

## 最終製品の届出『中性脂肪を抑える』【第6回届出News】

昨今の日本の食生活の欧米化に伴う脂質の過剰摂取は、肥満やメタボリックシンドロームのみならず、脂質異常症、動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病発症リスクを高めるとされており、これら疾病を予防するためには、メタボリックシンドロームの診断基準の一つである血中中性脂肪を低下させることが有効です。そこで、今回は「中性脂肪を抑える」届出の機能性評価指標や試験デザインなどについてご紹介します。

### ●機能性評価指標

中性脂肪の抑制効果を評価する上で、血液検査による「食後中性脂肪の変化」と「食後 RLP コレステロールの変化」が多くの試験で用いられていました（図1）。RLP コレステロール値はレムナントリポタンパク値を反映しており、腸管から吸収された脂質に由来するカイロミクロンが血中で分解を受け生じる中間代謝産物であるため、脂質を過剰に摂取した場合や空腹時の血中中性脂肪が高い場合は、代謝が遅くなり血中に停滞するため、食後中性脂肪に加えて RLP コレステロール値も高くなります。

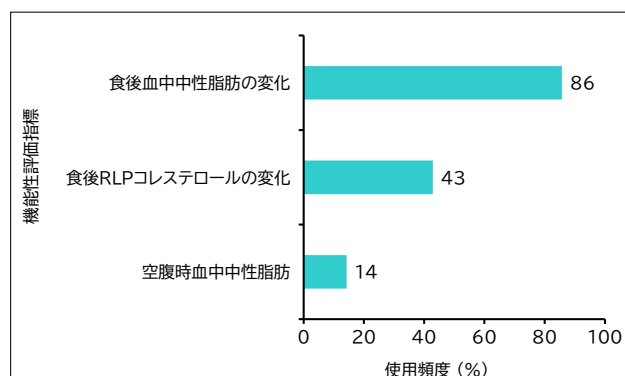


図1. 機能性評価指標の使用頻度

※ 臨床試験においてはこれら指標を複数組み合わせで使用

### ●表示する機能性

最終製品を用いた届出のうち、中性脂肪に加えて血糖値の上昇を抑制する機能性を表示した届出が8件ありました（表1）。いずれも複数の機能性関与成分を含有しており、これらの複合的な働きにより、脂肪分解酵素である膵リパーゼの働きを阻害して脂肪の吸収を抑える作用や、糖分解酵素である $\alpha$ -グルコシダーゼの働きを阻害により糖の吸収を抑える作用を示すことが報告されています<sup>2, 5)</sup>。その他にも、血圧や認知機能など消費者のニーズが高いと考えられる機能性を併せて表示している製品が見受けられました。

### ●試験デザイン ～対象者～

対象者の選定は、試験プロトコルを作成するうえで非常に重要なポイントとなります。機能性表示食品の最終製品を用いた臨床試験の実施は、原則として、「特定保健用食品の表示許可等について」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」に示された特定保健用食品の試験方法（規格基準型、疾病リスク低減表示及び条件付き特定保健用食品に係る試験方法を除く）に準拠することとされています<sup>6)</sup>。本ヘルスクレームに関しては、「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」の中で、「中長期的な血中中性脂肪関係」と「食後の血中中性脂肪の上昇関係」の臨床試験は、原則として血中中性脂肪が正常高値域者（120～149 mg/dL）およびやや高めの方（150～199 mg/dL）を対象とすると記載されています<sup>7)</sup>。実際に、最終製品を用いた臨床試験ではスクリーニングにより、対象者を「中性脂肪値がやや高めの方」に絞り込んで行った試験が多くあり



ました（表 1）。この場合、日本人において血中中性脂肪が 150 mg/dL 以上である高トリグリセライド血症の人口割合は約 20%であることから<sup>8)</sup>、適格基準を満たす参加者を集めるのに必要なスクリーニング人数が多くなる可能性や、試験開始後の空腹時中性脂肪値の大幅な変動や遵守事項違反により解析対象者の人数が試験開始時と比較して大幅に減少する可能性もあるため、試験開始時の人数や被験者の背景などを慎重に吟味する必要があります。

#### ●試験デザイン ～介入期間～

本ヘルスクレームではほとんどの製品が単回摂取のクロスオーバー試験により評価しており、被験食品摂取前と介入期間中に複数回採血を行いました。「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」では、「食後の血中中性脂肪の上昇関係」の臨床試験において、原則として負荷食とともに被験食品またはプラセボをそれぞれ 1 回摂取するクロスオーバー試験として、評価指標の測定は、摂取前、摂取後 2、3、4、6 時間など血中濃度の推移を測定できる適切な期間を設定することとされています<sup>7)</sup>。今回調査したいずれの試験もこれに則って実施されていました。

また、クロスオーバー試験の利点として、試験参加者全員が被験食品とプラセボの両方を摂取するため、必要な症例数が少なくて済むことや、被験食品の効果を個人ごとに比較できるため、効果の個人差を減らせることなどが挙げられます。

なお、「中長期的な血中中性脂肪の上昇関係」の臨床試験に関しては、原則として試験デザインは被験食品とプラセボを用いた二重盲検並行群間比較試験とし、摂取期間は 12 週間、評価指標の測定間隔は 4 週間とされています<sup>7)</sup>。今回紹介した 2 件もこれに則って評価されていました。

弊社では、対象者の選定に関する不安や悩みなどを出来る限り解消するため、過去の知見や関連する文献を網羅的に調査し、より質の高い臨床試験を目指して適切なプロトコルをご提案します。さらに、消費者庁への届出代行や消費者庁からの問い合わせへの対応など、臨床試験から受理後の関連業務までの「トータルサポート」に取り組んでおりますので、ぜひお気軽にご相談ください。引き続き、皆様に満足いただけるような情報をお伝えしていきますので、今後ともどうぞ宜しくお願い申し上げます。



表 1. 最終製品を用いて機能性『中性脂肪を抑制する』の科学的根拠を示した学术论文の試験概要一覧

| 届出 No. | 文献                                   | 関与成分   | 対象者 (選定基準)  | スクリーニング人数 (解析対象者数) | 機能性                         | 介入期間           | 機能性評価指標                         |
|--------|--------------------------------------|--|---|--------------------|-----------------------------|----------------|---------------------------------|
| A22    | 高橋ら (2013) <sup>1)</sup>             | 難消化性デキストリン (食物繊維)  | 中性脂肪値が正常からやや高めの値を示す男女 (中性脂肪値120~200 mg/dL)  | 90 (80)            | 食後中性脂肪<br>食後血糖値             | 単回*2 (クロスオーバー) | 食後血中中性脂肪の変化                     |
| A310   | 清水ら (2015) <sup>2)</sup>             | ギムネマ酸、桑の葉由来イミノシュガー (ファミンとして)、エビガロカテキンガレート、キトサン、インゲン豆由来フェオラミン | 中性脂肪値が正常からやや高めの値を示す男女 (中性脂肪値120~200 mg/dL)  | 68 (20)            | 食後中性脂肪<br>食後血糖値             | 単回*2 (クロスオーバー) | 食後血中中性脂肪の変化<br>食後RLPコレステロールの変化  |
| B7     | 草場ら (2015) <sup>3)</sup>             | 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)                                | 健常な男女   | — (34)             | 食後中性脂肪                      | 単回*2 (クロスオーバー) | 食後血中中性脂肪の変化                     |
| B44    |                                      |  |   |                    |                             |                |                                 |
| C232   |                                      |  |   |                    |                             |                |                                 |
| D121   |                                      |  |   |                    |                             |                |                                 |
| C286   | 金平ら (2016) <sup>4)</sup>             | 還元難消化性デキストリン (食物繊維)  | 中性脂肪値が正常からやや高めの値を示す男女 (中性脂肪値120~200 mg/dL)  | — (89)             | 食後中性脂肪<br>食後血糖値             | 単回*2 (クロスオーバー) | 食後血中中性脂肪の変化                     |
| E294   | 松岡ら (2019) <sup>5)</sup>             | 桑の葉イミノシュガー、キトサン、茶花サボニン                                       | 健常な男女 (中性脂肪値200 mg/dL以下)  | 166 (48)           | 食後中性脂肪<br>食後血糖値             | 単回*2 (クロスオーバー) | 食後血中中性脂肪値の変化<br>食後RLPコレステロールの変化 |
| E640   |                                      |  |   |                    |                             |                |                                 |
| E864   | 垂水ら (2019) <sup>9)</sup>             | 桑の葉イミノシュガー、キトサン、茶花サボニン、ブラックジンジャー由来ポリメトキシフラボン                 | 健常な男女 (中性脂肪値200 mg/dL以下)  | 217 (59)           | 食後中性脂肪<br>食後血糖値             | 単回*2 (クロスオーバー) | 食後血中中性脂肪値の変化<br>食後RLPコレステロールの変化 |
| F47    | 松本ら (2016) <sup>10)</sup>            | DHA, EPA   | 50歳以上70歳以下の、中性脂肪値が正常または軽度上昇を示す健常な男女   | 222 (54)           | 血中中性脂肪<br>認知機能 (判断力)<br>血圧  | 12週間           | 空腹時血中中性脂肪                       |
|        | 保科ら (2019) <sup>11)</sup>            |  | 50歳以上70歳以下の、中性脂肪値が正常または軽度上昇を示す健常な男女 (中性脂肪値150 mg/dL未満を対象にサブグループ解析)                        | 222 (37)           |                             |                |                                 |
| F122   | 名嶋ら (2020) <sup>12)</sup>            | ノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチン                                    | 20歳以上65歳以下の、BMIが23 kg/m <sup>2</sup> 以上30 kg/m <sup>2</sup> 未満の健常な男女 (中性脂肪値120~199 mg/dL) | 65 (43)            | 血中中性脂肪                      | 12週間           | 空腹時血中中性脂肪                       |
| F232   | Inoike N et al (2019) <sup>13)</sup> | サイリウム種皮由来の食物繊維   | 20歳以上65歳以下の健常な男女 (中性脂肪値が150 mg/dLより高い)  | 368 (76)           | 食後中性脂肪<br>食後血糖値<br>血圧<br>便通 | 単回*2 (クロスオーバー) | 食後血中中性脂肪値の変化<br>食後RLPコレステロールの変化 |
| F240   |                                      |  |   |                    |                             |                |                                 |

【参考文献】

- 高橋ら, 難消化性デキストリン配合炭酸飲料の食後血中中性脂肪上昇抑制効果の検証 – プラセボ対照二重盲検ランダム化クロスオーバー試験 –. 薬理と治療 2013; 41 (11): 1061-1068.
- 清水ら, 複合サプリメント (ギムネマ酸、キトサン、緑茶エキス、桑の葉エキス、インゲン豆エキス含有) 摂取による食後血中中性脂肪値上昇抑制効果検証試験 – 無作為化二重盲検ク

スオーバー試験 –. 薬理と治療 2015; 43 (9): 1329-1338.

- 草場ら, 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象クロスオーバー試験 –. 薬理と治療 2016; 44 (11): 1628-1638.



- 4) 金平ら, 還元難消化性デキストリン配合清涼飲料水の食後中性脂肪値上昇抑制効果確認試験—プラセボ対照ランダム化二重盲検クロスオーバー法—. 薬理と治療 2016; 44 (11): 1629-1638.
- 5) 松岡ら, 茶花エキス、桑の葉エキスおよびキトサン含有食品摂取による食後血糖値および食後血中中性脂肪値上昇抑制効果検証試験—無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験—. 2019; 47 (1): 77-86.
- 6) 消費者庁. 機能性表示食品の届出等に関するガイドライン (平成27年3月30日付け消食表第141号). 改正令和2年4月1日 (消食表第123号). 2019. p. 30.
- 7) 消費者庁. 「特定保健用食品の表示許可等について」(令和2年4月1日付け消食表第109号): 別添2「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項」. 2019. p. 19-20.
- 8) 国立循環器病センター 循環器病情報サービス. 高脂血症—動脈硬化への道.  
<http://www.ncvc.go.jp/cvdingfo/pamphlet/obesity/pamph37.html>. 2020年9月18日閲覧.
- 9) 垂水ら, 茶花エキス, 桑の葉エキス, キトサンおよびブラックジンジャーエキス含有食品摂取による食後血糖値および食後血中中性脂肪値上昇抑制効果検証試験—無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験—. 薬理と治療 2019; 47 (10): 1619-1630.
- 10) 松本ら, 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—. 薬理と治療 2016; 44 (2): 235-246.
- 11) 保科ら, 中高年齢の健常者の脂質代謝に及ぼすDHAおよびEPAを含む精製魚油摂取の影響—血中トリグリセリド値を用いた層別解析—. 薬理と治療 2019; 47 (7): 1115-1122.
- 12) 名嶋ら, 沖縄県産シークワサー果汁飲料の摂取による中性脂肪の低減効果の検討: 無作為化二重盲検並行群間比較試験. 診療と新薬 2020; 57 (3): 247-255.
- 13) Inoike N, et al. Effect of Psyllium Husk on the Suppression of Postprandial Elevation of Serum Triglyceride Level in Human—A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Crossover Study—. Jpn. Pharmacol. Ther. 2019; 47 (9): 1537-1543.