

## 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	EPA（イーピーイー） プレミアム
機能性関与成分名	EPA・DHA
表示しようとする機能性	本品には、EPA・DHAが含まれます。EPA・DHAは、血中の中性脂肪値（TG 値）を低下させ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<sup>注1</sup>。

（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<sup>注1</sup>。
- 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<sup>注2</sup>。
- エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注2</sup>。
- 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<sup>注2</sup>。

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<sup>注3</sup>。

文献検索フローチャートが記載されている<sup>注3</sup>。

文献検索リストが記載されている<sup>注3</sup>。

任意の取組として、未報告研究リストが記載されている<sup>注3</sup>。

参考文献リストが記載されている<sup>注3</sup>。

各論文の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

エビデンス総体の質評価が記載されている<sup>注3</sup>。

全体サマリーが記載されている<sup>注3</sup>。

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<sup>注3</sup>。

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：**

機能性関与成分 EPA・DHA を用いた健常者における中性脂肪値の低下機能に関する研究レビュー

**商品名：**EPA（イーピーイー） プレミアム

**機能性関与成分名：**EPA・DHA

**表示しようとする機能性：**本品には、EPA・DHA が含まれます。EPA・DHA は、血中の中性脂肪値（TG 値）を低下させる機能があることが報告されています。

**作成日：**2023 年 11 月 17 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）

**抄 録**

**【目的】**

本研究の目的は、P: 疾病に罹患していない健常成人および中性脂肪値がやや高めの者に対して、I:EPA・DHA 含有食品（食品形態は問わない）を経口摂取することにより、C:プラセボ（配合内容は問わない）の経口摂取もしくは非摂取と比較して、O:中性脂肪値を下げる機能がみられるか評価を行うことである。

**【方法】**

本研究のデザインは、研究レビューであり、4つの電子データベースを使用し、EPA・DHA を用いて中性脂肪値について調査したランダム化比較試験（RCT）を収集した。評価項目「血中中性脂肪値」について、EPA・DHA 摂取群と対照群のデータについて調査・評価を行った。

**【結果】**

12 報の RCT 論文が抽出され、10 報で EPA・DHA 摂取群の評価項目（「血中中性脂肪値」）において、血中中性脂肪値を低下する方向で有意な結果を示していることが確認された。また、健常者のみで層別解析した場合においても、対照群と比較して定量的に有意な結果が確認された。本研究の限界としては、英語および日本語の論文のみを抽出対象としていることから、言語バイアスについて否定できない。

**【結論】**

EPA・DHA には、一日摂取目安量として 182mg 以上摂取することにより中性脂肪値を下げる機能があると判断した。

はじめに

論拠

現在、わが国ではライフスタイルの欧米化、慢性的な運動不足などにより、メタボリックシンドロームをはじめとした生活習慣病の患者数が増加している。高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病は、虚血性心疾患や動脈硬化疾患を誘発する要因となっており、特に脂質異常症は動脈硬化の危険因子である。脂質異常症の患者数は2014年調査時点で200万人を超えており<sup>1)</sup>、脂質異常症が疑われる者の割合としても20%を超えるなど<sup>2)</sup>、食生活の改善などによる一次予防が望まれている<sup>3)</sup>。

食生活の変化による摂取エネルギー中の動物性蛋白質および脂質比率の増加、野菜の摂取不足は脂質異常症の発症に関連していると考えられており、食品が生理的機能に与える影響が注目を集めている。その中で脂肪酸、特にエイコサペンタエン酸（EPA）・ドコサヘキサエン酸（DHA）の摂取は血中中性脂肪値の低下に有益であることが期待されている。EPA・DHAは肝臓での脂肪酸のβ酸化を亢進することで、中性脂肪を産生抑制する作用<sup>4)</sup>や、リポ蛋白リパーゼ（LPL）の発現を上昇させ、血漿中での中性脂肪の分解を促進する作用が報告されており<sup>5)</sup>、さらに、ヒト臨床試験において血中中性脂肪値を低下させることが報告されている<sup>6,7)</sup>。

このような状況をふまえ、健常者がEPA・DHAを摂取することで、中性脂肪値を低下する機能がみられるか、研究レビューを実施し検証した。

## 目的

本研究の目的は、P:疾病に罹患していない健常成人および中性脂肪値がやや高めの者に対して、I:EPA・DHA含有食品（食品形態は問わない）を経口摂取することにより、C:プラセボ（配合内容は問わない）の経口摂取もしくは非摂取と比較して、O:中性脂肪値を低下する機能がみられるか評価を行うことである。

## 方法

### プロトコールと登録

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

## 適格基準

### 対象食品

本研究レビューを行うにあたり、“EPA・DHA”を関与成分として含有する食品を使用している論文を対象とした。食品の形状（食品もしくは飲料）については問わないこととした。上記を踏まえ、試験群としてEPA・DHAを含有した食品または飲料を使用している臨床試験を対象として、調査を行うこととした。

### 対象者

調査論文の対象者は、想定される利用者と同様とする必要がある。機能性表示食品として使用する場合には疾病に罹患していない健常者が対象となる。ただし、特定保健用食品の「中長期的な血中中性脂肪関係」における対象被験者としてやや高めの者（血中中性脂肪 150～199 mg/dL）を含めて設定されていることから<sup>8)</sup>、これらの者を含む研究についても対象として取り扱うこととし

た。また、「日本人の食事摂取基準」において<sup>9)</sup>、18歳以上を成人と定めており、栄養学的な観点から18、19歳のデータについても健常成人と同等であると判断し、18歳以上の者を対象者とした論文についても採用することとした。なお、妊産婦等については除外する必要がある。これらを考慮して、以下のとおり適格基準と除外基準を設けることとした。

#### 【採択基準】

- ・ 疾病に罹患していない健常成人（18歳以上の者を含む）および中性脂肪値がやや高めの者
- ・ 性別：問わない
- ・ 臨床試験の内容を十分に理解し、文書による同意を受けている者

#### 【除外基準】

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

#### 評価項目

今回の調査で、中性脂肪値の低下機能に関する評価項目（アウトカム）は、「血中中性脂肪値」と設定した。上記項目については、特定保健用食品の「中長期的な血中中性脂肪関係」における評価指標として採用されており、中性脂肪値の低下に関して適切な評価指標と判断した<sup>8)</sup>。

原則として、調査期間中に試験食品（もしくは飲料）を摂取しており、「血中中性脂肪値」に関する評価が確認出来る調査を対象とし、関連する評価項目が確認出来ない調査は除外することとした。

#### 試験デザイン

対象とする試験としては、以下の試験デザインによる臨床試験を対象とする。

- ・ ランダム化比較試験を行っている
- ・ 試験結果に対して、統計学的解析による有意差検定が行われている
- ・ 試験群として EPA・DHA を含有した食品または飲料を使用していること
- ・ 対照群として EPA・DHA を含有していないプラセボ食品または飲料を使用、もしくは非摂取であること
- ・ 機能性関与成分として EPA・DHA の他に複数成分を用いた食品を使用している研究については対象外とする
- ・ 査読付きの原著論文のみを対象とする。原著論文の試験結果を引用した論文、解説論文などは採択しない

#### 情報源

文献検索のデータベースとしては、海外については PubMed、The Cochrane Library を使用し、国内のデータ検索としては医中誌 Web および JDreamIII（JSTPlus + JMEDPlus + JST7580）を使用し、国内外の関連論文を網羅的に収集することとした。未報告研究に関しては、国内の臨床試験については UMIN-CTR を用いて、英語のデータベースとしては ICTRP を用いて、調査することとした。

#### 検索

検索に用いるキーワードとして、英語論文では、機能性関与成分に関連する語句“EPA・DHA”と“omega 3 fatty acid”に加えて、“triglyceride”という中性脂肪値に関連する語句、“clinical trial”という臨床試験に関連する語句と組み合わせて検索を実施した。日本語の論文検索においては、“EPA・DHA”および“中性脂肪”“トリグリセリド”“臨床試験”等をキーワードとして検索することとした。詳細な検索式については、別紙様式（V）-5に記載した。未報告研究におけるキーワードとして、UMIN-CTRでは自由記載語に“エイコサペンタエン酸”および“ドコサヘキサエン酸”の語句を用いることとした。また、ICTRPにおいては“EPA and DHA and triglyceride”のキーワードを使用し、本研究レビューに関連する臨床試験について調査することとした。

## 研究の選択、データの収集プロセス、データ項目

### 1. 書誌情報、アブストラクトを用いた1次スクリーニング

重複した論文を除き、アブストラクトを用いた1次スクリーニングでは、動物実験や *in vitro* 試験、中性脂肪値に関係ない目的で実施された臨床試験などの論文を除外した。なお、書誌情報、アブストラクトに記載された情報のみで適格性が判断出来ない場合には、原著論文を確認することとした。

### 2. 本文を用いた2次スクリーニング

書誌情報、アブストラクトでは判断出来ない論文について、本文情報を用いてスクリーニングを行った。採択基準を満たさない論文について除外し、採択された論文を用いてデータの評価を実施した。

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

## 個別の研究のバイアスリスク、全研究のバイアスリスク

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

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

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

また、全研究のバイアス・リスクについては、以下の5項目において評価した。

- ① バイアスリスク
- ② 非直接性
- ③ 不精確性

④ 非一貫性

⑤ その他（出版バイアスなど）

なお、「血中中性脂肪値」のアウトカムにおいて、“高（-2）”，“中/ 疑い（-1）”，“低（0）”の3段階で評価した。評価結果については、別紙様式（V）-13a にそれぞれ記載した。

## 要約尺度

「血中中性脂肪値」のアウトカムの要約尺度としては、平均値の差を用いた。

## 結果の統合、追加的解析

結果の統合については、研究毎の異質性が低く、定量分析（メタアナリシス）を実施するために十分な研究データが得られた場合に、Review Manager（Ver.5.3.5）および Comprehensive Meta-Analysis（Ver.2.2.064）を用いて解析を行うことを計画した。研究間のばらつき（Heterogeneity）については、Cochran Q test（カイ二乗検定）および I<sup>2</sup> 統計量（0% ≤ I<sup>2</sup> ≤ 100%）により評価を行うこととした。また、中性脂肪値が 150mg/dL 未満の健常成人のみを対象として、感度分析による追加的解析を行うことを予定した。

## 結果

### 研究の選択、研究の特性

データベースの検索結果については別紙様式（V）-5 に、スクリーニングのフローチャートは別紙様式（V）-6 にそれぞれ記載し、12 報が採用論文となった。また、採用論文一覧および除外文献一覧については、別紙様式（V）-7 および別紙様式（V）-8 にそれぞれ記載した。抽出した各研究のデータについては、別紙様式（V）-7 に記載した。5 報の採用論文において日本人を対象としており、対照群は 11 報でプラセボを用いていた。未報告研究については、UMIN-CTR において調査した結果（最終検索日：2018 年 6 月 29 日）、28 件の臨床試験が該当した。脂質異常症や心不全患者、肺癌患者を対象とした研究が確認されたが、疾病に罹患していない健常成人および中性脂肪値がやや高めの者を対象として中性脂肪値を評価した臨床試験はなく、本調査に関連する研究は確認されなかった。次に、ICTRP において調査した結果（最終検索日：2018 年 6 月 29 日）、臨床試験の件数は 17 件であった。心血管疾患や糖尿病患者、妊婦等を対象とした研究が確認されたが、疾病に罹患していない健常成人および中性脂肪値がやや高めの者を対象として中性脂肪値を評価した臨床試験はなく、本調査に関連する研究は確認されなかった。以上より、本調査に関連する未報告研究に該当する研究はなかった。

### 結果の統合、追加的解析

採用された論文のうち、定量分析（メタアナリシス）を実施するために十分な研究データが得られた 11 報（12 研究）を対象として、以下に示すとおり、中性脂肪値に関するメタアナリシスによる定量的な統合を実施した。

#### 1. 評価データの取扱い

評価データとしては、各研究の「血中中性脂肪値」の測定値を調査し、EPA・DHA 群および対照群の測定値を調査データとして用いることとした。

## 2. 統計手法

データ統合のための統計手法としては、研究毎に対象者の違い、プロトコールの違いなど研究間のばらつきが否定できないことより、“Random effect model”を使用し、統計方法としては DerSimonian-Laired 法を用いた。

また、評価項目の「血中中性脂肪値」は連続変数であることから、effect size の尺度としては、“mean difference”を使用した。評価の結果については、別紙様式 (V) -15 に示した。

## 3. 追加的解析

11 報 (12 研究) のうち、中性脂肪値が 150mg/dL 未満の健常成人を対象とした 6 報 (7 研究) において層別解析を実施した (別紙様式 (V) -15 Table 2 参照)。

### 研究内のバイアスリスク

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

## 個別の研究の結果

「血中中性脂肪値」について評価されている 12 報の採用論文のうち、10 報の研究において対照群との有意差が認められた。また、プラセボ群との比較では有意差がなかったものの、前後値での比較で有意差が認められた研究が 1 報あった (No.1 論文 :  $P < 0.05$ )。日本人を対象とした研究は 5 報であり (No.2, 9 ~ 12 論文)、全ての研究で対照群との有意差が認められた。また、対象被験者として中性脂肪値が 150mg/dL 未満の健常成人のみを対象としたところ、6 報中 5 報において対照群との有意差が認められ (No.2, 3, 6 ~ 8 論文)、1 報においてプラセボ群との比較では有意差がなかったものの、前後値での比較で有意差が認められた (No.1 論文)。

また、採用論文のうち 11 報 (12 研究) において定量分析を行なったところ、統合効果については  $Z = 6.19$ 、 $P < 0.00001$ 、効果量の大きさは  $-18.88$  で、95 %信頼区間  $[-24.86, -12.91]$  となり、統合効果が有意であることが確認された (別紙様式 (V) -15 Table 1 参照)。

また、11 報の研究のうち、中性脂肪値が 150mg/dL 未満の健常成人を対象とした 6 報 (7 研究) において層別解析を実施したところ、統合効果について  $Z = 4.43$ 、 $P < 0.00001$ 、効果量の大きさは  $-16.61$  で、95 %信頼区間  $[-23.96, -9.25]$  となり、統合効果が有意であることが認められた。以上より、中性脂肪値が 150mg/dL 未満の健常成人においても EPA・DHA の摂取が有効であることが確認された。

Heterogeneity に関する検定結果としては、 $Q$  (Chi2) = 7.76、 $P = 0.73$ 、 $I^2 = 0\%$  という結果となり、異質性は低いことが確認された (別紙様式 (V) -15 Table 1 参照)。

出版バイアスについては、Funnel Plot の結果として、視覚的に軽度な非対称性が見られた (別紙様式 (V) -15 Figure 1 参照)。この非対称性を補正するべく、Trim & Fill method により補正を行ったところ、効果量が負の方向に対して 3 つのプロットが追加された。(別紙様式 (V) -15 Figure 2 参照)。補正後の Funnel Plot の結果としては、効果量の大きさは  $-21.78$  で、95%信頼区間は

[-27.21,-16.35] となり、統合効果は有意なままであった。これらの結果より、出版バイアスの存在は否定できないが、中性脂肪値の統合効果の有意性に影響を与えるものではないと判断した。

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

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

全研究のバイアスリスクとしては、選択バイアスとして、ランダム化に関する記述が確認できない論文が 2 報みられた（No.8,12）。また、盲検性バイアスにおいて、一重盲検である論文が 2 報（No.1,2）、盲検化に関する記述が確認できない論文が 1 報みられた（No.4）。また、症例減少バイアスとして、非来院などにより解析対象から外れた被験者が存在する論文が 7 報みられた。ただし、全ての論文において適切に試験が実施されており、各研究において脱落例を除いた適切な解析が実施されており、研究内容に特筆すべき問題は認められず、その他バイアスリスクに関しても、研究に影響を与える要因は確認できなかったことから、バイアスリスクは「-1（疑い）」と判断した。

非直接性については、対照群が非摂取である論文が 1 報みられたが（No.2）、その他研究結果に大きな影響を及ぼす因子ではなく、非直接性は「-1（疑い）」と判断した。

不精確、非一貫性については、メタアナリシスによる統合効果が有意であり、異質性（Heterogeneity）の検定結果が  $I^2=0\%$  と、異質性が低いことが確認されたことから、それぞれ「0（低）」と評価した。出版バイアスについては、Funnel Plot の結果として、視覚的に軽度な非対称性が見られたが、非対称性を補正するべく、Trim & Fill method により補正を行ったところ、効果量が負の方向に対して 3 つのプロットが追加された。補正後の Funnel Plot の結果として、統合効果は有意なままであったことから、出版バイアスの存在は否定できないが、中性脂肪値の統合効果の有意性に影響を与えるものではないと判断し、「0（低）」と評価した。

#### **安全性及び有害事象について**

採用された 12 報全ての研究において、EPA・DHA の摂取と因果関係がある有害事象は認められず、EPA・DHA の摂取における安全性について問題ないものと判断した。

#### **考察**

##### **エビデンスの要約**

本研究レビューにおいては、EPA・DHA 182mg/day～5,960mg/day を摂取した際の中性脂肪値の低下に関する評価項目として「血中中性脂肪値」を評価している 12 報の論文が採択されたが、そのうち 10 報において対照群と比較して EPA・DHA 群における有意差が確認され、全研究の過半数を上回る研究において肯定的な結果が得られ、中性脂肪値を低下する機能が認められた。

なお、日本人を対象とした研究（No.2, 9～12 論文）においては、5 報中 5 報において EPA・DHA 群が対照群と比較して有意差が認められたことより、日本人のみを対象とした場合においても、中性脂肪値を低下する機能が確認され

た。

また、11報の研究のうち、中性脂肪値が150mg/dL未満の健常成人を対象とした6報(7研究)において定量分析による層別解析を実施したところ、統合効果が有意であることが認められた。以上より、中性脂肪値が150mg/dL未満の者においてもEPA・DHAの摂取が有効であることが確認された。

本研究レビューの採用文献は、いずれもEPA・DHAを機能性関与成分として考察している。EPA、DHAはそれぞれ固有の分子構造を有する成分であるが、主な供給源である魚介類においてはEPA、DHAの両方が混在し、分離精製が困難である。そのため、過去、様々な混合比率のままEPAとDHAを合算した総量として研究が行われており<sup>10)</sup>、一貫した機能性が確認されている<sup>11)</sup>。更に、EPAとDHAの血清脂質に対する影響を比較検討した研究においても、中性脂肪値に対する効果は同等と示されている<sup>12)</sup>。したがって、本研究レビューにおいてもEPAとDHAの総量を用いることは適切であり、採用論文における成分と本品中の機能性関与成分は同等であると判断した。

なお、採用論文におけるEPA・DHAの一日摂取量としてはEPA・DHAが182mg～5,960mg/dayの範囲で使用されており、一日摂取量(EPA・DHA:182mg～5,960mg/day)の範囲において、評価項目「血中中性脂肪値」でプラセボ群との有意差が認められている。12報の採用論文のうち、対照群と比較して有意差が認められた研究は10報であり、肯定的な結果が得られた論文数が上回っていることからEPA・DHAの摂取により、中性脂肪値に対する効果を期待できるものと考えられる。

これらの結果より、一日摂取量として182mg以上EPA・DHAを摂取することで「中性脂肪値」に対する効果が認められると判断した。

本研究レビューの結果より、機能性関与成分EPA・DHAを1日当たりの摂取目安量182mg以上摂取することによって、表示しようとする機能性「EPA・DHAには、中性脂肪値を下げる機能があることが報告されています」を裏付ける根拠になると判断した。

## 限界

本研究における結果の限界・問題点としては、英語および日本語の論文のみを抽出対象としていることから、他の言語における本研究レビューに関連する論文の存在は否定できず、言語バイアスについて否定できない。

## 結論

健常者が、EPA・DHAを一日摂取目安量として182mg以上摂取することによって、中性脂肪値を下げる機能があることが結論づけられた。

## スポンサー・共同スポンサー及び利益相反に関して申告すべき事項

本研究レビューは、株式会社ニッスイが第三者機関に依頼し、実施した。

## 各レビューワーカーの役割

レビューワーカーA

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

レビューワーB

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

**PRISMA 声明チェックリスト (2009年) の準拠**

■おおむね準拠している。

参考文献

別紙様式 (V) -10 に記載

## 別紙様式(V)-5

## データベース検索結果

商品名	EPA(イーピーイー) プレミアム
-----	-------------------

タイトル	機能性関与成分EPA・DHAを用いた健常者における中性脂肪値の低下機能に関する研究レビュー
リサーチ クエスチョン	健常者がEPA・DHAを摂取することにより、中性脂肪値を低下する機能がみられるか

データベース	PubMed
最終検索日	2018/4/13
検索者	レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	"eicosapentaenoic acid"[MeSH Terms] OR ("eicosapentaenoic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "eicosapentaenoic acid"[All Fields]	10,139
2	"docosahexaenoic acids"[MeSH Terms] OR ("docosahexaenoic"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "docosahexaenoic acids"[All Fields] OR ("docosahexaenoic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "docosahexaenoic acid"[All Fields]	13,466
3	EPA[All Fields]	17,866
4	DHA[All Fields]	12,387
5	"fatty acids, omega-3"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "omega-3"[All Fields]) OR "omega-3 fatty acids"[All Fields] OR "omega 3 fatty acid"[All Fields]	25,625
6	"triglycerides"[MeSH Terms] OR "triglycerides"[All Fields] OR "triglyceride"[All Fields]	131,691
7	"clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields]	1,074,384
8	healthy[All Fields]	714,262
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	44,972
10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	190

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

## 【閲覧に当たっての注意】

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

## 別紙様式(V)-5

## データベース検索結果

商品名	EPA(イーピーイー) プレミアム
-----	-------------------

タイトル	機能性関与成分EPA・DHAを用いた健常者における中性脂肪値の低下機能に関する研究レビュー
リサーチ クエスチョン	健常者がEPA・DHAを摂取することにより、中性脂肪値を低下する機能がみられるか

データベース	The Cochrane Library
最終検索日	2018/4/13
検索者	レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	EPA	1,988
2	eicosapentaenoic acid	2,005
3	DHA	2,061
4	docosahexaenoic acid	2,412
5	omega 3 fatty acid	3,201
6	clinical trial	688,434
7	triglyceride	6,473
8	healthy	94,501
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	5,390
10	#6 AND #7 AND #8 AND #9	80

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

## 【閲覧に当たっての注意】

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

## 別紙様式(V)-5

## データベース検索結果

商品名	EPA(イーピーイー) プレミアム
-----	-------------------

タイトル	機能性関与成分EPA・DHAを用いた健常者における中性脂肪値の低下機能に関する研究レビュー
リサーチクエスチョン	健常者がEPA・DHAを摂取することにより、中性脂肪値を低下する機能がみられるか

データベース	JDreamⅢ (JSTPlus+JST7580+JMEDPlus)
最終検索日	2018/4/13
検索者	レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	"エイコサペンタエン酸"/AL OR "イコサペンタエン酸"/AL OR "イコサペント"/AL OR "ジャンフェEPA"/AL OR "チムノン酸"/AL OR "20:5(n-3)/AL OR "92-PGM"/AL OR "EPA"/AL OR "cis-5,8,11,14,17-イコサペンタエン酸"/AL	86,780
2	"ドコサヘキサエン酸"/AL OR "ドコサヘキサエン酸"/AL OR "ドコネキセント"/AL OR "22:6(n-3)/AL OR "22:6 n-3"/AL OR "DHA" OR "cis-4,7,10,13,16,19-ドコサヘキサエン酸"/AL	23,346
3	"ω-3脂肪酸"/AL OR "n-3多価不飽和脂肪酸"/AL OR "n-3系"/AL OR "n-3系多価不飽和脂肪酸"/AL OR "n-3系脂肪酸"/AL OR "n-3脂肪酸"/AL OR "n-3系高度不飽和脂肪酸"/AL OR "n-3高度不飽和脂肪酸"/AL	16,621
4	"トリグリセリド"/AL OR "トリアシルグリセリド"/AL OR "トリアシルグリセリン"/AL OR "トリアシルグリセロール"/AL OR "トリグリセリド類"/AL OR "中性脂肪"/AL OR "中性脂質"/AL	73,028
5	"臨床試験"/AL OR "クリニカル・リサーチ"/AL OR "治験"/AL OR "臨床テスト"/AL OR "臨床治療試験"/AL OR "臨床治験"/AL	328,785
6	#1 OR #2 OR #3	110,771
7	#4 AND #5 AND #6	271

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

## 【閲覧に当たっての注意】

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

## 別紙様式(V)-5

## データベース検索結果

商品名	EPA(イーピーイー) プレミアム
-----	-------------------

タイトル	機能性関与成分EPA・DHAを用いた健常者における中性脂肪値の低下機能に関する研究レビュー
リサーチ クエスチョン	健常者がEPA・DHAを摂取することにより、中性脂肪値を低下する機能がみられるか

データベース	医中誌Web
最終検索日	2018/4/13
検索者	レビューワーA、B

#	検索式	文献数
1	("Eicosapentaenoic Acid"/TH or EPA/AL)	198,813
2	("Eicosapentaenoic Acid"/TH or エイコサペンタエン酸	4,829
3	("Docosahexaenoic Acids"/TH or DHA/AL)	6,546
4	("Docosahexaenoic Acids"/TH or ドコサヘキサエン酸	2,325
5	(オメガ3脂肪酸/TH or オメガ3脂肪酸/AL)	7,826
6	n-3系脂肪酸/AL	299
7	(Triglycerides/TH or 中性脂肪/AL)	14,696
8	(Triglycerides/TH or トリグリセリド/AL)	13,764
9	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	118,218
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	205,559
11	#7 OR #8	17,306
12	#9 AND #10 AND #11	160

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

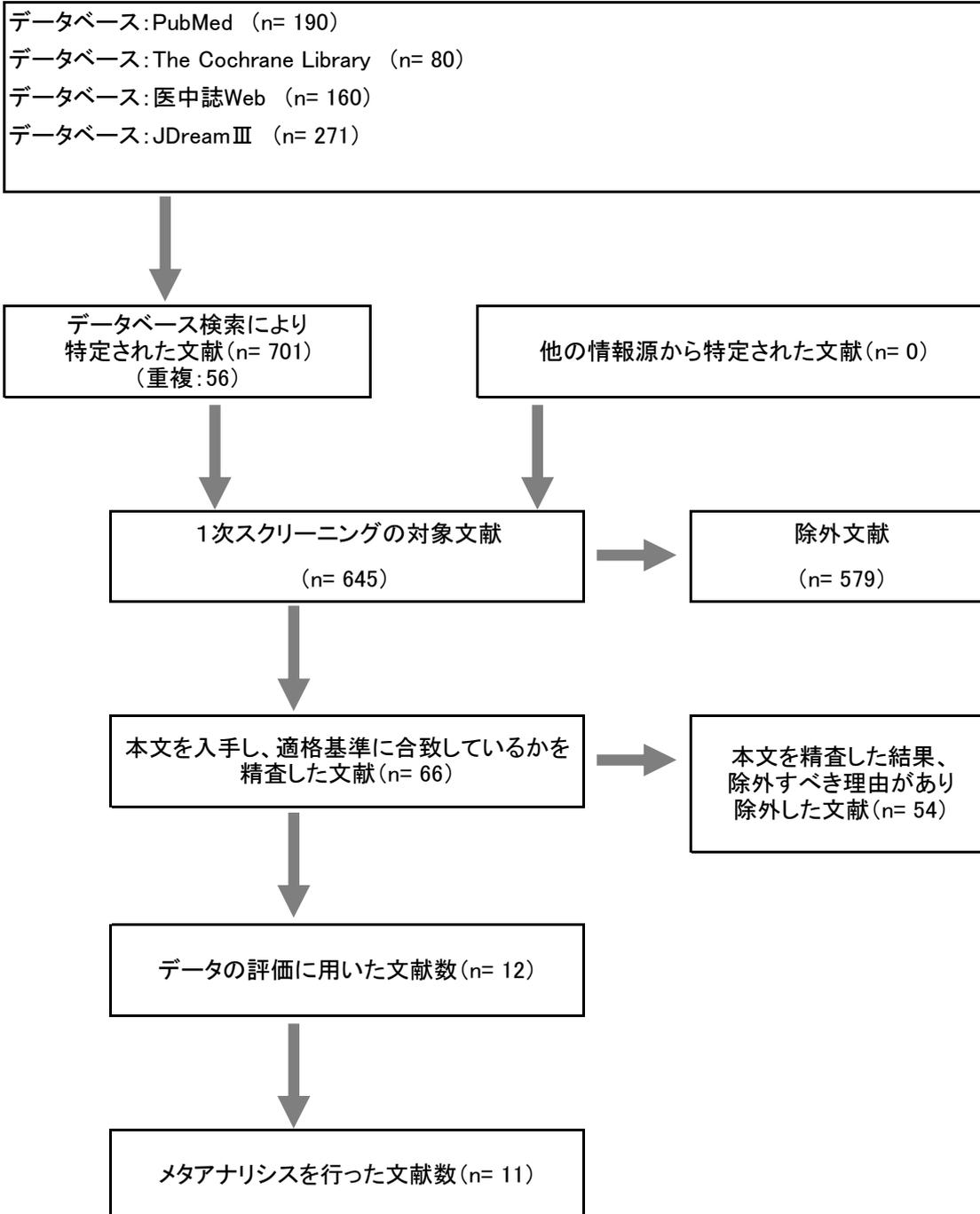
## 【閲覧に当たっての注意】

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 添付ファイル用】

文献検索フローチャート

商品名: EPA(イーピーイー) プレミアム



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 添付ファイル用】

## 採用文献リスト

商品名: EPA(イービーイー) プレミアム

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	Logan SL et al. (Canada)	PLoS One. 2015 Dec 17;10(12):e0144828	Omega-3 Fatty Acid Supplementation for 12 Weeks Increases Resting and Exercise Metabolic Rate in Healthy Community-Dwelling Older Females.	RCT	P:成人女性に対して I:EPA・DHA含有カプセルの経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	University of Guelph (Canada)	60-76歳の成人女性24名	EPA 2g、DHA 1g 12週間の摂取	プラセボ 12週間の摂取	PPS	中性脂肪 他	-	無	有
2	Miyoshi T et al.	Biomed Pharmacother. 2014 Oct;68(8):1071-7.	Omega-3 fatty acids improve postprandial lipemia and associated endothelial dysfunction in healthy individuals - a randomized cross-over trial.	RCT	P:成人男女に対して I:EPA・DHA含有食品の経口摂取 C:EPA・DHA含有食品の非摂取 O:中性脂肪を低下するか	Okayama University Hospital	平均31±7歳の成人男女10名	EPA 1.9g、DHA 1.5g 4週間の摂取	非摂取 4週間	ITT	中性脂肪 他	-	無	有
3	Rajkumar H et al. (India)	Mediators Inflamm. 2014;2014:348959	Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial.	RCT	P:成人男女に対して I:EPA・DHA含有カプセルの経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	Indian Council of Medical Research(India)	40-60歳の成人男女60名	EPA180mg、DHA120mg 6週間の摂取	プラセボ 6週間の摂取	ITT	中性脂肪 他	-	無	有
4	Nilsson A et al. (Sweden)	Nutr J. 2012 Nov 22;11:99.	Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study.	RCT	P:成人男女に対して I:EPA・DHA含有カプセルの経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	Lund University(Sweden)	51-72歳の成人男女40名	EPA 1,500mg、DHA 1,050mg 5週間の摂取	プラセボ 5週間の摂取	PPS	中性脂肪 他	-	無	有
5	Ottestad I et al. (Norway)	PLoS One. 2012;7(8):e42550.	Fish oil supplementation alters the plasma lipidomic profile and increases long-chain PUFAs of phospholipids and triglycerides in healthy subjects.	RCT	P:成人男女に対して I:EPA・DHA含有カプセルの経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	Akershus University College(Norway)	18-50歳の成人男女47名	EPA 0.7g、DHA 0.9g 3週間の摂取	プラセボ 3週間の摂取	PPS	中性脂肪 他	-	無	有
6	Bovet P et al (Seychelles)	Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007 May;17(4):280-7	Decrease in blood triglycerides associated with the consumption of eggs of hens fed with food supplemented with fish oil.	RCT	P:成人男女に対して I:EPA・DHA含有卵の経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	The Ministry of Health(Seychelles)	23-49歳の健康成人男女25名	EPA 0.012g、DHA 0.17g 3週間の摂取	プラセボ 3週間の摂取	PPS	中性脂肪 他	-	有(因果関係なし)	有
7	Conquer JA et al. (Canada)	J Nutr. 1996 Dec;126(12):3032-9.	Supplementation with an algae source of docosahexaenoic acid increases (n-3) fatty acid status and alters selected risk factors for heart disease in vegetarian subjects.	RCT	P:成人男女に対して I:EPA・DHA含有カプセルの経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	University of Guelph (Canada)	平均29.6±1.7歳の成人男女24名	DHA 1.62g 6週間の摂取	プラセボ 6週間の摂取	ITT	中性脂肪 他	-	無	有
8	Sanders TA et al. (UK)	Clin Sci (Lond). 1983 Jan;64(1):91-9. No abstract available.	The influence of different types of omega 3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers.	RCT	P:成人男女に対して I:EPA・DHA含有カプセルの経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	Queen Elizabeth College(UK)	23-30歳の成人男女5名	EPA 3.03g、DHA 2.93g 2週間の摂取	プラセボ 2週間の摂取	ITT	中性脂肪 他	-	無	有

9	松本 他.	薬理と治療44巻2号 Page235-246(2016.02)	血中トリグリセリド濃度が正常かまたは軽度上昇している日本人中高年者における精製魚油含有食品の血中トリグリセリド、血圧および認知機能に及ぼす効果 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	RCT	P:成人男女に対して EPA・DHA含有カプセルの経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	医療法人健昌会 福島健康管理センター	50-70歳の成人男女 66名	EPA 59.2mg、 DHA 544mg 12週間の摂取	プラセボ 12週間の摂取	PPS	中性脂肪 他	-	有(因果関係なし)	有
10	藤本 他.	日本臨床栄養学会雑誌(0286-8202)33巻3-4号 Page120-135(2011.12)	血中中性脂肪値が高めの成人男女を対象としたエイコサペンタエン酸・ドコサヘキサエン酸含有飲料の12週間連続摂取による血中中性脂肪値低減効果および安全性の検討	RCT	P:成人男女に対して EPA・DHA含有飲料の経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	医療法人社団 友好会秋葉原メディカルクリニック	平均46.6±1.9歳の成人男女 67名	EPA 600mg、 DHA 260mg 12週間の摂取	プラセボ 12週間の摂取	PPS	中性脂肪 他	-	有(因果関係なし)	有
11	玉井 他.	薬理と治療36巻4号 Page333-345(2008.04)	DHA・EPAを含有する魚肉ハンバーグ摂取による血中トリグリセリド低減の効果確認試験、および過剰摂取時の安全性確認試験	RCT	P:成人男女に対して EPA・DHA含有ハンバーグの経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	医療法人社団 光芳会東京駅前ビルクリニック	平均48.9±8.9歳の成人男女 75名	EPA 180mg、 DHA 850mg 12週間の摂取	プラセボ 12週間の摂取	PPS	中性脂肪 他	-	有(因果関係なし)	有
12	玉井 他.	日本臨床栄養学会雑誌25巻4号 Page303-311(2004.08)	ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響(II) 3ヵ月間の摂取による効果確認試験と安全性の確認試験	RCT	P:成人男女に対して EPA・DHA含有ソーセージの経口摂取 C:プラセボの経口摂取 O:中性脂肪を低下するか	医療法人生光会診療所	平均46±2歳の成人男女 64名	EPA 200mg、 DHA 850mg 12週間の摂取	プラセボ 12週間の摂取	ITT	中性脂肪 他	-	有(因果関係なし)	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。

## 別紙様式(V)-8【様式例 添付ファイル用】

## 除外文献リスト

商品名: EPA(イーピーイー) プレミアム

No.	著者名	掲載雑誌	タイトル	除外理由
1	Dias CB et al.	Metabolism; 68: 11-19(2017)	Improvement of the omega 3 index of healthy subjects does not alter the effects of dietary saturated fats or n-6PUFA on LDL profiles.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
2	Allaire J et al.	Am J Clin Nutr; 104(2): 280-7(2016)	A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study.	対象者に、疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの者以外を含むため、除外とした。
3	Cottin SC et al.	Nutr Metab Cardiovasc Dis; 26(8): 743-51(2016)	Lack of effect of supplementation with EPA or DHA on platelet-monocyte aggregates and vascular function in healthy men.	中性脂肪に関する臨床試験ではないため、除外とした。
4	Zulyniak MA et al.	Mol Nutr Food Res; 60(3): 631-41(2016)	Fish oil regulates blood fatty acid composition and oxylipin levels in healthy humans: A comparison of young and older men.	若年者と高齢者を比較した試験であるため、除外とした。
5	Berge RK et al.	Lipids Health Dis; 14: 163(2015)	Krill oil reduces plasma triacylglycerol level and improves related lipoprotein particle concentration, fatty acid composition and redox status in healthy young adults – a pilot study.	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
6	Yurko-Mauro K et al.	Lipids Health Dis; 14: 99(2015)	Similar eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid plasma levels achieved with fish oil or krill oil in a randomized double-blind four-week bioavailability study.	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
7	Skulas-Ray AC et al.	Nutrients; 7(8): 6390-404(2015)	Red Blood Cell Docosapentaenoic Acid (DPA n-3) is Inversely Associated with Triglycerides and C-reactive Protein (CRP) in Healthy Adults and Dose-Dependently Increases Following n-3 Fatty Acid Supplementation.	中性脂肪に関する臨床試験ではないため、除外とした。
8	Ooi EM et al.	Nutrients; 7(6): 4416-25(2015)	Effect of dietary Fatty acids on human lipoprotein metabolism: a comprehensive update.	心血管疾患に関するレビューであり、除外とした。
9	Edel AL et al.	Eur J Nutr; 55(2): 651-663(2016)	The effect of flaxseed dose on circulating concentrations of alpha-linolenic acid and secoisolaricresinol diglucoside derived enterolignans in young, healthy adults.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
10	Pieters DJ et al.	Eur J Clin Nutr; 69(1): 121-6(2015)	Effects of stearidonic acid on serum triacylglycerol concentrations in overweight and obese subjects: a randomized controlled trial.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
11	Purcell R et al.	Am J Clin Nutr; 100(4): 1019-28(2014)	High-fat meals rich in EPA plus DHA compared with DHA only have differential effects on postprandial lipemia and plasma 8-isoprostane F2 $\alpha$ concentrations relative to a control high-oleic acid meal: a randomized controlled trial.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
12	Marklund M et al.	J Nutr; 144(10): 1642-9(2014)	A dietary biomarker approach captures compliance and cardiometabolic effects of a healthy Nordic diet in individuals with metabolic syndrome.	対象者に、疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの者以外を含むため、除外とした。
13	Bjørndal B et al.	Lipids Health Dis; 13: 82(2014)	Phospholipids from herring roe improve plasma lipids and glucose tolerance in healthy, young adults.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
14	Braeckman RA et al.	Clin Drug Investig; 34(7): 449-56(2014)	Phase 1 study of the effect of icosapent ethyl on warfarin pharmacokinetic and anticoagulation parameters.	ワルファリンの薬物動態に関する試験であり、除外とした。
15	Vázquez C et al.	Nutr Metab Cardiovasc Dis; 24(3): 328-35(2014)	White fish reduces cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: the WISH-CARE study, a multicenter randomized clinical trial.	対象者に、疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの者以外を含むため、除外とした。

16	O'Sullivan A et al.	J Nutr; 144(2): 123-31(2014)	Habitual diets rich in dark-green vegetables are associated with an increased response to $\omega$ -3 fatty acid supplementation in Americans of African ancestry.	中性脂肪に関する臨床試験ではないため、除外とした。
17	Konagai C et al.	Clin Interv Aging; 8: 1247-57(2013)	Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid form on human brain function: a randomized controlled trial in healthy elderly volunteers.	中性脂肪に関する臨床試験ではないため、除外とした。
18	Hlais S et al.	Lipids; 48(9): 853-61(2013)	Combined fish oil and high oleic sunflower oil supplements neutralize their individual effects on the lipid profile of healthy men.	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
19	Singhal A et al.	J Am Heart Assoc; 2(4): e000283(2013)	Docosahexaenoic acid supplementation, vascular function and risk factors for cardiovascular disease: a randomized controlled trial in young adults.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
20	Root M et al.	Nutr J; 12: 40(2013)	A randomized trial of fish oil omega-3 fatty acids on arterial health, inflammation, and metabolic syndrome in a young healthy population.	対象者に、疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの人以外を含むため、除外とした。
21	Schirmer SH et al.	Atherosclerosis; 225(1): 166-72(2012)	Effects of omega-3 fatty acids on postprandial triglycerides and monocyte activation.	対象者に、疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの人以外を含むため、除外とした。
22	Sanders TA et al.	Am J Clin Nutr; 94(4): 973-80(2011)	Effect of low doses of long-chain n-3 PUFAs on endothelial function and arterial stiffness: a randomized controlled trial.	対象者に、疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの人以外を含むため、除外とした。
23	García-Alonso FJ et al.	Eur J Nutr. 2012 Jun;51(4):415-24.	Effect of consumption of tomato juice enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular disease risk in healthy women.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
24	Ulven SM et al.	Lipids; 46(1): 37-46(2011)	Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers.	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
25	Mann NJ et al.	Lipids; 45(8): 669-81(2010)	Effects of seal oil and tuna-fish oil on platelet parameters and plasma lipid levels in healthy subjects.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
26	Egert S et al.	J Nutr; 139(5): 861-8(2009)	Dietary alpha-linolenic acid, EPA, and DHA have differential effects on LDL fatty acid composition but similar effects on serum lipid profiles in normolipidemic humans.	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
27	Ohman M et al.	Ups J Med Sci; 113(3): 315-23(2008)	Biochemical effects of consumption of eggs containing omega-3 polyunsaturated fatty acids.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
28	Coates AM et al.	Br J Nutr; 101(4): 592-7(2009)	Regular consumption of n-3 fatty acid-enriched pork modifies cardiovascular risk factors.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
29	Harris WS et al.	Am J Clin Nutr; 86(6): 1621-5(2007)	Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n-3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids.	中性脂肪に関する臨床試験ではないため、除外とした。
30	Castro IA et al.	Nutrition; 23(2): 127-37(2007)	Effect of eicosapentaenoic/docosahexaenoic fatty acids and soluble fibers on blood lipids of individuals classified into different levels of lipidemia.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
31	Fujioka S et al.	J Nutr Sci Vitaminol; 52(4): 261-5(2006)	The effects of eicosapentaenoic acid-fortified food on inflammatory markers in healthy subjects--A randomized, placebo-controlled, double-blind study.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
32	Sanders TA et al.	Br J Nutr; 95(3): 525-31(2006)	Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22 : 6n-3) and docosapentaenoic acid (22 : 5n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
33	Fontani G et al.	Eur J Clin Invest; 35(8): 499-507(2005)	Blood profiles, body fat and mood state in healthy subjects on different diets supplemented with Omega-3 polyunsaturated fatty acids.	複数の食事の摂取など、特殊な条件下での試験となるため、除外とした。

34	Dyerberg J et al.	Eur J Clin Nutr; 58(7): 1062-70(2004)	Effects of trans- and n-3 unsaturated fatty acids on cardiovascular risk markers in healthy males. An 8 weeks dietary intervention study.	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
35	Park Y et al.	Am J Clin Nutr; 80(1): 45-50(2004)	Triacylglycerol-rich lipoprotein margination: a potential surrogate for whole-body lipoprotein lipase activity and effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids.	低脂肪食の摂取や、絶食などを行っており、特殊な条件下での試験となるため、除外とした
36	Conquer JA et al.	Thromb Res; 96(3): 239-50(1999)	Effect of supplementation with dietary seal oil on selected cardiovascular risk factors and hemostatic variables in healthy male subjects.	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
37	Vérical E et al.	Atherosclerosis; 147(1): 187-92(1999)	The influence of low intake of n-3 fatty acids on platelets in elderly people.	中性脂肪に関する臨床試験ではないため、除外とした。
38	Lovegrove JA et al.	Br J Nutr; 78(2): 223-36(1997)	Use of manufactured foods enriched with fish oils as a means of increasing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake.	試験期間中に絶食を行うなど、特殊な条件下での試験となるため、除外とした
39	Harris WS et al.	Am J Clin Nutr; 66(2): 254-60(1997)	Influence of n-3 fatty acid supplementation on the endogenous activities of plasma lipases.	体重によって摂取量が異なるため、除外とした。
40	Agren JJ et al.	Eur J Clin Nutr; 50(11): 765-71(1996)	Fish diet, fish oil and docosahexaenoic acid rich oil lower fasting and postprandial plasma lipid levels.	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
41	Hamazaki T et al.	J Nutr; 126(11): 2784-9(1996)	Docosahexaenoic acid-rich fish oil does not affect serum lipid concentrations of normolipidemic young adults.	体重によって摂取量が異なるため、除外とした。
42	Jiang Z et al.	Nutrition; 9(6): 513-8(1993)	Consumption of n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched eggs and changes in plasma lipids of human subjects.	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
43	Hansen JB et al.	Eur J Clin Nutr; 47(7): 497-507(1993)	Comparative effects of prolonged intake of highly purified fish oils as ethyl ester or triglyceride on lipids, haemostasis and platelet function in normolipemic men.	エチルエステルまたはトリグリセリド配合物の吸収に関する試験であり、除外とした。
44	Sanders TA et al.	Br J Nutr; 50(3): 521-9(1983)	A comparison of the influence on plasma lipids and platelet function of supplements of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids.	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
45	Gustafsson IB et al.	J Hum Nutr Diet; 9(2): 135-145(1996)	Moderate amounts of n-3 fatty acid enriched seafood products are effective in lowering serum triglycerides and blood pressure in healthy subjects	一日摂取量が不明であるため、除外とした。
46	末安 他.	薬理と治療 44巻3号 Page.411-423(2016)	魚介類摂取とあわせてDHA、EPA、セサミンの摂取による血中中性脂肪の低下効果 ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験	EPA・DHA以外の機能性成分を含むため、除外とした。
47	荒井 他.	健康・栄養食品研究 3巻3号 Page.27-36(2000)	ドコサヘキサエン酸およびイコサペンタエン酸高含有鶏卵摂取による血清コレステロールおよび脂肪酸組成に及ぼす影響	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
48	濱舘 他.	Progress in Medicine 35巻12号 Page.1969-1980(2015)	ドコサヘキサエン酸(DHA)含有食品へのアスタキサンチン配合が男性成人における血中の脂質DHA濃度ならびに主要なn-3多価不飽和脂肪酸濃度に及ぼす効果 無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
49	福本 他.	薬理と治療 43巻5号 Page.679-685(2015)	クリルオイル摂取による血中脂質への影響	プラセボ群もしくは非摂取との比較でないため、除外とした。
50	Kawabata F et al.	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 78巻12号 Page.2081-2088(2014)	Supplementation with eicosapentaenoic acid-rich fish oil improves exercise economy and reduces perceived exertion during submaximal steady-state exercise in normal healthy untrained men.	運動に関する試験であり、除外とした。
51	藤本 他.	健康・栄養食品研究 10巻3-4号 Page.1-13(2008)	ドコサヘキサエン酸高含有鶏卵の摂取によるヒト血清脂質への影響	対象者に、疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの者以外を含むため、除外とした。

52	玉井 他.	日本臨床栄養学会雑誌 25巻4号 Page.293-302(2004)	ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響(I) ドコサヘキサエン酸用量の設定試験および過剰摂取安全性の検討試験	対象者に、疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの人以外を含むため、除外とした。
53	御手洗 他.	薬理と治療 43巻5号 Page.667-677(2015)	DHA・EPA入り魚肉ソーセージの2年間の摂取による日本人高齢者の認知機能に対する効果 ランダム化二重盲検プラセボ比較試験	中性脂肪に関する臨床試験ではないため、除外とした。
54	大島 他.	健康・栄養食品研究 5巻4号 Page.69-78(2003)	ドコサヘキサエン酸含有豆乳飲料の連続摂取による安全性の検討	安全性に関する試験であり、中性脂肪に関する試験ではないため、除外とした。

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 添付ファイル用】

## 参考文献リスト

商品名: EPA(イーピーイー) プレミアム

No.	著者名、タイトル、掲載雑誌等
1	厚生労働省、平成26年(2014)患者調査の概況
2	厚生労働省、平成28年国民健康・栄養調査報告
3	日本動脈硬化学会(編), 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版. 日本動脈硬化学会
4	Jacovson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr; 87(6): 1981S-90S (2008)
5	Khan S et al. Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. J Lipid Res; 43(6): 979-85(2002)
6	中島 他. エイコサペンタエン酸含有飲料の血中脂質に及ぼす効果. 日本臨床栄養学会雑誌 24巻3号 Page.195-202(2003)
7	藤本 他. 血中中性脂肪値が高めの成人男女を対象としたエイコサペンタエン酸・ドコサヘキサエン酸含有飲料の12週間連続摂取による血中中性脂肪値低減効果および安全性の検討. 日本臨床栄養学会雑誌 33巻3-4号 Page.120-135(2011)
8	消費者庁、特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項
9	厚生労働省、日本人の食事摂取基準(2015年版)
10	Lee JH et al. Omega-3 fatty acids: cardiovascular benefits, sources and sustainability. Nat Rev Cardiol; 6(12): 753-8(2009)
11	Leslie MA et al. A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. Lipids Health Dis; 14: 53(2015)
12	Wei MY et al. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. Curr Atheroscler Rep; 13(6): 474-83(2011)

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)-13a【様式例 添付ファイル用】(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: EPA(イービーイー) プレミアム

対象	疾病に罹患していない健常成人および中性脂肪値がやや高めの者
介入	EPA・DHAの摂取
対照	プラセボの摂取もしくは非摂取

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

\*各項目は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階

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

エビデンス総体

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	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
血中中性脂肪値	RCT/12	-1	-1	0	0	0	0	血中中性脂肪値(mg/dL)	108.76	107.84	-0.92	110.57	89.93	-20.64	-19.72	A	10の研究でプラセボ群と比較して有意差あり。1つの研究で前後値で比較して有意差あり

コメント(該当するセルに記入)

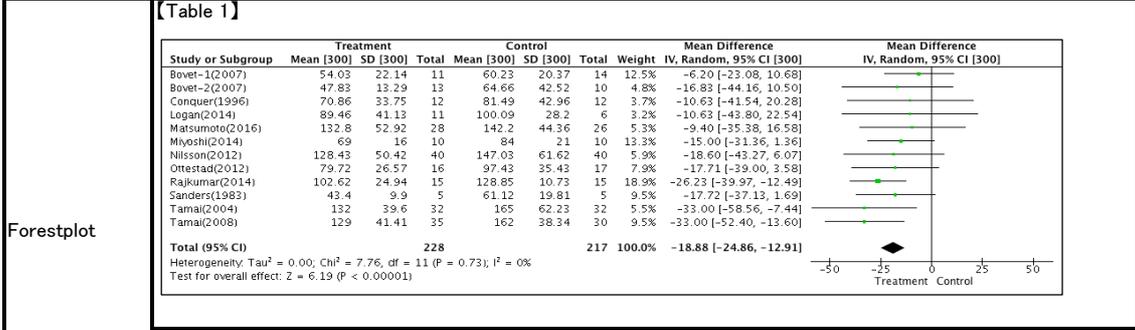
血中中性脂肪値																	
---------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

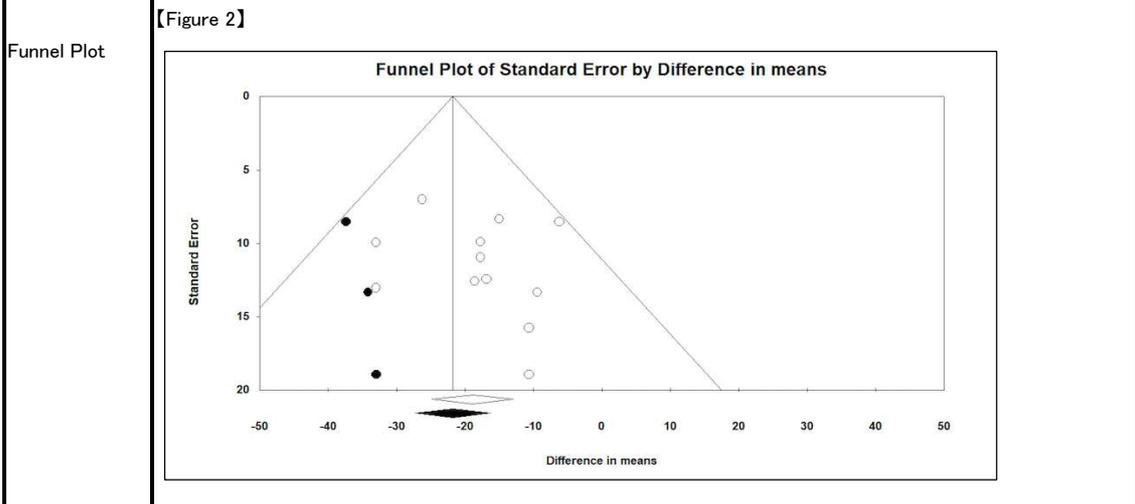
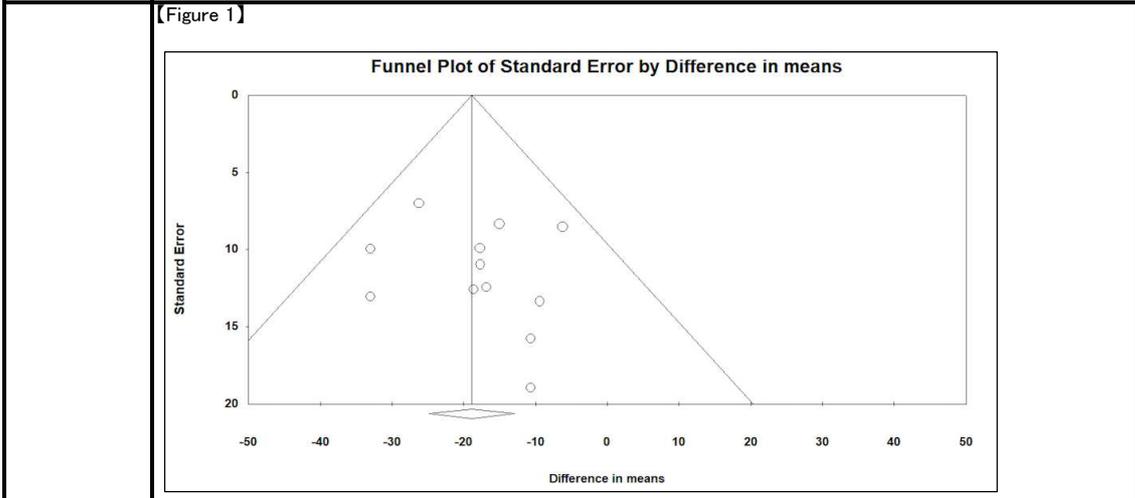
【閲覧に当たっての注意】

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。

リサーチクエ ション	健康者がEPA・DHAを摂取することにより、中性脂肪値を低下する機能がみられるか				
P	疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの者	I(E)	EPA・DHAの摂取		
C	プラセボの摂取もしくは非摂取	O	中性脂肪低下機能がみられるか		
研究デザイン	RCT	文献数(研究数)	11(12)	コード	-
モデル	Random effect model	方法	DerSimonian-Laired法		
効果指標	平均値差(血中中性脂肪値)	統合値	-18.88[-24.86,-12.91] P<0.00001		



コメント: 統合効果については、Z=6.19、P<0.00001、効果量の大きさは-18.88で、95%信頼区間[-24.86,-12.91]となり、統合効果が有意であった(Table 1)。異質性に関しては、I<sup>2</sup>=0%となっており、異質性について問題なかった。



コメント: 出版バイアスについては、Figure 1に示すとおり、Funnel Plotの結果として、視覚的に軽度な非対称性が見られた。この非対称性を補正すべく、Trim & Fill methodにより補正を行ったところ(Figure 2)負の方向に対して3つのプロットが追加され、その補正後の結果としては、効果量の大きさは-21.78で、95%信頼区間は[-27.21,-16.35]となり、統合効果は有意のままであった。このことより、出版バイアスによる影響が大きくないことが確認された。以上より、出版バイアスの存在は否定できないが、中性脂肪値の統合効果の有意性に影響を与えるものではないと判断した。

【Table 2】

Study or Subgroup	Treatment			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI [300]	Mean Difference IV, Random, 95% CI [300]
	Mean [300]	SD [300]	Total	Mean [300]	SD [300]	Total			
Bovet-1(2007)	54.03	22.14	11	60.23	20.37	14	19.0%	-6.20 [-23.08, 10.68]	
Bovet-2(2007)	47.83	13.29	13	64.66	42.52	10	7.2%	-16.83 [-44.16, 10.50]	
Conquer(1996)	70.86	33.75	12	81.49	42.96	12	5.7%	-10.63 [-41.54, 20.28]	
Logan(2014)	69.46	41.13	11	100.09	28.2	6	4.9%	-10.63 [-43.80, 22.54]	
Matsumoto(2016)	132.8	52.92	28	142.2	44.36	26	0.0%	-9.40 [-35.38, 16.58]	
Miyoshi(2014)	69	16	10	84	21	10	20.2%	-15.00 [-31.36, 1.36]	
Nilsson(2012)	128.43	50.42	40	147.03	61.62	40	0.0%	-18.60 [-43.27, 6.07]	
Ottestad(2012)	79.72	26.57	16	97.43	35.43	17	0.0%	-17.71 [-39.00, 3.58]	
Rajkumar(2014)	102.62	24.94	15	128.85	10.73	15	28.7%	-26.23 [-39.97, -12.49]	
Sanders(1983)	43.4	9.9	5	61.12	19.81	5	14.4%	-17.72 [-37.13, 1.69]	
Tamai(2004)	132	39.6	32	165	62.23	32	0.0%	-33.00 [-52.40, -13.60]	
Tamai(2008)	129	41.41	35	162	38.34	30	0.0%	-33.00 [-52.40, -13.60]	
<b>Total (95% CI)</b>			<b>77</b>			<b>72</b>	<b>100.0%</b>	<b>-16.61 [-23.96, -9.25]</b>	

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 3.66, df = 6 (P = 0.72); I<sup>2</sup> = 0%  
 Test for overall effect: Z = 4.43 (P < 0.00001)

その他の解析  
メタ回帰分析  
感度分析

コメント: 中性脂肪値が150mg/dL未満の健常成人を対象とした6報(7研究)において層別解析をしたところ、有意差が認められており、中性脂肪値が150mg/dL未満の者においても有効であることが確認された(Table 2)。

商品名: EPA(イーピーイー) プレミアム

1. 表示しようとする機能性

本品には、EPA・DHAが含まれます。EPA・DHAは、血中の中性脂肪値(TG値)を低下させる機能があることが報告されています。

2. 研究レビュー

1) 食品性状

EPA・DHAは、魚油の主成分であり、食品(水産物などの加工食品)やサプリメント(カプセル状など)として製造・販売されている。今回の研究レビューでは、食品性状における除外項目は設けず、複数の食品形態を含むよう設定した。採用論文においては、カプセル形状のサプリメントや食品(卵、ハンバーグ、ソーセージ等)、飲料として使用されているが、性状の違いによる評価への影響は報告されていない。これらより、食品性状におけるEPA・DHAの機能性に影響は見られないと考える。

2) 対象者

今回の研究レビューにおける対象者は、疾病に罹患していない健康成人および中性脂肪値がやや高めの人であるが、中性脂肪値が150mg/dL未満の健康成人を対象とした6報(7研究)において定量分析による層別解析を実施したところ、統合効果が有意であることが認められた。以上より、中性脂肪値が150mg/dL未満の健康者においてもEPA・DHAの摂取が有効であることが確認された。

なお、日本人を対象とした研究においても5報中5報で対照群(プラセボの摂取もしくは非摂取)と比較して有意差がみられており、日本人のみを対象とした場合においても中性脂肪に対する効果が確認された。これらの結果より、本品が表示しようとする機能性を日本人に適用することは問題ないと判断した。

3) 1日摂取目安量

今回採用された研究におけるEPA・DHAの1日摂取量としては、EPA・DHAが182mg~5,960mg/dayの範囲で使用されており、摂取量(EPA・DHA: 182mg~5,960mg/day)の範囲において、「血中中性脂肪値」の評価項目においてプラセボ群との有意差が認められている。

これらの結果を踏まえ、1日にEPA・DHAを182mg以上摂取することによって中性脂肪値の低下に対する効果が期待できるものと考え、EPA・DHAの1日摂取目安量を182mg以上とする。

EPA、DHAはそれぞれ固有の分子構造を有する成分であるが、主な供給源である魚介類においてはEPA、DHAの両方が混在し、分離精製が困難である。そのため、過去、様々な混合比率のままEPAとDHAを合算した総量として研究が行われており<sup>10)</sup>、一貫した機能性が確認されている<sup>11)</sup>。更に、EPAとDHAの血清脂質に対する影響を比較検討した研究においても、中性脂肪値に対する効果は同等と示されている<sup>12)</sup>。したがって、本研究レビューにおいてもEPAとDHAの総量を用いることは適切であり、採用論文における成分と本品中の機能性関与成分は同等であると判断した。

3. システマティックレビューにおけるアウトカム指標と表示しようとする機能性の関連性

本研究で、中性脂肪値の低下機能に関する評価項目(アウトカム)は、「血中中性脂肪値」と設定した。上記項目については、特定保健用食品の「中長期的な血中中性脂肪関係」における評価指標として採用されており、中性脂肪値の低下に関して適切な評価指標と判断した<sup>8)</sup>。

本研究により、中性脂肪値に関する評価指標「血中中性脂肪値」においてプラセボ群との有意差が認められたことから、本品が表示しようとする機能性「EPA・DHAは、血中の中性脂肪値(TG値)を低下させる機能があることが報告されています」を十分裏付ける根拠になると判断した。

【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。