(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117337186 A
(43)申请公布日 2024.01.02

(21)申请号 202280033840.0
(22)申请日 2022.05.16
(30)优先权数据
2021-082910 2021.05.17 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.11.08
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/020368 2022.05.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/244727 JA 2022.11.24
(71)申请人 小野药品工业株式会社
地址 日本大阪府
申请人 玛鲁哈日鲁株式会社
(72)发明人 河原崎正贵 坂东正树 岸川胜哉
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 张国梁 张莹
(51)Int.Cl.
A61K 35/60(2006.01)

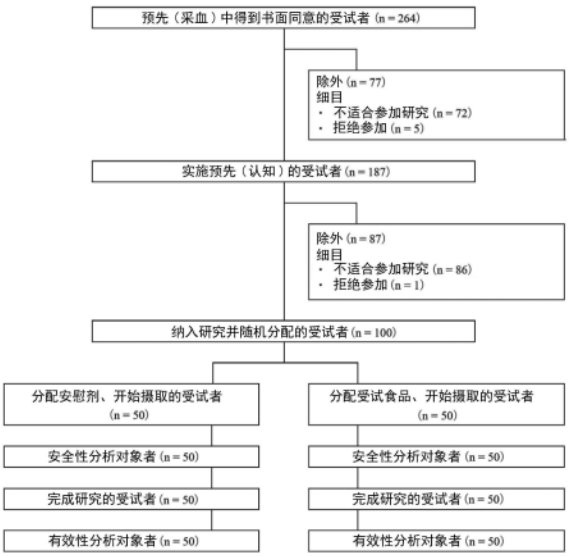
权利要求书1页 说明书25页 附图1页

(54)发明名称

用于改善认知功能的组合物

(57)摘要

本公开提供用于改善认知功能的组合物,其包含鱼卵脂质制备物。在某一实施方式中,提供用于改善认知功能的组合物,其包含鱼卵脂质制备物,该鱼卵脂质制备物制备成DHA的一天的摄取量约为100mg以上且小于300mg,该认知功能是有定期的运动习惯的对象的语言能力。



CN 117337186 A

1.用于改善认知功能的组合物,其包含鱼卵脂质制备物,所述鱼卵脂质制备物制备成DHA的一天的摄取量约为100mg以上且小于300mg,所述认知功能是有定期的运动习惯的对象的语言能力。

2.权利要求1所述的组合物,其包含含有约30%以上磷脂的鱼卵脂质制备物。

3.权利要求1或2中所述的组合物,其中鱼卵脂质制备物包含二十二碳六烯酸(DHA)结合磷脂,DHA占构成脂质的脂肪酸的组成比约为15%以上。

4.权利要求1~3的任一项中所述的组合物,其进一步包含大豆卵磷脂。

5.权利要求1~4的任一项中所述的组合物,其中所述组合物制备成DHA的一天的摄取量约为160mg。

6.权利要求1~5的任一项中所述的组合物,其中所述组合物制备成DHA的一天的摄取量约为100mg以上且小于300mg、二十碳五烯酸(EPA)的一天的摄取量约为30mg~300mg、以及大豆卵磷脂的一天的摄取量约为50mg~500mg。

7.权利要求1~6的任一项中所述的组合物,其中所述组合物制备成DHA的一天的摄取量约为160mg、EPA的一天的摄取量约为110mg、以及大豆卵磷脂的一天的摄取量约为100mg。

8.权利要求1~7的任一项中所述的组合物,其中至少连续12周每天摄取所述组合物。

9.权利要求1~8的任一项中所述的组合物,其进一步用于改善心理健康或精神方面的QOL。

10.权利要求1~8的任一项中所述的组合物,其进一步用于改善心理健康。

11.权利要求9或10中所述的组合物,其中改善心理健康是指改善神经质、消沉和忧郁情绪中的至少1种症状。

12.权利要求9或10中所述的组合物,其中改善心理健康是指将情绪改善为平静的情绪或快乐的情绪。

13.权利要求9中所述的组合物,其用于改善通过SF-36的2MCS(日本版)判定的精神方面的QOL。

14.权利要求9中所述的组合物,其用于改善通过SF-36的3MCS判定的精神方面的QOL。

15.权利要求1~14的任一项中所述的组合物,其为药物组合物。

16.权利要求1~14的任一项中所述的组合物,其为食品组合物。

用于改善认知功能的组合物

技术领域

[0001] 本专利申请主张关于日本专利申请第2021-082910号的优先权,其全体通过在此参考并入本说明书中。

[0002] 本公开涉及用于改善认知功能的组合物。

背景技术

[0003] 65岁以上的老龄人占日本的总人口的比例在1950年的4.9%以后持续上升,2019年达到28.4%。该比例今后也持续上升,第2次婴儿潮期(1971年~1974年)出生的世代成为65岁以上的2040年预期达到35.3%。随着近年来的急剧老龄化,如果平均寿命与健康寿命的背离变大,则认为生活的QOL降低,需要护理的时期变长。特别是老龄人担心的痴呆症是严重的社会问题,被认为是痴呆症发病预备军的轻度认知障碍(MCI)的全国有病人数2012年目前估计约400万人,老龄人的约4人中有1人属于痴呆症或MCI。此外,心理健康对老龄人身心健康的维持和护理预防也重要。清楚的是,如果抑郁状态变强而对健康管理和日常生活消极,则心肌梗塞等缺血性心脏疾病、中风等脑血管障碍、糖尿病和癌症等各种身体疾病的病情和病程恶化。

[0004] 目前,上市的抗痴呆症药没有达到根本治疗,目前全世界仍在进行新药开发。此外,对痴呆症的预防的关心也在提高,认为从伴随年龄增长的健忘阶段开始采取对策是重要的。

[0005] 二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA)等的n-3系多不饱和脂肪酸在近年来受到关注。报告了提示通过摄取它们改善认知功能的效果的研究结果(非专利文献1),关于阿尔茨海默型痴呆症的发病风险减少也正在进行研究(非专利文献2)。以往,来源于鱼油的DHA和EPA被广泛利用。另一方面,报告了富含DHA和EPA的鲑鱼籽油通过经口摄取使REM睡眠量增加,期待睡眠质量的改善(非专利文献3)。此外,卵磷脂是作为神经传递物质的乙酰胆碱的原料之一,期待通过摄取它改善认知功能(非专利文献4)。此外,提示在MCI的老龄人中,DHA和EPA对精神健康的改善有益(非专利文献5)。

[0006] 现有技术文献

[0007] 非专利文献

[0008] 非专利文献1:H Tokuda,et al.,Low Doses of Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids Affect Cognitive Function in Elderly Japanese Men:A Randomized Controlled Trial.Journal of Oleo Science 2015;64:633-44.

[0009] 非专利文献2:Robert P Friedland.Fish consumption and the risk of Alzheimer disease:is it time to make dietary recommendations?Archives of Neurology 2003;60:923-4.

[0010] 非专利文献3:大久保刚等:PC-DHA(DHA结合型磷脂酰胆碱)影响REM睡眠量-饮食环境对睡眠的影响-,日本睡眠环境学会杂志,8,9-14(2011)

[0011] 非专利文献4:池田郁男.食品功能性脂质的基础与应用。CMC出版;2018.p.119-

123.

[0012] 非专利文献5:N Sinn,et al.,Effects of n-3 fatty acids,EPA v.DHA,on depressive symptoms,quality of life,memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment:a 6-month randomised controlled trial.British Journal of Nutrition 2012 Jun;107:1682-93.

[0013] 发明概述

[0014] 发明要解决的问题

[0015] 本公开的目的是提供用于改善认知功能的新手段。

[0016] 用于解决问题的手段

[0017] 本公开提供包含鱼卵脂质制备物的用于改善认知功能的组合物。

[0018] 发明效果

[0019] 根据本公开,提供用于改善认知功能的新手段。

[0020] 附图简述

[0021] [图1]用试验流程图显示从受试食品的分配到分析的经过。

[0022] 用于实施发明的方式

[0023] 在本公开中,在数值伴有术语“约”的情形中,意图包含其值的±10%的范围。例如,“约20”包含“18～22”。数值的范围包含两端点之间的所有数值和两端点的数值。有关范围的“约”适用于该范围的两端点。因此,例如,“约20～30”包含“18～33”。在本公开中以%表示成分的比例时,除了特别记载的情形,基于重量。

[0024] 除非有特别具体的规定,本公开中使用的术语具有有机化学、医学、药学、分子生物学、微生物学等领域中的技术人员通常理解的含义。以下记载了一些本公开中使用的术语的定义,但这些定义在本公开中优先于通常理解。

[0025] (鱼卵脂质制备物的制备方法)

[0026] 鱼卵脂质制备物例如由鲑鱼科的鱼卵制备。鲑鱼科包含太平洋鲑属、大西洋鲑属、红点鲑属、哲罗鲑属,更优选太平洋鲑属或大西洋鲑属。作为太平洋鲑属的鱼的实例,可举出:大麻哈鱼(Oncorhynchus keta)、银大麻哈鱼(Oncorhynchus kisutch)、驼背大麻哈鱼(Oncorhynchus gorbuscha)、马苏大麻哈鱼(Oncorhynchus masou masou)、山女鳟(Oncorhynchus masou masou)、台湾马苏麻哈鱼(Oncorhynchus masou formosanus)、石川马苏大麻哈鱼(Oncorhynchus masou ishikawae)、玫瑰马苏大麻哈鱼(Oncorhynchus masou rhodurus)、虹鳟(Oncorhynchus mykiss)、大鳞大麻哈鱼(Oncorhynchus tshawytscha)、红大麻哈鱼(Oncorhynchus nerka)、红鲑(Oncorhynchus nerka)、斑点大麻哈鱼(Oncorhynchus kawamurae)。作为大西洋鲑属的鱼的实例,可举出大西洋鲑鱼(Salmo salar)、海鳟(Salmo trutta)。在某一实施方式中,鱼卵脂质制备物由驼背大麻哈鱼(Oncorhynchus gorbuscha)的鱼卵制备。

[0027] 本公开中称为鱼卵时,除非特别记载的情形,不考虑加工的程度。因此,在本公开中,称为鱼卵脂质制备物时,也包含以鱼卵提取物、鱼卵油、鱼卵油纯化物、它们任一的干燥物等为原料的脂质制备物。

[0028] 在特别优选实施方式中,鱼卵脂质制备物由带膜鲑鱼籽、鲑鱼籽、或它们任一的加工品制备,该加工品例如,带膜鲑鱼籽提取物、鲑鱼籽提取物、鲑鱼籽油、或鲑鱼籽油纯化

物。

[0029] 具体地,鱼卵脂质制备物从作为鱼卵或其加工品的原材料的提取可以通过混合原材料和极性低的有机溶剂实施。极性低的溶剂的实例列举选自60～99%含水乙醇、乙醇、己烷、异丙醇、乙酸乙酯、丙酮、醚、氯仿、甲醇的1种或2种以上的有机溶剂,但不限于这些。通过有机溶剂的提取温度是0～90℃,优选30～70℃。已知通过操作含水乙醇的水分含量,可以增加得到的提取物中磷脂的含量(参考Oleo Science第2卷第2号、67-74页)。此外,鱼卵脂质制备物从作为鱼卵或其加工品的原材料的提取也可以通过应用二氧化碳的超临界流体提取法实施。

[0030] 例如,鱼卵脂质制备物可为WO2021/132516中记载的那种,特别是带膜鲑鱼籽油PL40。

[0031] (磷脂)

[0032] 在某一实施方式中,鱼卵脂质制备物的磷脂的含量得以提高。磷脂指以磷酸酯形式保有磷的脂质,有甘油磷脂和鞘磷脂。甘油磷脂的代表性的那种是磷脂酰胆碱(PC)、α-甘油磷酸胆碱(α-GPC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰肌醇(PI)、1-溶血磷脂酰胆碱(LPC-1)、2-溶血磷脂酰胆碱(LPC-2)、2-溶血磷脂酰乙醇胺(LPE-2),鞘磷脂(sphingophospholipid)的代表性的那种是神经鞘磷脂(sphingomyelin,SM)和二氢鞘磷脂(DHSM)。鱼卵脂质制备物的磷脂的含量是例如约26%以上,可以是约30%以上,优选约35%以上,更优选约37.5%以上,进一步优选约40%以上。鱼卵脂质制备物中磷脂含量的上限没有特别限定,但磷脂含量变高则粘度变高,粘度变为一定以上时,在制备上变得难以处理,因此为例如约50%以下。

[0033] 在某一实施方式中,鱼卵脂质制备物包含选自α-GPC、SM和DHSM的至少一种,在优选实施方式中,包含SM和DHSM。α-GPC、SM和DHSM的含量没有特别限定。鱼卵脂质制备物中的α-GPC的含量是例如约0.050％～0.60％。鱼卵脂质制备物中的SM的含量是例如约0.8％～2.3％。鱼卵脂质制备物中的DHSM的含量是例如约0.050％～0.40％。

[0034] 鱼卵脂质制备物中所包含的α-GPC、SM和DHSM以外的磷脂没有特别限定,优选PC、PE、PI、LPC-2等多种。鱼卵脂质制备物中的PC的含量是例如约24～45%,优选约26～43%,更优选约28～41%,进一步优选约30～39%。鱼卵脂质制备物中的PE的含量是例如约0.90～2.3%。鱼卵脂质制备物中的PI的含量是例如约0.80～1.8%。鱼卵脂质制备物中的LPC-2的含量是例如约0.60～3.0%。

[0035] 在鱼卵脂质制备物中,PC在磷脂中的含量也比较多。磷脂中的PC的含量是例如约74%以上,优选约80%以上。在提高磷脂含量的鱼卵脂质制备物中,磷脂中的PC的含量更多。因此,在优选实施方式中,鱼卵脂质制备物中的磷脂的含量是约35%以上,进一步优选约40%以上,此时磷脂中的PC的含量是约74%以上,优选约80%以上。

[0036] (脂肪酸组成)

[0037] DHA占鱼卵脂质制备物的构成脂质的脂肪酸的组成比比较高。已知鱼卵以磷脂或甘油三酯(TG)的形式包含DHA。具体地,DHA占鱼卵脂质制备物的构成脂质的脂肪酸的组成比是例如约15%以上,优选约18%以上,更优选约22%以上,进一步优选约24%以上。DHA占鱼卵脂质制备物中构成脂质的脂肪酸的组成比的上限没有特别限定,例如约46%以下,优选约40%以下,更优选约35%以下,进一步优选约30%以下。另外,在以％表示本公开中特定的脂肪酸占构成脂质的脂肪酸的组成比时,除非特别记载的情形,基于用气相色谱法分

析脂肪酸组成的图表的面积。

[0038] EPA占鱼卵脂质制备物的构成脂质的脂肪酸的组成比比较低,是例如约25%以下,优选约23%以下,更优选约21%以下,进一步优选约19%以下。EPA占鱼卵脂质制备物中构成脂质的脂肪酸的组成比的下限没有特别限定,是例如约5.0%以上,可约为6.0%以上,优选约8.0%以上,更优选约10%以上,进一步优选约11%以上或约12%以上。

[0039] 在鱼卵脂质制备物中,作为构成脂肪酸,包含肉豆蔻酸(C14:0)、棕榈酸(C16:0)、硬脂酸(C18:0)、油酸(C18:1、n9c)、二十碳烯酸(C20:1)、二十二碳五烯酸(DPA)(C22:5)。作为其它的构成脂肪酸,也可以包含肉豆蔻油酸(C14:1)、十五碳烯酸(C15:1)、十七碳烯酸(C17:1)、二十二碳烯酸(C22:1)、二十四碳烯酸(C24:1)、亚油酸(C18:2n-6)、α-亚麻酸(C18:3n-3)、γ-亚麻酸(C18:3n-6)、二十碳二烯酸(C20:2n-6)、二十碳三烯酸(C20:3n-6)、花生四烯酸(C20:4n-6)、二十二碳二烯酸(C22:2)等。

[0040] 在鱼卵脂质制备物中,包含许多结合了DHA的磷脂。详细地,每100g鱼卵脂质制备物的DHA的重量是例如约10g以上,优选约12g以上,更优选约14g以上,进一步优选约15g以上。每100g鱼卵脂质制备物的DHA的重量的上限没有特别限定,例如约30g以下,优选约25g以下,更优选约22g以下,进一步优选约20g以下。

[0041] 每100g鱼卵脂质制备物的EPA的重量是例如约5.0g以上,更优选约6.0g以上。每100g鱼卵脂质制备物的EPA的重量的上限没有特别限定,例如约20g以下,优选约15g以下。

[0042] 鱼卵脂质制备物中所包含的DHA结合磷脂之一是棕榈酰二十二碳六烯酰磷脂酰胆碱(PDPC)。PDPC指在磷脂酰胆碱(38:6)中,C-1和C-2的酰基的任一是十六烷酰基(16:0)、另一个是二十二碳六烯酰基(22:6)的那种。

[0043] 鱼卵脂质制备物中所包含的DHA结合磷脂的另一个是硬脂酰二十二碳六烯酰磷脂酰胆碱(SDPC)。SDPC指在磷脂酰胆碱(40:6)中,C-1和C-2的酰基的任一是硬脂酰基(18:0)、另一个是二十二碳六烯酰基(22:6)的那种。

[0044] 鱼卵脂质制备物中所包含的磷脂之一是醚型磷脂。醚型磷脂指具有通过醚键的烃链的磷脂,特别地,将在sn-1位具有通过乙烯基醚键的烃链、在sn-2位结合了脂肪酸的甘油磷脂称为缩醛磷脂。

[0045] 在某一实施方式中,鱼卵脂质制备物中包含选自DHA结合醚型磷脂、和EPA结合醚型磷脂的任一种。

[0046] (脂质以外的成分)

[0047] 鱼卵脂质制备物也可以包含脂质以外的成分。作为脂质以外的成分,为蛋白质、钠、钾、磷等无机物。另外,脂质指可溶于非极性溶剂中的生物来源的物质,其中包含单纯脂质、复合脂质、衍生脂质(脂肪酸、萜类化合物、类固醇、类胡萝卜素等)。

[0048] 鱼卵脂质制备物中脂质以外的成分的含量是例如10.0%以下,优选8.0%以下,更优选7.5%以下,进一步优选7.0%以下。

[0049] 鱼卵脂质制备物也可以包含虾青素。100g鱼卵脂质制备物中的其含量是例如约0.7mg以上,优选约1.0mg以上,更优选约1.2mg以上,进一步优选约1.5mg以上。100g鱼卵脂质制备物中的虾青素的含量的上限没有特别限定,例如约23mg以下,优选约20mg以下,更优选约10mg以下,进一步优选约5.0mg以下。

[0050] (用途)

[0051] 如后述的实施例所示,本公开的组合物改善认知功能。在本公开中,认知功能的改善包括状态的维持、抑制降低、改善状态的维持和抑制从改善状态的降低。在本公开中使用时,“认知功能”包括有定期的运动习惯的对象的语言能力。运动意味着在身体活动之中以体力的维持、提高为目的而有计划、有意图地实施的、有持续性的活动,例如,肌肉力量训练、有氧运动、体育、散步以及活跃的兴趣,具体地,伸展运动、体操、瑜伽、登山、远足、舞蹈、高尔夫、门球和游泳(包括水中行走)等包含在运动中。在某一实施方式中,本公开的组合物改善有定期的运动习惯的对象的语言能力。定期的运动习惯意味着定期进行运动,例如,每天、每周3次以上、每周2次以上、每周1次以上、每月3次以上、或每月2次以上。在某一实施方式中,定期的运动习惯是每周1次以上进行伸展运动、体操、瑜伽、登山、远足、舞蹈、高尔夫、门球或游泳(包括水中行走)等运动。语言能力意味着理解对方所说的语言、所写的文字、应用语言传达意思的能力。在某一方式中,意味着理解、记住、准确地以语言表达文章的意思的能力,例如,可以通过蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment)(MoCA)的复述分数评价。MoCA包括日文版MoCA(MoCA-J),可以以各种的语言利用。

[0052] 此外,包含鱼卵脂质制备物的组合物改善通过SF-36评价的心理健康或精神方面的QOL。在本公开中,心理健康或精神方面的QOL的改善包括状态的维持、抑制降低、改善状态的维持和抑制从改善状态的降低。SF-36是用于测定健康相关QOL(HRQOL:健康相关生命质量(Health Related Quality of Life))的量度。例如,在日本,使用改良了原始的SF-36(日文版为version1.2)的SF-36v2。SF-36由36个项目组成,可以算出关于8个健康概念(身体功能、日常角色功能(身体)、身体疼痛、整体健康感、活力、社会生活功能、日常角色功能(精神)、心理健康)的NBS得分(通过基于国民标准值的评分法的得分)、和来自它们的项目汇总分数(component summary score),均显示得分越高QOL越高。

[0053] SF-36中“心理健康”的得分高表示在过去1个月间是冷静、快乐、平静的情绪。在某一实施方式中,改善心理健康是指改善神经质、消沉和忧郁情绪的至少1种症状。在某一实施方式中,改善心理健康是指将情绪改善为平静的情绪或快乐的情绪。

[0054] 作为项目汇总分数,例如,列举基于2002年日本调查的因子系数的3项目汇总分数(3MCS;身体方面、精神方面、社会方面)、基于1995年美国全国调查的因子系数的2项目汇总分数(2MCS;身体方面、精神方面)、基于1995年日本全国调查的因子系数的2项目汇总分数(2MCS(日本版);身体方面、精神方面)。在某一实施方式中,精神方面的QOL通过3MCS或2MCS(日本版)判定。

[0055] 对象典型为人。对象可以有认知障碍也可以没有认知障碍。认知功能障碍包括健忘和轻度认知障碍。有健忘的对象包括有健忘的自觉症状的人、或被近亲者指为有健忘的症状的人。对象的年龄没有限定,可为中老年,具体地,45岁以上、50岁以上、55岁以上、60岁以上或65岁以上,并且,95岁以下、85岁以下、80岁以下或75岁以下。

[0056] 本公开的组合物可为药物组合物。药物组合物的施用方法没有特别限定,优选经口施用、经皮施用或经鼻施用,进一步优选经口施用。作为经口施用的剂型,列举颗粒剂、细粒剂、粉剂、包衣片剂、片剂、散剂、软胶囊剂、硬胶囊剂、微胶囊剂、咀嚼剂、液剂、悬浮剂、乳浊液等。作为经皮施用的剂型,列举贴剂、胶带剂、喷雾剂、洗剂、乳膏剂、软膏、液剂、乳剂、悬浮剂等。作为经鼻施用的剂型,列举滴鼻剂、滴鼻喷雾剂等。

[0057] 这些剂型通过经常规方法制剂化制备。进一步,可以按制剂上的需要,配合药学上

可容许的各种制剂用物质。制剂用物质可以根据制剂的剂型适当选择,例如,列举缓冲剂、表面活性剂、稳定剂、防腐剂、赋形剂、稀释剂、添加剂、崩解剂、粘合剂、包衣剂、润滑剂、风味剂、甜味剂、增溶剂等。

[0058] 此外,本公开的组合物可为食品组合物。该食品组合物可为通常的加工食品的形式。例如,可为固形的食品、或饮料、饮用剂、粉末饮料、汤等作为液体饮用的食品。具体地,例如,可作为果汁、糖果、果冻、片剂、调味品、调味料等饮食。

[0059] 此外,也可以将这样的食品作为保健功能食品或膳食补充剂提供。保健功能食品例如包含特定保健用食品、营养功能食品和功能性标识食品。保健功能食品可以附加用于认知功能的改善等用途的标识。标识可以直接附在产品附带的包装、容器、(label)、标签(tag)、附件,也可以通过广告宣传活动间接附上。膳食补充剂例如包含营养补充食品和健康补充食品。

[0060] 本公开的组合物的摄取量可以是每一天摄取鱼卵脂质制备物约100mg～10000mg的量,优选约300mg～5000mg、更优选约500mg～2500mg、进一步优选约700mg～1500mg、例如约1000mg。

[0061] 或者,本公开的组合物的摄取量可以是每一天摄取DHA约20mg以上的量,优选约50mg以上、更优选约100mg以上、进一步优选约150mg以上。此外,本公开的组合物的摄取量可以是每一天摄取DHA约2000mg以下的量,优选约1000mg以下、更优选约750mg以下、进一步优选约500mg以下、进一步优选300mg以下或小于300mg、特别优选约200mg以下。在某一实施方式中,本公开的组合物的摄取量是每一天摄取DHA约150mg(例如,135mg～165mg)或约160mg(例如,144mg～176mg)的量。

[0062] 此外,本公开的组合物的摄取量可以是每一天摄取EPA约10mg以上的量,优选约30mg以上、更优选约50mg以上、进一步优选约60mg以上。此外,本公开的组合物的摄取量可以是每一天摄取EPA约500mg以下的量,优选约300mg以下、更优选约150mg以下。在某一实施方式中,本公开的组合物的摄取量是每一天摄取EPA约60mg(例如,54mg～66mg)、约100mg(例如,90mg～110mg)或约110mg(例如,99mg～121mg)的量。

[0063] 每一天的摄取量的各成分可以包含在1个组合物中,也可以分散于一天摄取的多个组合物中。例如,组合物的每一天的摄取量的各成分可以分散于在一天摄取的2个～15个、优选3个～10个、例如4个胶囊等中。

[0064] 本公开的组合物可单次或多次摄取。在多次摄取的情形中,例如,可以以一天1次～数次、例如以一天1次、2次或3次的频率、每天或每隔数日、例如每隔1天、2天、3天或7天摄取。摄取的时期没有限制,例如,可以连续摄取1周以上、优选1个月以上、更优选2个月以上、特别优选3个月以上,直至例如改善认知功能、心理健康或精神方面的QOL。也可以具有中断摄取的时期。在某一实施方式中,至少连续12周每天摄取本公开的组合物。

[0065] 本公开的组合物可以单独、或与1种或其以上的其它成分联用。“联用”成分不仅意味着含有全部成分的剂型的使用和单独含有各成分的剂型的组合的使用,只要它们以相同目的使用,则也意味着同时摄取各成分、或延迟摄取任一成分。也可联用2种或其以上的其它成分。例如,可使用除鱼卵油脂制备物、还包含1种或其以上的其它成分的组合物。

[0066] 作为适于联用的成分,列举虾青素。虾青素的摄取量每一天可约为50μg以上、优选约100μg以上、更优选约200μg以上,此外,可约为1000μg以下、优选约400μg以下,例如可约

为200μg(例如,180μg～220μg)。虾青素有时包含在鱼卵脂质组合物中,也可以应用另一来源的虾青素。例如,可以应用从磷虾、鲑鱼、鳟鱼、福寿草、红色酵母、红球藻等天然物提取的虾青素或合成品,优选地,虾青素包含在红球藻色素中。用于从天然物得到虾青素的提取溶剂可以是水系溶剂也可以是有机溶剂。作为有机溶剂,可以应用甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、1,3-丁二醇、乙二醇、丙二醇、甘油、乙酸乙酯、醚、已烷等。此外,也可以应用超临界状态的二氧化碳等。这些溶剂可以单独应用,也可以混合应用2种以上。在某实施方式中,虾青素具有保护、稳定DHA和EPA免于过氧化的作用。

[0067] 作为红球藻,具体地,列举雨生红球藻(Haematococcus pluvialis)、湖生红球藻(Haematococcus lacustris)、Haematococcus capensis、Haematococcus droebakensis、津巴布韦红球藻(Haematococcus zimbabwiensis)等。此外,可以应用市售的红球藻提取物,例如,列举富士胶片公司制的ASTOTS-S、ASTOTS-50、ASTOTS-100等,富士化学工业公司制的Astareal oil 50F、Astareal oil 5F等,Oryza油化公司制的虾青素-5C、虾青素20C,Bioactives Japan公司制的虾青素5％油,Biogenic公司制的Astabio(注册商标)AR1、AR5等。此外,作为磷虾来源的虾青素,列举Marine大王公司制Astax-S等。

[0068] 作为适于联用的成分,列举卵磷脂。卵磷脂的摄取量每一天可约为50mg以上、优选约60mg以上、更优选约70mg以上,此外,可约为500mg以下、优选约300mg以下、更优选约150mg以下,例如可约为100mg(例如,90mg～110mg)。卵磷脂是包含磷脂的脂质制品的总称,可包含磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、鞘磷脂、磷脂酸等磷脂。作为卵磷脂,例如,列举大豆卵磷脂、酶解大豆卵磷脂、氢化大豆卵磷脂、卵黄卵磷脂、氢化磷脂、牛乳来源磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱和磷脂酰丝氨酸,优选植物卵磷脂,特别是大豆卵磷脂。大豆卵磷脂可在制备大豆油时作为脱气步骤的副产物生产。也可以进一步脱色、纯化。此外,可以应用市售的卵磷脂,例如,列举日清Oilio公司制的纯化大豆卵磷脂、旭化成制药公司制的纯化卵黄卵磷脂、Kewpie公司制的卵黄卵磷脂PL-100M等。

[0069] 在本公开的组合物包含卵磷脂的情形中,在某一实施方式中,本组合物中所包含的PC的含量是例如约24～45％,优选约26～43％,更优选约28～41％,进一步优选约30～39％。本组合物中所包含的PE的含量是例如约0.90～3.5％。本组合物中所包含的PI的含量是例如约0.80～2.5％。本组合物中所包含的LPC-2的含量是例如约0.60～3.0％。本组合物中所包含的SM的含量是例如约0.8％～2.3％。本组合物中所包含的磷脂酸的含量是例如约0.10～1.0％。本组合物中所包含的DHSM的含量是例如约0.050％～0.40％。本组合物中的磷脂的含量是约35％以上,进一步优选约40％以上,此时磷脂中的PC的含量是约74％以上,优选约77％以上。

[0070] 在某一方式中,提供包含鱼卵脂质制备物的认知功能的改善剂。

[0071] 在某一方式中,提供认知功能的改善方法,其包括使需要改善认知功能的对象摄取鱼卵脂质制备物。

[0072] 在某一方式中,提供用于改善认知功能的鱼卵脂质制备物。

[0073] 在某一方式中,提供鱼卵脂质制备物用于改善认知功能的应用。

[0074] 在某一方式中,提供鱼卵脂质制备物在用于改善认知功能的组合物的制备中的应用。

[0075] 在某一方式中,提供心理健康或精神方面的QOL的改善剂,其包含鱼卵脂质制备

物。

[0076] 在某一方式中,提供心理健康或精神方面的QOL的维持、提高和/或改善方法,其包括使需要改善心理健康或精神方面的QOL的对象摄取鱼卵脂质制备物。

[0077] 在某一方式中,提供用于改善心理健康或精神方面的QOL的鱼卵脂质制备物。

[0078] 在某一方式中,提供鱼卵脂质制备物用于改善心理健康或精神方面的QOL的应用。

[0079] 在某一方式中,提供鱼卵脂质制备物在用于改善心理健康或精神方面的QOL的组合物的制备中的应用。

[0080] 例如,提供下述的实施方式。

[0081] [1]用于改善认知功能的组合物,其包含鱼卵脂质制备物。

[0082] [2]第1项中记载的组合物,其中认知功能是有定期的运动习惯的对象的语言能力。

[0083] [3]用于改善认知功能的组合物,其包含鱼卵脂质制备物,该鱼卵脂质制备物制备成DHA的一天的摄取量约为100mg以上且小于300mg(优选约100mg～200mg、更优选约150mg～200mg),该认知功能是有定期的运动习惯的对象的语言能力。

[0084] [4]第1项～第3项的任一项中记载的组合物,其进一步用于改善心理健康或精神方面的QOL。

[0085] [5]用于改善心理健康或精神方面的QOL的组合物,其包含鱼卵脂质制备物。

[0086] [6]第4项或第5项中记载的组合物,其用于改善心理健康。

[0087] [7]第4项～第6项的任一项中记载的组合物,其中改善心理健康是指改善神经质、消沉和忧郁情绪中的至少1种症状。

[0088] [8]第4项～第6项的任一项中记载的组合物,其中改善心理健康是指将情绪改善为平静的情绪或快乐的情绪。

[0089] [9]第4项或第5项中记载的组合物,其用于改善通过SF-36的2MCS(日本版)判定的精神方面的QOL。

[0090] [10]第4项或第5项中记载的组合物,其用于改善通过SF-36的3MCS判定的精神方面的QOL。

[0091] [11]第1项～第10项的任一项中记载的组合物,其包含含有约30％以上(优选约40％以上)磷脂的鱼卵脂质制备物。

[0092] [12]第1项～第11项的任一项中记载的组合物,其中鱼卵脂质制备物包含DHA结合磷脂,DHA占构成脂质的脂肪酸的组成比约为15％以上。

[0093] [13]第1项～第12项的任一项中记载的组合物,其中鱼卵脂质制备物包含选自由α-GPC、SM和DHSM组成的组(优选由SM和DHSM组成的组)的至少1个。

[0094] [14]第11项～第13项的任一项中记载的组合物,其中磷脂包含约74％以上的PC。

[0095] [15]第1项～第14项的任一项中记载的组合物,其中DHA占鱼卵脂质制备物中构成脂质的脂肪酸的组成比约为15％以上,EPA占鱼卵脂质制备物中构成脂质的脂肪酸的组成比约为5～25％。

[0096] [16]第1项～第15项的任一项中记载的组合物,其进一步包含虾青素。

[0097] [17]第16项中记载的组合物,其中虾青素来源于红球藻色素。

[0098] [18]第1项～第17项的任一项中记载的组合物,其进一步包含卵磷脂。

[0099] [19]第18项中记载的组合物,其中卵磷脂是大豆卵磷脂。

[0100] [20]第1项～第19项的任一项中记载的组合物,该组合物制备成DHA的一天的摄取量约为100mg以上且小于300mg(优选约100mg～200mg、更优选约150mg～200mg)。

[0101] [21]第1项～第20项的任一项中记载的组合物,该组合物制备成二十碳五烯酸(EPA)的一天的摄取量约为30mg～300mg(优选约60mg～300mg、更优选约60mg～150mg)。

[0102] [22]第1项～第21项的任一项中记载的组合物,该组合物制备成DHA的一天的摄取量约为160mg(或144mg～176mg)。

[0103] [23]第1项～第22项的任一项中记载的组合物,该组合物制备成DHA的一天的摄取量约为100mg以上且小于300mg(优选约100mg～200mg、更优选约150mg～200mg),二十碳五烯酸(EPA)的一天的摄取量约为30mg～300mg(优选约60mg～300mg、更优选约60mg～150mg),以及大豆卵磷脂的一天的摄取量约为50mg～500mg(优选约60mg～300mg、更优选约70mg～150mg)。

[0104] [24]第23项中记载的组合物,其进一步包含约100μg～1000μg(优选约200μg～1000μg、更优选约200μg～400μg)的虾青素。

[0105] [25]第23项中记载的组合物,该组合物制备成DHA的一天的摄取量约为160mg(或144mg～176mg),EPA的一天的摄取量约为100～110mg(优选约100mg(或90～110mg)、或约110mg(或99mg～121mg)),以及大豆卵磷脂的一天的摄取量约为100mg(或90mg～110mg)。

[0106] [26]第23项中记载的组合物,该组合物制备成DHA的一天的摄取量约为160mg(或144mg～176mg),EPA的一天的摄取量约为110mg(或99mg～121mg),以及大豆卵磷脂的一天的摄取量约为100mg(或90mg～110mg)。

[0107] [27]第25项或第26项中记载的组合物,其进一步制备成摄取约200μg(或180μg～220μg)的虾青素。

[0108] [28]第23项中记载的组合物,该组合物制备成DHA的一天的摄取量约为150mg(或135mg～165mg),EPA的一天的摄取量约为60mg(或54mg～66mg),以及大豆卵磷脂的一天的摄取量约为100mg(或90mg～110mg)。

[0109] [29]第28项中记载的组合物,其进一步制备成摄取约200μg(或180μg～220μg)的虾青素。

[0110] [30]第1项～第29项的任一项中记载的组合物,其中鱼卵脂质制备物来源于驼背大麻哈鱼。

[0111] [31]第1项～第30项的任一项中记载的组合物,其中至少连续12周每天摄取该组合物。

[0112] [32]第1项～第31项的任一项中记载的组合物,其中摄取对象是中老年。

[0113] [33]第32项中记载的组合物,其中对象是60岁以上且85岁以下。

[0114] [34]第1项～第33项的任一项中记载的组合物,其为药物组合物。

[0115] [35]第1项～第33项的任一项中记载的组合物,其为食品组合物。

[0116] [36]认知功能的改善剂,其包含鱼卵脂质制备物。

[0117] [37]认知功能的改善方法,其包括使需要改善认知功能的对象摄取鱼卵脂质制备物。

[0118] [38]鱼卵脂质制备物,其用于改善认知功能。

[0119] [39]鱼卵脂质制备物用于改善认知功能的应用。

[0120] [40]鱼卵脂质制备物在用于改善认知功能的组合物的制备中的应用。

[0121] [41]心理健康或精神方面的QOL的改善剂,其包含鱼卵脂质制备物。

[0122] [42]心理健康或精神方面的QOL的改善方法,其包括使需要改善心理健康或精神方面的QOL的对象摄取鱼卵脂质制备物。

[0123] [43]鱼卵脂质制备物,其用于改善心理健康或精神方面的QOL。

[0124] [44]鱼卵脂质制备物用于改善心理健康或精神方面的QOL的应用。

[0125] [45]鱼卵脂质制备物在用于改善心理健康或精神方面的QOL的组合物的制备中的应用。

[0126] 本说明书中引用的全部文献通过明示出处作为本说明书的一部分。

[0127] 以下,用实施例进一步详细说明本发明,但本发明不限于该实施例。此外,上述的说明均为非限定性的,本发明在所附权利要求的范围内定义,可在不偏离其技术思想的范围内进行各种更改。

实施例

[0128] <从带膜鲑鱼籽制备鱼卵脂质制备物>

[0129] 通过WO2021/132516中记载的方法制备鱼卵脂质制备物。具体地,向冷冻粉碎的驼背大麻哈鱼(Oncorhynchus gorbuscha)的生带膜鲑鱼籽(15kg)加入含水乙醇(150L)进行提取,通过过滤滤出残渣。此外,将残渣返回提取器,再度加入乙醇(75L)进行提取。将得到的滤液减压下蒸馏除去溶剂,制备红色油状物质的包含约40%的磷脂的组合物(40PL)(表1和表2)。

[0130] [表1]

[0131]

试验检查项目	试验检查成绩
磷脂含量	41%~42%
DHA(定量值)	16g/100g
EPA(定量值)	10~11g/100g
ω3系(定量值)	32~33g/100g

[0132] *定量值是总脂质中的构成脂肪酸量。

[0133] [表2]

[0134] 样品的磷脂种类及其含量

[0135]

物质名称	含量(%)
磷脂酰胆碱(PC)	33
磷脂酰肌醇(PI)	1.4
1-溶血磷脂酰胆碱(LPC-1)	0.4
2-溶血磷脂酰胆碱(LPC-2)	2.6
磷脂酰乙醇胺(PE)	2.1
2-溶血磷脂酰乙醇胺(LPE-2)	0.2
鞘磷脂(SM)	1.6
二氢鞘磷脂(DHSM)	0.2

[0136] <软胶囊的制备>

[0137] 向前述40PL追加红球藻色素(虾青素)和大豆卵磷脂(植物卵磷脂),制备1个胶囊中含有下表的成分的软胶囊“ONO-SR/AST-SOYPC”(表3)。胶囊中所包含的磷脂种类的量示于表4。

[0138] [表3]

[0139]

分量	1 个胶囊总重量 486 mg (内容量 276 mg)	
目的	成分	含量(1 个胶囊中)
有效成分	鲑鱼籽提取物(40PL)	250 mg
有效成分	植物卵磷脂	25 mg
抗氧化成分	虾青素 (作为红球藻色素)	50 μg (1 mg)

[0140] ※原料明胶来源于牛

[0141] [表4]

[0142]

磷脂种类	含量(mg/粒)
	样品
磷脂酰胆碱(PC)	86
磷脂酰肌醇(PI)	5.8
1-溶血磷脂酰胆碱(LPC-1)	0.6
2-溶血磷脂酰胆碱(LPC-2)	4.2
磷脂酰乙醇胺(PE)	7.3
鞘磷脂(SM)	4.3
二氢鞘磷脂(DHSM)	0.6
2-溶血磷脂酰乙醇胺(LPE-2)	0.4
磷脂酸(PA)	1.2

[0143] ONO-SR/AST-SOYPC的规格如下表所示。

[0144] [表5]

[0145]

试验项目	规格	试验方法
外观	椭圆形6	目视
性状(色调)	具有特有的颜色	目视和官能试验
物理性质试验		
长径	13.30±1.00mm	游标卡尺
短径	7.50±1.00mm	游标卡尺

重量		
总重量	486mg±48mg	电子天平
皮膜重量	210mg±21mg	电子天平
内容物重量	276mg±27mg	总重量-皮膜重量
皮膜水分	9.0%以下	加热干燥法
定量		
磷脂含量	400mg/4粒以上	
DHA(定量值)	150mg/4粒以上	
EPA(定量值)	60mg/4粒以上	
虾青素含量	200μg/4粒以上	
过氧化物效价	10以下	
崩解试验	崩解时间20分钟以内	日本药典法
微生物试验		
通常活菌数	3,000个/g以下	卫生试验法

[0146] ＜临床试验＞

[0147] I对象和方法

[0148] 1.对象者

[0149] 受试者是具有健忘的自觉症状、或被近亲者指为具有健忘的症状的年龄为60岁以上且85岁以下的100名男女(也包含诊断为MCI的人)。研究实施前,向受试者发出同意说明文件,充分说明研究的主旨和内容,基于受试者的自由意志以文件获得同意。从能够取得同意的受试者的预先检查结果,选择不符合以下的排除标准的受试者。

[0150] (1)经常使用富含DHA、EPA、虾青素、大豆卵磷脂的健康食品的人。

[0151] (2)每周1次以上连续摄取包含可能对研究结果造成影响、具有认知功能改善效果、抗氧化作用、或者血流改善效果的成分的药物、健康食品、特定保健用食品、营养功能食品、功能性标识食品的人。

[0152] (3)因视力低难以实施认知功能检查的人,或诊断为弱视、失明的人。

[0153] (4)因听力差难以实施认知功能检查的人,或诊断为听力损失、失聪的人。

[0154] (5)有精神障碍、痴呆症、脑神经疾病、脑血管疾病的既往或者现存病的人。

[0155] (6)有更年期障碍的现存病的人。

[0156] (7)服用可能对研究结果造成影响的药物(脂质异常症药、抗精神病药、抗焦虑药、抗抑郁药、抗帕金森药、抗癫痫药、抗凝药等)的人。

[0157] (8)具有需要给药治疗的严重疾病既往史(恶性肿瘤、糖尿病、肝疾病(肝炎)、肾疾病、心疾病等)的人。

[0158] (9)有药物依赖、酒精依赖的既往史或者现病史的人。

[0159] (10)通过预先检查的认知功能检查、医师问诊怀疑为痴呆症的人。

[0160] (11)因夜间工作等在研究期间中有多次生活不规律的人。

[0161] (12)现在吸烟的人、或者预先检查前12个月以内开始戒烟的人。

[0162] (13)预先检查前12个月以内实施了认知功能检查(简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination)(MMSE))或日文版蒙特利尔认知评估(MoCA-J))的人。

[0163] (14)预先检查前3个月以内进行全血200mL或400mL献血或输血的人。

[0164] (15)预先检查前1个月以内参加其它的临床研究的人、或者研究期间内预定参加的人。

[0165] (16)根据预先检查的临床检查值和测定值判断为不适合作为受试者的人。

[0166] (17)与研究相关有发生过敏风险的人。

[0167] (18)根据生活习惯问卷的回答判断为不适合作为受试者的人。

[0168] (19)其它实施医师负责人判断为不适合作为受试者的人。

[0169] 另外,研究实施之前,研究负责人指示所有受试者不能违反以下的遵守事项。

[0170] 在整个研究期间,

[0171] (1)尽量不改变研究参加前的饮酒、进食、睡眠、工作等生活习惯。

[0172] (2)限制严重脱离日常范围的过度运动、节食或暴食。

[0173] (3)不重新开始运动、不停止一直坚持的运动习惯。

[0174] (4)不进行海外旅行或海外出差。

[0175] (5)不摄取新的健康食品、特定保健用食品、营养功能食品、功能性标识食品。持续摄取的健康食品等在研究期间中也持续摄取。

[0176] (6)不摄取含有可能对认知功能、抗氧化、血流改善造成影响的成分的药物、健康食品、特定保健用食品、功能性标识食品、营养饮品。

[0177] (7)不进行献血。

[0178] (8)每天摄取规定量的研究食品,每天记录日志。

[0179] 预先(采血)检查时,

[0180] (9)从检查前一天的早上到当天的检查结束为止禁止饮酒。

[0181] (10)从检查前一天到当天的检查结束为止不进行过度的运动。

[0182] (11)检查日当天,起床后到检查结束为止绝食(可饮水)、绝食8小时以上。

[0183] 预先(认知)检查时,

[0184] (12)检查前一天充分睡眠和休养。

[0185] (13)紧邻检查前禁止对认知功能造成影响的行为。

[0186] (14)遵守与项目(9)、(10)同样的内容。

[0187] 第6周检查和第12周(认知)检查时,

[0188] (15)遵守与项目(9)、(10)、(12)、(13)同样的内容。

[0189] (16)检查当天不摄取研究食品来院。

[0190] (17)认知功能检查以从与预先(认知)检查相同程度的时刻开始为原则。使上午或下午相同,并且预先(认知)的认知功能检查的开始时刻在±2小时的范围内。

[0191] (18)预先(认知)检查和检查当天的检查前的工作状况不极端改变地生活。

[0192] (19)预先(认知)检查和检查前一天/当天的运动状况、检查前的最后的饮食状况不极端改变地生活。

[0193] 第12周(采血)检查时,

[0194] (20)遵守与项目(9)~(12)、(16)同样的内容。

[0195] 2.研究食品

[0196] 研究食品为受试食品和安慰剂2种。受试食品在作为一天的摄取量的4粒中配合鲑

鱼籽油1000mg(含有DHA150mg、EPA60mg)。制成包含虾青素、大豆卵磷脂、明胶、甘油、水、焦糖色素作为其它成分的软胶囊。安慰剂制成包含红花油代替鲑鱼籽油的软胶囊。各研究食品将作为一天的摄取量的4粒包装为1袋,从外包装不区分受试食品和安慰剂。

[0197] 3.研究设计

[0198] 本研究为随机双盲安慰剂对照平行组间比较研究,摄取时期为12周。与研究没有直接关系的分配负责人使用随机数表制作分配表,在此基础上对研究食品赋予分配编号。分配表由分配负责人封口,密封保管至分配表开封时。另外,对实施医师负责人、受试者、医疗设施的工作人员、其它与本研究相关的所有工作人员维持盲性。

[0199] 对两组的所有受试者,在干预开始前,作为预先检查进行身体测定(身高、体重、BMI的算出)、物理检查(血压、脉搏数)、各种临床检查(血液学检查、血液生化学检查、尿检查)、认知功能检查(MMSE、MoCA-J)、MOS 36-项健康调查简表(MOS 36-Item Short-Form Health Survey)(SF-36)(S Fukuhara,et al.Translation,adaptation,and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan.J Clin Epidemiol 1998;51:1037-44;S Fukuhara,et al.Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36Health Survey.J Clin Epidemiol 1998;51:1045-53),将得到的值用作基线。

[0200] 各受试者在12周的干预期间,在餐后将随机分配的研究食品一天1袋、4粒与水或温水一起不咀嚼地摄取。干预期间在日志中记载研究食品的摄取状况和身体状况的变化、药物的服用状况等。自摄取开始6周、12周后,使所有受试者来院,实施身体测定、物理检查和认知功能检查。12周后,除以上还实施临床检查、特殊检查、SF-36。

[0201] 4.有效性的评价

[0202] 在研究食品的有效性评价中,作为主要评价项目实施MoCA-J,作为次要评价项目实施MMSE、SF-36。MoCA-J和MMSE都是能够关于认知功能的各种领域进行多方面评价的检查。此外,均用于MCI的筛选,因此用于以包含MCI区的健康者为对象的本研究的认知功能的评价。关于各检查的细节,在以下记载。

[0203] 1)MoCA-J

[0204] MoCA-J由连线测试、视空间认知功能(立方体)、视空间认知功能(时钟描绘)、命名、记忆、注意(正向吟诵、反向吟诵、警觉、计算)、复述、单词回忆、抽象思考、延迟再生、定向共计11个项目组成,是以MCI的筛选为目的开发的检查。据报告30分满分中,25分以下怀疑MCI,灵敏度是80-100%,特异性是50-87%(Ziad S Nasreddine,et al.The Montreal Cognitive Assessment MoCA:a brief screening tool for mild cognitive impairment.J Am Geriatr Soc 2005;53:695-9;Bruce AFage,et al.Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within acommunity setting.Cochran Database Syst Rev 2015:CD010860)。另外,本研究中,注意到注意(计算)和定向的项目与MMSE重复,与同时实施MoCA-J和MMSE的现有研究(田代大祐等,在地区居住的老龄人中应用MMSE·MoCA-J的认知功能的年代比较。物理疗法科学2019;34:331-5)同样实施。检查在同一天按MMSE、MoCA-J的顺序实施。MoCA-J的注意(计算)和MMSE的注意和计算是相同的计算问题(从100按顺序减7重复减去5次的问题),但考虑从MoCA-J的记忆到延迟再生的时间,MoCA-J也进行计算问题,得分采用MMSE中的结果。关于MoCA-J的定向和MMSE的与时间有关的定向和与场所有关的定向,日期(年、月、日、星期几)

和场所(城市、建筑物)的问题相同,因此仅在MMSE中实施,得分采用MMSE中的结果。均显示得分越高认知功能越高。

[0205] 2)MMSE

[0206] MMSE是由与时间有关的定向、与场所有关的定向、记铭、注意和计算、再生、称呼、复述、理解、读字、写字、描绘共计11个项目组成的检查。据报告30分满分中,23分以下怀疑痴呆症(灵敏度81%、特异性89%)、27分以下怀疑MCI(灵敏度45-60%、特异性65-90%)(M F Folstein,et al."Mini-mental state".A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.J Psychiatr Res 1975;12:189-98.;Kelvin K F Tsoi,et al.Cognitive Tests to Detect Dementia:A Systematic Review and Meta-analysis.JAMA Intern Med 2015;175:1450-8;Syed H Tariq,et al.Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder:a pilot study.Am J Geriatr Psychiatry 2006;14:900-10;Judith Saxton,et al.Computer assessment of mild cognitive impairment.Postgrad Med 2009;121:177-85.;Daniel I Kaufer,et al.Cognitive screening for dementia and mild cognitive impairment in assisted living:comparison of 3tests.J Am Med Dir Assoc 2008;9:586-93)。均显示得分越高认知功能越高。

[0207] 3)SF-36

[0208] 为了评价健康相关QOL(健康相关生活质量,Health Related Quality of Life),应用SF-36v2日文版。SF-36由36个项目组成,可以算出关于8个健康概念(身体功能、日常角色功能(身体)、身体疼痛、整体健康感、活力、社会生活功能、日常角色功能(精神)、心理健康)的NBS得分(通过基于国民标准值的评分法的得分)、和来自它们的项目汇总分数(基于2002年日本调查的因子系数的3项目汇总分数(身体方面、精神方面、社会方面)、基于1995年美国全国调查的因子系数的2项目汇总分数(身体方面、精神方面)、基于1995年日本全国调查的因子系数的2项目汇总分数(身体方面、精神方面))。均显示得分越高QOL越高。

[0209] 5.安全性的评价

[0210] 实施医师负责人基于各来院日的问诊和身体测定、物理检查的结果、以及日志的记载,将摄取期间中在受试者发生的所有不优选或不意图的伤病或其体征作为不良事件处理。此外,关于下述项目进行临床检查。血液学检查(白细胞数、红细胞数、血红蛋白、血细胞压积、血小板数)、血液生化学检查(总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、ALP、AST(GOT)、ALT(GPT)、LD、γ-GT、总胆固醇、中性脂肪、HDL-胆固醇、LDL-胆固醇、尿素氮、肌酐、尿酸、Na、K、CL、血糖、HbA1c(仅预先检查))、尿检查(蛋白(定性)、糖(定性)、潜血反应(定性))。实施医师负责人基于实施医疗机构设定的标准值,参考日本化学疗法学会设定的异常变动的判定标准、CTCAE v5.0-JCOG和日本精密体检学会判定区分(2018年4月1日修订、2018年12月14日部分变更),进行各个受试者的检查值是不是相当于不良事件的异常变动的判定。进一步,实施医师负责人调查/考察与研究食品的相关性,判定各自不良事件是不是因研究食品的副作用。

[0211] 关于不良事件,安全性分析对象者以至少摄取一次研究食品的受试者为对象。关于测定值和检查值,设为全部结束规定的研究时间表、研究内容的受试者。

[0212] 6.统计分析

[0213] 在检查值及测定值中,即使是被认为是偏离值的值也用于评价。在判定原因明显是测定错误的情形中,从该时间点的分析排除。在存在缺损值的情形中,不进行填补,不作为欠测包含在分析中。

[0214] 用于比较各受试者组的特征的干预开始前(基线)值、和摄取后各时间点的测定值以及距基线的变化量各自以平均值±标准偏差表示(性别为受试者数)。基线中性别的组间比较应用χ^2检验。关于其以外的项目,基线和摄取后各时间点的距基线的变化量的组间比较应用2样本t检验。摄取后各时间点测定值的距基线的变化量的组内比较应用1样本t检验。此外,关于以作为参考的基线为0时的第12周的变化,应用Wilcoxon的符号秩和检验评价。在亚组分析中组间和组内的比较中,应用同样的统计方法。作为统计分析软件,应用Microsoft Excel 365(Microsoft公司、USA)、IBM SPSS statistics 26 for windows(IBM公司)。统计学显著水平设为两侧5%。

[0215] II结果

[0216] 1.受试者

[0217] 将从受试者的选择、受试食品的分配至分析的经过在图1中作为试验流程图显示。对得到书面参加研究同意的264名受试者实施预先(采血)检查。对除不适合参加研究的72名受试者、拒绝参加的5名的187名实施预先(认知)检查。除预先(认知)检查后拒绝参加的1名,根据这些结果,将符合选择标准、不抵触排除标准的任一的100名(受试食品组和安慰剂组各50名)作为合格的受试者纳入研究。受试者背景示于表6。未发现组间有显著差异的项目。

[0218] [表6]

[0219] 干预开始前的两组受试者的特征

[0220]

项目	安慰剂组	受试食品组	P值[a)]
年龄(岁)	67.8±5.8	66.6±5.3	0.27
性别(男性/女性)	27/23	26/24	1.00
身高(cm)	162.40±7.81	162.30±8.46	0.95
体重(kg)	60.94±10.54	58.56±9.29	0.23
BMI(kg/m^2)	22.99±2.87	22.23±3.16	0.21
收缩期血压(mmHg)	132.7±19.1	125.6±14.6	0.04
舒张期血压(mmHg)	78.0±11.0	75.3±10.6	0.21
脉搏数(bpm)	69.4±8.1	69.8±10.9	0.85
MoCA-J(总计得分)	23.5±2.0	23.3±2.4	0.65

[0221] 对于数值,性别以人数表示,其它以平均值±标准偏差表示。

[0222] a)安慰剂组和受试食品组的组间比较

[0223] 2.有关主要评价项目和次要评价项目的数据分析

[0224] 关于设定为主要评价项目的MoCA-J的各项目、设定为次要评价项目的MMSE、SF-36,研究两组中干预后的变化。两组的所有人员的基线、变化量相同的项目不实施检验。

[0225] 表7显示干预期间中的MoCA-J的总计和各项目的得分。关于第6周时间点的注意(反向吟诵),安慰剂组与受试食品组比较显示显著的增加(改善)(P=0.03)。此外,关于总

计得分、抽象的思考、延迟再生和定向,与基线比较两组在6周和12周都显著增加(改善)。

[0226] [表7]

[0227] 两组干预期间中的MoCA-J的各项目的得分和总计得分的变化

[0228]

项目		干预时期（周）	安慰剂组 (n = 50) 得分	安慰剂组 (n = 50) 变化量[a)]	受试食品组 (n = 50) 得分	受试食品组 (n = 50) 变化量[a)]	P值[b)]
总计得分		0	23.5 ± 2.0		23.3 ± 2.4		
		6	25.5 ± 2.3	2.0 ± 2.4**	24.6 ± 2.2	1.3 ± 2.0**	0.13
		12	25.6 ± 2.5	2.1 ± 2.5**	25.5 ± 2.4	2.3 ± 2.3**	0.74
连线测试		0	1.0 ± 0.2		0.9 ± 0.3		
		6	1.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.1 ± 0.3	0.47
		12	0.9 ± 0.3	-0.1 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.0 ± 0.4	0.17
视空间认知功能（立方体）		0	0.7 ± 0.5		0.7 ± 0.5		
		6	0.7 ± 0.5	0.0 ± 0.7	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.5	0.39
		12	0.7 ± 0.5	0.0 ± 0.6	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.6	0.52
视空间认知功能（时钟描绘）		0	2.5 ± 0.6		2.5 ± 0.7		
		6	2.6 ± 0.6	0.1 ± 0.8	2.5 ± 0.7	0.0 ± 0.8	0.31
		12	2.5 ± 0.7	0.0 ± 0.8	2.5 ± 0.7	0.0 ± 0.8	1.00
命名		0	2.9 ± 0.5		2.9 ± 0.2		
		6	2.9 ± 0.4	0.0 ± 0.3	3.0 ± 0.2	0.0 ± 0.3	0.76
		12	2.9 ± 0.2	0.1 ± 0.4	3.0 ± 0.0	0.1 ± 0.2	0.76
注意	正向吟诵	0	0.8 ± 0.4		0.8 ± 0.4		
		6	0.8 ± 0.4	0.0 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.0 ± 0.6	1.00
		12	0.8 ± 0.4	0.0 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.5	0.28
	反向吟诵	0	0.8 ± 0.4		0.9 ± 0.3		
		6	0.9 ± 0.2	0.1 ± 0.4	0.8 ± 0.4	-0.1 ± 0.4	0.03
		12	0.9 ± 0.2	0.1 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.4	0.09
	警觉	0	0.9 ± 0.3		0.9 ± 0.3		
		6	0.9 ± 0.2	0.1 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.4	0.60
		12	1.0 ± 0.1	0.1 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.4	0.20
	计算	0	2.8 ± 0.4		2.8 ± 0.5		
		6	2.8 ± 0.5	0.0 ± 0.6	2.8 ± 0.4	0.0 ± 0.6	0.61
		12	2.8 ± 0.5	-0.1 ± 0.7	2.9 ± 0.3	0.1 ± 0.6	0.27
复述		0	1.3 ± 0.7		1.2 ± 0.6		
		6	1.2 ± 0.7	-0.1 ± 0.9	1.2 ± 0.6	0.0 ± 0.7	0.55
		12	1.3 ± 0.6	0.0 ± 0.7	1.4 ± 0.6	0.1 ± 0.6	0.31
单词回忆		0	0.7 ± 0.5		0.7 ± 0.5		
		6	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.5	0.7 ± 0.5	0.0 ± 0.3	0.18
		12	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.4	0.65
抽象思考		0	1.1 ± 0.8		1.2 ± 0.7		
		6	1.4 ± 0.8	0.3 ± 0.6**	1.5 ± 0.7	0.2 ± 0.7*	0.88
		12	1.5 ± 0.8	0.4 ± 0.7**	1.5 ± 0.6	0.3 ± 0.7**	0.46
延迟再生		0	2.5 ± 1.4		2.4 ± 1.4		
		6	3.3 ± 1.4	0.8 ± 1.7**	3.0 ± 1.4	0.6 ± 1.1**	0.53
		12	3.5 ± 1.3	1.0 ± 1.5**	3.3 ± 1.5	0.9 ± 1.5**	0.74
定向		0	5.2 ± 0.6		5.2 ± 0.8		
		6	5.7 ± 0.4	0.5 ± 0.7**	5.5 ± 0.6	0.3 ± 0.8*	0.07
		12	5.7 ± 0.5	0.5 ± 0.7**	5.7 ± 0.5	0.5 ± 0.8**	0.90

[0229] 数值以平均值±标准偏差表示(单位:分)。

[0230] ＊P＜0.05、＊＊P＜0.01(与基线的组内比较)

[0231] a)距基线(0周)的变化量

[0232] b)安慰剂组和受试食品组的组间比较

[0233] 关于干预期间中的MMSE的总计和各项目的干预前后的变化量,关于总计得分和提问2(关于场所的定向),与基线比较两组均见到在6周和12周显著增加(改善)等显著变化,但在任一检查周,安慰剂组与受试食品组均未见显著差异。

[0234] 表8显示干预期间中的SF-36的NBS得分和项目汇总分数。关于第12周时间点的心理健康的NBS得分、2002年3项目汇总分数的精神方面和1995年2项目汇总分数(日本版)的精神方面,受试食品组与安慰剂组比较显示显著增加(改善)(分别为P＝0.03、0.01、0.03)。

此外,关于日常角色功能(精神)的NBS得分、1995年2项目汇总分数(美国版)的精神方面,与基线比较两组在12周都显著增加(改善)。关于日常角色功能(身体)的NBS得分、2002年3项目汇总分数的社会方面和1995年2项目汇总分数(日本版)的身体方面,与基线比较安慰剂组在12周显著增加(改善)。关于身体功能、活力和心理健康的NBS得分、2002年3项目汇总分数的精神方面和1995年2项目汇总分数(日本版)的精神方面,与基线比较受试食品组在12周显著增加(改善)。

[0235] [表8]

[0236] 两组干预期间中的SF-36的NBS得分和项目汇总分数的变化

[0237]

项目	干预时期(周)	安慰剂组(n=50)		受试食品组(n=50)		P值[b]
		得分	变化量[a]	得分	变化量[a]	
■NBS得分						
身体功能	0	51.12±6.59		51.07±5.35		
	12	51.72±5.85	0.60±5.07	52.59±5.22	1.52±3.91**	0.31
日常角色功能(身体)	0	49.54±9.17		50.99±7.15		
	12	53.18±5.31	3.64±8.46**	51.86±7.74	0.86±8.60	0.11
身体疼痛	0	50.34±8.95		50.59±8.93		
	12	51.50±9.22	1.16±7.97	52.83±9.43	2.24±9.54	0.54
整体健康感	0	56.55±7.12		57.57±7.47		
	12	57.45±6.50	0.90±6.69	59.19±6.96	1.61±6.08	0.58
活力	0	55.62±6.93		55.62±9.18		
	12	57.38±7.79	1.76±6.29	58.17±8.73	2.56±5.37**	0.50
社会生活功能	0	50.61±10.21		51.28±8.81		
	12	52.41±9.26	1.80±9.80	52.86±7.10	1.58±8.59	0.91
日常角色功能(精神)	0	50.10±8.88		51.22±7.56		
	12	54.35±4.67	4.24±7.84**	53.01±7.49	1.79±6.20*	0.09
心理健康	0	56.95±6.63		55.34±8.22		
	12	57.06±6.25	0.11±6.37	58.02±7.23	2.68±5.20**	0.03
■2002年3项目汇总分数						
身体方面	0	50.22±7.91		51.14±5.03		
	12	50.87±8.06	0.65±6.21	51.97±5.59	0.83±5.44	0.88
精神方面	0	57.90±5.38		57.05±8.73		
	12	57.58±6.80	-0.31±6.18	59.58±6.99	2.53±4.89**	0.01
社会方面	0	47.22±10.27		48.16±8.22		
	12	51.22±7.57	4.00±9.71**	48.95±7.77	0.79±8.84	0.09
■1995年2项目汇总分数(美国版)						
身体方面	0	50.65±6.17		51.61±5.33		
	12	51.98±6.01	1.33±4.87	52.81±5.83	1.20±5.23	0.90
精神方面	0	54.56±7.74		54.24±7.86		
	12	56.64±6.32	2.08±6.97*	56.64±7.07	2.40±5.49**	0.80
■1995年2项目汇总分数(日本版)						
身体方面	0	47.51±7.72		49.04±7.02		
	12	50.89±4.99	3.38±6.37**	49.97±7.21	0.93±6.59	0.06
精神方面	0	57.17±5.63		56.42±8.47		
	12	57.41±6.40	0.24±6.02	59.04±7.03	2.61±4.61**	0.03

[0238] 数值以平均值±标准偏差表示(单位:分)。

[0239] *P<0.05、**P<0.01(与基线的组内比较)

[0240] a)距基线(0周)的变化量

[0241] b)安慰剂组和受试食品组的组间比较

[0242] 3.亚组分析

[0243] 关于定期的运动习惯的有无,将全部受试者分为摄取期间中每周进行1次以上运动的受试者层(有定期的运动习惯的层)、和每周小于1次的受试者层(没有定期的运动习惯的层),关于各个受试者层进行亚组分析。另外,两组的全体人员的基线、变化量相同的项目不实施检验。

[0244] 有定期的运动习惯的层中安慰剂组和受试食品组的受试者数分别为24名(男性11名、女性13名)和26名(男性15名、女性11名),没有定期的运动习惯的层中安慰剂组和受试食品组的受试者数分别为26名(男性16名、女性10名)和24名(男性11名、女性13名)。年龄、男性/女性比、身体测定值、物理检查值和MoCA-J的总计得分之中,见到有定期的运动习惯的层的年龄和没有定期的运动习惯的层的收缩期血压的显著组间不均衡(均为P＝0.04)(表9)。

[0245] [表9]

[0246] 作为亚组分析的对象的2个受试者层的背景(定期的运动习惯的有无)

[0247]

项目	有定期的运动习惯的层			没有定期的运动习惯的层		
	安慰剂组 (n＝24)	受试食品组 (n＝26)	P值 a)	安慰剂组 (n＝26)	受试食品组 (n＝24)	P值 a)
年龄(岁)	69.0±5.9	65.5±5.7	0.04	66.7±5.5	67.7±4.6	0.52
性别(男性/女性)	11/13	15/11	0.57	16/10	11/13	0.39
身高(cm)	161.63±7.77	163.65±8.47	0.38	163.11±7.94	160.85±8.39	0.33
体重(kg)	59.15±9.96	59.82±9.17	0.80	62.60±10.97	57.20±9.41	0.07
BMI (kg/m^2)	22.51±2.51	22.39±3.35	0.88	23.43±3.16	22.06±3.00	0.12
收缩期血压(mmHg)	134.6±22.2	128.6±15.8	0.28	130.9±16.0	122.3±12.7	0.04
舒张期血压(mmHG)	77.7±11.5	76.6±11.1	0.73	78.3±10.6	73.9±10.1	0.14
脉搏数(bpm)	67.6±8.1	65.6±8.6	0.40	71.1±8.0	74.3±11.5	0.25
MoCA-J(总计得分)	23.4±2.0	23.1±2.5	0.64	23.5±2.0	23.5±2.4	0.90

[0248] 对于数值,性别以人数表示,其它以平均值±标准偏差表示。

[0249] a)安慰剂组和受试食品组的组间比较

[0250] 表10显示有定期的运动习惯的层中干预期间中的MoCA-J的总计和各项目的得分。关于第12周时间点的复述,受试食品组与安慰剂组比较显示显著增加(改善)(P＝0.03)。

[0251] [表10]

[0252] 干预期间中的MoCA-J的各项目的得分和总计得分的变化(有定期的运动习惯的层)

[0253]

项目		干预时期（周）	安慰剂组（n = 24）		受试食品组（n = 26）		P值[b]
			得分	变化量[a]	得分	变化量[a]	
总计得分		0	23.4 ± 2.0		23.1 ± 2.5		
		6	25.2 ± 2.5	1.8 ± 2.3**	24.6 ± 2.2	1.5 ± 2.1**	0.64
		12	24.9 ± 2.9	1.5 ± 2.2**	25.5 ± 2.4	2.4 ± 2.3**	0.19
连线测试		0	0.9 ± 0.3		0.9 ± 0.3		
		6	1.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	1.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.71
		12	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.4	0.72
视空间认知功能（立方体）		0	0.6 ± 0.5		0.7 ± 0.5		
		6	0.7 ± 0.5	0.1 ± 0.7	0.9 ± 0.3	0.2 ± 0.5*	0.54
		12	0.7 ± 0.5	0.1 ± 0.7	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.7	0.86
视空间认知功能（时钟描绘）		0	2.7 ± 0.5		2.5 ± 0.6		
		6	2.7 ± 0.5	0.0 ± 0.7	2.6 ± 0.6	0.1 ± 0.7	0.54
		12	2.5 ± 0.7	-0.2 ± 0.8	2.7 ± 0.6	0.2 ± 0.7	0.11
命名		0	2.8 ± 0.5		3.0 ± 0.0		
		6	2.8 ± 0.5	0.0 ± 0.4	3.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.67
		12	2.9 ± 0.3	0.0 ± 0.4	3.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0[c]	0.56
注意	正向吟诵	0	0.8 ± 0.4		0.7 ± 0.5		
		6	0.8 ± 0.4	0.0 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.0 ± 0.6	0.79
		12	0.8 ± 0.4	0.0 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.0 ± 0.5	0.78
	反向吟诵	0	1.0 ± 0.2		1.0 ± 0.2		
		6	1.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2	0.9 ± 0.3	-0.1 ± 0.4	0.19
		12	1.0 ± 0.2	0.0 ± 0.3	0.9 ± 0.3	-0.1 ± 0.4	0.44
	警觉	0	0.9 ± 0.3		0.9 ± 0.3		
		6	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.4	0.70
		12	1.0 ± 0.2	0.1 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.4	0.47
	计算	0	2.8 ± 0.4		2.8 ± 0.4		
		6	2.8 ± 0.7	-0.1 ± 0.8	2.8 ± 0.4	0.0 ± 0.5	0.65
		12	2.8 ± 0.7	-0.1 ± 0.8	2.9 ± 0.3	0.0 ± 0.3	0.50
复述		0	1.3 ± 0.6		1.2 ± 0.5		
		6	1.2 ± 0.7	-0.1 ± 0.9	1.2 ± 0.6	0.1 ± 0.8	0.43
		12	1.2 ± 0.6	-0.1 ± 0.7	1.4 ± 0.6	0.3 ± 0.6*	0.03
单词回忆		0	0.8 ± 0.4		0.7 ± 0.5		
		6	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.4	0.7 ± 0.5	0.0 ± 0.4	0.47
		12	0.9 ± 0.3	0.2 ± 0.4*	0.8 ± 0.4	0.2 ± 0.5	0.92
抽象思考		0	1.1 ± 0.8		1.2 ± 0.7		
		6	1.3 ± 0.9	0.2 ± 0.7	1.4 ± 0.7	0.2 ± 0.7	0.94
		12	1.3 ± 0.8	0.3 ± 0.7	1.4 ± 0.6	0.2 ± 0.7	0.92
延迟再生		0	2.5 ± 1.1		2.3 ± 1.6		
		6	3.4 ± 1.3	0.9 ± 1.4**	2.8 ± 1.5	0.6 ± 0.9**	0.37
		12	3.3 ± 1.2	0.8 ± 1.4*	3.0 ± 1.6	0.8 ± 1.5*	0.96
定向		0	5.1 ± 0.7		5.1 ± 0.8		
		6	5.7 ± 0.5	0.6 ± 0.8**	5.4 ± 0.6	0.3 ± 0.8	0.23
		12	5.7 ± 0.6	0.5 ± 0.8**	5.8 ± 0.4	0.7 ± 0.8**	0.64

[0254] 数值以平均值±标准偏差表示(单位:分)。

[0255] ＊P＜0.05、＊＊P＜0.01(与基线的组内比较)

[0256] a)距基线(0周)的变化量

[0257] b)安慰剂组和受试食品组的组间比较

[0258] c)不实施检验

[0259] 关于有定期的运动习惯的层中干预期间中的MMSE的总计和各项目的得分的干预前后的变化量,在任一检查周,安慰剂组与受试食品组均未见显著差异。

[0260] 关于没有定期的运动习惯的层中干预期间中的MoCA-J和MMSE的总计和各项目的得分的干预前后的变化量,在任一检查周,安慰剂组与受试食品组均未见显著差异。

[0261] 4.安全性的评价

[0262] 连同不良事件、测定值/检查值,对各组50名的安全性分析对象者(图1)进行安全性评价。干预期间中,在安慰剂组的21名(55件)、受试食品组的13名(23件)中确认尿潜血反

应阳性、腹泻、关节痛、鼻涕、腰痛等不良事件。实施医师负责人判断,尿潜血反应阳性以外的不良事件可以指定研究食品以外的原因,或者是轻症且一过性,都与研究食品没有相关性,即不是研究食品的副作用。关于尿潜血反应阳性,认为是受试者的运动习惯引起的但无法确定,因此与研究食品的相关性"可能没有",但实施医师负责人判断为在临床上没有问题的范围。在测定值/检查值中,在各组中摄取前后的比较中,在一部分项目中见到显著变化,但均为标准范围或标准范围的轻微变动,由实施医师负责人判断为在临床上不成为问题。

[0263] III考察

[0264] 本研究以具有健忘的自觉症状、或被近亲者指出具有健忘症状的年龄60岁以上的男女为对象,在12周摄取含有来源于鲑鱼籽油的DHA/EPA的补充剂,验证其对认知功能和健康相关QOL的有用性。

[0265] 作为认知功能评价应用的MoCA-J、MMSE、连同构成它们的各检查项目、总计得分的任一在第12周的变化量中均未见显著的组间差异。在认知功能评价中,根据实施以前检查的记忆和习惯,指出在以后实施的检查中有分数变高的"练习效果"。MoCA-J、MMSE各自的总计得分在两组中与基线比较均增加,在本研究条件下,认为练习效果影响受试食品的认知功能改善效果。进一步,在一部分检查项目中,大多数受试者得分最高,也见到天花板效果。因此,认为在整体分析中未见受试食品的效果。

[0266] 在以健康QOL评价为目的应用的SF-36的"心理健康"中,第12周的变化量为安慰剂组0.11±6.37分,与之相对受试食品组是2.68±5.20分,受试食品的改善效果显著超过安慰剂。"心理健康"的得分高的情形表示"过去1个月间,情绪冷静、快乐、平静"。本研究中受试者的"心理健康"的平均得分是57分多,比一般的60岁～84岁的日本人的"心理健康"的平均值(2017年度的年代/性别的NBS得分分布)的53～54分多稍高,但通过摄取受试食品,阐明进一步改善"心理健康"。进一步,关于作为8个下位度量的上位概念的汇总分数,在2002年3项目汇总分数"精神方面"、1995年2项目汇总分数(日本版)"精神方面"中,第12周的受试食品组与安慰剂组比较都显示显著改善。3项目汇总分数"精神方面"由"身体疼痛"、"整体健康感"、"社会生活功能"、"日常角色功能(精神)"、"活力"、"心理健康"构成,2项目汇总分数"精神方面"由"整体健康感"、"社会生活功能"、"日常角色功能(精神)"、"活力"、"心理健康"构成,但均为显示精神方面的QOL的分数。根据以上,得到提示通过摄取受试食品,心理健康成为良好状态的"冷静、快乐、平静的情绪",精神方面的QOL提高的结果。心理健康是以自己的方式积极生活的重要条件,具体地,具有下列方面:能够注意自己的情绪并表达(情绪健康),能够根据情况适当思考、解决现实问题(智力健康),与他人和社会建立建设性和良好的关系(社会健康),发现人生的目的和意义、主动选择人生(人的健康)。通过受试食品的摄取,认为在这些方面也提高心理健康。

[0267] 关于受试食品对认知功能的影响,通过运动习惯的有无进行亚组分析。其结果,在每周有1次以上运动习惯的受试者层(有定期的运动习惯的层)中,MoCA-J的"复述"为,受试食品组与安慰剂组相比显著改善。"复述"是与听觉性的短期记忆相关的检查,"复述"测定的语言能力通常是"理解事物的意思、记忆并正确地用语言传达的能力",但该语言能力据说也有以下所示三个作用。即,创造某种东西、建立理论思考,表达感情和心情,将自己的创造和思考、感情和心情传达给某人(交流),在认知功能中占重要地位。根据这些结果,提示

受试食品在每周有1次以上运动习惯的老龄人中具有提高作为认知功能的一部分的语言能力的效果。

[0268] 关于安全性,受试食品组中观察到1例“尿潜血反应阳性”,与研究食品的相关性“可能没有”,但实施医师负责人判断为在临床上没有问题的范围。其它的不良事件均判断为与研究食品的相关性是“没有”,认为本研究条件下受试食品可以安全摄取。

[0269] 结论

[0270] 使60岁以上且不满85岁的老龄人连续12周摄取含有来源于鲑鱼籽油的DHA/EPA的补充剂时,提示成为“冷静、快乐、平静的情绪”、精神方面的QOL提高、具有使每周有1次以上运动习惯的人中认知功能之中语言能力提高的效果。关于安全性,得到本研究条件下含有来源于鲑鱼籽油的DHA/EPA的补充剂可以安全摄取的结论。

[0271] ＜通过过量摄取试验的安全性评价＞

[0272] 1.受试者

[0273] 本研究中,以确认含有鲑鱼籽油、虾青素和大豆卵磷脂的食品“ONO-SR/AST-SOYPC”的过量摄取时(5倍量)的安全性为目的。研究食品的安全性时,希望在广泛的年龄层、性别上实施、研究,因此20～60岁的各代男女尽可能均等地纳入,在试验1中,5倍量摄取组为20名,作为参考,为了确认1倍量、2倍量摄取时的安全性,减少受试者数,将1倍量摄取组、2倍量摄取组分别设定为5名。在试验2中,仅5倍量摄取组以10名实施。

[0274] 在试验的实施之前,对受试者交付同意说明文件后,充分说明研究的主旨和内容,以文件取得基于受试者的自由意思的同意。对能够取得同意的受试者实施预先检查(生活习惯问卷、问诊、身体测定、物理检查、空腹时临床检查)。根据预先检查的结果,选择不符合以下的排除标准的受试者。排除标准:

[0275] (1)经常使用富含DHA、EPA、虾青素、大豆卵磷脂的健康食品的人,

[0276] (2)有糖尿病、肝疾病、肾疾病、心疾病等的严重疾病的人和具有其既往疾病的人,

[0277] (3)与研究相关有发生过敏风险的人,

[0278] (4)有对研究有影响的治疗中的疾病的人、或者有需要给药治疗的慢性疾病或严重疾病既往史的人,

[0279] (5)有药物依赖、酒精依赖的既往史或者现病史的人,

[0280] (6)根据预先检查的临床检查值和测定值判断为不适合作为受试者的人,

[0281] (7)在取得参加本研究同意1个月以内参加其它临床研究的人、或者在取得参加本研究同意后计划参加其它临床研究的人,

[0282] (8)妊娠、哺乳中或者研究期间有妊娠、哺乳计划的人,

[0283] (9)根据生活习惯问卷的回答结果判断为不适合作为受试者的人,

[0284] (10)其它实施医师负责人判断为不适合作为受试者的人。

[0285] 2.受试食品

[0286] 受试食品“ONO-SR/AST-SOYPC”(小野药品工业株式会社)应用软胶囊,其1袋有4粒,在鲑鱼籽油1g(DHA150mg、EPA60mg)、虾青素200μg、大豆卵磷脂100mg中含有明胶、甘油、水、焦糖色素作为辅料。原料和营养成分示于表11。

[0287] [表11]

[0288] 试验食品的组成和营养成分(每1天的摄取量)

[0289]

	1倍量（放入4粒的包装1个）	2倍量（放入4粒的包装2个）	5倍量（放入4粒的包装5个）
DHA(mg)	150	300	750
EPA(mg)	60	120	300
虾青素(μg)	200	400	1,000
大豆卵磷脂(mg)	100	200	500
食品形式	软胶囊		
原料	鲑鱼籽油、虾青素、大豆卵磷脂、明胶、甘油、水、焦糖色素		
营养成分：			
能量(kcal)	11	22	55
蛋白质(g)	0.53	1.06	2.65
脂质(g)	0.88	1.76	4.40
碳水化合物(g)	0.22	0.44	1.10
钠(mg)	0.88	1.76	4.40

[0290] 3.试验方法

[0291] 试验为开放试验。餐后与水或温水一起不咀嚼地摄取,1倍量摄取组一天摄取1袋(4粒)、2倍量摄取组摄取2袋(8粒)、5倍量摄取组摄取5袋(20粒)。另外,摄取时间没有规定,可以在1天中分多次饮用。摄取时期为4周。试验期间尽量不改变参加研究前的饮酒、进食、睡眠等生活习惯,限制严重脱离日常范围的过度运动、节食或暴食,不重新开始运动、此外不停止一直坚持的运动习惯。

[0292] 在试验1中,在受试食品摄取第2周使受试者来院,实施问诊(身体状况确认)、身体测定、物理检查、空腹时临床检查。此外,指示受试者在试验期间连日记录记载受试食品的摄取状况、身体状况的变化、日常生活的情绪、睡眠(入睡、熟睡度)、药物的服用状况等的试验日志。预定在摄取第4周、摄取结束第2周也实施同样的检查,但由于新型冠状病毒感染症紧急事态宣言发布,为了确保受试者的安全性,在摄取第4周及摄取结束第2周不来院。摄取期间结束后只继续进行2周日志的记载。

[0293] 在试验2中,在受试食品摄取第2周、第4周使受试者来院,实施问诊(身体状况确认)、身体测定、物理检查、空腹时临床检查。此外,指示受试者在试验期间连日记录记载受试食品的摄取状况、身体状况的变化、日常生活的情绪、睡眠(入睡、熟睡度)、药物的服用状况等的试验日志。摄取期间结束后只继续进行2周日志的记载,摄取结束后第2周进行各种检查,作为摄取结束第2周检查。

[0294] 4.检查项目/评价项目

[0295] 检查实施作为问诊的身体状况的确认、不良事件的有无的确认、身体测定(身高(仅预先检查)、体重、BMI)、物理检查(收缩期及舒张期血压、脉搏数)、空腹时临床检查的血液学的检查(白细胞数、红细胞数、血红蛋白、血细胞压积、血小板数)、血液生化学检查(总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、ALP、AST、ALT、LD、γ-GT、总胆固醇、中性脂肪、HDL-胆固醇、LDL-胆固醇、尿素氮、肌酐、尿酸、钠、钾、氯、血糖、HbA1c(仅预先检查))、

尿检查(蛋白定性、糖定性、潜血反应)。在试验1中,除了为仅预先时的检查的项目,各检查在预先检查时、摄取第2周进行。在试验2中,除了为仅预先时的检查的项目,各检查在预先检查时、摄取第2周、摄取第4周目、摄取结束第2周进行。此外,临床检查的实施委托株式会社LSIMedience(东京都品川区)。

[0296] 评价项目为不良事件、测定值/检查值,作为不良事件为问诊和日志中的自觉症状、此外同样为检查值的异常变动。实施医师负责人判断作为受试者的自觉症状、他觉所见的不良事件。关于受试者各自的检查值的异常变动(不良事件),以实施医疗机构规定的标准值为基础,参考日本化学疗法学会规定的异常变动的判定标准、不良事件共通术语规准v5.0日语翻译JCOG版(CTCAE v5.0-JCOG)和日本精密体检学会判定区分,实施医师负责人进行不良事件的判断。

[0297] 5.统计分析

[0298] 应用1样本t检验比较预先和摄取后的各时间点的测定值。检验的显著水平设为两侧5%。统计分析软件应用Microsoft Excel(Microsoft公司)。

[0299] 结果

[0300] 1)试验1

[0301] 1.受试者背景

[0302] 在试验1中,对以文件获得参加研究同意的63名受试者进行预先检查。基于预先检查的结果,将符合选择标准、不符合排除标准的男性15名、女性15名、总计30名选择为适合本研究的受试者。另外,在一部分受试者中,在临床检查值中见到超过标准范围(临床检查实施机构的检查标准值)的项目,但均由实施医师负责人对每个受试者进行研究,判断为参加研究没有问题后,纳入本研究。

[0303] 30人全部完成受试食品的摄取,但1名女性由于伴随新型冠状病毒感染症的感染扩大的外出自我约束而不来院、摄取后的数据不存在,因而由于缺乏数据而被排除在分析之外。因此,测定值/检查值将除了排除在分析之外的1名的29名(1倍量摄取组:5名、2倍量摄取组:5名、5倍量摄取组:19名)作为分析对象者评价,不良事件将30名全部人员作为分析对象者评价。

[0304] 2.不良事件

[0305] 每个受试者的测定值/检查值的变动在2人中见到2件。检查值的变动均判断为不是异常变动(不是不良事件)。

[0306] 作为不良事件,观察到头痛、腹痛/软便、腱鞘炎,其发现频率和总发现件数是,1倍量为5名中1名(20%)1件、2倍量为5名中2名(40%)2件、5倍量为20名中3名(15%)3件。任一不良事件的程度均为“轻度”,在本试验中未发现严重不良事件。此外,判断与受试食品的相关性是“没有”。

[0307] 3.测定值/检查值

[0308] 关于身体测定值和物理检查值、临床检查值(血液学检查、血液生化学检查),与预先相比摄取后见到显著变动的项目随处可见,但均由实施医师负责人判断为临床上没有问题的水平的变化。临床检查值(尿检查)显示阳性的受试者有数名,但由于被认为是生理的影响,由实施医师负责人判断为没有临床问题。

[0309] 2)试验2

[0310] 1.受试者背景

[0311] 在试验2中,对以文件获得参加研究同意的23名受试者进行预先检查。基于预先检查的结果,将符合选择标准、不符合排除标准的男性5名、女性5名、总计10名选择为适合本研究的受试者。

[0312] 10名全部人员开始摄取受试食品,但1名女性在摄取第15天判定为不适合作为受试者(有咳嗽哮喘的病史),因此中止研究。剩下的9人完成了规定的试验时间表和试验内容。因此,测定值/检查值将完成摄取的9名作为分析对象者评价,不良事件将10名全部人员作为分析对象者评价。

[0313] 2.不良事件

[0314] 每个受试者的测定值/检查值的变动在2人中见到2件。检查值的变动均判断为不是异常变动(不是不良事件)。

[0315] 作为不良事件,分别观察到1件腹泻、咽痛,其发现频率和总发现件数是,10名中2名(20%)2件。任一不良事件的程度均为“轻度”,在本试验中未发现严重不良事件。此外,判断与受试食品的相关性是“没有”。

[0316] 3.测定值/检查值

[0317] 关于身体测定值和物理检查值、临床检查值(血液学检查、血液生化学检查),与预先相比摄取后见到显著变动的项目随处可见,但均由实施医师负责人判断为临床上没有问题的水平的变化。临床检查值(尿检查)显示阳性的受试者有数名,但由于被认为是因一过性的变动,由实施医师负责人判断为没有临床问题。

[0318] 结论

[0319] 根据以上的2个试验的结果显示,在实施以一天摄取目标量的5倍量连续4周摄取含有鲑鱼籽油、虾青素和大豆卵磷脂的食品“ONO-SR/AST-SOYPC”的过量摄取试验的情形中,安全性没有问题。

[0320] 产业上的可利用性

[0321] 本公开可利用于与认知功能的改善有关的医疗或食品领域中。


预先（采血）中得到书面同意的受试者 (n = 264)
除外 (n = 77)
细目
· 不适合参加研究 (n = 72)
· 拒绝参加 (n = 5)
实施预先（认知）的受试者 (n = 187)
除外 (n = 87)
细目
· 不适合参加研究 (n = 86)
· 拒绝参加 (n = 1)
纳入研究并随机分配的受试者 (n = 100)
分配安慰剂、开始摄取的受试者 (n = 50)
分配受试食品、开始摄取的受试者 (n = 50)
安全性分析对象者 (n = 50)
安全性分析对象者 (n = 50)
完成研究的受试者 (n = 50)
完成研究的受试者 (n = 50)
有效性分析对象者 (n = 50)
有效性分析对象者 (n = 50)

图1