

## 別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

表示しようとする機能性に関する説明資料（研究レビュー）

**標題：**最終製品「イミダゾール 疲労感対策」に含有される機能性関与成分イミダゾールジペプチドを摂取することによる、日常生活における一時的な疲労感軽減作用に関する研究レビュー

**商品名：**イミダゾール 疲労感対策

**機能性関与成分名：**イミダゾールジペプチド

**表示しようとする機能性：**本品にはイミダゾールジペプチドが含まれます。イミダゾールジペプチドには、日常の生活で生じるからだの一過性の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。本品は、一過性のからだの疲れを感じている方に適した食品です。

**作成日：**2020年8月24日

**届出者名：**株式会社ディーエイチシー

### PRISMA 声明項目 1. 表題

イミダゾールジペプチドを摂取することによる、日常生活における一時的な疲労感軽減作用に関する研究レビュー

### PRISMA 声明項目 2. 構造化抄録

#### **【目的】**

イミダゾールジペプチドについては、経口摂取による疲労軽減作用について多くの報告があるが、その有効性を統合的に検討した研究レビューは少ない。そこで、リサーチクエスチョン（RQ）およびPICOを以下の通り設定し、研究レビューを実施した。

RQ：イミダゾールジペプチドは、一時的な疲労感を軽減させるか？

P：健常者（疾病に罹患していない人）

I：イミダゾールジペプチドの摂取

C：プラセボの摂取

O：一時的な疲労感

#### **【方法】**

本研究レビューは、事前に策定したレビュープロトコールに基づき実施した。

文献検索は、オンラインデータベース（PubMed、医中誌web、JDreamⅢ（JSTPlus+JMEDPlus））において、2019年4月までに公開されている文献を対象とした。上記のPICOに合致した査読付論文で、かつ日本疲労学会が疲労の主観的指標の一つに設定したVAS（Visual analogue scale）を疲労感の指標として用いた文献を採用した。採用した文献については、Minds診療ガイドライン作成

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

マニュアル2017に基づき、各種のバイアスリスク等を評価し、総合的に機能性の根拠となるか否かを評価した。

### 【結果】

基準を満たし採用された文献は6報であり、5報においてイミダゾールジペプチドの摂取による有意な疲労感の軽減が確認されていた。バイアスリスクは中等度にあるものの、非直接性、非一貫性が低く、科学的根拠の質は十分であると判断した。また6報のうち5報については、日本人を対象とした試験報告であり、結果を日本人に適用することについて問題はないと考えられた。

### 【結論】

イミダゾールジペプチドの摂取は、日本人の健常者の日常生活における一時的な疲労感を軽減する機能を有すると考えられる。

## はじめに

### PRISMA 声明項目 3. 論拠

イミダゾールジペプチドは、2種類のアミノ酸から成るイミダゾール基を含むジペプチドであり、アンセリン ( $\beta$ -alanyl-1-methyl-L-histidine)、カルノシン ( $\beta$ -alanyl-L-histidine) が存在する。アンセリンとカルノシンは構造が酷似しており、その生化学的性質は等しいと報告されている (1)。

イミダゾールジペプチドは、動物の筋肉に広く分布しており、食肉や魚肉から日常的に摂取している成分である (2)。イミダゾールジペプチドの経口摂取による疲労軽減作用については多くの報告があり、メカニズムとして、その抗酸化作用、緩衝作用によると示唆されている (3-6)。

日本疲労学会によると、疲労とは「過度の肉体的および精神的活動、または疾病によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体の活動能力の減退状態である。疲労は「疲労」と「疲労感」とに区別して用いられることがあり、「疲労」は心身への過負荷により生じた活動能力の低下を言い、「疲労感」は疲労が存在することを自覚する感覚で、多くの場合不快感と活動意欲の低下が認められる。」と定義されている (7)。さらに、渡辺は、「疲労」は、①急性疲労、②亜急性疲労、③慢性疲労に分類されるとしており、急性疲労、亜急性疲労を速やかに回復させることが重要であると報告している (8)。

イミダゾールジペプチドの経口摂取による疲労軽減作用について総合的なレビューは少なく、本研究レビューでは、イミダゾールジペプチドの摂取が、急性疲労、亜急性疲労における身体的疲労感、すなわち「一時的な疲労感」を軽減するかという点について研究レビューを行った。

### PRISMA 声明項目 4. 目的

(P) 健常者 (疾病に罹患していない人) に (I) イミダゾールジペプチドを摂取させることによって、(C) プラセボを摂取させる時と比較して (O) 日常生活における一時的な疲労感が軽減するか、を検証することを目的とした。

## 方法

### PRISMA 声明項目 5. プロトコールと登録

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

本研究レビューのプロトコールは、2019年4月23日にレビュー作成者全員の同意を得て決定し、それを遵守した。UMIN-CTR等のデータベースへの登録は実施していない。

### PRISMA 声明項目 6. 適格基準

適格基準となる PICOS は以下の通り設定した。

P : 健常者 (疾病に罹患していない人)

I : イミダゾールジペプチド<sup>\*1</sup>を経口摂取させる。摂取期間、追跡期間は無制限とした。

C : プラセボを経口摂取させる

O : 日常生活における一時的な疲労感 (VAS) <sup>\*2</sup>が軽減するか

S : プラセボ対照二重盲検試験 (並行群間比較試験及びクロスオーバー試験) を対象とした。

\*1 イミダゾールジペプチドであるアンセリン、カルノシンを含む。

\*2 疲労感の指標としては、日本人において妥当性が得られており、日本疲労学会が「抗疲労臨床評価ガイドライン」において疲労の主観的指標の一つに設定した VAS (Visual analogue scale) を用いた。

### 報告の特性

日本語及び英語にて、掲載雑誌の査読付論文として報告されているものとした。発表形態は、原則として原著論文とし、短報は内容の特定が可能な場合は採用することとしたが、学会発表抄録 (会議録) は除外した。

### PRISMA 声明項目 7. 情報源

PubMed、医中誌 web、JDreamIII (JSTPlus + JMEDPlus)、Umin-CTR、所蔵文献

### PRISMA 声明項目 8. 検索

#### 1) 文献検索データベース

別紙様式 (V) - 5 示した検索式にて 2019 年 4 月 16 日 ~ 2019 年 4 月 26 日にかけてレビュアー 2 名 (レビュアー A, B) が独立して検索を行った。

#### 2) 臨床試験登録データベース

Umin-CTR において自由検索語欄に “イミダゾールジペプチド” “アンセリン” “カルノシン” と入力して検索を実施した (最終検索日 : 2019/6/3)。

データベース : PubMed

検索日 : 2019 年 4 月 16 日、25 日

	検索式	文献数	
		検索日 : 4/16	検索日 : 4/25
		検索者 : MS	検索者 : TO
1	Carnosine OR anserine OR imidazole dipeptide	4049	4052

別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

2	Clinical OR human	19093493	19111732
3	Oral OR eat OR intake OR diet OR prandial OR supplement OR consume OR consuming	1783538	1785589
4	tired OR exhaust OR fatigue	108057	108242
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	41	41

データベース：医中誌

日付：2019年4月16日、24日

#	検索式	文献数 検索日：4/16, 4/24 検索者：MS, TO
1	((Carnosine/TH or カルノシン/AL)) and (PT=原著論文)	491
2	((Anserine/TH or アンセリン/AL)) and (PT=原著論文)	164
3	((Anserine/TH or イミダゾールジペプチド/AL) or (Carnosine/TH or イミダゾールジペプチド/AL) or (Balenine/TH or イミダゾールジペプチド/AL)) and (PT=原著論文)	374
4	((臨床試験/TH or 臨床試験/AL)) and (PT=原著論文)	42609
5	((疲労/TH or 疲労/AL)) and (PT=原著論文)	14594
6	#1 or #2 or #3 [628件]	628
7	#4 and #5	1079
8	#6 and #7	10

データベース：JDreamIII (JSTPlus+JMEDPlus)

検索日：2019年4月23日、25日

#	検索式	文献数 検索日 4/23, 4/25 検索者：MS, TO
1	((a1/DT OR a2/DT)) * (カルノシン/ALE + carnosine/ALE)	1,757
2	((a1/DT OR a2/DT)) * (アンセリン/ALE + anserine/ALE)	1,795
3	((a1/DT OR a2/DT)) * (イミダゾールジペプチド/ALE + (imidazole dipeptide)/ALE)	112
4	((a1/DT OR a2/DT)) * ((疲労/ALE + fatigue/ALE) + tired/ALE)	135,669
5	((a1/DT OR a2/DT)) * ((臨床試験/ALE + (clinical trial)/ALE) + (clinical test)/ALE)	204,970
6	L1 OR L2 OR L3	3,207
7	L4 AND L5 AND L6	16

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

### PRISMA 声明項目 9. 研究の選択

検索により得られた結果を、2名のレビュアー(レビュアーA, B)が独立して、スクリーニングを実施した。まず1次スクリーニングとしてタイトルおよび抄録を読み、適格基準(研究の特性、報告の特性)に合致しない文献を除外した。さらに、2次スクリーニングとして、本文を精読した上で同様に除外した。2名のレビュアーにおいて、2次スクリーニング結果に違いがあった場合は、別のレビュアー(レビュアーC)が再検討し、統一した結論を得ることとした。最終的に得られた文献より、システマティックレビューを実施した(メタアナリシスは実施しなかった)。

### PRISMA 声明項目 10. データの収集プロセス

別紙様式(V)-7に採用した文献をまとめた。また別記様式(V)-11aに抽出したデータをアウトカムごとにまとめた。作業は、2名のレビュアー(レビュアーA, B)が独立して実施した。

### PRISMA 声明項目 11. データ項目

別紙様式(V)-7に従い、文献No、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、対照、解析方法、主要アウトカム、副次アウトカム、害、査読の有無を記載した。

### PRISMA 声明項目 12. 個別の研究のバイアスリスク

採用された各文献のバイアスリスクは、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017に基づいて、選択バイアス(ランダム化、割付の隠蔽)、盲検性バイアス(参加者、評価者)、症例減少バイアス(解析方法、不完全アウトカム報告)、選択的アウトカム報告、その他のバイアス、非直接性について、高(-2)、中/疑い・不明(-1)、低(0)の3段階で評価した。この作業は、レビュワーA, Bが独立して行い、別紙様式(V)-11aに記載した。

項目の評価は以下の通りとした。

#### ①選択バイアス

- ・ランダム化：ランダム化が適正だった場合(0)、記載が不十分だった場合(-1)と評価する。
- ・割付の隠蔽：完全に隠蔽されている場合(0)、完全に隠蔽されていない場合(-2)、記載が不十分だった場合(-1)と評価する。

#### ②盲検性バイアス(参加者)

盲検化が確保されていた場合、不十分な盲検化でもアウトカムへの影響が低いと判断される場合(0)、アウトカムへの影響が懸念される場合(-2)、記載が不十分だった場合(-1)と評価する。

#### ③盲検性バイアス(アウトカム評価者)

盲検化が確保されていた場合、不十分な盲検化でもアウトカム評価への影響が低いと判断される場合(0)、アウトカム評価への影響が懸念される場合(-2)、記載が不十分だった場合(-1)と評価する。

#### ④症例減少バイアス：

- ・ITT, FAS, PPS解析が行われているかどうか？：ITT解析の場合は(0)、それ以外、および記載が不十分だった場合(-1)と評価する。

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

- ・不完全アウトカムデータ：症例減少があり、それが群間のアウトカム評価の差につながる場合、記載が不十分だった場合 (-1) と評価する。

### ⑤選択的アウトカム報告

主要および副次アウトカムについて、研究計画どおりの方法で全て解析・報告されている場合 (0)、あらかじめ指定されていた主要アウトカムの全てが報告されていない場合やあらかじめ指定されていない測定方法、解析方法などを用いて報告されている場合 (-2)、記載が不十分だった場合 (-1) と評価する。

### ⑥その他のバイアス

上記以外のバイアス要因 (利益相反など) の影響がないと思われる場合 (0)、利益相反や研究デザインに関連する潜在的なバイアスがあると思われる場合、不正が疑われている場合、その他何らかの問題がある場合 (-2)、記載が不十分だった場合 (-1) と評価する。

### ⑦非直接性

採用文献の内容と本SRのPICOの関係が直接的でない場合 (-1)、直接的である場合は (0) とした。全体の非直接性については、各項目の「直接的でない」の合計数で評価した。

※まとめは、バイアスリスクの各項目の評価を総合的に評価し、(-2) が最も多ければまとめとして (-2)、3段階の評価が混在していれば (-1)、(0) が最も多ければまとめとして (0) とした。評価結果は、別紙様式(V)-11aに記載した。

## PRISMA 声明項目 13. 要約尺度

効果指標である疲労感 (VAS) について、各群の前後の平均値、平均値差、p値を評価し、別紙様式(V)-11aに記載した。

## PRISMA 声明項目 14. 結果の統合

定性的レビューのため、結果の統合は実施しなかった。

## PRISMA声明項目15. 全研究のバイアスリスク

エビデンス総体の質評価に関して、バイアスリスク、非直接性、不精確、非一貫性、その他のバイアスを、高 (-2)、中/疑い (-1)、低 (0) の3段階で評価した。別紙様式(V)-13aに記載した。

- ・バイアスリスク：個々の研究のバイアスリスクを総合的に評価する。(-2) が最も多ければ総体として (-2)、3段階の評価が同程度混在していれば (-1)、(0) が最も多ければ総体として (0) とする。
- ・非直接性：個々の研究の非直接性を総合的に評価する。(-2) が最も多ければ総体として (-2)、3段階の評価が同程度混在していれば (-1)、(0) が最も多ければ総体として (0) とする。
- ・非一貫性：個々の研究の効果の程度を有意差の有無より「効果あり」または「効果なし」と判断し、いずれかの研究が多数を占めほぼ一貫している場合は、非一貫性は (0)、「効果あり」または「効果なし」のどちらか一方の

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

研究が他方に優れば非一貫性は (-1)、「効果あり」と「効果なし」の研究がほぼ同数であれば非一貫性は (-2) とする。

- ・不精確さ：個々の研究の予定症例数が達成されたかどうかを判断し、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていれば (0)、半数程度の研究で予定症例数が達成されていれば (-2)、ほぼすべての研究で予定症例数が達成されていなければ (-2) とする。なお、予定症例数が不明な場合でも、有意差が検出できているなど症例数が十分であると判断されれば予定症例数が達成されているとみなす。

※最終的にエビデンス総体の質評価の結果をサマリーシート(定性的研究レビュー)としてまとめ、別紙様式(V)-14に記載した。

### PRISMA声明項目16. 追加的な解析

実施しなかった。

## 結果

### PRISMA 声明項目 17. 研究の選択

別紙様式(V)-5の検索式に従い、対象とする研究を選択した。まず、データベースによる網羅的検索により PubMed 41 報、医中誌 10 報、JDreamIII 16 報が抽出され、所蔵文献 2 報が加えられた。重複 7 報を除き、タイトル及び抄録の内容から 15 報に絞り込んだ (1次スクリーニング)。さらに、本文の内容を精査し 6 報を本研究レビューに採用することとした (2次スクリーニング)。その経緯をフローチャートに示した (別紙様式(V)-7)。2次スクリーニングで除外した文献については別紙様式(V)-8の除外文献リストに理由と共に記載した。Umin-CTRにおいて未報告研究が件抽出され、別紙様式(V)-9の未報告研究リストに記載した。

### PRISMA 声明項目 18. 研究の特性

レビュー対象は、健常者を対象としてイミダゾールジペプチドの経口摂取が疲労感に及ぼす影響を調査した RCT (一部 CCT) であり、査読付論文として発表されているものとした。

疲労感の評価には、日本人において妥当性が確認されており日本疲労学会において疲労の主観的指標として認められている VAS を用いているものとした。検索の結果、最終的に 6 報の文献が採用された。以下に概要を示す。

文献 1) 清水ら、薬理と治療 37(3), 255-263. (2009)

試験デザイン：ランダム化二重盲検並行群間試験。

日常的な作業の中で疲労感を自覚している 20 歳以上 65 歳未満の健常成人男女 (計 207 名) を対象として、イミダゾールジペプチド低用量 200mg、高用量 400mg/日、もしくはプラセボの 3 群に分け、8 週間継続摂取させた。平常時 (起床時) 疲労感 (VAS) が評価された。

文献 2) 田中ら、薬理と治療 36(3), 199-212. (2008)

試験デザイン：ランダム化二重盲検クロスオーバー試験。

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

健常成人男女 17 名を対象として、イミダゾールジペプチドを 400mg/日、もしくはプラセボを 4 週間摂取させた。身体作業\*による疲労負荷前後における疲労感 (VAS) が評価された。

\*AT80%負荷 (比較的緩やか) でのエルゴメーター漕ぎ

文献 3) 青柳ら、薬理と治療 36(3), 213-224. (2008)

試験デザイン: ランダム化二重盲検並行群間試験。

健常成人男女 44 名を対象として、イミダゾールジペプチドを 400mg/日、もしくはプラセボを 12 週間摂取させた。平常時の疲労感 (VAS) が評価された (作業負荷なし)。

文献 4) Young et al., Nutirents (2015)

試験デザイン: ランダム化二重盲検並行群間試験。

健常成人男女 24 名を対象に、イミダゾールジペプチドを 217mg/日もしくはプラセボを 10 日間摂取させた。軽度の精神作業\*による疲労負荷前後における疲労感 (VAS) が評価された。

\* 2 桁までの暗算

文献 5) Yamano et al., Medical Science Monitor (2013)

試験デザイン: ランダム化二重盲検クロスオーバー試験。

健康成人男性 20 名を対象に、イミダゾールジペプチドを 434mg/日、もしくはプラセボを 4 週間摂取させた。平常時の疲労感 (VAS) が評価された。

文献 6) 寺沢ら 日本水産学会誌 (2014)

試験デザイン: 二重盲検並行群間試験。

健常男性 5 名を対象に、イミダゾールジペプチドを 120mg/日、もしくはプラセボを 7 日間摂取させた。身体作業\*による疲労負荷前後における疲労感 (VAS) が、カテゴリー化された 5 群 (眠気感、不安定感、不快感、だるさ感、ぼやけ感) に分けて評価された。

\*1500m 走×3 回

### PRISMA 声明項目 19. 研究内のバイアスリスク

採用文献 5 報について、各研究のバイアスリスクとアウトカムレベルでの評価を別紙様式 (V)-11a に記載した。

#### ① バイアスリスク

選択バイアス、盲検性バイアスについては、6 報中 3 報についてバイアスリスク中 (1)、他 3 報は低 (0) と判断した。症例減少バイアス、選択的アウトカム報告については、6 報すべてについてバイアスリスク中 (-1) と判断した。バイアスリスクのまとめとして、6 報中 4 報についてバイアスリスク中 (-1)、2 報について低 (0) と判断した。

#### ② 非直接性

6 報中 2 報において男性のみを対象としていることから、対象に非直接性がみ



## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

られた (バイアスリスク中 (-1))。また、1 報でアウトカムに非直接性 (疲労感を、眠気感、不安定感、不快感、だるさ感、ぼやけ感の 5 群に細分化して評価) が見られた (バイアスリスク (-1))。その他、非直接性は認められなかった。非直接性のまとめにおいて、6 報のうち 5 報について非直接性はリスクが低い (0)、1 報についてバイアスリスク中 (-1) と判断した。

### PRISMA 声明項目 20. 個別の研究の結果

採用文献 6 報の内容を精査した結果について、別紙様式 (V) -11a に記載した。以下に各文献の要約を記載する。

文献 1) 清水ら、薬理と治療 37(3), 255-263. (2009)

イミダゾールジペプチド 200 mg 群は、摂取 3 週間後、摂取 4 週間後及び摂取 6 週間後で、プラセボ群と比較して、疲労感 (VAS) の有意な軽減がみられた。また、イミダゾールジペプチド 400 mg 群は摂取 2 週間後から摂取 8 週間後まで疲労感 (VAS) の有意な軽減がみられた。

文献 2) 田中ら、薬理と治療 36(3), 199-212. (2008)

イミダゾールジペプチド 400 mg 群は、プラセボ群と比較して、身体作業負荷 (AT80% エルゴメーター漕ぎ 1 時間×4 回) 時および回復時の疲労感 (VAS) の有意な軽減がみられた

文献 3) 青柳ら、薬理と治療 36(3), 213-224. (2008)

イミダゾールジペプチド 400 mg 群では、摂取前と比較して、摂取開始 8 週目から摂取を終了するまで有意に疲労感 (VAS) が軽減した。一方、プラセボ群では疲労は軽減しなかった。

文献 4) Young et al., Nutirents (2015)

イミダゾールジペプチド 217mg 摂取群では、疲労感が軽減する傾向にあったものの、有意ではなかった。

文献 5) Yamano et al., Medical Science Monitor (2013)

イミダゾールジペプチド 434mg 摂取群では、プラセボ群と比較して平常時の疲労感 (VAS) が有意に軽減した。

文献 6) 寺沢ら 日本水産学会誌(2014)

イミダゾールジペプチド 120mg 摂取群では、プラセボ群と比較して、疲労感 (眠気感、だるさ感、ぼやけ感) が有意に軽減した。

### PRISMA 声明項目 21. 結果の統合

実施しなかった。

### PRISMA 声明項目 22. 全研究のバイアスリスク

エビデンス総体としてのバイアスリスク評価結果は、別紙 V-13a に記載した。

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

### ①バイアスリスク

採用文献6報中4報において、盲検性バイアス、症例減少バイアス、選択的アウトカム、出版バイアス等が散見し、中等度のバイアスリスクが認められた。したがって、バイアスリスクは中(-1)と判断した。

### ②非直接性

対象とアウトカムにおいて、一部に非直接性が見られたが、全体として問題はなく、低(0)と判断した。

### ③不精確

採用文献中のサンプルサイズには十分大きいとは言えず、不精確は中(-1)と判断した。

### ④非一貫性

採用文献6報中5報で、疲労感が有意に低下していた。1報についても有意ではないものの疲労感の軽減傾向が認められた。したがって、非一貫性は低い(0)と判断した。

### ⑤その他のバイアス

採用された文献数が少なく、出版バイアスが否定できないため、中/疑い(-1)とした。

これらを総括して、エビデンスの強さは、高(A)と評価した。

## PRISMA 声明項目 23. 追加的解析

実施しなかった。

## 考察

### PRISMA 声明項目 24. エビデンスの要約

本研究レビューにおいては、次のリサーチクエスチョンについて検証した。

P：健常者（疾病に罹患していない人）

I：イミダゾールジペプチドを経口摂取させる

C：プラセボを経口摂取させる

O：日常生活における一時的な身体的疲労感（VAS）\*が軽減するか

\*身体的な疲労感の指標としては、日本人において妥当性が得られており、日本疲労学会が「抗疲労臨床評価ガイドライン」において疲労の主観的指標の一つに設定したVAS(Visual analogue scale)を用いた。

### ①有効性

採用された文献は6報であり、そのうち5報においてイミダゾールジペプチドの摂取による疲労感を軽減する機能に対して肯定的であった。これらの肯定的な報告のうち、4報はRCTであり信頼性が高かった。症例減少バイアスリスク等によりバイアスリスクは中等度であったが、非直接性、非一貫性も低かった。したがって、総体としてエビデンスの強さは強(A)と判断した。

なお、肯定的な文献5報のうち、文献1, 3, 5（一部データ）、起床時や平常時における疲労感、文献2, 5（一部データ）、6においては、身体的、精神的な軽作業負荷により誘発された疲労感の軽減効果が認められている。後者の軽作業は、日常生活において十分に生じうるものであり、総合して、日常生活における疲労感を低減すると言える、と判断した。

②機能性関与成分の同等性について

イミダゾールジペプチドには、アンセリン（βアラニル-1メチルヒスチジン）とカルノシン（βアラニル-ヒスチジン）が存在するが、これらは構造が酷似しており、生化学的性質や、本届出食品に表示しようとする機能が同等であることが報告されている(1)。さらに本研究レビューにおいて肯定的であった報告において摂取されたイミダゾールジペプチドの、アンセリンとカルノシンの組成比は、アンセリン：カルノシン=100：0～70：30の範囲であった。したがって、この範囲内であればアンセリンとカルノシンの疲労軽減効果は同等であると判断した。

④摂取目安量

疲労感の軽減に関して肯定的な報告5報におけるイミダゾールジペプチドの摂取量は120～400 mgであり、一日当たりの摂取目安量は120mg以上が望ましいと判断した。

②食品性状

肯定的な報告5報における摂取形態は、ドリンクおよびカプセルであり、食品形態による効果の違いは確認されなかった。また、本届出食品はパウダー状であり消化に問題はなく、同等の効果が得られると判断した。

⑤対象者

本研究レビューの対象者は、6報中5報において日本人を対象としていたことから、日本人への外挿性について問題はないと判断した。

以上のことから、イミダゾールジペプチドを225mg含有する本届出食品に、日常生活における一時的な疲労感軽減の効果が期待できる、と表示することは適切であると判断した。

PRISMA 声明項目 25. 限界

本レビューの限界は、リサーチクエスチョンに合致しレビューに採用した文献数が6報と少ないことである。しかし5報がRCTであること、バイアスリスクは中等度にあるものの、非直接性、非一貫性が低いこと、また5報のうち1報においては200名以上の被験者を対象とした試験であることから、科学的根拠の質は十分であり、届出食品は表示しようとする機能性を有していると考えられる。

PRISMA 声明項目 26. 結論

本研究レビューの結果、イミダゾールジペプチドは、日常生活における一時的な疲労感を軽減する機能を有していると判断した。本届出食品は、イミダゾールジペプチドを200mg含有し、「日常生活における一時的な疲労感を軽減する」という機能性を表示することは妥当であると考えられる。

スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

## 別紙様式 (V) -4 【添付ファイル用】

### PRISMA 声明項目 27. 資金源

本研究レビューは、日本ハム株式会社が作成した。レビューで採用された文献 6 報 (肯定的な文献 5 報) のうち、3 報 (採用文献 1~3) で用いられたイミダゾールジペプチドは、届出者 (日本ハム株式会社) が製造したチキンエキスに含有されるものである。

### 各レビューワーの役割

A (M.S) : 日本ハム株式会社 中央研究所研究員 A : 博士 (学術)  
役割 : レビュープロトコルの作成、文献検索、評価、レビューの作成  
研究レビュー総体の総合評価

B (T.O) : 日本ハム株式会社 中央研究所研究員 B : 博士 (農学)  
役割 : 文献検索、評価、レビューの作成

C (A.Y) : 日本ハム株式会社 中央研究所研究員 C : 修士 (理学)  
役割 : 文献検索、評価

### PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) の準拠

おおむね準拠している。

### 【備考】

- ・ 上記様式に若干の修正を加えることは差し支えないが、PRISMA 声明チェックリスト (2009 年) に準拠した、詳細な記載でなければならない (少なくとも上記項目に沿った記載は必須とする。)
- ・ 2 段組にする等のレイアウト変更及び本文の文字数は任意とする。
- ・ 「はじめに」から「各レビューワーの役割」までの各項目については、上記様式とは別の適切な様式を用いて記載してもよい。この場合、当該項目の箇所には「提出資料〇〇に記載」等と記載すること。

### 参考文献

1. Boldyrev, A.A. et al, (2013) Physiology and Pathophysiology of Carnosine. *Physiol Rev*, 93, 1803-1845.
2. 佐藤三佳子. (2009) 機能性ペプチドの最新応用技術ー食品・化粧品・ペットフードへの展開ー. シーエムシー出版. 175-183.
3. 佐藤三佳子, 鈴木康弘, 森松文毅, 高松薫. (2003) トリ胸肉抽出物 (CBEX™) 長期摂取が骨格筋中カルノシン濃度と短時間高強度運動パフォーマンスに及ぼす影響. *体力科学* 52(3), 255-263.
4. 鈴木康弘, 佐藤三佳子, 森松文毅, 高松薫. (2004) トリ胸肉抽出物 (CBEX) の経口摂取が高強度間欠的運動パフォーマンスに及ぼす影響. *体育学研究* 49 (2), 159-169.
5. 清水恵一郎, 福田正博, 山本晴章. (2009) イミダゾールジペプチド配合飲料の日常的な作業のなかで疲労を自覚している健常者に対する継続摂取によ

別紙様式（V）-4【添付ファイル用】

る有用性 第一次エントリー207名の解析結果報告. 薬理と治療. 37(3), 255-263.

6. 田中雅彰, 嶋原良仁, 藤井比佐子, 平山佳伸, 渡辺恭良. (2008) CBEX-Dr 配合飲料の健常者における抗疲労効果. 薬理と治療. 36(3), 199-212.
7. 日本疲労学会. (2011) 抗疲労臨床評価ガイドライン.  
<http://www.hirougakkai.com/guideline.pdf>, (参照 2016-04-01)
8. 渡辺恭良. (2010) 別冊「医学のあゆみ」最新・疲労の科学. 医歯薬出版株式会社, 5-9.

別紙様式(V)-5 【様式例】

データベース検索結果: PubMed

商品名: イミダゾール 疲労感対策

<p>タイトル: 最終製品「イミダゾール 疲労感対策」に含有する機能性関与成分イミダゾールジペプチドを摂取することによる、日常生活における一時的な疲労感軽減作用に関する研究レビュー</p>
<p>リサーチクエスチョン: (P) 健常者 (疾病に罹患していない人) (I) イミダゾールジペプチドを摂取させると (C) プラセボを摂取させる時と比較して (O) 日常生活における一時的な疲労感が軽減するか</p>
<p>日付: 2019年4月16、25日</p>
<p>検索者: MS, TO</p>

#	検索式	文献数
1	Carnosine OR anserine OR imidazole dipeptide	4052
2	Clinical OR human	19111732
3	Oral OR eat OR intake OR diet OR prandial OR supplement OR consume OR consuming	1785589
4	tired OR exhaust OR fatigue	108242
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	41

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)-5【様式例】

データベース検索結果: 医中誌

商品名: イミダゾール 疲労感対策

<p>タイトル: 最終製品「イミダゾール 疲労感対策」に含有する機能性関与成分イミダゾールジペプチドを摂取することによる、日常生活における一時的な疲労感軽減作用に関する研究レビュー</p>
<p>リサーチクエスチョン: (P) 健常者 (疾病に罹患していない人) (I) イミダゾールジペプチドを摂取させると (C) プラセボを摂取させる時と比較して (O) 日常生活における一時的な疲労感が軽減するか</p>
<p>日付: 2019年4月16、24日</p>
<p>検索者: MS, TO</p>

#	検索式	文献数
1	((Carnosine/TH or カルノシン/AL)) and (PT=原著論文)	491
2	((Anserine/TH or アンセリン/AL)) and (PT=原著論文)	164
3	((((Anserine/TH or イミダゾールジペプチド/AL) or (Carnosine/TH or イミダゾールジペプチド/AL) or (Balenine/TH or イミダゾールジペプチド/AL))) and (PT=原著論文))	374
4	((臨床試験/TH or 臨床試験/AL)) and (PT=原著論文)	42604
5	((疲労/TH or 疲労/AL)) and (PT=原著論文)	14594
6	#1 or #2 or #3	1079
7	#4 and #5	10

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

**【閲覧に当たっての注意】**

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

別紙様式(V)-5 【様式例】

データベース検索結果: JdreamⅢ (JSTPlus + JMEDPlus)

商品名: イミダゾール 疲労感対策

<p>タイトル: 最終製品「イミダゾール 疲労感対策」に含有する機能性関与成分イミダゾールジペプチドを摂取することによる、日常生活における一時的な疲労感軽減作用に関する研究レビュー</p>
<p>リサーチクエスチョン: (P) 健常者 (疾病に罹患していない人) (I) イミダゾールジペプチドを摂取させると (C) プラセボを摂取させる時と比較して (O) 日常生活における一時的な疲労感が軽減するか</p>
<p>日付: 2019年4月23、25日</p>
<p>検索者: MS, TO</p>

#	検索式	文献数
1	((a1/DT OR a2/DT)) * (カルノシン/ALE + carnosine/ALE)	1763
2	((a1/DT OR a2/DT)) * (アンセリン/ALE + anserine/ALE)	1797
3	((a1/DT OR a2/DT)) * (イミダゾールジペプチド/ALE + (imidazole dipeptide)/ALE)	113
4	((a1/DT OR a2/DT)) * ((疲労/ALE + fatigue/ALE) + tired/ALE)	135961
5	((a1/DT OR a2/DT)) * ((臨床試験/ALE + (clinical trial)/ALE) + (clinical test)/ALE)	205882
6	L1 OR L2 OR L3	3214
7	L4 AND L5 AND L6	16

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

**【閲覧に当たっての注意】**

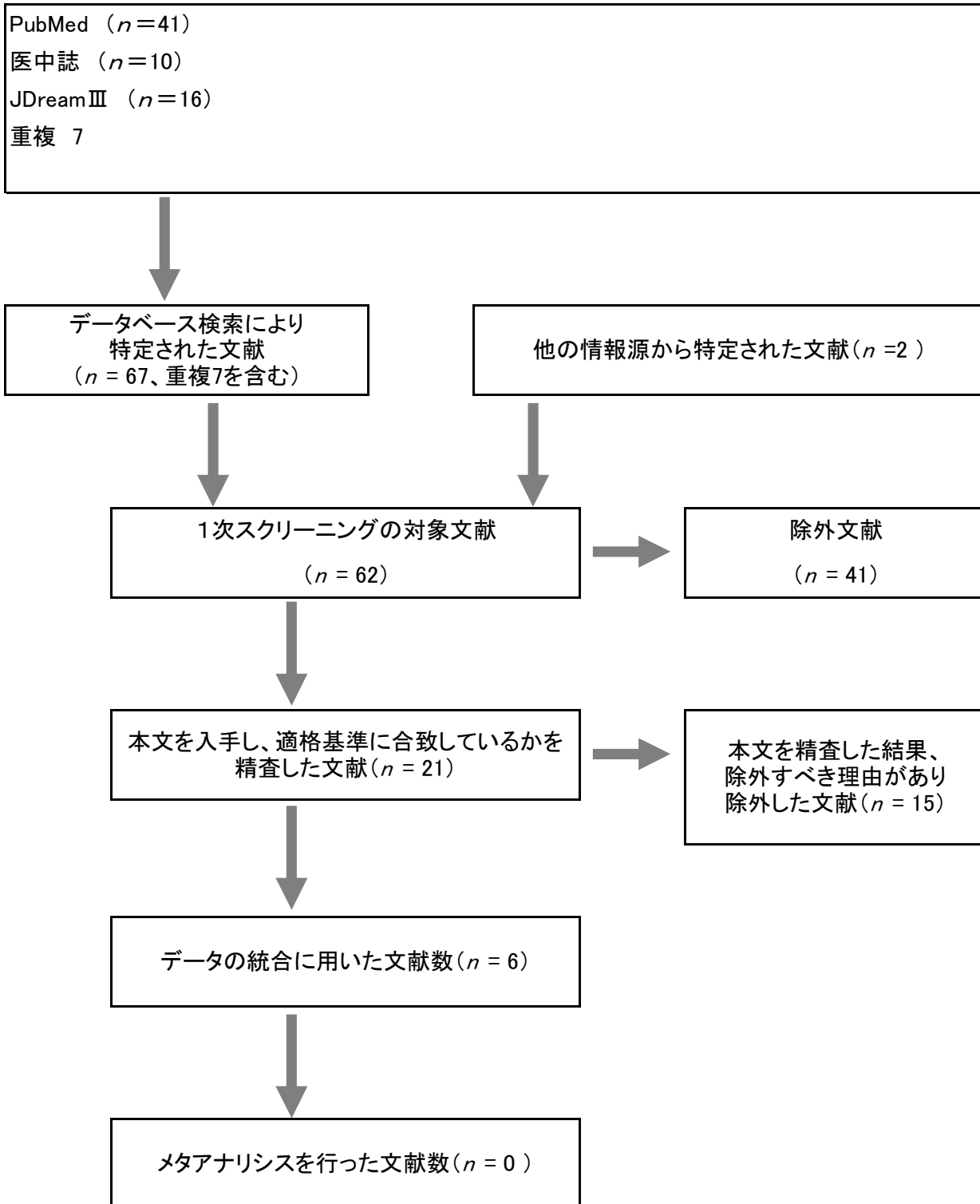
本シートは閲覧のみを目的とするものであり、不適正な利用は著作権法などの法令違反となる可能性があるため注意すること。



別紙様式(V)-6 【様式例】

文献検索フローチャート

商品名: イミダゾール 疲労感対策



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【様式例】

採用文献リスト

商品名:イミダゾール 疲労感対策

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	清水恵一郎, 福田正博, 山本晴章	薬理と治療 37(3), 255-263. (2009)	イミダゾールジベプチド配合飲料の日常的な作業のなかで疲労を自覚している健康成人男女に対する継続摂取による有用性	RCT(並行群間)	(P)日常的な作業の中で疲労を自覚している健康成人男女 (I)イミダゾールジベプチド(200又は400mg/日)含有飲料を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)疲労感が軽減する	日本	日常的な作業のなかで疲労を自覚している健康成人男女 男性66名、女性141名 ・プラセボ群(67名 41.9±8.0歳) ・200mg群(70名 41.7±8.2歳) ・400mg群(70名 41.0±10.0歳)	介入食品:イミダゾールジベプチド 200又は400mg/日(飲料) アンセリン:カルノシン=70:30 期間:8週間	プラセボ(飲料) 期間:8週間	PPS	疲労感(VAS)* (起床時)	運動パフォーマンス	なし	有
2	田中雅彰, 嶋原良仁, 藤井比佐子, 平山佳伸, 渡辺恭良	薬理と治療 36(3), 199-212. (2008)	CBEX-Dr配合飲料の健康者における抗疲労効果	RCT(クロスオーバー)	(P)健康成人男女 (I)イミダゾールジベプチド(400mg/日)含有飲料を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)疲労感が軽減する	総合医科学研究所	健康成人男女 20歳以上60歳未満 男性9名、女性8名 ・グループ1:36.8歳、BMI=21.5 ・グループ2:42.8歳、BMI=22.3	介入食品:イミダゾールジベプチド 400mg/日(飲料) アンセリン:カルノシン=70:30 期間:4週間	プラセボ(飲料) 期間:4週間	PPS	疲労感(VAS)* (身体的作業負荷あり 軽作業×4時間)	運動パフォーマンス、 血液検査、尿検査	なし	有
3	青柳さやか, 杉野友啓, 梶本佳孝, 西谷真人	薬理と治療 36(3), 213-224. (2008)	健康者を対象としたCBEX-Dr配合飲料の長期摂取における安全性	RCT(並行群間)	(P)健康成人男女 (I)イミダゾールジベプチド(400mg/日)含有飲料を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)疲労感が軽減する	総合医科学研究所	健康成人男女 20歳以上60歳未満 男性22名、女性22名 ・プラセボ群(23名 39.3±8.5歳) ・イミダゾールジベプチド群(21名 39.4±8.2歳)	介入食品:イミダゾールジベプチド 400mg/日(飲料) アンセリン:カルノシン=70:30 期間:12週間	プラセボ(飲料)期間:12週間	PPS	疲労感(VAS)* (平常時)	血液検査、尿検査	なし	有
4	Young H, Benton D, Carter N.	Nutrients. 2015 Jan 29;7(2):887-904.	The effect of chicken extract on mood, cognition and heart rate variability.	RCT(並行群間)	(P)健康成人男女 (I)イミダゾールジベプチド(217mg/日)含有飲料を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)疲労感が軽減する	イギリス	健康成人男女 男性24名、女性22名 ・プラセボ群(22名 21.5±2.7歳、BMI=23.2) ・イミダゾールジベプチド群(24名 22.2±3.6歳、BMI=23.4)	介入食品:イミダゾールジベプチド 217mg/日(飲料) アンセリン:カルノシン=70:30 期間:10日間	プラセボ(飲料) 期間:10日間	PPS	活気-疲労感評価(VAS)* (精神的作業負荷あり 2桁暗算×5分間)	認知機能テスト、気分プロフィール検査、唾液中コルチゾール濃度、心拍	なし	有
5	Yamano E, Tanaka M, Ishii A, Tsuruoka N, Abe K, Watanabe Y.	Med Sci Monit. 2013 Jul 8;19:540-7.	Effects of chicken essence on recovery from mental fatigue in healthy males.	RCT(クロスオーバー)	(P)健康成人男性 (I)イミダゾールジベプチド(434mg/日)含有飲料を摂取する (C)プラセボ飲料を摂取する (O)疲労感が軽減する	日本	健康成人男性 20名 ・34.7±0.83歳	介入食品:イミダゾールジベプチド 434mg/日(飲料) アンセリン:カルノシン=74:26 期間:4週間	プラセボ(飲料) 期間:4週間	記載なし	疲労感(VAS)* (平常時、および、精神的作業負荷あり 2-バック課題×40分間)	運動パフォーマンス、 血液検査、尿検査	なし	有
6	寺沢なお子, 棟田裕一, 高橋義宣, 小尾麻菜, 椎名康彦	日本水産学会誌 80(4), 601-609(2014)	アンセリン含有サケエキスが学生スポーツ選手の疲労低減に及ぼす効果	比較群間試験	(P)健康成人男性 (I)イミダゾールジベプチド(120mg/日)含有カプセルを摂取する (C)プラセボカプセルを摂取する (O)疲労感が軽減する	日本	健康男性 9名 ・プラセボ群(4名 19.8±1.3歳) ・イミダゾールジベプチド群(5名 19.8±1.3歳)	介入食品:イミダゾールジベプチド 120mg/日(カプセル) アンセリン:カルノシン=74:26 期間:7日間	プラセボ(カプセル) 期間:7日間	ITT	疲労感(眠気感、不安定感、不快感、だるさ感、ほやけ感)(VAS)* (身体作業負荷あり 1500m走×3回)	運動パフォーマンス、 視力、血液検査	なし	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。

\*日本人において妥当性が得られており、日本疲労学会が「抗疲労臨床評価ガイドライン」において疲労の主観的指標の一つに設定したVAS(Visual analogue scale)を用いた

## 別紙様式(V)-8【様式例】

## 除外文献リスト

商品名: イミダゾール 疲労感対策

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Shirotsuki K, Nonaka Y, Abe K, Adachi SI, Adachi S, Kuboki T, Nakao M.	Biopsychosoc Med. 2017 Sep 19;11:23.	The effect for Japanese workers of a self-help computerized cognitive behaviour therapy program with a supplement soft drink.	アウトカムが異なるため
2	Shirotsuki K, Nonaka Y, Takano J, Abe K, Adachi SI, Adachi S, Nakao M.	Biopsychosoc Med. 2017 Sep 1;11:25.	Brief internet-based cognitive behavior therapy program with a supplement drink improved anxiety and somatic symptoms in Japanese workers.	アウトカムが異なるため
3	Lancha Junior AH, Painelli Vde S, Saunders B, Artioli GG.	Sports Med. 2015 Nov;45 Suppl 1:S71-81.	Nutritional Strategies to Modulate Intracellular and Extracellular Buffering Capacity During High-Intensity Exercise.	アウトカムが異なるため
4	Invernizzi PL, Limonta E, Riboli A, Bosio A, Scurati R, Esposito F.	Int J Sports Physiol Perform. 2016 Apr;11(3):344-9.	Effects of Acute Carnosine and $\beta$ -Alanine on Isometric Force and Jumping Performance.	アウトカムが異なるため
5	Baraniuk JN, El-Amin S, Corey R, Rayhan R, Timbol C.	Glob J Health Sci. 2013 Feb 4;5(3):69-81.	Carnosine treatment for gulf war illness: a randomized controlled trial.	アウトカムが異なるため
6	Caruso J, Charles J, Unruh K, Giebel R, Learmonth L, Potter W.	Nutrients. 2012 Jul;4(7):585-601.	Ergogenic effects of $\beta$ -alanine and carnosine: proposed future research to quantify their efficacy.	アウトカムが異なるため
7	Li YF, He RR, Tsoi B, Kurihara H.	J Food Sci. 2012 Apr;77(4):R105-10.	Bioactivities of chicken essence.	アウトカムが異なるため
8	Goto K, Maemura H, Takamatsu K, Ishii N.	J Strength Cond Res. 2011 Feb;25(2):398-405.	Hormonal responses to resistance exercise after ingestion of carnosine and anserine.	アウトカムが異なるため
9	貴志 浩久, 久保村 大樹, 杉浦 敏文	電子情報通信学会技術研究報告(MEとバイオサイバネティクス)(0913-5685)113巻147号 Page5-9(2013.07)	筋電図中心周波数で検証する機能性食品アンセリンの抗疲労効果	アウトカムが異なるため
10	杉野 友啓, 安永 玄太, 福田 正博	薬理と治療(0386-3603)41巻9号 Page879-893(2013.09)	鯨肉抽出物の身体作業負荷および日常作業による疲労に対する軽減効果	対象が異なるため
11	前村 公彦, 佐藤 三佳子, 森松 文毅, 高松 薫	環太平洋大学研究紀要(1882-479X)1号 Page83-87(2008.03)	遅発性筋肉痛および筋疲労感に対する鶏胸肉抽出物(CBEX)摂取の影響	アウトカムが異なるため
12	青柳 さやか, 杉野 友啓, 梶本 佳孝, 西谷 真人	薬理と治療(0386-3603)36巻3号 Page225-235(2008.03)	健康者を対象としたCBEX-Dr配合飲料の過剰摂取における安全性	アウトカムが異なるため

13	鈴木 康弘, 佐藤 三佳子, 森松 文毅, 高松 薫	体育学研究(0484-6710)49巻2号 Page159-169(2004.03)	トリ胸肉抽出物(CBEX)の経口摂取が高強度間欠的運動パフォーマンスに及ぼす影響	アウトカムが異なるため
14	高橋義宣, 河原崎正貴, 星野躍介, 本多裕陽, 江成宏之	日本食品科学工学会誌 Vol.55 No.9 Page.428-431 (2008.09.15)	アンセリン含有サケエキスの疲労低減効果	アウトカムが異なるため
15	Nagai et al.	Applied human science, 15(6):281-286(1996)	Effects of chicken extract on the recovery from fatigue caused by mental workload.	アウトカムが異なるため

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)-9 【様式例】

未報告研究リスト

商品名:イミダゾール 疲労感対策

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)
1	サントリーグローバルイノベーションセンター株式会社	UMIN-CTR	植物由来成分およびカルノシン併合飲料の安全性評価および有効性確認予備試験	参加者募集終了-試験継続中
2	東海物産株式会社	UMIN-CTR	アンセリン含有サケエキスの安全性試験	試験終了 (結果未公表)
3	WINフロンティア株式会社 マルハニチロ株式会社 特定非営利活動法人パームインターナショナル湘南	UMIN-CTR	イミダゾールジペプチドを含有する食品の抗疲労評価	試験終了 (結果未公表)
4	筑波大学	UMIN-CTR	イミダゾールジペプチドの摂取が睡眠およびパフォーマンスに与える影響	試験終了 (結果未公表)

UMIN-CTRの自由記載語欄に、イミダゾールジペプチドと入力して検索した。  
同様に、カルノシン、アンセリンについて、それぞれ検索した。  
検索結果から、PICOに合致する試験についてのみ、上記に示した。

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 【様式例】

参考文献リスト

商品名:イミダゾール 疲労感対策

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	Boldyrev, A.A. et al, (2013) Physiology and Pathophysiology of Carnosine. <i>Physiol Rev</i> , 93, 1803-1845.
2	佐藤三佳子. (2009) 機能性ペプチドの最新応用技術ー食品・化粧品・ペットフードへの展開ー. シーエムシー出版. 175-183.
3	佐藤三佳子, 鈴木康弘, 森松文毅, 高松薫. (2003) トリ胸肉抽出物 (CBEX <sup>TM</sup> ) 長期摂取が骨格筋中カルノシン濃度と短時間高強度運動パフォーマンスに及ぼす影響. <i>体力科学</i> 52(3), 255-263.
4	鈴木康弘, 佐藤三佳子, 森松文毅, 高松薫. (2004) トリ胸肉抽出物 (CBEX)の経口摂取が高強度間欠的運動パフォーマンスに及ぼす影響. <i>体育学研究</i> 49 (2), 159-169.
5	清水恵一郎, 福田正博, 山本晴章. (2009) イミダゾールジペプチド配合飲料の日常的な作業のなかで疲労を自覚している健常者に対する継続摂取による有用性 第一次エントリー207名の解析結果報告. <i>薬理と治療</i> . 37(3), 255-263.
6	田中雅彰, 嶋原良仁, 藤井比佐子, 平山佳伸, 渡辺恭良. (2008) CBEX-Dr配合飲料の健常者における抗疲労効果. <i>薬理と治療</i> . 36(3), 199-212.
7	日本疲労学会. (2011) 抗疲労臨床評価ガイドライン. <a href="http://www.hirougakkai.com/guideline.pdf">http://www.hirougakkai.com/guideline.pdf</a> , (参照 2016-04-01)
8	渡辺恭良. (2010) 別冊「医学のあゆみ」最新・疲労の科学. 医歯薬出版株式会社, 5-9.

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 【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:イミダゾール 疲労感対策

対象	健常者(疾病に罹患していない人)
介入	イミダゾールジペプチドを摂取させる
対照	プラセボを摂取させる

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート

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

\*\*エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非直接性*	不精確*	非一貫性*	その他(出版バイアスなど*)	上昇要因(観察研究*)	各群の前後の値						介入群 vs 対照群 平均差	エビデンスの強さ	
								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
日常生活における一時的な疲労感	RCT/5 CCT/1	-1	0	-1	0	-1	-	日常生活における一時的な疲労感(VAS)*	/	/	/	/	/	/	/	強(A)

コメント(該当するセルに記入)

		症例減少バイアスリスク等がある。		サンプルサイズが少ない。		論文数が少ないことから出版バイアスが否定できない										統合は実施しない
--	--	------------------	--	--------------	--	--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------

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

\*VAS (Visual analogue scale)は、日本人において妥当性が得られており、日本疲労学会が「抗疲労臨床評価ガイドライン」において疲労の主観的指標の一つに設定されている。

【閲覧に当たっての注意】

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

別紙様式(V)-14 【様式例】

サマリーシート(定性的研究レビュー)

商品名:イミダゾール 疲労感対策

リサーチ クエスチョン	(P) 健常者(疾病に罹患していない人) (I) イミダゾールジペプチドを摂取させると(C) プラセボを摂取させる時と比較して(O) 日常生活における一時的な疲労感が軽減するか
P	健常者(疾病に罹患していない人)
I(E)	イミダゾールジペプチドを摂取させる
C	プラセボを摂取させる

O	日常生活における一時的な疲労感(VAS <sup>*</sup> )が軽減するか (* VASは、日本人において妥当性が得られており、日本疲労学会が「抗疲労臨床評価ガイドライン」において疲労の主観的指標の一つに設定している)
バイアスリスクの まとめ	対象となる報告はRCT5件、CCT1件であった。症例減少バイアスリスク、出版バイアス等はありません、全体的なバイアスリスクは中等度と判断した。
非直接性の まとめ	対象とアウトカムに一部非直接性があるものの、全体として非直接性は低いと判断した。
非一貫性その他 のまとめ	対象となった文献6報のうち5報において、イミダゾールジペプチドを摂取することで疲労感の有意な低下がみられていた。残りの1報においても有意ではないが疲労感の低下がみられており、非一貫性は低いと判断した。
コメント	上記のエビデンスから見て、イミダゾールジペプチドを含む本届出食品は、「日常生活における一時的な疲労感を軽減する」機能性を有し、その旨を表示する妥当性があると判断した。

【閲覧に当たっての注意】

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

## 別紙様式(V)-16【様式例】

### 研究レビューの結果と表示しようとする機能性の関連性に関する評価シート

商品名:イミダゾール 疲労感対策

#### 1. 表示しようとする機能性

本品にはイミダゾールジペプチドが含まれます。イミダゾールジペプチドには、日常の生活で生じるからだの一過性の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。本品は、一過性のからだの疲れを感じている方に適した食品です。

#### 2. 研究レビューの要約

P:健康者(疾病に罹患していない人) I:イミダゾールジペプチドを経口摂取させる C:プラセボを経口摂取させる O:日常生活における一時的な疲労感(VAS)\*が軽減するかというリサーチクエスションに対する研究レビューを実施した。その結果、6報の論文が採用され、うち5報がイミダゾールジペプチドの疲労軽減作用について肯定的であった。症例減少バイアスリスク等、バイアスリスクは中等度であったが、非直接性、非一貫性が低く、科学的根拠の質は十分であり、イミダゾールジペプチドには、一時的な疲労感軽減の効果が期待できると判断した。

#### 3. レビュー結果と表示しようとする機能性の関連性

【食品性状】肯定的な報告5報における摂取形態は、ドリンクおよびカプセルであり、食品形態による効果の違いは確認されなかった。また、本届出食品は錠剤であり消化性に問題はなく、同等の効果が得られると判断した。

【対象者】本研究レビューの対象者は、6報中5報において日本人を対象としていたことから、日本人への外挿性について問題はないと判断した。

【一日摂取目安量】本研究レビューに採用された、疲労感の軽減に関して肯定的な報告5報におけるイミダゾールジペプチドの摂取量は120~400mgであった。したがって、一日当たりの摂取目安量は120mg以上が望ましい。本届出食品は、一日当たり225mgのイミダゾールジペプチドを含み、疲労感の軽減効果が期待できると判断した。

【機能性関与成分】イミダゾールジペプチドには、アンセリン( $\beta$ アラニル-1メチルヒスチジン)とカルノシン( $\beta$ アラニル-ヒスチジン)が存在するが、これらは構造が酷似しており、生化学的性質、特に、本届出食品に表示しようとする機能のメカニズムが同等であることが知られている。さらに本研究レビューにおいて肯定的であった報告において摂取されたイミダゾールジペプチドの、アンセリンとカルノシンの組成比は、アンセリン:カルノシン=100:0~70:30の範囲であった。したがって、この範囲内であればアンセリンとカルノシンの疲労軽減効果は同等であると判断した。そのため、本届出食品中のイミダゾールジペプチドは、アンセリン:カルノシン=70:30~80:20となるように設計・管理している。

【まとめ】以上より、本研究レビューと届出食品に表示しようとする機能性には十分な関連性があると考えられた。したがって、本届出食品に「本品にはイミダゾールジペプチドが含まれます。イミダゾールジペプチドには、日常の生活で生じるからだの一過性の疲労感を軽減する機能があることが報告されています。本品は、一過性のからだの疲れを感じている方に適した食品です。」と表示することには科学的根拠があると判断した。

#### 【閲覧に当たっての注意】

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