

【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：
Ⅱ型糖尿病患者への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 II型糖尿病への有効性を検証する

II型糖尿病の診断マーカーとして医療現場で用いられているHbA1c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II型糖尿病への有効性を検証

目的.3 その他の有効性についても探索的に検証する

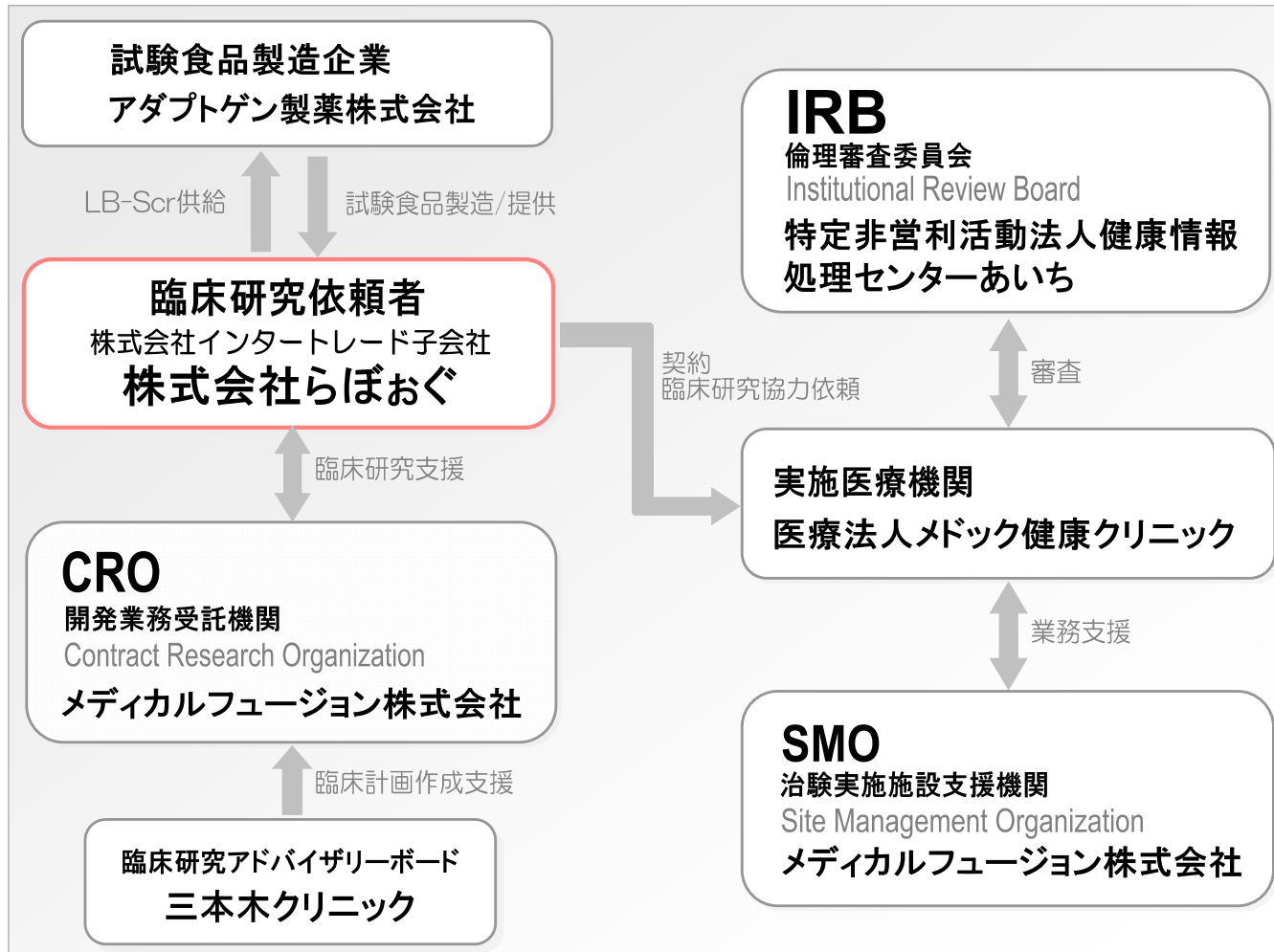
探索的臨床研究の位置付けとして、HbA1c以外にも血液学的データや生化学データなどのあらゆる値を測定し、II型糖尿病以外への有効性などを検証

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. II型糖尿病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	UMIN000009542	http://www.umin.ac.jp/
社団法人日本医師会治験促進センター	JMA-IIA00106	http://www.jmacct.med.or.jp/
世界保健機構（WHO）	JPRN-UMIN000009542	http://www.who.int/en/

1-2. II型糖尿病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日本糖尿病学会の2012年糖尿病ガイドラインに基づいたII型糖尿病^{Table.1}と診断された患者のうち、以下の選択・除外基準^{Table.2}を満たし、HbA1cの値が6.5%~9.5%※¹に該当するII型糖尿病患者を対象といたしました。

※¹ HbA1c値は国際測定基準であるNGSP（*National Glycohemoglobin Standardization Program*）に準拠いたします。
日本糖尿病学会でも2012年より診察でNGSP値を採用することを決定しております。

Table.1 日本糖尿病学会糖尿病の診断基準

① 糖尿病の診断基準

a. 血糖値

- ・空腹時の血糖値が126mg/dl以上である
- ・75gのブドウ糖を飲み、2時間後の血糖値が200mg/dl以上である
- ・随時、血糖値が200mg/dl以上である

b. HbA1c

- ・HbA1c（NGSP）の値が6.5%以上である

a.のいずれかが2回確認、またはa.+b.が確認されれば、糖尿病診断

② II型糖尿病

日本の糖尿病患者の約95%はII型糖尿病であり、以下の要員が複数組み重なりインスリン作用不足を生じて発症する

a. 遺伝的要因

- ・膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
- ・インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常

b. 環境的要因

- ・過食（特に高脂肪食）
- ・運動不足
- ・ストレス

Table.2 被験者の選択基準および除外基準

① 選択基準

- a. 年齢：同意取得時の年齢が20歳以上65歳以下の日本人患者
- b. 性別：男女を問わず
- c. 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）
- d. 疾患：日本糖尿病学会の2012年糖尿病ガイドラインに基づいたII型糖尿病と確定診断された患者のうち、HbA1cの値が6.5%以上~9.5%以下（NGSP）に該当するII型糖尿病患者
- e. 糖尿病治療薬を服用中の患者または服用していないがコントロールができていない患者
- f. 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、患者本人の自由意志による文書による同意が得られた患者

② 除外基準

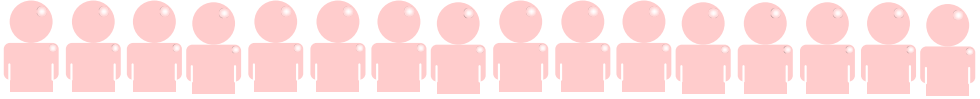

- a. 以下のいずれかに抵触する患者は本臨床研究に組み入れないこととする
 - ・観察期から試験食品摂取日までの間に糖尿病治療薬を変更した患者
 - ・I型糖尿病の疑いまたはI型糖尿病と確定診断された患者
 - ・インスリンの投与を受けている患者
 - ・キノコ類（菌類）の食物アレルギーを有する患者及び慢性的な食物アレルギーを有する患者
 - ・心筋梗塞の既往を有する患者
 - ・冠動脈血行再建術（PCIまたはCABG）の既往のある患者
 - ・不安定狭心症を合併する患者
 - ・脳血管障害の既往のある患者（無症候性のラクナ梗塞は除く）
 - ・心不全による入院の既往のある患者
 - ・重篤な肝疾患を有する患者
 - ・重篤な腎疾患を有する患者
 - ・妊娠中あるいは試験期間中に妊娠を希望する女性
 - ・授乳中の女性
 - ・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治療薬の投与を受けた患者
 - ・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
 - ・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

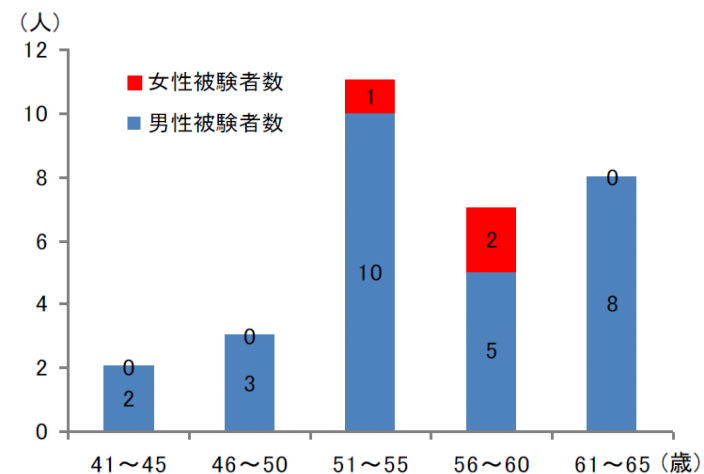
1-3. ヒト臨床試験の基本デザイン

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。

<p>並行群間比較 Parallel</p>	<p>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。</p>
<p>二重盲検 Double Blind</p>	<p>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。</p>

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
<p>31 症例 ※ 脱落患者を除きます</p>	<p>アクティブ群（試験食品摂取群）：16 症例</p>  <p>プラセボ群（擬似試験食品摂取群）：15 症例</p> 

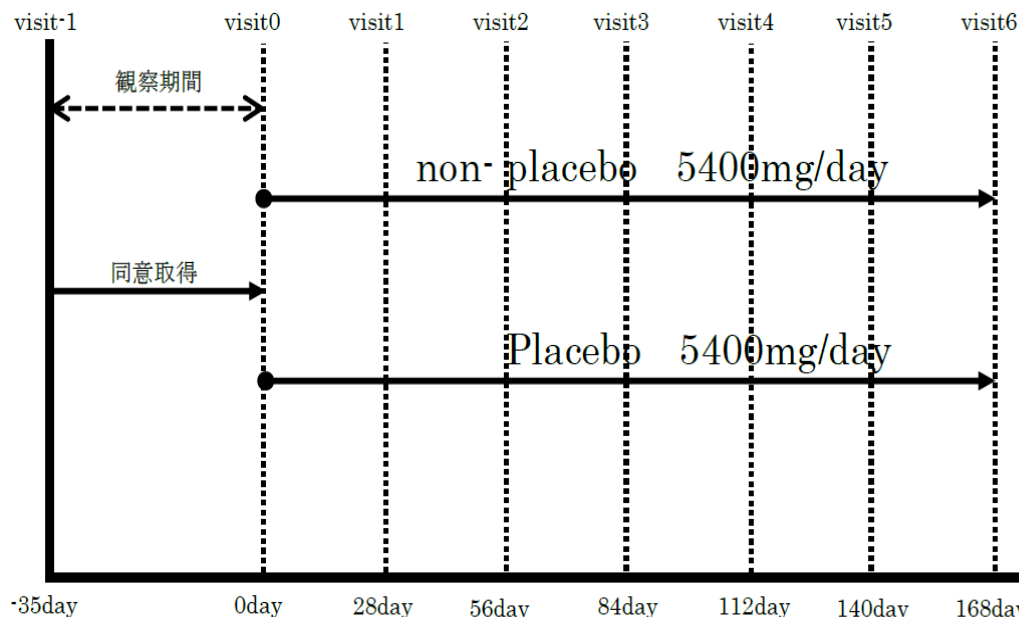


1-4. ヒト臨床試験スケジュール

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。

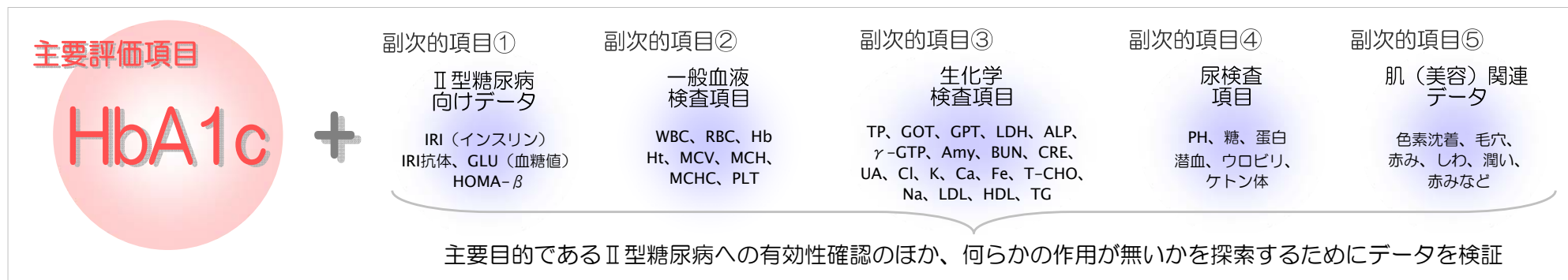
6ヶ月間の試験期間中、全患者に対して1ヶ月毎に試験実施医療機関（メドック健康クリニック）に来院頂き、各項目の測定を実施しました。

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「Ⅱ型糖尿病に対する有効性確認」で、糖尿病診断の際に用いられるHbA1c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。

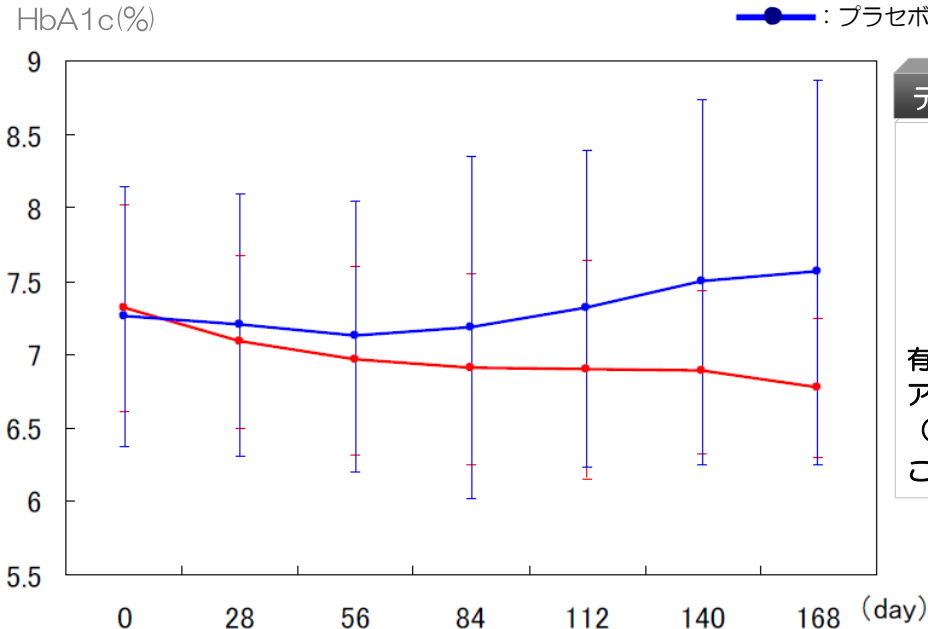


2-1. ヒト臨床試験結果 - II型糖尿病への有効性を確認

II型糖尿病の主要評価項目であるHbA1c値をデータ解析したところ、**II型糖尿病への有効性を確認**しました。

① 全症例のHbA1c平均値推移

● : アクティブ群 (LB-Scrを主原料とする試験食品を摂取した患者データ)
 ● : プラセボ群 (比較するために擬似試験食品を摂取した患者データ)



データ解析結果概要

アクティブ群の採取データ (平均値)

初回来院時 (開始0日目)

平均値 **7.32** ± 0.70%

最終来院時 (開始168日目)

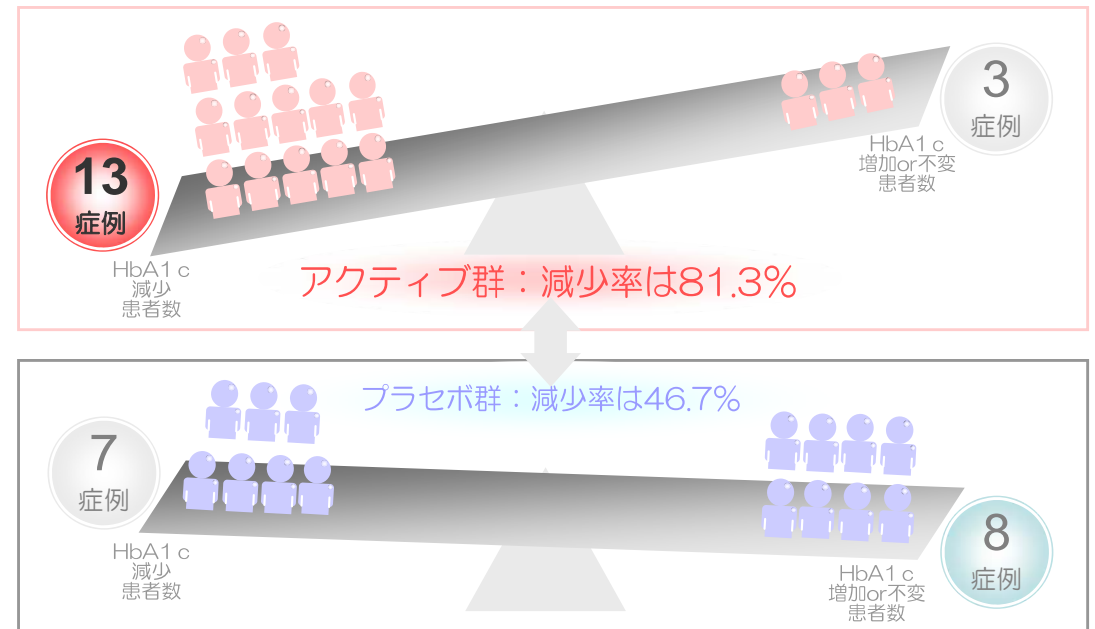
平均値 **6.78** ± 0.47%

有効性評価対象31症例のHbA1cの経時的変化を分析したところ、左記グラフの通りとなりました。アクティブ群における168日目に採取した平均値 (6.76 ± 0.47%) は、0日目平均値 (7.32 ± 0.70%) に対して減少しています。一方、プラセボ群は日数経過と共に増加しています。このことから**アクティブ群が有意に低下しており、改善効果**が認められます。

② HbA1cの増減人数推移

データ解析結果概要

試験食品の摂取開始日である0日目を基準とした、試験終了時168日目のHbA1cスコアの増減を人数で分析しました。
 その結果、**アクティブ群の減少割合は81.3%**と非常に高い比率でHbA1cが低下しているのに対して、プラセボ群の減少比率は**46.7%**でした。
 このことから、**アクティブ群がプラセボ群よりも高い割合で低下しており、有意性が認められます。**

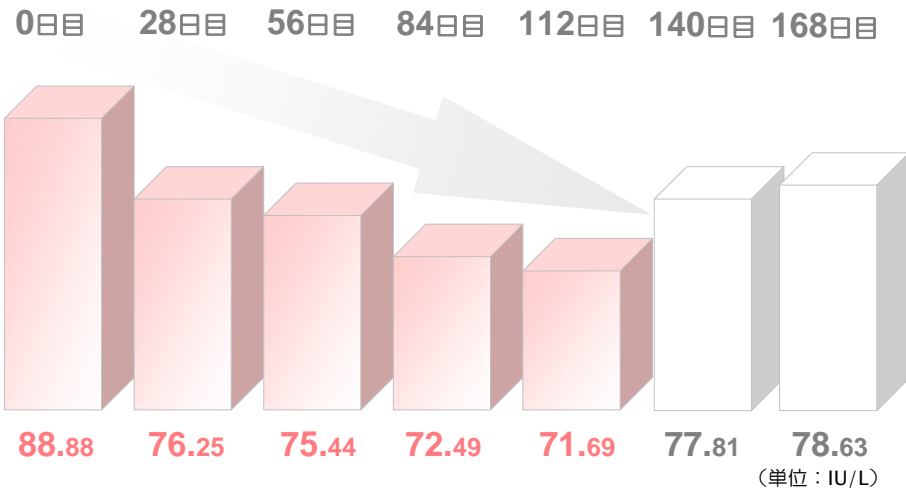


2-2. ヒト臨床試験結果 - 肝機能改善の可能性を確認

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

① γ -GTPの改善効果

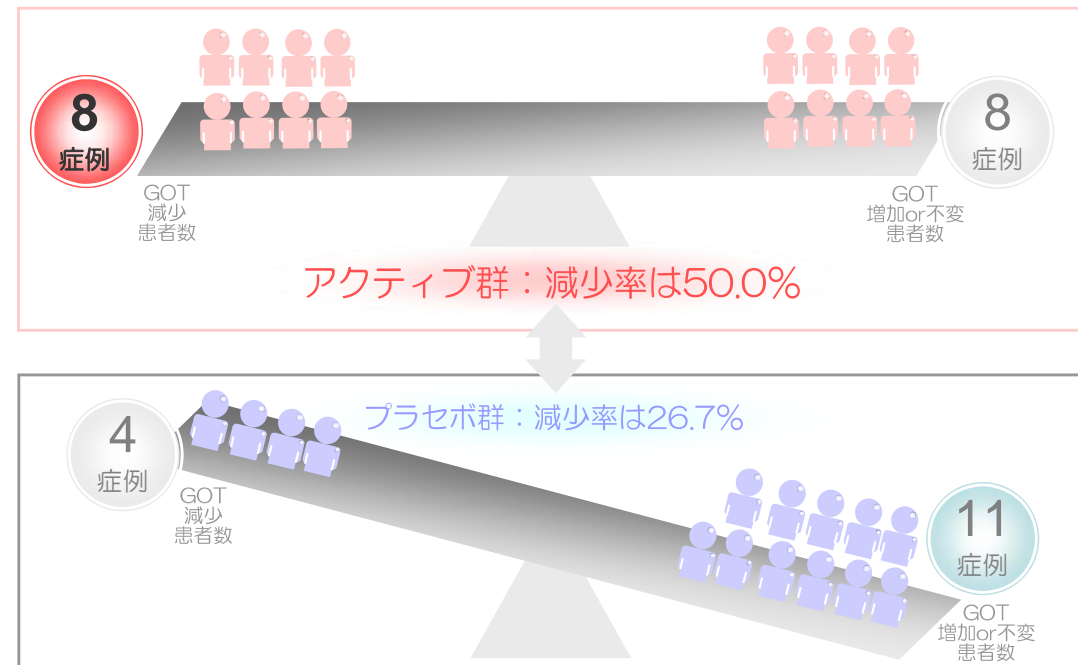
アクティブ群の全16症例について、経時的な変化を平均値で分析してみると以下の通りとなりました。



上記の平均値推移から、アクティブ群について112日目に最も低下しており、112日目以降は若干値が上昇しているものの、初回来院日（0日目）と最終来院日（168日目）を比較しても有意に値が低下しています。以上から、試験食品は投与開始より早期段階に γ -GTPを改善する可能性が示唆されたと考えられます。

② GOTの改善効果

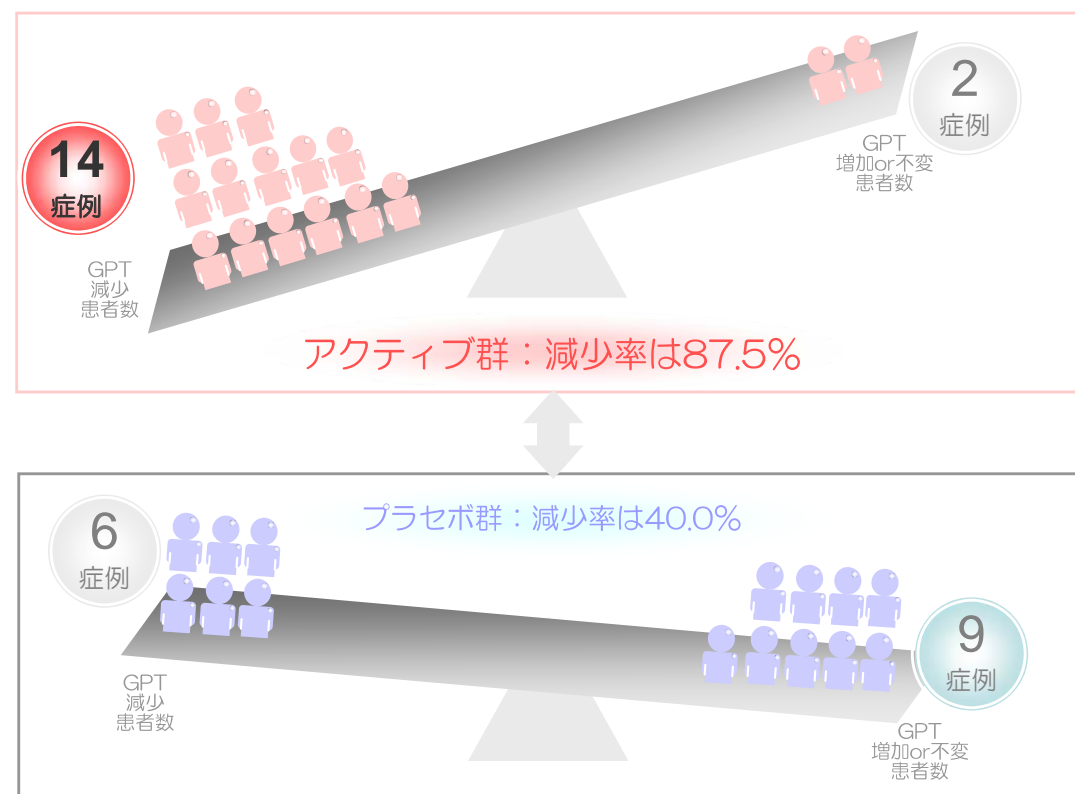
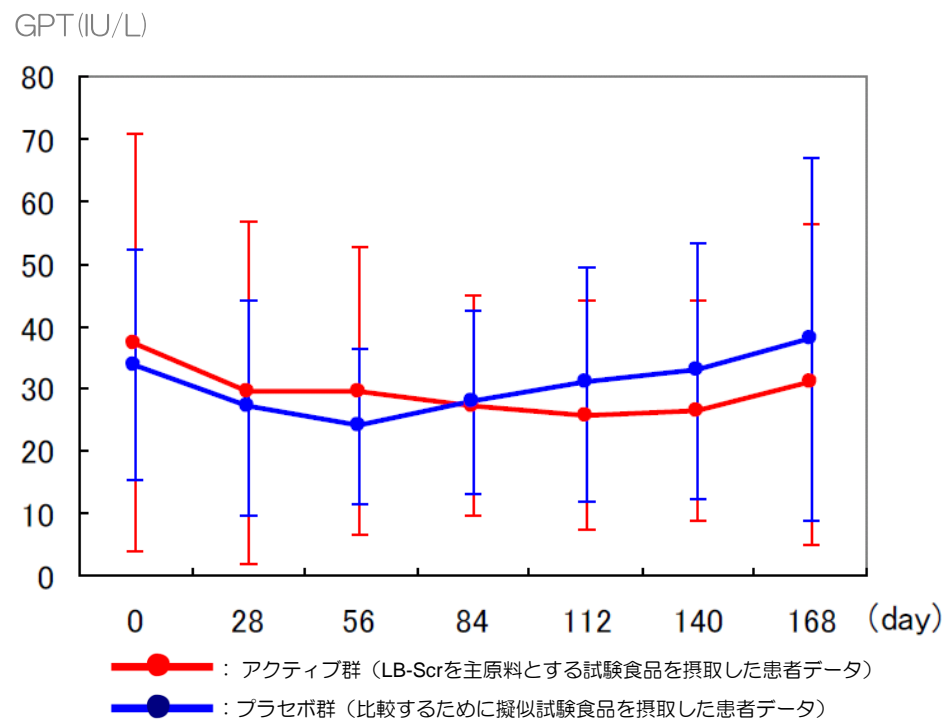
右記の各群毎の増減人数を分析すると、プラセボ群の上昇患者数は11症例で減少率が26.7%であるのに対して、アクティブ群の減少率が50%であることから、アクティブ群の有意性が認められます。以上より、試験食品はGOTを低下改善させる可能性が示唆されたと考えられます。



2-2. ヒト臨床試験結果 - 肝機能改善の可能性を確認

③ GPTの改善効果

以下のアクティブ群とプラセボ群各々におけるGPTの経時的変化、及び増減人数を分析すると、双方のデータ共にアクティブ群の有意性が認められることから、試験食品はGPTを低下改善させる可能性が示唆されたと考えられます。



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17症例（脱落症例1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）
頸部筋痛症	1	ロキソニン（180mg）/ムコスタ（300mg）/ロキソニンテープ（適宜）
頻尿	1	-
感冒	1	-
発疹	1	リンデロン VG(-)
高血圧症悪化	1	ユニシア配合錠 HD（1錠）
虫刺症	1	アレグラ錠（120mg）/リネステロン錠（0.5mg）/レバミピド錠（200mg）

医師の診断（医学的判断）の結果、これら有害事象と試験食品との因果関係が無いことを確認

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17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。具体的に糖尿病に関する治療薬とその他治療薬は以下の通りです。

糖尿病治療薬	服薬状況	有害事象数	有害事象	併用薬	投与量/日	併用薬	投与量/日
アクトス錠15	現在も服薬中	1	頸部筋痛症	IDパップ	適宜	ディオバンOD錠	80mg
アマリール		1	頻尿/感冒	アバプロ錠50mg	100mg	ナソネックス点鼻薬	適宜
アマリール1mg錠		0		アムロジピン錠2.5mg	2.5mg	ハルシオン錠0.25mg	0.25mg
ジャヌビア錠		1	高血圧症悪化/虫刺症	アレグラ錠60mg	120mg	ハルナールD錠0.2mg	0.2mg
ネシーナ錠		0		エクセラゼ配合錠	3錠 960mg	ビオフェルミン錠剤	2.5mg
				エックスフォージ配合錠	1錠85mg	フルイトラン錠	1mg
				オメプラゾール錠10mg	10mg	プレミネット錠	1錠 (62.5mg)
				ガスターD錠20mg	20mg	ムコスタ錠100mg	300mg
				ガスターD錠10mg	10mg	ユニシア配合錠HD	1錠(13mg)
				カルブロック錠16mg	16mg	ラックビー微粒N	3.0g
				クラビット錠500mg	500mg	リバロ錠1mg	1mg
				ザイロリック錠100mg	100mg	リピトール錠10mg	10mg
				ザイロリック錠50mg	50mg	リボマイン点眼液	適宜
				重質酸化マグネシウム	0.8g	ロキソニンテープ	適宜
				ダイオウ末	0.3g	ロキソニン錠	180mg

糖尿病向け治療薬の服薬状況、およびその他治療薬はこれらの通りです。これらについて、治療薬毎の有害事象の症例数を確認し、発生有害事象と試験食品との因果関係について臨床試験担当医師が診断しました。その結果、糖尿病治療薬服用の5種類中3種類について、また、その他併用薬30種類中11種類で有害事象が発生しましたが、これらと試験食品との因果関係は無しと判断されています。以上より、本試験において被験者が服用していた5種類の糖尿病治療薬と試験食品の間に、また、30種類の併用薬と試験食品の間に相互作用は確認されませんでした。

医師の診断（医学的判断）の結果、試験期間中における併用薬の相互作用と試験食品の因果関係が無いことを確認

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（脱落症例1例を含みます）のうち、合併症を有する患者は9症例（のべ25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
アレルギー性鼻炎	1	上行結腸憩室炎	0
異型狭心症	1	前立腺肥大症	0
胃腸炎	0	胆石	0
逆流性食道炎	1	左肩挫傷	1
高血圧症	2	不眠症	1
高コレステロール血症	0	便秘症	0
高尿酸血症	0	無症候脳梗塞	1
高脂血症	0	両母指挫傷	1
腰部挫傷	1		

のべ10例発生した全ての有害事象について、臨床試験責任医師は試験食品との関連性が無いと判断

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、得られた成果を以下の通りご報告します。

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 II型糖尿病への有効性を検証する

HbA1c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。

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