

機能性の科学的根拠に関する点検表（新様式・2009 準拠版）

1. 製品概要

商品名	イミダゾール 疲労感対策 a
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。

2. 科学的根拠

【臨床試験（ヒト試験）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（ヒト試験）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（ヒト試験）

（研究計画の事前登録）

- ☐ 公開データベースに事前登録している^{注1}。

（臨床試験（ヒト試験）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（ヒト試験）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論文を添付している^{注1}。
- ☐ 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。
- ☐ （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 (ヒト試験) 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 (ヒト試験) 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製品に含有されている機能性関与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に報告している。
- ☐ (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、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}。

☒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）
（新様式・2009 準拠版）

標題：最終製品「イミダゾール 疲労感対策 a」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、日常の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 a

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。

作成日：2023 年 3 月 1 日

届出者名：株式会社ディーエイチシー（旧社名：OPI・50株式会社）

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、リサーチクエスション（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

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 (β -alanyl-L-methyl-L-histidine)、カルノシン (β -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

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^{*1}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）^{*2}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	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

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 (Balanine/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

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。

- ・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

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。

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

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。

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シ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、リサーチクエスシ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える。

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225mg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

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を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 (CBEXTM) 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

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a

タイトル:最終製品「イミダゾール 疲労感対策a」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
リサーチクエスチョン:(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
日付:2019年4月16、25日
検索者:MS, TO

#	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ので注意すること。

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a

タイトル: 最終製品「イミダゾール 疲労感対策a」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
リサーチクエスト: (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
日付: 2019年4月16、24日
検索者: MS, TO

#	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 (Balanine/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ので注意すること。

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a

タイトル: 最終製品「イミダゾール 疲労感対策a」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
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
日付: 2019年4月23、25日
検索者: MS, TO

#	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

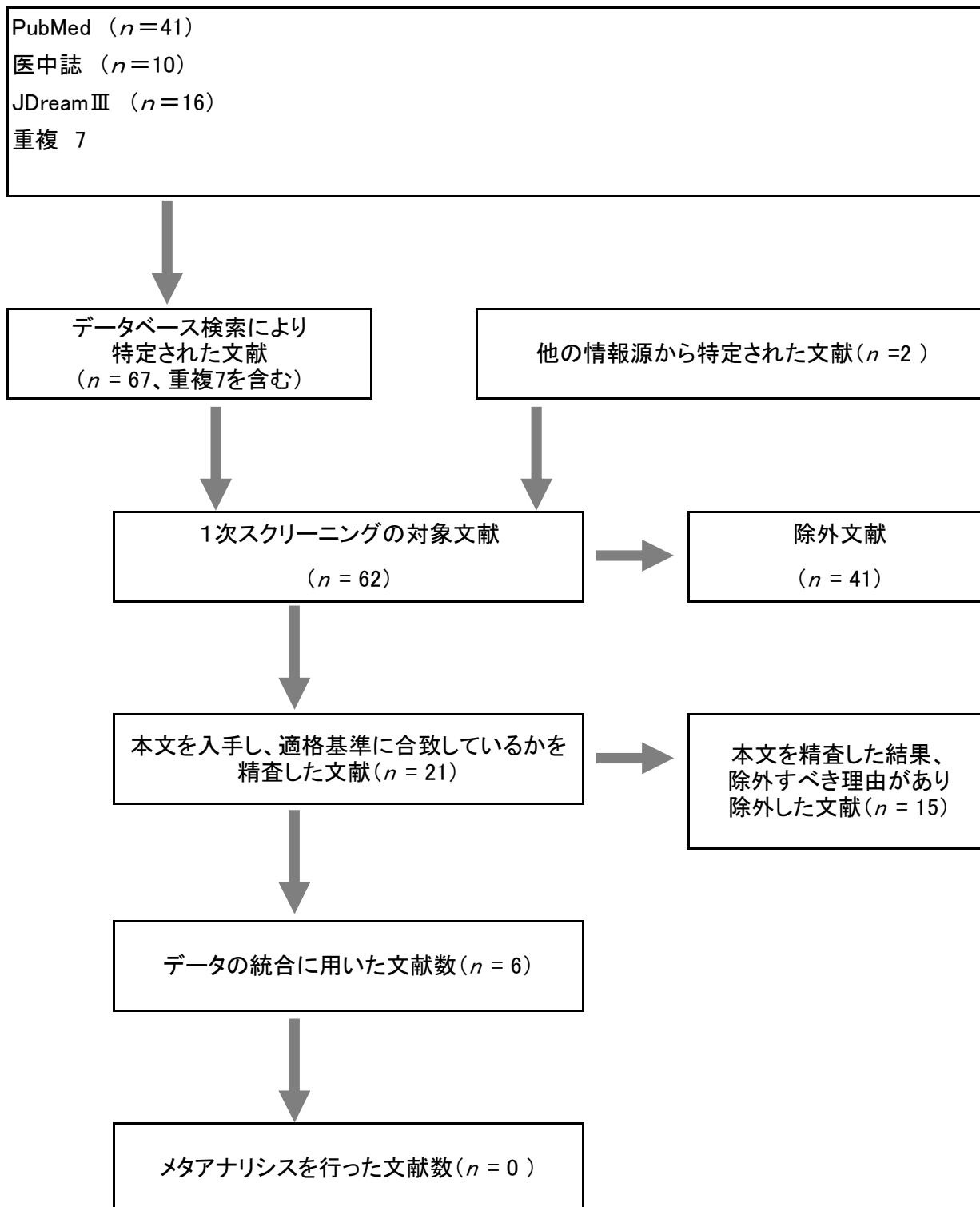
【閲覧に当たっての注意】

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ので注意すること。

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a



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a

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康成人男女 (I)イミダゾールジペプチド(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	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)イミダゾールジペプチド(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:イミダゾールジペプチド 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)イミダゾールジペプチド(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:イミダゾールジペプチド 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)イミダゾールジペプチド(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) ・イミダゾールジペプチド群(21名 39.4±8.2歳)	介入食品:イミダゾールジペプチド 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)イミダゾールジペプチド(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) ・イミダゾールジペプチド群(24名 22.2±3.6歳、BMI=23.4)	介入食品:イミダゾールジペプチド 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)イミダゾールジペプチド(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:イミダゾールジペプチド 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、横田裕一、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스가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)イミダゾールジペプチド(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) ・イミダゾールジペプチド群(5名 19.8±1.3歳)	介入食品:イミダゾールジペプチド 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ので注意すること。

*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a

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Shirotzuki 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	Shirotzuki 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 β -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 β -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a

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a

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. 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－食品・化粧品・ペットフードへの展開－. 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 TM) 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.

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)-11a【様式例】(連続変数を指標とした場合)

各論文の質評価シート(臨床試験(ヒト試験))

商品名: イミダゾール 疲労感対策a

対象	健康者(疾病に罹患していない人)
介入	イミダゾールジベブチドを摂取させる
対照	プラセボを摂取させる

* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/ 疑い(-1)”, “低(0)”の3 段階

まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3 段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカム	日常生活における一時的な疲労感(VAS)が軽減するか
-------	----------------------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

* 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。

個別研究		バイアスリスク*									非直接性*					各群の前後の値（単位なし）																																																	
		①選択バイアス		②対象性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	対象						介入		対照		アウトカム		まとめ		効果指標		対照群（前値）	対照群（後値）	対照群平均差	p値	介入群（前値）	介入群（後値）	介入群平均差	p値	介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント																													
研究コード	研究デザイン	ランダム化	割り付けの隠蔽	参加者	アウトカム評価者	ITT、FAS、PPS	不完全アウトカムデータ																																																										
文献1	RCT（並行群間試験）	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0																																																		
																																	起床時疲労感VAS（200mg群）	摂取1週間後	55.6±16.8	—	—	57.5±17.4	51.0±18.7	—	—	—	NS																						
																																		2週間後	54.2±18.7	—	—		51.6±18.5	—	—	—	NS																						
																																		3週間後	54.6±17.0	—	—		47.7±18.3	—	—	—	p<0.05	有意に疲労感が低下																					
																																		4週間後	51.8±15.1	—	—		44.5±17.3	—	—	—	p<0.05	有意に疲労感が低下																					
																																		5週間後	50.0±15.9	—	—		44.9±17.3	—	—	—	NS																						
																																		6週間後	48.7±17.2	—	—		41.8±16.8	—	—	—	p<0.05	有意に疲労感が低下																					
																																		7週間後	46.5±17.3	—	—		41.0±17.5	—	—	—	NS																						
																																		8週間後	44.0±16.6	—	—		39.3±17.5	—	—	—	NS																						
																																	起床時疲労感VAS（400mg群）	摂取1週間後	55.6±16.8	—	—	54.8±14.8	50.2±16.6	—	—	—	NS																						
																																		2週間後	54.2±18.7	—	—		46.9±16.4	—	—	—	p<0.05	有意に疲労感が低下																					
																																		3週間後	54.6±17.0	—	—		45.7±16.6	—	—	—	p<0.01	有意に疲労感が低下																					
																																		4週間後	51.8±15.1	—	—		44.7±17.5	—	—	—	p<0.05	有意に疲労感が低下																					
																																		5週間後	50.0±15.9	—	—		41.3±16.8	—	—	—	p<0.01	有意に疲労感が低下																					
																																		6週間後	48.7±17.2	—	—		40.2±16.0	—	—	—	p<0.01	有意に疲労感が低下																					
																																		7週間後	46.5±17.3	—	—		39.3±16.8	—	—	—	p<0.05	有意に疲労感が低下																					
																																		8週間後	44.0±16.6	—	—		35.6±16.8	—	—	—	p<0.01	有意に疲労感が低下																					
																																						PPS	脱落者あり	不明	COIの記載なし																								
文献2	RCT（クロスオーバー）	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0																																																		
																																		疲労感VAS*（軽度の身体負荷の前後における）	負荷前	42.2±22.7	負荷前との差分（1）	-	47.8±27.4	-	負荷前との差分（1）	-	-	-	-																				
																																			負荷2時間後	58.2±15.4	15.9±15.7	-		59.8±15.4	12.1±13.8	-	-	-	-																				
																																			負荷4時間後	68.6±11.5	26.3±18.1	-		68.6±11.5	18.1±15.8	-	-	-	p<0.05	有意に疲労感が低下																			
																																			回復4時間後	62.4±17.3	20.1±20.7	-		62.4±17.3	9.8±17.3	-	-	-	p<0.01	有意に疲労感が低下																			
																																			負荷翌日	47.3±20.2	5.0±18.7	-		47.3±20.2	-0.1±19.2	-	-	-	-	-																			
																																							PPS	脱落者あり	不明	COIの記載なし																							
文献3	RCT（並行群間）	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0																																																		
																																	疲労感VAS*	摂取1〜7週間	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	NS																					
																																		摂取8週間後	-	-	-	NS	-	-	-	p<0.05	-	NS	摂取前と比較して有意に疲労感が低下																				
																																		9週間後	-	-	-	NS	-	-	-	p<0.05	-	NS	摂取前と比較して有意に疲労感が低下																				
																																		10週間後	-	-	-	NS	-	-	-	p<0.05	-	NS	摂取前と比較して有意に疲労感が低下																				
																																		11週間後	-	-	-	NS	-	-	-	p<0.05	-	p<0.1	摂取前と比較して有意に疲労感が低下、対照と比較して低下傾向あり																				
																																	12週間後	-	-	-	NS	-	-	-	p<0.05	-	NS	摂取前と比較して有意に疲労感が低下																					
					PPS	脱落者あり	不明	COIの記載なし																																																									
グラフのみ																																																																	

商品名: **イミダゾール 疲労感対策a**

対象	健康者(疾病に罹患していない人)
介入	イミダゾールジベブチドを摂取させる
対照	プラセボを摂取させる

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

アウトカム	日常生活における一時的な疲労感(VAS)が軽減するか
-------	----------------------------

各アウトカムごとに別紙にまとめる。

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。

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					各群の前後の値										介入群 vs 対照群 平均差	p値	コメント
		①選択バイアス		②盲検性バイアス	③盲検性バイアス	④症例減少バイアス		⑤選択的アウトカム報告	⑥その他のバイアス	まとめ		対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	p値	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差	p値				
研究 コード	研究 デザイン	ランダム 化	割り付け の隠蔽	参加者	アウトカム 評価者	ITT、 FAS、 PPS	不完全 アウトカム データ									疲労感VAS * (軽度の精神的作業負荷の前 後における)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	NS			
文献4	RCT (並行群間)	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0														
		記載なし	記載なし			PPS	脱落者あり	不明	COIなし									記述のみ											
文献5	RCT (クロスオーバー)	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	疲労感VAS * (安静時)	100	-	-	-	100	-	-	-	-	p<0.05	有意に疲労感が低下	
																摂取1日間後	-		-	-	-		NS						
																摂取2日間後	-		-	-	-		NS						
																摂取3日間後	-		-	-	-		NS						
																摂取4日間後	-		-	-	-		p<0.01	有意に疲労感が低下					
																摂取5日間後	-		-	-	-		NS						
																摂取6日間後	-		-	-	-		p<0.01	有意に疲労感が低下					
																摂取7日間後	-		-	-	-		p<0.05	有意に疲労感が低下					
																摂取8日間後	-		-	-	-		NS						
																摂取9日間後	-		-	-	-		p<0.05	有意に疲労感が低下					
																摂取10日間後	-		-	-	-		p<0.01	有意に疲労感が低下					
																摂取11日間後	-		-	-	-		p<0.05	有意に疲労感が低下					
																摂取12日間後	-		-	-	-		NS						
																摂取13日間後	-		-	-	-		NS						
																摂取14日間後	-		-	-	-		p<0.05	有意に疲労感が低下					
														15-28日間後 (全日)	-	-	-	-	p<0.01	有意に疲労感が低下									
		記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	不明	COIあり	男性のみ							グラフのみ												
文献6	比較臨床試験 (並行群間)	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-1	-1	疲労感VAS * (身体作業負荷前後)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	p<0.05	運動前の眠気感が有意に低下		
																眠気感 (運動後)	-	-	-	NS	-	-	-	p<0.05	-	NS			
																不安定感 (運動前)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	NS			
																不安定感 (運動後)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	NS			
																不快感 (運動前)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	NS			
																不快感 (運動後)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	NS			
																だるさ感 (運動前)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	NS			
																だるさ感 (運動後)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	p<0.05	運動後のだるさ感が低下		
																ぼやけ感 (運動前)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	NS			
																ぼやけ感 (運動後)	-	-	-	NS	-	-	-	NS	-	p<0.05	運動を後のぼやけ感が低下		
				記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	不明	COIあり	男性のみ					疲労感を細分化している		グラフのみ										

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a

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								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
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアス リスク*	非直接性 *	不精確*	非一貫性 *	その他 (出版バイアスなど*)	上昇要因 (観察研究*)	効果指標	対照群 (前値)	対照群 (後値)	対照群 平均差	介入群 (前値)	介入群 (後値)	介入群 平均差		
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

【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。

* 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。

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a

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 [*])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、出版バイアス等是有り、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ので注意すること。

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a

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、本届出食品は打錠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(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、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。」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ので注意すること。