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：「最終製品　血圧サポートに含有する機能性関与成分『バリルチロシン』による血圧低下の機能に関するメタアナリシスを含むシステマティック・レビュー」

商品名：血圧サポート

機能性関与成分名：バリルチロシン

表示しようとする機能性：
「本品にはバリルチロシンが含まれます。バリルチロシンは、血圧が高めの方の血圧を下げる機能が報告されています。」

作成日：2019 年 2 月 15 日

届出者名：株式会社ファンケル

抄　録

目的：健常者及びⅠ度（軽症）高血圧者に対するバリルチロシン 400μg/日の摂取による、血圧低下の機能について、システマティック・レビュー（SR）を実施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、ランダム化並行群間比較試験（RCTP)、ランダム化クロスオーバー試験（RCTCO)、準ランダム化比較試験（準 RCT)、非ランダム化比較試験（非 RCT）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、The Cochrane Library、EMBASE、UMIN-CTR、ICTRP、PROSPERO を用いた。適格基準として、対象は健常者及びⅠ度高血圧者（収縮期血圧(SBP)140～159mmHg、拡張期血圧(DBP)90～99mmHg）とし、バリルチロシンの摂取と、プラセボとの比較から、血圧低下機能について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、非一貫性及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、20～65 歳の健常者及びⅠ度高血圧者を対象とした 9 編の RCT（RCTP 8 研究、RCTCO 2 研究）と 1 編の準 RCT であった。採用文献 10 編のうち、欠損データの無い 7 編（4～12 週間バリルチロシンを 400～1600μg／日摂取）でメタアナリシスを実施した。その結果、SBP の平均値差（MD）[95%信頼区間（95%CI）]（p 値）は、-6.67[-8.94, -4.39]（p＜0.0001)、DBP の MD[95%CI]（p 値）は、-3.03[-4.67, -1.39] （p＝0.0003）で有意な低下を示し、バリルチロシンの摂取により高めの血圧が低下する可能性が示唆された。また、健常者の解析では、SBP は有意な低下を示したが、DBP は有意差を検出できなかった（それぞれ p＝0.02、p＝0.11)。正常高値血圧者のみのサブグループ解析においては SBP、DBP とも有意な低下を示した。さらに、バリルチロシン 400μg/日の摂取においても有意な低下を示した。バリルチロシン 400μg/日を摂取することで、血圧が高めの方の血圧を下げる機能を有する可能性が示唆された。本 SR の妥当

性・信頼性は、中程度であると考えられた。また、採用文献において被験食に起因し臨床上問題となる有害事象が認められなかった旨の記載があり、類似製品の喫食実績の調査などの安全性評価の結果から、安全性に問題がないと考えられた。
結論:「血圧サポート」に含まれる、バリルチロシン 400μg/日を摂取することで、血圧が高めの方の血圧を低下させる機能を有することが示唆された。ただし、今後質の高いの研究に注目することが必要と考える。

はじめに　（論拠（項目#3）、目的（項目#4））

平成 28 年の国民健康・栄養調査によると、この 10 年間で収縮期血圧の平均値は男女ともに減少しているものの、高血圧に該当する収縮期血圧が 140mmHg 以上の割合は、男性 34.6%、女性 24.8%を占めており、その比率は加齢とともに高くなっている（参 1)。本邦の主要なコホート研究の総合プロジェクトである evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan （EPOCH-JAPAN）では、国内 10 コホート（計約 7 万人）のメタアナリシスを行い、循環器疾患死亡リスクは至適血圧群でもっとも低く，血圧レベルにともなって段階的に増加したことを報告した。この結果は脳卒中死亡リスク、冠動脈疾患死亡リスクについても同様であった。また、EPOCH-JAPAN のデータをもとに、国民の収縮期血圧平均値を 4mmHg 低下させるだけで、脳卒中死亡率は男性で 8.9%、女性で 5.8%低下し、冠動脈疾患死亡率は、男性で 5.4%、女性で 7.2%低下すると推計されている（参 2)。成人における血圧値の分類では、Ⅰ度（軽症）以上の高血圧を、収縮期血圧（SBP）/拡張期血圧（DBP）が 140/90mmHg 以上とし、140/90mmHg 未満の正常域血圧は、さらに正常高値血圧、正常血圧、至適血圧と亜分類されている（参 3)。しかし、正常高値血圧範囲の SBP である 130～139mHg の者は、SBP130mmHg 未満者と比較して、女性での心疾患イベントのリスクが高いことを報告している（参 4)。また、正常域内であっても血圧値が高いほど生涯のうちに高血圧へ移行する確率が高いことも明らかにされている（参 5)。これらのことから、Ⅰ度以上の高血圧者だけではなく、正常域においても適正な血圧にコントロールすることは、将来の健康維持に重要であると考えられる。

ヒトには『レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系』という、血圧を一定に保つシステムが備わっている。そのシステムにおいて、『アンジオテンシンⅠ』という物質に、『アンジオテンシンⅠ変換酵素（以下:ACE)』が作用すると、『アンジオテンシンⅡ』が産生される。このアンジオテンシンⅡは血管収縮作用を有しており、その働きによって血圧が上昇することが知られている(参 6)。臨床の現場では ACE の働きを阻害する作用を持つ ACE 阻害薬が、高血圧の治療薬のひとつとして処方されている。

イワシのたんぱく質をアルカリプロテアーゼ処理して得られるバリルチロシンは、アンジオテンシンⅠに対する ACE の働きを阻害する作用を有していることが報告されている（参 7-9)。*in vitro* 試験において『バリルチロシンの ACE 阻害活性値』と『原材料のイワシペプチドの ACE 阻害活性値』を比較すると、原材料のイワシペプチド中にバリルチロシン以外の ACE 阻害活性を示す成分が存在することが分かっている。しかし、高血圧自然発症ラットを用いた、バリルチロシン（化学合成品）の単独投与と、等量のバリルチロシンを含むイワシペプチド投与の血圧低下機能比較からイワシペプチドとバリルチロシンは同等

の血圧低下効果を示していた（参 10)。このことから、イワシペプチド中にはバリルチロシン以外にも ACE 阻害活性を示す成分は存在しているが、生体内においては、それらの成分による血圧低下機能は認められず、バリルチロシンが血圧低下機能を発揮する機能性関与成分であると推察される。また、ヒト試験において、イワシペプチドを経口摂取した際のバリルチロシンの血中濃度変化が確認されており（参 11)、更にはバリルチロシンによる適度な血圧低下機能も確認されている（参 12,13)。

以上のことより、バリルチロシンは生体内に吸収された後、ACE 阻害を介してアンジオテンシンⅡの産生を抑制し血圧上昇を防ぐことで（参 14)、高めの血圧を低下させる機能を示すと考察される。

実際に、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（参 15)、個々の製品における血圧低下の有効性が報告されている（参 16)。しかし、これらを総合的に評価した報告は見当たらなかった。

そこで、本システマティック・レビュー（SR）は、健常者及びⅠ度高血圧者において、最終製品「血圧サポート」に含有する機能性関与成分バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるかどうかを明らかにすることを目的とした。

なお、高血圧治療ガイドライン 2014（参 3）の分類に従い、至適血圧者は、SBP が 120mmHg 未満かつ DBP が 80 mmHg 未満の者、正常血圧者は、SBP が 120～129 mmHg かつ／または DBP が 80～84 mmHg の者、正常高値血圧者は、SBP が 130～139 mmHg かつ／または DBP が 85～89 mmHg の者、Ⅰ度高血圧者は、SBP が 140～159 mmHg かつ／または DBP が 90～99 mmHg の者と定義した。また採用した文献で、軽症高血圧者、中等高血圧者と記載されていた場合でも、Ⅰ 度高血圧者、Ⅱ度高血圧者と同範囲の血圧であった場合は、本 SR においてはⅠ 度高血圧者、Ⅱ度高血圧者と扱った。

方法

（1）最終製品の特性及び成分

機能性関与成分は以下のとおりであった。

機能性関与成分	1 日 6 粒当たり
バリルチロシン	400μg

（2）プロトコールと登録（項目#5)

本 SR のプロトコール（本文「方法」）は、2018 年 8 月 1 日に決定し、そのとおりに本 SR を実施した。本 SR プロトコールの事前登録は実施しなかった。本 SR プロトコールの作成にあたり、2016 年 7 月 7 日に公開された「『機能性表示食品』制度における機能性に関する科学的根拠の検証-届け出られた研究レビューの質に関する検証事業報告書」（参 17）を参考にした。

（3）適格基準（項目#6)

1）適格基準及び PICOS

リサーチクエスチョンを「健常者及びⅠ度高血圧者において、バリルチロシ

ンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか」とし、適格基準となるPICOSの設定は以下のとおりとした。

P－Participant：参加者
対象は、健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者)、及びⅠ度高血圧者とした。

I－Intervention：介入（食品）特性
介入条件は、バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限とした。

C－Comparison：比較対照群
プラセボとの比較とした。

O－Outcome：評価項目
血圧の評価（収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧（DBP))
多時点の報告がある場合、本SRには、各論文の主要エンドポイントを採用した。ただし、主要エンドポイントが不明確な場合は、多重性の問題を生じないように最終介入時点等を選択した（参18)。

S－Study design：研究デザイン
採用する論文の研究デザインは、ランダム化並行群間比較試験（RCTP)、ランダム化クロスオーバー試験（RCTCO)、準ランダム化比較試験（準RCT)、非ランダム化比較試験（非RCT）とした。また、発表の言語は日本語及び英語で記載された論文とした。発表形態は、原則として原著論文とし、短報や報告という種類の論文も内容の特定が可能な場合は採用することとした。学会発表抄録（会議録）は、記述内容が十分ではないと考えられるため除外した。掲載雑誌の査読の有無は問わなかった。出版バイアスの回避のために、臨床試験登録データベースに掲載された結果を含む研究も対象とした。グレー文献については、博士論文や政府機関（官庁)、シンクタンクなどの報告書で詳細な内容を特定できるものは採用することとした。

(4) 情報源（項目#7)
1) 文献検索データベース
研究論文のデータベースとして、医中誌Web、JDream Ⅲ、PubMed(MEDLINE)、The Cochrane Library、EMBASEを用いて、網羅的に収集した。

2) 臨床試験登録及びSRのデータベース
UMIN-CTR（University hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry)、ICTRP（International Clinical Trials Registry Platform)、PROSPERO（International Prospective Register of Systematic Reviews）を用いて網羅的に収集した。

各データベースともに、開設あるいは収載されている最初の時点から各検索

日までに公表された研究を検索対象とした。

3）ハンドサーチとその他の検索

ハンドサーチとして、2 次情報である国立研究開発法人　医薬基盤・健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 HP「バリルチロシン」及び、Natural Medicines HP「valyltyrosine」の 2018 年 8 月 8 日時点に記載されている事項すべてを社内担当者 B が調査した。

(5) 検索（項目#8）

使用したそれぞれのデータベースの検索対象期間・検索式は、別紙様式（Ⅴ）-5　データベース検索結果に示した。

期間は、各データベースともに、開設あるいは搭載されている最初の時点から 2018 年 8 月（検索時点）までに公表された研究を対象とした。

すべての検索作業は、データベース検索技術者認定 2 級の資格を有し、化学・食品化学・臨床栄養学のデータベースを中心とした検索業務を 20 年以上実施してきた社内担当者 E が実施した。

使用したデータベースと検索対象期間は以下のとおりであった。

【データベースにおける検索対象期間】

医中誌 Web：1977 年～2018 年 8 月 7 日
JDream Ⅲ：1975 年（医学情報は 1981 年）～2018 年 8 月 7 日
PubMed ：1946 年～2018 年 8 月 7 日
The Cochrane Library：収録年不明～2018 年 8 月 7 日
EMBASE ：1947 年～2018 年 8 月 7 日
UMIN-CTR：検索日　2018 年 8 月 7 日
ICTRP　：検索日　2018 年 8 月 7 日
PROSPERO ：検索日　2018 年 8 月 7 日

1）医中誌 Web

#1	Valyl-Tyrosine/TH or Valyl-tyrosine/AL or バリルチロシン/AL
#2	(#1) and (PT=会議録除く)

2）JDream Ⅲ

L1	Valyl-Tyrosine/ALE or バリルチロシン/AL
L2	(L1) not (C/DT or d2/DT)

3）PubMed

#1	"valyltyrosine"[Supplementary Concept] OR "valyltyrosine"[All] OR "valyl tyrosine"[All]

4）The Cochrane Library

#1	valyltyrosine in Trials (Word variations have been searched)

5）EMBASE

#1	RN=3061-91-4 OR ″valyl tyrosine″ OR valyltyrosine
#2	#1 OR #2 AND HUMAN+NT,PFT/CT

6）UMIN-CTR

#1	Search　バリルチロシン
#2	Search　valyltyrosine
#3	Search　″valyl tyrosine″
#4	Search　#1 OR #2 OR #3

7）ICTRP

#1	Search valyltyrosine
#2	Search Valyltyrosine
#3	Search ″valyl tyrosine″
#4	Search ″Valyl tyrosine″
#5	Search ″valyl-tyrosine″
#6	Search ″Valyl-tyrosine″
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

8）PROSPERO

#1	Search valyltyrosine
#2	Search Valyltyrosine
#3	Search ″valyl tyrosine″
#4	Search ″Valyl tyrosine″
#5	Search ″valyl-tyrosine″
#6	Search ″Valyl-tyrosine″
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

(6) 研究の選択（項目#9）

1）スクリーニング方法（項目#9a）

論文選択において、1次スクリーニング（抄録確認レベル）と2次スクリーニング（本文確認レベル）は、社内担当者A、B、Cが独立して実施した。その後、3人で照合して、一致していない論文については協議の上で決定した。それでも、不一致である場合には、社内担当者Dに判断を委ねた。

除外理由を別紙様式（Ⅴ）-8　除外文献リストに記載した。必要に応じて著者確認を行い、確認ができなかった研究は、内容が不明瞭として除外すること

とした。

2）適格性（項目#9b）
該当する論文の選択は、適格基準（#6）に基づき、スクリーニングを実施した。

3）採択基準（項目#9c）
異質性の回避のため、PICOS がほぼ同一であることと、バイアスリスクが中程度よりも低い論文を採用することとした。

(7) データ収集のプロセス（項目#10）
別紙様式（Ⅴ）-7　採用文献リストに採用した文献をまとめた。また、別紙様式（Ⅴ）-11a　各論文の質評価シートに、抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。この作業は、社内担当者 A、B、C の 3 名が独立して行い、不一致がある場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合は、社内担当者 D に判断を委ねた。
不明な記載があった場合は、著者へ問合せを行い、確認した結果を、別紙様式（Ⅴ）-7　採用文献リスト、別紙様式（Ⅴ）-11a　各論文の質評価シートに反映した。

(8) データ項目（項目#11）
別紙様式（Ⅴ）-7　採用文献リストを用いて記述した。

(9) 個別研究（全体）のバイアスリスク（項目#12）
1）バイアスリスクの評価方法（項目#12a）
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 van Tulder M ら(参 19)がアレンジした 11 項目からなるチェックリストを、外部協力者 F である東京農業大学の上岡洋晴教授が和訳・一部改変した評価シートを用いた。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、2015 年 3 月 3 日、2016 年 2 月 12 日及び、2018 年 3 月 6 日、に研究方法論（システマティック・レビュー)の専門家である外部協力者 F を招聘し、本 SR に関係する担当者に、トレーニング研修（90 分間）を 3 回実施した。
全体のバイアスリスクの総括は、各項目の「-1　(バイアスリスクあり)」の合計数で次のように判断した。採用の対象となる 1 次研究については、医薬品ではなく食品による臨床研究の分野である。食品分野では、これまで必ずしも厳密な臨床研究方法論が定着していなかった。さらには、2010 年以前

では、特にCONSORT声明に準拠した記載でない報告が多いことから、12項目を3分位数で3分割し、バイアスリスクの総括を0～4項目が該当する場合、低、5～8項目の場合を中、9項目以上の場合を高、と評価した。なお、バイアスリスクが高となった研究は、エビデンスの総括に深刻な影響を及ぼす可能性があるため当該論文を分析から除外することとした。エビデンス総体におけるバイアスリスクの評価は、各研究のバイアスリスクの総括が、最も高い研究の評価に合わせ、高（-2)、中（-1)、低（0）の3段階で評価した。

別紙様式（Ⅴ）-11a　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）-13a　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及びBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定した。さらに疑義がある場合には、社内担当者Dに判断を委ねた。また、一致率とκ係数を算出した。κ係数の値による一致度の判断基準は、以下のように設定した（参20)。

0.00～0.40：低い一致（poor agreement）
0.41～0.60：中等度の一致（moderate）
0.61～0.80：高い一致（good to fair）
0.81以上　：かなり高い一致（excellent）

2）非直接性の評価（項目#12b)

採用文献が本SRのPICOと合致していないかどうか（非直接性）は、社内担当者A及びBが評価した。採用文献の内容と本SRのPICOとの関係が直接的でない場合には（-1)、直接的である場合には（0）とラベリングした。評価対象論文全体の非直接性（非直接性のまとめ）については、各項目の「直接的でない（-1)」の合計数で次のように評価した。0項目の場合、非直接性なし、4～1項目の場合、非直接性ありとした。これらをアウトカムごとにそれぞれ別紙にまとめた。この作業は、社内担当者A及びBの2名が独立して行い、不一致がある場合には協議し決定した。さらに疑義がある場合には、社内担当者Dに判断を委ねた。

3）不精確の評価（項目#12c)

「『機能性表示食品』制度における機能性に関する科学的根拠の検証-届け出られた研究レビューの質に関する検証事業報告書」（参17）を参考に、評価方法はメタアナリシスの有無にかかわらず、例数をもとに、次のように定義した。

全部で100例以上：精確（0）
全部で40例以上100例未満：やや不精確（-1）
全部で40例未満：不精確（-2）

4)非一貫性の評価（項目#12d)

メタアナリシスを実施した場合は、効果推定値に基づき、異質性の検定やI^2値で求めることとした。判断のために以下の2基準を用いることとした。

a）異質性の検定（二択の帰無仮説：全研究で差がない）でp値が小さい。
b）I^2値（研究間の異質性を示す）が高い。I^2値の解釈は次のとおりとした

（参 20）。

0～40％（might not be important：重要でない異質性）
30～60％（may represent moderate heterogeneity：中等度の異質性）
50～90％（may represent substantial heterogeneity：大きな異質性）
75～100％（considerable heterogeneity：高度の異質性）

メタアナリシスを行えなかった場合は、各論文の群間差において有意な効果があった（Positive（P））、若しくは、有意な効果がなかった（Negative（N））の 2 値として各アウトカムを取り扱い、次のような明確な基準を設定して評価することとした（参 17）。

報告数は 2 編以上として共通して当てはめ、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。非一貫性の評価は、前述の一致率が、50.0%～59.9%の場合を高(-2)、60.0%～79.9%の場合を中(-1)、80.0%～100%の場合を低(0)、と設定した。もし、報告数が 1 編のみの場合には、高（-2）とあらかじめ設定した。

この作業は、社内担当者 A 及び B が独立して実施し、不一致がある場合には協議して決定した。さらに疑義がある場合には、社内担当者 D に判断を委ねた。

(10) 要約尺度（項目#13）

要約尺度は、SBP(mmHg)、DBP(mmHg)とした。

上記アウトカムはすべて連続変数であるため、各群の前後の平均値±SD（標準偏差）（または SE(標準誤差)）と、その平均値差±SD（または SE）・p 値、介入群と対照群の平均値差±SD（または SE）・p 値を記載し、別紙様式（Ⅴ）-11a　各論文の質評価シートと別紙様式（Ⅴ）-13a　エビデンス総体の質評価シートにまとめ、本文中の結果にも示した。

(11) 結果の統合（項目#14）

1) 研究結果の統合方法（項目#14a）

要約尺度におけるアウトカムの各群の前後の値・平均値差、介入群と対照群の平均値差を評価し、別紙様式（Ⅴ）-13a　エビデンス総体の質評価シートに記載した。

採用された研究において異質性の問題が高くなく、メタアナリシスに使用するデータに欠損がない研究に対して、社内担当者 A 及び B がフリーソフト RevMan5、R を用いてメタアナリシスを実施した。各研究における効果の大きさのバラつきを考慮したランダム効果モデルを用いて、DerSimonian-Laird 法により平均値差を統合した。統合した効果量(平均値差:MD)と 95%信頼区間(95% CI）を示した。

2) 一致性の尺度（項目#14b）

フォレストプロットによる I^2 値から異質性（非一貫性の評価：#12d）を評価した。また、ファンネルプロットと Egger 検定（Egger test）から出版バイアスを評価した。

(12) 全研究のバイアスリスク（項目#15）

1）臨床試験登録の検索（項目#15a）

出版バイアスを回避するために、介入方法（I）を考慮して、UMIN-CTR、ICTRP（直接的に発見するため）と PROSPERO（間接的に発見するため）のキーワード検索を行った。

2）著者への問合せ（項目#15b）

試験食品の内容や、ランダム化や盲検化、研究の結果得られたデータや解析方法等について、不明な点が認められた場合には、可能な限り著者へ問合せを行い、得られた結果を別紙様式（Ⅴ）-7　採用文献リスト、別紙様式（Ⅴ）-11a 各論文の質評価シートに反映した。

3）その他のバイアス

その他のバイアスについては、主に出版バイアスについて評価し、上述以外に想定されるバイアスリスクがあれば、併せて評価した。

(13) 追加的解析（項目#16）

事前の研究計画段階で設定したとおり、追加的解析を以下のように実施した。

1）ベースラインの血圧の分類によるサブグループ解析

特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内での軽症者を組み入れた研究を含む場合、血圧の分類（正常域血圧（至適血圧、正常血圧、正常高値血圧）、高血圧（Ⅰ度高血圧））に従い 2 分割して、サブグループ解析を実施した。さらに、正常域血圧の亜分類に従い、サブグループ解析を実施した。

2）バリルチロシン摂取量による感度分析

バリルチロシン摂取量が 400μg/日より大きい研究を含む場合は、これらを除外した感度分析を実施した。

3）研究デザインによる感度分析

RCTP 以外の研究デザインの研究を含む場合は、RCTP 以外の研究を除外して、感度分析を実施した。

(14) 倫理面への配慮

本 SR は、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。

(15) 使用したチェックリスト

2016 年 7 月 7 日に公開された「『機能性表示食品』制度における機能性に関する科学的根拠の検証-届け出られた研究レビューの質に関する検証事業報告

書」(参 17) の「PRISMA 声明チェックリスト:機能性表示食品のための拡張版」に基づき、全てを記述した。また、本文中にチェック項目（項目#）を示した。

結果

(1) 研究の選択（項目#17）

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 97 編であった。1 次スクリーニングで 84 編が除外され、ハンドサーチによって検索された文献は無く、13 編で 2 次スクリーニングを実施した結果、対象研究は 10 編（9 編の RCT（RCTP 8 研究、RCTCO 2 研究）と 1 編の準 RCT）となった。ただし、このうち 3 編は統合に必要な摂取前後または摂取後の対照群の平均値±SD（または SE）のデータが欠損していたために除外し、7 編についてメタアナリシスを実施した。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) 研究の特性（項目#18）

抽出された対象文献 10 編の研究デザインは、9 編の RCT（RCTP 8 研究、RCTCO 2 研究）と 1 編の準 RCT であり、別紙様式（Ⅴ）-7　採用文献リストに示したように以下の特徴があった。

平野真ら,2007 の研究（採 1）は、日本で実施された、正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者(SBP130～159mmHg) 120 名（男女）を参加者とし、介入群 49 名、対照群 49 名（介入群；平均 51.7±10.1 歳、対照群；平均 51.4±10.5 歳）を試験に組み入れた準 RCT 論文であった（著者の所属する企業に問合せし、背景因子や指標が均一になることを除き、無作為に群分けされた研究であることを確認できたため、準 RCT とした)。1 日当たりバリルチロシン 400μg 含むケール青汁粉末(介入群)、またはプラセボ(対照群) を 12 週間摂取し、摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。コンプライアンスについては、摂取状況を日誌に記載したとあるが具体的な結果の報告は無かった。また、摂取期間中、試験食品に起因すると思われる有害事象は一切みられなかった。さらに、正常高値血圧者とⅠ度高血圧者の層別解析が実施されていた。

梶本修身ら,2005a の研究（採 2）は、日本で実施された、20～64 歳の正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者(SBP130～159mmHg、DBP85～99mmHg) の 120 名（男女）を参加者とし、介入群 55 名、対照群 59 名（介入群；平均 50.3±12.0 歳、対照群；平均 50.1±10.3 歳）を試験に組み入れた RCTP 論文であった。1 日当たりバリルチロシン 400μg 含む茶飲料（介入群)、またはプラセボ（対照群）を 12 週間摂取し、摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。コンプライアンスについては、日誌に記載させ摂取遵守率を確認したとあるが具体的な結果の報告は無かった。また、摂取期間中、臨床上問題となる副作用は認められなかった。さらに、正常高値血圧者とⅠ度高血圧者の層別解析が実施されていた。

梶本修身ら,2003a の研究（採 3）は、日本で実施された、正常高値血圧者、Ⅰ度高血圧者、Ⅱ度高血圧者の一部に該当する SBP130～179mmHg、DBP85～109mmHg の 89 名（成人男女）を参加者とし、1 名がドロップアウトして 88 名（平均 49.7±10.7 歳）評価対象とした RCTP 論文であった（著者の所属する企

業に問合せし、RCT であることを確認した)。このうち、本 SR には、正常高値血圧者(26 名)とⅠ度高血圧者(44 名)のみを採用した。1 日当たりバリルチロシン 400μg 含む錠剤（介入群)、またはプラセボ（対照群）を 12 週間摂取し、摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。コンプライアンスについての報告は無かった。また、摂取期間中、7 件の有害事象がみられたが被験食に関連した有害事象は一切認められなかった。さらに、正常高値血圧者とⅠ度高血圧者の層別解析が実施されていた。

川﨑晃一ら,2002a の研究(採 4)は、日本で実施された、Ⅰ度高血圧者(SBP140～159mmHg、DBP90～99mmHg)と正常血圧者（成人男性および閉経後女性）63 名を参加者とした RCTP（試験 1）と単群試験の過剰摂取試験（試験 2）を報告した論文であった。本 SR では対照群のある研究である試験 1 のみを採用した。1 日当たりバリルチロシン 400μg 含む飲料(介入群)、またはプラセボ(対照群)を 6 週間摂取し、摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。ドロップアウトはなく、コンプライアンスについての記載は無かった。また、期間中、健康上の異常と思われる所見は認められなかった。さらに、正常血圧者とⅠ度高血圧者の層別解析が実施されていた。

川﨑晃一ら,2002b の研究（採 5）は、日本で実施された、正常血圧者(SBP130 ｍmHg 未満かつ DBP80mmHg 未満)、正常高値血圧者(SBP130～140mmHg、DBP80～90mmHg)、Ⅰ度高血圧者(SBP140～160mmHg 未満、DBP90～100mmHg 未満)の健康な日常生活を営む成人男性および閉経後の女性 63 名を参加者とした RCTP（試験 1）と単群試験の過剰摂取試験（試験 2）を報告した論文であった。本 SR では対照群のある研究である試験 1 のみを採用した。1 日当たりバリルチロシン 400μg 含むの野菜果汁ベース飲料（介入群)、またはプラセボ（対照群）を 13 週間摂取し、摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。ドロップアウトはなく、コンプライアンスについての記載は無かった。また、13 週間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、臨床上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。さらに、正常血圧者、正常高値血圧者、Ⅰ度高血圧者、そして正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者の層別解析が実施されていた。

梶本修身ら,2003b の研究（採 6）は、日本で実施された、20～65 歳の正常高値血圧者、Ⅰ度高血圧者、Ⅱ度高血圧者の一部に該当する SBP130～179mmHg、DBP85～109mmHg 45 名（成人男女）を参加者とし、2 名がドロップアウトし 43 名（平均 49.7±10.7 歳）を解析対象とした RCTP 論文であった（著者の所属する企業に問合せし、RCT であることを確認した)。このうち、本 SR には、正常高値血圧者(11 名)とⅠ度高血圧者(27 名)のみを採用した。1 日当たりバリルチロシン 400μg 含むの錠菓（介入群)、またはプラセボ（対照群）を 8 週間摂取し、摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。コンプライアンスについての記載は無かった。また、被験食と関連が疑われる有害事象の発現は認められなかった。さらに、正常高値血圧者とⅠ度高血圧者の層別解析が実施されていた。ただし、正常高値血圧者の摂取 0 週目における平均値から、本 SR では、正常高値血圧の範囲より高い血圧の参加者が含まれていると扱った。

関英治ら,2000 の研究（採 7）は、日本で実施された、Ⅰ度高血圧者 24 名（成人男女）を参加者とした RCTCO（試験 1）と単群試験（試験 2、試験 3）を報告した論文であった。本 SR では対照群のある研究である試験 1 のみを採用した。

バリルチロシン含有飲料前期摂取群（12 名、平均 48±3 歳）は、2 週間の観察期の後、1 日当たりバリルチロシン 400μｇ含むの飲料（介入食品摂取時）を 4 週間摂取後、プラセボ（対照食品摂取時）を 4 週間摂取し、それぞれ摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。バリルチロシン含有飲料後期摂取群（12 名、平均 47±4 歳）も同様に、2 週間の観察期の後、プラセボ（対照食品摂取時）を 4 週間摂取後、1 日当たりバリルチロシン 400μｇ含むの飲料（介入食品摂取時）を 4 週間摂取し、それぞれ摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。ドロップアウトはなく、コンプライアンスについての記載は無かった。また、医師の問診の結果、自覚症状、他覚症状のいずれにも異常を認めなかった。

川﨑晃一ら,1998ab の研究（採 8ab）は、日本で実施された、正常高値血圧者とⅠ度高血圧者の成人男女 19 名を参加者とした RCTP（試験 1（採 8a））とⅠ度高血圧者の（成人男女）10 名を参加者とした RCTCO（試験 2（採 8b））を報告した論文であった。試験 1 では、1 日当たりバリルチロシン 100μｇ含む飲料を 2 週間摂取後、1 日当たりバリルチロシン 200μｇ含む飲料をさらに 2 週間摂取（介入群）、またはプラセボを 4 週間摂取し（対照群）、それぞれ摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。ドロップアウトはなく、コンプライアンスについての記載は無かった。試験 2 では、Ⅰ度高血圧者（成人男女）10 名を参加者とした。ペプチド飲料前期摂取群（5 名）は、3 週間の観察期の後、1 日当たりバリルチロシン 200μｇ含むの飲料（介入時）を 4 週間摂取後、プラセボ（対照時）を 4 週間継続摂取し、それぞれ摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。バリルチロシン含有飲料後期摂取群（5 名）も同様に、3 週間の観察期の後、プラセボ（対照時）を 4 週間摂取後、1 日当たりバリルチロシン 200μｇ含むの飲料（介入時）を 4 週間摂取し、それぞれ摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。前期と後期の間にウォッシュアウト期間を 6 週間設けた。ドロップアウトはなく、コンプライアンスについての記載は無かった。また、医師の問診の結果、自覚症状、他覚症状のいずれにも異常を認めなかった。この論文には、1 日当たりのバリルチロシン摂取量が、試験 1 では前半 2 週間 62.5μg、後半 2 週間 125μg、試験 2 では 125μｇと記載されていたが、論文の研究が実施された当時の分析感度が現在と異なり、実際には上述の摂取量であったことを著者の所属する企業に確認した。

梶本修身ら,2005b の研究（採 9）は、日本で実施された、20～64 歳の正常血圧者(SBP＜130mmHg、DBP＜85mmHg)、正常高値血圧者(SBP130～139mmHg、DBP85～89mmHg)、Ⅰ度高血圧(SBP140～159mmHg、DBP90～99mmHg)48 名（男女）を参加者とし、4 名がドロップアウトし 44 名（介入群；平均 55.4±8.0 歳、対照群；平均 57.0±6.4 歳）を解析対象とした RCTP 論文であった。1 日当たりバリルチロシン 1200μｇ含む茶飲料（介入群)、またはプラセボ（対照群）を 4 週間摂取し、摂取後の SBP、DBP の変化等を評価していた。コンプライアンスについては、日誌に記載させ摂取遵守率を確認したとあるが具体的な結果の報告は無かった。また、摂取期間中、関与成分に起因する有害事象は認められなかった。さらに、正常血圧者、正常高値血圧者とⅠ度高血圧者の層別解析が実施されていた。

梶本修身ら,2003c の研究（採 10）は、日本で実施された、20～65 歳　正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者(SBP130～159mmHg、または DBP85～99mmHg)　50 名（男女）を参加者とし、6 名がドロップアウトし 44 名（平均 49.7±10.1 歳）

を解析対象としたRCTP論文であった（著者の所属する企業に問合せし、RCTであることを確認した)。1日当たりバリルチロシン1600μg含む食品(介入群)、またはプラセボ（対照群）を4週間摂取し、摂取後のSBP、DBPの変化等を評価していた。コンプライアンスについての記載は無かった。また、摂取期間中、被験食と関連が疑われる有害事象は認められなかった。

(3) 研究内のバイアスリスク（項目#19）

1）バイアスリスクの評価

別紙様式（Ⅴ）-11a　各論文の質評価シートの12項目で各論文のバイアスリスクの評価を2名で独立して行い、一致率を算出した。単純な一致率は94.7%、κ係数は0.893で、かなり高い一致であった。

各論文のバイアスリスクの評価点は、以下であった。

・平野真ら,2007の研究（採1）	-7（バイアスリスク：中）
・梶本修身ら,2005aの研究（採2）	-4（バイアスリスク：低）
・梶本修身ら,2003aの研究（採3）	-5（バイアスリスク：中）
・川﨑晃一ら,2002aの研究（採4）	-5（バイアスリスク：中）
・川﨑晃一ら,2002bの研究（採5）	-5（バイアスリスク：中）
・梶本修身ら,2003bの研究（採6）	-7（バイアスリスク：中）
・関英治ら,2000の研究（採7）	-6（バイアスリスク：中）
・川﨑晃一ら,1998の研究（採8a）	-6（バイアスリスク：中）
・川﨑晃一ら,1998の研究（採8b）	-6（バイアスリスク：中）
・梶本修身ら,2005bの研究（採9）	-5（バイアスリスク：中）
・梶本修身ら,2003cの研究（採10）	-6（バイアスリスク：中）

（別紙様式（Ⅴ）-11a　各論文の質評価シート 参照）

全体を通して、バイアスリスクは低から中程度で、研究デザインは10編中9編のRCT（RCTP 8研究、RCTCO 2研究）と1編の準RCTであった。以降、-1と評価した項目と著者確認により得た結果からの評価を記載する。

選択バイアスでは、10編（11研究）のうち9編（10研究）はランダム化と記載はあるが、ランダム化の手法についての記載がなく不明であり、残りの1編（1研究）は準RCTであった（-1)。割付の隠蔽については、10編（11研究）全て記載はなかった（-1)。さらに、ベースラインの血圧値の同等性が疑われる研究が2編（2研究）あった（-1)。

盲検性バイアスでは、すべては二重盲検であったが、介入者の盲検化の記載はすべての研究でなかった（-1)。

症例減少バイアスでは、9編（10研究）でコンプライアンスに関する詳細な記載がなかった（-1)。また、平野真ら,2007の研究（採1)、梶本修身ら,2003cの研究（採10）では、ドロップアウトが10%を超えていた（-1)。

評価バイアスでは、関英治ら,2000の研究（採7)、川﨑晃一ら,1998の研究（採8b）では、クロスオーバー試験であった（-1)。

これらの評価から採用文献10編（11研究）のうち、メタアナリシスに組み入れた7編（SBP 7編、DBP 6編）のエビデンス総体としてのバイアスリスク

は中（-1）と評価した。

2）非直接性の評価

採用文献10編(11研究)は、20～65歳の成人男女を対象とした研究であり、バリルチロシンの介入をしていた。全ての研究で対照を設定して血圧を評価した文献であった。これらのことから非直接性はなし（0）と評価した（別紙様式（Ⅴ）-11a　各論文の質評価シート)。

3）不精確の評価

対象となった10編の研究の合計サンプル数は、延べ587例であり、メタアナリシスを実施した研究の合計サンプル数もSBP 7編で233例、DBP 6編で202例であり、いずれも100例以上であることから、それぞれ精確（0）と評価した。

4）非一貫性の評価

非一貫性は､抽出された論文10編の中でメタアナリシスを実施した7編(SBP 7編、DBP 6編）に対して、異質性の検定によりp値とI^2値を求めた。SBPは$p=0.21$、$I^2=27\%$（重要でない異質性）であった。同様に、DBPでは$p=0.52$、$I^2=0\%$（重要でない異質性）であった。このことから、バリルチロシンの血圧低下作用の非一貫性はSBP、DBPそれぞれ低（0）と評価した。
（別紙様式（Ⅴ）-15-1、（Ⅴ）-15-2　サマリーシート　参照）

(4) 個別の研究の結果（項目#20）

1）単純な要約データ（項目#20a）

a）SBPによる評価

10編の採用文献では、20～65歳の成人男女を対象として、SBPの変化を検証した論文であった。

平野真ら,2007の研究（採1）では、12週間摂取後（最終介入時）のSBPを評価していた。全参加者の介入群と対照群の平均値差は-6.7mmHg※となり、群間有意に低下した（$p<0.01$)。また、正常高値血圧者のみ、Ⅰ度高血圧者のみの解析結果でもそれぞれ群間有意に低下した（それぞれ$p<0.05$)。

梶本修身ら,2005aの研究（採2）では、12週間摂取後（最終介入時）のSBPを評価していた。全参加者の介入群と対照群の平均値差は-4.8mmHg※となり、群間有意に低下した（$p<0.05$)。正常高値血圧者のみの解析では有意な低下を示さなかったが、Ⅰ度高血圧者のみの解析結果では介入群と対照群の平均値差は-6.4mmHg※となり、群間有意に低下した（$p<0.05$)。

梶本修身ら,2003aの研究（採3）では、12週間摂取後（最終介入時）のSBPを評価していた。正常高値血圧者のみの解析では、介入群と対照群の平均値差は-10.0mmHg※となり、群間有意に低下した（$p<0.001$)。Ⅰ度高血圧者のみの解析結果では、介入群と対照群の平均値差は-8.3mmHg※となり有意な群間差は示さなかった。ただし、対照群は摂取前後で有意な変化を示さなかったのに対して、介入群は摂取前後の平均値差は-11.0mmHg※となり摂取前後で有意に低下した（$p<0.001$)。

川崎晃一ら,2002aの研究（採4）では、6週間摂取後（最終介入時）のSBP

を評価していた。正常血圧者のみ、Ⅰ度高血圧者のみの解析では、それぞれ有意な群間差は示さなかった。ただし、Ⅰ度高血圧者のみの解析では、対照群は摂取前後で有意な変化を示さなかったのに対して、介入群は摂取前後の平均値差は-10.2mmHg※となり摂取前後で有意に低下した（p＜0.01）。

川﨑晃一ら,2002b の研究（採 5）では、13 週間摂取後（最終介入時）の SBP を評価していた。正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者のみの解析では、介入群と対照群の平均値差は-6.6mmHg※となり、群間有意に低下した（p＜0.05）。正常血圧者のみの解析では有意な低下を示さなかった。

梶本修身ら,2003b の研究（採 6）では、8 週間摂取後（最終介入時）の SBP を評価していた。正常高値血圧者のみの解析では、介入群と対照群の平均値差は-18.8mmHg※となり、群間有意に低下した（p＜0.01）。Ⅰ度高血圧者のみの解析では有意な低下を示さなかった。

関英治ら,2000 の研究（採 7）では、4 週間摂取後（最終介入時）の SBP を評価していた。バリルチロシン前期摂取群、バリルチロシン後期摂取群とも、対照摂取時は摂取前後で有意な変化を示さなかったのに対して、バリルチロシン摂取時では摂取前後の平均値差はそれぞれ-12.3±3.4、-7.6±1.8mmHg（平均値±SE）となり、摂取前後で有意に低下した（それぞれ p＜0.01）。対照摂取時とバリルチロシン摂取時の群間検定は報告されていなかった。

川﨑晃一ら,1998 の研究（採 8）の試験 1（採 8a）では、正常高値血圧者とⅠ度血圧者を対象とし、4 週間摂取後（最終介入時）の SBP を評価していた。Ⅰ度血圧者のみでは、介入群の摂取前後の平均値差は-17.8±2.5mmHg（平均値±SE）で、摂取前後で有意に低下し（p＜0.01）、対照群に対しても群間有意に低下した（p＜0.01）。正常高値血圧者では有意な変化を示さなかった。試験 2（採 8b）では、Ⅰ度血圧者を対象とし、4 週間摂取後（最終介入時）の SBP を評価していたが、対照摂取時とバリルチロシン摂取時の群間検定は報告されていなかった。

梶本修身ら,2005b の研究（採 9）では、4 週間摂取後（最終介入時）の SBP を評価していた。全参加者の介入群と対照群の平均値差は-7.2mmHg※となり、群間有意に低下した（p＜0.05）。正常高値血圧者のみの解析では、介入群と対照群の平均値差は-7.7mmHg※となり、群間有意に低下した（p＜0.05）。正常血圧者のみ、Ⅰ度高血圧者のみの解析結果では、有意な群間差は示さなかった。

梶本修身ら,2003c の研究（採 10）は、4 週間摂取後（最終介入時）の SBP を評価していた。全参加者の介入群と対照群の平均値差は-9.1mmHg※となり、群間有意に低下した（p＜0.01）。

b）DBP による評価

10 編の採用文献では、20～65 歳の成人男女を対象として、DBP の変化を検証した論文であった。

平野真ら,2007 の研究（採 1）では、12 週間摂取後（最終介入時）の DBP を評価していた。全参加者の介入群と対照群の平均値差は-3.5mmHg※となり、群間有意に低下した（p＜0.05）。また、正常高値血圧者のみの解析結果でも群間有意に低下した（p＜0.05）。Ⅰ度高血圧者のみの解析結果では有意な群

間差は示さなかったが、対照群は摂取前後で有意な変化を示さなかったのに対して、介入群では摂取前後の平均値差は-7.8mmHg となり、摂取前後で有意に低下した（p＜0.001）。

梶本修身ら,2005a の研究（採 2）では、12 週間摂取後（最終介入時）の DBP を評価していた。全参加者の介入群と対照群の平均値差は-1.4mmHg※となり、群間有意な低下は示さなかった。正常高値血圧者のみの解析でも介入群と対照群の平均値差は-2.1mmHg※となり、群間有意な低下は示さなかった。Ⅰ度高血圧者のみの解析も、群間有意な低下は示さなかった。

梶本修身ら,2003a の研究（採 3）では、12 週間摂取後（最終介入時）の DBP を評価していた。正常高値血圧者のみの解析では、介入群と対照群の平均値差は-3.2mmHg※となり、群間有意に低下した（p＜0.05）。Ⅰ度高血圧者のみの解析では、群間有意な低下は示さなかった。

川﨑晃一ら,2002a の研究（採 4）では、6 週間摂取後（最終介入時）の DBP を評価していた。正常血圧者のみ、Ⅰ度高血圧者のみの解析では、それぞれ有意な群間差は示さなかった。ただし、Ⅰ度高血圧者のみの解析では、対照群は摂取前後で有意な変化を示さなかったのに対して、介入群は摂取前後の平均値差は-4.1mmHg※となり摂取前後で有意に低下した（p＜0.05）。

川﨑晃一ら,2002b の研究（採 5）では、13 週間摂取後（最終介入時）の DBP を評価していた。正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者のみの解析では、有意な群間差は示さなかった。ただし、対照群は摂取前後で有意な変化を示さなかったのに対して、介入群は摂取前後の平均値差は-4.5mmHg※となり摂取前後で有意に低下した（p＜0.05）。正常血圧者のみの解析では有意な低下を示さなかった。

梶本修身ら,2003b の研究（採 6）では、8 週間摂取後（最終介入時）の DBP を評価していた。正常高値血圧者のみの解析では、介入群と対照群の平均値差は-12.8mmHg※となり、群間有意に低下した（p＜0.05）。Ⅰ度高血圧者のみの解析では有意な低下を示さなかった。

関英治ら,2000 の研究（採 7）では、4 週間摂取後（最終介入時）の DBP を評価していた。バリルチロシン前期摂取群、バリルチロシン後期摂取群とも、対照摂取時は摂取前後で有意な変化を示さなかったのに対して、バリルチロシン摂取時では摂取前後の平均値差はそれぞれ-4.3±1.4、-2.7±1.3mmHg（平均値±SE）となり、摂取前後で有意に低下した（それぞれ p＜0.01、p＜0.05）。対照摂取時とバリルチロシン摂取時の群間検定は報告されていなかった。

川﨑晃一ら,1998 の研究（採 8）の試験 1（採 8a）では、正常高値血圧者とⅠ度血圧者を対象とし、4 週間摂取後の SBP を評価していた。Ⅰ度血圧者のみでは、介入群の摂取前後の平均値差は-11.0±2.0mmHg（平均値±SE）で、摂取前後で有意に低下し（p＜0.05）、対照群に対しても群間有意に低下した（p＜0.05）。正常高値血圧者では有意な変化を示さなかった。試験 2（採 8b）では、Ⅰ度血圧者を対象とし、4 週間摂取後の DBP を評価していたが、対照摂取時とバリルチロシン摂取時の群間検定は報告されていなかった。

梶本修身ら,2005b の研究（採 9）では、4 週間摂取後（最終介入時）の DBP を評価していた。全参加者の介入群と対照群の平均値差は-3.6mmHg※となり、有意な群間差は示さなかった。正常血圧者のみ、正常高値血圧者のみ、Ⅰ度

高血圧者のみの解析でも、有意な群間差は示さなかった。

梶本修身ら,2003c の研究（採 10）は、4 週間摂取後（最終介入時）の DBP を評価していた。全参加者の介入群と対照群の平均値差は-4.9mmHg※となり、有意な群間差は示さなかった。しかし、介入群は摂取前後の平均値差は-4.9mmHg※となり摂取前後で有意に低下した（p＜0.05）。

2）効果の推定量と信頼区間（項目#20b）

各採用文献の本 SR のアウトカムである血圧（SBP、DBP）の結果を MD[95%CI]で以下に示す。

平野真ら,2007 の研究（採 1）では、12 週間の介入の結果、SBP -6.70 [-11.20, -2.20]、DBP -3.50 [-6.92, -0.08]であった。

梶本修身ら,2005a の研究（採 2）では、12 週間の介入の結果、SBP -4.80 [-8.86, -0.74]、DBP -1.40 [-4.12, 1.32]であった。

梶本修身ら,2003a の研究（採 3）では、12 週間の介入の結果、正常高値血圧者では、SBP -10.00 [-17.38, -2.62]、DBP -4.20 [-14.21, 5.81]であった。Ⅰ度高血圧者では、SBP -8.30 [-15.27, -1.33]、DBP -5.30 [-11.46, 0.86]であった。

川﨑晃一ら,2002b の研究（採 5）では、13 週間の介入の結果、SBP -6.60 [-11.59, -1.61]であった。

梶本修身ら,2003b の研究（採 6）では、8 週間の介入の結果、正常高値血圧者では、SBP -18.80 [-31.61, -5.99]、DBP -12.80 [-23.30, -2.30]であった。Ⅰ度高血圧者では、SBP -0.50 [-5.95, 4.95]、DBP -1.80 [-6.54, 2.94]であった。

梶本修身ら,2005b の研究（採 9）では、4 週間の介入の結果、SBP -7.20 [-14.81, 0.41]、DBP -3.60 [-9.04, 1.84]、であった。

梶本修身ら,2003c の研究（採 10）では、4 週間の介入の結果、SBP -9.10 [-14.45, -3.75]、DBP -5.20 [-11.35, 0.95]であった。

(5) 結果の統合（項目#21）

採用論文が 10 編のうち、異質性の問題が高くなく、メタアナリシスに使用するデータに欠損がない 7 編（SBP 7 編（採 1,2,3,5,6,9,10）、DBP 6 編（採 1,2,3,6,9,10））において、メタアナリシスを実施した。これらの統合に用いた研究は、20～65 歳の健常者及びⅠ度高血圧者の男女に対して、バリルチロシンを 1 日当たり 400～1600μg、4～12 週間摂取した研究であった。

（別紙様式（Ⅴ）-15-1～12　サマリーシート（メタアナリシス）　参照）

本レビューのアウトカムである血圧低下機能について SBP 7 編、DBP 6 編を統合した結果、MD[95%CI]は、SBP で-6.67[-8.94, -4.39] （p＜0.0001）、DBP で-3.03[-4.67, -1.39] （p＝0.0003）となり、有意な低下を示した。一貫性（I^2値）は SBP 27%、DBP 0%（それぞれ重要でない異質性）であった。また、SBP（7 編）、DBP（6 編）でのファンネルプロットによる対称性を検討した結果、非対称性が疑われた（Egger test：それぞれ p＝0.0387、p＝0.0500）。

(6) 全研究のバイアスリスク（項目#22）

本 SR のアウトカムにおける全体のバイアスリスクは中（-1）、非直接性はな

し（0）であった。
メタアナリシスでの採用文献（SBP 7 編、DBP 6 編）に対して、異質性の検定により I^2 値を求めた結果、SBP は 27%（重要でない異質性）、DBP は 0%（重要でない異質性）であった。このことから、非一貫性は、SBP、DBP ともに 0（低）となった。
その他として、出版バイアスについては、ファンネルプロットによる対称性を検討した。その結果、非対称性が疑われ（Egger test：それぞれ p＝0.0387、p＝0.0500）、出版バイアスの存在は否定できないと考えられた。
（別紙様式（Ⅴ）-11a　各論文の質評価シート、（Ⅴ）-13a　エビデンス総体の質評価シート、（Ⅴ）-15-1, 2 サマリーシート（メタアナリシス）参照）

(7)　追加的解析（項目#23）
外挿性を検討するために、以下のとおりの摂取量と参加者による追加的解析を実施した。

1）ベースラインの血圧分類によるサブグループ解析
健常者である正常域血圧者（正常血圧者、正常高値血圧者）と高血圧者（Ⅰ度高血圧者）に分類したメタアナリシスを実施した。健常者を組み入れた研究は 9 編あり、このうち健常者のみの統合が可能な研究 3 編について統合した。SBP と DBP の MD[95%CI]（p 値）は、それぞれ-4.65[-8.60, -0.70]（p＝0.02）、-2.51[-5.60, 0.58]（p＝0.11）となり、SBP で有意な低下を示した。Ⅰ度高血圧者を組み入れた研究は 10 編あり、Ⅰ度高血圧者のみの統合が可能な研究 4 編について統合した。SBP と DBP の MD[95%CI]（p 値）は、それぞれ -5.89[-10.24,-1.53]（p＝0.008）、-1.71[-3.86, 0.45]（p＝0.12）となり、SBP で有意な低下を示した。
さらに、正常域血圧者の亜分類でのメタアナリシスを検討した。至適血圧者を組み入れた研究はなく、正常血圧者を組み入れた研究は 3 編あったが、このうち統合可能な研究は 1 編のみであったため、メタアナリシスを実施しなかった。正常高値血圧者を組み入れた研究は 8 編あり、このうち正常高値血圧者のみの統合が可能な研究 3 編について統合した。SBP と DBP の MD[95%CI]（p 値）は、それぞれ-6.00[-10.19, -1.80]（p＝0.005）、-3.11[-6.05, -0.18]（p＝0.04）で有意な低下を示した。

2）バリルチロシン摂取量による感度分析
最終製品の 1 日目安量はバリルチロシン 400μg であるため、摂取量が 400μg/日以下の研究のみを統合した。統合した研究はすべて、バリルチロシン 400μg/日を摂取した研究であった。SBP（5 編）と DBP（4 編）の MD[95%CI]（p 値）は、それぞれ-6.35[-9.15, -3.55]（p＜0.0001）、-2.92[-4.90, -0.94]（p＝0.004）で有意な低下を示した。

3）研究デザインによる感度分析
研究デザインが RCTP の研究のみを統合した。SBP（6 編）と DBP（5 編）の MD[95%CI]（p 値）は、それぞれ-6.78[-9.49, -4.07]（p＜0.0001）、-2.91[-4.80, -1.03]（p＝0.002）で有意な低下を示した。

(8) 安全性・有害事象

採用文献 10 編とも、安全性・有害事象についての記載がされていた。いずれも試験食品に起因すると思われる臨床上問題となる有害事象は認められなかったことが記載されていた。

考察

(1) エビデンスの要約（項目#24）

1) 有効性について（項目#24）

バリルチロシンの血圧低下機能について、10 編の採用文献のうち統合可能なデータにおいてメタアナリシスを行った。その結果、1 日当たりバリルチロシン 400μg の摂取は、20～65 歳の健常者及びⅠ度高血圧者の男女に対して、血圧を低下させる機能が認められた。

血圧の分類によるサブグループ解析では、正常高値血圧者では、同様に SBP、DBP の有意な低下が確認できた。正常血圧者では、統合可能な研究が 1 編のみのためメタアナリシスに至らなかったが、正常血圧者のみの評価を報告した 3 編（採 4、5、9）では、いずれも有意な変化を示さなかった。このことから、バリルチロシンは、正常血圧者においては血圧を維持すると推察された。

バリルチロシンの摂取量による感度分析では、バリルチロシンを 400μg/日摂取した研究のみにおいても、SBP、DBP の有意な低下が確認できた。このことから、バリルチロシンの血圧低下機能は、1 日当たりバリルチロシン 400μg の摂取で発現すると考えられた。

全体の結果と研究デザインの違いによる影響を検証した結果、RCTP のみの感度分析でも、同様に SBP、DBP の有意な低下が確認できた。

採用文献の介入食品は、すべて高純度のバリルチロシンではなく、イワシのたんぱく質を酵素で分解したイワシペプチドの中にバリルチロシンが含まれている食品であった。

ヒトには『レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系』という、血圧を一定に保つシステムが備わっている。そのシステムにおいて、『アンジオテンシンⅠ』という物質に、ACE が作用すると、『アンジオテンシンⅡ』が産生される。このアンジオテンシンⅡは血管収縮作用を有しており、その働きによって血圧が上昇することが知られている（参 6）。臨床の現場では ACE の働きを阻害する作用を持つ ACE 阻害薬が、高血圧の治療薬のひとつとして処方されている。

イワシのたんぱく質をアルカリプロテアーゼ処理して得られるバリルチロシンは、アンジオテンシンⅠに対する ACE の働きを阻害する作用を有していることが報告されている（参 7-9）。*in vitro* 試験において『バリルチロシンの ACE 阻害活性値』と『原材料のイワシペプチドの ACE 阻害活性値』を比較すると、原材料のイワシペプチド中にバリルチロシン以外の ACE 阻害活性を示す成分が存在することが分かっている。そこで、高血圧自然発症ラットを用いて『バリルチロシンの化学合成品を単独で投与した場合（以下:化学合成品）』と『化学合成品と等量のバリルチロシンを含むイワシペプチドを投与した場合（以下:イワシペプチド）』の血圧低下機能を比較した。その結果、化学合成品の投与（1mg／kg）では、投与前から投与 8 時間後で-12.8mmHg の血圧機能機能が確認された。イワシペプチドの投与（1000mg／kg 投与:0.1%のバリルチロシンを

含む）では、投与前から投与８時間後で-11mmHg の血圧低下機能が確認された。この結果は『化学合成品』と『イワシペプチド』の血圧低下機能が、ほぼ同等であることを示すものであった（参 10)。このことから、イワシペプチド中にはバリルチロシン以外にも ACE 阻害活性を示す成分は存在しているが、生体内においてはそれらの成分による血圧低下機能は認められず、バリルチロシンのみが血圧低下機能を発揮する機能性関与成分であると推察される。またヒト試験において、イワシペプチドを経口摂取した際のバリルチロシンの血中濃度変化が確認されており（参 11)、更にはバリルチロシンによる適度な血圧低下機能も確認されている（参 12,13)。

以上のことより、バリルチロシンは生体内に吸収された後、ACE 阻害を介してアンジオテンシンⅡの産生を抑制し血圧上昇を防ぐことで（参 14)、高めの血圧を低下させる機能を示すと考察される。

（別紙様式（Ⅶ）-1　作用機序に関する説明資料　参照）

健常者（正常域血圧者）での働きについて、以下のように考察した。

血圧の分類において健常者（正常域血圧者）は至適血圧者、正常血圧者、正常高値血圧者である。本 SR のサブグループ解析により、正常血圧者のみでは有意な変化を示した研究はなく、正常高値血圧者のみの統合では SBP、DBP の有意な低下を示した。さらに健常者について統合した場合には、SBP は有意な低下を示したが、DBP は有意差を検出できなかった。種々の血圧指標と心血管病リスクとの関連をみると、SBP が最もよく将来のリスクを予測できることが、大規模メタアナリシスなどで明らかになっている（参 21-23)。さらに、正常域血圧者においても血圧値が高いほど、生涯のうちに高血圧へ移行する確率が高いことが明らかにされている（参 5)。これらのことから、SBP で有意な血圧低下を示したことは、将来における健康維持に有益であると考えられる。

疾病域での働きについて、以下のように考察した。

上述のとおり、本メタアナリシスのサブグループ解析により、疾病域のうちⅠ度高血圧者のみにおいても SBP の有意な低下を認めた。また、採用文献のうち梶本修身ら,2003a の研究（採 3)、梶本修身ら,2003b の研究（採 6）の２編にはⅡ度高血圧者が含まれたが、Ⅱ度高血圧以上の高血圧者のみでの層別解析はされていなかった。また、本 SR において検索された文献において、Ⅱ度高血圧以上の高血圧者のみでの評価をした研究は見当たらなかった。このことから、Ⅰ度高血圧よりも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。

以上を総括すると、バリルチロシンの摂取は、血圧が高めの方の血圧を低下させる機能を有する可能性が示唆された。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）機能性関与成分の定量的・定性的同等性について（項目#24）

バリルチロシンは、バリンとチロシンが結合した単一のジペプチドで、イワシの筋肉たんぱく質を加水分解することにより得られるイワシ由来のペプチドに多く含まれる。採用文献の介入食品も、イワシのたんぱく質を酵素で分解して得られたイワシ由来のペプチドをバリルチロシンの摂取源として使用していた。最終製品においても、イワシのたんぱく質を酵素で分解し、抽出、精製されたイワシ由来のバリルチロシンを使用している。このことから、定性的同等性は、担保されていると考えられる。

本メタアナリシスのサブグループ解析より、1日当たりバリルチロシン400μgの摂取で血圧の低下が認められた。これは最終製品の1日目安量（バリルチロシン400μg/日）と同量である。このことから、定量的同等性は担保されていると考えられる。

したがって、本SRの採用文献のバリルチロシンと、最終製品の機能性関与成分の定量的・定性的同等性が担保されていると判断した。

3）研究の外挿性（項目#24）

採用文献10編とも日本で実施された研究で、健常者及びⅠ度高血圧者の成人男女を対象とした研究であった。本メタアナリシスの結果から、バリルチロシンの摂取は、血圧低下機能を有する可能性が高いと判断できた。また、本SRの採用文献は、正常高値血圧者の血圧が高めの方を対象に含んでいた。このことから、血圧が高めの日本人に対しても効果を期待できると考えられる。

4）エビデンス総体（研究の妥当性・信頼性）について（項目#24）

各研究のバイアスリスクの総括は中または低であり、エビデンス総体におけるバイアスリスクは、中（-1）とした。採用文献のうち、ランダム化の具体的な方法や割付の隠蔽についての情報が明記されていない報告があった。また、介入者の盲検化は全ての論文で記載が無く、コンプライアンスの詳細な記載も1編のみであった。これらのことが、バイアスリスクを高めた主な要因と考えられた。高バイアスのため除外された研究はなかった。また、2名のκ係数から算出した一致率は、「かなり高い一致」となった。

非直接性はなく健常及びⅠ度高血圧の男女における、設定したリサーチクエスチョンに合致する研究であった。

不精確は、メタアナリシスに採用した論文の試験参加者数から、精確（0）と評価した。

非一貫性については、SBP 7編、DBP 6編でのメタアナリシスにおける異質性の検定から、重要でない異質性と判断されたため、低（0）と評価した。

また、本SRで採用された論文はいずれも、臨床登録について記載がないという実情から、当該研究の分野において、出版バイアスが存在する可能性が考えられる。出版バイアスを検証するためにファンネルプロットによる評価を行ったが、バイアスの存在は否定できなかった。未発表研究の存在を否定できなかったことなどから、有効性についての総合的な考察をやや難しくしていた。これらのことから、今後さらなる研究の蓄積により妥当性・信頼性が高まることを期待する。

5）安全性・有害事象について（項目#24）

本SRの採用文献10編とも、試験食品に起因し臨床上問題となる有害事象が認められなかった旨の記載がされていたが、採用文献だけでは安全性の検証に限界がある。

そのため、類似製品における喫食実績の調査と、バリルチロシンの安全性・有害事象の報告について、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 「健康食品」の安全性・有効性情報　素材情報データベース、Natural Medicines、PubMed等を調査し、対象となった報告を精査した。その結果、機能性関与成分

安全性は十分に高いと評価した。今後も、「機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業報告書」（参 24）における、機能性表示食品の安全性評価や健康被害に関する報告を真摯に受け止め、市販後において積極的に安全性に関する情報を収集・評価して蓄積し、健康被害の未然防止と拡大防止に努める。
（別紙様式（Ⅱ）　安全性評価シート　機能性関与成分の相互作用に関する評価　参照）

・医薬品との相互作用について
医薬品とバリルチロシンの相互作用の報告について、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所　「健康食品」の安全性・有効性情報　素材情報データベース、Natural Medicines、PubMed を調査し、対象となった報告を精査した。その結果、医薬品と機能性関与成分との相互作用により、健康被害が生じる可能性は低いと判断した。
（別紙様式（Ⅱ）　安全性評価シート　機能性関与成分の相互作用に関する評価　参照）

6) 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ついて (項目#24)
本 SR の結果から、健常者が機能性関与成分のバリルチロシンを 1 日当たり 400μg 摂取することで血圧が高めの方の血圧を低下させることが示唆された。
このことから、表示しようとする機能「本品にはバリルチロシンが含まれます。バリルチロシンは、血圧が高めの方の血圧を下げる機能が報告されています。」の科学的根拠を、本 SR は支持している。
本 SR における採用文献の参加者は、20～65 歳で、健常者及び I 度高血圧者を対象としていた。また、採用文献 10 編とも日本で実施された試験であり、このうち欠損データのない 7 編のメタアナリシスにより、血圧低下機能に対して、肯定的な結果を示した。また血圧が高めの方である正常高値血圧者に対しても肯定的な結果であった。このことより、血圧が高めの日本人成人に対して機能を発揮すると考える。
本 SR における採用文献の介入食品と最終製品の同等性については、以下のように考察した。バリルチロシンは、バリンとチロシンが結合した単一のジペプチドで、イワシの筋肉たんぱく質を加水分解することにより得られるイワシ由来のペプチドに多く含まれる。採用文献の介入食品は、イワシのたんぱく質を酵素で分解して得られたイワシ由来のペプチドをバリルチロシンの摂取源として使用していた。最終製品においても、イワシのたんぱく質を酵素で分解し、抽出、精製されたイワシ由来のバリルチロシンを使用している。このことから、定性的同等性は、担保されていると考えられる。また、本メタアナリシスのサブグループ解析より、1 日当たりバリルチロシン 400μg の摂取で血圧の低下が認められた。これは最終製品の 1 日目安量(バリルチロシン 400μg/日)と同量である。このことから、定量的同等性は担保されていると考えられる。
最終製品の剤形は錠剤で、本 SR の採用文献のうち、梶本修身ら,2003a の研究（採 3)、梶本修身ら,2003b の研究（採 6）の 2 編は、錠剤（タブレット）の剤形で摂取していた。また、最終製品の崩壊性も問題ないことが確認されている。そのため、摂取形態における同等性も担保されていると考える。

これらのことから、総合的に判断すると、最終製品「血圧サポート」の摂取対象者、摂取した機能性関与成分及びその量、摂取方法への外挿性があると考える。

総括すると、バリルチロシン 400μg/日を継続摂取することは安全であり、バリルチロシンには、血圧が高めの方の血圧を下げる機能を有する可能性が示唆された。ただし、データ欠損のためメタアナリシスに組み入れることができなかった研究が複数存在したことなどから、今後の研究に注目することが必要と考える。バリルチロシンに関する 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伝える努力を継続していく予定である。

以上より、本 SR や作用機序、Totality of Evidence の観点から、バリルチロシンには、血圧が高めの方の血圧を下げる機能があると考えられた。

(2) 研究の限界（項目#25）

1) 研究レベルとアウトカムレベルでの限界（項目#25a）

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 SR に共通する限界である。さらに、準 RCT の研究や、メタアナリシスに使用するデータに欠損があり、組み入れることができない研究を含んでいた。

2) レビューレベルでの限界（項目#25b）

情報源は、国内外の複数の研究文献データベースとして、医中誌 Web、JDream Ⅲ、PubMed、The Cochrane Library、EMBASE、UMIN-CTR、ICTRP、PROSPERO を使用したが、英語と日本語のみをキーワードとした検索であり、収集の網羅性に問題が残るため、出版バイアスや言語バイアスがあることが考えられる。出版バイアスを検証するためにファンネルプロットによる評価を行ったが、バイアスの存在は否定できなかった。また、特定保健用食品の許認可取得のために、効果に有意差のある報告が多く公表されている可能性も考えられ、それがバイアスになっている可能性も否定できない。これらより、有効性に関する情報が十分ではなかったと捉え、今後の研究に注目することが必要であると考える。

結論（項目#26）

機能性関与成分であるバリルチロシンは、血圧が高めの方の血圧を下げる機能があると考えられた。ただし、本 SR の採用文献は、介入食品の摂取期間が 13 週間以下であり、さらに長期間にわたってバリルチロシンを摂取した場合の効果については不明であることなどから、今後の研究に注目することが必要と考える。

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

（項目#27:資金源）

本 SR の資金源とスポンサーは自社であった。採用文献において、自社が資金源もしくはスポンサーである研究はなかった。SR の指導・監修として、東京農業大学 上岡洋晴教授に謝金を支出した。

各レビューワーの役割

本 SR 実施者の役割は、以下のとおりであった。

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、
メタアナリシスの実施、本文執筆
（㈱ファンケル　総合研究所　M.H.）

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、
メタアナリシスの実施
（㈱ファンケル　総合研究所　T.O.）

社内担当者 C　：スクリーニング
（㈱ファンケル　総合研究所　M.K.）

社内担当者 D　：研究の妥当性・信頼性の評価の判断、総括
（㈱ファンケル　総合研究所　M.K.、博士（農学）を有し、生物学等の査読付き学術論文の筆頭著者としての執筆経験を持つ。）

社内担当者 E　：検索作業
（㈱ファンケル　総合研究所　T.Y.、データベース検索技術者）

外部協力者 F　：研究の妥当性・信頼性の評価方法の指導・監修
（東京農業大学　H.K.、システマティック・レビューの専門家）

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。

【注釈】

※ 文献に平均値差の記載がなく、前後または各群のデータからの計算値。

【参考文献】

1. 厚生労働省. 平成 28 年度国民健康・栄養調査報告 https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h28-houkoku.pdf（参照 2018 年 8 月 8 日）.
2. Fujiyoshi A, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res*. 2012;35(9):947-953.
3. 特定非営利活動法人. 日本高血圧学会　高血圧治療ガイドライン 2014.
4. Shimamoto K, et al. The risk of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with hypercholesterolemia: sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Study, a large-scale observational cohort study. *Hypertens Res*. 2005;28(11):879-887.
5. Vasan RS, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9294):1682-1686.
6. 深水昭吉ら. 高血圧症 レニン・アンギオテンシン系からのアプローチ. *細胞工学*. 1991;10(Suppl.2):131-139.
7. Matsui T, et al. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme by Bacillus licheniformis alkaline protease hydrolyzates derived from sardine muscle. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1993;57(6):922-925.

8. Matsufuji H, et al. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides in an alkaline protease hydrolyzate derived from sardine muscle. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1994;58(12):2244-2245.
9. Cheung HS, et al. Binding of peptide substrates and inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Importance of the COOH-terminal dipeptide sequence. *J Biol Chem*. 1980;255(2):401-407.
10. 関英治ら. イワシタンパク質由来ペプチドならびに Valyl-Tyrosine の降圧作用　高血圧自然発症ラットに対する効果. *日本栄養・食糧学会誌*. 1999;52(5):271-277.
11. Matsui T, et al. Val-Tyr as a natural antihypertensive dipeptide can be absorbed into the human circulatory blood system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(3):204-208.
12. Kawasaki T, et al. Antihypertensive effect of valyl-tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on mild hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2000;14(8):519-523.
13. 関英治ら. イワシタンパク質由来ペプチドの軽症高血圧者ならびに正常高値血圧者に対する降圧効果. *健康・栄養食品研究*. 2000;3(4):73-85.
14. Matsufuji H, et al. Antihypertensive effects of angiotensin fragments in SHR. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1995;59(8):1398-1401.
15. 特定保健用食品許可（承認）品目一覧. http://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/pdf/health_promotion_180509_0001.xls（参照 2018 年 8 月 8 日）.
16. 林浩孝ら. 特定保健用食品「血圧が高めの方に適する」表示をした食品について. *日本補完代替医療学会誌*. 2008;5(1):37-47.
17. 消費者庁. 「機能性表示食品」制度における機能性に関する科学的根拠の検証-届け出られた研究レビューの質に関する検証事業報告書. 平成 28 年 3 月. http://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/about_foods_with_function_claims/pdf/about_food_with_function_report_180416_0001.pdf（参照 2018 年 8 月 8 日）.
18. 折笠秀樹. 【機能性表示食品の機能性の科学的根拠】 機能性表示食品の臨床試験を報告するさいの留意点. *細胞*. 2017;49(13):657-660.
19. van Tulder M, et al. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(12):1290-1299.
20. 相原守夫. 診療ガイドラインのための GRADE システム-第 2 版- *凸版メディア株式会社*. 2015:267.
21. Miura K, et al. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation*. 2009;119(14):1892-1898.
22. Lawes CM, et al. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension*. 2003;42(1):69-75.
23. Inoue R, et al. Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring-derived blood pressure indices: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2006;48(5):877-882.
24. 消費者庁. 機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業報告書. 平成 29 年 3 月.

http://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/about_foods_with_function_claims/pdf/foods_index_23_171025_0001.pdf（参照 2018 年 8 月 8 日）.

別紙様式（Ｖ）-５ 【様式例　添付ファイル用】

データベース検索結果

商品名：血圧サポート

タイトル：最終製品 血圧サポートに含有する機能性関与成分「バリルチロシン」による血圧低下の機能に関するメタアナリシスを含むシステマティック・レビュー
リサーチクエスチョン：健常者及びⅠ度高血圧者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか
日付：2018年8月7日
検索者：社内担当者E

#	検索式	文献数
医中誌Web		
日付：1977年～2018年8月7日		
#1	Valyl-Tyrosine/TH or Valyl-tyrosine/AL or バリルチロシン/AL	35
#2	(#1) and (PT=会議録除く)	26

JDreamIII		
日付：　1975年(※医学情報は1981)～2018年8月7日		
L1	Valyl-Tyrosine/TH or Valyl-tyrosine/AL or バリルチロシン/AL	26
L2	L1 not (C/DT or d2/DT)	22

PubMed		
日付：　1946年～2018年8月7日		
#1	"valyltyrosine"[Supplementary Concept] OR "valyltyrosine"[All] OR "valyl tyrosine"[All]	32

The Cochrane Library		
日付：収録年不明～2018年8月7日		
#1	valyltyrosine in Trials (Word variations have been searched)	0

EMBASE		
日付：1947年～2018年8月7日		
#1	RN=3061-91-4　OR　"valyl　tyrosine" OR　valyltyrosine	47
#2	#1 AND　HUMAN+NT,PFT/CT	17

UMIN-CTR		
検索日：　2018年8月7日		
#1	Search　バリルチロシン	0
#2	Search　valyltyrosine	0
#3	Search　"valyl tyrosine"	0
#4	#1 OR #2 OR #3	0

ICTRP		
検索日： 2018年8月7日		
#1	Search valyltyrosine	0
#2	Search Valyltyrosine	0
#3	Search "valyl tyrosine"	0
#4	Search "Valyl tyrosine"	0
#5	Search "valyl-tyrosine"	0
#6	Search "Valyl-tyrosine"	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	0

PROSPERO		
検索日： 2018年8月7日		
#1	Search valyltyrosine	0
#2	Search Valyltyrosine	0
#3	Search "valyl tyrosine"	0
#4	Search "Valyl tyrosine"	0
#5	Search "valyl-tyrosine"	0
#6	Search "Valyl-tyrosine"	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	0

別紙様式（Ⅴ）-6　【様式例　添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名：血圧サポート

医中誌Web（n＝26）
Jdream Ⅲ（n＝22）
PubMed（n＝32）
The Cochrane Library（n＝17）
EMBASE（n＝0）
UMIN-CTR（n＝0）
ICTRP（n＝0）
PROSPERO（n＝0）

↓

データベース検索により特定された文献（n=97）

↓

1次スクリーニングの対象文献（n=97）　→　除外文献（n=84）

ハンドサーチから特定された文献（n=0）
- 国立研究開発法人　医薬基盤・健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報HP
- Natural Medicines HP

↓

本文を入手し、適格基準に合致しているかを精査した文献（n=13）　→　除外：本文を精査した結果、除外すべき理由があるため除外（n=3）

↓

データの統合に用いた文献数（n=10）　→　除外：統合に必要な数値の情報がないため除外（n=3）

↓

メタアナリシスを行った文献数（n=7）

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

別紙様式(Ⅴ)-7 【様式例　添付ファイル用】

採用文献リスト

商品名：血圧サポート

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	研究デザイン	PICO又はPECO	セッティング	対象者特性	介入 （食品や機能性関与成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等）	対照(プラセボ、何もしない等)	解析方法	アウトカム	害	利益相反	査読の有無
採1	平野真(株式会社東洋新薬開発部) ら.	薬理と治療. 2007;35(4):407-419.	サーデンペプチド含有ケール青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	準ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験※1	P：正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（男女） I：バリルチロシン（イワシ由来）の摂取 C：プラセボ O：血圧、脈拍、体組成、血液検査、尿検査	医療法人財団桜会 桜会病院 （日本）	正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者(SBP130～159mmHg)（男女）120名（解析対象者98名） ●バリルチロシン群　49名(男/女=19/30、平均51.7±10.1歳) ・正常高値血圧者：34名 ・Ⅰ度高血圧者：15名 ●対照群 49名(男/女=26/23、平均51.4±10.5歳) ・正常高値血圧者：33名 ・Ⅰ度高血圧者：16名	【介入食品】 ●バリルチロシン400μg/日 （ケール青汁粉末9g/日(3回/日、100mLの水または湯に溶かして摂取） （仙見エキス株式会社製　サーデンペプチドY-2 (500mg/日)） 【摂取期間】12週間	プラセボ（サーデンペプチドを還元麦芽糖に置き換え、介入食品と官能面において区別できないように設計）	PPS	●血圧 ●脈拍 ●体組成 ●血液検査 ●尿検査	摂取期間中、試験食品に起因すると思われる有害事象は一切みられなかった。	記載なし	査読あり
採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.	サーデンペプチ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	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	P：正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（男女） I：バリルチロシン（イワシ由来）の摂取 C：プラセボ O：血圧、脈拍、身体計測、血液検査、尿検査	総合医科学研究所 （日本）	正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者(SBP130～159mmHg、DBP85～99mmHg)（健常な20～64歳男女）120名（解析対象者114名） ●バリルチロシン群　55名(男/女=24/31、平均50.3±12.0歳) ・正常高値血圧者：30名 ・Ⅰ度高血圧者　：25名 ●対照群　59名(男/女=27/32、平均50.1±10.3歳) ・正常高値血圧者：31名 ・Ⅰ度高血圧者　：28名	【介入食品】 ●バリルチロシン400μg/日含有茶飲料（大正製薬株式会社提供）1本325g/日の摂取 （サーデンペプチド 500mg/日） 【摂取期間】12週間	プラセボ（サーデンペプチド以外の成分は、介入食品と差が付かないように作製）	PPS	●血圧 ●脈拍 ●身体計測 ●血液検査 ●尿検査	12週の長期にわたって連続摂取しても臨床上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。	記載なし	査読あり
採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	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験※2	P：正常高値血圧者～Ⅱ度高血圧者（男女） I：バリルチロシン（イワシ由来）の摂取 C：プラセボ O：血圧、脈拍、身体計測、血液検査、尿検査	総合医科学研究所 （日本）	正常高値血圧者、Ⅰ度高血圧者、Ⅱ度高血圧者の一部（SBP130～179mmHg、DBP85～109mmHg）（成人男女）89名（解析対象88名：男/女=55/33、平均49.7±10.7歳） ※本SRには、正常高値血圧者(26名)とⅠ度高血圧者(44名)のみを対象とした。 ●バリルチロシン群　34名 ・正常高値血圧者：13名 ・Ⅰ度高血圧者：21名 ●対照群　36名 ・正常高値血圧者：13名 ・Ⅰ度高血圧者：23名	【介入食品】 ●バリルチロシン400μg/日含有錠剤　(4錠/日)の摂取 （仙見エキス㈱製　イワシ由来ペプチド500mg/日） 【摂取期間】12週間	プラセボ（風味、外観などにおいて試験食と区別がつかないように設計）	PPS	●血圧 ●脈拍 ●身体計測 ●血液検査 ●尿検査	摂取期間中、7件の有害事象がみられたが被験食に関連した有害事象は一切認められなかった。	記載なし	査読あり
採4	川﨑晃一(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：ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 試験2：単群試験（過剰摂取試験） ※本SRでは試験1のみを採用した	P：正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧（男女） I：バリルチロシン（イワシ由来）の摂取 C：プラセボ O：血圧、脈拍、身体計測、尿検査、問診	札幌協立病院 （日本）	Ⅰ度高血圧者(SBP140～159mmHgおよびDBP90～99mmHg)と、健常な日常生活を営む正常血圧者（成人男性および閉経後女性）63名。 ●バリルチロシン群31名(男/女=25/6、平均50.1±10.4歳) 正常血圧者：17名 Ⅰ度高血圧者：14名 ●対照群　32名(男/女=26/6、平均49.0±5.0歳) 正常血圧者：18名 Ⅰ度高血圧者：14名	【介入食品】 ●バリルチロシン400μg/日含有飲料1本195g/日の摂取 （サーデンペプチド 500mg/日） 【摂取期間】6週間	プラセボ(サーデンペプチドを含まない他は全く同じ配合の飲料、外観の識別不能)	ITT	●血圧 ●脈拍 ●身体計測 ●尿検査 ●医師による問診	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。	記載なし	査読あり
採5	川﨑晃一(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：ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 試験2：単群試験（過剰摂取試験） ※本SRでは試験1のみを採用した	P：正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（男女） I：バリルチロシン（イワシ由来）の摂取 C：プラセボ O：血圧、脈拍、体重、尿検査、問診	札幌協立病院 （日本）	正常血圧者(SBP130mmHg未満かつDBP80mmHg未満)（健康な日常生活を営む成人男性および閉経後女性）、正常高値血圧者(SBP130～140mmHg、DBP80～90mmHg)、Ⅰ度高血圧者(SBP140～160mmHg未満、DBP90～100mmHg未満)63名(男/女=49/14)。 ●バリルチロシン群　31名(男/女=25/6) 正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者：20名(男/女=16/4、平均51.8±9.4歳) 正常血圧者：11名(男/女=9/2、平均47.1±11.9歳) ●対照群　32名(男/女=26/6) 正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者：20名(男/女=17/3、平均52.0±9.9歳) 正常血圧者：12名(男/女=9/3、平均43.8±11.2歳)	【介入食品】 ●バリルチロシン400μg/日含有の野菜果汁ベース飲料1本195g/日の摂取 （サーデンペプチド 500mg/日） 【摂取期間】13週間	プラセボ(サーデンペプチドを含まない他は全く同じ配合の飲料、外観の識別不能)	ITT	●血圧 ●脈拍 ●体重 ●尿検査 ●医師による問診	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、臨床上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。	記載なし	査読あり

採6	梶本修身(大阪外国語大 保健管理センター)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菓の正常高値血圧,高血圧に対する効果	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験※2	P:正常高値血圧者～Ⅱ度高血圧者(男女) I:バリルチロシン(イワシ由来)の摂取 C:プラセボ O:血圧、脈拍、身体計測、尿検査、問診	総合医科学研究所(日本)	20～65歳　正常高値血圧者、Ⅰ度高血圧者、Ⅱ度高血圧者の一部(SBP130～179mmHg、DBP85～109mmHg)(成人男女) 45名(解析対象43名:男/女=26/17、平均51.9±10.6歳) ※本SRには、正常高値血圧者(11名)とⅠ度高血圧者(27名)のみを対象とした。 ●バリルチロシン群 ・正常高値血圧者:6名 ・Ⅰ度高血圧者　:13名 ●対照群 ・正常高値血圧者:5名 ・Ⅰ度高血圧者　:14名	【介入食品】 ●バリルチロシン400μg/日含有錠菓(仙見エキス㈱製)6錠/日の摂取 (サーデンペプチド 500mg/日) 【摂取期間】8週間	プラセボ(風味、外観など試験食と区別がつかないように設計)	PPS	●血圧 ●脈拍 ●身体計測 ●尿検査 ●医師による問診	被験食と関連が疑われる有害事象の発現は認められなかった。	記載なし	査読あり
採7	関英治(仙見エキス株式会社 研究開発部)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	試験1:ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験 試験2、試験3:単群試験 ※本SRでは試験1のみを採用した	P:Ⅰ度高血圧者(男女) I:バリルチロシン(イワシ由来)の摂取 C:プラセボ O:血圧、脈拍、体重、自他覚症状	記載なし(日本)	Ⅰ度高血圧者(成人男女)24名 ●バリルチロシン含有飲料前期摂取群12名(男/女=11/1、平均48±3歳) ●バリルチロシン含有飲料後期摂取群12名(男/女=11/1、平均47±4歳)	【介入食品】 ●バリルチロシン400μg/日含有飲料1本30mL/日の摂取 (サーデンペプチド 500mg/日) 【摂取期間】4週間	プラセボ(サーデンペプチドを含まない他は全く同じ配合の飲料、外観の識別不能)	ITT	●血圧 ●脈拍 ●体重 ●自他覚症状	医師の問診の結果、自覚症状、他覚症状のいずれにも異常を認めなかった。	記載なし	査読あり
採8a 採8b	川﨑晃一(九州大学健康科学センター)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	試験1(採8a):ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 試験2(採8b):ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験	P:正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者(男女) I:バリルチロシン(イワシ由来)の摂取 C:プラセボ O:血圧、脈拍、身体計測、尿検査、問診	記載なし(日本)	試験1(採8a): 正常高値血圧者とⅠ度高血圧者(健康な日常生活を営む成人男女)19名 ●バリルチロシン群 ・正常高値血圧者:9名(男/女=9/0、平均47.7±2.8歳) ・Ⅰ度高血圧者:5名(男/女=4/1、平均49.6±6.3歳)) ●対照群 ・Ⅰ度高血圧者:5名(男/女=5/0、平均50.4±4.9歳) 試験2(採8b): Ⅰ度高血圧者(健康な日常生活を営む成人男性)　10名 ●バリルチロシン含有飲料前期摂取群5名(男/女=5/0、平均50.3±5.2歳) ●バリルチロシン含有飲料後期摂取群5名(男/女=5/0、平均51.0±4.0歳)	試験1※3 【介入食品】 ●バリルチロシン100μg/日含有飲料1本100mL/日の摂取 (サーデンペプチド 125mg/日) ↓ バリルチロシン200μg/日含有飲料1本100mL/日の摂取 (サーデンペプチド 250mg/日) 【摂取期間】2週間(バリルチロシン100μg/日)⇒2週間(バリルチロシン200μg/日) 試験2※3 ●バリルチロシン200μg/日含有飲料(バリルチロシン100μg/100mLを2回/日(朝夕)摂取 (サーデンペプチド 250mg/日) 【摂取期間】4週間(ウォッシュアウト期間6週間)	プラセボ	ITT	●血圧 ●脈拍 ●身体計測 ●血液検査 ●尿検査	血液検査、尿検査では、いくつかの項目で有意な変動が認められたが、問題となるような異常変動は認められなかった。ACE阻害剤においてしばしば認められる空咳、皮膚症状、味覚障害などの副作用は認められなかった。	記載なし	査読あり
採9	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):1113-1125.	サーデンペプチド含有茶飲料の過剰摂取時の安全性	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	P:正常高値血圧者およびⅠ度高血圧者(男女) I:バリルチロシン(イワシ由来)の摂取 C:プラセボ O:血圧、脈拍、身体計測、尿検査、問診	総合医科学研究所(日本)	20～64歳　正常血圧者(SBP＜130mmHg、DBP＜85mmHg)、正常高値血圧者(SBP130～139mmHg、DBP85～89mmHg)、Ⅰ度高血圧(SBP140～159mmHg、DBP90～99mmHg)(男女) 48名(解析対象44名) ●バリルチロシン群　22名(男/女=9/13、平均55.4±8.0歳) ・正常血圧者:6名 ・正常高値血圧者:9名 ・Ⅰ度高血圧者:7名 ●対照群　22名(男/女=10/12、平均57.0±6.4歳) ・正常血圧者:5名 ・正常高値血圧者:8名 ・Ⅰ度高血圧者:9名	【介入食品】 ●バリルチロシン1200μg/日含有茶飲料(大正製薬㈱提供)3本/日の摂取 (サーデンペプチド 1500mg/日) 【摂取期間】4週間	プラセボ(サーデンペプチド以外の成分は、介入食品と差が付かないように作製)	PPS	●血圧 ●脈拍 ●身体計測 ●血液検査 ●尿検査 ●問診	有害事象の発生について、被験食との因果関係が認められるの症例は認められなかった。	記載なし	査読あり
採10	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):99-112.	高血圧者を対象とした「イワシ由来ペプチド含有食品」の過剰摂取時の安全性	ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験※2	P:正常血圧者、正常高値血圧者およびⅠ度高血圧者(男女) I:バリルチロシン(イワシ由来)の摂取 C:プラセボ O:血圧、脈拍、身体計測、尿検査、問診	総合医科学研究所(日本)	20歳以上65歳以下　正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者(SBP130～159mmHg、またはDBP85～99mmHg)(男女)　50名 (解析対象　44名:男/女=24/20、平均49.7±10.1歳) ●バリルチロシン群　23名(男/女=12/11、平均50.0±9.8歳) ●対照群　21名(男/女=12/9、平均49.5±10.6歳)	【介入食品】 ●バリルチロシン1600μg/日含食品の摂取 (サーデンペプチド 2000mg/日) 【摂取期間】4週間	プラセボ(風味、外観などにおいて試験食と区別がつかないように設計)	PPS	●血圧 ●脈拍 ●身体計測 ●血液検査 ●尿検査 ●問診	試験期間中の有害事象は17例観察された。担当医の判断では、いずれも被験食あるいは試験に一切関係のない理由によるものであり、有害事象の可能性のある所見はみられなかった。	記載なし	査読あり

ITT:intention to treat、PPS:per protocol set、SBP:収縮期血圧、DBP:拡張期血圧、ACE:アンジオテンシンⅠ変換酵素 の略

※1:著者の所属企業に確認し、準ランダム化比較試験であることを確認した。

※2:著者の所属企業に確認し、ランダム化比較試験であることを確認した。

※3:論文には、バリルチロシン摂取量が、試験1では前半2週間62.5μg／日、後半2週間125μg／日、試験2では125μg／日と記載されていたが、論文の研究が実施された当時の分析感度が現在と異なり、実際には該当欄の摂取量であったことを著者の所属する企業に確認した。

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

別紙様式（Ｖ）-８ 【様式例　添付ファイル用】

除外文献リスト

商品名：血圧サポート

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
除1	Matsui T, et al.	Clin Exp Pharmacol Physiol.2002;29(3):204-8.	Val-Tyr as a natural antihypertensive dipeptide can be absorbed into the human circulatory blood system.	血圧の直接性なエビデンスを検討していない論文
除2	Kawasaki T, et al.	J Hum Hypertens. 2000;14(8):519-23.	Antihypertensive effect of valyl-tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on mild hypertensive subjects.	Ⅱ度高血圧以上の疾病者が対象に含まれており、層別解析も行われていない
除3	川崎 晃一ら.	臨牀と研究 2000;77(9):1800-1808.	軽症高血圧者,正常高値血圧者ならびに正常血圧者に対するイワシタンパク質由来ペプチドの降圧効果　プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験	参加者に薬剤摂取者が含まれる

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

別紙様式（Ｖ）-9 【様式例　添付ファイル用】

未報告研究リスト

商品名：血圧サポート

該当の未報告研究は確認できなかった

No.	研究実施者	臨床研究登録データベース名	タイトル	状態（研究実施中等）

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

別紙様式（Ｖ）-１０ 【様式例　添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名：血圧サポート

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
参1	厚生労働省. 平成28年度国民健康・栄養調査報告 https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h28-houkoku.pdf（参照2018年8月8日）
参2	Fujiyoshi A, et al. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. Hypertens Res. 2012;35(9):947-953.
参3	特定非営利活動法人. 日本高血圧学会　高血圧治療ガイドライン2014.
参4	Shimamoto K, et al. The risk of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with hypercholesterolemia: sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Study, a large-scale observational cohort study. Hypertens Res. 2005;28(11):879-887.
参5	Vasan RS, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2001;358(9294):1682-1686.
参6	深水昭吉ら. 高血圧症 レニン・アンギオテンシン系からのアプローチ. 細胞工学. 1991;10(Suppl.2):131-139.
参7	Matsui T, et al. Inhibition of angiotensin I-converting enzyme by Bacillus licheniformis alkaline protease hydrolyzates derived from sardine muscle. Biosci Biotechnol Biochem. 1993;57(6):922-925.
参8	Matsufuji H, et al. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides in an alkaline protease hydrolyzate derived from sardine muscle. Biosci Biotechnol Biochem. 1994;58(12):2244-2245.
参9	Cheung HS, et al. Binding of peptide substrates and inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Importance of the COOH-terminal dipeptide sequence. J Biol Chem. 1980;255(2):401-407.
参10	関英治ら. イワシタンパク質由来ペプチドならびにValyl-Tyrosineの降圧作用　高血圧自然発症ラットに対する効果. 日本栄養・食糧学会誌. 1999;52(5):271-277.
参11	Matsui T, et al. Val-Tyr as a natural antihypertensive dipeptide can be absorbed into the human circulatory blood system. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2002;29(3):204-208.
参12	Kawasaki T, et al. Antihypertensive effect of valyl-tyrosine, a short chain peptide derived from sardine muscle hydrolyzate, on mild hypertensive subjects. J Hum Hypertens. 2000;14(8):519-523.
参13	関英治ら. イワシタンパク質由来ペプチドの軽症高血圧者ならびに正常高値血圧者に対する降圧効果. 健康・栄養食品研究. 2000;3(4):73-85.
参14	Matsufuji H, et al. Antihypertensive effects of angiotensin fragments in SHR. Biosci Biotechnol Biochem. 1995;59(8):1398-1401.

参15	特定保健用食品許可(承認)品目一覧. http://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/pdf/health_promotion_180509_0001.xls(参照2018年8月8日)
参16	林浩孝ら. 特定保健用食品「血圧が高めの方に適する」表示をした食品について. 日本補完代替医療学会誌. 2008;5(1):37-47.
参17	消費者庁.「機能性表示食品」制度における機能性に関する科学的根拠の検証-届け出られた研究レビューの質に関する検証事業報告書. 平成28年3月. http://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/about_foods_with_function_claims/pdf/about_food_with_function_report_180416_0001.pdf(参照2018年8月8日).
参18	折笠秀樹.【機能性表示食品の機能性の科学的根拠】機能性表示食品の臨床試験を報告するさいの留意点. 細胞. 2017;49(13):657-660.
参19	van Tulder M, et al. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. Spine (Phila Pa 1976). 2003;28(12):1290-1299.
参20	相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム-第2版- 凸版メディア株式会社. 2015:267.
参21	Miura K, et al. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. Circulation. 2009;119(14):1892-1898.
参22	Lawes CM, et al. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. Hypertension. 2003;42(1):69-75.
参23	Inoue R, et al. Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring-derived blood pressure indices: the Ohasama Study. Hypertension. 2006;48(5):877-882.
参24	消費者庁. 機能性表示食品制度における臨床試験及び安全性の評価内容の実態把握の検証・調査事業報告書. 平成29年3月. http://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/about_foods_with_function_claims/pdf/foods_index_23_171025_0001.pdf(参照2018年8月8日)

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

別紙様式（Ｖ）-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）

商品名：血圧サポート

対象	健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）、及びⅠ度高血圧者
介入	バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限
対照	プラセボ

アウトカム	血圧の評価（収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)）

*1：各項目バイアスの評価は、バイアスが、「ある」「不明」「記載なし」「該当しない」の場合、（-1）、「ない場合」、（0）の2 段階
　バイアスリスクのまとめは、12項目において、-9以上を高バイアス、-5から-8を中バイアス、-4から0を低バイアスとした。
*2：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から-1を非直接性あり、0を非直接性なし、とした。
*3：[　]内の値は、前後または各群のデータからの計算値（文献に平均値差の記載がないもの）。
*4：（　）内の値は標準誤差、その他は標準偏差

VY：バリルチロシン、SBP：収縮期血圧、RCT：ランダム化比較試験、SE：standard error、ITT：intention to treat、NS：not significant（有意差なし）、NR：no report（報告なし） の略

個別研究		バイアスリスク*1													非直接性*2					各群の前後の値*3*4										
		選択バイアス			盲検性バイアス			追加介入バイアス	症例減少バイアス			評価バイアス																		
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（前値）平均値±標準偏差（標準誤差）	対照群（前値）平均値±標準偏差（標準誤差）	対照群平均差 平均値±標準偏差（標準誤差）	p値	介入群（前値）平均値±標準偏差（標準誤差）	介入群（後値）平均値±標準偏差（標準誤差）	介入群平均差 平均値±標準偏差（標準誤差）	p値	介入群vs対照群 平均差*3	p値	コメント
採1	準RCT	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	全参加者（摂取12週後）	138.9±8.3	130.5±13.8	[-8.4]	p＜0.001	138.5±7.6	123.4±12.2	[-15.1]	p＜0.001	[-6.7]	p＜0.01	群間有意に低下
																					正常高値血圧者（摂取12週後）	134.2±2.8	NR	NR	p＜0.001	134.3 ±3.2	119.4±11.0	-14.9	p＜0.001	NR	p＜0.05	群間有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（摂取12週後）	148.6±7.4	NR	NR	p＜0.01	147.9±6.1	132.8±9.3	-15.1	p＜0.001	NR	p＜0.05	群間有意に低下
																				DBP（mmHg）	全参加者（摂取12週後）	85.3±8.3	83.9±8.3	[-1.4]	NS	84.7±9.2	79.8±8.7	[-4.9]	p＜0.001	[-3.5]	p＜0.05	群間有意に低下
																					正常高値血圧者（摂取12週後）	82.9±7.6	NR	NR	NS	80.4±7.1	76.8±7.9	-3.6	p＜0.01	NR	p＜0.05	群間有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（摂取12週後）	90.2±7.5	NR	NR	NS	94.3±5.3	86.5±6.4	-7.8	p＜0.001	NR	NS	群間有意差なし
採2	RCTP	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	低	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	全参加者（摂取12週後）	138.7±10.1	137.7±12.1	[-1.0]	NS	138.9±10.1	133.1±11.5	[-5.8]	p＜0.01	[-4.8]	p＜0.05	群間有意に低下
																					正常高値血圧者（摂取12週後）	132.1±7.3	129.5±8.7	[-2.6]	NS	132.0±6.6	126.2±8.1	[-5.8]	NS	[-3.2]	NS	群間有意差なし
																					Ⅰ度高血圧者（摂取12週後）	146.1±7.3	146.7±8.5	[0.6]	NS	147.2±6.7	141.4±9.4	[-5.8]	NS	[-6.4]	p＜0.05	群間有意に低下
																				DBP（mmHg）	全参加者（摂取12週後）	84.1±8.1	81.7±7.1	[-2.4]	NS	83.8±6.6	80.0±7.6	[-3.8]	p＜0.001	[-1.4]	NS	群間有意差なし
																					正常高値血圧者（摂取12週後）	79.8±8.0	77.4±5.7	[-2.4]	NS	80.6±6.1	76.1±7.4	[-4.5]	NS	[-2.1]	NS	群間有意差なし
																					Ⅰ度高血圧者（摂取12週後）	88.8±5.2	86.5±5.3	[-2.3]	NS	87.6±5.0	84.6±4.9	[-3.0]	NS	[-0.7]	NS	群間有意差なし
採3	RCTP	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	正常高値血圧者（摂取12週後）	142.5±10.5	144.6±12.9	[2.1]	NS	136.2±7.6	128.3±4.2	[-7.9]	p<0.01	[-10.0]	p<0.001	正常高値血圧者で有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（摂取12週後）	144.3±13.2	141.6±11.3	[-2.7]	NS	146.5±10.4	135.5±11.9	[-11.0]	p<0.001	[-8.3]	NS	軽症高血圧者で有意に低下
																				DBP（mmHg）	正常高値血圧者（摂取12週後）	87.1±16.2	90.0±13.0	[2.9]	NS	81.2±11.9	79.9±9.4	[-0.3]	NS	[-3.2]	p<0.05	群間有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（摂取12週後）	87.0±8.8	88.6±10.2	[1.6]	NS	86.6±11.7	82.9±10.4	[-3.7]	NS	[-5.3]	NS	群間有意差なし
採4	RCTP	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	正常血圧者（摂取6週後）	119.1±12.4	NR	NR	NS	116.7±10.3	NR	NR	NS	NR	NS	正常血圧者で介入前後と比較し有意差なし
																					Ⅰ度高血圧者（摂取6週後）	144.6±6.5	NR	NR	NS	146.2±8.8	136.0±11.7	[-10.2]	p＜0.01	NR	NS	介入群は摂取前後で有意に低下
																				DBP（mmHg）	正常血圧者（摂取6週後）	75.5±7.4	NR	NR	NS	74.6±7.5	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし
																					Ⅰ度高血圧者（摂取6週後）	90.5±6.6	NR	NR	NS	90.6±7.6	86.5±8.8	[-4.1]	p＜0.05	NR	NS	介入群は摂取前後で有意に低下
採5	RCTP	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	正常血圧者（摂取13週後）	113.4±11.2	NR	NR	NS	111.4±7.8	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし
																					正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（摂取13週後）	140.8±8.4	NR	−3.2±9.2	NS	142.0±10.3	132.7±12.0	−9.8±10.9	p＜0.01	[−6.6]	p＜0.05	群間有意に低下
																					正常高値血圧者（摂取13週後）	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	p＜0.05	NR	NR	介入群は摂取前後で有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（摂取13週後）	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	p＜0.01	NR	NR	介入群は摂取前後で有意に低下
																				DBP（mmHg）	正常血圧者（摂取13週後）	71.7±5.6	NR	NR	NS	70.6±5.3	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし
																					正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（摂取13週後）	88.4±6.6	NR	NR	NS	88.0±7.9	83.5±8.6	[-4.5]	p＜0.05	NR	NS	介入群は摂取前後で有意に低下
																					正常高値血圧者（摂取13週後）	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NS	NR	NR	介入群は摂取前後で有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（摂取13週後）	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	p＜0.01	NR	NR	有意な変化なし
採6	RCTP	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	正常高値血圧者（摂取8週後）	152.0±5.5	156.8±14.9	[4.8]	NS	143.3±6.0	129.3±8.0	[−14.0]	p＜0.05	[−18.8]	p＜0.01	群間有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（摂取8週後）	146.6±5.7	140.7±6.5	[−5.9]	NS	149.2±5.5	142.8±9.3	[−6.4]	NS	[−0.5]	NS	群間有意差なし
																				DBP（mmHg）	正常高値血圧者（摂取8週後）	96.4±6.2	99.2±10.2	[2.8]	NS	91.3±9.4	81.3±8.0	[−10.0]	p＜0.01	[−12.8]	p<0.05	正常高値血圧者で有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（摂取8週後）	89.6±4.8	88.6±6.2	[−1.0]	NS	94.2±6.2	91.4±7.3	[−2.8]	NS	[−1.8]	NS	群間有意差なし
採7	RCTCO	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	Ⅰ度高血圧者（VY前期摂取群）（摂取4週後）	147.5±（4.6）	NR	NR	NS	147.5±（4.6）	NR	−12.3±（3.4）	p＜0.01	NR	NR	前値は観察期、対照との比較なし 介入群は摂取前後で有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（VY後期摂取群）（摂取4週後）	146.7±（3.5）	NR	NR	NS	146.7±（3.5）	NR	−7.6±（1.8）	p＜0.01	NR	NR	前値は観察期、対照との比較なし 介入群は摂取前後で有意に低下
																				DBP（mmHg）	Ⅰ度高血圧者（VY前期摂取群）（摂取4週後）	89.6±（2.5）	NR	NR	NS	89.6±（2.5）	NR	−4.3±（1.4）	p＜0.01	NR	NR	前値は観察期、対照との比較なし 介入群は摂取前後で有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（VY後期摂取群）（摂取4週後）	90.5±（2.5）	NR	NR	NS	90.5±（2.5）	NR	−2.7±（1.3）	p＜0.05	NR	NR	前値は観察期、対照との比較なし 介入群は摂取前後で有意に低下
採8a	試験1：RCTP	-1	-1	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	(1)正常高値血圧者(介入群) vs Ⅰ度高血圧者（対照群）（摂取4週後）	145.0±（2.1）	NR	NR	NS	132.2±（2.2）	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし
																					(1)Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	145.0±（2.1）	NR	NR	NS	144.4±（5.3）	NR	−17.8±（2.5）	p＜0.01	NR	p＜0.01	群間有意に低下
																				DBP（mmHg）	(1)正常高値血圧者(介入群) vs Ⅰ度高血圧者（対照群）（摂取4週後）	91.4±(2.5)	NR	NR	NS	82.0±(2.0)	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし
																					(1)Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	91.4±(2.5)	NR	NR	NS	91.0±(3.8)	NR	−11.0±（2.0）	p＜0.05	NR	p＜0.05	群間有意に低下
採8b	試験2：RCTCO	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	(2)Ⅰ度高血圧者 （VY前期摂取群）（摂取4週後）	140.0±（4.0）	NR	NR	NS	140.0±（4.0）	NR	NR	NS	NR	NR	対照との比較なし
																					(2)Ⅰ度高血圧者 （VY後期摂取群）（摂取4週後）	142.0±（3.6）	NR	NR	NS	142.0±（3.6）	NR	NR	NS	NR	NR	対照との比較なし
																				DBP（mmHg）	(2)Ⅰ度高血圧者 （VY前期摂取群）（摂取4週後）	89.2±（3.1）	NR	NR	NS	89.2±（3.1）	NR	NR	NS	NR	NR	対照との比較なし
																					(2)Ⅰ度高血圧者 （VY後期摂取群）（摂取4週後）	91.2±（3.3）	NR	NR	NS	91.2±（3.3）	NR	NR	NS	NR	NR	対照との比較なし
採9	RCTP	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	全参加者（摂取4週後）	138.1±12.8	137.8±13.7	[−0.3]	NS	136.1±13.6	128.6±10.9	[−7.5]	p＜0.05	[−7.2]	p＜0.05	群間有意に低下
																					正常血圧者（摂取4週後）	121.0±4.3	119.8±4.4	[−1.2]	NS	120.3±4.8	119.1±6.5	[−1.2]	NS	[0]	NS	群間有意差なし
																					正常高値血圧者（摂取4週後）	136.6±8.6	136.8±6.9	[0.2]	NS	136.3±6.3	128.8±6.2	[−7.5]	NS	[−7.7]	p＜0.05	群間有意に低下
																					Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	149.0±6.0	148.8±10.1	[−0.2]	NS	149.3±11.0	136.6±12.8	[−12.7]	NS	[−12.5]	NS	群間有意差なし
																				DBP（mmHg）	全参加者（摂取4週後）	81.7±8.1	81.5±10.4	[−0.2]	NS	81.6±8.4	77.8±9.4	[−3.8]	NS	[−3.6]	NS	群間有意差なし
																					正常血圧者（摂取4週後）	75.2±8.8	69.6±8.2	[−5.6]	NS	72.2±5.6	69.8±5.6	[−2.4]	NS	[3.2]	NS	群間有意差なし
																					正常高値血圧者（摂取4週後）	82.9±8.6	84.4±8.1	[1.5]	NS	84.3±4.8	79.0±6.6	[−5.3]	NS	[−6.8]	NS	群間有意差なし
																					Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	84.2±5.7	85.7±8.8	[1.5]	NS	86.1±8.1	83.1±11.3	[−3.0]	NS	[−4.5]	NS	群間有意差なし
採10	RCTP	-1	-1	0	0	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	中	0	0	0	0	非直接性なし	SBP（mmHg）	正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	145.6±9.5	145.8±9.3	[0.2]	NS	146.5±9.4	137.6±7.6	[−8.9]	p＜0.05	[−9.1]	p＜0.01	群間有意に低下
																				DBP（mmHg）	正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	83.8±11.3	84.1±11.8	[0.3]	NS	84.5±9.5	79.6±8.3	[−4.9]	p＜0.05	[−5.2]	NS	介入群は摂取前後で有意に低下

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

別紙様式（Ⅴ）-13a 【様式例　添付ファイル用】（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

商品名：血圧サポート

対象	健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）、及びⅠ度高血圧者
介入	バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限
対照	プラセボ

*1：各項目は“高（−2）”，“中／疑い（−1）”，“低／なし（0）”の3 段階
*2：不精確の項目は“不精確（−2）”，“やや不精確（−1）”，“精確（0）”の3 段階
*3：[　]内の値は、前後または各群のデータからの計算値（文献に平均値差の記載がないもの）。
*4：(　)内の値は標準誤差、その他は標準偏差

VY：バリルチロシン、SBP：収縮期血圧、DBP：拡張期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、RCTCO：ランダム化クロスオーバー試験、非RCT：非ランダム化比較試験、SE：standard error、ITT：intention to treat、NS：not significant（有意差なし）、NS：no report（報告なし）　の略

エビデンス総体

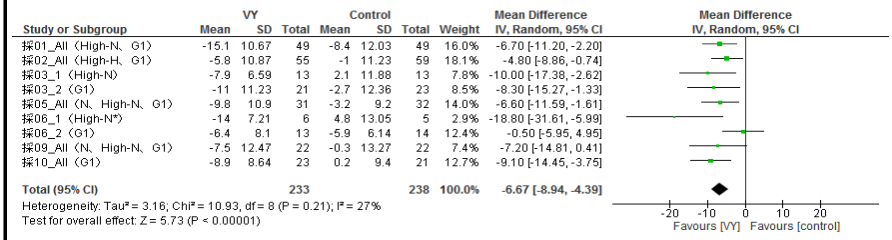
アウトカム	研究デザイン／文献数（研究数）		バイアスリスク*1	非直接性*1	不精確*2	非一貫性*1	その他（出版バイアスなど*1）	上昇要因（観察研究*1）	効果指標	各群の前後の値*3*4 対照群（前値）平均値±標準偏差（標準誤差）	対照群（前値）平均値±標準偏差（標準誤差）	対照群平均差	p値	介入群（前値）平均値±標準偏差（標準誤差）	介入群（後値）平均値±標準偏差（標準誤差）	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群平均差	p値	コメント	採用文献No.
収縮期血圧（SBP）	メタアナリシスに組み入れた文献	RCTP/6 準RCT/1	−1	0	0	0	−1		全参加者（摂取12週後）	138.7±10.1	137.7±12.1	[−1.0]	NS	138.9±10.1	133.1±11.5	[−5.8]	p＜0.01	[−4.8]	p＜0.05	群間有意に低下	採2
									正常高値血圧者（摂取12週後）	142.5±10.5	144.6±12.9	[2.1]	NS	136.2±7.6	128.3±4.2	[−7.9]	p<0.01	[−10.0]	p<0.001	正常高値血圧者で有意に低下	採3
									Ⅰ度高血圧者（摂取12週後）	144.3±13.2	141.6±11.3	[−2.7]	NS	146.5±10.4	135.5±11.9	[−11.0]	p<0.001	[−8.3]	NS	軽症高血圧者で有意に低下	
									正常血圧者（摂取13週後）	113.4±11.2	NR	NR	NS	111.4±7.8	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし	採5
									正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（摂取13週後）	140.8±8.4	NR	−3.2±9.2	NS	142.0±10.3	132.7±12.0	−9.8±10.9	p＜0.01	[−6.6]	p＜0.05	群間有意に低下	
									正常高値血圧者（摂取8週後）	152.0±5.5	156.8±14.9	[4.8]	NS	143.3±6.0	129.3±8.0	[−14.0]	p＜0.05	[−18.8]	p＜0.01	群間有意に低下	採6
									Ⅰ度高血圧者（摂取8週後）	146.6±5.7	140.7±6.5	[−5.9]	NS	149.2±5.5	142.8±9.3	[−6.4]	NS	[−0.5]	NS	群間有意差なし	
									全参加者（摂取4週後）	138.1±12.8	137.8±13.7	[−0.3]	NS	136.1±13.6	128.6±10.9	[−7.5]	p＜0.05	[−7.2]	p＜0.05	群間有意に低下	採9
									正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	145.6±9.5	145.8±9.3	[0.2]	NS	146.5±9.4	137.6±7.6	[−8.9]	p＜0.05	[−9.1]	p＜0.01	群間有意に低下	採10
									全参加者（摂取12週後）	138.9±8.3	130.5±13.8	[−8.4]	p＜0.001	138.5±7.6	123.4±12.2	[−15.1]	p＜0.001	[−6.7]	p＜0.01	群間有意に低下	採1
	メタアナリシスに組み入れなかった文献	参加者全体のデータに欠損のあった RCTP/2 RCTCO/2	−1	0					正常血圧者（摂取6週後）	119.1±12.4	NR	NR	NS	116.7±10.3	NR	NR	NS	NR	NS	正常血圧者で介入前後と比較し有意差なし	採4
									Ⅰ度高血圧者（摂取6週後）	144.6±6.5	NR	NR	NS	146.2±8.8	136.0±11.7	[−10.2]	p＜0.01	NR	NS	介入群は摂取前後で有意に低下	
									(1)正常高値血圧者(介入群) vs Ⅰ度高血圧者（対照群）（摂取4週後）	145.0±（2.1）	NR	NR	NS	132.2±（2.2）	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし	採8a
									(1)Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	145.0±（2.1）	NR	NR	NS	144.4±（5.3）	NR	−17.8±（2.5）	p＜0.01	NR	p＜0.01	群間有意に低下	
									Ⅰ度高血圧者（VY前期摂取群）（摂取4週後）	147.5±（4.6）	NR	NR	NS	147.5±（4.6）	NR	−12.3±（3.4）	p＜0.01	NR	NR	前値は観察期、対照との比較なし 介入群は摂取前後で有意に低下	採7
									Ⅰ度高血圧者（VY後期摂取群）（摂取4週後）	146.7±（3.5）	NR	NR	NS	146.7±（3.5）	NR	−7.6±（1.8）	p＜0.01	NR	NR	前値は観察期、対照との比較なし 介入群は摂取前後で有意に低下	
									(2)Ⅰ度高血圧者 （VY前期摂取群）（摂取4週後）	140.0±（4.0）	NR	NR	NS	140.0±（4.0）	NR	NR	NS	NR	NR	対照との比較なし	採8b
									(2)Ⅰ度高血圧者 （VY後期摂取群）（摂取4週後）	142.0±（3.6）	NR	NR	NS	142.0±（3.6）	NR	NR	NS	NR	NR	対照との比較なし	
拡張期血圧（DBP）	メタアナリシスに組み入れた文献	RCTP/5 準RCT/1	−1	0	0	0	−1		全参加者（摂取12週後）	84.1±8.1	81.7±7.1	[−2.4]	NS	83.8±6.6	80.0±7.6	[−3.8]	p＜0.001	[−1.4]	NS	群間有意差なし	採2
									正常高値血圧者（摂取12週後）	87.1±16.2	90.0±13.0	[2.9]	NS	81.2±11.9	79.9±9.4	[−0.3]	NS	[−3.2]	p＜0.05	群間有意に低下	採3
									Ⅰ度高血圧者（摂取12週後）	87.0±8.8	88.6±10.2	[1.6]	NS	86.6±11.7	82.9±10.4	[−3.7]	NS	[−5.3]	NS	群間有意差なし	
									正常高値血圧者（摂取8週後）	96.4±6.2	99.2±10.2	[2.8]	NS	91.3±9.4	81.3±8.0	[−10.0]	p＜0.01	[−12.8]	p<0.05	正常高値血圧者で有意に低下	採6
									Ⅰ度高血圧者（摂取8週後）	89.6±4.8	88.6±6.2	[−1.0]	NS	94.2±6.2	91.4±7.3	[−2.8]	NS	[−1.8]	NS	群間有意差なし	
									全参加者（摂取4週後）	81.7±8.1	81.5±10.4	[−0.2]	NS	81.6±8.4	77.8±9.4	[−3.8]	NS	[−3.6]	NS	群間有意差なし	採9
									正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	83.8±11.3	84.1±11.8	[0.3]	NS	84.5±9.5	79.6±8.3	[−4.9]	p＜0.05	[−5.2]	NS	介入群は摂取前後で有意に低下	採10
									全参加者（摂取12週後）	85.3±8.3	83.9±8.3	[−1.4]	NS	84.7±9.2	79.8±8.7	[−4.9]	p＜0.001	[−3.5]	p＜0.05	群間有意に低下	採1
	メタアナリシスに組み入れなかった文献	参加者全体のデータに欠損のあった RCTP/3 RCTCO/2	−1	0					正常血圧者（摂取6週後）	75.5±7.4	NR	NR	NS	74.6±7.5	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし	採4
									Ⅰ度高血圧者（摂取6週後）	90.5±6.6	NR	NR	NS	90.6±7.6	86.5±8.8	[−4.1]	p＜0.05	NR	NS	介入群は摂取前後で有意に低下	
									正常血圧者（摂取13週後）	71.7±5.6	NR	NR	NS	70.6±5.3	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし	採5
									正常高値血圧者～Ⅰ度高血圧者（摂取13週後）	88.4±6.6	NR	NR	NS	88.0±7.9	83.5±8.6	[−4.5]	p＜0.05	NR	NS	介入群は摂取前後で有意に低下	
									(1)正常高値血圧者(介入群) vs Ⅰ度高血圧者（対照群）（摂取4週後）	91.4±(2.5)	NR	NR	NS	82.0±(2.0)	NR	NR	NS	NR	NS	群間有意差なし	採8a
									(1)Ⅰ度高血圧者（摂取4週後）	91.4±(2.5)	NR	NR	NS	91.0±(3.8)	NR	−11.0±(2.0)	p＜0.05	NR	p＜0.05	群間有意に低下	
									Ⅰ度高血圧者（VY前期摂取群）（摂取4週後）	89.6±(2.5)	NR	NR	NS	89.6±(2.5)	NR	−4.3±(1.4)	p＜0.01	NR	NR	前値は観察期、対照との比較なし 介入群は摂取前後で有意に低下	採7
									Ⅰ度高血圧者（VY後期摂取群）（摂取4週後）	90.5±(2.5)	NR	NR	NS	90.5±(2.5)	NR	−2.7±(1.3)	p＜0.05	NR	NR	前値は観察期、対照との比較なし 介入群は摂取前後で有意に低下	
									(2)Ⅰ度高血圧者 （VY前期摂取群）（摂取4週後）	89.2±(3.1)	NR	NR	NS	89.2±(3.1)	NR	NR	NS	NR	NR	対照との比較なし	採8b
									(2)Ⅰ度高血圧者 （VY後期摂取群）（摂取4週後）	91.2±(3.3)	NR	NR	NS	91.2±(3.3)	NR	NR	NS	NR	NR	対照との比較なし	

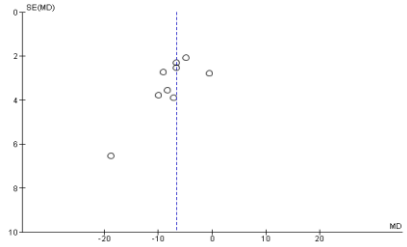
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-1 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）SBP　参加者全体

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">健常者及びⅠ度高血圧者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）、及びⅠ度高血圧者</td><td>I(E)</td><td colspan="2">バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（収縮期血圧(SBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP,準RCT</td><td>文献数</td><td>7</td><td>コード</td><td>採01_All,採02_All,採03_1,採03_2,採5_All,採06_1,採06_2,採09_All,採10_All</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td>方法</td><td colspan="3">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td>統合値</td><td colspan="3">−6.67[−8.94, −4.39]
p＜0.0001</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：PICOSに合致した文献7編より抽出したデータを用い、バリルチロシン摂取による、SBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は−6.67[−8.94, −4.39]であり、有意な低下が観察された（p＜0.0001）。各試験間の異質性は重要でない異質性（I^2＝27%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3"> 
</td><td colspan="2">コメント：ファンネルプロットにより対称性を検討したところ、非対称性があると判断され（Egger test: p=0.0387）、出版バイアスの存在は否定できなかった。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

SBP：収縮期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、非RCT：非ランダム化比較試験、N：正常血圧者、High-N：正常高値血圧者、*：正常高値血圧者の範囲を超える参加者を含む、G1：Ⅰ度高血圧者　の略

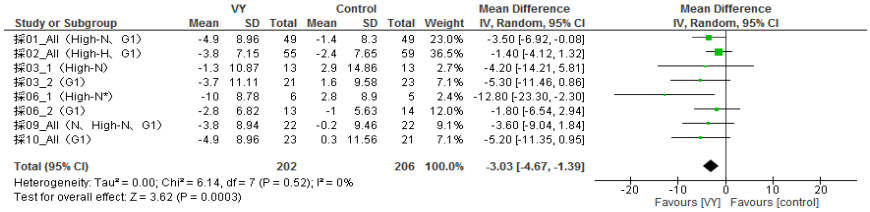
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

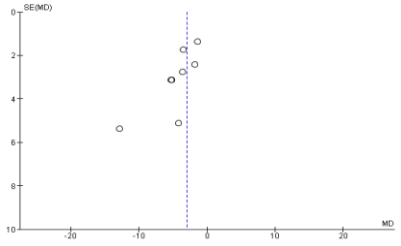
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-2 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）DBP　参加者全体

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">健常者及びⅠ度高血圧者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）、及びⅠ度高血圧者</td><td>I（E）</td><td colspan="2">バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（拡張期血圧(DBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP,準RCT</td><td>文献数</td><td>6</td><td>コード</td><td>採01_All,採02_All,採03_1,採03_2,採06_1,採06_2,採09_All,採10_All</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td>方法</td><td colspan="2">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td>統合値</td><td colspan="2">−3.03[−4.67, −1.39]
p＝0.0003</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：PICOSに合致した文献6編より抽出したデータを用い、バリルチロシン摂取による、DBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は−3.03[−4.67, −1.39]であり、有意な低下が観察された（p＝0.0003）。各試験間の異質性は重要でない異質性（I^2＝0%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3"> 
</td><td colspan="2">コメント：ファンネルプロットにより対称性を検討したところ、非対称性が疑われ（Egger test: p=0.0500）、出版バイアスの存在は否定できなかった。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

DBP：拡張期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、非RCT：非ランダム化比較試験、N：正常血圧者、High-N：正常高値血圧者、*：正常高値血圧者の範囲を超える参加者を含む、G1：Ⅰ度高血圧者　の略

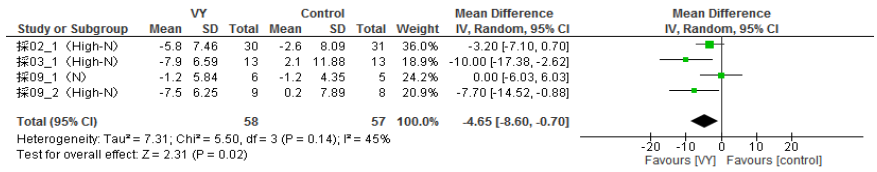
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

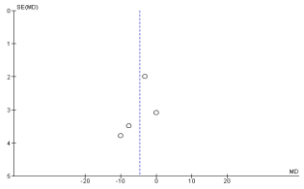
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-3 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）SBP　健常者のみ（サブグループ解析）

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">健常者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）</td><td>I(E)</td><td colspan="2">バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（収縮期血圧(SBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP</td><td>文献数</td><td>3</td><td>コード</td><td>採02_1,採03_1,採09_1,採09_2</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td colspan="2">方法</td><td colspan="2">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td colspan="2">統合値</td><td colspan="2">−4.65[−8.60, −0.70]
p＝0.02</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：サブグループでの解析として、3編を統合し、Ⅰ度高血圧者を除いた研究（健常者のみの研究）でのバリルチロシン摂取によるSBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は−4.65[−8.60, −0.70]であり、有意な低下が観察された（p＝0.02）。各試験間の異質性は中等度の異質性（I^2＝45%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3">  </td><td colspan="2">コメント：ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が3編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

SBP：収縮期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、N：正常血圧者、High-N：正常高値血圧者　の略

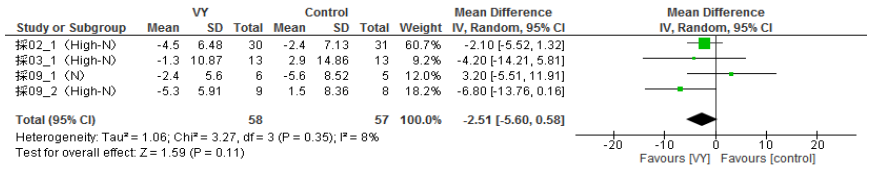
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

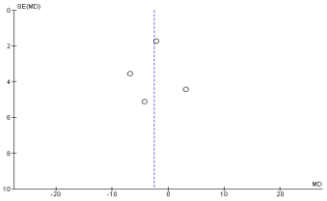
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-4 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）DBP　健常者のみ（サブグループ解析）

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">健常者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）</td><td>I(E)</td><td colspan="2">バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（拡張期血圧(DBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP</td><td>文献数</td><td>3</td><td>コード</td><td>採02_1,採03_1,採09_1,採09_2</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td colspan="2">方法</td><td colspan="2">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td colspan="2">統合値</td><td colspan="2">−2.51[−5.60, 0.58]
p＝0.11</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：サブグループでの解析として、3編を統合し、Ⅰ度高血圧者を除いた研究（健常者のみの研究）でのバリルチロシン摂取によるDBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は−2.51[−5.60, 0.58]であり、有意差を検出できなかった（p＝0.11）。各試験間の異質性は重要でない異質性（I^2＝8%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3"> 
</td><td colspan="2">コメント：ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が3編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

DBP：拡張期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、N：正常血圧者、High-N：正常高値血圧者　の略

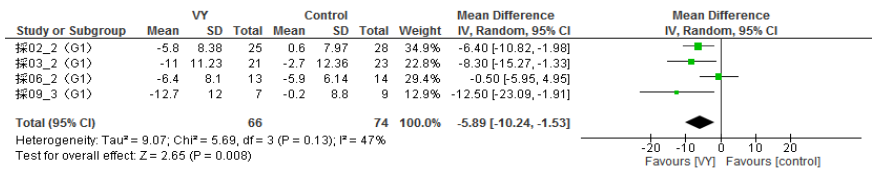
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

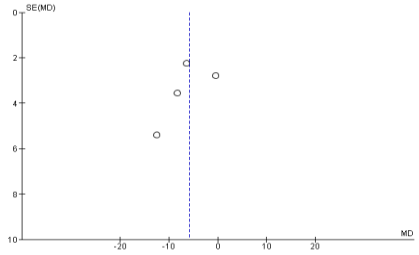
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-5 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）SBP　Ⅰ度高血圧者のみ（サブグループ解析）

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">Ⅰ度高血圧者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">Ⅰ度高血圧者</td><td>I(E)</td><td colspan="2">バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（収縮期血圧(SBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP</td><td>文献数</td><td>4</td><td>コード</td><td>採02_2,採03_2,採06_2,採09_3</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td colspan="2">方法</td><td colspan="2">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td colspan="2">統合値</td><td colspan="2">−5.89[−10.24,−1.53]
p＝0.008</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：サブグループでの解析として、4編を統合し、Ⅰ度高血圧者のバリルチロシン摂取によるSBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は−5.89[−10.24,−1.53]であり、有意な低下は観察されなかった（p＝0.008）。各試験間の異質性は中等度の異質性（I^2＝47%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3"> 
</td><td colspan="2">コメント：ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が4編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

SBP：収縮期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、G1：Ⅰ度高血圧者　の略

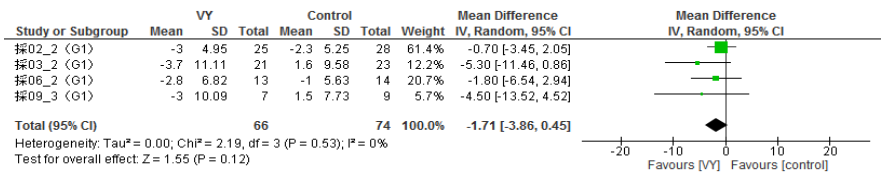
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

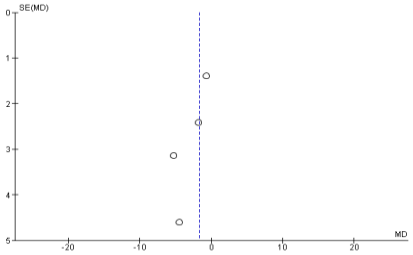
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-6 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）DBP　Ⅰ度高血圧者のみ（サブグループ解析）

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">Ⅰ度高血圧者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">Ⅰ度高血圧者</td><td>I(E)</td><td colspan="2">バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（拡張期血圧(DBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP</td><td>文献数</td><td>4</td><td>コード</td><td>採02_2,採03_2,採06_2,採09_3</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td colspan="2">方法</td><td colspan="2">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td colspan="2">統合値</td><td colspan="2">−1.71[−3.86, 0.45]
p＝0.12</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：サブグループでの解析として、4編を統合し、Ⅰ度高血圧者のバリルチロシン摂取によるDBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は−1.71[−3.86, 0.45]であり、有意差を検出できなかった（p＝0.12）。各試験間の異質性は重要でない異質性（I^2＝0%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td> 
</td><td colspan="4">コメント：ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が4編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td></td><td colspan="4">コメント：</td></tr>
</table>

DBP：拡張期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、G1：Ⅰ度高血圧者　の略

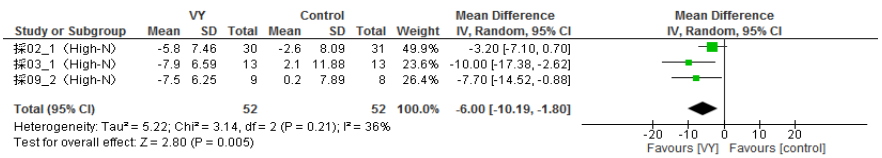
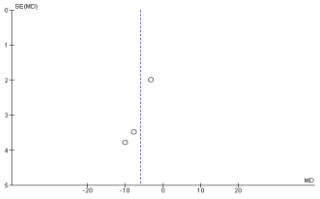
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

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

別紙様式（Ⅴ）-15-7 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）SBP　正常高値血圧者のみ（サブグループ解析）

商品名：血圧サポート

リサーチクエスチョン	正常高値血圧者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか				
P	正常高値血圧者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）		I(E)	バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限	
C	プラセボ		O	血圧の評価（収縮期血圧(SBP)）	
研究デザイン	RCTP	文献数	3	コード	採02_1,採03_1,採09_2
モデル	ランダム効果モデル	方法		DerSimonian-Laird 法	
効果指標	平均値差	統合値		-6.00[-10.19, -1.80] p＝0.005	
Forest plot	 コメント：サブグループでの解析として、3編を統合し、正常高値血圧者のみの研究でのバリルチロシン摂取によるSBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は-6.00[-10.19, -1.80]であり、有意な低下が観察された（p＝0.005）。各試験間の異質性は重要でない～中等度の異質性（I^2＝36%）であった。				
Funnel plot				コメント：ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が3編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。	
その他の解析 □メタ回帰分析 □感度分析				コメント：	

SBP：収縮期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、High-N：正常高値血圧者　の略

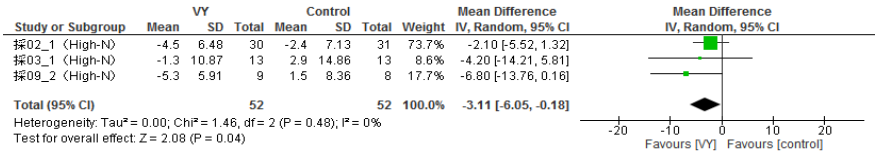
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

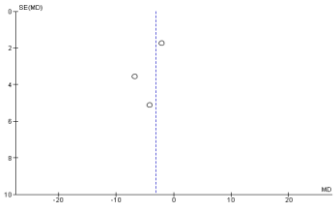
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-8 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）DBP　正常高値血圧者のみ（サブグループ解析）

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">正常高値血圧者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">正常高値血圧者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）</td><td>I（E）</td><td colspan="2">バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（拡張期血圧(DBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP</td><td>文献数</td><td>3</td><td>コード</td><td>採02_1,採03_1,採09_2</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td colspan="2">方法</td><td colspan="2">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td colspan="2">統合値</td><td colspan="2">−3.11[−6.05, −0.18]
p＝0.04</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：サブグループでの解析として、3編を統合し、Ⅰ度高血圧者を除いた研究（健常者のみの研究）でのバリルチロシン摂取によるDBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は−3.11[−6.05, −0.18]であり、有意差を検出できなかった（p＝0.04）。各試験間の異質性は重要でない異質性（I^2＝0%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3"> 
</td><td colspan="2">コメント：ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が3編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

DBP：拡張期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、N：正常血圧者、High-N：正常高値血圧者　の略

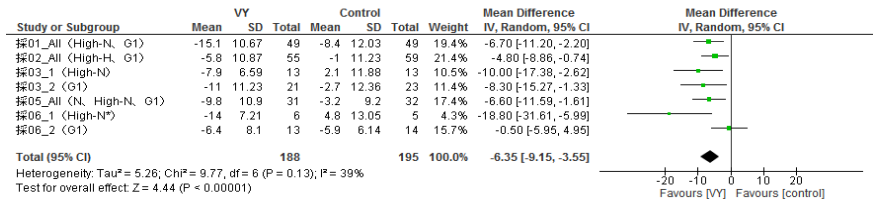
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

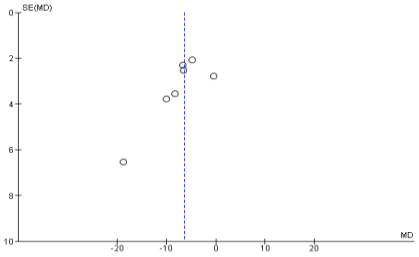
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-9 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）SBP　VY400μg/日以下の摂取（感度分析）

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">健常者及びⅠ度高血圧者において、バリルチロシン400μg/日以下の摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）、及びⅠ度高血圧者</td><td>I(E)</td><td colspan="2">バリルチロシン400μg/日以下の継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（収縮期血圧(SBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP,準RCT</td><td>文献数</td><td>5</td><td>コード</td><td>採01_All,採02_All,採03_1,採03_2,採5_All,採06_1,採06_2</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td>方法</td><td colspan="3">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td>統合値</td><td colspan="3">−6.35[−9.15, −3.55]
p＜0.0001</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：サブグループでの解析として、5編を統合し、バリルチロシン400μg/日摂取による、SBP低下に対する効果を検証した。平均t値差[95%信頼区間]は−6.35[−9.15, −3.55]であり、有意な低下が観察された（p＜0.0001）。各試験間の異質性は重要でない～中程度の異質性（I^2＝39%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3"> 
</td><td colspan="2">コメント：ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が5編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

SBP：収縮期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、非RCT：非ランダム化比較試験、N：正常血圧者、High-N：正常高値血圧者、*：正常高値血圧者の範囲を超える参加者を含む、G1：Ⅰ度高血圧者、VY：バリルチロシン　の略

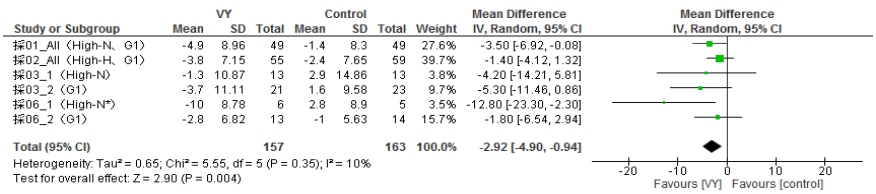
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

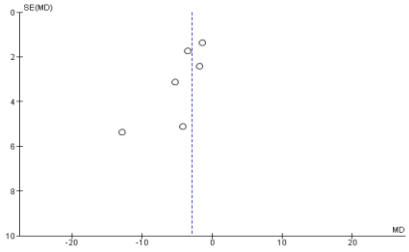
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-10 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）DBP　VY400μg/日以下の摂取（感度分析）

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">健常者及びⅠ度高血圧者において、バリルチロシン400μg/日以下の摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）、及びⅠ度高血圧者</td><td>I(E)</td><td colspan="2">バリルチロシン400μg/日以下の継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（拡張期血圧(DBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP,準RCT</td><td>文献数</td><td>4</td><td>コード</td><td>採01_All,採02_All,採03_1,採03_2,採06_1,採06_2</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td colspan="2">方法</td><td colspan="2">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td colspan="2">統合値</td><td colspan="2">−2.92[−4.90, −0.94]
p＝0.004</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：サブグループでの解析として、4編を統合し、バリルチロシン400μg/日摂取によるDBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は−2.92[−4.90, −0.94]であり、有意な低下が観察された（p＝0.004）。各試験間の異質性は重要でない異質性（I^2＝10%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3"> 
</td><td colspan="2">コメント：ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が4編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

DBP：拡張期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、非RCT：非ランダム化比較試験、N：正常血圧者、High-N：正常高値血圧者、*：正常高値血圧者の範囲を超える参加者を含む、G1：Ⅰ度高血圧者、VY：バリルチロシン　の略

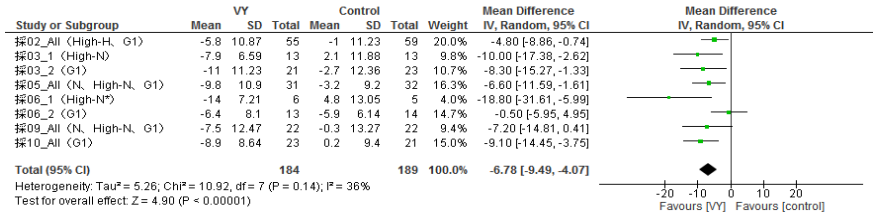
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

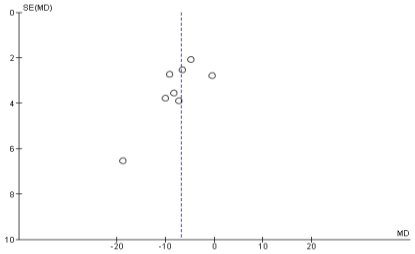
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-11 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）SBP　参加者全体かつRCTPのみ（感度分析）

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">健常者及びⅠ度高血圧者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）、及びⅠ度高血圧者</td><td>I(E)</td><td colspan="2">バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（収縮期血圧(SBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP</td><td>文献数</td><td>6</td><td>コード</td><td>採02_All,採03_1,採03_2,採5_All,採06_1,採06_2,採09_All,採10_All</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td>方法</td><td colspan="2">DerSimonian-Laird 法</td><td></td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td>統合値</td><td colspan="2">−6.78[−9.49, −4.07]
p＜0.0001</td><td></td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：サブグループでの解析として、RCTP 6編を統合し、バリルチロシン摂取によるSBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は−6.78[−9.49, −4.07]であり、有意な低下が観察された（p＜0.0001）。各試験間の異質性は重要でない～中程度の異質性（I^2＝36%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3"> 
</td><td colspan="2">コメント：
ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が6編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

SBP：収縮期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、N：正常血圧者、High-N：正常高値血圧者、＊：正常高値血圧者の範囲を超える参加者を含む、G1：Ⅰ度高血圧者　の略

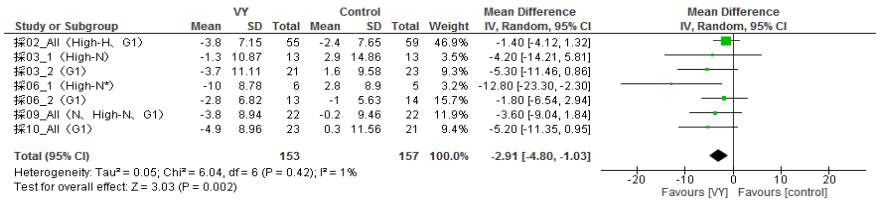
福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院. 2014. を一部改変

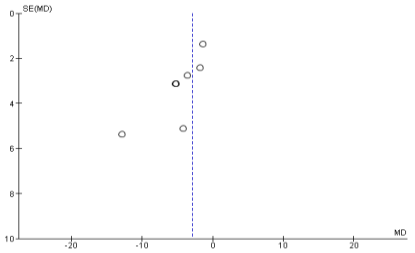
【閲覧に当たっての注意】
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるので注意すること。

別紙様式（Ⅴ）-15-12 【様式例　添付ファイル用】

サマリーシート（メタアナリシス）DBP　参加者全体かつRCTPのみ（感度分析）

商品名：血圧サポート

<table>
<tr><td>リサーチクエスチョン</td><td colspan="5">健常者及びⅠ度高血圧者において、バリルチロシンの摂取は、対照と比較して、血圧を低下させる機能があるか</td></tr>
<tr><td>P</td><td colspan="2">健常者（18歳未満、妊産婦、授乳婦を除いた、疾病に罹患していない者）、及びⅠ度高血圧者</td><td>I(E)</td><td colspan="2">バリルチロシンの継続摂取とし、摂取量、摂取期間、追跡期間は無制限</td></tr>
<tr><td>C</td><td colspan="2">プラセボ</td><td>O</td><td colspan="2">血圧の評価（拡張期血圧(DBP)）</td></tr>
<tr><td>研究デザイン</td><td>RCTP</td><td>文献数</td><td>5</td><td>コード</td><td>採02_All,採03_1,採03_2,採06_1,採06_2,採09_All,採10_All</td></tr>
<tr><td>モデル</td><td>ランダム効果モデル</td><td>方法</td><td colspan="2">DerSimonian-Laird 法</td></tr>
<tr><td>効果指標</td><td>平均値差</td><td>統合値</td><td colspan="2">-2.91[-4.80, -1.03]
p＝0.002</td></tr>
<tr><td>Forest plot</td><td colspan="5"> 

コメント：サブグループでの解析として、RCTP 5編を統合し、バリルチロシン摂取によるSBP低下に対する効果を検証した。平均値差[95%信頼区間]は-2.91[-4.80, -1.03]であり、有意な低下が観察された（p＝0.002）。各試験間の異質性は重要でない異質性（I^2＝1%）であった。</td></tr>
<tr><td>Funnel plot</td><td colspan="3"> 
</td><td colspan="2">コメント：
ファンネルプロットにより対称性の検討は、比較する研究が5編と少ないため、出版バイアスの評価に至らないと判断した。</td></tr>
<tr><td>その他の解析
□メタ回帰分析
□感度分析</td><td colspan="3"></td><td colspan="2">コメント：</td></tr>
</table>

DBP：拡張期血圧、RCTP：ランダム化並行群間比較試験、N：正常血圧者、High-N：正常高値血圧者、*：正常高値血圧者の範囲を超える参加者を含む、G1：Ⅰ度高血圧者　の略

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

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

別紙様式（Ⅴ）-16 【様式例　添付ファイル用】

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

商品名：血圧サポート

本SRのアウトカムが示しているのは、健常者が機能性関与成分のバリルチロシンを1日当たり400μg摂取することで血圧が高めの方の血圧を低下させる機能がみられたということである。

これらのことから、表示しようとする機能「本品にはバリルチロシンが含まれます。バリルチロシンは、血圧が高めの方の血圧を下げる機能が報告されています。」の科学的根拠を、本SRは支持している。

本SRにおける採用文献の参加者は、20～65歳で、健常者及びⅠ度高血圧者を対象としていた。また、採用文献10編とも日本で実施された試験であり、このうち欠損データのない7編のメタアナリシスにより、本SRのアウトカムである血圧低下機能の評価に対して、肯定的な結果を示した。また血圧が高めの方である正常高値血圧者に対しても肯定的な結果であった。このことより、血圧が高めの日本人成人に対して機能を発揮すると考える。

本SRにおける採用文献の介入食品と最終製品の同等性については、以下のように考察した。バリルチロシンは、バリンとチロシンが結合した単一のジペプチドで、イワシの筋肉たんぱく質を加水分解することにより得られるイワシ由来のペプチドに多く含まれる。採用文献の介入食品も、イワシのたんぱく質を酵素で分解して得られたイワシ由来のペプチドをバリルチロシンの摂取源として使用していた。最終製品においても、イワシのたんぱく質を酵素で分解し、抽出、精製されたイワシ由来のバリルチロシンを使用している。このことから、定性的同等性は、担保されていると考えられる。また、本メタアナリシスのサブグループ解析より、1日当たりバリルチロシン400μgの摂取で血圧の低下が認められた。これは最終製品の1日目安量（バリルチロシン400μg/日）と同量である。このことから、定量的同等性は担保されていると考えられる。

最終製品の剤形は錠剤で、本SRの採用文献のうち、梶本修身ら,2003aの研究（採3）、梶本修身ら,2003bの研究（採6）の2編は、錠剤（タブレット）の剤形で摂取していた。また、最終製品の崩壊性も問題ないことが確認されている。そのため、摂取形態における同等性も担保されていると考える。

これらのことから、総合的に判断すると、最終製品「血圧サポート」の摂取対象者、摂取した機能性関与成分量、摂取方法への外挿性があると考える。

総括すると、バリルチロシン400μg/日を継続摂取することは安全であり、バリルチロシンには、血圧が高めの方の血圧を下げる機能を有する可能性が示唆された。ただし、本SRでは採用文献が10編に留まったことなどから、今後の研究に注視することが必要と考える。バリルチロシンに関する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伝える努力を継続していく予定である。

以上より、本SRや作用機序、Totality of Evidenceの観点から、バリルチロシンには、血圧が高めの方の血圧を下げる機能があると考えられた。

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