

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

Safety of Excess Administration of CBEX-Dr-containing Drink on Healthy People

青柳 さやか¹⁾ 杉野 友啓²⁾
梶本 佳孝³⁾ 西谷 真人⁴⁾

ABSTRACT

Objectives CBEX-Dr is a chicken breast extract containing imidazole dipeptides by Nippon Meat Packers, Inc. We investigated the safety of excess administration of CBEX-Dr-containing drink in a parallel, randomized, double-blind and placebo-controlled study.

Methods Forty-eight healthy subjects (24 females, 24 males, age 43.9 ± 9.4 years old) were randomized in two groups so that there were no statistical differences in age, gender or body mass index (BMI). The subjects took CBEX-Dr (imidazole dipeptides 1200 mg)-containing drink or placebo once a day for 4 weeks.

Results No adverse events which attributed to CBEX-Dr-containing drink were observed in results of blood examination, urinalysis, physical examination or careful evaluation by doctor.

Conclusions Our present observations demonstrated the safety of excess administration of CBEX-Dr-containing drink in healthy subjects. (Jpn Pharmacol Ther 2008 ; 36 : 225-35)

KEY WORDS CBEX-Dr, Imidazole dipeptide, Excess administration, Safety

はじめに

厚生労働省が平成 14 年度に実施した労働者健康状況調査によると、「普段の仕事で疲れる」とする労働者は 72.2% にのぼり、日本が「疲労大国」であることが数字によってあらためて確認された¹⁾。しか

し、疲労がこれだけ蔓延している最悪の状況であるにもかかわらず、実際に疲労に対する効果を実証した食品・医薬品はほとんど存在しないのが実状である。

産官学連携「疲労定量化および抗疲労食薬開発プロジェクト」において、第 I 期では、疲労負荷試験

¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科 COE 生体情報解析学 ²⁾日本予防医薬株式会社 ³⁾株式会社総合医科学研究所 ⁴⁾総医研クリニック

Sayaka Aoyagi : Department of Biomarker and Molecular Biophysics, Osaka City University Graduate School of Medicine ; Tomohiro Sugino : Japan Preventive Medicine Inc. ; Yoshitaka Kajimoto : Soiken Inc. ; Masahito Nishitani : Soiken Clinic

による疲労定量化法を用いて抗疲労効果が期待される成分について科学的根拠に基づいた効果検証を行ったところ、複数の素材で抗疲労効果が見いだされた^{2~4)}。第Ⅱ期では特定保健用食品(トクホ)申請に向けた最終製品での効果検証試験を実施している。

chicken breast extract (CBEX) は、イミダゾールジペプチドをトリ胸肉より抽出し、濾過、濃縮、限外濾過、逆浸透濾過を経て得られたものである。トリ胸肉にはイミダゾールジペプチドであるカルノシン、アンセリンが豊富に含有されており、ヒトや動物の骨格筋や脳などに高濃度に存在する^{5,6)}。運動時には組織が酸化傷害を受け、疲労の一因となることが知られているが、イミダゾールジペプチドはそのイミダゾール基による抗酸化作用により、酸化傷害を抑制すると考えられている⁷⁾。また、イミダゾールジペプチドは生体内での緩衝能が高く、pH 低下がもたらす筋活動の低下、筋疲労を低減させる可能性が報告されている⁸⁾。さらに、このイミダゾールジペプチドを含有した CBEX を用いた臨床試験では、CBEX を 1 ヶ月間摂取し続けることによりエルゴメーター運動でのパフォーマンスが向上することが報告されており⁹⁾、CBEX 摂取により疲労感の低下およびパフォーマンスの向上が得られることが期待されている。

そこで本研究では、日本ハム(株)中央研究所が開発した CBEX の一種である CBEX-Dr を配合した飲料を、1 日 180 mL (イミダゾールジペプチド 1200 mg)、4 週間過剰摂取させたときの安全性について検討するため、健常者を対象としたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。

I 対象と方法

1 対象

被験者は、(株)総合医科学研究所に登録しているボランティアのなかから、本試験の被験者となることを自発的に志願した 20 歳以上 65 歳未満の健常成人男女(男性 24 名、女性 24 名、合計 48 名)とした。ただし、試験責任医師が試験参加に影響ありと判断する医薬品食品を使用中の者、現在治療中の重篤な疾患がある者、最近 1 ヶ月以内に献血を行った

表 1 試験食の栄養成分(180 mL あたり)

		CBEX-Dr 配合飲料	プラセボ飲料
熱量	kcal	131	110
たんぱく質	g	6.7	0.0
脂質	g	<0.1	<0.1
炭水化物	g	26.8	27.4
灰分	g	2.7	0.7
ナトリウム	mg	80.6	77.6
イミダゾールジペプチド	mg	1200	0

者、妊娠中・授乳中の者、食物アレルギーの既往歴のある者、予備検査結果に異常値を認めたなどの理由から試験責任医師により参加が不適当と判断された者は除外した。この 48 名を試験に直接参加しない割付け責任者(甘利裕邦・スタッコム(株))が、ランダムに 2 群に割り付け、キーの管理を行った。このとき、割付け責任者は、年齢、性別、body mass index (BMI) において 2 群間に有意な差がないことを確認したうえでその割付け結果を採用した。

なお、本試験は、ヘルシンキ宣言の主旨に従い、被験者に対しては研究内容、方法などについて医師より十分な説明を行い、文書による同意を得て実施した。

2 試験食

試験飲料は田村薬品工業(株)にて作製され、CBEX-Dr (180 mL あたりイミダゾールジペプチドとして 1200 mg) を配合した飲料(以下、被験食)、および CBEX-Dr を配合していない飲料(以下、プラセボ)を用いた。プラセボは、脂質、炭水化物、ナトリウムの含量において、被験食と差がないように作製された。表 1 に各試験食の栄養成分を示した。なお、風味、香りなどの官能面や性状においては、試験食間で区別がつかないように作製された。

3 試験デザインおよび摂取方法

試験は、二重盲検法を採用し、プラセボ対照の並行群間比較試験とした。試験デザインを図 1 に示した。試験期間は、摂取期間 4 週間、後観察期間 2 週間の合計 6 週間を設定し、被験者には、4 週間毎日 180 mL ずつ、被験食またはプラセボを摂取させた。なお、被験者には試験食を摂取することを除いて、それまでの食生活、喫煙量および運動などの日常生

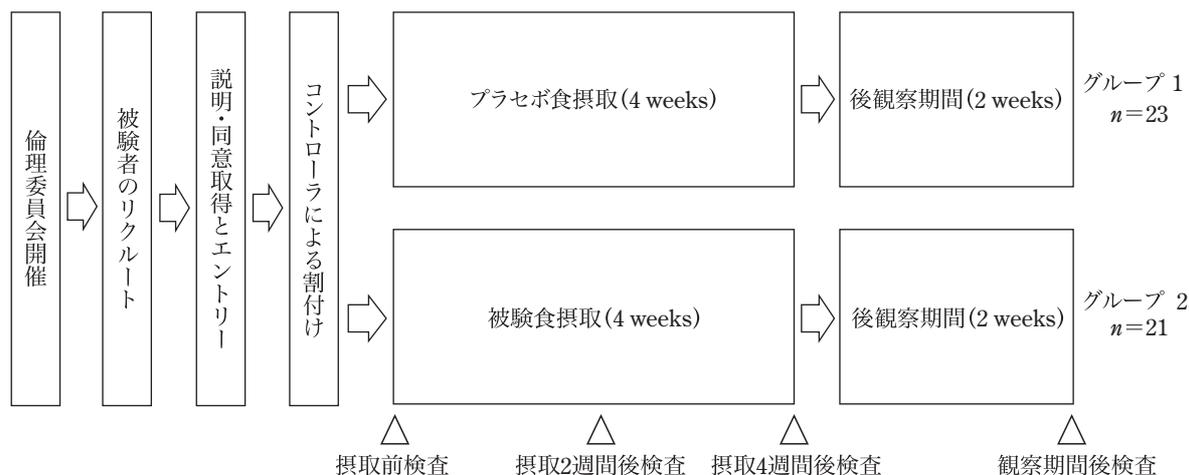


図 1 試験スケジュール

活を変えることのないように指示した。

4 夕食弁当の配布

試験期間中における検査来院前日の夕食は、食事をコントロールするため同一の弁当(タイヘイ株)を配布し摂取させた。

5 検査方法

血液検査, 尿検査, 理学的検査, 診察・問診は, すべて総医研クリニックで全被験者いつせいに実施した。検査日においては, 被験者は前日の午後9時から当日朝は絶食とし, 空腹状態で来院させた。なお, すべての検査を医師の管理のもとに実施した。

1) 血液検査

摂取開始日, 摂取2週間後, 摂取4週間後および観察期間後に採血を行い, 血液検査を実施した。検査項目は, 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球血色素量 (MCH), 平均赤血球血色素濃度 (MCHC), 白血球分画 (好中球, 好酸球, 好塩基球, 単球, リンパ球), 総蛋白, アルブミン, アルブミン/グロブリン比 (A/G 比), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), 乳酸脱水素酵素 (LDH), アルカリフォスファターゼ (ALP), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP), クレアチニン, 尿酸, 尿素窒素, 血糖, ヘモグロビン A_{1c}, トリグリセリド, 総コレステロール, 高比重リポ蛋白 (HDL コレステロール), 低比重リポ蛋白 (LDL コレステロール), ナトリウム, カリウム, クロール, マグネ

表 2 被験者背景

群	プラセボ群 (n=23)	被験食群 (n=21)
性別	男性 12 名 女性 11 名	男性 11 名 女性 10 名
年齢 (years)	44.0±9.5	44.9±9.8
身長 (cm)	165.1±7.7	166.2±9.2
体重 (kg)	60.8±10.8	61.6±10.8
BMI (kg/m ²)	22.2±3.1	22.2±2.3

平均値±標準偏差

シウム, カルシウム, 総ビリルビン, 蛋白質構成アミノ酸 (アスパラギン酸, スレオニン, セリン, アスパラギン, グルタミン酸, グルタミン, プロリン, グリシン, アラニン, バリン, シスチン, メチオニン, イソロイシン, ロイシン, チロシン, フェニルアラニン, ヒスチジン, トリプトファン, リジン, アルギニン), 総アミノ酸 (蛋白質構成アミノ酸), 分枝鎖アミノ酸 (BCAA), 芳香族アミノ酸 (ARAA), タウリン, ホスフォエタノールアミン, ウレア, ヒドロキシプロリン, サルコシン, α -アミノアジピン酸, シトルリン, α -アミノ酪酸, シスタチオニン, ヒドロキシ酪酸, β -アラニン, β -アミノイソ酪酸, γ -アミノ酪酸, モノエタノールアミン, ホモシスチン, 3-メチルヒスチジン, 1-メチルヒスチジン, カルノシン, アンセリン, ヒドロキシリジン, オルニチンとした。血液検査の測定はそれぞれ所定の方法により, (株)エスアールエルにおいて実施した。

2) 尿検査

摂取開始日および摂取4週間後の尿を採取し, 尿

表 3 血液検査値の推移

	基準値		摂取前	摂取 2 週間後	摂取 4 週間後	観察期間後
白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$)	M 3.9~9.8	プラセボ群 (n=23)	5.1±1.3	4.4±1.0 ^{##}	5.2±1.2	5.2±1.4
	F 3.5~9.1	被験食群 (n=21)	5.2±0.8	4.4±0.7 ^{##}	5.4±1.2	4.8±0.9
赤血球数 ($10^4/\mu\text{L}$)	M 427~570	プラセボ群 (n=23)	465±54	462±47	467±61	473±54
	F 376~500	被験食群 (n=21)	469±41	464±41	469±40	476±48
ヘモグロビン (g/dL)	M 13.5~17.6	プラセボ群 (n=23)	14.3±1.8	14.2±1.6	14.3±2.0	14.6±1.8
	F 11.3~15.2	被験食群 (n=21)	14.5±1.3	14.2±1.2	14.4±1.2	14.7±1.5
ヘマトクリット (%)	M 39.8~51.8	プラセボ群 (n=23)	42.2±4.8	42.2±4.2	42.2±5.3	43.0±5.0
	F 33.4~44.9	被験食群 (n=21)	42.8±3.6	42.7±3.3	42.9±3.4	43.7±4.4
血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$)	M 13.1~36.2	プラセボ群 (n=23)	21.8±4.7	21.7±4.7	22.1±4.5	21.9±4.5
	F 13.0~36.9	被験食群 (n=21)	23.8±4.5	23.8±4.3	24.3±4.4	24.4±4.7
MCV (fL)	M 82.7~101.6	プラセボ群 (n=23)	91±4	92±4 ^{##}	90±4 ^{##}	91±4
	F 79.0~100.0	被験食群 (n=21)	91±5	92±5 ^{##}	92±5	92±5
MCH (pg)	M 28.0~34.6	プラセボ群 (n=23)	30.9±2.0	30.7±1.9	30.6±1.9	30.9±1.9
	F 26.3~34.3	被験食群 (n=21)	31.0±1.7	30.8±1.7	30.7±1.7	30.9±1.7
MCHC (%)	M 31.6~36.6	プラセボ群 (n=23)	34.0±1.1	33.6±1.0 [#]	33.8±1.0	34.0±1.0
	F 30.7~36.6	被験食群 (n=21)	33.9±0.7	33.3±0.6 ^{##}	33.5±0.7 [#]	33.6±0.6
好中球 (%)	32~79	プラセボ群 (n=23)	59.2±7.2	61.7±8.6	56.0±7.9	54.5±8.2
		被験食群 (n=21)	56.9±5.4	58.1±8.4	51.8±9.4	48.0±6.9
好酸球 (%)	0~6	プラセボ群 (n=23)	3.1±2.4	3.9±3.7	3.1±2.7	3.3±2.6
		被験食群 (n=21)	3.0±1.3	3.6±1.6	2.9±1.4	3.0±1.3
好塩基球 (%)	0~2	プラセボ群 (n=23)	0.6±0.4	0.6±0.3	0.4±0.3	0.6±0.5
		被験食群 (n=21)	0.7±0.4	0.7±0.4	0.6±0.4	0.8±0.4
単球 (%)	0~8	プラセボ群 (n=23)	5.0±1.4	5.5±2.1	5.6±1.5	6.7±1.9 ^{##}
		被験食群 (n=21)	4.9±1.2	5.7±1.9	5.8±1.5	6.4±1.9 [#]
リンパ球 (%)	18~59	プラセボ群 (n=23)	32.3±6.2	28.3±7.0 [#]	34.9±7.7	34.8±7.3
		被験食群 (n=21)	34.5±4.7	31.9±7.9	38.9±8.9	41.8±6.6
総蛋白 (g/dL)	6.7~8.3	プラセボ群 (n=23)	7.0±0.3	6.9±0.3	6.9±0.3	7.1±0.4
		被験食群 (n=21)	7.1±0.4	6.9±0.4	6.9±0.4 [#]	7.1±0.4
アルブミン (g/dL)	3.9~4.9	プラセボ群 (n=23)	4.4±0.2	4.3±0.2 [#]	4.3±0.2	4.4±0.2
		被験食群 (n=21)	4.4±0.2	4.4±0.2	4.3±0.2 ^{##}	4.4±0.3
A/G 比	1.2~2.0	プラセボ群 (n=23)	1.72±0.16	1.70±0.20	1.67±0.19	1.68±0.18
		被験食群 (n=21)	1.73±0.23	1.73±0.27	1.70±0.25	1.68±0.24
AST (IU/L)	10~40	プラセボ群 (n=23)	20±5	20±5	21±5	20±4
		被験食群 (n=21)	18±5	20±7	18±4	18±5
ALT (IU/L)	5~40	プラセボ群 (n=23)	19±7	19±7	19±6	19±8
		被験食群 (n=21)	20±12	23±16	19±10	19±10
LDH (IU/L)	115~245	プラセボ群 (n=23)	170±28	171±27	179±29	169±24
		被験食群 (n=21)	161±21	167±20 [#]	164±22	159±20
ALP (IU/L)	115~359	プラセボ群 (n=23)	193±45	195±51	195±56 [#]	195±52
		被験食群 (n=21)	197±39	200±42	191±36	202±45
γ -GTP (IU/L)	M 70 以下 F 30 以下	プラセボ群 (n=23)	24±16	25±17	28±21	27±19
		被験食群 (n=21)	24±12	26±15	24±12	24±12
クレアチニン (mg/dL)	M 0.61~1.04 F 0.47~0.79	プラセボ群 (n=23)	0.76±0.13	0.75±0.14	0.73±0.12	0.71±0.12
		被験食群 (n=21)	0.73±0.12	0.74±0.13	0.72±0.12	0.70±0.13
尿酸 (mg/dL)	M 3.7~7.0 F 2.5~7.0	プラセボ群 (n=23)	5.2±1.2	5.0±1.2	5.0±1.2	5.1±1.2
		被験食群 (n=21)	5.2±1.6	5.6±1.6	5.5±1.4	5.2±1.5
尿素窒素 (mg/dL)	8.0~22.0	プラセボ群 (n=23)	12.2±3.1	12.0±3.1	11.9±3.1	11.8±2.9
		被験食群 (n=21)	12.9±2.5	11.2±2.3 ^{##}	12.2±2.6	12.2±2.4

表 3 (つづき)

	基準値		摂取前	摂取 2 週間後	摂取 4 週間後	観察期間後
血糖 (mg/dL)	70~109	プラセボ群 (n=23)	86±6	85±8	84±6	85±9
		被験食群 (n=21)	87±7	87±8	86±7	89±10
ヘモグロビン A _{1c} (%)	4.3~5.8	プラセボ群 (n=23)	4.9±0.3	4.9±0.3	5.0±0.3	4.9±0.3
		被験食群 (n=21)	5.0±0.3	5.0±0.3	5.0±0.3	5.0±0.3
トリグリセリド (mg/dL)	50~149	プラセボ群 (n=23)	86±82	77±37	88±59	76±46
		被験食群 (n=21)	92±56	112±102	84±54	95±55
総コレステロール (mg/dL)	150~219	プラセボ群 (n=23)	195±19	197±20	197±24	202±21
		被験食群 (n=21)	209±29	213±32	212±32	218±33
HDLコレステロール (mg/dL)	M 40~86	プラセボ群 (n=23)	67±13	68±12	66±12	71±13
	F 40~96	被験食群 (n=21)	64±14	63±15	63±15	65±17
LDLコレステロール (mg/dL)	70~139	プラセボ群 (n=23)	111±21	114±23	113±25	116±22
		被験食群 (n=21)	128±23	128±25	129±27	136±29
ナトリウム (mEq/L)	136~147	プラセボ群 (n=23)	143±2	143±2	143±2	142±2
		被験食群 (n=21)	143±2	143±2	142±2	142±2
カリウム (mEq/L)	3.6~5.0	プラセボ群 (n=23)	4.1±0.3	4.0±0.3	4.0±0.2	4.3±0.3
		被験食群 (n=21)	4.2±0.3	4.1±0.3	4.1±0.3	4.5±0.4
クロール (mEq/L)	98~109	プラセボ群 (n=23)	104±2	103±1 [#]	104±2	103±2
		被験食群 (n=21)	104±1	103±2	103±2	103±2
マグネシウム (mg/dL)	1.8~2.6	プラセボ群 (n=23)	2.4±0.2	2.4±0.2	2.4±0.1 [#]	2.3±0.1
		被験食群 (n=21)	2.4±0.2	2.4±0.2	2.3±0.2	2.3±0.1
カルシウム (mg/dL)	8.7~10.1	プラセボ群 (n=23)	9.1±0.3	9.0±0.3	9.1±0.3	9.2±0.4
		被験食群 (n=21)	9.1±0.3	9.1±0.2	9.1±0.3	9.2±0.4
総ビリルビン (mg/dL)	0.3~1.2	プラセボ群 (n=23)	0.7±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3	0.7±0.3
		被験食群 (n=21)	0.9±0.5	0.8±0.4	0.9±0.6	0.8±0.6
アスパラギン酸 (nmol/mL)	2.4 以下	プラセボ群 (n=23)	2.0±0.1	2.3±0.4	2.1±0.3	2.1±0.3
		被験食群 (n=21)	2.1±0.3	2.3±0.6	2.1±0.3	2.1±0.3
スレオニン (nmol/mL)	66.5~188.9	プラセボ群 (n=23)	118.5±20.7	132.7±20.3	127.0±21.8	124.9±23.0
		被験食群 (n=21)	112.6±22.5	118.1±20.6	116.4±19.6	123.9±22.9
セリン (nmol/mL)	72.4~164.5	プラセボ群 (n=23)	119.7±22.9	121.9±19.4	120.1±20.9	119.0±19.3
		被験食群 (n=21)	112.1±16.1	114.0±14.6	116.2±19.4	116.5±14.9
アスパラギン (nmol/mL)	44.7~96.8	プラセボ群 (n=23)	47.1±6.6	49.2±5.8	47.9±5.2	47.9±7.7
		被験食群 (n=21)	45.1±5.5	47.2±5.9	47.1±6.0	46.2±5.8
グルタミン酸 (nmol/mL)	12.6~62.5	プラセボ群 (n=23)	33.0±13.7	36.4±13.4	35.3±14.0	32.3±10.5
		被験食群 (n=21)	32.4±17.0	37.0±15.2	33.2±12.0	33.9±14.3
グルタミン (nmol/mL)	422.1~703.8	プラセボ群 (n=23)	604.9±66.8	580.9±63.6	576.2±59.1	608.1±71.1
		被験食群 (n=21)	583.2±61.7	569.1±47.9	555.5±47.2	600.5±55.3
プロリン (nmol/mL)	77.8~272.7	プラセボ群 (n=23)	140.4±41.0	154.0±39.5 ^{##}	156.4±55.2 [#]	150.6±45.2 [#]
		被験食群 (n=21)	141.8±50.6	157.3±72.1	151.8±70.8	155.1±63.7
グリシン (nmol/mL)	151.0~351.0	プラセボ群 (n=23)	253.6±79.7	261.1±91.9	255.2±90.7	253.1±87.3
		被験食群 (n=21)	226.9±64.1	230.1±60.8	228.6±63.9	230.0±47.1
アラニン (nmol/mL)	208.7~522.7	プラセボ群 (n=23)	311.7±71.3	356.3±89.0 [#]	340.3±73.1 [#]	350.9±99.6 [#]
		被験食群 (n=21)	335.7±75.6	373.3±102.3	346.7±81.7	357.2±76.0
バリン (nmol/mL)	147.8~307.0	プラセボ群 (n=23)	208.0±32.5	223.4±37.3	226.8±40.8 ^{##}	215.0±34.2
		被験食群 (n=21)	214.5±38.3	228.4±38.1	223.5±35.1	220.2±32.3
シスチン (nmol/mL)	29.4~48.7	プラセボ群 (n=23)	45.8±6.8	49.1±4.8 ^{##}	47.6±6.5	44.3±5.9
		被験食群 (n=21)	46.7±7.5	47.9±6.2	47.3±7.1	45.7±6.1
メチオニン (nmol/mL)	18.9~40.5	プラセボ群 (n=23)	23.5±3.0	25.8±2.7 ^{##}	25.3±2.7 [#]	24.8±4.6
		被験食群 (n=21)	22.9±3.9	25.6±4.2 [#]	24.9±4.5	24.0±3.9

表 3 (つづき)

	基準値		摂取前	摂取 2 週間後	摂取 4 週間後	観察期間後
イソロイシン (nmol/mL)	43.0~112.8	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	52.0±8.8 52.8±11.5	61.9±12.0 ^{##} 62.3±14.6 ^{##}	58.5±10.5 ^{##} 57.3±13.9	56.1±10.5 57.9±12.9 [#]
ロイシン (nmol/mL)	76.6~171.3	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	107.5±16.9 111.5±21.9	118.3±19.0 [#] 120.9±25.3	116.7±20.0 117.0±24.2	114.6±20.2 117.7±22.0 [#]
チロシン (nmol/mL)	40.4~90.3	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	58.4±9.1 55.9±9.8	58.6±8.4 58.4±11.0	58.6±8.4 55.6±10.3	57.3±8.8 56.6±7.7
フェニルアラニン (nmol/mL)	42.6~75.7	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	54.9±7.4 53.9±7.6	54.9±7.2 54.7±9.3	54.4±6.6 53.5±8.4	54.6±6.1 53.3±7.9
ヒスチジン (nmol/mL)	59.0~92.0	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	81.7±10.2 79.9±8.4	80.6±8.5 78.1±7.1	81.5±7.9 79.4±7.9	83.0±11.6 80.5±7.4
トリプトファン (nmol/mL)	37.0~74.9	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	60.3±10.6 58.7±10.9	52.3±7.7 ^{##} 50.9±9.6 ^{##}	49.4±7.9 ^{##} 48.8±11.7 ^{##}	48.6±7.3 ^{##} 48.9±10.3 ^{##}
リジン (nmol/mL)	108.7~242.2	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	180.2±28.0 189.1±37.1	185.7±30.9 189.8±37.1	183.1±28.3 188.2±26.5	179.1±29.9 192.0±40.5
アルギニン (nmol/mL)	53.6~133.6	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	73.3±14.8 73.1±15.2	74.6±18.4 70.5±15.2	67.3±13.8 67.9±12.0	66.4±15.3 66.0±13.8
総アミノ酸 (nmol/mL)		プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	2576.5±221.9 2550.9±280.9	2680.1±235.6 2636.1±301.2	2629.8±223.0 2561.1±277.1	2632.8±307.5 2628.4±246.9
BCAA (nmol/mL)	265.8~579.1	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	367.5±55.5 378.8±70.2	403.6±64.3 [#] 411.6±74.0 [#]	402.1±68.8 ^{##} 397.7±71.5	385.8±63.1 395.8±64.6
ARAA (nmol/mL)		プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	113.4±15.1 109.8±16.8	113.5±14.6 113.2±18.9	113.0±13.6 109.1±17.9	111.9±14.3 109.9±14.9
タウリン (nmol/mL)	39.5~93.2	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	58.4±7.4 58.7±9.9	76.2±9.8 ^{##} 80.1±14.2 ^{##}	67.6±10.8 ^{##} 69.6±11.3 ^{##}	62.2±8.5 63.7±8.5
ホスフォエタ ノールアミン (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
ウレア (nmol/mL)	2608.2~6594.1	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	4742.0±1192.2 5004.0±989.9	4980.6±1232.3 4652.7±962.4	5001.9±1170.1 5013.3±1066.1	4248.9±1022.2 4346.4±825.2 [#]
ヒドロキシプロリン (nmol/mL)	21.6 以下	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	18.1±0.6 ND	18.5±2.0 ND	18.1±0.4 18.2±0.7	18.0±0.2 ND
サルコシン (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
α -アミノアジピン酸 (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
シトルリン (nmol/mL)	17.1~42.6	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	31.7±5.4 29.9±5.1	32.7±5.3 31.6±4.7	32.9±4.1 31.1±5.0	30.9±5.4 29.6±4.4
α -アミノ酪酸 (nmol/mL)	7.9~26.6	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	19.1±3.2 18.1±5.2	15.5±4.1 ^{##} 14.9±4.0 ^{##}	16.0±4.0 ^{##} 16.7±4.2	16.8±4.8 7.2±6.2
シスタチオニン (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
ヒドロキシ酪酸 (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
β -アラニン (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
β -アミノイソ酪酸 (nmol/mL)	TR	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	4.0±0.1 4.1±0.2	4.3±1.1 4.3±0.7	4.1±0.3 4.3±0.6	4.1±0.2 4.1±0.3
γ -アミノ酪酸 (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND

表 3 (つづき)

	基準値		摂取前	摂取 2 週間後	摂取 4 週間後	観察期間後
モノエタノールアミン (nmol/mL)	10.4 以下	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	6.1±0.2 ND	6.3±0.4 6.3±0.6	6.1±0.3 6.1±0.4	6.0±0.2 ND
ホモシスチン (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
3-メチルヒスチジン (nmol/mL)	5.0 以下	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	4.1±0.3 4.1±0.1	4.0±0.1 4.0±0.1	4.0±0.1 4.1±0.4	4.0±0.2 ND
1-メチルヒスチジン (nmol/mL)	18.5 以下	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	4.6±1.0 4.6±1.1	5.7±4.7 12.3±6.8	4.8±1.8 11.9±7.5	4.9±2.2 6.3±4.4
カルノシン (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
アンセリン (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
ヒドロキシリジン (nmol/mL)	ND	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND
オルニチン (nmol/mL)	31.3~104.7	プラセボ群 (n=23) 被験食群 (n=21)	67.3±14.8 61.9±15.7	76.0±12.8 71.1±15.8	80.6±10.7 ^{##} 74.4±15.0 ^{##}	74.7±15.0 75.2±15.3 ^{##}

平均値±標準偏差 ND=Not detected TR=Trace
 プラセボ群との比較: ***p*<0.01, **p*<0.05
 摂取前値との比較: ^{##}*p*<0.01, [#]*p*<0.05

検査を実施した。検査項目は、定量的試験は、尿比重、尿 pH、定性的試験は、尿蛋白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿潜血とした。尿検査の測定はそれぞれ所定の方法により、(株)エスアールエルにおいて実施した。

3) 理学的検査

摂取開始日、摂取 2 週間後、摂取 4 週間後および観察期間後に脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧、体重の測定を行った。身長は予備検査時のみ測定を行った。

4) 有害事象・診察所見

摂取開始日、摂取 2 週間後、摂取 4 週間後および観察期間後に、診察・問診を行い、自覚症状および他覚所見の発現状況を把握した。その際の問診の仕方には十分注意し客観的な評価を行った。実施期間中に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の意図しない徴候、症状または病気を、試験責任医師が有害事象と判断した。有害事象のうち、試験食との因果関係が否定できないものを副作用とみなすこととした。

5) 食事内容・運動量の調査

試験食摂取期間中および観察期間中は毎日、体調、飲酒量を被験者各自に日誌形式で記録させた。各検

査日前 3 日間は、食事内容および運動量(万歩計による歩数)を被験者各自に記録させた。

6) 統計処理

すべての測定値は、平均値±標準偏差で示した。有意差検定は統計解析ソフト SPSS version 11.5 (エス・ピー・エス・エス(株))を使用し、試験食群間比較については、計量値データは対応のない *t* 検定、計数値データは Mann-Whitney の *U* 検定を実施した。有意水準は両側検定で 5% 未満とした(有意差検定 **p*<0.05, ***p*<0.01)。また経時変化については、計量値データは Bonferroni 法による多重比較検定または対応のある *t* 検定、計数値データは Wilcoxon の順位和検定を実施した。有意水準は両側検定で 5% 未満とした(有意差検定 [#]*p*<0.05, ^{##}*p*<0.01)。

II 結 果

個人的理由で最後まで試験に参加しなかった者 4 名を除外したため、最終的に検討の対象となった被験者数は 44 名であった。44 名の内訳を表 2 に示した。年齢、性別、BMI において、各群間で有意差は認められなかった。

表 4-1 定量的尿検査値の推移

基準値			摂取前	摂取 4 週間後
尿比重	1.002~1.030	プラセボ群 (n=23)	1.015±0.008	1.016±0.008
		被験食群 (n=21)	1.019±0.008	1.021±0.008
尿 pH	5.0~8.0	プラセボ群 (n=23)	6.2±0.7	6.1±0.8
		被験食群 (n=21)	6.0±0.8	6.0±0.5

平均値±標準偏差
 プラセボ群との比較：**p*<0.05

表 4-2 定性的尿検査値の推移

		摂取前						摂取 4 週間後					
		+++	++	+	±	-	+++	++	+	±	-		
蛋白	プラセボ群 (n=23)	—	—	0	0	2	21	—	—	0	0	0	23
	被験食群 (n=21)	—	—	0	0	1	20	—	—	0	0	0	21
糖	プラセボ群 (n=23)	0	0	0	0	0	23	0	0	0	0	0	23
	被験食群 (n=21)	0	0	0	0	0	21	0	0	0	0	0	21
ウロビリノーゲン	プラセボ群 (n=23)	—	—	0	0	23	—	—	—	0	0	23	—
	被験食群 (n=21)	—	—	0	1	20	—	—	—	0	1	20	—
潜血	プラセボ群 (n=23)	—	0	0	1	0	22	—	0	0	0	0	23
	被験食群 (n=21)	—	0	1	0	0	20	—	0	0	0	1	20

表中の数値は人数を示す。

蛋白, 糖, 潜血：—, 陰性；±, 微弱陽性；+, 軽度陽性；++, 中等度陽性；+++, 重度陽性；++++, 高重度陽性
 ウロビリノーゲン：±, 正常；+, 微弱陽性；++, 軽度陽性

1 血液検査

血液検査データの変動を表 3 に示した。摂取期間内の血液検査値において、血漿中アミノ酸濃度と 1-メチルヒスチジンが、被験食群でプラセボ群に対し、摂取 2 週間後、摂取 4 週間後に高値を示した。また、摂取 2 週間後において被験食群のスレオニン値がプラセボ群に比して低値 (*p*<0.05) を示したが、それ以外の血液検査値に両群間で有意差は認めなかった。また、被験食群あるいはプラセボ群の摂取期間内に、白血球数, MCV, MCHC, リンパ球, 総蛋白, アルブミン, LDH, ALP, 尿素窒素, 血糖, クロール, マグネシウムで摂取開始日に対して統計学的に有意な変動がみられた。

2 尿検査

尿の定量的・定性的データの変動を表 4 に示した。尿定量的試験において、被験食群はプラセボ群に対して、摂取 4 週間後において尿比重が高値 (*p*<0.05) であった。尿定性試験において、被験食群とプラセボ群間に有意差はみられなかった。

3 理学的検査

理学的所見の変動を表 5 に示した。被験食群はプラセボ群に対して、摂取 4 週間後において脈拍の上昇 (*p*<0.05) がみられたが、脈拍, 収縮期血圧, 拡張期血圧および体重については変化がみられなかった。

4 食事内容・運動量の調査

試験食摂取期間中および観察期間中における各検査日前 3 日間の食事内容と運動量について調査し、食事内容については栄養解析 (エネルギー, たんぱく質, 脂質, 炭水化物, コレステロール, および食物繊維総量) を行った。それらの変動を表 6 に示した。被験食群はプラセボ群に対して、摂取 4 週間後検査日前 3 日間の摂取エネルギー量および炭水化物が少なかった (*p*<0.05)。

5 有害事象・診察所見

有害事象所見を表 7 に示した。有害事象の発生日数は 15 名 (被験者群 7 名, プラセボ群 8 名), 件数は 20 件 (被験者群 8 件, プラセボ群 12 件) であ

表 5 理学的検査値の推移

		摂取前	摂取 2 週間後	摂取 4 週間後	観察期間後
脈拍 (bpm)	プラセボ群 (n=23)	63±6	66±6	66±6	65±6
	被験食群 (n=21)	65±6	68±7	70±7	
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ群 (n=23)	107±11	107±11	109±11	108±12
	被験食群 (n=21)	106±9	104±10	104±11	106±11
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ群 (n=23)	68±9	66±9	70±10	69±11
	被験食群 (n=21)	69±7	66±7	66±8	67±8
体重 (kg)	プラセボ群 (n=23)	60.8±10.8	61.0±10.4	61.2±10.6	61.1±10.8
	被験食群 (n=21)	61.6±10.8	62.0±11.0	61.9±11.0	61.7±10.6

平均値±標準偏差

プラセボ群との比較：**p*<0.05

表 6 栄養解析・運動量

		摂取前	摂取 2 週間後	摂取 4 週間後	観察期間後
エネルギー (kcal)	プラセボ群 (n=23)	1977.7±344.7	2040.2±369.8	2027.1±387.5	2034.8±637.8
	被験食群 (n=21)	1843.8±454.1	1823.1±363.1	1786.3±390.1	
蛋白質 (g)	プラセボ群 (n=23)	67.0±10.0	69.1±15.7	66.3±12.6	66.4±17.3
	被験食群 (n=21)	64.6±20.6	60.0±14.8	61.8±15.7	62.8±14.8
脂質 (g)	プラセボ群 (n=23)	64.6±12.3	65.9±16.0	61.8±16.3	70.9±32.3
	被験食群 (n=21)	59.7±18.9	59.1±13.5	57.5±15.5	63.2±18.9
炭水化物 (g)	プラセボ群 (n=23)	258.5±49.5	268.8±49.5	272.7±53.1	259.8±77.5
	被験食群 (n=21)	240.2±57.0	240.5±52.2	233.1±51.0	
コレステロール (mg)	プラセボ群 (n=23)	350.1±125.9	347.5±116.4	345.4±147.0	358.6±176.4
	被験食群 (n=21)	310.6±128.4	291.7±110.3	302.4±172.8	348.0±143.1
食物繊維総量 (g)	プラセボ群 (n=23)	12.5±3.4	12.5±4.1	11.5±3.2	11.9±4.2
	被験食群 (n=21)	10.5±3.3	10.8±3.4	11.0±3.9	10.9±3.2
運動量 (歩/day)	プラセボ群 (n=23)	9910±3674	9833±3312	9610±2622	9590±3027
	被験食群 (n=21)	7828±2983	8302±3815	8605±4172	8355±3397

平均値±標準偏差

プラセボ群との比較：**p*<0.05

り、有害事象発生者数あるいは件数に群間有意差は認めなかった。また、摂取期間中、風邪症状が 8 名（被験者群 5 名、プラセボ群 3 名）、消化器症状が 5 名（被験者群 2 名、プラセボ群 3 名）に発生したが、いずれも群間で有意差はみられず、症状も一過性で消失したことから、試験責任医師により試験食との因果関係は否定された。また、その他の症状も自然軽快しており、その後、試験食摂取の継続により同様の症状がみられていないことから試験食との因果関係はないと判断された。

III 考 察

本試験では、CBEX-Dr 配合飲料の過剰量反復摂取（180 mL/日）による生体への影響を検討した。

血液検査では、被験食群はプラセボ群に対して、観察期間後において LDL コレステロールが高値であった。しかし LDL コレステロールは摂取前から被験食群が高値であったこと、および摂取前からの経時変化では差がみられていないことから、被験食摂取の影響ではないと考えられた。アミノ酸分析では、被験食群はプラセボ群に対して、摂取 2 週間後、摂取 4 週間後において 1-メチルヒスチジンが高値であった。経時変化でも上昇がみられていること、

表 7 有害事象所見一覧

被験者番号	性別	年齢	被験者群	発生時期	有害事象	転帰	試験食との因果関係の推測
3	女性	39	被験食群	摂取1週目 摂取終了後1週目	風邪症状 (鼻汁, 咽頭痛) 風邪症状 (咽頭痛)	市販風邪薬の内服により, 2日後には軽快 市販風邪薬の内服により, 2日後には軽快	因果関係なしと判断 因果関係なしと判断
5	男性	31	プラセボ群	摂取2週目 摂取2週目	風邪症状 (鼻汁, 咳) 腹痛	市販風邪薬の内服により, 2日後には軽快 経過観察後, 翌日には自然軽快	因果関係なしと判断 一過性のものであったため, 因果関係なしと判断
8	女性	41	プラセボ群	摂取終了後2週目	腹痛	経過観察後, 翌日には自然軽快	一過性のものであったため, 因果関係なしと判断
12	女性	42	被験食群	摂取1週目	風邪症状 (腹痛, 頭痛)	市販薬の内服により, 数日で軽快	一過性のものであったため, 因果関係なしと判断
13	女性	45	プラセボ群	摂取終了後1週目	便秘	市販薬の内服により, 翌日には軽快	一過性のものであったため, 因果関係なしと判断
16	女性	54	被験食群	摂取4週目	胃部不快感	内服薬を使用し軽快	因果関係なしと判断
19	女性	60	プラセボ群	摂取2週目	風邪症状 (頭痛・倦怠感)	経過観察後, 翌日には自然軽快	因果関係なしと判断
20	女性	33	プラセボ群	摂取1週目 摂取終了後2週目	風邪症状 (鼻汁, 悪寒) 風邪症状 (鼻汁, 咽頭痛)	市販風邪薬の内服により, 翌日には軽快 経過観察後, 数日で自然軽快	因果関係なしと判断 因果関係なしと判断
27	女性	37	プラセボ群	摂取2週目	全身倦怠感	経過観察後, 翌日には自然軽快	睡眠不足が原因。因果関係なしと判断
32	女性	35	被験食群	摂取4週目	風邪症状 (鼻汁, 咳, 痰)	市販風邪薬の内服により, 軽快	因果関係なしと判断
34	女性	54	プラセボ群	摂取1週目	偏頭痛	近医受診。処方薬にて軽快	眼鏡変更が偏頭痛の原因と近医に指摘される。因果関係なしと判断
40	男性	64	被験食群	摂取4週目	風邪症状 (咳, 鼻汁)	経過観察後, 自然軽快	因果関係なしと判断
42	男性	43	被験食群	摂取1週目	軟便	経過観察後, 自然軽快	すぐに軽快, その後異変なし。因果関係なしと判断
43	男性	34	プラセボ群	摂取2週目 摂取3週目 摂取終了後2週目	全身倦怠, 頭痛 頭痛 頭痛	経過観察後, 数日で自然軽快 経過観察後, 翌日には自然軽快 経過観察後, 2日後には自然軽快	仕事による疲労が原因の可能性が高く, 因果関係なしと判断 仕事による疲労が原因の可能性が高く, 因果関係なしと判断 仕事による疲労が原因の可能性が高く, 因果関係なしと判断
45	男性	50	被験食群	摂取3週目	風邪症状 (腹痛, 倦怠感)	市販薬の内服により軽快	因果関係なしと判断

ならびに観察期間後には低下していることから、被験食摂取に起因した変化であると考えられた。被験食の含有成分であるイミダゾールジペプチドのアンセリン (1-メチルヒスチジンと β -アラニンのジペプチド) が代謝され、1-メチルヒスチジンの血中濃度が上昇したと考えられるが、基準値との比較から臨床的に問題となるレベルではなく、被験食の安全性に影響を及ぼす変化はないと考えられた。また、摂取2週間後においてスレオニンが低値であったが、プラセボ群の上昇によって得られた統計学的有意差であり臨床的意義はないものと考えられた。また、被験食群あるいはプラセボ群の摂取期間内に、白血球数、MCV、MCHC、リンパ球、総蛋白、アルブミン、LDH、ALP、尿素窒素、血糖、クロール、マグネシウムで摂取開始日に対して統計学的に有意な変動がみられたが、いずれも試験期間中の季節変化や環境変化などで起こりえる正常範囲内の微細な変動であり、個々の症例において臨床医学的に問題となる異常変動はいつさい認めなかった。

尿検査では、被験食群はプラセボ群に対して、摂取4週間後において尿比重の上昇がみられた。しかし、被験食群の経時変化では摂取前と比較して上昇はみられておらず、被験食摂取に起因した変化ではないと考えられた。尿定性検査の被験者ごとのデータでは、被験食群およびプラセボ群のいずれにおいても、軽微な変化が散見されたが、臨床医学的に問題となるような変化はみられなかった。

理学的検査では、被験食群はプラセボ群に対して、摂取4週間後において脈拍が高かったが、変動の範囲は小さく臨床医学的意義のあるものとは考えられなかった。

有害事象では、被験食群とプラセボ群で発生者数あるいは発生件数に有意差はみられず、いずれの症状も軽微であり、発現頻度の高かった風邪症状においても、いずれも数日以内で軽快した。

各検査日前3日間の食事内容の栄養解析と運動量において、被験者群の摂取開始日前3日間の運動量がプラセボ群に比して低かった ($p < 0.05$)。また、摂取4週間後検査日前3日間のエネルギー量および炭水化物摂取量は被験者群のほうが低かった ($p < 0.05$) が、いずれも変動の範囲は小さく試験結果に

影響を及ぼすものではないと考えられた。

結 論

本試験では、CBEX-Dr 配合飲料の過剰量反復摂取 (180 mL/日) による生体への影響を検討するため、健常者を対象に、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を行った。その結果、CBEX-Dr 配合飲料摂取と因果関係のある、生化学的・生理学的項目への有害な影響は認められず、CBEX-Dr 配合飲料の4週間過剰摂取における安全性が高いことが明らかとなった。

【謝辞】 ㈱総合医科学研究所の公募に応じ、本試験に参加くださった被験者の皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働省. 平成14年労働者健康状況調査. 厚生労働省統計情報; 2003.
- 2) Ataka S, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H, Mizuno K, Tahara T, et al. Effects of Applephenon and ascorbic acid on physical fatigue. *Nutrition* 2007; 23: 419-23.
- 3) Sugino T, Aoyagi S, Shirai T, Kajimoto Y, Kajimoto O. Effects of citric acid and L-carnitine on physical fatigue. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 41: 224-30.
- 4) Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H, Ataka S, Tahara T, et al. Anti-fatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition* 2008; 24: 293-9.
- 5) Crush KG. Carnosine and related substances in animal tissues. *Comp Biochem Physiol* 1970; 34: 3-30.
- 6) Chan WK, Decker EA, Chow CK, Boissonneault GA. Effect of dietary carnosine on plasma and tissue antioxidant concentrations and on lipid oxidation in rat skeletal muscle. *Lipids* 1994; 29: 461-6.
- 7) Abe H. Role of histidine-related compounds as intracellular proton buffering constituents in vertebrate muscle. *Biochemistry (Mosc)* 2000; 65: 757-65.
- 8) Suzuki Y, Ito O, Mukai N, Takahashi H, Takamatsu K. High level of skeletal muscle carnosine contributes to the latter half of exercise performance during 30-s maximal cycle ergometer sprinting. *Jpn J Physiol* 2002; 52: 199-205.
- 9) 佐藤三佳子, 鈴木康弘, 森松文毅, 高松薫. 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* 2003; 52: 255-64.