

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7525473号
(P7525473)

(45)発行日 令和6年7月30日(2024.7.30)

(24)登録日 令和6年7月22日(2024.7.22)

(51)国際特許分類		F I	
A 2 3 L	33/105 (2016.01)	A 2 3 L	33/105
A 6 1 K	8/35 (2006.01)	A 6 1 K	8/35
A 6 1 K	8/73 (2006.01)	A 6 1 K	8/73
A 6 1 K	31/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/12
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
請求項の数 18 (全102頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-506686(P2021-506686)	(73)特許権者	520145975
(86)(22)出願日	令和1年8月5日(2019.8.5)		ナチュレックス エスアー
(65)公表番号	特表2021-533750(P2021-533750 A)		NATUREX SA
(43)公表日	令和3年12月9日(2021.12.9)		フランス国 8 4 9 1 1 アヴィニョン、
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/071054		セデックス 9、ペーペー 8 1 2 1 8、
(87)国際公開番号	WO2020/030611		ルー ピエール ベイル 2 5 0
(87)国際公開日	令和2年2月13日(2020.2.13)		2 5 0 rue Pierre Bayle
審査請求日	令和4年8月3日(2022.8.3)		Cedex 9 BP 8 1 2 1 8, 8 4
(31)優先権主張番号	1812772.0	(74)代理人	110003971
(32)優先日	平成30年8月6日(2018.8.6)		弁理士法人葛和国際特許事務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(72)発明者	ファンサーベルトン、パスカル エリザ
(31)優先権主張番号	1902276.3		ベス レネー
(32)優先日	平成31年2月19日(2019.2.19)		フランス国 8 4 2 5 0 ル トール、クロ
最終頁に続く			デ ソールヌヌ 1
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 クルクミノイド組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下：
(i) 組成物の少なくとも20重量%のクルクミノイド；
(ii) アラビアガム；および
(iii) キラヤから得られた抽出物であって、当該キラヤ抽出物がサポニンを含む組成物であって、当該組成物が100nm～10000nmの平均直径を有する粒子を含む、前記組成物。

【請求項2】

粒子が1000nm～7000nmの平均直径を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

さらに、植物および／または野菜油を含む、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

キラヤ抽出物が、組成物の0.1～5重量%の量で存在する、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

アラビアガムが、組成物の40～65重量%の量で存在する、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

キラヤ抽出物が少なくとも50%のサポニンを含む、請求項1～5のいずれか一項に記

載の組成物。

【請求項 7】

栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学組成物、化粧品製剤としての使用のための請求項 1～6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学組成物、化粧品製剤の調製における、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 9】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載の組成物からなる、本質的にそれからなる、またはそれを含む、栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学組成物、化粧品製剤。

【請求項 10】

栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学組成物、化粧品製剤が、さらに、必要に応じた、薬学的／獣医学的に許容され得る成分または機能性食品または食物に許容され得る成分、およびそれらの混合物を含む、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 11】

さらに、必要に応じた、薬学的／獣医学的に許容され得る成分または機能性食品または食物に許容され得る成分、およびそれらの混合物を含む、請求項 9 に記載の栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学組成物、化粧品製剤。

【請求項 12】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載の組成物の調製プロセスであって、当該プロセスが、以下のステップ：

(i) 水中のクルクミノイドの混合物を調製すること；

(i i) (i) からの混合物を水性のアラビアガム溶液およびキラヤから得られたまたは得られ得る抽出物、および任意に植物および／または野菜油と混合して、エマルションを提供すること；および任意に

(i i i) (i i) の生成物を乾燥させて、100 nm～10000 nm の平均直径を有する粒子を含む組成物を提供すること、を含む、前記調製プロセス。

【請求項 13】

請求項 1～6 のいずれか一項に記載の組成物の形態のクルクミノイドの投与を含む、哺乳動物（ヒトを除く）におけるクルクミノイドのバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性を改善するための方法。

【請求項 14】

哺乳動物におけるクルクミノイドのバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性を改善するための、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

哺乳動物におけるクルクミノイドのバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性を改善が、改善されたクルクミノイドの胃腸耐性および／または改善された腸細胞によるクルクミノイドの吸収および／または改善された血液循環による、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

クルクミノイドが、クルクミンおよびその第Ⅰ相または第Ⅱ相代謝物、デメトキシクルクミンおよびその第Ⅰ相または第Ⅱ相代謝物、ビスデメトキシクルクミンおよびその

10

20

30

40

50

第Ⅰ相または第ⅠⅠ相代謝物およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 17】

哺乳動物におけるクルクミノイドのバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性を改善が、改善されたクルクミノイドの胃腸耐性および／または改善された腸細胞によるクルクミノイドの吸収および／または改善された血液循環による、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 18】

クルクミノイドが、クルクミンおよびその第Ⅰ相または第ⅠⅠ相代謝物、デメトキシクルクミンおよびその第Ⅰ相または第ⅠⅠ相代謝物、ビスデメトキシクルクミンおよびその第Ⅰ相または第ⅠⅠ相代謝物およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 14 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、クルクミノイドを含む組成物；とりわけ、高度に水溶性のクルクミノイドを含む組成物に関する。本発明はまた、かかる組成物を提供するためのプロセスおよびかかる組成物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

背景技術

本明細書における明らかに以前に公開された文書のリストまたは議論は、その文書が技術水準の一部であるか、または一般的な知識であることの承認として必ずしも解釈されるべきではない。

【0003】

ターメリック、およびクルクミンを包含するクルクミノイドなどのターメリックから単離された化合物は、様々な疾患および状態を処置するために長い間使用されてきた。クルクミノイドは、天然の黄橙色の色素であり、ハーブの *Curcuma longa* の根茎に由来する疎水性ポリフェノールである。それらは一般的に香辛料および食物着色剤ターメリックから単離される。

【0004】

ターメリック抽出物は、およそ 75～80%クルクミン、15～20%デメトキシクルクミン (DMC)、および 0～10%ビスデメトキシクルクミン (BDMC) を含有している (図 1 参照)。クルクミノイドは、ユニークな共役構造、ビス- α , β -不飽和 β -ジケトン (一般的にジフェルロイルメタンと呼ばれる) を有し、これは、酸性および中性溶液では優勢なケトン型、アルカリ性媒体では安定なエノール型を有するケト-エノール互変異性を示す (Hoehle SI, Pfeiffer E, Solyom AM, Metzler M. Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver. J Agric Food Chem. 2006 Feb 8;54(3):756-64)。

【0005】

クルクミンが貴重な健康上の利益を授けることができる正確なメカニズムは不明なままであるが、全体的なプラスの効果はいくつかのケースにおいて非常に顕著である。

【0006】

クルクミンは、1949年に抗菌活性を示すことが最初に示された高多面発現性分子 (highly pleiotropic molecule) である。それ以来、このポリフェノールは、抗炎症、低血糖、抗酸化、創傷治癒、および抗微生物活性を持つことが示されてきた。過去 30 年間にわたる豊富な前臨床研究および臨床試験は、広範なヒトの疾患に対するクルクミンの治療可能性を示している (Gupta SC, Sung B, Kim JH, Prasad S, Li S, Aggarwal BB. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. Mol Nutr

10

20

30

40

50

Food Res. 2013 Sep;57(9):1510-28)。

【0007】

クルクミンは多くのヒトの障害に対して有効性を示しているが、不十分な吸収、迅速な代謝、および迅速な全身的排出 (systemic elimination) のため、制限されたバイオアベイラビリティを有することもまた知られている。

【0008】

クルクミンが経口投与されるときに低い血清レベル、ならびに制限された組織分布および迅速な代謝が報告されている。例えば、最大で12 gの経口投与後でも、クルクミンの血清レベルは低マイクロモルレベルを超えなかったことが実証されている。4～8 gのクルクミンでの1つの臨床研究において、観察された最大血清濃度は1.3 μg/mLであったが、他のいくつかの臨床および動物研究は、より低いミリリットルあたりナノグラムの範囲で血清レベルを報告した(Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. Mol Pharm. 2007 Nov-Dec;4(6):807-18)。

【0009】

クルクミンは水に難溶性であることが見出されている。例えば、水性緩衝液 (pH 5.0) へのクルクミンの最大溶解度は11 ng/mLと低いことが報告されている(Tonnesen HH, Masson M, Loftsson T. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. Int J Pharm. 2002 Sep 5;244(1-2):127-35)。

【0010】

クルクミンは酸性pHで相対的に安定しているが、中性より上のpHで急速に分解し、フェルラ酸およびフェルロイメタンを形成し、次いで後者がバニリンをもたらす(FAO 2004. CURCUMIN Chemical and Technical Assessment (CTA) First draft prepared by Ivan Stankovic. Chemical and Technical Assessment 61st JECFA)。

【0011】

クルクミンはまた、極めて低い腸吸収を示す。クルクミンの見掛けの透過係数は、in vitroのヒト腸細胞モデル (Papp値: $0.1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$) において極度に低いことが見出され、これは、in vitroのCaco-2細胞において測られたPapp値と、in vivoでのヒト吸収との相関関係に従えば、ヒトにおける低い (0-20%) 吸収を予測することができた(Dempe JS, Scheerle RK, Pfeiffer E, Metzler M. Metabolism and permeability of curcumin in cultured Caco-2 cells. Mol Nutr Food Res. 2013 Sep;57(9):1543-9)。

【0012】

吸収されると、クルクミンは第I相および第II相の両方の代謝を受ける (図2参照)。

第I相代謝において、クルクミンおよびその2つのデメトキシ同族体は、肝臓においてならびに腸粘膜において、それらのジヒドロ、テトラヒドロ、ヘキサヒドロ、オクタヒドロの代謝物へと連続的な還元を受ける。第II相代謝において、クルクミンとその還元性代謝物の両方がグルクロン酸およびスルファートで抱合され、第II相代謝物を形成する。

【0013】

還元および抱合は、ラットおよびヒトの肝臓および腸の組織で起こるクルクミノイドの一般の代謝経路であると思われる。よって、何人かの著者によって、胃腸管以外の組織においてクルクミンによって誘発される生物学的効果は、クルクミン代謝物による可能性が高いと考えられている。

【0014】

クルクミンはまた、腸内微生物によって代謝されることも示されている (図3参照)。

クルクミンの微生物代謝は、NADPH依存性クルクミン/ジヒドロクルクミンレダクターゼ (CurA) によってクルクミンが連続的にジヒドロクルクミンに変換され、次いでテトラヒドロクルクミンに変換されるという、2段階の還元を含むことが見出された(Hassa

10

20

30

40

50

ninasab et al., 2011)。

【0015】

最近の研究は、クルクミンではなくテトラヒドロキシクルクミンがラットの組織に蓄積することができたことを報告しており、微生物叢もまたクルクミン代謝およびバイオアベイラビリティの潜在的なアクターと見なすことができることを示唆している(Neyrinck A M, Alligier M, Memvanga PB, Nevraumont E, Larondelle Y, Preat V, Cani PD, Delzenne NM. Curcuma longa extract associated with white pepper lessens high fat diet-induced inflammation in subcutaneous adipose tissue. PLoS One. 2013 Nov 19;8(11):e81252)。

【0016】

迅速な代謝、不十分な水溶性、中性pHでの不安定性ならびに光および／または酸素への曝露時の不安定性、ならびに組織による不十分な取り込みは、癌などの状態の処置におけるクルクミンなどのクルクミノイドの潜在的な使用を包含する、クルクミノイドの潜在的な実用性を大幅に制限する。

【0017】

いくつかの第Ⅰ相および第Ⅱ相臨床試験では、追加の化学療法の有無にかかわらず、結腸直腸腫瘍、進行膵臓癌および乳癌の患者における経口クルクミン投与の有望な効果が実証されている。より具体的には、クルクミンは、*in vitro*と*in vivo*の両方で抗黒色腫効率を示す。

【0018】

様々な癌（黒色腫を包含する）におけるクルクミンの大きな治療可能性にもかかわらず、その臨床応用は、以下：迅速な代謝、不十分な水溶性、中性pHでの不安定性ならびに光および／または酸素への曝露時の不安定性、ならびに組織による不十分な取り込みを包含する、多くの制限特性に起因して強く妨げられている。上記の特性が、癌などの症状の処置におけるクルクミンの利用を大幅に制限する。

【0019】

不十分な水溶性および吸収特性に起因して、典型的には、クルクミンなどのクルクミノイドを溶解するために有機溶媒が使用される。例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの溶媒。しかしながら、かかる溶媒の使用はクルクミンを可溶化し、入手可能性を改善するのに役立つが、ビヒクルとしての有機溶媒の使用は、特に天然成分に対する消費者の需要が高まっている時代では物議を醸し、望ましくない。

【0020】

クルクミンの水溶性を補助する別の可能性は、乳化によるものである。しかしながら、天然有機グレード乳化剤は希少であり、ポリソルベート80などの合成乳化剤とデンプンベース乳化剤などの天然乳化剤の両方は、典型的には、低レベル（＜7％）のクルクミンを水に分散させることしかできない。

【0021】

上記の欠点に対処し、およびクルクミンの治療有効性を改善するために探求されてきた他の戦略は、ポリマーナノ粒子、ポリマーミセルおよび親水性ポリマーへのクルクミンの移植を包含する方法の使用を包含する。

【0022】

本発明は、クルクミノイドの水への不十分な可溶性に関連する上述の問題に対処すること、および水に高度に可溶性の、生理学的pHで安定の両方であるクルクミノイドを含む組成物を提供することに努める。

【発明の概要】

【0023】

発明の開示

組成物

本発明者らは、驚くべきことに、組成物の少なくとも約20重量%クルクミノイド、アラビアガム、およびキラヤから得られたまたはキラヤから得られ得る抽出物を含む組成物

10

20

30

40

50

であって、当該組成物が約100nm～約10000nmの平均直径を有する粒子を含む、前記組成物が高度に水溶性で、生理学的pHで安定であることを見出した。

【0024】

本発明によれば、以下：

(i) 組成物の少なくとも約20重量%クルクミノイド；

(ii) アラビアガム；および

(iii) キラヤから得られたまたは得られ得る抽出物、

を含む組成物であって、当該組成物が約100nm～約700nmまたは約1000nm～約6000nmなどの約100nm～約10000nmの平均直径を有する粒子を含む、前記組成物が提供される。

10

【0025】

本発明によれば、以下：

(i) 組成物の少なくとも約20重量%クルクミノイド；

(ii) アラビアガム；および

(iii) キラヤから得られたまたは得られ得る抽出物、

を含む組成物であって、当該組成物が約100nm～約700nmの平均直径を有する粒子を含む、前記組成物が提供される。

【0026】

かかる組成物は、以下、「本発明の組成物」と称され得る。

本発明の組成物はエマルションの形態であってもよく、または本発明の組成物は固体の形態、例えば、粉末の形態であってもよい。

20

【0027】

本明細書に使用されるとき、用語「エマルション」は、大抵は混合しない2つの液体を組み合わせることによって形成されるタイプのコロイドを指す。典型的には、液体の1つが他の液体の分散体を含有する。

【0028】

ときには、用語「コロイド」および「エマルション」は互換的に使用されるが、本明細書に使用されるときは、用語エマルションは、混合物の両方の相が液体である場合に適用する。コロイド中の粒子は、任意の物質の相であることができる。そのため、エマルションはコロイドのタイプであるが、すべてのコロイドがエマルションであるとは限らない。

30

時折、コロイド懸濁液として識別されるコロイド溶液は、物質が定期的に流体に懸濁されている混合物である。

【0029】

本発明の組成物はフェヌグリークを含まない、例えば、いくつかの本発明の組成物はフェヌグリーク繊維（すなわち、フェヌグリークから得られたまたは得られ得る繊維）を含まない。

【0030】

本発明の組成物は、組成物の5重量%未満または組成物の2.5重量%未満などの、少量のポリオールおよび／または好ましくは1または2の単糖単位を有する低分子量糖を含んでいてもよい。代替的に、本発明の組成物は、ポリオールおよび／または1または2の単糖単位を有するものなどの低分子量糖を含まなくてもよい、すなわち、いくつかの組成物は、ポリオールおよび／または1または2の単糖単位を有するものなどの低分子量糖を全く含有しない。

40

【0031】

本発明の組成物において、粒子は、約200nm、300nm、400nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900nm、1000nm、1100nm、1200nm、1300nm、1400nmまたは1500nm～約9000nm、8000nm、7000nm、6000nm、5000nm、4000nm、3000nmまたは2000nm、例えば、約1000nm～約6000nmの平均直径を有し得る。粒子はまた、約200nm～約600nm、または約300nm～約500nmまたは約4

50

0 0 n mの平均直径を有し得る。

【0 0 3 2】

例えば、組成物がエマルションの形態である場合、組成物は、例えば、約5 5 0 n m～約7 0 0 n mの平均直径を有する粒子および約1 0 0 n m～約2 5 0 n mの平均直径を有する粒子を含んでいてもよく、平均直径は約4 0 0 n mになる。

組成物が粉末などの固体の形態である場合、組成物は、例えば、約2 0 0 0 n m～約4 0 0 0 n mなどの約1 0 0 0 n m～約6 0 0 0 n mの平均直径を有する粒子を含んでいてもよい。

【0 0 3 3】

本発明の組成物中の粒子は、ミセルの形態であってもよい。

本発明の組成物において、例えば、組成物が固体の形態である場合、粒子は、噴霧乾燥などの当技術分野において知られているかかる技法を使用して形成されてもよい。

粒子の形成後（例えば、噴霧乾燥などの乾燥後）、粒子をすりつぶすおよび／または粉碎（ボールミルなど）して、より均一なサイズを提供してもよい。

【0 0 3 4】

ロードされたクルクミンミセルのサイズおよび形態は、動的光散乱（D L S）、およびゼータ電位（Z - 電位）、および走査型電子顕微鏡（S E M）によって分析された。D L Sおよびゼータ電位分析については、（2 5 ± 0 . 1 °C）の温度で9 0 °の固定散乱角でH e / N eレーザー（λ = 6 3 3 n m）を備えたZetasizer Nano ZS（NanoZS90、Malvern Instrument Ltd.、英国）。例えば、粒子のサイズは、下の例において定義されるとおりのCQ-MO-304法によって測定してもよい。

【0 0 3 5】

本発明の組成物において、クルクミノイドは、任意の供給源から得られ得る。しかしながら、クルクミノイドは天然源から得られることが好ましい、すなわち、クルクミノイドは合成ではなく、植物ベースである。

【0 0 3 6】

本発明の組成物は、組成物の少なくとも約2 5 重量%クルクミノイドまたは少なくとも約3 0 重量%クルクミノイドを含み得る。

例えば、本発明の組成物において、クルクミノイドは、組成物の約2 5 重量%～約5 0 重量%、または約2 8 重量%～約4 8 重量%などの約2 0 重量%～約6 0 重量%の量で存在し得る。

【0 0 3 7】

クルクミノイドは、ターメリック(*Curcuma longa*)の根（根茎）、オレオレジンターメリック根、脱脂オレオレジンターメリック根およびそれらの混合物からの抽出および任意の精製によって提供されてもよく、すなわち（i）クルクミノイドは、抽出物中の総クルクミノイドのパーセンテージに基づいて、約3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %または9 0 %～約9 5 %、9 0 %、8 5 %、8 0 %、7 5 %、7 0 %、6 5 %、6 0 %、5 5 %、5 0 %または4 5 %のクルクミノイドなどの約3 0 %～約1 0 0 %クルクミノイドを含むターメリックの抽出物または精製抽出物の形態であってもよい。

【0 0 3 8】

クルクミノイドがターメリックの抽出物として提供される場合、ターメリックは、水／アルコール混合物またはアルコールなどのアルコールベース抽出溶媒を使用して抽出してもよい。例えば、アルコールベース抽出溶媒は、水／メタノール（すなわち、水とメタノールの混合物）または水／エタノール（すなわち、水とエタノールの混合物）またはメタノールまたはエタノールであってもよい。

【0 0 3 9】

抽出溶媒が水／アルコール混合物を含む場合、水対アルコールの比は、約2 0 : 8 0～約5 : 9 5または約1 0 : 9 0などの約2 5 : 7 5～約1 : 9 9であってもよい。例えば、抽出溶媒は、約2 0 : 8 0～約5 : 9 5または約1 0 : 9 0などの約2 5 : 7 5～約1

10

20

30

40

50

： 99 の比の水／エタノールであってもよい。

【 0 0 4 0 】

次いで、ターメリック抽出物をさらに精製して、抽出物中の総クルクミノイドのパーセンテージに基づいて、約 35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 % または 90 % から約 95 %、90 %、85 %、80 %、75 %、70 %、65 %、60 %、55 %、50 % または 45 % のクルクミノイドなどの約 30 % から約 100 % のクルクミノイド含むクルクミノイドの抽出物を提供してもよい。

【 0 0 4 1 】

抽出物の精製は、当技術分野において知られているかかる技法を使用して実施してもよい。典型的には、抽出物は、100 % メタノールまたは 100 % エタノールなどのアルコールベース溶媒を使用して精製される。

ターメリック抽出物を任意に乾燥させて、過剰な溶媒を除去してもよい。

【 0 0 4 2 】

クルクミノイドが先に定義したターメリック抽出物の形態で提供される場合、組成物は、組成物の約 35 重量 % ～ 約 45 重量 % などの約 30 重量 % ～ 約 50 重量 % ターメリック抽出物を含んでいてもよい。例えば、組成物は、組成物の約 35 重量 % (すなわち、35 %) ～ 約 45 重量 % ターメリック抽出物を含んでいてもよく、ここで、ターメリック抽出物は、ターメリック抽出物の約 85 重量 % ～ 約 95 重量 % クルクミノイドを含み、組成物の約 30 重量 % (すなわち 30 %) ～ 約 43 重量 % クルクミノイドを含む組成物を提供する。

【 0 0 4 3 】

クルクミノイドは、液体または粉末などの粉末として提供されてもよい。例えば、粉末のターメリック抽出物。

本明細書に使用されるとき、用語「クルクミノイド」は、クルクミン、デメトキシクルクミン (DMC)、およびビスデメトキシクルクミン (BDMC) を包含する。例えば、ターメリック抽出物は、約 70 % ～ 約 85 % クルクミン (約 75 % ～ 約 80 % など)、約 10 % ～ 約 25 % DMC (約 15 % ～ 約 20 % など) および約 0 % ～ 約 10 % BDMC を含んでいてもよい。

【 0 0 4 4 】

本発明の組成物中のアラビアガムは、組成物の約 50 ～ 約 60 重量 % または約 58 重量 % などの組成物の約 40 重量 % ～ 約 65 重量 % の量で存在していてもよい。

本発明の組成物中のキラヤから得られたまたは得られ得る抽出物は、組成物の約 0.5 重量 % ～ 約 3 重量 % または約 2 重量 % などの約 0.1 重量 % ～ 約 5 重量 % の量で存在していてもよい。

【 0 0 4 5 】

当業者には当然なことながら、本明細書に使用されるとき、用語「から得られ得る」は、キラヤ抽出物がキラヤ属の植物 (Quillaja Saponaria Molina など) から得られ得るか、またはキラヤ属の植物から単離され得るか、または代替源から、例えば化学合成または酵素的産生によって得られ得ることを意味する。本明細書に使用されるとき、用語「得られた」は、抽出物がキラヤ属の植物に直接由来することを意味する。

【 0 0 4 6 】

本発明の組成物においてキラヤから得られたまたは得られ得る抽出物は、キラヤ抽出物の少なくとも 60 重量 % のサポニンまたは少なくとも 65 重量 % のサポニンなどの少なくとも 50 % 重量 % のサポニンを含んでいてもよい。例えば、本発明の組成物に使用されるキラヤは、キラヤ抽出物の約 50 重量 % ～ 約 80 重量 % または約 60 重量 % ～ 約 75 重量 % のサポニンを含んでいてもよい。

【 0 0 4 7 】

本発明のプロセスにおいて使用されるキラヤから得られたまたは得られ得る抽出物は、液体または固体などの任意の形態であってもよい。例えば、キラヤ抽出物は、粉末などの固体の形態で使用してもよい。

本発明の組成物中に存在する場合、キラヤ水および／またはアルコールなどの他の溶媒を、固体または液体のキラヤに添加してもよい。例えば、キラヤは、水溶液として本発明の組成物中に存在していてもよい。

【0048】

本発明の組成物は、任意に、植物および／または野菜油（plant and/or vegetable oil）を含んでいてもよい。例えば、本発明の組成物は、ココナッツ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、パーム油、ピーナッツ油（落花生油）、カノーラ油を包含する菜種油、サフラワー油、ゴマ油、大豆油、ヒマワリ油、およびそれらの混合物からなる群から選択される植物および／または野菜油を含んでいてもよい。

本発明の組成物中に存在する植物および／または野菜油は、組成物の約2.5重量%～約10重量%または約5重量%などの約1重量%～約20重量%の量で存在していてもよい。

10

本明細書に別段の記載がない限り、記されている重量パーセントは、得られた（乾燥）組成物の総重量に基づいている。

【0049】

誤解の回避のために、本発明の所与の側面、特色またはパラメータに対する選好、選択肢、具体的な特色などは、文脈が別段示さない限り、本発明の同じまたは他の側面、特色およびパラメータについて示されるような他の任意のおよび全ての選好、選択肢、具体的な特徴などと組み合わせて開示されたと見なされるべきである。

【0050】

20

本明細書に使用されるとき用語「約」は、例として、測定可能な値（反応混合物中の具体的な構成要素の量または重量など）を指す場合、特定された量に対して±20%、±10%、±5%、±1%、±0.5%、または具体的に±0.1%の変動を指す。例えば、本発明の組成物中の成分のパーセンテージに関して±0.5%の変動は、与えられたパーセンテージに対して0.5%の変動を意味し、すなわち、10%の±0.5%は、9.5%～10.5%の変動を意味する。

【0051】

本発明の組成物は、固体または液体の形態、好ましくは粉末などの固体形態で提供され得る。固体形態には、化合物がアモルファス固体として、あるいは結晶性または部分結晶性固体として提供され得ることを包含する。

30

【0052】

本発明の組成物は、典型的には、高度に水溶性であり、および／またはpH約4～約7などのpH4以上で安定である。

用語水溶性は、組成物の少なくとも約60%、70%、80%、90%または95%などの少なくとも約50%が室温、すなわち約25℃の温度で水に溶解するであろうことを意味する。

【0053】

組成物および投与

本発明によれば、本発明の組成物は、栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、除草剤、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤の形態で提供されてもよく、または栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤の一部を形成する。

40

【0054】

例えば、本発明は、本発明の組成物からなる、本質的にそれからなる（すなわち、少なくとも90%w/wの栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料また

50

はペットフードサプリメントなど)、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤が本発明の組成物である、例えば少なくとも95%または99%または99.5%など)、または、本発明の組成物を含む、栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品(機能性食品製剤、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど)、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤を提供する。

【0055】

本発明はまた、栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品(機能性食品製剤、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど)、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤における本発明の組成物の使用を提供する。

10

【0056】

本発明の組成物が、栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品(機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど)、除草剤、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤であるか、または栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品(機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど)、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤の一部を形成し得る場合、必要に応じた、賦形剤または担体または(機能性)食品に許容し得る成分およびそれらの混合物などの薬学的／獣医学的成分を任意にさらに含んでもよい。

20

【0057】

誤解の回避のために、本明細書において用語「含む(comprising)」または「含む(comprises)」を使用する場合、記載される抽出物または組成物は、列挙された成分(単数または複数)を含有しなければならないが、任意に追加の成分を含み得ることを意味する。用語「本質的にからなる(consisting essentially of)」または「本質的にからなる(consists essentially of)」を使用する場合、記載されている抽出物または組成物は、列挙された成分(単数または複数)を含有しなければならないが、少しの(たとえば、5重量%まで、あるいは1重量%または0.1重量%まで)他の成分を含有することがあることを意味するが、ただし、いずれの追加の成分も抽出物または組成物の本質的な特性に影響を与えない。用語「からなる(consisting of)」または「からなる(consists of)」を使用する場合、記載されている抽出物または組成物は、列挙されている成分(単数または複数)のみを含有しなければならないことを意味する。

30

また、必要に応じ、「含む(comprise)」または「含む(comprises)」または「含む(comprising)」という用語は、出願全体を通して「からなる(consist)」または「からなる(consisting)」または「からなる(consisting essentially of)」に置き換えられてもよいこともまた意図されている。

40

【0058】

本明細書に使用されるとき、薬学的に許容し得る賦形剤への言及は、当業者に知られているような薬学的に許容し得るアジュバント、希釈剤および／または担体を指し得る。

食品に許容し得る成分は、当技術分野で知られているもの(本明細書では薬学的に許容し得る賦形剤とも称されるものを包含する)を包含し、天然または非天然であることができ、すなわち、それらの構造は自然界で発生することも、しないこともある。ある例では、それらは天然化合物から生じることができ、使用前に改変することができる(例えば、マルトデキストリン)。

【0059】

「薬学的／栄養学的に許容し得る」とは、組成物の追加成分が滅菌でパイロジェンフリ

50

一であることを意味する。かかる成分は、本発明の組成物と適合性があり、およびそのレシピエントに有害ではないという意味で「許容し得る」でなければならない。よって、「薬学的に許容し得る」は、単に賦形剤として作用することを意図する、すなわちそれ自体が生物学的活性を有することを意図しない、製剤の一部を形成するのに使用される任意の化合物を包含する。よって、薬学的に許容し得る賦形剤は、一般に安全で、非毒性であり、および生物学的にも他においても望ましくないものではない。

【0060】

本発明の組成物が、栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤の一部を形成する場合、本発明の組成物は、栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤の約1～約99重量%の量で、栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤中に存在する、例えば、栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤の約10重量%、20重量%、30重量%、40重量%、50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、または90重量%～約90重量%、80重量%、70重量%、60重量%、50重量%、40重量%、30重量%、または20重量%など。

【0061】

投与

当業者は、本発明の組成物は、当該組成物が栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤の形態である場合、または栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤が本発明の組成物を含む場合のいずれも、経口、直腸、経鼻、肺、頬側、舌下、経皮、嚢内、腹腔内、および非経口（皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内および皮内を包含する）ルートなどの任意の好適なルートによって、患者または対象（例として、ヒトまたは動物の患者または対象）に投与し得ることを理解するであろう。

【0062】

とりわけ、本発明の組成物および本発明の組成物を含む栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤は、経口投与され得る。かかる場合において、本発明による医薬組成物は、経口ルートによる投与のために特別に処方され得る。

【0063】

経口投与用の医薬製剤は、ハードまたはソフトカプセル、錠剤、トローチ、糖衣錠、丸薬、トローチ剤、粉末および顆粒などの固体剤形を包含する。適切な場合、それらは、腸

10

20

30

40

50

溶性コーティングなどのコーティングで調製することができ、または当技術分野において周知である方法に従って、持続的な放出または延長された放出などの活性成分の制御放出を提供するように処方することができる。

経口投与用の液体剤形は、溶液、エマルション、水性のまたは油性の／油ベースの懸濁液、シロップおよびエリキシル剤を包含する。

【0064】

本明細書に記載の栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤、経口投与を意図したものなどは、組成物の構成要素を混合することによるなど当業者に知られている方法に従って調製してもよい。

【0065】

本明細書に記載のかかる栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤は、甘味料、フレーバー剤、着色剤および保存剤などの食品成分からなる群から選択される1以上の追加の成分を含有していてもよい。錠剤は、錠剤の製造に好適である非毒性の薬学的に許容し得る賦形剤（または成分）と混合された活性成分（単数または複数）を含有し得る。これらの賦形剤（または成分）は、例えば、以下のものであり得る：炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒および崩壊剤、例えば、コーンスターチ、マルトデキストリンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；および潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または既知の技法によってコーティングされて、胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、およびそれによって長期間にわたって持続的な作用を提供してもよい。例えば、グリセリルモノステアラートまたはグリセリルジステアラートなどの時間遅延材料を使用してもよい。

【0066】

好適な医薬担体は、不活性な固体希釈剤または充填剤、滅菌水溶液、および様々な有機溶媒を包含する。固体担体の例は、ラクトース、テラアルバ、スクロース、シクロデキストリン、マルトデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、アラビアガム、加工デンプンおよびセルロースの低級アルキルエーテルである。液体担体の例は、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレンおよび水である。その上、担体または希釈剤は、グリセリルモノステアラートまたはグリセリルジステアラートなどの当技術分野で知られている任意の持続放出材料を、単独で、またはワックスと混合して包含し得る。

【0067】

処置される障害および対象、ならびに投与ルートに応じて、本発明の組成物は、様々な用量（すなわち、それを必要とする患者に投与される治療有効用量）で投与することができる。これに関して、当業者は、本発明の文脈において哺乳動物、具体的にヒトに投与される用量は、合理的な時間枠にわたって哺乳動物の治療反応に影響を与えるのに十分であるべきであることを理解するであろう。当業者は、正確な用量および組成の選択ならびに最も適切な送達レジメンは、なかでも、製剤の薬理学的特性、処置される状態の性質および重症度、およびレシピエントの身体的状態および精神的鋭敏さ、ならびに特定の化合物の効能、処置を受ける患者の年齢、状態、体重、性別および反応、および疾患の病期／重症度によっても影響を受けることを認識するであろう。

【0068】

典型的には、本発明の組成物または栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食

10

20

30

40

50

物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤は、約300mg/日～約1000mg/日などの、約100mg/日～約2000mg/日、または約500mg/日～約1500mg/日、または約1000mg/日の量のクルクミノイドを提供するように投与される。例えば、組成物または栄養補助製剤、ヒトまたは動物用の食事製品または食品（機能性食品製剤など、すなわち、食物、飲料、飼料またはペットフードあるいは食物、飲料、飼料またはペットフードサプリメントなど）、栄養補助サプリメント、フレグランスまたはフレーバー剤、医薬または獣医学製剤、ワイン学または化粧品製剤は約2.5～約7.5mg/kg体重または約5mg/kg体重などの約1～約10mg/kg体重の量のクルクミノイドを提供し得る。

10

【0069】

いずれにせよ、医師または他の当業者は、個々の患者に最も好適な実際の投与量を日常的に特定することができるであろう。上述の投与量は、平均的なケースの例示である；もちろん、より高いまたはより低い投与量範囲がメリットとなる個々の場合があり得るし、そのようなものは本発明の範囲内である。

【0070】

本発明の組成物の調製プロセス

本発明は、先に定義した本発明の組成物の調製プロセスを提供し、当該プロセスは、以下のステップ：

(i) クルクミノイドの水溶液を調製すること；

20

(ii) (i) からの水溶液を水性のアラビアガム溶液、およびキラヤから得られたまたは得られ得る抽出物、および任意に植物および／または野菜油を混合して、エマルションを提供すること；および任意に

(iii) (ii) の生成物を乾燥させて、約100nm～約700nmまたは約1000nm～約6000nmなどの約100nm～約10000nmの平均直径を有する粒子を含む組成物を提供すること、を含む。

【0071】

例えば、本発明は、先に定義した本発明の組成物の調製プロセスを提供し、当該プロセスは、以下のステップ：

30

(i) クルクミノイドの水溶液を調製すること；

(ii) (i) からの水溶液を水性のアラビアガム溶液、およびキラヤから得られたまたは得られ得る抽出物、および任意に植物および／または野菜油を混合して、エマルションを提供すること；および

(iii) (ii) の生成物を乾燥させて、約100nm～約700nmまたは約1000nm～約6000nmなどの約100nm～約10000nmの平均直径を有する粒子を含む組成物を提供すること、を含む。

かかるプロセスは、以下、本発明のプロセスと称される。

【0072】

40

本発明のプロセスにおいて、アラビアガムの水溶液は、キラヤから得られたまたは得られ得る抽出物、および任意に植物および／または野菜油と混合する前に、クルクミノイドの水溶液と混合してもよく、すなわち、本発明のプロセスは、以下；

(i) クルクミノイドの水溶液を調製すること；

(ii) (i) からの水溶液を水性のアラビアガム溶液と混合すること；

(iii) キラヤから得られたまたは得られ得る抽出物、および任意に植物および／または野菜油を、(ii) の生成物に混合して、エマルションを提供すること；および任意に (iv) (iii) の生成物を乾燥させて（噴霧乾燥によってなど）、約100nm～約700nmまたは約1000nm～約6000nmなどの約100nm～約10000nmの平均直径を有する粒子を含む組成物を提供すること、

50

を含んでいてもよい。

乾燥後（噴霧乾燥など）、粒子をすりつぶすおよび／または粉碎（ボールミルなど）して、より均一なサイズを提供してもよい。

【0073】

本発明のプロセスにおいて、粒子は、約1000nm～約6000nmなどの、約200nm、300nm、400nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900nm、1000nm、1100nm、1200nm、1300nm、1400nmまたは1500nm～から約9000nm、8000nm、7000nm、6000nm、5000nm、4000nm、3000nmまたは2000nmの平均直径を有し得る。粒子はまた、約200nm～約600nm、または約300nm～約500nmまたは約400nmの平均直径を有し得る。

10

【0074】

例えば、本発明の組成物がエマルションの形態である場合（すなわち、乾燥ステップの前）、組成物は、約550nm～約700nmの平均直径を有する粒子および約100nm～約250nmの平均直径を有する粒子を含んでいてもよく、平均直径は約400nmになる。

本発明の組成物が固体の形態である場合（すなわち、乾燥ステップの後）、組成物は、約2000nm～約4000nmなどの約1000nm～約6000nmの平均直径を有する粒子を含んでいてもよい。

組成物中の粒子はミセルの形態であってもよい。

20

【0075】

本発明のプロセスにおいて、クルクミノイドの水溶液中に存在するクルクミノイドは、本発明の組成物に関して先に定義した任意の供給源からのものであり得る。

典型的には、本発明のプロセスにおいて、クルクミノイドは、クルクミノイド源の約5重量%～約100重量%の純度（総クルクミノイドに基づく）を有し得る、すなわち、ターメリックまたはクルクミノイド抽出物は、抽出物中の総クルクミノイドのパーセンテージに基づいて約35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%または90%～約95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%または45%のクルクミノイドなどの、約30%～約100%のクルクミノイドを含み得る。

30

【0076】

本発明のプロセスにおいて、クルクミノイドは、約3：1などの、約2：1（クルクミノイド：水）～約4：1の重量比で水と混合されて、クルクミノイドの水溶液を提供し得る。

典型的には、本発明のプロセスにおいて、水溶液中のクルクミノイドの重量濃度は、約5%～約80%または約7%～約40%などの、約1%～約95%であり得る。

【0077】

本発明のプロセスにおいて、水性のアラビアガム溶液は、約3：1などの、約2：1～約4：1のアラビアガム：水の比率でアラビアガムを水と混合することによって調製され得る。

40

水性のアラビアガム溶液は、約40%～約60%などの、約30%～約70%のアラビアガムの重量濃度を有し得る。

典型的には、水性のクルクミノイド溶液および水性のアラビアガム溶液は、攪拌を使用して混合される。

【0078】

本発明のプロセスにおいて、植物および／または野菜油は、任意の植物および／または植物源からのものであり得る。例えば、植物および／または野菜油はヒマワリ油であってもよい。

典型的には、本発明のプロセスにおいて、植物および／または野菜油は、約2.5%～約7.5%または約5%などの、約1%～約10%の量で存在し得る。

50

【0079】

本発明のプロセスにおいて、キラヤから得られたまたは得られ得る抽出物は、本発明の組成物に関して先に定義したとおりであり得る。

本発明のプロセスにおいて使用されるキラヤから得られたまたは得られ得る抽出物は、液体または固体などの任意の形態であり得る。例えば、キラヤ抽出物は、粉末などの固体の形態で使用してもよい。

典型的には、本発明のプロセスにおいて、キラヤは、約1%～約3%、または約2%などの、約0.5%～約5%の量で存在し得る。

【0080】

本発明のプロセスにおいて、植物および／または野菜油ならびにキラヤ抽出物は、攪拌を使用して混合してもよい。

クルクミノイドの水溶液、水性のアラビアガム溶液、植物および／または野菜油ならびに上に定義されるとおりのキラヤを混合することにより、エマルションが提供される。

【0081】

その結果得られるエマルションを、当技術分野で知られているような技法を使用して乾燥させて、約1000nmから約6000nmなどの、約200nm、300nm、400nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900nm、1000nm、1100nm、1200nm、1300nm、1400nmまたは1500nm～約9000nm、8000nm、7000nm、6000nm、5000nm、4000nm、3000nmまたは2000nmの平均直径を有する粒子（ミセルなど）を含む組成物を提供してもよい。粒子はまた、約300nm～約500nm、または約400nmなどの、約100nm～約700nm、または約200nm～約600nmの平均直径を有し得る。通常、エマルションは噴霧乾燥される。

【0082】

本発明のプロセスは、実質的に乾燥した生成物、すなわち、存在する水の少なくとも95%または99%などの、少なくとも90%が除去された生成物を提供するために、必要に応じて追加の溶媒を除去するステップを任意に包含してもよい。

【0083】

方法および使用

本発明の組成物の高い水溶性および安定性は、本発明の組成物を使用して、哺乳動物におけるクルクミノイドのバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性を改善できることを意味する。

クルクミノイドの改善されたバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性は、本発明の組成物を、過去にクルクミノイドの不十分な水溶性および安定性が問題であった疾患を予防および／または処置するために使用することを可能にする。

よって、本発明は、先に定義した本発明の組成物の形態での前記クルクミノイドの投与を含む、哺乳動物におけるクルクミノイドのバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性を改善するための方法を提供する。

本方法は、以下、「本発明の方法」と称され得る。

【0084】

本発明はまた、哺乳動物におけるクルクミノイドのバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性を改善するための先に定義した本発明の組成物の使用を提供する。

本使用は、以下、「本発明の使用」と称され得る。

【0085】

本明細書に記載の方法または使用において、哺乳動物におけるクルクミノイドのバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性の改善は、改善されたクルクミノイドの胃腸耐性および／または改善された腸細胞によるクルクミノイドの吸収および／または改善された血液循環を提供する組成物に起因し得る。

【0086】

本明細書に記載の方法または使用において、哺乳動物におけるクルクミノイドのバイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、生物有効性および／または生物活性の改善は、約4～約7のpHで改善された水溶性および／または改善された安定性を提供する組成物に起因し得る。

【0087】

よって、本発明は、クルクミノイドの水溶性および／またはpH安定性を改善するための方法であって、当該方法が先に定義した本発明の組成物の形態での前記クルクミノイドの投与を含む、前記方法を提供する。

本発明はまた、クルクミノイドの水溶性および／またはpH安定性を改善するための先に定義した組成物の使用を提供する。

10

【0088】

本明細書に記載の方法または使用において、クルクミノイドは、クルクミンおよびその第Ⅰ相または第ⅠⅠ相代謝物、ビスデメトキシクルクミンおよびその第Ⅰ相または第ⅠⅠ相代謝物およびそれらの混合物からなる群から選択されてもよい。例えば、第Ⅰ相および／または第ⅠⅠ相代謝物は、クルクミングルクロニド、クルクミンスルファート、DMCグルクロニド、DMCスルファート、BDMCグルクロニド、BDMCスルファート、テトラヒドロクルクミン（THC）、THCグルクロニド、THCスルファート、ヘキサヒドロクルクミン（HHC）、HHCグルクロニド、HHCスルファートおよびそれらの混合物からなる群から選択されてもよい。

20

【0089】

本明細書に記載の組成物、方法または使用において、クルクミノイドは、それらの代謝されない形態、例えば、グルクロニドまたはスルファートの付加を受けていない形態またはクルクミン、DMCおよびBDMCであり得る。

本明細書に記載の方法および使用において、哺乳動物はヒトであってもよい。

【0090】

本明細書に使用されるとき、用語「バイオアベイラビリティ」は、正常な生理学的機能で利用するために作用部位で利用可能な摂取された構成要素の画分として定義することができ、*in vivo*アッセイを介して測られる(Guerra A, Etienne-Mesmin L, Livrelli V et al (2012) Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion. Trends Biotechnol 30:591-600)。バイオアベイラビリティは、3つの主要なステップ：胃腸管における元素の消化性と可溶性；腸細胞による元素の吸収および循環への輸送；および機能的実体または標的への組み込みの結果である(Wienk KJH, Marx JJM, Beynen AC (1999) The concept of iron bioavailability and its assessment. Eur J Nutr 38:51-75; Etcheverry P, Grusak MA, Fleige LE (2012) Application of *in vitro* bioaccessibility and bioavailability methods for calcium, carotenoids, folate, iron, magnesium, polyphenols, zinc, and vitamins B6, B12, D, and E. Front Physiol 3:1-21)。

30

【0091】

本明細書に使用されるとき、用語「バイオアクセシビリティ」は、胃腸管内のその食物マトリックスから放出され、よって腸管吸収に利用できるようになる化合物の画分として定義することができる（典型的には、*in vitro*手順から確立される）。それは、潜在的にバイオアクセス可能な物質への転換のために食物消化中に発生する一連の事象を包含するが、上皮組織およびプレシステミック代謝（腸と肝臓の両方）を介した吸収／同化は除外する。(Alegria A., Garcia-Llatas G., Cilla A. (2015) Static Digestion Models: General Introduction. In: Verhoeckx K. et al. (eds) The Impact of Food Bioactives on Health. Springer, Cham)

40

【0092】

本明細書に使用されるとき、用語「生物活性」は、栄養素または生物活性化合物がどのように輸送されて標的組織に到達するか、それが生体分子とどのように相互作用するか、

50

それが経験し得る代謝または生体内変化、ならびに誘発されるバイオマーカーおよび生理学的応答の生成として定義することができる(Alegria A., Garcia-Llatas G., Cilla A. (2015) Static Digestion Models: General Introduction. In: Verhoeckx K. et al. (eds) The Impact of Food Bioactives on Health. Springer, Cham)。

【図面の簡単な説明】

【0093】

【図1】図1－ターメリックからのクルクミノイドの化学構造

【図2】図2－クルクミンの第Ⅰ相および第Ⅱ相代謝物

【図3】図3－クルクミンの細菌代謝物

【図4】図4－脱塩水（0.4%）に溶解した本発明の組成物の色に対するpHの効果。

【図5】図5－ロードされた本発明の組成物のDLSプロファイル。

【0094】

【図6】図6－異なるpHにおける本発明の組成物および組成物の個々の構成要素のZ電位

【図7】図7－×300での本発明の組成物の走査型電子顕微鏡（SEM）画像。

【図8】図8－×1300での本発明の組成物の走査型電子顕微鏡（SEM）画像。

【図9】図9－×9200での本発明の組成物の走査型電子顕微鏡（SEM）画像。

【0095】

【図10】図10－4hのインキュベーション後に異なる胃腸管コンパートメントからの試料で処理されたCaco-2細胞から収集された頂端上清で測定されたLDH活性、標準的なクルクミン抽出物からのデータ。棒は平均±SEMを表現している。PP：純粋な製品；SI：小腸；ST：胃；TB：トランスポートバッファ。（*）、（**）および（***）は、それぞれTB＋結腸48hと比較した $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ および $p < 0.001$ での有意性に対応する。

【図11】図11－4hのインキュベーション後に異なる胃腸管コンパートメントからの試料で処理されたCaco-2細胞から収集された頂端上清で測定されたLDH活性、TB＋結腸48試料（100%）に正規化されたデータを有する標準クルクミン抽出物からのデータ。棒は平均±SEMを表現している。PP：純粋な製品；SI：小腸；ST：胃；TB：トランスポートバッファ。（*）、（**）および（***）は、それぞれTB＋結腸48hと比較した $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ および $p < 0.001$ での有意性に対応する。

【0096】

【図12】図12－4hのインキュベーション後に異なる胃腸管コンパートメントからの試料で処理されたCaco-2細胞から収集された頂端上清で測定されたLDH活性、ターメリックフィットソーム製剤からのデータ。棒は平均±SEMを表現している。PP：純粋な製品；SI：小腸；ST：胃；TB：トランスポートバッファ。（*）、（**）および（***）は、それぞれTB＋結腸48hと比較した $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ および $p < 0.001$ での有意性に対応する。

【図13】図13－4hのインキュベーション後に異なる胃腸管コンパートメントからの試料で処理されたCaco-2細胞から収集された頂端上清で測定されたLDH活性、TB＋結腸48h試料（100%）に正規化されたデータを有するターメリックフィットソーム製剤からのデータ。棒は平均±SEMを表現している。PP：純粋な製品；SI：小腸；ST：胃；TB：トランスポートバッファ。（*）、（**）および（***）は、それぞれTB＋結腸48hと比較した $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ および $p < 0.001$ での有意性に対応する。

【0097】

【図14】図14－4hのインキュベーション後に異なる胃腸管コンパートメントからの試料で処理されたCaco-2細胞から収集された頂端上清で測定されたLDH活性、キラヤベース製剤からのデータ。棒は平均±SEMを表現している。PP：純粋な製品；SI：小腸；ST：胃；TB：トランスポートバッファ。（*）、（**）および（***）は、それぞれTB＋結腸48hと比較した $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ および $p < 0.0$

0.1での有意性に対応する。

【図15】図15-4hのインキュベーション後に異なる胃腸管コンパートメントからのサンプルで処理されたCaco-2細胞から収集された頂端上清で測定されたLDH活性、TB+結腸48h試料(100%)に正規化されたデータを有するキラヤベース製剤からのデータ。棒は平均±SEMを表現している。PP：純粋な製品；SI：小腸；ST：胃；TB：トランスポートバッファ。(*)、(**)および(***)は、それぞれTB+結腸48hと比較した $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ および $p < 0.001$ での有意性に対応する。

【0098】

【図16】図16-同じ時点でサクリファイスしたマウスのグループの順応および馴化期間にわたる食物摂取量の進化。順応(J0-J7)および馴化(J8-J14)期間中の異なる実験グループの1日あたりの平均食物摂取量(g)。

10

【図17】図17-同じ時点でサクリファイスしたマウスのグループの順応および馴化期間にわたる体重の進化。同じ期間中の異なる実験グループの平均体重(g)。データは平均±SEMとして表される。

【0099】

【図18】図18-300mg/kgのクルクミノイドを含有する標準ターメリック抽出物に対するターメリックフィットソーム製剤の単回経口投与後のマウス血漿における、総クルクミノイドレベル(クルクミン、DMC、BDMCならびにそれらの関連する代謝物クルクミングルクロニドおよびスルファート、DMCグルクロニドおよびスルファート、BDMCグルクロニドおよびスルファート、THC、THCグルクロニドおよびスルファート、HHC、HHCグルクロニドおよびスルファートの和)の経時変化。*、**、***：各時点での標準ターメリック抽出物と有意に異なるターメリックフィットソーム製剤(事後t検定)(それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$)。

20

【図19】図19-300mg/kgのクルクミノイドを含有する標準ターメリック抽出物に対する本発明の方法/使用に使用される組成物の単回経口投与後のマウス血漿における、総クルクミノイドレベル(クルクミン、DMC、BDMCならびにそれらの関連する代謝物、クルクミングルクロニドおよびスルファート、DMCグルクロニドおよびスルファート、BDMCグルクロニドおよびスルファート、THC、THCグルクロニドおよびスルファート、HHC、HHCグルクロニドおよびスルファートの和)の経時変化。*、**、***：各時点での標準ターメリック抽出物と有意に異なる本発明の方法/使用に使用される組成物(事後t検定)(それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$)。

30

【0100】

【図20】図20：異なる製剤(製剤あたり $n = 72$)の摂取後の時間(h)の関数としての総クルクミノイドおよび代謝物(クルクミン、DMC、BDMCならびにそれらの関連する代謝物、クルクミングルクロニドおよびスルファート、DMCグルクロニドおよびスルファート、BDMCグルクロニドおよびスルファート、THC、THCグルクロニドおよびスルファート、HHC、HHCグルクロニドおよびスルファートの和)濃度(ppm)。□、□□：各時点での標準ターメリック抽出物と有意に異なるターメリックフィットソーム(それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$)。*、**、***：標準ターメリック抽出物と有意に異なる本発明の方法/使用に使用される組成物(それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$)。

40

【0101】

【図21】図21-異なる製剤の曲線の下に対応する面積AUC(0-8h)。

【図22】図22-異なる製剤の曲線の下に対応する面積AUC(0-∞)。

【図23】図23-異なる製剤のCmax(Tmaxでの濃度)。

【図24】図24-I TT集団についての投与量で正規化したAUC0-24hのグラフ表示。

【図25】図25-I TT集団についての投与量で正規化したAUC0-8hのグラフ表示

50

。

【0102】

【図26】図26－ITT集団についての投与量で正規化した $AUC_{0-\infty}$ のグラフ表示。【図27】図27－ITT集団についての AUC_{0-24h} のグラフ表示。【図28】図28－ITT集団についての AUC_{0-8h} のグラフ表示。【図29】図29－ITT集団についての $AUC_{0-\infty}$ のグラフ表示。【図30】図30－ITT集団についての正規化された C_{max} のグラフ表示。

【0103】

【図31】図31－ITT集団についての C_{max} のグラフ表示。

【図32】図32－ITT集団についての0～24時間の相対的バイオアベイラビリティのグラフ表示。 10

【図33】図33－ITT集団についての0～8時間の相対的バイオアベイラビリティのグラフ表示。

【図34】図34－ITT集団についての0～無限大の相対的バイオアベイラビリティのグラフ表示。

【図35】図35－ITT集団についての半減期のグラフ表示。

【図36】図36－ITT集団についての終末相における消失速度定数 (terminal elimination rate constant) のグラフ表示。

【図37】図37－ITT集団についての T_{max} のグラフ表示。

【0104】 20

例

本発明は、以下の非限定的な例を参照することによってさらに記載される。

例1－アルカリ性有機クルクミン溶液の調製。

水中のクルクミノイドの混合物を、蒸留水中の有機精製クルクミノイド抽出物（少なくとも10%だが、好ましくは95%の純度（総クルクミノイド））を使用して調製した（3体積の粉末重量／水）。

【0105】

例2－本発明の組成物の調製。

蒸留水（3体積の粉末重量／水）を使用して、58%アラビアガム混合物（基質）を調製した。500mlの水性アラビアガム溶液に、500mlの例1で調製したクルクミノイド溶液を攪拌下（5000rpm）で添加し、これに5%の有機ヒマワリ油およびサポニンで標準化された2%有機キラヤを添加した。 30

その結果得られた混合物を5000rpmで10分間攪拌した。次いで、その結果得られたエマルションを噴霧乾燥した。

【0106】

例3－本発明の組成物の特徴付け本発明の組成物のサイズおよび形態は、動的光散乱（DLS）、およびゼータ電位（Z-電位）、および走査型電子顕微鏡（SEM）によって分析された。DLSおよびゼータ電位分析については、（ $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ ）の温度で 90° の固定散乱角でHe／Neレーザー（ $\lambda = 633\text{ nm}$ ）を備えたZetasizer Nano ZS（NanoZS90、Malvern Instrument Ltd.、英国）を使用した。 40

使用した試料は液体エマルションの形態であった（乾燥前の最後のステップ）。試料を0.4%の体積濃度で脱塩水に懸濁し、1分間の超音波を適用した。DLS分析をこれらの試料で即時に行った（測定時間＝60秒）。ゼータ電位の分析を広いpH範囲（2～11）で行った。

試料を、0.1M HClおよび0.1M NaOH溶液の使用によって、次のとおり異なるpHで調製および分析した。得られた10個のサンプル（pH＝2、3、4、5、6、7、8、9、10、および11）を室温（ 23°C ）で保存した（図4）。

【0107】

図4に示されるとおりに、水中の本発明の組成物の色は、pHによって引き起こされる 50

。ケト型（黄色）は、pH範囲が酸性から中性（2～7）に変化する場合に溶液中に存在する優勢な形態である。pH 8および9では、色の溶液はオレンジ色に変わり、およびpH 10および11では、半透明の赤みを帯びた色が優勢になる。色の変化は、クルクミンにより高い可溶性および不安定性を与えるpHの上昇によって引き起こされる、クルクミン分子のヒドロキシル基の連続的な脱プロトン化によるものである。

DLS分析結果を図5に示す。2つのグループの粒子サイズ個体がある。1つは 616 ± 160 nm（全個体の20.8%）に集中し、最も興味深いものは 188 ± 42 nm（全個体の79.2%）に集中した。

水溶液（pH 5.4）にロードされたクルクミンの平均流体力学的粒子サイズは 0.337 のPDI（多分散度指数）で 476.5 nmであることがわかった。

【0108】

図6は、異なるpH（2～11）での本発明の組成物のZ電位を示している。Z電位高いほど、混合物は不安定になる。本発明の組成物は、pH 2とpH 11の間で負のZ電位を有する。粒子は水相で負に帯電している。pH 2では、Z電位は0に近く（等電点：電位がゼロのpH）、エマルションの不安定ゾーンがある。pH 2とpH 4の間では、Z電位は相対的に低く（ < 25 mV）、pHが4以上では、試料は安定ゾーンに入る。この安定性は、pH 5から強く確認される。等電点の迅速なシフトがpH 8.0で観察され、ロードされたクルクミンのゼータ電位は2～7のpH範囲で驚くほど高かった。pH < 4.0 の水相において、ロードされたクルクミンは大抵、最低の表面エネルギー状態にある。pH 8.0では、ロードされたクルクミンはその低電荷側をアラビアガムに向き、その高電荷側を露出させて水と相互作用しやすく、これは上昇したゼータ電位をもたらす。

図6は、クレームされた組成物が4を超えるpHで水溶液に分散された場合に安定していることを明確に示している。

【0109】

例4—CQ-MO-304を使用した本発明の組成物の粒子サイズ分布（PSD）

材料および試薬

材料 — Malvern InstrumentからのMastersizer 3000、または等価物
— Hydro 2000SM試料分散ユニット、または等価物（液相用）、
— Malvern AERO S試料分散ユニット、または等価物（固体相用）。

試薬 — 水

【0110】

手順

分析パラメータ

— バックグラウンド時間：10秒
— 測定時間@10秒
— 蒸留水の屈折率：1.33
— 結果の計算：汎用
— ポンプ／攪拌速度：1800 RPM
— 液体分散剤：水
— 固体分散剤：環境大気

特定のパラメータ

— 100705（屈折率：1、吸収：1）
— 100019（屈折率：1、吸着：2）
— 3CAA0075および3CAA0076（本発明の組成物）

本発明の組成物の試料を蒸留水と混合し、試料をHydro 2000SMユニットまたはMastersizer 3000（Scirocco 2000ユニットを使用）のいずれかを使用して試験した。

【0111】

結果

乾燥および粉碎後に得られた本発明の組成物のいくつかのバッチを、上述の方法に従って試験した。結果を下の表1に示す。

【 0 1 1 2 】

表 1 本発明の組成物の粒子サイズ分布（ここで、（D 9 0）は粒子サイズ集団の 9 0 % に対応し、および（D 4 : 3）は粒子サイズ集団の体積モーメント平均に対応する）。

【表 1 - 1】

ボールミルリファ レンス	製品名	PS (D90) μm	PS (D4:3) μm
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.3	1.7
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.4	1.6
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.5	2.1
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	2.6	1.6
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	2.4	1.4
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.5	1.8
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.2	1.5
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.1	1.5
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	2.7	1.3
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.1	1.5
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.5	1.7
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	2.7	1.4

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	4.4	2.0
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.1	1.5
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.4	1.6
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.2	1.6
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.9	1.7
3CAA0076	Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.9	1.8
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	2.9	1.4
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.1	1.4
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.1	1.5
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.3	1.5
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.2	1.5
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.4	1.6
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.2	1.6
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.1	1.4
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3	1.5
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.2	1.5
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	2.9	1.5
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.2	1.5
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.2	1.5
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.1	1.7

10

20

30

【表 1 - 3】

3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	2.9	1.4
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	2.96	1.41
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.39	1.59
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3.2	1.5
3COA0004	有機 Turmipure 増強 30%-ボールミル	3	1.4

40

【0113】

例 5 - 本発明の組成物の形態（走査型電子顕微鏡、SEMによる）

SEM分析のために、試料を以下のように調製した：粉末形態の本発明の組成物を、単にダスティングすることによって試料ホルダー上に堆積させた。その後、プラチナ／パラジウムの堆積物を金属化し、次いでエネルギー分散型のX線検出器を備えた走査型電子顕微鏡で観察および撮影した。

図 7、8 および 9 に示される SEM 画像は、本発明の組成物の可視化を提供する。

【0114】

本発明の組成物は、+/-170 nmのサイズを有する球状ミセルに自己組織化された

50

抱合体を示す。SEM分析における大まかに球状の形態は、動的光散乱法によって行われたサイズ測定分析を裏付けた。

SEMから、本発明の組成物中の粒子は、コーティングされていないレシチンナノ粒子には存在しなかったキトサンの外皮を明確に示していることを見ることができる。クルクミンは、ナノ粒子のレシチンコアによく分散していることがわかった。SEM測定はまた、大まかに球状の形状の証拠を裏付け、表面粗さは表面吸収を示している。このタイプの吸着の推進力は、直接的な静電相互作用またはイオン-イオン相互作用のいずれかであることを示唆している。

【0115】

例6-ヒト胃腸管および腸吸収細胞のIn-Vivoモデルにおけるクルクミノイドのバイオアベイラビリティを増強する本発明の組成物の効果の試験

10

ヒトの胃腸管(GIT)は、人体への主要なエントリーの1つである。食物、飲料、または医薬を経口摂取すると、腸は摂取した製品と宿主との間の最初の接触部位になる。これらの生物活性を発揮するために、化合物は、酸性環境および消化酵素の存在が化学的または酵素的改変をもたらす胃を最初に通過しなければならない。胃を出た後、摂取された化合物は小腸に到達し、そこで宿主の代謝酵素の大部分が分泌され、おそらくさらなる酵素改変を引き起こす。化合物は、元の形態または改変された形態で、続いて吸収されて循環に入るか、またはさらに腸を通過し得る。ここで、食物化合物は、回腸末端(小腸の最後の部分)および結腸に存在する複雑な微生物群集と接触していくことにより、局所の生物活性を有し得る(Alegria et al, 2015)。

20

【0116】

ヒトの研究は確かに、異なる腸プロセスを研究するための最も代表的な方法の1つである。しかしながら、それらは高度に労力と時間がかかり、極めてコストがかかり、機械的な研究を可能にしない。

ヒトにおいて、腸はインプットおよびアウトプットを定量化することを可能にするブラックボックスと見なすことができるが、サンプリングの問題に起因して、異なるコンパートメントにおいて基礎となる腸のプロセスを調査することは困難である。その上、倫理的制約がヒト試験の一般的な適用を制限する。

【0117】

したがって、十分に設計されたin vitroシミュレーション技術は、ヒトおよび動物の研究に極めて有用な代替手段を提供する。特定のプロセスを代表するかかるモデルは、倫理的制約なしに、これらのプロセスの再現性のある綿密な研究を可能にする。より簡単なセットアップおよびサンプリングは、低コストでミディアム〜ハイスループットの研究を可能にする。それでもなお、生理学的な宿主環境の欠如は、これらのモデルの最も重要な制限である。しかしながら、ヒト由来の細胞株を使用する標準化されたin vitro細胞培養の使用は、腸粘膜に対する化合物の最終的な効果を研究するための速いおよび再現性のある方法を提供する。さらにまた、豊富なin vitro調査により、続く動物またはヒトの研究を慎重に設計でき、それによって時間と費用を節約できる。

30

【0118】

In vitroアプローチにおいて、慎重に設計されたGITをシミュレーションすることは、選択された食物成分の推定代謝運命(putative metabolic fate)を異なる濃度で評価するための優れたハイスループットスクリーニングセットアップを提供する。かかる成分は、腸において改変されるかまたは細菌群集を改変し得、したがって、無傷で、または改変された副産物の形態で腸粘膜に到達する。食事化合物(dietary compound)の経口バイオアベイラビリティは、腸細胞によって吸収することができ、使用または保管に利用できる投与量の画分として定義される。

40

【0119】

食事化合物のバイオアベイラビリティは、多くの因子、つまり、個々の栄養的および生理学的状態、他の栄養素および/または胆汁塩との化合物の抱合、消化酵素による化合物の酵素分解、およびそれを代謝する腸関連細菌の能力に依存している。In vitro

50

胃腸モデルは、短期間の実験において、迅速および費用効果の高い方法で、分子の大規模なセットをスクリーニングする可能性を提示する。

【0120】

以下のアプローチは、消化および結腸発酵の際の食事化合物の腸での運命 (intestinal fate) を迅速に査定することができる。これは、ヒトの腸上皮をシミュレーションする *in vitro* 細胞モデルに関連しており、無傷および改変された化合物のバイオアベイラビリティを調査することを可能にし、それによって科学的アウトプットと商業的関連の両方を増加させる。

【0121】

最初に、異なる可溶性特性を有するクルクミンベース製剤の消化運命を評価するためのツールとして、短期間のスクリーニングアッセイを実施した。

次いで、これらの実験の結果を *in vitro* で Caco-2 細胞に適用して、異なる製剤の生物学的に利用可能な画分を、未改変／未消化の形態と比較して調査した。

加えて、異なる消化画分の推定細胞毒性効果を比較するために、細胞毒性を測定した。

【0122】

短期間のスクリーニングアッセイは、代表的な細菌接種物を用いた大腸のシミュレーション条件下での、選択されたリード化合物の代表的な用量（単数または複数）の逐次的なインキュベーション（胃、小腸、結腸）からなっていた。

ヒト腸内微生物生態系シミュレータ (SHIME) の上行結腸コンパートメントから収集した腸懸濁液を使用した (Van de Wiele et al, 2015)。

この接種材料は、構造と活性の両方で、近位結腸に存在する環境条件に適応した安定した微生物群集からなる。

【0123】

以下のクルクミンベース製剤／組成物を評価した：

1. 標準クルクミン抽出物 (*Curcuma longa*) - 3つのクルクミノイド（クルクミン-75%、デメトキシクルクミン (DMC) - 15~20% およびビデメトキシクルクミン (BDMC) - 5~10%）の混合物を含有する。
2. 対照製剤 (Meriva (登録商標) のターメリックフィトソーム Thorne 製品、この製剤は 18~22% クルクミノイドを含み、存在するクルクミンおよび大豆レシチンは 1:2 の重量比 (フィトソーム) で配合され、次いで 2 部の微結晶性セルロースが流動性を改善するために追加され、最終製品のクルクミンの全体的な含有量はほぼ 20%。))
3. 8.6% ターメリック抽出物 (6% を超えるクルクミノイドを有する)、15.9% ヒマワリ油、2% キラヤ抽出物、および 73.5% 加工デンプンを含む本発明の方法／使用において使用される組成物 (本明細書中、I 型とも称される)。

【0124】

短期間のスクリーニングアッセイは、胃、小腸、および結腸条件下での 3 つの製剤の逐次的なインキュベーションからなった。

製剤／組成物は、胃のコンパートメントにおいて 0.5 g/L のクルクミノイド濃度を達成するように試験した (mg の実際の量は、各製品内のクルクミノイドの % に基づいて計算した - 表 2 に示すとおり)。

次いで、異なる製剤／組成物を、ペプシンの存在下、37°C、pH 2.0 で 1 時間 (h) インキュベートした。

次いで、膵臓酵素および胆汁塩を添加することによって小腸をシミュレーションし、試料を 37°C で 3 h の全持続時間でインキュベートした。

【0125】

最終的に、第 3 インキュベーションステージにおいて、SHIME から収集した代表的な糞便接種材料および豊かな栄養培地を添加することによって結腸をシミュレーションした。結腸インキュベーションを、37°C で振とうしながら、嫌気状態で、合計 48 h にわたって行った。

各製剤／組成物は、生物学的変動性を制御するために 3 回試験した。

10

20

30

40

50

これらの実験は、胃腸管における食物成分の特定の滞留時間を尊重するために設計されたことに注意されたい。各コンパートメント内の体積を考慮すると、試験したクルクミノイドの濃度は、胃において0.5 g/L、小腸において0.35 g/L、結腸において0.1 g/Lであった。細胞輸送実験では、これらの試料を10倍以上に希釈した。

【0126】

表2：試験したクルクミンベース製剤／組成物および製剤／組成物中のそれぞれのクルクミノイドパーセンテージ。胃コンパートメントに添加するmgの量を計算するために、クルクミノイドのパーセンテージが考慮された。太字で天然型を示す。

【表2】

ディスクリプション	クルクミノイド含有量%			
	クルクミン	DMC	BDMC	Total
標準ターメリックパウダー抽出物 (95%クルクミノイド)	79.42	14.72	2.03	96.18
ターメリックフィトソーム (Meriva®の Thorne 製品)	13.43	2.70	0.28	16.40
ターメリック抽出物、ヒマワリ油、キラヤ抽出物および加工デンプンを含む、本発明の方法／使用において使用される組成物	5.50	0.77	0.08	6.35

【0127】

各製剤／組成物の試料を以下の時点で収集した。

- － 胃：30分および60分
- － 小腸：60、120および180分
- － 結腸：2、4、6、24および48時間

次いで、質量分析と組み合わせた高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用して、サンプルのクルクミノイド含有量 (クルクミン、DMC、およびBDMC) を分析した。

【0128】

3つの各クルクミノイド (Phytolab, Vestenbergsgreuth、ドイツ) に対して2~1000 ng/mLの範囲で検量線を作成し、内部標準として54 ppbのクルクミン-d6 (TLC pharmacem、オンタリオ、カナダ) を添加して保持時間の安定性および器械補正のバリエーションを確保した。各溶液の希釈剤としてアセトニトリルを使用した。遊離クルクミノイド特定のために、正確に450 µLの内部標準溶液 (60 ng/mL) を50 µLの血漿試料を介してCaptiva 96ウェルプレート (AgilentからのND脂質) にロードした。混合およびろ過後、溶出液をLC/MSシステムに注入する準備ができている。Captiva ND脂質プレートは、血漿からリン脂質を効果的に除去するように設計されている。総抱合されたクルクミノイド代謝物 (グルクロニドおよびスルファート代謝物) の特定のために、100 µLの血漿試料を100 µLの酵素溶液 (グルクロニダーゼ1000ユニット/mL、Sigma #G7017；またはスルファターゼ、Sigma #S9626、100ユニット/mLのいずれか) と37℃で2時間混合した。この加水分解ステップの後、同様に50 µLの溶液を450 µLのアセトニトリルとCaptiva96ウェルプレート上で混合する。試料手順は、遊離クルクミノイドと同じで、注入前に混合およびろ過する。

【0129】

LC/MS条件は次のとおりであった。使用したオートサンプラー (5℃) およびLCシステムは、Agilent Infinity1290統合システムであった。研究の間、Agilent 6420トリプル四重極質量分析計をエレクトロスプレーイオン化とともに使用した。代謝物は、BE

H Shield RP 18カラム (100 × 2.1、1.7 μm; Waters) から、HPLCグレードの水中0.1%ギ酸 (溶媒A) およびアセトニトリル中0.1%ギ酸 (溶媒B) からなる移動相で、0.5 mL/分の流速で溶離した。溶離は、0～6分で40～80%Bからのグラジエントであった。標準および試料の注入量は2 μLであった。各参照化合物について、多重反応モニタリング (MRM) モードを利用して、プリカーサからプロダクトイオンへの関連する推移を検出した。3つのアナライトのそれぞれについて、MS1フルスキャン試験で特定し、MS/MS実験でプロダクトイオンを特定した。各アナライトのMRM推移は、直接注入およびOptimizer B.08.00ワークステーションソフトウェアソリューション (Agilent technologies, Santa Clara, CA, USA) を使用して最適化した。最適な選択条件については、表2aを参照。質量分析計のパラメータを次のとおりに設定した：ネガティブとポジティブモードの両方のESIソース；乾燥ガス (N₂) 流量、10 L/分；ガス温度、350℃；ネブライザー、40 psi；およびキャピラリー、4.0 kV。製造業者のガイドラインに従って実行する前に完全に校正されたMSシステム。データ分析は、Agilent MassHunter定量/定性分析B.07.00で行った (Agilent technologies, Santa Clara, CA, USA)。

【0130】

表2a：3つのクルクミノイドおよび内部標準の保持時間 (Tr)、多重反応モニタリング (MRM) 推移、および最適化されたタンデム質量分析 (MS/MS) 検出パラメータ。

【表3】

化合物	Rt (min)	ISTD?	Prec. Ion Q1 Mass (Da)	Prod. ions Q3 Mass (Da)	持 続 時 間 (ms)		Frag (V)	CE (V)	極性
クルクミン d6	3.25	yes	375.2	291.1	50		110	12	positive
				180.1			110	18	
クルクミン	3.29	No	369.1	285.1			98	13	
				177.1			98	25	
DMC	3.49	No	339.1	255.1			110	12	
				177.1			110	16	
BDMC	3.68	No	309.1	225.1			110	12	
				119.1			110	36	

【0131】

表3は、消化中に腸管コンパートメント間で得られたクルクミノイドの濃度を示している。

驚くべきことに、本発明の方法/使用で使用する組成物についての60分後の胃および120分および180分後の小腸での消化後の濃度は、標準ターメリック粉末抽出物について得られたものよりも優れており、標準抽出物と比較した本発明の方法/使用において使用される組成物のより良好な消化に対する耐性を実証した。また、本発明の方法/使用において使用される組成物についての60分後の胃および120分および180分後の小腸での消化後の濃度は、比較対象のターメリックフィトソーム製剤のものよりも高く、ターメリックフィトソーム比較対象と比較した、本発明の方法/使用において使用される組成物のより良好な消化に対する耐性を実証した。

【0132】

表4は、初期濃度 (0.5 g/lまたは500 mg/lの実験開始時の胃コンパートメント内のクルクミノイド) による消化後に腸コンパートメントに残存したクルクミノイド

のパーセンテージを示す。驚くべきことに、結果は、本発明の方法／使用において使用される組成物からのクルクミノイドが、標準ターメリック抽出物からのクルクミノイドと比較して、胃および小腸における消化に対してはるかに良好な耐性を有したこと、および本発明の方法／使用において使用される組成物は、標準抽出物またはターメリックフィトソーム製剤からのクルクミノイドよりも、経口摂取後の消化中の分解から保護されていること、ならびに本発明の方法／使用において使用される組成物の経口摂取後の小腸コンパートメントにおける吸収にアクセス可能なクルクミノイドは、標準抽出物またはターメリックフィトソーム製剤の経口摂取よりもはるかに多いことを明確に示している。

【0133】

【表4-1】

表3：3つの製剤の消化プロセス中の胃腸管の異なるコンパートメントにおけるクルクミノイドの濃度

消化後の濃度 (ppm または mg/l)	標準ターメリックパウダー抽出物				ターメリックフィトソーム (Meriva®の Thorne 製品)				本発明の方法／使用に使用される 組成物			
	クルクミン	DMC	BDMC	合計	クルクミン	DMC	BDMC	合計	クルクミン	DMC	BDMC	合計
初期	412.915	76.511	10.573	500.000	409.451	82.165	8.384	500.000	433.018	60.678	6.304	500.000
	412.915	76.511	10.573	500.000	409.451	82.165	8.384	500.000	433.018	60.678	6.304	500.000
	412.915	76.511	10.573	500.000	409.451	82.165	8.384	500.000	433.018	60.678	6.304	500.000
ST 60 min	239.880	45.610	6.523	292.013					398.600	81.901	11.880	492.381
平均	162.430	31.080	5.108	198.618					345.510	71.428	10.983	427.921
	125.390	27.570	4.564	157.524	ND				426.930	88.494	12.595	528.019
	175.900	34.753	5.399	216.052					390.347	80.608	11.819	482.774
SD	58.421	9.565	1.011	68.919					41.333	8.606	0.808	50.736
SI 120 min	36.417	8.723	3.772	48.912	107.857	23.464	5.250	136.571	325.371	58.626	11.509	395.506
平均	53.372	11.500	4.407	69.279	108.571	23.957	5.200	137.729	342.014	66.726	10.613	419.353
	39.145	9.041	3.940	52.126	109.286	31.286	6.957	147.529	312.314	61.350	9.924	383.588
	42.978	9.755	4.040	56.772	108.571	26.236	5.802	140.610	326.567	62.234	10.682	399.482
SD	9.104	1.520	0.329	10.950	0.714	4.380	1.000	6.020	14.886	4.122	0.795	18.211
SI 180 min	36.188	8.150	3.699	48.037	110.000	24.564	5.057	139.621	276.500	54.060	9.117	339.677
	34.933	8.500	3.861	47.294	110.714	28.243	5.793	144.750	236.500	46.564	8.105	291.169

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

平均	40.275	9.211	4.433	53.919	61.329	29.569	6.604	97.501	301.729	58.411	10.343	370.483
SD	37.132	8.620	3.998	49.750	94.014	27.459	5.818	127.291	271.576	53.012	9.188	333.776
結腸 2h	2.793	0.541	0.386	3.629	28.309	2.593	0.774	25.926	32.892	5.993	1.121	39.985
平均	15.623	11.508	9.989	37.119	7.521	6.810	2.280	16.611	5.248	3.554	1.647	10.449
SD	12.307	9.337	7.965	29.609	8.137	9.334	4.403	21.873	5.783	3.660	1.497	10.939
平均	11.896	11.535	11.990	35.420	6.263	6.628	2.742	15.632	4.820	3.443	1.731	9.994
SD	13.275	10.793	9.981	34.049	7.307	7.590	3.141	18.039	5.284	3.552	1.625	10.461
結腸 24h	2.043	1.261	2.013	3.938	0.955	1.512	1.116	3.357	0.482	0.108	0.119	0.473
平均	11.364	5.136	1.785	18.284	7.815	4.405	1.171	13.391	4.408	1.744	0.551	6.703
SD	10.001	4.828	1.820	16.649	7.187	4.392	1.154	12.732	4.427	1.788	0.569	6.783
結腸 48h	9.297	4.358	1.249	14.903	0.896	0.734	0.218	1.847	4.073	1.460	0.292	5.824
平均	10.220	4.774	1.618	16.612	5.299	3.177	0.847	9.323	4.303	1.664	0.470	6.437
SD	1.051	0.392	0.320	1.691	3.826	2.116	0.545	6.483	0.199	0.178	0.155	0.532
平均	6.469	2.303	0.549	9.320	5.158	2.926	0.727	8.811	2.453	0.870	0.199	3.521
SD	4.992	2.403	0.697	8.091	3.750	2.423	0.614	6.786	2.976	1.197	0.303	4.476
結腸	6.383	2.858	0.837	10.077	4.438	2.488	0.609	7.535	3.285	1.192	0.315	4.792
平均	5.948	2.521	0.694	9.163	4.448	2.612	0.650	7.711	2.905	1.086	0.272	4.263
SD	0.829	0.296	0.144	1.002	0.704	0.274	0.067	1.024	0.420	0.188	0.064	0.661

各製剤は3回テストした；結果は、3回の実験の平均およびSDを意味している。DMC：デメトキシシクルクミン；BDMC：ビスデメトキシシクルクミン；ND：未測定；SD：標準偏差；ST：胃；SI：小腸

【0134】

表 4：胃腸（GIT）消化に対する耐性：初期濃度による消化後の腸コンパートメントに残存したクルクミノイドのパーセンテージ

10

20

30

40

50

【表 5】

G I T 消化に対する耐性（初期濃度の%）	標準ターメリックパウダー抽出物	ターメリックフィトソーム (Meriva®の Thorne 製品)	本発明の方法／使用に使用される組成物
胃 60 min	43.21 ± 13.78%	ND	96.55 ± 10.15%
SI 120 min	11.35 ± 2.19 %	28.12 ± 1.20%	79.90 ± 3.64 %
SI 180 min	9.9 5± 0.73 %	25.46 ± 5.19 %	66.76 ± 8.00 %
結腸 2h	6.81 ± 0.79 %	3.61 ± 0.67 %	2.09 ± 0.09 %
結腸 24h	3.32 ± 0.34 %	1.86 ± 1.30 %	1.29 ± 0.11 %
結腸 48h	1.83 ± 0.20 %	1.54 ± 0.20 %	0.85 ± 0.13 %

データは、初期濃度と比較した、異なるコンパートメントおよび消化後の異なる時間におけるクルクミノイド濃度のパーセンテージの平均±SDを示している。

【0135】

Caco-2 細胞での輸送実験のために、以下の試料も収集した。

ー 小腸：120分および180分

細胞に適用する試料のpHは、使用前に6.5に調整した。

【0136】

Caco-2 細胞は、培養中に腸細胞様細胞に自発的に分化することができるため、腸機能の細胞モデルとして広く使用されている。半透性の支持体において培養されると、これらの細胞は、頂端刷子縁酵素（apical brush-border enzymes）および微絨毛の存在下で、腸上皮に似た機能的な分極単層（monolayer）に発達する。したがって、それらは成熟腸細胞の形態学および機能的特徴を培養で獲得するため、輸送実験の「絶対的基準」モデルと見なされている(Sambuy et al, 2002)。

【0137】

Caco-2 細胞（ATCC）を、 1×10^5 細胞／インサートに対応する 0.9×10^5 細胞／ cm^2 の密度で12トランスウェルインサート（ $0.4 \mu\text{m}$ ）に播種した。機能的な単層に達するまで細胞を分化させた（21日）；頂端（ $600 \mu\text{L}$ ）および側底（ $1500 \mu\text{L}$ ）培地を週に3回補給した。実験当日、単層の経上皮電気抵抗（TEER）を測定することによりバリア機能を評価した。細胞をHBSSで洗浄して微量の培地を除去し、および2mLの輸送バッファ（TB）を側底側に添加した。短期間の実験から収集された試料を、輸送バッファで1：10（v/v）の比率で希釈し、細胞に頂端に与えた（ $600 \mu\text{L}$ ）。すべての製品も未処理で試験され、および粉末は 0.025 mg/mL の濃度でTBで希釈した（すべての製剤について試験したクルクミノイドの最終理論濃度は表2aに見ることができる）。これらの希釈液は、その不十分な可溶性のためにDMSOに溶解した標準ターメリック抽出物を除いて、HBSSで調製したストック溶液（ 250 mg/mL ）から調製した。対照ウェルとして、短期間の実験中にブランク（クルクミンなし）を実行して得られた、TBで1：10（v/v）に希釈した結腸試料（48hインキュベーション）を使用した。輸送バッファ（TB）は、 10 mM HEPES 、 25 mM D-グルコース 、および $1 \times$ 抗生物質-抗真菌剤を補充したHBSS（pH 7.4）からなった。細胞を 37°C で総持続時間4hインキュベートした。

【0138】

以下の試料を収集した：

1. 細胞を刺激するために使用した希釈された試料（ $500 \mu\text{L}$ ）。それは細胞に与えられる前に希釈された試料を含有するため、これらは0hの時点に対応し、 0.025 m

g/mLの濃度でTBに希釈された未処理の製剤も出荷された。

2. 2hおよび4hのインキュベーション後に収集した頂端側からの試料（各250μL）。

3. 2h（800μL）および4h（1000μL）のインキュベーション後に収集された側底側からの試料。

4. 4hのインキュベーション後の細胞からの試料。これらは、細胞内部に取り込まれた画分に対応する。手短に言えば、氷冷したPBS1Xを細胞に添加して、輸送を停止させた。次いで、細胞をもう一度PBS1Xで洗浄して、内在化されていない微量の生成物を除去し、細胞を20%エタノールおよび0.1%Tween-20（600μL）を含有するPBS1Xの溶液で透過処理した；20分後のこの溶液において、細胞を1.5mL管に収集し、シリンジおよび21G針を用いて破壊および均質化した。

5. チューブを遠心分離し、上清を新しい管（450μL）に移した。

すべての試料をHPLC分析まで-20℃で保存した。

【0139】

Caco-2細胞に適用した異なる試料の細胞毒性を評価するために、頂端側のCaco-2細胞によって放出された乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）（4hのインキュベーション後）をLDH-Activity Kitを使用して評価した。LDHは、膜傷害時に細胞によって上清に放出され、したがって細胞死のマーカーである。

統計分析は、one-way ANOVAおよびこれに続くダネットの事後多重比較検定を使用しに行った。（*）、（**）および（***）は、それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ および $p < 0.001$ での有意性に対応する。

【0140】

図10～15に示すとおり、対照ウェル（TB+結腸48h）はほぼ1.0のLDH活性を示す。見ることができるように、すべての製品について、未消化の形態も60分後に収集された胃の試料も両方とも、対照と比較すると最も高いLDH活性を示した。

対照的に、小腸と結腸の両方の試料は、対照に匹敵するかまたはより低いレベルを示している。これらの結果は、胃からの試料を除いて、すべての試料がCaco-2細胞に対して毒性を示さず、およびCaco-2細胞の試料からのクルクミノイドの輸送およびバイオアベイラビリティを試験したアッセイの結果は、生存細胞上に得られているから、有効として活用および判断できることを実証した。

【0141】

Caco-2細胞はUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼおよびスルホトランスフェラーゼを発現することが知られているので（Siissalo S, Zhang H, Stilgenbauer E, Kaukonen AM, Hirvonen J, Finel M）、未消化生成物または小腸からの試料（120分または180分）のいずれかとインキュベートしたCaco-2細胞の頂端、側底および細胞内コンパートメントからの試料を、それらのクルクミノイド含有量（クルクミン、DMC、およびBDMC）およびそれらの関連する代謝物含有量（クルクミンスルファート、クルクミングルクロニド、DMCスルファートおよびDMCグルクロニド、BDMCスルファートおよびBDMCグルクロニド）についてさらに分析した。ほとんどのUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGTs）の発現は、Caco-2細胞の分化中に有意に増加するが、UGT1A6は未分化細胞でも高度に発現し、Drug Metab Dispos. 2008 Nov;36(11):2331-6)、したがって、クルクミン、DMC、およびBDMCをそれらのグルクロニドまたはスルファート代謝物に代謝することができる（Dempe JS, Scheerle RK, Pfeiffer E, Metzler M. Metabolism and permeability of curcumin in cultured Caco-2 cells. Mol Nutr Food Res. 2013 Sep;57(9):1543-9）。

【0142】

頂端から側底への移行の見掛けの透過係数（ P_{app} ）値は、ArturssonおよびKarlssohnに従って、以下の式：

【数1】

10

20

30

40

50

$$P_{app} [\text{cm/s}] = (V_{api} / (A * t)) * (C_{baso} / C_{api})$$

式中、

V_{api} は頂端コンパートメントの体積 (0.6 mL) であり、 A は単層の表面積 (1.131 cm²) であり、 t は時間 (s) であり、 C_{baso} は、側底コンパートメント中の総クルクミノイドおよびその代謝物の濃度 (ppm) (親化合物と代謝物の和) であり、および C_{api} は、頂端コンパートメント内の総クルクミノイドの初期濃度 (ppm) である、

を使用して計算した。

【0143】

表5は、Caco-2細胞を標準抽出物または2つの異なる製剤(ターメリックフィットソームまたは本発明の方法／使用において使用される組成物)に頂端曝露(apical exposure)した後の異なる時間間隔の P_{app} 値を示す。

【0144】

表5：標準抽出物または2つの異なる製剤へのCaco-2細胞の頂端曝露後の異なる時間間隔で計算された総クルクミノイドおよびそれらの代謝物の P_{app} 値 (10⁻⁷ cm/sとして表される)

【表6】

P_{app} (x 10 ⁻⁷ cm/s)	2時間のインキュベーション後	4時間のインキュベーション後
標準ターメリックパウダー抽出物	2.13 ± 0.23	1.10 ± 0.07
ターメリックフィットソーム (Meriva® の Thorne 製品)	9.94 ± 0.20 (4.7)	5.33 ± 0.25 (4.8)
ターメリック抽出物、ヒマワリ油、キラヤ抽出物および加工デンプンを有する本発明の方法／使用において使用される組成物	41.01 ± 1.37 (19.3) [4.1]	22.33 ± 0.43 (20.3) [4.2]

データは平均±SDを示している。標準抽出物と比べた P_{app} の倍増は括弧 () 内に示されている。ターメリックフィットソーム製剤と比べた P_{app} の倍増は角括弧 [] 内に示されている。

【0145】

表5に示されるとおり、頂端から側底への推移の見掛けの透過係数 (P_{app}) 値は、本発明の方法／使用において使用される組成物で、標準ターメリック抽出物よりも驚くほど高く、2hおよび4hでそれぞれ標準ターメリック抽出物と比べた P_{app} 値で19.3および20.3倍の倍増であった。

側底への推移の見掛けの透過係数 (P_{app}) 値もまた、増強されたバイオアベイラビリティ製剤に対するポジティブ対照として使用されたターメリックフィットソーム製剤で高く、2hおよび4hでそれぞれ標準ターメリック抽出物と比べた P_{app} 値で4.7および4.8の倍増であった。しかし、結果は、Caco-2吸収細胞によるクルクミノイドの吸収が、本発明の方法／使用において使用される組成物の方が、比較対象のターメリックフ

イトソーム製剤と比較してより大きいことを示している（2 h および 4 h でそれぞれ 4.1 倍および 4.2 倍優れた P_{app} 値）。

【0146】

表 6 は、小腸コンパートメントにおける 120 分または 180 分でのクルクミノイドの定量化した濃度を C_{api} として使用した、 $Caco-2$ 細胞を標準抽出物または 2 つの異なる製剤（ターメリックフィットソームまたは本発明の方法／使用において使用される組成物）の小腸消化試料（120 分または 180 分）に頂端曝露した後の P_{app} 値を示す。それは、細胞による消化された製剤からのクルクミノイドの吸収能力を反映する。標準抽出物または製剤が胃および小腸のコンパートメントで消化され、したがって小腸からの試料（120 分または 180 分）が $Caco-2$ 細胞によるクルクミノイドの吸収を測定するために使用される場合、 $Caco-2$ 吸収性細胞によるクルクミノイドの吸収は、ターメリックフィットソーム製剤と比較して、本発明の方法／使用において使用される組成物の方がより大きかった（小腸試料について 120 分または 180 分それぞれで P_{app} 値は 1.8 倍および 16.4 倍高い）ことが実証された。

【0147】

表 7 は、細胞の吸収能力だけでなく消化過程への耐性も考慮に入れるために、小腸コンパートメントにおける 120 分または 180 分でのクルクミノイドの理論濃度を C_{api} として使用した、 $Caco-2$ 細胞を標準抽出物または 2 つの異なる製剤（ターメリックフィットソームまたはその方法／使用法において使用される組成物）の小腸消化試料（120 分または 180 分）に頂端曝露した後の P_{app} 値を示す。これらのデータから、 $Caco-2$ 細胞による吸収および消化の後に胃腸コンパートメント（血液循環を模倣する）に到達できるクルクミノイドのレベルは、本発明の方法／使用において使用される組成物の方が、標準的なターメリック抽出物ターメリックと比較して（ P_{app} 値は 120 分または 180 分で小腸試料についてそれぞれ 2.0 倍および 1.8 倍高い）、およびフィットソーム製剤と比較して（ P_{app} 値は 120 分または 180 分で小腸試料についてそれぞれ 3.4 倍および 7.1 倍高い）、はるかに高いことが実証された。

【0148】

表 6： $Caco-2$ 細胞を標準抽出物または 2 つの異なる製剤の小腸消化試料に頂端曝露（120 分または 180 分）した後の総クルクミノイドおよびそれらの代謝物の P_{app} 値
【表 7】

P_{app} ($\times 10^{-8}$ cm/s)	2 時間のインキュベーション後の	
	SI 消化試料 120 分	SI 消化試料 180 分
標準ターメリックパウダー抽出物	2.42 ± 1.09	7.19 ± 7.70
ターメリックフィットソーム (Meriva® の Thorne 製品)	0.59 ± 0.08	0.19 ± 0.06
ターメリック抽出物、ヒマワリ油、キラヤ抽出物および加工デンプンを有する本発明の方法／使用において使用される組成物	1.08 ± 0.54 (1.8)	3.08 ± 1.03 (16.4)

データは平均 $\pm$ SD を示している。ターメリックフィットソームと比べた P_{app} の倍増は括弧 () に示されている。 P_{app} 値は、 C_{api} として 120 分または 180 分での小腸コンパートメントにおけるクルクミノイドの定量化された濃度を使用して計算されている。

【0149】

表 7： $Caco-2$ 細胞を標準抽出物または 2 つの異なる製剤の小腸消化試料に頂端曝露（120 分または 180 分）した後の総クルクミノイドおよびそれらの代謝物の P_{app} 値

【表 8】

P_{app} ($\times 10^{-9}$ cm/s)	2時間のインキュベーション後の	
	SI 消化試料 120 分	SI 消化試料 180 分
標準ターメリックパウダー抽出物	2.59 ± 0.80	6.90 ± 0.74
ターメリックフィットソーム (Meriva® の Thorne 製品)	1.54 ± 0.04	1.79 ± 0.02
ターメリック抽出物、ヒマワリ油、キラヤ抽出物および加工デンプンを有する本発明の方法／使用において使用される組成物	5.30 ± 2.44 (2.0) [3.4]	12.65 ± 0.36 (1.8) [7.1]

10

データは平均 $\pm$ SDを示している。標準抽出物と比べた P_{app} の倍増は括弧 () 内に示されている。ターメリックフィットソーム製剤と比べた P_{app} の倍増は角括弧 [] 内に示されている。 P_{app} 値は、 C_{api} として120分または180分での小腸コンパートメントにおけるクルクミノイドの理論濃度を使用して計算されている。

【0150】

20

例6—マウスにおけるIn-Vivoでの比較薬物動態研究を通じたクルクミノイドのバイオアベイラビリティを増強する本発明の組成物の効果

本発明の方法／使用において使用される組成物が胃腸消化に対するより良好な耐性および腸細胞を通じたより良好な吸収を示すことを示したin vitroモデルで得られた結果の観点から、本発明の方法／使用において使用される組成物（すなわち、8.6%ターメリック抽出物（6%を超えるクルクミノイドを含む）、15.9%ヒマワリ油、2%キラヤ抽出物、および73.5%加工デンプンを含む組成物）は、マウスにおいて、標準ターメリック抽出物と比較して、クルクミノイドのバイオアベイラビリティを改善するであろうことが想定される。

したがって、比較薬物動態研究をマウスにおいて実施した。

30

【0151】

Janvier Labs (St-Berthevin、フランス) からの成体雄C57Bl / 6J Rjマウスは、受領時に5週齢で、標準のプラスチックケージ (n = 4 / ケージ) にまとめて飼育した。すべての動物は、水および標準的なペレット食物（ペレットA04; SAFE, Villemoisson-sur-Orge、フランス）に自由にアクセスでき、温度 $-$ (24.0 $\sim$ 26.0 $^{\circ}$ C) および湿度 $-$ (40.0 $\sim$ 50.0%) 制御された12-h明るい (07:00 AM $-$ 07:00 PM) / 12-h暗いサイクルの部屋に維持された。

【0152】

すべての動物は、受領後1週間、それらの新しい環境に順応した。正しい順応と標準的な成長曲線の両方を確保するために、全食物摂取量および動物の体重を週に2回評価した。この順応期間に続いて、マウスを、処置前の6日間、ビヒクル（室温で蒸留水に溶解させたカルボキシメチルセルロースナトリウム塩1% (w/v)、CMC; Ref# C4888、バッチナンバー: SLBB5612V, SIGMA ALDRICH, St Quentin Fallavier、フランス）の毎日の経口投与を受けるのに馴化させた。この馴化期間中、全食物摂取量および動物の体重を毎日測定した。これらの手段は、実験者による注射手順および操作の両方に対する動物の最適な馴化を確保することを可能にした。

40

【0153】

順応および馴化期間中、マウスは、事前に計量された量の生鮮食物ペレットへの自由なアクセスが許された (pellet A04; SAFE, Villemoisson-sur-Orge、フランス)。残りの食物は、測定の翌日に計量した。精密スケール (THB-600G、PMC Millot; 精度 $\pm$ 0

50

・ 0.1 g) を使用して、ケージあたりの全食物摂取量 (0.8 : 4.0 - 0.9 : 2.0 AM) は、事前に計量された食物の量から残存する食物を差し引くことによって特定した。1日の平均食物摂取量を、この値を2つの手段を分離する日数および各ケージの動物の数で割ることによって得た。各体重測定で、朝 (0.8 : 4.0 - 0.9 : 2.0 AM) にマウスの体重を測定した。

【0154】

処置の前日 (馴化期間の最終日)、120匹のマウスを夕方 (17 : 40 - 18 : 20 PM) に絶食させた。翌日、マウス (製剤あたり $n = 40$) に、朝 (0.8 : 0.0 - 0.9 : 5.0 AM) に、標準ターメリック粉末抽出物、比較対象としてのターメリックフィトソーム製剤または本発明の方法／使用において使用される組成物 (すなわち、8.6%ターメリック抽出物 (6%を超えるクルクミノイドを有する)、15.9%ヒマワリ油、2%キラヤ抽出物、および73.5%加工デンプンを含む組成物) で、強制経口投与 (30 ml / kg) による急性処置を受けさせた。

【0155】

適切な体積のビヒクル (蒸留水に溶解したCMC 1%) を好適なレシピエントに攪拌下で添加し、およびpHを5.5に調整した。適切な量の事前に計量した製剤を、一定の攪拌下でビヒクルに徐々に添加した。均一になったら、得られた懸濁液のpHを測定し、必要とあれば5.5に調整した。クルクミノイドの分解を避けるために、最終懸濁液は調製後1hで体系的に投与した。300 mg / kgの総クルクミノイドが与えられる動物への用量を計算した (表8を参照)。マウスでのこの投与量は、(アメリカ合衆国保健福祉省、アメリカ食品医薬品局、医薬品評価研究センター(CDER). Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005)からの式；ヒト等価用量 (mg / kg) = 動物用量 mg / kg $\times$ (動物の体重 kg / ヒトの体重 kg)^{0.33}から、ヒトで21.37 mg / kg、および60 kgのヒトを想定すると1282 mgに相当する。投与量は、絶食直前に測定された体重に調整した。製剤による強制経口投与後の腸管吸収に対する摂食および飲水挙動の衝撃を回避するために、処置後の最初の12hの間、水および食物を与えなかった。

【0156】

表8：標準ターメリック抽出物および2つの製剤のクルクミノイド含有量および第1の *in vivo* 研究で300 mg / kg体重のクルクミノイドでマウスに製品を投与するために使用された懸濁液のそれぞれの濃度

【表9】

製剤	クルクミノイド含有量 (g/100g)	投与溶液の C° (製剤 mg/ml)
標準ターメリックパウダー 抽出物 (95%クルクミノ イド)	96.18	10.40
ターメリックフィトソーム (Meriva®の Thorne 製品)	16.40	60.98
ターメリック抽出物、ヒマ ワリ油、キラヤ抽出物およ び加工デンプンを有する本 発明の方法／使用において 使用される組成物	6.345	157.60

【0157】

麻酔をかけたマウスに心臓穿刺により、投与後0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12hまたは24hで血液をサンプリングした（n=5/時点/製剤）。ケタミン/キシラジンの混合物（それぞれ100mg/kgおよび15mg/kg）の腹腔内注射によって麻酔を行った。心臓穿刺について、左心室を直接貫通するために、26Gシリンジを8番目と10番目の胸骨肋骨の間に動物の体によって形成される縦軸に対して45°の角度で挿入した。次いで、血液を穏やかに引いて、0.6~1mLの最終体積を得た。生物分析法の利益のために、その後、血液をエッペンドルフ管に移し、ヘパリンスルファート（200U/mL血液）と混合し、穏やかに攪拌した。すべての試料を、血液採取後30分以内に3000gおよび4℃で15分間遠心分離し、血漿を分離した。血漿（上清）を新しい0.5mLエッペンドルフに分注した。血漿のアリコートを経心分離後1時間以内に-80℃で凍結した。

【0158】

親クルクミノイド（クルクミン、DMCまたはBDMC）およびそれらの関連する代謝物（クルクミングルクロニドおよびスルファート、DMCグルクロニドおよびスルファート、BDMCグルクロニドおよびスルファート、THC、THCグルクロニドおよびスルファート、HHC、HHCグルクロニドおよびスルファート）の血漿投与量は、LC-MS/MS方法によって実施した。各5つのクルクミノイド（Phytolab、Vestenbergsgreuth、ドイツ）に2~1000ng/mLの範囲で検量線を作成し、内部標準として54ppbのクルクミン-d6（TLC pharmachem、オンタリオ、カナダ）を添加して保持時間の安定性および機器補正のバリエーションを確保した。各溶液の希釈剤としてアセトニトリルを使用した。遊離クルクミノイドの特定のために、正確に450μLの内部標準溶液（60ng/mL）を50μLの血漿試料を介してCaptiva 96ウェルプレート（AgilentからのND脂質）にロードした。混合およびろ過後、溶出液をLC/MSシステムに注入する準備ができています。Captiva ND脂質プレートは、血漿からリン脂質を有効に除去するように設計されている。総抱合されたクルクミノイド代謝物（グルクロニドおよびスルファート代謝物）の特定のために、100μLの血漿試料を100μLの酵素溶液（グルクロニダーゼ1000ユニット/mL、Sigma #G7017またはスルファターゼ、Sigma #S9626、100ユニット/mLのいずれか）と37℃で2時間混合した。この加水分解ステップの後、50μLの溶液も450μLのアセトニトリルとCaptiva 96ウェルプレート上で混合する。試料手順は、遊離クルクミノイドの場合と同じで、注入前に混合およびろ過する。

【0159】

次いで、LC/MS条件は次のとおりであった。使用したオートサンプラー（5℃）およびLCシステムは、Agilent Infinity1290統合システムであった。研究の間、Agilent 6420トリプル四重極質量分析計をエレクトロスプレーイオン化とともに使用しました。代謝物は、BEH Shield RP 18カラム（100×2.1、1.7μm；Waters）から、HPLCグレードの水中0.1%ギ酸（溶媒A）およびアセトニトリル中0.1%ギ酸（溶媒B）からなる移動相で、0.5mL/分の流量で溶離した。溶離は、0~6分で40~80%Bからのグラジエントであった。標準および試料の注入量は2μLであった。各参照化合物について、多重反応モニタリング（MRM）モードを利用して、プリカーサからプロダクトイオンへの関連する推移を検出した。5つのアナライトのそれぞれについて、MS1フルスキャン試験で特定し、MS/MS実験でプロダクトイオンを特定した。各アナライトのMRM推移は、直接注入およびOptimizer B.08.00ワークステーションソフトウェアソリューション（Agilent technologies, Santa Clara, CA, USA）を使用して最適化した。最適な選択条件については、表9を参照。質量分析計のパラメータを次のとおり設定した：ネガティブとポジティブモードの両方のESIソース；乾燥ガス（N2）流量、10L/分；ガス温度、350℃；ネブライザー、40psi；およびキャピラリー、4.0kV。製造業者のガイドラインに従って実行する前に完全に校正されたMSシステム。データ分析は、Agilent MassHunter定量/定性分析B.07.00で行った（Agil

10

20

30

40

50

ent technologies, Santa Clara, CA, USA)。

【0160】

試験した3つの製剤／組成物について、各クルクミノイド化合物の血漿濃度の動態は、血液採取の各時点での平均±SEM血漿濃度を計算することにより、処置後0.5～12hで特定した。薬物動態パラメータT_{1/2}（半減期）、C_{max}、T_{max}、AUC（0～12h）およびAUC（0～∞）は、PKSolverを使用した非コンパートメント分析によって0～12h動態から特定した。PKSolverは、薬物動態の問題を解決するために、Visual Basic for Applications（VBA）で記述されたMicrosoft Excel用のメニュー方式のアドインプログラムである（Zhang et al., 2010）。データ全体は平均±SEMとして表される。統計分析は、Statview 5.0.1（Statview software, Cary, NC, USA）およびExcel 2013プログラムを使用して行った。データは、各時点でスチューデントのt検定によって分析した。リスクαは0.05に固定した。

【0161】

表9：クルクミノイド、テトラヒドロクルクミンおよびヘキサヒドロクルクミンおよび内部標準の保持時間（T_r）、多重反応モニタリング（MRM）推移、および最適化されたタンデム質量分析（MS/MS）検出パラメータ。

【表10】

化合物	Rt (min)	ISTD?	Prec. Ion Q1 Mass (Da)	Prod. ions Q3 Mass (Da)	持続 時間 (ms)	Frag (V)	CE (V)	極性
HHC	1.07	No	373.2	179	200	118	12	negative
THC	2.04	No	371.1	235.1	200	100	10	negative
				193.2		100	21	
クルクミン d6	3.25	yes	375.2	291.1	50	110	12	positive
				180.1		110	18	
クルクミン	3.29	No	369.1	285.1		98	13	
				177.1		98	25	
DMC	3.49	No	339.1	255.1		110	12	
				177.1		110	16	
BDMC	3.68	No	309.1	225.1		110	12	
				119.1		110	36	

【0162】

順応（J1～J7）と馴化（J8～J14）の2つの連続する期間中、処置前の正しい順応と標準的な成長曲線の両方を確保するために、24h—食物摂取量およびマウスの体重を定期的に測定した。本研究のために、マウスをケージごとに4匹ずつ飼育し、3つの製剤のいずれかで処置した後、同じ時点で各々を血液採取に使用した。結果として、食物摂取量および体重のデータを、同じ時点でサクリファイスした15匹のマウスのグループごとに最初に分析した（8グループ；5匹のマウス／時点／製剤）。図16および17は、それぞれ、処置投与前の順応および馴化期間中のマウスの食物摂取量および体重を示しており；異なるグループは、処置前に古典的な体重曲線および食物摂取量を示した。J15ですべてのグループで観察された体重の大幅な減少（図17）は、処置の前夜に実施した終夜の絶食の結果として生じたことに注意されたい。これらの結果は、この実験で使用されたすべてのマウスが同じ挙動をし、予想どおりに比較できることを確認した。

【0163】

図18は、ターメリックフィットソーム製剤および標準抽出物製剤の経口投与（300m

g/kg bwのクルクミノイド)後のマウスの各時点で得られた、総クルクミノイド(クルクミン、DMC、BDMCおよびそれらの関連する代謝物、クルクミングルクロニドスルファート、DMCグルクロニドおよびスルファート、BDMCグルクロニドおよびスルファート、THC、THCグルクロニドおよびスルファート、HHC、HHCグルクロニドおよびスルファートの和)の薬物動態プロファイルを示す。ターメリックフィットソーム製剤は総クルクミノイドの血漿濃度が30分後に41.5 ppm ($\mu\text{g}/\text{mL}$)に達することを可能にし、24 hを除く各時点で、標準で得られたものよりも有意に優れていたが、標準ターメリック抽出物の総クルクミノイドの血漿濃度は、1 hで最大12.9 ppmにしか達さず、他のすべての時点では10 ppm未満であった。ターメリックフィットソームは、標準ターメリック抽出物と比較して、総クルクミノイドCmaxの3.2倍の増加、AUCの3.9倍の増加を実証した。これらの結果は、クルクミノイドのバイオアベイラビリティを増強するための陽性対照としてのターメリックフィットソーム製剤の使用を確認し、および標準ターメリック抽出物に対するクルクミノイドのバイオアベイラビリティを増強するための異なる製剤の能力を試験するためのin vivoモデルの妥当性を確認した。

【0164】

表10として示される各時点の平均値±SEMを含有する表。これらの値の横に位置付けられた括弧内の数字は、試料の総数に対して正の値を示した試料の数を示している。統計的比較の結果も同じ表に示す。表11は、PKSolverソフトウェアを使用した非コンパートメント分析から得られたPKパラメータを含有する。グループ間のバリエーションのパーセンテージも示す(%Var°)。データは平均±SEMとして表す。

【0165】

【表11】

	総クルクミノイド血漿レベル平均 ± SEM				P
	標準抽出物		ターメリックフィットソーム		
0.5h	9.71 ± 1.56	(5/5)	41.53 ± 7.69	(5/5)	0.0037
1h	12.95 ± 1.56	(5/5)	34.00 ± 4.28	(5/5)	0.0022
2h	7.10 ± 1.56	(4/4)	24.69 ± 2.41	(5/5)	0.0005
4h	4.33 ± 1.56	(4/4)	14.31 ± 1.12	(5/5)	0.0003
6h	3.22 ± 1.56	(5/5)	11.59 ± 1.55	(5/5)	0.0007
8h	2.63 ± 1.56	(5/5)	15.03 ± 3.72	(5/5)	0.0110
12h	0.55 ± 1.56	(4/4)	6.86 ± 1.80	(5/5)	0.0177
24h	1.30 ± 1.56	(4/4)	1.44 ± 0.63	(5/5)	0.8709

	PKパラメーター総クルクミノイド		
	標準抽出物	ターメリックフィットソーム	% Var°
t1/2 (h)	2.688208	4.926631161	183.2682
Tmax (h)	1	0.5	50
Cmax (ppm)	12.95494767	41.52686492	320.5483
AUC 0-t (ppm x h)	49.29857342	193.9071934	393.3323
AUC 0-inf (ppm x h)	51.41308527	242.667998	471.9966

表10および11：図18に示す各時点でPKSolverソフトウェアを使用した非コンパートメント分析から得られた平均値±SEMおよびPKパラメータを示している。

【0166】

図19は、クルクミン、キラヤ油および加工デンプンを含む混合物(例2 1型)および標準抽出物製剤の経口投与(300 mg/kg bwのクルクミノイド)後の各時点でマウス中に得られた、総クルクミノイド(クルクミン、DMC、BDMCならびにそれらの関連する代謝物、クルクミングルクロニドスルファート、DMCグルクロニドおよびスルファート、BDMCグルクロニドおよびスルファート、THC、THCグルクロニドおよびスルファート、HHC、HHCグルクロニドおよびスルファートの和)の濃度で薬物動

態のプロファイルを示している。結果は、本発明の方法／使用において使用される組成物が、標準ターメリック抽出物と比較して、0.5 h～24 hに総クルクミノイド濃度を有意に増加させることができることを示していた。本発明の方法／使用において使用される組成物は、総クルクミノイドCmaxの1.8倍の増加およびAUCの2.2倍の増加を実証した。

【0167】

各時点の平均値±SEMを含有する表を表12として示す。これらの値の横に位置付けられた括弧内の数字は、試料の総数に対して正の値を示した試料の数を示している。統計的比較の結果も同じ表に示す。PKSolverソフトウェアを使用した非コンパートメント分析から得られたPKパラメータを含有する表を表13に示す。グループ間のバリエーションのパーセンテージも示す(%Var°)。データは平均±SEMとして表す。

【0168】

【表12】

	総クルクミノイド血漿レベル平均 ± SEM				P
	標準抽出物		試験製剤		
0.5h	9.71 ± 1.56	(5/5)	18.90 ± 2.45	(5/5)	0.0133
1h	12.95 ± 1.56	(5/5)	22.90 ± 2.45	(5/5)	0.0171
2h	7.10 ± 1.56	(4/4)	19.90 ± 2.45	(5/5)	0.0093
4h	4.33 ± 1.56	(4/4)	8.49 ± 2.45	(5/5)	0.0302
6h	3.22 ± 1.56	(5/5)	8.67 ± 2.45	(5/5)	0.0012
8h	2.63 ± 1.56	(5/5)	5.11 ± 2.45	(5/5)	0.1123
12h	0.55 ± 1.56	(4/4)	1.86 ± 2.45	(5/5)	0.3241
24h	1.30 ± 1.56	(4/4)	3.36 ± 2.45	(4/4)	0.1759

5

	パラメーター総クルクミノイド		
	標準抽出物	試験製剤	% Var°
t1/2 (h)	2.688208	2.70737411	100.713
Tmax (h)	1	1	100
Cmax (ppm)	12.95494767	22.89919816	176.7603
AUC 0-t (ppm x h)	49.29857342	109.8465993	222.819
AUC 0-inf (ppm x h)	51.41308527	117.1097277	227.7819

20

30

表12および13：図19に示す各時点で、PKSolverソフトウェアを使用した非コンパートメント分析から得られた平均値±SEMおよびPKパラメータを示している。

【0169】

標準ターメリック抽出物、ターメリックフィットソームまたは本発明の方法／使用において使用される組成物からの300 mg/kgのクルクミノイドを摂取した後の各時点での親クルクミノイドの血漿濃度を与える表14に示されているとおり、親化合物を具体的に見ると（天然型、すなわち代謝されていないクルクミン、DMCおよびBDMC）、本発明の方法／使用において使用される組成物は、投与後最初の4 hの間に検出可能な量の親クルクミノイドを定量化することができ、したがってAUC（0-12 h）およびAUC（0-∞）を計算することができた唯一のものであった（表15）。標準ターメリック抽出物と比較して、本発明の方法／使用において使用される組成物について、親クルクミノイドのCmaxの10.9倍の増加が得られた。

【0170】

標準ターメリック抽出物、ターメリックフィットソームまたは本発明の方法／使用において使用される組成物からの300 mg/kg摂取後の各時点での親クルクミンの血漿濃度を与える表16に示すとおり、親化合物を具体的に見ると（天然型、すなわち代謝されていないクルクミン）、本発明の方法／使用において使用される組成物は、投与後最初の4 hの間に検出可能な量の親クルクミノイドを定量化することができ、したがってAUC（

40

50

0-12 h) および AUC (0-∞) を計算することができた唯一のものであった (表 16)。標準ターメリック抽出物と比較して、本発明の方法／使用において使用される組成物について、親クルクミンの Cmax の 521.8 倍の増加が得られた。その上、本発明の方法／使用において使用される組成物は、ターメリックフィットソーム製剤よりも高い親クルクミンの血漿レベルを誘導した (Cmax の 1.8 倍の増加)。

【0171】

この最初の *in vivo* 実験から、6%を超えるクルクミノイドを有し、8.6%ターメリック抽出物、15.9%ヒマワリ油、2%キラヤ抽出物、および73.5%加工デンプンで得られ、および1型に従って調製された本発明の方法／使用において使用される組成物は、標準ターメリック抽出物と比較して、総クルクミノイドおよびそれらの代謝物のバイオアベイラビリティだけでなく、親化合物のバイオアベイラビリティも増強できると結論付けることができる。

また本発明の方法／使用において使用される組成物は、ターメリックフィットソーム製剤よりも天然クルクミンのバイオアベイラビリティをより良好に改善することができると結論付けることもできる。

【0172】

したがって、本発明の方法／使用において使用される組成物は、ターメリックフィットソーム製剤とは反対に、製剤中に大豆由来レシチンを使用することなく、親クルクミンのバイオアベイラビリティを増強する魅力的な方法を表す。また、クルクミンは、DMCおよびBDMCおよびそれらの関連する還元型、グルクロニドまたはスルファート代謝物と比較して、ターメリックの最も強力な活性物質の1つと見なされるため (reson C, Orr S, Jones DJ, Verschoye R, Lim CK, Luo JL, Howells L, Plummer S, Jukes R, Williams M, Steward WP, Gescher A. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat *in vivo*, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer Res.* 2001 Feb 1;61(3):1058-64; Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B, Tharakan ST, Misra K, Priyadarsini IK, Rajasekharan KN, Aggarwal BB. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochem Pharmacol.* 2008 Dec 1;76(11):1590-611; Pal A, Sung B, Bhanu Prasad BA, Schuber PT Jr, Prasad S, Aggarwal BB, Bornmann WG. Curcumin glucuronides: assessing the proliferative activity against human cell lines. *Bioorg Med Chem.* 2014 Jan 1;22(1):435-9)、本発明の方法／使用において使用される組成物は、関節の健康、炎症、関節炎、アテローム性動脈硬化症、脂肪肝、肝線維症、糖尿病、認知、軽度認知障害、過敏性腸症候群などの異なる健康状態に対するクルクミンの生物学的有効性を改善するための良好な解決策を表す。

【0173】

表14：標準ターメリック抽出物、ターメリックフィットソームまたは第1の *in vivo* 研究で本発明の方法／使用において使用される組成物から300mg/kgのクルクミノイドを摂取した後の各時点での親クルクミノイド (クルクミン、DMCおよびBDMCの和) の濃度。

10

20

30

40

50

【表 1 3】

	親クルクミノイド血漿レベルー平均±SEM		
	標準抽出物	ターメリック フィットソーム	本発明の方法／使用に おいて使用される組成 物
0.5h	13.91 ± 10.05 (4/5)	13.91 ± 10.05 (4/5)	151.20 ± 96.93 (5/5)
1h	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)	6.95 ± 6.95 (1/5)
2h	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.30 ± 0.30 (1/5)
4h	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)	2.55 ± 2.55 (1/5)
6h	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)

10

これらの値の横に位置付けられた括弧内の数字は、試料の総数に対して正の値を示した試料の数を示している。

【0 1 7 4】

表 1 5：標準ターメリック抽出物、ターメリックフィットソームまたは第 1 の *i n v i v o* 研究で本発明の方法／使用において使用される組成物から 3 0 0 m g / k g のクルクミノイドを摂取した後、親クルクミノイドについてPKSolverソフトウェアを使用した非コンパートメント分析から得られたPKパラメータ

20

【表 1 4】

	PKパラメーター親クルクミノイド		
	標準抽出物	ターメリック フィットソーム	本発明の方法／使用 において使用される 組成物
t1/2 (h)	/	/	0.75
Tmax (h)	0.5	0.5	0.5
Cmax (ppb)	13.9	168.3	151.2
AUC 0-t (ppb x h)	/	/	83.8
AUC 0-inf (ppb x h)	/	/	86.5

30

40

【0 1 7 5】

表 1 6：標準ターメリック抽出物、ターメリックフィットソーム、または第 1 の *i n v i v o* 研究で本発明の方法／使用において使用される組成物から 3 0 0 m g / k g クルクミノイドを摂取した後の各時点での親クルクミンの濃度。

50

【表 15】

	親クルクミン血漿レベル平均±SEM		
	標準抽出物	ターメリック フィットソーム	本発明の方法／使用に おいて使用される組成 物
0.5h	0.20 ± 0.20 (1/5)	59.30 ± 35.26 (4/5)	104.37 ± 64.37 (5/5)
1h	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)	5.83 ± 5.83 (1/5)
2h	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.30 ± 0.30 (1/5)
4h	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)	2.55 ± 2.55 (1/5)
6h	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)	0.00 ± 0.00 (0/5)

これらの値の横に位置付けられた括弧内の数字は、試料の総数に対して正の値を示した試料の数を示している。

【0176】

表17：標準ターメリック抽出物、ターメリックフィットソームまたは第1の *in vivo* 研究で本発明の方法／使用において使用される組成物から300mg/kgのクルクミノイドを摂取した後のクルクミンについてPKSolverソフトウェアを使用した非コンパートメント分析から得られたPKパラメータ

【表 16】

	PKパラメーター親クルクミン		
	標準抽出物	ターメリック フィットソーム	本発明の方法／使用に おいて使用される組成 物
t1/2 (h)	/	/	0.82
Tmax (h)	0.5	0.5	0.5
Cmax (ppb)	0.2	59.3	104.4
AUC 0-t (ppb x h)	/	/	59.6
AUC 0-inf (ppb x h)	/	/	62.6

【0177】

総クルクミノイドおよび親クルクミノイドおよびクルクミンのより良好なバイオアベイラビリティを示している、マウスでの第1の *in vivo* 研究で得られた結果を考慮して、14.4%ターメリック抽出物、26.8%ヒマワリ油、2%キラヤ抽出物、および56.8%加工デンプンで2型に従って調製されたより高いクルクミノイド含有量（12%クルクミノイド）で最適化された製剤を、その標準ターメリック抽出物と比較したクルクミノイドのバイオアベイラビリティを改善する能力について、マウスでの第2の比較薬物動態研究において試験することにした。

【0178】

同じ方法論（マウスの飼育、順応期間、馴化期間、LC/MS法を使用したクルクミノイドおよびそれらの代謝物の定量化）を、この例において前に記載したとおりに使用したが、グループおよび時間あたりの動物数はより多く（n=12/時点/製剤）、および標準ターメリック抽出物（それぞれ79.5、15.0、3.0g/100gのクルクミン

、DMCおよびBDMCならびに合計97.5g クルクミノイド／100g)、ターメリックフィットソーム製剤(それぞれ18.6、2.6および0.2g／100gのクルクミン、DMCおよびBDMCならびに合計21.5g クルクミノイド／100g)または2型に従って調製された本発明の方法／使用において使用される組成物(それぞれ9.8、1.6および0.2g／100gのクルクミン、DMCおよびBDMCならびに合計11.6g クルクミノイド／100g)からのクルクミノイドの経口摂取後(300mg／kg体重)の最も初期のフェーズでの動態プロファイルを明確にするために、投与後0.25-、0.5-、0.75-、1h-、2h-、または8hで血液をサンプリングした。

【0179】

図20は、異なる製剤を摂取した後の時間の関数としての総クルクミノイドおよび代謝物濃度を示している(製剤あたりn=72)。結果は、標準ターメリック抽出物と比較して、ターメリックフィットソームおよび本発明の方法／使用において使用される組成物のクルクミノイドおよび代謝物濃度の有意な増加を明確に示した。総クルクミノイド濃度は、ターメリックフィットソーム製剤と比較して、本発明の方法／使用において使用される組成物の摂取後0.5hおよび0.75hでより高く、驚くべきことに、ターメリックフィットソーム製剤と比較して、総クルクミノイドおよび代謝物のバイオアベイラビリティの改善の点で、本発明の方法／使用において使用される組成物のより良好な性能を示している。

【0180】

このことは、曲線AUC(0-8h)、AUC(0-∞)、およびCmax(それぞれ図21、22、および23)の下に対応する面積を計算する間に確認された、これらは標準抽出物と比較した本発明の方法／使用において使用される組成物の、それぞれ280%高い、300%高い、337%高い、およびターメリックフィットソーム製剤と比較して本発明の方法／使用において使用される組成物のそれぞれ6.5%高い、30%高いおよび63%高かった(表18)。また、本発明の方法／使用において使用される組成物からのクルクミノイドおよび代謝物が、標準抽出物と比較してTmaxの1.5倍の低減(0.5h対0.75h)およびターメリックフィットソーム製剤(0.5h対1h)と比較してTmaxで2倍の低減でそれぞれより迅速に吸収されることも示した(表18)。驚くべきことに、結果はまた、本発明の方法／使用において使用される組成物からのクルクミノイドおよび代謝物は、ターメリックフィットソーム製剤と比較して、より長い半減期(3.8h対2.8h)でより迅速に排泄されなかったことも示した。

【0181】

標準ターメリック抽出物、ターメリックフィットソームまたは本発明の方法／使用において使用される組成物からの300mg／kgのクルクミノイドを摂取した後の親クルクミノイドのPKパラメータを与える表19に示すとおり、親化合物を具体的に見ると(天然型、すなわち代謝されていないクルクミン、DMCおよびBDMC)、驚くべきことに、本発明の方法／使用において使用される組成物は、親クルクミンについてAUC(0-8h)を計算することができた唯一のものであった。標準ターメリック抽出物と比較して、本発明の方法／使用において使用される組成物について、親クルクミノイドのCmaxの3.2倍の増加が得られた。ターメリックフィットソーム製剤の摂取後の血漿試料に親クルクミンを見つけることができなかったため、クルクミンのCmaxは計算できなかった。

【0182】

この第2のin vivo実験から、14.4%ターメリック抽出物、26.8%ヒマワリ油、2%キラヤ抽出物、および56.8%加工デンプンで2型に従って調製されたより高いクルクミノイド含有量(12%クルクミノイド)を有する本発明の方法／使用において使用される組成物は、標準ターメリック抽出物およびターメリックフィットソーム製剤と比較して、総クルクミノイドおよびそれらの代謝物だけでなく、親クルクミンのバイオアベイラビリティを予想外に増強することができると結論付けられる。

したがって、本発明の方法／使用において使用される組成物は、ターメリックフィットソーム製剤とは反対に、製剤中に大豆由来レシチンを使用することなく、クルクミノイドのバイオアベイラビリティを増強する魅力的な方法を表す。

【0183】

表18：標準ターメリック抽出物、ターメリックフィトソームまたは第2の *in vivo* 研究で本発明の方法／使用において使用される組成物から300mg/kgのクルクミノイドを摂取した後の総クルクミノイドおよび代謝物について、PKSolverソフトウェアを使用した非コンパートメント分析から得られたPKパラメータ

【表17】

	PKパラメーター総クルクミノイドおよび代謝物		
	標準抽出物	ターメリック フィトソーム	本発明の方法／使用 において使用される 組成物
t1/2 (h)	3.98	2.76	3.8
Tmax (h)	0.75	1	0.5
Cmax (ppm)	10.83	22.38	36.47(3.4) [1.6]
AUC 0-t (ppbmh)	31.11	81.74 (2.6)	87.27 (2.8) [1.1]
AUC 0-inf (ppm x h)	41.56	95.74(2.3)	124.36 (3.0) [1.3]

標準抽出物と比べたAUCまたはCmaxの倍増は括弧（）内に示されている。

ターメリックフィトソーム製剤と比べたAUCまたはCmaxの倍増は角括弧[]内に示されている。

【0184】

表19：標準ターメリック抽出物、ターメリックフィトソームまたは第2の *in vivo* 研究で本発明の方法／使用において使用される組成物から300mg/kgのクルクミノイドを摂取した後の親クルクミノイドについて、PKSolverソフトウェアを使用した非コンパートメント分析から得られたPKパラメータ

【表 18】

標準抽出物		親化合物 (ppb)			総親化合物 (ppb)
P Kパラメータ	単位	クルクミン	DMC	BDMC	
t1/2	h	欠測	欠測	欠測	欠測
Tmax	h	0.25	0.25	0.25	0.25
Cmax	ppb	5.55	25.03	64.43	114.65
AUC 0-t	ppb*h	欠測	欠測	16.82	29.37
AUC 0-inf_obs	ppb*h	欠測	欠測	欠測	欠測
ターメリックフィットソーム		親化合物 (ppb)			総親化合物 (ppb)
P Kパラメータ	単位	クルクミン	DMC	BDMC	
t1/2	h	欠測	欠測	欠測	欠測
Tmax	h	欠測	欠測	欠測	欠測
Cmax	ppb	欠測	欠測	欠測	欠測
AUC 0-t	ppb*h	欠測	欠測	欠測	欠測
AUC 0-inf_obs	ppb*h	欠測	欠測	欠測	欠測
本発明の方法／使用において使用される組成物		親化合物 (ppb)			総親化合物 (ppb)
P Kパラメータ	単位	クルクミン	DMC	BDMC	
t1/2	h	欠測	欠測	欠測	欠測
Tmax	h	0.25	0.25	0.25	0.25
Cmax	ppb	17.94	11.13	6.34	60.45
AUC 0-t	ppb*h	10.8778375	欠測	欠測	32.13
AUC 0-inf_obs	ppb*h	欠測	欠測	欠測	欠測

【0185】

例7ークルクミノイドのバイオアベイラビリティを増強する本発明の組成物の能力を評価するための健康なボランティアにおける比較薬物動態研究。

この研究は2つの目的を有していた：

1. 第1目的

300mgの本発明の組成物（Turmipure GOLD™クルクミノイド製剤）の単回投与後24時間で、1500mg標準ターメリックパウダー抽出物95%クルクミノイドと比較した、総クルクミノイド（クルクミン、デメトキシクルクミン（DMC）、ビスデメトキシクルクミン（BDMC）およびそれらの代謝物）の血漿濃度プロファイルを評価すること。

【0186】

2. 第2目的

1425mg（標準ターメリックパウダー抽出物95%クルクミンドイド、Curcumin C3 complex California Gold Nutrition）、200mg（Curcuma Platinum Manna Vital）、90mgの本発明の組成物（Turmipure GOLD™ 30% curcuminoids）また

は 60 mg (Curcumin Cell 'Innov) の活性物質のいずれかを含有する 5 つの研究製品の単回摂取後の以下のパラメータの血漿濃度プロファイルを評価すること：

・総クルクミノイド；

・親化合物（クルクミン、DMC、BDMC）およびそれらの代謝物：クルクミングルクロニドおよびスルファート；DMC グルクロニドおよびスルファート；BDMC グルクロニドおよびスルファート；テトラヒドロクルクミン（THC）天然、グルクロニドおよびスルファート；ヘキサヒドロクルクミン（HHC）天然、グルクロニドおよびスルファート。

この研究は、モノセントリック、ランダム化、クロスオーバー、およびオープン臨床試験であった。

【0187】

研究は、スクリーニング／組み入れ（inclusion）ビジット（V0）で始まり、5 つの実験セッション（V1～V5）が続き、その間に研究された製品が被験者によって摂取された（各ランダム化された対象に各セッションで 1 つの異なる製品）。V1 ビジットは、V0 の最大 3 週間後に行われ、ランダム化ビジットを構成することもできる。

各実験セッション（V1～V5）は、最小 1 週間と最大 2 週間で区切られていた。各実験セッション中に、対象は 8 時間の間に動態採血（kinetic blood sampling）を受けた。最後の動態血液試料は、各実験セッションの翌日、動態開始の 24 時間後に採取した。バイオバンキングのためにこれらのビジットの間、採尿も実施した。

【0188】

被験者の最初の排尿を各実験ビジットの朝に収集した（この最初の排尿の全体）、動態採血中その場で 0～8 時間、および帰宅した 8～24 時間に追加の収集あり。最後の採尿は、実験ビジットの翌日（動態採血の最後の血液試料、T24H、のために戻ったとき）に返却した。

標準的な食事を、各実験セッションの前のダイナーのためにおよび各活動（朝食、昼食、午後の軽食）のすべての期間の間に、ボランティアに提供した。

研究の終了は、最後の実験セッション V5（V5－24H）の翌日であった。

【0189】

以下の主な選択および除外基準に従って、30 人の対象をこの研究のために採用した：

- I1：18～45 歳（限界を包含する）；
- I2：19～25 kg/m² の BMI（限界を包含する）；
- I3：安定した体重、過去 3 か月で ±3 kg 内；
- I4：正常範囲内にあるルーチン血液化学値；

【0190】

■ I5：女性の場合：閉経しておらず、研究開始の少なくとも 3 サイクル前から同じ信頼できる避妊法を行っており、研究の全期間の間それを維持することに同意する（殺精子ゲルを有するコンドームおよびエストロゲン／プロゲステンの組み合わせ避妊薬を受け入れる）、またはホルモン補充療法（3 ヶ月未満から開始されたエストロゲン補充療法を除く）の有無にかかわらず閉経している；

■ I6：禁煙またはタバコ摂取量 ≤ 5 タバコ／日およびすべての実験セッション（V1～V5）の間は喫煙しないことに同意する；

■ I7：研究の全期間中、クルクミンまたは他のクルクミノイド（DMC、BDMC）を含有する食物、飲料および調味料を摂取しないことに同意する；

■ I8：治験責任医師の意見による、良好な一般のおよび精神的健康：病歴または身体検査の臨床的に有意なおよび関係のある異常がない；

【0191】

■ E1：糖尿病、制御不能または制御された甲状腺障害、またはその他の代謝障害などの代謝または内分泌障害を患っている；

■ E2：重度の慢性疾患（例として、癌、HIV、腎不全、進行中の肝障害または胆道障害、慢性炎症性消化器疾患、関節炎または他の慢性呼吸器障害など）または胃腸障害を

10

20

30

40

50

患っている、または治験責任医師による研究の実施と矛盾していることが判明した胃腸障害（例として、セリアック病）；

■ E 3：肝疾患を患っている；

■ E 4：食事補給のある対象に禁忌となる現在の病状：慢性下痢、便秘または腹痛、炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎）、肝硬変、慢性の下剤使用．．．；

■ E 5：医師によって診断され、慢性薬で処置された過敏性腸症候群（I B S）を患っている；

【0192】

■ E 6：治験責任医師によると、研究結果に影響を及ぼす、または対象を追加のリスクにさらし得る現在の病的状態の病歴を有する；

■ E 7：最近の胃腸炎または確認された食中毒などの食物経由の病気（1か月未満）；

■ E 8：V 0 ビジットの3か月前に献血した人、または3か月以内に献血するつもりの人。

■ E 9：治験責任医師の意見によると、血液試料の動態を実行することができない、低い静脈キャピタル（venous capital）を有する；

■ E 10：研究製品の成分および／または標準的な食事のいずれかに対して、既知または疑いのある食物アレルギーまたは不耐性または過敏症（グルテン不耐性、セリアック病など）を有する；

■ E 11：妊娠中または授乳中の女性、または3か月以内に妊娠するつもりである女性；

【0193】

■ E 12：アルコールまたは薬物依存を呈する；

■ E 13：経口および局所避妊薬を除く、あらゆる慢性薬物処置（例えば、抗凝固薬、降圧薬処置、甲状腺の処置、喘息処置、抗不安薬、抗うつ薬、脂質低下処置、コルチコステロイド、静脈緊張剤（phlebotonic）、静脈強壮剤（veinotonic）、血液循環に影響を与える薬物．．．）。

■ E 14：目下（および過去3か月間に）植物からの任意のサプリメントを採取している；

■ E 15：クルクミン含有フードサプリメント（クルクミン、ターメリックおよびカレー）または食物（クルクミン、ターメリック、E 100 およびカレー）を、試験前の2週間、少なくとも週に3回摂取した；

■ E 27：治験責任医師によると、臨床的に有意な異常を有するコントロールレコード（control record）（血糖、GGT、ASAT、ALAT、尿素、クレアチニンおよび全血球計算）。

【0194】

この研究の一環として、カプセルの形状の食事性サプリメントである5つの製品を試験した：

1．カプセルとして摂取される標準ターメリックパウダー抽出物95%クルクミノイド1500mg（4カプセル；カプセルあたり375mgパウダー）（STE）、

2．市販製品Curcumin C3 complex California Gold Nutritionとして摂取されるC3 complex（登録商標）95%クルクミノイド（1500mg）+BioPerine（登録商標）95%ピペリン（15mg）（3キャップ；カプセルあたり500mg C3 complexパウダー+5mg バイオペリンパウダー）（TEP）、

3．市販製品として摂取されるMeriva（登録商標）（1000mg）Curcuma Platin um Mannavital 20%クルクミノイド（2キャップ；カプセルあたり500mg 粉末）（PHYT）、

4．市販製品として摂取されるNovasol（登録商標）（1000mg）Curcumin Cell innov 6%クルクミノイド（2キャップ；カプセルあたり500mg 液体）（NOV）、

5．カプセルとして摂取されるターメリック抽出物、ヒマワリ油、キラヤ抽出物、およびアラビアガムを含む、本明細書で定義される組成物（1カプセル；カプセルあたり300mgの粉末）（TURMIPURE GOLD）。

10

20

30

40

50

【0195】

対象の健康状態を確保し、適格基準を確認するために、V0ビジット中に血液試料を採取し、非閉経期の女性のコントロールレコード分析および妊娠検査を行った（ β hCG投与量）。

試料を、身体検査および適格基準の検証の後に採取した。最大10mLが収集された。

血圧の測定は、電子血圧モニター（Carescape Dinamap（登録商標）V100）を使用して、身体検査の間に各ビジットで実施した。

心拍数（HR、bpm）、収縮期血圧（SBP、mmHg）、拡張期血圧（DBP、mmHg）も評価した。

すべての対象は12時間の絶食状態で参加した。

V1～V5のビジットに備えて、臨床検査後、対象の肘のしわに静脈カテーテルを取り付けた。このカテーテルは、追加の刺し傷なしで動態のための採血を可能にした。

【0196】

動態試料はおよそ8時間続き、すべての対象が臨床治験センターに滞在した。以下のスケジュールに従って、10回の採血を行った：

- － T-10（ベースライン）、
- － T15>T30>T45>T60>T90>T120>T240>T360>T480、

T15に対して±30秒、T30およびT45に対して±1分、T60およびT90に対して±2分、T120～T480に対して±5分のマージンを認めた。

T0の時点は、研究製品の摂取に対応する。

【0197】

ボランティアは、研究製品摂取の約4時間後（T240時点の直後）に標準的な昼食を、および研究製品摂取の約8時間後に標準的な午後の食事を摂取することを許された。昼食は最大30分で摂取された。製品投与の1h前と1h後に水は許可されなかった。最後の時点、T480の後にカテーテルを取り外した。

【0198】

次いで、ボランティアには、動態の最後の採血、T24Hのためのビジットの翌日、12時間の絶食状態で臨床治験施設に再度来るように求めた。古典的な静脈血試料材料を使用した（単一の刺し傷）。これらのサンプリングで評価された生物学的パラメータは、血漿中で分析され、よって、EDTA管のみが使用される（サンプリングあたり5mL）。

【0199】

検量線は、各5つのクルクミノイド（Phytolab、Vestenbergsgreuth、ドイツ）について10～600ng/mLの範囲で作成し、保持時間の安定性と器械補正バリエーションを確保するために、内部標準として50ppbの標識クルクミン（TLC pharmacem、オンタリオ、カナダ）を添加して調製した。各溶液の希釈剤としてアセトニトリルを使用した。遊離クルクミノイド特定のために、内部標準溶液（50ng/mL）を含有する正確に500μLの冷メタノール：アセトニトリル（15：85）混合物を、100μLの血漿試料を介してCaptiva 96ウェルプレート（AgilentからのEMR脂質、図18参照）にロードした。混合および濾過後、クルクミンを冷水：アセトニトリル（1：4）混合物で溶離し、溶出液をLC/MSシステムに注入した。Captiva EMR脂質プレートは、血漿からリン脂質を効果的に除去するように設計されていた。抱合されたクルクミノイド代謝物（グルクロニドおよびスルファート代謝物）の合計の特定のために、60μLの血漿試料を60μLの酵素溶液（1mg/mLのグルクロニダーゼ、100mMリン酸緩衝液pH6.8またはスルファターゼ10mg/mL、100mM酢酸緩衝液、pH5.0のいずれか）、37℃で1時間、絶えず攪拌して（Eppendorf、Thermomixer C、400rpm）、混合した。この加水分解ステップ後、プロトコルは、Captiva 96ウェルプレートEMR脂質を使用した遊離クルクミノイドの場合と同じであった。

【0200】

注射前のヒト血漿処置のためのEMR-脂質プロトコルは下のとおりである。

10

20

30

40

50

【表 19】



10

【0201】

LC/MS 条件は次のとおりであった。使用したオートサンプラー (5℃) および LC システムは、Agilent Infinity1290統合システムであった。研究の間、Agilent 6420トリプル四重極質量分析計をエレクトロスプレーイオン化とともに使用した。代謝物は、BEH Shield RP 18カラム (100 × 2.1, 1.7 μ m; Waters) から、HPLCグレードの水中0.1%ギ酸 (溶媒A) およびアセトニトリル中0.1%ギ酸 (溶媒B) からなる移動相で、0.4 mL/分の流速で溶離した。溶離は、0~3分で40~60%Bからのグラジエントであった。標準および試料の注入量は2 μ Lであった。各参照化合物について、多重反応モニタリング (MRM) モードを利用して、プリカーサからプロダクトイオンへの関連する推移を検出した。5つのアナライトのそれぞれについて、MS1フルスキャン試験で特定し、MS/MS実験でプロダクトイオンを特定した。各アナライトのMRM推移は、直接注入およびOptimizer B.08.00ワークステーションソフトウェアソリューション (Agilent technologies, Santa Clara, CA, USA) を使用して最適化した。最適な選択条件については、表20を参照。質量分析計のパラメータを次のとおりに設定した：ネガティブとポジティブモードの両方のESIソース；乾燥ガス (N₂) 流量、10 L/分；ガス温度、350℃；ネブライザー、40 psi；およびキャピラリー、4.0 kV。製造業者のガイドラインに従って実行する前に完全に較正されたMSシステム。データ分析は、Agilent MassHunter定量/定性分析B.07.00で行った (Agilent technologies, Santa Clara, CA, USA)。

20

30

【0202】

表20：5つのクルクミノイドおよび内部標準の保持時間 (Tr)、多重反応モニタリング (MRM) 推移、および最適化されたタンデム質量分析 (MS/MS) 検出パラメータ。

40

50

【表 2 0】

Cpd 名	Rt (min)	ISTD ?	Prec. Ion Q1 Mass (Da)	Prod. ions Q3 Mass (Da)	Dwell time (ms)	Frag (V)	CE (V)	極性
クルクミン d6	3.05	Yes	375.2	180.0	50	65	24	Positive
クルクミン	3.05	No	369.1	177.0	50	120	20	Positive
				145.0	50	120	36	Positive
				117.0	50	120	48	Positive
DMC d7	2.89	Yes	346.1	151.0	50	105	32	Positive
DMC	2.89	No	339.1	177.0	50	105	20	Positive
				147.0	50	105	28	Positive
				91.1	50	105	60	Positive
BDMC d8	2.74	Yes	317.1	151.0	50	80	24	Positive
BDMC	2.74	No	309.1	147.0	50	95	24	Positive
				119.0	50	95	40	Positive
				91.1	50	95	60	Positive
HHC d6	1.34	Yes	379.2	182.1	50	110	20	Negative
HHC	1.34	No	373.1	193.1	50	100	12	Negative
				179.1	50	100	16	Negative
				121.0	50	100	56	Negative
THC d6	2.84	Yes	377.1	135.1	50	105	60	Negative
THC	2.84	No	371.1	235.1	50	120	12	Negative
				193.1	50	120	20	Negative
				135.0	50	120	56	Negative

【 0 2 0 3】

分析集団

■ I T T 集団：少なくとも 1 用量の製品を摂取した研究においてランダム化されたすべての対象（n = 3 0）

■ P P 集団：主要なプロトコルの逸脱を示さない研究を完了した I T T 集団に含まれる対象（n = 3 0）。以下の対象は P P 集団から除外された：

■ すべてのパラメータについて対象 SN01-040-V5

■ 安全性集団：少なくとも 1 用量の製品を摂取した研究においてランダム化されたすべての対象（n = 3 0）

■

10

20

30

40

50

【表 2 1】

対象の数	包含される対象 (N=30)
女性／男性	16 (53.3) / 14 (46.7)
年齢 (歳)	33.6 (6.79)
体重 (kg) (V0)	64.5 (11.09)
BMI (kg/m ²) (V0)	22.1 (2.13)

10

表 2 1：平均および標準偏差を示しているベースラインでの研究集団の記載。

【0204】

ソフトウェア環境

■ 統計分析は、SAS（登録商標）software version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用してBiofortisによって実施した。

■ 有意レベル

■ すべての統計的検定（両側（two-tailed））では、0.05レベルの有意性を使用して、統計的に有意な効果の主張を正当化した。

【0205】

■ 動態の欠測データを処理する方法

■ 動態で2を超える値または2つの連続する値が欠測している場合、AUC計算を実施することができず、統計分析において動態は欠測していると思なされた（欠測データの置き換えは実施されなかった）；

■ T-10の時点でデータが欠測している場合、AUC計算を実施することができず、統計分析において動態は欠測していると思なされた（欠測データの置き換えは実施されなかった）；

■ 値（ベースライン値と最後の時点での値を除く）が動態に欠測している場合、Genoliniによって開発されたCopyMean方法を使用して得られた値に置き換えられた（Genolini, 2013）。

20

■ 動態の最後の時点（T1440=T24h）での値が欠測している場合、欠測しているデータの置換は実施されなかった。

■ データ処理が欠測した後に動態が不完全の場合において、AUCは計算できない。→この方法をITTおよびPP集団に適用した。

【0206】

派生変数

■ 総クルクミノイド=クルクミン+DMC+BDMC+THC+HHC+クルクミングルクロニド+DMCグルクロニド+BDMCグルクロニド+THCグルクロニド+HHCグルクロニド+クルクミンスルファート+DMCスルファート+BDMCスルファート+THCスルファート+HHCスルファート

これらの15の要素すべてが欠測している場合、総クルクミノイドを計算することはできない。これらの15の要素の少なくとも1つが定量化されている場合、総クルクミノイドは計算された。

30

■ 総親化合物=クルクミン+DMC+BDMCの和

■ 総親化合物およびそれらの関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物=クルクミン+クルクミングルクロニド+クルクミンスルファート+DMC+DMCグルクロニド+DMCスルファート+BDMC+BDMCグルクロニド+BDMCスルファート

40

【0207】

■ クルクミンおよびその関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物=クルクミン+クルクミングルクロニド+クルクミンスルファート

50

■ D M C およびその関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物 = D M C + D M C グルクロニド + D M C スルファート

■ B D M C およびその関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物 = B D M C + B D M C グルクロニド + B D M C スルファート

■ クルクミンおよびすべてのその関連する代謝物 = クルクミン + クルクミングルクロニド + クルクミンスルファート + T H C + T H C グルクロニド + T H C スルファート + H H C + H H C グルクロニド + H H C スルファート

【 0 2 0 8 】

■ 0 ～ 2 4 時間の相対的バイオアベイラビリティ = リファレンス製品（ターメリック抽出物 9 5 % クルクミノイド）について得られた用量正規化 A U C 0 - 2 4 h に対する、異なる試験製剤についての用量正規化 A U C 0 - 2 4 h の比率

■ 0 ～ 無限大の相対的バイオアベイラビリティ = リファレンス製品（ターメリック抽出物 9 5 % クルクミノイド）について得られた用量正規化 A U C 0 - ∞ に対する、異なる試験製剤についての用量正規化 A U C 0 - ∞ の比率

【 0 2 0 9 】

検出限界（L O D）未満の値のデータ処理

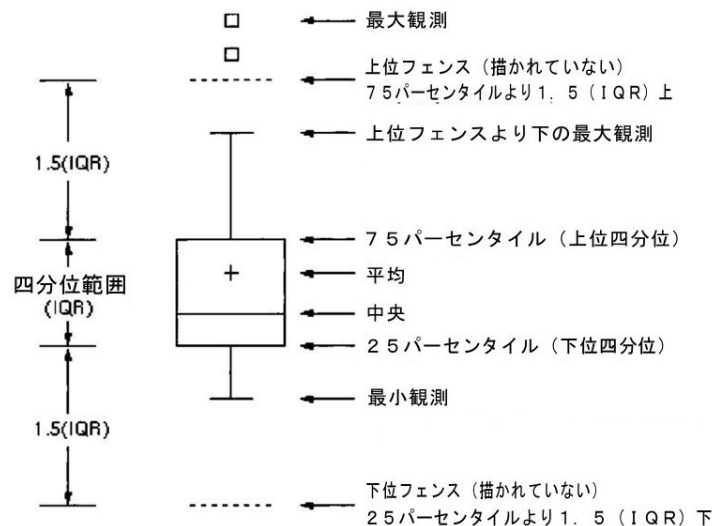
■ データベースで《 0 . 6 2 》として表現されるクルクミン（天然、グルクロニド、スルファート）について、検出限界（L O D）を下回るいくつかの値が識別された。→ L O D の下の値の数およびパーセンテージは、各パラメータおよびビジットに対して与えられた。

【 0 2 1 0 】

グラフ表示の作成

■ 観測された平均の定量的変数：A U C パラメータの箱ひげ図（下の図に例示する）

【表 2 2】



【 0 2 1 1 】

統計的検定の仮定の確認

■ 正規性および等分散性の仮定は、統計モデルによって生成された残余のグラフ表示によって調査された。正規性および／または等分散性からの強い逸脱の場合、研究エンドポイントの対数変換（log 10）が考慮された。

結果の作成についての注記：

■ S T E = 標準ターメリック粉末抽出物 9 5 % クルクミノイド 1 5 0 0 m g

■ T E P = Curcumin C3 complex California Gold Nutrition (1 5 0 0 m g C3 complex (登録商標))

■ N O V = Curcumin Cell ' Innov (1000 mg Novasol (登録商標))

■ P H Y T = Curcuma Platinum MannaVital (1 0 0 0 m g Meriva (登録商標))

■ Turmipure GOLDTM = Turmipure Gold 30% curcuminoids 300 mg

【0212】

統計的方法論

■ プライマリーエンドポイント：0～24時間の用量正規化AUCは、反復測定用の以下の混合モデル（SAS（登録商標）PROC MIXED、統計モデルn°1）を使用して分析した：

$Y = \text{製品} + \text{ビジット} + \text{ベースライン} + \text{対象ランダム}$

以下と共に：

- Y：アナライト血漿濃度の0～24時間の用量正規化AUC；
- 製品：Turmipure GoldTM、STE、TEP、NOV、PHYT；
- ビジット：ビジットV1～V5；
- ベースライン：T-10時点でのパラメータの値（AUC計算の場合はT0）；
- 対象ランダム：ランダム因子。
- 有意なビジット効果（ $p < 0.05$ ）の場合：製品効果を評価するために、第1の期間（ビジット）に実現された第2分析。

■ 関心のある製品間の比較→STEと比較したTurmipure GoldTM

【0213】

追加分析：ジェンダー効果の調査

■ この研究では、反復測定するために以下の混合モデル（SAS（登録商標）PROC MIXED、統計モデルn°2）を使用してジェンダー効果を調査した：

$Y = \text{製品} + \text{ビジット} + \text{ジェンダー} + \text{製品} * \text{ジェンダー} + \text{ベースライン} + \text{対象ランダム}$

以下と共に：

- Y：エンドポイント；
- 製品：Turmipure GoldTM、STE、TEP、NOV、PHYT；
- ビジット：ビジットV1～V5；
- ジェンダー：女性または男性；
- 製品*ジェンダー：製品とジェンダーの間の相互作用；
- ベースライン：T-10時点でのパラメータの値（AUC計算の場合はT0）；
- 対象ランダム：ランダム因子。
- 関心のある製品間の比較；
- STEと比較したTurmipure GoldTM

【0214】

- STEと比較したTEP；
- STEと比較したNOV；
- STEと比較したPHYT；
- Turmipure GoldTMと比較したTEP；
- Turmipure GoldTMと比較したNOV；
- Turmipure GoldTMと比較したPHYT。
- 有意なビジット効果（ $p < 0.05$ ）の場合：製品効果を評価するために、第1の期間（ビジット）に実現された第2分析。

■ 有意な製品*ジェンダー相互作用効果（ $p < 0.05$ ）の場合：男性と女性で別々に調査された処置効果（記述統計およびグラフ表示の作成を伴う）

■ 有意な製品*ジェンダー相互作用効果（ $p < 0.05$ ）の場合：全体（女性および男性一緒に）で調査された処置効果

【0215】

第2エンドポイントの統計的方法論（相対的バイオアベイラビリティを除く）

■ 第2エンドポイントは、反復測定するために以下の混合モデル（SAS（登録商標）PROC MIXED、統計モデルn°1）を使用して分析した：

$Y = \text{製品} + \text{ビジット} + \text{ベースライン} + \text{対象ランダム}$

- 有意なビジット効果（ $p < 0.05$ ）の場合：製品効果を評価するために、第1の

期間（ビジット）に実現された第2分析。

- 関心のある製品間の比較；
- STEと比較したTurmipure Gold™
- STEと比較したTEP；
- STEと比較したNOV；
- STEと比較したPHYT；
- Turmipure Gold™と比較したTEP；
- Turmipure Gold™と比較したNOV；
- Turmipure Gold™と比較したPHYT。

【0216】

- 相対的バイオアベイラビリティの統計的方法論
- 第2エンドポイントは、反復測定するために以下の混合モデル（SAS（登録商標）PROC MIXED、統計モデルn°1）を使用して分析した：

Y = 製品 + ビジット + ベースライン + 対象ランダム

■ 有意なビジット効果（ $p < 0.05$ ）の場合：製品効果を評価するために、第1の期間（ビジット）に実現された第2分析。

- 関心のある製品間の比較；
- Turmipure Gold™と比較したTEP；
- Turmipure Gold™と比較したNOV；
- Turmipure Gold™と比較したPHYT。

【0217】

プライマリーエンドポイントの結果の要約

表22および23：ITTおよびPP集団の初期分析

【表23】

■ ITT集団

エンドポイント	グループ間分析		
	製品効果－ 統計的有意性	製品間比較	統計的有意性
総クルクミノイドの AUC _{0-24h} の 用量正規化 (対数変換データ)		Turmipure GOLD™ vs STE (primary endpoint)	 Turmipure > STE
		TEP vs STE	
		NOV vs STE	 NOV > STE
		PHYT vs STE	 PHYT > STE
		TEP vs Turmipure GOLD™	 TEP < Turmipure
		NOV vs Turmipure GOLD™	 NOV > Turmipure
		PHYT vs Turmipure GOLD™	 PHYT < Turmipure

■ PP集団

エンドポイント	グループ間分析		
	製品効果－ 統計的有意性	製品間比較	統計的有意性
総クルクミノイドの AUC _{0-24h} の 用量正規化 (対数変換データ)		Turmipure GOLD™ vs STE	 Turmipure > STE
		TEP vs STE	
		NOV vs STE	 NOV > STE
		PHYT vs STE	 PHYT > STE
		TEP vs Turmipure GOLD™	 TEP < Turmipure
		NOV vs Turmipure GOLD™	 NOV > Turmipure
		PHYT vs Turmipure GOLD™	 PHYT < Turmipure

【0218】

表24および25：ITTおよびPP集団の追加分析（ジェンダー効果の調査）

10

20

30

40

50

【表 2 4】

■ ITT 集団

エンドポイント	グループ間分析		
	製品の性別効果 —統計的有意性	製品間比較	一緒に取られたすべての ジェンダーの分析 —統計的有意性
総クルクミノイドの AUC _{0-24h} の 用量正規化 (対数変換データ)	○	Turmipure GOLD™ vs STE	● Turmipure > STE
		TEP vs STE	○
		NOV vs STE	● NOV > STE
		PHYT vs STE	● PHYT > STE
		TEP vs Turmipure GOLD™	● TEP < Turmipure
		NOV vs Turmipure GOLD™	● NOV > Turmipure
		PHYT vs Turmipure GOLD™	● PHYT < Turmipure

■ PP 集団

エンドポイント	グループ間分析		
	製品の性別効果 —統計的有意性	製品間比較	一緒に取られたすべての ジェンダーの分析 —統計的有意性
総クルクミノイドの AUC _{0-24h} の 用量正規化 (対数変換データ)	○	Turmipure GOLD™ vs STE	● Turmipure > STE
		TEP vs STE	○
		NOV vs STE	● NOV > STE
		PHYT vs STE	● PHYT > STE
		TEP vs Turmipure GOLD™	● TEP < Turmipure
		NOV vs Turmipure GOLD™	● NOV > Turmipure
		PHYT vs Turmipure GOLD™	● PHYT < Turmipure

p 値 < 0.05 (統計的有意):

p 値 > 0.05 (統計的有意ではない)

【0 2 1 9】

【表 2 5】

変数	統計	STE 製品 (n=30)	TEP 製品 (n=30)	NOV 製品 (n=30)	PHYT 製品 (n=30)	Turmipure GOLD™製品 (n=30)
総クルクミノイドの 用量正規化	N	30	30	30	29	30
	N Miss	0	0	0	1	0
AUC _{0-24h} (ng.h/mL/mg)	平均(SD)	3.7 (1.75)	3.2 (1.69)	136.1 (37.40)	13.0 (9.65)	72.9 (25.49)
	(Min ; Max)	(0.7 ; 9.7)	(0.8 ; 8.7)	(69.8 ; 220.8)	(1.7 ; 42.0)	(16.4 ; 139.6)
	中央(Q1 ; Q3)	3.7 (2.5 ; 4.3)	3.0 (2.1 ; 4.1)	141.8 (105.6 ; 157.8)	10.7 (6.2 ; 17.0)	69.7 (55.2 ; 87.8)

表 2 6 : 総クルクミノイドのAUC_{0-24h}の用量正規化

【0 2 2 0】

上記の分析から、ITT 集団については次のように結論付けられた：

グループ間分析 (すべてのジェンダーをまとめたもの)

■ 有意なビジットは確認されていない→その結果として、分析はすべてのビジットで実施した。

■ 有意な製品効果 ($p < 0.0001$)：

■ プライマリーエンドポイント：Turmipure GOLD™とSTEの間には統計的に有意な違いがある (調整された $p < 0.0001$; diff [(調整されたCI 95%) = 1.32 [1.18 ; 1.46]) 。

■ その他の比較：

■ TEP vs STE (調整された $p = 0.6948$)

■ NOV vs STE (調整された $p < 0.0001$; diff [調整されたCI 95%] = 1.62 [1.48 ; 1.76]) → NOV > STE

■ PHYT vs STE (調整された $p < 0.0001$; diff [調整されたC

【0221】 $I95\% = 0.48 [0.34; 0.62] \rightarrow PHYT > STE$

■ $TEP \text{ vs Turmipure GOLD}^{\text{TM}}$ (調整された $p < 0.0001$; $diff$ [調整された $CI95\%$] $= -1.39 [-1.53; -1.25] \rightarrow TEP < Turmipure GOLD^{\text{TM}}$

■ $NOV \text{ vs Turmipure GOLD}^{\text{TM}}$ (調整された $p < 0.0001$; $diff$ [調整された $CI95\%$] $= 0.29 [0.15; 0.43] \rightarrow NOV > Turmipure GOLD^{\text{TM}}$

■ $PHYT \text{ vs Turmipure GOLD}^{\text{TM}}$ (調整された $p < 0.0001$; $diff$ [調整された $CI95\%$] $= -0.84 [-0.99; -0.70] \rightarrow PHYT < Turmipure GOLD^{\text{TM}}$

【0221】

■ 追加分析：ジェンダー効果の調査

■ 有意なビジット ($p = 0.2456$) および製品*ジェンダーの相互作用 ($p = 0.3804$) 効果なし：分析はすべてのジェンダーをまとめておよびすべてのビジットで実施した。

■ 有意な製品効果 ($p < 0.0001$) :

■ $TEP \text{ vs STE}$ (調整された $p = 0.7091$)

■ $NOV \text{ vs STE}$ (調整された $p < 0.0001$; $diff$ [調整された $CI95\%$] $= 1.61 [1.47; 1.75] \rightarrow NOV > STE$

■ $PHYT \text{ vs STE}$ (調整された $p < 0.0001$; $diff$ [調整された $CI95\%$] $= 0.48 [0.34; 0.62] \rightarrow PHYT > STE$

■ $Turmipure GOLD^{\text{TM}} \text{ vs STE}$ (調整された $p < 0.0001$; $diff$ [調整された $CI95\%$] $= 1.32 [1.18; 1.46] \rightarrow Turmipure GOLD^{\text{TM}} > STE$

■ $TEP \text{ vs Turmipure GOLD}^{\text{TM}}$ (調整された $p < 0.0001$; $diff$ [調整された $CI95\%$] $= -1.39 [-1.52; -1.25] \rightarrow TEP < Turmipure GOLD^{\text{TM}}$

■ $NOV \text{ vs Turmipure GOLD}^{\text{TM}}$ (調整された $p < 0.0001$; $diff$ [調整された $CI95\%$] $= 0.29 [0.15; 0.43] \rightarrow NOV > Turmipure GOLD^{\text{TM}}$

■ $PHYT \text{ vs Turmipure GOLD}^{\text{TM}}$ (調整された $p < 0.0001$; $diff$ [調整された $CI95\%$] $= -0.84 [-0.98; -0.70] \rightarrow PHYT < Turmipure GOLD^{\text{TM}}$

【0222】

PP 集団について：

■ グループ間分析 (すべてのジェンダーをまとめたもの)

■ 結果はITT 集団で観察された結果と同様である。

■ 追加分析：ジェンダー効果の調査

■ 結果はITT 集団で観察された結果と同様である。

【0223】

セカンダリーエンドポイントの結果の要約

セカンダリーエンドポイントの結果を、ITT (表27~43) およびPP (表44~60) 集団の両方についてそれぞれ下の表に示す。データのグラフ表示を図24~37に提供する。

以下のキー(key)が各表に適用され、各結果の統計的有意性を示している。

【表26】

 p-値 < 0.05 (統計的有)；

 p-値 ≥ 0.10 (統計的有意ではない)；

* VI ビジットのみで実行された分析 (n=30)

10

20

30

40

50

【 0 2 2 4 】

【 表 2 7 】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、テューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0012; TEP < Turnipure	p=0.0499; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0013; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0051; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.0278*	p<0.0001	p=0.0004; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0101; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]	p=0.0278*	p=0.0255							
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0010; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]	p=0.0169*	p<0.0001					p=0.0008; TEP < Turnipure		p=0.0110; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001	p=0.0097; Turnipure < STE		p=0.0084; NOV < STE		p=0.0442; TEP > Turnipure		p=0.0018; PHYT > Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001	p=0.0097; Turnipure > STE		p=0.0084; NOV > STE		p=0.0442; TEP < Turnipure		p=0.0018; PHYT < Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE	p=0.0279; PHYT > STE		p<0.0001; NOV < Turnipure	p=0.0002; PHYT > Turnipure

表 27：ITT 集団における製品間の総ケルケミノノイド (ng/mL) の分析。

【 0 2 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、デュエキ－調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p=0.0001	p=0.0012; Turnipure > STE				p=0.0007; TEP < Turnipure		
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]									
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.0276*								
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]									
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p=0.0012	p=0.0024; Turnipure > STE				p=0.0073; TEP < Turnipure		
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]									
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.0407*								
Cmax (ng/mL) [Log10]									
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]									
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p=0.0177					p=0.0260; TEP < Turnipure		
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]									
Half-life (minutes) [Log10]									
Terminal elimination rate constant [Log10]									
Tmax (minutes) [Log10]									

表 2 8：I T T 集団における製品間のクルクミン（ng/mL）の分析。

【 0 2 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 9】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p=0.0002; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0002; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0125; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0294					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p=0.0248; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0002; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001	p=0.0103; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0001; NOV > Turnipure	
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001	p=0.0103; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE				
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p=0.0044; NOV < STE			p=0.0329; NOV < Turnipure	

表 2 9 : I T T 集団における製品間のクルクミングルクロニド (ng/mL) の分析。

【 0 2 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整された p－値、デュエキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.003 7*	p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0017; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]	p=0.003 7*								
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.029 3*	p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0041; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]	p=0.029 3*	p=0.000 5							
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]									
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.000 3*	p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0005; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]	p=0.000 3*	p<0.000 1			p=0.0020; NOV > STE			p=0.0026; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]	p=0.028 0*	p<0.000 1					p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0015; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.000 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0002; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]	p=0.010 0*	p=0.014 3							
Half-life (minutes) [Log10]									
Terminal elimination rate constant [Log10]									
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV < STE		p=0.0295; TEP > Turnipure	p<0.0001; NOV < Turnipure	p=0.0043; PHYT > Turnipure

表 3 0 : I T T 集団における製品間のクルク ミンスルファート (n g / m L) の分析

【 0 2 2 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、テューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD TM vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD TM	NOV vs Turnipure GOLD TM	PHYT vs Turnipure GOLD TM
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0173; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0265; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.0033*	p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0158; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0333; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]	p=0.0033*								
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.0408*	p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0018; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]	p=0.0408*	p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]	p=0.0056*	p=0.0032					p<0.0190; TEP < Turnipure		
Half-life (minutes) [Log10]		p=0.0010							p=0.0062; PHYT > Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.0010							p=0.0062; PHYT < Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE			p<0.0001; NOV < Turnipure	p=0.0418; PHYT > Turnipure

表 3 1 : I T T 集団における製品間のクルクミンおよびその関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物 (n g/mL) の分析。

【 0 2 2 9 】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

製品間比較の統計的有意性 (調整された p 値、テューキー調整)		グループ間分析							
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0010; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0131; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0135; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0187; NOV > Turnipure	
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]									
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0066; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0301; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0207; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p=0.0035					p=0.0002; TEP < Turnipure		
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.0002			p=0.0006; NOV > STE			p=0.0282; NOV > Turnipure	
Tmax (minutes) [Log10]		p=0.0108							

表 3 2 : I T T 集団における製品間のDMCグルクロニド (n g / m L) の分析。

【 0 2 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

グループ間分析—製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0003; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0051			p=0.0038; NOV < STE				
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]									
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0101; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0016			p=0.0019; NOV < STE				
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0106; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]									
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0007; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		
Half-life (minutes) [Log10]									
Terminal elimination rate constant [Log10]									
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE			p=0.0022; NOV < Turnipure	

表 3 3 : I T T 集団における製品間のDMCSルファート (n g / m L) の分析。

【 0 2 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0293; NOV > Turnipure	p=0.0005; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]									
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0002			p=0.0112; NOV > STE			p=0.0075; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0150							
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0052; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0004; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0006; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p=0.0004			p=0.0019; NOV < STE			p=0.0018; NOV < Turnipure	
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.0004			p=0.0019; NOV > STE			p=0.0018; NOV > Turnipure	
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE	p=0.0117; PHYT > STE		p=0.0060; NOV < Turnipure	p=0.0003; PHYT > Turnipure

表 3 4 : I T T 集団における製品間のDMCおよびその関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物 (n g/mL) の分析。

【 0 2 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 3	p<0.0003; Turnipure < STE					p<0.0040; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure < STE	p<0.0290; TEP < STE		p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0153; TEP > Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-Infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0006; NOV > STE			p<0.0010; NOV > Turnipure	
AUC0-Infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 9	p<0.0060; Turnipure < STE			p<0.0261; PHYT < STE	p<0.0202; TEP > Turnipure	p<0.0439; NOV > Turnipure	
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV > STE		p<0.0007; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure < STE	p<0.0031; TEP < STE		p<0.0001; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.000 1					p<0.0291; TEP < Turnipure	p<0.0005; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.000 1						p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.027 5							
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0020; Turnipure < STE			p<0.0043; PHYT < STE	p<0.0116; TEP > Turnipure	p<0.0075; NOV > Turnipure	
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.000 1	p<0.0068; Turnipure < STE	p<0.0252; TEP < STE		p<0.0015; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.007 8						p<0.0186; NOV > Turnipure	

表 3 5 : I T T 集団における製品間のBDMCグルクロニド (ng/mL) の分析。

【 0 2 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、テューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p=0.0055					p=0.0237; TEP < Turnipure		
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE	p=0.0008; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure		p=0.0260; PHYT > Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001			p=0.0191; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure		
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure		
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]									
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE		p=0.0002; NOV < STE	p=0.0059; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure		
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.0424*	p=0.0248							
Cmax (ng/mL) [Log10]	p=0.0300*	p=0.0029	p=0.0109; Turnipure < STE		p=0.0392; NOV < STE	p=0.0109; PHYT < STE			
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p=0.0320							
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p=0.0002					p=0.0024; TEP < Turnipure		
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]									
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE			p=0.0416; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure		
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.0012			p=0.0021; NOV > STE				
Tmax (minutes) [Log10]		p=0.0219							p=0.0167; PHYT > Turnipure

表 3 6 : I T T 集団における製品間のBDMCスルファート (n g / m L) の分析。

【 0 2 3 4 】

10

20

30

40

50

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整された p 値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1			p=0.0040; NOV > STE		p=0.0015; TEP < Turnipure		
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE	p=0.0004; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure		p=0.0111; PHYT > Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1	p=0.0191; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0452; NOV > Turnipure	
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure	p=0.0064; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p=0.003 3				p=0.0350; PHYT > STE			
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure < STE		p=0.0003; NOV < STE		p<0.0001; TEP > Turnipure		p=0.0168; PHYT > Turnipure
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1	p=0.0012; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0054; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure < STE	p=0.0010; TEP < STE	p=0.0086; NOV < STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p=0.000 4					p=0.0303; TEP < Turnipure		
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.000 1					p<0.0001; TEP < Turnipure		
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p=0.045 3							
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.000 1	p=0.0025; Turnipure < STE		p=0.0201; NOV < STE		p<0.0001; TEP > Turnipure		p=0.0310; PHYT > Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV > STE			p=0.0003; NOV > Turnipure	
Tmax (minutes) [Log10]		p=0.013 3							p=0.0107; PHYT > Turnipure

表 3 7 : I T T 集団における製品間の BDMC およびその関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物 (n g/mL) の分析。

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整された p 値、テューギー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 1			p<0.0212; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0289; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 1			p<0.0009; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0020; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0387; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 1				p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0171; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0173; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001 1			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0359; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0030; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.005 4							p<0.0001; PHYT < Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001 1				p<0.0001; PHYT < STE			p<0.0001; PHYT < Turnipure
						p=0.0004; PHYT < STE			p=0.0003; PHYT < Turnipure

表 3 8 : I T T 集団における製品間の THC グルクロニド (n g/mL) の分析。

【表 3 9】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、チューギー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.005 7*								
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]	p=0.032 8*								
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.010 9*								
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 1				p=0.0067; PHYT < STE			p=0.0003; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p=0.001 3			p=0.0327; NOV > STE				
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.013 4							
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.000 7*	p=0.043 9							
Cmax (ng/mL) [Log10]		p=0.000 6				p=0.0315; PHYT < STE			p=0.0005; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p=0.002 2							
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.000 1					p=0.0039; TEP < Turnipure		p=0.0119; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]									
Half-life (minutes) [Log10]		p=0.013 4							
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.041 2							p=0.0184; PHYT < Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]	p=0.030 9*								

表 3 9 : I T T 集団における製品間の T H C スルファート (n g / m L) の分析。

【 0 2 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 4 0】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整された p 値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0013; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0082; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0015; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0352; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0235; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p=0.0133; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0192; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0002; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0007; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]									
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE	p=0.0399; PHYT > STE		p<0.0001; NOV < Turnipure	p<0.0001; PHYT > Turnipure

表 4 0 : I T T 集団における製品間の HHC グルクロニド (ng/mL) の分析。

【 0 2 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

グループ間分析—製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、チューキ調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0002; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0002; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0008; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p=0.0313; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0228; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0008; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0009; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0009; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001	p<0.0011; Turnipure < STE		p=0.0011; NOV < STE		p=0.0038; TEP > Turnipure		
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001	p<0.0011; Turnipure > STE		p=0.0011; NOV > STE		p=0.0038; TEP < Turnipure	p<0.0009; NOV < Turnipure	p<0.0001; PHYT > Turnipure

表 4 1 : I T T 集団における製品間の H H C スルファート (n g / m L) の分析。

【 0 2 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、チューキ調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0424; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0005; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0007; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0073; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p=0.0003; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0054; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0128				p=0.0475; PHYT < STE			
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0009; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p=0.0002					p=0.0007; TEP < Turnipure		p=0.0050; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001	p=0.0036; Turnipure < STE		p=0.0015; NOV < STE		p=0.0111; TEP > Turnipure		p=0.0002; PHYT > Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001	p=0.0036; Turnipure > STE		p=0.0015; NOV > STE		p=0.0111; TEP < Turnipure		p=0.0002; PHYT < Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE	p=0.0297; PHYT < STE		p<0.0001; NOV < Turnipure	p=0.0005; PHYT > Turnipure

表 4 2 : I T T 集団における製品間のクルクミンおよびそのすべての関連する代謝物 (n g / m L) の分析。

【 0 2 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001				p<0.0001; PHYT < STE		p=0.0057; NOV > Turnipure	p=0.0005; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0142; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0086				p=0.0047; PHYT < STE			
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p=0.0022; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0055; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001						p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]	p=0.0397*	p=0.0151					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p=0.0015	p=0.0122; Turnipure < STE		p=0.0032; NOV < STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.0015	p=0.0122; Turnipure > STE		p=0.0032; NOV > STE				
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE	p=0.0020; PHYT > STE		p<0.0001; NOV < Turnipure	p=0.0099; PHYT > Turnipure

表 4 3 : I T T 集団における製品間の総観化合物およびそれらの関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物 (ng/mL) の分析。

【 0 2 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整された p ー値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 1			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0014; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 1	p=0.0012; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0048; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-Infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.022 2*	p<0.0001 1	p=0.0003; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0068; PHYT < Turnipure
AUC0-Infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 7				p=0.0032; PHYT < STE			p=0.0014; PHYT < Turnipure
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001 1	p=0.0009; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001 1	p=0.0062; Turnipure < STE		p=0.0023; NOV < STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001 1	p=0.0138; Turnipure > STE		p=0.0034; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0006; PHYT < Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001 1			p<0.0001; NOV < STE	p=0.0282; PHYT > STE		p<0.0001; NOV < Turnipure	p=0.0002; PHYT > Turnipure

表 4 4 : P P 集団における製品間の総クルクミノイド (ng/mL) の分析。

【 0 2 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 5】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整された p 値、テューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p=0.0002	p=0.0009, Turnipure > STE		p=0.0446, NOV > STE		p=0.0010, TEP < Turnipure		
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]									
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.0107*								
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]									
DN of AUC0-Infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.0209*								
AUC0-Infinity (ng.h/mL) [Log10]									
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.0128*								
Cmax (ng/mL) [Log10]									
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]									
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p=0.0138					p=0.0281, TEP < Turnipure		
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]									
Half-life (minutes) [Log10]									
Terminal elimination rate constant [Log10]									
Tmax (minutes) [Log10]									

表 4 5：P P 集団における製品間のクルクミン（ng/mL）の分析。

【 0 2 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整された p ー値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p=0.0002; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0002; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0120; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]									
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0042; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p=0.0401; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0004; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001	p=0.0157; Turnipure < STE		p=0.0002; NOV < STE				p=0.0132; PHYT > Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001	p=0.0015; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE				p=0.0123; PHYT < Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p=0.0047; NOV < STE			p=0.0355; NOV < Turnipure	

表 4 6：P P 集団における製品間のクルクミングルクロニド（n g / mL）の分析。

【 0 2 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 7】

グループ間分析—製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、テューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.002 7*	p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0010; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0068; NOV > Turnipure	p=0.0003; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]	p=0.002 4*								
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.002 8*	p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0385; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]	p=0.015 3*	p=0.000 5							
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.038 0*	p<0.000 1	p=0.0013; Turnipure > STE		p=0.0001; NOV > STE		p=0.0014; TEP < Turnipure		
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]									
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.001 7*	p<0.000 1	p=0.0008; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0253; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]	p=0.000 1*	p<0.000 1			p=0.0017; NOV > STE			p=0.0022; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.000 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.000 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]	p=0.009 4*	p=0.021 6							
Half-life (minutes) [Log10]									
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.012 2							
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV < STE		p=0.0097; TEP > Turnipure	p<0.0001; NOV < Turnipure	p=0.0033; PHYT > Turnipure

表 4 7 : P P 集団における製品間のクルクミンスルファート (ng/mL) の分析。

【 0 2 4 5 】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.043 5*	p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0008; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]	p=0.038 8*	p=0.032 6							
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.029 4*	p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0026; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-Infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.002 5*	p<0.000 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0338; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0493; NOV > Turnipure	p=0.0126; PHYT < Turnipure
AUC0-Infinity (ng.h/mL) [Log10]	p=0.001 3*								
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.016 4*	p<0.000 1	p=0.0018; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p=0.0015; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
Cmax (ng/mL) [Log10]	p=0.019 1*	p<0.000 1			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.000 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.000 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and Infinity [Log10]	p=0.004 7*	p=0.003 5					p=0.0274; TEP < Turnipure		
Half-life (minutes) [Log10]		p=0.001 2							p=0.0067; PHYT > Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.000 1			p=0.0202; NOV > STE				p=0.0027; PHYT < Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV < STE			p<0.0001; NOV < Turnipure	

表 4 8 : P P 集団における製品間のクルクミンおよびその関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物 (ng/mL) の分析。

【 0 2 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0011; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0136; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-Infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0143; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0197; NOV > Turnipure	
AUC0-Infinity (ng.h/mL) [Log10]									
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0312; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p=0.0216; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p=0.0003; TEP < Turnipure		
Half-life (minutes) [Log10]		p=0.0050							
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001			p=0.0006; NOV > STE			p=0.0276; NOV > Turnipure	
Tmax (minutes) [Log10]		p=0.0086							

表 4 9：P P 集団における製品間のDMCグルクロニド（ng/mL）の分析。

【 0 2 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、チューキ調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0051			p=0.0068; NOV < STE				
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.0310	p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0092; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0231; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]									
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0021; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0018			p=0.0021; NOV < STE				
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0016; NOV > Turnipure	p=0.0092; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]									
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0015; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		
Half-life (minutes) [Log10]									
Terminal elimination rate constant [Log10]									
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE			p=0.0023; NOV < Turnipure	

表50：PP集団における製品間のDMCSルファート（ng/mL）の分析。

【表 5 1】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、テューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0035; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]									
DN of AUC0-4h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-4h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 1			p=0.0078; NOV > STE			p=0.0057; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.013 8							
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0072; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001 1			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0328; NOV > Turnipure	p=0.0101; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0047; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p=0.0001 4			p=0.0016; NOV < STE			p=0.0016; NOV < Turnipure	
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001 2			p=0.0040; NOV > STE			p=0.0002; NOV > Turnipure	
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001 1			p<0.0001; NOV < STE	p=0.0073; PHYT > STE	p=0.0150; TEP > Turnipure	p=0.0030; NOV < Turnipure	p=0.0002; PHYT > Turnipure

表 5 1：P P 集団における製品間のDMCとその関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物（ng/mL）の分析。

【 0 2 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、チューキ－調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE			p=0.0001; NOV > Turnipure	
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0003	p=0.0003; Turnipure < STE					p=0.0041; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE			p<0.0001; NOV > Turnipure	
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE	p=0.0367; TEP < STE		p=0.0001; PHYT < STE	p=0.0156; TEP > Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001			p=0.0006; NOV > STE			p<0.0009; NOV > Turnipure	
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0013	p=0.0069; Turnipure < STE			p=0.0475; PHYT < STE	p=0.0202; TEP > Turnipure	p=0.0422; NOV > Turnipure	
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE		p=0.0009; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE	p=0.0035; TEP < STE		p<0.0001; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p=0.0337; TEP < Turnipure	p=0.0005; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001						p<0.0001; NOV > Turnipure	
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p=0.0383							
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001	p=0.0024; Turnipure < STE			p=0.0093; PHYT < STE	p=0.0117; TEP > Turnipure	p=0.0072; NOV > Turnipure	
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001	p=0.0050; Turnipure < STE	p=0.0174; TEP < STE		p=0.0013; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turnipure	
Tmax (minutes) [Log10]		p=0.0079						p=0.0176; NOV > Turnipure	

表 5 2 : P P 集団における製品間のBDMCグルクロニド (ng/mL) の分析。

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、テューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD TM vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD TM	NOV vs Turnipure GOLD TM	PHYT vs Turnipure GOLD TM
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p=0.001 ₂					p<0.0031; TEP < Turnipure		
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 ₁	p<0.0001; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure		p=0.0057; PHYT > Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.000 ₁			p=0.0191; NOV > STE		p=0.0001; TEP < Turnipure		
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 ₁	p<0.0001; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure		
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]									
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]	p=0.049 _{6*}	p=0.016 ₅	p=0.0305; Turnipure < STE						
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.021 _{3*}	p=0.024 ₈							
Cmax (ng/mL) [Log10]	p=0.018 _{5*}	p=0.002 ₉	p=0.0109; Turnipure < STE		p=0.0392; NOV < STE	p=0.0109; PHYT < STE			
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p=0.008 ₅							
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p=0.000 ₃					p=0.0033; TEP < Turnipure		
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]									
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.000 ₁	p<0.0001; Turnipure < STE			p=0.0389; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure		
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.001 ₃			p=0.0024; NOV > STE				
Tmax (minutes) [Log10]		p=0.018 ₃					p=0.0474; TEP > Turnipure		p=0.0147; PHYT > Turnipure

表 5 3：PP 集団における製品間のBDMCスルファート（ng/mL）の分析。

【表 5 4】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、チューキー調整）											
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™		
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001			p=0.0053; NOV > STE		p<0.0002; TEP < Turnipure				
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE	p=0.0002; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure			p=0.0013; PHYT > Turnipure	
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p=0.0189; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0458; NOV > Turnipure			
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure	p=0.0065; NOV > Turnipure			
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p=0.0041				p=0.0338; PHYT > STE					
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE		p=0.0003; NOV < STE		p<0.0001; TEP > Turnipure			p=0.0157; PHYT > Turnipure	
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure		p=0.0005; PHYT < Turnipure	
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure < STE		p<0.0001; NOV < STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP > Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure			
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p=0.0042; TEP < Turnipure				
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure				
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]											
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001	p=0.0025; Turnipure < STE		p=0.0227; NOV < STE		p<0.0001; TEP > Turnipure			p=0.0009; PHYT > Turnipure	
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE			p=0.0007; NOV > Turnipure			
Tmax (minutes) [Log10]		p=0.0046				p=0.0299; PHYT > STE				p=0.0048; PHYT > Turnipure	

表 5 4 : P P 集団における製品間のBDMCおよびその関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物 (ng/mL) の分析。

【 0 2 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 1			p=0.0211; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0215; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 1			p=0.0009; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0016; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0387; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001 1				p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0171; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001 1	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0182; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001 1			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0288; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0029; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001 1					p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001 1				p<0.0001; PHYT < STE			p<0.0001; PHYT < Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.005 4							
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001 1				p<0.0001; PHYT < STE			p<0.0001; PHYT < Turnipure
						p=0.0003; PHYT < STE			p=0.0003; PHYT < Turnipure

表 5 5 : P P 集団における製品間の THC グルクロニド (ng/mL) の分析。

【表 5 6】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.0060*								
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]	p=0.0306*								
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.0115*								
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001				p=0.0064; PHYT < STE			p=0.0003; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p=0.0009			p=0.0196; NOV > STE				
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p=0.0105							
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p=0.0008*	p=0.0439							
Cmax (ng/mL) [Log10]		p=0.0005				p=0.0284; PHYT < STE			p=0.0005; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p=0.0022							
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p=0.0041; TEP < Turnipure		p=0.0121; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]									
Half-life (minutes) [Log10]		p=0.0098							
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.0349							p=0.0151; PHYT < Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]	p=0.0261*								

表 5 6：P P 集団における製品間の THC スルファート (ng/mL) の分析。

【 0 2 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp－値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0080; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0016; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0005; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p<0.0098; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0032; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0002; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]	p=0.0491*	p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0337; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]									
Terminal elimination rate constant [Log10]									
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV > STE	p=0.0395; PHYT > STE		p<0.0001; NOV < Turnipure	p<0.0001; PHYT > Turnipure

表 5 7 : P P 集団における製品間のHHCグルクロニド (ng/mL) の分析。

【 0 2 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 8】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp値、テューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0010; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001			p=0.0322; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0166; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p=0.0252; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half life (minutes) [Log10]		p<0.0001	p=0.0011; Turnipure < STE		p=0.0012; NOV < STE		p=0.0075; TEP > Turnipure		
Terminal elimination rate constant [Log10]		p=0.0012	p=0.0116; Turnipure > STE		p=0.0129; NOV > STE		p=0.0468; TEP < Turnipure		
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE	p<0.0001; PHYT > STE		p=0.0009; NOV < Turnipure	p<0.0001; PHYT > Turnipure

表 5 8 : P P 集団における製品間のHHCスルファート (n g/mL) の分析。

【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 5 9】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、デュエキ調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turnipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turnipure GOLD™	NOV vs Turnipure GOLD™	PHYT vs Turnipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0435; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0005; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0007; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p=0.0070; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.0203*	p<0.0001	p=0.0002; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0034; PHYT < Turnipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.0001		p=0.0268; TEP < STE	p=0.0481; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p=0.0011; TEP < Turnipure		p<0.0001; PHYT < Turnipure
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]		p<0.0001	p<0.0001; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.0001	p=0.0009; Turnipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE	p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]		p<0.0001					p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.0001	p=0.0036; Turnipure < STE		p=0.0015; NOV < STE		p<0.0001; TEP < Turnipure	p<0.0001; NOV > Turnipure	p<0.0001; PHYT < Turnipure
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.0001	p=0.0037; Turnipure > STE		p=0.0009; NOV > STE		p<0.0001; TEP < Turnipure		p=0.0002; PHYT > Turnipure
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.0001			p<0.0001; NOV < STE	p=0.0298; PHYT > STE		p<0.0001; NOV < Turnipure	p<0.0005; PHYT > Turnipure

表5 9：PP 集団における製品間のクルクミンおよびそのすべての関連する代謝物（ng/mL）の分析。

【0 2 5 7】

10

20

30

40

50

【表 6 0】

グループ間分析－製品間比較の統計的有意性（調整されたp-値、チューキー調整）									
Endpoint	Visit effect	Product effect	Turmipure GOLD™ vs STE	TEP vs STE	NOV vs STE	PHYT vs STE	TEP vs Turmipure GOLD™	NOV vs Turmipure GOLD™	PHYT vs Turmipure GOLD™
DN of AUC0-24h (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0001; Turmipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turmipure	p<0.0001; NOV > Turmipure	p<0.0001; PHYT < Turmipure
AUC0-24h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 1				p<0.0001; PHYT < STE		p<0.0002; NOV > Turmipure	p<0.0003; PHYT < Turmipure
DN of AUC0-8h (ng.h/mL/mg) [Log10]	p=0.031 0*	p<0.000 1	p<0.0001; Turmipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0002; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turmipure	p<0.0001; NOV > Turmipure	p<0.0001; PHYT < Turmipure
AUC0-8h (ng.h/mL) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0001; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turmipure	p<0.0001; PHYT < Turmipure
DN of AUC0-infinity (ng.h/mL/mg) [Log10]		p<0.000 1	p<0.0001; Turmipure > STE		p<0.0001; NOV > STE	p<0.0003; PHYT > STE	p<0.0001; TEP < Turmipure	p<0.0022; NOV > Turmipure	p<0.0001; PHYT < Turmipure
AUC0-infinity (ng.h/mL) [Log10]		p<0.007 2				p<0.0042; PHYT < STE			
Normalized Cmax (ng/mL/mg) [Log10]	p<0.022 6*	p<0.000 1	p<0.0018; Turmipure > STE		p<0.0001; NOV > STE		p<0.0014; TEP < Turmipure	p<0.0001; NOV > Turmipure	
Cmax (ng/mL) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV > STE	p<0.0022; PHYT < STE		p<0.0001; NOV > Turmipure	p<0.0056; PHYT < Turmipure
Rel. bio. between 0 and 24h [Log10]		p<0.000 1					p<0.0001; TEP < Turmipure	p<0.0001; NOV > Turmipure	p<0.0001; PHYT < Turmipure
Rel. bio. between 0 and 8h [Log10]		p<0.000 1					p<0.0001; TEP < Turmipure	p<0.0001; NOV > Turmipure	p<0.0001; PHYT < Turmipure
Rel. bio. between 0 and infinity [Log10]	p=0.035 2*	p<0.021 3						p<0.0001; NOV > Turmipure	p<0.0001; PHYT < Turmipure
Half-life (minutes) [Log10]		p<0.001 9	p=0.0125; Turmipure < STE		p<0.0043; NOV < STE				
Terminal elimination rate constant [Log10]		p<0.000 3	p=0.0101; Turmipure > STE		p<0.0056; NOV > STE				p<0.0135; PHYT < Turmipure
Tmax (minutes) [Log10]		p<0.000 1			p<0.0001; NOV < STE	p<0.0008; PHYT > STE		p<0.0001; NOV < Turmipure	p<0.0047; PHYT > Turmipure

表 6 0 : P P 集団における製品間の総親化合物およびそれらの関連するスルファートおよびグルクロニド代謝物 (ng/mL) の分析

【0258】

重篤な有害事象：

■ 対象 S N 0 1 - 0 0 9 : 頸部の痛み / V 0 ~ V 1 ビジットの交通事故（研究製品なし下）（運動能力のある / リウマチ体組織、病歴とは関係のない事象、中程度の強度、研究製品に対するアクションなし、調査および研究製品に関係のない事象、矯正処置に関連しない事象、後遺症のない回復）。

【0259】

■ 重度の強度を伴う緊急 A E の処置：

■ 対象 S N 0 1 - 0 0 7 : V 2 ~ V 3 ビジットの腰痛（Turmipure GOLD™ 製品下

10

20

30

40

50

）（運動能力のある／リウマチ体組織、病歴とは関係のない事象、重度の強度、研究製品に対するアクションなし、調査および研究製品に関係のない事象、矯正処置に関連しない事象、後遺症のない回復）。

【0260】

■ 研究製品に関するAE：

■ 対象SN01-008：V3ビジット当日の頭痛（Turmipure GOLD™製品下）（神経学的/精神医学的体組織、病歴とは関係のない事象、中程度の強度、研究製品に対するアクションなし、調査および研究製品に関係のない事象、矯正処置に関連しない事象、後遺症のない回復）。

■ 対象SN01-030：V3ビジット当日の頭痛（Turmipure GOLD™製品下）（神経学的/精神医学的体組織、病歴とは関係のない事象、中程度の強度、研究製品に対するアクションなし、調査および研究製品に関係する可能性のある事象、矯正処置（パラセタモール）に関連しない事象、後遺症のない回復）。

10

■ 対象SN01-032：V2ビジット当日の頭痛（NOV製品下）（神経学的/精神医学的体組織、病歴とは関係のない事象、中程度の強度、研究製品に対するアクションなし、調査および研究製品に関係する可能性のある事象、矯正処置に関連しない事象、後遺症のない回復）。

【0261】

PP集団で観察された結果は、ITT集団のものと同様である。

総クルクミノイドについての平均±SD（ITT集団）を下に示す。

20

【0262】

30

40

50

【表 6 1】

	STE product	TEP product	NOV product	PHYT product	Turmipure GOLD™ product
用量正規化 AUC(0-24h) (ng.h/mL/mg)	3.7 (1.75)	3.2 (1.69)	136.1 (37.40)	13.0 (9.65)	72.9 (25.49)
AUC(0-24h) (ng.h/mL/mg)	5075.6 (2407.80)	4382.3 (2328.43)	8538.8 (2345.94)	2327.1 (1727.61)	6519.7 (2280.33)
用量正規化 AUC(0-8h) (ng.h/mL/mg)	1.6 (0.81)	1.2 (0.52)	81.8 (19.17)	4.1 (3.83)	38.1 (12.74)
AUC(0-8h) (ng.h/mL/mg)	2204.2 (1111.03)	1725.7 (723.46)	5132.6 (1202.41)	737.6 (686.44)	3410.0 (1139.65)
用量正規化 AUC (0-infinity) (ng.h/mL/mg)	5.3 (5.80)	3.2 (1.68)	149.4 (64.93)	14.6 (15.02)	78.3 (37.82)
AUC(0-infinity) (ng.h/mL/mg)	7273.2 (7969.82)	4370.3 (2317.23)	9369.3 (4072.30)	2618.8 (2689.04)	7001.1 (3382.63)
正規化された Cmax (ng/mL/mg)	0.3 (0.14)	0.3 (0.10)	28.1 (7.23)	1.2 (0.80)	7.6 (3.06)
Cmax (ng/mL)	444.7 (192.96)	372.8 (141.70)	1762.9 (453.72)	209.1 (144.10)	678.0 (273.35)
0-0~24時間の相対的バイオアベイラビリティ	1.0 (0.00)	1.1 (0.79)	49.7 (37.78)	4.2 (4.15)	24.2 (15.48)
0~8時間の相対的バイオアベイラビリティ	1.0 (0.00)	1.1 (1.07)	72.2 (58.68)	2.9 (2.50)	30.6 (20.00)
0~無限大の相対的バイオアベイラビリティ	1.0 (0.00)	1.0 (0.75)	49.3 (37.74)	3.7 (4.13)	22.9 (15.28)
半減期 (minutes)	788.4 (1233.91)	505.2 (265.35)	337.3 (278.83)	640.1 (399.12)	318.3 (154.44)
消失速度定数	0.1 (0.05)	0.1 (0.04)	0.2 (0.05)	0.1 (0.05)	0.2 (0.06)
ピークまでの時間 (minutes)	256.5 (181.69)	330.3 (341.21)	61.0 (18.45)	375.0 (249.39)	189.5 (147.52)

表 6 1 : 総クルクミノイドの平均±SD (ITT 集団)

【0263】

結論

結果は、TEPおよびSTEに見られる化合物のバイオアベイラビリティにほとんど違いがないことを実証している（わずか5つの違い）。

本発明の範囲内の組成物（Turmipure GOLD™）は、STE、TEPおよびPHYTよりも化合物のより良好なバイオアベイラビリティを提供することが見出され、低用量（1000mgと比較して300mg）で投与されたにもかかわらず、NOVと同様のバイオアベイラビリティを提供することができ、および合成担体（ポリソルベート80など）を含まない天然成分のみを使用している。

より具体的には、Novasolは1000mgで使用されたが、本発明（Turmipure GOLDTM）の組成物は300mgであった。Turmipureは300mgで6520（ng・h/mLのAUC）の効果をもたらすため、Novasol（1000mg）と同じ投与量で使
 した場合、21733（ng・h/mLのAUC）の効果をもたらし、これは同じ投与量で
 のNovasolの効果（8539）よりもはるかに高い。

【図面】

【図 1】

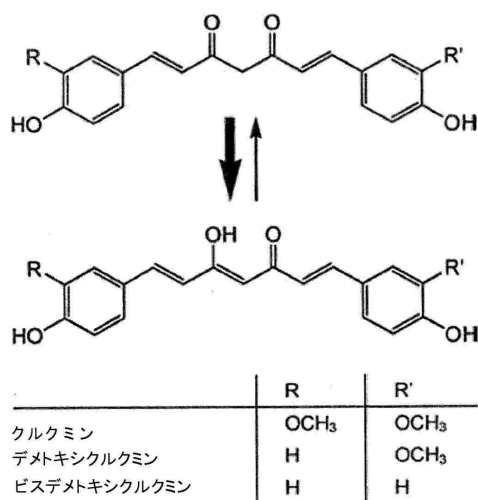


图 1

【圖 2】

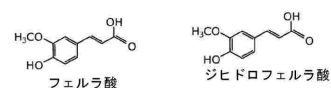
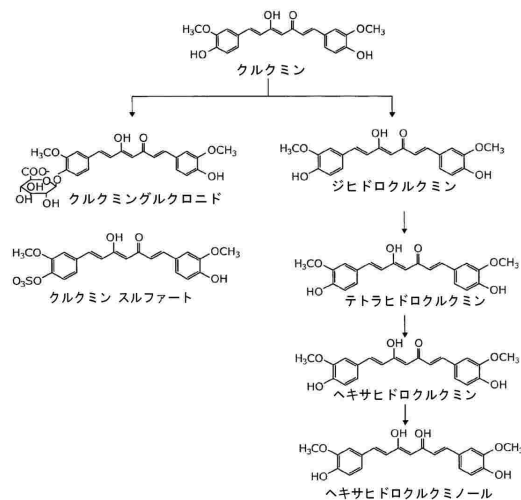


图 2

【圖 3】

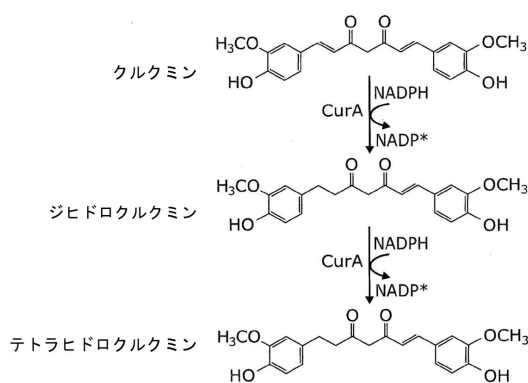
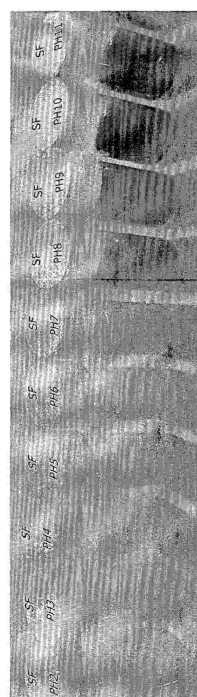


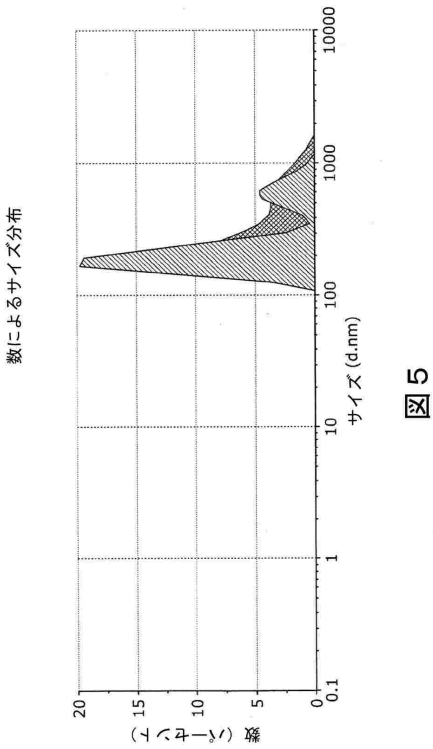
图 3

【圖 4】

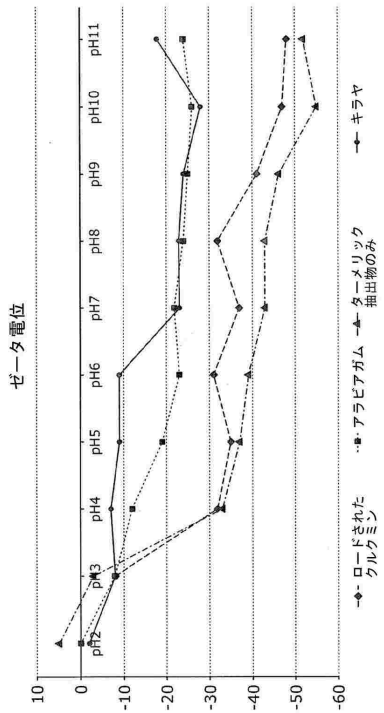


4.

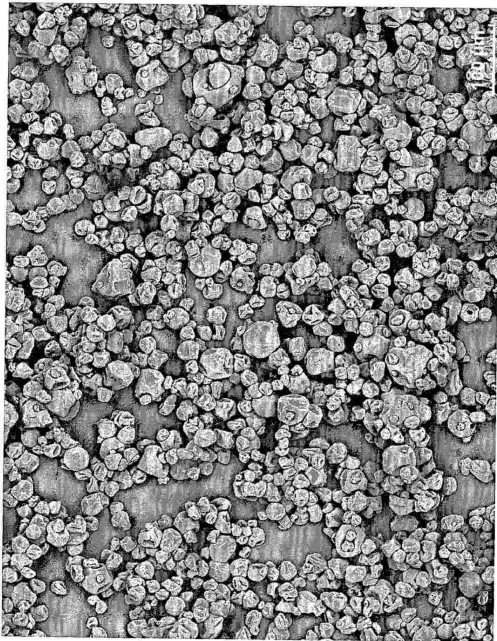
【図 5】



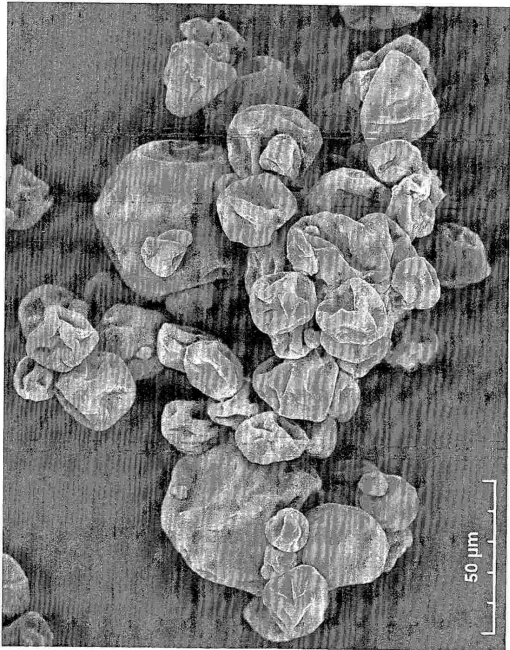
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

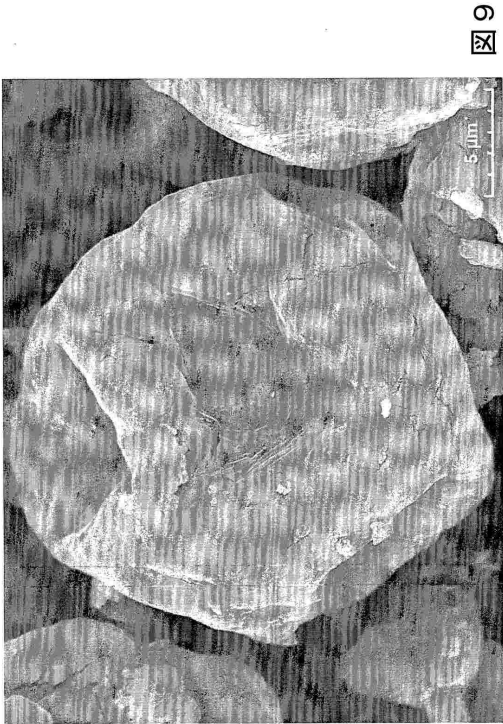
20

30

40

50

【図 9】



【図 1 0】

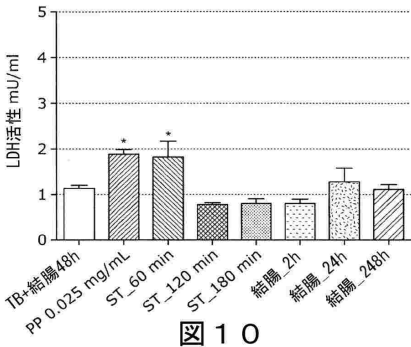


図 1 0

10

20

【図 1 1】

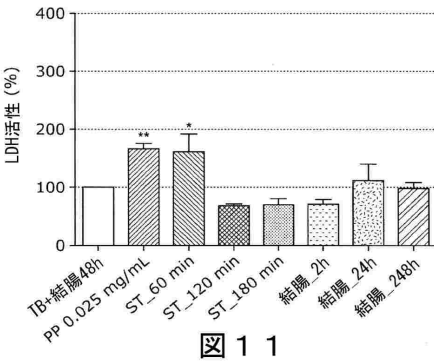


図 1 1

【図 1 2】

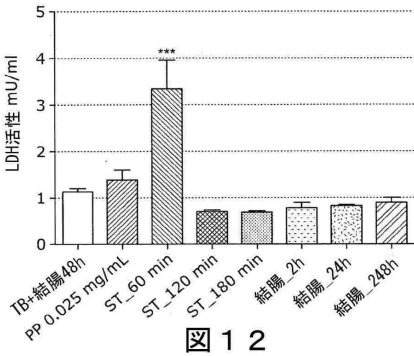


図 1 2

30

40

50

【図 1 3】

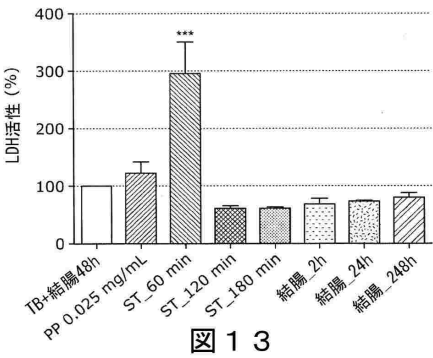


図 1 3

【図 1 4】

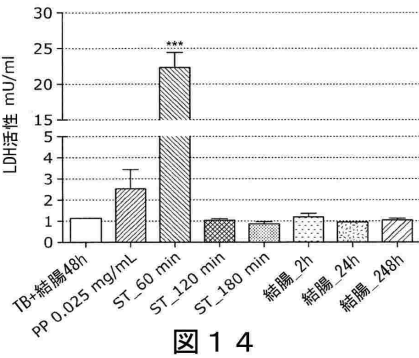


図 1 4

10

【図 1 5】

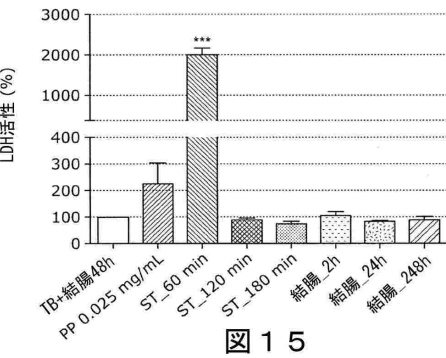


図 1 5

【図 1 6】

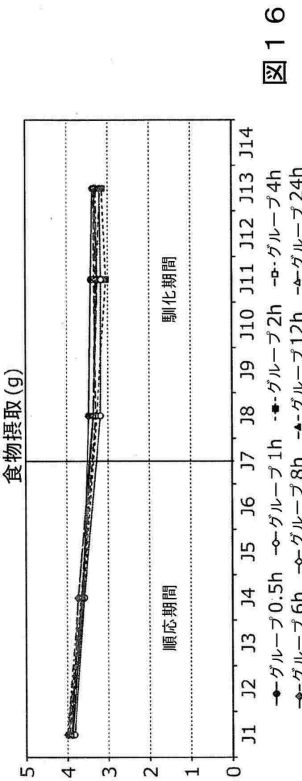


図 1 6

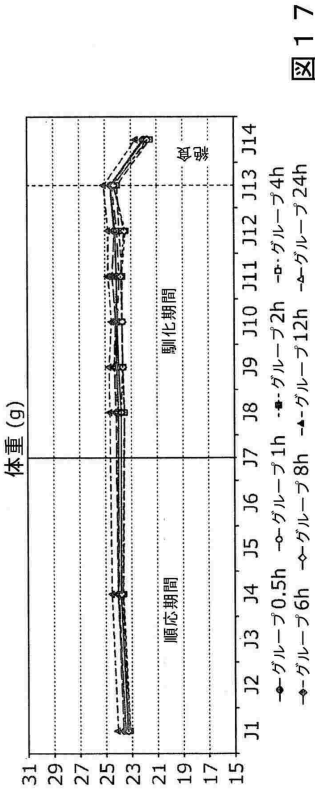
20

30

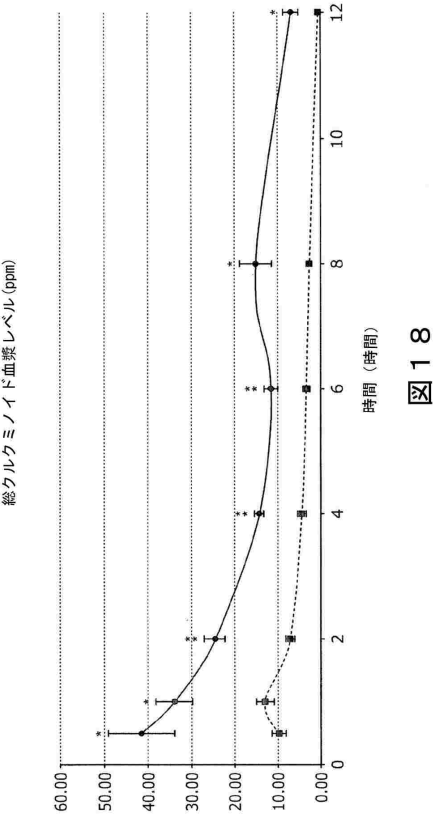
40

50

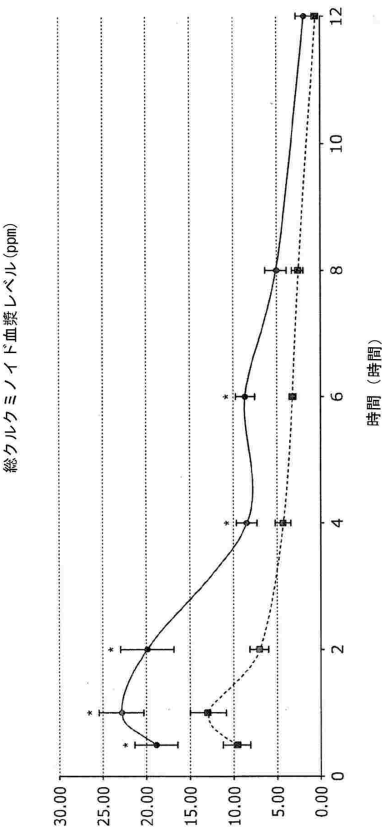
【図 17】



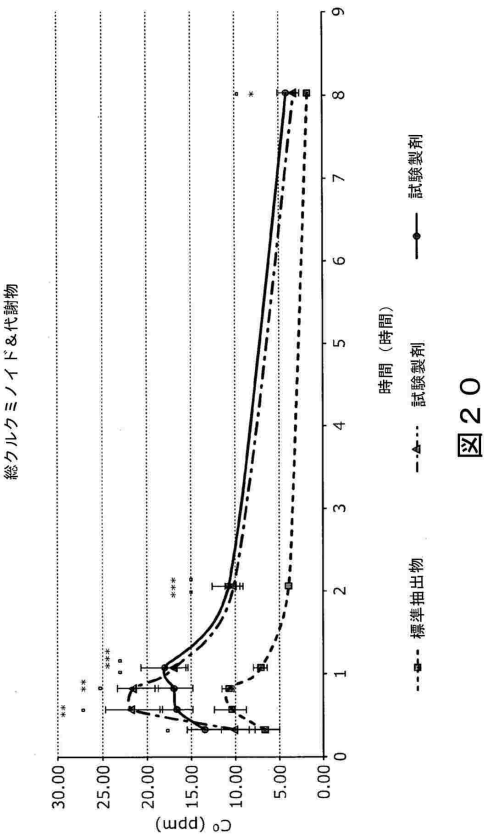
【図 18】



【図 19】



【図 20】



【図 2 1】

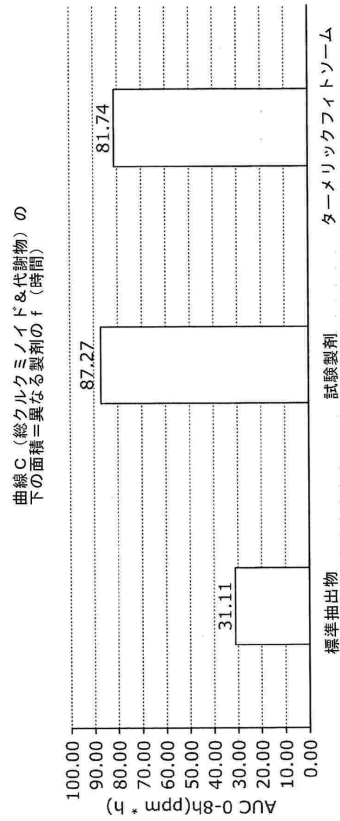


図 2 1

【図 2 2】

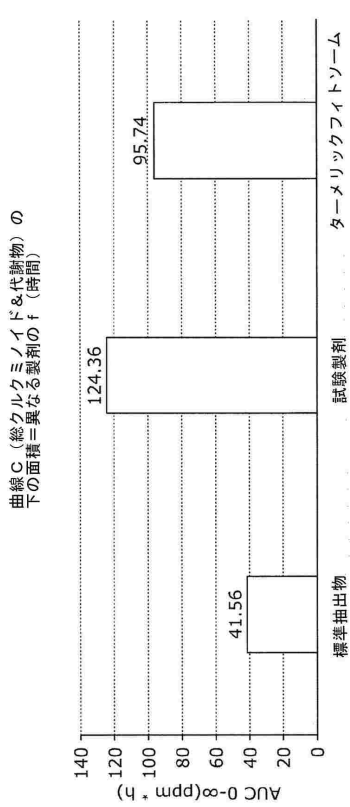


図 2 2

【図 2 3】

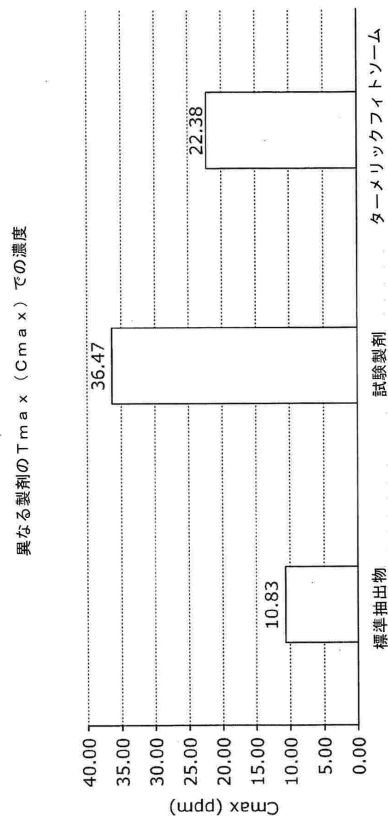


図 2 3

【図 2 4】

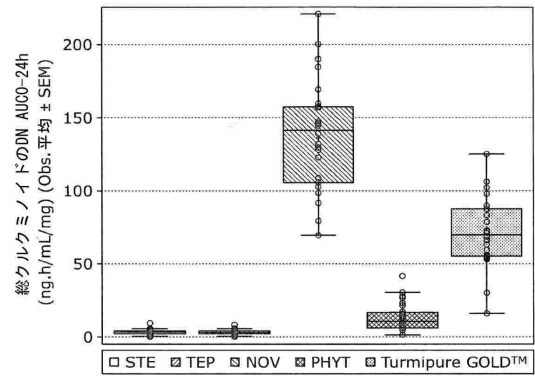


図 2 4

10

20

30

40

50

【図 2 5】

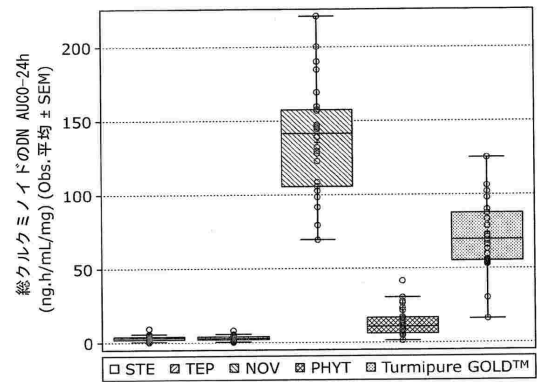


図 2 5

【図 2 6】

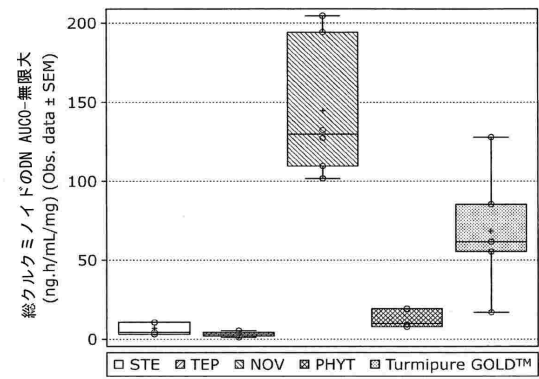


図 2 6

10

【図 2 7】

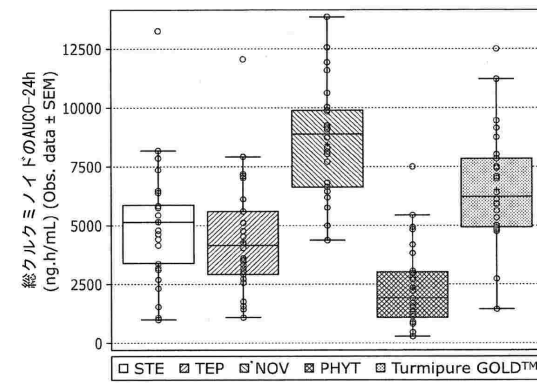


図 2 7

【図 2 8】

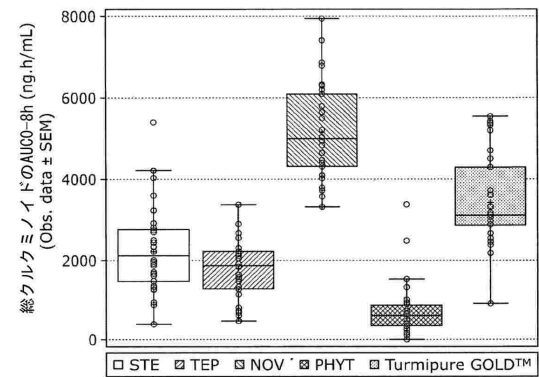


図 2 8

20

30

40

50

【図 29】

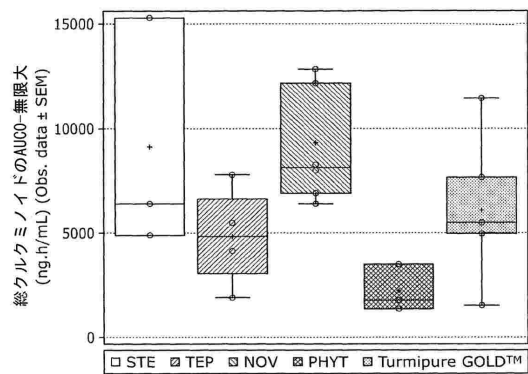


図 29

【図 30】

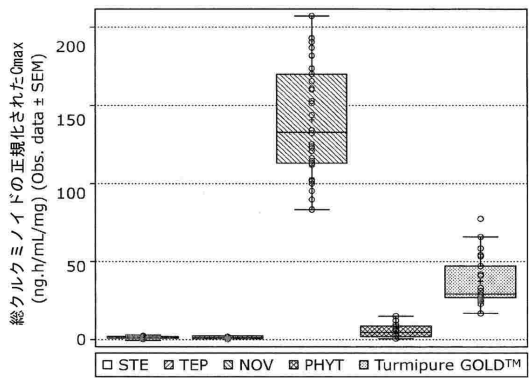


図 30

【図 31】

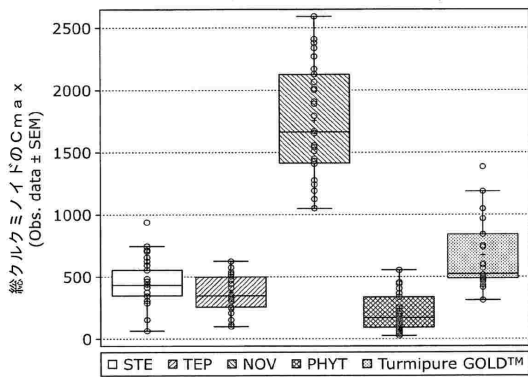


図 31

【図 32】

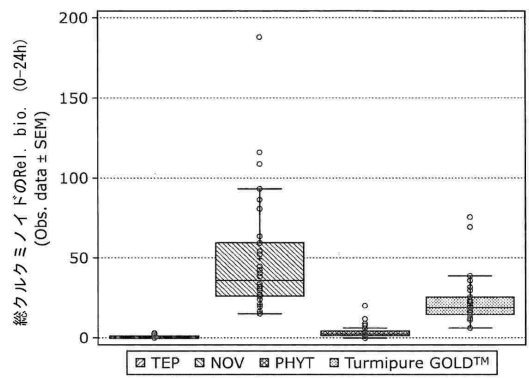


図 32

10

20

30

40

50

【図 3 3】

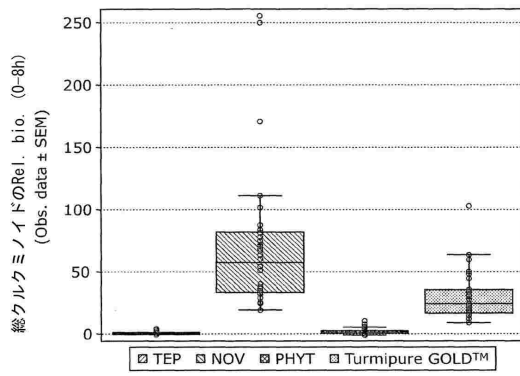


図 3 3

【図 3 4】

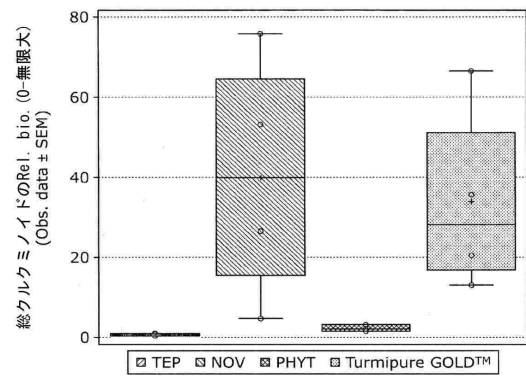


図 3 4

【図 3 5】

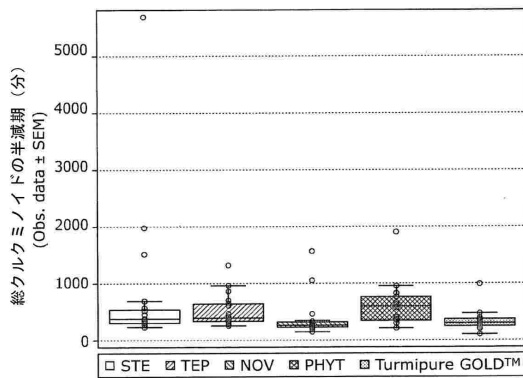


図 3 5

【図 3 6】

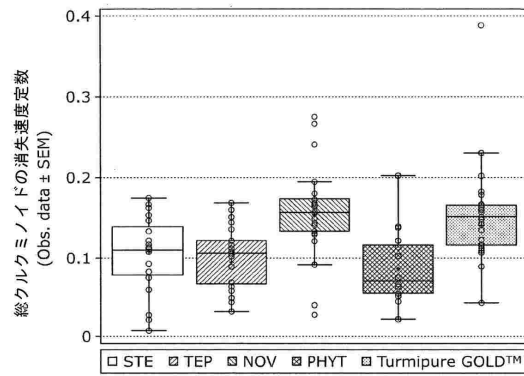


図 3 6

10

20

30

40

50

【図 3 7】

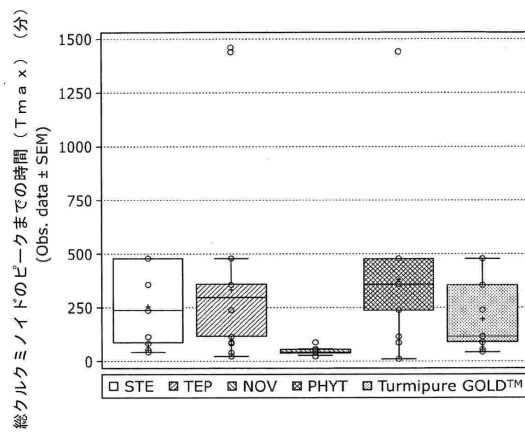


図 3 7

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/46	(2006.01)	A 6 1 K	47/46
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/08
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 2 3 K	10/30	(2016.01)	A 2 3 K	10/30

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(72)発明者 ファルサオ, レイラ デニーズ

フランス国 8 4 0 0 0 アヴィニョン、アンパッス アンリ ムレ、ビス 2

(72)発明者 テノン, マシュー

フランス国 8 4 5 7 0 マルモール デュ コンタ、シュマン ド サイレー 5 2

(72)発明者 ヴィナル, マリリーネ

フランス国 8 4 5 1 0 コーモン シュール デュランス、ロティスマン レス プラターネー 9

(72)発明者 ビルティク, シモナ

フランス国 8 4 3 0 0 カバイヨン、グランリュ 3 8

審査官 厚田 一拓

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 0 4 3 1 0 (J P, A)

特開 2 0 0 9 - 2 0 1 3 7 1 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 5 6 4 4 4 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 8 3 6 7 7 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 2 / 1 0 5 5 4 6 (W O, A 1)

欧州特許出願公開第 0 2 7 2 1 9 3 3 (E P, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 8 1 9 2 7 (U S, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 1 5 1 4 4 0 (U S, A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 3 2 2 7 5 0 (U S, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 2 3 L 2 / 0 0 - 3 5 / 0 0

A 6 1 K 6 / 0 0 - 1 3 5 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

A 2 3 K 1 0 / 0 0 - 5 0 / 9 0