

【別添補足資料】
らぼおぐ生産はなびらたけ“LB-Scr”を主原料
とするヒト臨床試験完了のご報告

対象臨床試験：
アレルギー性疾患へのLB-Scrを主原材料とした有効性について
平行群間二重盲検比較による探索的臨床研究試験

本臨床試験の目的

昨今では安倍政権の「健康」をキーワードとした取組みが本格化し、米国のような健康食品の機能性表示について規制改革会議などで盛んに解禁の議論が展開されています。こうした中、企業は消費者に対する情報提供の「質」向上が求められており、いるものと捉えております。情報提供の「質」向上の具体策として、食品であっても基礎実験（動物実験）レベルのみならず、ヒトに対する有効性・安全性を病院などの専門機関で検証し公開する事により、信頼性や安全性の高いサービスの提供が実現するものと考え、ヒト臨床試験実施にいたしました。今回のヒト臨床試験実施における目的は以下の通りです。

目的.1 信頼性の高い科学的根拠（エビデンス）を取得する

基礎実験レベルではなくヒトを通じての有効性を検証し、明確なエビデンスを取得する。また、プラセボ群を設けダブルブラインド方式採用などを通じ、有効性を科学的/客観的に比較/検証できる試験デザイン

目的.2 アレルギー性疾患への有効性を検証する

アレルギー性疾患を診断する際の参考データとして医療現場で用いられているIgEやインターロイキン-12の値を定期的に測定し、あらゆる観点から分析することでアレルギー性疾患への有効性を検証

目的.3 その他の有効性についても探索的に検証する

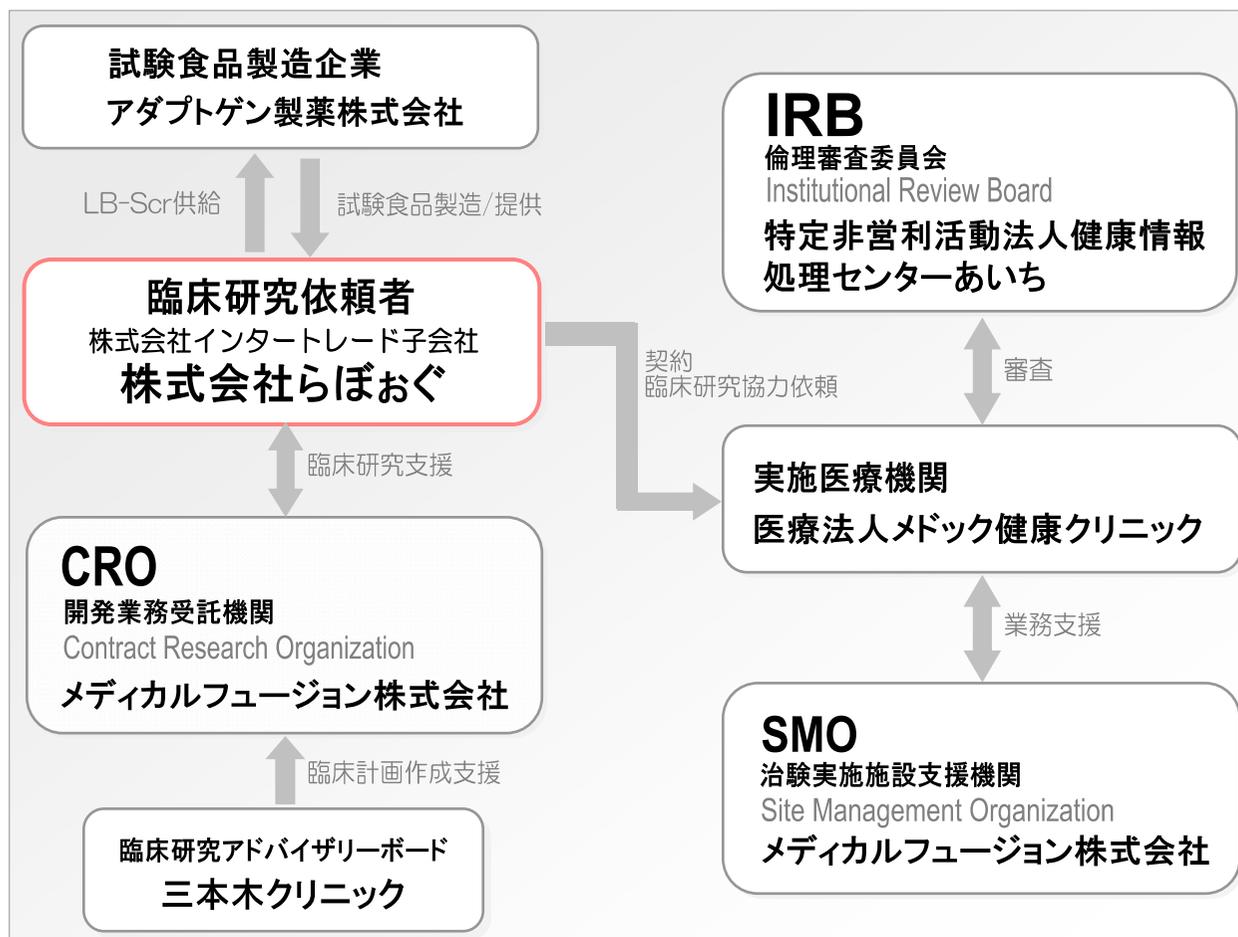
探索的臨床研究の位置付けとして、IgE以外にも血液学的データや生化学データなどのあらゆる値を測定し、アレルギー性疾患以外への有効性などを検証

目的.4 安全性を確認する

食品とはいえ、試験食品を摂取することに伴う有害事象や併用薬との飲み合わせ、合併症への影響などについても医師が診断し、安全性が保証されているかを確認

上記の目的について、本書次頁以降で結果概要をご報告します。

1-1. アレルギー性疾患患者向けヒト臨床試験の実施体制



本体制で実施の臨床研究は「臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）」、「疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）」（以下、「倫理指針」）、並びにヘルシンキ宣言の趣旨に準拠したヒトを対象としたものです。実施医療機関を通じ倫理指針に基づく外部機関に臨床試験の実施についての審査を委託し、倫理的及び科学的な観点から厳格な調査及び審議を経て本臨床試験の承認を受けています。

外部機関とは「臨床試験及び疫学研究の倫理審査委員会（IRB）」のことで、厚生労働省「臨床研究倫理審査委員会報告システム」にも登録されている委員会です。医学的専門家を中心に構成され、臨床試験の実施について厳密に審査が行われます。

食品である「はなびらたけ」は医薬品ではありませんが、**昨今は食品に至っても科学的根拠が明確化されている情報が求められており、医薬品試験と同等レベルの試験デザインを組み、これを厳格な審査基準で医師を含む委員が審議する事により、LB-Scr に対するエビデンスの信頼性向上に繋がるものと考えました。**また、本臨床試験は左記の登録機関に登録されております。

臨床試験登録機関名	登録ID/Main ID	URL
大学病院医療情報ネットワーク	UMIN000009543	http://www.umin.ac.jp/
社団法人日本医師会治験促進センター	JMA-IIA00105	http://www.jmacct.med.or.jp/
世界保健機構（WHO）	JPRN-UMIN000009543	http://www.who.int/en/

1-2. アレルギー性疾患患者向けヒト臨床試験の患者選定基準

本ヒト臨床試験に参加可能な基準として、観察期または観察期以前において、慢性的なアレルギー性疾患の患者のうち、通年性と季節性を問わず治療を継続されているアレルギー性鼻炎（花粉症）、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息の被験者候補のうち確定診断^{Table.1}がなされ、選択・除外基準^{Table.2}を満たす患者を対象といたしました。

Table.1 アレルギー性疾患の診断基準

① アレルギー性鼻炎の診断基準

症状(くしゃみ、水様性鼻漏または鼻づまりを発作性に反復する)が通年性に見られる通年性アレルギー性鼻炎と一定の季節に局限して見られる季節性アレルギー性鼻炎(主に花粉症)に分類される

- (1) 鼻汁好酸球検査
- (2) 皮膚テスト(または抗原特異的IgE抗体値)
- (3) 誘発テスト

有症者で、(1)~(3)のうち2つ以上陽性ならばアレルギー性鼻炎と確定診断される

② アレルギー性結膜炎の診断基準

- (1) 臨床症状(眼痒痒感、充血、眼脂、流涙、異物感、眼痛、羞明)
- (2) I型アレルギー素因の有無の証明
- (3) 眼局所(結膜)でのI型アレルギー反応の存在

(1)+(2)+(3)または(1)+(3)で陽性ならばアレルギー性結膜炎と確定診断される

③ アトピー性皮膚炎の診断基準

- (1) 痒痒
- (2) 特徴的皮疹と分布
- (3) 慢性・反復性経過

(1)~(3)の項目を全て満たすものを症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と確定診断される

④ 気管支喘息の診断基準

- (1) 発作性の呼吸困難、喘鳴、咳(夜間、早朝に出現しやすい)の反復
- (2) 可逆性気流制限
- (3) 気道過敏性の亢進

- (4) アトピー素因
- (5) 気道炎症の存在
- (6) 鑑別診断疾患の除外

(1)~(6)を総合的に判断して気管支喘息と診断される

Table.2 被験者の選択基準および除外基準

① 選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする

- (1)年齢：同意取得時の年齢が13歳以上65歳以下の日本人患者
- (2)性別：男女を問わず

(3)実施医療機関に外来での診療として治療中または治療を希望される患者（外来患者のみ）

(4)疾患：通年性と季節性を問わず慢性的な以下のアレルギー性疾患に一つ以上の確定診断がなされ、通年性の治療または季節性の度に治療を受けている患者

- ・アレルギー性鼻炎（花粉症）
- ・アレルギー性結膜炎
- ・アトピー性皮膚炎
- ・気管支喘息

(5)同意取得時においてアレルギー性疾患の治療薬を使用中の患者、または過去1年以内に処方されたことが実施医療機関のカルテより読み取れる患者

(6)本臨床研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書による同意が得られた患者

② 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本臨床研究に組み入れないこととする

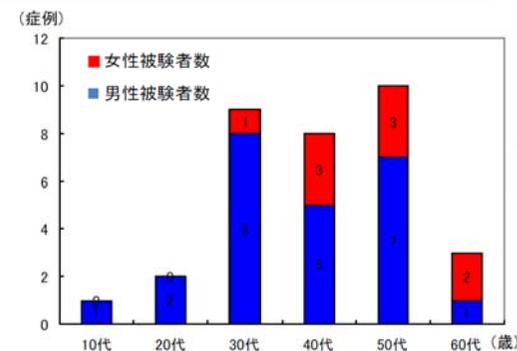
- (1)観察期から試験食品摂取日までの間にアレルギー性疾患の治療薬を変更した患者
- (2)キノコ類(菌類)の食物アレルギーを有する患者及び慢性的な食物アレルギーを有する患者
- (3)鶏肉、鶏卵に食物アレルギーを有する患者及び慢性的な食物アレルギーを有する患者
- (4)刺青(入れ墨、タトゥー)のある患者
- (5)ムコ多糖症の既往を有する患者
- (6)心筋梗塞の既往を有する患者
- (7)冠動脈血行再建術(PCI)またはCABGの既往のある患者
- (8)脳血管障害の既往のある患者(無症候性のラクナ梗塞は除く)
- (9)不安定狭心症を合併する患者
- (10)脳血管障害の既往のある患者(無症候性のラクナ梗塞は除く)
- (11)心不全による入院の既往のある患者
- (12)重篤な肝疾患を有する患者
- (13)重篤な腎疾患を有する患者
- (14)妊娠中あるいは試験期間中に妊娠を希望する女性
- (15)授乳中の女性
- (16)試験食品の摂取開始前12週以内に他の臨床研究への参加または試験薬の投与を受けた患者
- (17)精神疾患の治療中または治療が必要と医師が判断した患者
- (18)その他、研究責任医師、研究分担医師が被験者として不適当と判断した患者

1-3. ヒト臨床試験の基本デザイン

ヒト臨床試験における基本デザインは「プラセボを対象とした並行群間 + 二重盲検比較」を採用しています。

並行群間比較 Parallel	試験食品摂取に伴う効果を正しく評価するために、患者を試験食品摂取群（以下、アクティブ群）と擬似試験食品摂取群（以下、プラセボ群）に無作為に割り付け、各群同時並行に指定された期間、試験食品と擬似試験食品を摂取し、結果を比較評価することで効果を検討する方法です。
二重盲検 Double Blind	プラセボ群のプラシーボ効果（思い込みによる効果）を除去するため、臨床担当医師も患者自身にも、該当患者がアクティブ群かプラセボ群かを把握できないようにして臨床研究を進捗させる方法です。「二重盲検」とは被験者及び臨床担当医師のみならず、臨床研究依頼者（当社）や臨床評価に関係する全関係者も含め期間中はどの患者がどちらの群かを知らない事を意味します。臨床試験終了後にキーオープンがなされ、その時点で初めて患者の群属性がわかります。

臨床試験終了後のキーオープンの結果、今回の臨床試験の患者状況（群属性、年齢分布）は以下の通り判明いたしました。



患者数

患者の群属性

アクティブ群（試験食品摂取群）： **17** 症例

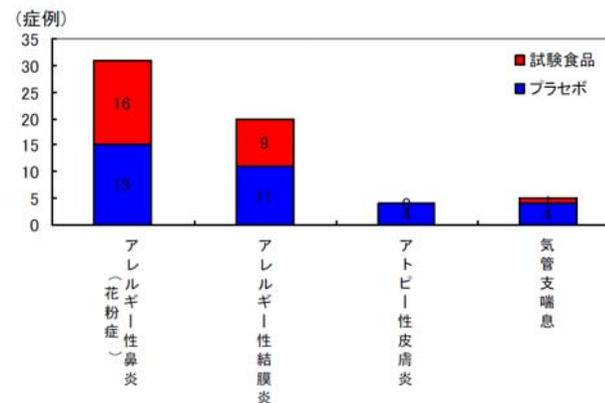


プラセボ群（擬似試験食品摂取群）： **16** 症例



33 症例

※ 脱落患者を除きます

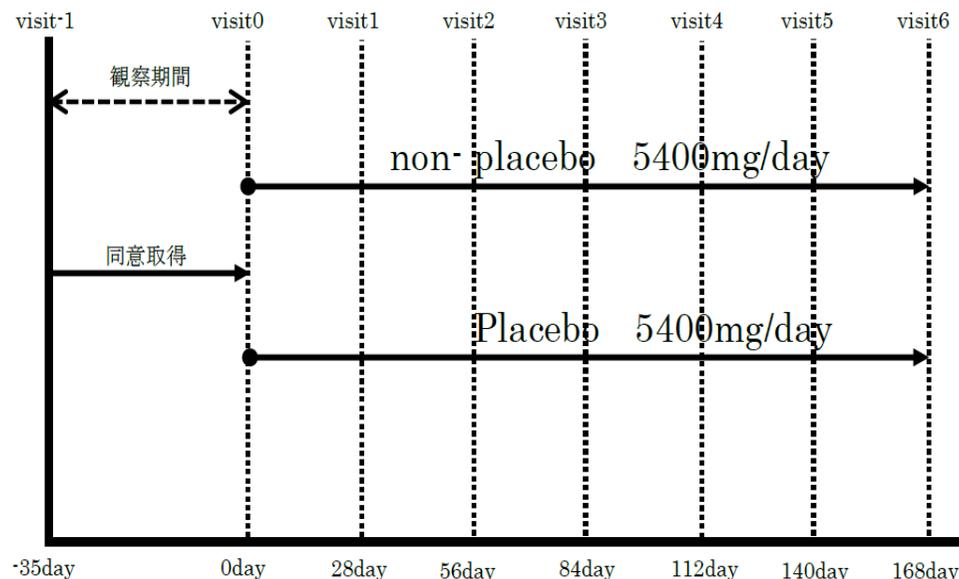


1-4. ヒト臨床試験スケジュール

また、本臨床試験のスケジュールは右記の通りで、合計6ヶ月間に渡り試験を実施しました。

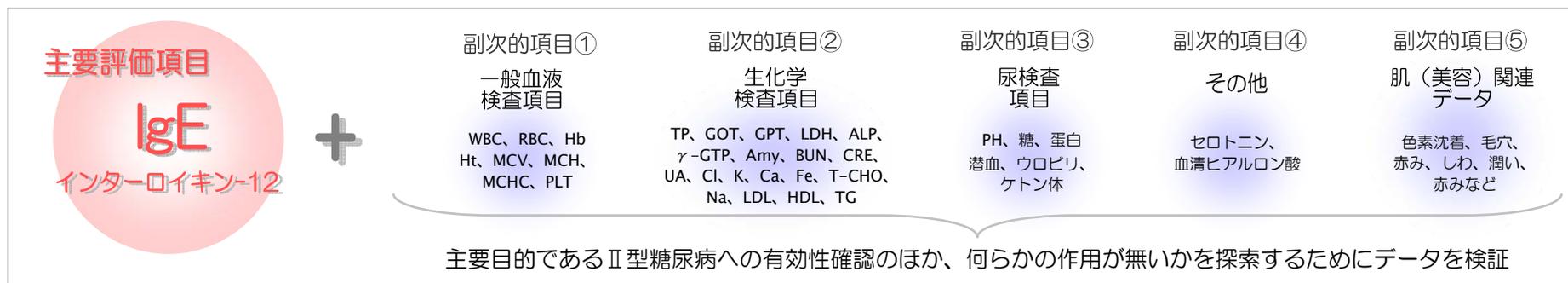
6ヶ月間の試験期間中、全患者に対して1ヶ月毎に試験実施医療機関（メドック健康クリニック）に来院頂き、各項目の測定を実施しました。

その他、試験期間中に患者の体調悪化や有害事象なども臨床試験担当責任医師が診断し、都度問題ないかを確認しております。また、患者日誌を通じて、患者の食事状況なども指導しました。



1-5. ヒト臨床試験における評価項目

本臨床試験の主要目的の1つは「アレルギー性疾患に対する有効性確認」で、アレルギー性疾患の診断基準として用いられるIgE、及びインターロイキン-12の値を主要評価項目として推移を確認しました。また、LB-Scr（はなびらたけ）を主成分とした試験食品の探索的要素も含まれていることから、その他値についても探索的に検証しました。



2-1. ヒト臨床試験結果 - アレルギー性疾患への有効性を確認

アレルギー性疾患の主要評価項目であるIgE値をデータ解析したところ、**アレルギー性疾患への有効性を確認**しました。なお、同主要評価項目であるインターロイキン-12については、全患者データ共に検出限界（8pg/ml）未満であったため、有効性の検証は実施できませんでした。

全症例のIgE中央値推移（visit毎）

データ解析結果概要

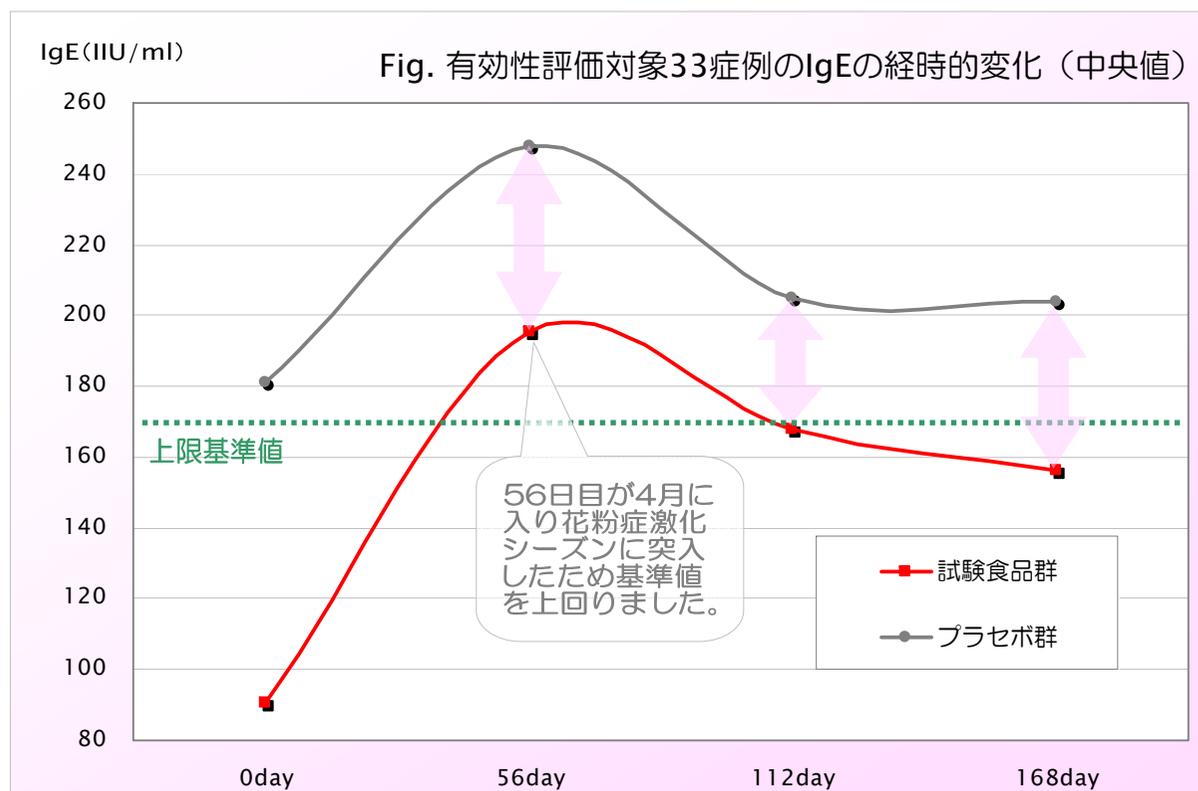
試験食品群では56日目(測定日：3/16～6/7)において季節性アレルギーである花粉症の影響から中央値(195.50IU/ml)が上限基準値170IU/mlを超えたものの、112dayでは168.00IU/ml、168dayでは156.00IU/mlと基準値内に寛解し改善傾向が認められました。これに対して、プラセボ群では

試験期間中、常に中央値が上限基準値以上でした。

このことから、visit毎の分析においても

試験食品の摂取はIgEを抑制

していることが認められます。

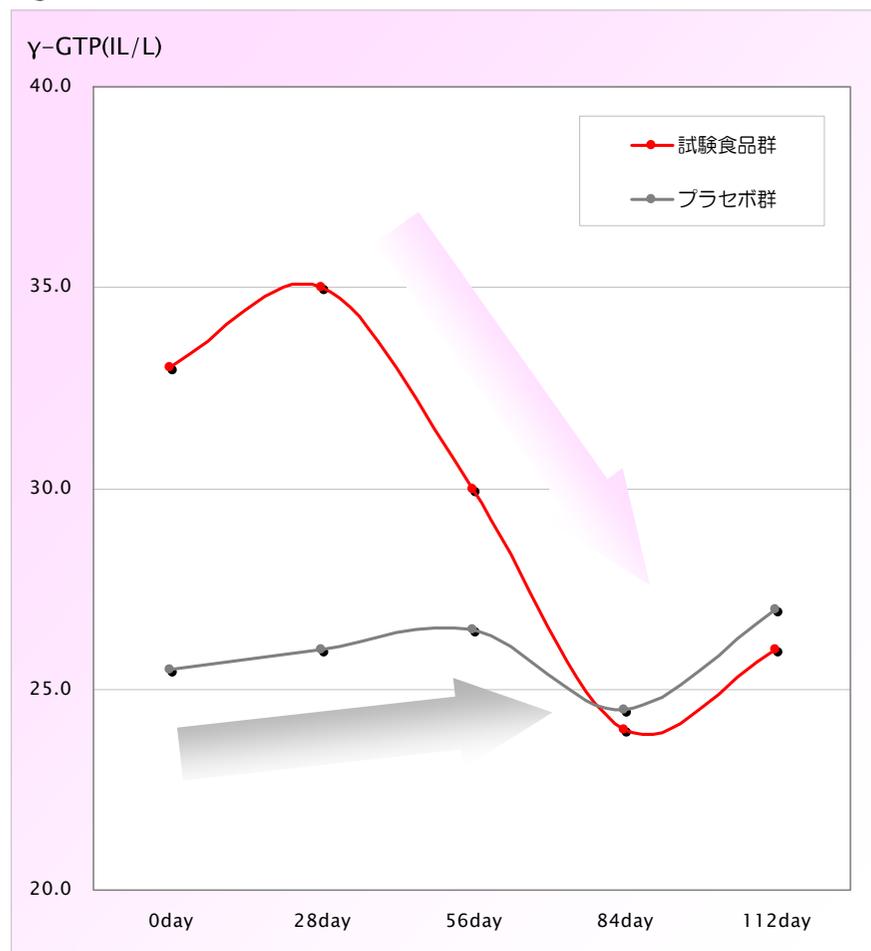


2-2. ヒト臨床試験結果 - 肝機能改善の可能性を確認

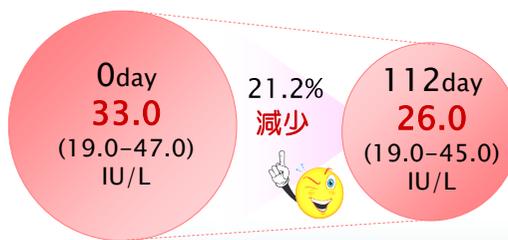
副次的に採取した肝機能指標の γ -GTPに対して改善効果が認められました。

γ -GTPの早期改善効果

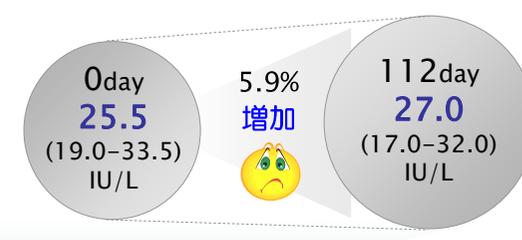
Fig. 有効性評価対象33症例の γ -GTP値の経時的変化（中央値）



試験食品群



プラセボ群



試験食品群は試験食品摂取112日目（約3.5ヶ月）時点で約27%減少
プラセボ群との比較においても有意差を確認

データ解析結果概要

試験食品群について、0dayの中央値(33.00(19.00-47.00)IU/L)に対して28dayから84dayの間は有効な減少をしています。112dayでは若干値が増加していますが、0day基準で考察すると、有意に低下しています。

プラセボ群は、0dayの中央値(25.50(19.00-33.50)IU/L)に対し、56dayまでは試験食品群とは対照的に増加しています。84dayでは低下が認められるものの、112dayで再び増加しており、当該値を0day基準でみると上昇傾向が認められます。また左記グラフには記載していませんが、試験食品群は112day以降も減少値を維持しています。

以上より、**摂取を開始してから比較的早期(1ヶ月程度)から γ -GTP値を減少させる**ことが示唆されました。

2-3. ヒト臨床試験結果 - セロトニンの基準値内増加性を確認

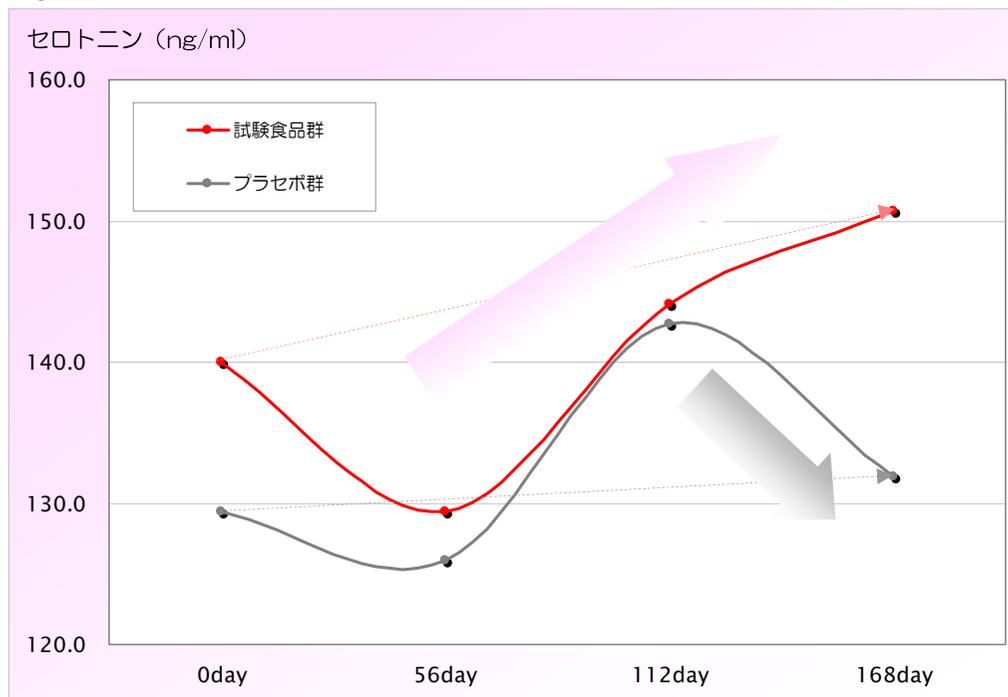
副次的に採取した神経系指標のセロトニンに対して改善効果が認められました。

セロトニンの基準値内増加性

セロトニンとは？

セロトニンはドーパミンやノルアドレナリンなどと同様に、体内の神経伝達に於いて重要な役割を果たす物質です。当該値はヒトの精神面に大きな影響を与えられていると言われており、セロトニンが不足すると疲労感や集中力の欠落、感情的になったり、うつ病や不眠症などの精神疾患に陥る可能性が高くなると言われます。セロトニンの基準値は一般的に81~262 ng/ml程度と言われており、値が低いほど症状が発現しやすくなります。本ヒト臨床試験における全症例患者を対象に、セロトニンの中央値について経時的変化を分析したところ、以下の結果となりました。

Fig. 有効性評価対象33症例のセロトニンの経時的変化（中央値）



データ解析結果概要

セロトニン中央値の経時的変化は左記の通りです。試験食品群における0dayの中央値(140.00(117.70-159.45) ng/ml)に対して、同群168dayの中央値(150.75(118.15-183.65)ng/ml)は**7.7%の増加**を示しています。これに対して、プラセボ群は0dayと168dayの中央値の比較で**1.9%の増加**でした。

以上から、**試験食品の摂取は血中のセロトニンを基準値(81~262ng/ml)内で増加させることが示唆された**と考えられます。

【補足資料】らぼおぐ生産はなびらたけ“LB-Scr”を主原料とするヒト臨床試験完了のご報告（追報）

本臨床試験における目的の1つに、試験食品の安全性確認があります。仮に試験食品の2型糖尿病などへの有効性が証明された場合であっても、LB-Scrを主原料とする試験食品を摂取することで他の身体機能に悪影響を及ぼす可能性などを考慮する事が重要であると考えています。今回の臨床試験では、アクティブ群/プラセボ群共に「試験期間中に何らかの有害事象が発生した場合、当該事象と試験食品との因果関係」や、「現在、併用している治療薬との飲み合わせ（相互）作用の有無」、「試験食品摂取に伴う合併症の悪化」などについて臨床試験責任医師の診断により確認しました。本書ではアクティブ群の患者事象を抜粋しご報告します。

3-1. 安全性確認 - 有害事象

アクティブ群合計27症例（脱落症例10例を含みます）における有害事象は以下の図の通りで、5症例（のべ6例）の有害事象を確認しました。有害事象と試験食品の因果関係について、臨床試験担当責任医師が医学的判断を行った結果、**試験食品と因果関係のある副作用は認められませんでした。**

有害事象	事象数	有害事象で使用された薬剤（1日投与量）
アレルギー性結膜炎の悪化	3	ニボラジン錠（3mg）/レボカバチン点眼液（適宜）/フルオメソロン点眼液（適宜）
アレルギー性鼻炎の悪化	4	アレグラ錠（60mg）/セチリジン塩酸塩錠（1錠）/パタノール点眼液0.1%（適宜）/タリオン錠10mg（20mg）/アリマン3mg（6mg）/プレドニン錠5mg（10mg）/アラミスト点鼻液27.5ug56噴霧用（適宜）/アレグラ錠（120mg）/ナゾネックス点鼻薬50ug112噴霧用（200ug）
インフルエンザ	1	ニボラジン錠3mg（6mg）/クラリス錠200（400mg）/ムコダイン錠500mg（1,500mg）/アスベリン錠20（60mg）/カロナル錠200（200mg）/イナピル吸入粉末剤20mg（20mg）
横隔膜痙攣	1	18.ワクナガ芍薬甘草湯エキス細粒45包（18g）
下痢	1	正露丸（適宜）
高血圧症の悪化	1	ノルバスクOD錠5mg（5mg）
高コレステロール血症の悪化	1	クレストール錠5mg（5mg）
左拇指屈筋膠腱鞘炎	1	ガスロンN錠4mg（4mg）/ロキソニン錠60mg（120mg）/モーラステープ20mg（20mg）
上気道炎	1	クラリスロマイシン錠200（200mg）/キョーリンAP2顆粒（1.5g）/ムコダインDS50%（3g）/メジコン散10%（1.2g）/ホララミン散1%（0.3g）/グリマック配合顆粒（1.5g）
眩暈	1	メイロン静注（2A）
腰部脊椎管狭窄症	1	ロキソニン錠60mg（180mg）/ムコスタ錠100mg（300mg）/オパルモン錠5ug（15ug）
腰椎椎間板ヘルニア	1	リンデロン注4mg（0.4%）（4mg）/ロキソニン錠60mg（180mg）/ポルタレンサポ50mg（50mg）

3-2. 安全性確認 - 併用薬との相互作用

試験期間中におけるアクティブ群合計27症例（脱落症例1例を含みます）が服用していた併用薬について相互作用が無い事を確認しました。具体的にアレルギー性疾患に係る治療薬とその他治療薬（併用薬）は以下の通りです。

アレルギー性疾患治療薬一覧

併用薬一覧

アレルギー性疾患治療薬	有害事象数	有害事象	併用薬	投与量/日	併用薬	投与量/日
アストフィリン配合錠	0		アタラックス-Pカプセル25mg	25mg	ヒューマログ注	-
アレグラ錠60mg	2	左拇指屈筋腱鞘炎 腰部椎管狭窄症	アムロジピンOD錠5mg	5mg	プラパスタチンNa錠	-
シムコートタービュハイラー-60吸入	0		アムロジン錠5mg	5mg	プレミネント配合錠	1錠
小青竜湯エキス顆粒T	1	上気道炎	アルツ関節注25mg	25mg	マイスリー錠5mg	5mg
タリオン錠10mg	1	上気道炎	アレグラ錠60mg	120mg	ミオナール錠50mg	100mg
ディレグラ配合錠	1	下痢	イルソグラーミンマレイン酸塩錠2mg	4mg	ミカルディス錠	-
ナソネックス点鼻液50ug112噴霧用	1	腰部椎管狭窄症	ウエストーンピセラ	適宜	メイラックス錠1mg	1mg
ニポラジン錠3mg	0		エカード配合錠	1錠	メチコパール錠500ug	1mg
フサコール点眼液0.05%	1	下痢	葛根湯	頓服	モービック錠10mg	10mg
フルオロメトロン点眼液	0		カルブロック錠8mg	8mg	ラシックス錠40mg	40mg
フルナーゼ点鼻液50ug56噴霧用	0		カルボシステイン錠500mg	1500mg	ランタス注	-
リボスチン点眼液0.025mg112噴霧用	0		クラリスロマイシン錠200mg	400mg	リパロ錠2mg	2mg
ロタラジン錠	1	アレルギー性結膜炎の悪化	クレストール錠2.5mg	2.5mg	リンデロンVG軟膏0.12%	適宜
			クレストール錠5mg	5mg	リンデロン注2mg(0.4%)	2mg
			セルタッチ	適宜	ロキシニン60mg	60mg
			デパゲンR錠200mg	200mg		
			ノルバスクOD錠5mg	5mg		

試験期間中に被験者が服用していた併用薬と試験食品の相互作用について検討し、因果関係は臨床研究責任医師が診断しました。アレルギー性疾患治療薬20症例(14種類)中11症例(7種類)、併用薬32種類中17種類において有害事象が発生しましたが、試験食品との因果関係が認められた有害事象は確認されませんでした。以上より、本試験において被験者が服用していた14種類のアレルギー性疾患治療薬と試験食品との間に、32種類の併用薬と試験食品との間に相互作用は確認されませんでした。

3-3. 安全性確認 - 合併症に及ぼす影響

試験期間中におけるアクティブ群合計17症例のうち、合併症を有する患者は11症例（のべ16例）ありました。合併症を有する症例で有害事象が発生した症例について、試験食品との関連性を検討しました。発生した有害事象は以下の通りでした。

合併症	有害事象症例数	合併症	有害事象症例数
肩こり（顎肩腕症候群）	0	パニック症	1
高血圧症	2	不眠	0
高コレステロール血症	4	便秘症	0
高尿酸血症	1	野球肘	0
上気道炎	0	右肩腱板不全断裂	1
頭痛	1	十二指腸潰瘍	1
手湿疹	2	両側鼠径ヘルニア	0
手指むくみ	2	蕁麻疹	1
糖尿病	0		

合併症を有する6症例（12件）のうち発生した全ての有害事象について、臨床研究責任医師は試験食品との関連性はないと診断しました。

本臨床試験の結果

冒頭でご案内の本臨床試験目的に対して、本ヒト臨床試験を通じて得た結果は以下の通りとなります。

目的.1 信頼性の高い科学的根拠（エビデンス）を取得する

前述の試験デザインや試験方法を採用することで、第三者機関によるチェック体制なども整い、客観的・科学的なデータ収集、および分析が実現したものと考えられます。

目的.2 アレルギー性疾患への有効性を検証する

IgEの値を根拠として、LB-Scrを主原料とする試験食品の有効性が証明されました。

目的.3 その他の有効性についても探索的に検証する

副次的評価項目を分析した結果、肝機能指標、及び神経系指標の改善可能性が示唆されました。
(その他、有効可能性が確認された内容につきまして順次ご報告させていただきます。)

目的.4 安全性を確認する

アクティブ群における「有害事象」、「併用薬との相互作用」、ならびに「合併症への影響」について医師が診断し、全事象について因果関係が無い事を確認しました。よって試験食品の高い安全性が証明されたものと考えられます。

本臨床試験に係るお問合せ先

株式会社インタートレード

もしくは

株式会社らぼおぐ

までお問合せくださいませ。

株式会社らぼおぐは株式会社インタートレード
（東証マザーズ上場：3747）の100%出資子会社です。

TEL : 03-3537-7450 E-Mail : sales@itrade.co.jp

URL : <http://www.itrade.co.jp/> , <http://www.laboag.co.jp/>

株式会社インタートレード 取締役副社長

株式会社らぼおぐ 取締役

西本 一也

Kazuya Nishimoto

株式会社インタートレード

ヘルスケア事業本部 臨床試験担当

八角 大輔

Daisuke Hakkaku