

魚うろこ由来コラーゲンの長期摂取の安全性

株式会社エミネット

飯塚舜介, 桑原正憲, 内田幸男

Studies on the safety of the consumption of collagen extracted from fish scales in healthy volunteers for a long period: placebo controlled double blind trial

Shunsuke MESHITSUKA, Masanori KUWAHARA, Yukio UCHIDA

Eminet Co., Ltd.

5-14-21 Kamifukubara, Yonago-city, Tottori 683-0004 Japan

ABSTRACT

The safety of intake of collagen polypeptides ('EMFCTR-01'; the commercial name 'Tenshi no RaRa') extracted from fish scales for consecutive 12 weeks has been examined by the placebo controlled double blind trial. The participants of 45 healthy volunteers between 30 and 55 years old consist of three groups (15 participants \times 3) of a placebo group, a usual-amount (collagen 'EMFCTR-01' 1.0 g/day) consumption group and a triple-amount (collagen 'EMFCTR-01' 3.0 g/day) consumption group. There were no abnormal changes in physical examination, hematological examination, blood biochemical analysis and urinalysis. Changes in electrocardiogram, pulse-wave velocity, muscle stiffness, visceral fat, and fecal conditions were all within the physiological variation. In addition, the physician did not find any adverse events due to collagen 'EMFCTR-01' consumption in the reviews of medical history. Hence, the safety of the consumption of collagen 'EMFCTR-01' for a long period was confirmed.

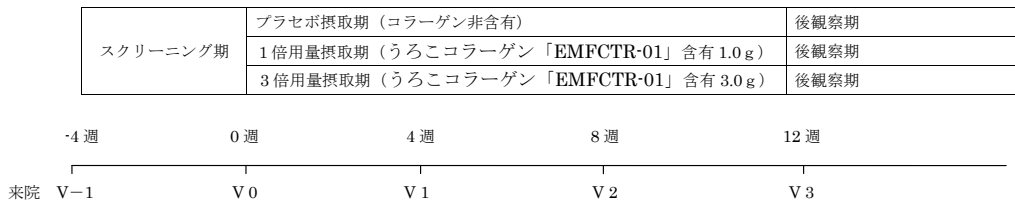
(Accepted on August 8, 2017)

Key words : fish scale collagen, safety, long period consumption, double blind trial

はじめに

わが国の健康食品産業の市場規模は1990年代後半から成長を続けており、その中でもコラーゲンは成長の著しい分野の1つである。また、研究開発の面でもわが国で先進的な取り組みがなされて成果をあげてきている^{1,3)}。コラーゲンを含む食品

が数多く販売されており、消費者の関心も高いと考えられ、2009年度には食品用4,853 t、医療用97 t、工業用70 tを含め合計5,131 tが生産されている⁴⁾。コラーゲンは動物の体内に多く存在するタンパク質であり、従来の素材は牛や豚に由来するコラーゲンが主流であった。しかし、脂肪に由来する臭い、狂牛病等に対する安全性への懸念から、



「V」は「Visit」を表す。

図1 臨床研究スケジュール

現在は魚由来のコラーゲンが注目されている⁵⁹⁾。魚由来のコラーゲンとしては、魚の皮を原料とするものとうろこを原料とするものの2種類が知られているが、魚の皮由来のコラーゲンは特有の臭いを有するといった問題があった。一方、魚のうろこ由来のコラーゲンは低脂肪であり、脂肪に由来する臭いが少ないという特徴がある。うろこからコラーゲンを抽出する技術としては、直接熱水で抽出する方法や直接酢酸で抽出する方法が知られているが、コラーゲンが変性したり、コラーゲン以外の不要成分が抽出されたりするため、高純度のコラーゲンを得ることができなかった。こうした魚のうろこ由来のコラーゲンが新たに注目される中、国内有数の漁港を有し水産加工業が発達した鳥取県に拠点を構える株式会社エミネットは、日々水揚げされる様々な魚の加工副産物として廃棄されていたうろこの有効利用・高付加価値化を目的として、高純度のコラーゲンを得る「マイクロフィルタリング精製法」を独自に開発し、被験対象物うろこコラーゲン「EMFCTR-01」の製品化に成功した。当該精製法は塩酸処理により不要成分を除去後、加水分解によりコラーゲンをポリペプチド化し、精製を重ねるものである。魚うろこからは三重らせん構造を保ったままコラーゲンを抽出できるため、コラーゲン本来の優れた性質を保持していることが報告されている^{10,11)}。

コラーゲンには皮膚への作用をはじめとして様々な有用性が報告されている^{12,20)}。被験対象物うろこコラーゲン「EMFCTR-01」が開発される過程においても骨粗鬆症、肝臓への作用をテーマに基礎的な研究が行われた。その結果、細胞外マトリックス成分が骨や肝臓の組織と深く関わっていることが報告されている^{21,23)}。本臨床研究は、2015年4月に消費者庁より施行された「機能性表示食品

制度」への対応と届出を目的とするものである。本臨床研究に先立ち、健康な被験者を対象としたうろこコラーゲン「EMFCTR-01」の通常の5倍用量過剰摂取による安全性確認試験を実施した結果、重篤な有害事象は確認されなかった。今回の研究では、うろこコラーゲン「EMFCTR-01」1倍用量または3倍用量の摂取を行い、プラセボを対照としたランダム化二重盲検による用量反応を検証するとともに長期安全性の確認と検証を行った (UMIN 試験ID: UMIN000020607)。

I. 対象および方法

1. 試験デザイン

今回の臨床研究は、プラセボを対照としたランダム化二重盲検による臨床研究法を採用した。3倍用量摂取群 (うろこコラーゲン含有3.0g)、1倍用量摂取群 (うろこコラーゲン含有1.0g)、プラセボ摂取群 (コラーゲン非含有) の3群での群間比較を行う、二重盲検ランダム化並行群間比較試験とした (図1)。試験期間は、スクリーニング期4週間、摂取期12週間、後観察期4週間とした。スクリーニング日、被験対象物摂取開始日 (摂取前) (V0)、摂取4週後 (V1) 摂取8週後 (V2)、摂取12週後 (V3)、後観察調査日に医療法人メドック健康クリニックに来院してもらい、安全性に関する評価項目を検査した。被験者目標人数は45名 (15名×3群) であった。

2. 割付方法

臨床研究依頼者の被験対象物割付責任者は被験対象物割付表を作成し、実施医療機関に1倍用量または3倍用量の被験対象物とプラセボに対して「被験対象物No」を無作為に割り付けた。臨床研究責任医師は、通知された「被験対象物No」の順に従って各被験者に割付、被験対象物の払出を行った。

試験の開始期から、試験終了日までの期間において、被験者番号と被験対象物番号を照合できる者は、被験物割付責任者と被験物製造責任者のみであり、この2名はモニタリングや検体検査に一切関与しないことで盲検性を担保した。被験対象物とプラセボは官能試験でも、包装の外観でも識別不能であった。

3. 対象

対象とする被験者は、以下の選択基準をすべて満たす者とした。1) 同意取得時の年齢が30歳以上55歳以下の男女、2) 日本国籍を20年以上有する者、3) スクリーニング期において、季節性、慢性的、突発的に係らず、薬剤または療法、施術等による治療を受けていない者、4) 本臨床研究の参加にあたり被験者本人が十分理解をした上で、本人の自由意思より文書による同意を得られた者、5) 同意取得日の翌日から摂取開始前日の期間において、便性状の傾向（便性状の点数/日数）が2.5以下である者（便性状は被験者日誌の記録に基づき評価し、排便が複数回あった日は最初の便を対象とした）、6) BMI (Body Mass Index) が18.5以上30未満である者、7) 血圧は収縮期血圧159 mmHg以下で拡張期血圧99 mmHg以下である者、8) 脈拍数は50～100回/分である者、9) 体温35.5～37.0℃である者、10) 過度な運動と暴飲暴食を禁止でき、避妊を行うことができる者。

ただし、以下の除外基準に抵触する者を被験者から除外とした。1) スクリーニング期の摂取開始7日前から摂取前までの期間に医薬品を使用した者、2) 同意取得日より過去3ヶ月以内にステロイド医薬品を使用した者、3) 被験対象物の吸収、分布、代謝、排泄に影響を及ぼす消化管、肝臓、腎臓、心臓及び循環器系に疾患を有する者、4) 胃切除、胃腸縫合術、腸管切除等の胃腸管部位に大きな手術歴のある者（ポリープ切除、虫垂切除は除く）、5) 脳血管障害の既往のある者（無症候性のラクナ梗塞は除く）、6) 刺青（タトゥー）のある者、7) 食物アレルギー等過敏症または特異的な体質のある者、8) アルコールあるいは薬物依存のある者、9) 同意取得日より過去84日以内に他の治験または臨床研究に参加した者、10) 同意取得日より過去84日以内に400 mL献血、28日以内に200 mL献血または14日以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分）を行った者、11) 臨床研究期間中に妊娠を希望する者または避妊を行うことがで

きない者、12) 授乳婦または妊娠中の者、13) 精神疾患の治療が必要と臨床研究責任医師が判断した者、14) 同居者が本臨床研究に参加している者または参加する予定のある者、15) 同意取得日より過去1年以内に被験対象物を摂取したことがある者、16) 閉経後の女性、17) 夜勤に従事している者、18) 毛髪、頭皮に影響を及ぼす染髪及びパーマントウェーブ、縮毛矯正等を行っている者、19) 臨床研究期間中に管理事項を遵守できない者、20) 臨床研究責任医師等が不適格と判断した者。

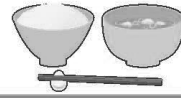
4. 被験対象物と用法・用量

本試験において評価の対象とした被験対象物うろこコラーゲン「EMFCTR-01」は淡水魚ティラピアのうろこから抽出したコラーゲンポリペプチド水溶液である。被験対象物「EMFCTR-01」1倍用量群の包装はコラーゲンポリペプチド0.33 g/11 mL包で、1日分として3包を摂取した。被験対象物「EMFCTR-01」3倍用量群の包装はコラーゲン1.0 g/11 mL包で、1日分として3包を摂取した。コラーゲンの定量はヒドロキシプロリン量換算量として定量した。一方、プラセボは（地独）鳥取県産業技術センター食品開発研究所の協力で研究開発したもので、水道水、キサントガム、グルコノデルタラクトン、グルコン酸Na（pH調整剤）、カラメル色素の混合物である。官能試験を実施したところ被験対象物と区別がつかないという評価を受けたものである。プラセボ群は被験対象物と同じ包装をしたコラーゲンを含まない包を1日に3包摂取した、1日分として1袋に3包が入った袋を被験者に渡した。包装にある切り口に沿って開封し、付属のストローを用いて1日1回、3包（11 mL/包×3包=33 mL）を夕食後から就寝するまでの間に経口摂取した。摂取時刻は全期間にわたり可能な限り同一とすることを目安とした。規定来院日には水以外は摂取をせず来院することとした。被験対象物とプラセボは医療法人メドック健康クリニックで適切に管理・保管され被験者に提供された。被験者の被験対象物の摂取期間は84日とした。

5. 来院時安全性評価項目と評価方法

基点である被験対象物摂取開始日（摂取前）（V0）から、摂取4週後（V1）、摂取8週後（V2）、摂取12週後（V3）まで、来院時に身体的所見（問診、聴診、打診、視診、触診等）及び臨床検査値等により以下の項目について安全性を確認した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を実施

臨床研究実施計画書 No: PRT-EM-MF-ES-EMFCTR-01
 被験者日誌 No: PD-EM-MF-ES-EMFCTR-01-01
 作成日: 2016年1月7日 (Ver:1.0)



被験対象物・食事状況

摂取開始

Day	摂取状況	朝	昼	夜
		深夜 1 時～ 朝 8 時 59 分	朝 9 時～ 夕方 16 時 59 分	夕方 17 時～ 深夜 24 時 59 分
0day 月 日	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
1day 月 日	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
2day 月 日	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
3day 月 日	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
4day 月 日	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
5day 月 日	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1
6day 月 日	被験対象物	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の状況	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取	<input type="checkbox"/> 摂取 <input type="checkbox"/> 未摂取
	食事の質	3・2・1	3・2・1	3・2・1

memo お薬を服用した時などにご記入ください。(服用期間、お薬名など)

3

図2 被験者日誌 (食事状況)

する場合は空腹 (8時間以上の絶食) の状態で採血、採尿をし、実施医療機関または検査委託機関にて測定を行った。

1) 身体的徴候及び症状, 原疾患, 合併症, 既往歴, 現病歴, 2) 併用薬, 併用療法, 3) 有害事象の確認, 4) 血圧, 脈拍, 5) 体温, 6) 身長, 体重, BMI, 7) 標準12誘導心電図 (心拍数, PR間隔, QRS間隔, QT間隔, QTc間隔), 8) 血液学

的検査 (白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分画数 (好中球, 好酸球, 好塩基球, 単球, リンパ球)), 9) 血液生化学的検査 (総ビリルビン, AST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ -GTP, 総蛋白, アルブミン, A/G比, LDH, 尿素窒素 (BUN), クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, アミラーゼ, 総コレステロール, トリグリセリド, HDLコレステロ

排便状況



回数	排便状況	1回	2回	3回
排便総回数	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0
排便総回数	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0
排便総回数	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0
排便総回数	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0
排便総回数	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0
排便総回数	排便時期	朝・昼・夜	朝・昼・夜	朝・昼・夜
	排便量	3・2・1	3・2・1	3・2・1
	便性状	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0	5・4・3・2・1・0
予備	日付	日付	日付	日付
	/	朝・昼・夜	/	朝・昼・夜
		3・2・1		3・2・1
	5・4・3・2・1・0		5・4・3・2・1・0	

【便性状】

水様便：5 泥状便：4 普通便：3 硬い便：2 コロコロ便：1 排便なし：0

4

図3 被験者日誌（排便状況）

ール, LDLコレステロール, 血糖, HbA1c, Fe, Ca, Mg, P, CK), 10) 尿検査 (蛋白, 糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, 潜血, pH, 比重), 11) 筋硬度検査 (筋硬度計TDM-NA1 (DX) (株式会社佐藤商事製) を用いて利き手側の肩甲挙筋及び棘上筋のおよそ中心部の硬度を2回測定し, 各測定結果の平均値により変化量及び有効性を探索的に検証した.), 12) 血圧脈波検査 (血管内を流れる血液の速さ及び四肢の血圧差を計測することにより血管の硬さ (PWV: cm/s) 及び詰まり具合 (ABI) の変化量及び有効性を探索的に検証した.

測定装置は血圧脈波検査装置 BP-203RPE III (オムロンヘルスケア社製) を用いた.), 13) 内臓脂肪と皮下脂肪検査 (CT装置 (コンピュータ断層撮影装置) を用いた腹部 (臍の位置) の断層画像から内臓脂肪量と皮下脂肪量への有効性を探索的に検証した. V0とV3において実施した.)

6. 被験者日誌による調査項目

被験者が日誌に毎日の食事状況 (図2), 排便状況 (排便回数, 排便量, 便性状) 等 (図3) を記載し, 内容を来院毎に持参してもらい確認した. 被験者日誌の形式は基点を被験対象物摂取開始日の

7日前からとし、最終来院日には被験者日誌を回収して調査結果を記録した。なお、被験者日誌の時間帯の区分は、朝：1時00分～8時59分 昼：9時00分～16時59分 夜：17時00分～0時59分、とした。

7. 統計

統計解析は統計ソフトSPSS (IBM社ver.21) を使用した。統計手法に関する詳細は「臨床研究のための統計的原則の標準作業手順書」に準じ、有意水準は5%未満 ($p<0.05$) とした。

8. 倫理

本臨床研究の実施に先立ち、「特定非営利活動法人健康情報処理センターあいち倫理審査委員会」において、臨床研究実施計画書、同意説明書、症例報告書、その他の資料の内容を倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、また臨床研究責任医師の適格性等について審査を行い承認（承認番号：T12-01、承認日：2016年1月27日）された²⁴⁾。本臨床研究に係るすべての者は世界医師会「ヘルシンキ宣言」に基づく、人間を対象とする医学研究の倫理的原則及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）」並びに関連法規を遵守した²⁵⁾。

II. 結 果

1. 被験者の内訳

本臨床研究に参加した被験者の一覧を、被験者番号、性別、年齢、割付群、摂取期間、摂取率に分けて表1. に示した。なお、備考欄には中止・脱落症例の中止・脱落理由またはその他特記事項を記載した。EM30及びEM46の2症例は規定された来院日の許容範囲を超えて来院したため逸脱とした。但し、被験対象物の摂取期間が基準を満たしており中止基準に該当しないため中止とはしていない。逸脱症例であるEM30及びEM46については、排便に限り被験者日誌のデータを解析の対象に含めた。また、EM43はV1の翌日から併用制限内で鉄剤を摂取しているため、影響が考えられる血液学的検査及び血液生化学的検査の関連項目及び排便の解析から除外した。その他、各項目の解析から除外した症例については各項目にて記した。

2. 生理学検査

生理学検査の結果を表2に示す。BMIの1倍用量群のV0-V2間 ($P<0.05$)、V2-V3間 ($P<0.05$)、及び3倍用量群のV1-V3間 ($P<0.05$) に有意差が確認

されたが、いずれも生理的変動の範囲内であった。プラセボ群の血圧（拡張期）において、V0-V3間 ($P<0.05$) 及びV1-V3間 ($P<0.05$) で有意差が確認されたが、いずれも生理的変動の範囲内であった。

3. 尿検査

検定の結果すべての項目において有意差は認められなかった（表3）。

4. 血液学的検査及び血液生化学的検査

血液学的検査及び血液生化学的検査の結果を表4. と表5. に示す。赤血球数は反復測定による分散分析の結果、有意差が確認されたが、多重比較の結果、有意差は認められなかった。血色素量については臨床研究期間中を通して外れ値を示し、血色素量低値が現病歴にあがっていたEM31及び鉄剤を処方されたEM43を解析から除外した。反復測定による分散分析の結果、有意差が確認されたが、多重比較の結果、有意差は認められなかった。ヘマトクリットについては3倍用量群において、V1-V3間に有意差 ($P<0.05$) が確認されたが、生理的変動の範囲内であった。血小板数は1倍用量群において、V1-V3間に有意差 ($P<0.05$) が確認されたが、生理的変動の範囲内であった。好酸球は1倍用量群において、V1-V3間に有意差 ($P<0.01$) が確認されたが、生理的変動の範囲内であった。また単球については1倍用量群において、V1-V3間に有意差 ($P<0.05$) が確認されたが、生理的変動の範囲内であった。その他の項目については変動は無かった。

5. 肝機能検査

肝機能検査の結果を表6. に示す。A/G比について1倍用量群でV1-V2間 ($P<0.05$) 及びV1-V3間 ($P<0.01$) に有意差※が確認されたが、いずれも生理的変動の範囲内であった。

6. 腎機・膵機能検査値

検定の結果全ての項目で有意差は認められなかった（表7）。

7. 脂質・血糖検査値

検定の結果全ての項目で有意差は認められなかった（表8）。

8. 電解質・微量元素検査値

Naは1倍用量群において、V0-V3間 ($P<0.05$) 及びV1-V3間 ($P<0.05$) に有意差※が確認されたが、いずれも生理的変動の範囲内であった（表9）。また、Feについては、Fe低値が現病歴にあがっていたEM11及びEM31、鉄欠乏性貧血の疑いが現病歴

表1 被験者一覧

被験者番号	性別	年齢	割付群	摂取期間 (摂取日数)	摂取率	備 考
EMFCTR-01-ES-01	女	44	3倍用量	2016.3.2-2016.5.29 (89/89日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-02	女	43	1倍用量	2016.3.7-2016.5.29 (82/84日)	97.6%	
EMFCTR-01-ES-03	男	39				スクリーニング検査においてCK高値のため医師の判断により組入れ不可
EMFCTR-01-ES-04	女	44	プラセボ	2016.3.8-2016.6.1 (86/86日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-05	女	35	3倍用量	2016.3.8-2016.6.1 (86/86日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-06	女	31	1倍用量	2016.3.7-2016.5.29 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-07	女	40				被験者と連絡がとれず組入れ不可
EMFCTR-01-ES-08	女	32	プラセボ	2016.3.22-2016.6.14 (85/85日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-09	女	38	プラセボ	2016.3.22-2016.6.14 (85/85日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-10	女	51	プラセボ	2016.3.22-2016.6.14 (85/85日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-11	女	40	3倍用量	2016.3.25-2016.6.23 (89/91日)	97.8% ^{*1}	
EMFCTR-01-ES-12	女	41	3倍用量	2016.3.25-2016.6.16 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-13	男	39	3倍用量	2016.3.26-2016.6.24 (91/91日)	100.0% ^{*1}	
EMFCTR-01-ES-14	男	39				便性状が基準値外のため組入れ不可
EMFCTR-01-ES-15	男	39	1倍用量	2016.4.16-2016.7.8 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-16	男	31	3倍用量	2016.4.23-2016.7.15 (83/84日)	98.8%	
EMFCTR-01-ES-17	男	53	3倍用量	2016.4.30-2016.6.3 (34/35日)	97.1%	齧歯のため中止 摂取期間34日
EMFCTR-01-ES-18	男	39	1倍用量	2016.5.11-2016.8.2 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-19	男	35	1倍用量	2016.6.28-2016.9.22 (87/87日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-20	男	38	3倍用量	2016.5.7-2016.8.5 (91/91日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-21	男	38	プラセボ	2016.5.7-2016.5.27 (21/21日)	100.0%	全身打撲 (外傷性皮下出血) 等を伴う過度な運動を引き続き行ったため中止 摂取期間21日
EMFCTR-01-ES-22	男	36	3倍用量	2016.5.13-2016.8.4 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-23	男	42	1倍用量	2016.5.16-2016.8.8 (84/85日)	98.8%	
EMFCTR-01-ES-24	男	39	1倍用量	2016.5.16-2016.8.8 (85/85日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-25	男	41	プラセボ	2016.5.25-2016.8.16 (81/84日)	96.4%	
EMFCTR-01-ES-26	女	42	プラセボ	2016.5.9-2016.8.1 (80/85日)	94.1%	
EMFCTR-01-ES-27	女	37	3倍用量	2016.5.12-2016.8.9 (90/90日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-28	男	38	3倍用量	2016.5.14-2016.8.5 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-29	男	33	プラセボ	2016.5.31-2016.8.25 (82/87日)	94.3%	
EMFCTR-01-ES-30	男	48	3倍用量	2016.5.25-2016.8.26 (91/94日)	96.8%	Visit3アロワンス超過のため逸脱症例 ^{*2}
EMFCTR-01-ES-31	女	50	1倍用量	2016.5.24-2016.8.21 (90/90日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-32	男	40				心療内科通院のため組入れ不可
EMFCTR-01-ES-33	女	38				便性状が基準値外のため組入れ不可
EMFCTR-01-ES-34	女	41	3倍用量	2016.5.26-2016.8.17 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-35	男	45	1倍用量	2016.6.4-2016.8.28 (86/86日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-36	女	31	プラセボ	2016.6.11-2016.9.2 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-37	男	35	プラセボ	2016.6.10-2016.9.1 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-38	女	36	1倍用量	2016.6.16-2016.9.7 (81/84日)	96.4%	
EMFCTR-01-ES-39	女	48	3倍用量	2016.5.31-2016.8.22 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-40	男	44	1倍用量	2016.6.11-2016.9.2 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-41	女	40	プラセボ	2016.6.3-2016.8.25 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-42	女	47	1倍用量	2016.6.3-2016.8.30 (87/88日)	98.9%	
EMFCTR-01-ES-43	女	41	1倍用量	2016.6.1-2016.8.23 (79/84日)	94.0%	Visit1翌日から鉄剤処方 (併用制限内で使用)
EMFCTR-01-ES-44	女	46	1倍用量	2016.6.3-2016.8.29 (88/88日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-45	女	46	プラセボ	2016.6.17-2016.9.8 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-46	男	43	プラセボ	2016.6.24-2016.9.16 (76/85日)	89.4%	Visit1アロワンス超過のため逸脱症例 ^{*2}
EMFCTR-01-ES-47	女	45	プラセボ	2016.6.18-2016.9.9 (79/84日)	94.0%	
EMFCTR-01-ES-48	男	40	1倍用量	2016.6.21-2016.9.16 (85/88日)	96.6%	
EMFCTR-01-ES-49	男	39	プラセボ	2016.6.23-2016.9.15 (83/85日)	97.6%	
EMFCTR-01-ES-50	女	42	プラセボ	2016.6.29-2016.9.23 (86/87日)	98.9%	
EMFCTR-01-ES-51	男	48	プラセボ	2016.6.25-2016.9.16 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-52	女	46	3倍用量	2016.6.29-2016.9.20 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-53	男	30	1倍用量	2016.7.2-2016.9.25 (86/86日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-54	女	48	3倍用量	2016.7.2-2016.9.23 (84/84日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-55	男	36	1倍用量	2016.7.7-2016.9.29 (85/85日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-56	男	34	3倍用量	2016.7.7-2016.9.29 (85/85日)	100.0%	
EMFCTR-01-ES-57	女	37				目標症例数に達したため組入れ不可

*1…EMFCTR-01-ES-17及びEMFCTR-01-ES-21はVisit0-Visit1 (中止時) について摂取率を算出

*2…EMFCTR-01-ES-30はVisit3において84+7dayの許容範囲を超える94day. EMFCTR-01-ES-46はVisit1において28±7dayの許容範囲を超える43dayで来院

表2 生理学検査値

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
身長 (cm)	プラセボ	166.1 ± 9.2	—	—	—
	1倍用量	166.9 ± 9.6	—	—	—
	3倍用量	164.7 ± 7.5	—	—	—
体重 (kg)	プラセボ	61.4 ± 13.1	60.9 ± 13.6	60.6 ± 13.3	60.2 ± 13.1
	1倍用量	64.5 ± 12.1	64.9 ± 12.3	65.3 ± 12.7	64.5 ± 12.4
	3倍用量	61.1 ± 10.1	61.5 ± 11.0	60.8 ± 11.3	60.5 ± 11.0
BMI	プラセボ	22.0 ± 2.8	21.9 ± 2.9	21.8 ± 2.8	21.7 ± 2.7
	1倍用量	23.0 ± 3.0	23.2 ± 3.0	23.3 ± 3.2	23.0 ± 3.0
	3倍用量	22.4 ± 2.3	22.5 ± 2.5	22.3 ± 2.6	22.2 ± 2.5
体温 (°C)	プラセボ	36.3 ± 0.2	36.3 ± 0.3	36.3 ± 0.2	36.3 ± 0.3
	1倍用量	36.4 ± 0.2	36.2 ± 0.2	36.3 ± 0.3	36.3 ± 0.2
	3倍用量	36.2 ± 0.3	36.2 ± 0.2	36.4 ± 0.2	36.3 ± 0.2
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ	114.8 ± 13.2	117.4 ± 15.1	114.8 ± 14.4	112.1 ± 10.5
	1倍用量	114.1 ± 11.2	118.0 ± 11.7	117.4 ± 12.8	117.5 ± 11.5
	3倍用量	116.8 ± 13.3	114.4 ± 10.8	114.5 ± 14.1	113.3 ± 14.3
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ	72.3 ± 10.5	71.9 ± 10.2	71.2 ± 10.1	68.5 ± 8.6
	1倍用量	71.5 ± 8.5	72.1 ± 8.9	72.1 ± 9.2	72.1 ± 9.4
	3倍用量	71.3 ± 9.5	70.8 ± 8.1	69.8 ± 11.1	69.6 ± 9.0
脈拍 (bpm)	プラセボ	71.0 ± 6.1	70.0 ± 4.8	71.6 ± 8.5	70.3 ± 6.0
	1倍用量	73.7 ± 7.5	71.9 ± 5.6	71.4 ± 5.6	72.6 ± 6.1
	3倍用量	70.1 ± 10.4	68.6 ± 10.6	70.1 ± 8.9	69.5 ± 10.1

平均値 ± 標準偏差
身長はV0のみ測定

表3 尿性状

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
蛋白定量-尿	プラセボ	4.2 ± 2.4	7.0 ± 4.3	10.6 ± 21.6	5.0 ± 2.2
	1倍用量	6.1 ± 3.0	6.4 ± 3.3	6.6 ± 2.8	6.5 ± 5.5
	3倍用量	4.6 ± 2.2	5.5 ± 3.1	5.3 ± 3.4	5.6 ± 3.5
糖定量-尿	プラセボ	5.8 ± 3.8	5.3 ± 3.1	5.6 ± 2.4	5.3 ± 3.5
	1倍用量	6.5 ± 3.2	6.8 ± 3.7	6.8 ± 3.2	6.9 ± 3.0
	3倍用量	5.6 ± 3.4	5.5 ± 2.9	6.2 ± 4.2	5.9 ± 3.2
比重-尿	プラセボ	1.020 ± 0.008	1.019 ± 0.008	1.020 ± 0.006	1.019 ± 0.007
	1倍用量	1.021 ± 0.007	1.022 ± 0.007	1.022 ± 0.007	1.021 ± 0.006
	3倍用量	1.020 ± 0.007	1.021 ± 0.008	1.021 ± 0.010	1.020 ± 0.008
反応pH-尿	プラセボ	6.3 ± 0.6	6.3 ± 0.8	6.1 ± 0.8	6.5 ± 0.7
	1倍用量	6.2 ± 0.8	6.2 ± 0.8	6.2 ± 0.8	6.1 ± 0.7
	3倍用量	6.1 ± 0.9	6.1 ± 0.9	6.2 ± 0.9	6.3 ± 0.8

平均値 ± 標準偏差

にあがっており、現病の悪化で有害事象が発現したEM42, Fe低値で有害事象が発現したEM54及び鉄剤を処方されたEM43を解析から除外した。3倍用量群において、V0-V2間 (P<0.05) 及びV2-V3間 (P<0.01) に有意差が確認されたが、いずれも生理的変動の範囲内であった。

9. 血圧脈波検査

全ての項目について有意差は認められなかった

(表10)。

10. 筋硬度検査

肩甲拳筋の硬度が3倍用量群でV0-V2間に有意に低下した (p<0.01) (表11)。

11. 内臓脂肪と皮下脂肪検査

何れの群にも変化は認められなかった (表12)。

表4 血液一般

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
白血球数 (10 ² /μL)	プラセボ	49 ± 14	50 ± 17	52 ± 16	53 ± 16
	1倍用量	57 ± 13	51 ± 8	52 ± 9	55 ± 12
	3倍用量	55 ± 17	54 ± 15	57 ± 19	54 ± 14
赤血球数 (10 ⁴ /μL)	プラセボ	467 ± 48	463 ± 44	466 ± 44	465 ± 38
	1倍用量	470 ± 46	473 ± 45	476 ± 44	479 ± 41
	3倍用量	475 ± 50	463 ± 47	471 ± 41	475 ± 42
血色素量 (g/dL)	プラセボ	14.1 ± 1.4	13.9 ± 1.4	14.1 ± 1.4	14.0 ± 1.2
	1倍用量	13.7 ± 2.1	13.7 ± 2.1	13.8 ± 2.0	14.0 ± 1.9
	3倍用量	14.0 ± 1.6	13.6 ± 1.5	13.8 ± 1.5	13.9 ± 1.5
ヘマトクリット (%)	プラセボ	42.4 ± 4.3	42.3 ± 4.1	42.7 ± 3.8	42.6 ± 3.5
	1倍用量	41.6 ± 5.7	41.5 ± 5.5	42.0 ± 5.4	42.7 ± 4.7
	3倍用量	42.3 ± 4.4	41.3 ± 4.1	42.1 ± 3.9	42.4 ± 3.7
MCV (fL)	プラセボ	90.8 ± 2.4	91.3 ± 3.0	91.7 ± 2.3	91.6 ± 2.2
	1倍用量	88.2 ± 6.2	87.6 ± 6.2	88.2 ± 5.5	89.0 ± 4.9
	3倍用量	89.3 ± 4.2	89.3 ± 4.8	89.3 ± 4.7	89.4 ± 4.9
MCH (pg)	プラセボ	30.3 ± 1.2	30.1 ± 1.3	30.4 ± 0.9	30.2 ± 1.1
	1倍用量	29.0 ± 2.6	28.9 ± 2.7	29.0 ± 2.4	29.2 ± 2.2
	3倍用量	29.6 ± 1.7	29.3 ± 1.7	29.3 ± 2.0	29.3 ± 2.0
MCHC (%)	プラセボ	33.3 ± 0.9	32.9 ± 0.9	33.1 ± 0.8	33.0 ± 0.8
	1倍用量	32.8 ± 1.1	33.0 ± 1.1	32.9 ± 0.9	32.8 ± 1.0
	3倍用量	33.1 ± 0.9	32.8 ± 0.7	32.8 ± 1.0	32.8 ± 1.0
血小板数 (10 ³ /μL)	プラセボ	21.3 ± 4.0	21.7 ± 4.2	22.4 ± 4.6	22.4 ± 3.3
	1倍用量	26.0 ± 4.0	26.0 ± 3.4	26.7 ± 3.3	27.0 ± 2.9
	3倍用量	25.2 ± 4.9	25.2 ± 5.0	25.2 ± 5.0	25.9 ± 4.6
赤芽球/100WBC	プラセボ	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	1倍用量	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	3倍用量	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

平均値 ± 標準偏差

表5 血液像

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
好塩基球 (%)	プラセボ	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3
	1倍用量	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.5	0.5 ± 0.2
	3倍用量	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.7
好酸球 (%)	プラセボ	4.1 ± 3.4	3.4 ± 2.8	3.9 ± 3.8	3.5 ± 2.5
	1倍用量	2.2 ± 1.2	2.6 ± 1.4	2.4 ± 1.5	2.0 ± 1.2
	3倍用量	3.2 ± 2.2	3.2 ± 2.3	2.7 ± 2.0	2.6 ± 1.7
リンパ球 (%)	プラセボ	35.5 ± 5.8	37.1 ± 6.7	35.9 ± 7.4	34.5 ± 8.5
	1倍用量	31.1 ± 7.9	35.8 ± 9.4	33.2 ± 7.8	33.0 ± 8.9
	3倍用量	35.4 ± 6.8	34.4 ± 6.0	35.4 ± 8.2	35.1 ± 6.5
単球 (%)	プラセボ	5.4 ± 1.4	5.3 ± 1.2	5.3 ± 1.7	5.2 ± 1.0
	1倍用量	5.5 ± 1.3	6.0 ± 1.1	5.6 ± 1.5	5.4 ± 1.2
	3倍用量	5.7 ± 1.5	5.4 ± 1.2	5.3 ± 1.3	5.3 ± 1.1
好中球 (%)	プラセボ	54.3 ± 5.0	53.6 ± 6.9	54.3 ± 9.3	56.2 ± 10.0
	1倍用量	60.7 ± 8.3	55.0 ± 9.1	58.2 ± 8.0	59.2 ± 9.1
	3倍用量	55.2 ± 7.1	56.5 ± 6.8	56.1 ± 8.2	56.5 ± 6.3

平均値 ± 標準偏差

表6 肝機能検査値

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
総タンパク (g/dL)	プラセボ	7.1 ± 0.3	7.1 ± 0.4	7.1 ± 0.3	7.1 ± 0.3
	1倍用量	6.9 ± 0.3	7.0 ± 0.2	7.0 ± 0.4	7.0 ± 0.3
	3倍用量	7.2 ± 0.3	7.1 ± 0.2	7.1 ± 0.3	7.2 ± 0.2
アルブミン (g/dL)	プラセボ	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.2
	1倍用量	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2
	3倍用量	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.1
AST (U/L)	プラセボ	20 ± 7	20 ± 6	21 ± 8	20 ± 9
	1倍用量	18 ± 3	18 ± 2	18 ± 4	19 ± 3
	3倍用量	21 ± 6	19 ± 4	20 ± 4	19 ± 4
ALT (U/L)	プラセボ	22 ± 18	21 ± 13	21 ± 14	21 ± 18
	1倍用量	17 ± 8	16 ± 7	16 ± 9	17 ± 9
	3倍用量	20 ± 11	18 ± 11	19 ± 11	18 ± 11
LDH (U/L)	プラセボ	162 ± 21	150 ± 21	162 ± 19	163 ± 21
	1倍用量	172 ± 23	171 ± 17	170 ± 19	171 ± 22
	3倍用量	177 ± 22	172 ± 19	177 ± 24	174 ± 22
ALP (U/L)	プラセボ	178 ± 62	181 ± 65	182 ± 55	178 ± 53
	1倍用量	183 ± 33	186 ± 39	184 ± 34	184 ± 37
	3倍用量	192 ± 85	190 ± 94	191 ± 88	192 ± 89
γ-GTP (U/L)	プラセボ	38 ± 57	38 ± 51	30 ± 30	29 ± 27
	1倍用量	26 ± 14	25 ± 14	27 ± 14	25 ± 12
	3倍用量	23 ± 16	22 ± 14	22 ± 15	22 ± 15
総ビリルビン (mg/dL)	プラセボ	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2
	1倍用量	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2
	3倍用量	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2
A/G比	プラセボ	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.1
	1倍用量	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2
	3倍用量	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1

平均値 ± 標準偏差

表7 腎機能・膵機能検査値

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
クレアチニン (mg/dL)	プラセボ	0.72 ± 0.18	0.69 ± 0.18	0.69 ± 0.17	0.69 ± 0.18
	1倍用量	0.74 ± 0.14	0.76 ± 0.14	0.74 ± 0.15	0.75 ± 0.15
	3倍用量	0.72 ± 0.13	0.73 ± 0.14	0.73 ± 0.13	0.72 ± 0.13
尿素窒素 (mg/dL)	プラセボ	12.0 ± 2.9	11.2 ± 2.9	11.5 ± 2.1	11.0 ± 2.4
	1倍用量	12.6 ± 2.5	13.4 ± 2.6	12.3 ± 2.9	13.2 ± 2.8
	3倍用量	11.7 ± 3.7	12.3 ± 2.9	12.9 ± 4.7	11.7 ± 2.5
尿酸 (UA, mg/dL)	プラセボ	5.2 ± 1.5	5.1 ± 1.6	5.0 ± 1.3	5.1 ± 1.5
	1倍用量	4.9 ± 1.2	5.1 ± 1.2	4.9 ± 1.0	5.1 ± 1.3
	3倍用量	4.8 ± 1.1	4.6 ± 0.9	4.7 ± 1.1	4.6 ± 1.1
アミラーゼ (AMY, U/L)	プラセボ	82 ± 27	80 ± 22	82 ± 19	81 ± 17
	1倍用量	74 ± 28	72 ± 22	75 ± 24	73 ± 22
	3倍用量	76 ± 23	80 ± 28	74 ± 24	77 ± 26
CPK (U/L)	プラセボ	94 ± 29	90 ± 28	90 ± 31	87 ± 27
	1倍用量	92 ± 26	99 ± 31	125 ± 138	93 ± 30
	3倍用量	115 ± 88	105 ± 47	101 ± 55	98 ± 41

平均値 ± 標準偏差

表8 脂質・血糖検査値

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
総コレステロール (mg/dL)	プラセボ	185 ± 29	184 ± 30	183 ± 35	180 ± 31
	1倍用量	190 ± 20	188 ± 20	191 ± 20	193 ± 20
	3倍用量	201 ± 33	197 ± 28	195 ± 25	201 ± 29
HDLコレステロール (mg/dL)	プラセボ	60 ± 14	59 ± 15	57 ± 15	59 ± 16
	1倍用量	58 ± 14	57 ± 11	58 ± 14	57 ± 14
	3倍用量	61 ± 18	61 ± 16	60 ± 13	63 ± 14
LDLコレステロール (mg/dL)	プラセボ	112 ± 28	110 ± 25	113 ± 30	108 ± 27
	1倍用量	120 ± 22	120 ± 25	121 ± 22	124 ± 26
	3倍用量	124 ± 30	123 ± 30	123 ± 27	124 ± 28
中性脂肪 (mg/dL)	プラセボ	94 ± 49	97 ± 67	93 ± 45	92 ± 37
	1倍用量	82 ± 31	78 ± 22	82 ± 21	89 ± 35
	3倍用量	88 ± 53	85 ± 63	77 ± 51	93 ± 71
空腹時血糖 (mg/dL)	プラセボ	87 ± 7	85 ± 6	86 ± 6	86 ± 6
	1倍用量	86 ± 7	87 ± 5	88 ± 6	87 ± 6
	3倍用量	85 ± 7	85 ± 7	86 ± 7	86 ± 7

平均値 ± 標準偏差

表9 電解質・微量元素検査値

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
Na (mEq/L)	プラセボ	141 ± 2	141 ± 2	140 ± 2	141 ± 2
	1倍用量	141 ± 2	141 ± 2	141 ± 1	140 ± 2
	3倍用量	140 ± 1	140 ± 2	140 ± 2	140 ± 1
K (mEq/L)	プラセボ	4.0 ± 0.3	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.2
	1倍用量	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.3	4.1 ± 0.3
	3倍用量	4.2 ± 0.4	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3
Cl (mEq/L)	プラセボ	105 ± 2	105 ± 2	105 ± 2	105 ± 1
	1倍用量	105 ± 2	105 ± 1	105 ± 1	105 ± 1
	3倍用量	104 ± 2	105 ± 2	105 ± 2	105 ± 2
Ca (mg/dL)	プラセボ	9.2 ± 0.3	9.1 ± 0.3	9.1 ± 0.2	9.1 ± 0.2
	1倍用量	9.0 ± 0.3	9.1 ± 0.3	9.0 ± 0.4	9.1 ± 0.4
	3倍用量	9.2 ± 0.3	9.2 ± 0.3	9.2 ± 0.2	9.2 ± 0.3
無機リン (mg/dL)	プラセボ	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.5	3.5 ± 0.3	3.5 ± 0.4
	1倍用量	3.5 ± 0.4	3.5 ± 0.4	3.4 ± 0.4	3.4 ± 0.4
	3倍用量	3.6 ± 0.4	3.5 ± 0.3	3.7 ± 0.3	3.5 ± 0.3
Mg (mg/dL)	プラセボ	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1
	1倍用量	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.2
	3倍用量	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.1
Fe (μg/dL)	プラセボ	117 ± 46	96 ± 27	96 ± 45	101 ± 24
	1倍用量	93 ± 53	91 ± 45	86 ± 34	99 ± 54
	3倍用量	114 ± 50	99 ± 41	79 ± 28	111 ± 44

平均値 ± 標準偏差

12. 排便状況

排便量及び便性状に有意差が確認された。排便量については、3倍用量群のV0-V3間において有意に増加し、便性状についても3倍用量群のV0-V2間及びV0-V3間において有意に改善した。

13. 有害事象

本臨床研究では、被験者の安全性確保を目的と

して、同意取得後の被験対象物の摂取開始から摂取終了までに発現した、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または病気の事象を有害事象と定義した。臨床研究期間中に確認された有害事象は39件であり、その内8件はプラセボ群であった（表13）。また、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は

表10 血圧脈波速度検査値

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
右PWV	プラセボ	1222 ± 111	1214 ± 126	1214 ± 115	1200 ± 123
	1倍用量	1243 ± 128	1235 ± 130	1227 ± 149	1239 ± 144
	3倍用量	1226 ± 174	1187 ± 152	1187 ± 159	1223 ± 140
右ABI	プラセボ	1.15 ± 0.07	1.15 ± 0.07	1.13 ± 0.07	1.16 ± 0.07
	1倍用量	1.14 ± 0.07	1.14 ± 0.10	1.17 ± 0.10	1.13 ± 0.08
	3倍用量	1.14 ± 0.08	1.15 ± 0.06	1.15 ± 0.11	1.13 ± 0.06
左PWV	プラセボ	1218 ± 92	1223 ± 120	1213 ± 121	1222 ± 117
	1倍用量	1248 ± 137	1234 ± 143	1240 ± 144	1252 ± 156
	3倍用量	1242 ± 167	1199 ± 138	1205 ± 150	1231 ± 136
左ABI	プラセボ	1.12 ± 0.07	1.10 ± 0.05	1.10 ± 0.06	1.13 ± 0.06
	1倍用量	1.12 ± 0.08	1.11 ± 0.08	1.13 ± 0.08	1.11 ± 0.07
	3倍用量	1.13 ± 0.07	1.10 ± 0.10	1.13 ± 0.09	1.10 ± 0.07

平均値 ± 標準偏差

表11 筋硬度検査値

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
肩甲挙筋	プラセボ	34.7 ± 6.1	34.4 ± 6.8	32.3 ± 3.7	32.9 ± 5.2
	1倍用量	33.0 ± 4.8	32.0 ± 6.1	32.1 ± 4.4	31.3 ± 4.9
	3倍用量	36.3 ± 4.9	33.3 ± 6.6	30.0 ± 6.3	32.7 ± 7.2
棘上筋	プラセボ	35.8 ± 6.0	38.3 ± 11.6	37.4 ± 5.7	36.1 ± 5.1
	1倍用量	34.5 ± 5.2	36.4 ± 7.4	37.0 ± 5.3	36.3 ± 4.1
	3倍用量	36.9 ± 5.7	36.6 ± 7.5	36.4 ± 6.7	38.2 ± 6.3

平均値 ± 標準偏差

表12 脂肪検査値

項目	割付群	V0	V1	V2	V3
内臓脂肪面積	プラセボ	66.3 ± 48.8	-	-	62.8 ± 44.7
	1倍用量	70.9 ± 46.8	-	-	71.7 ± 54.5
	3倍用量	58.9 ± 43.9	-	-	51.1 ± 39.2
皮下脂肪面積	プラセボ	133.5 ± 55.6	-	-	132.7 ± 56.4
	1倍用量	155.5 ± 74.7	-	-	157.9 ± 66.8
	3倍用量	143.0 ± 53.8	-	-	135.5 ± 60.7

平均値 ± 標準偏差

発現しなかった。以下に1倍用量群及び3倍用量群の有害事象31件の内訳を示し、被験対象物との関連性について検討を行った(表14, 15)。

【被験対象物との関連性を否定できる】

1) 感冒(咽頭炎, 咽頭炎の疑い, 喉の痛み, 急性扁桃炎を含む) …8件

プラセボ群でも4件確認されており, 被験対象物の摂取の有無に関わらず一般的に発現し得るものだと考えられるため, 被験対象物との関連性は否定できると判断された。いずれの症状も軽度で, 回復または軽快が確認されている。

2) 腰痛…1件

長年の販売実績において腰痛の報告はなく, そ

の後被験対象物の摂取下において回復の傾向が見られたため, 被験対象物との関連性は否定できると判断された。症状は軽度で, 軽快が確認されている。

3) 虫刺症…4件

全4件が6~8月に発現しており, 季節性のものと考えられるため, 被験対象物との関連性は否定できると判断された。いずれの症状も軽度で, 回復が確認されている。

4) 下痢(食中毒を含む)…4件

EM22は氷菓を摂取した後に下痢が発現し, 同一のものを摂取した友人が同様の症状を発現したとの申告があったため, 被験対象物との関連性は

表13 有害事象一覧（プラセボ）

被験者識別コード	EMFCTR-01-ES-10	EMFCTR-01-ES-21	EMFCTR-01-ES-25	EMFCTR-01-ES-37
性別	女	男	男	男
年齢（歳）	51	38	41	35
身長（cm）	156.0	170.2	179.1	178.0
体重（kg）	49.3	72.6	82.9	80.5
有害事象	咽頭炎	外傷性皮下出血	下痢	扁桃炎・口内炎
発現日	2016.5.13	2016.5.21	①2016.6.27 ②2016.7.11	2016.7.18
回復日	2016.5.25	不明	①2016.6.28 ②2016.7.12	2016.7.26
重症度	軽度	軽度	軽度	軽度
重症区分	非重篤	非重篤	非重篤	非重篤
因果関係	-	-	-	-
有害事象への治療 処置	なし 変更なし	なし 摂取中止	なし 変更なし	あり 変更なし
転帰	回復	軽快	回復	回復
備考		2016.5.28 軽快を確認 全身打撲等を伴う過 度な運動を引き続き 行ったため中止		2016.7.19～7.25 医薬品の使用

被験者識別コード	EMFCTR-01-ES-45	EMFCTR-01-ES-46	EMFCTR-01-ES-51
性別	女	男	男
年齢（歳）	46	43	48
身長（cm）	148.8	170.6	172.2
体重（kg）	51.6	77.2	66.2
有害事象	下痢	感冒	感冒
発現日	2016.8.27	2016.7.18	2016.8.8
回復日	2016.8.28	2016.7.26	2016.8.10
重症度	軽度	軽度	軽度
重症区分	非重篤	非重篤	非重篤
因果関係	-	-	-
有害事象への治療 処置	なし 変更なし	あり 変更なし	なし 変更なし
転帰	回復	回復	回復
備考		2016.7.21～7.25 医薬品の使用により Visit1アロワンス超 過のため逸脱症例	

否定できると判断された。EM31は8月の高温になった車内に放置されていた食品を摂取した後に下痢が発現しており、食あたりの可能性が高いため、被験対象物との関連性は否定できると判断された。EM39は玄米を摂取した後に下痢が発現したが、もともと玄米を摂取すると便が緩くなる体質との申告があったため、被験対象物との関連性は否定できると判断された。EM43は多量に冷たいものを摂取した後に下痢が発現したとの申告があったため、被験対象物との関連性は否定できると判断された。全4件いずれの症状も軽度で、被験

者日誌により翌日の回復が確認されている。

5) Fe低値…2件

EM42はV1及びV3の血液検査においてFeが低値を示したが、V2で基準値を示しており、また被験対象物摂取前のV0における問診時に医師が貧血の可能性があると現病歴にあげているため、被験対象物との関連性は否定できると判断された。EM54はV1の血液検査においてFeが低値を示したが、被験対象物摂取前のV-1、V0及びV2、V3においても基準値を下回り、臨床研究期間を通して低い傾向が見られたため、被験対象物との関

表14 有害事象一覧 (1倍用量)

被験者識別コード	EMFCTR-01-ES-02	EMFCTR-01-ES-15	EMFCTR-01-ES-18	EMFCTR-01-ES-19	EMFCTR-01-ES-24
性別	女	男	男	男	男
年齢 (歳)	43	39	39	35	39
身長 (cm)	157.1	180.9	173.2	170.2	176.2
体重 (kg)	51.9	86.1	73.2	58.3	73.5
有害事象	感冒	虫刺症	腰痛	日光皮膚炎	CK高値
発現日	2016.3.8	2016.6	2016.6.27	2016.7.24	2016.7.7
回復日	2016.3.13	2016.6	不明	2016.7.25	2016.8.9
重症度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度
重症区分	非重篤	非重篤	非重篤	非重篤	非重篤
因果関係	否定できる	否定できる	否定できる	否定できる	否定できる
有害事象への治療	なし	なし	あり	なし	なし
処置	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし
転帰	回復	回復	軽快	回復	回復
備考		2016.7.9 回復を確認	2016.6.28 医薬品の使用 2016.7.8 軽快を確認		
有害事象				下痢 ①2016.8.3 ②2016.8.18 ③2016.8.23	感冒
発現日				①2016.8.4 ②2016.8.19 ③2016.24	2016.8.2
回復日				軽度 非重篤	2016.8.3
重症度				否定できない	軽度
重症区分				なし	非重篤
因果関係				変更なし	否定できる
有害事象への治療				回復	なし
処置					変更なし
転帰					回復
備考					
被験者識別コード	EMFCTR-01-ES-31	EMFCTR-01-ES-38	EMFCTR-01-ES-42	EMFCTR-01-ES-43	EMFCTR-01-ES-44
性別	女	女	女	女	女
年齢 (歳)	50	36	47	41	46
身長 (cm)	154.5	156.9	158.4	167.5	159.9
体重 (kg)	44.6	57.6	50.0	71.6	50.7
有害事象	挫傷	感冒	虫刺症	下痢	咽頭炎
発現日	2016.7.18	2016.7.31	①2016.6.30 ②2016.8.27	2016.7.6	2016.6.22
回復日	2016.7.26	不明	①2016.7.4 ②2016.8.27	2016.7.7	2016.6.26
重症度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度
重症区分	非重篤	非重篤	非重篤	非重篤	非重篤
因果関係	否定できる	否定できる	否定できる	否定できる	否定できる
有害事象への治療	なし	なし	あり	なし	あり
処置	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし
転帰	回復	回復	回復	回復	回復
備考		2016.9.8 回復を確認	①2016.6.30 ②2016.8.27 医薬品の使用		2016.6.22~6.25 医薬品の使用
有害事象	食中毒		Fe低値	下痢	
発現日	2016.8.11		2016.7.4	2016.8.22	
回復日	2016.8.12		不明	2016.8.23	
重症度	軽度		軽度	軽度	
重症区分	非重篤		非重篤	非重篤	
因果関係	否定できる		否定できる	否定できない	
有害事象への治療	なし		なし	なし	
処置	変更なし		変更なし	変更なし	
転帰	回復		未回復	回復	
備考			現病の悪化 Visit1で低値を示しVisit2で基準値に戻る。Visit3で再度低値を示したため未回復とした。		

表15 有害事象一覧（3倍用量）

被験者識別コード	EMFCTR-01-ES-01	EMFCTR-01-ES-05	EMFCTR-01-ES-13	EMFCTR-01-ES-16	EMFCTR-01-ES-17
性別	女	女	男	男	男
年齢（歳）	44	35	39	31	53
身長（cm）	162.5	151.5	177.2	161.7	165.9
体重（kg）	69	50.7	70.0	55.7	64.9
有害事象	円形脱毛症	筋肉痛	喉の痛み	急性扁桃炎	齲歯
発現日	2016.4	2016.6.2	2016.4	2016.5.3	2016.5.21
回復日	2016.5.30	不明	2016.4.30	2016.5.14	不明
重症度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度
重症区分	非重篤	非重篤	非重篤	非重篤	非重篤
因果関係	否定できる	否定できる	否定できる	否定できる	否定できる
有害事象への治療	なし	なし	なし	あり	あり
処置	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし
転帰	回復	軽快	回復	回復	軽快
備考	既往症の再発	2016.6.2 軽快を確認		2016.5.7～5.13 医薬品の使用	2016.6.4 軽快を確認 継続的な治療、医薬品の使用を行うため中止。
有害事象				感冒	
発現日				2016.6.29	
回復日				2016.7.4	
重症度				軽度	
重症区分				非重篤	
因果関係				否定できる	
有害事象への治療				なし	
処置				変更なし	
転帰				回復	
備考					
被験者識別コード	EMFCTR-01-ES-22	EMFCTR-01-ES-39	EMFCTR-01-ES-52	EMFCTR-01-ES-54	
性別	男	女	女	女	
年齢（歳）	36	48	46	48	
身長（cm）	169.4	158.1	156.1	160.1	
体重（kg）	74.3	54.1	46.8	54.0	
有害事象	下痢	下痢	虫刺症	Fe低値	
発現日	2016.6.8	2016.7.6	2016.8（中旬）	2016.7.30	
回復日	2016.6.9	2016.7.7	2016.8（中旬）	2016.8.29	
重症度	軽度	軽度	軽度	軽度	
重症区分	非重篤	非重篤	非重篤	非重篤	
因果関係	否定できる	否定できる	否定できる	否定できる	
有害事象への治療	なし	なし	あり	なし	
処置	変更なし	変更なし	変更なし	変更なし	
転帰	回復	回復	回復	回復	
備考			2016.8（お盆前） 医薬品の使用 2016.8.25 回復を確認		
有害事象		歯の詰め物が取れる		咽頭炎の疑い	
発現日		2016.7.18		2016.8.26	
回復日		2016.7.26		不明	
重症度		軽度		軽度	
重症区分		非重篤		非重篤	
因果関係		否定できる		否定できる	
有害事象への治療		あり		なし	
処置		変更なし		変更なし	
転帰		回復		軽快	
備考		2016.7.26 医薬品の使用		2016.9.24 軽快を確認	
有害事象				ケトン体定性高値	
発現日				2016.8.27	
回復日				不明	
重症度				軽度	
重症区分				非重篤	
因果関係				否定できる	
有害事象への治療				なし	
処置				変更なし	
転帰				軽快	
備考				2016.9.26 軽快を確認	

連性は否定できると判断された。

6) CK高値…1件

EM24はVisit2の血液検査においてCKが高値を示したが、Visit2の前日に仕事で重量物を運んだとの申告があり、またV-1, V0, V1の検査においては基準値内だったことから、一時的な上昇であると考えられ、被験対象物との関連性は否定できると判断された。V3で回復が確認されている。

7) ケトン体定性高値…1件

EM54はV2の尿検査においてケトン体定性の高値を示したが、同時期の感冒の症状が影響したと考えられ、被験対象物との関連性は否定できると判断された。V3で軽快が確認されている。

8) 齲歯…1件

EM17は歯の痛みを訴え歯科を受診し、細菌による歯茎の炎症と診断された。長年の販売実績において齲歯の報告はなく、被験対象物との関連性は否定できると判断された。

9) 挫傷…1件

EM31は自転車からの転倒により擦り傷を負ったが、摂取開始後にふらつきの自覚症状等は無かったため、被験対象物との関連性は否定できると判断された。症状は軽度で回復が確認されている。

10) 日光皮膚炎…1件

EM19は海水浴での日焼けによる肌の痛みがあったが、長時間浴びた強い日差しによる症状であることは明らかであり、被験対象物との関連性は否定できると判断された。症状は軽度で翌日には回復が確認されている。

11) 円形脱毛症…1件

EM01はV1-V2間に円形脱毛症が発現したが、20年程前から定期的に発現しているとの申告があったため、被験対象物との関連性は否定できると判断された。V3で回復が確認されている。

12) 歯の詰め物がとれる…1件

EM39はV1-V2間に歯の詰め物がとれ歯科を受診した。長年の販売実績において、歯の詰め物がとれたという報告はなく、被験対象物との関連性は否定できると判断された。歯科治療を行いV3で回復が確認されている。

13) 筋肉痛…1件

EM05はV3来院時に筋肉痛の症状があり、前日のガーデニングによるものと申告があったため、被験対象物との関連性は否定できると判断された。症状は軽度で軽快が確認されている。

【被験対象物との関連性を否定できない】

1) 下痢…4件

EM19（同症状3回）及びEM43に被験対象物との関連性が否定できない下痢を4件確認したが、予想されていた有害事象として下痢の症状があげられており、全4件いずれの症状も軽度で、被験者日誌により翌日の回復が確認されている。また、プラセボ群でも同様な下痢が3件記録されており、一般的に発現しうるものであると考えられる。

Ⅲ. 考 察

本臨床試験では、健康な成人男女を対象にうろこコラーゲン「EMFCTR-01」を12週間摂取した際の安全性を検証した。生理学的検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査、肝機能検査、腎機能・腎機能検査値、脂質・血糖検査値、電解質・微量元素検査値、血圧脈波検査、筋硬度検査、内臓脂肪と皮下脂肪検査、排便状況については、有意差が確認されたが生理的変動の範囲内であったため安全性に問題ないと判断された。なお、標準12誘導心電図における検査結果は統計解析の対象とせず、検査結果を個別で評価したが、検査結果に異常値は見られなかった。有害事象が39件発現し、被験対象物との関連性が否定できなかった4件の有害事象はすべて下痢であり、直ぐに正常に戻ったため排便状況の改善効果によるものと考えられた。魚由来のコラーゲンは世界の国々で様々な利用がされてきており、安全性に関して問題はないと考えられている材料である^{5,9)}。さらにコラーゲン「EMFCTR-01」は1.0g/日の摂取量で効果が確認されており、他の例と比較して少量で効果があるという特徴がある^{16,21)}。今回の長期摂取の臨床試験においてもうろこコラーゲン「EMFCTR-01」の安全性が確認された。以上のことから被験対象物うろこコラーゲン「EMFCTR-01」の1倍用量（うろこコラーゲン1.0g/日）及び3倍用量（うろこコラーゲン3.0g/日）の長期摂取時の安全性は高いと考えられる。

利益相反

本研究は、著者の所属する株式会社エミネットと、その委託を受けたメディカルフュージョン株式会社および医療法人メドック健康クリニックとが共同で行ったものである。本臨床研究に係る実施医療機関の長及び臨床研究責任医師並びに臨床

研究分担医師は「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針について」を遵守し、利益相反に係る状況について透明性を確保するよう適正に対応を実施した。

本調査研究を実施するにあたり、参加された被験者の皆様に厚く感謝致します。また、研究を遂行する上で協力頂きました医療法人メドック健康クリニック吉田亮院長はじめ担当スタッフの皆様、試験実施のコーディネート支援をいただいたメディカルフュージョン株式会社 林博道社長はじめ担当スタッフの皆様、長年にわたり製品開発支援にご尽力いただいた地方独立行政法人鳥取県産業技術センター村江清志理事長はじめ担当職員の皆様、また製品の安全性についての研究連携支援をいただいた井藤久雄先生（国立大学法人鳥取大学名誉教授）、山田一夫先生（国立大学法人鳥取大学名誉教授）、松浦達也先生（国立大学法人鳥取大学医学部医学科教授）、大林徹也先生（国立大学法人鳥取大学生命機能研究支援センター准教授）に深く感謝致します。

文 献

- 1) 藤本大三郎. コラーゲン物語. 科学のとびら **38**, 1999. 東京 東京化学同人.
- 2) 大崎茂芳. コラーゲンの話 健康と美をまもる高分子. 中公新書, 2007 東京 中央公論社.
- 3) 真野 博. コラーゲン完全バイブル. 2011 東京 幻冬社.
- 4) 小山洋一. 天然素材コラーゲンの機能性. 皮革科学 2010; **56**: 71-79.
- 5) De Luca C, Mikhal'chik EV, Suprun MV, Papacharalambous M, Truhanov AI, Korkina LG. Skin antiageing and systemic redox effects of supplementation with marine collagen peptides and plant-derived antioxidants: A single-blind case-control clinical study. *Oxid Med Cell Longev* 2016; **2016**: 1-14.
- 6) Kato S, Matsui H, Saitoh Y, Miwa N. Fish collagen-containing drink is subcutaneously absorbed and attenuates the UVA-induced tissue-integrity destruction and DNA damages in 3D-human skin tissue model. *J Funct Foods* 2011; **3**: 50-55.
- 7) Chai HJ, Li JH, Huang HN, Li TL, Chan YL, Shiau CY, Wu CJ. Effects of sizes and conformations of fish-scale collagen peptides on facial skin qualities and transdermal penetration efficiency. *J Biomed Biotech* 2010; **2010**: 1-9.
- 8) Zhang Z, Wang J, Ding Y, Dai X, Li Y. Oral administration of marine collagen peptides from Chum Salmon skin enhances cutaneous wound healing and angiogenesis in rats. *J Sci Food Agric* 2011; **91**: 2173-2179.
- 9) Nagai T, Izumi M, Ishii M. Fish scale collagen preparation and partial characterization. *Int J Food Tech* 2004; **39**: 239-244.
- 10) El-Rashidy AA, Gad A, Abu-Hussein A, Habib SI, Badr NA, Hshem AA. Chemical and biological evaluation of Egyptian Nile tilapia (*Oreochromis niloticas*) fish scale collagen. *Int J Biol Macromol* 2015; **79**: 618-626.
- 11) Thuanthogn M, Sirinupongcand N, Youranvong W. Triple helical structure of acid-soluble collagen derived from Nile tilapia skin as affected by extraction temperature. *J science Food Agr* 2016; **96**: 3795-3800.
- 12) Koyama Y, Hirota A, Mori H, Takahara H, Kuwaba K, Kusubata M, Matsubara Y, Kasugai S, Itoh M, Irie S. Ingestion of gelatin has differential effect on bone mineral density and body weight in protein undernutrition. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2001; **47**: 84-86.
- 13) Nomura Y, Oohashi K, Watanabe M, Kasugai S. Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelatin to ovariectomized rats. *Nutrition* 2005; **21**: 1120-1126.
- 14) Wu J, Fujioka M, Sugimoto K, Mu G, Ishimi Y J. Assessment of effectiveness of oral administration of collagen peptide on bone metabolism in growing and mature rats. *Bone Miner Metab* 2004; **22**: 547-553.
- 15) Matsuda N, Koyama Y, Hosaka Y, Ueda H, Watanabe T, Araya T, Irie S, Takehana K.

- Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006; **52**: 211-215.
- 16) Tanaka M, Koyama Y, Nomura Y. Effects of collagen peptide ingestion on UV-B-induced skin damage. *Biosci Biototechnol Biochem* 2009; **73**: 930-932.
- 17) Ichimura T, Yamanaka A, Otsuka T, Yamashita E, Maruyama S. Antihypertensive effect of enzymatic hydrolysate of collagen and Gly-Pro in spontaneously hypertensive rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; **3**: 2317-2319.
- 18) Zhang Y, Kouguchi T, Shimizu M, Ohmori T, Takahata Y, Morimatsu F. Chicken collagen hydrolysate protects rats from hypertension and cardiovascular damage. *J Med Food* 2010; **13**: 399-405.
- 19) Ratnayake WM, Sarwar G, Laffey P. Influence of dietary protein and fat on serum lipids and metabolism of essential fatty acids in rats. *Br J Nutr* 1997; **78**: 459-467.
- 20) Saito M, Kiyose C, Higuchi T, Uchida N, Suzuki H. Effect of collagen hydrolysates from salmon and trout skins on the lipid profile in rats. *J Agric Food Chem* 2009; **57**: 10477-10482.
- 21) Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, Aukermann DF, Meza F, Millard RL, Deitch JR, Sherbondy PS, Albert A. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Curr Med Res Opin* 2008; **24**: 1485-1496.
- 22) 大原浩樹, 伊藤恭子, 飯田博之, 松本 均. コラーゲンペプチド経口摂取による皮膚角層水分量の改善効果. *食科工* 2009; **56**: 137-145.
- 23) 小山洋一. コラーゲンの肌への作用・最新研究 (特集 美容食品の開発と展望). *食品と開発* 2009; **44**: 10-12.