



**M** I R T O S E L E C T<sup>®</sup>

ミルトセレクト<sup>®</sup>

オリジナルのビルベリーエキス

 **indena**<sup>®</sup>  
SCIENCE IS OUR NATURE



# 1. インデナ： 天然品質をさらに超えて

現代では健康と栄養の密接な関係を裏付ける  
多くのエビデンスが示されています。

平均寿命が伸び続け、それに伴いその  
質への関心が高まっています。  
この現象は、消費者や食品業界にとっ  
て重要な要素になっています。

食品に何が含まれているかについて消費者の意識がますます高まるなか、消費者は安全で有効な成分を求め、栄養補助食品についても、新成分のベネフィットや安全性を裏付けるエビデンスが示されているかどうか、購買決定に大きく影響する場合があります。その一方で、食品業界には、消費者の要望に応え、認定を受けた安全な成分を使用した、安全かつ有効な製品を発売することが求められます。

太古から天然物は、世界中で病気の治療や健康のために様々な形で利用されてきました。<sup>1</sup> 植物には有効成分が豊富に含まれており、植物エキスは、健康食品やサプリメントなど、さまざまな市場で利用されています。全体的な品質の確保はもちろん、それに関する安全性や有効性プロファイルを保証する臨床的な裏付けも必要です。

<sup>1</sup> Bombardelli E., Bombardelli V., Twenty years experience in the botanical health food market, Fitoterapia 76, 495-507, 2006.

欧米諸国では、漢方薬のような天然エキスの使用はアロパシー（現在の薬物による対症療法）によってとってかわられましたが、今でも既存の医薬品の 25% を植物由来の成分が占めています。

往々にして生物学的・臨床的な証拠文献が不十分なことの他に、多くのエキスの有効成分は未だ特定されておらず、化学的な特性付けが不十分で、不変性や安定性に乏しいのです。そのため成分がまるで違うエキスでも、治療特性が変わらないとアピールされている製品が多いのです。こうした事情から、安全性・有効性に関する再現性を示す生物学的データを収集するには、有効成分に経時的な変化がないこと、そして想定外の毒性や副作用の発現がなく、安定していることが必要と考えられます。有効成分を同定し、安定性および恒常性に影響する未知の物質をコントロールすることによって、エキスを標準化して調製しなければその答えは見つかりません。標準化は骨の折れる作業で、まず GAP (Good Agricultural Practice: 適正農業規範) に沿って野生植物を栽培または収穫してバイオマス (原料植物) を得て、次に化学的に分離して有効成分の標準物質の特性付けを行い、分析方法をバリデーションして確立し、最後に GMP (Good Manufacturing Practice: 適性製造基準) が最終成分の製造に適用されます。

市場の要望に応えるだけでなく、それをさらに超えることを目標とし、インデナでは最先端の臨床試験から始め、質の高い独特のプロファイルを示す多くの成分を開発してきました。

ミルトセレクト® はまさにこの最適な例です。





## 2. ビルベリーの希少性

赤色の果物には、健康に良い抗酸化物質のなかでも特にアントシアニン類が豊富に含まれているものが多く、さまざまな症状の予防に効果的な補助成分として機能すると考えられています。

アントシアニン類は、赤ワインや多くの穀物、一部の葉物野菜や根菜(ナス、キャベツ、豆類、玉ねぎ、はつか大根)といったさまざまな食品に含まれますが、最も多く含むのはビルベリーのような色の濃い果実です。<sup>2</sup>

さらに米国農務省の科学者そして栄養士であるブライアー博士らは、<sup>3</sup>*Vaccinium myrtillus* L. (ビルベリー)が他のベリー類と比べて最も多くのアントシアニン類を含んでいると報告しています。

*Vaccinium myrtillus* L. は小粒の食用ベリーで、中央ヨーロッパと北欧全体の丘陵に生育する針金状の枝を持つ低灌木です。<sup>4-8</sup> バクシニウム属の450種<sup>9</sup>のうち、*Vaccinium myrtillus* L. が伝統的に医療用に使用されてきたことを示す記録は中世まで遡り、その果実は当時さまざまな症状の治療に推奨されていました。*Vaccinium myrtillus* L. は、16世紀以降のハーブに関するあらゆる重要な論文で、体系的に研究されてきました。

<sup>2</sup> Nutrient U.S. Department of Agriculture, A.R.S., USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.0 2011.

<sup>3</sup> Prior R.L. et al., Antioxidant Capacity As Influenced by Total Phenolic and Anthocyanin Content, Maturity, and Variety of Vaccinium Species, J. Agric. Food Chem. 46, 2686 (1998).

<sup>4</sup> Tutin T.G., Diapensiaceae to Myoporaceae, Flora Europaea Vol. 3, Cambridge University Press, Cambridge, 1972, pp 12-13.

<sup>5</sup> Hutchinson J., British Wild Flowers Vol. 1, David and Charles, Newton Abbot, 1972, p 226.

<sup>6</sup> Benigni R., Piante Medicinali - Chimica, farmacologia e terapia, Vol. II, Inverni della Beffa, Milano, 1962, pp 951-958.

<sup>7</sup> Hegi G., Illustrierte Flora von Mittel Europa, Band 5/3 Teil, C. Hanser Verlag, Munchen, 1927 (Reprint 1966), pp 1667-1681.

<sup>8</sup> Upton R. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium - Bilberry Fruit 2001.

多くの他のベリー類と異なり、*Vaccinium myrtillus* L. の栽培は非常に難しいものです。ビルベリーは、他のベリー類のように固まった房ではなく、枝に一粒ずつか、稀に二粒ずつしか実がならず、一本の木から収穫できる実の数は非常に少ないのです。ビルベリーは他の多くのベリー類と比べて、柔らかくて果汁が多いため、傷みやすく輸送が難しいということもあります。ビルベリーの栽培はほとんど不可能なため、公に立ち入りが可能な場所に生育する野生の木から収穫するしかありません。実の組織が損傷した場合は、アントシアニン類の脱グリコシド化反応が起こってしまい、化学的安定性に悪影響を及ぼすため、収穫後はすぐに冷凍処理をしなければなりません。

<sup>9</sup> Mabberly D.J., *The Plant-Book II Ed.*, Cambridge University Press, 1997.

これまでに *Vaccinium myrtillus* L. から、化学物質のさまざまな分類に属する各種化合物が単離されていますが、なかでもアントシアニン類(別名アントシアノシド類)に関する文書は科学論文に多く残されています。

1970年代初めには、インデナにより世界で初めて標準化ビルベリーエキスが開発されました。インデナは、血管の健康への有用性に関する大規模な臨床的研究を実施し、査読付きの学術雑誌で発表された比較試験または二重盲検試験を30件以上含む、これまで合計60件を超える実証的研究を行っています。<sup>10</sup>

<sup>10</sup> Morazzoni P., *Vaccinium myrtillus* L., *Fitoterapia* 1996, 67, 3-29.

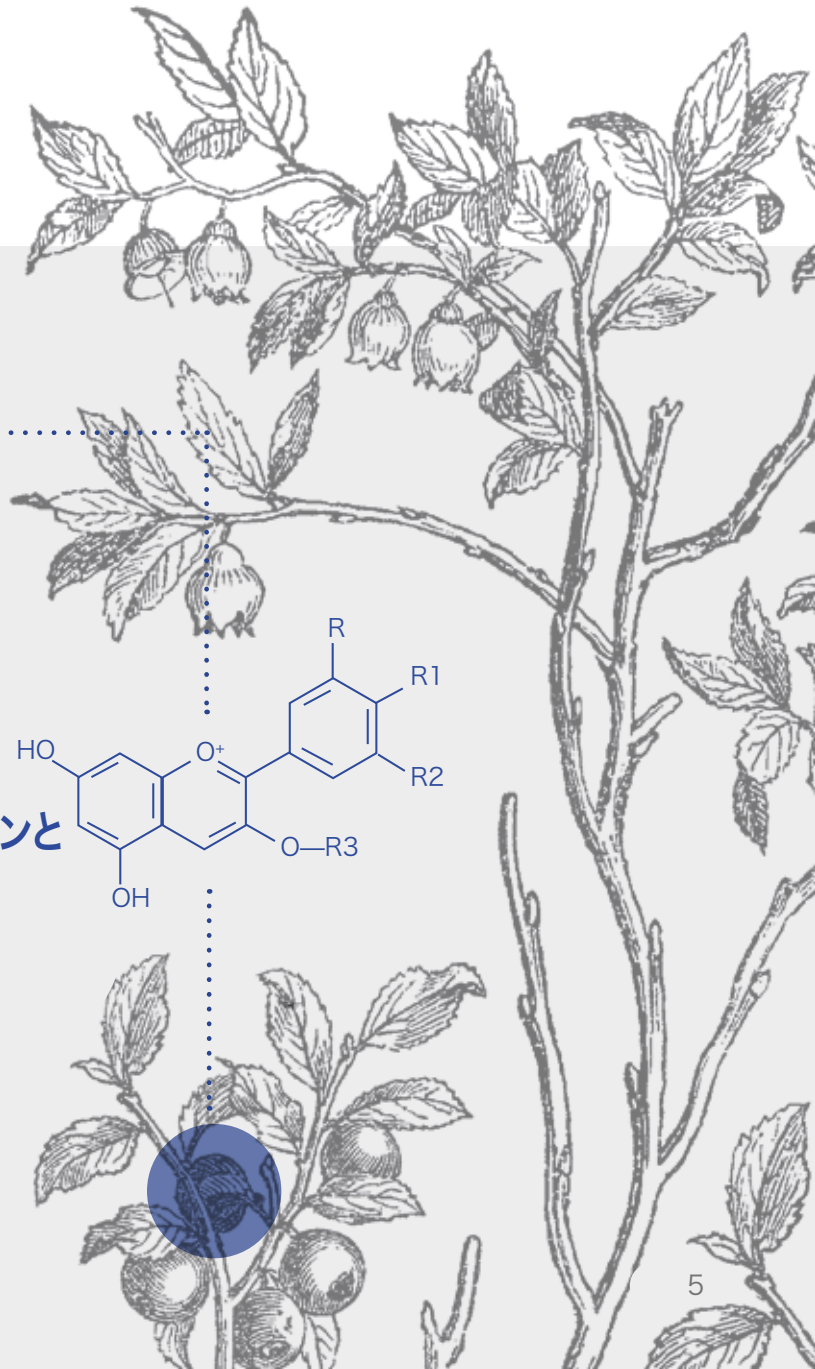
ビルベリーは、**アントシアニン類** が最も豊富に含まれる食品の一つ

約 **0.3-0.5%** アントシアニン含量  
生果実の重量ベース

ビルベリーに含まれる  
アントシアニン は下記の組み合わせ

●●●●● **5種類のアントシアニンと**  
○○○ **3種類の糖**

他の由来のアントシアニンは  
いずれも付加的であり、1~3種の  
主成分を特徴としています。



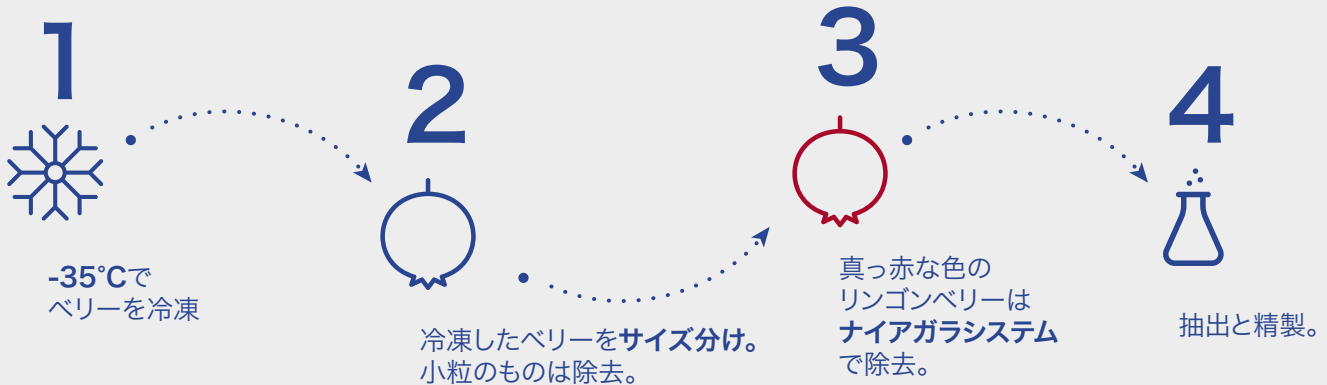
# 3.

## ビルベリーがミルトセレクト® になるまで

最初に、収穫したばかりの *Vaccinium myrtillus* L. (ビルベリー) の実を  $-35^{\circ}\text{C}$  の空調トンネルで冷凍します。冷凍されたビルベリーの実は機械処理を経て大きさを分けられ(小粒のベリーは取り除かれます)、計量して(石を取り除くため)、不要な葉はすべて廃棄します。

真っ赤な色をしたリンゴンベリー(コケモモ: *Vaccinium vitis-idaea*) が混入していることがありますので、「ナイアガラ」と呼ばれるシステムで除去します。搬送ベルトにより実がベルト上部のある個所まで運ばれると、そこから落下する仕組みになっています。基準範囲外の色の実が落ちると識別センサーが漏れなく探知し、除去します。洗浄済みの実は手作業によるチェックも受けてから、梱包されるか、大型のボックスに一時的に保管されます。

### ビルベリーがミルトセレクト® になるまでのプロセス



抽出・精製工程では、生のビルベリーエキスが、精製された乾燥エキス「ミルトセレクト®」になります。



## ミルトセレクト®

ミルトセレクト® は、アントシアニン類の含有率を36%以上に規格化した標準化ビルベリーエキスです。ミルトセレクト® には、エキスの「指紋」のような、非常に特異的なHPLCプロファイルが一貫して表れるという特性があります。ミルトセレクト® は、実が完熟する7月から9月の時期に収穫された新鮮な果実だけを使った、本物のビルベリーエキス (*Vaccinium myrtillus* L.) です。



本物のビルベリーは、HPLC分析により非常に特異的な「指紋」が確認されます。<sup>11-12</sup>



本物のビルベリーのアントシアニン類含有率は**36%以上**であり、さらにエキスの有効性に不可欠なアントシアニン類以外のさまざまな有効成分も含まれます。<sup>11-12</sup>

インデナは世界で初めて、ビルベリーのアントシアニン類およびアントシアニン類の同定に特化した、確実な分析方法を開発いたしました。

HPLCに基づく分析方法では、標準化ビルベリーエキスのアントシアニン類含有率を36%としています。(UV法ではアントシアニン類25%に相当) インデナが開発したこのHPLC分析法は、欧米諸国の薬局方で一般的な参照基準となっています。<sup>13-17</sup>

### インデナのエキスは、市販のビルベリー成分として世界で最も詳しく研究されている製品です。

ミルトセレクト® が過去に研究対象として使われた主な領域は、血管の健康および眼科(網膜の健康)領域ですが、動物モデルおよびパイロット臨床試験では、記憶力の向上や、消化器および心臓血管の健康、メタボリックシンドローム、肥満などにかかわる、アントシアニン類のさまざまな臨床プロファイルが示されています。

特に目の健康については、一貫した臨床的な有効性が示されています。これはインデナがビルベリー果実原料を慎重に収穫して保管し、工業的に一定の品質を生産するためのロット管理を徹底した結果です。またこれらの臨床研究では、最大摂取量や最適な摂取量を見出すことにも関係しています。

ミルトセレクト® は濃い赤紫色の粉末で、さまざまな剤形のサプリメントに使用可能です。推奨用量は1日当たり160~320mgです。

<sup>11</sup> Gizzi C. et al., Bilberry extracts are not created equal: the role of non anthocyanin fraction. Discovering the "dark side of the force" in a preliminary study, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016 Jun; 20(11):2418-24.

<sup>12</sup> Motohashi N., Occurrences, Structure, Biosynthesis and Health Benefits based on their evidences of medicinal phytochemicals in vegetables and fruits - Volume 5 - 2016.

<sup>13</sup> Cassinese C., New liquid chromatography method with ultraviolet detection for analysis of anthocyanins and anthocyanidins in *Vaccinium myrtillus* fruit dry extracts and commercial preparations., J. AOAC Int. 2007, 90 (4), 911-919.

<sup>14</sup> Baj E. et al, Qualitative and quantitative evaluation of *Vaccinium myrtillus* anthocyanins by HRGC and HPLC., J. Chromatogr. 1983, 279, 365-372.

<sup>15</sup> European Pharmacopoeia 6th Ed. Suppl. 6.2 Fresh bilberry Fruit Dry Extract Refined and Standardised, 3745-3747.

<sup>16</sup> FU Mirtillo Nero Estratto Secco Purificato e Titolato XI Ed. Suppl. 1, 2005, 1469-1472

<sup>17</sup> USP 31-NF 26 - Second Supplement Powdered Bilberry Extract (Identification and Assay).



## 4. 主な対象領域

これまで研究されたミルトセレクト®の主な対象領域は、**血管の健康および眼科**（網膜レベルの目の保護）領域ですが、疫学的研究や動物モデル、パイロット臨床試験では、記憶力の向上や、消化器および心臓血管の健康にかかわる、アントシアニン類のさまざまな臨床プロファイルが示されています。特に予備試験では、ミルトセレクト®の使用により、メタボリックシンドロームや糖代謝のコントロール機能がもたらされる可能性があることが示されています。この結果により、目の健康のための使用に関する研究がさらに進み、今後も適用領域が拡大する可能性があることが示唆されています。<sup>18-22</sup>

ミルトセレクト®は血管循環に対する有効性が高いことから、眼への酸素や血液の供給がスムーズになり、涙液分泌機能が回復します。さらにフリーラジカルを消去する特性を持ち、ドライアイによる不快感にかかわる主なリスク因子の一つである酸化ストレスを緩和します。

**ミルトセレクト®は、既知の副作用がなく、臨床的・薬理的に特性が証明された唯一のビルベリーエキスです。**

<sup>18</sup> Krikorian R. et al., Blueberry supplementation improves memory in older adults., J Agric Food Chem. 2010 Apr 14;58(7):3996-4000.

<sup>19</sup> Karlsen A., Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. J. Nutr. 2007, 137, 1951-1954.

<sup>20</sup> Mink, P. J. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. Am. J. Clin. Nutr. 2007, 85, 895-909.

<sup>21</sup> Campbell, F. M., et al., Decrease in plasma protein markers of oxidative stress and inflammation in overweight/obese type 2 diabetics after supplementation with bilberry extract., In: Obesity facts 2012, 5 (s1) p198.

<sup>22</sup> Hoggard N. et al., A single supplement of a standardised bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract (36 % wet weight anthocyanins) modifies glycaemic response in individuals with type 2 diabetes controlled by diet and lifestyle. Journal of Nutritional Science, 2013, vol. 2, e22, page 1 of 9.



様々な研究によりミルトセレクト®の以下の機能が示されています：



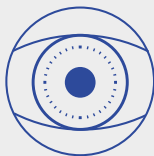
正常な**血糖値**を維持します。<sup>21-22</sup>



網膜の健康に関わる**コントラスト感度**を向上させます。<sup>23</sup>



児童への**フリーラジカル**へのダメージを軽減させます。<sup>24</sup>



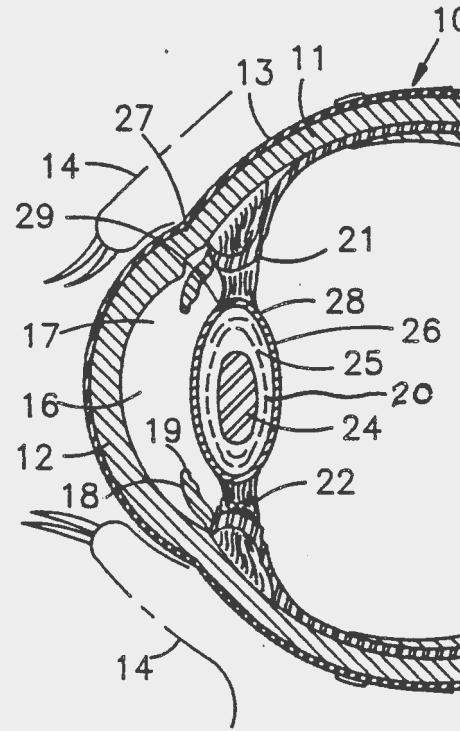
**網膜**に障害のある目の健康を維持します。<sup>25</sup>



**ドライアイ**の涙液分泌を促します。<sup>26</sup>



査読付きの学術雑誌で発表された30件以上の比較試験または二重盲検試験を含む、合計**60件以上**の**実証的研究**により、インデナのビルベリーエキスの**血管の健康**への有効性が検証されています。<sup>24</sup>



目の健康のなかでも、特にドライアイの症状に対するミルトセレクト®の補助的な役割を示すポジティブなデータが、最近新たに発表されました。無作為化二重盲検プラセボ比較臨床試験<sup>26</sup>が新たに実施され、ミルトセレクト®の有効性および安全性プロファイルに関する証拠が改めて示されました。これによると、十分な涙液レベルが保たれ、瞳表面の健康が維持されることが、不快感や視力障害の軽減に有用な可能性があることが報告されました。

**現時点で、ミルトセレクト® はドライアイの症状に関する臨床データによって裏付けられている唯一のビルベリーエキス(Vaccinium myrtillus L.) です。**

<sup>23</sup> Kim E.S., Clinical Evaluation of Patients with Nonproliferative Diabetic Retinopathy Following Medication of Anthocyanoside: Multicenter Study, J. Korean Ophthalmology Soc., 2008;49(10):1629-1633.

<sup>24</sup> Kajimoto S. et al., Therapeutic Effect of Blueberry Extract in School Children with Pseudomyopia at the Age of Cramming for Exam to Restore Their Vision, J. New Rem. Clin., 2000, Vol.49 N.1, 72-79.

<sup>25</sup> Mazzolani F. et al., Minerva Oftalmol 2017 June;59(2)\_38-41.

<sup>26</sup> Riva A. et al, The effect of a natural, standardized bilberry extract (Mirtoselect®) in dry eye: a randomized, double blinded, placebo controlled trial, European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2017;21: 2518-2525.



# 5. ビルベリーエキス と歩んだ約半世紀

インデナは、1970年代初めからビルベリーエキスに携わってきました。長年に渡り、当社では小粒の青い希少なベリーのすばらしい特性に対する関心が常に高く、現在ミルトセレクト<sup>®</sup>はビルベリーの特長を標準化エキスとして、市販のビルベリーエキスの中で最も多くの研究の対象になった製品であるだけでなく、市場リーダーかつベンチマーク製品でもあります。

インデナは、当社以外にはほとんどの企業も保証することのできないレベルの高品質を、市場からお客様へ、そして最終的に消費者の皆さまへお届けしております。ミルトセレクト<sup>®</sup>は、インデナが植物由来の有効成分を先駆けて開発してきたことを示す最適な例の一つであり、イノベーションを起こし品質を維持する当社の専門技術の証ともなっています。

## ミルトセレクト®開発の歴史におけるマイルストーン

1970年

インデナが標準化ビルベリーエキスの研究に着手し、ミルトシアン®「ビルベリー25%乾燥エキス」と名付けました。

1976年

インデナが医薬品として登録し、瞬間にOTCビルベリー製品の世界的なベストセラー商品になりました。

1980年

インデナの製品がミルトセレクト®のブランド名で健康補助食品市場に投入され、ビルベリーエキスの市場のベンチマーク製品として用いられました。

2004年

セッターラ(イタリア)でミルトセレクト®専用の新しい最先端の製造施設が稼働を開始しました。1日当たり最大26トンのビルベリー果実が加工でき、施設での乾燥エキスとしての年間製造能力は45トンを超えます。

2003年

ヨーロッパ植物療法科学協力機構(ESCOP: ヨーロッパのハーブ医薬品の水準を統一管理する機関)がインデナ社のビルベリーエキスをモノグラフ(ハーブ医薬品の薬局方: Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products)に収載しました。

2005年

インデナが分析方法を変更し、イタリアで最初に登録された製品の出荷に初めて使用しました。<sup>14</sup> このビルベリー用の新しくバリデーションされたHPLC分析法により、植物原料とエキスに含まれるアントシアニン類を全て定量し、

2006年

ミルトセレクト®のと品質と一貫性を高めるため、インデナは新たな製品ロゴを出願しました。ご使用いただく有効成分の品質について消費者の皆さまに安心してもらうため、インデナのお客様にもこのロゴをお使い頂いております。

2008年

偽物のビルベリーエキスを反対する当社の取り組みを、正式に受け入れる動きが世界中で広まりました。インデナは、ヨーロッパ、イタリア、米国のハーブ医薬品薬局方に収載されている入手可能なビルベリーエキスの収集と分析に積極的に貢献し続けています。<sup>28-30</sup>

2007年

インデナは最終製品にも適用可能なビルベリーエキスの独自の分析方法<sup>13</sup>を業界のために発表しました。インデナは同年、偽物のビルベリーエキスの市場の存在や最終製品の不正表示を告発しました。<sup>27</sup> またミルトセレクト®の新しいウェブサイトを立ち上げました

2017年

1970年代初めから現在までに、インデナ社の標準化ビルベリーエキスについて、査読付きの学術雑誌に約60報の論文が発表されています。そのうち30件以上は、査読付きの学術雑誌に、比較試験または二重盲検試験の論文として発表されています。ミルトセレクト®は実際の品質、安全性、有効性が保証されているビルベリーエキスとして、これからも市場をリードしていきます。

<sup>27</sup> C. Artaria, R. Pace, G. Maramaldi, G. Appendino, "DIFFERENT BRANDS OF BILBERRY EXTRACT - A comparison of selected components", NUTRAfoods 2007 6(4) 13-18.

<sup>28</sup> European Pharmacopoeia 6th Edition - Supplement 6.2 - «Fresh bilberry Fruit Dry Extract Refined and Standardised».

<sup>29</sup> FU XI Ed, 1st Suppl. 2005, «Mirtillo Nero Estratto Secco Purificato e Titolato».

<sup>30</sup> USP 31-NF 26 - Second Supplement, «Powdered Bilberry Extract» (Identification and Assay).



## インデナジャパン株式会社

東京都千代田区大手町1-8-1  
KDDI大手町ビル21F 〒100-0004  
TEL: 03-3243-9924 FAX: 03-3243-9925  
<http://jp.indena.com>