

特定保健用食品とは異なる臨床試験方法とした合理的理由に関する説明資料

1. 製品概要

商品名	シボガード
機能性関与成分名	ターミナリアベリリカ由来ポリフェノール（没食子酸として）
表示しようとする機能性	本品には、ターミナリアベリリカ由来ポリフェノール（没食子酸として）が含まれるので、食後に上がる中性脂肪を抑える機能があります。脂肪の多い食事を摂りがちな方、食後に上がる中性脂肪が気になる方に適した食品です。

2. 特定保健用食品とは異なる臨床試験方法（科学的合理性が担保されたものに限る。）とした合理的理由

本臨床試験は、2011年（平成23年）に実施されたものである。そのため、実施後に通知された「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」（以下、特保ガイドライン）に示された試験方法に準拠した試験ではない。

※特保ガイドライン発出前の特定保健用食品の従前の通知（平成17年2月1日食安新発第0201002号）中の、代表的な「保健の用途ごとの試験の留意事項」には、食後血中中性脂肪値の上昇抑制効果を評価する試験方法について示されていない。

本臨床試験は、食後血中中性脂肪の上昇抑制を訴求する特定保健用食品として許可を受けている食品の試験の方法などを参考にして、以下のとおり試験を実施していることから、科学的合理性が担保されていると考えられる。

- ・試験デザインは無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験とした
- ・被験者は、疾患に罹患していない健常な社外ボランティアから募集し、第三者機関で実施した
- ・試験食品は錠剤食品とし、対照食品には色素を配合し被験食品と対照食品が識別できないよう配慮した
- ・血中中性脂肪は食事の影響を大きく受けることから、試験期間中、被験者は暴飲暴食を避け、試験前日の夕食は規定の食事を21:00までに摂取し、以降は絶食の状態です試験に参加させた

別紙様式（V）-2【添付ファイル用】

- 試験条件は、食後血中中性脂肪を評価するための負荷食として脂質を多く含む食事（脂質量 41.6 g）を用い、採血は、摂取前、2 時間後、3 時間後、4 時間後、6 時間後に行い、血中中性脂肪値を測定した
- 十分なウォッシュアウト期間（1 週間以上）を設けてクロスオーバーの試験日程を設定した
- 統計学的処理による有意差検定を行い、対照食品と被験食品との群間差で効果を検証した

表示しようとする機能性の科学的根拠に関する補足説明資料

1. 製品概要

商品名	シボガード
機能性関与成分名	ターミナリアベリリカ由来ポリフェノール（没食子酸として）
表示しようとする機能性	本品には、ターミナリアベリリカ由来ポリフェノール（没食子酸として）が含まれるので、食後に上がる中性脂肪を抑える機能があります。脂肪の多い食事を摂りがちな方、食後に上がる中性脂肪が気になる方に適した食品です。

2. 補足説明

届出しようとする最終製品と臨床試験論文で使用した製品の同一性に関する説明

臨床試験にて使用した製品（以下、被験食品）は、届出しようとする最終製品（以下、本品）の試作品として製造したものだが、以下の理由から同一性は担保されると考える。

- ① 本品と被験食品は、同一の剤形（錠剤）である。
- ② 本品と被験食品は、使用している原材料の種類が同一であり、賦形剤の配合割合が微少変更されただけである。
- ③ 本品と被験食品は、機能性関与成分「ターミナリアベリリカ由来ポリフェノール（没食子酸として）」の含有量が同一である。
- ④ 品質管理項目として機能性関与成分である「ターミナリアベリリカ由来ポリフェノール（没食子酸として）」を設けているため、本品の機能性を担保していると考えられる。

臨床試験の実施時期と公表について

臨床試験は 2011 年に実施されたものである。なお、必ずしも国際的にコンセンサスの得られた指針に準拠した形式での論文とはなっていないが、査読付き論文として公表されている。

ターミナリアベリリカ[®] (*Terminalia bellirica*)
抽出物による食後血中中性脂肪上昇抑制作用の検討
—無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験—

Effects of *Terminalia bellirica* Extract on Postprandial Serum Triglyceride
—Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Crossover Study—

草場 宣廷¹⁾ 高野 晃¹⁾ 神谷 智康¹⁾
山口 和也¹⁾ 高垣 欣也¹⁾ 田丸 静香^{2,3)}
田中 一成³⁾

ABSTRACT

Objectives A double-blind placebo controlled crossover clinical study was conducted on healthy adults volunteers to examine the effects of *Terminalia bellirica* extract on elevation of postprandial serum triglyceride.

Methods The subjects were 34 healthy adult volunteers (mean age of 22.1 ± 2.0 years). The subjects were randomly divided to three groups and took a high fat meal (41.6 g fat) with test supplement containing 200 mg or 300 mg *Terminalia bellirica* extract (the 200 mg group, the 300 mg group), or a placebo supplement (the control group). Serum triglyceride was measured before and 2, 3, 4, and 6 hours after intake of the high fat meal.

Results Compared to the control group, the 200 mg group and the 300 mg group had significantly lower serum triglyceride at 2 hours after the high fat meal and IAUC of postprandial serum triglyceride (each $P < 0.05$).

Conclusions These results suggested that the *Terminalia bellirica* extract had inhibitory effect on the elevation of postprandial serum triglyceride.

(Jpn Pharmacol Ther 2015 ; 43 : 1175-80)

KEY WORDS *Terminalia bellirica*, Postprandial serum triglyceride, Gallic acid

¹⁾株式会社東洋新薬 研究開発本部 ²⁾福岡工業大学 工学部 ³⁾長崎県立大学 看護栄養学部
Nobutaka Kusaba, Akira Takano, Tomoyasu Kamiya, Kazuya Yamaguchi, and Kinya Takagaki: Research and Development Division, Toyo Shinyaku Co., Ltd.; Shizuka Tamaru: Fukuoka Institute of Technology; Shizuka Tamaru and Kazunari Tanaka: University of Nagasaki

はじめに

昨今、わが国では食生活の欧米化に伴い、肉類や油脂類などの高脂肪食を摂取する割合が高くなってきている。厚生労働省が策定する日本人の食事摂取基準において、脂肪エネルギー比率の目標量は20~30%と定められているが、30%を超える者は年々増加傾向にあり¹⁾、肥満や脂質異常症などの発症リスクの増大が危惧されている。脂質異常症が冠動脈疾患の主要なリスクの一つであることは知られている²⁾が、近年、空腹時血中中性脂肪だけでなく、食後血中中性脂肪が高いことや、高い状態が長時間継続することも動脈硬化性疾患の発症、および進展を早めることがわかってきている³⁾。

空腹時血中中性脂肪が健康診断の血液検査などで測定されるのにくらべ、食後血中中性脂肪は測定されることが少なく、空腹時血中中性脂肪は正常域であるが食後血中中性脂肪が高値となる人では動脈硬化性疾患などの発症リスクが高くなっていることが予想される。そのため、食後血中中性脂肪の上昇を抑制することは、動脈硬化の予防に役立つものと考えられる。

食後血中中性脂肪の上昇を抑制する食品素材としては、難消化性デキストリン⁴⁾、カテキン⁵⁾、烏龍茶重合ポリフェノール⁶⁾などさまざまな素材について報告がなされている。

今回、われわれが検討したターミナリアベリリカ (*Terminalia bellirica*) は、南アジア、東南アジアなど熱帯地域に分布している落葉広葉樹で、乾燥した地域を除いて高度約1200 mまで生育し、樹高はときに29 mを超えることもある植物である。樹幹はまっすぐで灰青色、葉は広い楕円形で、長さ10~20 cm、幅は5~8 cmとなる。その果実はポリフェノールに富み、古来、インドの伝統医学である「アーユルヴェーダ」ではハーブ(生薬)として使われてきており、肝保護作用などの効果があるといわれている⁷⁾。また、その果実の抽出物は *in vitro* の試験結果よりリパーゼ阻害作用を有することが報告されており⁸⁾、抽出物を分画してリパーゼ阻害作用を検討した結果、その関与成分はポリフェノールの一種である没食子酸(gallic acid)との報告がなされている⁹⁾。

しかしながら、ターミナリアベリリカが実際に人

の食後血中中性脂肪の上昇を抑制することを示す直接の知見はない。

そこでわれわれは、健常成人を対象としてターミナリアベリリカの食後中性脂肪上昇抑制作用を検討するために本試験を実施したので報告する。

また、同様の食後中性脂肪上昇抑制を検討した臨床試験としては、中高年のとくにメタボリック・シンドローム、またはその予備軍の者を対象とした知見が多いが^{4~6)}、本試験は大学の学生、および職員を対象に公募を行ったためか、被験者には若年層の女性が多くなっている。そこで解析対象を若年層の女性に限った場合の結果についても検討したので報告する。

I 対象と方法

1 対象者

本試験は長崎県立大学一般研究倫理委員会の審議・承認(委員長:立石憲彦, 承認番号162)を受けたうえで、ヘルシンキ宣言ののっとり実施された。被験者は長崎県立大学に属する健常な成人(学生および職員)を対象に公募によって募った。応募者のうち、被験者の選定基準(表1)に従って、被験者を選定した。なお、被験者には試験開始前に、試験の目的、内容、および方法について十分な説明を行った後に、文書による同意を得た。

2 試験食品

試験食品には、ターミナリアベリリカ抽出物(㈱東洋新薬)に副原料として微粒二酸化ケイ素、ステアリン酸カルシウム、微結晶セルロース、還元パラチノースを混合後、打錠して調製した錠剤食品を用いた。試験食品としてターミナリアベリリカ抽出物を1回あたり200 mg、または300 mg 配合した被験食品2種類と、ターミナリアベリリカ抽出物をカラメル色素に置き換え、それ以外の組成はターミナリアベリリカ抽出物配合の被験食品とまったく同じとし、外見上も被験食品との区別がつかないように調製した対照食品のあわせて3種類を調製した。試験食品は㈱東洋新薬で製造され、提供された。

1回の摂取量はいずれの試験食品も4錠(250 mg×4錠)で、アルミパウチの分包に密封した状態で準備した。各試験食品の熱量、および栄養成分値

表 1 被験者の選定基準

選択基準
1. 試験の目的・内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解したうえで自発的に参加を志願し、書面で本試験参加に同意した健康な成人男女
除外基準
1. 脂質代謝に影響を及ぼす可能性がある医薬品を使用している者
2. 試験期間中に脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるサプリメント・健康食品の摂取をやめることができない者
3. 負荷食品のアレルギーを有するとの申告があった者
4. 重篤な糖尿病、腎、肝疾患を有する者、治療中の者
5. 家族性高脂血症と診断されたことがある者
6. 消化吸収に影響を与える消化器疾患、または手術歴がある者
7. 他の食品の摂取や薬剤を併用する試験、化粧品および薬剤などを塗布する試験に参加中、参加の意思のある者
8. 妊娠している者および試験期間中に妊娠の意思がある者、授乳中の者
9. その他試験責任者が被験者として適当でないと判断した者

を表 2 に示す。なお、没食子酸量は HPLC 法で定量した。

3 負荷食品

試験に用いる負荷食品は、1人あたりスジャータ たっぷりコーンクリームポタージュ生 (名古屋製酪(株)) 200.0g に雪印ラード (雪印メグミルク(株)) 14.0g、雪印無塩バター (雪印メグミルク(株)) 21.4g を混ぜたものと、プレーンペーグル (常盤産業(株)) 60g を用い、その脂肪量の合計は 41.6g であった。

4 試験スケジュール

試験は二重盲検クロスオーバー法にて実施した。被験者を 3 群に無作為に割り付け、1 週間以上の間隔をあけて 3 種類の試験食品をランダムな順番で摂取させる以外は同じ内容で試験を 3 回実施した。

試験前日は、禁酒とし、21:00 までに指定した同じメニューの夕食を摂取させ、その後は試験終了時まで水以外は絶食とした。また、試験日当日は試験開始 1 時間前から試験終了まで禁煙とした。

試験日当日は 15 分の安静の後に被験者に対して摂取前の測定 (採血) を行い、午前 9 時に水 100 mL とともに試験食品を摂取させ、その直後に負荷食品を摂取させた。負荷食品は試験食品摂取後 10 分以内に摂取するように指導した。負荷食品摂取 2 時間後、3 時間後、4 時間後、6 時間後にも測定を行い、6 時間後の測定をもって、その日の試験を終了とした。

約 2 週間に及ぶ試験期間中の食事は、測定 (採血)

表 2 試験食品の栄養成分 (1 回あたり)

	200 mg 含有 被験食品 (4 粒)	300 mg 含有 被験食品 (4 粒)	対照食品 (4 粒)
熱量 (kcal)	3.6	3.5	3.5
タンパク質 (g)	0.0	0.0	0.0
脂質 (g)	0.0	0.0	0.0
糖質 (g)	0.8	0.8	0.8
食物繊維 (g)	0.1	0.1	0.1
灰分 (g)	0.0	0.0	0.0
水分 (g)	0.0	0.0	0.0
没食子酸量 (mg)	20.8	31.4	0.0

※小数点 2 位を四捨五入

前日の夕食を除いて被験者本人の自由としたが、暴飲暴食を避けるよう指導し、血中中性脂肪に影響する健康食品の摂取は禁止とした。また、被験者には緊急の場合を除き医薬品の使用を禁止し、緊急で摂取した場合は試験担当者に報告することとした。

5 測定項目

摂取前、摂取 2 時間後、3 時間後、4 時間後、6 時間後に採取した血液を用いて、被験者の血中中性脂肪を測定した。測定にはトリグリセライド-E テストワコー (和光純薬工業(株)) を用い、2 回測定の平均値を測定値として用いた。

試験開始前に事前アンケートを行い年齢、性別、身長、体重、既往歴、生活習慣を確認し、試験当日はアンケートで体調を確認するとともに、測定ご

表 3 被験者背景

項目	
被験者数 (名)	34
(男/女)	(1/33)
年齢 (歳)	22.1±2.0
身長 (cm)	159.2±5.6
体重 (kg)	52.9±7.4
BMI (kg/m ²)	20.9±2.7
血中中性脂肪* (mg/dL)	82.0±35.9

平均値±標準偏差

*初回測定時の空腹時中性脂肪

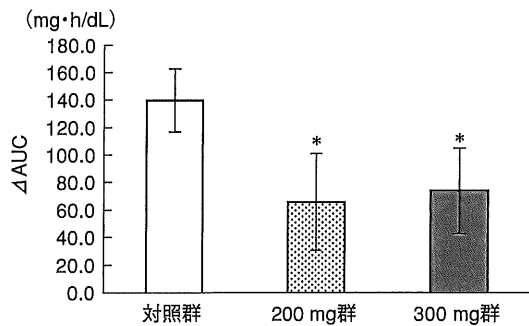


図 2 Δ血中中性脂肪量の AUC

* $P < 0.05$ 対照群に対して有意差あり

とに試験担当者が被験者の体調を確認した。

6 解析方法

各測定時の食後中性脂肪の変動は、ターミナリアベリリカ抽出物 200 mg 含有被験食品 (200 mg 群), 300 mg 含有被験食品 (300 mg 群), 対照食品 (対照群) 摂取時ごとに、摂取前の測定値をもとに変化量を集計し、食後中性脂肪上昇の曲線下面積 (IAUC) を算出した。

各測定時の食後中性脂肪の変化量、および IAUC については 200 mg 群, 300 mg 群, 対照群の 3 群について一元配置分散分析の後に Fisher の PLSD 法にて検定を行った。なお、各測定時のあいだの多重性調整は行っていない。

有意水準は両側 5% とし、統計解析ソフトには StatView Ver. 5.0 (SAS Institute Inc.) を使用した。

また全被験者だけでなく、被験者を若年女性 (21~24 歳の女性) に限った場合について同様に解析を行った。

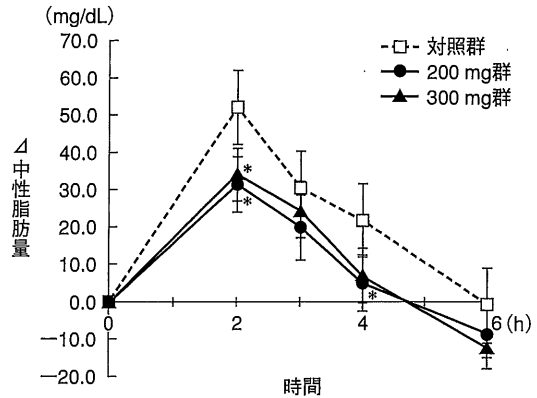


図 1 血中中性脂肪量の推移

* $P < 0.05$ 対照群に対して有意差あり

II 結果

1 解析対象被験者

試験への応募者に試験内容の説明を行い、同意が得られた 42 名を被験者として試験を開始した。被験者のうち 5 名は、スクリーニングに参加できなかったためその時点で脱落とした。また、スクリーニング後に 3 名が試験前日に指定の夕食を摂取できなかったため、脱落とした。

最終的に解析の対象とした被験者は 34 名となった。解析対象者の被験者背景を表 3 に示す。

2 食後血中中性脂肪の変動

1) 解析対象全被験者

摂取前、摂取 2 時間後、3 時間後、4 時間後、6 時間後の食後血中中性脂肪の変動を図 1 に示す。摂取 2 時間後において 200 mg 群、および 300 mg 群について、摂取 4 時間後において 200 mg 群について対照群に対して統計学的に有意な低下が認められた (いずれも $P < 0.05$)。

また各群の IAUC の結果を図 2 に示す。200 mg 群、および 300 mg 群で対照群に対して統計学的に有意な低下が認められた (いずれも $P < 0.05$)。

2) 若年女性 (21~24 歳)

若年女性 (21~24 歳) 32 名の摂取前、摂取 2 時間後、3 時間後、4 時間後、6 時間後の食後血中中性脂肪の変動を図 3 に示す。摂取 2 時間後において 200 mg 群、および 300 mg 群で対照群に対して統計学的に有意な低下が認められた (いずれも $P < 0.05$)。

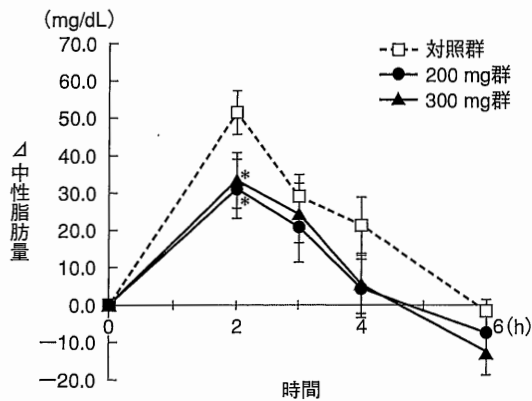


図3 若年女性での血中中性脂肪量の推移
* $P < 0.05$ 対照群に対して有意差あり

また各群のIAUCの結果を図4に示す。200 mg群、および300 mg群で対照群に対して統計学的に有意な低下が認められた(いずれも $P < 0.05$)。

3 体調確認

当日のアンケート、および測定時の体調確認において被験者に体調不良等の臨床問題となる症状は確認されなかった。

III 考察

近年の研究では、空腹時の中性脂肪と同様に、食後の血中中性脂肪が高値であることも動脈硬化性疾患の危険因子となることがわかってきている³⁾。空腹時血中中性脂肪の値は健康診断などで目にすることが多いが、食後血中中性脂肪値は測定されること自体少なく、気づかれにくいリスクの一つであり、食後血中中性脂肪の上昇を抑制することは動脈硬化の予防に役立つものと考えられる。

今回、われわれは食後血中中性脂肪の上昇を抑制することが期待されている新規食品素材であるターミナリアベリリカ果実の抽出物について、臨床試験を実施し、その作用を確認した。

ターミナリアベリリカの食後中性脂肪上昇抑制作用の機序としてはリパーゼ阻害作用が考えられる⁸⁾。ターミナリアベリリカのリパーゼ阻害についてはMakiharaら⁹⁾がターミナリアベリリカを分画して検討を行っているが、各画分の隣リパーゼ阻害作用を検討してリパーゼ阻害作用の高い画分を分析し

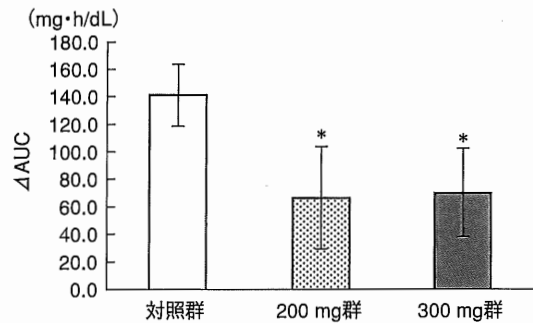


図4 若年女性でのΔ血中中性脂肪量のAUC
* $P < 0.05$ 対照群に対して有意差あり

た結果、その画分の主要構成成分は没食子酸であったと報告している。この知見から、ターミナリアベリリカのリパーゼ阻害の関与成分としてはターミナリアベリリカ中の没食子酸が考えられる。

茶カテキンや烏龍茶ポリフェノールは、水酸基に没食子酸がエステル結合したガロイル基を有している分子種(エピガロカテキンガレート等)を主要な成分とし、リパーゼ阻害活性を示すことが報告されている^{10,11)}。これらのポリフェノールは脂質の消化吸収を抑制し、便中への脂質排泄量を増加させることで食後血中中性脂肪の上昇を抑制することが示されている^{12,13)}。ターミナリアベリリカでは、没食子酸が茶カテキンや烏龍茶ポリフェノールと同様にリパーゼ阻害作用によって脂質の消化吸収を抑制し、脂質排泄を促進することで食後血中中性脂肪の上昇を抑制していることが考えられる。

本試験の被験者のうち21~24歳の成人女性(32名)に限って解析を行ったところ、食後中性脂肪の摂取2時間後、およびIAUCについて、200 mg群、および300 mg群ともに対照群に対して統計学的に有意な低下が認められた(いずれも $P < 0.05$)。このことから、ターミナリアベリリカは健康な若年女性に対して食後中性脂肪上昇抑制作用を現すことが示された。

また、本試験において、体調不良等の有害事象がみられなかったことより、本食品の摂取は安全であることが示唆された。

本試験の限界としては、中高年の被験者の参加が少なかったことがあげられる。そのため、より幅広い被験者層での臨床試験の実施が望まれる。

結 論

健康成人を対象としてターミナリアベリリカ抽出物の摂取が食後血中中性脂肪の変動に与える影響を検討するために二重盲検クロスオーバー法にて臨床試験を実施した。

その結果、対照食品摂取時に比べてターミナリアベリリカ抽出物を 200 mg、および 300 mg を含む被験食品摂取時には 2 時間後の血中中性脂肪の上昇、および IAUC が有意に抑制された。

以上の結果より、ターミナリアベリリカ抽出物を 200 mg 以上摂取することで、食後の血中中性脂肪の上昇が抑制されることが示唆された。

文 献

- 1) 厚生労働省. 国民健康・栄養調査. (平成 19 年). <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu09/01.html>
- 2) 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. 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2012.
- 3) 多田紀夫. 食後高脂血症と高レムナント血症: 脂肪負荷試験の意義. 動脈硬化 2000; 27 (12): 319-25.
- 4) 鈴木深保子, 若林英行, 吉田有人, 出内桂二, 塩谷順彦, 板倉弘重. 難消化デキストリン配合炭酸飲料の食後中性脂肪上昇抑制効果の検討. 薬理と治療 2010; 38(7): 637-43.
- 5) 海野知紀, 鈴木裕子, 野沢歩, 堤坂裕子, 角田隆己, 穎川一忠ほか. 茶カテキンによる脂肪摂取後の血中中性脂肪上昇抑制効果. 栄評治 2005; 22 (2): 207-12.
- 6) 原裕司, 森口盛雄, 楠本晶, 中井正晃, 小野佳子, 阿部圭一ほか. ポリフェノール強化ウーロン茶摂取による脂肪摂取後の血清トリグリセリド上昇抑制効果. 薬理と治療 2004; 32 (6): 335-42.
- 7) Williamson EM. Major herbs of ayurveda. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p.294-7.
- 8) 鮫島まゆ, 鏑田仁人, 池口主弥, 小野裕之, 高垣欣也, 柳田晃良. ターミナリアベリリカ抽出物によるラットの血中中性脂肪上昇抑制作用. In: 日本食品科学工学会第 54 回大会講演集. 日本食品科学工学会第 54 回大会事務局; 2007. p.92.
- 9) Makihara H, Shimada T, Machida E, Oota M, Nagamine R, Tsubata M, et al. Preventive effect of *Terminalia bellirica* on obesity and metabolic disorders in spontaneously obese type 2 diabetic model mice. J Nat Med 2012; 66: 459-67.
- 10) Ikeda I, Tsuda K, Suzuki Y, Kobayashi M, Unno T, Tomoyori H, et al. Tea catechins with a galloyl moiety suppress postprandial hypertriacylglycerolemia by delaying lymphatic transport of dietary fat in rats. J Nutr 2005; 135 (2): 155-9.
- 11) Nakai M, Fukui Y, Asami S, Toyoda (Ono) Y, Iwashita T, Shibata H, et al. Inhibitory effects of oolong tea polyphenols on pancreatic lipase in vitro. J Agric Food Chem 2005; 53 (11): 4593-8.
- 12) 卯川裕一, 畠山佳貴, 野呂明, 福原育夫, 堤坂裕子. ガレート型カテキン配合飲料の摂取による便中脂質排斥効果. 薬理と治療 2013; 41 (9): 919-27.
- 13) Hsu TF, Kusumoto A, Abe K, Hosoda K, Kiso Y, Wang MF, et al. Polyphenol enriched oolong tea increases fecal lipid excretion. Eur J Clin Nutr 2006; 60 (11): 1330-6.

受理日 (2015-07-03), 採択日 (2015-07-23)

* * *