

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（PRISMA checklist #1）：「〇〇〇（商品名）」に含まれる機能性関与成分ケルセチンの摂取による加齢によって低下しがちな積極的な気分ややる気の維持・改善に関する定性的研究レビュー

商品名：〇〇〇（商品名）

機能性関与成分名：ケルセチン

表示しようとする機能性：本品にはケルセチンが含まれています。ケルセチンには健常な高齢者の加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持するのに役立つ機能があることが報告されています。

作成日：20〇〇年〇月〇日

届出者名：〇〇

抄 録 (PRISMA checklist #2)

「目的」

健常な中高年において、ケルセチンを含む食品の摂取が加齢によって低下しがちな積極的な気分ややる気を維持するかを検証するため、定性的研究レビューを実施した。

「方法」

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構（以下、農研機構）の職員 3 名がリサーチクエスション「健常な中高年において、ケルセチンを含む食品の摂取はプラセボ食品と比較して、加齢によって低下しがちな積極的な気分ややる気を維持するのか？」に基づいて、3 つのデータベース（PubMed、医中誌 Web、JDreamⅢ）より文献検索を実施した。検索により特定された文献から適格基準に適合しない文献を除外し、「論文の質の評価」により、一定水準以上の研究レベル（QL3 以上）がある文献を採用文献とした。採用文献における積極的な気分ややる気を効果指標として、エビデンス総体の評価を実施した。

なお、研究レビューの総合評価は、6 名の学識経験者からなる農研機構 農林水産物機能性評価委員会にて、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】について A～E の 5 段階で評価し、3 項目の評価がいずれも A～C 評価の場合、研究レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

「結果」

適格基準に合致した 1 報の文献を採用した。採用文献において、健常な高齢者（軽度認知障害 (MCI) の者を含む）がケルセチン 50mg/日を含む食品を摂取することにより、プラセボ群との比較において加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持する作用が認められた（効果あり）。本研究レビューの結果から、ケルセチンを含む食品の摂取は、健常な高齢者の加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持することが示唆された。

農研機構の農林水産物機能性評価委員会における評価結果は、本レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

「結論」

本研究レビューの結果から、ケルセチン 50mg/日の摂取は、健常な高齢者の加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持するのに役立つ機能があると考えられた。

はじめに

(1) 論拠 (PRISMA checklist #3)

現代の日本は高齢化が急速に進んでおり、2019 年には 65 歳以上の人口の割合は 28.4%に達している。さらに、2065 年には約 2.6 人に 1 人が 65 歳以上 (38.4%)、約 3.9 人に 1 人が 75 歳以上 (25.5%)になると予想されている¹⁾ (内閣府令和 2 年版高齢社会白書)。こうした高齢化が進む中で、中高年や高齢者における認知機能の低下やそれに伴う行動・心理症状の変化が重要な問題として考えられている。

認知機能に異常のない高齢者や MCI の人において、行動・心理症状の変化として、うつ、アパシー（無気力）、不安、イライラ、睡眠障害等の割合が高くなっていることが報告されている^{2,3)}。また、うつ⁴⁾、アパシー⁵⁾、不安⁶⁾といった症状は、MCI からアルツハイマー病への進行の指標となるとされている。

ケルセチンはフラボノイドの一種でタマネギが主要摂取源となっている^{7,8)}。ケルセチンを主とするフラボノール摂取による介入試験のメタアナリシスにおいて、総コレステロール、LDL-コレステロール値、血糖値および血圧の低下や HDL-コレステロールの増加が認められると報告されている⁹⁾。しかしながら、ケルセチンの行動・心理症状に関連する研究は少なく、研究レビューも見当たらない。そこで、健常な中高年において、ケルセチンを含む食品の摂取が加齢による積極的な気分ややる気の低下に及ぼす効果を検証することとした。

(2) 目的 (PRISMA checklist #4)

健常な中高年において、ケルセチンを含む食品の摂取はプラセボ食品と比較して、加齢によって低下しがちな積極的な気分ややる気を維持するかについて明らかにするため、定性的研究レビューを実施した。

方法

(1) プロトコールと登録 (PRISMA checklist #5)

2011 年度に実施された消費者庁「食品の機能性評価モデル事業」における研究レビュープロトコールに従い、農研機構の職員 3 名が文献検索、文献スクリーニ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

ング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成を行い、6名の学識経験者からなる農研機構の農林水産物機能性評価委員会がエビデンスの強さを評価した。なお、レビュープロトコルの登録は実施していない。

(2) リサーチクエスションと適格基準 (PRISMA checklist #6)

【リサーチクエスション】

健全な中高年において、ケルセチンを含む食品の摂取はプラセボ食品と比較して、加齢によって低下しがちな積極的な気分ややる気を維持するのか？

リサーチクエスションを基に下記 PICO を設定し、研究特性の適格基準を PICO に従って以下の通り設定した。

【PICO】

- 対象者 (P) : 40 歳以上で疾病に罹患していない者（妊産婦・授乳婦を除く）
介入 (I) : ケルセチンを含む食品の摂取
対照 (C) : プラセボ食品の摂取
アウトカム (O) : 積極的な気分、やる気

【適格基準】

- ・対象者 (P) は、40 歳以上で疾病に罹患していない者であること。
- ・介入 (I) は、ケルセチンの摂取量が明確な食品であること。
- ・対照 (C) は、プラセボ（ケルセチンを含まない）食品であること。
- ・査読付き雑誌に掲載された文献で、かつ、英語または日本語で発表されている文献であること。

(3) 情報源 (PRISMA checklist #7)

3つのデータベース、PubMed（最終検索日：2022年7月22日）、医中誌Web（最終検索日：2022年7月29日）、JDreamIII（最終検索日：2022年7月22日）を用いて検索を行った。各データベースとも検索期間は限定せずに、最終検索日までの全範囲を対象として検索を行った。また、未報告研究についてはUMIN臨床試験登録システム（UMIN-CTR、最終検索日：2022年7月22日）を用いて検索した。

(4) 検索 (PRISMA checklist #8)

リサーチクエスションに従い、各データベースにおける検索式は以下のように設定した。UMIN-CTRでは「自由記載語」欄に「ケルセチン 情動機能」等と記入し、検索結果は別紙様式（V）-9に記載した。

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

PubMed

#	検索式
1	quercetin [Title/Abstract] OR quercetin glycoside [Title/Abstract]
2	mood [Title/Abstract] OR vigor [Title/Abstract] OR motivation [Title/Abstract] OR apathy [Title/Abstract] OR depression [Title/Abstract] OR anxiety [Title/Abstract]
3	clinical trial [All Fields] OR placebo-controlled trial [All Fields]
4	#1 AND #2 AND #3

医中誌 Web

#	検索式
1	(Quercetin/TH or quercetin/AL) or "quercetin glycoside"/AL or (Quercetin/TH or ケルセチン/AL) or ケルセチン配糖体/AL
2	(情動/TH or 気分/AL) or 活力/AL or (やる気/TH or やる気/AL) or (意欲/TH or 意欲/AL) or うつ/AL or (情動/TH or mood/AL) or (強度/TH or vigor/AL) or (アパシー/TH or apathy/AL) or (動機付け/TH or motivation/AL) or ((うつ病/TH or depression/AL) or (抑うつ/TH or depression/AL)) or (不安/TH or 不安/AL) or (不安/TH or anxiety/AL)
3	#1 and #2

JDreamIII

#	検索式
1	(quercetin) OR (quercetin glycoside) OR (ケルセチン) OR (ケルセチン配糖体)
2	(randomized controlled trial) OR (controlled clinical trial) OR (placebo-controlled trial) OR (randomized) OR (randomly) OR (placebo) OR (ランダム化比較試験) OR (ランダム化) OR (プラセボ)
3	(ヒト) OR (臨床試験) OR (ヒト試験) OR (clinical trial) OR (human)
4	(気分) OR (活力) OR (やる気) OR (意欲) OR (うつ) OR (不安) OR (mood) OR (vigor) OR (motivation) OR (apathy) OR (depression) OR (anxiety)
5	#2 AND #3
6	#1 AND #4 AND #5

(5) 研究の選択 (PRISMA checklist #9)

各データベースで特定された文献について、適格基準に基づいて農研機構の職員3名が採用文献と除外文献に分別した。1次スクリーニングでは重複を確認するとともに、文献のタイトルと要約を用いて採否を判断した。除外文献と明確に判断できない場合は、引き続き2次スクリーニングに供した。2次スクリーニングでは文献を入手し、本文を詳細に吟味して採用文献と除外文献に分別し、採用文献は別紙様式（V）-7、除外文献には除外理由を付して別紙様式（V）-8に記載した。なお、未報告研究についてはUMIN-CTRの試験情報を確認し、別紙様式（V）-9に記載した。

(6) データの収集過程 (PRISMA checklist #10)

採用された文献より、農研機構の職員3名が独立して、別紙様式（V）-7及び別紙様式（V）-11a-2に示す通り、各試験の対象者の情報、介入条件、評価指標である積極的な気分とやる気、有害事象、利益相反（COI）の有無等のデータを収集した。データの収集後、結果を照合し、一致しない場合は、再度文献を確認して協議の上で決定した。

(7) データ項目 (PRISMA checklist #11)

採用された文献の著者名、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、主要アウトカム、副次アウトカム、有害事象、査読の有無、論文のCOI情報を別紙様式（V）-7に記載した。各文献における効果指標は、別紙様式（V）-11a-2に記載した。

(8) 個々の研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #12)

採用文献の質の評価は、「採用文献の質の評価採点表」（日健栄協作成）に基づいて、QL1～QL4の4段階で評価を実施した。なお、QL1～4の定義は下記の通りとし、一定水準以上の研究レベル（QL3以上）であるものを採用文献とした。

QL1：質が高い（いずれの評価視点においても適切）

QL2：質は中程度（一部の評価視点において不十分な点はあるものの概ね適切）

QL3：質が低い（多くの視点において不適切）

QL4：著しく質が低い（総合評価においては考慮しない）

さらに、別紙様式（V）-11a-1に基づいて、バイアスリスクの評価及び非直接性の評価を実施した。各項目の評価は、「機能性表示食品の届出等に関するガイドライン」に記載された評価方法に準じて、高（-2）、中/疑い（-1）、低（0）の3段階で実施した。なお、まとめについては、高（-2）、中（-1）、低

（0）の3段階で評価を実施した。

1) バイアスリスクの評価

- ・選択バイアス（ランダム化、割り付けの隠蔽）
- ・盲検性バイアス（参加者、アウトカム評価者）
- ・症例減少バイアス（ITT・FAS・PPS、不完全アウトカムデータ）
- ・選択的アウトカム報告
- ・その他のバイアス

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- ・まとめ

2) 非直接性の評価

- ・対象
- ・介入
- ・対照
- ・アウトカム
- ・まとめ

(9) 要約尺度 (PRISMA checklist #13)

定性的研究レビューのため要約尺度は設定しなかった。

(10) 結果の統合 (PRISMA checklist #14)

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

(11) 全研究のバイアス・リスク (PRISMA checklist #15)

別紙様式 (V) -13a 及び別紙様式 (V) -14 に従い、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスについて評価を実施した。

(12) 追加的解析 (PRISMA checklist #16)

定性的研究レビューのため追加的解析は実施しなかった。

研究レビューの総合評価

採用文献を「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」に分けて RCT/RCT 以外の別、QL1~QL3 の別を一覧にして別紙様式 (V) -16 (研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート) に報数のまとめとして示した。なお、「効果あり」、「判定保留」、「効果なし」、「負の効果あり」の定義は、下記の通りとした。

効果あり：効果指標（積極的な気分、やる気）で介入群と対照群の群間差（指標毎に介入群で肯定的な結果を示す場合）で有意確率が 5% 未満の場合をいう。

判定保留：効果指標（積極的な気分、やる気）で介入群と対照群の群間差（指標毎に介入群で肯定的な結果を示す場合）で有意確率が不明確なもの（評価されていないものを含む）をいう。

効果なし：効果指標（積極的な気分、やる気）で介入群と対照群の群間差で有意確率が 5% 以上の場合をいう。

負の効果あり：効果指標（積極的な気分、やる気）で介入群と対照群の群間差（指標毎に介入群で否定的な結果を示す場合）で有意確率が 5% 未満の場合をいう。

研究レビューの総合評価は、6名の学識経験者からなる農研機構の農林水産物機能性評価委員会にて行った。作成した資料をもとに、【科学的根拠レベル総合評価】、【「研究タイプ、質、数」の目安】、【一貫性の目安】について A~E の 5 段階で評価した。なお、A~E の基準は下記の通りとし、3 項目の評価がいずれも A~C 評価の場合、研究レビューが表示しようとする機能性の根拠として妥当であると

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

評価した。

【科学根拠レベル総合評価】

- A：機能性について明確で十分な根拠がある（High）
- B：機能性について肯定的な根拠がある（Moderate）
- C：機能性について示唆的な根拠がある（Low）
- D：機能性について根拠が不十分
- E：機能性について否定的な根拠がある

【「研究タイプ、質、数」の目安】

- A：効果があるとされる質が高い RCT 論文が 5 報以上
- B：効果があるとされる質が中程度以上の RCT 論文が 3 報以上
（効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する）
- C：効果があるとされる RCT 論文が 1 報以上
（効果があるとされる RCT 以外の介入試験があればこれも考慮する）
- D：効果があるとされる介入試験がある
- E：効果がないとされる論文しかない

【一貫性の目安】

- A：効果があるとされる結果でほぼ一貫している
- B：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に大きく優る
- C：効果があるとされる結果が、効果がないとされる結果に優る
- D：結果に一貫性がみられない
- E：効果がないとされる結果でほぼ一貫している

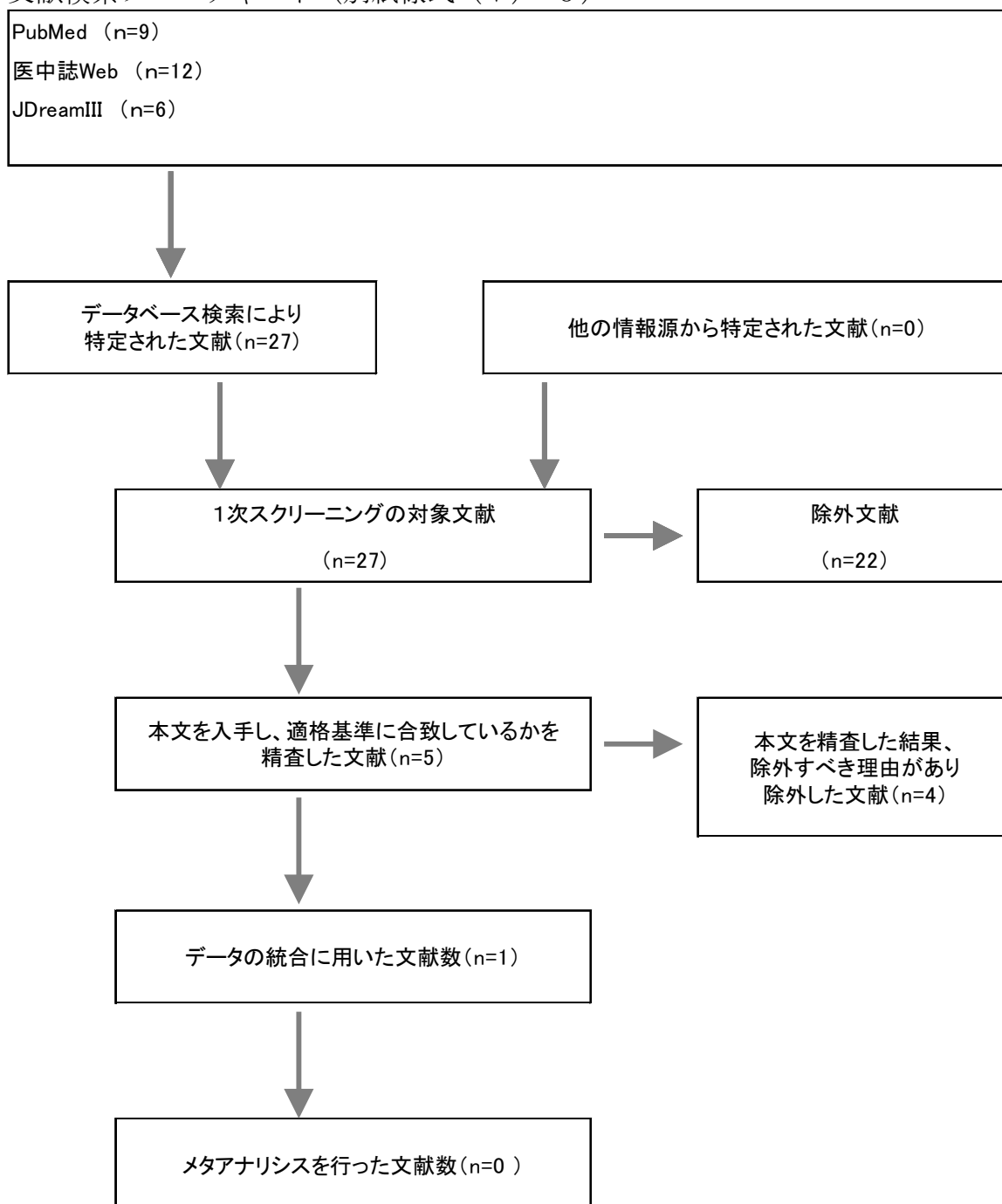
結果

(1) 研究の選択 (PRISMA checklist #17)

PubMed、JDreamIII、医中誌 Web の 3 つのデータベースにおける検索の結果、PubMed からは 9 報、医中誌 Web からは 12 報、JDreamIII からは 6 報の文献が選定され、1 次スクリーニングの対象となった文献は 27 報であった。タイトル及び抄録の内容から適格基準に合致しない文献及び重複文献を除外した結果、22 報の文献が除外された。残り 5 報の文献については、該当文献を入手した上で、文献の内容を精査し、適格基準に合致しているか確認を行った。

その結果、さらに 4 報の文献を除外し、最終的に 1 報の文献を採用した。メタアナリシスは実施せず、1 報の文献により定性的な研究レビューを実施した。文献検索フローチャートは下記及び別紙様式（V）-6 に、採用文献は別紙様式（V）-7 に、除外文献は別紙様式（V）-8 にそれぞれ記載した。なお、未報告研究については UMIN-CTR 試験情報を確認したところ該当する研究は確認されず、別紙様式（V）-9 にその旨記載した。

文献検索フローチャート (別紙様式 (V) -6)



(2) 研究の特性 (PRISMA checklist #18)

採用された文献 1 報は、英語で記載されていた。

試験デザインは、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験であった。

60 歳以上 80 歳未満の健常な日本人男女 (MCI を含む) を対象とし、同時に常用薬を服用していない者を層別した解析も実施していた。介入群のケルセチン摂取量は 50mg/日であり、摂取時の形態は粉末形態であった。

アウトカムとして CADi2 (Cognitive Assessment for Dementia iPad Version)

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

での評価が実施されている。CADi2 は、国内で認知症患者や健常者の脳検診に用いられ、認知機能と情動機能 (Self-rating Depression Scale ; SDS (自己評価式抑うつ尺度) および Apathy scale) を評価する¹⁰⁻¹²⁾。SDS および Apathy scale の両評価法も国内で広く使用されている手法である。情動機能は抑うつ尺度 (SDS、気分の評価) とやる気 (Apathy scale) によって評価される。抑うつ尺度ややる気の改善は、気分の落ち込みや意欲の低下等の改善に通じ、積極的な気分を維持したりやる気を向上させたりする。

文献における詳細については、別紙様式 (V) -7 に記載した。

(3) 研究内のバイアス・リスク (PRISMA checklist #19)

採用論文の質 (QL1~QL4)、バイアスリスク及び非直接性の評価結果の詳細は、別紙様式 (V) -11a-1 に記載した。論文の質を評価した結果、採用文献はいずれも QL1 であった。

「選択バイアス (ランダム化)」は、RCT 論文であり、「低 (0)」と評価した。

「選択バイアス (割り付けの隠蔽)」は、「低 (0)」と評価した。

「盲検性バイアス (参加者)」は「低 (0)」と評価した。

「盲検性バイアス (アウトカム評価者)」は、二重盲検試験であり、「低 (0)」と評価した。

「症例減少バイアス」は、PPS 解析を実施していたため、「高 (-2)」と評価した。

「選択的アウトカム報告」は、「低 (0)」と評価した。

「その他のバイアス」は、農研機構 生物系特定産業技術研究支援センターのマッチングファンドを利用しており、著者に農研機構職員が含まれるため、「中/疑い (-1)」と評価した。

以上の結果を総合的に判断し、「中/疑い (-1)」と評価した。

非直接性は、全て PICO に一致していたため、「低 (0)」と評価した。

(4) 個別の研究の結果 (PRISMA checklist #20)

採用文献に記載された研究の結果を下記に示す。

【文献 1】論文の質の評価：QL1 (プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験、効果あり)

常用薬を服用していない健常な日本人男女高齢者 38 名 (60 歳以上 80 歳未満) を対象とし、介入群はケルセチン 50mg/日を含む粉末 (試験食) を、対照群はケルセチンを含まない粉末 (プラセボ食) を毎日、24 週間摂取した。摂取開始前、摂取 12 週間後、および摂取 24 週間後に CADi2 を測定した。

SDS (抑うつ尺度) の変化量が摂取 24 週後、介入群が対照群に対し有意 ($p < 0.01$) に低値 (改善) を示した。また、Apathy Scale (やる気) の変化量は、摂取 24 週後、介入群が対照群に対し低値 (改善) 傾向 ($p = 0.099$) を示した。これらの結果は、介入群において積極的な気分が維持されていることを示唆する。

(5) 結果の統合 (PRISMA checklist #21)

定性的研究レビューのため結果の統合は行わなかった。

(6) 全研究のバイアスリスク (PRISMA checklist #22)

バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、出版バイアスの評価結果を別紙様式（V）-13a 及び別紙様式（V）-14 にまとめた。

バイアスリスクは、症例減少等があり、「中／疑い (-1)」と評価した。

非直接性は、「低 (0)」と評価した。

不精確は、特に問題が確認されなかったため、「低 (0)」と評価した。

非一貫性は、採用文献が 1 報で不明なため、「中／疑い (-1)」と評価した。

出版バイアスは、採用文献が少なく、可能性が否定できないため、「中／疑い (-1)」と評価した。

以上のことを総合的に評価した結果、エビデンス総体に影響を与える重大なリスクはないと判断した。

(7) 追加的解析 (PRISMA checklist #23)

定性的研究レビューのため追加的解析は行わなかった。

研究レビューの総合評価

農研機構の農林水産物機能性評価委員会における本研究レビューのアウトカムのうち「積極的な気分」に対する評価結果は、表示しようとする機能性の根拠として妥当であると評価した。

考察

(1) エビデンスの要約 (PRISMA checklist #24)

【研究レビューの結果】

リサーチクエスションに合致する 1 報の文献を採用した。採用文献において、ケルセチンを含む食品の摂取により対照群と比較して加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持する作用が確認された（効果あり）。さらなるエビデンスの充実が必要ではあるものの、本研究レビューの結果から、ケルセチンを含む食品の摂取は高齢者の加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持するのに役立つという肯定的な結果を得た。なお、採用文献で有害な事象は認められず、安全性に問題が無いことを確認した。

【対象者】

採用文献では、健常な日本人男女高齢者が対象とされており、届出商品の想定される摂取対象者である日本人の健常高齢者に適用可能であると考えられた。

【食品の性状】

採用文献の試験食は粉末形態であった。

（本研究レビューの対象である届出商品が決定した後、商品との同等性について考察する必要がある。）

【1 日当たりの摂取目安量】

採用文献のケルセチン摂取量は、50mg/日であった。したがって、ケルセチン

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

50mg/日を摂取することは高齢者の加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持するのに役立つ作用を有すると考えられた。

（本研究レビューの対象である届出商品が決定した後、対応した摂取量を設定する必要がある。）

【研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性】

本研究レビューでは、高齢者の情動機能に関連するアウトカム指標を評価した文献を採用した。採用した文献は1報、「効果あり」で、情動機能としてSDS（抑うつ尺度、気分の評価）が対照群に比し有意に改善され、同時にApathy scale（やる気）に改善傾向が認められた。抑うつ尺度の改善は、日常生活における積極的な気分の維持に通じるものである。

以上のことから、本研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性のうちの（高齢者の加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持する）の関連性は高いと考えられた。

(2) 限界 (PRISMA checklist #25)

本研究レビューの限界としては、採用文献が1報と少ないことがあげられる。また、ケルセチンの摂取期間が24週間であり、さらに長期に摂取した場合の効果が不明であることも限界の1つである。

さらなるエビデンスの充実が必要ではあるものの、本研究レビューの結果から、ケルセチンの摂取は加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持する作用を有すると考えられた。

(3) 結論 (PRISMA checklist #26)

ケルセチン 50mg/日を摂取することにより、加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持する作用が認められた。採用文献の対象者は、健常な日本人男女高齢者であり、本品が想定する対象者と一致していた。

本研究レビューの結果、ケルセチンの摂取が高齢者の積極的な気分を維持する作用を有することは肯定的な科学的根拠を有しており、表示しようとする機能性として「本品にはケルセチンが含まれています。ケルセチンには健常な高齢者の加齢によって低下しがちな積極的な気分を維持するのに役立つ機能があることが報告されています。」は適切であると考えられた。

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 (PRISMA checklist #27)

本研究レビューにおいて、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はない。

各レビューワーカーの役割 (PRISMA checklist #27)

役割： 研究レビューの実施（文献検索、文献スクリーニング、論文の質の評価、データ抽出、研究レビューの作成）

担当： 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構のレビューワー3名（レビューワーA、レビューワーB、レビューワーC）

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

役割： 研究レビューの実施（研究レビューの総合評価）

担当： 国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構（農研機構）の農林水産物機能性評価委員会（農学、薬学、栄養学、統計学等に係る各分野の学識経験者6名）

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。