

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	「アミール」サプリメント
機能性関与成分名	「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)
表示しようとする機能性	本品は「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP) が含まれます。 「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP) には血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。

2. 科学的根拠

【臨床試験及び研究レビュー共通事項】

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

☐最終製品を用いた臨床試験

(研究計画の事前登録)

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

(臨床試験の実施方法)

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

(臨床試験の結果)

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

☐掲載雑誌は、著者等との間に利益相反による問題が否定できる。

☐最終製品に関する研究レビュー

☒機能性関与成分に関する研究レビュー

☒（サプリメント形状の加工食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験で肯定的な結果が得られている。

☐（その他加工食品及び生鮮食品の場合）摂取量を踏まえた臨床試験又は観察研究で肯定的な結果が得られている。

☒海外の文献データベースを用いた英語論文の検索のみではなく、国内の文献データベースを用いた日本語論文の検索も行っている。

☒（機能性関与成分に関する研究レビューの場合）当該研究レビューに係る成分と最終成分の同等性について考察されている。

☐（特定保健用食品の試験方法として記載された範囲内で軽症者等が含まれたデータを使用している場合）疾病に罹患していない者のデータのみを対象とした研究レビューも併せて実施し、その結果を、研究レビュー報告書及び別紙様式（I）に報告している。

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

☐当該論文を添付している。

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

☐PRISMA 声明（2009 年）に準拠した形式で記載されている。

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

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

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

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

☐各論文の質評価が記載されている^{注2}。

☐エビデンス総体の質評価が記載されている^{注2}。

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

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

研究レビューの方法や結果等について、

- ☒別紙様式（V）－4 を添付している。
- ☒データベース検索結果が記載されている^{注3}。
- ☒文献検索フローチャートが記載されている^{注3}。
- ☒文献検索リストが記載されている^{注3}。
- ☒任意の取組として、未報告研究リストが記載されている^{注3}。
- ☒参考文献リストが記載されている^{注3}。
- ☒各論文の質評価が記載されている^{注3}。
- ☒エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
- ☒全体サマリーが記載されている^{注3}。

- ☒各論文の質評価が記載されている^{注3}。
- ☒エビデンス総体の質評価が記載されている^{注3}。
- ☒研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価が記載されている^{注3}。

注1 食品表示基準の施行後1年を超えない日までに開始（参加者1例目の登録）された研究については、必須としない。

注2 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（添付の研究レビュー論文において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

注3 各種別紙様式又はその他の適切な様式を用いて記載（別紙様式（V）－4において、これらの様式と同等程度に詳しく整理されている場合は、記載を省略することができる。）

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

標題：

最終製品「『アミール』サプリメント」に含有される機能性関与成分「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）の血圧を健康に保つ機能性に関する日本人を対象としたランダム化比較試験に関するシステマティックレビュー

商品名：「アミール」サプリメント

機能性関与成分名：「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）

表示しようとする機能性： 本品は「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）が含まれます。「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）には血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。

作成日： 2015 年 9 月 30 日

届出者名： アサヒ飲料株式会社

抄 録

目的： 高血圧症に罹患していない日本人を対象に「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）を含む食品を摂取させたとき、これを含まない対照食品（プラセボ）と比較して血圧を有意に低く保つ機能を有するかどうかを検証し、この機能に関する用量、原料および食品のタイプの影響を調査することを目的とした。

方法： PRISMA 声明に準拠した。高血圧症に罹患していない日本人の血圧に対する「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）の効果を評価するため、日本の 2 件を含む 4 件の文献データベースを検索し、これを含む食品を 8 日以上摂取した単盲検以上のプラセボ対照ランダム化比較試験を選抜した。主要評価項目は収縮期血圧（SBP）の平均値差、副次評価項目は拡張期血圧（DBP）の平均値差とし、研究の質の評価には JADAD score、解析にはランダム効果モデル、出版バイアスの評価にはファンネルプロットを用いた。

結果： 10 試験（被験者総数 533 名）をメタ解析に供した結果、「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）の摂取は、高血圧症に罹患していない日本人被験者において、プラセボと比較して SBP の有意な低下[-3.42 mm Hg (95% CI, $-4.53 \sim -2.32$, $P < 0.0001$)]をもたらし、異質性や出版バイアスは確認されなかった。より小さいが有意な効果は、DBP でも確認された[-1.53 mm Hg (95% CI, $-2.64 \sim -0.43$, $P=0.007$)]。原料および食品のタイプは SBP の低下作用には影響せず、それらは有意かつ同程度であった。この作用は日常生活の摂取量に相当する 1 日 5mg 以下の試験でも有意であった。

結論： 「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）は、高血圧症に罹患していない日本人の血圧を有意に低く保つ機能を有し、用量は「『アミール』サプリメント」の 1 日摂取目安量 3.4mg（VPP 換算）を含む 5mg/日以下においても、また、原料および

食品のタイプの影響によらず効果を示した。

届出者注： 以下の説明（はじめに、方法、結果、考察、結論、参考文献、図表）は別紙様式 (V) -10 参考文献リスト No. 11 を和訳したものである。

はじめに

高血圧は健康状態の重要な決定要素であり、日本のようなアジアの国々を含む世界中の医療経済に影響を及ぼしていると考えられる (Nakamura ら, 2014)。高血圧は運動や適正体重の維持、健康食などを取り入れた生活習慣の評価により予防可能である (Chobanian ら, 2003)。また、乳タンパク質由来のペプチド、たとえばラクトリペプチドであるイソロイシン-プロリン-プロリン (IPP) とバリン-プロリン-プロリン (VPP) は、収縮期血圧 (SBP) を低下させることが、複数のランダム化比較試験とメタ解析により明らかになっている (Cicero ら, 2011; Pripp 2008; Xu ら, 2008)。IPP と VPP はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害ペプチドとして初めて単離および同定され (Nakamura ら, 1995a)、高血圧自然発症ラットへの経口投与で降圧作用を発揮したことから (Nakamura ら, 1995b; Masuda ら, 1996)、両ペプチドは ACE 阻害を通じて作用すると考えられている (Pina and Roque 2009)。しかし、血管拡張物質の生成 (Hirota ら, 2011; Yamaguchi ら, 2009) や交感神経活性への作用 (Usinger ら, 2010) のような他のメカニズムも関与する可能性がある。

今までのメタ解析では一貫して、IPP/VPP 摂取がプラセボと比較して SBP を降下させ、推定効果サイズが -4.8 mmHg (95% CI: $-6.0 \sim -3.7$) (Xu ら, 2008) または -3.73 mmHg (95% CI, $-6.70 \sim -1.76$) (Cicero ら, 2011) であることが示されてきた。しかしながら、効果サイズは試験間で異なり、ヨーロッパ (-1.17 mmHg) よりもアジア (-6.93 mmHg) の被験者で効果が強いため、少なくとも観察された異質性の一部は民族性によると考えられる (Cicero ら, 2011)。日本人を対象とした複数のランダム化比較試験が実施されたが、そのいくつかの結果は日本語のみで書かれた学術誌に掲載されており、主要な文献データベースに記載されていない。入手可能なメタ解析結果はそのような文献に関して検索していないため (Cicero ら, 2011; Pripp 2008; Xu ら, 2008)、日本人の被験者における効果サイズを評価するための十分なメタ解析が行われていない状況である。さらに、SBP に対する IPP/VPP の効果サイズにおけるいくつかの異質性も、被験者の血圧の状態によって説明されるかもしれない (高血圧に罹患した者と高血圧症に罹患していない者) (Cicero ら, 2013)、また、高血圧症に罹患していない日本人被験者の血圧に対する IPP/VPP の効果に特化して評価したメタ解析は行われていない。そのため、本メタ解析の目的は、高血圧症に罹患していない日本人被験者における IPP/VPP 摂取後の SBP の変化の大きさを評価し、この変化における IPP/VPP 摂取用量の影響と、IPP/VPP 原料のタイプ (酵素によるものまたは発酵によるもの) と食品のタイプ (飲料またはサプリメント) の影響を調査することであった。このメタ解析結果は、ラクトリペプチド IPP/VPP の摂取が、健康な日本の対象者において、正常な血圧を維持し、血圧をより良く管理するのに助けることに関して、有効であるかどうかを評価する際に有用である。

なお、本稿で述べたシステマティックレビューと同時に実施した別のシステマティックレビューでは、高血圧症に罹患していない被験者および高血圧症の被験者など、様々な血圧状態のアジアの被験者を対象に、IPP/VPP の血圧に対する効果を評価することを目的とした。このシステマティックレビューのプロトコルは、“ラクトトリペプチド イソロイシン-プロリン-プロリンとバリン-プロリン-プロリンのアジアの被験者の血圧に及ぼす影響：ランダム化比較試験のシステマティックレビューとメタ解析”というタイトルで PROSPERO 登録リストに掲載されており、登録番号は CRD42014014322 である。このシステマティックレビューとメタ解析の結果は近日雑誌に投稿する予定であるため、今回の報告書では述べていない。

方法

本調査は、システマティックレビューとメタアナリシスのための優先報告項目 (PRISMA) 声明の要件に従うものであり (Liberati ら, 2009)、PRISMA チェックリストは 補足情報として添付した。

データソースとデータ検索

4 つの文献データベース [MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)、Cochrane Central Register of Controlled Trials[比較対照試験のコクラン中央登録リスト] (<http://www.thecochranelibrary.com>)、J-STAGE (<https://www.jstage.jst.go.jp/browse>) と J Dream III (<http://jdream3.com>)] で 2014 年 10 月 1 日まで系統的に検索したが、その際にはラクトトリペプチド* または “乳ペプチド*” または (“Ile-Pro-Pro” と “Val-Pro-Pro”) または (“Isoleucyl-prolyl-proline” と “valyl-prolyl-proline”) または (“バリン-プロリン-プロリン” と “イソロイシン-プロリン-プロリン”) または (“IPP” と “VPP”) または “発酵乳” または “牛乳 発酵” または “酸乳” と (高血圧または “血圧”) というキーワードの組み合わせを用いた。J-STAGE と J Dream III は日本語で記載された文献のデータベースである。Medline と Cochrane データベースでの検索では “アジア系または日本または日本人” というキーワードも用いた。文献の言語に関しては制限を加えていない。さらに、他の適格な試験を見出すため、対象とした試験の引用文献リストを検索した。

試験の選択

A、B、C の博士号を有する 3 名の研究者が、検索された文献のタイトルとアブストラクトをすべて調査し、採用と除外の判断を行った。レビューワーの担当は次のとおりである： A、B が研究をデザインした (プロジェクトの考案、研究計画全体の作成、試験の管理)。A、C、D が文献の検索と試験の選択を行った。B と E がデータ抽出を行った。E は統計分析を行った。B がデータを分析した。A と B が報告書を作成した。アブストラクトに関連性がある場合には論文の全文を入手して調査を行い、見解が相反した際には話し合いで解決した。日本語の文献に関してはプロの翻訳者による英訳文を入手して利用した。調査対象とした試験は単盲検または二重盲検のランダム化比較試験であり、高血圧症に罹患していない (非高血圧、SBP<140 かつまたは DBP<90) 日本人被験者による 8 日間以上の IPP と VPP

の摂取を含み、ベースラインおよび他の一つ以上の時点で診察室における SBP を測定したものである。内容が重複している文献、レビュー、ヒト以外の試験、無作為化していない、単盲検または二重盲検でない、あるいはプラセボ対照を行っていない試験、診察室の SBP を測定していない試験、IPP+VPP による介入が報告されていない試験は、メタ解析の対象外とした。さらに、日本人以外の被験者や有病者、降圧剤処方を受けている高血圧患者を対象とした試験、IPP のみ、または、VPP のみを投与した試験、および IPP/VPP の投与期間が 8 日未満である試験も対象外とした。

データ抽出

データ収集前に定義済みのテンプレートを用意した。訓練を受けた統計学者と博士号取得者が抽出データを個別にチェックし、話し合いを通して見解の相違を解決した。8 件の文献に関してはその著者に接触してさらなる情報を得た。それらの著者全員から必要な情報を得ることができた。調査対象の臨床試験から抽出したデータは、(i) 試験デザインや IPP/VPP 投与量および投与期間、IPP/VPP 原料のタイプ(酵素によるものまたは発酵によるもの)、食品製品のタイプ(飲料またはサプリメント)、文献が公開された国と年月などの試験の特徴；(ii) 対象者の特徴（平均年齢、ベースラインの平均血圧）；(iii) 主要評価項目（ベースラインから最終エンドポイントへの診察室 SBP の変化）、副次評価項目（ベースラインから最終エンドポイントへの診察室拡張期血圧 (DBP) の変化）、試験データが解析されるための被験者数、平均効果とばらつき (SD や SEM または 95%信頼区間 (CI)) とした。診察室における測定が SBP と DBP の評価のために選ばれたが、その理由は診察室血圧が各試験における（適切に測定された）血圧測定の構成要素であったためである。高血圧症に罹患した者および高血圧症に罹患していない者を対象とした試験からは、高血圧症に罹患していない者のデータのみを抽出した。高血圧症に罹患していない者が正常血圧（この報告書では正常血圧 (NT) 被験者と述べる）または正常高値血圧（この報告書では正常高値血圧 (PHT) 被験者と述べる）へとさらに分類されている場合には、SBP および DBP の変化と平均年齢をそれぞれの被験者のタイプ別に抽出した。各試験の質に関しては JADAD スコアを用いて評価を行った (Jadad ら, 1996)。

統計解析

評価項目は、診察室 SBP (主要評価項目) および診察室 DBP (副次評価項目) に関する、ベースラインから最終エンドポイントへの変化における、IPP/VPP 摂取群とプラセボ摂取群の間の平均値差であった。IPP/VPP の平均統合効果とその 95% 信頼区間を算出するため、固定効果とランダム効果の両方を評価した。利用可能な文献に基づいて異質性が疑われたため (Cicero ら, 2011)、REML (制限付き最尤法) を用いたランダム効果モデルのメタ分析を主要解析とした (Sutton ら, 2000; Viechtbauer 2010)。分散の逆数で試験の重み付けを行った。通常の τ^2 、 I^2 および H^2 統計値を計算し、さらにコクランの Q 検定を行って試験間の異質性を定量化した (Cochran 1954)。出版バイアスの可能性を探る際には Begg と Mazumdar (1994) の提案通りに、ファンネルプロットを作成し (各試験における効果の SE 対 効果サイズの評価を図示)、標準化した効果サイズと効果の SE 値間におけるケンドールの順位相関検定統計量 (ケンドールのタウ) の計算を行った。

調整済みのメタ解析、メタ回帰分析およびサブグループ解析を行い、SBP に対する IPP/VPP の効果の異質性を調べた。臨床試験の特徴、つまり被験者のタイプ(ベースラインの血圧状態に基づいたもの：正常または正常高値血圧)、被験者の平均年齢、および IPP/VPP の日々の用量と投与期間、IPP/VPP 原料のタイプ(酵素によるものまたは発酵によるもの)と食品のタイプ(飲料またはサプリメント)の影響を調査した。サブグループのメタ解析では 1 日 5mg 以下の IPP/VPP 用量(日常生活で消費される用量に相当)を用いた試験を対象に、IPP/VPP 原料と製品のタイプ別に正常および正常高値血圧被験者における最終エンドポイントの診察室 SBP の変化を調査した。

データの統計分析における全計算では R (The R Foundation for Statistical Computing 2012) バージョン 2.15.2 のもとで Metafor パッケージ (Viechtbauer 2010) バージョン 1.4-0 を用いた。

結果

調査対象試験の特徴

データベース検索で合計 253 件の文献を確認した(そのうちの 201 件は日本のデータベースから得たものである)。追加で 1 件の試験を手作業の検索で特定した。前述の基準に基づいて 244 件の文献を除外し、10 件の試験を調査対象とした(図 1)。それらの試験結果の論文は査読付きのジャーナルに全文が公開されている。4 件の試験は国際的な学術誌に英語で掲載され (Aihara ら, 2005、Ishida ら, 2011、Mizuno ら, 2005、Sano ら, 2005)、6 件の試験は日本の学術誌に日本語で掲載された (Ishida ら, 2006、Ishida ら, 2007; Itakura ら, 2001、Kajimoto ら, 2001、Nakamura ら, 2004、Sano ら, 2005)。日本語の 6 件に関してはプロ翻訳者による英訳文を入手できた。10 件のすべての試験は、高血圧症に罹患していない日本人を対象として実施され、彼らは正常血圧または正常高値血圧へとさらに分類された(正常および正常高値血圧被験者のデータを一緒に提示した試験はない)。調査対象の 10 件の試験をもとに、被験者の両タイプ(正常または正常高値血圧)と IPP/VPP 用量で定められた 15 シリーズを分析した(表 1)。厳密には正常血圧被験者を対象としたもので 5 シリーズ、正常高値血圧被験者で 10 シリーズであった。5 件の試験(7 シリーズ)が、日常生活で通常摂取される用量、すなわち 1 日 5 mg (VPP 換算) 以下の IPP/VPP 投与を行っていた。残りの 5 件の試験(8 シリーズ)では投与量が“通常”の場合よりも多く、1 日に 13 ~24 mg (VPP 換算) であったが、その原因はそれらの試験が、通常の日々の用量に比べて過剰な用量で IPP/VPP の安全性を調査したためであった。試験された原料のタイプは 4 件の試験(4 シリーズ)で発酵による IPP/VPP であり、残りの 6 件の試験(11 シリーズ)で酵素による IPP/VPP であった。IPP/VPP は 6 件の試験(10 シリーズ)でサプリメント(タブレット)、残りの 4 件の試験(5 シリーズ)で飲料として摂取された。全体として、報告された 15 シリーズでは、533 名の被験者に対する 533 の投与期間(IPP/VPP 群は 278 名、プラセボ群は 255 名)が調査対象であった。すべての試験がランダム化比較試験であって、単盲検の 1 件の試験(Mizuno ら, 2005)以外のすべてが二重盲検の並行群間試験であった(表 1)。メタ分析に使用されたデータはそのすべてが文献で確認されたか、あるいは著

者から直接得られたものであり、その際には試験の質に関する評価も行われたため[JADAD スコアは2件の試験(Itakura ら, 2001; Mizuno ら, 2005)で3であったが、それ以外の試験ではすべて4であった(表1参照)]、このことは試験におけるバイアスのリスクが小さいことを示している。主要評価項目(ベースラインから最終エンドポイントへのSBPの変化)に関しては、IPP/VPP群とプラセボ群間の平均値差がそれぞれの試験で異なり、その範囲はIPP/VPP群の-5.8 (± 3.1 SE) mm Hg からプラセボ群の+0.6 (± 5.4 SE) mm Hg であった(表2と図2)。DBP関連のデータを表3と図3に示す。

血圧に対するイソロイシン-プロリン-プロリンとバリン-プロリン-プロリンの効果

ランダム効果モデルを用いて行った主要メタ解析の結果(最終エンドポイントでのSBP変化)により、日本人の高血圧症に罹患していない被験者に対して、プラセボと比較してIPP/VPPが統計的に有意かつより強い作用を発揮することが明らかとなり、その程度は-3.42 mm Hg (95% CI, -4.53 ~ -2.32, $P < 0.0001$)であった(図2)。固定効果モデルを用いた場合も同じ結果を得られた[効果の推測値は-3.42 mm Hg (95% CI, -4.53 ~ -2.32)]。DBPに対するIPP/VPP効果の推測値はそれよりも小さかったものの有意であった[-1.53 mmHg (95% CI, -2.64 ~ -0.43, $P = 0.007$)] (図3)。

シリーズ間の異質性($I^2 = 0.0\%$, $\tau^2 = 0.0$)はSBPで有意でなく($Q = 3.4$, $P = 1.00$)、DBPでも有意でなかった($I^2 = 11.6\%$, $\tau^2 = 0.5$ と $Q = 14.6$, $P = 0.41$)。

異質性の検討とサブグループのメタ解析

SBPデータのメタ回帰分析およびサブグループ解析と調整済みメタ解析を通して異質性の検討を行った。その結果、

(i) 被験者のベースライン血圧の影響が有意でない($P = 0.99$)ことを示すエビデンスを得ることができ、サブグループ解析では正常血圧被験者 [-3.40 mm Hg (95%CI, -6.02 ~ -0.78)]と正常高値被験者 [-3.43 mm Hg (95%CI, -4.65 ~ -2.21)]で同じ程度の効果サイズを認め、SBPにおけるIPP/VPPの効果は2つの被験者グループで有意であった(それぞれ $P = 0.0109$ 、 $P < 0.0001$) (図4)。

(ii) 連続変数($P = 0.64$)または2値変数(5mg/日以下 対 5mg/日より大きい、つまり“日常用量”対高用量; $P = 0.73$)で分析したところ、IPP/VPPの日常用量の影響は有意でなかった。興味深いことに、通常の日常用量のIPP/VPPを調査した7シリーズのサブグループ分析では、SBP(最終エンドポイント)に対するIPP/VPPの効果が依然として有意であり($P < 0.0001$)、プラセボよりも-3.32 mm Hg 低かった(95%CI, -4.57 ~ -2.06) (図5)。

(iii) IPP/VPPのSBP降下作用は原料のタイプにおいて有意差はなく($P = 0.63$)、両タイプの原料は同程度の効果の規模で有意であることが、サブグループ分析により明らかになった。より正確に言うと、効果サイズの推定値は発酵によるIPP/VPPで-3.80 mm Hg [(95% CI, -5.70 to -1.90), $P < 0.0001$]、酵素によるIPP/VPPで-3.23 mm Hg [(95% CI, -4.59 to -1.87), $P < 0.0001$]であった(図6)。日常用量(5mg/日以下)のIPP/VPPを投与したシリーズのみに限定した場合

も、全体的な結論は同じであった。原料のタイプの影響はこの場合も有意でなく ($P = 0.44$)、発酵による IPP/VPP で -4.00 mm Hg (95% CI, $-6.15 \sim -1.85$)、酵素による IPP/VPP で -2.97 mm Hg (95% CI, $-4.51 \sim -1.42$) であった (図 7)。また、IPP/VPP の SBP 降下作用は両タイプ原料で依然として有意であった (発酵による IPP/VPP で $P = 0.0003$ 、酵素による IPP/VPP で $P = 0.0002$)。

(iv) IPP/VPP を飲料 [-3.47 mm Hg (95% CI, $-4.90 \sim -2.04$)] またはサプリメント [-3.35 mm Hg (95% CI, $-5.10 \sim -1.61$)] で摂取した場合、両方の SBP 降下作用に有意差はなかった ($P = 0.92$) (図 8)。興味深いことに、IPP/VPP の効果は両方の食品タイプで有意であった (飲料で $P < 0.0001$ 、サプリメントで $P = 0.0002$)。被験者に日常用量 (5mg/日未満) の IPP/VPP を摂取させたシリーズでも結果は同じであり、効果サイズは飲料で -3.43 mm Hg (95% CI, $-4.92 \sim -1.94$)、サプリメントで -3.05 mm Hg (95% CI, $-5.39 \sim -0.72$) であり、食品タイプの影響は有意でなかった ($P = 0.79$) (図 9)。IPP/VPP の SBP 降下作用は両方の食品タイプで依然として有意であった (飲料で $P < 0.0001$ 、サプリメントで $P = 0.0104$)。

(v) SBP における IPP/VPP の効果の推定に対する摂取期間の影響は有意でなかった ($P = 0.94$)。

出版バイアス

メタ解析に供した 10 件の試験において、SBP に関するファンネルプロットを目視検査に非対称性の証拠がないことに基づき (図 10)、あるいはケンドールのタウ統計値に有意差がない (ケンドールのタウ = 0.28 , $P = 0.17$) ことに基づき、どんな出版バイアスの根拠もなかった。DBP に関しても同じであった (図 11)。

考察

高血圧症に罹患していない日本人を対象に行われた 10 件のランダム化比較試験のメタ解析により、IPP/VPP の摂取はプラセボと比較して、SBP の有意な降下をもたらすことが明らかになり、効果の推測値は -3.42 mm Hg (95% CI, -4.53 to -2.32 , $P < 0.0001$) で、異質性や出版バイアスの根拠はなかった。DBP に対する効果も、より小さいが有意であった [-1.53 mm Hg (95% CI, $-2.64 \sim -0.43$), $P = 0.007$]。興味深いことに、SBP に対する IPP/VPP の効果は正常血圧 (NT: -3.40 mm Hg) または正常高値血圧 (PHT: -3.43 mm Hg) の場合でも有意であり、その程度は同じであった。さらに、調整済みメタ解析とサブグループ解析の結果により、IPP/VPP 原料のタイプ (発酵によるものまたは酵素によるもの) と食品のタイプ (飲料またはサプリメント) の違いは IPP/VPP の SBP 降下作用に有意に影響しておらず、さらにその SBP 低下作用は原料と食品の両タイプで有意かつ同程度の強さであった。その上、高血圧症に罹患していない被験者で確認された IPP/VPP の SBP 降下作用は、5mg/日以下の用量 (日常生活での摂取量) のみを対象としたサブ分析でも依然として有意であった。そのため、本メタ解析から得られた結果は、日常生活で摂取される量の IPP/VPP が、原料と食品のタイプに関係なく高血圧症に罹患していない被験者の SBP を低下させることを支持している。

日本において、ラクトリペプチド IPP/VPP は、1997 年以来、特定保健用食品制度のための製品の機能性関与成分として許可されてきており、「血圧が高め

の方に適する」という健康表示、「VPP 換算」で表された 1 日当たり 3.4mg の IPP/VPP の用量を表示している。「VPP 換算」は、消費者により容易に理解しやすいと考えられたので、これが IPP/VPP の用量を表現するために選択された。本メタ解析から得た結果は、上記に言及された用語と 1 日当たりの用量に基づいた IPP/VPP の特定保健用食品に関する健康表示を支持するものである。

日本人を含むアジア人を対象に実施されたコホート試験では、SBP と死亡率、および心血管疾患リスク間の有意な関連性が明らかとなり、さらに日本人に関しては、SBP を最低 115 mm Hg のレベルにまで低下させると健康ベネフィットを得られることがわかった(Lawes ら, 2003; murakami ら, 2008)。従って、高血圧症に罹患していない被験者で確認された、中程度ではあるが、有意な SBP 降下作用(-3.42 mm Hg)は、その母集団レベルで、とくに心血管イベントの予防に関して有用であるかもしれない。さらに、いくつかの効率的で望ましいライフスタイルの変化、たとえば食事の塩分制限などは、IPP/VPP 摂取の場合と同程度の SBP 低下をもたらす(He and MacGregor 2004; Jurgens and Graudal 2003)。従って、今回のメタ解析から得られた結果は、日本語の学術誌に掲載されたものを含む、日本人の母集団において実施されたすべての入手可能な試験データからプールしたデータを有するものであって、IPP/VPP の摂取が、高血圧症に罹患していない日本人被験者の正常な SBP を維持し、SBP をより良く管理する上で有益であることを確証した。

本メタ解析の強みは、日本のジャーナルに掲載されているものの medline または Cochrane データベースに登録されていない関連試験を特定するため、我々が日本のデータベースを重点的に検索したという事実にある。これにより、日本人被験者を対象とした過去の公開済みメタ解析(たとえば、Cicero ら 2011)の場合よりも、多くの関連試験を分析することが可能になり、さらに日本人被験者の SBP に対する IPP/VPP の効果サイズをより正確に評価できるようになった。本解析のもう一つの強みは、高血圧症に罹患していない被験者の血圧データを入念に調べたことにより、高血圧症に罹患していない健康な被験者の SBP に対する IPP/VPP の効果の程度を確認できたことにある。さらに、本メタ解析の対象となった試験は全てがランダム化比較試験で、その結果は査読付きジャーナルに掲載されており、さらに単盲検であった 1 件を除いて全てが二重盲検であった。また、すべての研究は、SBP と DBP に対する IPP/VPP の適切なプラセボと比較したときの摂取効果および高血圧症に罹患していない日本人被験者におけるデータを提供した。その結果、レビュークエスションとメタ解析対象の文献との間に非直接性はなく、試験間におけるバイアスリスクは小さかった。バイアスリスクは、メタ解析に使用された全てのデータが、文献の中に見出されるかまたは著者から直接得ることができたという事実により、さらに小さくなった。

しかし、本メタ解析にも結果の解釈に影響を与えるかもしれないいくつかの制限があり、それらは理解されるべきである。試験と被験者の総数は十分であったが、日常用量の IPP/VPP を用いたシリーズを対象に、原料および食品のタイプの影響を調査したサブ解析では、利用可能なデータが少なかったため、いくつかのサブグループ解析から得られた結論に関しては注意して検討する必要があるかもし

れない(例えば、5mg/日以下の用量の発酵による IPP/VPP は、3つのシリーズのみで用いられていた)。さらに、本メタ解析対象の試験に関してはどんな出版バイアスの証拠さえ乏しいにもかかわらず、いくつかの関連試験が未だに公開されていない可能性がある。

結論

本メタ解析から得られた結果は、乳由来ペプチドである IPP と VPP が、高血圧症に罹患していない日本人被験者の診察室 SBP を有意に降下させ、その統計的かつ臨床的に有意な効果サイズは、その母集団のレベルでの心血管病のリスクの低下をもたらす得ることを明らかにした。さらに、この SBP の降下は、日常生活で摂取され得る用量の IPP/VPP で確認され、摂取された原料のタイプ(酵素によるものまたは発酵によるもの)および食品のタイプ(飲料またはサプリメント)とは独立していた。これらの結果は、日本人において、ラクトリペプチド IPP および VPP が、正常または正常高値血圧の被験者に対する高血圧予防において役立ち、IPP/VPP 含有食品の摂取が、正常な血圧を維持し、血圧をより良好に管理したりする上で役立つ可能性を示している。しかしながら、この母集団において IPP と VPP の降圧作用をさらに評価するためには、追加試験はまだ必要かもしれない。

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

資金提供: 本レビューはカルピス社(神奈川県相模原市淵野辺 5 丁目 11-10、〒252-0206)から資金提供を受けたものである。

利益相反: Veronique Braesco, Aurelie Chanson-Rolle, François Aubin, Ryuji Takeda, Yasuhiro Saito がシステマティックレビューの実施料を受け取った。

各レビューワーの役割

A、B、C の博士号を有する 3 名の研究者が、検索された文献のタイトルとアブストラクトをすべて調査し、採用と除外の判断を行った。レビューワーの担当は次のとおりである: A、B が研究をデザインした(プロジェクトの考案、研究計画全体の作成、試験の管理)。A、C、D が文献の検索と試験の選択を行った。B と E がデータ抽出を行った。E は統計分析を行った。B がデータを分析した。A と B が報告書を作成した。

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

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

参考文献

- Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, Takahashi R and Nakamura Y (2005). Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J Am Coll Nutr*; 24(4): 257-265.
- Begg CB and Mazumdar M (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*; 50(4): 1088-1101.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr. and Roccella EJ (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*; 42(6): 1206-1252.
- Cicero AF, Aubin F, Azais-Braesco V and Borghi C (2013). Do the lactotripeptides isoleucine-proline-proline and valine-proline-proline reduce systolic blood pressure in European subjects? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*; 26(3): 442-449.
- Cicero AF, Gerocarni B, Laghi L and Borghi C (2011). Blood pressure lowering effect of lactotripeptides assumed as functional foods: a meta-analysis of current available clinical trials. *J Hum Hypertens*; 25(7): 425-436.
- Cochran W (1954). The combination of estimates from different experiments. *Biometrics*; 10: 101-129.
- He FJ and MacGregor GA (2004). Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*; (3): CD004937.
- Hirota T, Nonaka A, Matsushita A, Uchida N, Ohki K, Asakura M and Kitakaze M (2011). Milk casein-derived tripeptides, VPP and IPP induced NO production in cultured endothelial cells and endothelium-dependent relaxation of isolated aortic rings. *Heart Vessels*; 26(5): 549-556.
- 石田優, 相原浩太郎, 鷺谷敦廣, 金子京子, 水谷潤, 中村佳代, 志村徳郎, 矢ヶ崎喜三郎, 中村康則 (2006). 「ラクトトリペプチド (VPP、IPP)」を含有するタブレットの正常血圧者および高血圧者に対する過剰摂取時の安全性 薬理と治療; 34: 1107-1117.
- 石田優, 鷺谷敦廣, 金子京子, 中村康則, 水谷潤, 渡邊美和子, 佐藤精一, 塩谷順彦, 増田治 (2007). 「ラクトトリペプチド (VPP、IPP)」を含有するタブレットの長期摂取が正常高値血圧者および軽症高血圧者に及ぼす影響 薬理と治療; 35(12): 1249-1260.
- Ishida Y, Shibata Y, Fukuhara I, Yano Y, Takehara I and Kaneko K (2011). Effect of an excess intake of casein hydrolysate containing Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in subjects with normal blood pressure, high-normal blood pressure, or mild hypertension. *Biosci Biotechnol Biochem*; 75(3): 427-433.
- 板倉弘重, 池本真二, 寺田幸代, 近藤和雄 (2001). 酸乳の高血圧者および正常血圧者に対する影響 日本臨床栄養学会誌; 23(3): 26-31.

- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ and McQuay HJ (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*; 17(1): 1-12.
- Jurgens G and Graudal NA (2003). Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*; (1): CD004022.
- 梶本修身, 相原浩太郎, 平田洋, 高橋励, 中村康則 (2001). 健常者を対象とした「ラクトトリペプチド (VPP、IPP)」含有錠菓の大量摂取による安全性の検討 *健康・栄養食品研究*; 4(4): 37-46.
- Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H and MacMahon S (2003). Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*; 21(4): 707-716.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J and Moher D (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*; 339: b2700.
- Masuda O, Nakamura Y and Takano T (1996). Antihypertensive peptides are present in aorta after oral administration of sour milk containing these peptides to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr*; 126(12): 3063-3068.
- Mizuno S, Matsuura K, Gotou T, Nishimura S, Kajimoto O, Yabune M, Kajimoto Y and Yamamoto N (2005). Antihypertensive effect of casein hydrolysate in a placebo-controlled study in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. *Br J Nutr*; 94(1): 84-91.
- Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H and Group tEfCPFOCiJR (2008). Relation of Blood Pressure and All-Cause Mortality in 180 000 Japanese Participants: Pooled Analysis of 13 Cohort Studies. *Hypertension*; 51(6): 1483-1491.
- Nakamura K, Okamura T, Miura K and Okayama A (2014). Hypertension and medical expenditure in the Japanese population: Review of prospective studies. *World J Cardiol*; 6(7): 531-538.
- 中村康則, 梶本修身, 金子京子, 相原浩太郎, 水谷潤, 池田なぎさ, 西村明, 梶本佳孝 (2004). 「ラクトトリペプチド (VPP、IPP)」を含有する液状ヨーグルトの長期摂取が正常高値血圧に及ぼす影響 *健康・栄養食品研究*; 7(1): 123-137.
- Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K, Okubo A, Yamazaki S and Takano T (1995a). Purification and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitors from sour milk. *J Dairy Sci*; 78(4): 777-783.
- Nakamura Y, Yamamoto N, Sakai K and Takano T (1995b). Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors

- to angiotensin I-converting enzyme. *J Dairy Sci*; 78(6): 1253-1257.
- Pina AS and Roque AC (2009). Studies on the molecular recognition between bioactive peptides and angiotensin-converting enzyme. *J Mol Recognit*; 22(2): 162-168.
- Pripp AH (2008). Effect of peptides derived from food proteins on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res*; 52.
- 佐野淳, 大木浩司, 樋口敏将, 相原浩太郎, 水野征一, 梶本修身, 坂本朱子, 梶本佳孝, 中村康則(2004). 「ラクトリペプチド (VPP、IPP)」を含有する野菜果実飲料の正常高血圧者および高血圧者に対する過剰摂取時の安全性 健康・栄養食品研究; 7(4): 17-30.
- Sano J, Ohki K, Higuchi T, Aihara K, Mizuno S, Kajimoto O, Nakagawa S, Kajimoto Y and Nakamura Y (2005). Effect of casein hydrolysate, prepared with protease derived from *Aspergillus oryzae*, on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J Med Food*; 8(4): 423-430.
- Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA and Song F (2000). *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Wiley.
- Usinger L, Ibsen H, Linneberg A, Azizi M, Flambard B and Jensen LT (2010). Human in vivo study of the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic activity after 8 weeks daily intake of fermented milk. *Clin Physiol Funct Imaging*; 30(2): 162-168.
- Viechtbauer W (2010). Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*; 36(3): 1-48.
- Xu JY, Qin LQ, Wang PY, Li W and Chang C (2008). Effect of milk tripeptides on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*; 24(10): 933-940.
- Yamaguchi N, Kawaguchi K and Yamamoto N (2009). Study of the mechanism of antihypertensive peptides VPP and IPP in spontaneously hypertensive rats by DNA microarray analysis. *Eur J Pharmacol*; 620(1-3): 71-77.

図表

表 1: 高血圧症に罹患していない日本人被験者の収縮期血圧におけるイソロイシン-プロリン-プロリンとバリニン-プロリン-プロリンの効果に関するランダム化比較試験のメタ解析に供された 10 件の試験の特徴

試験番号	参考文献	JADAD score	デザイン	国名	介入 : IPP+VPP					母集団		
					原料のタイプ	食品のタイプ	投与期間 (週)	用量 (mg/d) ¹	用量(VPP 換算値) (mg/d) ²	被験者属性 (BP status)	n (analyzed)	平均年齢 (y)
1	Aihara 2005	4	D	Japan	Fermented	Supplement (tablets)	4	13	16	PHT	40	51.4
2	Ishida 2006	4	D	Japan	Enzymatic	Supplement (tablets)	4	16	23	PHT	18	51.2
										NT	18	48.9
3	Ishida 2007	4	D	Japan	Enzymatic	Supplement (tablets)	12	4	5	PHT	71	50.3
4	Ishida 2011	4	D	Japan	Enzymatic	Supplement (tablets)	4	17	24	NT	16	44.2
										PHT	16	49.6
5	Itakura 2001	3	D	Japan	Fermented	Drink	8	3	3	NT	26	36.0
6	Mizuno 2005	3	S	Japan	Enzymatic	Supplement (tablets)	6	4	5	PHT	24	42.8
								3	3	PHT	24	46.4
								2	2	PHT	24	45.0
7	Nakamura 2004	4	D	Japan	Fermented	Drink	12	4	5	PHT	106	38.5
8	Sano 2005	4	D	Japan	Enzymatic	Drink	12	3	4	PHT	104	49.0
9	Sano 2004	4	D	Japan	Enzymatic	Drink	4	9	13	NT	11	44.6
										PHT	16	45.5
10	Kajimoto 2001	4	D	Japan	Fermented	Supplement (tablets)	2	12	16	NT	43	29.7

略記: BP: 血圧. D: 二重盲検. IPP: イソロイシン-プロリン-プロリン. NT: 正常血圧. n: 被験者数. PHT: 正常高値血圧. S: 単盲検. VPP: バリニン-プロリン-プロリン. Y: 年. Fermented:発酵によるもの. Enzymatic:酵素によるもの.

¹IPP 用量(mg) + VPP 用量(mg). ²IPP 用量(mg)に 1.7 を乗じた値に VPP 用量(mg)を加え、VPP 換算で表した用量. 1.7 の補正率は in vitro における ACE 阻害活性 (Nakamura et al., 1995 [in J Dairy Sci; 78(4): 777-783]; Dent et al., 2007 [in Food and Chemical Toxicology; 45: 1468-1477])から 2 つのペプチドの力価を考慮したものである.

表 2: 高血圧症に罹患していない日本人被験者の最終エンドポイントでの収縮期血圧(SBP)におけるイソロイシン-プロリン-プロリンとバリリン-プロリン-プロリンの効果

試験 番号	系列 番号	参考文献	被験者属 性(BP status)	バイアス リスク: JADAD score	IPP/VPP 用量 (mg/d) ¹	IPP/VPP 用量(VPP 換算値) (mg/d) ²	介入群			プラセボ群			効果指標	
							n	収縮期血圧の 変化(mmHg)		n	収縮期血圧の 変化 (mmHg)		群間の平均値差 (mmHg)	SE
								平均値	SD		平均値	SD		
1	101	Aihara 2005	PHT	4	13	16	20	NA	NA	20	NA	NA	-3.2	2.8
2	201	Ishida 2006	PHT	4	16	23	9	-8.3	10.0	9	-3.9	9.6	-4.4	4.6
2	202	Ishida 2006	NT	4	16	23	9	-0.7	8.6	9	-1.3	13.6	0.6	5.4
3	301	Ishida 2007	PHT	4	4	5	35	-6.8	8.4	36	-3.2	7.5	-3.6	1.6
4	401	Ishida 2011	NT	4	17	24	8	-2.5	5.6	8	2.4	4.7	-4.9	2.6
4	402	Ishida 2011	PHT	4	17	24	8	-6.7	8.1	8	-1.9	4.8	-4.8	3.3
5	501	Itakura 2001	NT	3	3	3	13	-3.3	5.3	13	0.7	5.6	-4.0	2.1
6	601	Mizuno 2005	PHT	3	4	5	12	-2.8	5.8	12	0.3	7.4	-3.1	2.7
6	602	Mizuno 2005	PHT	3	3	3	12	-1.5	7.8	12	0.3	7.4	-1.8	3.1
6	603	Mizuno 2005	PHT	3	2	2	12	-1.5	10.4	12	0.3	7.4	-1.8	3.7
7	701	Nakamura 2004	PHT	4	4	5	53	-6.1	5.7	53	-2.1	8.4	-4.0	1.3
8	801	Sano 2005	PHT	4	3	4	52	-4.6	6.2	52	-1.7	6.2	-2.9	1.1
9	901	Sano 2004	NT	4	9	13	6	0.8	4.4	5	0.3	10.8	0.5	4.8
9	902	Sano 2004	PHT	4	9	13	8	-4.4	6.9	8	1.4	5.3	-5.8	3.1
10	1001	Kajimoto 2001	NT	4	12	16	21	-3.9	7.9	22	-0.9	11.2	-3.0	3.0

略記: BP: 血圧. IPP: イソロイシン-プロリン-プロリン. n: 被験者数. NA: 利用不可. NT: 正常血圧. PHT: 正常高値血圧. VPP: バリン-プロリン-プロリン.

¹IPP 用量(mg) + VPP 用量(mg). ²IPP 用量(mg)に 1.7 を乗じた値に VPP 用量(mg)を加え、VPP 換算で表した用量. 1.7 の補正率は in vitro における ACE 阻害活性 (Nakamura et al., 1995 [in J Dairy Sci; 78(4): 777-783]; Dent et al., 2007 [in Food and Chemical Toxicology; 45: 1468-1477])から 2 つのペプチドの力価を考慮したものである.

表 3: 高血圧症に罹患していない日本人被験者の最終エンドポイントでの拡張期血圧 (DBP) に対するイソロイシン-プロリン-プロリンとバリン-プロリン-プロリンの効果

試験 番号	系列 番号	参考文献	被験者属 性(BP status)	バイアス リスク: JADAD score	IPP/VPP 用量 (mg/d) ¹	IPP/VPP 用量(VPP 換算値) (mg/d) ²	介入群			プラセボ群			効果指標	
							n	拡張期血圧の 変化 (mmHg)		n	拡張期血圧の 変化 (mmHg)		群間の平均値差(mmHg)	SE
								平均値	SD		平均値	SD		
1	101	Aihara 2005	PHT	4	13	16	20	NA	NA	20	NA	NA	-5.0	2.4
2	201	Ishida 2006	PHT	4	16	23	9	-5.8	5.3	9	-0.3	12.4	-5.5	4.5
2	202	Ishida 2006	NT	4	16	23	9	2.6	8.8	9	1.7	6.3	0.9	3.6
3	301	Ishida 2007	PHT	4	4	5	35	-1.3	6.8	36	-2.8	7.0	1.5	1.6
4	401	Ishida 2011	NT	4	17	24	8	-0.1	5.3	8	0.4	4.4	-0.5	2.4
4	402	Ishida 2011	PHT	4	17	24	8	-4.1	6.0	8	1.1	4.8	-5.2	2.7
5	501	Itakura 2001	NT	3	3	3	13	-2.5	4.0	13	0.4	4.9	-2.9	1.8
6	601	Mizuno 2005	PHT	3	4	5	12	-1.3	6.4	12	-0.9	4.5	-0.4	2.3
6	602	Mizuno 2005	PHT	3	3	3	12	-2.1	6.7	12	-0.9	4.5	-1.2	2.3
6	603	Mizuno 2005	PHT	3	2	2	12	-0.9	6.1	12	-0.9	4.5	0.0	2.2
7	701	Nakamura 2004	PHT	4	4	5	53	-3.8	6.3	53	-0.3	7.2	-3.5	1.3
8	801	Sano 2005	PHT	4	3	4	52	-2.4	5.0	52	-1.4	5.2	-1.0	1.0
9	901	Sano 2004	NT	4	9	13	6	-1.7	5.5	5	-4.3	4.3	2.6	3.0
9	902	Sano 2004	PHT	4	9	13	8	-3.5	6.1	8	-1.3	4.9	-2.2	2.8
10	1001	Kajimoto 2001	NT	4	12	16	21	-3.0	8.2	22	-1.0	8.3	-2.0	2.5

略記: BP: 血圧. IPP: 77イソロイシン-プロリン-プロリン. n: 被験者数. NA: 利用不可. NT: 正常血圧. PHT: 正常高値血圧. VPP: バリン-プロリン-プロリン.

¹IPP 用量(mg) + VPP 用量(mg). ²IPP 用量(mg)に1.7を乗じた値にVPP 用量(mg)を加え、VPP 換算で表した用量. 1.7の補正率はin vitroにおけるACE阻害活性(Nakamura et al., 1995 [in J Dairy Sci; 78(4): 777-783]; Dent et al., 2007 [in Food and Chemical Toxicology; 45: 1468-1477])から2つのペプチドの力価を考慮したものである.

図 1: 試験選択

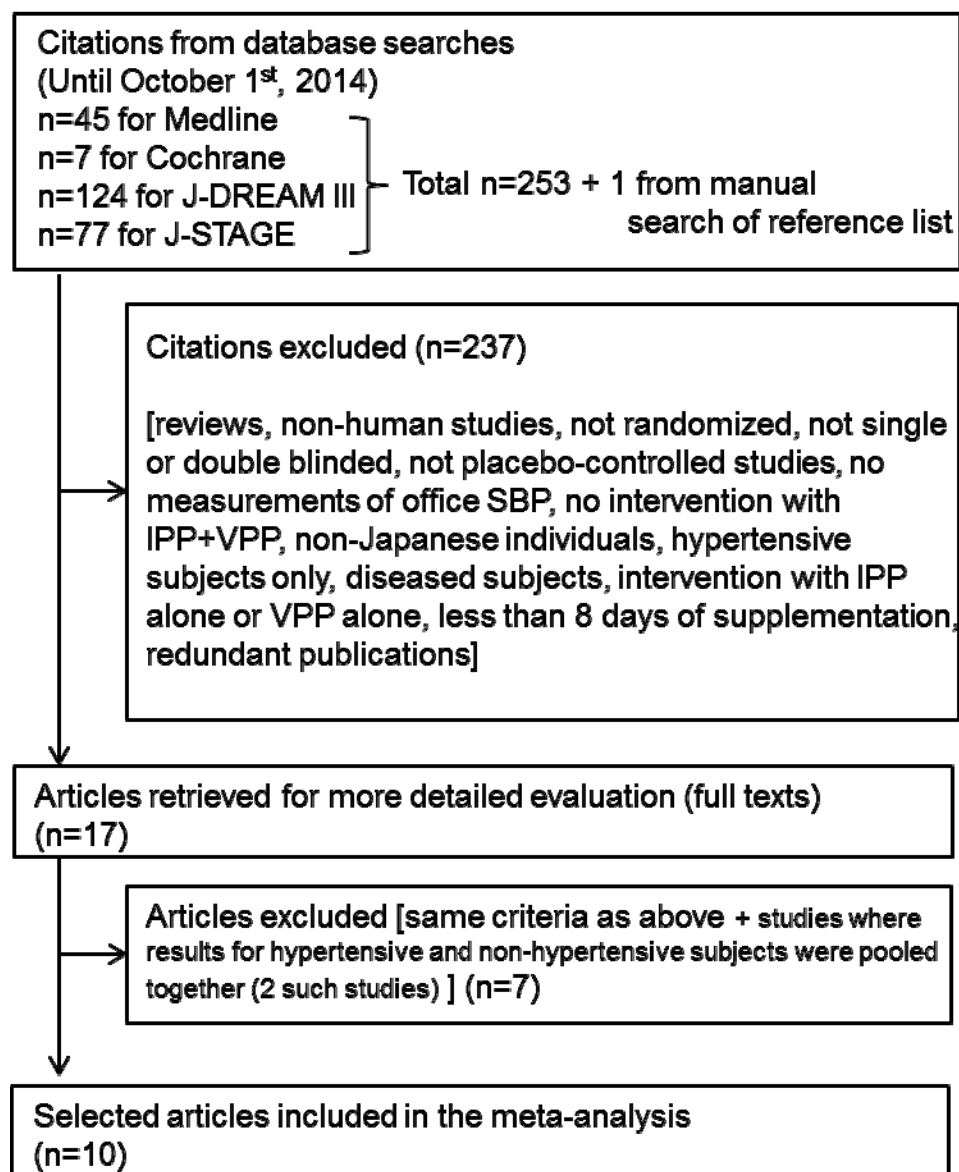
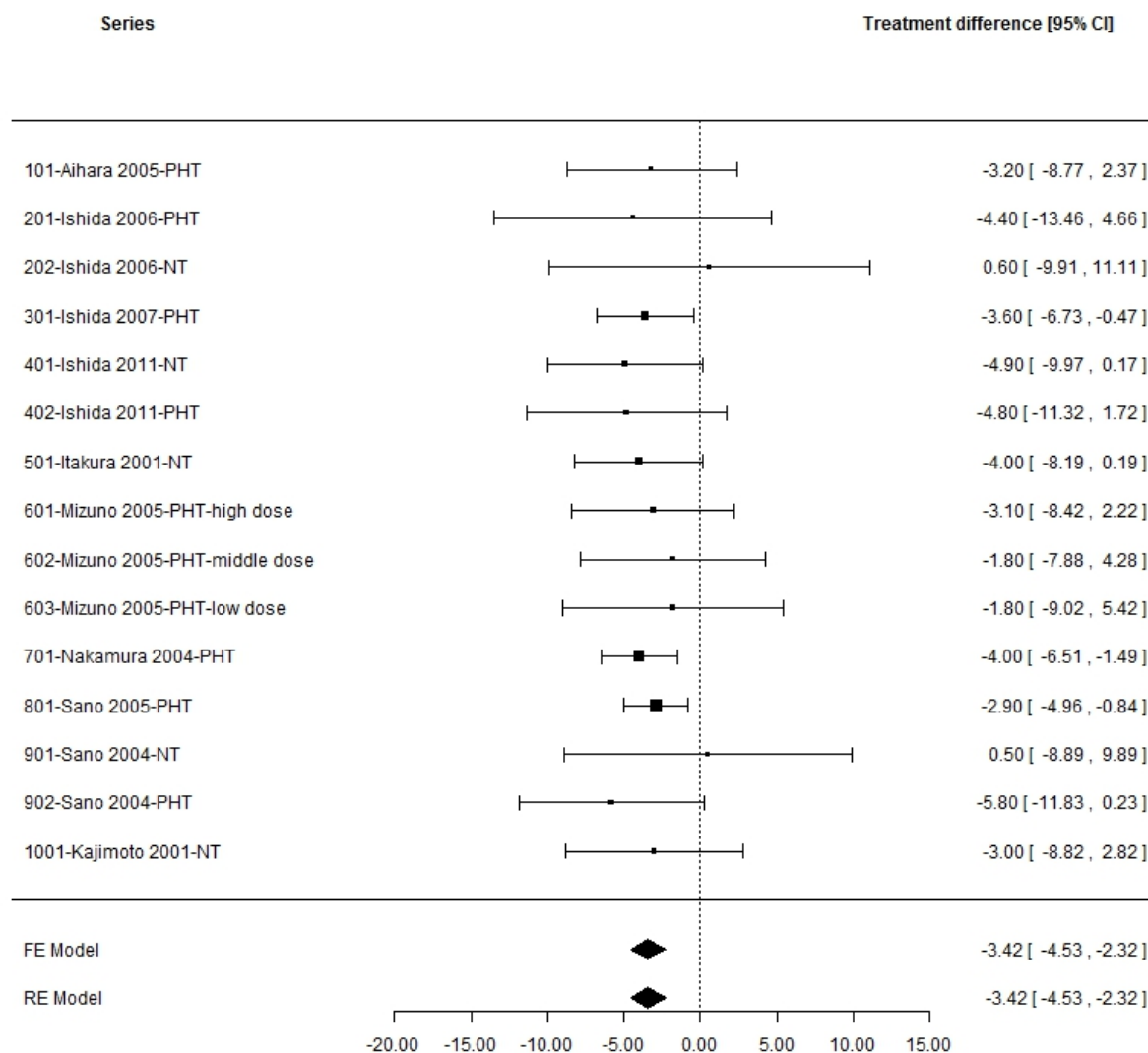
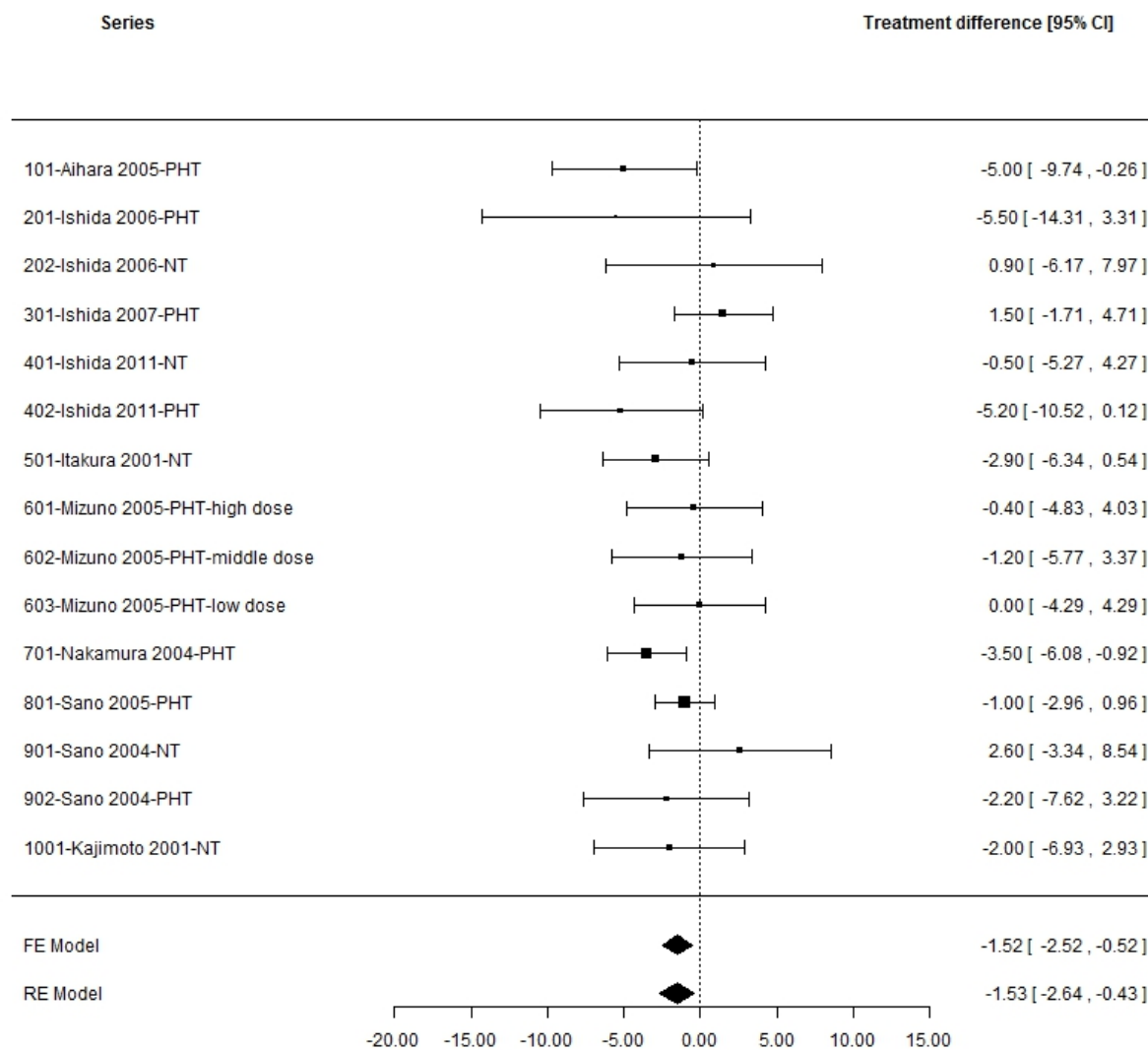


図 2: 高血圧症に罹患していない日本人被験者の収縮期血圧(SBP)に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリン-プロリン-プロリン(IPP/VPP)の効果を調査した 15 シリーズを対象にしたメタ解析における摂取効果のフォレストプロット



NT: 正常血圧. PHT: 正常高値血圧. FE: 固定効果. RE: ランダム効果.
シリーズ番号は表 2 に示したものである.

図 3: 高血圧症に罹患していない日本人被験者の拡張期血圧 (DBP) に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリン-プロリン-プロリン (IPP/VPP) の効果を調査した 15 シリーズを対象にしたメタ解析における摂取効果のフォレストプロット



NT: 正常血圧. PHT: 正常高値血圧. FE: 固定効果. RE: ランダム効果.
シリーズ番号は表 2 に示したものである.

図 4: 被験者のベースライン血圧に基づいたサブグループ解析における収縮期血圧(SBP)に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリリン-プロリン-プロリン(IPP/VPP)の摂取効果のフォレストプロット。

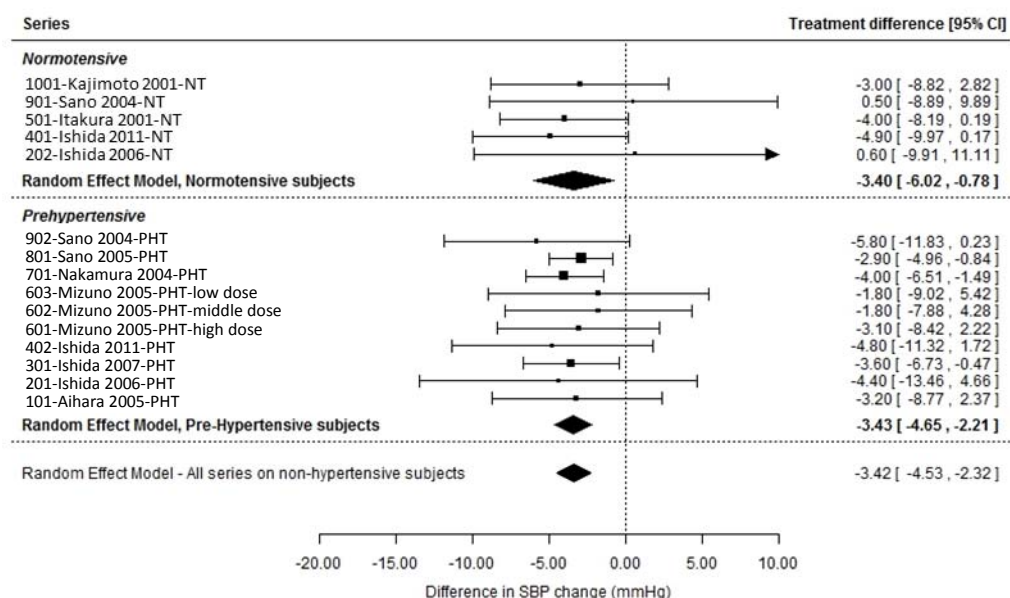
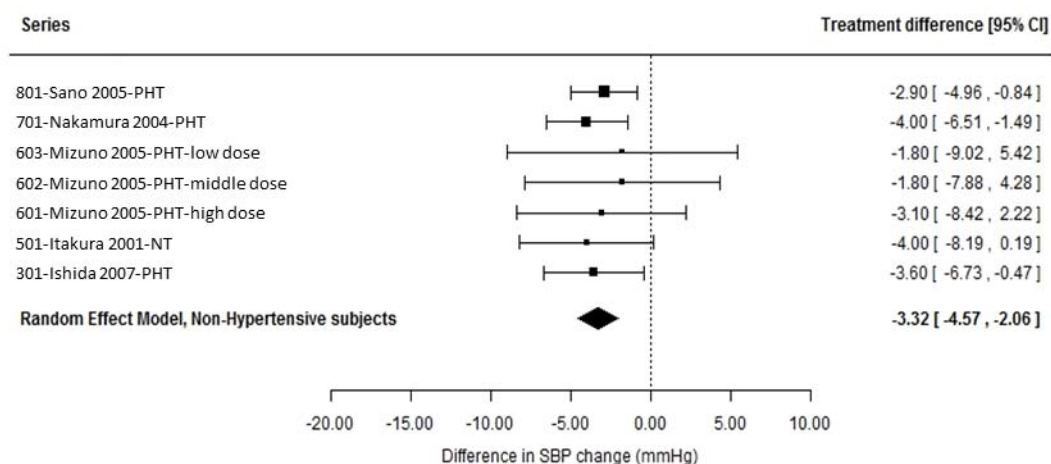
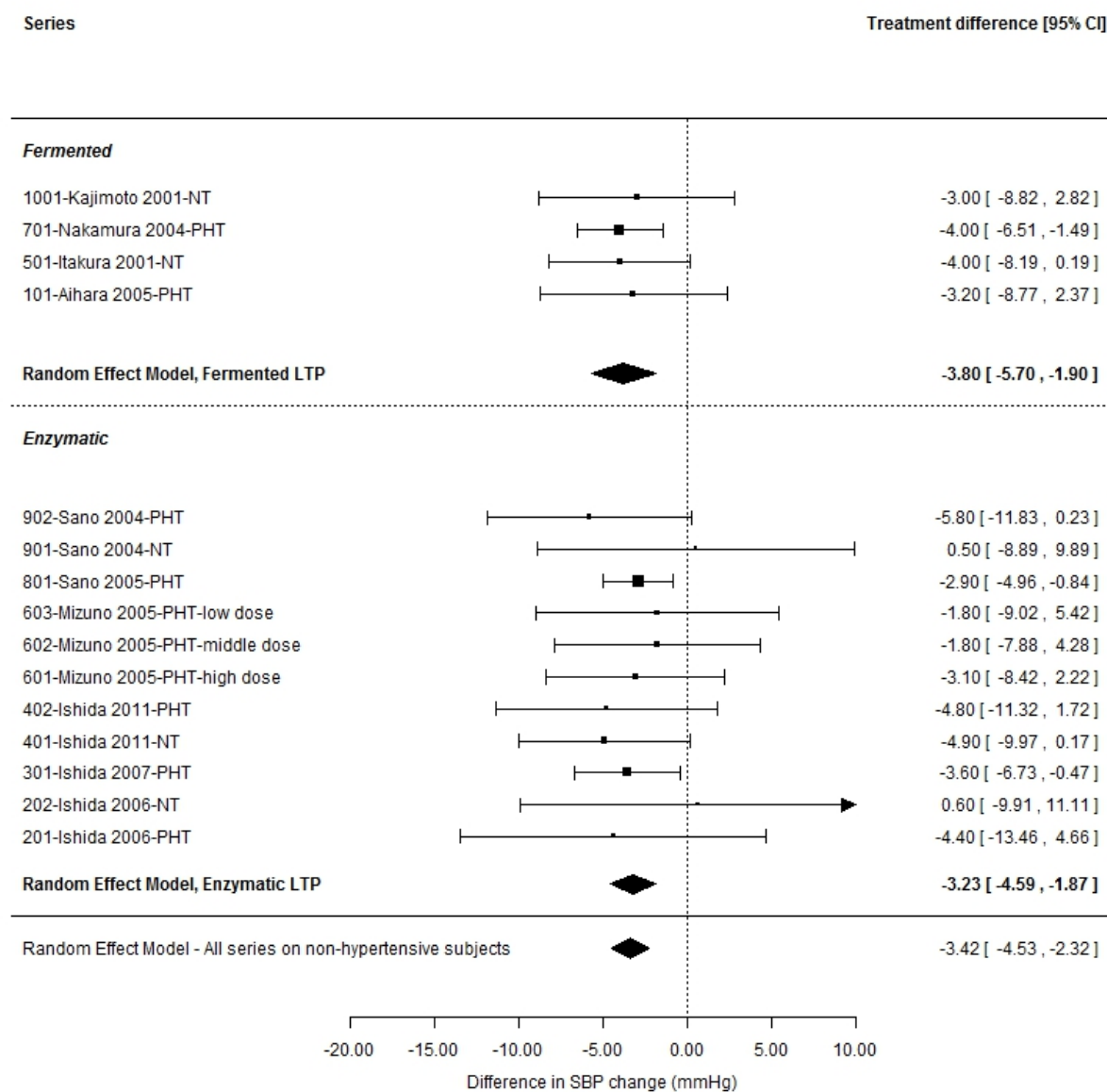


図 5: 日常用量(5mg/日以下)の 7 シリーズのサブグループ解析で得られた収縮期血圧(SBP)に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリリン-プロリン-プロリン(IPP/VPP)の摂取効果のフォレストプロット



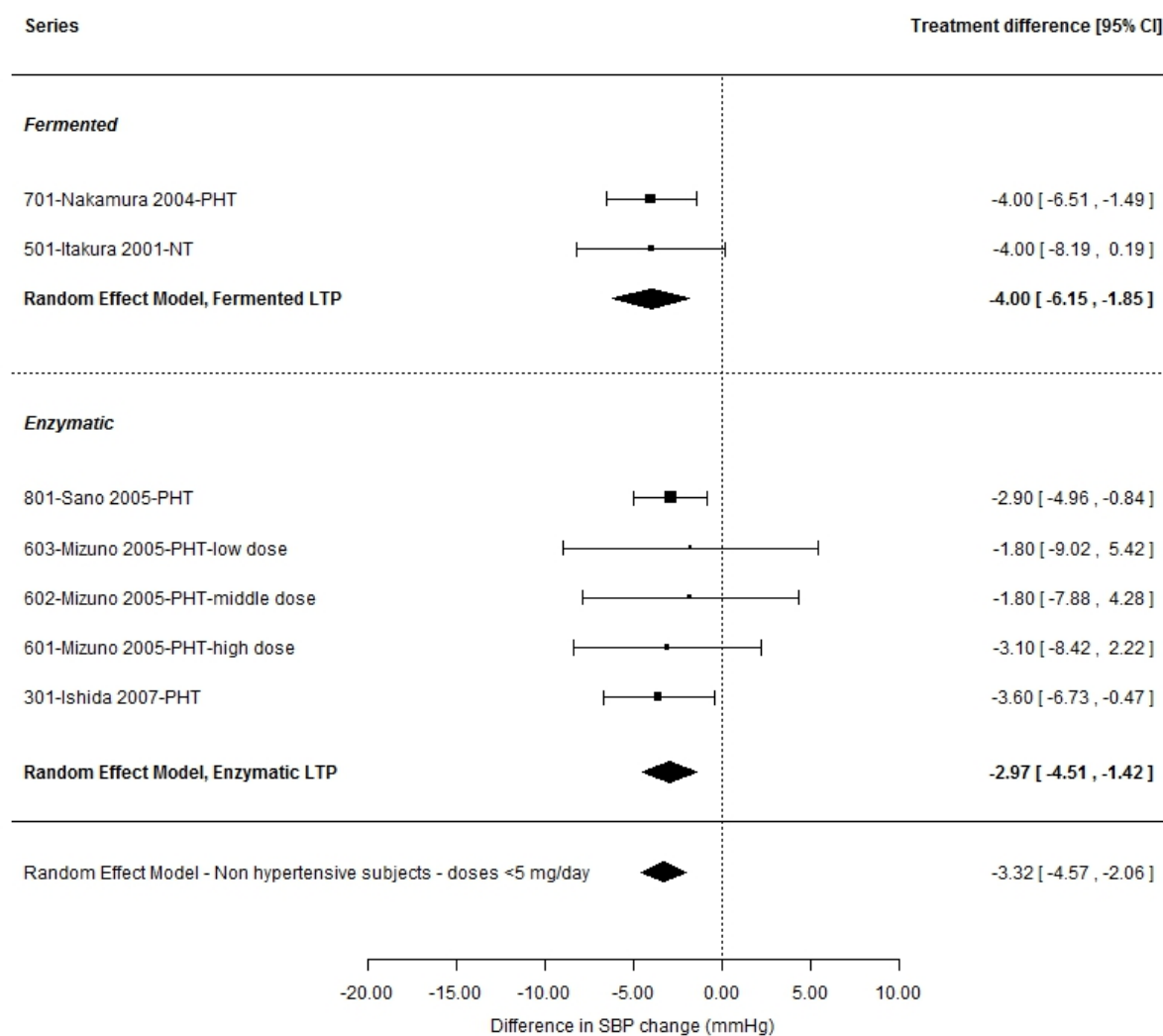
NT: 正常血圧(正常血圧の被験者). PHT: PHT: 高血圧前症(高-正常血圧の被験者).
シリーズ番号は表 2 に示したものである.

図 6: 原料のタイプに基づいたサブグループ解析で得られた収縮期血圧 (SBP) に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリン-プロリン-プロリン (IPP/VPP) の摂取効果のフォレストプロット



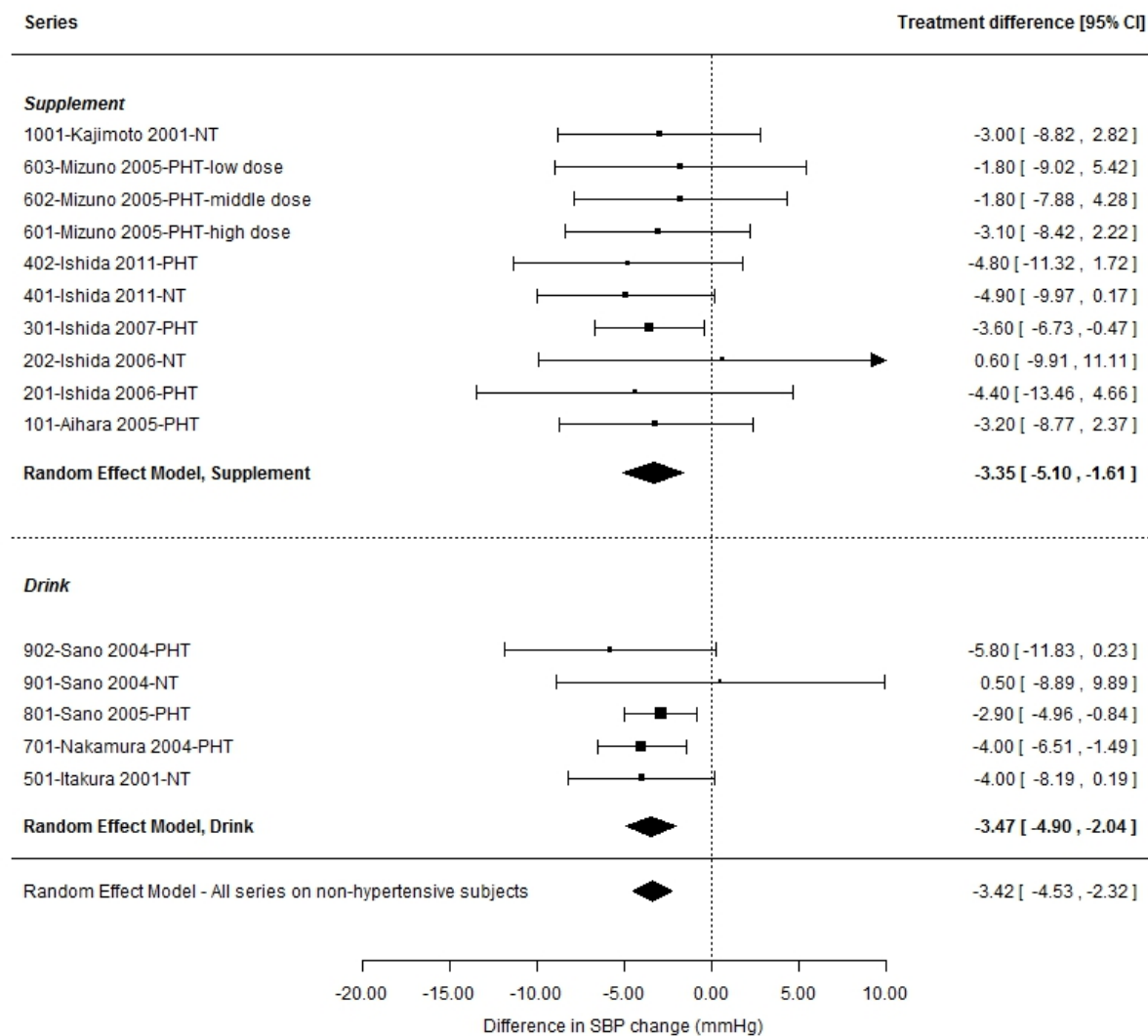
NT: 正常血圧. PHT: 正常高値血圧.
シリーズ番号は表 2 に示したものである.

図 7: 日常用量(5mg/日以下)の7シリーズでの原料のタイプに基づくサブグループ解析で得られた収縮期血圧(SBP)に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリニン-プロリン-プロリン(IPP/VPP)の摂取効果のフォレストプロット



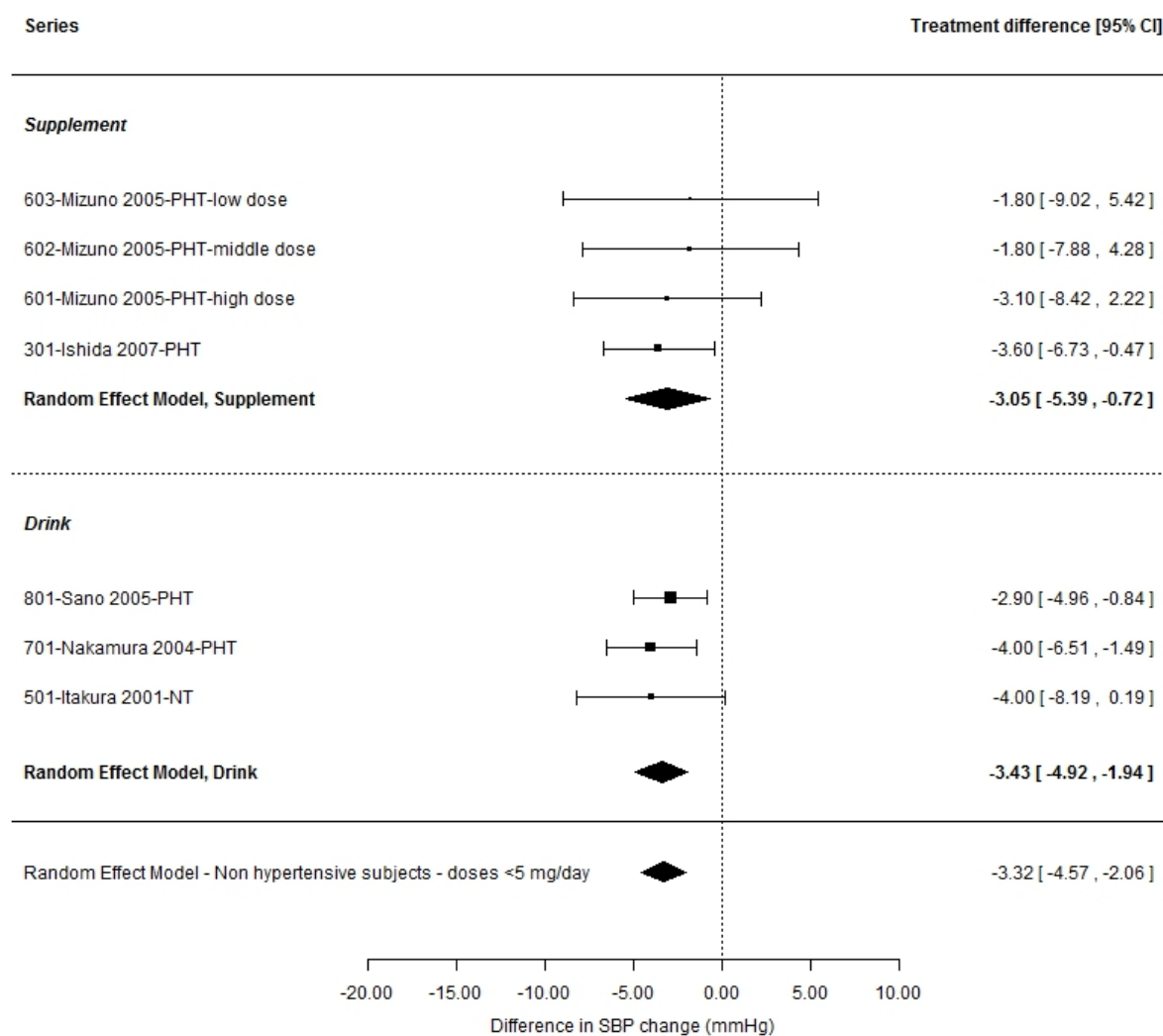
NT: 正常血圧, PHT: 正常高値血圧.
シリーズ番号は表 2 に示したものである.

図 8: 食品タイプに基づくサブグループ解析で得られた収縮期血圧 (SBP) に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリン-プロリン-プロリン (IPP/VPP) の摂取効果のフォレストプロット



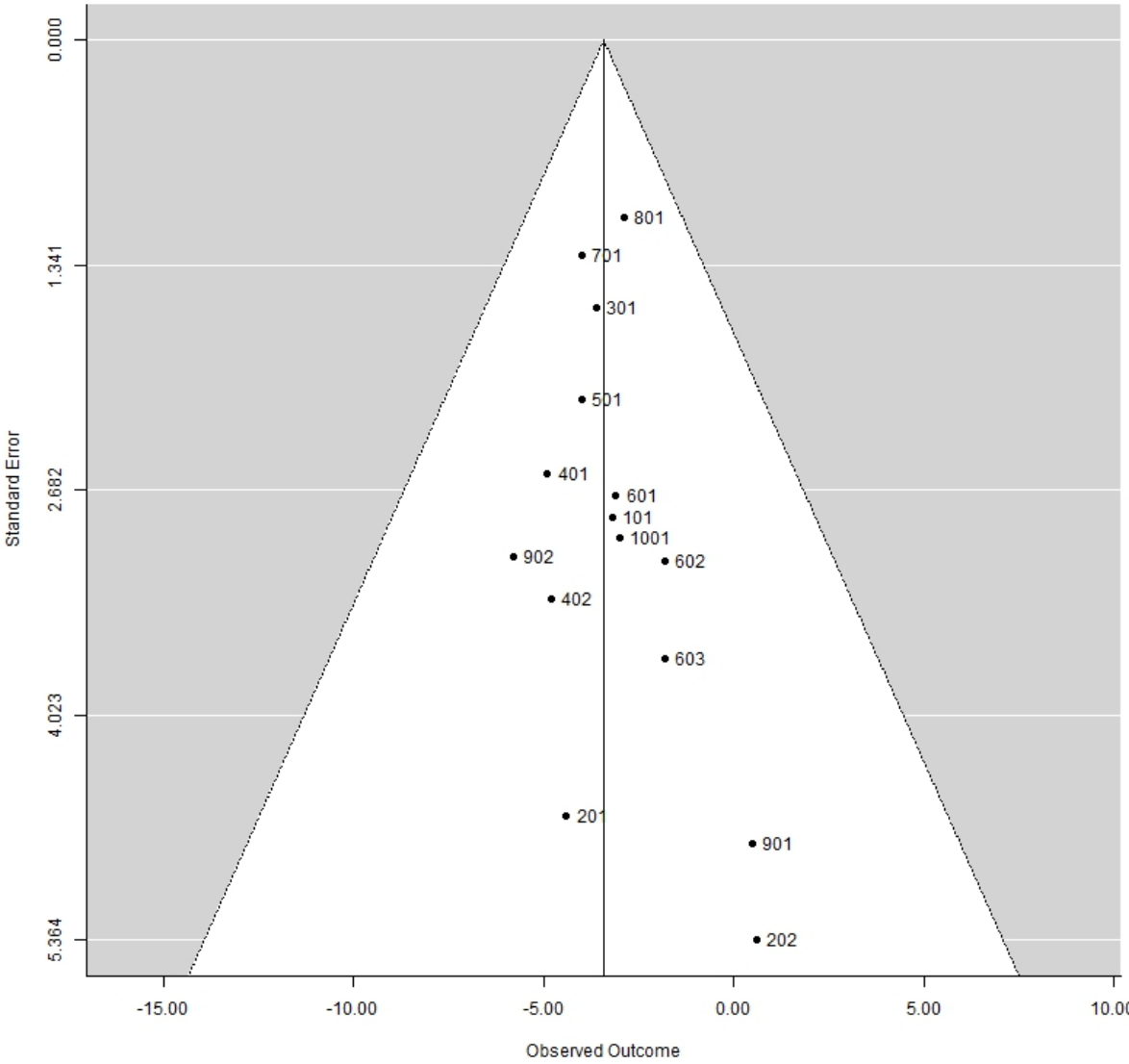
NT: 正常血圧, PHT: 正常高値血圧.
シリーズ番号は表 2 に示したものである.

図 9：日常用量(5mg/日以下)の7シリーズでの食品のタイプに基づくサブグループ分析で得られた、収縮期血圧(SBP)に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリン-プロリン-プロリン(IPP/VPP)の摂取効果のフォレストプロット。



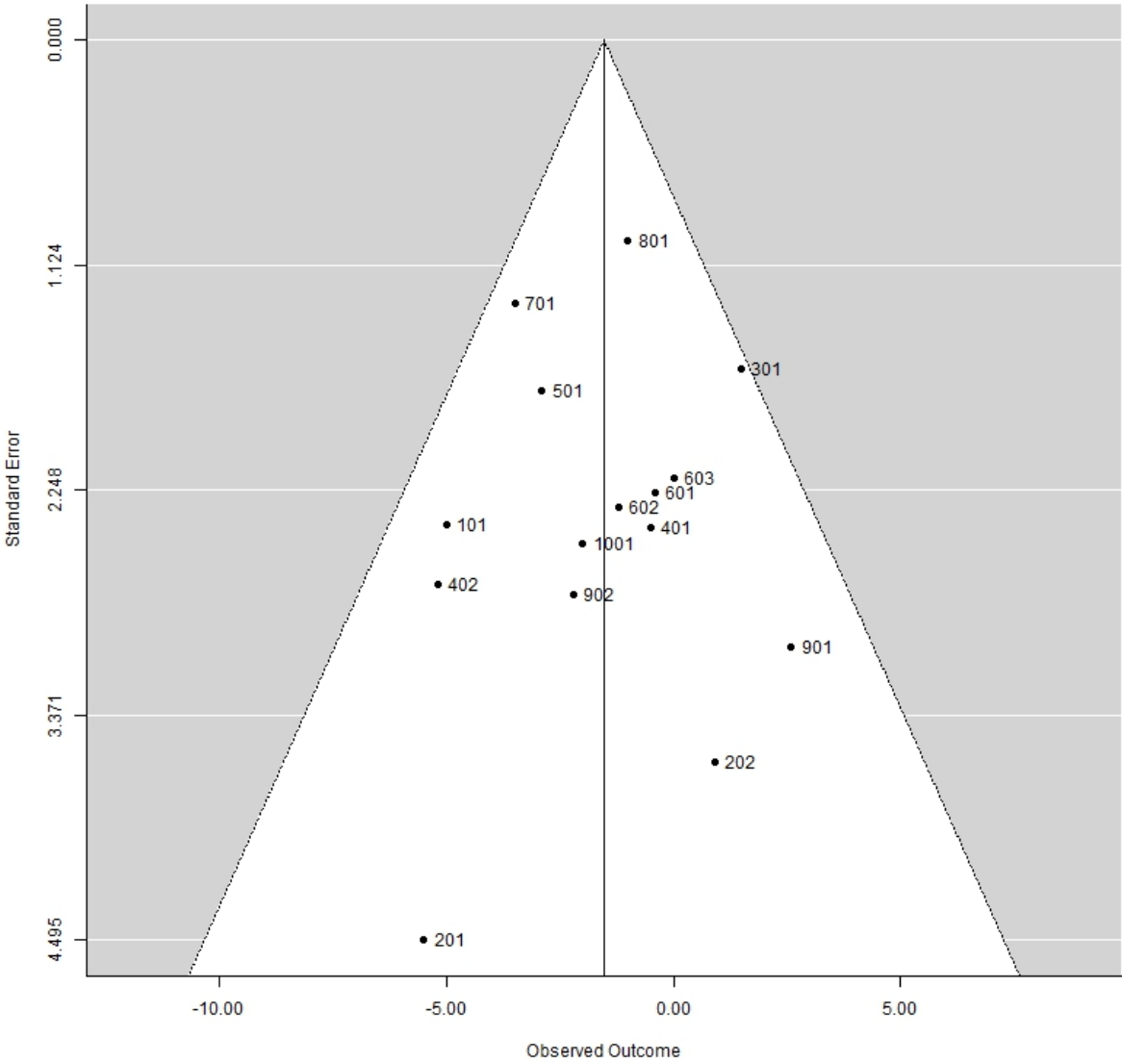
NT：正常血圧．PHT：正常高値血圧．
シリーズ番号は表 2 に示したものである．

図 10: 高血圧症に罹患していない日本人被験者の収縮期血圧(SBP)に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリン-プロリン-プロリン(IPP/VPP)の効果に関する 15 シリーズのメタ解析における出版バイアスの可能性を検討するために用いられたファンネルプロット



ケンドールの順位相関検定統計量(ケンドールのタウ) = 0.28, P = 0.17.
シリーズ番号は表 2 に示したものである.

図 11: 高血圧症に罹患していない日本人被験者の拡張期血圧 (DBP) に対するイソロイシン-プロリン-プロリン/バリン-プロリン-プロリン (IPP/VPP) の効果に関する 15 シリーズのメタ解析における出版バイアスの可能性を検討するために用いられたファンネルプロット



ケンドールの順位相関検定統計量 (ケンドールのタウ) = -0.09, $P = 0.70$.
シリーズ番号は表 2 に示したものである.

PRISMA 声明チェックリスト（2009 年）

セクション/項目 [Section/topic]	#	チェックリスト項目 [Checklist item]	届出 資料名	報告頁 及びセクション [page #]
タイトル [Title]				
タイトル	1	「システマティック・レビュー」か「メタアナリシス」か、あるいはその両方であるかを明示する。	別紙様式 (V)-4	P1
抄録 [Abstract]				
構造化抄録 [Structured summary]	2	背景[background]、目的[objective]、データ源[data source]、研究の適格基準[study eligibility criteria]、参加者[participant]、介入[intervention]、研究の評価と結合法[study appraisal and synthesis method]、結果[result]、限界[limitation]、結論[conclusion]、重要な知見の意味合い[implication of key finding]、システマティック・レビュー登録番号[registration number]を適宜含む構造化抄録を提供する。	別紙様式 (V)-4	P1 抄録
はじめに [Introduction]				
論拠 [Rationale]	3	レビューの論拠を、既知の事実にも照らして記述する。	別紙様式 (V)-4	P2 はじめに
目的 [Objectives]	4	対処すべき明確なクエスチョン[question]のステートメントを、参加者[participant]、介入[intervention]、比較[comparison]、アウトカム[outcome]、研究デザイン[study design]の PICOS 形式で提供する。	別紙様式 (V)-4	P2 はじめに
方法 [Method]				
プロトコルと登録 [Protocol and registration]	5	レビュー・プロトコルがあるか、レビュー・プロトコルにアクセスできるか、出来る場合はその場所(例: web address)、また登録番号などの登録情報があればそれらを示す。	別紙様式 (V)-4	該当なし
適格基準 [Eligibility criteria]	6	適格性[eligibility]の基準として用いた研究の特性[study characteristic](例: PICOS、追跡期間)と報告の特性[report characteristic](例: 考慮した年数、言語、発表状態)を明記し、論拠を与える	別紙様式 (V)-4	P3 方法 (試験の選択)
情報源 [Information Source]	7	検索における全ての情報源(例: データベースと対象期間、データベース以外の研究を特定するための著者への連絡)と最終検索日を記述する。	別紙様式 (V)-4	P3 方法(データソースとデータ検索)
検索 [Search]	8	検索を再現できるよう、少なくとも一つのデータベースについての電子的な検索式[search strategy]を、用いたすべての制限も含めて詳細に記述する。	別紙様式 (V)-4	P3 方法(データソースとデータ検索)
研究の選択 [Study selection]	9	選択のプロセス(すなわち、スクリーニング、適格性、システマティック・レビューへの採択、該当する場合はメタアナリシスへ採択)を述べる。	別紙様式 (V)-4	P3 方法(試験選択)
データの収集プロセス [Data collection process]	10	データ抽出方法(例: パイロットフォームを用いている、独立して行う、二重に行う)、ならびに研究実施者[investigator]からのデータの入手と確認のあらゆるプロセスを記述する。	別紙様式 (V)-4	P4 方法(データ抽出)
データ項目 [Data items]	11	検索されたすべてのデータ(例: PICOS、資金)、あらゆる仮定[assumption]や単純化[simplification]をリストアップし定義する。	別紙様式 (V)-4	P4 方法(データ抽出)
個別の研究のバイアス・リスク [Risk of bias in individual studies]	12	個別研究のバイアス・リスク評価に用いた方法(研究レベル評価したか、アウトカムレベルで評価したかを含めて)と、あらゆるデータ結合においてこの情報をどのように使用したかを記述する。	別紙様式 (V)-4	P4 方法(データ抽出)
要約尺度 [Summary measures]	13	主な要約尺度[summary measures](例: リスク比[risk ratio]、平均差[difference in mean])を述べる。	別紙様式 (V)-4	P4 方法(統計解析)
結果の統合 [Synthesis of results]	14	実施した場合は、データの取り扱いと研究結果の統合の方法を、各メタアナリシスの一貫性[consistency]の尺度(例: I ² 統計量)も含めて記述する。	別紙様式 (V)-4	P4 方法(統計解析)
全研究のバイアス・リスク [Risk of bias across studies]	15	累積エビデンス[cumulative evidence]に影響を及ぼしうるバイアス・リスク(例: 出版バイアス[publication bias]、研究内での選択的報告[selective reporting]など)の評価について明示する。	別紙様式 (V)-4	P4 方法(統計解析)
追加的解析 [Additional analyses]	16	追加的解析(例: 感度分析またはサブグループ解析、メタ回帰)があればその方法を、事前に規定していたか否かを含めて記述する。	別紙様式 (V)-4	P4 方法(統計解析)
結果 [Results]				
研究の選択 [Study selection]	17	スクリーニングした研究、適格性を評価した研究、レビューに含めた研究の、各件数と各段階での除外理由を、できればフローチャートで示す。	別紙様式 (V)-4	P5 結果(調査対象試験の特徴) P16、図 1
研究の特性 [Study characteristics]	18	各研究について、どのデータを抽出したか(例: 研究のサイズ[study size]、PICOS、追跡期間)と出典を示す。	別紙様式 (V)-4	P5 結果(調査対象試験の特徴) P13、表 1
研究内のバイアス・リスク [Risk of individual studies]	19	各研究のバイアス・リスクのデータと、もしあればあらゆるアウトカムレベルでの評価を提示する(項目 12 を参照)。	別紙様式 (V)-4	P5 結果(調査対象試験の特徴) P13、表 1
個別の研究の結果 [Results of individual studies]	20	考慮した全アウトカム(利益または害)について、各研究における(a)各介入群の単純な要約データ[simple summary data]と、(b)効果の推定量[effect estimate]と信頼区間[confidence interval]を、できればフォレストプロット[forest plot]で示す。	別紙様式 (V)-4	P5 結果(調査対象試験の特徴) P14、表 2 P15、表 3 P17、図 2 P18、図 3

別紙様式（V）－4

結果の統合 [Synthesis of results]	21	実施した各メタアナリシスの結果を信頼区間[confidence interval]と均一性[consistency]の尺度も含めて提示する。	別紙様式 (V)-4	P6 結果(血圧に対する イソロイシン-ブ ロリン-プロリンと バリリン-プロリン- プロリンの効果)
全研究のバイアス・リスク [Risk of bias across studies]	22	全研究のバイアス・リスク評価の結果を提示する(項目 15 を参照)。	別紙様式 (V)-4	P7 結果(出版バイア ス)
追加的解析 [Additional analysis]	23	追加的解析(感度分析またはサブグループ解析、メタ回帰など)があれば、その結果を示す(項目 16 を参照)。	別紙様式 (V)-4	P6 結果(異質性の検 討とサブグループ のメタ解析)
考察 [Discussion]				
エビデンスの要約 [Summary of evidence]	24	各主要アウトカムのエビデンスの強さを含めて主要な知見をまとめ、それらと鍵となるグループ(例: 医療提供者、使用者、政策決定者)とその関連性[relevance]を考察する。	別紙様式 (V)-4	P7 考察
限界 [Limitations]	25	研究レベルとアウトカムレベルでの限界(バイアス・リスクなど)、レビューレベルでの限界(例: 同定した研究の収集が不完全[incomplete retrieval of identified research]、報告バイアス)について議論する。	別紙様式 (V)-4	P7 考察
結論 [Conclusions]	26	その他のエビデンスと照らし合わせた全般的な結果の解釈と、今後の研究への意味合い[implication]を提供する。	別紙様式 (V)-4	P9 結論
資金 [Funding]				
資金源 [Funding]	27	システマティック・レビューの資金源と、その他の支援(例: データ提供)、システマティック・レビューにおける資金提供者[funder]の役割を説明する。	別紙様式 (V)-4	P9 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

別紙様式（V）-5【様式例】

データベース検索結果

商品名：「アミール」サプリメント

タイトル：最終製品『アミール』サプリメントに含有される機能性関与成分「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）の血圧を健康に保つ機能性に関する日本人を対象としたランダム化比較試験に関するシステマティックレビュー

リサーチクエスション：高血圧症に罹患していない日本の成人における、「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）の8日間以上の摂取は、プラセボと比べたとき、摂取期間前後の診察室血圧測定における収縮期血圧（SBP）を低減させるか？

日付：2014年9月17日：Medline、Cochrane Central Register of Controlled Trials
2014年9月25日：J Dream III、2014年10月1日：J-STAGE

検索者：Dr Veronique Braesco for Medline and Cochrane; Dr Ryuji Takeda and Dr Yasuhiro Saito for J-STAGE and J Dream III

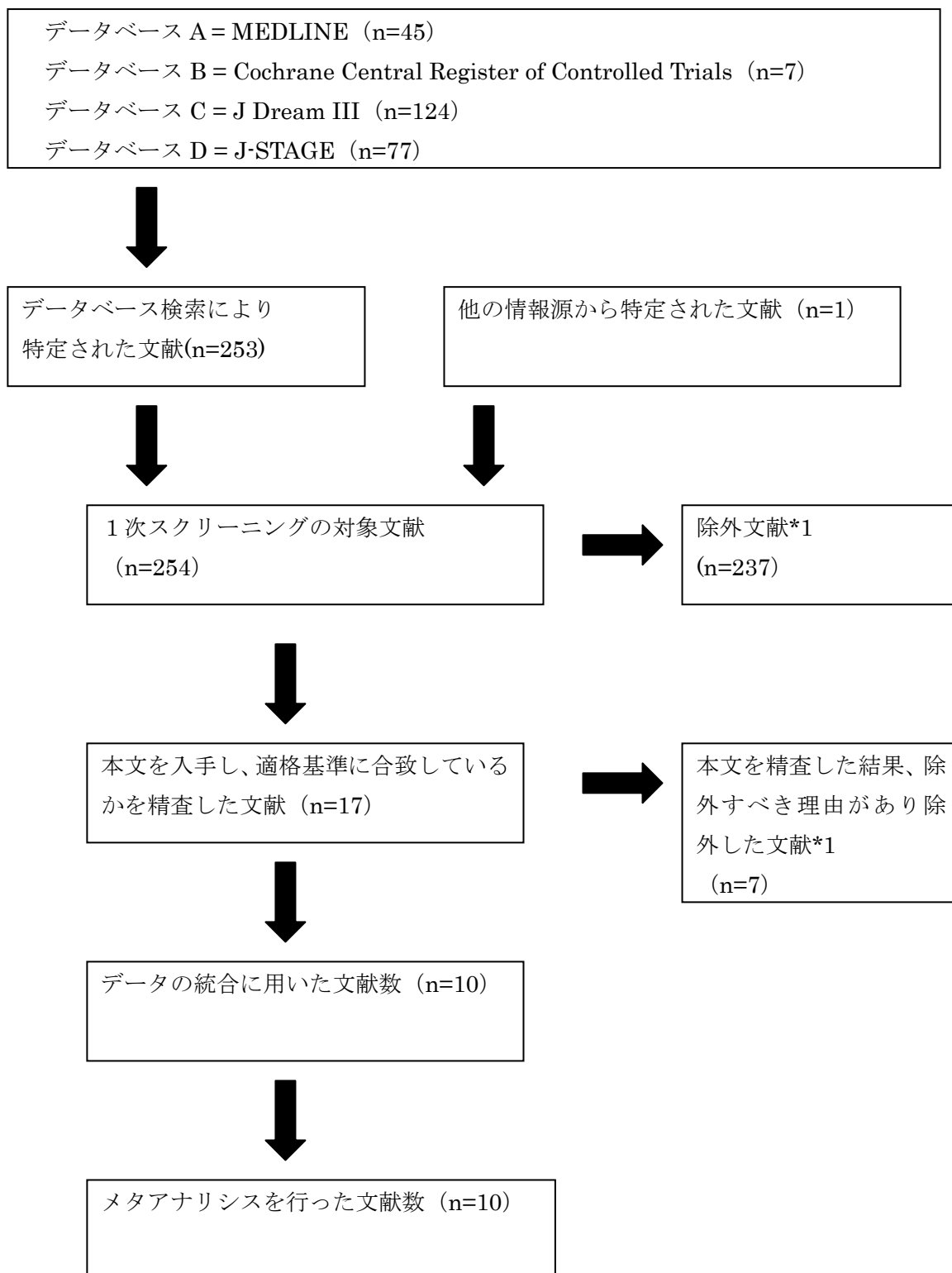
データベース名	検索式	文献数
MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	[lactotripeptide* OR “dairy peptide*” OR (“Ile-Pro-Pro” AND “Val-Pro-Pro”) OR (“Isoleucyl-prolyl-proline” AND (“valyl-prolyl-proline”) OR (“Valine-proline-proline” AND “isoleucine-proline-proline”) OR (“IPP” and “VPP”) OR “fermented milk” OR “milk fermented” OR “sour milk”] AND (hypertension OR “blood pressure”) AND “Asian OR Japan OR Japanese”	45
Cochrane Central Register of Controlled Trials (http://www.thecochrane.library.com)	[lactotripeptide* OR “dairy peptide*” OR (“Ile-Pro-Pro” AND “Val-Pro-Pro”) OR (“Isoleucyl-prolyl-proline” AND “valyl-prolyl-proline”) OR (“Valine-proline-proline” AND “isoleucine-proline-proline”) OR (“IPP” and “VPP”) OR “fermented milk” OR “milk fermented” OR “sour milk”] AND (hypertension OR “blood pressure”) AND “Asian OR Japan OR Japanese”	7
J Dream III (http://jdream3.com)	[“ラクトトリペプチド” OR “乳由来ペプチド”] OR [“イソロイシル-プロリル-プロリン” AND “バリル-プロリル-プロリン”] OR [“イソロイシン-プロリン-プロリン” AND “バリン-プロリン-プロリン”] OR [“発酵乳” OR “酸乳”] OR [“Ile-Pro-Pro” AND	124

別紙様式（V）-5【様式例】

	<p>“Val-Pro-Pro”] OR</p> <p>[“Isoleucyl-prolyl-proline” AND</p> <p>“valyl-prolyl-proline”] OR</p> <p>[“isoleucine-proline-proline” AND</p> <p>“Valine-proline-proline”] OR [“IPP” and</p> <p>“VPP”]AND[(“高血圧” or “血圧”)]AND</p>	
<p>J-STAGE</p> <p>(https://www.jstage.jst.go.jp/browse)</p>	<p>検索条件：全文</p> <p>検索概念 1：ラク トトリペプチド</p> <p>OR</p> <p>検索概念 2：乳 AND トリペプチド</p> <p>OR</p> <p>検索概念 3：“Ile Pro Pro” AND “Val Pro Pro”</p> <p>AND</p> <p>検索概念 4：血圧</p>	77

文献検索フローチャート

商品名：「アミール」サプリメント



*1 スクリーニング条件の詳細は、別紙様式（V）-4 の資料に記載。

別紙様式（Ⅴ）－７【様式例】

採用文献リスト

商品名：「アミール」サプリメント

No.	著者名(海外の機関に属するものについては、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(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(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(ITT、FAS、PPS等)	主要アウトカム	副次アウトカム	害	査読の有無
1	Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, Takahashi R and Nakamura Y	J Am Coll Nutr 2005; 24(4): 257-265.	Effect of powdered fermented milk with Lactobacillus helveticus on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension.	RCT, double-blind, parallel	PICO	Japan	non-HT (PHT)	IPP + VPP 13 mg/d (16 mg/d in VPP eq.) Fermented Supplement (tablets) 4 weeks	プラセボ	ITT	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有
2	石田優, 相原浩太郎, 鷺谷敦廣, 金子京子, 水谷潤, 中村佳代, 志村徳郎, 矢ヶ崎喜三郎, 中村康則	薬理と治療34, 1107-1117, 2006.	「ラクトリペプチド(VPP, IPP)」を含む有するタブレットの正常血圧者および高血圧者に対する過剰摂取時の安全性	RCT double-blind, parallel	PICO	Japan	non-HT (NT & PHT)	IPP + VPP 16 mg/d (23 mg/d in VPP eq.) Enzymatic Supplement (tablets) 4 weeks	プラセボ	ITT	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有
3	石田優, 鷺谷敦廣, 金子京子, 中村康則, 水谷潤, 渡邊美和子, 佐藤精一, 塩谷順彦, 増田治	薬理と治療35, 1249-1260, 2007.	「ラクトリペプチド(VPP, IPP)」を含む有するタブレットの長期摂取が正常高値血圧者および軽症高血圧者に及ぼす影響	RCT double-blind, parallel	PICO	Japan	non-HT (PHT)	IPP + VPP 4 mg/d (5 mg/d in VPP eq.) Enzymatic Supplement (tablets) 12 weeks	プラセボ	PPS	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有
4	Ishida Y, Shibata Y, Fukuhara I, Yano Y, Takehara I and Kaneko K	Biosci Biotechnol Biochem 2011; 75(3): 427-33.	Effect of an excess intake of casein hydrolysate containing Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in subjects with normal blood pressure, high-normal blood pressure, or mild hypertension	RCT double-blind, parallel	PICO	Japan	non-HT (NT & PHT)	IPP + VPP 17 mg/d (24 mg/d in VPP eq.) Enzymatic Supplement (tablets) 4 weeks	プラセボ	ITT	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有
5	板倉弘重, 池本真二, 寺田幸代, 近藤和雄	日本臨床栄養学会雑誌23(3), 26-31, 2001.	酸乳の高血圧者および正常血圧者に対する影響	RCT double-blind, parallel	PICO	Japan	non-HT (NT)	IPP + VPP 3 mg/d (3 mg/d in VPP eq.) Fermented Drink 8 weeks	プラセボ	ITT	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有

別紙様式（Ⅴ）－ 7 【様式例】

6	Mizuno S, Matsuura K, Gotou T, Nishimura S, Kajimoto O, Yabune M, Kajimoto Y and Yamamoto N.	BrJ Nutr 2005; 94(1): 84-91.	Antihypertensive effect of casein hydrolysate in a placebo-controlled study in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension	RCT single-blind,parallel	PICO	Japan	non-HT (PHT)	IPP + VPP 2, 3 or 4 mg/d (2, 3 or 5 mg/d in VPP eq.) Enzymatic Supplement (tablets) 6 weeks	プラセボ	ITT	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有
7	中村康則, 梶本修身, 金子京子, 相原浩太郎, 水谷潤, 池田なぎさ, 西村明, 梶本佳孝	健康・栄養食品研究7(1), 123-137, 2004.	「ラクトトリペプチド(VPP, IPP)」を含む有する液状ヨーグルトの長期摂取が正常高値血圧に及ぼす影響	RCT double-blind,parallel	PICO	Japan	non-HT (PHT)	IPP + VPP 4 mg/d (5 mg/d in VPP eq.) Fermented Drink 12 weeks	プラセボ	PPS	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有
8	Sano J, Ohki K, Higuchi T, Aihara K, Mizuno S, Kajimoto O, Nakagawa S, Kajimoto Y and Nakamura Y.	J Med Food 2005; 8(4): 423-30.	Effect of casein hydrolysate, prepared with protease derived from Aspergillus oryzae, on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension	RCT double-blind,parallel	PICO	Japan	non-HT (PHT)	IPP + VPP 3 mg/d (4 mg/d in VPP eq.) Enzymatic Drink 12 weeks	プラセボ	PPS	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有
9	佐野淳, 大木浩司, 樋口敏将, 相原浩太郎, 水野征一, 梶本修身, 坂本朱子, 梶本佳孝, 中村康則	健康・栄養食品研究7(4), 17-30, 2004.	「ラクトトリペプチド(VPP, IPP)」を含む有する野菜果実飲料の正常血圧者および高血圧者に対する過剰摂取時の安全性	RCT double-blind,parallel	PICO	Japan	non-HT (NT & PHT)	IPP + VPP 9 mg/d (13 mg/d in VPP eq.) Enzymatic Drink 4 weeks	プラセボ	PPS	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有
10	梶本修身, 相原浩太郎, 平田洋, 高橋励, 中村康則	健康・栄養食品研究4(4), 37-46, 2001.	健常者を対象とした「ラクトトリペプチド(VPP, IPP)」含有錠菓の大量摂取による安全性の検討	RCT double-blind,parallel	PICO	Japan	non-HT (NT)	IPP + VPP 12 mg/d (16 mg/d in VPP eq.) Fermented Supplement (tablets) 2 weeks	プラセボ	ITT	SBP	DBP	副作用の評価を実施	有

略語: DBP: 収縮期血圧 (diastolic blood pressure)、IPP: イノロイシン-プロリン-プロリン、Non-HT: 高血圧ではない被験者、NT: 正常血圧の被験者 (normotensive subjects)、PHT: 正常高値血圧の被験者 (pre-hypertensive subjects)、RCT: ランダム化比較試験、VPP: バリン-プロリン-プロリン、SBP: 拡張期血圧 (systolic blood pressure)、VPP eq.: VPP換算 (IPP用量(mg)に1.7をかけた値にVPP用量(mg)を加え、VPP換算で表した用量。1.7の補正率はin vitroにおけるACE阻害活性(Dent et al., 2007 [in Food and Chemical Toxicology; 45: 1468-1477]; Nakamura et al., 1995 [in J Dairy Sci; 78(4): 777-783])から2つのペプチドの力価を考慮したものである。).

別紙様式（V）－8【様式例】

除外文献リスト

商品名：「アミール」サプリメント

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Hirota T, Ohki K, Kawagishi R, Kajimoto Y, Mizuno S, Nakamura Y, Kitakaze M.	<i>Hypertens Res.</i> 30 (6), 489-496. 2007.	Casein hydrolysate containing the antihypertensive tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro improves vascular endothelial function independent of blood pressure-lowering effects: contribution of the inhibitory action of angiotensin-converting enzyme.	摂取期間が 8 日未満であるため
2	保田国伸, 相原浩太郎, 駒崎啓吾, 持井政明, 中村康則	健康・栄養食品研究 4 (3), 63-72, 2001.	健常者における「ラクトトリペプチド (VPP、IPP)」含有錠菓の大量摂取による血圧、脈拍および臨床検査値への影響	摂取期間が 8 日未満であるため
3	Kawase M, Hashimoto H, Hosoda M, Morita H, Hososno A.	<i>J Dairy Sci.</i> 83 (2), 255-263. 2000.	Effect of administration of fermented milk containing whey protein concentrate to rats and healthy men on serum lipids and blood pressure.	「ラクトトリペプチド (VPP、IPP)」に関する試験でないため
4	Yamasue K, Morikawa N, Mizushima S, Tochikubo O.	<i>Clin Exp Hypertens.</i> 32 (4), 214-20. 2010.	The blood pressure lowering effect of lactotripeptides and salt intake in 24-h ambulatory blood pressure measurements.	プラセボ群がない試験であるため
5	Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Choi Y, Shimojo N, Ajisaka R, Tanaka H.	<i>Am J Hypertens.</i> 23 (4), 368-372. 2010.	Additive Beneficial Effects of Lactotripeptides Intake With Regular Exercise on Endothelium-Dependent Dilatation in Postmenopausal Women.	正常血圧者と高血圧者を合わせて解析した試験であるため
6	Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Choi Y, Shimojo N, Ajisaka R, Tanaka H.	<i>Am J Physiol Heart Circ Physiol.</i> 297 (5), 1899-1903. 2009.	Additive Beneficial Effects of Lactotripeptide and Aerobic Exercise on Arterial Compliance in Postmenopausal Women.	他の試験と重複する文献であるため

別紙様式（V）－8【様式例】

7	Mizushima S, Ohshige K, Watanabe J, Kimura M, Kadowaki T, Nakamura Y, Tochikubo O, Ueshima H.	<i>Am J Hypertens</i> 17(8), 701-706, 2004.	Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men	正常血圧者と高 血圧者を合わせ て解析した試験 であるため
---	--	---	---	--

別紙様式（Ⅴ）-9【様式例】

未報告研究リスト

商品名：「アミール」サプリメント

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)
		該当なし		

別紙様式（V）-10【様式例】

参考文献リスト

商品名：「アミール」サプリメント

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, Takahashi R, Nakamura Y. (2005). Effect of powdered fermented milk with <i>Lactobacillus helveticus</i> on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. <i>J Am Coll Nutr</i> , 24 (4): 257-65.
2	石田優, 相原浩太郎, 鷺谷敦廣, 金子京子, 水谷潤, 中村佳代, 志村徳郎, 矢ヶ崎喜三郎, 中村康則:「ラクトトリペプチド(VPP, IPP)」を含有するタブレットの正常血圧者および高血圧者に対する過剰摂取時の安全性, 薬理と治療 34 , 1107-1117, 2006.
3	石田優, 鷺谷敦廣, 金子京子, 中村康則, 水谷潤, 渡邊美和子, 佐藤精一, 塩谷順彦, 増田治:「ラクトトリペプチド(VPP, IPP)」を含有するタブレットの長期摂取が正常高値血圧者および軽症高血圧者に及ぼす影響, 薬理と治療 35 , 1249-1260, 2007.
4	Ishida Y, Shibata Y, Fukuhara I, Yano Y, Takehara I, Kaneko K (2011). Effect of an excess intake of casein hydrolysate containing Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro in subjects with normal blood pressure, high-normal blood pressure, or mild hypertension. <i>Biosci Biotechnol Biochem</i> , 75 (3):427-33.
5	板倉弘重, 池本真二, 寺田幸代, 近藤和雄:酸乳の高血圧者および正常血圧者に対する影響, 日本臨床栄養学会雑誌 23 (3), 26-31, 2001.
6	Mizuno S, Matsuura K, Gotou T, Nishimura S, Kajimoto O, Yabune M, Kajimoto Y, Yamamoto N (2005). Antihypertensive effect of casein hydrolysate in a placebo-controlled study in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. <i>Br J Nutr</i> , 94 (1): 84-91.
7	中村康則, 梶本修身, 金子京子, 相原浩太郎, 水谷潤, 池田なぎさ, 西村明, 梶本佳孝:「ラクトトリペプチド(VPP, IPP)」を含有する液状ヨーグルトの長期摂取が正常高値血圧に及ぼす影響, 健康・栄養食品研究 7 (1), 123-137, 2004.
8	Sano J, Ohki K, Higuchi T, Aihara K, Mizuno S, Kajimoto O, Nakagawa S, Kajimoto Y, Nakamura Y (2005). Effect of casein hydrolysate, prepared with protease derived from <i>Aspergillus oryzae</i> , on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. <i>J Med Food</i> , 8 (4): 423-30.
9	佐野淳, 大木浩司, 樋口敏将, 相原浩太郎, 水野征一, 梶本修身, 坂本朱子, 梶本佳孝, 中村康則:「ラクトトリペプチド(VPP, IPP)」を含有する野菜果実飲料の正常血圧者および高血圧者に対する過剰摂取時の安全性, 健康・栄養食品研究 7 (4), 17-30, 2004.
10	梶本修身, 相原浩太郎, 平田洋, 高橋励, 中村康則:健康者を対象とした「ラクトトリペプチド(VPP, IPP)」含有錠菓の大量摂取による安全性の検討, 健康・栄養食品研究 4 (4), 37-46, 2001.
11 *1	Chanson-Rolle A, Aubin F, Braesco V, Takeda R and Saito Y. Influence of the lactotripeptides Isoleucine-Proline-Proline and Valine-Proline-Proline on systolic blood pressure in non-hypertensive Japanese subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Unpublished report 2015.

別紙様式（V）-10【様式例】

12	Chanson-Rolle A, Aubin F, Braesco V, Hamasaki T and Kitakaze M. Influence of the lactotripeptides Isoleucine-Proline-Proline and Valine-Proline-Proline on systolic blood pressure in Asian subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Unpublished report 2015.
*2	

- *1 別紙様式（V）-4 に引用された文献。先行研究である文献 No.12 をもとに、対象者を高血圧症に罹患していない日本人に絞り、サブグループ解析を追加。
- *2 文献 No.11 の先行研究であり、PROSPERO International prospective register of systematic review に登録番号 CRD42014014322 で登録済み。査読付き雑誌に投稿予定。PROSPERO の登録情報を添付。

各論文の質評価シート（臨床試験）

商品名：「アミール」サプリメント

表示しようとする機能性	本品は「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）が含まれます。「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）には血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。
対象	高血圧症に罹患していない日本の成人
介入	「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）
対照	プラセボ

アウトカム	収縮期血圧の平均値差
-------	------------

試験 番号	系列 番号	参考文献 ¹	被検者属性 (BP status)	バイアス リスク： JADAD score ²	IPP/VPP 用量 (mg / d) ³	VPP 換算した IPP/VPP 用量 (mg/d) ⁴	介入群			プラセボ群			効果指標	
							n	収縮期血圧の変化 ⁵ (mmHg)		n	収縮期血圧の変化 ⁵ (mmHg)		群間の平均差 ⁶	SE
								平均値	SD		平均値	SD		
1	101	Aihara 2005	PHT	4	13	16	20	NA	NA	20	NA	NA	-3.2	2.8
2	201	Ishida 2006	PHT	4	16	23	9	-8.3	10.0	9	-3.9	9.6	-4.4	4.6
2	202	Ishida 2006	NT	4	16	23	9	-0.7	8.6	9	-1.3	13.6	0.6	5.4
3	301	Ishida 2007	PHT	4	4	5	35	-6.8	8.4	36	-3.2	7.5	-3.6	1.6
4	401	Ishida 2011	NT	4	17	24	8	-2.5	5.6	8	2.4	4.7	-4.9	2.6
4	402	Ishida 2011	PHT	4	17	24	8	-6.7	8.1	8	-1.9	4.8	-4.8	3.3
5	501	Itakura 2001	NT	3	3	3	13	-3.3	5.3	13	0.7	5.6	-4.0	2.1
6	601	Mizuno 2005	PHT	3	4	5	12	-2.8	5.8	12	0.3	7.4	-3.1	2.7
6	602	Mizuno 2005	PHT	3	3	3	12	-1.5	7.8	12	0.3	7.4	-1.8	3.1
6	603	Mizuno 2005	PHT	3	2	2	12	-1.5	10.4	12	0.3	7.4	-1.8	3.7
7	701	Nakamura 2004	PHT	4	4	5	53	-6.1	5.7	53	-2.1	8.4	-4.0	1.3
8	801	Sano 2005	PHT	4	3	4	52	-4.6	6.2	52	-1.7	6.2	-2.9	1.1
9	901	Sano 2004	NT	4	9	13	6	0.8	4.4	5	0.3	10.8	0.5	4.8
9	902	Sano 2004	PHT	4	9	13	8	-4.4	6.9	8	1.4	5.3	-5.8	3.1
10	1001	Kajimoto 2001	NT	4	12	16	21	-3.9	7.9	22	-0.9	11.2	-3.0	3.0

別紙様式（V）-11a【様式例】（連続変数を指標とした場合）

略語：BP: 血圧、IPP: イソロイシン - プロリン - プロリン、VPP: バリン - プロリン - プロリン、n: 解析に用いた被験者数、NA: 該当なし、NT: 正常血圧の被検者、PHT: 正常高値血圧の被検者、SD: 標準偏差、SE: 標準誤差。

¹各試験の引用文献に関しては別紙様式(V)-10 を参照

²JADAD score は 1996 年に Jadad ら[in Controlled Clinical Trials 1996;17(1):1-12]によって臨床試験報告の質を評価する基準として定義されて以来、広く用いられている。JADAD score は以下の 3 つの設問に対する答えに基づいて計算される。(1)その研究はランダム割付けと明示されているか？(2) その研究はダブルブラインドと明示されているか？(3)投与中止や脱落が記載されているか？ 各設問への回答が、はい＝1、いいえ＝0 となる。付加点として「ランダム割付けの方法について明示されていてかつ適切」、「ダブルブラインドの方法について明示されていてかつ適切」の場合は加点される。しかし、「ランダム割付けの方法について明示されているが不適切」、「ダブルブラインドの方法について明示されているが不適切」の場合は減点される。したがって、臨床試験の報告文献は 0 から 5 の間で JADAD score が与えられる。

³IPP 用量(mg)+VPP 用量(mg)

⁴IPP 用量(mg)に 1.7 を乗じた値に VPP 用量(mg)を加え、VPP 換算で表した用量。1.7 の補正率は *in vitro*における ACE 阻害活性(Nakamura et al., 1995 [in J Dairy Sci; 78(4): 777-783]; Dent et al., 2007 [in Food and Chemical Toxicology; 45: 1468-1477])から 2 つのペプチドの力価を考慮したものである。

⁵試験開始前から試験終了時までの収縮期血圧の変化

⁶介入群とプラセボ群の試験開始前から試験終了時までの収縮期血圧の変化の平均値差

各論文の質評価シート（臨床試験）

商品名： 「アミール」サプリメント

表示しようとする機能性	本品は「ラクトリペプチド」（VPP、IPP）が含まれます。「ラクトリペプチド」（VPP、IPP）には、血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。
対象	高血圧症に罹患していない日本の成人
介入	「ラクトリペプチド」（VPP、IPP）
対照	プラセボ

アウトカム	拡張期血圧の平均値差
-------	------------

試験 番号	系列 番号	参考文献 ¹	被検者属性 (BP status)	バイアス リスク： JADAD score ²	IPP/VPP 用量 (mg / d) ³	VPP 換算した IPP/VPP 用量 (mg/d) ⁴	介入群			プラセボ群			効果指標	
							n	拡張期血圧の変化 ⁵ (mmHg)		n	拡張期血圧の変化 ⁵ (mmHg)		群間の平均差 ⁶	SE
								平均値	SD		平均値	SD		
1	101	Aihara 2005	PHT	4	13	16	20	NA	NA	20	NA	NA	-5.0	2.4
2	201	Ishida 2006	PHT	4	16	23	9	-5.8	5.3	9	-0.3	12.4	-5.5	4.5
2	202	Ishida 2006	NT	4	16	23	9	2.6	8.8	9	1.7	6.3	0.9	3.6
3	301	Ishida 2007	PHT	4	4	5	35	-1.3	6.8	36	-2.8	7.0	1.5	1.6
4	401	Ishida 2011	NT	4	17	24	8	-0.1	5.3	8	0.4	4.4	-0.5	2.4
4	402	Ishida 2011	PHT	4	17	24	8	-4.1	6.0	8	1.1	4.8	-5.2	2.7
5	501	Itakura 2001	NT	3	3	3	13	-2.5	4.0	13	0.4	4.9	-2.9	1.8
6	601	Mizuno 2005	PHT	3	4	5	12	-1.3	6.4	12	-0.9	4.5	-0.4	2.3
6	602	Mizuno 2005	PHT	3	3	3	12	-2.1	6.7	12	-0.9	4.5	-1.2	2.3
6	603	Mizuno 2005	PHT	3	2	2	12	-0.9	6.1	12	-0.9	4.5	0.0	2.2
7	701	Nakamura 2004	PHT	4	4	5	53	-3.8	6.3	53	-0.3	7.2	-3.5	1.3
8	801	Sano 2005	PHT	4	3	4	52	-2.4	5.0	52	-1.4	5.2	-1.0	1.0
9	901	Sano 2004	NT	4	9	13	6	-1.7	5.5	5	-4.3	4.3	2.6	3.0
9	902	Sano 2004	PHT	4	9	13	8	-3.5	6.1	8	-1.3	4.9	-2.2	2.8
10	1001	Kajimoto 2001	NT	4	12	16	21	-3.0	8.2	22	-1.0	8.3	-2.0	2.5

別紙様式（V）-11a【様式例】（連続変数を指標とした場合）

略語：BP: 血圧、IPP: イソロイシン - プロリン - プロリン、VPP: バリン - プロリン - プロリン、n: 解析に用いた被験者数、NA: 該当なし、NT: 正常血圧の被検者、PHT: 正常高値血圧の被検者、SD: 標準偏差、SE: 標準誤差。

¹各試験の引用文献に関しては別紙様式(V)-10 を参照

²JADAD score は 1996 年に Jadad ら[in Controlled Clinical Trials 1996;17(1):1-12]によって臨床試験報告の質を評価する基準として定義されて以来、広く用いられている。JADAD score は以下の 3 つの設問に対する答えに基づいて計算される。(1)その研究はランダム割付けと明示されているか？(2) その研究はダブルブラインドと明示されているか？(3)投与中止や脱落が記載されているか？ 各設問への回答が、はい＝1、いいえ＝0 となる。付加点として「ランダム割付けの方法について明示されていてかつ適切」、「ダブルブラインドの方法について明示されていてかつ適切」の場合は加点される。しかし、「ランダム割付けの方法について明示されているが不適切」、「ダブルブラインドの方法について明示されているが不適切」の場合は減点される。したがって、臨床試験の報告文献は 0 から 5 の間で JADAD score が与えられる。

³IPP 用量(mg)+VPP 用量(mg)

⁴IPP 用量(mg)に 1.7 を乗じた値に VPP 用量(mg)を加え、VPP 換算で表した用量。1.7 の補正率は *in vitro*における ACE 阻害活性(Nakamura et al., 1995 [in J Dairy Sci; 78(4): 777-783]; Dent et al., 2007 [in Food and Chemical Toxicology; 45: 1468-1477])から 2 つのペプチドの力価を考慮したものである。

⁵試験開始前から試験終了時までの拡張期血圧の変化

⁶介入群とプラセボ群の試験開始前から試験終了時までの拡張期血圧の変化の平均値差

別紙様式（V）－13a 【様式例】（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：「アミール」サプリメント

表示しようとする機能性	本品は「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）が含まれます。 「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）には、血圧が高めの方に 適した機能があることが報告されています。
対象	高血圧症に罹患していない日本の成人
介入	ラクトトリペプチド（VPP、IPP）を含む食品の摂取
対照	プラセボ

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
※各項目の評価は“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

アウトカム	研究デザイン／研究数 (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※) (6)	上昇要因 (観察研究※) (7)	効果指標	効果指標 統合値 (mmHg)	95% 信頼区間 (mmHg)	P値	エビデンスの強さ	コメント
収縮期血圧	RCT/10	0	0	0	0	0	－	平均値差	-3.42	-4.53 to -2.32	0.0001	A	プラセボに対して有意な効果を確認
拡張期血圧	RCT/10	0	0	0	0	0	－	平均値差	-1.53	-2.64 to -0.43	0.007	A	プラセボに対して有意な効果を確認

脚注

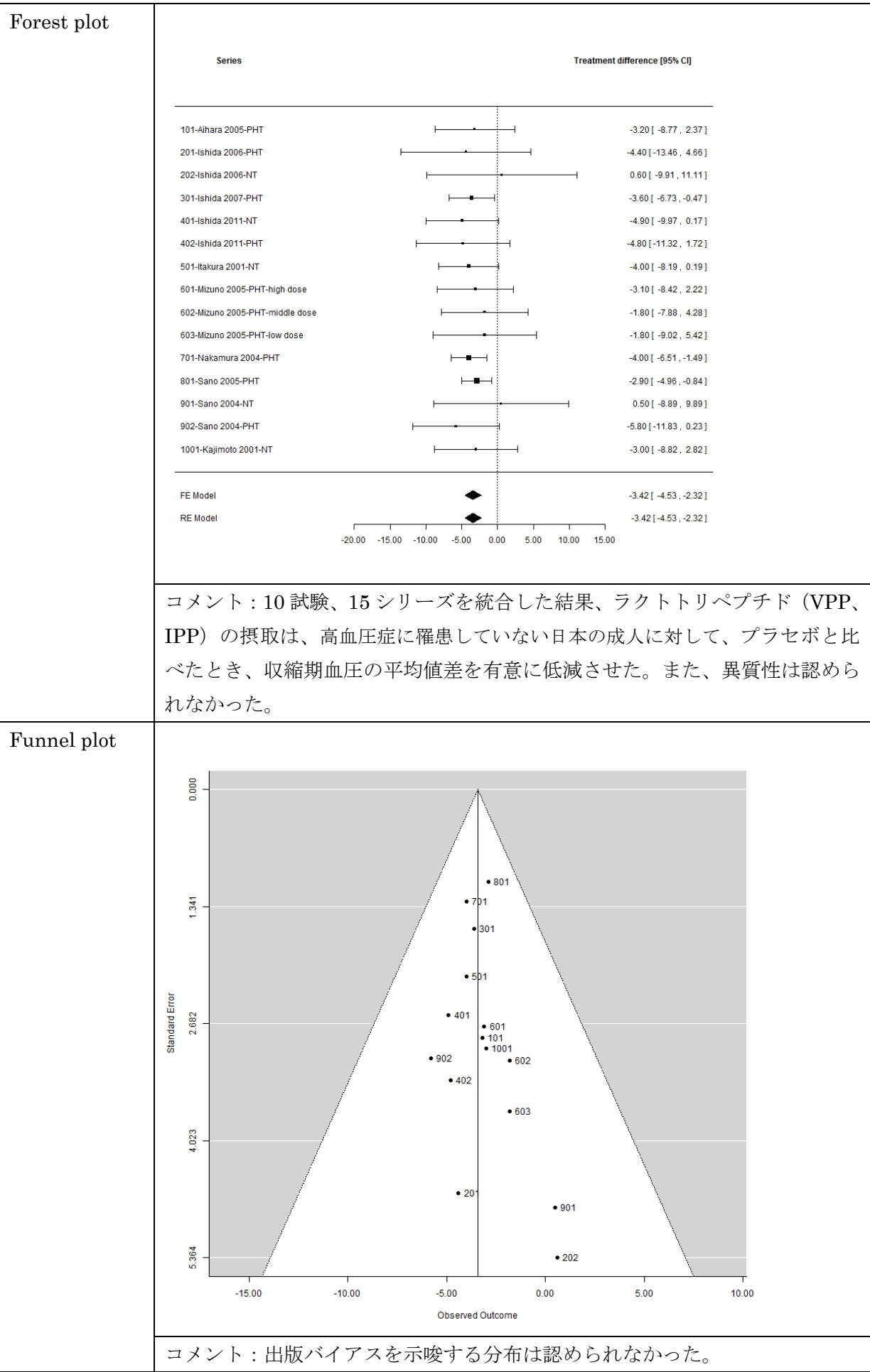
- (1) レビューの対象となる個々の研究は、すべて同一のPICOのランダム化比較試験（RCT）であり、ダブルブラインド試験9件、シングルブラインド試験1件よりなる。
- (2) バイアスリスクは、別紙様式（V）-11aに記されたように、JADAD SCOREにより評価され、レビューの対象となる個々の研究は、すべて3以上であったことから、低いと評価した。
- (3) 上記(1)より、非直接性は、なしと評価した。
- (4) サンプルサイズは全体で533名であることから、不正確さなしと評価した。
- (5) 各アウトカムに関連して、メタ解析の結果より、有意な異質性は認められなかったことから、非一貫性なしと評価した。
- (6) 各アウトカムに関連して、メタ解析の結果より、有意な出版バイアスは認められなかったことから、出版バイアスなしと評価した。
- (7) 上記(1)より、上昇要因は評価せず。

別紙様式（V）-15【様式例】

サマリーシート（メタアナリシス）

商品名：「アミール」サプリメント

リサーチ クエスチョン		高血圧症に罹患していない日本の成人における、ラクトトリペプチド（VPP、IPP）の8日間以上の摂取は、プラセボと比べたとき、摂取期間前後の診察室血圧測定における収縮期血圧（SBP）を低減させるか？																																																																																		
P	高血圧症に罹患していない日本の成人	I	「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）の8日間以上の摂取																																																																																	
C	プラセボ	0	摂取期間前後の診察室血圧測定における収縮期血圧の変化（主要評価項目）																																																																																	
研究デザイン	ランダム化比較試験	文献数	10	<div>コード</div> <div>下表の通り。</div> <table><tr><th>Study number</th><th>Series number</th><th>Study reference</th><th>Type of subjects (BP status)</th><th>IPP/VPP dose in VPP eq. (mg/d)</th></tr><tr><td>1</td><td>101</td><td>Aihara 2005</td><td>PHT</td><td>16</td></tr><tr><td>2</td><td>201</td><td>Ishida 2006</td><td>PHT</td><td>23</td></tr><tr><td>2</td><td>202</td><td>Ishida 2006</td><td>NT</td><td>23</td></tr><tr><td>3</td><td>301</td><td>Ishida 2007</td><td>PHT</td><td>5</td></tr><tr><td>4</td><td>401</td><td>Ishida 2011</td><td>NT</td><td>24</td></tr><tr><td>4</td><td>402</td><td>Ishida 2011</td><td>PHT</td><td>24</td></tr><tr><td>5</td><td>501</td><td>Itakura 2001</td><td>NT</td><td>3</td></tr><tr><td>6</td><td>601</td><td>Mizuno 2005</td><td>PHT</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>602</td><td>Mizuno 2005</td><td>PHT</td><td>3</td></tr><tr><td>6</td><td>603</td><td>Mizuno 2005</td><td>PHT</td><td>2</td></tr><tr><td>7</td><td>701</td><td>Nakamura 2004</td><td>PHT</td><td>5</td></tr><tr><td>8</td><td>801</td><td>Sano 2005</td><td>PHT</td><td>4</td></tr><tr><td>9</td><td>901</td><td>Sano 2004</td><td>NT</td><td>13</td></tr><tr><td>9</td><td>902</td><td>Sano 2004</td><td>PHT</td><td>13</td></tr><tr><td>10</td><td>1001</td><td>Kajimoto 2001</td><td>NT</td><td>16</td></tr></table> <div>BP: blood pressure. NT: subjects with normal BP. PHT: subjects with high-normal BP. VPP eq.: VPP equivalents.</div>	Study number	Series number	Study reference	Type of subjects (BP status)	IPP/VPP dose in VPP eq. (mg/d)	1	101	Aihara 2005	PHT	16	2	201	Ishida 2006	PHT	23	2	202	Ishida 2006	NT	23	3	301	Ishida 2007	PHT	5	4	401	Ishida 2011	NT	24	4	402	Ishida 2011	PHT	24	5	501	Itakura 2001	NT	3	6	601	Mizuno 2005	PHT	5	6	602	Mizuno 2005	PHT	3	6	603	Mizuno 2005	PHT	2	7	701	Nakamura 2004	PHT	5	8	801	Sano 2005	PHT	4	9	901	Sano 2004	NT	13	9	902	Sano 2004	PHT	13	10	1001	Kajimoto 2001	NT	16
Study number	Series number	Study reference	Type of subjects (BP status)	IPP/VPP dose in VPP eq. (mg/d)																																																																																
1	101	Aihara 2005	PHT	16																																																																																
2	201	Ishida 2006	PHT	23																																																																																
2	202	Ishida 2006	NT	23																																																																																
3	301	Ishida 2007	PHT	5																																																																																
4	401	Ishida 2011	NT	24																																																																																
4	402	Ishida 2011	PHT	24																																																																																
5	501	Itakura 2001	NT	3																																																																																
6	601	Mizuno 2005	PHT	5																																																																																
6	602	Mizuno 2005	PHT	3																																																																																
6	603	Mizuno 2005	PHT	2																																																																																
7	701	Nakamura 2004	PHT	5																																																																																
8	801	Sano 2005	PHT	4																																																																																
9	901	Sano 2004	NT	13																																																																																
9	902	Sano 2004	PHT	13																																																																																
10	1001	Kajimoto 2001	NT	16																																																																																
モデル	ランダム効果	方法	REML (REstricted Maximum Likelihood) estimator. Studies were weighted according to the inverse of their variance.																																																																																	
効果指標	平均値差	統合値	-3.42 mm Hg (95% CI, -4.53 to -2.32) P < 0.0001																																																																																	



別紙様式（V）-15【様式例】

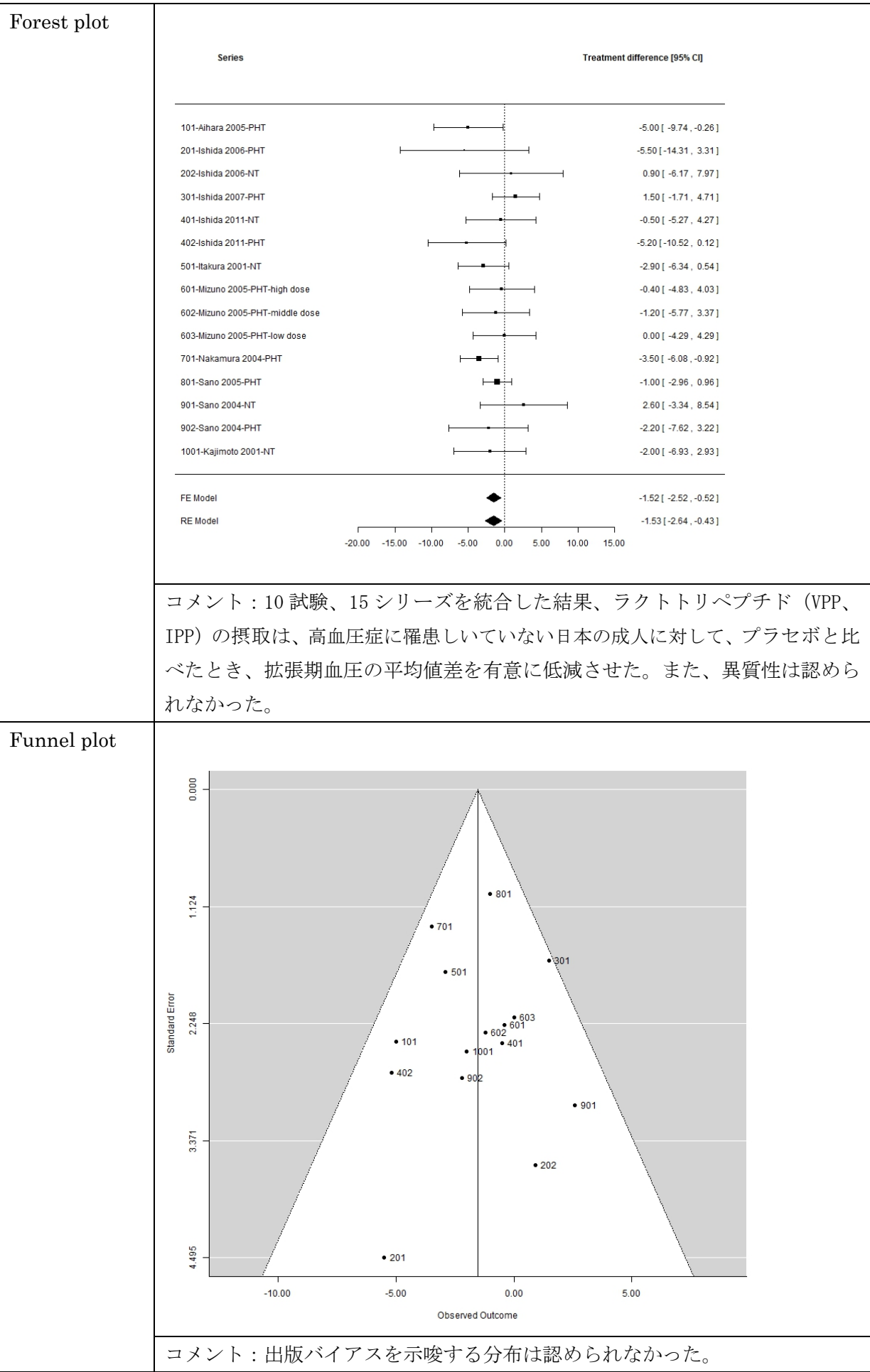
<p>その他の分析</p> <p>■メタ回帰分析</p> <p>■感度分析</p>	<p>1) ベースラインの収縮期血圧を正常高値および正常に層別した時、それぞれ同等で有意な降圧を示した（正常高値：$[-3.43\text{mm Hg (95\%CI, -4.65 to -2.21)}$], $P<0.0001$）、正常：$[-3.40\text{ mm Hg (95\%CI, -6.02 to -0.78)}$], $P = 0.0109$）。</p> <p>2) 1日当たりの用量をVPP と IPP の単純和である5mg/日で層別した時、それぞれ有意な降圧を示し、日常的な用量である5mg/日以下では、$[-3.32\text{ mm Hg (95\%CI, -4.57 to -2.06, } P < 0.0001)]$であった。</p> <p>3) VPP と IPP を含む原料を発酵によるものと酵素反応によるものに層別した時、それぞれ同等で有意な降圧を示し、発酵によるもの：$-3.80\text{ mm Hg (95\% CI, -5.70 to -1.90, } P = 0.0001)$、酵素反応によるもの：$-3.23\text{ mm Hg (95\% CI, -4.59 to -1.87, } P < 0.0001)$であり、日常的な用量である5mg/日以下でも同様であった。</p> <p>4) VPP と IPP を含む製品形態を飲料と錠剤に層別した時、それぞれ同等で有意な降圧を示し、飲料：$-3.47\text{ mm Hg (95\% CI, -4.90 to -2.04, } P < 0.0001)$、錠剤：$-3.35\text{ mm Hg (95\% CI, -5.10 to -1.61, } P = 0.0002)$であり、日常的な用量である5mg/日以下でも同様であった。</p> <p>5) 摂取期間と効果の関係をメタ回帰分析した結果、両者に有意な相関はなかった。</p>	<p>コメント：</p> <p>1) ベースラインの収縮期血圧が正常高値および正常によらず、それぞれに有意な降圧。</p> <p>2) 1日当たりの用量がVPP と IPP の単純和で日常的な用量である5mg/日以下で有意な降圧。</p> <p>3) VPP と IPP を含む原料を発酵によるものと酵素反応によるものに層別した時、それぞれ同等で有意な降圧。日常的な用量である5mg/日以下でも同様。</p> <p>4) VPP と IPP を含む製品形態を飲料と錠剤に層別した時、それぞれ同等で有意な降圧。日常的な用量である5mg/日以下でも同様。</p> <p>5) 摂取期間と効果の関係に有意な相関なし。</p>
---	---	---

別紙様式（V）-15【様式例】

サマリーシート（メタアナリシス）

商品名：「アミール」サプリメント

リサーチ クエスチョン		高血圧症に罹患していない日本の成人における、ラクトリペプチド（VPP、IPP）の8日間以上の摂取は、プラセボと比べたとき、摂取期間前後の診察室血圧測定における拡張期血圧（DBP）を低減させるか？																																																																																		
P	高血圧症に罹患していない日本の成人	I	ラクトリペプチド（VPP、IPP）の8日間以上の摂取																																																																																	
C	プラセボ	0	摂取期間前後の診察室血圧測定における拡張期血圧の変化（副次評価項目）																																																																																	
研究デザイン	ランダム化比較試験	文献数	10	<div>コード</div> <div>下表の通り。</div> <table><tr><th>Study number</th><th>Series number</th><th>Study reference</th><th>Type of subjects (BP status)</th><th>IPP/VPP dose in VPP eq. (mg/d)</th></tr><tr><td>1</td><td>101</td><td>Aihara 2005</td><td>PHT</td><td>16</td></tr><tr><td>2</td><td>201</td><td>Ishida 2006</td><td>PHT</td><td>23</td></tr><tr><td>2</td><td>202</td><td>Ishida 2006</td><td>NT</td><td>23</td></tr><tr><td>3</td><td>301</td><td>Ishida 2007</td><td>PHT</td><td>5</td></tr><tr><td>4</td><td>401</td><td>Ishida 2011</td><td>NT</td><td>24</td></tr><tr><td>4</td><td>402</td><td>Ishida 2011</td><td>PHT</td><td>24</td></tr><tr><td>5</td><td>501</td><td>Itakura 2001</td><td>NT</td><td>3</td></tr><tr><td>6</td><td>601</td><td>Mizuno 2005</td><td>PHT</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>602</td><td>Mizuno 2005</td><td>PHT</td><td>3</td></tr><tr><td>6</td><td>603</td><td>Mizuno 2005</td><td>PHT</td><td>2</td></tr><tr><td>7</td><td>701</td><td>Nakamura 2004</td><td>PHT</td><td>5</td></tr><tr><td>8</td><td>801</td><td>Sano 2005</td><td>PHT</td><td>4</td></tr><tr><td>9</td><td>901</td><td>Sano 2004</td><td>NT</td><td>13</td></tr><tr><td>9</td><td>902</td><td>Sano 2004</td><td>PHT</td><td>13</td></tr><tr><td>10</td><td>1001</td><td>Kajimoto 2001</td><td>NT</td><td>16</td></tr></table> <div>BP: blood pressure. NT: subjects with normal BP. PHT: subjects with high-normal BP. VPP eq.: VPP equivalents.</div>	Study number	Series number	Study reference	Type of subjects (BP status)	IPP/VPP dose in VPP eq. (mg/d)	1	101	Aihara 2005	PHT	16	2	201	Ishida 2006	PHT	23	2	202	Ishida 2006	NT	23	3	301	Ishida 2007	PHT	5	4	401	Ishida 2011	NT	24	4	402	Ishida 2011	PHT	24	5	501	Itakura 2001	NT	3	6	601	Mizuno 2005	PHT	5	6	602	Mizuno 2005	PHT	3	6	603	Mizuno 2005	PHT	2	7	701	Nakamura 2004	PHT	5	8	801	Sano 2005	PHT	4	9	901	Sano 2004	NT	13	9	902	Sano 2004	PHT	13	10	1001	Kajimoto 2001	NT	16
Study number	Series number	Study reference	Type of subjects (BP status)	IPP/VPP dose in VPP eq. (mg/d)																																																																																
1	101	Aihara 2005	PHT	16																																																																																
2	201	Ishida 2006	PHT	23																																																																																
2	202	Ishida 2006	NT	23																																																																																
3	301	Ishida 2007	PHT	5																																																																																
4	401	Ishida 2011	NT	24																																																																																
4	402	Ishida 2011	PHT	24																																																																																
5	501	Itakura 2001	NT	3																																																																																
6	601	Mizuno 2005	PHT	5																																																																																
6	602	Mizuno 2005	PHT	3																																																																																
6	603	Mizuno 2005	PHT	2																																																																																
7	701	Nakamura 2004	PHT	5																																																																																
8	801	Sano 2005	PHT	4																																																																																
9	901	Sano 2004	NT	13																																																																																
9	902	Sano 2004	PHT	13																																																																																
10	1001	Kajimoto 2001	NT	16																																																																																
モデル	ランダム効果	方法	REML (REstricted Maximum Likelihood) estimator. Studies were weighted according to the inverse of their variance.																																																																																	
効果指標	平均値差	統合値	-1.53 mm Hg (95% CI, -2.64 to -0.43) P = 0.007																																																																																	



別紙様式（Ⅴ）-15【様式例】

その他の分析 <input type="checkbox"/> メタ回帰分析 <input checked="" type="checkbox"/> 感度分析	ベースラインの拡張期血圧を正常高値および正常に層別した時、それぞれ結果は同等であり有意な差はなかった。	コメント：
---	---	-------

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

商品名： 「アミール」 サプリメント

1. 研究レビューの結果

得られた研究レビューの結果より表示とかかわる部分を要約し以下に記載した。

1) 機能性

高血圧症に罹患していない日本人に「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)を含む食品を摂取させたとき、これを含まない対照食品(プラセボ)と比較して、血圧(収縮期血圧および拡張期血圧)を有意に低く保つ機能を有することが検証された。

(1) 収縮期血圧

プラセボに対して効果サイズ -3.42 mm Hgの有意な降圧作用を確認した(95% CI, -4.53 to -2.32 , $P < 0.0001$)。異質性や出版バイアスは認められなかった。正常血圧および正常高値血圧でサブ解析した結果、それぞれ有意かつ同程度の降圧を示し(正常: -3.40 mm Hg、正常高値: -3.43 mm Hg)、正常血圧者にも効果を示した。

(2) 拡張期血圧

プラセボに対して効果サイズ -1.53 mm Hgの有意な降圧作用を確認(95% CI, -2.64 to -0.43), $P=0.007$)。有意な異質性や出版バイアスは認められなかった。

2) 用量

「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)の日常摂取用量として1日当たり5mg(VPP+IPP)以下でサブ解析した結果、プラセボに対して効果サイズ -3.32 mm Hgの有意な降圧作用を確認した(95% CI, -4.57 to -2.06 , $P < 0.0001$)。

3) 原料のタイプ

「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)の原料のタイプとして知られる、発酵によって作られたものと、酵素によって作られたものを用いた試験でサブ解析した結果、両タイプはそれぞれプラセボに対して効果サイズ -3.80 mm Hg(発酵による: 95% CI, -5.70 to -1.90 , $P < 0.0001$)、 -3.23 mm Hg(酵素による: 95% CI, -4.59 to -1.87 , $P < 0.0001$)の有意な降圧作用を確認し、両者に有意な影響はなかった。日常摂取用量として1日当たり5mg(VPP+IPP)以下でさらにサブ解析した結果、それぞれプラセボに対して効果サイズ -4.00 mm Hg(発酵による: 95% CI, -6.15 to -1.85 , $P = 0.0003$)、 -2.97 mm Hg(酵素による: 95% CI, -4.51 to -1.42 , $P = 0.0002$)の有意な降圧作用を確認し、両者に有意な影響はなかった。

4) 食品のタイプ

「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)を用いた食品のタイプとして知られる飲料とサプリメントを用いた試験でサブ解析した結果、両タイプはそれぞれプラセボに対して効果サイズ -3.47 mm Hg(飲料: 95% CI, -4.90 to -2.04 , $P < 0.0001$)、 -3.35 mm Hg(サプリメント: 95% CI, -5.10 to -1.61 , $P = 0.0002$)の有意な降圧作用を確認し、両者に有意な影響はなかった。日常摂取用量として1日当たり5mg(VPP+IPP)以下でさらにサブ解析した結果、それぞれプラセボに対して効果サイズ -3.43 mm Hg(飲料: 95% CI, -4.92 to -1.94 , $P < 0.0001$)、 -3.05 mm Hg(サブリメン

別紙様式（V）-16【様式例】

ト：95% CI, -5.39 to -0.72, $P = 0.0104$) の有意な降圧作用を確認し、両者に有意な影響はなかった。

5) 質の評価

(1) プロトコール

PRISMA 宣言に準拠。PRISMA チェックリスト添付。

(2) 文献の質

Jadad score を用いて評価した結果、すべて 3 点以上で質は高い。

(3) 結果の統合に関するバイアスリスク

有意な異質性や出版バイアスは認められず。本レビューの対象となる文献はすべて、高血圧に罹患していない日本の成人を対象とした、「ラクトトリペプチド」を含む食品の摂取に関する、プラセボを対照とした、診察室血圧を評価項目としたランダム化比較試験であり、均質性が高くバイアスリスクは低いものと判断。

2. 表示しようとする機能性の関連性に関する評価

1) 食品形状

本品『『アミール』サプリメント』は、錠剤である（別紙様式（VII）-2）。これは、本レビューの食品のタイプに関するサブ解析の「サプリメント」に示されるように、表示しようとする機能性が確認された食品形状である。

2) 対象者

本レビューは、機能性表示食品の対象者である疾病に罹患していない者を対象として有効性を検証したものである。また、日本人を対象とする文献を選抜したため、結果は日本人を対象とした機能性表示食品に適するものである。

3) 機能性関与成分の定性的性状

本品『『アミール』サプリメント』の機能性関与成分である「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)は、牛乳に含まれるタンパク質のひとつであるカゼインを酵素により分解して製造される（別紙様式（II））。これは、本レビューの原料のタイプに関するサブ解析の「酵素によるもの」に示されるように、表示しようとする機能性が確認された機能性関与成分の原料としての定性的性状である。

4) 1 日摂取目安量

本品『『アミール』サプリメント』の「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)の 1 日摂取目安量は、3.4mg (VPP 換算) である（別紙様式（VI-2））。これは、本レビューの用量に関するサブ解析の日常摂取用量として 1 日当たり 5mg (VPP+IPP) 以下に示されるように、表示しようとする機能性が確認された 1 日摂取目安量である。

また、本品の原料のタイプである「酵素によるもの」、食品のタイプである「サプリメント」においても、1 日当たり 5mg (VPP+IPP) 以下にて、表示しようとする機能性が確認された 1 日摂取目安量である。

尚、「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)の用量には、別紙様式（V）-4 の表 1～3 に記すように、VPP と IPP の重量和および VPP 換算の二通りの計算法あるが、学術的には重量和、特定保健用食品に始まる食品の 1 日摂取目安量表示には VPP 換算が用いられる。また、本レビューの用量に関するサブ解析には重量和を用いており、

別紙様式（V）-16【様式例】

別紙様式（V）-4 の表 1～3 に記すように、1 日当たり 5mg（VPP+IPP）以下におけるそれぞれの試験の用量分布は、2～4mg/日である。

5) SR によるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

本品「『アミール』サプリメント」が表示しようとする機能性は、「本品には「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）が含まれます。「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）には血圧が高めの方に適した機能があることが報告されています。」（別紙様式（VI）-2）である。これは、本レビューが高血圧症に罹患していない日本人に「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）を含む食品を摂取させたとき、これを含まない対照食品（プラセボ）と比較して、血圧（収縮期血圧および拡張期血圧）を有意に低く保つ機能を有することを検証しており、高血圧症に罹患していない人の中で血圧が高めの方とされる正常高値血圧者及び血圧が気になり出した正常血圧者に適した機能を有することが明らかなことから、表示しようとする機能性の関連性が明らかであるものと考えられる。