

機能性表示食品における軽症者データの 取扱いに関する調査・検討事業 報告書

平成 31 年 3 月

消費者庁

本報告書は、消費者庁の委託を受け、公益財団法人 日本健康・栄養食品協会が有識者による検討会及びワーキング・グループを設置し、取りまとめたものである。

目 次	i
本事業の概要	iii
第1 本事業の目的	1
1-1 調査・検討の背景	1
(1) 機能性表示食品の状況	1
(2) 機能性表示食品制度を取り巻く課題	1
1-2 調査・検討の目的	3
第2 本事業の実施	4
2-1 検討会及び各ワーキング・グループの設置、運営	4
(1) 全体方針	4
(2) 検討会及び各ワーキング・グループの開催概要	5
(3) 検討会及び各ワーキング・グループの構成	8
2-2 第1回・第2回検討会の実施	11
(1) 検討項目	11
(2) 適切な保健の用途の領域	12
(3) 軽症域者データの取扱い	14
(4) 機能性の確認方法	16
(5) 各ワーキング・グループにおける調査・検討方針	18
2-3 アレルギーワーキング・グループの実施	20
(1) 検討項目	20
(2) 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係	21
(3) 適切な保健の用途の領域	23
(4) 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分	27
(5) 試験方法等	30
(6) 機能性の確認方法	36
2-4 尿酸ワーキング・グループの実施	38
(1) 検討項目	38
(2) 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係	39
(3) 適切な保健の用途の領域	41
(4) 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分	43
(5) 試験方法等	44
(6) 機能性の確認方法	49
2-5 認知機能ワーキング・グループの実施	52
(1) 検討項目	52
(2) 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係	53

(3) 適切な保健の用途の領域.....	55
(4) 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分	58
(5) 試験方法等	61
(6) 機能性の確認方法.....	70
(7) 認知機能以外の領域における疾病者データの取扱い.....	71
2－6 第3回～第5回検討会の実施.....	74
(1) 検討項目	75
(2) 適切な保健の用途の領域.....	75
(3) 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分	76
(4) 試験方法等	77
(5) 機能性の確認方法.....	83
(6) 表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い..	88
(7) 他領域への発展可能性の検討.....	90
(8) 総括.....	91
第3 検討結果に基づく提言と今後の展望	93
3－1 アレルギー、尿酸、認知機能領域への提言	93
3－2 アレルギー、尿酸、認知機能領域以外の領域への提言	93
3－3 アレルギー、尿酸、認知機能及び7領域以外の領域への発展に関する提言	93
3－4 今後の展望.....	93
第4 参考資料	94
調査対象とした文献の検索方法及び検索結果	94

本事業の概要

本事業の概要は以下のとおり。

機能性表示食品における軽症者データの取扱いに関する調査・検討事業 結果概要

目的

機能性表示食品制度において、表示しようとする機能性の科学的根拠における軽症域者等を含むデータ（軽症域者データ）の使用については、「特定保健用食品の表示許可等について」（平成26年10月30日付け消食表第259号）の別添2に記載された7領域に限り、例外的に認められている。本事業では、軽症域者データの取扱いに関して追加で示す必要性が高い領域（アレルギー、尿酸、認知機能）について、試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び軽症域者データの取扱方法等を調査・検討する。

方法

検討会の設置及び開催

医学、薬学、栄養学、疫学等を専門とし、臨床試験方法の専門知識を有する10名の学識者により、本事業における調査・検討の進め方等を検討

各ワーキング・グループの設置及び開催

検討会委員を含む各領域の専門知識を有する5～6名の学識者により、論文内容等を踏まえ、試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び軽症域者データの取扱い等を検討

検討会の開催

各ワーキング・グループでの検討結果を踏まえ、軽症域者データの取扱い等に関する検討及び取りまとめ

検討結果に基づく提案

		アレルギー領域	尿酸領域	認知機能領域
保健の用途の領域		鼻目のアレルギー反応関係	中長期的な血清尿酸値関係 食後の血清尿酸値の上昇関係	加齢に伴う認知機能関係
対象被験者	健常域者	鼻目のアレルギー反応を有し、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を摂取していない者	血清尿酸値 ～7.0mg/dL	原則40歳以上の認知症ではない者（MCI*まで）
	軽症域者	鼻目のアレルギー反応を有し、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を時々摂取している者	血清尿酸値 7.1～7.9mg/dL	設定しない
評価指標		鼻目症状（妥当性検証済） 日常生活の支障度（妥当性検証済） ※日常生活の支障度は鼻目症状への効果と併記	血清尿酸値 AUC（食後の上昇のみ）	認知機能（妥当性検証済） 生活の質（妥当性検証済） ※生活の質は認知機能への効果と併記
機能性の確認方法及び有意水準		健常域者＋軽症域者 （層別解析なし、 $p<0.05$ ） ※ただし、被験者におおむね半数以上の健常域者が含まれることが条件	健常域者＋軽症域者 （層別解析なし、 $p<0.05$ ） ※ただし、被験者におおむね半数以上の健常域者が含まれることが条件	健常域者 （ $p<0.05$ ）

*MCI(Mild Cognitive Impairment：軽度認知障害)：健常者と認知症の間にある段階（グレーゾーン）で、認知機能のうち1つの機能に問題が生じているが、日常生活には支障がない状態。

以上を踏まえ、軽症域者データの取扱いについては、アレルギー及び尿酸領域では軽症域者データを使用することを可能とし、認知機能領域ではMCIまでを健常域者（境界域者を含む。）と区分し、軽症域者は設定しないこととした。

なお、当該3領域において、論文で健常域者として取り扱われていれば、表示しようとする機能性以外の検査値等が疾病域に該当してもデータとして使用できることとした。

（表示しようとする機能性以外の検査値等が、疾病域に該当するデータ、該当しないデータ又は検査値等が不明なデータのいずれに該当するか確認することが必要。）

制度全般に対する提言

- 機能性の科学的根拠となる論文の質の向上とデータ数を増やしていくことが重要
- 制度の健全な発展には、採用論文が1報の研究レビューは好ましい状態とはいえ、事業者の自浄作用を期待
- アレルギー、尿酸、認知機能以外の領域における軽症域者データの取扱いについては、本事業を参考にして業界団体等で検討されることが望まれる

アレルギー領域		
検討項目		検討結果
適切な保健の用途の領域		鼻目のアレルギー反応関係
健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分		・健常域者： 鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を摂取していない者 ・軽症域者： 鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を時々摂取している（常用していない）者
機能性の確認方法		健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は5%とする。 ただし、健常域者と軽症域者で効果を確認する場合は、被験者におおむね半数以上の健常域者が含まれることを条件とする。 なお、被験者における健常域者の割合が不明な場合でも、評価指標の数値等を用いた適切な方法により健常域者がおおむね半数以上と推測できればデータとして使用できる。
試験方法等	試験方法	原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。 なお、試験方法は並行群間比較試験、クロスオーバー比較試験のいずれかを用いることができる。 また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。
	評価指標	評価指標は、「鼻目症状」及び「日常生活の支障度」とする。 ただし、日常生活の支障度は鼻目症状の変化に伴うことを条件とし、鼻目症状への効果と併記する。 各評価指標の評価方法は、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」に記載された「アレルギー性鼻炎症状の重症度分類」、「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」、又はそれに類似した海外の指標や妥当性が検証されたものを使用する。 なお、一部の指標でも効果が確認できれば、データとして使用できる。
	摂取期間	設定しない
	対象被験者	・健常域者 又は ・健常域者及び軽症域者
	被験者数	設定しない
	試験期間中に有意差が付くポイント	アレルギーの飛散量と試験結果について適切に考察されていれば、一部の測定ポイントのみで有意差が付いた場合でも、データとして使用できる。
表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い		論文で健常域者として取り扱われていれば、表示しようとする機能性以外の検査値等が疾病域に該当してもデータとして使用できる。 ただし、検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合、検査値等が疾病域に該当するデータ、該当しないデータ又は検査値等が不明なデータのいずれに該当するか確認することを条件とする。

尿酸領域			
検討項目		検討結果	
適切な保健の用途の領域		中長期的な血清尿酸値関係	食後の血清尿酸値の上昇関係
健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分		・健常域者：血清尿酸値が 7.0mg/dL 以下の者 ・軽症域者：血清尿酸値が 7.1～7.9mg/dL の者	
機能性の確認方法		健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は 5 %とする。 ただし、健常域者と軽症域者で効果を確認する場合は、被験者におおむね半数以上の健常域者が含まれることを条件とする。 なお、被験者における健常域者の割合が不明な場合でも、評価指標の数値等を用いた適切な方法により健常域者がおおむね半数以上と推測できればデータとして使用できる。	
試験方法等	試験方法	原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。 なお、試験方法は並行群間比較試験が推奨されるが、クロスオーバー比較試験を用いることもできる。 また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。	原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。 なお、試験方法はクロスオーバー比較試験が推奨されるが、並行群間比較試験を用いることもできる。 また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。 なお、血清尿酸値の過度な上昇を避けるために、1.0mg/dL 程度の上昇を目安に、負荷食を設定することが望ましい。
	評価指標	血清尿酸値	血清尿酸値及び AUC
	摂取期間	原則として 12 週間とし、4 週間の後観察期間も設定する。 なお、機能性関与成分の特性に応じて、科学的合理性が担保された別の試験方法を用いることもできる。	負荷食と共に 1 回摂取、又は継続摂取後、負荷食と共に 1 回摂取する。 なお、血清尿酸値の測定ポイントは、摂取前及び摂取後の推移が評価できる適切なポイントとする。
	対象被験者	・健常域者 又は ・健常域者及び軽症域者	
	被験者数	設定しない	
表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い		論文で健常域者として取り扱われていれば、表示しようとする機能性以外の検査値等が疾病域に該当してもデータとして使用できる。 ただし、検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合、検査値等が疾病域に該当するデータ、該当しないデータ又は検査値等が不明なデータのいずれに該当するか確認することを条件とする。	

認知機能領域		
検討項目		検討結果
適切な保健の用途の領域		加齢に伴う認知機能関係
健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分		・健常域者：健常者及び軽度認知障害（MCI）の者 ・軽症域者：設定しない
機能性の確認方法		健常域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は 5 %とする。
試験方法等	試験方法	原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。 なお、試験方法は並行群間比較試験、クロスオーバー比較試験のいずれかを用いることができる。 また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。
	評価指標	評価指標は「認知機能」及び「生活の質」とする。 ただし、生活の質は認知機能の変化に伴うことを条件とし、認知機能への効果と併記する。各評価指標の評価方法については、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」に記載された検査、又はその他妥当性が確認された検査を使用する。 なお、複数の機能や指標を評価し、結果として一部の機能や指標に限られた有効性であった場合でもデータとして使用できる。 ただし、ある機能について複数の検査で評価した場合、又は複数の文献で評価されている場合、結果の一貫性や合理性についての考察が必要。
	摂取期間	原則として 12 週間以上とする。 なお、機能性関与成分の特性に応じて、科学的合理性が担保された別の試験方法を用いることもできる。
	対象被験者	健常域者（原則として 40 歳以上の者）
	被験者数	設定しない
表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い		論文で健常域者として取り扱われていれば、表示しようとする機能性以外の検査値等が疾病域に該当してもデータとして使用できる。 ただし、検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合、検査値等が疾病域に該当するデータ、該当しないデータ又は検査値等が不明なデータのいずれに該当するか確認することを条件とする。

第1 本事業の目的

1-1 調査・検討の背景

(1) 機能性表示食品の状況

いわゆる健康食品は玉石混交の状態が続いており、消費者が安全性と機能性について根拠のある商品を食品表示から読み取り、自ら選択できることが望まれている。我が国では、これまでに機能性を表示できる食品として、特定保健用食品や栄養機能食品の制度が設けられてきた。ところが、特定保健用食品は食品ごとに有効性や安全性に係るヒト試験等が必須であり、個別に審査・許可をする制度のため、表示許可を得るまでに多大な時間と費用がかかる。このため、商品化へのハードルが高く、中小事業者が多くを占める食品業界において制度活用が広がりづらい状況であった。また、栄養機能食品制度は対象となる栄養成分や表示できる機能が限定されている。こうした背景もあり、規制改革会議を経て平成25年6月に閣議決定された「規制改革実施計画」及び「日本再興戦略」において、加工食品及び農林水産物について企業等の責任で科学的根拠を基に機能性を表示できる新たな方策の検討が示された。これらの閣議決定を踏まえ、「食品の新たな機能性表示制度に関する検討会」での検討の結果、平成26年7月30日に消費者庁から「食品の新たな機能性表示制度に関する検討会報告書」が公表され、平成27年4月に機能性表示食品制度（以下「本制度」という。）が施行された。

本制度は食品表示法（平成25年法律第70号。以下「法」という。）に基づく食品表示基準（平成27年内閣府令第10号）に規定されており、安全性及び機能性に関する一定の科学的根拠に基づき、法第2条第3項第1号に規定する食品関連事業者（以下「事業者」という。）の責任において、特定の保健の目的（疾病リスクの低減に係るものを除く。）が期待できる旨の表示を行うものとして、消費者庁長官に届出を行う制度である。本制度の施行により、特定保健用食品や栄養機能食品以外にも食品で機能性を表示できる枠が広がるとともに、最終製品での臨床試験だけではなく、機能性関与成分の研究レビューも科学的根拠とすることができ、中小事業者にとっても利用しやすいものとなった。健康長寿社会の実現の一助として、消費者が食品や食品に含まれる成分の機能性について分かりやすく表示された商品を選択できる機会が増えていくことが望ましく、今後も科学的根拠の蓄積が進むことによって本制度が活用されていくことが期待される。

(2) 機能性表示食品制度を取り巻く課題

本制度の利点が十分に発揮され、消費者の自主的かつ合理的な食品選択に資する制度となるためには、安全性が確保されていること及び機能性表示を行う上で必要な科学的根拠が適切に担保されていることが重要である。本制度が施行され約4年

が経過し、制度の活用は進んでいるものの、特定の保健の目的が期待できる旨の表示として届出されているものは、食後の血中中性脂肪の上昇関係、整腸関係など、特定保健用食品で表示許可の実績がある代表的な保健の用途が上位を占めている。これは、科学的根拠となる臨床試験の被験者が健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者のように複数の層で構成される場合が多い保健の用途の領域において、被験者を健常域者（境界域者を含む。）のみに限定した場合、データ蓄積が難しいことが関係していると考えられる。本制度は、疾病に罹患していない者を対象に、機能性関与成分によって特定の保健の目的が期待できる旨を表示するものである。したがって、機能性関与成分の機能性に関する試験は、特定保健用食品制度と同様に、機能性表示食品の対象とする摂取者層に対する機能を確認するものであることが必要である。本制度において、表示しようとする機能性に関する科学的根拠となる臨床試験及び研究レビューの対象となる臨床試験は、特定保健用食品制度における「ヒトを対象とした試験」と同意であり、原則として「特定保健用食品の表示許可等について」（平成 26 年 10 月 30 日付け消食表第 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」（以下「留意事項」という。）において示された試験方法に準拠することとしている。

特定保健用食品制度の運用に当たっては、この留意事項に基づき、被験者が境界域者と軽症域者のように複数の層で構成される場合は、原則として層別解析を行い、各層で有意差検定に十分な被験者数（試験食摂取群、プラセボ食摂取群共に）を確保することとしており、健常域者（境界域者を含む。）での層別解析を前提に、軽症域者を被験者データとして含む試験を有効性評価に供することを妨げていない。こうした考えの下、既許可品の審査過程で蓄積した考え方として、保健の用途ごとの試験の留意事項を参考として示している。ここで示されているのは、コレステロール関係、中長期的な血中中性脂肪関係、食後の血中中性脂肪の上昇関係、血圧関係、食後の血糖上昇関係、体脂肪関係及び整腸関係の 7 領域（以下「7 領域」という。）である。

本制度において、臨床試験の方法は、留意事項に準拠することとしており、軽症域者等を含むデータの使用について例外的に、留意事項で記載された 7 領域での範囲内に限り、その使用を認めている。7 領域以外であっても、健康の維持・増進へ向けた消費者ニーズがあり、臨床試験の被験者に軽症域者を含む可能性が高いアレルギー、尿酸、認知機能領域については、軽症域者データの活用が可能となった場合、科学的根拠の蓄積が進み、機能性表示食品の幅が広がっていくことが予想される。その結果、本制度が消費者の商品選択に資するものとして更なる活用につながっていくものと考えられる。

1－2 調査・検討の目的

前述した背景を踏まえ、本事業においては、本制度が国民の健康の維持・増進に資することに鑑み、留意事項で記載された7領域に加え、軽症域者を含む場合のデータの取扱いに関して追加で示す必要性が高い領域（アレルギー、尿酸、認知機能）について、軽症域者データの取扱方法や試験方法等を調査・検討することを目的とした。

第2 本事業の実施

2-1 検討会及び各ワーキング・グループの設置、運営

(1) 全体方針

本事業では軽症域者データの取扱いに関する調査・検討を行うために検討会を設置することとした。また、専門的な観点から調査・検討を行うワーキング・グループ（以下「WG」という。）を、本事業における調査・検討の対象領域（アレルギー、尿酸、認知機能）ごとに設置することとした。まず検討会で検討方針及び調査の設計を検討し、次に各WGにおいて調査・検討を行い、最後にWGの調査・検討結果を踏まえ、検討会において軽症域者データの取扱い等について検討することとした。

機能性表示食品における機能性の科学的根拠については、特定保健用食品のような個別審査が行われず、一律に取り扱われている。こうした特徴も踏まえ、以下の項目について調査・検討を行うこととした。

- ・適切な保健の用途の領域
- ・軽症域者データの取扱い
- ・健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分
- ・機能性の確認方法
- ・試験方法等
- ・表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い

なお、各WGにおいては、参考人として、各対象領域で臨床試験論文を公表している事業者から、専門的知見を有するサポートメンバーを招致することとした。サポートメンバーは、各対象領域での情報調査に協力し、各WGにオブザーバーとして参加することとした。また、本事業を進める上で、関係団体（（一社）健康食品産業協議会、日本OTC医薬品協会、（公社）日本通信販売協会、（特非）日本抗加齢協会）から意見・要望等が提供されており、その内容を検討会及び各WGにおける討議の参考とすることとした。また、要望のうち、以下の項目についても検討を行うこととした。

- ・既に軽症域者データの使用が許可されている7領域における機能性の確認方法
- ・他領域への発展可能性

本事業の実施体制は図1のとおりとした。

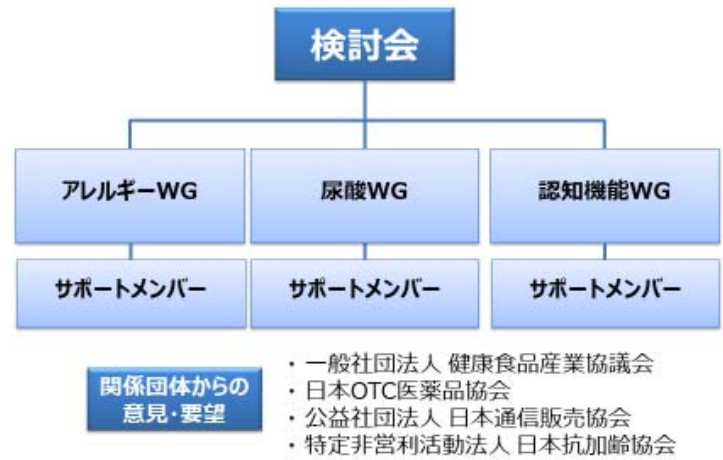


図1 実施体制

(2) 検討会及び各ワーキング・グループの開催概要

本事業は図2に示すスケジュールのとおり実施した。

検討会は表1のとおり、計5回開催し、各WGは表2～4のとおり、アレルギーWGは3回、尿酸WG及び認知機能WGは2回開催した。

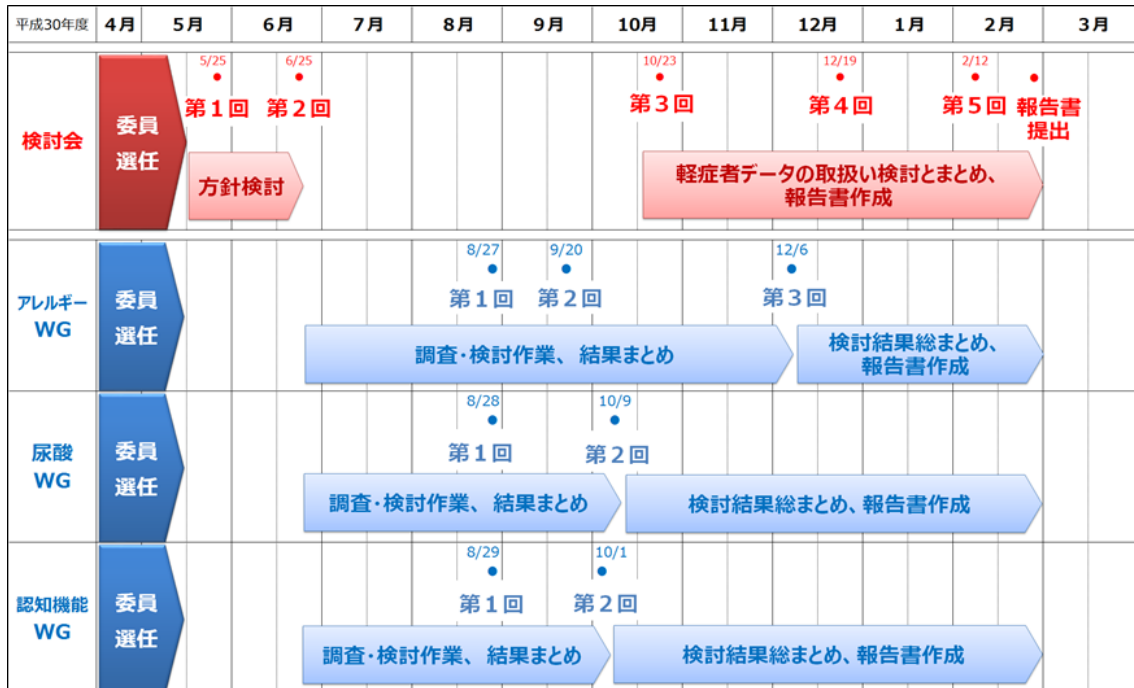


図2 スケジュール

表 1 検討会の開催状況

回	実施日	議題
1	2018 年 5 月 25 日	1. 日本健康・栄養食品協会 理事長 挨拶 2. 消費者庁 次長 挨拶 3. 座長 挨拶・委員紹介 4. 機能性表示食品制度の概要説明 5. 本事業の概要説明 6. 本事業の検討方針
2	2018 年 6 月 25 日	1. 第 1 回検討会での課題事項 2. 各領域における対象疾患 3. 軽症域者データの取扱い 4. 機能性の確認方法及び有意水準の設定 5. 各 WG における作業方針
3	2018 年 10 月 23 日	1. これまでの経緯 2. 各 WG の検討結果 3. 表示しようとする機能性以外の数値等が疾病域に該当する論文の取扱い 4. 関係団体からの意見・要望書 5. 第 4 回検討会での検討事項
4	2018 年 12 月 19 日	1. これまでの経緯 2. アレルギーWG の検討結果 3. 機能性の確認方法及び有意水準の設定 4. 表示しようとする機能性以外の疾病者が含まれる論文の取扱い 5. 他領域への発展可能性の検討 6. 今後のスケジュール
5	2019 年 2 月 12 日	1. 機能性の確認方法及び有意水準の設定 2. 報告書の内容確認 3. 総括 4. 今後のスケジュール

表2 アレルギーWGの開催状況

回	実施日	議題
1	2018年8月27日	1. WG 長代行 挨拶・委員紹介 2. 本事業及び第1回・第2回検討会の概要 3. 国民の健康実態と消費者のニーズ 4. 適切な保健の用途の領域と評価指標 5. 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 6. 臨床試験における試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び被験者数
2	2018年9月20日	1. 第1回 WG の概要 2. 臨床試験における試験方法と試験結果文献調査 3. 適切な保健の用途の領域と評価指標 4. 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 5. 臨床試験における試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び被験者数
3	2018年12月6日	1. 第1回・第2回 WG の概要 2. 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係 3. 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 4. 適切な保健の用途の領域と評価指標 5. 試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び被験者数 6. 機能性の確認方法

表3 尿酸WGの開催状況

回	実施日	議題
1	2018年8月28日	1. 本事業の概略及びこれまでの経緯 2. 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係 3. 適切な保健の用途の領域と評価指標 4. 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 5. 試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び被験者数
2	2018年10月9日	1. 第1回 WG の内容 2. 尿酸値対応の機能性表示食品 3. 関係団体からの意見・要望書 4. 摂取期間、対象被験者及び機能性の確認方法

表 4 認知機能 WG の開催状況

回	実施日	議題
1	2018 年 8 月 29 日	1. WG 長 挨拶・委員紹介 2. 本事業の概略及びこれまでの経緯 3. 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係 4. 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 5. 適切な保健の用途の領域と評価指標 6. 試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び被験者数
2	2018 年 10 月 1 日	1. 各団体からの要望書について 2. 第 1 回 WG の振返り 3. 適切な保健の用途の領域と評価指標 4. 試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び被験者数 5. 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 6. 機能性の確認方法（6 パターンの確認方法に基づいた検討） 7. 認知機能以外の疾病域の取扱いについて

（３）検討会及び各ワーキング・グループの構成

検討会は、機能性表示食品における軽症域者データの取扱いを検討するために、臨床試験に関する専門知識を有し、医学、薬学、栄養学、生化学、食品学、統計学、疫学を専門とする学識者 10 名の委員で構成した。委員には、本事業における対象領域（アレルギー、尿酸、認知機能）を専門とする医師が領域ごとに 1 名参画した。

各 WG は、WG での調査・検討の実施に当たり必要なスキル及び専門的知識を有する 5 ～ 6 名の委員で構成した。各 WG には検討会の委員 2 名、また、各対象領域の専門家及び医師が参画した。各 WG に参考人として招致したサポートメンバーは、各対象領域で臨床試験論文を公表している事業者から 3 ～ 4 社を選定した。

検討会の実際の構成員は表 5、各 WG の実際の構成員及びサポートメンバーは表 6 ～ 9 のとおりであった。

表 5 検討会の構成員（50 音順、敬称略）

氏名	所属
秋下 雅弘	東京大学大学院 医学系研究科 加齢医学 教授
阿部 圭一	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 理事兼所長
上島 弘嗣	滋賀医科大学 アジア疫学研究センター 特任教授
上原 万里子	東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科 教授
大久保 公裕	日本医科大学大学院 医学研究科 頭頸部・感覚器科学 教授
猿田 享男（座長）	慶應義塾大学 名誉教授
外山 健二	神奈川県立保健福祉大学 保健福祉学部 栄養学科 教授
藤森 新	帝京大学医学部附属新宿クリニック 院長
宮崎 滋	公益財団法人 結核予防会 総合健診推進センター 所長
山崎 壮	実践女子大学 生活科学部 食生活科学科 教授

表 6 アレルギーWG の構成員（50 音順、敬称略）

氏名	所属
石見 佳子	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 シニアアドバイザー
大久保 公裕 （WG 長・検討会委員）	日本医科大学大学院 医学研究科 頭頸部・感覚器科学 教授
岡野 光博 （WG 長代行）	国際医療福祉大学 医学部 耳鼻咽喉科学 教授
日比野 康英	城西大学大学院 薬学研究科 生体防御学講座 教授
宮崎 滋 （検討会委員）	公益財団法人 結核予防会 総合健診推進センター 所長
米倉 修二	千葉大学大学院 医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師

表 7 尿酸 WG の構成員（50 音順、敬称略）

氏名	所属
石見 佳子	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 シニアアドバイザー
金子 希代子	帝京大学 薬学部 臨床分析学研究室 教授
藤森 新 （WG 長・検討会委員）	帝京大学医学部附属新宿クリニック 院長
宮崎 滋 （検討会委員）	公益財団法人 結核予防会 総合健診推進センター 所長
矢吹 昭	アポプラスステーション株式会社 顧問

表 8 認知機能 WG の構成員（50 音順、敬称略）

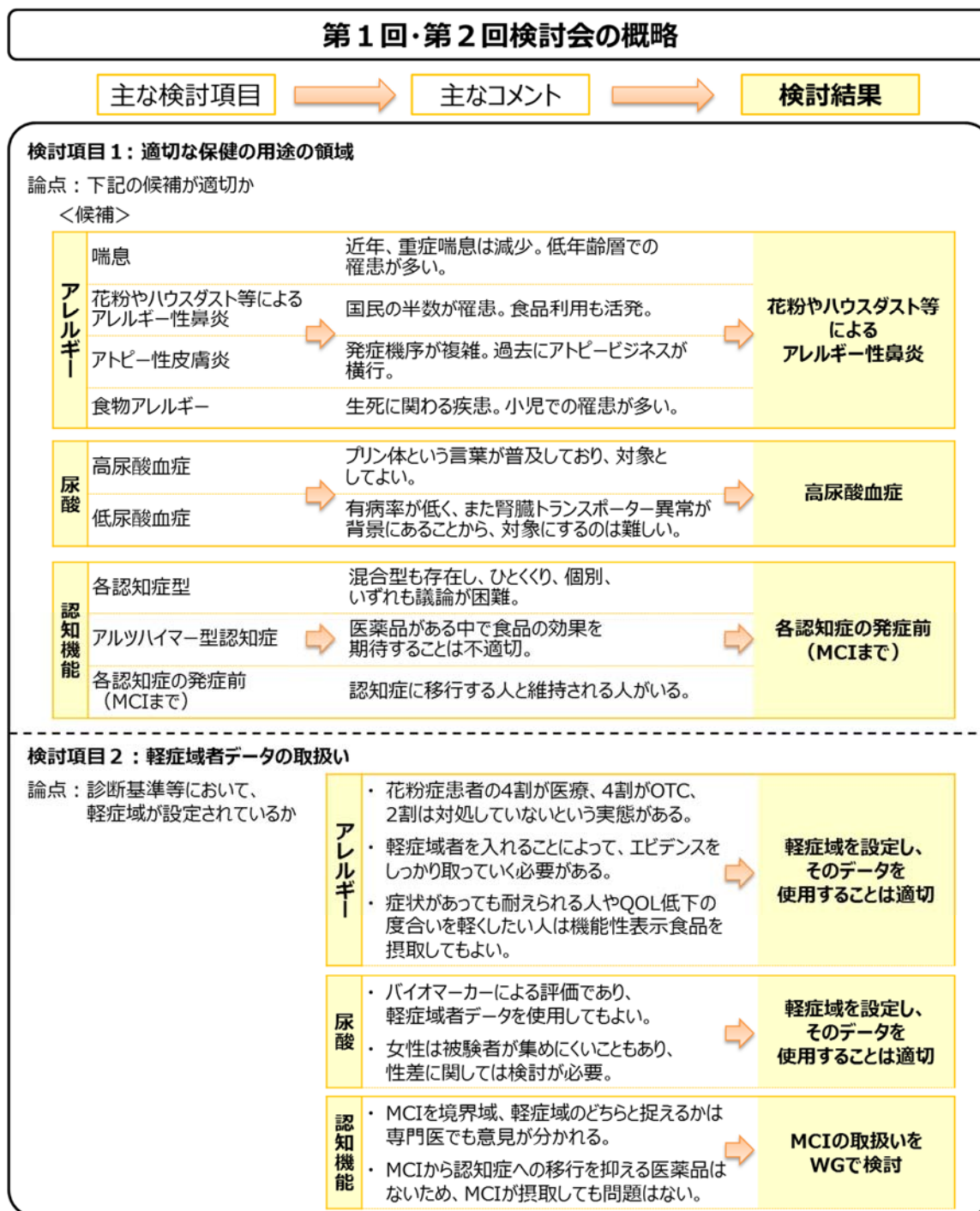
氏名	所属
秋下 雅弘 (WG 長・検討会委員)	東京大学大学院 医学系研究科 加齢医学 教授
石見 佳子	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 シニアアドバイザー
岩崎 雄介	星薬科大学 製剤機能分析科学研究室 講師
神崎 恒一	杏林大学 医学部 高齢医学 教授
水上 勝義	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 教授
宮崎 滋 (検討会委員)	公益財団法人 結核予防会 総合健診推進センター 所長

表 9 各 WG のサポートメンバー（50 音順、敬称略）

領域	氏名	所属
アレルギー	新井 聡	森永乳業株式会社
	何 方	タカナシ乳業株式会社
	久保田 憲広	株式会社ヤクルト本社
	宮澤 賢司	タカナシ乳業株式会社
尿酸	久保村 大樹	焼津水産化学工業株式会社
	小山 恵三	株式会社 明治
	下田 博司	オリザ油化株式会社
	山田 昌功	焼津水産化学工業株式会社
認知機能	芦田 欣也	株式会社 明治
	落合 龍史	花王株式会社
	越智 大介	森永乳業株式会社
	菅野 秀夫	不二製油グループ本社株式会社
	長谷 正	花王株式会社

2-2 第1回・第2回検討会の実施

第1回・第2回検討会の概略は以下のとおり。



(1) 検討項目

検討項目は以下のとおり。

- 適切な保健の用途の領域 → (2) に記載
- 軽症域者データの取扱い → (3) に記載

- ・機能性の確認方法 →（４）に記載
- ・各 WG における調査・検討方針 →（５）に記載

（２）適切な保健の用途の領域

ア． 検討方法

国民の健康実態や候補となる対象疾患の特徴、診断基準等から保健の用途の領域（対象疾患）を検討することとした。

イ． 主な論点

アレルギー

- ◆ 喘息、花粉やハウスダスト等によるアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーのいずれを対象疾患とすることが適切か、あるいはほかに適切な対象疾患があるか。

尿酸

- ◆ 高尿酸血症を対象疾患とすることが適切か、あるいはほかに適切な対象疾患があるか。

認知機能

- ◆ 各認知症型（アルツハイマー型、血管性、レビー小体型等）、日本人に最も多いアルツハイマー型認知症、各認知症の発症前（MCI（Mild Cognitive Impairment：軽度認知障害）まで）のいずれを対象とすることが適切か、あるいはほかに適切な対象疾患があるか。

ウ． 検討内容

アレルギー

事務局から候補となる疾患として、喘息、花粉やハウスダスト等によるアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーを提示した上で、各種アレルギー疾患の罹患率に関する情報及び「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 喘息に関しては、近年、重症喘息は減ってきており、軽い喘息を定義することができれば対象となる可能性はあるが、比較的低年齢層での罹患が多い。
- ・ アレルギー性鼻炎は、国民の半数近くが罹患しているという報告もあり、対策として食品の利用も多くされてきた。また、食品での研究も多いので、機能性表示食品の対象としてもよい。

- ・ アトピー性皮膚炎に関しては、アレルギー以外に皮膚のフィラグリ
ン異常も関与しており、また、過去にはいわゆるアトピービジネス
が横行していたこともあり、一般医療以外のものを勧めることは難
しい。
- ・ 食物アレルギーに関しては、全身性のアナフィラキシーを起こして
生死に関わる疾患でもあり、また小児に多いことから、機能性表
示食品で対応することは難しい。

尿酸

日本痛風・核酸代謝学会が公開している「高尿酸血症・痛風の治療ガイ
ドライン第2版」及び日本人間ドック学会が公表している「基本検査項目
判定区分」を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 高尿酸血症に関しては、プリン体という言葉も普及してきており、
尿酸値を上げにくくする、あるいは下げるという用途は対象として
もよい。
- ・ 低尿酸血症に関しては、有病率が低く、また、腎臓の尿酸トランス
ポーター異常が背景にあることから、対象にすることは難しい。

認知機能

「認知症疾患診療ガイドライン 2017」を基に討議され、下記の意見が出
た。

- ・ 認知症と診断された場合、各病型に分類される。しかし、アルツハ
イマー型やレビー小体型、あるいは血管性とアルツハイマー型が混
ざった混合型といわれる病型も多く、診断に迷う場合もある。そう
いった複雑で様々な病型をひとくくりにする、又は個別に議論して
いくことは難しい。
- ・ アルツハイマー型認知症については、薬物が4種類ある。どれも効
果が弱いのが現状ではあるが、承認された薬物がある中で食品の効
果を期待することは、本来の機能性表示食品の範囲を逸している
とも考えられる。
- ・ MCI は認知症ではないが、認知症に移行する場合と移行せずに維持
される場合があり、軽症域と考える場合もある。

エ. 検討結果

対象疾患は以下のとおり。

アレルギー

各アレルギー疾患のうち、花粉やハウスダスト等によるアレルギー性鼻炎とした。

尿酸

高尿酸血症とした。

認知機能

各認知症型及び認知症の発症段階のうち、各認知症の発症前(MCI まで)とした。

(3) 軽症域者データの取扱い

ア. 検討方法

対象疾患の特徴や診断基準等を踏まえ、軽症域者を設定し、そのデータを使用することが適切かを検討することとした。

イ. 主な論点

- ◆ 診断基準等において、軽症域が設定されているか。

ウ. 検討内容

アレルギー

「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」に記載されているアレルギー性鼻炎症状の重症度分類を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 花粉症患者の4割が医療（処方箋医薬品）、4割がOTC医薬品、2割は医薬品を摂取していないという実態がある。
- ・ ガイドラインの重症度分類でスコアが高い人でもQOL（Quality of Life：生活の質）があまり悪くない人もいる。機能性表示食品で少しでもQOLを良くしたいと考える人がいれば、摂取してもよい。
- ・ ガイドラインの重症度分類では軽症も設定されているが、症状があっても医薬品を摂取せずに耐えられる2割の人は、機能性表示食品の対象になり得る。
- ・ ガイドラインの重症度分類における軽症の定義にこだわる必要はない。
- ・ 臨床試験では軽症域者を入れることによって、エビデンスをしっかりとっていく必要がある。

尿酸

「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版」及び日本人間ドック学会が公表している「基本検査項目 判定区分」を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ ガイドラインでは軽症域が設定されていないため、本事業の中で設定する必要がある。
- ・ 尿酸値というバイオマーカーによる評価であり、また、健常域者のみでの評価では効果が小さいことから、軽症域者データを使用してもよい。
- ・ 痛風の既往歴がある被験者の取扱いについては、検討が必要である。
- ・ 尿酸値は、男性より女性の方が低く、被験者が集めにくいということがあるので、性差に関しては検討が必要である。

認知機能

「認知症疾患診療ガイドライン 2017」を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ MCI という軽度の認知障害を有する状態を境界域者、軽症域者のどちらと捉えるかは、専門医でも意見が分かれる。
- ・ MCI からアルツハイマー型認知症への移行を抑える薬物は現状では存在せず、MCIの方が機能性表示食品を摂取することによる治療機会の逸失という点では問題はない。科学的根拠のある食品をMCIの方が摂取できるのであれば、むしろ好ましいと考えられる。

エ. 検討結果

検討結果は以下のとおり。

アレルギー

診断基準等で軽症は設定されているが、本事業で新たに軽症域を設定し、そのデータを使用することは適切である。

尿酸

診断基準等で軽症域は設定されていないため、本事業で軽症域を設定し、そのデータを使用することは適切である。

認知機能

MCI の取扱い（健常域（境界域を含む。）又は軽症域のどちらに該当するか）をWGで検討した後、改めて軽症域者データの使用の適切性を検討する。

(4) 機能性の確認方法

ア. 検討方法

軽症域者データを使用することが適切と判断された場合、機能性表示食品や特定保健用食品における従来の機能性の確認方法や食品を用いた研究結果等を踏まえ、対象疾患の特徴や統計的な観点から、どのような機能性の確認方法が適切かを検討することとした。

イ. 主な論点

- ◆ 食品の効果の強さを踏まえた適切な方法は何か。
- ◆ 統計的に適切な方法は何か。

ウ. 検討内容

事務局で取りまとめた、機能性表示食品及び特定保健用食品における機能性の確認方法（図3）及び候補となる機能性の確認方法（図4）に関する情報を踏まえて討議され、下記の意見が出た。

- ・ 食品の効果は薬物と比較すると、はるかに弱いものであり、健常域者や境界域者で有意差を出そうとすると、膨大な被験者数が必要になってしまう。このことから、健常域者での有意差を必須とする現在の機能性表示食品の運用は、かなり厳しい。
- ・ 一般的には、軽症域者の方が健常域者よりも効きやすいため、軽症域者と健常域者を合わせた試験を実施する場合、軽症域者での効果が寄与して、結果として全体で有意差が付く場合が多い。
- ・ 健常域者や境界域者では有意差が付かないが、もう少し幅を広げると有意差が付くかもしれない、という発想から始まっているので、軽症域者を含めた場合は、被験者全体で有意差が付く必要がある。
- ・ 層別解析を実施する場合、多くの場合はランダム化が崩れているため、注意が必要である。
- ・ ある2つの因子に何らかの関係があれば、基本的にはカーブに沿って変化していく。そうすると健常域に近いところでは検出すること自体が難しいが、軽症域で見られる効果は健常域に近いところでも起こると考えてよい（図5）。
- ・ 表示しようとする機能性以外の領域の疾病を考慮することになった場合、特に認知機能領域では被験者の大半が高齢者であることから、健常域者が少なくなってしまう、また、試験を実施しようとした際に被験者が集まらないことになってしまう。
- ・ 各領域における論文の内容が重要となってくるため、各WGでの検討が必

要である。

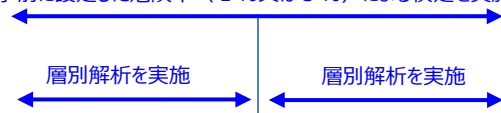
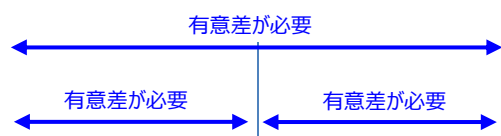
		境界域者を含む健常域者	軽症域者	備考
特定保健用食品		事前に設定した危険率（１％又は５％）による検定を実施 		・被験者全体での有意差が必要 ・各層での有意水準は個別に審査（必須ではない。） ※「特定保健用食品の臨床試験に関する留意事項」より
機能性表示食品	原則			・境界域者を含む健常域者での有意差が必要 ※「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」より
	軽症域者等が使用できる７領域			・被験者全体及び各層での有意差が必要 ※「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」「機能性表示食品に関する質疑応答集」「日健栄協・分野別専門相談」より

図３ 機能性表示食品及び特定保健用食品における機能性の確認方法

候補		境界域者を含む健常域者	軽症域者	備考
軽症域者のデータを使用しない		パターン① 		境界域者を含む健常域者での評価が必要
軽症域者のデータを使用する	層別解析なし	パターン② 		被験者全体での評価が必要
		パターン③		軽症域者での評価が必要
	層別解析あり	パターン④ 		被験者全体及び軽症域者での評価が必要
		パターン⑤ 		被験者全体及び境界域者を含む健常域者での評価が必要
		パターン⑥ 		被験者全体及び各層での評価が必要

図４ 機能性の確認方法（候補）

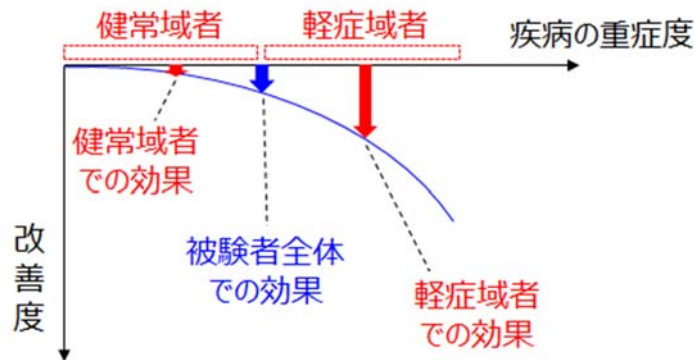


図5 カーブリアの考え方（イメージ）

エ. 検討結果

論文内容を基に、各 WG で調査・検討し、その結果を第 3 回検討会で報告することとした。

（5）各ワーキング・グループにおける調査・検討方針

ア. 検討方法

（2）～（4）における検討結果等を踏まえ、各 WG における調査・検討内容が、下記 4 項目でよいかを検討することとした。

- ・ 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係
- ・ 適切な保健の用途の領域
- ・ 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分
- ・ 臨床試験における試験方法等（試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び被験者数）

イ. 主な論点

- ◆ ほかの検討項目における検討結果等を踏まえ、修正、追加等が必要か。

ウ. 検討内容

事務局が提示した 4 項目については修正不要であると確認された。そのほかには、機能性の確認方法について、各 WG でも調査・検討することとなった。また、表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱いについて、下記の意見を踏まえて、認知機能領域の WG にて調査・検討することとなった。

- ・ 認知機能領域については、要介護状態になっているような被験者は対象外と考えられるが、生活習慣病のリスクファクターを有している方は被験者として含まれる可能性が高い。

- ・ 表示しようとする機能性に関連することが明らかな疾患を有する患者のデータについては、ケースバイケースでの検討が必要になる。
- ・ 他の疾患があってもランダム化されていれば問題ない。

エ. 検討結果

下記6項目について各WGで調査・検討することとした。

- ・ 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係
- ・ 適切な保健の用途の領域
- ・ 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分
- ・ 臨床試験における試験方法等（試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者及び被験者数）
- ・ 機能性の確認方法
- ・ 表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い（認知機能領域）

2-3 アレルギーワーキング・グループの実施

アレルギーWGの概略は以下のとおり。



（1）検討項目

検討項目は以下のとおり。なお、検討に必要な情報は事務局で調査・整理し、WGで提示した。

- ・国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係
→（2）に記載
- ・適切な保健の用途の領域 →（3）に記載
- ・健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 →（4）に記載
- ・試験方法等 →（5）に記載
- ・機能性の確認方法 →（6）に記載

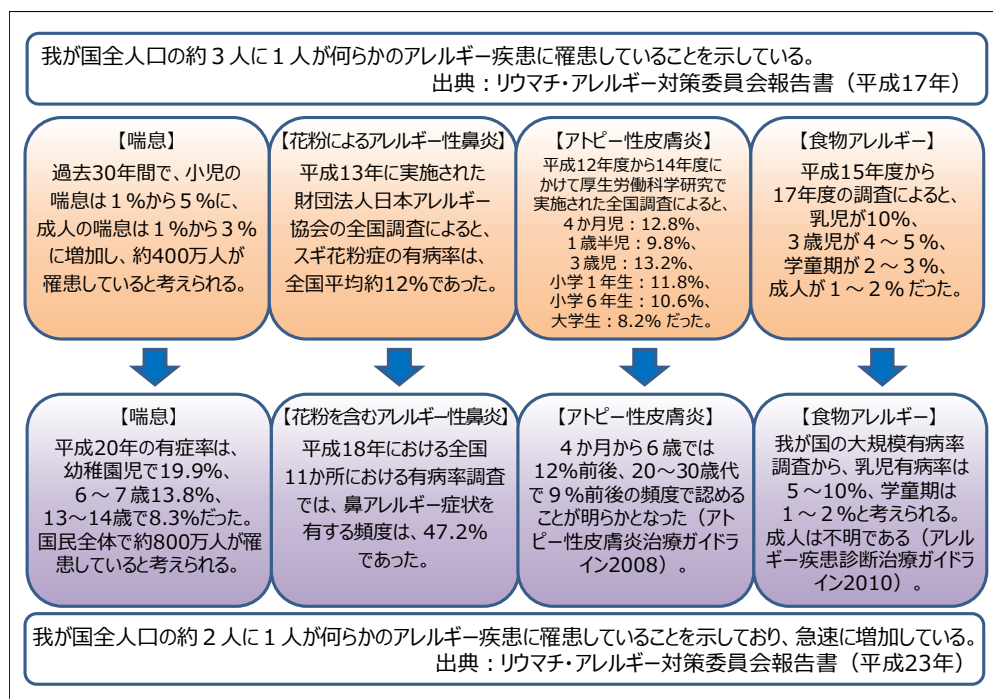
(2) 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係

ア. 調査方法

国民の健康実態に関しては、厚生労働省が平成 28 年 2 月 3 日に公表している「アレルギー疾患の現状等」を参考にし、機能性表示食品に対する消費者のニーズに関しては、インターネット検索等にて、参考となり得る情報を調査することとした。

イ. 調査結果

国民の健康実態として、「アレルギー疾患の現状等」では、平成 17 年と平成 23 年のリウマチ・アレルギー対策委員会報告書が引用されていた（図 6：「アレルギー疾患の現状等」を一部改変）。平成 17 年の報告書では、「我が国全人口の約 3 人に 1 人が何らかのアレルギー疾患に罹患していることを示している。」と記載されていたが、平成 23 年の報告書では、「我が国全人口の約 2 人に 1 人が何らかのアレルギー疾患に罹患していることを示しており、急速に増加している。」と記載されており、近年のアレルギー疾患の増加を示していた。平成 23 年の疾患別の罹患状況は、喘息が国民全体で約 800 万人、アレルギー性鼻炎が全国 11 か所の調査で 47.2%の頻度、アトピー性皮膚炎が 20～30 歳代で 9%前後の頻度、食物アレルギーが成人では頻度不明（平成 17 年の報告書では 1～2%と記載）となっていた。このように、アレルギー性鼻炎の罹患率が特に高いことが示されていた。



（厚生労働省 平成 28 年 2 月 3 日 第 1 回アレルギー疾患対策推進協議会 資料 2 一部改変）

図 6 アレルギー疾患の現状

消費者のニーズについては、機能性表示食品に限定せず、広く食品に対する消費者のニーズや利用実態についてインターネット検索を行い、以下の3資料を参考にした。

- ・ 「『みんなの花粉症対策』市場調査」

株式会社インテージによるニュースリリース「『みんなの花粉症対策』市場調査」（2017年1月19日）には、花粉症の2,716人を対象としたネットリサーチ結果が記載されていた。直近の花粉症発症時に実行した対策は、「処方薬の使用」が40.8%、「市販薬の使用」が38.2%である一方、「花粉症に有効とされる食材を積極的に食べる」が13.6%、「健康食品/サプリメントの摂取」が6.1%と、一定数の人が食品を利用していることが示されていた。花粉症対策に取り入れたことのある食材/サプリメントとして多かったのは、ヨーグルト46.4%、甜茶22.1%、乳酸菌13.2%であった。また、花粉症対策に取り入れたことのある食材/サプリメントで効果を感じられたもので多かったのは、ヨーグルト44.7%、プロポリス41.0%、乳酸菌37.0%であった。プロバイオティクスが主に利用されており、体感効果も得られていることが示されていた。

- ・ 「免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 平成19年度～21年度総合研究報告書」

厚生労働科学研究費補助金による「免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 平成19年度～21年度総合研究報告書」（岡本美孝）には、医療機関受診者・検診者・インターネット調査で2009年末まで30,136名を対象とした、代替医療の実態調査結果が記載されていた。成人における代替医療の利用率は6～30%で、6年前の調査と比較すると利用率は増加し、特に乳酸菌食品が増加していた。代替医療の内容は非常に多彩で、ヨーグルトを含む乳酸菌食品は全ての疾患、年齢で多かったが、アレルギー性鼻炎では甜茶が多かった。代替医療の利用理由としては、副作用が少ない、安価、医療機関受診が面倒なため、が上位を占めていた。このように食品を含めた代替医療の利用実態は、「『みんなの花粉症対策』市場調査」の調査結果と大きく異なるものではなかった。

- ・ 「H・Bフーズマーケティング便覧 2018 -総括編-

株式会社富士経済が出版した「H・Bフーズマーケティング便覧 2018 -総括編-」には、抗アレルギー訴求食品の市場動向が記載されていた。機

能性表示食品(アレルギーのみ)の売上額は、2016 年実績が 2.1 億円、2018 年予測が 2.7 億円となっていた。非保健機能食品(アレルギー＋免疫賦活含む。)の売上額は、2016 年実績が 1490 億円、2018 年予測が 1691 億円となっていた。このように、この分野の食品の大部分が、機能性が表示できない非保健機能食品として販売されている実態が示されていた。

ウ. 検討方法

事務局での調査結果を基に候補となる対象疾患における国民の健康実態と消費者ニーズを確認することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 食品に対する消費者のニーズや利用実態はどの程度か。

オ. 検討内容

事務局での調査結果を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 非保健機能食品の売上が 1700 億円近く、規模として大きいことが確認できた。
- ・ 厚生労働科学研究費補助金研究に参加していたが、2 割くらいの人が食品等の民間療法の経験があると確認できた。

カ. 検討結果

事務局での調査結果から、アレルギー疾患、特にアレルギー性鼻炎に関する健康実態及び市場規模や代替医療の利用実態といった消費者ニーズに関連する情報が確認された。

(3) 適切な保健の用途の領域

ア. 調査方法

第 1 回・第 2 回検討会で議論して得られた「対象疾患は花粉やハウスダスト等によるアレルギー性鼻炎」とする結論に基づき、「鼻アレルギー診療ガイドライン」等の診断基準を調査することとした。

イ. 調査結果

「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」に記載されている「アレルギー性鼻炎症状の重症度分類」と「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」を参考にした。

「アレルギー性鼻炎症状の重症度分類」では、各症状の程度から被験者の重症

度が決められていた。鼻症状はくしゃみ、鼻汁（鼻漏）と鼻閉の強さの組み合わせで決められ、必要に応じて最重症 4 点、重症 3 点、中等症 2 点、軽症 1 点とスコア化することとされていた。各症状の程度は、くしゃみが 1 日の回数、鼻汁が 1 日の擤鼻回数、鼻閉が口呼吸の時間で、－、1+、2+、3+、4+に分類されていた（表 10）。このほか、日常生活の支障度も加えられていた。また、3 つの症状スコアを合計した 3TNSS（3 Total Nasal Symptom Score）や薬物使用をスコア化する MS（Medication Score）、薬物スコアと症状重症度を加算する SMS（Symptom Medication Score）を用いることもあったとされていた。目症状は、かゆみ、涙目を用いられていた。

表 10 アレルギー性鼻炎症状の重症度分類（鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版 一部改変）

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻漏*				
		4+	3+	2+	1+	－
鼻閉	4+	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症
	3+	最重症	重症	重症	重症	重症
	2+	最重症	重症	中等症	中等症	中等症
	1+	最重症	重症	中等症	軽症	軽症
	－	最重症	重症	中等症	軽症	無症状

*くしゃみか鼻漏の強い方を取る。

くしゃみ・鼻漏型 鼻閉型 充全型

各症状の程度は以下とする

種 類 \ 程 度	4+	3+	2+	1+	－
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	1+未満
鼻 汁 (1日の平均擤鼻回数)	21 回以上	20～11 回	10～6 回	5～1 回	1+未満
鼻 閉	1 日中完全に つまっている	鼻閉が非常に 強く、口呼吸 が 1 日のうち、 かなりの時間あ り	鼻閉が強く、 口呼吸が 1 日 のうち、ときど きあり	口呼吸は全く ないが鼻閉あ り	1+未満
日常生活の支障度	全くできない	手につかない ほど苦しい	3+ と 1+ の間	あまり差し支 えない	1+未満

アレルギー性鼻炎に特化した QOL 調査票として国際的に用いられているのが Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) であり、これを基に国内で作成された「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」（図 7）では、鼻目の症状、QOL（日常生活、戸外行動、社会生活、睡眠、身体、精神生活）、総括的狀態が 0～4 点のスコアで評価され、合計スコアが算出されていた。

なお、アレルギー性鼻炎は、ある程度症状をコントロールすることは可能とな

ったが、治癒を得るのは困難なため、QOLの向上を治療目標に求める傾向が強いとされていた。

日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票 (JRQLQ No1)

アレルギー性鼻炎(花粉症を含む)患者さんへ
 現在の医療では、体の病気を治すだけでなく、患者さんがよりよい生活ができるよう治療すべきと考えが広まっています。そこであなたの病気がどれ位生活を障害し、治療により改善されるか調査するものなので、ご協力下さい。これは診療上の規程に準じ、あなたのプライバシーは厳密に守られます。

以下の問いは難しく考えると答えられないかも知れませんが、あなたの印象で答えてください。

I 最近1～2週間でもっともひどかった鼻・眼の症状の程度について✓印をそれぞれつけて下さい。

鼻・眼の症状	0 症状なし	1 軽い	2 やや重い	3 重い	4 非常に重い
水っばな	☐	☐	☐	☐	☐
くしゃみ	☐	☐	☐	☐	☐
鼻づまり	☐	☐	☐	☐	☐
鼻のかゆみ	☐	☐	☐	☐	☐
目のかゆみ	☐	☐	☐	☐	☐
涙目(なみだめ)	☐	☐	☐	☐	☐

II Iの症状(鼻・眼)のために、同じく最近1～2週間でもっともひどかったQOL質問項目の程度について✓印をそれぞれつけて下さい。Iの症状(鼻・眼)と関係がないことがはっきりしている項目はなしの□に×印をつけて下さい。

QOL質問項目	0 なし(0点)	1 軽い(1点)	2 やや重い(2点)	3 重い(3点)	4 非常に重い(4点)
1. 勉強・仕事・家事の支障(しざわり)	☐	☐	☐	☐	☐
2. 精神集中不良	☐	☐	☐	☐	☐
3. 思考力の低下(考えがまとまらない)	☐	☐	☐	☐	☐
4. 新聞や読書の支障(不便)	☐	☐	☐	☐	☐
5. 記憶力低下(ものおぼえが悪い)	☐	☐	☐	☐	☐
6. スポーツ、ピクニックなど野外生活の支障	☐	☐	☐	☐	☐
7. 外出の支障(控えがち)	☐	☐	☐	☐	☐
8. 人との付き合いの支障(控えがち)	☐	☐	☐	☐	☐
9. 他人と会話・電話の支障(しざわり)	☐	☐	☐	☐	☐
10. まわりの人が気になる	☐	☐	☐	☐	☐

III 総括的状态
 最近1～2週間のあなたの状態(症状、生活や気持ちを含めて)全般を表す顔の番号に○をつけて下さい。

0 睡れられ 1 2 3 4 寝きたい

記入もれはありませんか？今一度みて下さい。ご協力ありがとうございました。

● 以下は記入しないで下さい。

氏名	年齢	性別・男・女	
電話番号	〒 〇〇〇〇 〇〇〇 〇〇〇	記入日 年 月 日	
職業	常勤性(扶養:)	* 治療(予防、薬物、免疫療法、手術)	
	週休性(扶養:)	* 治療(予防、薬物、免疫療法、手術)	
	通アルギー(患者:)	* 治療()	
QOLスコア	なし 0点、軽い 1点、中くらい 2点、重い 3点、非常に重い 4点		
合計スコア	点		
補足スコア			
① 1～5 日常生活	点	⑥ 6、7 戸外行動	点
⑧ 8～10 社会生活	点	⑪ 11 睡眠	点
⑫、13 身体	点	⑭ 14～17 精神生活	点

調査: 記入時の治療の経緯をのべて記して下さい。

図7 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (一部改変)

ウ. 検討方法

対象疾患の特徴や診断基準、食品を用いた臨床試験論文の内容等を踏まえ、適切な保健の用途の領域を検討することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 機能性表示食品として適切な(医薬品と誤認させない)表現は何か。

オ. 検討内容

適切な保健の用途の領域の事務局案として「鼻目のアレルギー反応関係」を提示した。また、具体的な保健の用途として、表示例1「[アレルギー物質]による[部位]の[反応]を軽減する」、表示例2「[アレルギー物質]による[日常生活の支障度]を軽減する」、表示例3「[アレルギー物質]による[部位]の[反応]を軽減し、[日常生活の支障度]を改善する」を提示した(表11)。

ここで、[アレルギー物質]は、花粉、ハウスダスト、ダニ等から、[部位]

は鼻、目から、〔反応〕は、アレルギー反応、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、かゆみ、涙目等から、〔日常生活の支障度〕は QOL の低下等から、選択することとして提案した。本事務局案を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 「アレルギー」という言葉は、病気というより生体反応を指すが、保健の用途の領域を「アレルギー性鼻炎」という疾患名にすると食品の制度に合わなくなる。「鼻目のアレルギー反応」のようにした方がよい。
- ・ 表示例 2 について、「鼻目の反応」が改善していないのに「日常生活の支障度」のみが改善することはあるか？それが無いのだとしたら、表示例 2 は、本来のアレルギー反応を軽減する効果とは違う効果まで認めてしまうことになるので、ない方がよい。
- ・ 〔反応〕について、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、かゆみ、涙目といった個別の症状を表示すると、医薬品と誤認される可能性がある。
- ・ 「アレルギー」という言葉を領域名に入れるのはよいが、具体的な保健の用途の文言とすると、医薬品と誤認される可能性がある。
- ・ 〔反応〕に入る文言としては、「アレルギー反応」、「反応」、「不快感」、「過敏性」等が考えられる。どこまでの文言が使えるのかは、薬機法を含む関連法令に抵触しないように届出者が十分留意することが必要。
- ・ 表示例 3 について、ここだけ「改善する」という言葉があるが、ほかに合わせて「軽減する」にした方がよい。

表 11 事務局案（具体的な保健の用途）

表示例 1：〔アレルギー物質〕による〔部位〕の〔反応〕を軽減
 表示例 2：〔アレルギー物質〕による〔日常生活の支障度〕を軽減
 表示例 3：〔アレルギー物質〕による〔部位〕の〔反応〕を軽減し、〔日常生活の支障度〕を軽減
 ※ 〔アレルギー物質〕：花粉、ハウスダスト、ダニ等
 〔部位〕：鼻、目
 〔反応〕：くしゃみ、鼻汁、鼻閉、かゆみ、涙目等
 〔日常生活の支障度〕：生活の質の低下等

カ. 検討結果

アレルギー領域においては、境界域が存在しないのではないかという議論があり、保健の用途を検討するために具体的な保健の用途の例についても検討した。その結果、保健の用途の領域は、「鼻目のアレルギー反応関係」とした。また具体的な保健の用途の例については、表 12 のとおり意見が取りまとまったが、これについては制度運用上検討すべき事項であるので、少なくともアレルギー WG において結論を出すべきものではないと結論付けられた。

表 12 検討結果（具体的な保健の用途）

表示例 1：[アレルギー物質]による[部位]の[反応]を軽減
表示例 2：[アレルギー物質]による[部位]の[反応]を軽減し、[日常生活の支障度]を軽減
※ [アレルギー物質]：花粉、ハウスダスト、ダニ等
[部位]：鼻、目
[反応]：アレルギー反応、反応、不快感、過敏性等
[日常生活の支障度]：生活の質の低下等

（４）健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分

ア． 調査方法

診療ガイドライン等の診断基準や治療目標を調査することとした。

イ． 調査結果

「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」の「アレルギー性鼻炎症状の重症度分類」では、鼻症状に基づき、無症状、軽症の定義がされていた（表 10）。軽症（1+）は、くしゃみ発作 1 日平均 5～1 回、擤鼻 1 日平均 5～1 回、口呼吸は全くないが鼻閉あり、のいずれかで分類されていた。無症状（-）は、上記の症状がいずれも 1+未満として分類されていた。一方、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」において、治療の目標は患者を「日常生活に支障のない、薬もあまり必要ではない状態」、「症状は持続的に安定していて、急性増悪があっても頻度は低く、遷延しない状態」にもっていくことであると記載されていた。

ウ． 検討方法

対象疾患の特徴や診断基準等を踏まえ、健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分を検討することとした。

エ． 主な論点

- ◆ 症状、薬物摂取のどちらで区分するのが適切か。
- ◆ 薬物の必要度、あるいは使用状況をどのように区分できるか。
- ◆ それらの区分に対して、健常域者（境界域者）、軽症域者をどのように定義するのがよいか。

オ． 検討内容

事務局での調査結果を基に討議され、下記の意見が出た。

症状に関して

- ・ 「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」で定義される「軽症」のみを被験者とした場合、食品の効果を検出するのは難しい。

- ・ アレルギーは生体反応なので、症状の強弱はあまり関係ない。

薬物摂取に関して

- ・ 「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」に示されている治療の目標に含まれている「薬もあまり必要ではない状態」のレベル以下が、機能性表示食品の試験の対象になる。
- ・ 薬物を内服(常用)していた論文はデータとして使用すべきでないが、レスキュー薬の使用を許可していた論文はデータとして使用してもよい。ここで、薬物をレスキュー薬として頓用することはあるが、常用までしていない場合は、「薬をあまり必要としない状態」と言うことができる。
- ・ 薬物を摂取するかどうかは、消費者自身が日常生活の支障度で判断している。
- ・ 薬物摂取を必要と考えていない消費者は機能性表示食品の摂取の対象としてもよい。

健常域者と軽症域者の区分に関して

- ・ 縦軸に症状、横軸に薬物摂取で分類することで区分できないか。

これらの意見を基に、薬物の必要度で健常域者と軽症域者を区分する方法について事務局案を提示した(表 13)。さらに、試験期間中の薬物使用の状況、試験開始時の薬物使用の状況及び鼻目のアレルギー反応の有無で区分して、調査した 54 報の 57 研究を外挿した(表 14)。表 14 において、13 の薬物使用状況(横軸)の表現を「薬物治療を全く必要としない層」→「薬物非使用」、「薬物治療をあまり必要としない層」→「薬物時々使用」、「薬物治療を必要とする層」→「薬物常用」と変換した。

提示した事務局案を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 薬物治療をあまり必要としない層でも、食品を利用することもあると思われるので、案②の境界域者を設ける形としてよいのではないか。
- ・ 薬物治療をあまり必要としない層は、時々薬物を使用するので、境界域者や健常域者とするのはふさわしくない。案①の軽症域者と呼ぶのが適切だと考える。
- ・ アレルギー診療においては感作・未発症の人を境界領域と呼ぶので、案②の境界域者という言葉にしてしまうと、その定義と混同されるおそれがある。

表 13 事務局案（健常域者と軽症域者の区分）

		薬物治療を 全く必要としない層	薬物治療を あまり必要としない層	薬物治療を 必要とする層
案①	試験の対象者	健常域者	軽症域者	軽症より上の疾病域者
	食品の摂取者	摂取者層		
案②	試験の対象者	健常域者	境界域者	疾病域者
	食品の摂取者	摂取者層		

表 14 臨床試験論文における薬物使用状況及び鼻目のアレルギー反応の有無

試験開始時は薬物非使用	試験期間中は 薬物非使用	試験期間中は薬物非使用と 薬物時々使用が混在 (薬物摂取を許可)	試験期間中は 薬物常用
鼻目のアレルギー反応がある	5/9	8/10	
鼻目のアレルギー反応がない*	3/4	5/6	
試験開始時は薬物非使用と 薬物時々使用が混在 (薬物摂取を許可)	試験期間中は 薬物非使用	試験期間中は薬物非使用と 薬物時々使用が混在 (薬物摂取を許可)	試験期間中は 薬物常用
鼻目のアレルギー反応がある		4/8	0/1
鼻目のアレルギー反応がない*		4/6	
試験開始時は薬物常用	試験期間中は 薬物非使用	試験期間中は薬物非使用と 薬物時々使用が混在 (薬物摂取を許可)	試験期間中は 薬物常用
鼻目のアレルギー反応がある			1/1
鼻目のアレルギー反応がない*			

・ 数字は、「鼻目症状又は QOL で効果ありの研究数／トータル研究数」を記載

・ 薬物摂取について記載がなかったのは 12 研究（効果ありは 9 研究）

* 既往歴があるが試験開始時に鼻目のアレルギー反応がない人

カ. 検討結果

事務局案①が採用され、「鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を摂取していない者」（薬物治療を全く必要としない層）を健常域者、「鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を時々摂取している（常用していない）者」（薬物治療をあまり必要としない層）を軽症域者と区分することとした。

(5) 試験方法等

ア. 調査方法

食品を用いた臨床試験論文を調査することとした。

イ. 調査結果

JDreamⅢ、医中誌 Web、PubMed を用いてアレルギー性鼻炎に対する食品の臨床研究に関する論文を検索して 76 報が得られた。それらの論文から、査読付き、RCT (Randomized Controlled Trial: ランダム化比較試験)、対象が成人 (18 歳以上)、主要アウトカムを鼻目症状、薬物使用スコア、日常生活の支障度等としているものを選択し、残った 54 報 (57 研究) で集計を行った。各論文の試験条件 (表 15)、素材 (表 16)、評価指標 (表 17)、有意差が付いたポイントと途中週のみで有意差が付いた試験の詳細 (表 18) の集計結果をまとめた。また、評価指標として、個別の指標から総合的な指標まで様々なレベルがあるが、どこまで認めるのか、また、それらによってどのような表示ができるのかを検討するために、「鼻目症状」 (表 19) と「日常生活の支障度」 (表 20) について、各論文の評価指標と結果を集計した。

表 15 臨床試験論文における試験条件

項目		試験条件
試験方法		・RCT : 54 報 - うち、・二重盲検 : 46 報 ・単盲検 : 4 報 ・非盲検 : 4 報
評価指標	鼻目症状・日常生活の支障度	・鼻目症状 : 20 報 ・鼻目症状、日常生活の支障度 : 12 報 ・鼻目症状薬物スコア : 19 報 ・鼻目症状薬物スコア、日常生活の支障度 : 3 報
	その他	・鼻所見 : あり 19 報、なし 35 報 ・免疫血液パラメーター : あり 41 報、なし 13 報
摂取期間		・2 週 : 1 報 ・3~4 週 : 11 報 ・5~6 週 : 2 報 ・7~8 週 : 22 報 ・9~12 週 : 11 報 ・13~24 週 : 6 報 ・44 週 : 1 報
対象被験者	アレルギー性鼻炎タイプ	・季節性 : 39 報 ・通年性 : 10 報 ・通年性、季節性 : 1 報 ・特定なし : 4 報
	アレルゲン	・スギ : 28 報 ・牧草花粉 : 3 報 ・ハウスダスト、ダニ : 6 報 ・ハウスダスト : 1 報 ・季節性ダニ : 1 報 ・複数 : 2 報 ・特定なし : 13 報
	重症度分類	・軽症 : 1 報 ・軽症、中等症 : 6 報 ・中等症、重症 : 1 報 ・軽症、中等症、重症 : 2 報 ・有症状 : 11 報 ・有症状、検査陽性 : 32 報 ・有症状だがアレルギー性鼻炎と診断されない : 1 報
	薬物使用	・なし : 33 報 ・あり : 1 報 ・不明 : 5 報 ・制限しない(薬物非使用と薬物時々使用が混在) : 15 報
被験者数		・11~20 例 : 7 報 ・21~30 例 : 12 報 ・31~50 例 : 14 報 ・51~100 例 : 16 報 ・101~200 例 : 3 報 ・201~400 例 : 2 報

表 16 臨床試験論文で評価された素材

分類	素材名
植物成分：21 報	・トマト抽出物：5 報 ・カシス多糖類：3 報 ・ウンシュウミカン：2 報 ・プロポリス、ハチ花粉、ハーブ抽出液：2 報 ・ケール：1 報 ・宮古ビデンス・ピローサエキス：1 報 ・ハチミツ：1 報 ・落花生種皮抽出物：1 報 ・クロロフィル C2：1 報 ・チクマハッカ抽出物：1 報 ・朝鮮人参：1 報 ・セイヨウフキ：1 報 ・甜茶、青シソ葉、青シソ種子：1 報
茶成分：6 報	・緑茶メチル化カテキン：4 報 ・甜茶：1 報 ・烏龍茶：1 報
プロバイオティクス：22 報	・ <i>Bifidobacterium longum</i> BB536：5 報 ・ <i>Lactobacillus acidophilus</i> L-92：3 報 ・ <i>Lactobacillus casei</i> Shirota：2 報 ・ <i>Lactobacillus plantarum</i> HSK201：1 報 ・ <i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2809：1 報 ・ <i>Lactobacillus acidophilus</i> L-55：1 報 ・ <i>Bacillus coagulans</i> SANK70258：1 報 ・ <i>Lactobacillus plantarum</i> No.14：1 報 ・ <i>Lactobacillus paracasei</i> LP-33：1 報 ・ <i>Lactobacillus</i> GG、 <i>Lactobacillus gasseri</i> TMC0356：1 報 ・ <i>Lactobacillus plantarum</i> YIT0132：1 報 ・ <i>Lactobacillus crispatus</i> KT-11：1 報 ・ <i>Enterococcus faecalis</i> FK-23：1 報 ・ <i>Lactobacillus paracasei</i> NCC2461：1 報 ・ <i>Bifidobacterium lactis</i> NCC2818：1 報
発酵関連成分：5 報	・醤油多糖類：3 報 ・ <i>Tetragenococcus halophilus</i> Th221：1 報 ・酵母由来発酵物：1 報

表 17 臨床試験論文における評価指標（重複あり）

評価指標		群間有意差(研究数)	
分類	個別指標	あり	なし
鼻目症状	鼻症状	23	10
	目症状	12	6
	鼻目症状	1	4
その他症状	喉口症状	4	0
	鼻喉症状	1	0
薬物使用スコア	薬物スコア	2	4
	鼻症状薬物スコア	6	4
	目症状薬物スコア	3	3
	鼻目症状薬物スコア	1	2
日常生活の支障度	QOL	7	3
鼻所見	鼻所見	2	5
免疫・炎症指標	鼻炎症指標(白血球、他)	1	1
	IgE(トータル又は抗原特異)	1	11
	サイトカイン(血中又は白血球産生能)	5	3
	好酸球、好塩基球	3	4
	TH1/TH2 比	0	3

	唾液 IgA	1	1
--	--------	---	---

表 18 臨床試験における有意差が付いたポイント（上）と
途中週のみで有意差が付いた試験の詳細（下）

有意差が付いたポイント	研究数
最終週	13
途中週	5
途中週と最終週	15
全期間	6
後半期間	4
なし	14

論文 No.	測定したポイント (週)	有意差が付いたポイント(週)	論文中のコメント
ア 38	0, 4, 8	4	花粉飛散が軽い時期（4 週(3 月初旬)）で効果。花粉飛散が急増した時期（8 週(3 月終盤)）では食品の効果は十分でなかったと考察。
ア 41	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	2, 4	花粉飛散初期（2, 4 週）で効果。
ア 42	0, 1, 2, 3, 4	2, 3	花粉飛散ピーク（2, 3 週）で効果。
ア 43	0, 1, 2, 3, 4	2, 3	花粉飛散ピーク（2, 3 週）で効果。
ア 51	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	2	花粉飛散初期（2 週）で効果。

表 19 臨床試験論文における鼻目症状の評価指標（重複あり）

評価指標				報数		
				群間有意差あり	群間有意差なし	合計
鼻症状	鼻アレルギー診療ガイドライン	重症度分類	くしゃみ	12	23	35
			鼻汁	11	24	35
			鼻閉	15	21	36
			トータル重症度	3	7	10
		鼻症状スコア（3TNSS）		4	12	16
		鼻 SMS		7	10	17
	上記ガイドライン以外の鼻症状指標（かゆみ、嗅覚異常、日中と夜間別鼻症状スコア）		5	5	10	
目症状	かゆみ			10	13	23
	涙目			3	12	15
	目症状スコア			7	8	15
	目 SMS			4	8	12
	上記以外の目症状指標（眼漏、日中目症状スコア）			0	2	2

表 20 臨床試験論文における日常生活の支障度の評価指標（重複あり）

評価指標			報数		
			群間有意差あり	群間有意差なし	合計
日本アレルギー性 鼻炎標準 QOL 調査票 (図 7 参照)	Ⅰ 鼻・目の症状	水っぱな	0	8	8
		くしゃみ	0	8	8
		鼻づまり	0	8	8
		鼻のかゆみ	0	8	8
		目のかゆみ	1	7	8
		涙目	1	7	8
		全ての項目合計点	0	2	2
	Ⅱ QOL 質問項目	1～5 日常生活	1	4	5
		6,7 戸外行動	0	5	5
		8～10 社会生活	1	4	5
		11 睡眠	0	5	5
		12,13 身体	0	5	5
		14～17 精神生活	1	4	5
		全ての項目合計点	1	5	6
	Ⅲ 総括的状态		1	0	1
Ⅰ～Ⅲ 合計スコア		0	1	1	
上記ガイドライン以外の QOL 指標 (RQLQ、イライラ感、日常生活の支障度、食欲)		5	0	5	

ウ. 検討方法

食品を用いた臨床試験論文の内容等を踏まえ、試験方法等（試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者、被験者数、試験期間中で有意差が付くポイント）を検討することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 適切な試験方法は何か。
- ◆ 途中週のみで有意差が付いた場合、データとして認めるか。

オ. 検討内容

事務局での調査結果を基に討議され、下記の意見が出た。

試験方法

- ・ 54 報中 46 報は二重盲検試験で、ほかは単盲検試験か非盲検の対照比較試験であった。

- 食品ではプラセボが作れない場合もある。
- 最低でも無作為化と単盲検の対照比較試験が必要。
- 薬のようにはっきりした効果が得られるわけではなく、また、プラセボ効果がとても高い領域なので、プラセボとの差を検証していくことが重要である。

評価指標

- 鼻目症状と日常生活の支障度を主な評価指標とすることでよい。
「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」に「アレルギー性鼻炎症状の重症度分類」、「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」が記載されているので、これを基準として評価することになる。また、それに類似した海外の指標や妥当性が検証されたものも使用してよい。鼻目症状スコアに薬物使用スコアを組み込んで評価することも多いので、それも評価指標としてよい。
- 鼻目症状としては、「アレルギー性鼻炎症状の重症度分類」、又は「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」等による、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、目のかゆみ、涙目等、個別の評価指標がある。これらのトータルスコアで評価している研究、個別指標のスコアで評価している研究があるが、個別の評価指標でのみ有意差が付いた場合でも、トータルで「アレルギー反応を軽減」等と表示してよい。
- 日常生活の支障度としては、「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」等による、日常生活、戸外行動、社会生活、睡眠、身体、精神生活、総括的状态等、個別の評価指標がある。これらのトータルスコアで評価している研究、個別指標のスコアで評価している研究があるが、個別の評価指標でのみ有意差が付いた場合でも、トータルで「生活の質の低下を軽減」等と表示してよい。
- 鼻目症状と日常生活の支障度以外の指標としては、喉口症状や鼻喉症状、薬物使用スコア、鼻所見、免疫・炎症指標がある。これらはアレルギー性鼻炎症状を正確に反映する指標ではないので、機能性表示の評価指標にしない方がよい。
- 作用機序として免疫・炎症指標を表示できるかどうかについては、「IgE が下がる」、「サイトカインが下がる」等と表示されていても消費者にはよく分からない。
- 鼻目症状や日常生活の支障度で効果が見られていて、その上で免疫・炎症指標が良くなっているということであれば、メカニズム研究の指標としては、あってもよい。

摂取期間

- 摂取期間は2週間から半年以上まで様々なものがあるが、7～8週のものが多い。なお、花粉症の抗ヒスタミン薬だと2週間で見ているものが多い。
- 生活習慣病関係の特定保健用食品では12週間が目安となっているが、それにこだわる必要もない。
- 通年性と季節性では摂取期間が異なるので、特に設定しなくてよい。

対象被験者

- アレルギー性鼻炎のタイプには、通年性と季節性がある。それぞれ原因となるアレルゲンがあるが、免疫療法と違って、アレルギー性鼻炎に対して効果を示す食品があったとしても、それは特定のアレルゲンによって引き起こされるアレルギー性鼻炎だけに効果があるわけではなく、通年性と季節性を分けて考える必要はない。

被験者数

- 被験者数は、10例程度から数100例を対象としたものがある。エフェクトサイズにも影響を受けるだろうが、有意差が付けば被験者数にこだわらなくてもよい。
- 機能性表示食品の他の領域でも、被験者数が決められているということはない。

試験期間中で有意差が付くポイント

- 通常の臨床試験では、最終ポイントの有意差で効果を判定することが多い。一方、アレルギー性鼻炎の臨床試験では、特に季節性アレルギーの場合、花粉の飛散量等の要因により、最終ポイントでの効果判定が難しい場合がある。試験期間の設定や年度間の変動により、花粉が飛散する時期が最終ポイントに来ない場合がある。
- 調査結果では、5研究は途中週のみで有意差が付いている。これらの研究では、有意差が付いたポイントは、花粉飛散の初期やピーク時にきている。
- 臨床的には、花粉の時期を通じて、ずっと食品が効き続けるのは、実質的には難しい。抗ヒスタミン薬でさえピークを過ぎるとプラセボとあまり変わらなくなったりする。途中週で評価できれば十分だと考える。

カ. 検討結果

試験方法

RCT で単盲検以上とした。

評価指標

評価指標は、「鼻目症状」及び「日常生活の支障度」とした。各評価指標の評価方法は、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」に記載された「アレルギー性鼻炎症状の重症度分類」、「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票」、又はそれに類似した海外の指標や妥当性が検証されたものを使用することとした。なお、一部の指標でも効果が確認できれば、データとして使用できることとした。

摂取期間

設定しないこととした。

対象被験者

健常域者、又は健常域者及び軽症域者とする事とした。

被験者数

設定しないこととした。

試験期間中で有意差が付くポイント

アレルゲンの飛散量と試験結果について適切に考察されていれば、一部の測定ポイントのみで有意差が付いた場合でも、データとして使用できることとした。

(6) 機能性の確認方法

ア. 調査方法

「(5) 試験方法等」と同じ。

イ. 調査結果

「(5) 試験方法等」と同じ。

ウ. 検討方法

食品を用いた臨床試験論文の内容等を踏まえ、機能性の確認方法を検討することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 健常域者と軽症域者のデータをどのように取り扱うのが適切か。

オ. 検討内容

事務局での調査結果を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 表 14 で示された、「試験期間中は薬物非使用」列に入るデータは健常域者だけの試験なので、そのまま有意差検定をすることで問題ない。「試験期間中は薬物非使用と薬物時々使用が混在（薬物摂取を許可）」列に入るデータは健常域者と軽症域者が混在しているので、それらをトータルで有意差検定 ($p < 0.05$) すればよい。この領域の研究では、健常域者と軽症域者のそれぞれで層別解析をすることはないので、層別解析を設定する必要はない。

カ. 検討結果

健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は 5 % とした。

2-4 尿酸ワーキング・グループの実施

尿酸 WG の概略は以下のとおり。



(1) 検討項目

検討項目は以下のとおり。なお、検討に必要な情報は事務局で調査・整理し、WGで提示した。

- 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係
→ (2) に記載
- 適切な保健の用途の領域 → (3) に記載
- 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 → (4) に記載
- 試験方法等 → (5) に記載
- 機能性の確認方法 → (6) に記載

(2) 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係

ア. 調査方法

国民の健康実態に関しては、厚生労働省が公表している国民健康・栄養調査に記載されている「血清尿酸値の分布」を参考にし、機能性表示食品に対する消費者のニーズに関しては、インターネット検索にて、参考となり得る情報を調査することとした。

イ. 調査結果

国民健康・栄養調査の内容を確認したところ、血清尿酸値に関する結果が公表されていたのは平成 22 年以降であったことから、平成 22 年から平成 27 年までの結果を参考にした。なお、平成 24 年の結果には血清尿酸値に関する結果が記載されておらず、また、平成 28 年以降の結果は公表されていなかった。そこで、平成 22 年、23 年、25 年、26 年、27 年の平均値及び分布を、男女ごと・年齢ごとにまとめた（表 21）。その結果、男性の平均値は 5.8～5.9mg/dL で、女性の平均値は 4.4～4.5mg/dL であった。また、厚生労働省が公表している人口動態調査を基に、血清尿酸値が 7.0mg/dL 以上に該当する者の割合を算出したところ、約 1000 万人であった（平成 22 年：990 万人、平成 23 年：1042 万人、平成 25 年：894 万人、平成 26 年：964 万人、平成 27 年：1067 万人）。

表 21 性・年代別の血清尿酸値

平成22年男性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上	平成22年女性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上
全体	5.8	18.0	12.5	3.9	1.2	0.4	全体	4.4	1.7	1.4	0.3	0.0	0.0
20～29歳	6.1	22.7	14.7	5.3	2.7	0.0	20～29歳	4.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30～39歳	6.0	20.9	16.0	4.3	0.6	0.0	30～39歳	4.0	0.9	0.9	0.0	0.0	0.0
40～49歳	6.1	26.8	18.3	5.1	3.4	0.0	40～49歳	4.0	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0
50～59歳	5.8	14.7	11.2	2.7	0.8	0.0	50～59歳	4.4	1.5	1.0	0.5	0.0	0.0
60～69歳	5.8	16.6	10.6	4.5	0.6	0.9	60～69歳	4.5	1.7	1.2	0.5	0.0	0.0
70歳以上	5.7	16.1	11.4	3.0	1.1	0.6	70歳以上	4.6	3.3	2.8	0.3	0.2	0.0

平成23年男性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上	平成23年女性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上
全体	5.8	18.3	13.2	4.3	0.6	0.2	全体	4.5	2.4	1.8	0.4	0.2	0.0
20～29歳	5.9	19.2	16.4	1.4	1.4	0.0	20～29歳	4.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30～39歳	6.2	23.8	15.5	6.6	0.6	1.1	30～39歳	4.0	0.7	0.4	0.0	0.4	0.0
40～49歳	6.0	22.1	16.9	5.2	0.0	0.0	40～49歳	4.1	1.1	0.7	0.4	0.0	0.0
50～59歳	6.0	18.1	10.7	5.6	1.4	0.5	50～59歳	4.5	1.5	1.5	0.0	0.0	0.0
60～69歳	5.8	16.6	12.1	4.2	0.3	0.0	60～69歳	4.6	2.0	1.6	0.2	0.2	0.0
70歳以上	5.6	16.3	12.6	3.1	0.6	0.0	70歳以上	4.7	5.0	3.7	1.0	0.3	0.0

平成25年男性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上	平成25年女性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上
全体	5.8	15.8	11.6	3.4	0.8	0.0	全体	4.4	2.0	1.3	0.5	0.2	0.0
20～29歳	5.6	9.9	4.4	5.5	0.0	0.0	20～29歳	4.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30～39歳	5.8	13.8	9.2	4.6	0.0	0.0	30～39歳	4.0	0.5	0.0	0.5	0.0	0.0
40～49歳	6.0	19.8	16.3	3.5	0.0	0.0	40～49歳	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
50～59歳	5.9	21.7	13.9	6.7	1.1	0.0	50～59歳	4.3	0.4	0.4	0.0	0.0	0.0
60～69歳	5.7	15.6	11.8	2.2	1.6	0.0	60～69歳	4.7	3.2	1.8	1.0	0.4	0.0
70歳以上	5.7	14.3	11.3	2.4	0.6	0.0	70歳以上	4.7	3.3	2.6	0.5	0.2	0.0

平成26年男性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上	平成26年女性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上
全体	5.8	16.9	12.0	3.7	0.9	0.3	全体	4.5	2.3	1.6	0.5	0.1	0.1
20～29歳	6.1	26.9	19.2	5.8	0.0	1.9	20～29歳	4.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30～39歳	6.1	20.3	12.0	7.4	0.0	0.9	30～39歳	4.1	1.9	1.4	0.5	0.0	0.0
40～49歳	6.0	22.4	16.8	3.1	1.9	0.6	40～49歳	4.1	1.4	0.7	0.7	0.0	0.0
50～59歳	5.8	18.8	13.7	3.7	0.9	0.5	50～59歳	4.5	0.9	0.6	0.3	0.0	0.0
60～69歳	5.8	15.7	11.0	3.3	1.2	0.2	60～69歳	4.6	2.2	2.0	0.0	0.0	0.2
70歳以上	5.6	13.6	9.9	3.1	0.6	0.0	70歳以上	4.8	4.6	2.7	1.2	0.5	0.2

平成27年男性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上	平成27年女性	平均値	7.0以上	7.0～7.9	8.0～8.9	9.0～9.9	10.0以上
全体	5.9	18.6	12.8	4.4	0.9	0.5	全体	4.5	2.6	2.2	0.2	0.2	0.0
20～29歳	6.1	21.1	17.5	1.8	0.0	1.8	20～29歳	4.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30～39歳	6.1	25.4	16.7	6.1	2.6	0.0	30～39歳	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
40～49歳	6.0	19.7	10.5	8.5	0.7	0.0	40～49歳	4.2	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
50～59歳	5.9	20.6	15.8	3.6	1.2	0.0	50～59歳	4.6	3.3	2.3	0.3	0.7	0.0
60～69歳	5.9	18.3	13.6	3.4	0.5	0.8	60～69歳	4.7	2.6	2.2	0.2	0.2	0.0
70歳以上	5.8	15.9	10.3	4.1	0.9	0.6	70歳以上	4.9	5.2	4.6	0.4	0.2	0.0

(mg/dL) (%) (%) (%) (%) (%) (mg/dL) (%) (%) (%) (%) (%)

消費者のニーズに関しては、株式会社日本能率協会総合研究所が公表している「健康診断における尿酸値に対する意識・行動実態調査」を参考にした (<http://www.jmar.biz/report/2016/06/06.html>)。本調査には、全国の20歳～69歳の男女1,000人に対し、2016年5月18日から5月22日の間に行ったインターネット調査の結果が記載されていた。健康診断で測定する指標について認知の程度を尋ねたところ、認知の割合は「血圧」が95.4%で最も高く、次いで「血糖値」(90.1%)、「血液」(87.8%)、「脂質」(87.5%)、「BMI」(86.6%)、「尿酸値」(85.4%)と続いた。また、「尿酸値」を認知していた者に、尿酸値を気にしているか尋ねたところ、「気にしている」と答えた者が5.5%、「やや気にしている」と答えた者が14.2%、それら合計が19.7%であった。さらに、「尿酸値」を認知していた者に、尿酸値をコントロールする対策として効果がありそうだと思うものを尋ねたところ、「生活習慣に気を付ける」(30.1%)、「軽めの運動をする」(24.8%)、「食事のプリン

体量に気を付ける」(23.4%)、「栄養バランスの良い食事をする」(22.0%)の順であった。

ウ. 検討方法

候補となる対象疾患における国民の健康実態と消費者ニーズを確認することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 機能性表示食品としての必要性はあるか。

オ. 検討内容

事務局での調査結果を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 他の生活習慣病の指標(血圧、血糖値等)と比べると、尿酸の認知度は高くないが、三十数年前に実施した痛風患者へのアンケート結果と比べると高くなってきている。

カ. 検討結果

尿酸値に関する健康実態と消費者ニーズが確認された。

(3) 適切な保健の用途の領域

ア. 調査方法

第1回・第2回検討会では、対象疾患を高尿酸血症としたため、高尿酸血症に関する学会等の診断基準を調査することとした。

イ. 調査結果

日本痛風・核酸代謝学会が公開している「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版」に記載されている「高尿酸血症の治療指針」(図8)と日本人間ドック学会が公表している「基本検査項目 判定区分」(表22)を参考にした。いずれの基準においても評価指標は血清尿酸値が採用されていた。

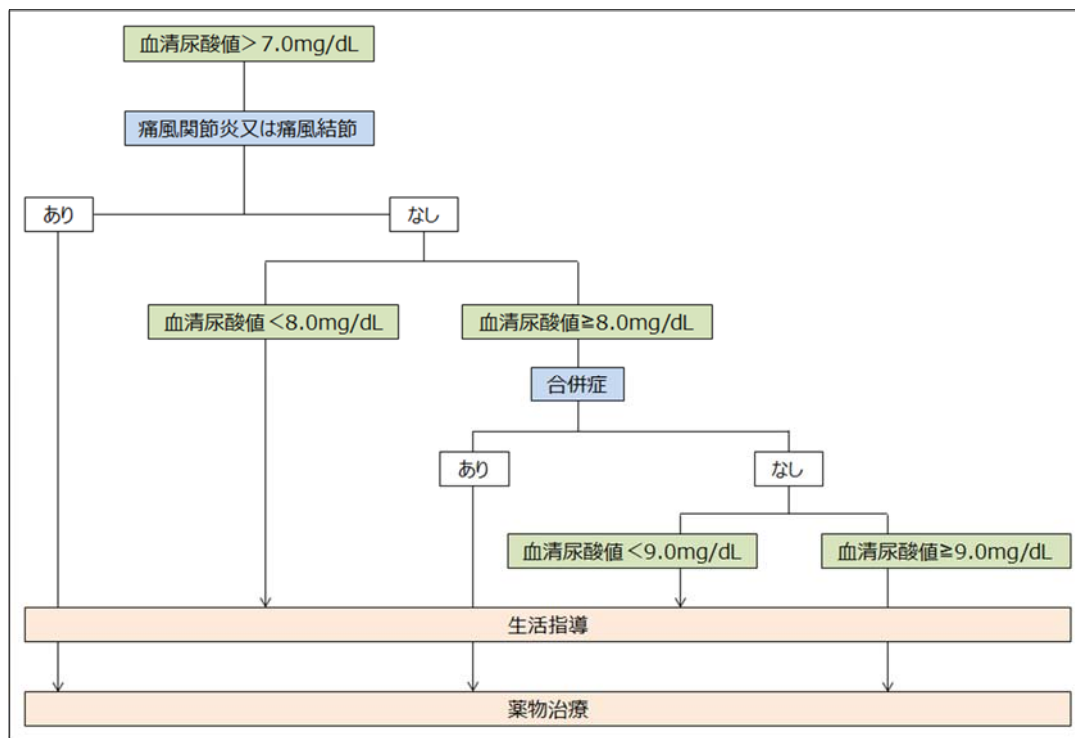


図8 高尿酸血症の治療指針（高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 一部改変）

表 22 基本検査項目 判定区分（日本人間ドック学会 一部改変）

項目	A 異常なし	B 軽度異常	C 要経過観察 (生活改善・再検査)	D 要医療 D1 要治療・D2 要精検
尿酸 (mg/dL)	2.1～7.0	7.1～7.9	2.0 以下 8.0～8.9	9.0 以上

ウ. 検討方法

対象疾患の特徴や診断基準等を踏まえ、適切な保健の用途の領域を検討することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 中長期的な血清尿酸値及び食後の血清尿酸値の上昇に関する用途の2つが適切か。

オ. 検討内容

日本痛風・核酸代謝学会が公開している「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版」と日本人間ドック学会が公表している「基本検査項目 判定区分」の内容及び事務局が提示した案（表 23）を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 低尿酸血症は腎臓の尿酸トランスポーター異常が原因で起こる特殊な病態であり、そこに対して尿酸値を上げるとするのは適切でない。
- ・ 高尿酸血症（尿路結石）は高尿酸血症と病態が異なり、また、尿中尿酸排泄量の測定が必要になることから、本事業では対象としないのがよい。
- ・ 食後の血清尿酸値の上昇幅が大きくなってくると高尿酸血症に移行していく、あるいは高尿酸血症になると食後の血清尿酸値が上昇しやすくなる、といった知見は、現状ではない。
- ・ 血清尿酸値の上昇を評価する際にはプリン体食を負荷するが、糖負荷試験のように定義された方法はないため、各研究の試験方法は同一でない。また、プリン体の種類によっても血清尿酸値の上がり方は異なることが知られている。

表 23 保健の用途の領域（事務局案）

項目	事務局案
保健の用途の領域	・中長期的な血清尿酸値 ・食後の血清尿酸値の上昇
具体的な保健の用途	・高めの尿酸値を低下させる ・食後尿酸値の上昇を抑える

カ. 検討結果

「中長期的な血清尿酸値」及び「食後の血清尿酸値の上昇」とすることとした。

（４）健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分

ア. 調査方法

第１回・第２回検討会では、診断基準等で軽症域が設定されていないことから、新たに本事業で軽症域を設定することとしたため、学会等の診断基準を調査することとした。

イ. 調査結果

日本痛風・核酸代謝学会が公開している「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第２版」に記載されている「高尿酸血症の治療方針」（図８）と日本人間ドック学会が公表している「基本検査項目 判定区分」（表２２）を参考にした。これら診断基準では、いずれも健常域と疾病域の区分が定義されており、血清尿酸値が 7.0mg/dL を超えるものが疾病域に該当するとされていた。しかしながら、いずれの診断基準においても、軽症域は設定されていなかった。

ウ. 検討方法

対象疾患の特徴や診断基準等を踏まえ、健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分を検討することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 軽症域者の上限として設定される血清尿酸値はいくつが適切か。

オ. 検討内容

診断基準の内容を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版」が 7.0、8.0、9.0mg/dL で区分された経緯は、疫学研究や観察研究の結果と尿酸の溶解度（37 度でナトリウム濃度が 140mM の際の溶解度が 6.8mg/dL）が根拠となっている。
- ・ 「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版」では、8.0mg/dL 以上になると、場合によっては薬物治療を考慮することになっている。
- ・ 人間ドック学会の基準は、4つの区分に分けられているが、各区分の該当者数を踏まえて基準値が決められていることもあり、日本痛風・核酸代謝学会のガイドラインを優先して考慮する方がよい。
- ・ 疫学研究や観察研究では 7.0mg/dL 以上、あるいは 8.0mg/dL 以上になると、心血管イベントの発症率が高くなることが分かっており、尿酸値の上昇に応じて疾病が進行していると考えてよい。つまり 7.9mg/dL 未満と比較して、8.0mg/dL 以上では重症度が高いといえる。

カ. 検討結果

「血清尿酸値が 7.0mg/dL 以下の者」を健常域者、「血清尿酸値が 7.1～7.9mg/dL の者」を軽症域者とする事とした。

（5）試験方法等

ア. 調査方法

食品を用いた臨床試験論文を調査することとした。なお、機能性表示食品において準拠することとしている留意事項に示された特定保健用食品の試験方法では、群間比較による肯定的な結果が必要とされていることから、群間比較で評価された論文が 1 報以上ある食品素材の論文を調査することとした。

イ. 調査結果

JDreamⅢ、医中誌 Web、PubMed を用いて臨床試験論文の検索を実施し、9 素材

(アンセリン、アンペロプシン含有藤茶エキス及びキトサン、*Lactobacillus gasseri* PA-3、発酵大麦、菊花、キトサン、リンゴ、ミロバラン、ターミナリアベリリカ)、16 論文を抽出した。各論文の内容を精査し、試験条件をまとめた(表 24)。また、対象被験者の試験開始時の血清尿酸値を図 9 にまとめた。さらに、プリン体負荷試験が実施された 5 報に関する情報を表 25 に、後観察期間が設定された 5 報に関する情報を表 26 にまとめた。

表 24 臨床試験論文における試験条件

項目		試験条件
試験方法		・無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験：12 報 ・無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー群間比較試験：3 報 ・単盲検単群試験：1 報 ※継続摂取後の尿酸値：13 報、プリン体負荷後の尿酸値上昇：3 報
評価指標		・血清尿酸値：16 報
摂取期間		・12 週間：5 報 ・単回：2 報 (60・120・180・240 分後、6 時間後) ・8 週間：4 報 ・4 日間：1 報 (30・60・90・150 分後) ・4 週間：3 報 ・24 週間：1 報
対象被験者	血清尿酸値	・健常域者+疾病者：11 報 【上限】7.9mg/dL：3 報 8.0mg/dL、上限なし：各 2 報 7.8、8.9、9.0、12.0mg/dL：各 1 報 ・健常域者のみ：5 報
	性別	・男性のみ：10 報 ・男女：6 報 (うち、性差を比較した論文：2 報)
被験者数		・9~111 例 (平均：48.6 例)
機能性の確認方法		・全体での解析のみ：12 報 ・全体での解析+層別解析：4 報

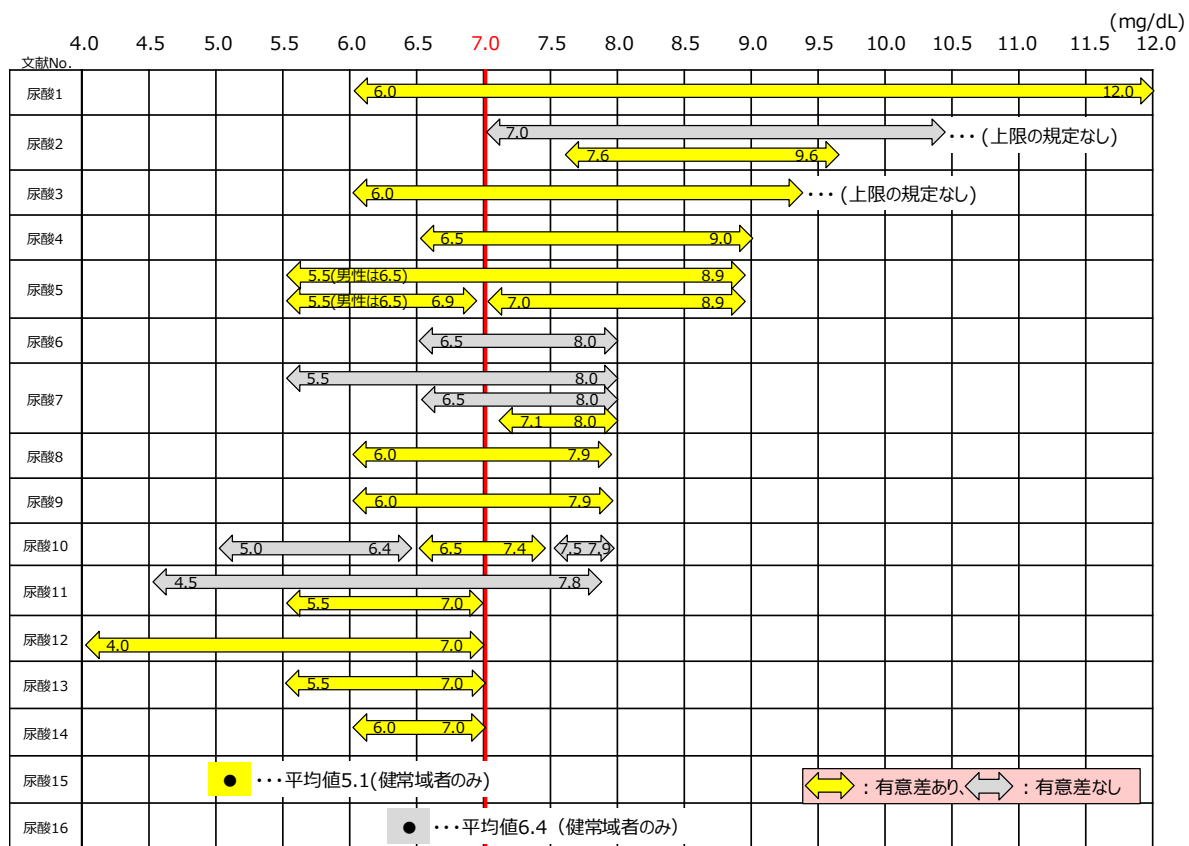


図9 臨床試験論文における対象被験者の試験開始時の血清尿酸値

表 25 プリン体負荷試験が実施された臨床試験論文における試験条件及び尿酸値

対象被験者 (尿酸値)	プリン体		尿酸値上昇 (ピーク時間)
	総量	内訳	
5.5~7.0mg/dL	3,500mg	・5'-リボヌクレオチド二ナトリウム (食品添加物※) 3,500mg (※ イノシン酸ナトリウム、グアニル酸ナトリウムの混合物)	+ 2.2mg/dL (負荷 120 分後)
4.5~7.8mg/dL	3,250mg	・5'-グアニル酸二ナトリウム 1,620mg ・5'-イノシン酸ナトリウム 1,630mg	+ 2.3mg/dL (負荷 120 分後)
5.5~8.0mg/dL	3,250mg	・5'-グアニル酸二ナトリウム 1,120mg ・アデノシン-5'-リン酸 1,000mg ・5'-イノシン酸二ナトリウム 1,130mg	+ 2.5mg/dL (負荷 120 分後)
規定なし (健康域者)	500mg	・アデニル酸、グアニル酸二ナトリウム、イノシン酸二ナトリウム の等量混合物	※1 ポイントしか測定しておらず、ピーク時間不明
4.0~7.0mg/dL	498mg	・アデノシン-5'-リン酸、5'-イノシン酸二ナトリウム、 5'-グアニル酸二ナトリウムの混合物	+ 1.1mg/dL (負荷 60 分後)

表 26 後観察期間が設定されている臨床試験論文における試験条件及び尿酸値

項目	報数の内訳
後観察期間	2 週間： 2 報（摂取期間はいずれも 4 週間） 4 週間： 3 報（摂取期間はいずれも 12 週間）
尿酸値の変化	増加： 4 報 減少： 1 報（後観察期間の直前と比較して）

ウ. 検討方法

食品を用いた臨床試験論文の内容等を踏まえ、試験方法等（試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者、被験者数）を検討することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 「特定保健用食品の臨床試験に関する留意事項」から変更することが適切な項目は何か。

オ. 検討内容

臨床試験論文 16 報の原著論文及び事務局でまとめた試験条件（表 24）を基に討議され、下記の意見が出た。

試験方法

- ・ 16 報の論文のうち、RCT が 15 報あることから、RCT は必要である。
- ・ 並行群間比較試験とクロスオーバー比較試験のどちらでも評価は可能である。
- ・ 中長期的な評価では、クロスオーバー比較試験にすると試験期間が長期になってしまい、季節性等の要因が加わってくる可能性もあるため、並行群間比較試験の方が好ましい。
- ・ 食後の上昇に関する評価では、並行群間比較試験よりクロスオーバー比較試験の方がデータのばらつきが小さくなるため、クロスオーバー比較試験の方が好ましい。
- ・ 食後の上昇に関する評価では、被験者の安全性は各試験の倫理委員会等で十分に確認される必要があるが、尿酸値が過度に上昇する条件は避けた方がよい。プリン体負荷試験が実施されている論文 5 報では 1.1～2.5mg/dL 上昇しているが、被験者に軽症域者を含める場合は、尿酸値の上昇は 1.0mg/dL 程度が好ましい。

評価指標

- ・ 特定保健用食品でも食後の血糖値等では AUC が使用されているため、尿酸値に関しても、食後の上昇に関する評価では AUC を加えた方がよい。

摂取期間

- ・ 特定保健用食品では、12 週間の摂取期間と 4 週間の後観察期間が目安とされているが、尿酸領域の臨床論文でも、4 週間や 8 週間の試験よりも 12 週間の試験の方で有意差が付いている試験が多いことから、摂取期間は 12 週間が望ましい。また、後観察期間が設定されている論文 5 報のうち 4 報で後観察期間において尿酸値が増加していることから、後観察期間を設定する意義はあると考えられる。また、摂取期間が 12 週間の論文 3 報では、全て後観察期間が 4 週間に設定されていることから、後観察期間は 4 週間が望ましい。

対象被験者

- ・ 疾病者(血清尿酸値が 7.0mg/dL を超える者)が含まれる論文では、上限値が 7.9mg/dL 又は 8.0mg/dL のものが多かったので、この辺りまでを含めるのがよい。
- ・ 被験者の性別に関しては、16 報の論文のうち 10 報が男性のみの試験であり、尿酸値が高めの人を集めてくると、男性のみになるケースが多い。

被験者数

- ・ 通常は、予備試験の結果等を基に被験者数を設定することが多い。
- ・ 少数例であっても有意差が付いていれば効果があると考えてよい。

カ. 検討結果

- ・ 中長期的な血清尿酸値

試験方法

無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験又は無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー群間比較試験とすることとした。

評価指標

血清尿酸値とすることとした。

摂取期間

原則として 12 週間とし、4 週間の後観察期間も設定することとした。
なお、機能性関与成分の特性に応じて、科学的合理性が担保された別の試験方法を用いることもできることとした。

対象被験者

健常域者、又は、健常域者及び軽症域者とする事とした。

被験者数

設定しないこととした。

・ 食後の血清尿酸値の上昇

試験方法

無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー群間比較試験又は無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験とすることとした。なお、血清尿酸値の過度な上昇を避けるために、1.0mg/dL 程度の上昇を目安に、負荷食を設定することが望ましい。

評価指標

血清尿酸値及び AUC とすることとした。

摂取期間

負荷食と共に 1 回摂取、又は継続摂取後、負荷食と共に 1 回摂取することとした。なお、血清尿酸値の測定ポイントは、摂取前及び摂取後の推移が評価できる適切なポイントとすることとした。

対象被験者

健常域者、又は、健常域者及び軽症域者とする事とした。

被験者数

設定しないこととした。

(6) 機能性の確認方法

ア. 調査方法

「(5) 試験方法等」と同じ。

イ. 調査結果

「（５）試験方法等」と同じ。

ウ. 検討方法

食品を用いた臨床試験論文の内容等を踏まえ、機能性の確認方法を検討することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 健常域者でのデータをどのように取り扱うのが適切か。

オ. 検討内容

食品を用いた臨床試験論文の内容及び事務局が提示した、候補となる機能性の確認方法案（図４：再掲）を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 研究レビューでの評価を想定すると、文献数がある程度あった方が好ましく、パターン②（全被験者での評価）がよい。
- ・ これまでの論文だけを考えるとパターン②でよいが、今後の研究を考えると、パターン⑤（全被験者での評価と健常域者での層別解析）という考えもある。
- ・ 健常域者での効果を確認することには、機能性評価の観点だけでなく、健常域者での健康影響を把握するという目的も含まれている。
- ・ 被験者の中には必ず健常域者を入れなければならないが、健常域者と比較して軽症域者が極端に多い場合は不適切である。
- ・ 健常域者の中で高めの方（例えば 6.5～7.0mg/dL）ではある程度効果があつてほしいという期待もある。有意差（ $p<0.05$ ）は必要ではないが、傾向（ $p<0.1$ ）くらいは求める形にしてもよい。

候補		境界域者を含む健常域者	軽症域者	備考
軽症域者のデータを使用しない	パターン①	←→		境界域者を含む健常域者での評価が必要
	パターン②	←→	←→	被験者全体での評価が必要
軽症域者のデータを使用する	層別解析なし	パターン③	←→	軽症域者での評価が必要
	層別解析あり	パターン④	←→	被験者全体及び軽症域者での評価が必要
		パターン⑤	←→	被験者全体及び境界域者を含む健常域者での評価が必要
		パターン⑥	←→	被験者全体及び各層での評価が必要

図4 機能性の確認方法（再掲）

カ. 検討結果

健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は5%とすることとした。ただし、健常域者と軽症域者で効果を確認する場合は、健常域者のみでの層別解析を行い、その際の有意水準は10%とすることとした。

キ. 課題

健常域者でのデータの取扱いに関しては、健常域者のみでの層別解析における有意水準や健常域者の割合等も含めて、改めて検討会で検討されることとなった。

2-5 認知機能ワーキング・グループの実施

認知機能 WG の概略は以下のとおり。



(1) 検討項目

検討項目は以下のとおり。なお、検討に必要な情報は事務局で調査・整理し、WGで提示した。

- 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係 → (2)に記載

- ・適切な保健の用途の領域 → (3) に記載
- ・健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 → (4) に記載
- ・試験方法等 → (5) に記載
- ・機能性の確認方法 → (6) に記載
- ・認知機能以外の領域における疾病者データの取扱い → (7) に記載

(2) 国民の健康実態と機能性表示食品に対する消費者のニーズとの関係

ア. 調査方法

国民の健康実態については、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」に記載の情報及び厚生労働省が公表している調査報告を参考にすることとした。また消費者のニーズについては、機能性表示食品の届出数推移及び「H・B フーズマーケティング便覧 2018 -総括編-」に記載の調査結果を参考にすることとした。

イ. 調査結果

国民の健康実態については、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」に記載されている「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」の調査結果（2013 年厚生労働省公表）及び「若年性認知症の実態等に関する調査結果の概要及び厚生労働省の若年性認知症対策について」（2009 年厚生労働省公表）の調査結果を採用した。また、消費者ニーズについては、公益財団法人日本健康・栄養食品協会が独自にまとめた機能性表示食品の届出数推移に関するデータ（図 10）及び「H・B フーズマーケティング便覧 2018 -総括編-」に記載の健康食品市場の将来予測を採用した。

2013 年厚生労働省公表の調査では、2012 年の日本国内における 65 歳以上の高齢認知症患者は 462 万人、有病率は 15%とされており、多くの高齢者が認知症を患っていることを示す結果であった。さらに、久山町研究における調査では、2025 年には推定認知症患者が 675 万人、また、仮に糖尿病患者の増加が進めば 730 万人にも達すると予想されている。一方で、2009 年厚生労働省公表の調査では、65 歳以上の高齢層における認知症患者数と比較して少ないものの、18 歳から 64 歳における若年性認知症患者も約 4 万人存在するとされていた。また、同調査では、認知症を発症した方の介護家族に対する生活実態調査も行われており、若年性認知症発症後は 7 割の家庭で収入が減少しただけでなく、家族介護者の約 6 割が抑うつ状態にあり、症状を有する本人とその家族が抱える問題が明らかにされていた。

一方、健康食品市場においては、2015 年に開始した本制度における全届出約 1,500 件のうち約 1 割を占める 120 件程度が認知機能関連の機能を表示した食品であった（2018 年 5 月時点）。また、健康食品における脳機能改善市場の規

模は、2018 年には約 500 億円規模へと拡大すると予想されており、将来的にも市場規模の拡大が見込まれていた（表 27）。

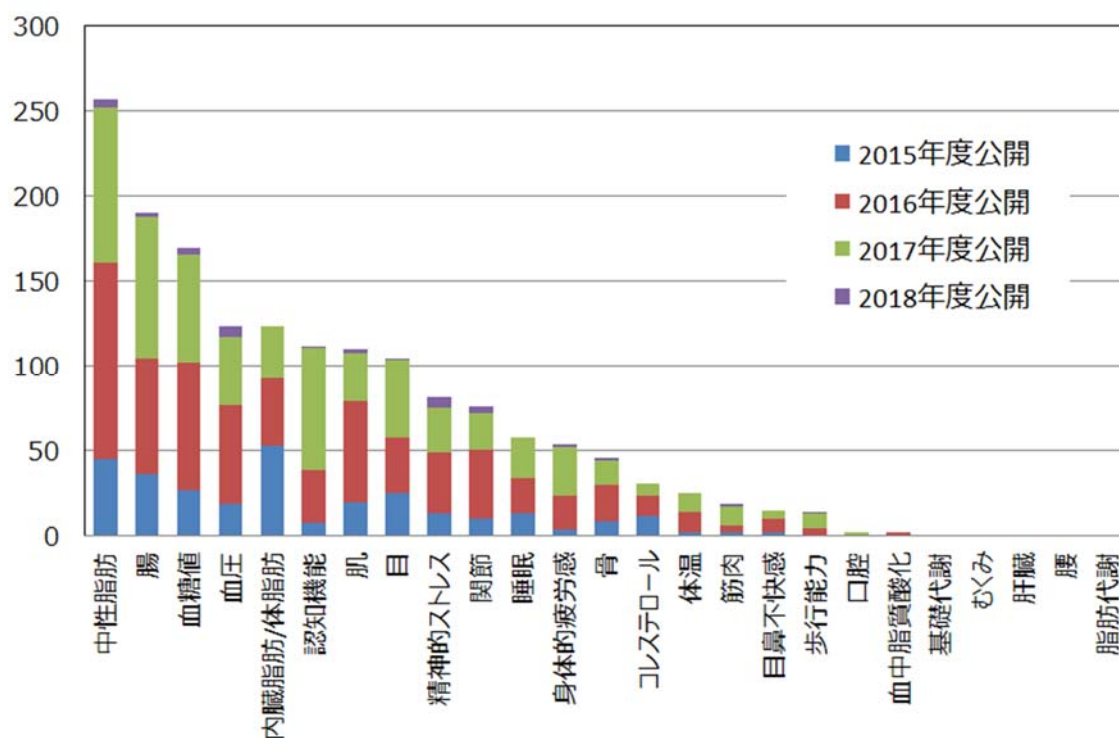


図 10 機能性表示食品における機能ごとの届出数推移（2018 年 5 月時点）

表 27 健康食品における脳機能改善市場の将来予測

年次	2015 年	2016 年	2017 年 (見込)	2018 年 (予測)	2019 年 (予測)	2020 年 (予測)	2021 年 (予測)	2022 年 (予測)
脳機能改善市場	37,900	42,300	45,000	47,040	48,750	50,450	52,200	54,000
対前年	—	111.6	106.4	104.5	103.6	103.5	103.5	103.4

単位：百万円、%

ウ. 検討方法

候補となる対象疾患における国民の健康実態と消費者ニーズを確認することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 機能性表示食品としての必要性はあるか。

オ. 検討内容

調査結果が確認され、認知機能に関する健康実態及び機能性表示食品の必要性について理解が得られた。

カ. 検討結果

認知機能に関する健康実態と機能性表示食品の必要性が確認されたが、認知機能領域に対する消費者ニーズを裏付ける直接的なデータは得られなかった。

(3) 適切な保健の用途の領域

ア. 調査方法

「認知症疾患診療ガイドライン 2017」に記載された診断基準や評価指標の情報及び「基礎からわかる軽度認知障害（MCI）」（医学書院）に記載された評価指標の情報を参考にとすることとした。

イ. 調査結果

「認知症疾患診療ガイドライン 2017」及び「基礎からわかる軽度認知障害（MCI）」に複数の診断基準の記載があった。認知症の診断基準として3つの基準「ICD-10」、「NIA-AA」、「DSM-5」が挙げられていた。また、MCIの診断基準としては「Petersenの基準」を始めとして「DSM-5」、「ICD-10」、「NIA-AA」、「CDR」、「International Working Group-2の基準」等が挙げられていた（表28）。

これらの診断基準では、仕事や日常生活における障害の有無のほか、評価指標として認知機能の障害の有無が挙げられていた。認知機能は多くの機能の総称であり、その一部として記憶機能や注意機能、遂行機能、言語機能、計算機能、視空間認知機能等が挙げられていた。また、これらの機能を評価する検査法としてはミニメンタルステート検査（Mini Mental State Examination：MMSE）を始めとして多岐にわたる検査法が紹介されていた。

表 28 認知症及び MCI の診断基準例

【認知症の診断基準例】 DSM- 5 による認知症の診断基準（2013 年） A. 1 つ以上の認知領域（複雑性注意、遂行機能、学習及び記憶、言語、知覚-運動、社会的認知）において、以前の行為水準から有意な認知の低下があるという証拠が以下に基づいている （１）本人、本人をよく知る情報提供者、又は臨床家による、有意な認知機能の低下があったという概念 （２）標準化された神経心理学的検査によって、それがなければ他の定量化された臨床的評価によって記録された、実質的な認知行為の障害 B. 毎日の活動において、認知欠損が自立を阻害する（すなわち、最低限、請求書を支払う、内服薬を管理するなどの、複雑な手段の日常生活動作に援助を必要とする。）。 C. その認知欠損は、せん妄の状況でのみ起こるものではない。 D. その認知 E. 欠損は、他の精神疾患によってうまく説明されない（例：うつ病、統合失調症）。
【MCI の診断基準例】 Petersen の基準（2011 年） 記憶障害を中心とする概念で構成され、記憶障害の訴えがあり年齢・教育年数を制御した記憶テストの得点が低い者の認知症でない状態を指す。 ・ 以前と比較して認知機能の低下がある。これは本人、情報提供者、熟練した臨床医のいずれかによって指摘されうる。 ・ 記憶、遂行、注意、言語、視空間認知のうち 1 つ以上の認知機能領域における障害がある。 ・ 日常生活動作は自立している。昔よりも時間を要したり、非効率であったり、間違いが多くなったりする場合もある。 ・ 認知症ではない。

ウ. 検討方法

対象疾患の特徴や診断基準等を踏まえ、適切な保健の用途の領域を検討するため、具体的な保健の用途の例についても検討することとした。

エ. 主な論点

適切な保健の用途の領域

- ◆ 保健の用途の領域に「認知症」という疾病名を使用することは適切か。
- ◆ 年齢により区別する必要があるか。

具体的な保健の用途例

- ◆ 認知機能を個別の機能で表示する必要があるか。
- ◆ 認知機能に伴い変化する生活の質等を表示することは適切か。

オ. 検討内容

適切な保健の用途の領域と具体的な保健の用途例について、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」及び「基礎からわかる軽度認知障害（MCI）」に記載のあった診断基準及び文献情報を基に、事務局が提示した案（表 29）について討議さ

れ、下記の意見が出た。

表 29 事務局案（保健の用途の領域）

適切な保健の用途の領域							
「認知症」							
具体的な保健の用途例							
➤ 【認知機能】 の維持、向上、改善等 <table border="1" data-bbox="450 640 1283 777"> <tr> <td data-bbox="472 651 619 707">[認知機能] 記載例)</td><td data-bbox="660 678 836 763"> ・記憶機能 ・遂行、実行機能 ・注意機能 </td><td data-bbox="874 678 983 763"> ・言語機能 ・計算機能 ・知能 </td><td data-bbox="1024 678 1248 763"> ・社会的認知機能 ・視空間認知機能 ・複合的認知機能 等 </td></tr> </table>				[認知機能] 記載例)	・記憶機能 ・遂行、実行機能 ・注意機能	・言語機能 ・計算機能 ・知能	・社会的認知機能 ・視空間認知機能 ・複合的認知機能 等
[認知機能] 記載例)	・記憶機能 ・遂行、実行機能 ・注意機能	・言語機能 ・計算機能 ・知能	・社会的認知機能 ・視空間認知機能 ・複合的認知機能 等				
➤ 認知機能の変化に伴う 日常生活動作 の維持、改善等 ➤ 認知機能の変化に伴う 行動・心理症状 の軽減、改善等 ➤ 認知機能の変化に伴う 生活の質 の維持、改善等							

適切な保健の用途の領域

- ◆ 保健の用途の領域に「認知症」という疾病名を使用することは適切か。
 - ・ 保健の用途の領域に「認知症」という疾病の名称を使用するのは、疾病域の方も対象に含まれると誤解を招く可能性がある。
- ◆ 年齢により区別する必要があるか。
 - ・ 若年層で生じる認知機能の低下は一過的なストレスや精神疾患等が原因となって引き起こされることも多い。
 - ・ 若年層と中高齢層以降における認知機能の低下は原因が異なることがあるため、若年層と中高齢層の試験は区別して考える必要がある。

具体的な保健の用途例

- ◆ 認知機能を個別の機能で表示する必要があるか。
 - ・ 認知機能は、記憶機能や遂行機能を始めとして多くの分類が存在するため、認知機能という言葉でひとくくりにしてしまうことは問題がある。食品を利用する消費者にその食品が有する機能を正しく理解してもらう、消費者が悩んでいる用途で利用してもらうためにも、「認知機能」という言葉を科学的根拠に基づいて、分かりやすい表現、具体的な表現にすることが望ましい。

- ◆ 認知機能に伴い変化する生活の質等を表示することは適切か。
 - ・ 日常生活動作や行動・心理症状が低下、障害された状態は認知症を発症した状態であり、MCI までを対象とした用途としては適さない。
 - ・ QOL だけで認知機能の評価をすることは難しい。客観的な評価により認知機能の変化を確認したうえで QOL を評価し、認知機能への効果と QOL を併記する形で用途を表現することが望ましい。

カ. 検討結果

「加齢に伴う認知機能低下」とすることとした。

- ・ 「認知機能」について
記憶機能、遂行・実行機能、注意機能等、科学的根拠に基づいて分かりやすく具体的な表記にすることとした。
- ・ 「生活の質」について
認知機能への効果と併記することとした。

キ. 課題

本事業では、現時点で入手可能な文献情報及び診療ガイドライン情報から具体的な保健の用途の表現を検討しており、本事業における検討結果以外にも適切な保健の用途の表現は存在する可能性がある。本事業における検討結果以外の用途を訴求する場合にも、保健の用途の範囲において科学的根拠に基づき適切に用途を示し、消費者に提供されることが望まれる。

(4) 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分

ア. 調査方法

「認知症疾患診療ガイドライン 2017」に記載された診断基準等の情報及び「基礎からわかる軽度認知障害（MCI）」に記載の情報を参考にする事とした。

イ. 調査結果

認知症の診断基準では「軽症域者」の定義は存在しないが、認知症発症後の重症度分類として軽度認知症、中等度認知症、重度認知症という 3 段階が設定されていた。一方、認知症発症に至る前駆段階として MCI という段階が示されていた（図 11）。



図 11 認知症疾患における重症度と発症前段階の模式図

ウ. 検討方法

対象疾患の特徴や診断基準等を踏まえ、健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分を検討することとした。

エ. 主な論点

- ◆ MCI を健常域とすることは適切か。
- ◆ MCI の者に対して機能性表示食品を提供することは適切か。

オ. 検討内容

MCI を健常域と捉えるか軽症域と捉えるか、その扱いについて、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」及び「基礎からわかる軽度認知障害（MCI）」に記載のあった MCI の特徴（表 30）や調査文献における判断基準（表 31）を参考に討議され、下記の意見が出た。

- ◆ MCI を健常域とすることは適切か。
 - ・ 複数存在する MCI の診断基準には「認知症ではない」という項目が共通して存在し、認知症を発症した状態ではないことが定義付けられている。一方で、MCI は認知症への移行も、健常な状態への回復もし得る不安定な状態であり、健常域者と軽症域者が混在する集団と考えることもできる。
 - ・ MCI は、アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症を発症する前の通過点であり、病理学的に進行性の疾患の MCI であれば、臨床的には境界域であるが、既に病気のプロセスが始まった状態であるとの考え方もある。
 - ・ 髄液マーカーやアミロイド PET 等により MCI の病理学的な検査が実施された例は調査した文献にはなかった。ただし、今後、アミロイド β 陽性の MCI 等は疾患として扱われるようになる可能性もある。
 - ・ MCI が不可逆的な状態でなく、健常者に戻り得る状態であるのであれば、軽症域者ではないとも考えられる。
 - ・ Petersen の基準では MCI は認知症の前駆段階という概念であることから、MCI は健常者ではなく、境界域者とするべきではないか。
- ◆ MCI の者に対して機能性表示食品を提供することは適切か。
 - ・ 消費者のニーズを考えると、認知機能に対する機能性表示食品を摂取するのは、健常者よりも自覚的な物忘れを感じている人や MCI に

当たる人であると考えられ、摂取を望む人たちが摂取できるような形にするのがよい。

- ・ 認知症に対する治療薬は存在するが MCI の治療薬は存在せず、MCI レベルでは処方できる薬物がない。診療現場では、MCI の方々には生活習慣の管理以外の対処ができないのが実情である。
- ・ MCI を軽症域と捉えた場合、MCI の者が科学的根拠の乏しい食品等を摂取する可能性も高くなる。MCI を健常域（境界域を含む。）と捉え、科学的根拠が検証された食品という対処の選択肢を生み出すことは、MCI の本人だけでなく家族にとってもメリットになるとともに、適切な機能性表示食品の在り方にもつながると考えられる。

表 30 MCI の特徴

◆ MCI とは

認知症ではないが、**軽度な認知機能低下を有する状態**であり、**認知症の前駆段階**として捉えられ、認知機能が正常な高齢者と比較して認知症になる危険性が高い。
ただし、**MCI を有していても、その後正常へと回復を示すものも少なくない。**

「基礎からわかる軽度認知障害(MCI)」より一部抜粋

◆ MCI の認知症へのコンバート率とリバート率

MCI から認知症へのコンバージョンは専門医による追跡では 9.6%/年、地域研究では 4.9%/年とされた。**おおよそ 5～15%/年程度**がコンバージョンするという数字が正しいと考えられる。
軽度認知障害から正常へのリバージョンは 16～41%/年と幅が広い。

「認知症疾患 診療ガイドライン 2017」より一部抜粋

表 31 調査文献における MCI 判断基準

◆ MCI を含む集団を対象とした 6 研究における MCI 判断基準

- ・ Petersen の基準に従う（1 研究）
- ・ International Working Group on MCI の基準に従う（3 研究）
- ・ その他（2 研究）

その他①: Mild Cognitive Impairment を対象にしたとの記載はあるが、リクルート時の MCI の具体的な判断基準及び MCI をリクルートした旨の記載がない。

その他②: 下記 6 項目に全て当てはまるものを MCI とした。

- 1) 記憶障害があること
- 2) 全体的な認知機能が保持されていること
- 3) IADL で問題ないこと
- 4) 認知症でないこと
- 5) うつ病でないこと
- 6) 年齢的にみて認知機能に障害があること

カ. 検討結果

MCI の者は境界域者として捉え、健常者及び MCI の者を健常域者（境界域者を含む。）と区分し、軽症域は設定しないこととした。

キ. 課題

WG における検討では、MCI の者は健常域者（境界域者を含む。）に区分されることになった。しかし、MCI の者の中には健常者に近い者と軽症域者に近い者が混在しているとも考えることもできる。今後、例えば、アミロイド PET 等の病理学的な検査でアミロイド β 陽性となった MCI の者は、疾患として扱われるようになる可能性もある。こうした基準の変化とともに本事業における MCI の健常域と軽症域の区分について見直すことの検討も必要となる可能性がある。

（5）試験方法等

ア. 調査方法

食品素材が有する認知機能への作用を検証した文献情報を調査し、参考にすることとした。なお、文献情報の調査は下記条件に該当する文献は除外して実施することとした。

- ・ 重複している
- ・ 二重盲検試験ではない
- ・ 日本語又は英語以外の言語で書かれている
- ・ 総説又はメタアナリシスの文献
- ・ 18 歳未満の未成年が含まれる
- ・ 認知症又は他の疾病罹患者のみを対象としている
- ・ 認知機能以外の機能を評価している
- ・ ストレス負荷等により一過的に認知機能を低下させた状態を評価していることが明らかな文献

イ. 調査結果

文献検索には、PubMed、JDreamIII、医中誌 Web の 3 つのデータベースを使用した。まず 3 つのデータベースより、認知機能に対する機能を検証した臨床試験論文を検索し、食品素材 44 種類を抽出した。続いて、抽出された 44 種類の各食品素材の認知機能への効果を評価した臨床試験論文を再度検索した。MCI に関する検討を行うため、MCI を被験者に含む報告数が多かったドコサヘキサエン酸（DHA）、エイコサペンタエン酸（EPA）を含む ω -3 脂肪酸、イチョウ葉及びホスファチジルセリンを含むリン脂質に関する文献を抽出した（表 32）。

表 32 素材ごとの MCI を被験者に含む研究の文献数上位 10 素材

素材	ヒット数 3 DB 合計	素材	ヒット数 3 DB 合計
DHA、EPA を含む ω-3 脂肪酸	15	緑茶エキス、テアニン	1
イチョウ葉	14	アスタキサンチン	1
ホスファチジルセリンを含む リン脂質	3	セサミン	1
大豆ペプチド 大豆イソフラボン	2	ジオスゲニン	1
アシュワガンダ	2	セイヨウカノコソウ	1

認知機能は記憶機能や注意機能を始めとした多くの機能が存在し、その評価方法も非常に多岐に渡ることから、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」又は「基礎からわかる軽度認知障害（MCI）」に記載された認知機能検査法及び WG 委員の認知症領域専門医 3 名が協議して採用した検査法（表 33）を使用した論文のみを抽出した。結果、DHA 及び EPA（DHA 関連）で 18 報（18 研究）、イチョウ葉で 19 報（20 研究）、ホスファチジルセリン（PS）で 1 報（1 研究）、合計 38 報（39 研究）が調査対象論文となった。これらの論文内容を確認し、試験方法の項目ごとに該当論文数（研究数）を分類、整理した（表 34）。

表 33 調査で使⽤した認知機能検査法リスト

評価機能	略語	全 称
複合的認知機能	HDS-R	Hasegawa Dementia rating Scale-Revised
	MMSE	Mini Mental State Examination
全般的重症度	CDR	Clinical Dementia Rating
全般的機能	CGIC	Clinical Global Impression of Change
前頭葉機能	-	Stroop task
	TMT-B	Trail Making Test-B
	WCST	Wisconsin Card Sorting Test
	-	Berg's card sorting test
	SCWT	Stroop Color Word Test
	FAB	Frontal Assessment Battery
	-	N-back task
	-	Serial 3s or 7s Subtraction Test
	-	Go-NoGo-task
	-	Digit Symbol
	TMT-A	Trail Making Test-A
注意機能	PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
知能	RSPM	Raven's Standard Progressive Matrices
	WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale-III
	WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
	WAIS-RC	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised by China
記憶機能	RAVLT	Ray Auditory Verbal Learning Test
	CVLT	California Verbal Learning Test
	Buschke SRT	Buschke Selective Reminding Test
	BNT	Boston Naming Test
	VFT	Verbal Fluency Test
	ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure
	BVRT-R	Benton Visual Retention Test-Revised
	CDT	Clock Drawing Test
	RBMT	Rivermead Behavioural Memory Test
	WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised
	WMS-III	Wechsler Memory Scale-III
	-	Digit Span
視空間認知機能	ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure

※「認知症疾患診療ガイドライン 2017」、「基礎からわかる軽度認知障害（MCI）」に記載があるほか、認知症領域専門医が協議して採用した検査法を記載

表 34 臨床試験論文における試験条件

項目		試験条件 (38 報 39 研究)
試験方法		・無作為化二重盲検並行群間比較試験：36 研究 ・無作為化二重盲検クロスオーバー群間比較試験：3 研究
摂取期間		・単回：5 研究 ・2 日～1 か月未満：2 研究 ・1～3 か月未満：7 研究 ・3～6 か月未満：4 研究 (うち 3 か月：3 研究) ・6 か月～1 年未満：13 研究 ・1～3 年未満：6 研究 ・3 年以上：2 研究
対象被験者	認知機能	・健常者のみ：23 研究 ・認知機能低下がみられる者を含む：16 研究 - 認知機能低下が確認できた者のみ：10 研究 - MCI のみ：4 研究 - MCI を含む(健常者 or 認知機能低下者)：2 研究 - MCI と(健常者 + 認知機能低下者)の層別：0 研究
	年齢層	・18～40 歳未満：9 研究 ・45～50 歳未満：0 研究 ・60～65 歳未満：4 研究 ・40～45 歳未満：1 研究 ・50～60 歳未満：7 研究 ・65 歳以上：18 研究
被験者数		・50 人未満：13 研究 ・50～100 人未満：9 研究 ・100～1,000 人未満：15 研究 ・1,000 人以上：2 研究
他の領域における疾病者		・疾病者を含む(+可能性がある)：18 研究 - DHA 関連：16 研究、イチョウ葉：1 研究、PS：1 研究

ウ. 検討方法

食品を用いた臨床試験論文の内容等を踏まえ、試験方法等（試験方法、評価指標、摂取期間、対象被験者、被験者数）を検討することとした。

エ. 主な論点

試験方法

- ◆ 適切な試験デザインは何か。

評価指標

- ◆ 認知機能を評価するための適切な検査法は何か。
- ◆ 認知機能以外の評価指標で適切な指標はあるか。

摂取期間

- ◆ 認知機能への効果を評価するための適切な試験期間はどの程度か。

対象被験者

- ◆ 年齢で区分することは必要か。

被験者数

- ◆ 認知機能評価を行う上での適切な被験者数はどの程度か。

オ. 検討内容

文献情報を基に試験方法、評価指標、摂取期間、被験者及び被験者数について、表 34 を参考に討議された。

試験方法

WG で検討に使用した文献は、文献数絞り込みのため二重盲検試験のみを対象としたこと、及び「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に記載の情報を踏まえて討議され、下記の意見が出た。

- ◆ 適切な試験デザインは何か。
 - ・ 食品の場合、味等の問題で完全なプラセボの作製が難しい場合もある。
 - ・ 二重盲検である必要はなく、ランダム化比較試験であればよい。
 - ・ クロスオーバー方式については、ウォッシュアウト期間があれば問題ない。

評価指標

認知機能は、その機能の分類が多岐に渡るとともに各機能の評価する検査法も複数存在している。文献調査の結果からも、実際に多くの検査法が用いられていた。これらの事実を踏まえて事務局が提示した案（表 35、表 36）を基に討議され、下記の意見が出た。

- ◆ 認知機能の評価するための適切な検査法は何か。
 - ・ 「認知症疾患診療ガイドライン2017」において記載があるような、MMSE を始めとした妥当性の確認された指標、検査法を用いることが望ましい。
 - ・ 認知機能の評価には客観的な評価が必要であると考えられ、主観的な評価をもって認知機能の評価することは現状では難しい。
 - ・ 認知機能の評価を行う際の結果の解釈として、複数の機能の評価し、結果として一部の機能に限られた有効性であった場合でも、意味のある結果と考えられる。例えば、記憶機能は改善しなくても、注意機能が改善することも考えられる。
 - ・ 繰り返し検定による多重比較の問題もあるが、認知機能領域では、統計的な観点ではなく医学的な観点で判断した方がよい。
 - ・ ある機能について複数の検査で評価されている場合、又は複数の文

献で評価されている場合、結果の一貫性や合理性について考察されていることが望ましい。

- ◆ 認知機能以外の評価指標で適切な指標はあるか。
 - ・ 日常生活動作及び行動・心理症状については、保健の用途として適していないため、評価指標としても採用できない。
 - ・ 認知機能の変化に伴う QOL の評価は非常に重要であるが、曖昧さもあり、QOL 単独での評価は難しい。一方で、認知機能を客観的に評価することと併せて、例えば SF-36 の一部分だけでもよいが、QOL を評価することは可能と考える。
 - ・ QOL の評価方法については「認知症疾患診療ガイドライン 2017」に記載のあるような SF-36 を始めとした妥当性が確認された評価法を使用することが望ましい。

表 35 事務局案（認知機能の評価指標）

認知機能検査法	
【背景】	認知機能の検査法は非常に多岐にわたる。
【討議】	全ての認知機能検査法が保健の用途の評価に活用可能か。 ・ 全ての検査法が活用可能 ・ 妥当性又は信頼性が検証された検査法のみ活用可能
結果の解釈	
【背景】	認知機能への効果について肯定的な結論を述べている文献の多くが使用した検査法の一部の機能や指標における有効性を基に結論付けている。
【討議】	効果が使用した検査法の一部の機能や指標に限られた場合でもその機能に対応する保健の用途を表示可能か。

表 36 事務局案（認知機能以外の評価指標）

評価項目	検査法	討議、確認ポイント
認知機能	・ 主観的評価（記憶に関するアンケート等）	・ 認知機能評価として適切か ・ 妥当性、信頼性が確認できる検査が推奨か
日常生活動作	・ Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) ・ Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) 等	妥当性、信頼性が確認できる検査が推奨か
行動・心理症状	・ Neuropsychiatric Inventory (NPI) ・ Stereotypy Rating Inventory (SRI) 等	
QOL	・ Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) ・ WHO-QOL26 等	

摂取期間

- ◆ 認知機能への効果を評価するための適切な試験期間はどの程度か。
 - ・ 特定保健用食品の別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」に記載のある主な領域については、原則として12週間以上の摂取期間が推奨されている。
 - ・ 1か月や2か月の試験でも、ある程度の効果が見られる可能性はあるが、慢性疾患的な視点で考えると3か月が望ましい。
 - ・ 薬物の試験でも、4週、8週、12週と効果を確認し、一過性の効果ではなく、12週間で一定の効果を確認することが一般的である。
 - ・ 神経刺激作用のような見かけの認知機能改善作用を判定することがないよう、ある程度の摂取期間は必要ではないか。
 - ・ イチョウ葉及びDHA関連素材では機能性関与成分の特性が異なり、作用メカニズムや効果が現れる時期も異なると考えられるので、その点には留意する必要がある。

対象被験者

表37、表38に示した若年層（暫定的に平均45歳未満とした。）における試験条件、試験の特性を参考に討議され、下記の意見が出た。

- ◆ 年齢で区分することは必要か。
 - ・ 若年層で生じる認知機能の低下はうつ等の精神疾患等、他の疾患が原因となって引き起こされた状態である可能性も高く、中高齢以降における認知機能の低下とは原因が異なることもある。
 - ・ 認知機能が正常な若年層に対する試験は、学習能力の向上を意図している可能性もあることから、中高齢以降の試験とは区別して考える必要がある。
 - ・ 年齢やライフサイクルを考慮せず、どの世代、段階においても同様の効果があるというのは、食品では難しいと考える。若年層を対象とした試験で確認した機能を中高齢者が期待して食品を選択することがないよう、試験の対象者は区別しておくことが望ましい。
 - ・ 中高齢の年齢の定義については、一律の定義は存在しないものの、初老期認知症は40～65歳で定義されているほか、アルツハイマー型認知症の代表的な原因と考えられているアミロイドβの蓄積は40代から始まっていると考えられている。
 - ・ 介護保険制度の適用は40歳からであり、物忘れ等の諸症状について気になり始める年齢も40歳前後が一般的と考えられる。

- ・ 中高齢の境界として 45 歳の定義も存在するが、一般的な感覚では 45 歳で若年という感覚はなく、40 歳以上が中年という感覚がある。
- ・ 年齢を 40 歳で区切るとした場合、基本的には 40 歳以上を被験者とするべきである。なお、被験者の年齢幅が厳密に分からない文献もあるが、20 代の若年者と 60 代の方を混ぜて平均 40 歳とするような考え方は適していないと考える。

表 37 中高齢層及び若年層を対象にした試験条件の比較

項目	中高齢層(45 歳以上) 29 研究	若年層(18~44 歳) 10 研究
試験方法	・ 無作為化二重盲検並行群間比較試験: 29 研究 ・ 無作為化二重盲検クロスオーバー群間比較試験: 0 研究	・ 無作為化二重盲検並行群間比較試験: 7 研究 ・ 無作為化二重盲検クロスオーバー群間比較試験: 3 研究
摂取期間	・ 単回: 0 研究 ・ 6 か月~1 年未満: 11 研究 ・ 2 日~1 か月未満: 1 研究 ・ 1~3 年未満: 6 研究 ・ 1~3 か月未満: 6 研究 ・ 3 年以上: 3 研究 ・ 3~6 か月未満: 2 研究 (うち 3 か月: 1 研究)	・ 単回: 5 研究 ・ 6 か月~1 年未満: 1 研究 ・ 2 日~1 か月未満: 1 研究 ・ 1~3 年未満: 0 研究 ・ 1~3 か月未満: 1 研究 ・ 3 年以上: 0 研究 ・ 3~6 か月未満: 2 研究 (うち 3 か月: 2 研究)
対象被験者	・ 健常者のみ: 13 研究 ・ MCI 含む認知機能低下が確認できた者: 16 研究 [・ 認知機能低下が確認できた者のみ: 10 研究 ・ MCI のみ: 4 研究 ・ MCI を含む(健常者 or 記憶愁訴): 2 研究]	・ 健常者のみ: 10 研究 ・ MCI 含む認知機能低下が確認できた者: 0 研究 [・ 認知機能低下が確認できた者のみ: 0 研究 ・ MCI のみ: 0 研究 ・ MCI を含む(健常者 or 記憶愁訴): 0 研究]
被験者数	・ 50 人未満: 7 研究 ・ 100~1,000 人未満: 13 研究 ・ 50~100 人未満: 7 研究 ・ 1,000 人以上: 2 研究	・ 50 人未満: 6 研究 ・ 100~1,000 人未満: 2 研究 ・ 50~100 人未満: 2 研究 ・ 1,000 人以上: 0 研究

表 38 平均 45 歳未満を対象とした試験の特性

文献 No.	素材	認知機能の状態	平均年齢	対象者特性 (一部抜粋)	被験者数 (人)	摂取期間	主な評価機能
認知 1	イチョウ葉	健常	19.9	・自覚的に健康 ・違法ドラッグや OTC や処方薬の使用なし ・軽い喫煙者を含む(10 本以内/日)	20	単回	作業記憶
認知 2	イチョウ葉	健常	20.2	・糖尿病、自己免疫疾患、心疾患の既往歴無し	24	単回	注意機能 作業記憶 遂行機能
認知 3	イチョウ葉	健常	20.4	・自覚的に健康 ・違法ドラッグや OTC や処方薬の使用なし ・非喫煙者	28	単回	物語記憶 注意機能 遂行機能 作業記憶
認知 4	イチョウ葉	健常	21.2	・自覚的に健康 ・違法ドラッグや OTC や処方薬の使用なし ・軽い喫煙者を含む(10 本以内/日)	20	単回	物語記憶 注意機能 遂行機能 作業記憶
認知 5	イチョウ葉	健常	21.5	・向精神薬、抗血栓薬の服用していない ・アルコール又は薬物依存ではない ・Verbal IQ 平均 107.2	52	単回	物語記憶 注意機能 遂行機能
	イチョウ葉	健常	21.4	・向精神薬、抗血栓薬の服用していない ・アルコール又は薬物依存ではない ・Verbal IQ 平均 104.9	40	6 週間	物語記憶 注意機能 遂行機能
認知 6	イチョウ葉	健常	43.6	・身体、精神的に健康 ・併用薬を摂取していない	36	2 日間	記憶機能 注意機能 遂行機能
認知 12	イチョウ葉	健常	30.5	・心血管疾患がない ・精神的状態や気分に影響を与える薬を服薬していない ・脳卒中などの既往歴がない	104	3 か月	言語流暢性 記憶機能 注意機能
認知 20	DHA 関連	健常	20.6	・健康である ・非喫煙者 ・処方薬、social drug を摂取していない	65	3 か月	作業記憶 注意機能
認知 21	DHA 関連	健常	33.3	・主な病状、病気がなく薬物摂取無し ・非喫煙者	228	6 か月	物語記憶 作業記憶 注意機能 遂行機能

被験者数

- ◆ 認知機能評価を行う上での適切な被験者数はどの程度か。
 - ・ 被験者数については、認知機能領域で特別に設定する必要はないが、試験ごとに適切に検討し、設定されることが望ましい。

カ. 検討結果

試験方法

RCT とすることとした。

評価指標

評価指標は「認知機能」及び「生活の質」とすることとした。ただし、

生活の質は認知機能の変化に伴うことを条件とし、認知機能への効果と併記する。各評価指標の評価方法については、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」に記載された検査、又はその他妥当性が確認された検査を使用する。なお、複数の機能や指標を評価し、結果として一部の機能や指標に限られた有効性であった場合でもデータとして使用できる。ただし、ある機能について複数の検査で評価した場合、又は複数の文献で評価されている場合、結果の一貫性や合理性についての考察が必要。

摂取期間

原則として 12 週間以上とすることとした。

対象被験者

認知症ではない者（MCI まで。）とすることとした。また、原則として 40 歳以上の者とすることとした。

40 歳未満を被験者に含んでいる場合は、加齢に伴う認知機能低下が確認されていれば、データとして使用できる。

被験者数

設定しないこととした。

キ. 課題

認知機能が低下した状態に対する主観的な評価は、MCI の診断基準にも含まれているほか、Subjective Cognitive Decline（主観的認知機能低下）といった用語が存在しており、昨今注目され、重要かつ今後の発展が期待される分野である。しかし、現状では妥当性が確認された評価方法はなく、主観的な評価により認知機能の維持、改善等の作用を確認することは難しい。今後の研究の発展により、妥当性が確認された主観的な評価方法が確立された場合、本制度においても科学的根拠の一部として活用できるようになると期待される。ただし、主観的評価を根拠の一部として活用可能となった場合でも、主観的評価のみで機能进行评估することは難しく、客観的な認知機能評価と併用されることが望まれる。

（6）機能性の確認方法

ア. 調査方法

「（5）試験方法等」と同様に文献情報を調査し、MCI の者とその他健常域者で層別解析した研究の有無を確認することとした。

イ. 調査結果

「（５）試験方法等」と同様に文献情報を整理した。また、調査した研究において、MCI と健常者で層別解析した研究はなかった。

ウ. 検討方法

食品を用いた臨床試験論文の内容等を踏まえ、機能性の確認方法を検討することとした。

エ. 主な論点

適切な機能性の確認方法は何か。

オ. 検討内容

MCI の者を健常域者（境界域者を含む。）と区分するとした結果を踏まえて討議され、下記の意見が出た。

◆ 適切な機能性の確認方法は何か。

- ・ 健常域者のみで機能性を確認することが適している。その際の有意水準は５％がよい。

カ. 検討結果

健常域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は５％とすることとした。

（７）認知機能以外の領域における疾病者データの取扱い

ア. 調査方法

「（５）試験方法等」で収集した文献情報及び「平成 28 年国民健康・栄養調査報告」（厚生労働省 2017 年公表）の結果を参考にとすることとした。

イ. 調査結果

文献調査結果から、38 報 39 研究のうち 18 研究において、疾病罹患者、又は血糖値、血圧等の検査値等が疾病域に該当する可能性のある被験者が含まれていた（表 39）。また、平成 28 年の国民健康・栄養調査の結果から、60 歳以上の日本人で、糖尿病や高血圧、脂質異常症、肥満関連のいずれにも該当しない人は少ないと考えられた（表 40）。

表 39 疾病罹患患者又は疾病域が疑われる者を含む研究

◆疾病罹患患者を含む研究

項目	該当研究数 *重複あり
糖尿病	3 研究
高血圧	3 研究
降圧薬服用	1 研究
スタチン薬服用	1 研究

◆検査値から疾病域が疑われる者を含む研究

項目	該当研究数 *重複あり
血圧	13 研究
BMI	9 研究
LDL コレステロール	6 研究
血中中性脂肪	5 研究
血糖値	1 研究

表 40 60 歳以上の日本人における各項目該当者の割合

項目	割合 (%)	調査人数 (人)	基準
糖尿病	18.7	11,191	60 歳以上で糖尿病が強く疑われる者
高血圧	66.6	12,110	60 歳以上の高血圧患者
脂質異常症	31.4	11,372	60 歳以上の脂質異常症が疑われる者
肥満関連	23.5	16,745	60 歳以上で BMI $\geq$ 25, 腹囲 $\geq$ 85cm (男) /90cm (女)

ウ. 検討方法

文献情報(表 39)及び「平成 28 年国民健康・栄養調査報告」(厚生労働省 2017 年公表、表 40)の結果を踏まえ、認知機能以外の領域における疾病者データの取扱いを検討することとした。

エ. 主な論点

- ◆ 認知機能以外の疾病域者を含む試験のデータを使用することは適切か。

オ. 検討内容

文献調査結果及び平成 28 年の国民健康・栄養調査の結果、認知機能領域の特徴を踏まえて討議され、下記の意見が出た。

- ◆ 認知機能以外の疾病域者を含む試験のデータを使用することは適切か。
 - ・ 本制度では、機能性の根拠となる試験の対象者は原則として疾病に罹患していない者となっているが、認知機能領域では比較的高齢層の方が対象となる場合が多く、認知機能以外の領域における検査値等で疾病域に該当している可能性が高い。

- 健常者のみを対象にした研究結果のみで機能を評価することは、現実的でなく、エビデンスも薄くなる。
- 認知機能以外の領域で疾病域に該当する可能性のある被験者を含む 18 研究において、認知機能以外の検査値等が疾病域に該当する可能性のある場合でも軽度にとどまっており、試験の遂行に影響はなかった。
- 認知機能以外の疾病域者を含む試験の結果は、疾病者が対象食品を摂取した際の安全性を保障するものではないという点には留意が必要である。

カ. 検討結果

認知機能以外の領域における疾病罹患者及びその可能性がある者のデータについても機能性の科学的根拠として使用できることとした。

ただし、疾病罹患者及びその可能性がある者に対する安全性を保障するものではないことに留意する必要がある。

2-6 第3回～第5回検討会の実施

第3回～第5回検討会の概略は以下のとおり。

第3回～第5回検討会の概略		
主な検討項目	主なコメント	検討結果
検討項目1：機能性の確認方法		
論点：健常域者のデータをどのように取り扱うのが適切か	- 医薬品と比べると効果が弱いため、本事業で「効果の強さの基準」を設定するのは難しい。効果の強さは、試験実施者が試験時に設定するのがよい。 - 効果の強さは小さくても、食品でケアすることには意味がある。例えば血圧が1 mmHg下がれば、脳卒中が3%減るということが疫学的に分かっており、これは大きな効果といえる。 - 被験者数を増やせば小さな差でも有意差はつくので、p値で議論することに、あまり意味はない。 - カープリニアの考え方を当てはめると、被験者全体で効果が認められていれば、健常域者でも効果があると考えて大きな間違いはない。 - 特定保健用食品と違って研究レビューが認められた制度であるため、根拠となるデータの数を増やすことが重要である。そのためには、論文に求める条件を必要以上に厳しくするのは避けた方がよい。	アレルギー・尿酸 - 健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は5%とする。 - 健常域者と軽症域者で効果を確認する場合は、被験者におおむね半数以上の健常域者が含まれることを条件とする。 - なお、健常域者の割合が不明な場合は、評価指標の数値等から健常域者がおおむね半数以上と推測できる適切な理由が必要。 認知機能 - 健常域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は5%とする。
検討項目2：表示しようとする機能性以外の領域における疾病者データの取扱い		
論点：認知機能WGでの検討結果が他領域に適用可能か	- 評価している機能と関連性のある疾病に関しては、必然的に被験者に入ってくることになる。 - 重症者や不安定な病態は含めるべきでないが、慢性で軽度の生活習慣病のような疾病であれば含めてもよい。 - 評価している機能と関連性のある疾病の医薬品を服用している場合、その医薬品が評価している機能にも影響を及ぼしている可能性がある。 - 同効薬であっても、評価している機能への影響が異なるものがあるため、注意が必要である。 - 試験前から医薬品を一定量、持続的に服用しているようなものであれば含めてもよいかもしれないが、試験途中から服用するようなものは含めないほうがよい。 - 本事業で明確な基準を作ろうとすると、どの範囲の疾病あるいは医薬品までを可とするか、区分の設定が難しい。 - 検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合は、ランダム化されている必要があるが、よほど被験者数が少ない場合を除き、問題ないと考えてよい。 - 検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合は、検査値等が疾病域に該当するデータ、該当しないデータ及び検査値等が不明なデータを分けて取り扱う方がよい。また、その検査値等が影響していない、あるいは影響が小さいことを考察する必要がある。	- 論文で健常域者として取り扱われていれば、検査値等が疾病域に該当してもデータとして使用できる。 - 検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合は、検査値等が疾病域に該当するデータ、該当しないデータ又は検査値等が不明なデータのいずれに該当するかを確認する。

(1) 検討項目

検討項目は以下のとおり。

- ・適切な保健の用途の領域 → (2) に記載
- ・健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分 → (3) に記載
- ・試験方法等 → (4) に記載
- ・機能性の確認方法 → (5) に記載
- ・表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い → (6) に記載
- ・他領域への発展可能性の検討 → (7) に記載

(2) 適切な保健の用途の領域

ア. 検討方法

各 WG での検討結果や従来の保健の用途の領域に関する名称（コレステロール関係、中長期的な血中中性脂肪関係、食後の血中中性脂肪の上昇関係、血圧関係、食後の血糖上昇関係、体脂肪関係、整腸関係）を踏まえ、領域間の調整も含めて検討することとした。

イ. 主な論点

- ◆ 「アレルギー」という言葉を使用することは適切か。

ウ. 検討内容

各 WG での検討結果及び 7 領域の名称も踏まえて事務局が提示した案（表 41）を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・従来の名称（「～関係」）と合わせるのであれば、尿酸、認知機能領域に関しては、事務局案で問題ない。
- ・「アレルギー反応」という言葉は、例えば「～に対するアレルギー反応」といった使われ方もされており、疾病を指すものではないと考えてよい。
- ・「アレルギー」という言葉を機能性の文言に含めようとする場合、その他の表示も含めて、医薬品と誤認されないかどうかを届出ごとに検討する必要がある。

表 41 各 WG での検討結果及び事務局案（適切な保健の用途の領域）

領域	WG での検討結果	事務局案
アレルギー	鼻目のアレルギー反応関係	同左
尿酸	中長期的な血清尿酸値 食後の血清尿酸値の上昇	中長期的な血清尿酸値関係 食後の血清尿酸値の上昇関係
認知機能	加齢に伴う認知機能低下	加齢に伴う認知機能関係

エ. 検討結果

事務局案が採用され、アレルギー領域は「鼻目のアレルギー反応関係」、尿酸領域は「中長期的な血清尿酸値関係」及び「食後の血清尿酸値の上昇関係」、認知機能領域は「加齢に伴う認知機能関係」とした。

本事業では、軽症者データの取扱いについて検討するために必要な議論として、保健の用途とその具体例についても検討・議論された領域がある。特にアレルギー領域については境界域が存在しないのではないかという議論があり、保健の用途を検討するためにその具体的な表示例についても議論があったが、これらについて実際には、制度運用上検討すべき事項であるので、本事業において結論を出すべきものではないとの結論を得た。

(3) 健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分

ア. 検討方法

各 WG での検討結果を踏まえ、領域間の調整も含めて検討することとした。

イ. 主な論点

- ◆ 各 WG での検討結果について、領域間の調整が必要か。

ウ. 検討内容

各 WG での検討結果（表 42）について、修正不要であると確認された。

表 42 各 WG での検討結果（健常域者と軽症域者の区分）

領域	WG での検討結果
アレルギー	・健常域者： 鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を摂取していない者 ・軽症域者： 鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を時々摂取している（常用していない）者
尿酸	・健常域者： 血清尿酸値が 7.0mg/dL 以下の者 ・軽症域者： 血清尿酸値が 7.1～7.9mg/dL の者
認知機能	・健常域者： 健常者及び軽度認知障害（MCI）の者 ・軽症域者： 設定しない

エ. 検討結果

事務局案が採用され、アレルギー領域は「鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を摂取していない者を健常域者、鼻目のアレルギー反応を有し（過去に有していた

者を含む。）、かつ、試験前及び試験期間中にアレルギー治療薬を時々摂取している（常用していない）者を軽症域者」、尿酸領域は「血清尿酸値が 7.0mg/dL 以下の者を健常域者、血清尿酸値が 7.1～7.9mg/dL の者を軽症域者」、認知機能領域は「健常者及び軽度認知障害（MCI）の者を健常域者とし、軽症域者は設定しない」とした。

（４）試験方法等

ア．検討方法

各 WG での検討結果を踏まえ、領域間の調整も含めて検討することとした。

イ．主な論点

- ◆ 各 WG での検討結果について、領域間の調整が必要か。

ウ．検討内容

試験方法

各 WG での検討結果及び事務局が提示した案（表 43～48）を基に討議され、下記の意見が出た。

アレルギー

- ・ 花粉に関するクロスオーバー比較試験は、花粉曝露室等を使えば可能だが、自然曝露の場合は難しい。
- ・ 途中週のみで有意差が付いている論文の取扱いについては、繰り返し検定による多重比較の問題は考慮する必要があるが、論文の数値は 1 日だけの値ではなく一定期間（例えば 1 週間）の平均値であるため、効果があると考えてよい。

尿酸

- ・ 健常域者と軽症域者で食後の尿酸値の上昇に差があるかという知見は、現時点では明確なデータがない。ただし、高尿酸血症では腎臓における尿酸排泄能が低下している人が大多数であることから、プリン体を負荷した際に、処理能が悪くなり、結果として尿酸値が上昇しやすくなっていることが推察できる。

評価指標

各 WG での検討結果を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ アレルギー領域も認知機能領域のように、日常生活の支障度を鼻目症状の変化に伴うことを条件とした方がよい。

摂取期間

各 WG での検討結果及び事務局が提示した案を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 認知機能領域の論文で、DHA に関しては 12 週間以上の試験が多かったが、イチョウ葉に関しては 4 週間程度でも有効性を示す結果も多くあった。食品やそのメカニズムの違いによっては、必ずしも 12 週間を必要としない。

対象被験者

各 WG での検討結果について、修正不要であると確認された。

被験者数

各 WG での検討結果について、修正不要であると確認された。

試験期間中で有意差が付くポイント

アレルギーWG での検討結果について確認され、下記の意見が出た。

- ・ 試験計画時に設定されたエンドポイントの範囲内であれば、試験途中のみで有意差が付いた試験も効果があると考えてよいが、そうでない場合は、データとして使用するべきではない。
- ・ 繰り返し検定による多重比較の問題は、完全には否定できないが、症状スコアあるいは QOL いずれの評価指標に関しても、その日だけの症状ではなく、一定期間（例えば数日分）を集計して平均値を算出する、あるいは AUC を算出する形が多く、そういったデータであれば効果があると考えてよい。

表 43 各 WG での検討結果及び事務局案（試験方法）

領域	WG での検討結果	事務局案
アレルギー	RCT 単盲検以上	原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。 なお、試験方法は並行群間比較試験、クロスオーバー比較試験のいずれかを用いることができる。 また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。
尿酸	<u>中長期的な血清尿酸値関係</u> 無作為化二重盲検プラセボ対照 並行群間比較試験 又は 無作為化二重盲検プラセボ対照 クロスオーバー群間比較試験 <u>食後の血清尿酸値の上昇関係</u> 無作為化二重盲検プラセボ対照 クロスオーバー群間比較試験 又は 無作為化二重盲検プラセボ対照 並行群間比較試験 なお、血清尿酸値の過度な上昇を避けるために、1.0mg/dL 程度の上昇を目安に、負荷食を設定することが望ましい。	<u>中長期的な血清尿酸値関係</u> 原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。 なお、試験方法は並行群間比較試験が推奨されるが、クロスオーバー比較試験を用いることもできる。 また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。 <u>食後の血清尿酸値の上昇関係</u> 原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。 なお、試験方法はクロスオーバー比較試験が推奨されるが、並行群間比較試験を用いることもできる。 また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。 なお、血清尿酸値の過度な上昇を避けるために、1.0mg/dL 程度の上昇を目安に、負荷食を設定することが望ましい。
認知機能	RCT	原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。 なお、試験方法は並行群間比較試験、クロスオーバー比較試験のいずれかを用いることができる。 また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。

表 44 各 WG での検討結果（評価指標）

領域	WG での検討結果
アレルギー	評価指標は、「鼻目症状」及び「日常生活の支障度」とする。 各評価指標の評価方法は、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」に記載されたアレルギー性鼻炎症状の重症度分類、日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票、又はそれに類似した海外の指標や妥当性が検証されたものを使用する。 なお、一部の指標でも効果が確認できれば、データとして使用できる。
尿酸	<u>中長期的な血清尿酸値関係</u> 血清尿酸値 <u>食後の血清尿酸値の上昇関係</u> 血清尿酸値及び AUC
認知機能	評価指標は「認知機能」及び「生活の質」とする。 ただし、生活の質は認知機能の変化に伴うことを条件とし、認知機能への効果と併記する。各評価指標の評価方法については、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」に記載された検査、又はその他妥当性が確認された検査を使用する。 なお、複数の機能や指標を評価し、結果として一部の機能や指標に限られた有効性であった場合でもデータとして使用できる。 ただし、ある機能について複数の検査で評価した場合、又は複数の文献で評価されている場合、結果の一貫性や合理性についての考察が必要。

表 45 各 WG での検討結果及び事務局案（摂取期間）

領域	WG での検討結果	事務局案
アレルギー	設定しない	同左
尿酸	<u>中長期的な血清尿酸値関係</u> 原則として 12 週間とし、4 週間の後観察期間も設定する。 なお、機能性関与成分の特性に応じて、科学的合理性が担保された別の試験方法を用いることもできる。 <u>食後の血清尿酸値の上昇関係</u> 負荷食と共に 1 回摂取、又は継続摂取後、負荷食と共に 1 回摂取する。 なお、血清尿酸値の測定ポイントは、摂取前及び摂取後の推移が評価できる適切なポイントとする。	同左
認知機能	原則として 12 週間以上	原則として 12 週間以上とする。 なお、機能性関与成分の特性に応じて、科学的合理性が担保された別の試験方法を用いることもできる。

表 46 各 WG での検討結果（対象被験者）

領域	WG での検討結果
アレルギー	・健常域者 又は ・健常域者及び境界域者
尿酸	・健常域者 又は ・健常域者及び境界域者
認知機能	・健常域者（原則として 40 歳以上の者）

表 47 各 WG での検討結果（被験者数）

領域	WG での検討結果
アレルギー	設定しない
尿酸	設定しない
認知機能	設定しない

表 48 アレルギーWG での検討結果（試験期間中に有意差が付くポイント）

領域	WG での検討結果
アレルギー	アレルギーの飛散量と試験結果について適切に考察されていれば、一部の測定ポイントのみで有意差が付いた場合でも、データとして使用できる。

エ. 検討結果

試験方法

各領域での事務局案が採用され、アレルギー領域及び認知機能領域は、「原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。なお、試験方法は並行群間比較試験、クロスオーバー比較試験のいずれかを用いることができる。また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。」とした。

尿酸領域の中長期的な血清尿酸値関係については、「原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。なお、試験方法は並行群間比較試験が推奨されるが、クロスオーバー比較試験を用いることもできる。また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。」とした。食後の血清尿酸値の上昇関係については、「原則として RCT（ランダム化比較試験）とする。なお、試験方法はクロスオーバー比較試験が推奨されるが、並行群間比

較試験を用いることもできる。また、試験の盲検性については、二重盲検試験が推奨されるが、機能性関与成分の特性によりプラセボが作製できない場合等は、単盲検試験を用いることもできる。なお、血清尿酸値の過度な上昇を避けるために、1.0mg/dL 程度の上昇を目安に、負荷食を設定することが望ましい。」とした。

評価指標

アレルギー領域は、「鼻目症状」及び「日常生活の支障度」とする。ただし、日常生活の支障度は鼻目症状の変化に伴うことを条件とし、鼻目症状への効果と併記する。各評価指標の評価方法は、「鼻アレルギー診療ガイドライン 2016 年版」に記載されたアレルギー性鼻炎症状の重症度分類、日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票、又はそれに類似した海外の指標や妥当性が検証されたものを使用する。なお、一部の指標でも効果が確認できれば、データとして使用できる。」とした。

尿酸領域の中長期的な血清尿酸値関係については、「血清尿酸値」、食後の血清尿酸値の上昇関係については、「血清尿酸値及び AUC」とした。

認知機能領域は、「認知機能」及び「生活の質」とする。ただし、QOL は認知機能の変化に伴うことを条件とし、認知機能への効果と併記する。各評価指標の評価方法については、「評価指標は「認知機能」及び「生活の質」とする。ただし、生活の質は認知機能の変化に伴うことを条件とし、認知機能への効果と併記する。各評価指標の評価方法については、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」に記載された検査、又はその他妥当性が確認された検査を使用する。なお、複数の機能や指標を評価し、結果として一部の機能や指標に限られた有効性であった場合でもデータとして使用できる。ただし、ある機能について複数の検査で評価した場合、又は複数の文献で評価されている場合、結果の一貫性や合理性についての考察が必要。」とした。

摂取期間

各領域での事務局案が採用され、アレルギー領域は、「設定しない」とした。

尿酸領域の中長期的な血清尿酸値関係については、「原則として 12 週間とし、4 週間の後観察期間も設定する。なお、機能性関与成分の特性に応じて、科学的合理性が担保された別の試験方法を用いることもできる。」とした。食後の血清尿酸値の上昇関係については、「負荷食と共に 1 回摂取、又は継続摂取後、負荷食と共に 1 回摂取する。なお、血清尿酸値の測

定ポイントは、摂取前及び摂取後の推移が評価できる適切なポイントとする。」とした。

認知機能領域は、「原則として 12 週間以上とする。なお、機能性関与成分の特性に応じて、科学的合理性が担保された別の試験方法を用いることもできる。」とした。

対象被験者

WG での検討結果が採用され、アレルギー領域及び尿酸領域は「健常域者、又は健常域者及び軽症域者」、認知機能領域は「健常域者（原則として 40 歳以上の者）」とした。

被験者数

WG での検討結果が採用され、アレルギー領域、尿酸領域及び認知機能領域いずれにおいても、設定しないこととした。

試験期間中に有意差が付くポイント

WG での検討結果が採用され、アレルギーの飛散量と試験結果について適切に考察されていれば、一部の測定ポイントのみで有意差が付いた場合でも、データとして使用できることとした。

(5) 機能性の確認方法

ア. 検討方法

機能性表示食品及び特定保健用食品における従来の機能性の確認方法や食品を用いた研究、WG での検討結果を踏まえ、対象疾患の特徴や統計的な観点から、どのような機能性の確認方法が適切かを検討することとした。また、アレルギー、尿酸、認知機能領域での検討を踏まえ、既に軽症域者データの使用が許可されている 7 領域における機能性の確認方法についても検討することとした。なお、7 領域に関する検討については、関係団体からの要望を受け、検討会での了承を踏まえて実施されるものである。

イ. 主な論点

- ◆ 健常域者のデータをどのように取り扱うのが適切か。

ウ. 検討内容

各 WG での検討結果（表 49）を基に、アレルギー、尿酸、認知機能領域における機能性の確認方法について討議され、下記の意見が出た。

- ・ 薬物と比べると食品は効果が弱いため、本事業で「効果の強さの基準」を設定するのは難しい。効果の強さは、試験実施者が試験時に設定するのがよいと考える。
- ・ 効果が弱くても、食品でケアすることには意味がある。例えば血圧が1 mmHg 下がれば、脳卒中が3%減ということが疫学的に分かっており、これは大きな効果と言える。
- ・ 被験者数を増やせば小さな差でも有意差は付くので、p 値で議論することに、あまり意味はない。
- ・ カーブリニア（図5）の考え方を当てはめると、健常域者と軽症域者を合わせた被験者全体で効果が認められていれば、健常域者でも効果があると考えて大きな間違いはない。
- ・ 軽症域者を含み、対照群と比較して有意差が付いた論文は、アレルギー領域が21報、尿酸領域が3報あった。アレルギー領域に関しては、21報全てが健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認しており、WGでの検討結果に合致していたが、尿酸領域に関しては、3報いずれも健常域者と軽症域者の層別解析は実施されておらず、WGでの検討結果に合致するものはなかった。
- ・ 特定保健用食品と違って研究レビューが認められた制度であるため、根拠となるデータの数を増やすことが重要である。そのためには、論文に求める条件を必要以上に厳しくするのは避けた方がよい。

表 49 各 WG での検討結果（機能性の確認方法）

領域	WG での検討結果
アレルギー	健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は5%とする。
尿酸	健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は5%とする。 ただし、健常域者と軽症域者で効果を確認する場合は、健常域者のみでの層別解析を行い、その際の有意水準は10%とする。
認知機能	健常域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は5%とする。

上記意見を踏まえ、事務局で案を作成した（表 50）。これを基に、更に討議され、以下の意見が出た。

表 50 事務局案（機能性の確認方法）

領域	事務局案
アレルギー	健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は 5 %とする。 ただし、健常域者と軽症域者で効果を確認する場合は、被験者に一定数の健常域者が含まれることを条件とする。
尿酸	健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は 5 %とする。 ただし、健常域者と軽症域者で効果を確認する場合は、被験者に一定数の健常域者が含まれることを条件とする。
認知機能	健常域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は 5 %とする。

- ・ カーブリニアの考え方は、閾値が存在する感染性疾患のような場合は適応できないが、そうでない疾患の場合は、適応できると考えてよい。
- ・ アレルギー領域では、発症するまでは閾値が存在するが、一度発症した後は、カーブリニアの考え方に適応できる。
- ・ 尿酸 WG では、健常域者でも何らかの傾向が出て欲しいということで有意水準を $p < 0.1$ としたが、今後、データの数を増やしていこうという趣旨を踏まえると、事務局案で問題ない。
- ・ 制度での運用を考えると、「一定数」の具体的な定義が必要になる。
- ・ 根拠となるデータを増やすことを目的とした際、被験者数を増やすこと（試験の質をあげる）と論文数を増やすこと（再現性が認められること）の両方の視点が必要になる。
- ・ 現在、届出されている研究レビューには採用論文が 1 報しかないものが多く含まれている。本制度で認められているとはいえ、今後、ネガティブなデータが公表された場合には、効果があるといえなくなる可能性もある。これは好ましい状態とはいえ、関係団体や事業者の自浄作用が期待される。
- ・ 臨床試験の受託機関と委託機関の間には明確な利害関係が存在しており、そういった利害関係や出版バイアスの問題は、大きな問題として存在することを認識しておく必要がある。

上記意見を踏まえ、軽症域者を含み、対照群と比較して有意差が付いた論文（アレルギー領域：21 報、尿酸領域：3 報）における健常域者の割合を、事務局でまとめることとした。アレルギー領域における 21 報全てにおいて健常域者の割合は記載されていなかったため、21 報のうち日本人が著者の 19 報について、著者に問合せを行った。その結果、情報提供があった論文が 15 報あり、その中に軽症域者を含む論文は 5 報あった（表 51）。また、尿酸領域における 3

報に関しても、健常域者の割合は記載されていなかったが、試験開始前の被験者の平均血清尿酸値が3報全てにおいて記載されていた（表52）。

これら情報を踏まえ、アレルギー及び尿酸領域における機能性の確認方法の事務局案「健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は5%とする。ただし、健常域者と軽症域者で効果を確認する場合は、被験者におおむね半数以上の健常域者が含まれることを条件とする。なお、被験者における健常域者の割合が不明な場合でも、評価指標の数値等を用いた適切な方法により健常域者がおおむね半数以上と推測できればデータとして使用できる。」を作成し、これを基に、更に討議され、以下の意見が出た。

- ・ 尿酸領域の論文3報における被験者の平均血清尿酸値は健常域に分布していたことから、健常域者が半数以上含まれると推測できる。
- ・ アレルギー領域の論文では、健常域者の割合が100%の試験も含まれているが、割合を高く設定してしまうと被験者が集まらず、おおむね半数以上という設定は妥当である。
- ・ 今後、臨床試験を実施する場合は、必ず被験者における健常域者を半数以上にしたいほうがよい。
- ・ 研究レビューに関しては、被験者における健常域者が半数を僅かに割っている論文であればデータとして使用してもよいという考えもできるため、「おおむね」としてよい。
- ・ 論文で被験者における健常域者が半数以上であったことと、そもそも健常域者が半数以上含まれることが望ましいということの2点が一致しており、事務局案でよいと考える。
- ・ 被験者における健常域者の割合が不明な場合は、評価指標の数値等から推測する形でもよい。推測する方法は色々あると考えられるため、本事業における方法も含めて、各事業者で検討される形がよい。
- ・ 被験者における健常域者がおおむね半数以上いると判断した根拠は、評価指標の数値等も含め、届出書に記載する必要がある。

表 51 アレルギー領域で軽症域者を含む論文5報における健常域者の割合

文献 No.	対照群	介入群
非公開情報のため、文献No.は非開示	81.3%	75.0%
	94.7%	95.2%
	55.6%	80.0%
	92.6%	88.7%
	98.1%	100.0%

表 52 尿酸領域で軽症域者を含む論文 3 報における平均血清尿酸値

文献 No.	対照群	介入群
尿酸 6	7.0±0.6mg/dL	7.0±0.6mg/dL
尿酸 7	7.0±0.4mg/dL	7.0±0.5mg/dL
尿酸 11	6.9±0.1mg/dL	6.8±0.1mg/dL

また、アレルギー、尿酸及び認知機能領域における討議を踏まえ、既に軽症域者データの使用が許可されている 7 領域における取扱いについても討議され、下記の意見が出た。

- ・ 7 領域も慢性疾患とみなしてよい。
- ・ 特定保健用食品の場合は試験期間の短さを補うため、軽症域者を入れるようになった経緯もある。
- ・ 7 領域については、各領域の臨床論文や専門家による検討が必要であり、本事業で検討することは難しい。

エ. 検討結果

事務局案が採用され、アレルギー及び尿酸領域は「健常域者、又は健常域者と軽症域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は 5 % とする。ただし、健常域者と軽症域者で効果を確認する場合は、被験者におおむね半数以上の健常域者が含まれることを条件とする。なお、健常域者の割合が不明な場合は、評価指標の数値等から健常域者がおおむね半数以上と推測できる適切な理由が必要。」とした。

認知機能領域は「健常域者全体で効果を確認し、その際の有意水準は 5 % とする。」とした。

一方で、7 領域については、各領域の臨床論文や専門家による検討が必要であり、本事業で検討することは難しい、との結論になった。

オ. 課題

7 領域における機能性の確認方法について検討する場合には、各領域の専門家による検討が必要であり、今後、本事業と同様の検討がなされることが望まれる。

(6) 表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い

ア. 検討方法

認知機能 WG での検討結果を踏まえ、領域間の調整も含めて検討することとした。また、アレルギー、尿酸及び認知機能領域での検討を踏まえ、その他の領域以外における取扱いについても検討することとした。

イ. 主な論点

- ◆ 認知機能 WG での検討結果が他領域に適応可能か。

ウ. 検討内容

事務局が提示した案（図 12）及び各領域の臨床試験論文の被験者をまとめた情報（表 53）を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 評価している機能と関連性のある疾病に関しては、必然的に被験者に入ってくることになる。例えば、糖尿病は認知機能の危険因子であるため、認知機能の試験には糖尿病の者が入ってきやすい。
- ・ 重症者や不安定な病態は含めるべきでないが、慢性で軽度の生活習慣病のような疾病であれば含めてもよい。なお、認知機能領域の論文 5 報に含まれていた疾病者は、軽度の糖尿病・高血圧患者であった。
- ・ 評価している機能と関連性のある疾病の薬物を服用している場合、その薬物が評価している機能にも影響を及ぼしている可能性がある。例えば血糖値を改善した結果、認知機能も改善している可能性がある。
- ・ 同効薬であっても、評価している機能への影響が異なるものがあるため、注意が必要である。例えばサイアザイド系利尿薬やアトルバスタチンは尿酸値に影響するが、尿酸値に影響しない同効薬もある。
- ・ 試験前から薬物を一定量、持続的に服用しているようなものであれば含めてもよいが、試験途中から服用するようなものは含めない方がよい。
- ・ 本事業で明確な基準を作ろうとすると、どの範囲の疾病あるいは薬物までを可とするか、区分の設定が難しい。
- ・ 図 12 の（１）、（２）に該当する論文は認知機能領域にしかなかったが、論文数も少ないので、除外しても影響は少ない。
- ・ アレルギー領域の論文は全て（４）に該当していたが、アレルギーは内臓疾患ではないため、検査値等に関する考察が必要ではなく、論文にも記載する必要がなかった。
- ・ （３）をデータとして使用する場合は、ランダム化されている必要があるが、よほど被験者数が少ない場合を除き、問題ないと考えてよい。
- ・ （３）をデータとして使用する場合は、（３）に該当するデータ、（４）

に該当するデータ及びいずれに該当するか不明なデータ（論文に検査値が記載されていないデータ）を分けて取り扱う方がよい。（3）に該当するデータに関しては、その疾病が影響していない、あるいは影響が小さいことを考察する必要がある。

- 対象とする領域ごとに、その他疾病の罹患率が変わるので、アレルギー、尿酸、認知機能以外の領域に関しては、専門家による検討が必要であり、本事業で検討することは難しい。

現在の運用

※：表示しようとする機能性以外の疾病
※※：表示しようとする機能性以外の疾病に対する医薬品

(1) 論文で疾病者[※]として取り扱われており、さらに医薬品^{※※}を服用している
(2) 論文で疾病者[※]として取り扱われているが、医薬品^{※※}は服用していない
(3) 論文で健常者として取り扱われているが、検査値等が疾病域に該当する
(4) 論文で健常者として取り扱われており、検査値等も疾病域に該当していない

データとして使用不可
データとして使用可



事務局案

※：表示しようとする機能性以外の疾病
※※：表示しようとする機能性以外の疾病に対する医薬品

(1) 論文で疾病者[※]として取り扱われており、さらに医薬品^{※※}を服用している
(2) 論文で疾病者[※]として取り扱われているが、医薬品^{※※}は服用していない
(3) 論文で健常者として取り扱われているが、検査値等が疾病域に該当する
(4) 論文で健常者として取り扱われており、検査値等も疾病域に該当していない

データとして使用不可
データとして使用可

図 12 事務局案（表示しようとする機能性以外の領域における疾病者データの取扱い）

表 53 臨床試験論文における被験者情報

	アレルギー (54 報)	尿酸 (16 報)	認知機能 (38 報)
(1)	0 報	0 報	1 報 (降圧薬&スタチン:1 報)
(2)	0 報	0 報	5 報 (糖尿病:3 報、高血圧:3 報、重複含む。)
(3)	0 報	9 報	12 報
(4)	54 報	7 報	20 報

エ. 検討結果

事務局案が採用され、アレルギー、尿酸及び認知機能領域において、論文で健常域者として取り扱われていれば、表示しようとする機能性以外の検査値等が疾病域に該当してもデータとして使用できることとした。ただし、検査値等が疾病域に該当するデータを使用する場合、検査値等が疾病域に該当するデータ、該当しないデータ又は検査値等が不明なデータのいずれに該当するか確認することを条件とした（図 13）。一方で、アレルギー、尿酸及び認知機能領域以外についても同様の取扱いができるかは、専門家による検討が必要であり、本事業での意見も踏まえて検討することは難しい、との結論になった。

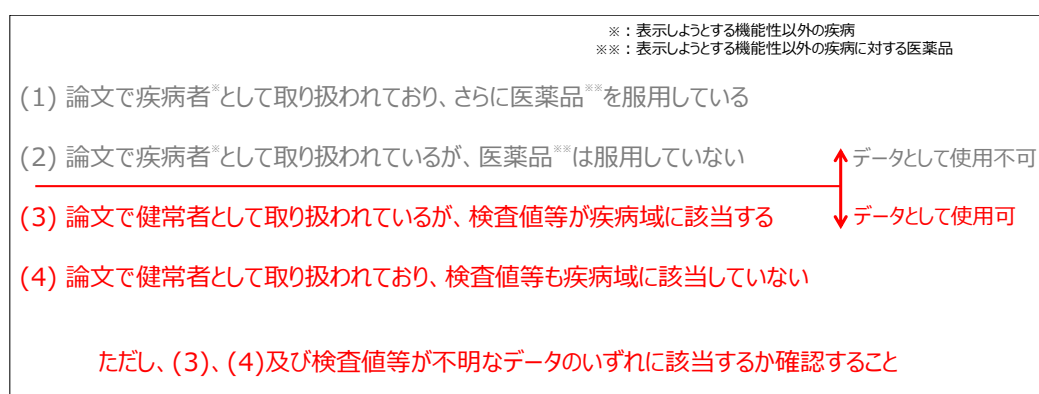


図 13 検討結果（表示しようとする機能性以外の領域における疾病者データの取扱い）

オ. 課題

アレルギー、尿酸及び認知機能領域以外の領域における、表示しようとする機能性以外の疾病者が含まれる論文の取扱いについては、専門家による検討が必要であり、今後、本事業と同様の検討がなされることが望まれる。

(7) 他領域への発展可能性の検討

ア. 検討方法

消費者ニーズ等を踏まえ、アレルギー、尿酸、認知機能領域、及び既に軽症域者データの使用が許可されている 7 領域以外に、軽症域者データを使用することが適切な領域があるか、検討することとした。なお、本検討については、関係団体からの要望を受け、検討会での了承を踏まえて実施されるものである。

イ. 主な論点

- ◆ 候補となる領域の適切な絞り込み方は何か。

ウ. 検討内容

事務局が提示した案（消費者ニーズが高い領域として「目、骨、身体的疲労感、精神的ストレス、肌、睡眠、関節」、届出件数が多いが、機能性関与成分の種類が少ない領域として「目、精神的ストレス、骨、体温、筋肉、歩行能力」）を基に討議され、下記の意見が出た。

- ・ 本事業の中で候補となる領域を絞り込むのは、適切でない。
- ・ 今回、特徴が異なるアレルギー、尿酸及び認知機能領域を対象に行った調査や検討の方法は、一つのたたき台になったため、それらを参考に、他領域でも検討していく形がよい。
- ・ 効果的な薬物がない領域は検討対象となり得る可能性がある。例えばフレイルやサルコペニアが該当するかもしれない。
- ・ バイオマーカーが確立されていることは重要であり、この観点で絞り込む方法もある。

エ. 検討結果

今後、軽症域者データを使用することが適切かを検討する際には、薬物の有無やバイオマーカーの妥当性等を踏まえて、絞り込んでいくのがよいという考えが示された。

オ. 課題

今後の検討領域に関しては、本事業における検討を参考に、業界団体等で検討される必要がある。

（８）総括

制度全般に係る事項として、「採用論文の科学的根拠のレベルが消費者に分かる仕組み」、「表示しようとする機能性を否定し得る質の高い臨床試験の考え方」の２点について意見交換が行われた。

◆ 採用論文の科学的根拠のレベルが消費者に分かる仕組み

本制度は科学的根拠が基になっているため、そのレベルが重要になってくる。現状は、科学的根拠のレベルが消費者に分かりづらい状況であると問題提起があり、下記の意見が出た。

- ・ 例えば、大規模臨床試験やメタアナリシスがあれば「A」、小規模臨床試験であれば「B」、それ以下の比較対象試験であれば「C」といったランク付けが可能ではないか。

- ・ 科学的根拠のレベルを分かりやすくすることは、レビューワー、消費者の両方にとってメリットがあるのではないか。

◆ 表示しようとする機能性を否定し得る質の高い臨床試験の考え方

過去に質の高い大規模臨床試験において否定的な結果が示されていた場合、あるいは、将来的にそのような結果が示された場合に機能性の科学的根拠をどのように考えればよいかについて議論した。その一例として、認知機能領域における認知症の発症予防効果（イチョウ葉エキス）を検証した大規模臨床試験が挙げられ、下記の意見が出た。

- ・ 例に挙げた大規模臨床試験は、認知症の発症予防効果を評価するものであった。一方で、今回 WG で検討した論文は、認知機能の一部を評価するものであり、試験の目的が異なっていた。したがって、これをもって直ちに認知機能の一部に対する効果が否定されるものではないと考えられる。
- ・ 特定の疾病に対する予防効果は、機能性表示食品制度の対象外ではあるが、予防効果を期待して機能性表示食品を摂取する消費者も存在すると考えられるため、そのような効果があると消費者に誤認させないことが必要である。
- ・ 別の事例としては、大規模臨床試験においてビタミンCが癌や心疾患を抑制しないことが示されているが、ビタミンCは多くの方が抗酸化作用を始めとして様々な目的で摂取しており、大規模臨床試験の結果をもってビタミンCの摂取を妨げるものではないと考えられる。
- ・ 認知機能領域に限定された話ではなく、全ての領域に当てはまると考えられるが、本来は研究レビューで設定されたアウトカムだけでなく、その先にある効果まで考慮されることが望ましい。
- ・ 今後、論文数が増えていき、肯定的論文、否定的論文共に網羅的な収集が行われた上で総合的観点から肯定的といえるか（Totality of evidence）を判断することが重要である。
- ・ 後発研究で科学的根拠の評価が変わり得る場合は、研究レビューの修正や、場合によっては届出撤回の必要が生じる。また、本制度は届出資料が公開されるため、届出後に事後チェックの対象として、研究レビューを始めとする科学的根拠は社会的評価を受けることにもなり得る。

第3 検討結果に基づく提言と今後の展望

3-1 アレルギー、尿酸、認知機能領域への提言

アレルギー、尿酸、認知機能領域における「適切な保健の用途の領域」、「健常域者（境界域者を含む。）と軽症域者の区分」、「機能性の確認方法」、「試験方法等」、「表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い」を検討し、報告書冒頭に記載した結論（ページiv～vi）を導いた。今後、本検討結果に沿った運用がなされるよう提言する。

3-2 アレルギー、尿酸、認知機能領域以外の領域への提言

7領域における「機能性の確認方法」に関しては、アレルギー、尿酸領域と同じ取扱いができる可能性はあるものの、各領域の専門家による検討が必要であり、今後、本事業と同様の検討がなされるよう提言する。

また、アレルギー、尿酸、認知機能以外の領域における「表示しようとする機能性以外の領域における疾病者が含まれるデータの取扱い」に関しても専門家による検討が必要であり、今後、今回の調査事業で行った検討方法を参考にして業界団体等で検討されることが望まれる。なお、その際には取り上げる論文の質に十分留意する必要がある。

3-3 アレルギー、尿酸、認知機能及び7領域以外の領域への発展に関する提言

アレルギー、尿酸、認知機能及び軽症域者データの使用が許可されている7領域以外の領域で、軽症域者データを使用することが適切かを検討する際には、薬物の有無やバイオマーカーの妥当性等を踏まえて絞り込んでいくのがよいという考えを示した。今後、どの領域を検討するのが適切か、業界団体等で検討されることが望まれる。

3-4 今後の展望

本事業での検討の結果、アレルギー、尿酸、認知機能領域において、軽症域者データの取扱い等を提言した。また、その他の領域に対しても、検討すべき課題やその方法について提言を行った。

本制度がスタートして約4年が経過し、届出公表件数は1,600件を超えている。今後、上記検討結果に沿った運用がなされ、各領域における科学的根拠の蓄積が進むことが期待される。また、既に届出公表されている内容に関しても、本検討結果の趣旨が理解され、適宜、届出内容が見直されることが望まれる。さらに、各領域における研究や調査等が進み、検討会や各WGで示された課題が解決されることも期待される。これら取組が進み、結果として、本制度が国民の健康の維持・増進及び消費者の自主的かつ合理的な食品選択に資する制度となることが望まれる。

第4 参考資料

調査対象とした文献の検索方法及び検索結果

アレルギー

JDreamⅢ、医中誌 Web、PubMed を用いて、2018 年 6 ～ 7 月に調査を行った。調査は、一次調査（候補となる論文の調査）と二次調査（一次調査で抽出された論文に関する調査）の二段階で実施した。

一次調査では、「(アレルギー性鼻炎+鼻アレルギー) *臨床試験* (食物+食品)」(JDreamⅢ及び医中誌 Web) あるいは「("allergic rhinitis"[title] OR pollinosis[title]) AND (clinical[title] OR randomized[title] OR blind[title] OR placebo[title]) AND (food OR nutrition OR supplement OR alternative)」(PubMed) の検索式で検索を実施し、標題と要旨を確認した。食品によるアレルギー性鼻炎（鼻アレルギー）に対する臨床試験論文であり、アウトカムが鼻目症状、日常生活の支障度、又は薬物スコアである論文を選択することで、76 報を抽出した。

二次調査では、一次調査で抽出された論文の本文を確認し、査読を受けていない論文、プラセボなど対照群の設定がない論文、未成年者を対象とした論文を除外した結果、54 報が抽出され、検討対象とした。

- (ア1) J Res Med Sci 2017 22:128
- (ア2) Benef Microb 2016 7(5):649-658
- (ア3) Eur Arch Otorhinolaryngol 2016 273(12):4289-4294
- (ア4) Eur J Clin Nutr 2014 68(5):602-607
- (ア5) Allergol Int 2014 63(2):211-217
- (ア6) Clin Transl Allergy 2014 4(1):1
- (ア7) PLoS One 2013 8(11):e78650
- (ア8) Ann Saudi Med 2013 33(5):469-475
- (ア9) Eur J Clin Nutr 2013 67(2):161-167
- (ア10) Allergy Asthma Immunol Res 2011 3(2):103-110
- (ア11) Auris Nasus Larynx 2011 38(5):600-607
- (ア12) Adv Ther 2009 26(8):795-804
- (ア13) Allergol Int 2009 58(2):179-185
- (ア14) Int J Food Microbiol 2009 128(3):429-434
- (ア15) Biosci Biotechnol Biochem 2007 71(12):3019-3025
- (ア16) Int Arch Allergy Immunol 2007 143(1):75-82
- (ア17) Clin Exp Allergy 2006 36(11):1425-1435

- (ア 18) J Investig Allergol Clin Immunol 2006 16(2):86-93
- (ア 19) Phytother Res 2005 19(6):530-537
- (ア 20) Int J Mol Med 2005 15(3):463-467
- (ア 21) J Dairy Sci 2005 88(2):527-533
- (ア 22) J Mol Med 2004 14(5):885-889
- (ア 23) 応用薬理 2016 90(3-4):69-75
- (ア 24) アレルギー・免疫 2016 23(7):986-996
- (ア 25) アレルギー 2012 61(5):628-641
- (ア 26) 薬理と治療 2010 38(11):1041-1050
- (ア 27) Biosci Biotechnol Biochem 2009 73(12):2626-2631
- (ア 28) 応用薬理 2009 75(5-6):103-108
- (ア 29) 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 2008 26(3):209-213
- (ア 30) アレルギー・免疫 2008 15(5):652-658
- (ア 31) 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 2007 25(2):224-225
- (ア 32) Allergol Int 2007 56(3):225-230
- (ア 33) Allergol Int 2007 56(1):67-75
- (ア 34) 薬理と治療 2006 34(11):1215-1229
- (ア 35) 東方医学 2005 21(4):29-39
- (ア 36) Biosci Biotechnol Biochem 2005 69(9):1652-1660
- (ア 37) 機能性食品と薬理栄養 2005 3(2):79-84
- (ア 38) 新薬と臨牀 2005 54(11):1505-1524
- (ア 39) 日本臨床栄養学会雑誌 2005 27(1):33-51
- (ア 40) 健康・栄養食品研究 2004 7(2):15-30
- (ア 41) New Diet Therapy 2004 20(1):29-37
- (ア 42) 東方医学 2004 19(4)/20(1):33-48
- (ア 43) 東方医学 2003 18(4):39-54
- (ア 44) 日本臨床栄養学会雑誌 2001 23(3):5-14
- (ア 45) 耳鼻咽喉科展望 2000 43(3):248-252
- (ア 46) 薬理と治療 2018 46(3):355-362
- (ア 47) Jpn Pharmacol Ther 2017 45(9):1557-1569
- (ア 48) 応用薬理 2014 86(5/6):73-77
- (ア 49) Biosci Microbiota Food Health 2014 33(4):147-155
- (ア 50) 醤油の研究と技術 2009 35(1):51-55
- (ア 51) Biosci Biotechnol Biochem 2009 73(9):1971-1977
- (ア 52) 日本食品科学工学会誌 2008 55(12):625-631
- (ア 53) J Tradit Med 2008 25(1):10-17

(ア 54) Cytotechnology 2007 55(2/3):135-142

尿酸

JDreamⅢ、医中誌 Web、PubMed を用いて、2018 年 5 月に調査を行った。調査は、一次調査（候補となる素材の抽出）と二次調査（一次調査で抽出された素材に関する調査）の二段階で実施した。

一次調査では、「(ヒト+臨床+ランダム+盲検+無作為化+プラセボ)*尿酸*(エキス+抽出物+食品+生薬)」(JDreamⅢ 及び医中誌 Web) あるいは「(hyperuricemia[title] OR "uric acid"[title]) AND (clinical[title] OR randomized[title] OR blind[title] OR placebo[title])」(PubMed) の検索式で検索を実施し、28 素材を抽出した。

二次調査では「尿酸*素材名」(JDreamⅢ 及び医中誌 Web) あるいは「(hyperuricemia OR "uric acid") AND 素材名」(PubMed) の検索式で検索を実施し、臨床試験ではない論文、観察研究の論文、プラセボ群の設定がない論文、プラセボ群と比較して有意差が認められていない論文、被験者が服薬中の論文を除外した結果、16 報（9 素材）を検討対象とした。

(尿酸 1) 応用薬理 2018 94(3/4):37-42

(尿酸 2) Biomed Rep 2016 5(2):254-258

(尿酸 3) 薬理と治療 2018 46(1):43-54

(尿酸 4) Mod Rheumatol 2019 29(1):146-150

(尿酸 5) 痛風と核酸代謝 2016 40(1):21-31

(尿酸 6) ミルクサイエンス 2016 65(1):25-31

(尿酸 7) Biosci Biotechnol Biochem 2010 74(4):828-834

(尿酸 8) Integr Mol Med 2017 4(2):1-5

(尿酸 9) Nutrafoods 2015 14(3):151-158

(尿酸 10) 応用薬理 2008 73(3-4):237-243

(尿酸 11) 日本臨床栄養学会雑誌 2007 29(2):104-113

(尿酸 12) 健康・栄養食品研究 2004 7(1):35-47

(尿酸 13) 健康・栄養食品研究 2001 4(3):103-112

(尿酸 14) Mol Nutr Food Res 2017 61(11) doi: 10.1002/mnfr.201700373.

(尿酸 15) Clin Pharmacol 2016 22(8):51-59

(尿酸 16) 痛風と核酸代謝 2018 42(1):31-40

認知機能

JDreamⅢ、医中誌 Web、PubMed の 3 つのデータベースを用いて、2018 年 6

月に調査を行った。調査は、一次調査（候補となる素材の抽出）と二次調査（一次調査で抽出された素材を用いて、MCI を対象とした研究に関する調査）、及び三次調査（二次調査で選択された素材に関する調査）の三段階で実施した。

一次調査では、「(ヒト+臨床+ランダム+盲検+無作為化+プラセボ)*認知機能*(エキス+抽出物+食品+脂質+ペプチド+タンパク質+菌+植物) * 二重盲検」

(JDreamⅢ及び医中誌 Web) あるいは「(cognitive[Title] OR cognition[Title] OR dementia[Title] OR memory[Title]) AND (extract[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] OR plant[Title/Abstract] OR herbal[Title/Abstract] OR bacteria[Title/Abstract] OR microbial[Title/Abstract] OR lipid[Title/Abstract] OR fat[Title/Abstract] OR peptide[Title/Abstract] OR supplement[Title/Abstract]) AND (placebo[Title/Abstract] AND (randomized[Title/Abstract] OR randomization[Title/Abstract])) AND double blind[Title/Abstract])」(PubMed) の検索式で検索を実施し、44 素材を抽出した。

MCI に関する検討を行うため、二次調査では「(ヒト+臨床+ランダム+盲検+無作為化+プラセボ)*認知機能*二重盲検*素材*(MCI+軽度認知障害)」

(JDreamⅢ及び医中誌 Web) あるいは「(cognitive[Title] OR cognition[Title] OR dementia[Title] OR memory[Title]) AND placebo[Title/Abstract] AND (randomized[Title/Abstract] OR randomization[Title/Abstract]) AND double blind[Title/Abstract] AND (MCI[All Fields] OR mild cognitive impairment[All Fields]) AND (素材名[Title/Abstract])」

(PubMed) の検索式で検索を実施した。二次調査の結果、MCI を被験者に含む報告数が多かった DHA、EPA を含む ω -3 脂肪酸 (DHA 関連)、イチョウ葉及びホスファチジルセリンを含むリン脂質 (PS) の 3 素材を抽出した。

三次調査では、この 3 素材に関する文献を「(ヒト+臨床+ランダム+盲検+無作為化+プラセボ)*(認知+記憶+注意)*二重盲検*(素材名)」(JDreamⅢ及び医中誌 Web) あるいは「(cognitive[Title] OR cognitively[Title] OR cognition[Title] OR dementia[Title] OR memory[Title] OR attention[Title]) AND (placebo AND (randomized OR randomization) AND double blind) AND (素材名[Title/Abstract])」(PubMed) の検索式で検索を実施し、重複のある論文、二重盲検でない論文、日本語又は英語以外の言語で書かれている論文、総説やメタアナリシスの論文、18 歳未満の未成年が含まれる論文、認知症又は他の疾病罹患者のみを対象としている論文、認知機能以外の機能のみを評価している論文、ストレス負荷等により一過的に認知機能を低下させた状態を評価していることが明らかな論文を除外した。また、表 33 に

記載の検査法が使用された論文を抽出し、DHA 及び EPA (DHA 関連) で 18 報、イチョウ葉で 19 報、ホスファチジルセリン (PS) で 1 報、合計 38 報を検討対象とした。

- (認知 1) Hum Psychopharmacol 2002 17(1):35-44
- (認知 2) PLoS One 2016 11(3):e0150447
- (認知 3) Hum Psychopharmacol 2007 22(4):199-210
- (認知 4) Physiol Behav 2002 75(5):739-751
- (認知 5) Psychopharmacology 2005 179(2):437-446
- (認知 6) J Phytother Res 1999 13(5):408-415
- (認知 7) J Psychopharmacol 2005 19(2):173-181
- (認知 8) Hum Psychopharmacol 2016 31(3):227-242
- (認知 9) 薬理と治療 2017 45(6):975-987
- (認知 10) Pharmacol Biochem Behav 2003 75(3):711-720
- (認知 11) Pharmacopsychiatry 2003 36(4):127-133
- (認知 12) Hum Psychopharmacol 2006 21(1):27-37
- (認知 13) Int J Geriatr Psychiatry 2014 29(10):1087-1095
- (認知 14) Hum Psychopharmacol Clin Exp 2002 17(6):267-277
- (認知 15) J Altern Complement Med 2000 6(3):219-229
- (認知 16) JAMA 2002 288(7):835-840
- (認知 17) Phytomedicine 1998 5(6):425-434
- (認知 18) JAMA 2009 302(24):2663-2670
- (認知 19) Neurology 2008 70(19 Pt 2):1809-1817
- (認知 20) Biol Psychol 2012 89(1):183-190
- (認知 21) Am J Clin Nutr 2013 97(5):1134-1143
- (認知 22) Jpn Pharmacol Ther 2016 44(2):235-246
- (認知 23) Nutrients 2016 8(2):86
- (認知 24) J Alzheimers Dis 2016 51(3):713-725
- (認知 25) Psychopharmacology 2013 225(3):605-612
- (認知 26) J Nutr Health Aging 2016 20(2):161-169
- (認知 27) Neurobiol Aging 2018 64:147-156
- (認知 28) Nutritional Neuroscience 2008 11(2):75-83
- (認知 29) Alzheimers Dement 2010 6(6):456-464
- (認知 30) Neurology 2008 71(6):430-438
- (認知 31) J Aging Res Clin Pract 2012 1:193-201
- (認知 32) Jpn Pharmacol Ther 2015 43(5):667-677

- (認知 33) Am J Clin Nutr 2018 107(5):754-762
(認知 34) Br J Nutr 2012 107(11):1682-1693
(認知 35) J Alzheimers Dis 2017 55(2):497-507
(認知 36) Am J Clin Nutr 2010 91(6):1725-1732
(認知 37) Lancet Neurol 2017 16(5):377-389
(認知 38) J Clin Biochem Nutr 2010 47(3):246-255