

機能性の科学的根拠に関する点検表

1. 製品概要

商品名	キューピーアマニ油マヨネーズ
機能性関与成分名	α -リノレン酸
表示しようとする機能性	本品には α -リノレン酸が含まれます。 α -リノレン酸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: 本届出商品: キューピーアマニ油マヨネーズに含有する機能性関与成分
 α -リノレン酸による血圧における機能に関する研究レビュー

商品名: キューピーアマニ油マヨネーズ

機能性関与成分名: α -リノレン酸

表示しようとする機能性: 本品には α -リノレン酸が含まれます。
 α -リノレン酸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: 2016年3月24日

届出者名: キューピー株式会社 代表取締役社長 三宅 峰三郎

抄 録

(ア)背景と目的

α -リノレン酸はn-3系の二重結合を3個もつ多価不飽和脂肪酸で、アマニ油、エゴマ油に多く含まれている。ヒトの体内では合成できないため食物から摂取する必要があり、必須脂肪酸に分類されている¹⁾。

α -リノレン酸の機能性のひとつとして、血圧の正常維持機能が一般的に知られているものの、血圧が高めの方を参加者としたシステマティックレビューはない。

そこで本研究レビューは、血圧が高めの方が α -リノレン酸の経口摂取により、プラセボの経口摂取と比較して血圧が有意に低値を示すか検証することを目的として行った。

(イ)方法

Pubmed、The Cochrane Library、Scopus、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)、医中誌Web、UMIN-CTRを2015年9月1日にキューピー株式会社社員2名で検索し、血圧が高めの方が α -リノレン酸を経口摂取することによりプラセボの経口摂取に比べて、血圧が有意に低値を示すかを検証したランダム化並行群間比較試験(RCT)、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験(非RCT)の研究デザインの論文を対象とした。その他、複数の学会誌についてハンドサーチを実施した。

(ウ)結果

文献検索により RCT2 報が抽出された^{2,3)}。収縮期血圧においては、採用文献 No.1 (Takeuchi H *et al*, 2007)において α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して有意に低値(平均値差-6.2 mmHg)を示した($p < 0.05$)。拡張期血圧において

は、 α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して、採用文献 No. 1 (Takeuchi H *et al*, 2007) では平均値差 -3.1 mmHg、採用文献 No. 2 (Andrea B *et al*, 2012) では -3.9 mmHg と、有意に低値を示した ($p < 0.05$)。2 報の文献から 2.6 g/日以上 α -リノレン酸を経口摂取することにより、プラセボの経口摂取と比較して血圧が有意に低値を示すことが検証された。 α -リノレン酸の摂取に起因する有害事象はなかった。

採用文献 2 報の対象は血圧が高めの方 (正常高値血圧) と I 度高血圧の方であった。I 度高血圧者を対象とした文献を除き、正常高値血圧者のみで評価した場合でも (Takeuchi H *et al*, 2007)、収縮期血圧および拡張期血圧ともに、 α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して、有意に低値を示した (12 週間後平均値差 収縮期血圧 -6.2 mmHg、拡張期血圧 -3.1 mmHg、 $p < 0.05$)。また参考文献⁴⁾ (Kestin M *et al*, 1990) において、至適血圧～正常血圧の健常者に対し、プラセボ群と比較して、有意な変化はみられず正常な血圧を維持した (収縮期血圧、拡張期血圧ともに 6 週間後平均値差 -0.4 mmHg、収縮期血圧 $p = 0.62$ 、拡張期血圧 $p = 0.86$)。

これらの結果から、血圧が高めの方に対し、平均への回帰として血圧の正常維持に有効であり、血圧が高めの方に適した機能があると結論付けた。

(エ) 科学的根拠 (エビデンス) の質

評価した文献の研究デザインは RCT である。バイアスリスク評価の結果、採用文献のバイアスリスクは「中」と考えた。非直接性においては、2 報とも研究内容がリサーチクエスチョンに一致していたため、非直接性なしとした。非一貫性は、採用文献間の群間有意差の一致率から収縮期血圧においては高く、拡張期血圧においては低いと判断した。不精確性は、CV の値から低いと推定された。以上より、結論に影響するような大きな問題は認められなかったため、エビデンスの質は機能性の評価に値すると考えた。

(オ) 結論

α -リノレン酸 (2.6 g/日) の摂取は、平均への回帰として血圧の正常維持に有効であり、血圧が高めの方に適した機能があると考えられる。

はじめに

α -リノレン酸は n-3 系の二重結合を 3 個もつ多価不飽和脂肪酸で、アマニ油、エゴマ油に多く含まれている (50% 以上)。 α -リノレン酸を含む植物油は昔から世界中での喫食実績がある。日本においては、食用植物油として最も多く使用されている菜種油にも約 10%、大豆油にも約 8% の α -リノレン酸が含まれている。

α -リノレン酸は、ヒトの体内では合成できないため食物から摂取する必要があり、必須脂肪酸に分類されている¹⁾。日本人の食事摂取基準では不足のリスクが起きない目安量として成人で $1.6 \sim 2.4$ g/日が設定されている。

α -リノレン酸の機能性のひとつとして、血圧の正常維持機能が一般的に知られている。その作用機序として、 α -リノレン酸は、血圧調節に関わる酵素であ

- C(比較) : プラセボ (α -リノレン酸を含有しない加工食品) の経口摂取
O(アウトカム) : 血圧
S(研究デザイン) : RCT、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非 RCT

【報告の特性】

1) データベース

- ・ 言語 : 英語 (PubMed、The Cochrane Library、Scopus、医中誌 Web)
日本語 (JDreamIII; JSTPlus+JMEDPlus、医中誌 Web、UMIN-CTR)
- ・ 考慮した年数 : PubMed 1946 年～2015 年 9 月 1 日 (検索日)
The Cochrane Library ～2015 年 9 月 1 日 (検索日)
Scopus ～2015 年 9 月 1 日 (検索日)
JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus) 1981 年～2015 年 9 月 1 日 (検索日)
医中誌 Web ～2015 年 9 月 1 日 (検索日)
UMIN-CTR ～2015 年 9 月 1 日 (検索日)
- ・ 発表状態 : 公開

2) ハンドサーチ

社内担当者 A、B、C の 3 名によって、2015 年 9 月 2 日に以下のハンドサーチを実施した。

- ・ 栄養学雑誌 (1941, Vol. 1～2015, Vol. 73)
- ・ 脂質栄養学 (1992, Vol. 1～2015, Vol. 24)
- ・ 日本栄養・食糧学会誌 (1947, Vol. 1～2015, Vol. 6 ; 栄養・食糧學會誌:1947-1949, Vol. 1, 栄養と食糧:1949, Vol. 2～1982, Vol. 35, 日本栄養・食糧学会誌:1983, Vol. 36～2015, Vol. 68)
- ・ 日本臨床栄養学会誌 (1982, Vol. 1～2015, Vol. 37)
- ・ 臨床栄養 (1963, Vol. 22～2015, Vol. 127)

< 情報源 >

- ・ 英語文献 : PubMed、The Cochrane Library、Scopus、医中誌 Web
- ・ 日本語文献 : JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus) 、医中誌 Web、UMIN-CTR
- ・ 最終検索日 : PubMed 2015 年 9 月 1 日
The Cochrane Library 2015 年 9 月 1 日
Scopus 2015 年 9 月 1 日
JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus) 2015 年 9 月 1 日
医中誌 Web 2015 年 9 月 1 日
UMIN-CTR 2015 年 9 月 1 日

<検索>

データベース : PubMed

#	検索式	文献数
1	("alpha-Linolenic Acid"[Mesh]) OR "Flax"[Mesh]	3,391
2	AND "Blood Pressure"[Mesh]	54

データベース : The Cochrane Library

#	検索式	文献数
1	"alpha-linolenic acid" OR Flax[Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched]	419
2	AND "blood pressure"[Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched]	37

データベース : Scopus

#	検索式	文献数
1	(TITLE-ABS-KEY ("α-linolenic acid") OR TITLE-ABS-KEY (flax) AND TITLE-ABS-KEY ("blood pressure"))	170

データベース : JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)

#	検索式	文献数
1	"リノレン酸"/AL OR "α-リノレン酸"/AL OR "リノレン酸"/AL OR "18:3 (n-3)"/AL OR "18:3 n-3"/AL OR "亜麻仁"/AL	14,028
2	AND "血压"/AL OR "血压値"/AL OR "血压数值"/AL	186

データベース : 医中誌 Web

#	検索式	文献数
1	("Alpha-Linolenic Acid"/TH or "α-linolenic acid"/AL) or (アマ属/TH or Flax/AL)	557
2	and ("血压"/TH or "blood pressure"/AL)	9

データベース : UMIN-CTR

#	検索式	文献数
1	α-リノレン酸	1

[別紙様式 (V) - 5 参照]

< 研究の選択 >

PubMed、The Cochrane Library、Scopus、JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)、医中誌 Web、UMIN-CTR について、成分名、原料名、血圧のそれぞれのシソーラス用語 (MeSH terms) を含むものを検索し、 α -リノレン酸の血圧に関する機能性を報告した研究を選択した。

< データの抽出過程 >

α -リノレン酸以外の機能性関与成分との併用、動物実験は除外した。 α -リノレン酸の血圧における機能性を評価したヒト介入試験 (RCT、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非 RCT) について、リサーチクエスションの PICO に合致した文献を抽出し評価対象文献とした [別紙様式 (V) - 6 参照]。

< データ項目 >

評価対象文献において文献番号、著者名、掲載雑誌、タイトル、研究デザイン、PICO、セッティング、対象者特性、介入、プラセボ、解析方法、アウトカム、害、査読の有無について記載した [別紙様式 (V) - 7 参照]。

< 研究の妥当性と信頼性の評価 >

(1) バイアスリスク

バイアスリスクの評価は、コクラン共同計画のレビュー・マニュアルを基にした 11 項目からなるチェックリスト¹¹⁾を、一部改変した 13 項目からなる評価シート (東京農業大学 上岡洋晴、未発表) を用いた。評価対象文献において①ランダム化、②割付の隠蔽、③ベースラインにおける主要アウトカムの同等性、④参加者の盲検化、⑤介入者の盲検化、⑥アウトカム評価者の盲検化、⑦追加介入の共通性、⑧コンプライアンス、⑨ドロップアウト、⑩ITT (Intention-to-treat) 解析、⑪評価時期の一致度、⑫選択的アウトカム報告、⑬軽症者を入れた解析の 13 項目について評価した。なお、個々の研究の不明な点は、e-mail により著者に問い合わせを行い、確認した。各項目の詳細について、以下に示す。

① ランダム化

乱数表や乱数を発生させる機器を用いて、当該研究者ではない者が参加者の割付を実施した場合は 0 (バイアスリスクなし)、記載がない場合は -1 (バイアスあり) とした。

② 割付の隠蔽

研究実施者が、参加者についてどの群に属するか隠されている場合は 0 (バイアスリスクなし)、隠されていない、あるいは記載がない場合は -1 (バイアスあり) とした。

③ ベースラインにおける主要アウトカムの同等性

主要アウトカムについて、ベースラインで群間に有意差がない場合は 0 (バイアスなし)、群間に有意差がある、あるいは記載がない場合は -1 (バイアスリスクあり) とした。

④ 参加者の盲検化

参加者自身がどの群に属しているかブラインドされている場合は0(バイアスリスクなし)、ブラインドされていない、もしくは記載がない場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑤ 介入者の盲検化

試験食品の提供者に対し、試験食品がどの群のものかブラインドされている場合は0(バイアスリスクなし)、ブラインドされていない、もしくは記載がない場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑥ アウトカム評価者の盲検化

アウトカム評価者に対し、参加者がどの群に属しているかブラインドされている、あるいはアウトカムが定量評価されている場合は0(バイアスリスクなし)、ブラインドされていない、もしくは記載がない場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑦ 追加介入の共通性

両群とも同じ追加介入が実施されている、もしくは追加介入が実施されていない場合は0(バイアスリスクなし)、どちらかの群だけに追加介入がある場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑧ コンプライアンス

参加者がサンプル食品の摂取量を適正に遵守した場合は0(バイアスリスクなし)、両群とも摂取した量が定められた摂取量の80%以下、あるいは両群間で10%以上の差がある場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑨ ドロップアウト

ドロップアウトが1群につき10%未満である場合は0(バイアスリスクなし)、ドロップアウトが1群につき10%以上である場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑩ ITT(intention-to-treat)解析

解析方法について、ITTまたはFAS(full analysis set;最大の解析対象集団)の場合は0(バイアスリスクなし)、PPS(per protocol set;試験計画に適合した対象集団)の場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑪ 評価時期の一致度

評価時期について、両群間で差がない場合は0(バイアスリスクなし)、両群で差がある場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑫ 選択的アウトカム報告

試験計画通りの評価が実施され、主要アウトカムや副次アウトカムを全て明らかにしている場合は0(バイアスリスクなし)、試験計画通りの評価が実施されていない、あるいは主要アウトカムや副次アウトカムを全て明らかにしていない場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

⑬ 層別解析結果の採用

全体解析を実施した場合は0(バイアスリスクなし)、病者を含むデータの中から健常者のみを抽出し層別解析を実施した場合は-1(バイアスリスクあり)とした。

バイアスリスクの総括は、上記の13項目の「バイアスリスクあり(-1)の合計数で判断した。合計数が0~-3を「バイアスリスク低」、-4~-6を「バイアスリスク中」、-7以上を「バイアスリスク高」とした。

バイアスリスクの評価は、社内担当者AおよびBの2名で実施し、評価結果に不一致がある場合は、相談の上で評価を決定した。一致率を確認する目的で、 κ 係数を求めた。

(2) 非直接性

採用文献が、リサーチクエスション (PICO) に合致している場合は0 (非直接性なし)、リサーチクエスション (PICO) に合致していない場合は-1 (非直接性あり)とした。非直接性の評価は、社内担当者BおよびCの2名で実施し、評価結果に不一致がある場合は、相談の上で評価を決定した。

(3) 非一貫性

非一貫性は、メタ解析において異質性の検定で評価するものである。本研究レビューは、メタ解析は実施していないため、以下のような基準で評価し、このことを研究の限界で述べた。

群間有意差がある文献を Positive (P)、群間有意差がない文献を Negative (N) とし、各文献の一致率で算出した。例えば、採用文献10報中、8報がP、2報がNの場合、 $8/10 \times 100 = 80\%$ となる。

不一致の程度つまり非一貫性の評価は、一致率が50~59.9%を「高」、60.0%~79.9%を「中」、80.0%~100%を「低」と設定した。

(4) 不精確性

不精確性は、メタ解析において効果推定値の信頼区間の幅で評価するものである。本研究レビューは、メタ解析は実施していないため、以下のような基準で評価し、このことを研究の限界で述べた。

採用文献の各群において、標準偏差と平均値から変動係数 (CV : Coefficient of Variation ; 標準偏差/平均値 $\times 100$) を算出した。別紙様式 (V) -11a に、このCVを追加情報として記載した。

不精確性の評価は、採用文献の各群のうち最大のCVが19.9%以下を「低」、20.0~39.9%を「中」、40.0%以上を「高」とした。

[別紙様式 (V) -11a、13a 参照]

バイアスリスクおよび非直接性は、個々の研究での評価と全体を通しての評価、非一貫性および不精確性については全体を通しての評価を行った[別紙様式 (V) -13a 参照]。

<要約尺度>

効果指標、各群内の前後の平均値・平均値差・p値、介入群とプラセボ群間の平均値差・p値を評価した[別紙様式 (V) -11a 参照]。

<結果の統合>

評価対象文献 2 報の各群内の前後の平均値・平均値差、介入群とプラセボ群間の平均値差について評価した。定性的研究レビューとなったため、各結果は統合しなかった[別紙様式 (V) -13a 参照]。

<追加的な解析>

設定しなかった。

結果

<研究の選択>

PubMed については、成分名、原料名のそれぞれのシソーラス用語 (MeSH terms) を含むものを検索し、3,391 報が得られた。このうち、血圧に関する機能性を報告したものは 54 報であった。

The Cochrane Library については、成分名、原料名に関連する語の検索によって 419 報がヒットした。このうち血圧に関連するものは 37 報含まれていた。

Scopus については、成分名、原料名、血圧に関連する語の検索により、170 報が得られた。

JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)については、成分名、原料名のシソーラス用語の検索によって 14,028 報がヒットした。このうち血圧に関連するものは 186 報含まれていた。

医中誌 Web については、成分名、原料名のそれぞれのシソーラス用語を含むものを検索し、557 報が得られた。このうち、血圧に関連するものは 9 報含まれていた。

UMIN-CTR については、成分名に関連する語の検索により 1 報が得られた。

他の情報源 (Google Scholar) からは 1 報が得られた。

PubMed の検索で得られた 54 報、The Cochrane Library の検索で得られた 37 報、Scopus の検索で得られた 170 報、JDreamIII の検索で得られた 186 報、医中誌 Web の検索で得られた 9 報、UMIN-CTR の検索で得られた 1 報、他の情報源 (Google Scholar) から得られた 1 報の合計 458 報となった。一次スクリーニングにより α -リノレン酸以外の機能性関与成分との併用、動物実験である 430 報を除外した。

データベース検索およびハンドサーチ結果から本文を入手し、適格基準に合致しているかを精査した文献は 28 報で、そのうち 26 報は疾病罹患対象のヒト介入試験、プラセボ群が設定されていない或いは α -リノレン酸が定量されていないため除外した[別紙様式 (V) -8 参照]。残った 2 報を評価対象文献とした[別紙様式 (V) -7 参照]。

<研究の特性>

抽出した 2 報の研究のうち、採用文献 No.1 (Takeuchi H *et al*, 2007) は日本人を対象とした RCT であった。

採用文献 No.2 (Andrea B *et al*, 2012) はドイツ人を対象とした RCT であった[別紙様式 (V) -7 参照]。

<研究の妥当性と信頼性の評価の結果>

(1) 個々の研究のバイアスリスク

採用文献 No. 1 (Takeuchi H *et al*, 2007) において、バイアスリスクは①ランダム化、⑤介入者の盲検化、⑧コンプライアンス、についての記載がなかった。⑤介入者の盲検化については、著者に確認したところ盲検化されていることが分かったため、バイアスリスクなしとした。⑨ドロップアウトについては、参加者のうち 10%以上がドロップアウトしたためバイアスリスクありとした。⑩ ITT 解析については、参加者のうちドロップアウトが発生し PPS となったため、バイアスリスクありとした。バイアスリスクの合計は-4 で「バイアスリスク中」であった。

バイアスリスク評価を実施した社内担当者 A および B の一致率は 92.3%、 κ 係数は 0.831 であった。

採用文献 No. 2 (Andrea B *et al*, 2012) においては、①ランダム化、②割付の隠蔽、④参加者の盲検化、⑤介入者の盲検化についての記載がなかった。⑨ドロップアウトについては、参加者のうち 10%以上がドロップアウトしたためバイアスリスクありとした。⑩ ITT 解析については、参加者のうちドロップアウトが発生し PPS となったため、バイアスリスクありとした。バイアスリスクの合計は-6 で「バイアスリスク中」であった。[別紙様式 (V) -11a 参照]

バイアスリスク評価を実施した社内担当者 A および B の一致率は 84.6%、 κ 係数は 0.690 であった。

(2) 個々の研究の非直接性

採用文献 2 報の研究において、リサーチクエスチョンに一致していたため、非直接性なしとした。

(3) 研究全体の非一貫性

収縮期血圧について、採用文献 2 報のうち 1 報のみ P であったため、一致率は 50%となり、非一貫性は高いとした。

拡張期血圧について、採用文献 2 報のうち 2 報とも P であったため、一致率は 100%となり、非一貫性は低いとした。

(4) 研究全体の不精確性

採用文献 No. 1 (Takeuchi H *et al*, 2007) においては、最大 CV は 11.1%であった。採用文献 No. 2 (Andrea B *et al*, 2012) においては、最大 CV は 12.2%であった。採用文献 2 報のうち、最大 CV は、12.2%で不精確性は低いとした。

(5) 全研究のバイアスリスク・非直接性

個々の研究のバイアスリスクのまとめを反映し、全研究では「バイアスリスク中」と考えられた。非直接性においては、採用文献 2 報の研究内容はリサーチクエスチョンに一致していたため、非直接性なしであった[別紙様式 (V) -13a 参照]。

<個別の研究の結果>

抽出した全 2 報において、収縮期血圧もしくは拡張期血圧について α -リノレン酸群はプラセボ群に対し有意に低値を示した。

採用文献 No. 1 (Takeuchi H *et al*, 2007) において、血圧が高めの方 111 名 (α -リノレン酸群 58 名、プラセボ群 53 名、平均 46.3 歳) に対し、 α -リノレン酸含有食品のプラセボを対照とした 12 週間の RCT 結果を報告した²⁾。被験食品について、 α -リノレン酸群は α -リノレン酸を含有したロールパン (α -リノレン酸 2.6g/日)、プラセボ群は外観および味を同一にしたロールパンであった。収縮期血圧において、 α -リノレン酸群は、プラセボ群と比較して、4, 8, 12 週間摂取後で有意に低値 (12 週間後平均値差 -6.2 mmHg) を示した ($p < 0.05$)。拡張期血圧においては、 α -リノレン酸群は、プラセボ群と比較して、12 週間摂取後で有意に低値 (平均値差 -3.1 mmHg) を示した ($p < 0.05$)。

採用文献 No. 2 (Andrea B *et al*, 2012) において、血圧が高めの方 81 名 (α -リノレン酸群 40 名、プラセボ群 41 名、平均 51.3 歳) に対し、 α -リノレン酸含有食品のプラセボを対照とした 6 ヶ月間の RCT 結果を報告した³⁾。被験食品について、 α -リノレン酸群は α -リノレン酸を含有する菜種油と菜種油のマーガリン (α -リノレン酸総摂取量 3.5g/日)、プラセボ群はオリーブオイルとオリーブオイルのマーガリンであった。収縮期血圧において、 α -リノレン酸群は、摂取前と比較して 6 ヶ月間摂取後に有意に低値 (平均値差 -9.9 mmHg) を示したものの、群間の有意差はなかった ($p = 0.697$)。拡張期血圧において、 α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して、6 ヶ月摂取期間中に有意に低値 (平均値差 -3.9 mmHg) を示した ($p = 0.026$)。

<結果の統合>

評価対象文献 2 報の各群内の前後の平均値・平均値差、 α -リノレン酸群とプラセボ群間の平均値差について評価した。2 報であるためメタ解析は実施せず、定性的研究レビューとなった。[別紙様式 (V) - 13a 参照]。

考察

<エビデンスの要約>

(1) 有効性

収縮期血圧においては、RCT1 報で α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して有意に低値を示した ($p < 0.05$)。拡張期血圧においては、RCT2 報で α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して有意に低値を示した ($p < 0.05$)。

先行するシステマティックレビュー 2 報^{8,9)} においては、それぞれ 15 試験と 11 試験においてメタ解析を実施し、両文献ともに収縮期血圧および拡張期血圧を有意に低下することが報告されているため、 α -リノレン酸の機能として収縮期血圧および拡張期血圧をともに低下させる可能性が高い。このことから、本研究レビューでは収縮期血圧と拡張期血圧のアウトカムが同一ではないが、これは本研究レビューでは、採用文献が 2 報と少ないことから、偶発的に生じた差異と考えられる。しかし、採用文献 No. 2 においても、収縮期血圧は試験食群でより低下している (-1.8mmHg)。

また、採用文献 2 報について、対照群においても試験期間後に血圧が低下しており、プラセボ効果、ホーソン効果が働いた可能性も考えられる。

なお、採用文献 2 報について、プラセボ食と試験食で α -リノレン酸以外の脂

脂肪酸組成を調整しており、オレイン酸など他の脂肪酸の影響はないと考えられる[別紙様式 (V) -11a 参照]。

血圧低下の作用機序としては、 α -リノレン酸は、血圧調節に関わる酵素であるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) を阻害し⁵⁾、血管拡張作用を有するプロスタサイクリン及び一酸化窒素の産生を上昇させること^{6,7)}が動物実験により示唆されており、これらの作用が生体内でも同様に機能し、 α -リノレン酸を血圧高めの方が摂取することによって、血圧の正常維持機能をサポートしていると推察される[別紙様式 (VII) -3 参照]。

(2) 正常域での働きについて

採用文献 2 報の対象は血圧が高めの方 (正常高値血圧) と I 度高血圧の方である^{2,3)}。I 度高血圧者を対象とした文献を除き、正常高値血圧者のみで評価した場合でも (Takeuchi H *et al*, 2007)、収縮期血圧および拡張期血圧ともに α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して、有意に低値を示した (12 週間後平均値差収縮期血圧 -6.2 mmHg、拡張期血圧 -3.1 mmHg、 $p < 0.05$)。

参考文献 No. 18 (Kestin M *et al*, 1990) において、至適血圧～正常血圧の健康者 33 名 (α -リノレン酸群 11 名、プラセボ群 11 名、平均 48.2 歳) に対し、 α -リノレン酸含有食品のプラセボを対照とした 6 週間の RCT 結果を報告した⁴⁾。被験食品について、 α -リノレン酸群は α -リノレン酸を含有した低脂肪乳 (α -リノレン酸 9.2g/日)、プラセボ群は外観および味を同一にした低脂肪乳 (リノール酸 14.3g/日) であった。収縮期血圧および拡張期血圧において、 α -リノレン酸群は、プラセボ群と比較して、有意な変化はみられず (収縮期血圧、拡張期血圧ともに 6 週間後平均値差 -0.4 mmHg) 正常な血圧を維持した (収縮期血圧 $p=0.62$ 、拡張期血圧 $p=0.86$)。この文献については、摂取期間が短いことおよびリサーチクエスチョンの P に該当しないことから、採用文献ではなく参考文献とした。

これらの結果から、平均への回帰として血圧の正常維持に有効であり、血圧が高めの方に適した機能があると考えられる。

(3) 先行するシステマティックレビューとの整合性

α -リノレン酸の摂取による血圧低下作用については、 α -リノレン酸を多く含有するアマニについて先行するシステマティックレビューが 2 報ある^{8,9)}。ただし、関与成分がアマニ油だけでなくアマニリグナンなども含まれることと、参加者に病者が含まれるため機能性表示食品の根拠論文としては採用することができなかつたため、改めて血圧が高めの方を参加者とした本研究レビューを実施した。

先行するシステマティックレビュー 2 報について、概要を報告する [別紙様式 (V) -10]。参考文献 No. 7 (Ursoniu S *et al*, 2015) については、15 試験、合計 1,302 名の参加者においてメタ解析を実施し、アマニ (α -リノレン酸含有) を摂取することにより、収縮期血圧 (加重平均差 WMD: -2.85 mmHg, 95%CI: $-5.37 \sim -0.33$, $p=0.027$) および拡張期血圧 (WMD: -2.39 mmHg, 95%CI: $-3.78 \sim -0.99$, $p=0.001$) とともに、有意に低下することが報告されている。参考文献 No. 8 (Khalesi S *et al*, 2015) については、11 試験、合計 1,004 名の参加者においてメタ解析を実施し、アマニ (α -リノレン酸含有) を摂取することにより、収縮期血圧

(WMD:-1.77mmHg, 95%CI:-3.45 ~ -0.09, p=0.04) および拡張期血圧 (WMD:-1.58mmHg, 95%CI:-2.64~-0.52, p=0.003)ともに、有意に低下することが報告されている。先行するシステマティックレビューの参加者は病者が含まれているものの、本研究レビューの結論と一致していた。

(4) 安全性および外挿性

採用文献2報において、試験期間中にα-リノレン酸に起因する有害事象の報告はなかった。

採用文献2報のうち、海外文献1報(文献No.2, Andrea B *et al*, 2012)の参加者はドイツ人であり、油に対する感受性等において日本人へ外挿性については明確ではない。このため、日本人を対象とした文献No.1(Takeuchi H *et al*, 2007)の摂取量2.6g/日を1日の摂取目安量として採用した。抗凝固薬や抗血小板薬などの血液凝固抑制作用を有する薬剤との相互作用は、現時点では明確ではない。

(5) 妥当性および信頼性

採用文献のバイアスリスクは中程度であった。非直接性においては、2報とも研究内容がリサーチクエスションに一致していたため、非直接性はなしとした。非一貫性は、採用文献間の群間有意差の一致率から収縮期血圧においては高く、拡張期血圧においては低いと判断した。不精確性は、最大CVより低いと推定された。以上のことから、結論に影響するような大きな問題は認められなかったため、エビデンスの質は機能性の評価に値すると考えられる。[別紙様式 (V) -11a, 13a 参照]。研究の鍵となるグループとその関連性を表1の文献番号1~2に示す。全ての研究において、研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関は独立している。

表1 研究の鍵となるグループとその関連性

No.	掲載雑誌	研究の鍵となるグループ	関連性
1	<i>J. Oleo Sci.</i> , 2007, 56:347-60.	<ul style="list-style-type: none"> ・研究監修機関 : Institute of Environmental Science for Human Life, Ochanomizu University ・方針決定機関 : Research Laboratory, The Nisshin Oillio Group, Ltd., Division of medical foods, Nisshin Science Co. Ltd. ・研究実施機関 : Tokyo Heart Center 	研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関はそれぞれ独立している。
2	<i>Br. J. Nutr.</i> , 2012, 108: 682-691.	<ul style="list-style-type: none"> ・研究監修機関 : Department of Nutritional Science, University of Applied Sciences ・方針決定機関 : The Union for Promoting Oil and Protein Plants e.V. (UFOP) and the International Foundation for the Promotion of Nutrition Research and Nutrition Education (ISFE) ・研究実施機関 : Heart and Diabetes Center NRW, Ruhr University Bochum 	研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関はそれぞれ独立している。

(6) 研究レビューで肯定的結果が得られた α-リノレン酸含有食品の特徴

【食品性状】

α-リノレン酸を含む加工食品 (ロールパン、菜種油およびマーガリン)であった。

【機能性関与成分の定性的性状】

α-リノレン酸は単一の分子構造を有する成分であり、本研究レビューで評

価した α -リノレン酸と本届出食品に含まれる機能性関与成分は同等である。

【対象者】

血圧が高めの方を対象とした研究であった。

【日本人の1日の摂取目安量】

日本人においては、摂取目安量は2.6g/日であった。

(7) 研究レビュー結果と表示しようとする機能性との関連性

本研究レビューの結果として、血圧が高めの方が α -リノレン酸を2.6g/日で12週間以上継続摂取することにより、プラセボに対し血圧が有意に低値を示すことが確認された。本届出食品は1日摂取目安量2.6g/日の α -リノレン酸を含むマヨネーズであり、研究レビューでみられた食品形状とは異なるが、この形態の違いにより、 α -リノレン酸の吸収性が低下する要素はないため、食品形状の違いは血圧における α -リノレン酸の機能に影響しないと考えられる。日本人の1日の摂取目安量は2.6g/日で、本届出商品も α -リノレン酸を2.6g/日含む加工食品であり、摂取量の齟齬はない。よって、本届出商品に表示する機能性「本品には α -リノレン酸が含まれます。 α -リノレン酸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。」と研究レビューの結果には関連性があると考えられる。

<限界>

- ・ レビューレベルの限界については、未発表データが存在する可能性は否定できない。
- ・ 研究の収集は科学技術および医療分野の主要なデータベース（英語文献：PubMed, The Cochrane Library, Scopus、日本語文献：J DreamⅢ、医中誌 Web、UMIN-CTR）の使用およびハンドサーチを実施しているものの、パブリケーション・バイアスのリスクは否定できない。
- ・ α -リノレン酸の血圧低下作用についてはシステマティックレビューも含め複数報告^{7,8)}されているものの、その多くは病者を対象とした文献である。本研究レビューは機能性表示食品のガイドラインに準じて、病者を対象とした文献を除外したため、採用文献が2報と少なかった。
- ・ 低血圧の方が α -リノレン酸を摂取した際の機能については、研究報告がないため明確ではない。
- ・ 非一貫性および不精確性の評価において、本研究レビューはRCT2報のみの定性的レビューのため、効果推定値に基づいた評価はできなかった。このため、PとNを用いた独自の評価を実施した。

<結論>

血圧が高めの方が α -リノレン酸を12週間以上経口摂取することにより、プラセボの経口摂取に対し血圧が有意に低値を示したことから、血圧の正常維持をサポートする可能性が高く、血圧が高めの方に適した機能があることが示唆された。日本人における摂取量は2.6g/日で機能性が検証された。

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

評価対象とした全2報の研究において、研究監修機関、方針決定機関、研究

実施機関は独立している (表 1 参照)。資金源は方針決定機関である。

研究協力者の東京農業大学上岡洋晴教授へ、研究の妥当性・信頼性の評価方法の指導・監修料として謝金を支出した。

各レビューワーの役割

レビューワー		担当
社内担当者 A	S. S.	プロトコールの作成、エビデンスの収集 (1 次、2 次スクリーニング)、エビデンス総体の評価、統合、研究レビューの作成
社内担当者 B	F. K.	プロトコールの作成、エビデンスの収集 (1 次、2 次スクリーニング)、エビデンス総体の評価、統合、研究レビューの作成
社内担当者 C	M. O.	エビデンス総体の評価、統合、研究レビューの作成
社内担当者 D	H. N.	エビデンスの収集 (最終評価)、研究レビューの承認
社内担当者 E	Y. M.	エビデンスの収集 (最終評価)、研究レビューの承認
外部協力者 F (SR の専門家)	H. K.	研究の妥当性・信頼性の評価方法の指導及び監修

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

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

参考文献

- 1) 国立健康・栄養研究所, 「健康食品」の安全性・有効性情報
<http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail561lite.html>
- 2) Takeuchi H *et al.*, Antihypertensive effect and safety of dietary alpha-linolenic acid in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. *J. Oleo Sci.*, 2007, 56:347-60.
- 3) Andrea B *et al.*, Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of α -linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome. *Br. J. Nutr.*, 2012, 108:682-691.
- 4) Kestin M *et al.*, . n-3 fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants. *Am J Clin Nutr.* 1990, 51:1028-1034.
- 5) Ogawa A *et al.*, Dietary alpha-linolenic acid inhibits angiotensin-converting enzyme activity and mRNA expression levels in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *J. Oleo Sci.*, 2009, 58:355-60.
- 6) Sekine S *et al.*, Lowering systolic blood pressure and increases in vasodilator levels in SHR with oral alpha-linolenic acid administration.

- J. Oleo Sci.*, 2007, 56:341-5.
- 7) Heinz R *et al.*, Dietary linolenic acid-mediated increase in vascular prostacyclin formation. *Mol. Cell. Biochem.*, 1996, 162:59-64.
 - 8) Ursoniu S *et al.*, Effects of flaxseed supplements on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trial. *Clin. Nutr.*, 2015, doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.012.
 - 9) Khalesi S *et al.*, Flaxseed consumption may reduce blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J. Nutr.*, 2015, 145:758-65, doi: 10.3945/jn.114.205302.
 - 10) 消費者庁, 特定保健用食品の表示許可等について(平成 26 年 10 月 30 日付け消食表第 259 号) 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
 - 11) van Tulder M *et al.*, Updated Method Guidelines for Systematic Reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine*, 2003, 28:1290-1299.

別紙様式(V)-5

データベース検索結果

商品名: キューピーアマニ油マヨネーズ

タイトル: 本届出商品: キューピーアマニ油マヨネーズに含有する機能性関与成分 α -リノレン酸による血圧における機能に関する研究レビュー

リサーチクエスション:

P(参加者): 血圧が高めの方

I(介入): α -リノレン酸を含有する加工食品の経口摂取

C(比較): プラセボ (α -リノレン酸を含有しない加工食品) の経口摂取

O(アウトカム): 血圧 (収縮期、拡張期)

S(研究デザイン): ランダム化並行群間比較試験(RCT)、ランダム化クロスオーバー試験、準ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験(非RCT)

日付: 2015年9月1日

検索者: S.S., M.O.

(1) PubMed(検索日: 2015年9月1日)

#	検索式	文献数
1	("alpha-Linolenic Acid"[Mesh]) OR "Flax"[Mesh]	3,391
2	AND "Blood Pressure"[Mesh]	54

(2) The Cochrane Library(検索日: 2015年9月1日)

#	検索式	文献数
1	"alpha-linolenic acid" OR Flax[Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched]	419
2	AND "blood pressure"[Title/Abstract/Keywords] [Word variations have been searched]	37

(3) JDreamIII; JSTPlus+JMEDPlus(検索日: 2015年9月1日)

#	検索式	文献数
1	"リノレン酸"/AL OR " α -リノレン酸"/AL OR "リノレン酸"/AL OR "18:3(n-3)/AL OR "18:3n-3"/AL OR "亜麻仁"/AL	14,028
2	AND "血圧"/AL OR "血圧値"/AL OR "血圧数値"/AL	186

(4) Scopus(検索日: 2015年9月1日)

#	検索式	文献数
1	(TITLE-ABS-KEY (" α -linolenic acid") OR TITLE-ABS-KEY (flax) AND TITLE-ABS-KEY ("blood pressure"))	170

(5) 医中誌Web(検索日: 2015年9月1日)

#	検索式	文献数
1	("Alpha-Linolenic Acid"/TH or " α -linolenic acid"/AL) or (アマ属/TH or Flax/AL)	557
2	and ("血圧"/TH or "blood pressure"/AL)	9

(6) UMIN-CTR(検索日: 2015年9月1日)

#	検索式	文献数
1	α -リノレン酸	1

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

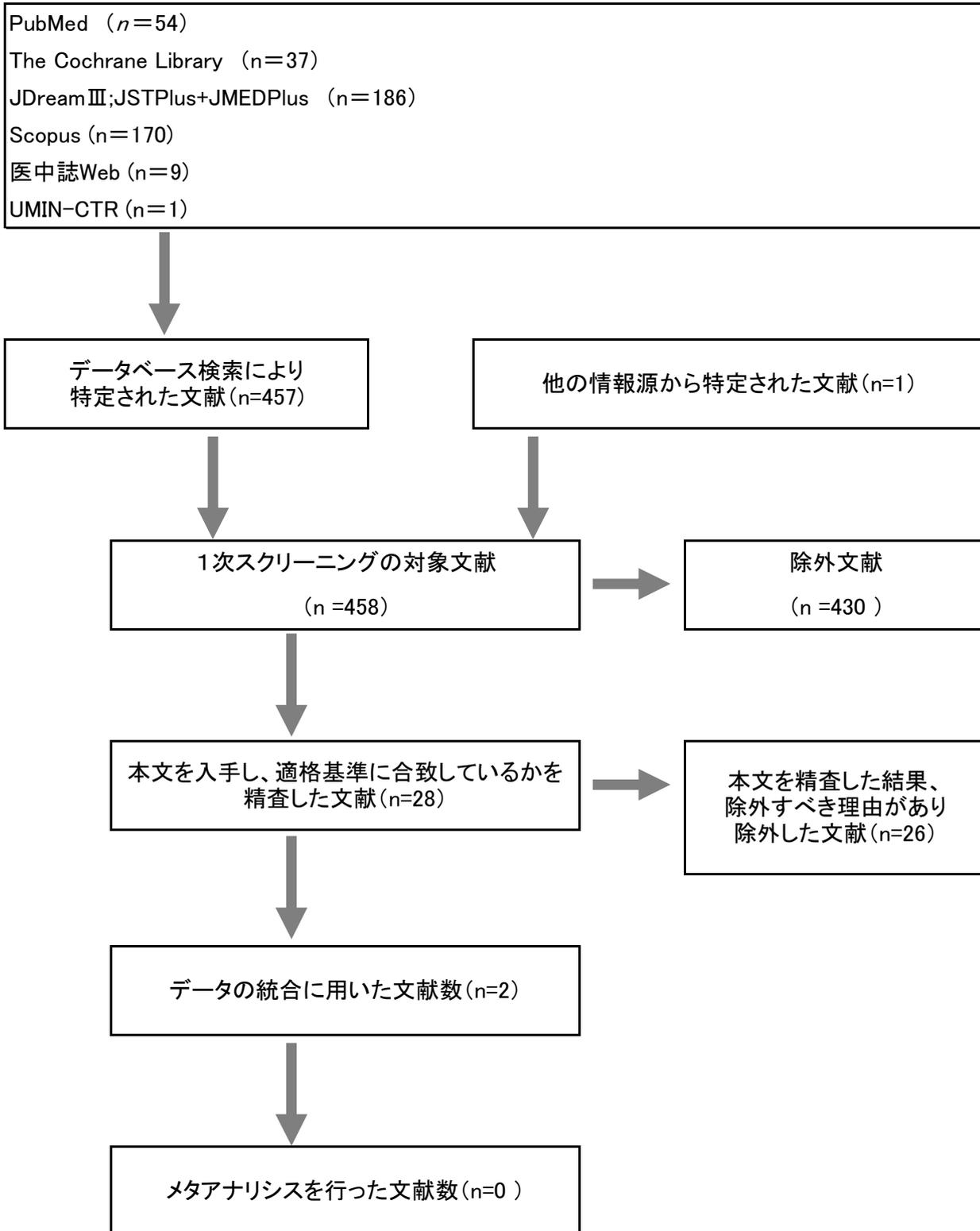
【閲覧に当たっての注意】

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ため注意すること。

別紙様式(V)-6

文献検索フローチャート

商品名: キューピーアマニ油マヨネーズ



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)-7

採用文献リスト

商品名: キュービーアマニ油マヨネーズ

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(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(食品や機能性成分の種類、摂取量、介入(摂取)期間等)	対照(対照、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	Takeuchi H, Sakurai C, Noda R, Sekine S, Murano Y, Wanaka K, Kasai M, Watanabe S, Aoyama T, Kondo K.	<i>J. Oleo Sci.</i> , 2007, 56:347-60.	Antihypertensive effect and safety of dietary alpha-linolenic acid in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension.	プラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験	【P】血圧高めの方【I】α-リノレン酸を含有する加工食品の経口摂取【C】プラセボ(α-リノレン酸を含有しない加工食品)の経口摂取【O】血圧(収縮期、拡張期)	・Research Laboratory, The Nisshin Oillo Group, Ltd.(日本) ・Division of medical foods, Nisshin Science Co. Ltd.(日本) ・Institute of Environmental Science for Human Life,Ochanomizu University(日本) ・Tokyo Heart Center(日本)	・血圧高めの方(正常高値血圧)と1度高血圧の方 ・平均46.3歳 ・日本人 ・111名 介入群58名 対照群53名	α-リノレン酸 2.6g/日を含有したロールパン 12週間	外観、味を試験品と同一にしたロールパン 12週間	PPS (Per Protocol Set ; 介入計画に適合した対象集団)	・収縮期血圧において、α-リノレン酸群は、対照群と比較して、4.8.12週間摂取後で有意に低値を示した(p<0.05)。 ・拡張期血圧において、α-リノレン酸群は、対照群と比較して、12週間摂取後で有意に低値を示した(p<0.05)。	-	認められず	有
2	Andrea Baxheirrich, Bernd Stratmann, Young Hee Lee-Barkey, Diethelm Tschoepe and Ursel Wahrburg	<i>Br. J. Nutr.</i> , 2012, 108: 682-691.	Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of a-linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome	プラセボ対照ランダム化二重盲検群間比較試験	【P】血圧高めの方【I】α-リノレン酸を含有する加工食品の経口摂取【C】プラセボ(α-リノレン酸を含有しない加工食品)の経口摂取【O】血圧(収縮期、拡張期)	・Department of Nutritional Science, University of Applied Sciences (ドイツ) ・Heart and Diabetes Center NRW, Ruhr University Bochum (ドイツ) ・The Union for Promoting Oil and Protein Plants e.V. (UFOP) (ドイツ) ・The International Foundation for the Promotion of Nutrition Research and Nutrition Education(ISFE)	・血圧高めの方(正常高値血圧)と1度高血圧の方 ・平均51.3歳 ・ドイツ人 ・81名 介入群40名 対照群41名	α-リノレン酸を含有する菜種油と菜種油のマーガリン(α-リノレン酸総摂取量3.5g/日) 6か月間	オリーブオイルとオリーブオイルのマーガリン 6か月間	PPS (Per Protocol Set ; 介入計画に適合した対象集団)	・収縮期血圧において、α-リノレン酸群は、摂取前と比較し6か月間摂取後に有意に低値を示したものの、群間の有意差はなかった(p=0.697)。 ・拡張期血圧において、α-リノレン酸群は、対照群と比較して、6か月摂取期間中に有意に低値を示した(p=0.026)。	-	認められず	有

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ため注意すること。

別紙様式(V)-8

除外文献リスト

商品名: キューピーアマニ油マヨネーズ

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
3	Claudia M Oomen, Marga C Ocké, Edith JM Feskens, Frans J Kok, and Daan Kromhout	<i>Am. J. Clin. Nutr.</i> , 2001, 74:457-463.	α -Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study1-3	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
4	GK Paschos, F Magkos, DB Panagiotakos, V Votteas and A Zampelas	<i>Eur. J. Clin. Nutr.</i> , 2007, 61:1201-1206.	Dietary supplementation with flaxseed oil lowers blood pressure in dyslipidaemic patients	対象が病者のため。
5	WJE Bemelmans, FAJ Muskiet, EJM Feskens, JHM de Vries, J Broer, JF May and B Meyboom-de Jong	<i>Eur. J. Clin. Nutr.</i> , 2000, 54:865-871.	Associations of alpha-linolenic acid and linoleic acid with risk factors for coronary heart disease.	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
6	David C. Nieman, DrPH, Nicholas Gillitt, Fuxia Jin, Dru A. Henson, Krista Kennerly, R. Andrew Shanely, Brandon Ore, MingMing Su, and Sarah Schwartz	<i>J. Altern. Complement. Med.</i> , 2012, 18:700-708.	Chia seed supplementation and disease risk factors in overweight women: A metabolomics investigation	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
7	E Wendland, A Farmer, P Glasziou, A Neil	<i>Heart.</i> , 2006, 92: 166-169, doi: 10.1136/hrt.2004.053538.	Effect of a linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review	対象に病者を含んでいるため。
8	Carlo Stuglin, and Kailash Prasad	<i>JCPT.</i> , 2005, 10:23-27.	Effect of flaxseed consumption on blood pressure, serum lipids, hemopoietic system and liver and kidney enzymes in healthy humans	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
9	Jordi Mayneris-Perxachs, Aleix Sala-Vila, Maribel Chisaguano, Ana I. Castellote, Ramón Estruch, María Isabel Covas, Montserrat Fito, Jordi Salas-Salvado, Miguel A. Martínez-González, Rosa Lamuela-Raventós, Emilio Ros, M. Carmen López-Sabater, for PREDIMED Study Investigators	<i>Plos One.</i> , 2014, 9:e85202.	Effects of 1-year intervention with a mediterranean diet on plasma fatty acid composition and metabolic syndrome in a population at high cardiovascular risk	対象に病者を含んでいるため。

10	Peter Singer, Waltraud Jaeger, Ingrid Berger, Heike Barleben, Manfred Wirth, Elisabeth Richter-Heinrich, Siegfried Voigt and Wolfgang Godicke	<i>J. Hum. Hypertens.</i> , 1999, 4:227-233.	Effects of dietary oleic, linoleic and α -linolenic acids on blood pressure, serum lipids, lipoproteins and the formation of eicosanoid precursors in patients with mild essential hypertension	対象者の血圧が適格基準外であったため。
11	Sheila G. West., Andrea Likos Krick, Laura Cousino Klein, Guixiang Zhao, Todd F. Wojtowicz, Matthew McGuiness, Deborah M. Bagshaw, Paul Wagner, Rachel M. Ceballos, Bruce J. Holub, and Penny M. Kris-Etherton	<i>J. Am. Coll. Nutr.</i> , 2010, 29:595-603.	Effects of diets high in walnuts and flax oil on hemodynamic responses to stress and vascular endothelial function	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
12	Ursula S. Schwab James C. Callaway Arja T. Erkkila Jukka Gynther Matti I.J. Uusitupa Tomi Ja"rvinen	<i>Eur. J. Nutr.</i> , 2006, 45:470-477.	Effects of hempseed and flaxseed oils on the profile of serum lipids, serum total and lipoprotein lipid concentrations and haemostatic factors	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
13	Adam Olaf	<i>Prostaglandins in Clinical Research: Cardiovascular System.</i> , 1989, 523-528.	Effects of linoleic and alpha linoleic acids intake on blood pressure in man	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
14	Saman Khalesi, Christopher Irwin, Matt Schubert	<i>J. Nutr.</i> , 2015, 145:758-765.	Flaxseed consumption may reduce blood pressure: A systematic review and meta-analysis of controlled trials	対象に病者を含んでいるため。
15	Stephanie P.B. Caligiuri, Harold M. Aukema, Amir Ravandi, Randy Guzman, Elena Dibrov, Grant N. Pierce	<i>Hypertension.</i> , 2014, 64:53-59.	Flaxseed consumption reduces blood pressure in patients with hypertension by altering circulating oxylipins via an α -linolenic acid-induced inhibition of soluble epoxide hydrolase	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
16	Hirotsugu Ueshima, Jeremiah Stamler, Paul Elliott, Queenie Chan, Ian J. Brown, Mercedes R. Carnethon, Martha L. Daviglus, Ka He, Alicia Moag-Stahlberg, Beatriz L. Rodriguez, Lyn M. Steffen, Linda Van Horn, John Yarnell, Beifan Zhou; for the INTERMAP Research Group	<i>Hypertension.</i> , 2007, 50:313-319.	Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure INTERMAP Study	プラセボ群がないため。

17	Hongyu Wu, An Pan, Zhijie Yu, Qibin Qi, Ling Lu, Geng Zhang, Danxia Yu, Geng Zong, Yunhua Zhou, Xiafei Chen, Lixin Tang, Ying Feng, Hong Zhou, Xiaolei Chen, Huaixing Li, Wendy Demark-Wahnefried, Frank B. Hu and Xu Lin	<i>J. Nutr.</i> , 2010, 140:1937–1942.	Lifestyle counseling and supplementation with flaxseed or walnuts influence the management of metabolic syndrome ^{1–4}	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
18	Mark Kestin, Peter Clifton, G Bryan Belling, and Paul J Nestel	<i>Am. J. Clin. Nutr.</i> , 1990, 51:1028–1034.	n-3 Fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants	試験期間が短いため。
19	Delfin Rodriguez-Leyva, Wendy Weighell, Andrea L. Edel, Renee LaVallee, Elena Dibrov, Reinhold Pinneker, Thane G. Maddaford, Bram Ramjiawan, Michel Aliani, Randolph Guzman, Grant N. Pierce	<i>Hypertension.</i> , 2013, 62:1081–1089.	Potent antihypertensive action of dietary flaxseed in hypertensive patients	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。
20	Peter Singer, Ingrid Berger, Manfred Wirth, Wolfgang GÖdicke, Waltraud Jaeger and Siegfried Voigt.	<i>Prostaglandins Med.</i> , 24:173–193.	Slow desaturation and elongation of linoleic and α -linolenic acids as a rationale of eicosapentaenoic acid-rich diet to lower blood pressure and serum lipids in normal, hypertensive and hyperlipemic subjects	試験期間が短いため。
21	Michael R. Skilton, Katja Pahkala, Jorma S. A. Viikari, MD, Tapani Roonemaa, Olli Simell, Antti Jula, Harri Niinikoski, David S. Celermajer, and Olli T. Raitakari	<i>J. Pediatr.</i> , 2015, 166:1252–1257.	The association of dietary alpha-linolenic acid with blood pressure and subclinical atherosclerosis in people born small for gestational age: The special turku coronary risk factor intervention project study	プラセボ群がないため。
22	Stephanie PB Caligiuri, Brian Penner and Grant N Pierce	<i>Trials.</i> , 2014, 15: doi: 10.1186/1745–6215–15–232.	The HYPERFlax trial for determining the anti-HYPERTensive effects of dietary flaxseed in newly diagnosed stage 1 hypertensive patients: study protocol for a randomized, double-blinded, controlled clinical trial	α リノレン酸の摂取量が定量されていないため。

23	Ursoniu S, Sahebkar A, Andrica F, Serban C and Banach M	<i>Clin. Nutr.</i> , 2015; pii: S0261-5614(15)00144-2. doi: 10.1016/j.clnu.2015.05.012.	Effects of flaxseed supplements on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trial	対象が病者を含むため。
24	Antonella Dewell, Farshad Fani Marvasti, William S. Harris, Philip Tsao and Christopher D. Gardner	<i>J. Nutr.</i> , 2011, 141:2166-2171.	Low- and high-dose plant and marine (n-3) fatty acids do not affect plasma inflammatory markers in adults with metabolic syndrome	試験期間が短い ため。
25	Isabelle Sioen, Mirjam Hacquebard, Gae`lle Hick, Veronique Maindix, Yvan Larondelle, Yvon A. Carpentier, Stefaan De Henauw	<i>Lipids.</i> , 2009, 44:603-611	Effect of ALA-enriched food supply on cardiovascular risk factors in males	対象が血圧高め の方ではないた め。
26	Gwendolyn Barcelo´-Coblijn, Eric J Murphy, Rgia Othman, Mohammed H Moghadasian, Tarek Kashour, and James K Friel	<i>Am. J. Clin. Nutr.</i> , 2008, 88:801-809	Flaxseed oil and fish-oil capsule consumption alters human red blood cell n-3 fatty acid composition: a multiple-dosing trial comparing 2 sources of n-3 fatty acid	対象が血圧高め の方ではないた め。
27	Yvonne E Finnegan, Anne M Minihane, Elizabeth C Leigh-Firbank, Samantha Kew, Gert W Meijer, Reto Muggli, Philip C Calder, and Christine M Williams	<i>Am. J. Clin. Nutr.</i> , 2003, 77:783-795	Plant- and marine-derived n 3 polyunsaturated fatty acids have differential effects on fasting and postprandial blood lipid concentrations and on the susceptibility of LDL to oxidative modification in moderately hyperlipidemic subjects	対象が病者を含 むため。
28	Roberta Soares Lara Cassani, Priscila Giacomo Fassini, Jose Henrique Silvah, Cristiane Maria Mártires Lima and Júlio Sérgio Marchini	<i>Nutr. J.</i> , 2015, doi: 10.1186/1475-2891-14-5.	Impact of weight loss diet associated with flaxseed on inflammatory markers in men with cardiovascular risk factors: a clinical study	試験期間が短い ため。

他の様式を用いる場合は、この表と同等以上に詳細なものであること。

【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

参考文献リスト

商品名: キューピーアマニ油マヨネーズ

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
14	<p>【著者名】 Khalesi S, Irwin C, Schubert M</p> <p>【タイトル】 Flaxseed consumption may reduce blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled trials</p> <p>【掲載雑誌】 <i>J. Nutr.</i>, 2015, 145:758-765.</p> <p>【査読の有無】 有り</p> <p>【内容】 メタアナリシスにより、アマニ(α-リノレン酸含有)を12週間以上摂取することにより血圧が低下することが示された。</p> <p>【備考】 アマニリグナンなども関与成分に含まれることと、対象が病者を含むため除外したが、システムティックレビューであるため参考文献とした。</p>
18	<p>【著者名】</p> <p>【タイトル】 n-3 Fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants</p> <p>【掲載雑誌】 <i>Am. J. Clin. Nutr.</i>, 1990, 51:1028-1034.</p> <p>【査読の有無】 有り</p> <p>【内容】 α-リノレン酸含有飲料を6週間摂取することにより α-リノレン酸群はプラセボ群と比較して、血圧に有意な変化はみられず(収縮期血圧、拡張期血圧ともに6週間後平均値差-0.4 mmHg)正常な血圧を維持した。</p> <p>【備考】 摂取期間が短いことおよびリサーチクエスションのPIに該当しないため除外したが、至適血圧～正常血圧の健常者に対する血圧維持を示す研究であるため参考文献とした。</p>
23	<p>【著者名】 Ursoniu S, Sahebkar A, Andrica F, Serban C, Banach M</p> <p>【タイトル】 Effects of flaxseed supplements on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trial</p> <p>【掲載雑誌】 <i>Clin. Nutr.</i>, 2015: pii: S0261-5614(15)00144-2.</p> <p>【査読の有無】 有り</p> <p>【内容】 メタアナリシスにより、アマニ(α-リノレン酸含有)を摂取することにより血圧が低下することが示された。</p> <p>【備考】 アマニリグナンなども関与成分に含まれることと、対象が病者を含むため除外したが、システムティックレビューであるため参考文献とした。</p>

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。



別紙様式(V)-13a

エビデンス総体の質評価シート

商品名: キューピーアマニ油マヨネーズ

表示しようとする機能性	本品にはα-リノレン酸が含まれます。 α-リノレン酸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	血圧が高めの方
介入	α-リノレン酸を含有する加工食品の経口摂取
対照	プラセボ(α-リノレン酸を含有しない加工食品)の経口摂取

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性	不精確	非一貫性	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	コメント	
						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	ランダム化 コントロール 試験/2報	中	0	低	高	収縮期血圧 [mmHg]	135.6	131.1	4.5	136.2	125.5	10.7	6.2	抽出したランダム化コントロール試験2報のうち、収縮期血圧については1報、拡張期血圧においては全2報が、α-リノレン酸の経口摂取により、プラセボの経口摂取に対し血圧が有意に低値を示した。
低					拡張期血圧 [mmHg]	88	87.1	0.9	87.6	83.6	4.0	3.1		
拡張期血圧	高	収縮期血圧 [mmHg]	140.1	132	8.1	142.4	132.5	9.9	1.8					
低	拡張期血圧 [mmHg]	90.2	85.7	4.5	91.8	83.4	8.4	3.9						

コメント(該当するセルに記入)

					群間有意差あり					α-リノレン酸2.6g/日を含むしたロールパン		
					群間有意差なし					α-リノレン酸を含有する菜種油と菜種油のマーガリン(α-リノレン酸3.5g/日)		
					群間有意差あり					α-リノレン酸2.6g/日を含むしたロールパン		
										α-リノレン酸を含有する菜種油と菜種油のマーガリン(α-リノレン酸3.5g/日)		

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ため注意すること。

別紙様式(V)-14

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名: キューピーアマニ油マヨネーズ

リサーチ クエスチョン	血圧が高めの方が、 α -リノレン酸を含有する加工食品の経口摂取により、プラセボ(α -リノレン酸を含有しない加工食品)の経口摂取に対し、血圧が有意に低値を示すか。
P	血圧が高めの方 (特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項 に準じ 外来血圧値が正常高値血圧者及び I 度高血圧者を主体とした母集団を対象とした。 正常高値血圧: 収縮期血圧 130 ~ 139 mmHg、拡張期血圧 85 ~ 89 mmHg I 度高血圧: 収縮期血圧 140 ~ 159 mmHg、拡張期血圧 90 ~ 99 mmHg)
I(E)	α -リノレン酸を含有する加工食品の経口摂取
C	プラセボ(α -リノレン酸を含有しない加工食品)の経口摂取

01	血圧が高めの方において、 α -リノレン酸の経口摂取は、プラセボの経口摂取と比較して血圧が有意に低値を示すことが示唆された。
バイアスリスクの まとめ	バイアスリスクは中程度であった。
非直接性の まとめ	リサーチクエスチョンと得られたエビデンス総体の間には、大きな乖離はなかった。
非一貫性のまと め	抽出したRCT2報のうち、収縮期血圧については1報、拡張期血圧においては全2報が、 α -リノレン酸を含有する加工食品の経口摂取により、対照の経口摂取に対し血圧が有意に低値を示した。採用文献間の一致率より、収縮期血圧の非一貫性は高く、拡張期血圧における非一貫性は低いと考えられた。
コメント	評価対象とした全2報の研究において、研究監修機関、方針決定機関、研究実施機関は独立している。資金源は方針決定機関である。

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。

1. 研究レビューの要約

ヒトのランダム化コントロール試験(以下、RCTと略す)を対象として、リサーチクエスション「血圧が高めの方が、 α -リノレン酸を含有する加工食品の経口摂取により、プラセボ(α -リノレン酸を含有しない加工食品)の経口摂取に対し血圧が有意に低値を示すか」に対する研究レビューを行った。

RCTの報告は2報あった^{1,2)}。採用文献No.1(Takeuchi H *et al.*, 2007)において、血圧高めの方111名(日本人、介入群58名、対照群53名、平均46.3歳)に対し、 α -リノレン酸含有食品のプラセボを対照とした12週間のRCT結果を報告した¹⁾。被験食品について、介入群は α -リノレン酸を含有したロールパン(α -リノレン酸2.6g/日)、プラセボ群は外観および味を同一にしたロールパンであった。収縮期血圧において、 α -リノレン酸群は、プラセボ群と比較して、4.8,12週間摂取後で有意に低値を示した(平均値差-6.2mmHg、 $p<0.05$)。拡張期血圧においては、 α -リノレン酸群は、プラセボ群と比較して、12週間摂取後で有意に低値を示した(平均値差-3.1mmHg、 $p<0.05$)。

採用文献No.2 (Andrea B *et al.*, 2012)において、血圧高めの方81名(ドイツ人、介入群40名、対照群41名、平均51.3歳)に対し、 α -リノレン酸含有食品のプラセボを対照とした6か月間のRCT結果を報告した²⁾。被験食品について、介入群は α -リノレン酸を含有する菜種油と菜種油のマーガリン(α -リノレン酸総摂取量3.5g/日)、プラセボ群はオリーブオイルとオリーブオイルのマーガリンであった。収縮期血圧において、 α -リノレン酸群は、摂取前と比較し6か月間摂取後に有意に低値を示したものの、群間の有意差はなかった(平均値差-1.8mmHg、 $p=0.697$)。拡張期血圧において、 α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して、6か月摂取期間中に有意に低値を示した(平均値差-3.9mmHg、 $p=0.026$)。

採用文献2報の対象は血圧が高めの方(正常高値血圧)とI度高血圧の方であった。I度高血圧者を対象とした文献を除き、正常高値血圧者のみで評価した場合では(Takeuchi H *et al.*, 2007)、収縮期血圧および拡張期血圧ともに、 α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して、有意に低値を示した(12週間後平均値差 収縮期血圧-6.2 mmHg、拡張期血圧-3.1 mmHg、 $p<0.05$)。また参考文献³⁾ (Kestin M *et al.*,1990)において、至適血圧~正常血圧の健康者に対し、プラセボ群と比較して、有意な変化はみられず正常な血圧を維持した(収縮期血圧、拡張期血圧ともに6週間後平均値差-0.4 mmHg、収縮期血圧 $p=0.62$ 、拡張期血圧 $p=0.86$)。

これらの結果から、血圧が高めの方に対し、平均への回帰として血圧の正常維持に有効であり、血圧が高めの方に適した機能があると結論付けた。

以上より評価対象の2報において、血圧が高めの方に対し収縮期血圧もしくは拡張期血圧について α -リノレン酸群はプラセボ群と比較して有意に低値を示し、肯定的結果が得られた。血圧が高めの方の血圧を低下させることは血圧が高めの方に適した機能であるため、アウトカムである血圧低下と表示しようとする機能性である血圧が高めの方に対し適した機能は関連性がある。

2. 研究レビューで肯定的結果が得られた α -リノレン酸含有食品の特徴

【食品性状】

α -リノレン酸を含む加工食品(ロールパン、菜種油およびマーガリン)

【機能性関与成分の定性的性状】

α -リノレン酸は単一の分子構造を有する成分であり、本研究レビューで評価した α -リノレン酸と本届出食品に含まれる機能性関与成分は同等である。

【対象者】

血圧が高めの方

【日本人の1日の摂取目安量】

2.6g/日

3. 研究レビュー結果と表示しようとする機能性との関連性

以上より研究レビューの結果として、血圧が高めの方が α -リノレン酸を2.6g/日で12週間以上継続摂取することにより、プラセボに対し血圧が有意に低値を示すことが確認された。本届出食品は1日摂取目安量2.6g/日の α -リノレン酸を含むマヨネーズであり、研究レビューでみられた食品形状とは異なるが、この形態の違いにより、 α -リノレン酸の吸収性が低下する要素はないため、食品形状の違いは血圧における α -リノレン酸の機能に影響しないと考えられる。日本人の1日の摂取目安量は2.6g/日で、本届出商品も α -リノレン酸を2.6g/日含む加工食品であり、摂取量の齟齬はない。よって、本届出商品に表示する機能性「本品には α -リノレン酸が含まれます。 α -リノレン酸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。」と研究レビューの結果には関連性があると結論付けられる。

参考文献

- 1) Takeuchi H *et al.*, Antihypertensive effect and safety of dietary alpha-linolenic acid in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. *J. Oleo. Sci.*, 2007, 56:347-60.
- 2) Andrea B *et al.*, Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of α -linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome. *Br. J. Nutr.*, 2012, 108:682-691.
- 3) Kestin M *et al.*, n-3 fatty acids of marine origin lower systolic blood pressure and triglycerides but raise LDL cholesterol compared with n-3 and n-6 fatty acids from plants. *Am J Clin Nutr.* 1990, 51:1028-1034.

【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。