

## 機能性の科学的根拠に関する点検表

### 1. 製品概要

商品名	おはだうるおう ライスミルク
機能性関与成分名	ヒアルロン酸 Na
表示しようとする機能性	本品にはヒアルロン酸 Na が含まれます。ヒアルロン酸 Na には肌の水分を保持し、肌の乾燥を緩和する機能があることが報告されています。

### 2. 科学的根拠

#### 【臨床試験及び研究レビュー共通事項】

- （主観的な指標によってのみ評価可能な機能性を表示しようとする場合）当該指標は日本人において妥当性が得られ、かつ、当該分野において学術的に広くコンセンサスが得られたものである。
- （最終製品を用いた臨床試験又は研究レビューにおいて、実際に販売しようとする製品の試作品を用いて評価を行った場合）両者の間に同一性が失われていないことについて、届出資料において考察されている。

#### 最終製品を用いた臨床試験

（研究計画の事前登録）

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

（臨床試験の実施方法）

- 「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日消食表第 259 号）の別添 2 「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に示された試験方法に準拠している。
- 科学的合理性が担保された別の試験方法を用いている。  
→別紙様式（V）-2 を添付

（臨床試験の結果）

- 国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した論文を添付している<sup>注1</sup>。
- 査読付き論文として公表されている論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。
- 研究計画について事前に倫理審査委員会の承認を受けたこと、並びに当該倫理審査委員会の名称について論文中に記載されている。
- （論文中に倫理審査委員会について記載されていない場合）別紙様式（V）-3 で補足説明している。

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

- （サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験で肯定的な結果が得られている。
- （その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験又は観察研究で肯定的な結果が得られている。
- 海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。
- （機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終製品に含有されている機能性関与成分の同等性について考察されている。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書に報告している。
- （特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、別紙様式（I）に報告している。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されている。

- 当該論文を添付している。
- （英語以外の外国語で書かれた論文の場合）論文全体を誤りのない日本語に適切に翻訳した資料を添付している。

- PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。
- （PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。
- （検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。
- （研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。
- 食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

- 各論文の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
- エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価

が記載されている<sup>注2</sup>。

表示しようとする機能性の科学的根拠として、査読付き論文として公表されていない。

研究レビューの方法や結果等について、

別紙様式（V）-4を添付している。

データベース検索結果が記載されている<sup>注3</sup>。

文献検索フローチャートが記載されている<sup>注3</sup>。

文献検索リストが記載されている<sup>注3</sup>。

任意の取組として、未報告研究リストが記載されている<sup>注3</sup>。

参考文献リストが記載されている<sup>注3</sup>。

各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

全体サマリーが記載されている<sup>注3</sup>。

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている<sup>注3</sup>。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

**標題：**届出品に含有する機能性関与成分ヒアルロン酸 Na による肌の水分保持に関する研究レビュー

**商品名：**おはだうるおう ライスミルク

**機能性関与成分名：**ヒアルロン酸 Na

**表示しようとする機能性：**本品にはヒアルロン酸 Na が含まれます。ヒアルロン酸 Na には肌の水分を保持し、肌の乾燥を緩和する機能があることが報告されています。

**作成日：**2017 年 1 月 20 日

**届出者名：**株式会社ファイン

### 抄 録

#### (ア)背景と目的

ヒアルロン酸は、皮膚、関節液など生体内のあらゆる結合組織、器官に存在している。中でも皮膚には体内で最も多くのヒアルロン酸が存在しており、その量は全身に含まれる量の 50%を占めると報告されている<sup>1)</sup>。

一方で、ヒアルロン酸の機能性について個々の研究は複数実施されているものの、研究成果全体をまとめたレビューはない。そこで本研究レビューは、乾燥肌に悩む健常者がヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na を経口摂取することにより、プラセボの経口摂取と比較して角層水分量が有意に高値を示すか検証することを目的として行った。

#### (イ)方法

Pubmed、The Cochrane Library、Scopus、JDreamIII（JSTPlus+JMEDPlus）、医中誌 Web、UMIN-CTR を 2015 年 9 月 7 日にキューピー株式会社社員 2 名で検索し、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患のない乾燥肌に悩む成人健常者がヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na を経口摂取することによりプラセボの経口摂取に比べて、角質水分量が有意に高値を示すかを検証したランダム化並行群間比較試験（RCT）、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験（非 RCT）を選抜した。その他、複数の学会誌についてハンドサーチを実施した。

#### (ウ)結果

文献検索により 4 報の文献<sup>2-5)</sup> が抽出された。4 報の採用文献からエビデンス総体として、120mg/日のヒアルロン酸 Na を経口摂取することによりプラセボの経口摂取と比較して角層水分量が有意に高値を示すことが検証された。ヒアルロン酸 Na 摂取に起因する有害事象はなかった。

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

### (エ) 科学的根拠 (エビデンス) の質

評価した文献の研究デザインは全てRCTである。バイアスリスク評価の結果、採用文献のバイアスリスクは低～中程度と考えた。非直接性においては、採用文献4報の研究内容はリサーチクエスションに一致していたため、非直接性なしであった。非一貫性は、採用文献間の群間有意差の一致率から中程度と判断した。不精確性は、最大CVより高いと推定された。以上より、結論に影響するような大きな問題は認められなかったため、エビデンスの質は機能性の評価に値すると考えた。

実施者であるキューピー株式会社は本届出商品の機能性関与成分であるヒアルロン酸Naの原料メーカーであり、採用論文4報のうち3報はキューピー株式会社が著者であるが、研究レビューについては著者を除いた社員で公正に実施され、エビデンスと本届出商品に表示しようとする機能性に齟齬はないと考えられる。

### (オ) 結論

ヒアルロン酸 Na(120mg/日)の摂取は、乾燥肌に悩む成人健常者に対し、肌の水分保持に有効であると考えられる。

### はじめに

ヒアルロン酸は全ての動物と一部の微生物で合成され、生体内では皮膚、関節液、血管、血清、脳、軟骨、心臓弁、臍帯などあらゆる結合組織、器官に存在している。

体内で最も多く存在している器官は皮膚であり、その量は全身に含まれる量の50%を占めると報告されている<sup>1)</sup>。

ヒアルロン酸はその保湿性の高さから皮膚の潤いを保つ重要な因子として知られている<sup>6)</sup>。経口摂取したヒアルロン酸Naの一部は体内に吸収され皮膚へ移行する<sup>7)</sup>。体内に吸収される際に、ヒアルロン酸は腸内細菌により低分子化されることが示唆されている<sup>8)</sup>。生体内に吸収されたヒアルロン酸の一部は、皮膚におけるヒアルロン酸合成を促進し<sup>9)</sup>、その高い保水力により肌の水分保持に関与していると考えられる[別紙様式(VII)-3参照]。

ヒアルロン酸を配合したサプリメントは、日本、アメリカ、中国、韓国、カナダ、イタリア、ベルギーなど世界各国で販売されている<sup>10)</sup>。その機能性としては主に肌の水分保持もしくは膝関節痛の改善を期待されている。肌の水分保持については、韓国で日本の特定保健用食品に相当するHealth functional foodのヘルスクレームとして認可されている<sup>11)</sup>。

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

### <リサーチクエスション>

- P(参加者) : 乾燥肌に悩む成人健常者  
(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方)
- I(介入) : ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na を含有するサブ

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

	リメント形状の経口摂取
C(比較)	: プラセボ (ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状) の経口摂取
O(アウトカム)	: 角層水分量
S(研究デザイン)	: RCT、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非 RCT

### 方法

#### <プロトコール設定と臨床試験登録>

- ・ 2012年4月の消費者庁による「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告<sup>12)</sup>のデータ抽出方法を参考にした。
- ・ 研究レビュー実施前に、PICOを含むすべてのプロトコールを設定した。抽出された文献が RCT で異質性がない場合のみでメタ解析を実施することを設定したが、異質性の問題のために定性的研究レビューを実施した。
- ・ UMIN-CTR や PROSPERO などへの研究計画の事前登録は実施しなかった。

#### <適格基準>

##### 【研究の特性】

P(参加者)	: 乾燥肌に悩む成人健常者 (アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方)
I(介入)	: ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na を含有するサプリメント形状の経口摂取
C(比較)	: プラセボ (ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状) の経口摂取
O(アウトカム)	: 角層水分量
S(研究デザイン)	: RCT、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非 RCT

##### 【報告の特性】

#### 1) データベース

- ・ 言語 : 英語 (PubMed)、日本語 (JDreamIII; JSTPlus+JMEDPlus)
- ・ 考慮した年数 : PubMed 1946年～2015年9月7日(検索日)  
The Cochrane Library ~2015年9月7日(検索日)  
Scopus ~2015年9月7日(検索日)  
JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)  
1981年～2015年9月7日(検索日)  
医中誌 Web ~2015年9月7日(検索日)  
UMIN-CTR ~2015年9月7日(検索日)
- ・ 発表状態 : 公開

#### 2) ハンドサーチ

社内担当者 A、B、C の 3 名によって、2015 年 9 月 2 日に以下のハンドサーチを実施した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

栄養学雑誌 (1941, Vol. 1~2015, Vol. 73)、日本栄養・食糧学会誌 (1947, Vol. 1~2015, Vol. 6； 栄養・食糧學會誌:1947-1949, Vol. 1, 栄養と食糧:1949, Vol. 2~1982, Vol. 35, 日本栄養・食糧学会誌:1983, Vol. 36~2015, Vol. 68)、日本臨床栄養学会誌 (1982, Vol. 1~2015, Vol. 37)、臨床栄養 (1963, Vol. 22~2015, Vol. 127) のハンドサーチを実施した。

<情報源>

- ・ 英語文献 : PubMed、The Cochrane Library、Scopus、医中誌 Web
- ・ 日本語文献 : JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)、医中誌 Web、UMIN-CTR
- ・ 最終検索日 : PubMed 2015年9月7日  
The Cochrane Library 2015年9月7日  
Scopus 2015年9月7日  
JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus) 2015年9月7日  
医中誌 Web 2015年9月7日  
UMIN-CTR 2015年9月7日

<検索>

データベース : PubMed

#	検索式	文献数
1	("hyaluronic acid"[MeSH Terms] OR "hyaluronic acid"[All Fields] OR "hyaluronan"[All Fields] OR "hyaluronate"[All Fields]) AND ("Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical[Title/Abstract] OR "randomized controlled trial"[Title/Abstract] OR "meta-analysis")	3,260
2	NOT ("injections"[MeSH Terms] OR "injections"[Title/Abstract] OR "injection"[Title/Abstract] OR gel[Title/Abstract])	2,092
3	AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[Title/Abstract])	214

データベース : The Cochrane Library

#	検索式	文献数
1	("hyaluronan" OR "hyaluronic acid" OR "hyaluronate"[Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched])	1,686
2	AND ("ingestion" OR "oral" OR "intake"[Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched])	131
3	AND("skin"[Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched])	12

## 別紙様式 (V) - 4 【添付ファイル用】

データベース : Scopus

#	検索式	文献数
1	TITLE-ABS-KEY("hyaluronan" OR "hyaluronic acid" OR "hyaluronate" )	35,888
2	AND TITLE-ABS-KEY("ingestion" OR "oral" OR "intake")	1,072
3	AND "skin"	140

データベース : JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	JST シソーラスブラウザ "ヒアルロン酸" OR "ヒアルロナン" OR "ヒアルロン酸塩"	17,025
2	AND ( JST シソーラスブラウザ "経口摂取" OR "経口摂食" OR "経口的摂取" OR JST シソーラスブラウザ "食事" OR JST シソーラスブラウザ "経口投与" OR "内服" OR "服用" OR "服薬" OR "経口服用" OR "経口的投与" OR "薬飲" OR JST シソーラスブラウザ "サプリメント" OR "保健食品" OR "健康補助食品" OR "栄養補助食品" OR "栄養補給食品" OR JST シソーラスブラウザ "食品" OR "食べ物" OR "食料" OR "食料品" OR "食物" OR "食用品" OR "食糧品" OR "飲食物" OR JST シソーラスブラウザ "飲料" OR "ドリンク" OR "ドリンクス" OR "ベバリッジ" OR "飲み物" OR "飲料品" OR "飲料物" OR "飲料製品" OR "飲料類" OR "飲用物")	836
3	AND ( JST シソーラスブラウザ "皮膚" OR "スキン" OR "皮膚組織" OR "肌" OR JST シソーラスブラウザ "保湿" OR "水分維持")	306
4	AND ( JST シソーラスブラウザ "臨床試験" OR "クリニカル・リサーチ" OR "治験" OR "臨床テスト" OR "臨床治療試験" OR "臨床治験" OR JST シソーラスブラウザ "動物実験" OR "動物試験")	40

データベース : 医中誌 Web

#	検索式	文献数
1	("Hyaluronic Acid"/TH or "ヒアルロン酸"/AL) or ("Hyaluronic Acid"/TH or "ヒアルロナン"/AL) or "ヒアルロン酸塩"/AL	7,661
2	("摂食"/TH or "経口摂取"/AL) or "経口摂食"/AL or "経口的摂取"/AL or ("食事"/TH or "食事"/AL) or ("経口投与"/TH or "経口投与"/AL) or ("経口投与"/TH or "内服"/AL) or ("経口投与"/TH or "服用"/AL) or "服薬"/AL or "経口服用"/AL or "経口的投与"/AL or "薬飲"/AL or "サプリメント"/AL or "保健食品"/AL or "健康補助食品"/AL or ("栄養補助食品"/TH or "栄養補助食品"/AL) or ("栄養補助食品"/TH or "栄養補給食品"/AL) or ("食物"/TH or "食	495



別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

	品"/AL) or "食べ物"/AL or "食料"/AL or "食料品"/AL or ("食物"/TH or "食物"/AL) or "食品"/AL or "食糧品"/AL or "飲食物"/AL or ("飲料"/TH or "飲料"/AL) or ((飲料/TH or "ドリンク"/AL) or (栄養飲料/TH or "ドリンク"/AL)) or "ドリンクス"/AL or "ベバリッジ"/AL or "飲み物"/AL or "飲料品"/AL or "飲料物"/AL or "飲料製品"/AL or "飲料類"/AL or "飲用物"/AL	
3	("皮膚"/TH or "皮膚"/AL) or "スキン"/AL or "皮膚組織"/AL or ("皮膚"/TH or "肌"/AL) or "保湿"/AL or "水分維持"/AL	144
4	("臨床試験"/TH or "臨床試験"/AL) or "クリニカル・リサーチ"/AL or ("臨床試験"/TH or "治験"/AL) or "臨床テスト"/AL or "臨床治療試験"/AL or "臨床治験"/AL or ("動物実験"/TH or "動物実験"/AL) or "動物試験"/AL	22

データベース : UMIN-CTR

#	検索式	文献数
1	自由記載語 : ヒアルロン酸	52

[別紙様式 (V) -5 参照]

<研究の選択>

PubMed、The Cochrane Library、Scopus、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)、医中誌 Web、UMIN-CTR について、成分名、経口摂取、皮膚、臨床試験に関連する語を含むものを検索し、ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na の肌の水分保持に関する機能性を報告した研究を選択した。

<データの抽出過程>

ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na 以外の成分(コンドロイチンやN-アセチルグルコサミンなどのヒアルロン酸の類似成分またはその構成成分等) との併用、経口以外の投与経路、動物実験は除外した。ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na の肌の水分保持における機能性について評価したヒト介入試験(RCT、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非 RCT) について、リサーチクエスションの PICO に合致した文献を抽出した[別紙様式(V) -6 参照]。

<データ項目>

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

<研究の妥当性と信頼性の評価>

(1) バイアスリスク

バイアスリスクの評価は、コクラン共同計画のレビュー・マニュアルを基にした 11 項目からなるチェックリスト<sup>13)</sup>を、一部改変した 13 項目からなる評価

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

シート (東京農業大学 上岡洋晴, 未発表) を用いた。評価対象文献において①ランダム化、②割付の隠蔽、③ベースラインにおける主要アウトカムの同等性、④参加者の盲検化、⑤介入者の盲検化、⑥アウトカム評価者の盲検化、⑦追加介入の共通性、⑧コンプライアンス、⑨ドロップアウト、⑩ITT(Intention-to-treat)解析、⑪評価時期の一致度、⑫選択的アウトカム報告、⑬軽症者を入れた解析の13項目について評価した。なお、個々の研究の不明な点は、E-mailにより著者に問合せを行い、確認した。各項目の詳細について、以下に示す。

### ① ランダム化

乱数表や乱数を発生させる機器を用いて、当該研究者ではない者が参加者の割付を実施した場合は0(バイアスリスクなし)、記載がない場合は-1(バイアスあり)とした。

### ② 割付の隠蔽

研究実施者が、参加者についてどの群に属するか隠されている場合は0(バイアスリスクなし)、隠されていない、あるいは記載がない場合は-1(バイアスあり)とした。

### ③ ベースラインにおける主要アウトカムの同等性

主要アウトカムについて、ベースラインで群間に有意差がない場合は0(バイアスなし)、群間に有意差がある、あるいは記載がない場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

### ④ 参加者の盲検化

参加者自身がどの群に属しているかブラインドされている場合は0(バイアスリスクなし)、ブラインドされていない、もしくは記載がない場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

### ⑤ 介入者の盲検化

試験食品の提供者に対し、試験食品がどの群のものかブラインドされている場合は0(バイアスリスクなし)、ブラインドされていない、もしくは記載がない場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

### ⑥ アウトカム評価者の盲検化

アウトカム評価者に対し、参加者がどの群に属しているかブラインドされている、あるいはアウトカムが定量評価されている場合は0(バイアスリスクなし)、ブラインドされていない、もしくは記載がない場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

### ⑦ 追加介入の共通性

両群とも同じ追加介入が実施されている、もしくは追加介入が実施されていない場合は0(バイアスリスクなし)、どちらかの群だけに追加介入がある場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

### ⑧ コンプライアンス

参加者がサンプル食品の摂取量を適正に遵守した場合は0(バイアスリスクなし)、両群とも摂取した量が定められた摂取量の80%以下、あるいは両群間で10%以上の差がある場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

### ⑨ ドロップアウト

ドロップアウトが1群につき10%未満である場合は0(バイアスリスクなし)、ドロップアウトが1群につき10%以上である場合は-1(バイアスリスクあり)と

した。

⑩ ITT(intention-to-treat)解析

解析方法について、ITTまたはFAS(full analysis set;最大の解析対象集団)の場合は0(バイアスリスクなし)、PPS(per protocol set;試験計画に適合した対象集団)の場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑪ 評価時期の一致度

評価時期について、両群間で差がない場合は0(バイスリスクなし)、両群で差がある場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑫ 選択的アウトカム報告

試験計画通りの評価が実施され、主要アウトカムや副次アウトカムを全て明らかにしている場合は0(バイアスリスクなし)、試験計画通りの評価が実施されていない、あるいは主要アウトカムや副次アウトカムを全て明らかにしていない場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑬ 層別解析結果の採用

全体解析を実施した場合は0(バイアスリスクなし)、病者を含むデータの中から健常者のみを抽出し層別解析を実施した場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

バイアスリスクの総括は、上記の13項目のバイアスリスクあり(-1)の合計数で判断した。合計数が0~-3を「バイアスリスク低」、-4~-6を「バイアスリスク中」、-7以上を「バイアスリスク高」とした。

バイアスリスクの評価は、社内担当者AおよびBの2名で実施し、評価結果に不一致がある場合は、相談の上で評価を決定した。一致率を確認する目的で、 $\kappa$ 係数を求めた。

(2)非直接性

採用文献が、リサーチクエスション(PICO)に合致している場合は0(非直接性なし)、リサーチクエスション(PICO)に合致していない場合は-1(非直接性あり)とした。非直接性の評価は、社内担当者BおよびCの2名で実施し、評価結果に不一致がある場合は、相談の上で評価を決定した。

(3)非一貫性

非一貫性は、メタ解析において異質性の検定で評価するものである。本研究レビューは、メタ解析は実施していないため、以下のような基準で評価し、このことを研究の限界で述べた。

群間有意差がある文献をPositive(P)、群間有意差がない文献をNegative(N)とし、各文献の一致率で算出した。例えば、採用文献10報中、8報がP、2報がNの場合、 $8/10 \times 100 = 80\%$ となる。

不一致の程度つまり非一貫性の評価は、一致率が50~59.9%を「高」、60.0%~79.9%を「中」、80.0%~100%を「低」と設定した。

(4)不精確性

不精確性は、メタ解析において効果推定値の信頼区間の幅で評価するものである。本研究レビューは、メタ解析は実施していないため、以下のような基準

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

で評価し、このことを研究の限界で述べた。

採用文献の各群において、標準偏差と平均値から変動係数 (CV : Coefficient of Variation ; 標準偏差 / 平均値 × 100) を算出した。別紙様式 (V) -11a に、この CV を追加情報として記載した。

不精確性の評価は、採用文献の各群のうち最大の CV が 19.9%以下を「低」、20.0~39.9%を「中」、40.0%以上を「高」とした[別紙様式 (V) -11a, 13a 参照]。

バイアスリスクおよび非直接性は、個々の研究での評価と全体を通しての評価、非一貫性および不精確性については全体を通しての評価を行った[別紙様式 (V) -13a 参照]。

### <要約尺度>

効果指標、各群内の前後の平均値・平均値差・p 値、介入群と対照群間の平均値差・p 値を評価した[別紙様式 (V) -11a 参照]。

### <結果の統合>

評価対象文献 4 報の各群内の前後の平均値・平均値差、介入群と対照群間の平均値差について評価した。定性的研究レビューとなったため、各結果は統合しなかった[別紙様式 (V) -13a 参照]。

### <追加的な解析>

設定しなかった。

## 結果

### <研究の選択>

PubMed については、成分名、臨床試験のそれぞれのシソーラス用語 (MeSH terms) を含むものを検索し、3,260 報がヒットした。この 3,260 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 2,092 報が得られた。このうち、肌に関連するものは 214 報であった。

The Cochrane Library については、成分名に関連する語の検索によって 1,686 報がヒットした。このうち経口摂取に関連するものは、131 報含まれていた。131 報のうち、肌に関連するものは 12 報含まれていた。

Scopus については、成分名に関連する語の検索によって 35,888 報がヒットした。このうち経口摂取に関連するものは、1,072 報含まれていた。1,072 報のうち、肌に関連するものは 140 報であった。

JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)については、成分名のシソーラス用語の検索によって 17,025 報がヒットした。このうち経口摂取のものは 836 報含まれていた。836 報のうち肌に関連するものは 306 報含まれていた。ヒト介入試験および動物試験を報告したものは 40 報含まれていた。

医中誌 Web については、成分名に関連する語の検索によって 7,661 報がヒットした。このうち経口摂取に関連するものは、495 報含まれていた。495 報のうち、肌に関連するものは 144 報含まれていた。ヒト介入試験および動物試験を報告したものは 22 報含まれていた。

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

UMIN-CTR については、自由記載語における成分名の検索によって 52 報が得られた。

PubMed の検索で得られた 214 報、The Cochrane Library の検索で得られた 12 報、Scopus の検索で得られた 140 報、JDreamIII の検索で得られた 40 報、医中誌 Web で得られた 22 報および UMIN-CTR で得られた 52 報の合計は 480 報となった。一次スクリーニングによりヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na 以外の成分との併用（コンドロイチンや N-アセチルグルコサミンなどのヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na の類似成分またはその構成成分）、経口以外の投与経路、動物実験であるため 472 報を除外した。データベース検索およびハンドサーチ結果から本文を入手し、適格基準に合致しているかを精査した文献は 8 報で、そのうち 4 報は総説、査読が無い文献、或いは鶏冠由来のヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸 Na 以外の成分の関与が否定できないため除外した[別紙様式 (V) -8 参照]。残った 4 報を評価対象文献とした[別紙様式 (V) -7 参照]。

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

### <研究の特性>

抽出した 4 報の研究のうち、全 4 報が日本人を対象とした RCT であった。[別紙様式 (V) -7 参照]。

### <研究の妥当性と信頼性の評価の結果>

#### (1) 個々の研究内のバイアスリスク

採用文献 No. 1(佐藤稔秀ら, 2002)において、バイアスリスクは②割付の隠蔽、⑤介入者の盲検化、⑧コンプライアンス、⑨ドロップアウト、⑩ITT 解析についての記載がなかった。バイアスリスクの合計は-5 で「バイアスリスク中」であった。バイアスリスク評価を実施した社内担当者 A および B の一致率は 84.5%、 $\kappa$  係数は 0.675 であった。

採用文献 No. 2(佐藤稔秀ら, 2007)において、①ランダム化、②割付の隠蔽、⑤介入者の盲検化、⑧コンプライアンス、⑨ドロップアウト、⑩ITT 解析についての記載がなかった。このうち②割付の隠蔽、⑤介入者の盲検化、⑨ドロップアウトについては著者に確認し、バイアスリスクがないことを確認した。⑩ITT 解析については、著者に確認した結果、参加者のうちドロップアウトが発生し PPS となったため、バイアスリスクありとした。バイアスリスクの合計は-3 で「バイアスリスク低」であった[別紙様式 (V) -11a 参照]。バイアスリスク評価を実施した社内担当者 A および B の一致率は 100%、 $\kappa$  係数は 1.0 であった。

採用文献 No. 3 (Kawada C *et al*, 2015) において、①ランダム化、②割付の隠蔽、⑤介入者の盲検化、⑧コンプライアンス、⑨ドロップアウト、⑩ITT 解析についての記載がなかった。このうち②割付の隠蔽、⑤介入者の盲検化、⑨ドロップアウトについては著者に問合せ、バイアスリスクがないことを確認した。⑩ITT 解析については、著者に確認した結果、参加者のうちドロップアウトが発生し PPS となったため、バイアスリスクありとした。バイアスリスクの合計は-3 で「バイアスリスク低」であった[別紙様式 (V) -11a 参照]。バイアスリスク評価を実施した社内担当者 A および B の一致率は 100%、 $\kappa$  係数は 1.0 であった。

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

採用文献 No. 4(渡邊誠ら, 2015)において、①ランダム化、②割付の隠蔽、⑤介入者の盲検化、⑧コンプライアンス、⑨ドロップアウト、⑩ITT 解析についての記載がなかった。バイアスリスクの合計は-6 で「バイアスリスク中」であった。バイアスリスク評価を実施した社内担当者 A および B の一致率は 100%、 $\kappa$  係数は 1.0 であった。

### (2) 個々の研究の非直接性

採用文献 4 報の研究において、リサーチクエスチョンに一致していたため、非直接性なしとした。

### (3) 非一貫性

採用文献 4 報のうち 3 報が P であったため、一致率は 75%となり、非一貫性は中程度とした。

### (4) 研究全体の不精確性

採用文献 No. 1(佐藤稔秀ら, 2002)においては、最大 CV は 22.1%であった。採用文献 No. 2(佐藤稔秀ら, 2007)においては、最大 CV は 41.6%であった。採用文献 No. 3(Kawada C *et al*, 2015)においては、最大 CV は 43.3%であった。採用文献 No. 4(渡邊誠ら, 2015)においては、最大 CV は 22.6%であった。

採用文献 4 報のうち、最大 CV は、43.3%で不精確性は高いとした。

### (5) 全研究のバイアスリスク・非直接性・非一貫性・不精確

個々の研究のバイアスリスクのまとめを反映し、全研究ではバイアスリスク低～中程度と考えられた。非直接性においては、採用文献 4 報の研究内容はリサーチクエスチョンに一致していたため、非直接性なしであった。非一貫性は、採用文献間の群間有意差の一致率から中程度と判断した。不精確性は、最大 CV より高いと推定された[別紙様式 (V) -13a 参照]。

### <個別の研究の結果>

抽出した全 4 報のうち 3 報において、ヒアルロン酸 Na 群はプラセボ群に対し角層水分量が有意に高値を示した。ヒアルロン酸 Na 摂取に起因する有害事象はなかった[別紙様式 (V) -11a 参照]。

### <結果の統合>

評価対象文献 4 報の各群内の前後の平均値・平均値差、介入群と対照群間の平均値差について評価した。4 報であるためメタ解析は実施せず、定性的研究レビューとなった[別紙様式 (V) -13a 参照]。

## 考察

### <エビデンスの要約>

#### (1) 有効性

4 報<sup>2-5)</sup>の RCT の結果から、ヒアルロン酸 Na の経口摂取によりプラセボの経口摂取と比較して角層水分量が有意に高値を示すことが検証された。それぞれの概要は次の通りである。2002 年に佐藤らは、乾燥肌あるいは肌荒れに悩む 35

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

名(介入群 17 名、対照群 18 名、平均 31.5±13.3 歳)に対し、ヒアルロン酸 Na 含有食品(120mg/日)のプラセボを対照とした 4 週間の RCT 結果を報告した<sup>2)</sup>。被験食品について、介入群は平均分子量 80 万のヒアルロン酸 Na120mg/日を含むしたサプリメント形状、対照群は外観および味を同一にしたサプリメント形状(結晶セルロース)であった。ヒアルロン酸 Na 群では、左眼下部の角層水分量がプラセボ群と比較して、2 週間摂取後で有意に高値を示し(群間の平均値差 5.2 a. u.,  $p < 0.01$ )、角層水分量の減少を緩和した。

2007 年に佐藤らは、前報にくらべ比較的高年齢層で乾燥肌に悩む 39 名(介入群 19 名、対照群 20 名、平均 43.6±4.6 歳)に対し、ヒアルロン酸 Na 含有食品(120mg/日)のプラセボを対照とした 6 週間の RCT 結果を報告した<sup>3)</sup>。被験食品について、介入群は平均分子量 80 万のヒアルロン酸 Na120mg/日を含むしたサプリメント形状、対照群は外観および味を同一にしたサプリメント形状(結晶セルロース)であった。ヒアルロン酸 Na 群では、摂取期間中角層水分量の有意な増加がみられ、プラセボ群と比較して、3 週間摂取後で有意に高く(群間の平均値差 9.3 a. u.,  $p = 0.042$ )6 週間摂取後で高値傾向であった。

2015 年に川田らは、乾燥肌、たるみ、眼尻のしわに悩む 42 名(介入群 20 名、対照群 22 名、平均 43.3 歳)に対し、ヒアルロン酸 Na 含有食品(120mg/日)のプラセボを対照とした 6 週間の RCT 結果を報告した<sup>4)</sup>。被験食品について、介入群は平均分子量 30 万のヒアルロン酸 Na120mg/日を含むしたサプリメント形状、対照群は外観と味を同一にしたサプリメント形状(結晶セルロース)であった。ヒアルロン酸 Na 群では、摂取期間中角層水分量の有意な増加がみられ、プラセボ群と比較して、6 週間の摂取が終了した 2 週間後において有意に高値であった(群間の平均値差 9.7 a. u.,  $p < 0.05$ )。

2015年に渡邊らは、肌のシワと乾燥が気になる女性28名(介入群14名、対照群14名、30～49歳)に対し、ヒアルロン酸Na含有食品(240mg/日)のプラセボを対照とした8週間のRCTを報告した<sup>5)</sup>。被験食品について、介入群は平均分子量3.8万のヒアルロン酸Na240mg/日を含むしたサプリメント形状、対照群は外観と味を同一にしたサプリメント形状(デキストリン、セルロース)であった。角層水分量において群間の有意差はみられなかったものの(群間の平均値差 3.4 a. u.)、プラセボ群では8週間摂取後に初期値より低下したのに対し、(摂取前に対する変化量の平均値 -1.0 a. u.)、ヒアルロン酸群では4週間摂取後、8週間摂取後ともに初期値より増加していた(摂取前に対する変化量の平均値 2.4 a. u.)。

肌の水分保持の作用機序としては、経口摂取したヒアルロン酸Naの一部は体内に吸収され皮膚へ移行する<sup>7)</sup>。体内に吸収される際に、ヒアルロン酸は腸内細菌により低分子化されることが示唆されている<sup>8)</sup>。生体内に吸収されたヒアルロン酸の一部は、皮膚におけるヒアルロン酸合成を促進し<sup>9)</sup>、その高い保水力により肌の水分保持に関与していると考えられる[別紙様式 (VII) -3参照]。

### (2) 安全性および外挿性

採用文献4報において、試験期間中にヒアルロン酸Naに起因する有害事象の報告はなかった。

採用文献4報は、全て日本人を対象としているため、日本人において妥当性が得られている。また、経口摂取したヒアルロン酸Naは、腸内細菌によって2～6糖まで分解されたのち一部が小腸から吸収され、全身の皮膚に移行し皮膚にお

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

けるヒアルロン酸合成を促進すると考えられている（別紙様式(VII)-1参照）。

本採用文献において測定部位は全身では無く顔などの一部であるが、作用機序及び皮膚は全身を覆う組織であることから本採用文献の試験結果を全身に外挿することは可能であると考えられる。

なお、本研究レビューの採用文献4報のうち1報<sup>2)</sup>において、対象者は19～70歳の健常な男女であった。これに関して、厚生労働省による「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会報告書<sup>14)</sup>」では、栄養摂取に関する年齢区分の設定を「18歳以上を成人」としている。そのため、18歳以上の未成年を含む論文も成人データとして扱うことは問題ないと考えた。

### (3) 妥当性および信頼性

採用文献のバイアスリスクは低から中程度であった。非直接性においては、採用文献4報の研究内容はリサーチクエスションに一致していたため、非直接性なしとした。非一貫性は、採用文献間の群間有意差の一致率から中程度と判断した。不精確性は、最大CVより高いと推定された。以上より、結論に影響するような大きな問題は認められなかったため、エビデンスの質は機能性の評価に値すると考えた〔別紙様式（V）-11a, 13a参照〕。

研究の鍵となるグループとその関連性を表1の文献番号1～4に示す。全ての研究において、研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関は独立している。

表1 研究の鍵となるグループとその関連性

文献番号	掲載雑誌	研究の鍵となるグループ	関連性
1	<i>Aesthetic Dermatology</i> , 2002, 2:109-120.	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究監修機関：東邦大学医学部第2皮膚科学教室</li> <li>方針決定機関：キュービー株式会社研究所</li> <li>研究実施機関：株式会社TTC</li> </ul>	研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関はそれぞれ独立している。
2	<i>Aesthetic Dermatology</i> , 2007, 17:33-39.	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究監修機関：東邦大学医学部第2皮膚科学教室</li> <li>方針決定機関：キュービー株式会社研究所</li> <li>研究実施機関：株式会社総合健康開発研究所</li> </ul>	研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関はそれぞれ独立している。
3	<i>J Clin Biochem Nutr.</i> , 2015, 56:66-73.	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究監修機関：東邦大学医学部第2皮膚科学教室</li> <li>方針決定機関：キュービー株式会社研究所</li> <li>研究実施機関：株式会社総合健康開発研究所</li> </ul>	研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関はそれぞれ独立している。
4	薬理と治療, 2015, 43:57-64.	<ul style="list-style-type: none"> <li>方針決定機関：キッコーマンバイオケミファ株式会社</li> <li>研究実施機関：医療法人健昌会福島健康管理センター</li> </ul>	方針決定機関、研究実施機関はそれぞれ独立している。

### (4) 研究レビューで肯定的結果が得られたヒアルロン酸 Na 含有食品の特徴

#### 【食品性状】

サプリメント形状であった。

#### 【対象者】

乾燥肌に悩む成人健常者を対象とした研究であった。

#### 【1日の摂取目安量】



## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

120mg/日であった。

（評価対象文献4報のうち3報は120mg/日、1報は240mg/日であった。このためエビデンス総体として1日の摂取目安量を最少有効量の120mg/日とした。）

### (5) 研究レビュー結果と表示しようとする機能性との関連性

本研究レビューの結果として、乾燥肌に悩む成人健常者がヒアルロン酸Naを120mg/日で4～6週間経口摂取することにより、プラセボに対し肌の乾燥の指標である角層水分量が有意に高値を示すことが確認された。

論文での摂取形態はカプセル状である。届出品は顆粒であり、論文における摂取形態とは異なるものの、食品の形態が機能性関与成分の消化吸收を妨げる要因となることはない。

よって、本届出商品に表示する機能性「本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naには肌の水分を保持し、肌の乾燥を緩和する機能があることが報告されています。」と研究レビューの結果には関連性があると考えられる。

### <限界>

- ・ レビューレベルの限界については、未発表データが存在する可能性は否定できない。
- ・ 研究の収集は科学技術および医療分野の主要なデータベース（英語文献：PubMed, The Cochrane Library, Scopus、日本語文献：J DreamⅢ、医中誌Web、UMIN-CTR）の使用およびハンドサーチを実施しているものの、パブリケーション・バイアスのリスクは否定できない。
- ・ 非一貫性および不精確性の評価において、本研究レビューは定性的レビューのため、効果推定値に基づいた評価はできなかった。このため、PとNを用いた独自の評価を実施した。

### <結論>

本研究レビューの結果、4報の採用文献からエビデンス総体としてヒアルロン酸Naの経口摂取は肌の水分保持に有効であると考えられた。

摂取量は120mg/日、ヒアルロン酸Naの平均分子量は30～80万において機能が検証された。

### スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

評価対象とした全4報の研究において、研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関は独立している（表1参照）。資金源は方針決定機関である。

また、評価対象文献4報のうち3報の著者にキューピー株式会社社員が含まれているが、研究レビューは対象文献の著者を除いた社員で公正に実施された。

### 各レビューワーの役割

レビューワー		担当
社内担当者A	M. O.	プロトコルの作成、エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、エビデンス総体の評価、統合、研究レビューの作成

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

社内担当者 B	S. S.	エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、エビデンス総体の評価、統合、研究レビューの作成
社内担当者 C	F. K.	エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）、エビデンス総体の評価、統合、研究レビューの作成
社内担当者 D	H. Y.	エビデンスの収集（1次、2次スクリーニング）
社内担当者 E	Y. M.	エビデンスの収集（最終評価）、研究レビューの承認

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

おおむね準拠している。

参考文献

- 1) Laurent TC *et al.*, Hyaluronan. *FASEB J*, 1992, 6:2397-2402.
- 2) 佐藤稔秀ら, 乾燥肌におけるヒアルロン酸含有食品の経口摂取による改善効果. *Aesthetic Dermatology*, 2002, 12:109-120.
- 3) 佐藤稔秀ら, 乾燥肌の皮膚水分値に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果. *Aesthetic Dermatology*, 2007, 17:33-39.
- 4) Kawada C *et al.*, Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800 k and 300 k) improves dry skin conditions: a randomized, double blind, controlled study. *J Clin Biochem Nutr.*, 2015, 56:66-73.
- 5) 渡邊誠ら, 低分子ヒアルロン酸の経口摂取における美肌効果—プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—. *薬理と治療*, 2015, 43:57-64.
- 6) Papakonstantinou E *et al.*, Hyaluronic acid:A Key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*, 2012, 4:253-8.
- 7) Oe M *et al.*, Dietary hyaluronic acid migrates into the skin of rats. *Scientific World Journal*, 2014, doi: 10.1155/2014/378024.
- 8) 栗原仁, 第14回日本抗加齢医学会要旨集, 2014:362.
- 9) Lüke HJ *et al.*, Synthesis and shedding of hyaluronan from plasma membranes of human fibroblasts and metastatic and non-metastatic melanoma cells. *Biochem J*, 1999, 343:71-5.
- 10) Kawada C *et al.*, Ingested hyaluronan moisturizes dry skin, *Nutr J.*, 2014, 13:70, doi: 10.1186/1475-2891-13-70.
- 11) 韓国 CJ 社, Inner b のホームページ:  
<http://cjinnerb.com/intro01.asp>  
<http://www.cjonmart.net/shopping/product/productRead.do?pcd=22697>
- 12) 消費者庁, 「食品の機能性評価モデル事業」の結果報告, 2012, 39-45,  
<http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin915.pdf>
- 13) van Tulder M *et al.*, Updated Method Guidelines for Systematic Reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine*, 2003, 28:1290-1299.
- 14) 厚生労働省, 「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会報告書」

## 別紙様式(V)-5【添付ファイル用】

## データベース検索結果

商品名:おはだうるおう ライスミルク

タイトル:届出品に含有する機能性関与成分 ヒアルロン酸Naによる肌の水分保持に関する研究レビュー		
リサーチクエスチョン: P(参加者):乾燥肌に悩む成人健常者(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方) I(介入):ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naを含有するサプリメント形状の経口摂取 C(比較):プラセボ(ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状)の経口摂取 O(アウトカム):角層水分量 S(研究デザイン):ランダム化並行比較試験(RCT)、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験(非RCT)		
日付:2015年9月7日		
検索者:H. Y.、M. O.(キューピー株式会社社員)		
(1)PubMed(検索日:2015年9月7日)		
#	検索式	文献数
1	("hyaluronic acid"[MeSH Terms] OR "hyaluronic acid"[All Fields] OR "hyaluronan"[All Fields] OR "hyaluronate"[All Fields]) AND ("Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR clinical[Title/Abstract] OR "randomized controlled trial"[Title/Abstract] OR "meta-analysis")	3,260
2	NOT ("injections"[MeSH Terms] OR "injections"[Title/Abstract] OR "injection"[Title/Abstract] OR gel[Title/Abstract])	2,092
3	AND ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[Title/Abstract])	214
(2)The Cochrane Library(検索日:2015年9月7日)		
#	検索式	文献数
1	("hyaluronan" OR "hyaluronic acid" OR "hyaluronate") [Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched]	1,686
2	AND ("ingestion" OR "oral" OR "intake")[Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched]	131
3	AND "skin"[Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched]	12
(3)Scopus(検索日:2015年9月7日)		
#	検索式	文献数
1	TITLE-ABS-KEY("hyaluronan" OR "hyaluronic acid" OR "hyaluronate")	35,888
2	AND TITLE-ABS-KEY("ingestion" OR "oral" OR "intake")	1,072
3	AND "skin"	140
(4)JDreamⅢ; JSTPlus+JMEDPlus(検索日:2015年9月7日)		
#	検索式	文献数
1	JSTシソーラスブラウザ "ヒアルロン酸" OR "ヒアルロナン" OR "ヒアルロン酸塩"	17,025
2	AND (JSTシソーラスブラウザ "経口摂取" OR "経口摂食" OR "経口的摂取" OR JSTシソーラスブラウザ "食事" OR JSTシソーラスブラウザ "経口投与" OR "内服" OR "服用" OR "服薬" OR "経口服用" OR "経口の投与" OR "薬飲" OR JSTシソーラスブラウザ "サプリメント" OR "保健食品" OR "健康補助食品" OR "栄養補助食品" OR "栄養補給食品" OR JSTシソーラスブラウザ "食品" OR "食べ物" OR "食料" OR "食料品" OR "食物" OR "食用品" OR "食糧品" OR "飲食物" OR JSTシソーラスブラウザ "飲料" OR "ドリンク" OR "ドリンクス" OR "ベバリッジ" OR "飲み物" OR "飲料品" OR "飲料物" OR "飲料製品" OR "飲料類" OR "飲用物")	836

3	AND ( JSTシソーラスブラウザ “皮膚” OR “スキン” OR “皮膚組織” OR “肌” OR JSTシソーラスブラウザ “保湿” OR “水分維持” )	306
4	AND ( JSTシソーラスブラウザ “臨床試験” OR “クリニカル・リサーチ” OR “治験” OR “臨床テスト” OR “臨床治療試験” OR “臨床治験” OR JSTシソーラスブラウザ “動物実験” OR “動物試験” )	40

(5) 医中誌Web(検索日:2015年9月7日)

#	検索式	文献数
1	(“Hyaluronic Acid”/TH or “ヒアルロン酸”/AL) or (“Hyaluronic Acid”/TH or “ヒアルロナン”/AL) or “ヒアルロン酸塩”/AL	7,661
2	(“摂食”/TH or “経口摂取”/AL) or “経口摂食”/AL or “経口的摂取”/AL or (“食事”/TH or “食事”/AL) or (“経口投与”/TH or “経口投与”/AL) or (“経口投与”/TH or “内服”/AL) or (“経口投与”/TH or “服用”/AL) or “服薬”/AL or “経口服用”/AL or “経口的投与”/AL or “薬飲”/AL or “サプリメント”/AL or “保健食品”/AL or “健康補助食品”/AL or (“栄養補助食品”/TH or “栄養補助食品”/AL) or (“栄養補助食品”/TH or “栄養補助食品”/AL) or (“食物”/TH or “食品”/AL) or “食べ物”/AL or “食料”/AL or “食料品”/AL or (“食物”/TH or “食物”/AL) or “食用品”/AL or “食糧品”/AL or “飲食物”/AL or (“飲料”/TH or “飲料”/AL) or (“飲料”/TH or “ドリンク”/AL) or (“栄養飲料”/TH or “ドリンク”/AL) or “ドリンクス”/AL or “ベバリッジ”/AL or “飲み物”/AL or “飲料品”/AL or “飲料物”/AL or “飲料製品”/AL or “飲料類”/AL or “飲用物”/AL	495
3	(“皮膚”/TH or “皮膚”/AL) or “スキン”/AL or “皮膚組織”/AL or (“皮膚”/TH or “肌”/AL) or “保湿”/AL or “水分維持”/AL	144
4	(“臨床試験”/TH or “臨床試験”/AL) or “クリニカル・リサーチ”/AL or (“臨床試験”/TH or “治験”/AL) or “臨床テスト”/AL or “臨床治療試験”/AL or “臨床治験”/AL or (“動物実験”/TH or “動物実験”/AL) or “動物試験”/AL	22

(6) UMIN-CTR(検索日:2015年9月7日)

#	検索式	文献数
1	自由記載語:ヒアルロン酸	52

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

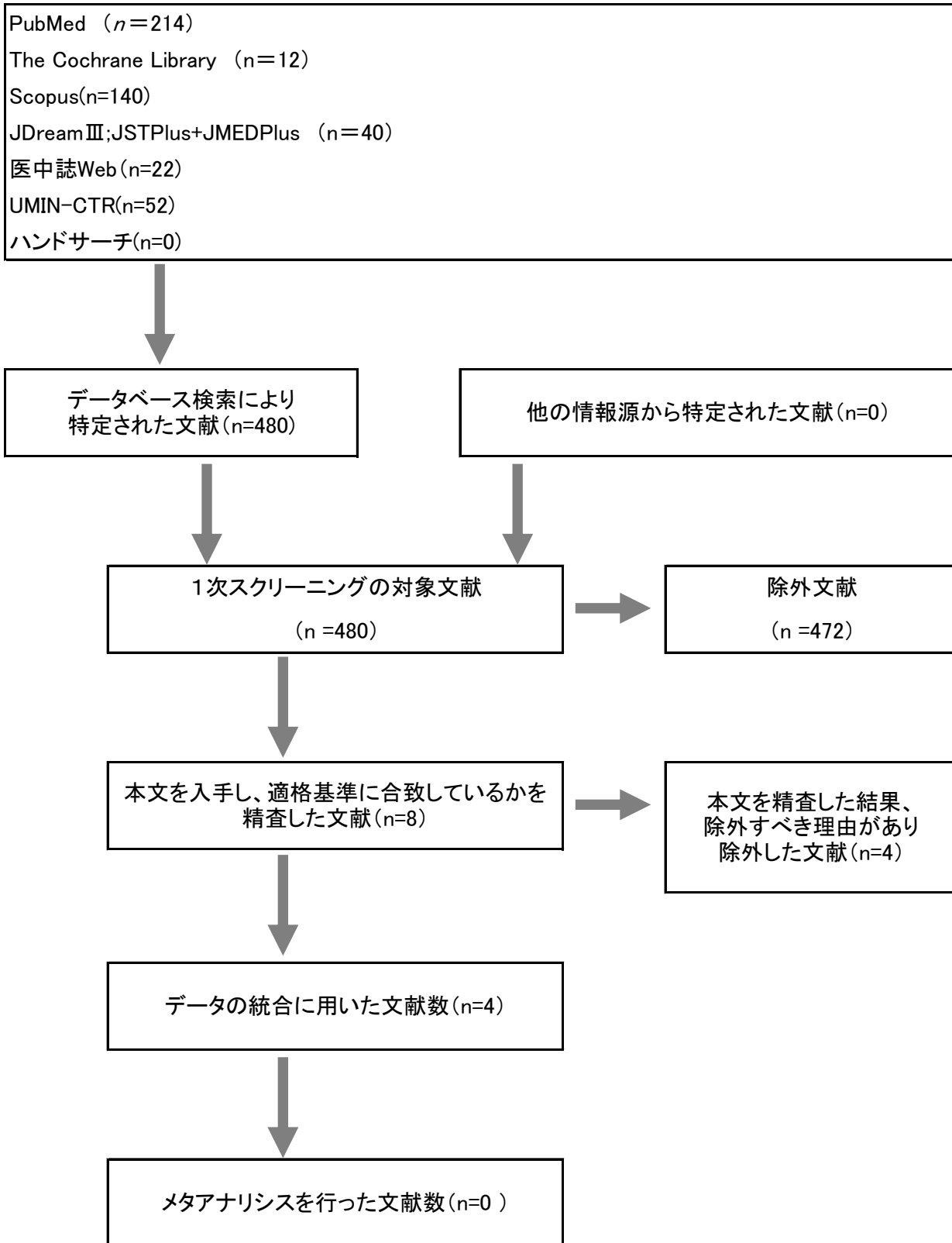
**【閲覧に当たっての注意】**

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

別紙様式(V)-6【添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名:おはだうるおう ライスミルク



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

【閲覧に当たっての注意】

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

## 別紙様式(V)-7【添付ファイル用】

## 採用文献リスト

商品名:おはだうるおう ライスミルク

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。)	対象者特性	介入(食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無	
1	佐藤稔秀、坂本和加子、小田中亘、吉田一也、漆畑修	<i>Aesthetic Dermatology</i> , 2002; 12:109-120.	乾燥肌におけるヒアルロン酸含有食品の経口摂取による改善効果	プラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験	【P】乾燥肌に悩む成人健康者(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方) 【I】ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naを含有するサプリメント形状の経口摂取 【C】プラセボ(ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状)の経口摂取 【O】角層水分量	・キュービー株式会社研究所 ・東邦大学医学部第2皮膚科学教室 ・株式会社TTC	乾燥肌あるいは肌荒れに悩む方 平均31.5±13.3歳 35名 介入群17名 対照群18名	平均分子量80万のヒアルロン酸Na 120mg/日 4週間	外観、味を試験品と同一にしたサプリメント形状(結晶セルロース)	記載なし	ヒアルロン酸Na群では、左眼下部の角層水分量がプラセボ群と比較して、2週間摂取後で有意に高値を示し、角層水分量の減少を緩和した。	-	認められず	有	
2	佐藤稔秀、吉田拓史、金光智行、吉田一也、長谷川峯夫、漆畑修	<i>Aesthetic Dermatology</i> , 2007; 17:33-39.	乾燥肌の皮膚水分値に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果	プラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験	【P】乾燥肌に悩む成人健康者(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方) 【I】ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naを含有するサプリメント形状の経口摂取 【C】プラセボ(ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状)の経口摂取 【O】角層水分量	・キュービー株式会社研究所 ・東邦大学医学部第2皮膚科学教室 ・株式会社総合健康開発研究所	比較的高年齢層で乾燥肌に悩む方 平均43.6±4.6歳 39名 介入群19名 対照群20名	平均分子量80万のヒアルロン酸Na 120mg/日 6週間	外観、味を試験品と同一にしたサプリメント形状(結晶セルロース)	PPS (Per Protocol Set; 試験計画に適合した対象集団)	ヒアルロン酸Na群では、摂取期間中角層水分量の有意な増加がみられ、プラセボ群と比較して、3週間摂取後で有意に高く、6週間摂取後で高値傾向であった。	-	記載なし	有	
3	Chinatsu Kawada, Takushi Yoshida, Hideto Yoshida, Wakako Sakamoto, Wataru Odanaka, Toshihide Sato, Takeshi Yamasaki, Tomoyuki Kanemitsu, Yasunobu Masuda, Osamu Urushibata	<i>J Clin Biochem Nutr.</i> , 2015, 56:66-73.	Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800 k and 300 k) improves dry skin conditions: a randomized, double blind, controlled study	プラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験	【P】乾燥肌、たるみ、眼尻のしわに悩む成人健康者(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方) 【I】ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naを含有するサプリメント形状の経口摂取 【C】プラセボ(ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状)の経口摂取 【O】角層水分量	・キュービー株式会社研究所 ・東邦大学医学部第2皮膚科学教室 ・株式会社総合健康開発研究所	乾燥肌、たるみ、眼尻のしわに悩む方 平均43.3歳 42名 介入群20名 対照群22名	平均分子量30万のヒアルロン酸Na 120mg/日 6週間	外観、味を試験品と同一にしたサプリメント形状(結晶セルロース)	PPS (Per Protocol Set; 試験計画に適合した対象集団)	ヒアルロン酸Na群では、摂取期間中角層水分量の有意な増加がみられ、プラセボ群と比較して、6週間の摂取が終了した2週間後で有意に高値であった。	-	認められず	有	
4	渡邊誠、松井圭子、近藤澄夫	薬理と治療, 2015, 43:57-64.	低分子ヒアルロン酸の経口摂取における美肌効果—プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—	プラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験	【P】シワおよび乾燥が気になる成人健康者(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方) 【I】ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naを含有するサプリメント形状の経口摂取 【C】プラセボ(ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状)の経口摂取 【O】角層水分量	・キッコーマンバイオケミファ株式会社 ・医療法人健昌会 ・福島健康管理センター	シワおよび乾燥が気になる方 30~49歳 28名 介入群14名 対照群14名	平均分子量3.8万のヒアルロン酸Na 240mg/日 8週間	外観、味を試験品と同一にしたサプリメント形状(デキストリン、セルロース)	記載なし	ヒアルロン酸Na群はプラセボ群と比較して、角層水分量においては有意な差が確認されなかった。	ヒアルロン酸Na群はプラセボ群に対し最大シワ平均深さにおいて、4週間摂取後に有意な改善が確認された。	-	認められず	有

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【閲覧に当たっての注意】

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

## 別紙様式(V)-8【添付ファイル用】

## 除外文献リスト

商品名:おはだうるおう ライスミルク

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

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-10【添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名:おはだうるおう ライスミルク

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
8	【著者名】 Chinatsu Kawada, Takushi Yoshida, Hideto Yoshida, Ryosuke Matsuoka, Wakako Sakamoto, Wataru Odanaka, Toshihide Sato, Takeshi Yamasaki, Tomoyuki Kanemitsu, Yasunobu Masuda and Osamu Urushibata 【タイトル】 Ingested hyaluronan moisturizes dry skin 【掲載雑誌】 Nutrition Journal, 2014, 13:70 【査読の有無】 有り 【内容】 ヒアルロン酸の経口摂取による皮膚の保湿についての総説。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

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





別紙様式(V)-13a【添付ファイル用】

エビデンス総体の質評価シート

商品名:おはだうるおう ライスミルク

表示しようとする機能性	本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naには肌の水分を保持し、肌の乾燥を緩和する機能があることが報告されています。
対象	乾燥肌に悩む健康者(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方)
介入	ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naを含有するサプリメント形状の経口摂取
対照	プラセボ(ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状)の経口摂取

エビデンス総体						各群の前後の値							介入群 vs 対照群 平均差	コメント
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性	不精確	非一貫性	効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差		
角層水分量	ランダム化コントロール試験/4報	中	0	高	中	角層水分量 [a.u]	45.9	38.4	-7.5	49.1	46.8	-2.3	5.2	評価対象文献の4報のうち3報についてはヒアルロン酸Na群はプラセボ群に比べて角層水分量が有意に高値を示した。1報については群間の有意差はみられなかったものの、プラセボ群では8週間摂取後に初期値より低下したのに対し、ヒアルロン酸群では初期値より増加していた。
		低	0			角層水分量 [a.u]	29.0	32.7	3.7	24.6	37.6	13.0	9.3	
		低	0			角層水分量 [a.u]	21.2	24.2	3.0	21.2	33.9	12.7	9.7	
		中	0			角層水分量 [a.u]	54.1	53.1	-1.0	54.7	57.1	2.4	3.0	

コメント(該当するセルに記入)

					群間有意差あり						平均分子量80万のヒアルロン酸Na		
					群間有意差あり						平均分子量80万のヒアルロン酸Na		
					群間有意差あり						平均分子量30万のヒアルロン酸Na		
					群間有意差なし						平均分子量3.8万のヒアルロン酸Na		

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

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14【添付ファイル用】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:おはだうるおう ライスミルク

リサーチ クエスチョン	乾燥肌に悩む成人健常者が、ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naを含有するサプリメント形状の経口摂取により、プラセボ(ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状)の経口摂取に対し角層水分量が有意に高値を示すか。
P	乾燥肌に悩む成人健常者(アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患ではない方)
I(E)	ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naを含有するサプリメント形状の経口摂取
C	プラセボ(ヒアルロン酸を含有しないサプリメント形状)の経口摂取

O1	120mg/日のヒアルロン酸Naを経口摂取することによりプラセボの経口摂取と比較して角層水分量が有意に高値を示すことが検証された。
バイアスリスクの まとめ	バイアスリスクは低～中程度であった。
非直接性の まとめ	リサーチクエスチョンと得られたエビデンス総体の間には、大きな乖離はない。
非一貫性のま とめ	抽出したRCT4報のうち、3報においてヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naを含有するサプリメント形状の経口摂取により、プラセボの経口摂取に対し角層水分量が有意に高値を示した。採用文献間の一致率より、アウトカムの非一貫性は中程度と考えられた。
コメント	評価対象とした全4報の研究において、研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関は独立している。資金源は方針決定機関である。また、対象文献4報のうち3報の著者にキューピー株式会社社員が含まれているが、研究レビューは対象文献3報の著者を除いた社員で公正に実施された。

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

【閲覧に当たっての注意】

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

商品名:おはだうるおう ライスミルク

## 1. 研究レビューの要約

ヒトのランダム化並行群間比較試験(以下、RCTと略す)を対象として、リサーチクエスト「乾燥肌に悩む成人健常者が、ヒアルロン酸もしくはヒアルロン酸Naの経口摂取により、プラセボの経口摂取に対し角層水分量が高値を示すか。」に対する研究レビューを行った。

RCTの報告は4報あった(1~4)。2002年に佐藤らは、乾燥肌あるいは肌荒れに悩む35名(介入群17名、対照群18名、平均31.5±13.3歳)に対し、ヒアルロン酸Na含有食品(120mg/日)のプラセボを対照とした4週間のRCT結果を報告した(1)。被験食品について、介入群は平均分子量80万のヒアルロン酸Na120mg/日を含むサプリメント形状、対照群は外観および味を同一にしたサプリメント形状(結晶セルロース)であった。ヒアルロン酸Na群では、左眼下部の角層水分量がプラセボ群と比較して、2週間摂取後で有意に高値を示し(群間の平均値差5.2 a.u.,  $p < 0.01$ )、角層水分量を緩和した。

2007年に佐藤らは、前報にくらべ比較的高年齢層で乾燥肌に悩む39名(介入群19名、対照群20名、平均43.6±4.6歳)に対し、ヒアルロン酸Na含有食品(120mg/日)のプラセボを対照とした6週間のRCT結果を報告した(2)。被験食品について、介入群は平均分子量80万のヒアルロン酸Na120mg/日を含むサプリメント形状、対照群は外観および味を同一にしたサプリメント形状(結晶セルロース)であった。ヒアルロン酸Na群では、摂取期間中角層水分量の有意な増加がみられ、プラセボ群と比較して、3週間摂取後で有意に高く(群間の平均値差9.3 a.u.,  $p = 0.042$ )6週間摂取後においても高値傾向であった。

2015年に川田らは、乾燥肌、たるみ、眼尻のしわに悩む42名(介入群20名、対照群22名、平均43.3歳)に対し、ヒアルロン酸Na含有食品(120mg/日)のプラセボを対照とした6週間のRCT結果を報告した(3)。被験食品について、介入群は平均分子量30万のヒアルロン酸Na120mg/日を含むサプリメント形状、対照群は外観および味を同一にしたサプリメント形状(結晶セルロース)であった。ヒアルロン酸Na群では、摂取期間中角層水分量の有意な増加がみられ、プラセボ群と比較して、6週間の摂取が終了した2週間後で有意に高値であった(群間の平均値差9.7 a.u.,  $p < 0.05$ )。

2015年に渡邊らは、肌のシワと乾燥が気になる女性28名(介入群14名、対照群14名、30~49歳)に対し、ヒアルロン酸Na含有食品(240mg/日)のプラセボを対照とした8週間のRCTを報告した(4)。被験食品について、介入群は平均分子量3.8万のヒアルロン酸Na240mg/日を含むサプリメント形状、対照群は外観と味を同一にしたサプリメント形状(デキストリン、セルロース)であった。角層水分量において群間の有意差はみられなかったものの(群間の平均値差 3.4 a.u.)、プラセボ群では8週間摂取後に初期値より低下したのに対し(摂取前に対する変化量の平均値 -1.0 a.u.)、ヒアルロン酸群では4週間摂取後、8週間摂取後ともに初期値より増加していた(摂取前に対する変化量の平均値 2.4 a.u.)。

評価対象文献の4報のうち3報についてはヒアルロン酸Na群はプラセボ群に比べて角層水分量が有意に高値を示した。1報については群間の有意差はみられなかったものの、プラセボ群では8週間摂取後に初期値より低下したのに対し、ヒアルロン酸群では初期値より増加していた。以上よりエビデンス総体として肯定的結果が得られた。

## 2. 研究レビューで肯定的結果が得られたヒアルロン酸Na含有食品の特徴

- ・食品性状: サプリメント形状
- ・対象者: 乾燥肌に悩む成人健常者
- ・1日の摂取目安量: 120mg/日(評価対象文献4報のうち3報は120mg/日、1報は240mg/日であった。このためエビデンス総体として1日の摂取目安量を最少有効量の120mg/日とした。)
- ・ヒアルロン酸Naの平均分子量: 30~80万

## 3. 研究レビュー結果と表示しようとする機能性と関連性

以上より研究レビューの結果として、乾燥肌に悩む成人健常者が平均分子量30~80万のヒアルロン酸Naを120mg/日で4~6週間経口摂取することにより、プラセボに対し肌の乾燥の指標である角層水分量が有意に高値を示すことが確認された。

論文での摂取形態はカプセル状である。届出品は顆粒であり、論文における摂取形態とは異なるものの、食品の形態が機能性関与成分の消化吸収を妨げる要因となることはない。

よって、本届出商品に表示する機能性「本品にはヒアルロン酸Naが含まれます。ヒアルロン酸Naには肌の水分を保持し、肌の乾燥を緩和する機能があることが報告されています。」と研究レビューの結果には関連性があると結論付けられる。

## 参考文献

- 1) 佐藤稔秀ら, 乾燥肌におけるヒアルロン酸含有食品の経口摂取による改善効果. *Aesthetic Dermatology*, 2002, 12:109-120.
- 2) 佐藤稔秀ら, 乾燥肌の皮膚水分値に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果. *Aesthetic Dermatology*, 2007, 17:33-39.
- 3) Kawada C et al., Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800 k and 300 k) improves dry skin conditions: a randomized, double blind, controlled study. *J Clin Biochem Nutr.*, 2015, 56:66-73.
- 4) 渡邊誠ら, 低分子ヒアルロン酸の経口摂取における美肌効果—プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験—. *薬理と治療*, 2015, 43:57-64.

## 【閲覧に当たっての注意】

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