

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:**機能性関与成分納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取による血圧の低下機能に関する研究レビュー

**商品名:** ナットウキナーゼさらさら粒

**機能性関与成分名:** 納豆菌由来ナットウキナーゼ

**表示しようとする機能性:**本品には納豆菌由来ナットウキナーゼが含まれます。納豆菌由来ナットウキナーゼは、血流（末梢）を改善することで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。血圧が高めの方に適した食品です。

**作成日:**2020年6月1日

**届出者名:** 小林製薬株式会社

### 抄録

#### 【目的】

本研究の目的は、**P:** 血圧が高めの者（正常高値血圧者またはI度高血圧者）が、**I:** 納豆菌由来ナットウキナーゼ含有食品（食品形態は問わない）を経口摂取することにより、**C:** プラセボ（配合内容は問わない）の経口摂取と比較して、**O:** 血圧の低下機能がみられるか、評価することである。

#### 【方法】

本研究のデザインは、定性的研究レビューであり、4つの電子データベースおよびハンドサーチを使用し、納豆菌由来ナットウキナーゼを用いて血圧の低下機能について調査したランダム化比較試験（**RCT**）を収集した。評価項目「収縮期血圧」「拡張期血圧」について、納豆菌由来ナットウキナーゼ摂取群と対照群（プラセボ摂取群）のデータについて調査・評価を行った。

#### 【結果】

2報の**RCT**論文が抽出され、納豆菌由来ナットウキナーゼ摂取群が評価項目（「収縮期血圧」「拡張期血圧」）において血圧の低下を促進する方向で、プラセボ摂取群と比較して有意な結果を示していることが確認された。

### 【結論】

納豆菌由来ナットウキナーゼには、血圧が高めの者の血圧を低下する機能があると判断した。

### はじめに

#### 論拠

現在、日本において生活習慣病の増加が問題となっているが、その中でも高血圧の患者数は1,000万人を超えており<sup>1)</sup>、今後高齢化が進むことで、さらなる高血圧患者の増加が懸念されている。また、高血圧は脳血管障害や虚血性心疾患、腎疾患や網膜症などのリスクファクターとしても挙げられており、高血圧にならないよう生活習慣を改善することが重要視されている。

高血圧の予防には、塩分制限やカロリー制限などの食生活の改善が重要であるが、健康な血圧を維持するため、血圧の低下機能を有する機能性食品の開発が進められている。納豆菌由来ナットウキナーゼは複数のアミノ酸からなるセリンプロテアーゼであり、血小板凝集抑制作用があることが確認されており<sup>2)</sup>、血流改善効果の機能性も報告されている<sup>3,4)</sup>。納豆菌由来ナットウキナーゼは主にサプリメント（顆粒、カプセル状など）として製造販売されており、食品として摂取することで、血圧を低下させる機能があることが報告されている<sup>5,6,7)</sup>。

そこで今回、これらの背景を踏まえ、血圧が高めの者が納豆菌由来ナットウキナーゼを摂取することで、血圧の低下機能がみられるか、研究レビューを実施し検証することとした。

### 目的

本研究レビューの目的は、**P:** 血圧が高めの者（正常高値血圧者またはⅠ度高血圧者）が、**I:** 納豆菌由来ナットウキナーゼ含有食品（食品形態は問わない）を経口摂取することにより、**C:** プラセボ（配合内容は問わない）の経口摂取と比較して、**O:** 血圧の低下機能がみられるか、評価を行うことである。

### 方法

#### プロトコールと登録

本研究レビューの実施にあたり、レビュープロトコールを作成した。なお、レビュープロトコールの登録は行っていない。

## 適格基準

### 対象食品

本研究レビューを行うにあたり、関与成分として納豆菌由来ナットウキナーゼを含有する食品を使用している論文を対象とした。食品の形状については問わないこととした。上記を踏まえ、介入群に納豆菌由来ナットウキナーゼを含有した食品を使用している臨床試験を対象として、調査を行うこととした。

### 対象者

調査論文の対象者は、想定される利用者と同様とすることが望ましい。機能性表示食品として使用する場合には疾病に罹患していない者が対象となる。ただし、特定保健用食品の「血压関係」における対象被験者として血压値が正常高値血压者またはI度高血压者が対象となっていることから、I度高血压者を含む研究についても対象として取り扱うこととした<sup>8)</sup>。また、未成年者や妊産婦等については除外する必要がある。これらを考慮して、以下のとおり適格基準と除外基準を設けることとした。

#### 【適格基準】

- ・ 疾病に罹患していない成人（ただし、I度高血压者は対象として取り扱う）
- ・ 性別：問わない
- ・ 臨床試験の内容を十分に理解し、文書による同意を受けている者

#### 【除外基準】

- ・ 妊娠しているもしくは授乳中の女性
- ・ 明らかなバイアスが認められる場合や研究の信頼性に欠ける試験実施体制など、データ公正を図るうえで、何らかの問題があると判断される者

## 評価項目

今回の調査では、血压の低下機能を確認するための評価項目（アウトカム）として「収縮期血压」「拡張期血压」を用いることとした。血压の測定では、通常「収縮期血压」および「拡張期血压」を測定しており、それぞれに基準値が設けられている。なお、特定保健用食品の申請において“血压関係”の試験方法として「外来血压」が評価指標として定められており<sup>8)</sup>、「外来血压」にて血压を測定している研究を採用することとした。原則として、調査期間中に試験食品を摂取しており、「収縮期血压」「拡張期血压」に関する評価が確認出来る文献を対象とし、上記項目に関する評価が確認出来ない文献は除外することとした。

## 試験デザイン

対象とする試験としては、以下の試験デザインによる臨床試験を対象とする。

- ・ ランダム化比較試験を行っている

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

- ・ 試験結果に対して、統計学的解析による有意差検定が行われている
- ・ 介入群として納豆菌由来ナットウキナーゼを含有した食品を使用している
- ・ 機能性関与成分として納豆菌由来ナットウキナーゼ以外の機能性成分を配合した食品を使用している研究については対象外とする
- ・ 比較対照群としてプラセボが使用されている(配合内容は問わない)
- ・ 原著論文のみを対象とする。原著論文の試験結果を引用した論文、解説論文などは採択しない

### 情報源

文献検索のデータベースとしては、海外については PubMed、The Cochrane Library を使用し、国内のデータ検索としては医中誌 Web および JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus + JST7580) およびハンドサーチを使用し、国内外の関連論文を網羅的に収集することとした。未報告研究に関しては、University Hospital Medical Information Network-Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) を用いて、調査することとした。

### 検索

検索に用いるキーワードとして、英語論文では、機能性関与成分に関連する語句“nattokinase”に加えて、血圧に関するキーワード“blood pressure”、作用機序に関するキーワード“blood flow”等と組み合わせて検索を実施した。日本語の論文検索においては、“ナットウキナーゼ”“納豆菌”“血圧”“血圧低下作用”等をキーワードとして検索することとした。対象期間は各データベース上の全期間とした。各データベースの最終検索日および詳細な検索式については、別紙様式（V）-5 に記載した。未報告研究におけるキーワードとして、UMIN-CTR では自由記載語に“納豆菌”および“ナットウキナーゼ”の語句を用いることとした。

### 研究の選択、データの収集プロセス、データ項目

#### 1. 書誌情報、アブストラクトを用いた1次スクリーニング

重複した論文を除き、アブストラクトを用いた1次スクリーニングでは、*in vitro* 試験に関する論文、原著論文ではない解説・総説論文や学会抄録などの会議録を除外した。なお、書誌情報、アブストラクトに記載された情報のみで適格性が判断出来ない場合には、原著論文を確認することとした。

#### 2. 本文を用いた2次スクリーニング

書誌情報、アブストラクトでは判断出来ない論文について、本文情報を用いてスクリ

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

ーニングを行った。採択基準を満たさない論文について除外し、採択された論文を用いてデータの評価を実施した。

2名のレビューワーがそれぞれ独立してスクリーニングを行い、スクリーニング結果に相違点・疑問点があった場合には両者の間で協議のうえ、採用論文を決定した。また、研究データの項目としては、別紙様式（V）-7に記載された全項目について抽出を行った。

### 個別の研究のバイアスリスク、全研究のバイアスリスク

1次スクリーニングおよび2次スクリーニングにより採択された論文について、以下の6つの項目において研究の質を評価した。

- ① 選択バイアス（ランダム化、割り付けの隠蔽）
- ② 盲検性バイアス（参加者、アウトカム評価者）
- ③ 症例減少バイアス（ITT/FAS/PPS、不完全アウトカムデータ）
- ④ 選択的アウトカム報告
- ⑤ その他のバイアス
- ⑥ 非直接性

なお、各項目については、“高（-2）”，“中程度/ 疑い（-1）”，“低（0）”の3段階で評価した。評価結果については、別紙様式（V）-11aにそれぞれ記載した。

また、全研究のバイアスリスクについては、以下の5項目において評価した。

- ① バイアスリスク
- ② 非直接性
- ③ 不精確
- ④ 非一貫性
- ⑤ その他（出版バイアスなど）

なお、評価項目の「収縮期血圧」「拡張期血圧」において、“高（-2）”，“中/ 疑い（-1）”，“低（0）”の3段階で評価した。評価結果については、別紙様式（V）-13aにそれぞれ記載した。

### 要約尺度

「収縮期血圧」「拡張期血圧」のアウトカムの要約尺度としては、平均値の差を用いた。

### 結果の統合、追加的解析

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

結果の統合については、研究毎の異質性が低く、定量分析（メタアナリシス）を実施するために十分な研究データが得られた場合に、Review Manager（Ver.5.3.5）を用いて解析を行うことを計画した。研究間のばらつき（Heterogeneity）については、Cochran Q test（カイ二乗検定）および I<sup>2</sup> 統計量（0% ≤ I<sup>2</sup> ≤ 100%）により求めることとした。また、他の研究からの外れ値などがみられた場合には、感度分析による追加的解析を行うことを予定した。

### 結果

#### 研究の選択

データベースの検索結果については別紙様式（V）-5 に、スクリーニングの過程（フローチャート）は別紙様式（V）-6 にそれぞれ記載し、2 報が採用論文となった。また、採用文献一覧および除外文献一覧については、別紙様式（V）-7 および別紙様式（V）-8 にそれぞれ記載した。

未報告研究については、UMIN-CTR において調査した結果（最終検索日：2019 年 8 月 31 日）、5 件（重複：3 件）の臨床試験が該当した。副鼻腔炎患者を対象とした試験、過剰摂取安全性試験、運動時の血液凝固に関する臨床試験が確認されたが、血圧が高めの者（正常高値血圧者または I 度高血圧者）を対象として血圧低下機能に関する評価を行っている臨床試験はなく、本調査に関連する研究は確認されなかった。

#### 研究の特性

抽出した研究の各データについては、別紙様式（V）-7 に記載した。採用論文は全て血圧が高めの者（正常高値血圧者または I 度高血圧者）を対象としており、対照群はプラセボを用いていた。採用論文 1 報（No.1 論文）はアメリカ合衆国にて実施されており、もう 1 報（No.2 論文）は韓国にて実施されていた。

#### 結果の統合、追加的解析

結果の統合については、採用された論文が 2 報とデータが少なかったため、メタアナリシスによる定量的な統合は実施しなかった。また、追加的な解析についても実施していない。

#### 研究内のバイアスリスク

各研究におけるバイアスリスク、非直接性の評価結果については、別紙様式（V）-11a に記載した。

## 個別の研究の結果

### 1. 収縮期血圧

採用された論文 2 報 (No.1,2 論文) において「収縮期血圧」が評価されており、正常高値血圧者または I 度高血圧者を被験者として、被験食品もしくはプラセボ食品を 8 週間摂取していた。1 報 (No.1 論文) においては、プラセボ群との有意差は確認されなかった。もう 1 報 (No.2 論文) においては、被験食品群の収縮期血圧がプラセボ群と比較して有意に低下していることが認められた ( $p<0.05$ )。

### 2. 拡張期血圧

採用された論文 2 報 (No.1,2 論文) において「拡張期血圧」が評価されており、正常高値血圧者または I 度高血圧者を被験者として、被験食品もしくはプラセボ食品を 8 週間摂取していた。1 報 (No.1 論文) においては被験食品群において摂取前後値で有意差がみられ ( $p<0.05$ )、さらにプラセボ群との有意差についても認められた ( $p<0.05$ )。もう 1 報 (No.2 論文) においては、プラセボ群との有意差が認められた ( $p<0.05$ )。

## 全研究のバイアスリスク、非直接性、非一貫性、その他 (出版バイアスなど)

アウトカムのバイアスリスク、非直接性、非一貫性および出版バイアスなどに関する評価については、別紙様式 (V) -13a に記載した。

バイアスリスクのまとめでは、症例減少バイアスとして、PPS 解析であり、脱落例がみられた研究が 2 報あったが、その他に研究結果に影響を与えるバイアスリスクはなく、各評価項目で「-1 (疑い)」と判断した。非直接性については、採用された論文において大きな問題は確認されず、各評価項目で「0 (低)」と判断した。

非一貫性については、「収縮期血圧」では 1 報でプラセボ群と比較して有意差が認められたが、もう 1 報においてはプラセボ群との有意差はみられなかったことから、「-1 (疑い)」と評価した。「拡張期血圧」においては、2 報ともにプラセボ群と比較して有意差がみられたことから、異質性は低いと考え、「0 (低)」と評価した。

非直接性については、研究結果に大きな影響を及ぼす因子ではなく、非直接性は「0 (低)」と判断した。

不精確、出版バイアスについては、メタアナリシスを実施していないため、バイアス自体を否定することはできないが、未報告研究は確認されず、その他研究結果に影響を与える要因も認められなかったことから、各評価項目で「0 (低)」と判断した。

## 安全性及び有害事象について

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

採用された2つの研究において、いずれも介入食品の摂取に起因する有害事象は認められず、納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取における安全性について問題なしと判断した。

### 考察

#### エビデンスの要約

本研究レビューにおいて、納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取における血圧の低下機能に関する評価項目として「収縮期血圧」「拡張期血圧」について調査した結果、血圧が高めの者（正常高値血圧者またはI度高血圧者）を対象とした研究が2報採用され、いずれの評価項目でも、1報以上でプラセボ摂取群と比較して納豆菌由来ナットウキナーゼ摂取群による有意差が認められ、納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取により血圧の低下を促進する方向で有意な結果を示すこと確認された。

本研究の対象者としてI度高血圧者が含まれているが、機能性表示食品の対象者は「疾病に罹患していない者」となるため、正常高値血圧者の者のみを対象として、層別解析を実施することとした。1報（No.1論文）では、正常高値血圧者において、「拡張期血圧」で被験食品群において摂取前後値で有意差がみられ（ $p<0.05$ ）、さらにプラセボ群との有意差についても認められた（ $p<0.05$ ）。もう1報（No.2論文）においても、「収縮期血圧」においてプラセボ群と比較して有意差が認められた（ $p<0.05$ ）。これらの結果より、正常高値血圧者のみを対象とした場合においても「収縮期血圧」「拡張期血圧」ともに肯定的な結果が得られ、血圧低下機能に関する科学的根拠があると判断した。

本研究における納豆菌由来ナットウキナーゼの1日あたりの摂取量は3.97mg(2,000FU)であり、3.97mg(2,000FU)にて「収縮期血圧」「拡張期血圧」で有意差がみられる結果となった。上記を踏まえ、納豆菌由来ナットウキナーゼを1日あたり3.97mg(2,000FU)摂取することによって血圧低下機能が期待できるものと判断した。

本研究レビューの採用論文は納豆菌由来ナットウキナーゼを機能性関与成分として考察している。納豆菌由来ナットウキナーゼは固有構造を有しており、本研究で採用された論文2報（No.1,2論文）では、本品に含まれる機能性関与成分「納豆菌由来ナットウキナーゼ」と同様に、株式会社日本生物科学研究所により製造販売された「納豆菌由来ナットウキナーゼ」が使用されている。採用論文2報の被験食品および本製品に使用している「納豆菌由来ナットウキナーゼ」原料は同等の規格にて製造されていることを株式会社日本生物科学研究所に確認しており、さらに、消化吸



## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

収に影響を与えるような加工処理は行っておらず、採用論文における成分と本品中の機能性関与成分の同等性に問題ないと判断した。

なお、高血圧の要因として、末梢血管抵抗の増加が関与しており、血液粘稠度の増加等により、末梢血管抵抗が増加することが高血圧の原因になると報告されている<sup>9)</sup>。末梢血管抵抗は末梢血流と逆相関しており、末梢血流が増えることで、末梢血管抵抗が低下することが報告されている<sup>10)</sup>。納豆菌由来ナットウキナーゼには血流改善作用が報告されており<sup>4)</sup>、健常者を対象としたヒト臨床試験において、プラセボ群と比較して納豆菌由来ナットウキナーゼ摂取群で末梢血流を改善させることが報告されている<sup>4)</sup>。これらより、納豆菌由来ナットウキナーゼが末梢血流を改善することで、血圧を低下させることが示唆される。

本研究レビューの結果より、機能性関与成分納豆菌由来ナットウキナーゼを1日あたりの摂取目安量 3.97mg(2,000FU)摂取することによって、表示しようとする機能性「本品には納豆菌由来ナットウキナーゼが含まれます。納豆菌由来ナットウキナーゼは、血流（末梢）を改善することで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。血圧が高めの方に適した食品です。」を裏付ける根拠になると判断した。

### 限界

本研究レビューにおける結果の限界・問題点としては、定性的レビューのみ実施しており、メタアナリシスによる検証がされていない。これにより「非一貫性」や「出版バイアス」に関する基準が明確となっていないこと、また英語および日本語のみを検索のキーワードとしたため、他の言語で書かれている文献が調査されていないことが挙げられる。

### 結論

納豆菌由来ナットウキナーゼを1日あたりの摂取目安量 3.97mg(2,000FU)摂取することによって、血圧が高めの者の血圧を低下する機能があることが結論づけられた。

### スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューは、株式会社日本生物科学研究所が株式会社薬事法マーケティング事務所に依頼し、実施した。なお、調査にあたり必要な情報について、株式会社日本生物科学研究所より入手した。

### 各レビューワーの役割

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

レビューワーA

検索、1次スクリーニング、2次スクリーニング、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価、本文執筆

レビューワーB

検索、1次スクリーニング、2次スクリーニング、各研究の質の評価、エビデンス総体の評価

### PRISMA 声明チェックリスト（2009年）の準拠

おおむね準拠している

### 参考文献

別紙様式（V）-10 に記載

## 別紙様式(V)-5

## データベース検索結果

|     |               |
|-----|---------------|
| 商品名 | ナットウキナーゼさらさら粒 |
|-----|---------------|

|                |                                            |
|----------------|--------------------------------------------|
| タイトル           | 機能性関与成分納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取による血圧低下機能に関する研究レビュー |
| リサーチ<br>クエスチョン | 納豆菌由来ナットウキナーゼを摂取することにより、血圧を下げる機能がみられるか     |

|        |           |
|--------|-----------|
| データベース | PubMed    |
| 最終検索日  | 2019/8/31 |
| 検索者    | レビューワーA、B |

| # | 検索式                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 文献数       |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | "nattokinase"[Supplementary Concept] OR "nattokinase"[All Fields]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 150       |
| 2 | "blood pressure"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR "blood pressure determination"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] AND "determination"[All Fields]) OR "blood pressure determination"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "blood pressure"[All Fields] OR "arterial pressure"[MeSH Terms] OR ("arterial"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "arterial pressure"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) | 600,042   |
| 3 | ("blood"[Subheading] OR "blood"[All Fields] OR "blood"[MeSH Terms]) AND flow[All Fields]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 390,268   |
| 4 | "blood circulation"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "circulation"[All Fields]) OR "blood circulation"[All Fields]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 320,899   |
| 5 | #2 OR #3 OR #4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1,044,760 |
| 6 | #1 AND #5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10        |

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)-5

## データベース検索結果

|     |               |
|-----|---------------|
| 商品名 | ナットウキナーゼさらさら粒 |
|-----|---------------|

|                |                                            |
|----------------|--------------------------------------------|
| タイトル           | 機能性関与成分納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取による血圧低下機能に関する研究レビュー |
| リサーチ<br>クエスチョン | 納豆菌由来ナットウキナーゼを摂取することにより、血圧を下げる機能がみられるか     |

|        |                      |
|--------|----------------------|
| データベース | The Cochrane Library |
| 最終検索日  | 2019/8/31            |
| 検索者    | レビューワーA、B            |

| # | 検索式               | 文献数     |
|---|-------------------|---------|
| 1 | nattokinase       | 23      |
| 2 | blood pressure    | 98,084  |
| 3 | blood flow        | 31,656  |
| 4 | blood circulation | 13,424  |
| 5 | #2 OR #3 OR #4    | 123,143 |
| 6 | #1 AND #5         | 8       |

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)-5

## データベース検索結果

|     |               |
|-----|---------------|
| 商品名 | ナットウキナーゼさらさら粒 |
|-----|---------------|

|                |                                            |
|----------------|--------------------------------------------|
| タイトル           | 機能性関与成分納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取による血圧低下機能に関する研究レビュー |
| リサーチ<br>クエスチョン | 納豆菌由来ナットウキナーゼを摂取することにより、血圧を下げる機能がみられるか     |

|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| データベース | JDreamⅢ (JSTPlus+JST7580+JMEDPlus) |
| 最終検索日  | 2019/8/31                          |
| 検索者    | レビューワーA、B                          |

| # | 検索式                                                                                | 文献数     |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1 | "ナットウキナーゼ"/AL OR "Bacillus natto"/AL                                               | 300     |
| 2 | "納豆菌"/AL OR "nattokinase"/AL                                                       | 1,328   |
| 3 | "血圧"/AL OR "血圧値"/AL OR "血圧数値"/AL                                                   | 364,688 |
| 4 | "降圧作用"/AL OR "血圧低下作用"/AL OR "血圧降下作用"/AL OR "血圧降下効果"/AL OR "血圧降下機能"/AL OR "降圧効果"/AL | 27,060  |
| 5 | "血流"/AL OR "血液流"/AL OR "血液流動"/AL                                                   | 178,283 |
| 6 | #1 OR #2                                                                           | 1,525   |
| 7 | #3 OR #4 OR #5                                                                     | 523,021 |
| 8 | #6 AND #7                                                                          | 48      |

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)-5

## データベース検索結果

|     |               |
|-----|---------------|
| 商品名 | ナットウキナーゼさらさら粒 |
|-----|---------------|

|                |                                            |
|----------------|--------------------------------------------|
| タイトル           | 機能性関与成分納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取による血圧低下機能に関する研究レビュー |
| リサーチ<br>クエスチョン | 納豆菌由来ナットウキナーゼを摂取することにより、血圧を下げる機能がみられるか     |

|        |           |
|--------|-----------|
| データベース | 医中誌Web    |
| 最終検索日  | 2019/8/31 |
| 検索者    | レビューワーA、B |

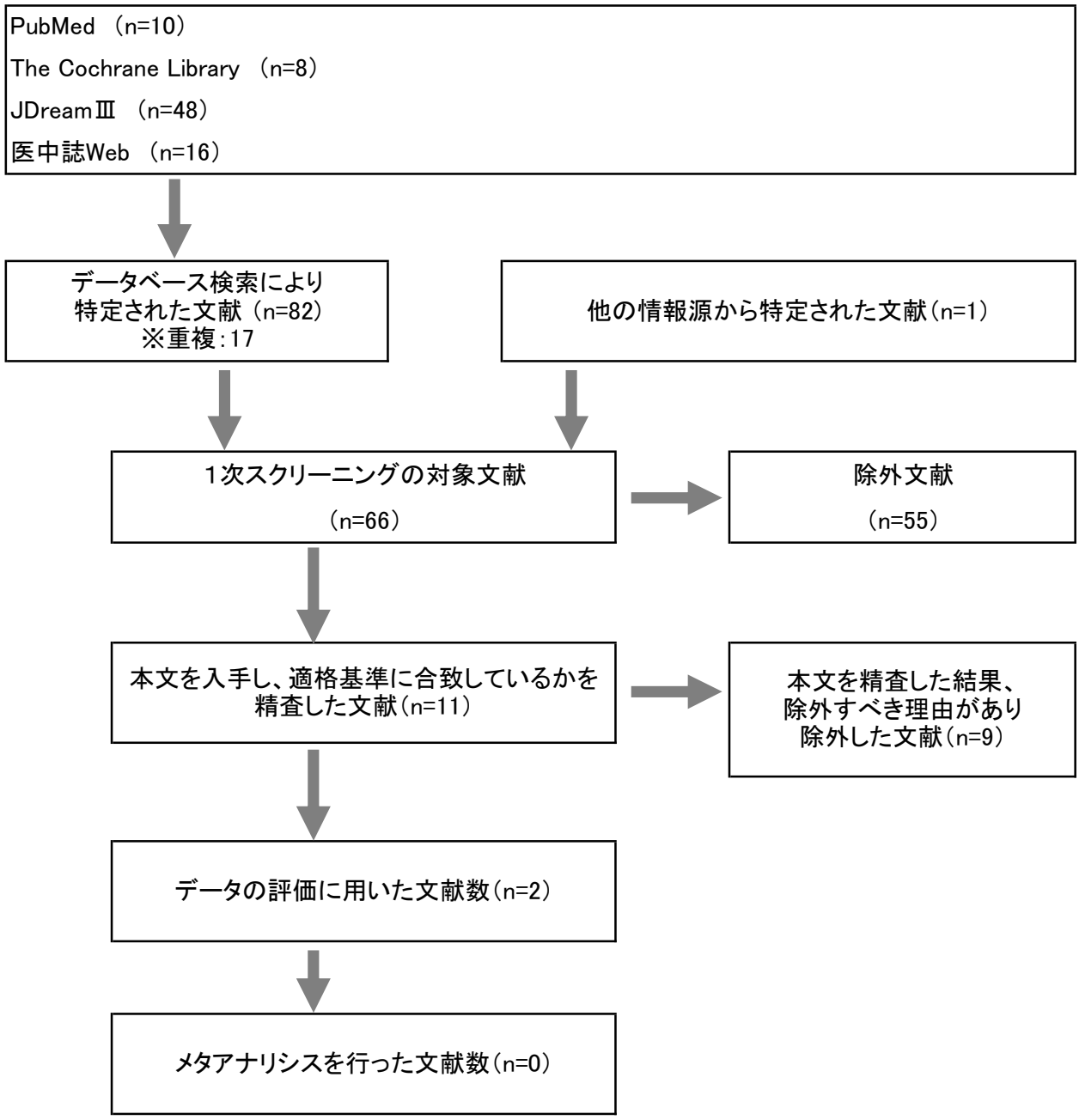
| # | 検索式                             | 文献数     |
|---|---------------------------------|---------|
| 1 | (Nattokinase/TH or ナットウキナーゼ/AL) | 69      |
| 2 | ("Bacillus natto"/TH or 納豆菌/AL) | 359     |
| 3 | (血圧/TH or 血圧/AL)                | 262,429 |
| 4 | 降圧/AL                           | 31,554  |
| 5 | (血液循環/TH or 血流/AL)              | 157,184 |
| 6 | #1 OR #2                        | 411     |
| 7 | #3 OR #4 OR #5                  | 409,985 |
| 8 | #6 AND #7                       | 16      |

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

## 【閲覧に当たっての注意】

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

商品名: ナットウキナーゼさらさら粒



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。

## 採用文献リスト

商品名： ナットウキナーゼさらさら粒

| No. | 著者名(海外の機関に属する者については、当該機関が存在する国名も記載する。) | 掲載雑誌                                         | タイトル                                                                                                                                | 研究デザイン                 | PICO又はPECO                                                                        | セッティング<br>(研究が実施された場所等。海外で行われた研究については、当該国名も記載する。) | 対象者特性                                                                    | 介入<br>(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<br>(プラセボ、何もしない等) | 解析方法<br>(ITT、FAS、PPS等) | 主要アウトカム     | 副次アウトカム | 有害事象 | 査読の有無 |
|-----|----------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------|---------|------|-------|
| 1   | Watanabe N et al.                      | 薬理と治療<br>47巻8号<br>Page.1317-1324(2019)       | Effect of nattokinase consumption on blood pressure -A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical study- | RCT(ランダム化二重盲検並行群間比較試験) | P:正常高値血圧者またはI度高血圧者<br>I:納豆菌由来ナットウキナーゼ配合カプセルの経口摂取<br>C:プラセボの経口摂取<br>O:血圧低下作用がみられるか | Sky Lakes Medical Center (アメリカ合衆国)                | 納豆菌由来ナットウキナーゼ摂取群: 53.7±10.5歳、プラセボ摂取群: 54.0±12.5歳、正常高値血圧者男女またはI度高血圧者男女79名 | 納豆菌由来ナットウキナーゼ配合カプセル 3.97mg(2,000FU)/day、8週間摂取 | プラセボの摂取・8週間         | PPS                    | 収縮期血圧、拡張期血圧 | -       | 無    | 有     |
| 2   | Kim JY et al. (韓国)                     | Hypertens Res. Aug; 31(8): Page.1583-8(2008) | Effects of nattokinase on blood pressure: a randomized, controlled trial.                                                           | RCT(ランダム化二重盲検並行群間比較試験) | P:正常高値血圧者またはI度高血圧者<br>I:納豆菌由来ナットウキナーゼ配合カプセルの経口摂取<br>C:プラセボの経口摂取<br>O:血圧低下作用がみられるか | Yonsei University (韓国)                            | 20~82歳の正常高値血圧者男女またはI度高血圧者男女86名                                           | 納豆菌由来ナットウキナーゼ配合カプセル 3.97mg(2,000FU)/day、8週間摂取 | プラセボの摂取・8週間         | PPS                    | 収縮期血圧、拡張期血圧 | -       | 無    | 有     |

## 【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

## 除外文献リスト

商品名：ナットウキナーゼさらさら粒

| No. | 著者名               | 掲載雑誌                                                          | タイトル                                                                                                                                                                                                                                  | 除外理由                       |
|-----|-------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1   | Jensen GS et al.  | Integr Blood Press Control; 9: 95-104. eCollection 2016(2016) | Consumption of nattokinase is associated with reduced blood pressure and von Willebrand factor, a cardiovascular risk marker: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter North American clinical trial. | 被験者に患者を含む可能性があるため、除外とした。   |
| 2   | Hitosugi M et al. | Int J Gen Med; 8: Page41-6(2015)                              | Effects of Bacillus subtilis var. natto products on symptoms caused by blood flow disturbance in female patients with lifestyle diseases.                                                                                             | 患者を対象とした臨床試験であるため、除外とした。   |
| 3   | 渡邊 他.             | 薬理と治療 46巻10号 Page1739-1748(2018)                              | 健康成人に対するナチュラルスーパーキナーゼII(ナットウキナーゼ含有食品)の末梢血流改善効果 プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー比較試験.                                                                                                                                                            | 血圧低下機能に関する臨床試験でないため、除外とした。 |
| 4   | 高垣 他.             | アンチエイジング医学 14巻1号 Page104-110(2018)                            | 健康成人におけるナットウキナーゼ含有食品過剰摂取時の安全性.                                                                                                                                                                                                        | 血圧低下機能に関する臨床試験でないため、除外とした。 |
| 5   | 中島 他.             | 臨床と研究 85巻1号 Page141-147(2008)                                 | 納豆菌配合整腸薬「ザ・ガードコーワ整腸錠」の熟年男女の便通と腸内細菌叢に及ぼす影響と安全性試験.                                                                                                                                                                                      | 血圧低下機能に関する臨床試験でないため、除外とした。 |
| 6   | 井内 他.             | FOOD Style 2110巻8号 Page78-90(2006)                            | ナチュラルスーパーキナーゼII(NSK II)摂取時の血流促進改善作用.                                                                                                                                                                                                  | 原著論文でないため、除外とした。           |
| 7   | Sunagawa Y et al. | Biol Pharm Bull; 41(4): 504-509(2018)                         | Effects of Products Containing Bacillus subtilis var. natto on Healthy Subjects with Neck and Shoulder Stiffness, a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Crossover Study.                                                     | 血圧低下機能に関する臨床試験でないため、除外とした。 |
| 8   | 大村 他.             | 日本バイオレオロジー学会誌 18巻1号 Page44-51(2004)                           | ナットウ菌由来タンパク質のヒト血液凝固線溶系におよぼす影響について                                                                                                                                                                                                     | 血圧低下機能に関する臨床試験でないため、除外とした。 |
| 9   | 鈴木 他.             | 生物試料分析 25巻4号 Page333-338(2002)                                | ナットウキナーゼ抽出物の服用による血液流動性の影響                                                                                                                                                                                                             | 血圧低下機能に関する臨床試験でないため、除外とした。 |

## 【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)-10 【様式例 添付ファイル用】

参考文献リスト

商品名： ナットウキナーゼさらさら粒

| No. | 著者名、タイトル、掲載雑誌等                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | 厚生労働省.<br>平成26年患者調査の概況                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2   | 高岡 晋作: ナットウキナーゼの機能性と市場動向.<br>FOOD Style 21 17巻2号 Page71-73(2013)                                                                                                                                                                                                                                              |
| 3   | 須見 洋行, 内藤 佐和, 矢田貝 智恵子, 大杉 忠則, 吉田 悦男, 柳沢 泰任, 丸山 眞杉: ナットウキナーゼによる血流改善作用と冷え症への可能性.<br>FOOD Style 21 16巻11号 Page62-64(2012)                                                                                                                                                                                        |
| 4   | 渡邊 他.<br>健常成人に対するナチュラルスーパーキナーゼII(ナットウキナーゼ含有食品)の末梢血流改善効果 プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー比較試験.<br>薬理と治療 46巻10号 Page1739-1748(2018)                                                                                                                                                                                       |
| 5   | Jensen GS et al.<br>Consumption of nattokinase is associated with reduced blood pressure and von Willebrand factor, a cardiovascular risk marker: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter North American clinical trial.<br>Integr Blood Press Control; 9: Page95-104 (2016) |
| 6   | Kim JY et al.<br>Effects of nattokinase on blood pressure: a randomized, controlled trial.<br>Hypertens Res. Aug; 31(8): Page1583-8(2008)                                                                                                                                                                     |
| 7   | Watanabe N et al.<br>Effect of nattokinase consumption on blood pressure<br>—A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical study—<br>薬理と治療 47巻8号Page.1317-1324(2019)                                                                                                                |
| 8   | 消費者庁.<br>特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 9   | Dart AM et al.<br>Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance.<br>J Am Coll Cardiol; 37(4): 975-84(2001)                                                                                                                                                                                     |
| 10  | Kura N et al.<br>New finger-occlusion plethysmograph for estimating peripheral blood flow and vascular resistance.<br>Circ J; 72(8): 1329-35(2008)                                                                                                                                                            |

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【閲覧に当たっての注意】

本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる

可能性があるので注意すること。

|    |                           |
|----|---------------------------|
| 対象 | 血圧が高めの者(正常高値血圧者またはI度高血圧者) |
| 介入 | 納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取          |
| 対照 | プラセボの摂取                   |

\*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

|       |       |
|-------|-------|
| アウトカム | 収縮期血圧 |
|-------|-------|

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                               |                                       |          |                                       |                                       |          | 介入群 vs 対照群 平均差         | p値                       | コメント                                                  |
|-------|--------|----------|---------|----------|----------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----|-------|----|----|-------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|
|       |        | ①選択バイアス  |         | ②盲検性バイアス | ③盲検性バイアス | ④症例減少バイアス   |             | ⑤選択的アウトカム報告 | ⑥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)                              | 対照群 (後値) | p値                                    | 介入群 (前値)                              | 介入群 (後値) |                        |                          |                                                       |
| 研究コード | 研究デザイン | ランダム化    | 割り付けの隠蔽 | 参加者      | アウトカム評価者 | ITT、FAS、PPS | 不完全アウトカムデータ |             |           |     |       |    |    |       |                           |                                       |                                       |          |                                       |                                       |          |                        |                          |                                                       |
| 1     | RCT    | 0        | 0       | 0        | 0        | -1          | -1          | 0           | 0         | -1  | 0     | 0  | 0  | 0     | 収縮期血圧値(mmHg) (平均値 ± 標準誤差) | 142.26 ± 1.42 (※正常高値血圧者135.15 ± 0.86) | 142.10 ± 2.43 (※正常高値血圧者140.78 ± 3.66) | -        | 141.76 ± 1.13 (※正常高値血圧者135.20 ± 0.78) | 138.94 ± 2.06 (※正常高値血圧者133.88 ± 2.65) | -        | -3.16 (※正常高値血圧者 -6.90) | p>0.05 (※正常高値血圧者 p>0.05) | プラセボ群と比較して、有意差なし<br>※正常高値血圧者における層別解析で、プラセボ群と比較して有意差なし |
| 2     | RCT    | 0        | 0       | 0        | 0        | -1          | -1          | 0           | 0         | -1  | 0     | 0  | 0  | 0     | 収縮期血圧値(mmHg) (平均値 ± 標準誤差) | 143.6 ± 1.56 (※正常高値血圧者 データ記載なし)       | 135.9 ± 2.02 (※正常高値血圧者 データ記載なし)       | -        | 145.0 ± 1.79 (※正常高値血圧者 データ記載なし)       | 131.8 ± 1.62 (※正常高値血圧者 データ記載なし)       | -        | -4.1                   | p<0.05 (※正常高値血圧者 p<0.05) | プラセボ群と比較して、有意差あり<br>※正常高値血圧者における層別解析でプラセボ群と比較して有意差あり  |

コメント(該当するセルに記入)

|   |  |  |  |  |  |       |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|-------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 1 |  |  |  |  |  | PPS解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  | PPS解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【閲覧に当たっての注意】

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

|    |                           |
|----|---------------------------|
| 対象 | 血圧が高めの者(正常高値血圧者またはI度高血圧者) |
| 介入 | 納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取          |
| 対照 | プラセボの摂取                   |

\*各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる。

|       |       |
|-------|-------|
| アウトカム | 拡張期血圧 |
|-------|-------|

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                                |                                        |    |                                        |                                        | 介入群 vs 対照群 平均差 | p値                      | コメント                       |                                                                    |
|-------|----------|-------|----------|----------|-----------|-------------|-------------|-----------|-----|----|-------|----|-------|-----|--------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------|-------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|       | ①選択バイアス  |       | ②盲検性バイアス | ③盲検性バイアス | ④症例減少バイアス |             | ⑤選択的アウトカム報告 | ⑥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)                                |                                        | p値 | 介入群(前値)                                |                                        |                |                         |                            | p値                                                                 |
| 研究コード | 研究デザイン   | ランダム化 | 割り付けの隠蔽  | 参加者      | アウトカム評価者  | ITT、FAS、PPS |             |           |     |    |       |    |       |     |                          | 不完全アウトカムデータ                            | 対象                                     |    | 介入                                     | 対照                                     | アウトカム          | まとめ                     | 効果指標                       |                                                                    |
| 1     | RCT      | 0     | 0        | 0        | 0         | -1          | -1          | 0         | 0   | -1 | 0     | 0  | 0     | 0   | 拡張期血圧値(mmHg)(平均値 ± 標準誤差) | 85.69 ± 1.42<br>(※正常高値血圧者80.78 ± 2.75) | 86.69 ± 1.64<br>(※正常高値血圧者84.56 ± 3.02) | -  | 85.42 ± 1.24<br>(※正常高値血圧者81.35 ± 1.52) | 82.69 ± 1.68<br>(※正常高値血圧者78.53 ± 1.70) | p<0.01         | -4.0<br>(※正常高値血圧者-6.03) | p<0.05<br>(※正常高値血圧者p<0.05) | プラセボ群と比較して有意差あり、前後値で比較して有意差あり<br>※正常高値血圧者における層別解析で、プラセボ群と比較して有意差あり |
| 2     | RCT      | 0     | 0        | 0        | 0         | -1          | -1          | 0         | 0   | -1 | 0     | 0  | 0     | 0   | 拡張期血圧値(mmHg)(平均値 ± 標準誤差) | 94.0 ± 1.29<br>(※正常高値血圧者データ記載なし)       | 91.2 ± 1.54<br>(※正常高値血圧者データ記載なし)       | -  | 94.7 ± 1.24<br>(※正常高値血圧者データ記載なし)       | 89.0 ± 1.14<br>(※正常高値血圧者データ記載なし)       | -              | -2.2                    | p<0.05<br>(※正常高値血圧者p>0.05) | プラセボ群と比較して有意差あり<br>※正常高値血圧者における層別解析でプラセボ群と比較して有意差なし                |

コメント(該当するセルに記入)

|   |  |  |  |  |  |       |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|-------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 1 |  |  |  |  |  | PPS解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  | PPS解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【閲覧に当たっての注意】

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

エビデンス総体の質評価シート

商品名: ナットウキナーゼさらさら粒

|    |                           |
|----|---------------------------|
| 対象 | 血圧が高めの者(正常高値血圧者またはI度高血圧者) |
| 介入 | 納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取          |
| 対照 | プラセボの摂取                   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各項目は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

| エビデンス総体 |            |          |       |      |       |                |             | 各群の前後の値 |         |         |        |         |         |        | 介入群 vs 対照群 平均差 | エビデンスの強さ | コメント                                                           |
|---------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|--------|----------------|----------|----------------------------------------------------------------|
| アウトカム   | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非直接性* | 不精確* | 非一貫性* | その他(出版バイアスなど*) | 上昇要因(観察研究*) | 効果指標    | 対照群(前値) | 対照群(後値) | 対照群平均差 | 介入群(前値) | 介入群(後値) | 介入群平均差 |                |          |                                                                |
| 収縮期血圧   | RCT/2      | -1       | 0     | 0    | -1    | 0              | -           | NA      | NA      | NA      | NA     | NA      | NA      | NA     | NA             | B        | 1つの研究でプラセボ群と比較して有意差あり<br>※正常高値血圧者のみの層別解析で1つの研究でプラセボ群と比較して有意差あり |
| 拡張期血圧   | RCT/2      | -1       | 0     | 0    | 0     | 0              | -           | NA      | NA      | NA      | NA     | NA      | NA      | NA     | NA             | A        | 2つの研究でプラセボ群と比較して有意差あり<br>※正常高値血圧者のみの層別解析で1つの研究でプラセボ群と比較して有意差あり |

コメント(該当するセルに記入)

|       |  |  |  |  |                 |  |  |            |            |            |            |            |            |            |            |  |  |
|-------|--|--|--|--|-----------------|--|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--|--|
| 収縮期血圧 |  |  |  |  | 1報でプラセボ群との有意差あり |  |  | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず |  |  |
| 拡張期血圧 |  |  |  |  |                 |  |  | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず | 定量的統合は実施せず |  |  |

【閲覧に当たっての注意】

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

## 別紙様式(V)-14 【様式例 添付ファイル用】

## サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名: ナットウキナーゼさらさら粒

|                |                                        |
|----------------|----------------------------------------|
| リサーチ<br>クエスチョン | 納豆菌由来ナットウキナーゼを摂取することにより、血圧を下げる機能がみられるか |
| P              | 血圧が高めの者(正常高値血圧者またはI度高血圧者)              |
| I(E)           | 納豆菌由来ナットウキナーゼの摂取                       |
| C              | プラセボの摂取                                |

|                 |                                                                                                                                         |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O1              | 収縮期血圧が低下するか                                                                                                                             |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 症例減少バイアスとして、PPS解析であり、脱落例がみられた研究が2報あったが、その他に研究結果に影響を及ぼす因子はみられず、バイアスリスクは「-1(疑い)」と判断した。                                                    |
| 非直接性の<br>まとめ    | 研究結果に影響を及ぼす因子はみられず、非直接性は「0(低)」と判断した。                                                                                                    |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 非一貫性については、1報でプラセボ群と比較して有意差が認められたが、もう1報においては、プラセボ群との有意差はみられなかったことから、「-1(疑い)」と評価した。その他バイアス(出版バイアスなど)については、研究結果に影響を及ぼす因子はみられず、「0(低)」と判断した。 |
| コメント            | バイアスリスク、非一貫性が「疑い」であるものの、評価に大きく影響を及ぼすものではなく、1つの研究でプラセボと比較して有意差が認められたことから「収縮期血圧」について、納豆菌由来ナットウキナーゼの介入は有効であり、エビデンスレベルは「中」と判断した。            |

|                 |                                                                                                                    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O2              | 拡張期血圧が低下するか                                                                                                        |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 症例減少バイアスとして、PPS解析であり、脱落例がみられた研究が2報あったが、その他に研究結果に影響を及ぼす因子はみられず、バイアスリスクは「-1(疑い)」と判断した。                               |
| 非直接性の<br>まとめ    | 研究結果に影響を及ぼす因子はみられず、非直接性は「0(低)」と判断した。                                                                               |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 非一貫性については、2報ともにプラセボ群と比較して有意差がみられたことから、異質性は低いと考え、「0(低)」と評価した。その他バイアス(出版バイアスなど)については、研究結果に影響を及ぼす因子はみられず、「0(低)」と判断した。 |

|      |                                                                                                                         |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| コメント | バイアスリスクが「疑い」であるものの、評価に大きく影響を及ぼすものではなく、2つの研究でプラセボと比較して有意差が認められたことから「拡張期血圧」について、納豆菌由来ナットウキナーゼの介入は有効であり、エビデンスレベルは「強」と判断した。 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

**【閲覧に当たっての注意】**

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



商品名: ナットウキナーゼさらさら粒

1) 食品性状

納豆菌由来ナットウキナーゼは、複数のアミノ酸からなるセリンプロテアーゼであり、主にサプリメント(顆粒、カプセル状など)として製造販売されている。今回のシステマティックレビューでは、食品性状における除外項目は設けず、複数の食品形態を含むよう設定した。採用論文においては、サプリメント形状における臨床試験が採用されたが、本品と同一のカプセル形状であり、ナットウキナーゼの機能性に影響はみられないと考える。なお、本研究で採用された論文2報(No.1,2論文)では、当該製品に含まれる機能性関与成分「納豆菌由来ナットウキナーゼ」と同様に、株式会社日本生物科学研究所により製造販売された「納豆菌由来ナットウキナーゼ」が使用されている。採用論文2報の被験食品および本製品に使用している「納豆菌由来ナットウキナーゼ」原料は同等の規格にて製造されていることを株式会社日本生物科学研究所に確認しており、さらに、消化吸収に影響を与えるような加工処理は行っておらず、採用論文における成分と本製品中の機能性関与成分の同等性に問題ないと判断した。

2) 対象者

本研究における対象者は、血圧が高めの者(正常高値血圧者またはI度高血圧者)と設定した。なお、I度高血圧者は機能性表示食品の対象とはならない者(疾病に罹患している者)に該当するため、正常高値血圧者のみを対象として層別解析を行ったところ、1報(No.1論文)では、正常高値血圧者において、「拡張期血圧」で被験食品群において摂取前後値で有意差がみられ( $p < 0.05$ )、さらにプラセボ群との有意差についても認められた( $p < 0.05$ )。もう1報(No.2論文)においても、「収縮期血圧」においてプラセボ群と比較して有意差が認められた( $p < 0.05$ )。以上の結果について、採用論文2報(No.1,2論文)より確認されたことから、正常高値血圧者のみを対象とした場合においても「収縮期血圧」「拡張期血圧」ともに肯定的な結果が得られ、血圧低下機能が期待できるものと判断した。

また、本研究ではアメリカ人および韓国人が対象者となっているが、いずれの試験においても、一日摂取量は同一量であり、「納豆菌由来ナットウキナーゼ」において、人種間による体内動態の違いも報告されていないことから、人種差に関する影響はなく、外挿性について問題なしと判断した。

3) 1日あたりの摂取目安量

本研究における納豆菌由来ナットウキナーゼの1日あたりの摂取量は3.97mg(2,000FU)であり、3.97mg(2,000FU)にて「収縮期血圧」「拡張期血圧」での有意差がみられる結果となった。上記を踏まえ、納豆菌由来ナットウキナーゼを1日3.97mg(2,000FU)摂取することによって、血圧を低下する機能が期待できるものと判断した。

4) 研究レビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

今回の調査では、血圧低下機能を確認するために、評価項目(アウトカム)として「収縮期血圧」「拡張期血圧」と設定することとした。血圧の測定では、通常「収縮期血圧」および「拡張期血圧」を測定しており、それぞれに基準値が設けられている。また、特定保健用食品の申請において“血圧関係”の試験方法として「外来血圧」が評価指標として定められており<sup>8)</sup>、採用論文においても「外来血圧」にて測定していることから、血圧の低下機能を示す指標として適切であると判断した。

【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。