2E1 活性を 39%減少させたが、CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4 については、有意差が見られなかった⁽⁶¹⁾。

表 19 当該成分の安全性に関する情報

出典	内容	試験対象	摂取量 (g/日)	期間	のべ摂取量
Eur J Clin Pharmacol. 2009 Jun; 65(6): 601-8. Epub 2009 Jan 27	アリシンとオメプラゾールとの相互作用の調査。CYP2C19遺伝子型が異なる中国人男性で、CYP2C19およびCYP3A4活性への影響を観察。	中国人男性、18名	1カプセル (アリシン: 180mg)	14日間	14カプセル
Anesth Analg. 2007 Nov; 105(5):12 14-8, table of contents.	生ニンニクが血小板機能に与える影響をシクロオキシゲナーゼ阻害および血小板粘着で検討。食事などの一般的な量では、単回および反復消費のどちらも血小板機能に損傷を与えなかった。	健常成人: 23名 (単回投与: 18名 反復投与: 5名)	生ニンニク: 4.2g	1週間	29.4g
Drugs Aging. 2005; 22(6): 52 5-39.	長期の薬用植物摂取がCYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4活性に影響を与えるかを高齢者で検討。ガーリックオイルはCYP2E1活性を約22%阻害した。	高齢者: 12名 (内女性: 6名)	ガーリックオイル 1,500mg (500mg × 3回)	28日間	42,000mg
Br J Clin Pharmacol. 2003 Feb; 55(2): 199-202	リトナビル単回投与の薬物動態における、ニンニクサプリメントの急性投与の影響を評価。単回投与のリトナビルの薬物動態に、有意に作用しなかった。	健常者: 10名 (内女性: 5名)	10mg (5mg × 2回)	4日間	40mg
Clin Pharmacol Ther. 2002 Sep; 72(3): 276-87.	セントジョーンズワート、ガーリックオイル、オタネニンジン、イチョウの長期摂取がCYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4活性に影響を与えるかを検討。ガーリックオイルは、CYP2E1活性を減少させた(P=0.03)	健常成人: 12名 (内女性: 6名)	ガーリックオイル 1,500mg (500mg × 3回)	28日間	42,000mg

更に、医薬品等との相互作用については、下記の報告がある。

- ・ ワーファリンなどの抗血液凝固薬や、アスピリンなどの抗血小板薬との併用は、これらの薬剤の作用を強めるおそれがある。にんにく製剤と併せてワーファリンを摂取したところ、INR（国際標準化プロトロンビン比）が上昇したという事例が報告されている。また、理論上はにんにくと魚油を併用すると EPA の抗血栓作用を増強し、出血のリスクを高める可能性がある (62),(63),(64),(65)。
- ・ にんにく成分含有製剤の摂取は、抗 HIV 薬(HIV プロテアーゼ阻害剤)であるリトナビルおよびサキナビル血中濃度を低下させ、効果を減弱する可能性があることが報告されている (66),(67)。

ii) 米国の GRAS(Generally Recognized as Safe)登録

にんにくは、FDA の GRAS（一般に安全と認められる物質）として認められている。(68)。

認定製剤：ニンニク油、ニンニクエキス、オレオレジン

(オレオレジン oleoresin: エキスから溶剤を除いて半流動性に濃縮したもの)

iii) 安全性のまとめ

にんにくの安全性について重篤な有害事象は報告されていない。

4.2.3.5 データベース検索結果

i) データベース検索の基本的考え

にんにくは、生にんにくを用いたものから、様々な加工をしたものまで用いられて試験をしていると考えられたため、学名、成分、構造式、形態などを検索式に盛り込んで検索を行った。

ii) 検索フロー

PubMed を用いて、検索式を(((((((garlic) OR allium sativum) OR alliin) OR allithiamine) OR diallyl disulfide) OR diallyl trisulfide) OR alkyl sulfide)) OR garlic oil として、検索を行った。その後、「Meta-Analysis」「Clinical Trial」「RCT」「Cohort」「Review」「Systematic Reviews」「Other Animals」「In Vitro」についても検索した。

iii) 検索結果 (検索日：2012年12月17日)

PubMed 検索でメタアナリシス 16 報、RCT143 報がヒットした。

表 20 検索結果まとめ (PubMed 検索)

【一次検索】		4,931報				
検索式						
(((((((garlic) OR allium sativum) OR alliin) OR allithiamine) OR diallyl disulfide) OR diallyl trisulfide) OR alkyl sulfide)) OR garlic oil						
基本絞り込み条件		不要情報の除外作業				
		前	⇒	後		
1	"Meta-Analysis"	16	⇒	10		
2	"Clinical Trial"	204	⇒	0		
3	"RCT" (Randomized Controlled Trial)	143	⇒	46		
4	"Cohort"	46	⇒	0		
5	"Case Control"	68	⇒	0		
6	"Review"	502	⇒	0		
7	"Systematic Reviews"	88	⇒	0		
8	"Other Animals"	1,816	⇒	4		
9	"In Vitro"	124	⇒	2		
不要情報除外作業後の機能別集計(エビデンスデータシートへの記入対象:メタアナリシスを除く)						
機能	メタアナリシス	ヒト介入試験		動物	in vitro	機能別報数
		RCT以外	RCT			
血中コレステロール正常化	7	0	41	1	3	52
降圧作用 (上記機能とRCT 7報重複)	3	0	12	2	1	18
研究種別報数、総報数	10	0	53	3	4	70

4.2.3.6 対象論文の選定結果と除外理由のまとめ

メタアナリシスでは、対象外の機能および動物試験などを除くと 10 報が選択された。また、ヒト介入試験に含まれていた動物試験、評価対象外の機能に関する論文、注射剤、外用剤などの論文を除くと RCT が 46 報選択された。その内訳は、両機能の重複を除いて下記のようになった。

・血中コレステロールの正常化 52 報 (メタアナリシス 7 報、RCT 41

報、動物試験 1 報、*in vitro* 試験 3 報)

- ・降圧作用 18 報 (メタアナリシス 3 報、RCT 12 報、動物試験 2 報、*in vitro* 試験 1 報)

4.2.3.7 対象機能の調査結果

i) 血中コレステロールの正常化

論文調査の結果は表 21 の通りであった。

表 21 論文報数のまとめ (にんにく・血中コレステロールの正常化)

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	20 報		3 報		18 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計：41 報	QL1：	3 報	報	2 報	報	6 報	報	報	報
	QL2：	16 報	報	1 報	報	10 報	報	報	報
	QL3：	1 報	報	0 報	報	2 報	報	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 <i>in vitro</i> 試験 3 報									

<ヒト介入試験のまとめ>

効果を支持する論文は 20 報、判定保留 3 報、効果なしは 18 報であった。研究対象は軽～高程度の高コレステロール血症や糖尿病などの患者であり、脂質関連の数値が正常値より高い傾向を示す被験者によって行われている。試験期間は 12 週間が最も多かった。被験食品には生にんにくのほかに乾燥粉末、ガーリックオイル、抽出物など様々な方法で加工された市販の錠剤やカプセルが用いられ、アリシン含有量を指標とする製品を使った試験が最も多く見られた。効果を支持する論文では、通常よりも高いコレステロール値を示す被験者に対して、総コレステロールや LDL コレステロール低下、HDL コレステロールの上昇の何れか、もしくは全てで有意差が見られている。

<動物試験/*in vitro* 試験のまとめ>

にんにくの血中コレステロールの正常化を示唆する研究として、今回の検証では、動物試験 1 件、*in vitro* 試験 3 件がその結果を支持している。関与成分は、にんにくの脂溶性成分であるアホエンやジアリルトリスルフィド (diallyl trisulfide:DATS) によるものであり、その機作もペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor α : PPAR- α) の発現増強やヒドロキシメチルグルタリル CoA レダクターゼ (hydroxymethylglutaryl-CoA reductase:

HMG-CoA reductase) の阻害、褐色脂肪細胞中の脱共役タンパク質 (uncoupling protein: UCP) 上昇等、多岐に渡り、単一の成分、一つの機作による効果、もしくは複合的な結果によることが考えられる。

<メタアナリシスのまとめ>

RCT 論文の調査から、効果あり・効果なしの報告が拮抗したため、総合的な判断が難しいと考えられたことから、メタアナリシス 7 報も参考のために調査した。その結果、総コレステロールについて、エフェクトサイズは、-1.5~30mg/dl であり、異質性 (研究報告間のバラツキ) は、中等度と考えられた (I^2 は 39.6~64.2、 χ^2 は 21.87~64.2)。

ii) 降圧作用

論文調査の結果は表 22 の通りであった。

表 22 論文報数のまとめ (にんにく・降圧作用)

		効果あり		判定保留		効果なし		負の効果あり	
ヒト介入試験	合計	8 報		1 報		3 報		0 報	
		RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外	RCT	RCT以外
総計：12 報	QL1：	2 報	1 報	1 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL2：	6 報	0 報	0 報	3 報	0 報	0 報	0 報	0 報
	QL3：	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	0 報	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 1 報									

<ヒト介入試験のまとめ>

効果を支持する論文は 8 報、層別解析でのみ有意差があった論文 1 報、効果なしは 3 報であった。研究対象は、軽~中程度の高血圧患者、末梢動脈疾患や継続的血小板凝集作用を示す患者等である。試験期間は 12 週間を中心に短期、長期に分かれている。被験食品には、乾燥粉末、ガーリックオイル、抽出物など様々な方法で加工された市販の錠剤やカプセルが用いられ、アリシン含有量を指標とする製品を使った試験が最も多く見られた。効果を支持する論文では、正常値より高めの血圧の被験者に対して、収縮期血圧および/または拡張期血圧の低下に有意差が見られた。

<動物試験/in vitro 試験のまとめ>

にんにく乾燥物の降圧作用を示す研究としては、今回の検証では、動物試験 2 件、in vitro 1 件がその効果を支持している。関与成分として、にんにくと脂溶性成分である DATS であり、NO 産生刺激やアンジオテンシン変換酵素阻害 (angiotensin converting enzyme:ACE) 活性

抑制、H₂S 供与体としての作用などであり、血管平滑筋弛緩作用等が考えられる。

4.2.3.8 評価委員会による評価結果

評価委員会による科学的根拠の評価結果は、表 23 の通りであった。

表 23 科学的根拠レベルの評価結果（にんにく）

機能	総合評価	研究のタイプ・ 質・数	一貫性
血中コレステロールの 正常化	C	C	C
降圧作用	C	C	B

「血中コレステロールの正常化」に関しては、効果ありの論文と効果なしの論文が同程度存在した。要因として、にんにく中の硫黄化合物は、その構造や硫黄の結合数によりそれぞれ特徴的な機能性を有すること、また、加工方法や抽出方法により、機能性成分の組成や残存率に顕著な違いが見られること（4.2.3.1 成分的特徴の表 17 および表 18）が考えられた。ニンニク中の評価対象成分が特定されていないこと、一貫性が低かったことから、総合評価は C とした。

「降圧作用」に関しては、前述の事由および対象機能に対する定義づけが十分でないことから、評価結果は C とした。

今回の論文調査の結果から、にんにく臭、胸やけ、げっぷ、下痢、頭痛の症状見られたが重篤な有害事象の報告はなかった。

4.2.3.9 作用機序に関する論文の概要とまとめ

i) 血中コレステロールの正常化

作用機序は明確になっている。

ラットに高脂肪飼料とともににんにくを摂取させると褐色脂肪組織における UCP 量の上昇と尿中のアドレナリンおよびノルアドレナリンの排泄促進が認められ、アリルスルフィド類は交感神経系を介した脂肪酸異化に影響を与えると報告されている。*in vitro* 試験において、アリシンとアホエンがラノステロール 14 α -デメチラーゼを阻害すること、HMG-CoA 還元酵素を阻害すること、PPAR-依存経路を介した脂質低下作用が報告されており、血中コレステロール低下作用は脂質の合成抑制

および異化の促進によるものと考えられる。

ii) 降圧作用

作用機序は部分的に解明されている。

ラット高血圧モデルにおけるACE活性抑制およびNO産生を介した血圧低下作用が報告されている。*in vitro*試験において、ノルエピネフリンによるラットの心筋細胞肥大および細胞死の抑制が報告されている。

5 機能性表示制度の考え方と期待

5.1 機能性表示制度をめぐるモデル事業以降の議論

消費者庁は、平成22年度に同庁がとりまとめた『健康食品に関する検討会』論点整理⁽⁶⁾において、健康食品の表示の効果的な規制や適切な情報提供の仕組みについては更に検討すべき課題の一つとして、消費者委員会に対しその検討が要請された。これを受けて、消費者委員会は健康食品に関するアンケート調査⁽⁶⁹⁾並びに食品の専門家・研究者、事業者団体等の有識者へのヒアリングを行い、これらを踏まえ、平成25年1月に「健康食品」の表示等の在り方に関する調査報告⁽⁷⁰⁾をとりまとめ、内閣府特命担当大臣（消費者）および厚生労働大臣に対し、「健康食品」の表示等の在り方に関する建議を行った⁽⁷¹⁾。その中で、健康食品の表示の効果的な規制や適切な情報提供の仕組みの検討として、健康増進法・食品衛生法と景品表示法の連携による法執行力の強化、制度の拡充、食品表示に関する一元的な法体系のあり方の検討と整合性をとりつつ、食品の機能性表示をめぐる制度の見直し、消費者からの相談を受け付ける体制の整備、消費者にアドバイスできる専門家の養成や情報を集約・提供する体制の整備等を指摘している。

5.2 今後に向けた機能性表示制度の考え方と期待

5.2.1 保健機能食品以外の健康食品に対する機能性表示制度について

保健機能食品以外の健康食品は、現在、定義もなく、法的な位置付けも不明確な食品群として存在するが、流通実態（市場）としては保健機能食品を上回っており、これは消費者の健康維持増進に対する健康食品への期待と考えられることから、消費者へ適切な情報提供をするための対応が求められているところである。これにより、消費者が一定レベルの科学的根拠を持つ健康食品を識別することができ、適切な商品選択をすることができると思われる。

5.2.2 新たな機能性表示制度の提案

保健機能食品制度とは別の新たな健康強調表示制度として検討するにあたり、まず食品中の機能性成分に関する既発表論文データの科学的根拠を、一定の評価

基準に基づいて総合評価を行う。その評価結果は階層的に分類し、データベース化すれば、これを基に（階層的）健康強調表示制度を構築することができる。この新たな制度の枠組みの構築においては、諸外国の制度（米国：QHC 制度、韓国：健康機能食品制度、EU：健康・栄養強調表示制度）も参考とすることができる。制度の運用に関しては、行政による運用、第三者組織による運用等の選択肢が考えられる。

科学的根拠の評価から機能性表示へと至る一連のフローを図 15 に示す。

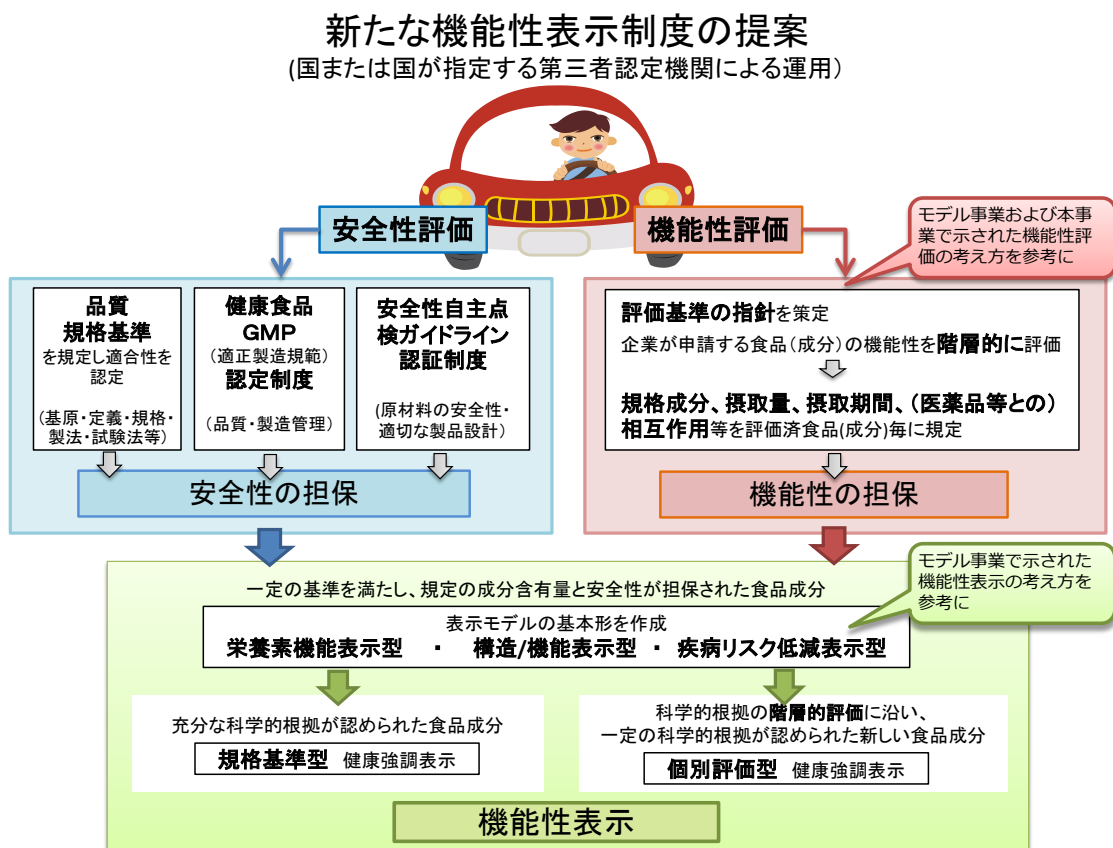


図 15 新たな機能性表示のフロー図

5.2.3 安全性、機能性にかかわる科学的情報等を提供する仕組み

製品パッケージや広告等における表示は、表示が可能なスペースが限られる場合があるため、機能性評価を実施したすべての成分に関する評価内容と結果の詳細な情報データベースを構築し、広く公開すべきである。専門的な情報も開示することにより、消費者の商品選択に資するのみでなく、関連分野の専門家が消費者へアドバイスする際の情報源となる上、各方面からの再評価の基本情報となることが期待される。

モデル事業において、多くの成分の機能性を調査・評価する中で、医薬品と併

用することで肯定的な結果が得られている情報、心臓発作等の疾病イベントの再発を予防する情報、明らかな治療に対する情報等も抽出されている。これらは医師等による非常に専門性が高い判断を要するカテゴリーであり、食品の表示として相応しくないと考えられる。そのため、これらの情報は製品への表示ではなく、上記の詳細な情報データベースに詳細情報を掲載し、それを専門家が閲覧することが適切と考える。

5.2.4 消費者理解を深める取り組みについて

科学的根拠に関する情報を、表示またはその他の情報提供の仕組みによって消費者に伝えられなければ、消費者自らが食品に対する知識を高め、消費者が持つ情報の中から自身が必要なものを取捨選択し、適切な商品選択ができるという本来の情報提供の目的が達成されないことになる。消費者に対し、科学的根拠に見合った情報を表示を通じて提供できる仕組みを構築することが必要である。また、消費者が制度と表示についての理解を深めるためには、アドバイザースタッフの活用とともに、その普及と教育が必要である。

また、事業者が消費者の立場に立って事業展開、研究開発を行い、GMP 認証、安全性データの蓄積等、品質保証の努力を続けることは健康食品産業の健全な育成をも促すことは言うまでもない。健康長寿社会を見据え、基礎研究から応用研究に至る研究体制を構築するなど、産・官・学・消の関係者の更なる連携が必要と考える。

6 おわりに

昨年度モデル事業の実施過程において残された課題を受けて、当協会は独自に平成 24 年度「食品の機能性評価事業」として当該課題の解決案を検討した。また、新たな評価基準に基づき、3 成分（大麦由来β-グルカン、パン酵母由来β-グルカン、にんにく）における 7 つの機能について評価を実施するとともに、これらの事業を通じて得られた経験に基づき新たな機能性表示制度の方向性について提案した。

こうした中で、政府の規制改革会議においては、医療分野の作業班「健康・医療ワーキング・グループ」が設置され、「一般食品の機能性表示の容認」が検討項目の 1 つの柱とされた。消費者がアクセスできる情報の中から自身が必要なものを取捨選択し、適切な商品を選択するためには、消費者に対し、科学的根拠に見合った情報を、表示を通じて提供できる仕組みが必要とされる。

今後、「食品の機能性評価モデル事業」報告書並びに「食品の機能性評価事業」報告書が、我が国における食品の機能性評価および食品の健康強調表示制度について検討を行う際の参考とされ、新たな制度が早期に構築されることを期待する。

7 事業関係者名簿

評価委員会 委員名簿 (50音順・敬称略)

◎は座長

平成 25 年 3 月現在

氏名	所属・役職
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
◎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
唐木 英明	倉敷芸術科学大学学長 東京大学名誉教授
北島 智子	新潟県 副知事
清水 誠	東京大学大学院 農学生命科学研究科・農学部教授
山本 万里	独立行政法人 農業・食品産技術総合研究機構 食品総合研究所 食品機能研究領域長
吉村 博之	昭和大学 薬学部 生体制御機能薬学講座毒物学部門 客員講師

(公財)日本健康・栄養食品協会

平成 25 年 3 月現在

下田 智久	理事長
加藤 博	常務理事
青山 充	事務局長
菊地 範昭	学術情報部長 (事務局)
伴 佳世子	学術情報部主任 兼ねて健康食品部勤務(事務局)
西川 敦子	学術情報部員 (事務局)

8 参考文献

- (1) 消費者庁, 『健康食品の表示に関する検討会』論点整理の取りまとめについて (平成 22 年 8 月) [internet], <http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin388.pdf> [accessed 2013-02-25]
- (2) 消費者庁, 『食品の機能性評価モデル事業』の結果報告 (平成 24 年 4 月) [internet], <http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin915.pdf> [accessed 2013-02-25]
- (3) 消費者委員会新開発食品調査部会, 「申し合わせ (案)」
http://www.cao.go.jp/consumer/history/01/kabusoshiki/shinkaihatu/doc/001_091225_shiryou1.pdf
- (4) International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest [internet], http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf [accessed 2013-02-25]
- (5) International Committee of Medical Journal Editors, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (updated April 2010) [internet], http://www.icmje.org/urm_full.pdf [accessed 2013-02-25]
【参考】和訳版「生物医学雑誌への統一投稿規定: 生物医学研究論文の執筆および編集 (2010 年 4 月改訂版)」 [internet], http://www.med.nihon-u.ac.jp/library/uniform_requirements_2010.pdf
- (6) STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 61(4). 344-9. 2008. [accessed 2013-02-25]
【参考】和訳版「疫学における観察研究の報告の強化 (STROBE 声明): 観察研究の報告に関するガイドライン」 [internet], <http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE-Japanese.pdf> [accessed 2013-02-25]
- (7) Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2006R1924:20080304:EN:PDF>
- (8) Commission Regulation (EU) No. 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health
- (9) European Commission, EU Register of nutrition and health claims made on foods
<http://ec.europa.eu/nuhclaims/>
- (10) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). General guidance for stakeholders on the evaluation of Article 13.1, 13.5 and 14 health claims. *EFSA Journal.* 9(4). 2135. 2011.
- (11) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Guidance for health claims related to gut and immune function. *EFSA Journal.* 9(4). 1984. 2011.
- (12) *EFSA Journal.* 2010;8(10):1806.
- (13) *EFSA Journal.* 2010;8(10):1809
- (14) *EFSA Journal.* 2011;9(4):2023
- (15) *EFSA Journal.* 2011;9(4):2041
- (16) *EFSA Journal.* 2011;9(4):2047
- (17) *EFSA Journal.* 2011;9(4):2060
- (18) *EFSA Journal.* 2011;9(6):2222
- (19) *EFSA Journal.* 2011;9(6):2254
- (20) *EFSA Journal.* 2011;9(6):2256
- (21) *EFSA Journal.* 2011;9(4):2061
- (22) *EFSA Journal.* 2011;9(6):2228
- (23) *EFSA Journal.* 2011;9(4):2070
- (24) *EFSA Journal.* 2011;9(6):2258
- (25) *EFSA Journal.* 2010;8(10):1817
- (26) *EFSA Journal.* 2011;9(6):2249

- (27) Health claims: Soluble fiber from certain foods and risk of coronary heart disease. Federal Register 70(246), 76150-76162, 2005
- (28) 韓国 KFDA、 <http://www.kfda.go.kr/index.kfda?mid=56&seq=13959>
- (29) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to beta-glucans from oats and barley and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1236, 1299), increase in satiety leading to a reduction in energy intake (ID 851, 852), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 821, 824), and “digestive function” (ID 850) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(6):2207
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2207.pdf> [accessed 02/14/2013]
- (30) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to oat and barley grain fibre and increase in faecal bulk (ID 819, 822) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(6):2249.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2249.pdf> [accessed 02/14/2013]
- (31) Health Canada (2012): Summary of Health Canada’s Assessment of a Health Claim about Barley Products and Blood Cholesterol Lowering. [internet], http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/pdf/label-etiquet/claims-reclam/assess-evalu/barley-orge-eng.pdf [accessed 02/14/2013]
- (32) Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(12):2470
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2470.pdf>
- (33) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2011) : Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to barley beta-glucans and lowering of blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(12):2471
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2471.pdf> [accessed 02/14/2013]
- (34) 大麦食品推進協議会 調査資料
- (35) 池上幸江、p14-15、Orge 2012年6月、農林統計出版 大麦の健康パワー
- (36) 統計局: 農作物作付面積および生産量 (明治11年~平成16年) [internet], <http://www.stat.go.jp/data/chouki/zuhyou/07-14.xls> [accessed 02/14/2013]
- (37) B.E.Knuckles et al, Cereal Food World Vol.42, 94-99, 1997, Effect of beta-glucan fractions in high-fiber bread and pasta.
- (38) Barry V McCleary and Rachel Codd, Journal of the Science of Food and Agriculture Volume 55, Issue 2, pages 303-312, 1991 Measurement of (1 → 3),(1 → 4)-β-D-glucan in barley and oats: A streamlined enzymic procedure
- (39) J Nutr 2003; 133: 808-13
- (40) J Nutr 2003; 133: 469-75
- (41) J Nutr 1999; 129: 942-8 FEMS Microbiol Ecol 2008; 66(3): 556-66
- (42) Can Physiol Pharmacol 1989 ; 67 (10):1265-71
- (43) Endocrinology 1996 ; 137(9) : 3948-56
- (44) J Nutr 125(6): 1401-12
- (45) Endocrinology 2005 ; 146(2):879-88
- (46) Anthony H. Rose, D.J.Manners: *THE YEASTS Volume 2 Physiology and Biochemistry of Yeasts*. 421. Academic Press. 1971.
- (47) Pillemer L, et al. The terminology of the components of complement. Science. 94(2445). 437. 1941
- (48) Di Carlo FJ, et al. On the composition of zymosan. Science. 127(3301). 756-7. 1958
- (49) Riggi SJ, et al. Identification of a reticuloendothelial stimulating agent in zymosan. Am J Physiol. 200. 297-300. 1961
- (50) Seijelid R, et al. Glycan stimulation of macrophages in vitro. Exp Cell Res. 131(1). 121-9. 1981

- (51) The Food Chemicals Codex 第7版、第3冊、2010年
- (52) FDA, Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000239 [internet],
<http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/ucm153925.htm> [accessed 2013-02-14]
- (53) J Immunology 2005; 174:7050-7056
- (54) ニンニクの科学 齊藤洋監修 朝倉書店 2000年
- (55) FAOSTAT | © FAO Statistics Division 2010
- (56) FAOSTAT | © FAO Statistics Division 2004
- (57) Eur J Clin Pharmacol. 2009 Jun; 65(6): 601-8
- (58) Anesh Analg. 2007 Nov; 105(5):12 14-8
- (59) Drugs Aging. 2005; 22(6): 52 5-39
- (60) Br J Clin Pharmacol. 2003 Feb; 55(2): 199-202.
- (61) Clin Pharmacol Ther.2002 Sep; 72(3):276-87.
- (62) J Nutr. 2000 Nov;130(11):2662-5.
- (63) J Nutr. 2001 Mar;131(3s):980S-4S.
- (64) Eur J Clin Pharmacol. 1993;45(4):333-6.
- (65) Arzneimittelforschung. 1993 Feb;43(2):119-22.
- (66) Br J Clin Pharmacol. 2003 Feb;55(2):199-202.
- (67) Clin Infect Dis. 2002 Jan 15;34(2):234-8.
- (68) 21CFR184.1317, Garlic and its derivatives.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=184.1317>
- (69) 消費者委員会, 消費者の「健康食品」の利用に関する実態調査 (アンケート調査)
http://www.cao.go.jp/consumer/doc/201301_kenkoshokuhin_houkoku3.pdf [accessed 2013-02-28]
- (70) 消費者委員会, 「健康食品」の表示等の在り方に関する調査報告(平成25年1月) [internet],
http://www.cao.go.jp/consumer/doc/201301_kenkoshokuhin_houkoku1.pdf [accessed 2013-02-28]
- (71) 消費者委員会, 『健康食品』の表示等の在り方に関する建議(平成25年1月) [internet],
http://www.cao.go.jp/consumer/iinkaikouhyou/2013/_icsFiles/afieldfile/2013/02/01/20130129_kengi.pdf [accessed 2013-02-25]

9 添付資料リスト

- (添付資料1) 「利益相反の取り扱いに関する申し合わせ」
- (添付資料2) 「自己申告書」
- (添付資料3) 論文のCOIについて
- (添付資料4) 科学的根拠情報の収集と選別
- (添付資料5) 添付資料4の補足資料
- (添付資料6) 文献検索結果のまとめ
- (添付資料7) 除外情報集計表
- (添付資料8) 収集・選別した科学的根拠情報の取りまとめと評価
- (添付資料9) ヒト介入試験の「研究の質」採点表
- (添付資料10) 総合評価用集計シート
- (添付資料11) 総合評価表
- (添付資料12) 評価される「食品(成分)」のカテゴリライズ
- (添付資料13) 安全性評価の枠組み

添付資料

利益相反の取り扱いに関する申し合わせ

平成24年10月23日

(公財)日本健康・栄養食品協会
「食品の機能性評価事業」評価委員会

当委員会における委員の利益相反に関し、次のとおり取り扱うことについて申し合わせる。

1. 過去3年間に審議に係る食品（成分）の調査担当事業者(若しくは団体)からの寄付金等(注)の受け取り実績があり、寄付金等の受け取り額が、過去3年間で年間500万円を超える年がある場合は、当該委員は、当該食品（成分）についての審議又は議決が行われている間、委員会の審議会場から退室する。

(注) 寄付金等の範囲は、下記の具体的取扱を参照。

2. 過去3年間に審議に係る食品（成分）の調査担当事業者(若しくは団体)から寄付金等の受け取り実績があり、その受け取り額が、過去3年間いずれも年間500万円以下の場合は、当該委員は委員会へ出席し、意見を述べることができるが、当該食品（成分）について議決には加わらない。

ただし、寄付金等が、講演・原稿執筆その他これに類する行為による報酬のみであり、かつ、過去3年間いずれも年間50万円以下の場合は、議決にも加わることができる。

(具体的取り扱い)

1. 「寄付金等」には、コンサルタント料・指導料、特許権・特許権使用料・商標権による報酬、講演・原稿執筆その他これに類する行為による報酬、委員が実質的な受け取り人として用途を決定し得る研究契約金・(奨学)寄付金(実際に割り当てられた額)を含む。

なお、当該年度においては、保有している当該企業の株式の株式価値も金額の計算に含めるものとする。

2. 実質的に、委員個人宛の寄付金等とみなせる範囲を報告対象とし、本人名義であっても学部長あるいは施設長等の立場で、学部や施設などの組織に対する寄付金等を受け取っていることが明確なものは除く。
3. 報告対象期間は、当該食品（成分）の審査が行われる委員会開催日を起算日とする過去3年間とし、委員会開催の都度、自己申告してもらう。
4. 委員会においては、事務局より、各委員の参加の可否について報告するとともに、取り扱いについて議事録に明記する。

(公財)日本健康・栄養食品協会
「食品の機能性評価事業」事務局 宛
(FAX: 03-0000-0000)

食品の機能性評価事業
第〇回評価委員会における利益相反についての自己申告書

標記委員会（開催日：平成〇〇年〇〇月〇日(〇)、審議食品成分：〇〇〇、△△△、□□
□における調査担当事業者（*1）との間における寄付金等(*2)について、以下のとおり
申告いたします。

ご署名（自署）	日付
---------	----

ある（以下、該当する項目に✓） ない

調査担当事業者名 (若しくは団体名)	過去3年間に受け取った寄付金等(*2)について、 (*2): 「寄付金等」の範囲については、当委員会 2012年10月23日付け「利益相反の 取扱に関する申し合わせ」における(具体的取扱)の項を参照のこと。		
		いずれの年も年間500万円以下である (⇒審議での発言は可能、議決への参加は 不可)	年間500万円を超える年がある (⇒審議中は審議会場より退室)
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* 1 : 調査担当事業者

<○○○> (3社)

A 株式会社

B 株式会社

C 株式会社

<△△△> (5社)

A 株式会社

B 株式会社

C 株式会社

D 株式会社

E 株式会社

<□□□> (7社)

A 株式会社

B 株式会社

C 株式会社

D 株式会社

E 株式会社

F 株式会社

G 株式会社

【提出・お問合わせ先】

「食品の機能性評価事業」事務局 担当：○○・××

公益財団法人 日本健康・栄養食品協会 ○○部

〒162-0842 東京都新宿区市谷砂土原町 2 丁目 7 番地 27

TEL : 03-XXXX-XXXX FAX : 03-XXXX-XXXX e-mail : ○○@jhnfa.org

食品(成分)名:

評価対象機能:

	「効果あり」の論文					「判定保留」の論文					「効果なし」の論文																																																																																																																																
	文献数の 総数	上段:該当件数 下段:文献番号				文献数の 総数	上段:該当件数 下段:文献番号				文献数の 総数	上段:該当件数 下段:文献番号																																																																																																																															
		「COIなし」 との 記述あり	COIに関連する記載あり		不明 (COI関 連の記 述がな い)		「COIなし」 との 記述あり	COIに関連する記載あり		不明 (COI関 連の記 述がな い)		「COIなし」 との 記述あり	COIに関連する記載あり		不明 (COI関 連の記 述がな い)																																																																																																																												
資金提供	統計解析	被験物 提供		資金提供	統計解析	被験物 提供		資金提供	統計解析	被験物 提供																																																																																																																																	
ヒト介入試験																				QL1																				QL2																				QL3																				観察研究																				コホート 研究																				症例 対照 研究																			
QL1																				QL2																				QL3																				観察研究																				コホート 研究																				症例 対照 研究																																							
QL2																				QL3																				観察研究																				コホート 研究																				症例 対照 研究																																																											
QL3																				観察研究																				コホート 研究																				症例 対照 研究																																																																															
観察研究																				コホート 研究																				症例 対照 研究																																																																																																			
コホート 研究																				症例 対照 研究																																																																																																																							
症例 対照 研究																																																																																																																																											

(注) 資金提供: 当該研究への資金提供がある場合、以下に提供元機関名を記載する(公的機関を除く)

文献番号	内容

統計解析: 統計解析担当者においてCOIがある場合、その内容を記載する

文献番号	内容

被験物提供: 被験物の提供があった場合、以下に提供元機関名を記載する

文献番号	内容

科学的根拠情報の収集と選別

一次検索: 素材、成分を基本とし、その他の原料を配合した製品や複数の機能性素材を配合した製品を用いた論文は原則として採用しない。ただし、評価対象素材・成分の効果が適切に評価できる場合は採用しても良い。

※詳細は「(添付05)補足資料」の「情報源について」を参照

ヒト試験情報

- 介入試験に関する論文を中心に集める。
- 効果が確認出来なかった試験結果であっても収集対象とする。
- 介入試験が少ない場合、前向きコホート研究も取り上げる。
- 企業が保有する、**学術論文未掲載の科学的根拠データ**も、論文形式をとっている場合は排除しないが、採用の可否および質の評価について「調査部会」で別途検討する。

【優先度】情報の種別: 学術誌掲載論文 > その他(未公開社内データ等)
研究の種別: ヒト試験 > 動物試験、*in vitro*試験
ヒト試験の種別: ヒト介入試験 > 前向きコホート研究

詳細は「(添付05)補足資料」の「文献検索の作業について」を参照

メタアナリシス論文は、当該論文に収載された個別の論文も収集対象とする。

他国・地域において科学的根拠の評価書(FDA、EFSA等による)が公開されている場合には、当該評価で採用された論文も収集対象とする。

介入試験が多数ある場合、客観的な判断基準(下の例を参照)で抄録確認に供する情報を選別して良い。(適用した判断基準は「(添付06)文献検索結果のまとめ」に明記する。)

(例: 発行年で線引き、RCTに絞込み、適切な絞込み検索用語の使用、等)

抄録を確認し、不要情報を除外する。除外した情報は書誌事項と除外理由(下の例を参照)を「(添付07)除外情報集計表」に記載。

除外理由の例: 評価対象との直接的関連性がない
複合成分による試験結果で、対象成分の機能を評価できない
食品でなく塗布による皮膚症状への効果試験である、等

動物試験・*in vitro*試験情報

作用機序等を含めた総合的な評価を行う観点から、動物実験や*in vitro*試験の論文も収集する。

※詳細は「(添付05)補足資料」の「文献検索の作業について」を参照

ヒト試験情報を補完しうる情報(作用機序に関するものなど)の説明に有効な情報に絞って良い。

優先順位をつけて重要情報を抽出

抄録確認対象の選別

抄録確認による不要情報の除外

1. 情報源について

検索は、PubMed を基本とする。十分な情報が得られない場合、JDream II など他の検索も実施し、できるだけ幅広く多くの論文を集める。他国・地域において科学的根拠の評価書（FDA、EFSA 等による）が公開されている場合には、当該評価で採用された論文も収集対象とする。

「機能性評価モデル事業」において示した以下の情報源も必要に応じ活用する。

1) 文献検索データベース

- ① PubMed (MEDLINE) 無料

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

- ② JDreamII (JSTPlus、JST7580、JMEDPlus) 有料

<http://pr.jst.go.jp/jdream2/>

<http://pr.jst.go.jp/jdream2/database.html>

- ③ STN (CAplus、MEDLINE) 有料

CAplus は Chemical Abstracts を基としており（化学及び化学工学分野の文献情報、1808～）、物質名入力の網羅的 DB である。MEDLINE は PubMed 正式有料版であり、PubMed では制限されているスクリーニングコマンドが利用可能であるため、必要に応じて使用することとなる。

<http://www.jaici.or.jp/stn/dbsummary/db.html>

尚、以下のデータベースも有用性が高く、必要に応じ利用することが望ましい。

医中誌 WEB (特定非営利活動法人 医学中央雑誌刊行会：有料)

<http://www.jamas.or.jp/service/index.html>

SCORPUS (Elsevier社：有料) <http://www.scopus.com/home.url>

エルゼビア・ジャパンのサイト <http://japan.elsevier.com/scopusupport/>

2) 機能性素材データベース

- ① Natural Medicines Comprehensive Database (NMCD) 有料

<http://naturaldatabase.therapeuticresearch.com/home.aspx?cs=&s=ND&AspxAutoDetectCookieSupport=1>

- ② Natural Standard Foods, Herbs & Supplements 有料

<http://naturalstandard.com/databases/herbssupplements/all/A/>

3) 国際機関や海外行政機関（世界保健機関、米国、欧州連合、韓国など）の提供情報

- ① 世界保健機関

WHO Technical Report Series 916: Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases (2003) http://libdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf

日本語参考情報（坪野吉孝氏）<http://blog.livedoor.jp/ytsubono/tables/who.html>

- ② 米国

・ 《米》 NIH-NCCAM (国立補完代替医療センター)

Resources for Health Care Providers : <http://nccam.nih.gov/health/providers/EvidenceReportsfromAHRQ> :

<http://nccam.nih.gov/health/providers/evidencereports.htm>

Health Topics A-Z Evidence, from acupuncture to zinc.

<http://nccam.nih.gov/health/atoz.htm>

Cochrane Reviews (The Cochrane Collaboration) :

http://www2.cochrane.org/reviews/en/topics/22_reviews.html

- ・ 限定的健康強調表示 (QHC : Qualified Health Claims) :

承認案件 : Qualified Health Claims: Letters of Enforcement Discretion

<http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/LabelClaims/QualifiedHealthClaims/ucm072756.htm>

却下案件 : Qualified Health Claims: Letters of Denial

<http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/LabelClaims/QualifiedHealthClaims/ucm072751.htm>

③ 欧州連合

EFSA (欧州食品安全機関) のヘルスクレームの検索 :

<http://ec.europa.eu/nuhclaims/?event=search&CFID=425318&CFTOKEN=fa623979a7fe15b0-E6E85B04-B8B0-6F83-3422DF9D0A57C7E4&sessionid=9312b733e619d43afcf50293b405e801477TR>

④ 韓国

- ・ 「Regulatory Status on Health Functional Foods in Korea (韓国健康機能食品の規制状況)」、June 25, 2010、Prof. Young In Park, Korea University
- ・ Ji Yeon Kim, Dai Byung Kim, Hyong Joo Lee, ” Regulations on health/functional foods in Korea” , Toxicology, Vol.221, 2006, 112-118

2. 文献検索の作業について

PubMed の場合の検索作業について詳述する。JDream II 等で検索を行う場合も、同様の優先度で抽出する。

1) ヒト介入試験

- ・ PubMed の場合、「Filters」機能を活用し、「Meta-Analysis」、「Randomized Controlled Trial」(RCT)、「Clinical Trial」(ヒト介入試験)を優先的に抽出し抄録を確認する。
- ・ 「Case Reports」(症例報告)、「Review」(総説)は必要に応じ抽出する(PubMed では「Filters」機能で選択可能)。
- ・ cohort (コホート) 研究は、検索語で絞り込む必要があるが、これも必要に応じ実施する。PubMed では、検索語「cohort」で絞った上で、「PubMed Advanced Search Builder」(検索ボックス下の「Advanced」をクリック)で「Title」(タイトルに検索語があればヒットする)または「Title/Abstract」(タイトルと抄録のいずれかまたは両方に検索語があればヒットする)で更に限定可能。

2) 動物試験

- ・ PubMed の場合、「Filters」機能を活用し、「Other Animals」を限定出来るので必要に応じ活用する。

3) *in vitro* 試験

- ・ PubMed の場合、「Filters」機能を活用し、「In Vitro」を限定出来るので必要に応じ活用する。

＜(文献検索サイト)検索結果まとめ＞

食品(成分)名:	検索日(年/月/日):
----------	-------------

【一次検索】	食品(成分)、学名、素材名など	報
検索式		

基本絞込み条件				不要情報の除外作業		
				前		後
1	"Meta-Analysis"		⇒			
2	"Clinical Trial"		⇒			
3	"RCT" (Randomized Controlled Trial)		⇒			
4	"Cohort"		⇒			
5	"Case Control"		⇒			
6	"Review"		⇒			
7	"Systematic Reviews"		⇒			
8	"Other Animals"		⇒			
9	"In Vitro"		⇒			
上記で限定後も、なお多数に及ぶ場合は他の検索語を用いて(条件を設定して)更に限定しても良い。その場合、検索式を再現できるよう下記に検索語(条件)を記載すること。				不要情報の除外作業		
				前		後
10				⇒		
11				⇒		
12				⇒		

不要情報除外作業後の機能別集計(エビデンスデータシートへの記入対象)							
機能	メタアナリシス	ヒト介入試験		前向きコホート研究	動物	in vitro	機能別報数
		RCT以外	RCT				
							0
							0
							0
							0
							0
研究種別報数、総報数		0	0	0	0	0	0

今回の評価対象外(エビデンスデータシートへの記載対象外)の機能: 除外理由を記載する。								
評価対象外の機能	除外理由	メタアナリシス	ヒト介入試験		前向きコホート研究	動物	in vitro	機能別報数
			RCT以外	RCT				
								0
								0
								0
研究種別報数、総報数								0

(文献検索サイト) 除外情報集計表**食品(成分)名:**

各カテゴリで報数が多数の場合、適宜行を追加して記入すること

	件数	PMID	書誌事項	除外理由
一次検索	1			
	2			
	3			
メタアナリシス	1			
	2			
	3			
	4			
前向きコホート	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
ヒト介入試験	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
	7			
	8			
	9			
	10			
評価対象外とした機能に関する情報				

収集・選別した科学的根拠情報の取りまとめと評価

ヒト試験情報

動物・in vitro試験情報

・介入試験については、収集した個々の論文について研究の質の評価を、「ヒト介入試験の『研究の質』採点表（添付資料09）」に沿って採点し、QL(Quality Level)を判定する。

選別した論文の科学的根拠情報を「エビデンスデータシート」に記載する。

- ・評価対象論文の科学的根拠情報を、「エビデンスデータシート」に記載する。
 - － 評価対象機能および評価対象論文の妥当性を、事務局および「調査部会」と作業の初期段階で共有し合意を得る。
 - － 文献記載情報の内容に関する疑問は、事務局に確認する。

「総合評価用集計シート（添付資料10）」に沿って必要情報を入力する。

・「総合評価用集計シート（添付資料10）」に沿って必要情報を入力する(留意点は以下参照)。

● 試験デザイン欄の記載

- － プラセボ対照 / 用量設定試験
- － 無作為化(RCT) / 非無作為化
- － 二重盲検 / 単盲検 / 非盲検
- － 群数(3群以上の場合)
- － 交差比較 / 群間比較、等

● 「まとめ」欄に明記すべき事項

- － 被験者(年齢,性別,例数,(患者)特性等)
- － (一日)摂取量
- － 摂取形態
- － 摂取期間
- － 有効性の詳細(有意差の出た項目)
- － 対照群の内容、等

例) プラセボ対照無作為化二重盲検(3)群間比較試験

● 有効性に関する記載

- － 有効性の分類
 - 効果有り: $p < 0.05$
 - 判定を保留: $0.05 \leq p < 0.10$
 - 効果無し: $p \geq 0.10$
- － 有効性の詳細(各指標の数値変化の傾向↑→↓)

※別途、参考として取り纏める事が望ましい事項

- － 主要評価項目における群・介入前後の具体的な数値、及び変化量又は変化率などを「具体的な数値のまとめ」にまとめる。
- － 被験物の(一日)摂取量・規格・摂取形態・摂取期間等を「被験物の内訳」にまとめる。

※必要に応じ、ヒト介入試験データを補完する目的で取り纏める事項

- － 一貫性の判定が難しいと考えられる場合、メタアナリシス論文の内容を「メタアナリシスの内容」にまとめる。
- － 前向きコホート研究を採用する場合は、個々の内容を「前向きコホート研究用エビデンスデータシート」に記載する。

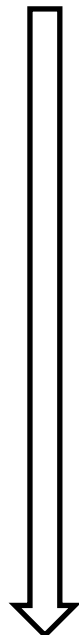
・「機能性調査チーム」が作成した調査資料について、第三者の立場から精査を行う。

・「機能性調査チーム」が作成した「総合評価用集計シート」等の資料を精査し、「総合評価（添付資料11）」に示されている【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】に基づき、科学的根拠情報の強度判定(総合評価)を行う。

機能性調査
チームによる
取り纏め

調査部会
による精査

評価委員会
による
総合評価



ヒト介入試験の「研究の質」の評価採点表

文献番号	食品(成分)名	評価対象機能	雑誌名、Vol.、Page、発表年(西暦)	PMID番号

「研究の質」の評価	研究の位置づけ	★印項目	加点項目	減点項目	得点とQL区分
評価視点 各設問への回答の選択肢(ドロップダウンメニューより選択)： 当てはまる⇒「○」、当てはまらない⇒「×」、判断できない⇒「-」	「○」以外はQL3	「○」以外はQL4	「○」は1点 それ以外は0点	「○」は0点 それ以外は-1点	
当該研究の位置づけ					
査読あり論文か(査読なしはQL3)					
試験デザインは適切か					
★ ①試験目的は説明されているか					
★ ②試験デザインについて説明されているか					
③対照群が設定されているか(プラセボまたは比較対象物質を置いているか)					
④無作為化試験か					
⑤無作為化試験の場合、無作為化が適切にされているか(乱数表、コンピューター処理など)					
⑥盲検試験か					
⑦盲検試験の場合、二重盲検か					
⑧盲検試験の場合、盲検化の方法が具体的に記載されているか(リクルーティング方法、プラセボ形態や摂取方法などで、方法に違いがないか)					
対象者は適切か					
★ ①試験目的に照らして対象者の選定理由が明記されているか					
②対象者の除外基準が明記されているか					
③脱落者数や割合が記載され、脱落理由が示されているか					
n数は適切か					
★ ①統計解析をする上で十分な対象者数が確保されているか(群間比較試験では、個人差のバラツキを解消するために十分な数であるか)					
試験物質は適切か					
①試験物質の起源(使用部位)、製法についての記述があるか					
②試験物質の規格(機能成分含量他)について説明されているか					
③試験物質の分析方法は説明されているか					
④対照群が設定されている場合、比較対象物質の選定理由が明記されているか					
摂取形態、摂取時期、摂取方法、摂取量、摂取期間は適切か					
①摂取形態が明記されているか					
②摂取時期、摂取方法は明記されているか					
③摂取量は複数の水準が設けられているか					
④試験結果を観察するのに十分な期間が設けられているか					
介入の方法は適切か					
①食事コントロールの有無について明記されているか					
②医薬品についての摂取制限が明記されているか					
③プロトコル上の重大な変更はなかったか					
マーカーは適切か					
①生物学的、方法的に検証されているマーカーが用いられているか					
統計処理は適切か					
★ ①結果は統計解析されているか					
②統計解析の方法は適切か(例:多重性が考慮されているか)					
考察の妥当性					
①得られた結果は統計学的に十分な有意差があり、かつ医学的にも意味のある差である旨の記述があるかを確認できるものであったか					
②統計結果が適切に解釈されたか					
合計					

論文の評価

- QL1: 質が高い(いずれの評価視点においても適切)
- QL2: 質は中程度(一部の評価視点において不十分な点はあるものの、概ね適切)
- QL3: 質が低い(多くの視点において不適切)
- QL4: 著しく質が低い(総合評価においては考慮しない)

※ 1つでもQL3かQL4がある場合は、自動的に低いランクで判定する。
 ※ 最高得点は15点、最低得点は-8点。
 ※ 評価の目安は、QL1は10点以上、QL2は5~9点、QL3は4点以下。
 (補足) 各区分の境界線は、韓国の採点法(QL1/QL2: 75%、QL2/QL3: 55%)で準用しているが、最終的には個々の評価状況も踏まえて見直す可能性がある。
 QL1/QL2の境界算出根拠: $(15+8) \times 0.75 = 17.25$ $17.25 - 8 = 9.25 \Rightarrow 9$ 点
 QL2/QL3の境界算出根拠: $(15+8) \times 0.55 = 12.65$ $12.65 - 8 = 4.65 \Rightarrow 5$ 点

食品(成分)名

評価対象機能

前向きコホート研究(期待に反する相関/関連性あり)

文献番号	発表年	雑誌名	n数	追跡期間	相対危険度	アウトカムとp値	まとめ

前向きコホート研究のまとめ

--

動物試験

文献番号	発表年	雑誌名	試験デザイン	n数	主要評価項目	主要評価項目のp値	まとめ(有効性の有無、作用機序など)

in vitro 試験

文献番号	雑誌名	まとめ

動物試験 / *in vitro* 試験のまとめ

--

総合評価

食品（成分）名：

評価対象機能：

科学的根拠レベル 総合評価		「研究タイプ、質、数」の目安	一貫性の目安(*)
A	機能性について明確で十分な根拠がある (Convincing)	・質が高く、効果があるとされる RCT 論文が 5 報以上	A 効果があるとされる結果でほぼ一貫している
B	機能性について肯定的な根拠がある (Probable)	・質が中程度以上で効果があるとされる RCT 論文が 4 報以上 (効果があるとされる RCT 以外の介入試験および質が高い前向きコホート試験*があればこれも考慮する) * 質の高い前向きコホート研究とは、n 数 10,000 以上、追跡期間 5 年以上のものをいう	B 効果があるとされる結果が効果がないとされる結果に大きく優る
C	機能性について示唆的な根拠がある (Possible)	・効果があるとされる RCT 論文が 2 報以上 (効果があるとされる RCT 以外の介入試験および質が中程度以上の前向きコホート試験*があればこれも考慮する) *質が中程度の RCT 以外のヒト試験とは、n 数 1,000 以上、追跡期間 5 年以上の前向きコホート研究をいう	C 効果があるとされる結果が効果がないとされる結果に優る
D	機能性について示唆的な根拠が不十分 あるいは ヒトでの効果確認例がなく、根拠レベルの評価不能	・RCT 以外の介入試験および質が低い前向きコホート試験*で効果確認例あり あるいは ・ヒト試験による効果確認例はないが、動物試験による効果確認例あり *質が低い RCT 以外のヒト試験とは、n 数 1,000 未満、追跡期間 5 年未満の前向きコホート研究をいう	D 効果がないとされる結果が効果があるとされる結果に優る あるいは ヒト試験の報告例がない
E	機能性について否定的な根拠がある	・ヒト試験において、効果があるとされる論文はなく、効果がない及び負の効果があるとされる論文が複数ある	E 効果がないとされる結果でほぼ一貫している

(*)5 報(総数) 以上を目安とする

る

その他評価に影響を与える考慮すべき項目

- 人種や食事などの文化的背景の違いにより、結果に差異を生むとのエビデンスが存在するか？

該当項目に○を記入 ⇒ [] あり [] なし

- 作用機序を説明する論文があるか？

該当項目に○を記入 ⇒ [] あり [] 一部あり [] なし

- 一貫性の評価で、RCT 論文だけでは判断が難しい場合、メタアナリシスの論文のエフェクトサイズ、異質性を調査し、総合評価の参考とする。

評価される「食品(成分)」のカテゴリ

用語の説明

素材: 供試された食品、あるいは食品に配合された食品原材料のこと。評価事業では「食品(成分)」と表記される。

単一素材: 有効性があると意図的に供試される素材が1つの場合。

複数素材の配合: 有効性があると意図的に供試される素材が2つ以上の場合。

※留意事項: 風味や希釈などの目的に用いられるものについて、便宜上、素材として取り扱わない。

成分: 素材に含まれる成分のこと。

単一成分: 素材に含まれる成分が1つの場合、あるいは実質的に1つとされる場合。例えば、精製品が流通しているCoQ10。

複数成分: 素材に含まれる成分が2つ以上の場合。例えば、イチョウ葉などのボタニカル素材。

有効成分: 成分の中で、有効性があるとされる成分のこと。

表. 評価される「食品(成分)」のカテゴリ

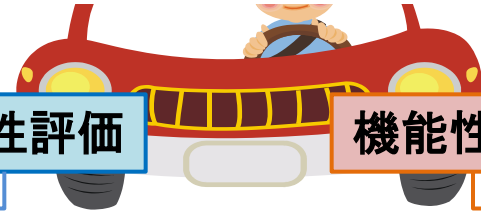
論文における研究対象	モデル事業で評価された「食品(成分)」	備考	評価論文採用条件
単一素材			
単一成分で構成			
物質特定	セレン、ルテイン、CoQ10、グルコサミン、ラクトフェリン	ルテインのようにゼアキサンチンが含まれる場合もある。	①
複数成分で構成			
有効成分が明確			
単一の有効成分	n-3系脂肪酸(ALA)	代表的な素材は亜麻仁油	①
	n-3系脂肪酸(DHA、EPA)	各成分量(この場合はDHA、EPA)で管理	①②
複数の有効成分	ビルベリーエキス	化学構造的に類似した複数成分(この場合は複数のアントシアニン)で管理	①②
	ヒアルロン酸	構成単位(この場合は二糖類)で管理。その他、タンパク質加水分解物(ペプチド混合物)や糖質加水分解物が想定される。	①②
有効成分が不明確			
規格化あり	イチョウ葉エキス	標準化エキスの設定あり	①②
規格化なし	ノコギリヤシ	製造方法の設定あり	①②
複数素材の配合			
規格あり	BCAA	アミノ酸3種混合品として規格あり	①②
規格なし	グルコサミン+コンドロイチン(GAIT study)	グルコサミン単独摂取群の設定があり、グルコサミンの評価が可能である。	③

※ ①有効成分の摂取量が明らかな論文を評価論文として採用する。

②成分規格 and/or 製造規格に合致した試験食品を用いた論文のみ評価論文として採用する。

③相加・相乗効果が確認できるプロトコルであれば評価論文として採用する。

安全性評価の枠組みについて



安全性評価

機能性評価

安全性評価枠組みの例。
機能性評価事業とは別枠のし
くみ検討が必要。

安全性評価

安全性第三者認証
取得済み

安全性第三者認証
未取得

安全性評価が
実施されたもの
とみなす

- 安全性評価実施
- ①食経験による説明資料。
 - ②食経験による説明(特に摂取量
観点での説明)が不足の場合は、
これを補足する安全性データ。
(例:変異原性試験、
げっ歯類反復投与毒性試験など)
 - ③健康被害情報(PubMed検索)

安全な摂取量、摂取方法の確認

機能性評価事業による評価

1. 機能性の評価

- ①研究論文等の収集
- ②研究毎の評価(研究タイプ、質)
- ③総合評価(質と量、一貫性)

2. 安全性の確認

機能性を発現する条件(対象者、
用量など)下での安全性を中心に、
以下の情報を確認する。

- ①基原、製法、成分組成
- ②摂取方法、販売実績など
- ③機能性評価の対象論文における
健康被害等の情報

3. 所定条件における機能性の 科学的根拠程度

機能性評価事業
における安全性
確認の範囲。

機能性表示