

## 機能性の科学的根拠に関する点検表

## 1. 製品概要

商品名	計圧サポート
機能性関与成分名	イワシペプチド（バリルチロシンとして）
表示しようとする機能性	本品にはイワシペプチド（バリルチロシンとして）が含まれます。血圧低下作用のあるイワシペプチド（バリルチロシンとして）は、血圧が高めの方の健康に役立つことが報告されています。

## 2. 科学的根拠

## 【臨床試験及び研究レビュー共通事項】

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

**最終製品を用いた臨床試験**

(研究計画の事前登録)

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

(臨床試験の実施方法)

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

(臨床試験の結果)

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

掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

最終製品に関する研究レビュー

機能性関与成分に関する研究レビュー

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

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

当該論文を添付している。

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

PRISMA 声明（2009年）に準拠した形式で記載されている。

（PRISMA 声明（2009年）に照らして十分に記載できていない事項がある場合）別紙様式（V）-3で補足説明している。

（検索に用いた全ての検索式が文献データベースごとに整理された形で当該論文に記載されていない場合）別紙様式（V）-5その他の適切な様式を用いて、全ての検索式を記載している。

（研究登録データベースを用いて検索した未報告の研究情報についてその記載が当該論文にない場合、任意の取組として）別紙様式（V）-9その他の適切な様式を用いて記載している。

食品表示基準の施行前に査読付き論文として公表されている研究レビュー論文を用いているため、上記の補足説明を省略している。

各論文の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。

エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。

研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている<sup>注2</sup>。

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

研究レビューの方法や結果等について、

別紙様式（V）-1

- 別紙様式（V）-4を添付している。
- データベース検索結果が記載されている<sup>注3</sup>。
- 文献検索フローチャートが記載されている<sup>注3</sup>。
- 文献検索リストが記載されている<sup>注3</sup>。
- 任意の取組として、未報告研究リストが記載されている<sup>注3</sup>。
- 参考文献リストが記載されている<sup>注3</sup>。
- 各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
- エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
- 全体サマリーが記載されている<sup>注3</sup>。
  
- 各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
- エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。
- 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている<sup>注3</sup>。

- 注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。
- 注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）
- 注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）-4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

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 :**

「最終製品 計圧サポートに含有する機能性関与成分イワシペプチド(バリルチロシンとして)による血圧低下の機能性に関するシステマティック・レビュー」

**商品名 :** 計圧サポート

**機能性関与成分名 :** イワシペプチド(バリルチロシンとして)

**表示しようとする機能性 :**「本品にはイワシペプチド (バリルチロシンとして) が含まれます。血圧低下作用のあるイワシペプチド (バリルチロシンとして) は、血圧が高めの方の健康に役立つことが報告されています。」

**作成日 :** 2015 年 4 月 23 日

**届出者名 :** 株式会社ファンケル

**抄 録**

**目的 :** 健常人(血圧が正常からやや高め)に対するイワシペプチド(バリルチロシン(VY) 400  $\mu$  g /日以下を含有)摂取による血圧低下作用についてヒト試験論文のシステマティック・レビューを実施し、検証することを目的とした。

**方法 :** 採用する論文の研究デザインは、ランダム化並行比較試験(RCT)、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験(非 RCT)、コントロール群のない介入試験とした。文献検索に使用したデータベースは、医中誌 Web、JDream III、PubMed、Web of Science、Cochrane Central Register of Controlled Trial を用いた。適格基準として、対象は健常人(血圧が正常からやや高め)とし、イワシペプチド(VY)の摂取介入が、プラセボなどのコントロール、摂取前値との比較により血圧を評価していることとした。採用された論文について、バイアスリスク、非直接性、不精確性、非一貫性およびアウトカムを評価し、総合的に機能性の根拠となるかを検証した。

**結果 :** 適格基準に合致したのは 6 編だった。総体評価で、バイアスリスクは中、非直接性と不精確性は低、非一貫性は中あるいは高であった。6 編はいずれも層別解析が行われていた。RCT 3 編では、正常高値血圧者の解析で収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)ともに有意な改善はみられず、軽症高血圧者の解析では 2 編で SBP、1 編で DBP が改善、正常血圧者では SBP、DBP ともに血圧変動はなかった。正常高値から軽症高血圧者の解析 1 編では SBP、DBP ともに改善がみられた。非 RCT 3 編では、正常高値血圧者での SBP、DBP の改善がみられ、軽症高血圧者では 2 編で SBP、1 編で DBP において改善がみられた。また、対象論文において安全性に問題がないことが確認された。

**結論 :** イワシペプチド(VY400  $\mu$  g/日を含有)の摂取は安全であり、高めの血圧を低下させ、また平均への回帰として正常な血圧を維持(コントロール)することに有効であることが明らかになった。

## はじめに

機能性関与成分であるイワシペプチドは、イワシの筋肉タンパク質を加水分解して得られるペプチドである。イワシペプチドに含まれるバリルチロシンは、血圧の上昇に関与するアンジオテンシン変換酵素(ACE)の働きを阻害することで血圧の上昇を抑えらるゝと考えられている(別紙様式(V)-10 参考文献リスト No.1 (Matsui T ら、1993)、No.2(Matsufuji H ら、1994)、No.3(Cheung HS ら、1980))。また、本態性 [自然発症] 高血圧モデル動物におけるイワシペプチドに含まれるバリルチロシンの摂取(投与)においてアンジオテンシン II の血中濃度の低下も確認されている(No.4(Matsufuji H ら、(1995))。)

また、イワシペプチド(バリルチロシン)は、特定保健用食品の血圧が高めの方に適する食品の関与成分とされており (No.5)、個々の製品における有効性の報告はされているが、それらの研究を総合的に評価した報告がないことから、当該システムティック・レビュー(SR)を通じて効果の検証が必要と考えた。

そこで、本論は、成人で血圧が正常および高めな人に対する製品『計圧サポート』に含有する機能性関与成分イワシペプチド(バリルチロシン)の摂取が、プラセボ群または他のコントロール群と比較した場合や、もしくは単独での前後比において、高めの血圧を低下させ、また、平均への回帰として正常な血圧を維持(コントロール)するかどうかを SR により明らかにすることを目的とした。

## 方法

## (1)最終製品について

別紙様式(VI)-2 食品に関する表示の内容に詳細は記載したが、主たる機能性関与成分は以下の通りである。

機能性関与成分	成分	1日6粒あたり	単位
	イワシペプチド (バリルチロシンとして)	400	μg

## (2)研究の適格基準

## 1)研究デザイン

採用する論文の研究デザインは、ランダム化並行比較試験(RCT)、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験(非 RCT)、コントロール群のない介入試験とし、会議録は除外した。

## 2)適格基準及び PICO

適格基準となる PICO の設定は以下の通りとした。

P-Participant : 参加者

対象は、健常人(正常高値血圧者および I 度高血圧者(以降、軽症高血圧者)を含む) ※とした。

※正常高値血圧 : 収縮期血圧 130~139mmHg または拡張期血圧 85~89mmHg

I 度高血圧(軽症高血圧) : 収縮期血圧 140~159mmHg または拡張期血圧 90~99mmHg

I-Intervention(E-Exposure) : 介入(食品)特性

介入条件は、バリルチロシン 400 μg/日以下を含有するイワシペプチド摂取とした。

C-Comparison : 対照

プラセボまたは、コントロールまたは摂取前の値との比較とした。

O-Outcome : 評価項目

血圧低下を評価している研究とした。

3) 言語

日本語および英語で記載された論文を採用した。

(3) 対象研究の検索方法

1) データベース・臨床試験登録

研究論文のデータベースとして、医中誌 Web、JDream III、PubMed、Web of Science、Cochrane Central Register of Controlled Trial を用いて、網羅的に収集した。期間は、各データベースともに、開設あるいは掲載されている最初の時点から検索日時までに公表された研究を対象とした。ただし、詳細な照合作業が不可能となる会議録(学会抄録など)や未発表資料は除外し、原著論文あるいは研究内容を十分に反映した研究報告を採用した。国内外の臨床試験登録プラットフォームは、検索しなかった。使用したデータベースと検索対象期間は以下の通りであった。

【データベースにおける検索対象期間】

医中誌 Web : 1977 年～2015 年 2 月 7 日

JDream III : 1975 年(※医学情報は 1981)～2015 年 2 月 7 日

PubMed : 1946 年～2015 年 2 月 7 日

Web of Science : 1970 年～2015 年 2 月 7 日

Cochrane Central Register of Controlled Trial : 収録年不明～2015 年 2 月 7 日

2) 検索の具体的方法

別紙様式(V)-5 データベース検索結果に、文献検索に使用したデータベースの検索対象期間、検索式についてまとめた。すべての検索作業は、臨床研究や SR に関する検索経験を有する図書館司書である外部協力者 E が実施した。

a) 医中誌 Web

#1	((イワシ/TH or sardine/AL) and (Peptides/TH or Peptide/AL or ペプチド/AL)) or Valyl-Tyrosine/TH or Valyl-tyrosine/AL or バリルチロシン/AL
#2	(#1) and (CK=ヒト)
#3	(#2) and (PT=会議録除く)

b) JDreamIII

L1	(マイワシ/CTS or イワシ/AL or サーデン/AL or サーディン/AL or sardine/AL or pilchard/AL) and (ペプチド/CTS or ペプチド/AL or peptide/AL) or Valyl-Tyrosine/AL or バリルチロシン/AL
L2	(L1) and (ヒト/CTS or 人間/CTS or ヒト/AL)
L3	(L2) not (C/DT or d2/DT)

c) PubMed

#1	(sardine[All] OR "Sardina pilchardus"[All]) AND ("peptides"[MeSH] OR "peptides"[All] OR "peptide"[All])
#2	"valyltyrosine"[Supplementary Concept] OR "valyltyrosine"[All] OR

	"valyl tyrosine"[All]
#3	#1 or #2

## d) Web of Science

#1	トピック: ((sardine AND (peptide OR peptides)) OR valyl-tyrosine) 索引=SCI-EXPANDED タイムスパン=全範囲
#2	トピック: ((sardine AND (peptide OR peptides)) OR valyl-tyrosine) 絞り込み: ドキュメントタイプ: (ARTICLE) 索引=SCI-EXPANDED タイムスパン=全範囲

## e) The Cochrane Library

#1	(sardine or pilchard) and ([mh peptides] or peptide) (Word variations have been searched)
----	---

## 3) ハンドリサーチとその他の検索

複数のデータベースによる検索結果を重視したため、ハンドサーチは実施しなかった。

## (4) レビュー方法

## 1) 研究選択の方法

適格基準に基づき、A、B、Cで論文のスクリーニングを独立して実施した。その後、3人で照合して、一致していない論文については相談の上で決定した。それでも、不一致である場合には、Dに判断を委ねた。

## 2) 研究の妥当性・信頼性の評価

## a) バイアスリスクの評価

バイアスリスクの評価は、コクラン共同計画のレビュー・マニュアルのものを別紙様式(V)-10 参考文献リスト No.6(van Tulder Mら、2003)がアレンジした11項目からなるチェックリストを、研究協力者Fである上岡が本レビューのために和訳・一部改変した評価シート(未発表資料)を用いた。具体的には、「ランダム化」「割付の隠蔽(concealment)」「ベースラインにおける主要アウトカムの同等性」「参加者の盲検化」「介入者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」「追加介入の共通性」「コンプライアンス」「ドロップアウト」「ITT(Intention-To-Treat)またはFAS(Full Analysis Set)」「評価タイミングの一致度」で、さらにガイドラインと同様に、「その他のバイアス」を加えた12項目によって厳格に評価を行った。明確に実施されていたり、問題を回避していた場合には、「0(バイアスなし)」、記述がなかったり、不明確、不履行の場合には、「-1(バイアスあり)」とした。

なお、バイアスリスクの評価を正確に実施できるように、事前に研究方法論(システマティック・レビュー)の専門家である研究協力者Fを招聘し、本レビューに関係する担当者全員に、トレーニング研修(90分間)を1回実施した。

全体のバイアスリスクの総括は、各項目の「バイアスリスクあり(-1)」の合計数で次のように判断した。0~3項目が該当する場合「バイアスリスク低」、4~6項目の場合「バイアスリスク中」、7項目以上の場合「バイアスリスク高」とした。エビデンス総体におけるバイアスリスクの評価は、バイアスリスクが高いものが1編でもあれば、その評価に合わせた。

個々の論文ごとに別紙様式(V)-11 各論文の質評価シートに整理し、次にアウトカムごとに、別紙様式(V)-13 エビデンス総体の質評価シートに整理した。

いずれも、社内担当者AおよびBの2名で行い、不一致がある場合には相談の上で決定した。なお、両者の一致率と $\kappa$ 係数を算出した。

b)非直接性の評価

非直接性を評価するために、対象となった論文が適格基準の PICO に合致しているかどうかを社内担当者 A および B が調べた。直接的でない場合には(-1)、直接的である場合には(0)とした。非直接性のまとめは、-4~-2 を非直接性あり、-1~0 を非直接性なし、とした。

社内担当者 A および B の 2 名で行い、不一致がある場合には相談の上で決定した。

c)非一貫性の評価

非一貫性は、各研究間における結果のバラつきを示すもので、本来はメタ分析において効果推定値に基づき、異質性の検定や $I^2$ で求めるものである。しかし、メタ分析を伴わない定性的な本 SR としては、各論文において有意な効果があったのか、なかったのかの相反する 2 値、つまり Positive(P)または Negative(N)として各アウトカムを取扱い、次のような明確な基準を設定して評価した。これは、上岡(未発表資料)が考案した方法である。

報告数は無関係として、共通してあてはめ、各論文の中での一致度を百分率で算出した。有効性としての P に着目し、その一致度の検出から逆に不一致度を 3 段階で解釈するように定義した。一致率は、50%~100%の範囲となり、例えば、3 編中、3 編 P で、N が 0 編ならば 3/3 で 100%、10 編中、5 編が P、5 編 N のような場合には 5/10 で 50%となる。7 編中、4 編が P、3 編が N の場合には 4/7 で 57%となる。4 編中、3 編が P で、1 編が N の場合には 3/4 で 75%となる。前述の一致率から逆に不一致の程度、つまり非一貫性を「高」(-2) 50.0%~59.9%、「中」(-1) 60.0%~79.9%、「低」(0) 80.0%~100%と設定した。

社内担当者 A および B の 2 名で行い、不一致がある場合には相談の上で決定した。

d)不精確性の評価

不精確性は、本来的には、サンプルサイズが小さかったり、イベント数が小さい等により、効果推定量の信頼区間の幅が広いことを示す。しかし、メタ分析を伴わない定性的な本 SR としては、明確な評価指標がないため、各アウトカムのデータだけに着目して、次のような定量化をもとに、不精確性を判断した。これは、上岡(未発表資料)が考案した方法である。

まず、すべての対象研究の介入群・コントロール群ともに、標準偏差と平均値から変動係数(CV : Coefficient of Variation : 標準偏差/平均値×100=CV)を算出した。「別紙様式(V)-11,13」における「各群の前後の値」の各平均値の部分の右側に追加のセルを加え、この CV を追加情報として記載した。例えば、 $9.2 \pm 0.5\text{mg}$  であるならば、CV は  $0.5/9.2 \times 100 = 5.4\%$  であり、5.4 と記述した。

そして、対象となったすべての論文のデータに基づいて、不精確性を、CV が 19.9% 以下なら「低」(0)、20.0%~39.9%を「中」(-1)、40.0%以上を「高」(-2)、と設定した。対象研究における個々の平均値・標準偏差において、CV は当然バラつきがあるが、評価を厳格に行うために、対象研究すべてにおいて記載されている CV 値の高いものを前述の基準範囲から判断した。例えば、CV が 20%、34%、・・・43%とあった場合には、最も高い 43%として、「不精確性は高」とする判断とした。

これらの評価は、社内担当者 A および B が行った。

3)研究の要約・データの抽出

別紙様式(V)-7 採用文献リストに、採用した研究をまとめた。さらに、別紙様式(V)-11 各論文の質評価シートにアウトカムごとにデータの抽出を行った。別紙様式(V)-13 エビデンス総体の質評価シートに全体の質評価を行い、別紙様式(V)-14 サマリーシートに



SRのまとめを記載した。作業は、AとBが行いDが確認した。

#### 4)メタ分析

研究実施前に次のような計画を立案した。「RCTで異質性(heterogeneity)がない場合にのみ、社内担当者AおよびBがフリーソフトRを用いて実施する。フォレストプロットとともに異質性の検定も実施する。統合におけるパブリケーション・バイアスについて、funnel plotならびにBeggの方法により明らかにする。他の研究デザインにおいては、そもそもサンプリング・情報バイアスが大きいいためメタ分析は実施しない。」であった。

#### 5)研究プロトコル登録

研究プロトコルの事前登録は実施しなかった。

#### 倫理面への配慮

公表された文献についての2次研究であるため、倫理面の配慮は特に行わなかった。

### 結果

#### (1)対象となった研究

対象論文の抽出までの流れを別紙様式(V)-6 文献検索フローチャートに示した。文献検索データベースにより検索された文献は、239編であった。1次スクリーニングにて11編に絞り込まれ、さらに2次スクリーニングを実施し、前述の条件に合致する論文を選択した結果、対象研究は6編となった。採択した研究は、別紙様式(V)-7 採用文献リストにまとめた。なお、2次スクリーニングにて除外した研究については、その理由とともに、別紙様式(V)-8 除外文献リストにまとめた。

#### (2)研究の特徴と有効性

別紙様式(V)-7 採用文献リストに研究内容の詳細を示した。対象論文6編うち3編はRCTで、他の3編はランダム割付をしたという記載はないが、プラセボを対照とした二重盲検を行った試験であった。

RCT3編は、血圧の程度により層別解析されていた。No.2(梶本修身ら、2005)は、正常高値血圧者と軽症高血圧者の層別解析であった。正常高値血圧者では収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)ともに有意な改善がみられず、軽症高血圧者ではSBPで有意な改善がみられたが、DBPでは有意な改善はなかった。No.4(川崎晃一ら、2002)は、軽症高血圧者と正常血圧者との層別解析であった。軽症高血圧者ではSBP、DBPともに有意に改善がみられ、正常血圧者についてはSBP、DBPともに血圧変動はなかった。No.5(川崎晃一ら、2002)は正常高値から軽症高血圧者と、正常血圧者との層別解析で、正常高値から軽症高血圧者ではSBP、DBPともに有意な改善がみられたが、正常血圧者については、SBP、DBPともに血圧変動はなかった。

非RCT3編の、No.1(平野真ら、2007)、No.3(梶本修身ら、2003)、No.6(梶本修身ら、2003)はいずれも正常高値血者と軽症高血圧者に分けて解析を実施しており、対象者に正常血圧者は含まれていなかった。また、No.3(梶本修身ら、2003)、No.6(梶本修身ら、2003)の2編は、中等症高血圧者を含む報告であったが、正常高値血圧者と軽症高血圧者の層別解析が実施されていたことから、本目的に該当する正常高値血圧者、軽症高血圧者のデータを確認した。正常高値血圧者では3編ともにSBPおよびDBPの有意な改善がみられ、軽症高血圧者では、2編でSBP、1編でDBPにおいて有意な改善がみられた。

#### (3)安全性・有害事象

別紙様式(V)-7 採用文献リスト No.1(平野真ら、2007)は、試験食に起因する有害事象は

なし、No.2(梶本修身ら、2005)には副作用は認められないと記載されていた。No.3(梶本修身ら、2003)、No.4(川崎晃一ら、2002)、No.5(川崎晃一ら、2002)については、血液、あるいは尿検査の有意な変化は認められず、健康上の異常と思われる所見は認められない、と記載されていた。No.6(梶本修身ら、2003)では、試験中の有害事象は6例観察された。そのうち1例はプラセボ摂取者で、全身性の蕁麻疹と急性腹症を発症したが、医師の診断の結果、試験食との因果関係はないと判断されていた。他の5件も、いずれも医師の判断により試験食との因果関係はないと判断され、これらの6件以外についても試験食との因果関係が疑われる有害事象はないと記載されていた。

#### (4)ドロップアウト・アドヒレンス

別紙様式(V)-7 採用文献リスト No.1(平野真ら、2007)のエントリー後の脱落者は合計22名で、その理由については、エントリー後、摂取開始日の検査で血圧が条件外13名、被験者本人の都合で同意を撤回4名、脂質代謝に影響を及ぼす薬剤やサプリメント、健康食品を複数回摂取3名、日誌記録の著しい欠損等、検査結果の信頼性を損なう行為2名、であった。アドヒレンスについては、脱落の理由に“日誌記録の著しい欠損、試験結果の信頼性を損なう行為”と書かれていたのみで、それ以上の記載はなかった。No.2(梶本修身ら、2005)については、脱落者は6名で、試験期間中に個人的な理由により試験継続困難3名、前観察期間中にかかりつけ医の指導により降圧剤使用1名、前観察期間中の血圧値が選択基準を大きく外れた2名、であった。アドヒレンスについては試験食の摂取状況を確認したとあるが、その結果については記載がなかった。No.3(梶本修身ら、2003)の脱落者は、被験食あるいは試験に全く無関係な理由で、受診が1週間以上遅延した1名で、アドヒレンスに関する記載はなかった。No.4(川崎晃一ら、2002)は、脱落者およびアドヒレンスの記載はなく、No.5(川崎晃一ら、2002)は脱落者はなかった、と記載されていたがアドヒレンスの記載は無かった。No.6(梶本修身ら、2006)については、脱落者は2名で、その理由は、定められた検査日に来院しなかったが1名、新たな随伴症状の出現や症状の悪化がみられ、試験継続が困難と認められたが1名であった。脱落者の追跡調査を行い、前者は試験と関係ない個人的な理由であることを確認したと書かれていたが、アドヒレンスの記載がなかった。

#### (5)研究の妥当性・信頼性の評価

別紙様式(V)-11a 各論文の質評価シートに各研究の質評価結果を示した。次に、エビデンス総体としてアウトカムごとに別紙様式(V)-13 エビデンス総体の質評価シートにまとめ、定性的SRのまとめを別紙様式(V)-14 サマリーシートに記述した。

##### 1)バイアスリスクの評価

バイアスリスク12項目の評価を2名で行い、一致率を算出した。単純な一致率は100%、 $\kappa$ 係数は1.000で、完全に一致していた。全体のバイアスリスクのまとめは、バイアスリスクあり(-1)の合計数で判断した。

対象論文6編は、①ランダム化の方法、②割付の隠蔽の記載、⑧コンプライアンスの記載が特に乏しかった。⑩その他のバイアスについては、別紙様式(V)-7 採用文献リストNo.1(平野真ら、2007)、No.2(梶本修身ら、2005)、No.3(梶本修身ら、2003)、No.6(梶本修身ら、2003)について、効果指標を層別解析の結果としたことから、-1(バイアスあり)として評価した。アウトカムの評価手法は血圧検査であることから、アウトカム評価者により結果に影響を及ぼす可能性がある。論文にはすべて二重盲検の記載はあるが、どのような手法によってバイアスの低減に努めたかの記載事項が乏しかった。

6編のバイアスリスクは中あるいは高であった。バイアスリスク総体評価は、RCTと非RCTとに分け、バイアスリスク中と高が混在する場合の相対評価は高として評価したところ、RCT試験のバイアスリスクは中(-1)、同非RCTの評価は高(-2)であった。

##### 2)非直接性の評価

対象論文6編の対象者はいずれも、正常高値血圧から軽症高血圧の血圧範囲を満たす日本人ボランティアを含んでいた。6編の介入はすべて、イワシ(サーディン)ペプチド500

mg中にバリルチロシン 400  $\mu$ g を含んでいたが、製品と製剤形態が同じであったのは1編のみで、他は剤型が違なり、青汁粉末飲料、茶飲料、果汁飲料、野菜果汁飲料、錠菓であった。対照はすべてプラセボを対照とし、アウトカムとして収縮期血圧値と拡張期血圧値の評価を含んでいた。よって、介入の項目（剤型）以外に非直接性はなかったため、6編とも非直接性なしと判断した。

### 3)非一貫性の評価

6編について有効性として Positive(P)または Negative(N)であるかを、収縮期血圧と、拡張期血圧とに分け、研究デザイン RCT、非 RCT に分けて確認し評価した。

RCT の非一貫性の評価は SBP では高(-2)、DBP は N が P を上回ったため評価していない。非 RCT の非一貫性の評価は、SBP は低(0)、DBP では中(-1)であった。

### 4)不精確性の評価

対象論文において記載されている CV 値を算出したところ、最も高い値は 18.5%であった。よって、不精確性は低(0)と評価した。

## (6)メタ分析

RCT は 3 編あったが、異質性の問題のために、メタ分析は実施しなかった。

## 考察

### (1)有効性について

#### 1)全体

機能性関与成分であるイワシペプチド(バリルチロシンとして 400  $\mu$ g /日以下を含有)の摂取による血圧に対する機能を検証した。血圧低下の結果は上述の通りであるが、最終製品「計圧サポート」の摂取対象としているのは血圧が高めの人(正常高値血圧から軽症高血圧者)であることから、対象者の層別解析の結果から考察した。

RCT3 編は上述の通り、正常高値血圧者の解析 1 編では SBP、DBP ともに有意な改善はみられず、軽症高血圧者の解析 2 編では 2 編で SBP、1 編で DBP が改善、正常血圧者の解析 2 編では SBP、DBP ともに血圧変動はなかった。

非 RCT3 編は上述の通り、いずれも正常高値血圧者と軽症高血圧者に分けて解析を実施しており、対象者に正常血圧者は含まれなかった。また、正常高値血圧者では 3 編ともに SBP および DBP の有意な改善がみられ、軽症高血圧者では 2 編で SBP、1 編で DBP において有意な改善がみられた。

対象論文において記載されている CV 値を算出したところ、最も高い値は 18.5%で、不精確性は低かった。非一貫性については、エビデンス・グレーディングの高い RCT の非一貫性は SBP では高(-2)、DBP では N が多く評価できなかった。しかし、これは、正常血圧者の有意差なしという結果を N(Negative)と評価したものである。正常血圧者の結果を維持効果ととらえ P (Positive) と評価すると、RCT の非一貫性評価は SBP では低 (0)、DBP は中(-1)であった。非 RCT の非一貫性の評価は、SBP は低(0)、DBP では中(-1)であった。

イワシペプチドはイワシの筋肉タンパク質を加水分解して得られるペプチドで、イワシペプチドに含まれるバリルチロシンは血圧の上昇に関与するアンジオテンシン変換酵素 (ACE)の働きを阻害することで血圧の上昇を抑えられている(別紙様式 (V) -10 参考文献リスト No.1 (Matsui T ら、1993)、No.2(Matsufuji H ら、1994)、No.3(Cheung HS ら、1980)。また、本態性 [自然発症] 高血圧モデル動物におけるイワシペプチドに含まれるバリルチロシンの摂取(投与)においてアンジオテンシン II の血液濃度の低下も確認されている (No.5(Matsufuji H ら、1995)。

#### 2)正常域での働きについて

上述の通り、正常高値血圧者の解析では、RCT 1 編において SBP、DBP ともに改善はみられず、非 RCT においては 3 編ともに SBP、DBP について改善がみられた。非 RCT 3 編

はいずれもランダムという記載はないが、プラセボを対照とした二重盲検試験で、3編ともに有意な改善がみられた。

正常血圧者についてはRCTの2編で層別解析されており、SBP、DBPともに有意差はなかったが、このことは、血圧正常域での血圧維持効果を示すものと考えられる。

### 3) 疾病域での働きについて

対象論文の2編、別紙様式(V)-7 採用文献リスト No.3(梶本修身ら、2003)、No.6(梶本修身ら、2003)には中等症高血圧者が含まれたが、中等症高血圧者のみを層別解析した結果はなかった。また、検索された論文にも中等症以上の高血圧者のみにて層別解析をした論文はなかったため、更に血圧値が高い層への有効性については考察できなかった。

以上のように、健常成人におけるアウトカムの一貫性や疾病者における結果との一貫性、また作用機序を踏まえ、Totality of Evidenceの観点から総括すると、イワシペプチド(バリルチロシン 400  $\mu$ g/日を含む)の摂取は安全であり、高めの血圧を低下させ、また、平均への回帰として、正常な血圧を維持(コントロール)することに有効であることが示された。

## (2) 研究の妥当性・信頼性

対象論文6編はいずれも①ランダム化の方法、②割付の隠蔽の記載、⑧コンプライアンスの記載が特に乏しかった。特にコンプライアンスについては、6編とも6週間~13週間と長期間であるにもかかわらず、対象者が介入食品の摂取をどの程度守っていたかについての記載がない。さらに、6編のうち2編は、本SRの対象者としていない中等症高血圧者を含む報告であったため、本SRの対象者(正常高値血圧者と軽症高血圧者)のデータのみを確認している。その他の論文についても、対象者(正常高値血圧者あるいは軽症高血圧者)の層別に解析した値を使用したことから生じるバイアスが考えられる。

また、アウトカムは血圧であることから、評価者の主観が入ることが懸念される。今回の6編はいずれも論文中にどのような手法によってバイアスの低減に努めたかの記載事項が乏しかったが、二重盲検試験との記載があることから、アウトカム評価者によるバイアスについては低いと考えた。

最後に、今回のアウトカム評価は6編の試験終了時のデータを採用したため、摂取期間を考慮せず行った評価である。今後の1次研究の蓄積により、摂取時期を考慮した評価ができることを期待する。

## (3) 安全性・有害事象について

対象論文6編は、いずれも試験食に起因する有害事象や、異常とみられる所見は認められていない。これらのことから、バリルチロシン 400  $\mu$ g/日を含むイワシペプチドの摂取の安全性について、特筆すべき注意事項はないと考えられた。

## (4) 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

対象論文6編は、いずれもイワシ(サーディン)ペプチド 500 mg中にバリルチロシン 400  $\mu$ gを含む食品の摂取による血圧降下作用を調査した日本人によるヒト試験で、正常高値血圧から軽症高血圧の血圧範囲を満たす対象者を含んでいた。最終製品「計圧サポート」の摂取対象者として想定しているのは血圧がやや高めの健常者で、6編との非直接性は認められず、摂取させたバリルチロシン量(400  $\mu$ g/日)も最終製品『計圧サポート』と同量であった。また、対象論文のうち5編に使用されている原料の製造に用いられているアルカリプロテアーゼは、当該製品原料と同じBacillus Licheniformis由来であり、さらに、構成アミノ酸のパターン分析を実施(自社データ：未発表)した結果、両原料のアミノ酸組成比の相対率は約98%であった。よって、対象論文で使用された原料の機能性関与成分と当該製品の機能性関与成分との間の外挿性はあると考えられた。

6編で使用された食品形態は、1編(別紙様式(V)-7 採用文献リスト No.3(梶本修身ら、2003))を除いて、青汁粉末飲料、茶飲料、果汁飲料、野菜果汁飲料、錠剤であり摂取形態が

異なっている。しかし、上述の通り試験に使用した原料の同等性は適当であると考察できたため、外挿性があると考えられる。

改めて Totality of Evidence の観点から以上のことを総括すると、イワシペプチド(バシルチロシン 400  $\mu$  g/日を含む)の摂取は安全であり、高めの血圧を低下させ、また平均への回帰として、正常な血圧の維持(コントロール)することに有効であることが示された。

#### (5)研究の限界

本研究には、いくつかの限界と問題点がある。まず、対象となった1次研究において、そこで招集された参加者に潜在的なサンプリング・バイアスがある可能性があり、これはシステマティック・レビューに共通する限界である。また、層別解析の結果を用いているが、当該論文の計画で設定されたランダム化が崩れているという問題も含まれている。

国内外の複数の研究文献データベースを使用した、英語と日本語のみをキーワードとした検索ということもあり、パブリケーション・バイアスがあることが考えられる。対象論文の中に、エビデンス・グレーディングが高いとされる RCT は3編あったが、異質性の問題などにより、メタ分析を実施できず、定性的なレビューとなった。関連して、メタ分析を伴わないため、「不精確性」と「非一貫性」については、独自の評価基準による解釈となっている。

今後、質の高い RCT のさらなる蓄積が望まれるところだが、Totality of Evidence の観点から血圧低下作用に有効であるという機能性について考えると、本研究における結論は、後発の1次研究によって大きく変更される可能性は低いと考察する。

ただし、上述のような研究の課題も残されていることから、イワシペプチド(バシルチロシン 400  $\mu$  g/日を含む)に関する SR の実施企業の社会的責任・倫理として、今後も、定期的に SR を行い、正しい情報を国民やアカデミアにつたえる努力を継続していく所存である。

#### 結論

イワシペプチド(バシルチロシン 400  $\mu$  g/日を含む)の摂取は安全であり、高めの血圧を低下させ、また平均への回帰として正常な血圧を維持(コントロール)することに有効であることが明らかになった。

#### 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

研究協力者の東京農業大学上岡洋晴教授へ、研究の指導・監修料として謝金を支出した。また、東邦大学佐山暁子司書(平成27年3月31日まで在職)へ、検索業務への謝金を支出した。

#### 各レビューワーの役割

社内担当者 A	スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価、本文執筆
社内担当者 B	スクリーニング、研究の妥当性・信頼性の評価
社内担当者 C	スクリーニング
社内担当者 D	研究の妥当性・信頼性の評価の判断、総括
外部協力者 E (研究協力者、臨床研究の検索に熟練した図書館司書、修士学位取得者)	検索作業
外部協力者 F (研究協力者、システマティック・レビューの専門家、博士学位取得者)	研究の妥当性・信頼性の評価方法の指導、全体の監修

PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠《いずれかにチェックを入れる》

- おおむね準拠している。
- あまり準拠できていない項目もある。（食品表示基準の施行後1年を超えない日までに、PRISMA 声明チェックリストに準拠した資料との差し替えが必要）

## 別紙様式(V)-5

## データベース検索結果

タイトル: 最終製品 計圧サポートに含有する機能性関与成分イワシペプチド(バリルチロシンとして)による血圧低下の機能性に関するシステマティック・レビュー

リサーチクエスチョン: 健康人においてイワシペプチドの摂取が血圧低下に関する機能があるか

日付: 2015/2/7

検索者: 外部協力者 E

#	検索式	文献数
データベース: 医中誌Web		
日付: 1977年~2015年2月7日		
#1	((イワシ/TH or sardine/AL) and (Peptides/TH or Peptide/AL or ペプチド/AL)) or Valyl-Tyrosine/TH or Valyl-tyrosine/AL or バリルチロシン/AL	33
#2	(#1) and (CK=ヒト)	21
#3	(#2) and (PT=会議録除く)	13

データベース: JDreamIII		
日付: 1975年(※医学情報は1981)~2015年2月7日		
L1	(マイワシ/CTS or イワシ/AL or サーデン/AL or サーディン/AL or sardine/AL or pilchard/AL) and (ペプチド/CTS or ペプチド/AL or peptide/AL) or Valyl-Tyrosine/AL or バリルチロシン/AL	361
L2	(L1) and (ヒト/CTS or 人間/CTS or ヒト/AL)	49
L3	(L2) not (C/DT or d2/DT)	43

データベース: PubMed		
日付: 1946年~2015年2月7日		
#1	(sardine[All] OR "Sardina pilchardus"[All]) AND ("peptides"[MeSH] OR "peptides"[All] OR "peptide"[All])	25
#2	"valyltyrosine"[Supplementary Concept] OR "valyltyrosine"[All] OR "valyl tyrosine"[All]	31
#3	#1 or #2	54

データベース: Web of Science		
日付: 1970年~2015年2月7日		
#1	トピック: ((sardine AND (peptide OR peptides)) OR valyl-tyrosine) 索引=SCI-EXPANDED タイムスパン=全範囲	137

#2	トピック: ((sardine AND (peptide OR peptides)) OR valyl-tyrosine) 絞り込み: ドキュメントタイプ: (ARTICLE) 索引=SCI-EXPANDED タイムスパン=全範囲	127
----	---	-----

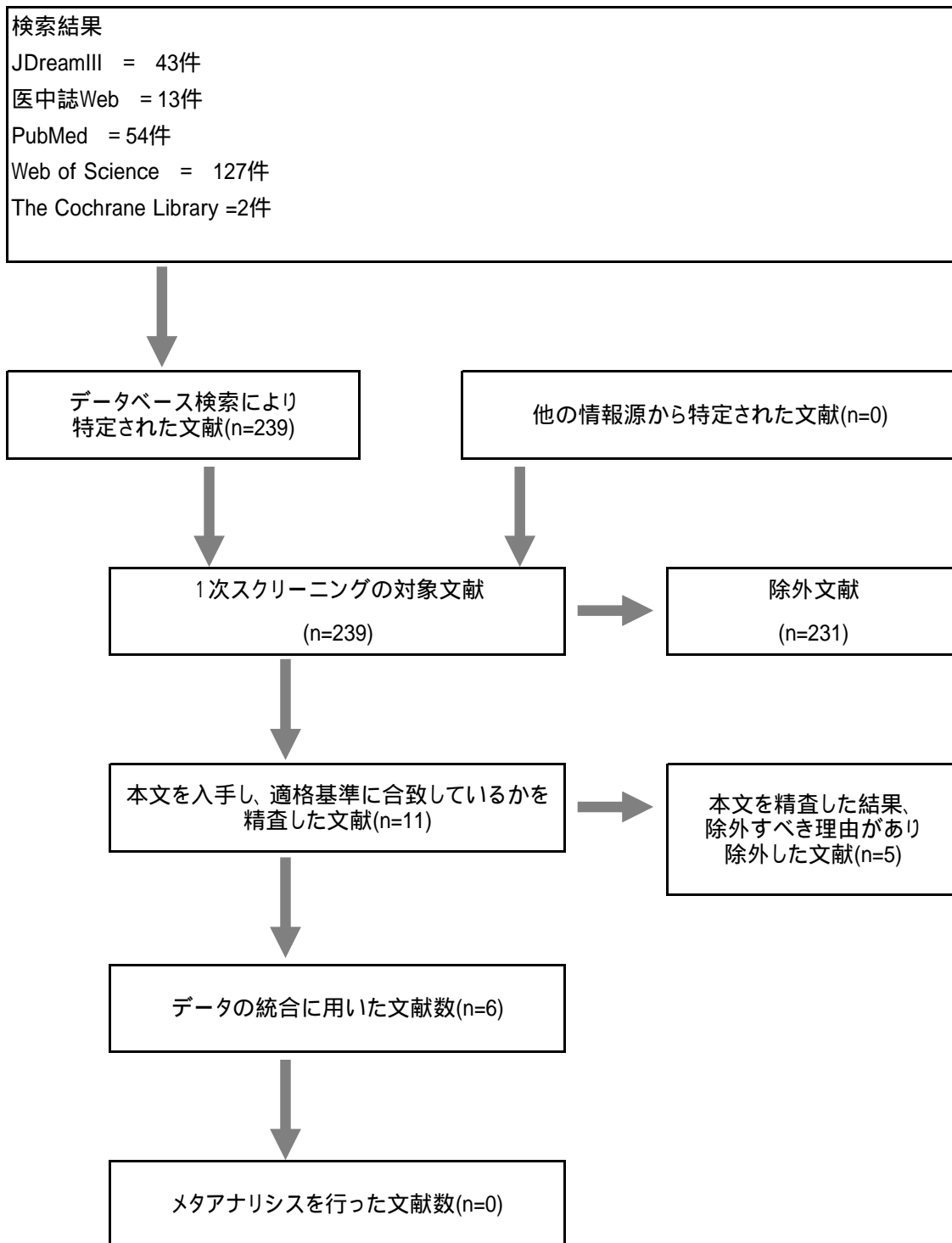
データベース: The Cochrane Library		
日付: 収録年不明~2015年2月7日		
#1	(sardine or pilchard) and ([mh peptides] or peptide) (Word variations have been searched)	2

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

**【注意】**

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





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

**【注意】**

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

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載す)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等、海外で行われた研究については、当該国)	対象者特性	介入(食品や機能性成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	審	査読の有無
1	平野真(東洋新薬開発部)ら	薬理と治療 2007;35(4):407-419	サーデンベブド含有ケール高汁粉末飲料の長期連続摂取による降圧効果および安全性に対する影響	プラセボ食品群を対照とした二重盲検比較試験	中高年者を対象としたプラセボ対照サーデンベブド含有ケール高汁粉末飲料摂取による降圧効果の検証	医療法人財団桜会 桜会病院	正常高値血圧～軽症高血圧(収縮期血圧130～159mmHg)の血圧範囲を満たすボランティア	サーデンベブド(500mg、VYとして400μg)含有ケール高汁粉末9g/日(3回に分服)、12週間	プラセボ	PPS	全被験者の解析 収縮期血圧がプラセボ群と比べて有意に低下(4W p<0.05, 6W p<0.001, 8W, 10W p<0.05, 12W p<0.01), 拡張期血圧がプラセボ群と比べて有意に低下(6W p<0.01, 10W, 12W p<0.05)。	層別解析 正常高値血圧者: 収縮期血圧が摂取開始日と比べて摂取2W以降で有意に低下(p<0.001)、拡張期血圧が摂取開始日と比べて摂取10W以降で有意に低下(p<0.01)、 軽症高血圧者: 収縮期血圧が摂取開始日と比べて摂取2W以降で有意に低下(p<0.05, p<0.001)、拡張期血圧が摂取開始日と比べて摂取4W以降で有意に低下(p<0.05, p<0.01, p<0.001)。	摂取期間中、試験食品に起因するとと思われる有害事象はいっさいみられなかった。	査読あり
2	梶本修身(大阪外国語大学 保健管理センター)ら	薬理と治療. 2005;33(11):1127-1140	サーデンベブド含有茶飲料の正常高値および軽症高血圧者に対する長期摂取時の有効性および安全性の検討	プラセボを用いた二重盲検法による12週連続摂取試験	健康成人男女を対象としたプラセボ対照サーデンベブド含有茶飲料摂取による降圧効果の検証	総合医科学研究所	未治療の、正常高値血圧～軽症高血圧(収縮期血圧130～159mmHg、または拡張期血圧85～99mmHg)の健康成人男女	サーデンベブド(500mg、VYとして400μg以上)含有茶飲料1本325g/日、12週間	プラセボ	PPS	全被験者の解析 収縮期血圧がプラセボ群と比べて有意に低下(10W, 12W ともにp<0.05)。 拡張期血圧がプラセボ群と比べて有意に低下(8W p<0.05)。	層別解析 正常高値血圧者: 収縮期血圧がプラセボ群と比べて摂取8W、10Wで有意に低下(ともにp<0.05)。 軽症高血圧者: 収縮期血圧がプラセボ群と比べて摂取12Wで有意に低下(p<0.05)、拡張期血圧が摂取開始日より比べて摂取8Wで有意に低下(p<0.01)。	12週の長期にわたって連続摂取しても臨床問題となる副作用は認められず、その安全性が確認された。	査読あり
3	梶本修身(大阪外国語大学 保健管理センター)ら	健康・栄養食品研究. 2003;6(2):65-82	イワシ由来ペプチド含有食品の正常高値血圧、高血圧に対する効果	プラセボを対照とした二重盲検法による12週連続摂取試験	成人男女を対象としたプラセボ対照イワシ由来ペプチド含有食品(錠剤)摂取による降圧効果の検証	総合医科学研究所	未治療の、正常高値、Grade1(軽症)、Grade2(中等症)の一部に該当する(収縮期血圧130～179mmHg、拡張期血圧85～109mmHg)成人男女(49.7±10.7歳、M/F=55/33)	イワシ由来ペプチド(500mg、VYとして400μg)含有食品1000mg/日(250mg×4錠)、12週間	プラセボ	FAS	収縮期血圧がプラセボ群と比べて4W(p<0.05)、6W(p<0.01)、8W, 10W, 12W(ともにp<0.001)で有意に低下。 拡張期血圧がプラセボ群と比べて8W(p<0.01)、10W(p<0.05)、12週後(p<0.01)で有意に低下。	層別解析 正常高値血圧者: 収縮期血圧が摂取開始日より比べて摂取8W, 10W(ともにp<0.05)、12W(p<0.01)で有意に低下、プラセボ群と比べて摂取2W, 4W, 6W, 8W, 10W(ともにp<0.05)、12W(p<0.001)で有意に低下、拡張期血圧は正常範囲内にあり、正常範囲の血圧には摂取後の影響なし。 軽症高血圧者: 収縮期血圧が摂取開始日より比べて摂取2W(p<0.01)、4W(p<0.001)、6W(p<0.01)、8W, 10W, 12W(ともにp<0.001)で有意に低下、プラセボ群と比べて摂取4W(p<0.05)、8W, 10W(ともにp<0.01)有意に低下、拡張期血圧が正常高値範囲にあったが、摂取後正常範囲。	尿検査において、異常変動は見られなかった。その他問診、診断所見においてもACE阻害剤で報告されている空咳、消化器症状、中核症状、皮膚症状などの所見は見られなかった	査読あり
4	川崎晃一(九州産業大学 健康スポーツ科学センター)ら	健康・栄養食品研究. 2002;5(1):35-47	イワシタンパク質由来ペプチドを配合した飲料の軽症高血圧者および正常血圧者に対する降圧効果	試験1:6週間摂取二重盲検比較対照試験 試験2:2週間過剰摂取試験	成人男性および閉経後女性を対象としたプラセボ対照サーデンベブド含有野菜果汁飲料摂取による降圧効果の検証	札幌協立病院	①収縮期血圧(SBP)140～159mmHgおよび拡張期血圧(DBP)90～99mmHgの軽症高血圧者と、健康な日常生活を営む正常血圧の成人男性および閉経後の女性。 正常血圧者(SBP140mmHg未満かつDBP90mmHg未満)  正常血圧者、軽症高血圧者を対象とした6週間摂取二重盲検比較対照試験 正常血圧者(SBP140mmHg未満かつDBP90mmHg未満)を対象とした2週間過剰摂取試験	サーデンベブド(500mg、VYとして400μg)含有野菜果汁飲料1本195g/日、6週間 3本585g/日、2週間	プラセボ	ITT	軽症高血圧者において、収縮期血圧平均値が摂取開始前と比べてすべての時点で有意に低下(1W p<0.05, 2W, 4W, 6Wともにp<0.01)、拡張期血圧が摂取開始前と比べて有意に低下(1W, 2Wともにp<0.01, 4W, 6Wともにp<0.05)、正常血圧者において、ベブド群、プラセボ群とも有意な変化なし、 収縮期および拡張期血圧とも有意な変化なし。	①摂取前、摂取6週間後の血液分析結果、尿検査の結果、いずれの群においても摂取前後における有意な変化は認められなかった。期間中、健康上の異常と思われる所見は認められず、空咳の発生もなかった。食生活の変化を検討した食事調査から、摂取前後における有意な差は認められなかった。 ②血液生化学的分析、尿検査において、試験期間中にいくつかの項目について有意な変動がみられたが、正常値範囲内であり、臨床問題となる変化は認められなかった。	査読あり	

No.	著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載す)	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング(研究が実施された場所等、海外で行われた研究については、当該国)	対象者特性	介入(食品や機能性成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(プラセボ、向もしない等)	解析方法(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	審	査読の有無
5	川崎晃一(九州産業大学 健康スポーツ科学センター)ら	福岡医学雑誌. 2002;93(10):208-218	イワシタンパク質由来ペプチドを配合した野菜果実飲料の軽症高血圧者、正常高値血圧者および正常血圧者に対する降圧効果と安全性の評価	試験1:二重盲検法による13週間摂取試験 試験2:2週間過剰摂取試験	正常血圧者から中等症高血圧者までを対象としたプラセボ対照サーデンベプチド含有野菜果実飲料摂取による降圧効果の検証	札幌協立病院	①正常血圧者(収縮期血圧130mmHg未満かつ拡張期血圧 80mmHg未満)、正常高値血圧者(収縮期血圧130~140mmHg、拡張期血圧 80~90mmHg)、軽症高血圧者(収縮期血圧140~160mmHg未満、拡張期血圧90~100mmHg未満) ②中等症高血圧者(収縮期血圧160~180mmHg未満、拡張期血圧 100~110mmHg未満)、軽症高血圧者、正常高値血圧者、正常血圧者	サーデンベプチド(500mg、VYとして400μg)含有野菜果実飲料1本195g/日、13週間 3本585g/日、2週間	プラセボ	ITT	軽症高血圧群および正常高血圧者において、収縮期血圧平均値が摂取直前と比べすべての時点で有意に低下(p<0.01)、全期間を通じて、プラセボ群と比べて有意な低下(p<0.05)、正常血圧者において、ベプチド群、プラセボ群とも有意な変化なし。 中等症高血圧者、軽症高血圧者、正常高値血圧者において、収縮期血圧が摂取直前と比べて有意に低下(2W p<0.05)、正常血圧者において、有意な変化なし。	試験群中の軽症高血圧群および正常高値血圧群、それぞれで解析、軽症高血圧群ではSBP、DBPどちらも1週目から有意に低下(P<0.05、P<0.01 vs0週)、正常高値血圧群のSBP8.10.13週目で有意に低下(p<0.05 vs0週)、DBPは0週に対して減少傾向。	13週連続摂取前後の血液分析の結果は、すべて基準値範囲内の変動であり、臨床問題となる変化ではなかった。期間中、心身の異常と思われる所見は全く認められず、空咳の発生もなかった。	査読あり
6	根本修身(大阪外国語大 保健管理セ)ら	健康・栄養食品研究.2003;6(2):83-98	イワシ由来ペプチド含有錠薬の正常高値血圧、高血圧に対する効果	プラセボを対照とした二重盲検法	成人男女を対象としたプラセボ対照イワシ由来ペプチド含有錠薬摂取による降圧効果の検証	総合医科学研究所	未治療の、正常高値、Grade1(軽症)、Grade2(中等症)の一部に該当する(収縮期血圧130~179mmHg、拡張期血圧85~109mmHg)成人男女(51.9±10.6歳、M/F = 26/17)	イワシ由来ペプチド(500mg、VYとして400μg)含有食品3000mg/日(500mg×6錠薬)、8週間	プラセボ	FAS	収縮期血圧が摂取前と比べて4W(p<0.01)、6W,8W(ともにp<0.001)で有意に低下。 拡張期血圧が摂取前と比べて6W(p<0.05)のみ有意に低下。	層別解析 正常高値血圧者： 収縮期血圧が摂取開始時と比べて摂取4W,6W(p<0.05)、8W(p<0.05)で有意に低下、プラセボ群と比べて摂取4W,6W(ともにp<0.05)、8W(p<0.01)で有意に低下。 拡張期血圧は摂取開始時と比べて摂取6W(p<0.01)、8W(p<0.01)で有意に低下、プラセボ群と比べて摂取6W,8W(ともにp<0.05)で有意に低下。 軽症高血圧者： 収縮期血圧が摂取開始時と比べて摂取2W,4W(ともにp<0.05)、6W(p<0.01)で有意に低下、プラセボ群と比べて有意差なし。 拡張期血圧が摂取開始時と比べて摂取4W(p<0.05)のみ有意な低下。	試験中の有害事象は6例観察された。全身性の荨麻疹と急性腹痛症がプラセボ摂取者で1例発生。医師の診断の結果試験食との因果関係はなしと判断。その他はいずれも一過性の軽微な症状で医師の診断の結果因果関係なしと判断。また、空咳等詳細な問診・診察を実施したが試験食との関連が疑われる有害事象なし。	査読あり

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【注意】

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

## 除外文献リスト

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	関英治ら	健康・栄養食品研究 2000;3(4):73-85	イワシタンパク質由来ペプチドの軽症高血圧者ならび正常高値血圧者に対する降圧効果	対象者の一部に疾病者が含まれたため
2	川崎晃一ら	健康・栄養食品研究 1998;1(2):62-71	イワシ蛋白質由来ペプチドの軽症高血圧者に対する降圧効果	本試験中のイワシ蛋白分解物ODS処理品と、製品中のイワシペプチドとの同等性は不明であるため除外。血圧低下作用の試験は、軽症高血圧症のみの試験のため除外。
3	Matsui Toshiroら	Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2002 Sep;25(9):1228-30.	in vitroでアンギオテンシン1変換酵素の阻害効果を有するVal-Tyrの軽い高血圧被験者の循環血系への吸収	摂取量が合致しないため
4	Matsui Tら	Clin Exp Pharmacol Physiol.2002 Mar;29(3):204-8.	Val-Tyr as a natural antihypertensive dipeptide can be absorbed into the human circulatory blood system.	摂取量が合致しないため
5	Kawasaki Tら	J Hum Hypertens. 2000 Aug;14(8):519-23.	Antihypertensive effect of valyl-tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on mild hypertensive subjects.	摂取量が合致しないため

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【注意】

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

## 参考文献リスト

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Matsui T, Matsufuji H, Seki E, Osajima K, Nakashima M, Osajima Y. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme by <i>Bacillus licheniformis</i> alkaline protease hydrolyzates derived from sardine muscle. <i>Biosci Biotechnol Biochem.</i> 1993 Jun;57(6):922-5.
2	Matsufuji H, Matsui T, Seki E, Osajima K, Nakashima M, Osajima Y. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides in an alkaline protease hydrolyzate derived from sardine muscle. <i>Biosci Biotechnol Biochem.</i> 1994 Dec;58(12):2244-5.
3	Cheung HS, Wang FL, Ondetti MA, Sabo EF, Cushman DW. Binding of peptide substrates and inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Importance of the COOH-terminal dipeptide sequence. <i>J Biol Chem.</i> 1980 Jan 25;255(2):401-7.
4	Matsufuji H, Matsui T, Ohshige S, Kawasaki T, Osajima K, Osajima Y. Antihypertensive effects of angiotensin fragments in SHR. <i>Biosci Biotechnol Biochem.</i> 1995 Aug;59(8):1398-401.
5	特定保健用食品許可(承認)品目一覧(随時更新) <a href="http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin1414.xls">http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhin1414.xls</a>
6	van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L, and the Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. <i>Spine</i> 2003;28:1290-1299.

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

## 【注意】

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

別紙様式(V)-11a (連続変数を指標とした場合)  
各論文の質評価シート(臨床試験)

表示しようとする機軸性	本品にはイソシベプチド(パルチロン)としてが含まれます。血圧低下作用のあるイソシベプチド(パルチロン)として、血圧が高めの方の健康に役立つことが報告されています。
対象	健康人(正常高血圧および1度高血圧者(軽度高血圧を含む))
介入	イソシベプチド(パルチロン)シロ(V) 400 μg/日以下の摂取
対照	プラセボあるいは介入前後比
アウトカム	血圧

\* 各項目バイアスの評価は、バイアスが、「ある」(不明)「記載なし」の場合、(-1)、「ない場合」(0)の2段階。該当しない項目には、セルに斜線(/)。  
バイアスリスクのまとめは、12項目において、-12〜-6を高バイアス、-5〜-3を中バイアス、-2〜0を低バイアスとした。  
\* 非直接性は、直接的でない場合には、(-1)、直接的である場合には、(0)とした。  
非直接性のまとめは、-4〜-2を非直接性あり、-1〜0を非直接性なしとした。  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

個別研究	バイアスリスク*													非直接性*													各群の前後の値																													
	選択バイアス				盲検バイアス				追加介入バイアス				症例減少バイアス				評価バイアス				その他のバイアス				まとめ				非直接性				効果指標				対照群(前後)				介入群(前後)				介入群(前後)				介入群(前後)				介入群(前後)			
	研究コード	研究デザイン	①ランダム化	②割付の隠蔽	③ベースラインにおける主要アウトカムの同等性	④参加者	⑤介入者	⑥アウトカム評価者	⑦追加介入はなされていない、または全群で同じ追加介入	⑧コンプライアンス	⑨ドロップアウト	⑩ITT解析	⑪全群、同タイミング、時期での評価	⑫その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群(前後)	CV	対照群(後値)	CV	対照群平均差	p値	介入群(前後)	CV	介入群(後値)	CV	介入群平均差	p値	介入群(前後)	CV	介入群(後値)	CV	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント														
No2	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	-1	中	0	-1	0	0	非直接性なし	正常高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	132.1±7.3	5.5	129.5±8.7	6.7	/	/	132.0±6.6	5	126.2±8.1	6.4	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	正常高血圧者で介入前後と比較し有意差なし															
No2	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	-1	中	0	-1	0	0	非直接性なし	軽度高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	146.1±7.3	5	146.7±8.5	5.8	/	/	147.2±6.7	4.6	141.4±9.4	6.6	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	p<0.05	軽度高血圧者で有意に改善														
No4	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	中	0	-1	0	0	非直接性なし	正常血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了6週目)	119.1±12.4	10.4	/	/	/	/	116.7±10.3	8.8	記載なし	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	有意差なし	正常血圧者で介入前後と比較し有意差なし														
No4	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	中	0	-1	0	0	非直接性なし	軽度高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了6週目)	144.6±6.5	4.5	/	/	/	/	146.2±8.8	6	136.0±11.7	8.6	-7.7~-10.1	p<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	p<0.01	軽度高血圧者で有意に改善													
No5	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	中	0	-1	0	0	非直接性なし	正常高血圧者~軽度高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了13週目)	140.8±8.4	6	/	/	-3.2±9.2	有意差なし	142.0±10.3	7.3	132.7±12.0	9.0	-9.8±10.9	p<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	p<0.05	正常高血圧者~軽度高血圧者で有意に改善													
No5	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	中	0	-1	0	0	非直接性なし	正常血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了13週目)	113.9±11.6	10.4	/	/	/	/	114.7±7.8	6.8	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	有意差なし	正常血圧者で介入前後と比較し有意差なし												
No1	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	-1	高	0	-1	0	0	非直接性なし	正常高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	134.2±2.8	2.1	記載なし	/	/	記載なし	p<0.001	134.3±3.2	2.4	119.4±11.0	9.2	14.9	P<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/	p<0.05	正常高血圧者で有意に改善													
No1	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	-1	高	0	-1	0	0	非直接性なし	軽度高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	148.6±7.4	5	/	/	/	/	147.9±6.1	4.1	132.8±9.3	7.0	15.1	p<0.001	/	/	/	/	/	/	/	/	/	p<0.05	軽度高血圧者で有意に改善													
No3	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	中	-1	0	0	0	非直接性なし	正常高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	142.5±10.5	7.4	144.6±12.9	8.9	/	/	136.2±7.8	5.6	128.3±4.2	3.3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	p<0.01	P<0.001	正常高血圧者で有意に改善												
No3	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	軽度高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	144.3±13.2	9.1	141.6±11.3	8.0	/	/	146.5±10.4	7.1	135.5±11.9	8.8	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	p<0.001	軽度高血圧者で有意に改善													
No6	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	正常高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	152.0±5.5	3.6	156.8±14.9	9.6	/	/	143.3±6.0	4.2	129.3±8.0	6.2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	p<0.01	P<0.05	正常高血圧者で有意に改善 層別解析の結果であり、試験前の数値に群間差あり(p<0.05)ただし、前後比に有意差があったため、改善とした												
No6	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	軽度高血圧者 収縮期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	146.6±5.7	3.9	140.7±6.5	4.6	/	/	149.2±5.5	3.7	142.8±9.3	6.5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	有意差なし	軽度高血圧者で介入前後と比較し有意差なし										
No2	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	-1	中	0	-1	0	0	非直接性なし	正常高血圧者 拡張期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	79.8±8.0	10	77.4±5.7	7.4	/	/	80.6±6.1	7.6	76.1±7.4	9.8	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	有意差なし	正常高血圧者で介入前後と比較し有意差なし								
No2	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	-1	中	0	-1	0	0	非直接性なし	軽度高血圧者 拡張期血圧(mmHg) (試験終了12週目)	88.8±5.2	5.9	86.5±5.3	6.1	/	/	87.6±5.0	5.7	84.6±4.9	5.6	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	記載なし	軽度高血圧者で介入前後と比較し有意差なし								

No4	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	中	0	-1	0	0	非直接性なし	正常血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 6週目)	75.5±7.4	9.8							有意差なし	74.6±7.5	10.1					有意差なし			正常血圧者で介入前後と比較し有意差なし							
No4	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	中	0	-1	0	0	非直接性なし	軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 6週目)	90.5±6.6	7.3							有意差なし	90.6±7.6	8.4	86.5±8.8	10.2	-3.9~-4.2	p<0.05						軽症高血圧者で有意に改善						
No5	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	中	0	-1	0	0	非直接性なし	正常高値血圧~軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 13週目)	90.5±6.6	7.3							有意差なし	88.0±7.9	9.0	83.5±8.6	10.3					p<0.05			正常高値血圧~軽症高血圧者で有意に改善						
No5	RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	中	0	-1	0	0	非直接性なし	正常血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 13週目)	71.8±5.7	7.9							有意差なし	70.6±5.3	7.5							有意差なし			正常血圧者で介入前後と比較し有意差なし						
No1	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	-1	高	0	-1	0	0	非直接性なし	正常高値血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 12週目)	82.9±7.6	9.2																	p<0.01		p<0.05	正常高値血圧者で有意に改善					
No1	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	-1	高	0	-1	0	0	非直接性なし	軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 12週目)	90.2±7.5	8.3																			p<0.001			軽症高血圧者で有意に改善			
No3	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	中	-1	0	0	0	非直接性なし	正常高値血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 12週目)	87.1±16.2	18.6	90.0±13.0	14.4																			p<0.05			正常高値血圧者で有意に改善	
No3	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 12週目)	87.0±8.8	10.1	88.6±10.2	11.5																							軽症高血圧者で介入前後と比較し変化なし
No6	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	正常高値血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 8週目)	96.4±6.2	6.4	99.2±10.2	10.3																			p<0.05		p<0.01	正常高値血圧者で有意に改善	
No6	非RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了 8週目)	89.6±4.8	5.4	88.6±6.2	7.0																							軽症高血圧者で介入前後と比較し有意差なし。(個別解析の結果で、試験前の数値に群間差あり(P<0.05)。よって、前後比を確認し、有意差なしとした)

別紙様式(V)-13a (連続変数を指標とした場合)

エビデンス総体の質評価シート

表示しようとする機能性	本品にはイワシペプチド(バシルチロシンとして)が含まれます。血圧低下作用のあるイワシペプチド(バシルチロシンとして)は、血圧が高めの方の健康に役立つことが報告されています。
対象	健康人(正常高値血圧およびI度高血圧者(軽症高血圧者)を含む)
介入	イワシペプチド(バシルチロシン(VY) 400μg/日以下)の摂取
対照	プラセボあるいは介入前後比

\*各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値																
								対照群(前値)		対照群(後値)		対照群平均差	p値	介入群(前値)		介入群(後値)		介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント		
								対照群(前値)	CV	対照群(後値)	CV			介入群(前値)	CV	介入群(後値)	CV							
収縮期血圧(SBP)	RCT3	-1	0	0	-2 *	-1	-	正常高値血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	132.1±7.3	5.5	129.5±8.7	6.7	/	/	132.0±6.6	5	126.2±8.1	6.4	/	/	正常高値血圧者で介入前値と比較し有意差なし			
								軽症高血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	146.1±7.3	5	146.7±8.5	5.8	/	/	147.2±6.7	4.6	141.4±9.4	6.6	/	/	p<0.05	軽症高血圧者で有意に改善		
								正常血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了6週目)	119.1±12.4	10.4	/	/	/	有意差なし	116.7±10.3	8.8	記載なし	/	/	有意差なし	/	/	正常血圧者で介入前後と比較し有意差なし	
								軽症高血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了6週目)	144.6±6.5	4.5	/	/	/	有意差なし	146.2±8.8	6	136.0±11.7	8.6	-7.7~-10.1	p<0.01	/	/	軽症高血圧者で有意に改善	
								正常高値血圧~軽症高血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了13週目)	140.8±8.4	6	/	/	-3.2±9.2	有意差なし	142.0±10.3	7.3	132.7±12.0	9.0	-9.8±10.9	p<0.01	/	/	p<0.05	正常高値血圧~軽症高血圧者で有意に改善
								正常血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了13週目)	113.9±11.8	10.4	/	/	記載なし	有意差なし	114.7±7.8	6.8	/	/	/	/	有意差なし	/	/	正常血圧者で介入前後と比較し有意差なし
								正常高値血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	134.2±2.8	2.1	記載なし	/	記載なし	p<0.001	134.3±3.2	2.4	119.4±11.0	9.2	14.9	P<0.001	/	/	p<0.05	正常高値血圧者で有意に改善



非RCT/ 3	-2	0	0	0	-1	—	軽症高血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	148.6±7.4	5.0					147.9±6.1	4.1	132.8±9.3	7.0	15.1	p<0.001	p<0.05	軽症高血圧者で有意に改善
							正常高値血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	142.5±10.5	7.4	144.6±12.9	8.9			136.2±7.6	5.6	128.3±4.2	3.3		P<0.01	P<0.001	正常高値血圧者で有意に改善
							軽症高血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	144.3±13.2	9.1	141.6±11.3	8.0			146.5±10.4	7.1	135.5±11.9	8.8		P<0.001		軽症高血圧者で有意に改善
							正常高値血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	152.0±5.5	3.6	156.8±14.9	9.6			143.3±6.0	4.2	129.3±8.0	6.2		P<0.05	p<0.01	正常高値血圧者で有意に改善 層別解析の結果であり、試験前の数値に群間比あり(P<0.05)。ただし、前後比に有意差があったため、改善とした
							軽症高血圧者 収縮期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	146.6±5.7	3.9	140.7±6.5	4.6			149.2±5.5	3.7	142.8±9.3	6.5				軽症高血圧者で介入前後と比較し有意差なし
RCT3	-1	0	0	— **	-1	—	正常高値血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	79.8±8.0	10	77.4±5.7	7.4			80.6±6.1	7.6	76.1±7.4	9.8				正常高値血圧で介入前値と比較し有意差なし
							軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	88.8±5.2	5.9	86.5±5.3	6.1			87.6±5.0	5.7	84.6±4.9	5.8		記載なし		軽症高血圧者で介入前値と比較し有意差なし
							正常血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了6週目)	75.5±7.4	9.8					74.6±7.5	10.1				有意差なし		正常血圧者で介入前値と比較し有意差なし
							軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了6週目)	90.5±6.6	7.3					90.6±7.6	8.4	86.5±8.8	10.2	-3.9~-4.2	p<0.05		軽症高血圧者で有意に改善
							正常高値血圧~軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了13週目)	90.5±6.6	7.3					88.0±7.9	9.0	83.5±8.6	10.3		p<0.05		正常高値血圧~軽症高血圧者で有意に改善
							正常血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了13週目)	71.8±5.7	7.9					70.6±5.3	7.5				有意差なし		正常血圧者で介入前後と比較し有意差なし

拡張期血圧 (DBP)	非RCT/ 3	-2	0	0	-1	-1	—	正常高値血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	82.9±7.6	9.2					80.4±7.1	8.8	76.8±7.9	10.3	3.6	P<0.01		p<0.05	正常高値血圧者で有意に改善												
								軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	90.2±7.5	8.3					94.3±5.3	5.6	86.5±6.4	7.4	7.8	P<0.001								軽症高血圧者で有意に改善							
								正常高値血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	87.1±16.2	18.6	90.0±13.0	14.4			81.2±11.9	14.7	79.9±9.4	11.8												p<0.05		正常高値血圧者で有意に改善			
								軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了12週目)	87.0±8.8	10.1	88.6±10.2	11.5			86.6±11.7	13.5	82.9±10.4	12.5															軽症高血圧者で介入前後と比較し変化なし		
								正常高値血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了8週目)	96.4±6.2	6.4	99.2±10.2	10.3			91.3±9.4	10.3	81.3±8.0	9.8															P<0.05	p<0.01	正常高血圧者で有意に改善
								軽症高血圧者 拡張期血圧 (mmHg) (試験終了8週目)	89.6±4.8	5.4	88.6±6.2	7.0			94.2±6.2	6.6	91.4±7.3	8.0																	軽症高血圧者で介入前後と比較し有意差なし (層別解析の結果で、試験前の数値に群間比あり(P<0.05)。よって、前後比を確認し、有意差なしとした)

\* 正常血圧の結果に有意差がないのを(P)とすると 0(低) 正常血圧の結果に有意差がないのを(P)とすると -1 (中)

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

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

## サマリーシート(定性的研究レビュー)

リサーチ クエスチョン	健常者においてイワシペプチドの摂取が血圧低下に関わる機能があるか
P	健常者(正常高値血圧者および 度高血圧者(軽症高血圧者)を含む)
I(E)	バリルチロシン400 μg/日を含むイワシペプチドの摂取
C	プラセボまたはコントロールまたは別の類似成分の介入または介入前後との比較
臨床的文脈	イワシペプチドの摂取が血圧低下に役立つことを検証する
01	収縮期血圧(SBP)および拡張期血圧(DBP)
バイアスリスクの まとめ	対象論文6編はいずれも ランダム化の方法、割付の隠蔽の記載、コンプライアンスの記載が特に乏しかった。6編はすべて長期にわたる試験であるにもかかわらず、コンプライアンスの記載がないことから、対象者が介入食品の摂取についてどの程度守れていたかが不明である。効果指標に層別解析の値を使用したことから生じるバイアスも考えられる。論文中に、どのような手法によってバイアスの低減に努めたかの記載が乏しかったが、二重盲検試験との記載があることから、アウトカム評価者によるバイアスについては低いと考えた。最後に、今回のアウトカム評価は6編の試験終了時のデータを採用したため、摂取期間を考慮せず行った評価である。
非直接性の まとめ	対象論文6編にはすべて最終製品『計圧サポート』の摂取対象者として想定している血圧がやや高め(正常高値血圧から軽症高血圧)を含み、6編のすべてについて、イワシ(サードイン)ペプチド500mg中にバリルチロシン400 μgを含んでいた。ただし、製品と製剤形態が同じであったのは1編のみで、他は青汁粉末飲料、茶飲料、果汁飲料、野菜果汁飲料、錠剤であった。対照はすべてプラセボを対照とし、アウトカムとして収縮期血圧値と拡張期血圧値の評価を含んでいた。介入の項目(剤型)以外に非直接性はなかったため、非直接性なしとした。
非一貫性その他の まとめ	対象論文のRCTの結果は、正常高値血圧者の解析1編ではSBP、DBPともに有意な改善はみられず、軽症高血圧者の解析2編では2編でSBP、1編でDBPが改善、正常血圧者の解析2編ではSBP、DBPともに血圧変動はなかった。非RCTでは正常高値血圧者では3編ともにSBP、DBPの有意な改善がみられ、軽症高血圧者では2編でSBP、1編でDBPにおいて有意な改善がみられた。対象論文6編の有効性について、Positive(P)またはNegative(N)であるかを、研究デザイン毎にSBPとDBPとに分け、設定した不一致の程度により評価したところ、RCTの非一貫性はSBPでは高(-2)、DBPはNがPを上回ったため評価していないが、これは正常血圧者の有意差なしという結果をNと評価したもので、正常血圧者の結果を維持効果ととらえPと評価すると、RCTの非一貫性評価はSBPでは低(0)、DBPは中(-1)の評価となる。これらのことから、総合的にみて、正常高値からやや高めの層では、血圧の低下、正常域においては正常な血圧維持が示された。
コメント	対象論文6編について、正常高値血圧者、軽症高血圧者の血圧の低下、正常血圧者の血圧の維持が示された。最終製品と、6編のうちの5編に摂取形態での違いはあったが、対象論文6編のうちの5編に原料同等性が適当であると考察されたことから、外挿性があると考えられた。Totality of Evidenceの観点から以上のことを総括すると、イワシペプチド(バリルチロシン400 μg/日を含む)の摂取は安全であり、高めの血圧を低下させ、また平均への回帰として、正常な血圧の維持(コントロール)することに有効であることが明らかになった。

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

## 【注意】

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