

卵殻膜ペプチド NEM®(酵素分解) 即効性で体感のある新規関節素材



I. 卵殻膜の歴史

● 公定書 ◆ ヒト臨床試験 ◆ その他

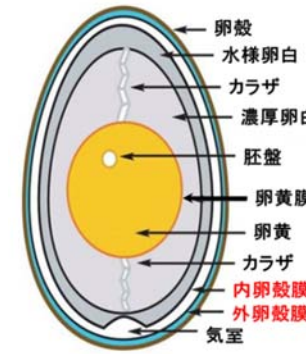
- ◆ 15世紀末頃：日本 野戦の負傷に治癒促進を目的に利用
- ◆ 1596年：中国 明の薬学書「本草綱目」に「鶏子白皮」として記載
「ある人がたまたま刀を口に入れたところ、舌が2つに切れ、ほとんど落ちそうになったので、鶏子白皮を袋にして上から軟膏を塗布した。鶏子白皮は柔軟で薄く、舌を保護、薬を浸透させる」
- ◆ 1607年：「本草綱目」が日本に伝来するとともに卵殻膜の利用が広まる
- ◆ 江戸時代以降の日本：
* 武術の擦り傷に貼付(傷口が治癒した後の細胞に柔軟性がでて、硬くならない)
* 美肌の食品や化粧品の原料 * 火傷や植皮部の創傷被覆材、人口臓器及び生体材料などの研究対象
- ◆ 2017年春：NEM®が関節の抗炎症、鎮痛および保護を目的とした新機能性素材として日本市場に登場



II. NEM® 有効性と安全性の検証

- ◆ 1993 米国にて卵殻膜の研究開始：「卵殻膜を与えたら、年老いた馬がまた走れるようになった」
- ◆ 2006 米国製法特許：US 7,017,277 B1 28/03/2006 卵殻膜の物理的剥離
- ◆ 2007 NEM®が米国にて新規関節素材として上市され、その後、欧州、トルコ、オセアニアへと拡販
- ◆ 2009 Clin. Interv. Aging: 米国 ヒトオープン試験(対象者:関節症による軽度～中程度の痛み) 関節の痛みと可動域の有意な改善を報告
- ◆ 2009 Clin. Rheumatol.: 米国 ヒト RCT 試験(対象者:変形性関節症グレード I～III) プラセボ群と比べて関節の痛みとこわばりの有意な改善を報告 NNT 解析による NEM®の即効性と体感の良さを報告
- ◆ 2012 Precision Nutrition: カナダ ヒト RCT 試験(対象者:関節に慢性的な痛み) 有意な改善を報告
- ◆ 2012 Food Chem. Toxicol.: 毒性および過剰摂取(推奨量の50倍)試験の結果から安全性を確認
- ◆ 2012 J. Med. Food: NEM®水抽出物とその代謝物のサイトカイン産生に対する比較試験により、NEM®のリンパ球(T細胞)への直接的な作用とNEM®代謝物の免疫機能全体への関与を示唆
- ◆ 2014 Mod. Res. Inflamm.: ラットへの経口投与 炎症性サイトカインの産生を抑制
- ◆ 2014 J. Arthritis: ドイツ ヒトオープン試験(対象者:膝または股関節に軽度～中程度の痛み) 関節の痛みとこわばりの有意な改善を報告(裏面VIII)
- ◆ 2015 J. Nutr. Health: ラットへの経口投与 炎症性バイオマーカー産生抑制と軟骨保護作用を報告(裏面VI)
- ◆ 2015 J. Inflamm. Res.: NF-κB 活性化による経口免疫寛容を示唆
- ◆ 2016 Int. J. Clin. Med.: イタリア ヒトオープン試験(対象者:膝に軽度～中程度の痛み) 関節の痛みとこわばりの有意な改善と鎮痛薬使用日数の有意な減少を報告(裏面VIII)
- ◆ 2016 欧州リウマチ・関節炎学会: トルコ ヒト RCT 試験(対象者:変形性関節症グレード II～III、膝に痛み) プラセボ群と比べて関節の痛みとこわばりの有意な改善を報告
- ◆ 2016 Vet. Med. Res. Rep.: イヌ RCT 試験(対象:軽度～中程度の持続的な関節機能低下が認められるイヌ) 関節の痛み、機能、QOLの有意な改善と血清中 CTX-II 濃度の低下を報告(裏面X)
- ◆ 2017 Mod. Rheumatol.: 関節炎ラット試験 炎症性バイオマーカーの血清中濃度の有意な低下、関節腫脹と軟骨破壊の抑制を報告(裏面VII)
- ◆ 2017 発売後10年経過: 米国で2億食、世界で5億食の販売実績、市販後調査により安全性を確認
- ◆ 2018 Clin. Interv. Aging: 米国 RCT 試験(対象:健常者) 運動負荷試験における関節の痛みとこわばりの有意な改善、更に尿中 CTX-II 濃度の有意な低下、健常者の関節保護効果を報告(裏面IX)

III. 卵殻膜:機能性成分の宝庫



卵殻膜の主要成分

- * タンパク質
I型コラーゲン、エラスチン、ケラチンなど
アミノ酸としてはシステインの含有量が高い。
- * グリコサミノグリカン(ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸など)
- * ヘキソサミン(グルコサミン、ヘキソースなど)
- * その他の成分
シアル酸、デスモシン、リシルオキシダーゼ、リゾチームなど

IV. 安定供給と安全安心

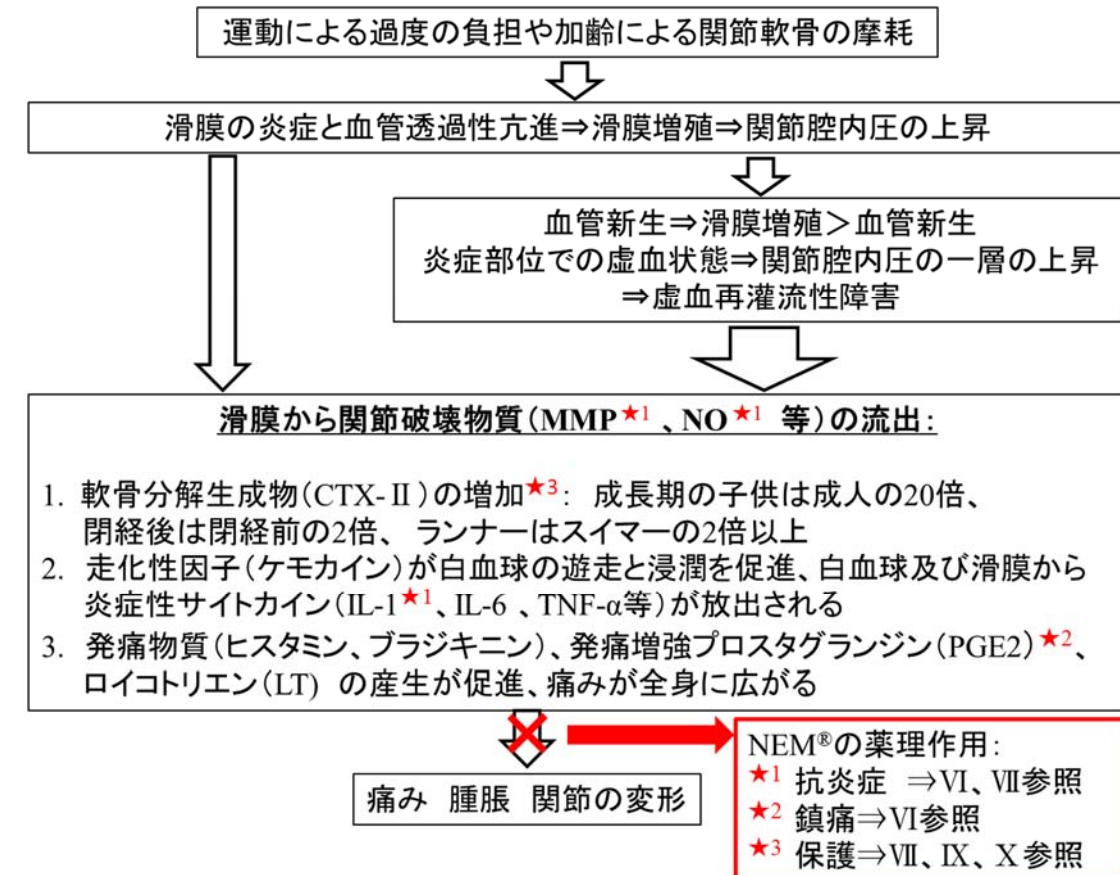
1. 原料・製造・品質規格の三点で日本仕様に標準化

- ① 原料 * 安定供給が可能: 卵の副産物
* トレーサビリティ: 日米両国の動物検疫基準に合格した卵工場から取得
- ② 工程 * 日本の検疫基準に適合: 米国食品 GMP 取得工場での工程管理
* 特許製法 US 7,017,277 B1 28/03/2006: 卵殻膜を物理的方法で分離(溶媒・薬品不使用)
* 活性化処理(酵素分解によるペプチド化):
酵素分解処理製品の活性 > 卵殻膜および化学的加水分解処理製品の活性
- ③ 品質規格 * 日本の食品基準に適合
* 三つの指標成分: ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、コラーゲン

2. 安全性

- ① 安全性試験の結果を公表 ◆ Food Chem. Toxicol. 50: 604 (2012).
* 細胞毒性: ヒト由来上皮細胞 陰性 * 遺伝毒性: Ames 試験 陰性
* 急性毒性: ラット LD₅₀ > 2 g / kg
* 亜慢性毒性(90日): ラット 0.4 g、2 g / kg(ヒト推奨量 500 mg/日の約10倍、50倍相当)で安全性を確認
- ② 5億食の販売実績と市販後調査: 上市後10年以上経過、卵アレルギー以外の健康被害の報告なし

V. NEM® の三つの機能性(抗炎症★1、鎮痛★2、軟骨★3の保護)と作用点の検証



● お問い合わせ先:

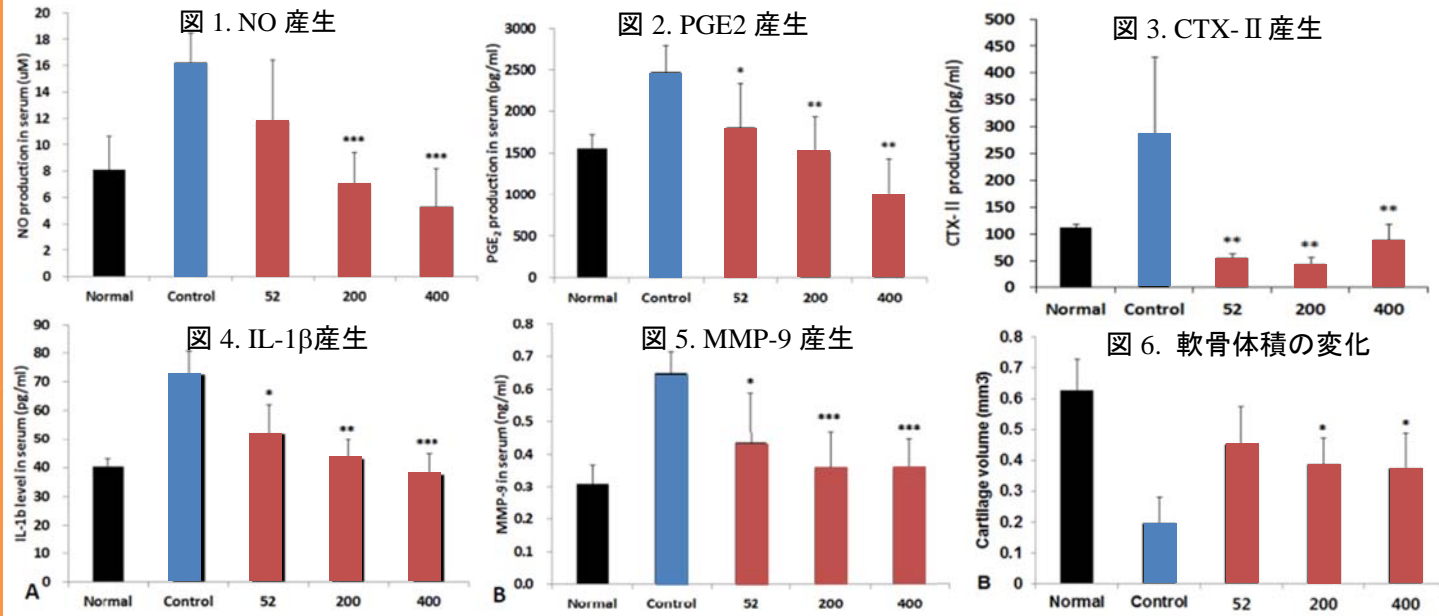


● 総発売元:
アスク薬品株式会社
〒272-0138 千葉県市川市南行徳 3-15-6
TEL: 047-399-7598 FAX: 047-395-1831
URL: http://www.askic.co.jp E-mail: info@askic.co.jp

ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification
2004年4月6日取得

VI. 薬理試験① 抗炎症、鎮痛、軟骨保護作用 (ラット) *J. Nutr. Health* 48: 310 (2015).

- ☆目的: NEM®の関節炎に対する有効性を、関節炎惹起ラットを用いて検証。炎症性バイオマーカーの測定、軟骨の体積測定および軟骨の状態をマイクロCTにより観察。
- ☆試験方法: ラットにNEM®52~400 mg/kg 体重/日を6週間、経口投与。投与開始2週間後にラットに関節炎を惹起し、NO、PGE2、サイトカイン、MMP、CTX-II、CRP(炎症や細胞破壊で増加するタンパク)等の血清中濃度と骨の状態をコントロール群と比較。
- ☆結果: NEM®群はコントロール群と比べて以下の効果が認められた(* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control)。
- ◆NO: 200 mg、400 mg/kg 投与群で用量依存的に有意に産生が抑制(図1)
- ◆PGE2、IL-1 β 、MMP-1、MMP-9: 用量依存的に有意に産生が抑制(図2、4、5)
- ◆CRP、CTX-II: 全ての用量で有意に産生が抑制(図3) ◆軟骨体積: 有意な増加(図6)
- ◆マイクロCTによる観察: 滑膜炎と軟骨細胞損傷の抑制



VII. 薬理試験② 抗炎症と軟骨保護作用 (ラット) *Mod. Rheumatol.* 27: 838 (2017).

- ☆目的: II型コラーゲン惹起関節炎ラットを用いてNEM®の関節炎浮腫と炎症性バイオマーカーに与える影響を検証。さらに膝と足首の病理検査を実施し、軟骨破壊度を評価。
- ☆試験方法: ラットにNEM®52 mg/kg 体重/日(ヒト摂取500 mg/日相当量)を2週間経口投与した後、II型コラーゲンを注入し関節炎を惹起させ、さらに17日間NEM®52 mg/kgを経口投与。NEM®の関節炎に対する効果を、以下の群と比べて評価。健康ラット群(注入前)、関節炎ラット群(対照)、メトトレキサート75 μ g/kg投与群
- ☆結果: NEM®群は対照群と比べて以下の効果が認められた。
- ◆足首と膝の浮腫: 有意に抑制(図7)
- ◆足首と膝の病理検査スコア: 有意に低下(図8)
- ◆顕微鏡検査: 軟骨の破壊と炎症の抑制(図9)
- ◆血清中炎症性バイオマーカー濃度 (CTX-II、IL-1 β など): 有意に低下

図7. 足首の浮腫の比較 %: 阻害率 * $P < 0.05$ vs 対照

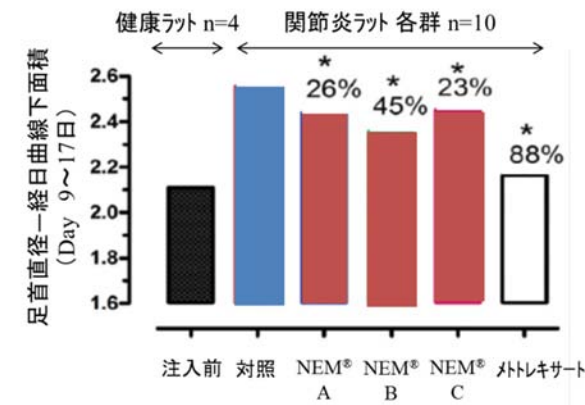


図8. 膝関節の病理検査スコアの変化

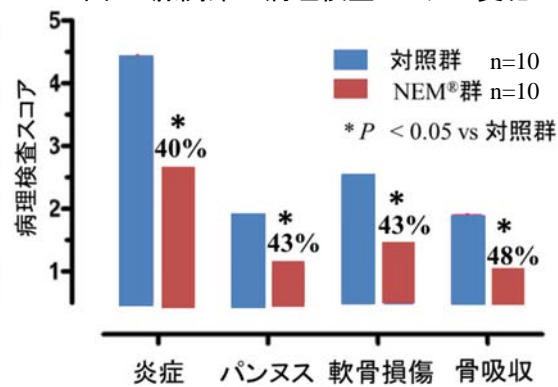
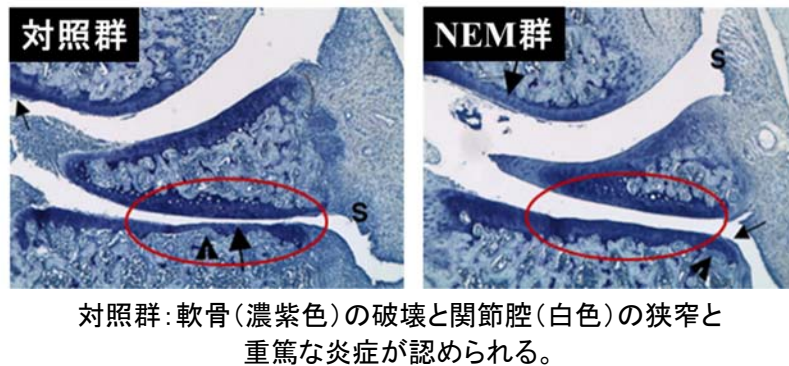
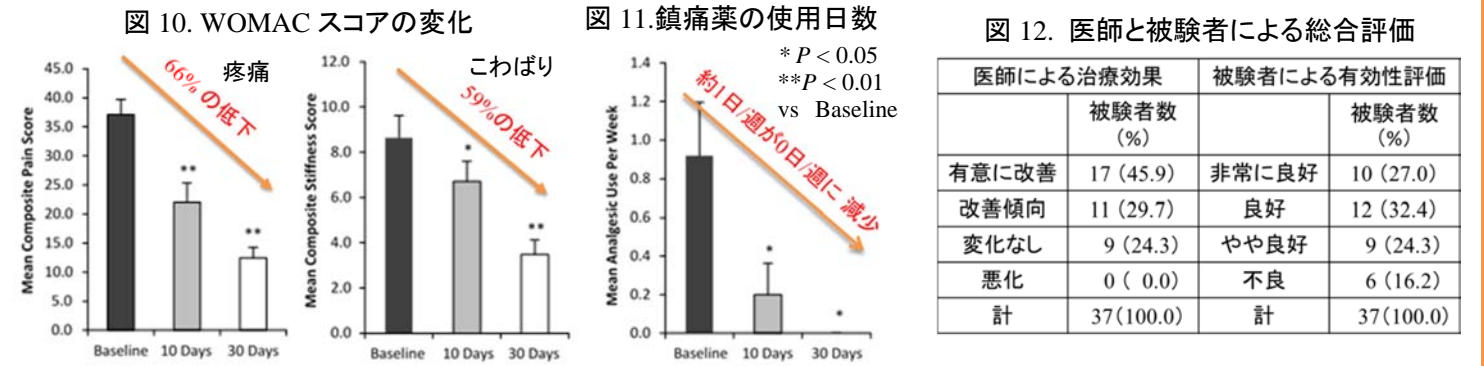


図9. 膝関節の顕微鏡画像



VIII. ヒト臨床試験 ① 変形性関節炎の治療効果の検証: NEM®摂取量 500 mg/日

対象	膝関節または股関節に変形性関節症が原因の軽度から中程度の痛みがある方	
試験方法	オープン試験	
被験者数/期間	25名 / 30日間 試験完了25名	44名 / 60日間 試験完了37名
評価回数	摂取前、摂取10、30日後 (計3回実施)	摂取前、摂取10、30、60日後 (計4回実施)
試験結果	* 摂取10日後、痛みとこわばりの有意な改善 (WOMAC 図10) * 鎮痛薬の平均使用日数の有意な減少(図11)	* 痛みと朝のこわばりの有意な改善(WOMAC) * 医師による治療評価: 有意に改善45.9% * 被験者による有効性評価: 良好以上59.4% (図12)
副作用の有無	試験期間中、重篤な副作用の報告はなく、NEM®の高い安全性と忍容性が確認された	
文献	<i>Int. J. Clin. Med.</i> 7: 169 (2016).	<i>J. Arthritis</i> 3: 136 (2014).

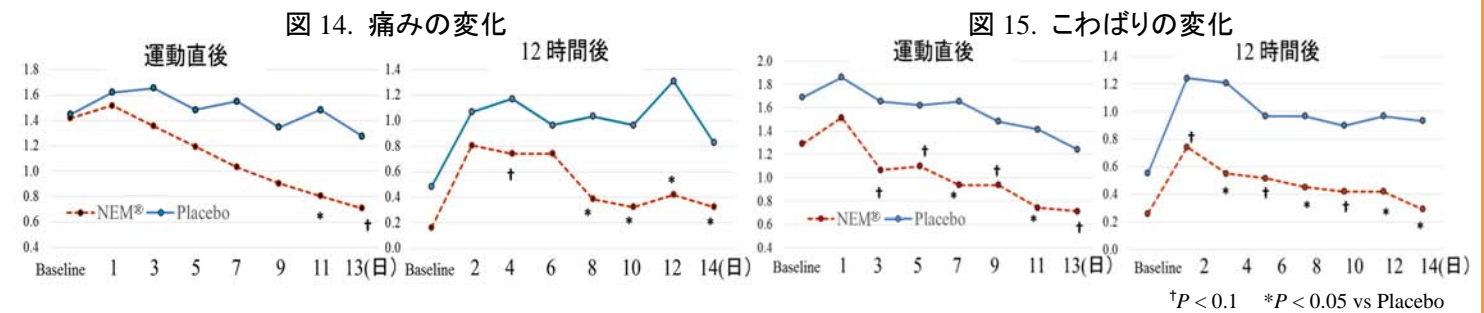
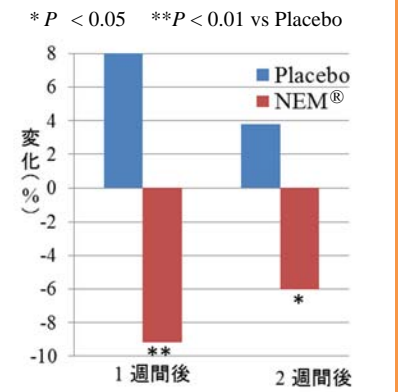


IX. ヒト臨床試験 ② 予防効果の検証: NEM®摂取量 500 mg/日 *Clin. Interv. Aging* 13: 285 (2018).

- ☆目的: NEM®経口摂取による負荷運動に対する関節保護作用の検証
- ☆試験方法: プラセボ対照二重盲検試験 ☆試験期間: 2週間
- ☆対象: 40~75歳 健康者60名 (NEM®群30名、プラセボ群30名)
- ☆被験食品: NEM®500 mg またはプラセボを1日1回朝食前に摂取
- ☆検査項目: 運動負荷試験(毎日の踏み台昇降: 50~100ステップ)を実施し、尿中CTX-II濃度および運動直後と12時間後の痛みとこわばりを評価
- ☆試験結果:

評価	運動直後	運動12時間後
痛み(図14)	改善傾向	改善
こわばり(図15)	改善	改善
尿中CTX-II変化(図13)	摂取1週間後 -17.2%	摂取2週間後 -9.9%

図13. 尿中CTX-II濃度変化



X. イヌ臨床試験: 関節痛の治療効果の検証 *Vet. Med. Res. Rep.* 7: 113 (2016).

- ☆試験方法: 多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
- ☆対象: 軽度~中程度の持続的な関節機能低下があるイヌ(42/51頭)
- ☆被験食品: NEM®群...NEM®13.5 mg/kg/日(ヒト摂取500 mg/日相当量) プラセボ群...臍形剤 経口投与 ☆試験期間: 6週間
- ☆評価: イヌ簡易疼痛評価(CBPI)、走歩行時の困難度評価(VCSA)、血清中CTX-II濃度
- ☆結果: NEM®群はプラセボ群と比べて以下の効果が認められた。
- ◆CBPI: 関節痛と関節機能が有意に改善(摂取1週間後)、QOLが有意に改善(6週間後)
- ◆VCSA: 改善傾向 痛みの評価は有意に改善(6週間後)
- ◆CTX-II: 検査を実施した26/42頭に47.9%の低下(図16)

図16. 血清中CTX-II濃度変化

