

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012年11月22日(22.11.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/157290 A1

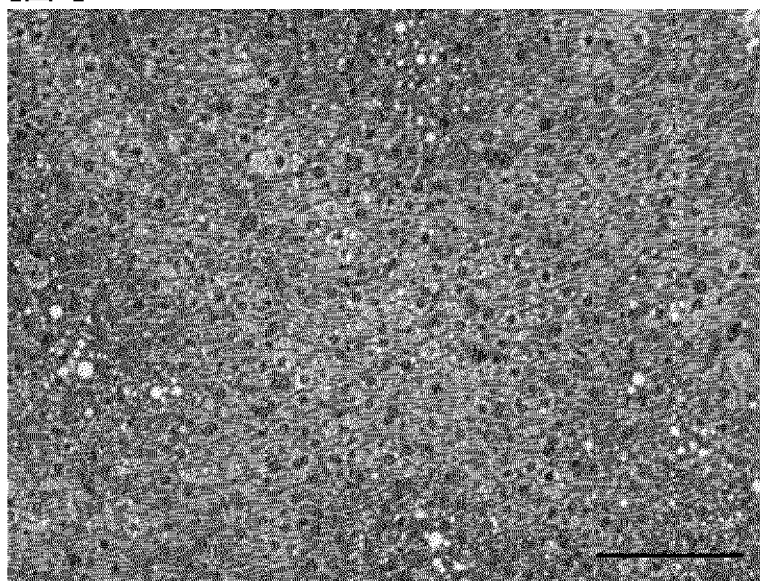
- (51) 国際特許分類:
A61K 31/122 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 36/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/003291
- (22) 国際出願日: 2012年5月18日(18.05.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-112277 2011年5月19日(19.05.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 富士化学工業株式会社(FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒9300397 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 Toyama (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 太田 嗣人(OTA, Tsuguhito) [JP/JP]; 〒9201192 石川県金沢市角間町又7番地金沢大学内 Ishikawa (JP). 金子周一(KANEKO, Shuichi) [JP/JP]; 〒9201192 石川県金沢市角間町又7番地金沢大学内 Ishikawa (JP). 高橋 二郎(TAKAHASHI, Jiro) [JP/JP]; 〒9300397
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PROPHYLACTIC/AMELIORATING AGENT FOR NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

(54) 発明の名称: 非アルコール性脂肪性肝炎の予防改善剤

[図4]



(57) Abstract: [Problem] The present invention provides a medicinal agent for treating/preventing non-alcoholic steatohepatitis, which can be ingested easily, is derived from a natural material, has no adverse side effect, and is safe. [Solution] For preventing/ameliorating non-alcoholic steatohepatitis or hepatic fibrosis, astaxanthin or an ester thereof is administered.

(57) 要約: 【課題】本発明は、簡便に摂取が可能かつ、天然由来で副作用が無く安全な非アルコール性脂肪性肝炎を治療・予防する医薬品を提供する。【解決手段】非アルコール性脂肪性肝炎、または肝臓の線維化を予防改善剤するために、アスタキサンチンまたはエステルを投与する。



WO 2012/157290 A1

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：非アルコール性脂肪性肝炎の予防改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、非アルコール性脂肪性肝炎及び肝臓線維化を予防改善する方法及び、それらのための医薬組成物の製造のためのアスタキサンチンの使用に関する。

背景技術

[0002] 近年、日本国では食生活の欧米化にともなう脂肪の摂取量が増加、社会変化にともなう運動量の低下やストレスの増加により、体内での脂肪の蓄積が問題となっている。蓄積された脂肪は、各組織に蓄積され様々な生活習慣病の原因となっている。主に2つの原因からなり、1つは内臓器官の脂肪細胞に蓄えられことである。肥大化した脂肪細胞は分泌するサイトカイン量が増加し糖尿病や動脈硬化の原因の一つとなっている。また脂肪細胞の脂肪保持量を超えるとその内臓器官が炎症を生じ、例えば肝臓の場合は脂肪性肝疾患などを生じる。

[0003] これらの脂肪性肝疾患の中で、最近、飲酒歴がないにもかかわらず脂肪性肝疾患を発症する例が数多く見出され、問題になっている。これらの疾患には、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）及び非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）がある。このうちNASHは、肝臓の線維化を伴い、肝硬変及び肝細胞癌に移行する例があることから、極めて重要である。NASHの原因は正確には判明しておらず、明確に有効性が確認された治療薬は未だ存在しない。このようにNASHは脂肪性肝疾患の中でも特殊であり、通常の脂肪性肝疾患に有効な医薬では改善しないことから、NASHの予防改善剤の開発が望まれている。最近になって、ピオグリタゾン及びビタミンEがNASHに対して有効である旨の報告がある（非特許文献1）。

[0004] 一方、アスタキサンチンは、エビ、カニ等の甲殻類、サケ、タイ等の魚類、緑藻ヘマトコッカス等の藻類、赤色酵母ファフィア等の酵母類等、天然、

特に海洋産物に広く分布しており、赤色色素として用いられ、ビタミンEの約1000倍、 β -カロテンの約40倍の抗酸化作用を有し、また抗炎症効果があることが知られている（特許文献1）。近年、サプリメントとしてアスタキサンチンの使用が増加しつつある。また、アスタキサンチンのその他の効用としてストレスに起因する肝機能低下や肝臓中の過酸化脂質の減少効果（特許文献2）、アスタキサンチンの血中酸化脂質抑制による肝障害、肝硬変、肝炎などの治療・予防などが報告されている（特許文献3）。しかし、アスタキサンチンのNASHに対する作用は全く知られていない。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：特開平2-49091号公報
特許文献2：特開平9-124470号公報
特許文献3：特開2006-008719号公報

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：N. Engl. J. Med. 2010；362：1675-1685

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明の課題は、副作用がなく、容易に摂取可能な非アルコール性脂肪性肝炎及び肝臓線維化を治療・予防するための医薬品を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0008] そこで本発明者らは、上記の目的を達成するため鋭意検討した結果、アスタキサンチンを摂取することによって、優れた非アルコール性脂肪性肝炎及び肝臓の線維化の改善、予防効果が得られることを見出し、本発明を完成した。
- [0009] すなわち、本発明は、アスタキサンチン又はそのエステルを有効成分とする非アルコール性脂肪性肝炎の予防改善剤を提供するものである。

また、本発明は、アスタキサンチン又はそのエステルを有効成分とする肝臓の線維化の予防改善剤を提供するものである。

発明の効果

[0010] アスタキサンチンを有効成分として医薬品の形で投与・摂取することによって、非アルコール性脂肪性肝炎及び肝臓の線維化を予防改善することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]NC群マウスのスライスした肝臓をH&E染色した光学顕微鏡200倍倍率の写真である。

[図2]NC+AX20群マウスのスライスした肝臓をH&E染色した光学顕微鏡200倍倍率の写真である。

[図3]CL群マウスのスライスした肝臓をH&E染色した光学顕微鏡200倍倍率の写真である。

[図4]CL+AX20群マウスのスライスした肝臓をH&E染色した光学顕微鏡200倍倍率の写真である。

[図5]ET群マウスのスライスした肝臓をH&E染色した光学顕微鏡200倍倍率の写真である。

[図6]ET+AX20群マウスのスライスした肝臓をH&E染色した光学顕微鏡200倍倍率の写真である。

[図7]NC群マウスのスライスした肝臓の光学顕微鏡200倍倍率の写真である。

[図8]NC+AX20群マウスのスライスした肝臓の光学顕微鏡200倍倍率の写真である。

[図9]CL群マウスのスライスした肝臓の光学顕微鏡200倍倍率の写真である。矢印の箇所が線維化している箇所を示す。

[図10]CL+AX20群マウスのスライスした肝臓の光学顕微鏡200倍倍率の写真である。矢印の箇所が線維化している箇所を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の非アルコール性脂肪性肝炎（N A S）及び肝臓の線維化の予防改善剤の有効成分は、アスタキサンチン又はそのエステルである。

すなわち、本発明においては、アスタキサンチンの遊離体、モノエステル体、ジエステル体の少なくとも一種を用いることができる。ジエステル体は2つの水酸基がエステル結合により保護されているため化学的及び物理的に遊離体やモノエステル体よりも安定性が高く、酸化分解されにくい。しかし、腸内で酵素により、又は生体中に取り込まれると生体内酵素により速やかにアスタキサンチンに加水分解され、効果を示すものと考えられている。消化管からの吸収性や水への分散が優れていることからアスタキサンチンフリー体よりもエステル体のほうが好ましい。

[0013] アスタキサンチンのモノエステルとしては、低級又は高級飽和脂肪酸、あるいは低級又は高級不飽和脂肪酸によりエステル化されたエステル類をあげることができる。前記低級又は高級飽和脂肪酸、あるいは低級又は高級不飽和脂肪酸の具体例としては、酢酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、パルミトオレイン酸、ヘプタデカン酸、エライジン酸、リシノール酸、ペトロセリン酸、バクセン酸、エレオステアリン酸、プニシン酸、リカン酸、パリナリン酸、ガドール酸、5-エイコセン酸、5-ドコセン酸、セトール酸、エルシン酸、5, 13-ドコサジエン酸、セラコール酸、デセン酸、ステリング酸、ドデセン酸、オレイン酸、ステアリン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸などをあげることができる。また、アスタキサンチンのジエステルとしては前記脂肪酸からなる群から選択される同一又は異種の脂肪酸によりエステル化されたジエステル類をあげることができる。

[0014] さらに、アスタキサンチンのモノエステルとしては、グリシン、アラニンなどのアミノ酸；酢酸、クエン酸などの一価又は多価カルボン酸；リン酸、硫酸などの無機酸；グリセロ糖脂肪酸、スフィンゴ糖脂肪酸などの糖脂肪酸；グリセロ脂肪酸などの脂肪酸；グリセロリン酸などによりエステル化されたモノエステル類をあげることができる。なお、考えられ得る場合は前記モ

ノエステル類の塩も含む。脂肪酸の誘導体としては、上記脂肪酸のリン脂質型、アルコール型、エーテル型、ショ糖エステル型、ポリグリセリンエステル型が挙げられる。

[0015] アスタキサンチンのジエステルとしては、前記低級飽和脂肪酸、高級飽和脂肪酸、低級不飽和脂肪酸、高級不飽和脂肪酸、アミノ酸、一価又は多価カルボン酸、無機酸、糖脂肪酸、脂肪酸及びグリセロリン酸からなる群から選択される同一又は異種の酸によりエステル化されたジエステル類をあげることができる。なお、考えられ得る場合は前記ジエステル類の塩も含む。グリセロリン酸のジエステルとしては、グリセロリン酸の飽和脂肪酸エステル類、又は高級不飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸又は飽和脂肪酸から選択される脂肪酸類を含有するグリセロリン酸エステル類などをあげることができる。

[0016] アスタキサンチンとは、天然物由来のもの又は合成により得られるものを意味する。天然物由来のものとしては、例えば、緑藻ヘマトコッカスなどの微細藻類、赤色酵母ファフィアなどの酵母類、エビ、オキアミ、カニなどの甲殻類の甲殻、イカ、タコなどの頭足類の内臓、種々の魚介類の皮やヒレ、ナツザキフクジュソウなどのAdonis属植物の花弁、Paracoccus sp. N81106、Brevundimonas sp. SD212、Erythrobacter sp. PC6などの α -プロテオバクテリア類、Gordonia sp. KANMONKAZ-1129などの放線菌、Schizochytrium sp. KH105などのラビリンチュラ類（特にヤブレッツボカビ科）やアスタキサンチン産生遺伝子組み換え生物体などから得られるものをあげることができる。天然からの抽出物及び化学合成品は市販されており、入手は容易である。

[0017] アスタキサンチンは、3、3'-ジヒドロキシ- β 、 β -カロテン-4、4'-ジオンであり、立体異性体を有する。具体的には、(3R、3'R)-アスタキサンチン、(3R、3'S)-アスタキサンチン及び(3S、3'S)-アスタキサンチンの3種の立体異性体が知られているが、本発明にはそのいずれも用いることができる。

[0018] 本発明において、アスタキサンチンの脂肪酸エステルは、天然物由来のもの又は合成により得られるもののいずれも用いることができるが、体内での

吸収からアスタキサンチンエステルが各種の油脂に溶解した天然物由来が好ましい。天然物由来には、例えば、オキアミ抽出物、ファフィア酵母抽出物、ヘマトコッカス藻抽出物があるが、特に好ましいのはアスタキサンチンの安定性の良さとアスタキサンチンのエステルの種類によりヘマトコッカス藻抽出物である。これらの抽出物は、脂肪酸のクリセリドによく分散するため、アスタキサンチンの吸収性を高め、本発明の非アルコール性脂肪性肝炎の予防改善効果を促進するため脂肪酸のクリセリドに添加するのが好ましい。特に、中鎖脂肪酸のトリグリセリドが好ましい。

[0019] アスタキサンチンの脂肪酸エステルは突然変異原性が観察されず、安全性が高い化合物であることが知られて、食品添加物として広く用いられている（高橋二郎ほか：ヘマトコッカス藻アスタキサンチンの毒性試験— Ames 試験、マウス単回投与毒性試験、マウス90日反復経口投与性毒性試験—、臨床医薬、20：867—881、2004）。

[0020] ヘマトコッカス藻は、ボルボックス目クラミドモナス科に属する緑藻類であり、通常は緑藻であるためクロロフィル含量が高く緑色であり、2本の鞭毛によって水中を遊泳しているが、栄養源欠乏や温度変化等の飢餓条件では休眠胞子を形成し、アスタキサンチン含量が高くなり赤い球形となる。本発明においては、いずれの状態でのヘマトコッカス藻も用いることができるが、アスタキサンチンを多く含有した休眠胞子となったヘマトコッカス藻を用いるのが好ましい。また、ヘマトコッカス属に属する緑藻類では、例えば、ヘマトコッカス・プルビイアリス (*Haematococcus pluvialis*) が好ましい。

[0021] ヘマトコッカス緑藻類の培養方法としては、異種微生物の混入・繁殖がなく、その他の夾雑物の混入が少ない密閉型の培養方法が好ましく、例えば、一部解放型のドーム形状、円錐形状又は円筒形状の培養装置と装置内で移動自在のガス吐出装置を有する培養基を用いて培養する方法（国際公開第99／50384号公報）や、密閉型の培養装置に光源を入れ内部から光を照射して培養する方法、平板状の培養槽やチューブ型の培養層を用いる方法が適

している。

- [0022] ヘマトコッカス藻からアスタキサンチン又はそのエステルを含有する抽出物を得る方法としては、ヘマトコッカス藻を乾燥粉碎した後アセトンやアルコールなどの有機溶媒で抽出する方法、ヘマトコッカス藻を有機溶媒に懸濁させて粉碎し同時に抽出する方法、二酸化炭素などを用いる超臨界抽出する方法などで行うことができる。
- [0023] 超臨界抽出法は、常法によって行うことができ、例えば、広瀬 (Ind Eng Chem Res、2006、45(10)、3652-3657、Extraction of Astaxanthin from Haematococcus pluvialis Using Supercritical CO₂ and Ethanol as Entrainer) らの方法で行うことができる。
- [0024] 前記培養物又は前記甲殻類から有機溶媒を用いて抽出及び精製する方法については種々の方法が知られている。例えば、アスタキサンチン及びそのエステルは油性物質であることから、アスタキサンチンを含有する天然物からアセトン、アルコール、酢酸エチル、ベンゼン、クロロホルムなどの油性有機溶媒でアスタキサンチン含有成分を抽出することができる。また、二酸化炭素、プロパン及び水などを用い超臨界抽出を行うこともできる。抽出後、常法に従って溶媒を除去してモノエステル型のアスタキサンチンとジエステル型のアスタキサンチンの混合濃縮物を得ることができる。得られた濃縮物は、所望により分離カラムやリパーゼ分解によりさらに精製することができる。
- [0025] 前記のドーム型培養装置や密閉型の培養装置で培養したヘマトコッカス藻を乾燥させ、粉碎後にアセトンで抽出又は、アセトン中で粉碎と抽出を同時に行ったのち、アセトンを除去してアスタキサンチン抽出する製法が、又は超臨界抽出を行い、精製したものは、空気に触れることがないことからアスタキサンチンの酸化がほとんどなく、夾雑物が少なく、すなわち本発明の効果を阻害する物質が少なく、アスタキサンチンとトリグリセリドを純度良く多く含むことができ好適である。
- [0026] アスタキサンチン又はそのエステルは、後記実施例に示すように、優れた

N A S H 及び肝臓線維化の予防改善効果を有する。アスタキサンチン又はそのエステルは、肝臓線維化の予防改善効果及び肝臓線維化予防改善効果は、肝細胞の線維化や炎症に関する遺伝子の発現を抑制しており、単なる抗酸化作用や脂質の酸化防止作用からは予測できないものである。

従って、アスタキサンチン又はそのエステルは、非アルコール性脂肪性肝炎及び肝臓の線維化を予防改善するための医薬品（以下、「本品発明の医薬品」という）、並びに本発明の医薬品を飲食物（以下、「本品発明の飲食物」）に配合することができる。なお、本発明の医薬品及び飲食物は、ヒト及び動物に対して投与できる。

[0027] 本発明の医薬品におけるアスタキサンチン又はそのエステルの含有量は、アスタキサンチン遊離体換算量で、成人では1日あたり体重1kg当たり、0.0001～1mg、好ましくは0.001～0.5mg、より好ましくは0.01～0.2mgである。1日でこれらの摂取量が可能であるように、複数回に分けて摂取可能なよう分割する形態とすることができる。投与量は、投与される患者の年齢、体重、症状の程度、投与形態によって異なる。本発明の医薬品におけるアスタキサンチン又はその塩は、1日の摂取量によって適宜配合することができ0.001～99重量%、好ましくは0.01～90重量%の量で含有させることができる。

[0028] 本発明の効果を補助するため、補助効果を有する物質を添加することができる。例えば、ビタミンA類；カロテノイド類（キサントフィル除く）；ビタミンB類；ビタミンC類；ビタミンD類、ビタミンE類；トコトリエノール類；グルタチオン及びこれらの誘導体並びにこれらの塩；リグナン、カテキン、アントシアニン、タンニン、ルチン、クロロゲン酸、エラグ酸、クルクミン、クマリンなどのポリフェノール類；リノール酸、 α -又は γ -リノレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、イワシ酸、ドコサヘキサエン酸及びその誘導体並びにそれらの塩；コラーゲン、エラスチン、フィブロネクチン、ケラチンから選ばれるタンパク質及びそれらの誘導体並びに加水分解物；アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システ

イン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリンなどのアミノ酸及びこれらの誘導体及びその塩類並びにペプチド；グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、サリチル酸などの α -ヒドロキシ酸及びそれらの誘導体並びにそれらの塩；血清除蛋白、脾臓、胎盤、鶏冠、ローヤルゼリー、酵母、乳酸菌、ビフィズス菌、靈芝、ニンジン、センブリ、ローズマリー、オウバク、ニンニク、ヒノキチオール、セファランチン、アロエ、サルビア、アルニカ、カミツレ、シラカバ、オトギリソウ、ユーカリ、ムクロジ、センブリクカ、ケイケツトウ、サンペンズ、ソウハクヒ、トウキ、イブキトラノオ、クララ、サンザシ、シラユリ、ホップ、ノイバラ、ヨクイニン、ドクダミ、海藻、納豆、レモングラス、ハイビスカスなどの天然物並びにそれらの抽出物；アデノシン三リン酸、アデノシン二リン酸、アデノシン一リン酸などのアデニル酸誘導体；鉄、バナジウム、モリブデン、マンガン、銅、カリウム、マグネシウム、カルシウム、亜鉛、セレン、ヨウ素などのミネラル類；マンニトール、キシリトール、グルコサミンなどの単糖類；ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、ケラタン硫酸、グリコーゲン、キチン、キトサンなどの多糖類；デオキシリボ核酸、リボ核酸などの核酸類；その他のグリチルリチン酸、グアニン、ムチン、ユビキノン、 α -リポ酸、オクタコサノール、アリシン、アリイン、ラズベリーケトン、カプサイチン、蜂蜜、ローヤルゼリー、カプサイチンなど、並びにそれらの混合物からなる群から1種又は2種以上選択することができる。これらの成分は、医薬品全量に対して一般には0.01~90重量%、好ましくは0.1~50重量%配合され、一種以上組み合わせて用いることができる。

[0029] 本発明のNASH及び肝臓線維化の予防改善剤は、医薬品や飲食物、化粧品、飼料に配合又はその形態をとることができる。本発明で、医薬品には、医薬品の他に医薬部外品なども含まれる。

[0030] 本発明の医薬品は、一般製剤の製造に用いられる種々の添加剤を適量含

んでいてもよい。このような添加剤として、例えば賦形剤、結合剤、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、pH調整剤、界面活性剤などが挙げられる。賦形剤としては、例えばトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギコデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類、乳糖、ショ糖、ブドウ糖などの糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトールなどの糖アルコール、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ハイドロタルサイト、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などの無機化合物などがあげられる。結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、寒天、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、結晶セルロース、F-MELT（商標、富士化学工業（株）製）などがあげられる。酸味剤としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などがあげられる。発泡剤としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられる。甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。香料としては、例えばレモン油、オレンジ油、メントールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。安定化剤としては、エデト酸ナトリウム、トコフェロール、シクロデキストリン等が挙げられる。pH調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。界面活性剤として、ポリソルベート80、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロ

ース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、アラビアガム、粉末トラガントなどがあげられる。アスタキサンチンやトコトリエノールの吸収や製剤化を良くするためには粉末状態にすることができる。

[0031] シロップ、ドリンク剤、懸濁液、点眼剤、注射剤などの液剤は、有効成分を必要に応じてpH調製剤、緩衝剤、溶解剤、懸濁剤等、張化剤、安定化剤、防腐剤などの存在下、常法により製剤化することができる。懸濁剤としては、例えば、ポリソルベート80、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、アラビアガム、粉末トラガントなどを挙げることができる。溶解剤としては、例えば、ポリソルベート80、水添ポリオキシエチレンヒマシ油、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウムなどを挙げることができる。防腐剤としては、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

[0032] 皮膚外用剤の形態には、特に限定されず、例えば、乳液、クリーム、化粧水、パック、分散液、洗浄料、メーキャップ化粧料、頭皮・毛髪用品等の化粧品や、軟膏剤、クリーム剤、外用液剤等の医薬品などとすることができる。上記成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、各種皮膚栄養成分、紫外線吸収剤、酸化防止剤、油性成分、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、色剤、水、防腐剤、香料等を必要に応じて適宜配合することができる。

[0033] 本発明の飲食物としては、サプリメント、保健機能食、特別用途食品、健康食品等の機能性食品、一般食品、飲料として用いることができ、摂取のしやすさや摂取量が決めやすいことから、サプリメント、保健機能食、特別用途食品等の機能性食品が好ましく、前述医薬品と同様の形態、錠剤、口腔内

速崩壊錠、カプセル、顆粒、細粒などの固形投与形態、シロップ及び懸濁液のような液体投与形態で摂取することができる。上記医薬品用製剤で用いる成分のうち、食品で使用可能なものを選択でき、その他に乳蛋白質、大豆蛋白質、卵アルブミン蛋白質など、又は、これらの分解物である卵白オリゴペプチド、大豆加水分解物、アミノ酸単体の混合物を併用することもできる。また、ドリンク形態で提供する場合は、栄養バランス、摂取時の風味を良くするためにアミノ酸、ビタミン類、ミネラル類などの栄養的添加物、甘味料、香辛料、香料及び色素などを配合してもよい。本発明の飲食物の形態は、これらに限定されるものではない。

[0034] 本発明において、機能性食品とは、国や公共団体が許可・指定している医薬品的な効能を有する食品であり、例えば、栄養機能食品や特定保健用食品などの保健機能食品、特別用途食品などである。なお、状況や時代により名称や規程が変化するが、本質的に同じであるものは本発明に含まれる。

[0035] 一般食品、すなわち飲食物の形態例としては、マーガリン、バター、バターソース、チーズ、生クリーム、ショートニング、ラード、アイスクリーム、ヨーグルト、乳製品、ソース肉製品、魚製品、漬け物、納豆、煮豆、炒り豆、豆腐、麻婆豆腐、ミックスマッツ、フライドポテト、ポテトチップス、スナック菓子、かきもち、ポップコーン、ふりかけ、チューインガム、チョコレート、プリン、ゼリー、グミキャンディー、キャンディー、ドロップ、キャラメル、パン、カステラ、ケーキ、ドーナツ、ビスケット、クッキー、クラッカー、焼き菓子、マカロニ、パスタ、ラーメン、蕎麦、うどん、サラダ油、インスタントスープ、ドレッシング、卵、マヨネーズ、みそなど、又は果汁飲料、清涼飲料、スポーツ飲料などの炭酸系飲料又は非炭酸系飲料など、茶、コーヒー、ココアなどの非アルコール又はリキュール、薬用酒などのアルコール飲料、栄養ドリンク、牛乳、豆乳などの一般食品への添加例を挙げることができる。

[0036] 本発明の飲食物は、アスタキサンチンを一般食品の原料と共に配合し、常法に従って加工製造することにより製造される。アスタキサンチンの配合量

は食品の形態などにより異なり特に限定されるものではないが、一般にはアスタキサンチンの使用量は当業者が飲食物の種類に応じて適宜選択でき、前述の量を配合することができる。

[0037] 本発明の飲食物は飼料としてヒト以外への動物へ投与しても同様効果を得ることができる。動物としては、例えば、マウス、ハムスター、マウス、ウサギ、犬、猫、豚、牛（特に黒毛和牛）、馬、羊、猿、鶏、鴨、ガチョウなどを挙げることができる。

[0038] 動物に投与する場合は、アスタキサンチン遊離体換算量で1日あたり、体重の1kgあたり1日あたり体重1kg当たり、0.0001~1mg、好ましくは0.001~0.5mg、より好ましくは0.01~0.2mgの摂取量が可能なように配合することができる。

[0039] 本発明の飲食物の飼料形態としては、固形製剤、固形、ペレット状、粒状、ビスケット状、練り状などの形態及びドライフード、セミドライフード（例えば、水分含有量10~50重量%程度の飼料）、又は缶詰などのウェットフード（例えば、水分含有量が50~80重量%程度の飼料）等に特に制限されない。従来の飼料製造の過程において適当な工程でアスタキサンチン又はそのエステルを1種又は2種以上を飼料の材料に添加混合、又はアスタキサンチン又はそのエステルを1種又は2種以上の水溶液を飼料にふりかけて製造することができる。本発明の飼料は、市販の飼料にアスタキサンチン又はそのエステルを1種又は2種以上を添加混合し、又は振りかけても作ることができる。また、人用の栄養補助食品と同様に、摂取が容易である錠剤、舌下錠、丸剤、散剤、粉剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤及び軟カプセルなどの固形製剤で製造することができる。

[0040] 配合可能な原料としては、飼料として使用し得るものなら特に制限はないが、飼料の原料としては、飼料の種類に応じて、慣用の成分、例えば、魚粉、魚肉、魚介類、フィッシュミール、畜肉、肉粉、肉骨粉、血粉、フェザーミール、蚕蛹油粕、脱脂粉乳、動物性油脂（牛油、豚油、骨油など）、鶏卵類、乳類などの動物性原料；ビール酵母、トルラ酵母などの微生物；トウモ

ロコシ、マイロ、小麦、大麦、ライ麦、エン麦、小麦粉、玄米、アワ、大豆、キナコ、キャッサバなどの穀類；アルファー化デンプン、デンプンなどのデンプン類；大豆油粕、脱皮大豆油粕、なたね油粕、ラッカセイ油粕、ヤシ油粕、ヒマワリ油粕、アマニ油粕、ゴマ油粕、サフラワー油粕、パーム核油粕、カポック油粕などの油粕類；米ヌカ、大麦ヌカ、ふすまなどのヌカ類；グルンフィード、グルテンミール、澱粉粕、精蜜、醤油粕、ビール粕、ビートパルプ、バガス、豆腐粕、麦芽根、ミカン皮、蜜柑ジュース粕などの製造粕類；アルファルファミール、チモシー乾草、藁などの繊維素；賦形剤、結合剤、崩壊剤、食塩、砂糖などの糖類、ビタミン類、アミノ酸類、ミネラル類などの成分を一種又は二種以上配合して使用することができる。

[0041] 固形製剤に配合可能な原料としては、前述の原料の他に、例えば、人の食品分野で一般的に用いられる担体と均一に混合して製造できる。具体的には、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ゴマ油、菜種油、オリーブ油、大豆油などの油類、ストロベリー・フレーバー、ペッパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。また、散剤、丸剤、カプセル、軟カプセル、錠剤の形態で、ラクトース、グリコース、シュクロース、乳糖、マニトール、コーンスターチ、二酸化ケイ素などの賦形剤、デンプン、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、カゼインなどの結合剤、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、サポニン、レシチンなどの乳化剤、グアーガム、アルギン酸、カラギーナン、寒天、ペクチン、アラビアガム、結晶セルロースなどの増粘剤、グリセリンなどの可塑剤を用いて製造できる。錠剤型としては錠剤及び軟カプセルは摂取が容易であるので好ましい。

実施例

[0042] 本発明をさらに詳細に説明するために以下に実施例をあげるが、本発明がこの実施例のみに限定されない。

[0043] [実施例1] 非アルコール性脂肪性肝炎の動物モデル試験

非アルコール性脂肪性肝炎の動物モデルとして雄のC57BL/6Jマウス（チャールズリバー社製、8週齢）を用いた。

温度25℃、湿度40%で照明を12時間の人工の明暗サイクルとした条件下で、標準的なマウス食と水道水の自由な摂取が可能なようにマウスを8週間飼育した。

通常食としてはCRF-1（チャールズリバー社製）を、非アルコール性脂肪肝炎誘導食としてはコレステロール含有ココアバター食（リサーチダイエット社製）を与えた。アルコール性脂肪性肝炎誘導食としては4%エタノールを与えた。アスタキサンチン（アスタキサンチンの脂肪酸エステル、ヘマトコッカス藻から抽出、中鎖脂肪酸グリセリドに溶解）は前述の餌に表1の量を含むように混合した餌を与えた。

試験開始後16週間後に、マウスを16時間絶食させたのち、血液、肝臓を採取し、後述の分析を行った。

試験中、マウスの体重は、NC群が425gから535gに、NC+AC群が425gから510gに、CL群が445gから605gに、CL+AX群が425gから575gに増加した。

[0044] [表1] 試験群

	略称	投与餌
試験群1	NC	通常食
試験群2	NC+AX10	通常食+アスタキサンチン10mg
試験群3	NC+AX20	通常食+アスタキサンチン20mg
試験群4	CL	コレステロール含有ココアバター食
試験群5	CL+AX10	コレステロール含有ココアバター食 +アスタキサンチン10mg
試験群6	CL+AX20	コレステロール含有ココアバター食 +アスタキサンチン20mg
試験群7	ET	エタノール
試験群8	ET+AX20	エタノール+アスタキサンチン20mg

[0045] (肝臓の分析)

屠殺後のマウスの肝臓を取り出し、肝臓重量、肝臓の中性脂肪量を測定した。肝臓の中性脂肪量は、TG-Eテスト（和光社製）を用いて溶解した。肝臓重量を表2に、肝臓中性脂肪量を表3に示す。

取り出した肝臓を10%ホルマリン溶液に漬けた後、パラフィン内で保存した。この肝臓を5mmの厚さに切り、H&E染色を行った。図1～4に写真を、その写真の炎症発生により染色された部位を画像解析した結果を表4に示す。また、染色なしの肝細胞写真を図5～8に示す。

[0046] [表2] 肝臓重量

	略称	アスタキサンチン 投与量[mg/kg]	肝臓重量[g]
試験群1	NC	0	1.0±0.046
試験群2	NC+AX10	10	1.1±0.013
試験群3	NC+AX20	20	1.0±0.043
試験群4	CL	0	1.5±0.038
試験群5	CL+AX10	10	1.4±0.041
試験群6	CL+AX20	20	1.4±0.029
試験群7	ET	0	1.6±0.044
試験群8	ET+AX20	20	1.6±0.061

[0047] [表3] 肝臓中性脂肪量

	略称	アスタキサンチン 投与量[mg/kg]	中性脂肪量 [mg/mg]
試験群1	NC	0	0.38±0.027
試験群2	NC+AX10	10	0.33±0.067
試験群3	NC+AX20	20	0.38±0.048
試験群4	CL	0	0.90±0.137
試験群5	CL+AX10	10	0.72±0.161
試験群6	CL+AX20	20	0.57±0.147
試験群7	ET	0	0.86±0.201
試験群8	ET+AX20	20	0.73±0.192

[0048] [表4] 染色による炎症発生量

	略称	アスタキサンチン 投与量[mg/kg]	炎症発生量 [%]
試験群1	NC	0	5.4±0.2
試験群2	NC+AX10	10	5.3±0.6
試験群3	NC+AX20	20	5.1±0.7
試験群4	CL	0	25.4±2.5
試験群5	CL+AX10	10	20.4±1.7
試験群6	CL+AX20	20	12.4±1.6
試験群7	ET	0	22.6±3.6
試験群8	ET+AX20	20	18.8±4.1

[0049] (肝臓の遺伝子発現測定)

肝臓30mgを磨りつぶし、リアルタイムPCR7900HT（アプライドバイオシステム社製）を用いて関連する遺伝子の発現を測定した。
結果を表5～8に示す。

[0050] [表5] 線維化に関する遺伝子の発現

	略称	FAS
試験群1	NC	1.00±0.19
試験群2	NC+AX20	0.92±0.05
試験群3	CL20	1.36±0.15
試験群4	CL+AX20	0.87±0.10

[0051] [表6] 脂肪肝に関する遺伝子の発現

	略称	IL6
試験群1	NC	1.00±0.07
試験群2	NC+AX20	0.70±0.07
試験群3	CL20	1.51±0.23
試験群4	CL+AX20	0.67±0.22

[0052] [表7] 炎症に関する遺伝子の発現

	略称	IL6
試験群1	NC	1.00±0.07
試験群2	NC+AX20	0.70±0.07
試験群3	CL20	1.51±0.23
試験群4	CL+AX20	0.67±0.22

[0053] [表8] 脂肪蓄積に関する遺伝子の発現

	略称	ACC
試験群1	NC	1.00±0.07
試験群2	NC+AX20	1.00±0.07
試験群3	CL20	1.69±0.08
試験群4	CL+AX20	1.69±0.12

[0054] これらの結果より、非アルコール性脂肪性肝炎のモデルである大量にコレステロールを摂取している場合、アスタキサンチンは容量依存的に肝脂肪の低下、脂肪性肝炎の低下が見られた。通常食のマウスではアスタキサンチン投与による肝脂肪の低下や脂肪性肝炎の低下は見られなかった。アルコール性脂肪性肝炎モデルのマウスではアスタキサンチン投与による肝脂肪の低下や脂肪性肝炎の低下はある程度の効果は確認できるものの、非アルコール性脂肪性肝炎のモデルよりもかなり小さいものであった。アスタキサンチンは非アルコール性脂肪性肝炎の改善に選択的な効果があると分かる。

アスタキサンチンは、コレステロール食の摂取時にのみに選択的に脂肪肝や脂肪性肝炎の改善効果があることがわかる。また通常では効果を有しないことから、副作用が無く、予防効果があることが分かる。

肝細胞の写真（図1～6）と線維化に関する遺伝子発現（図7～10）から、アスタキサンチンの投与によって、肝脂肪の減少と肝臓の線維化が抑制されていることが分かる。

[0055] 実施例2（ヒトによる非アルコール性脂肪性肝炎の試験）

飲酒行わず営業職についており日頃からストレスを受けメタボリックシンドロームに該当する男性1名に8週間に渡って、1日当たり6mgのアスタキサンチンを投与した。アスタキサンチンはアスタリールACT（富士化学工業社製）を用いた。投与前と投与後の血中の γ -GTP、GOT、GPTの値を表9に示す。

[0056] [表9] 血中のGOT、GPT

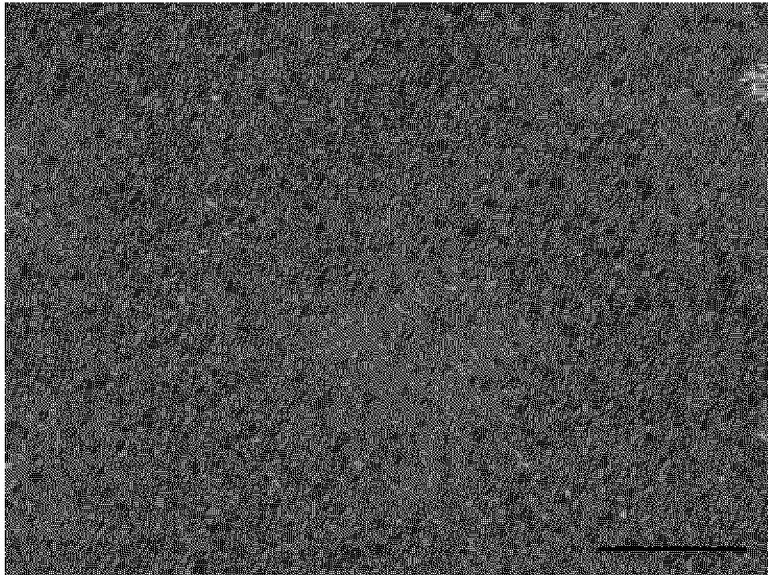
	GOT	GPT
投与前	79	106
投与後	24	23

[0057] GOT、GPTのそれぞれが優位に下がっていた。これらは脂肪肝の指標であり、アスタキサンチンが脂肪性肝炎を改善していることが分かる。

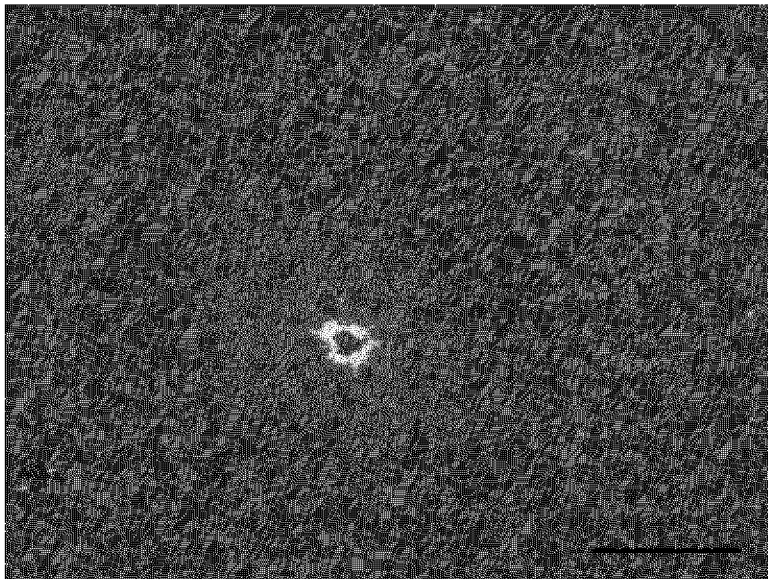
請求の範囲

- [請求項1] 非アルコール性脂肪性肝炎を予防・改善するために、アスタキサンチン又はそのエステルを投与する方法。
- [請求項2] 肝臓の線維を予防・改善するために、アスタキサンチン又はそのエステルを投与する方法。
- [請求項3] アスタキサンチン又はそのエステルの1日当たり体重1kgあたりの投与量がアスタキサンチン遊離体換算量で0.01～0.5mgである請求項1又は2記載の方法。
- [請求項4] アスタキサンチン又はそのエステルが、ヘマトコッカス藻抽出物である請求項1～3のいずれか1項記載の方法。
- [請求項5] アスタキサンチン又はそのエステルに脂肪酸のグリセリドを配合する請求項1～4のいずれか1項記載の方法。
- [請求項6] 非アルコール性脂肪性肝炎を予防・改善を目的とした医薬組成物を製造するためのアスタキサンチン又はそのエステルの使用。
- [請求項7] 肝臓の線維を予防・改善を目的とした医薬組成物を製造するためのアスタキサンチン又はそのエステルの使用。
- [請求項8] アスタキサンチン又はそのエステルの1日当たり体重1kgあたりの投与量がアスタキサンチン遊離体換算量で0.01～0.5mgである請求項6又は7記載の使用。
- [請求項9] アスタキサンチン又はそのエステルが、ヘマトコッカス藻抽出物である請求項5～8のいずれか1項記載の使用。
- [請求項10] アスタキサンチン又はそのエステルに脂肪酸のグリセリドを配合する請求項5～9のいずれか1項記載の使用。

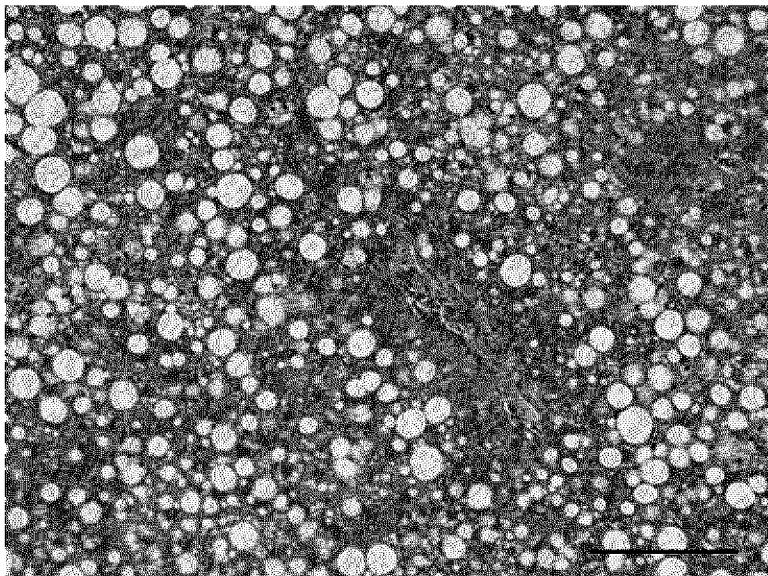
[図1]



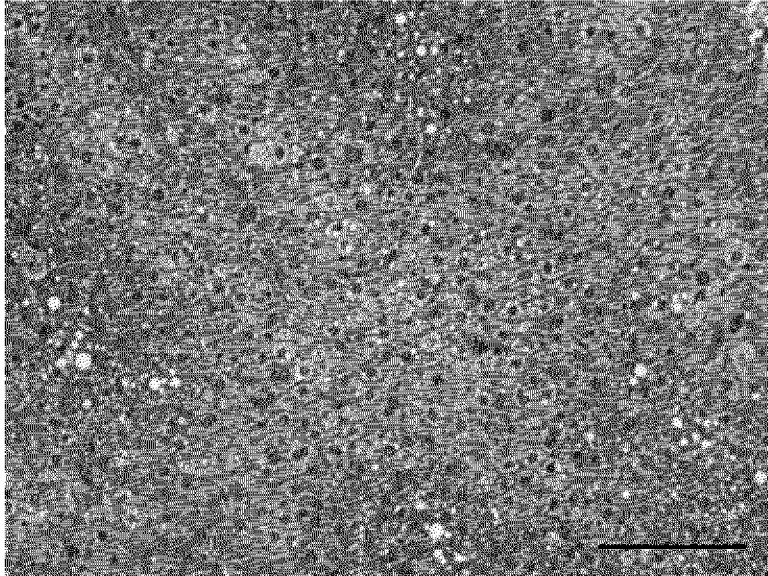
[図2]



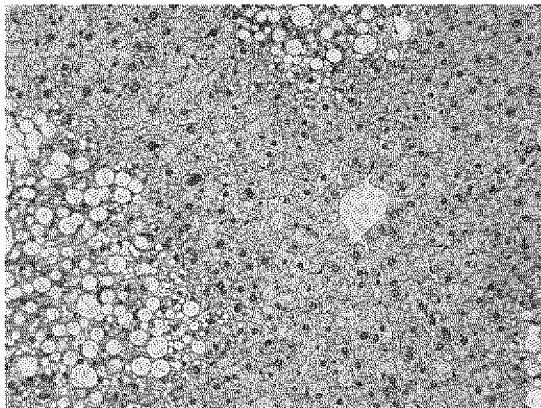
[図3]



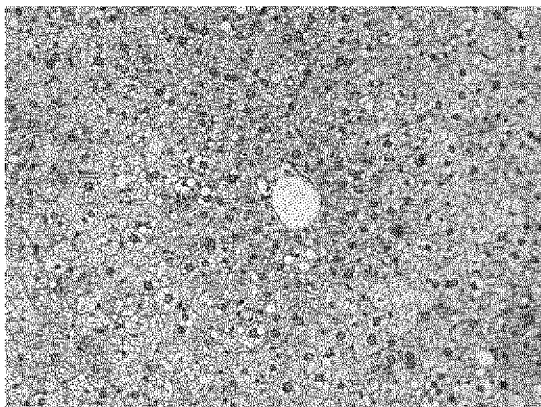
[図4]



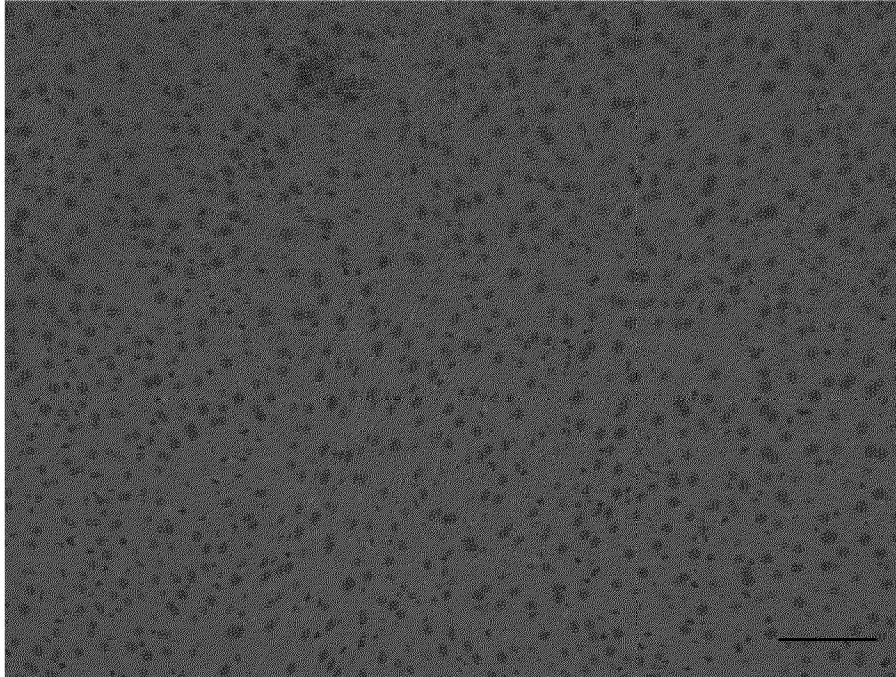
[図5]



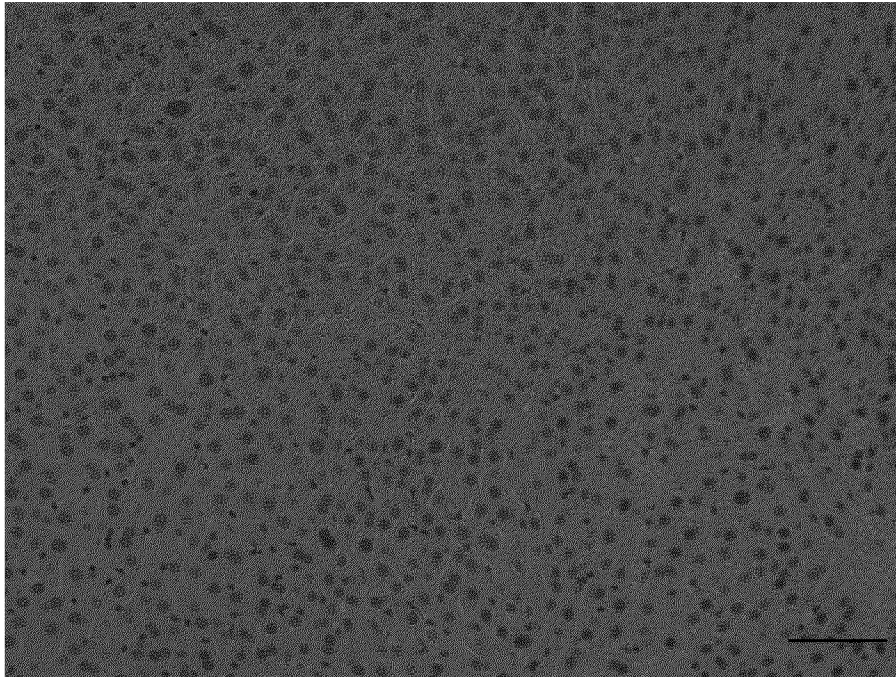
[図6]



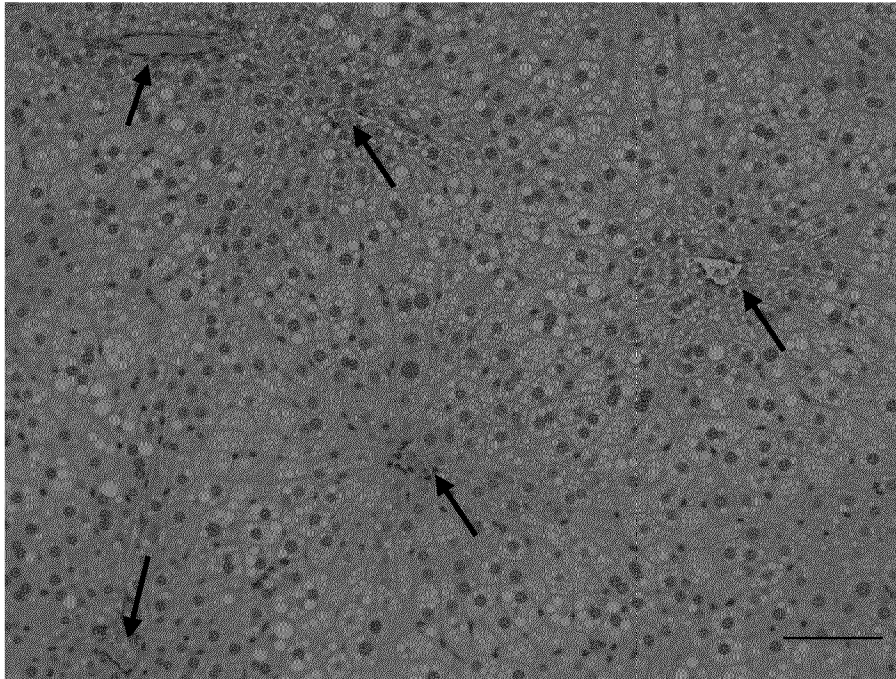
[図7]



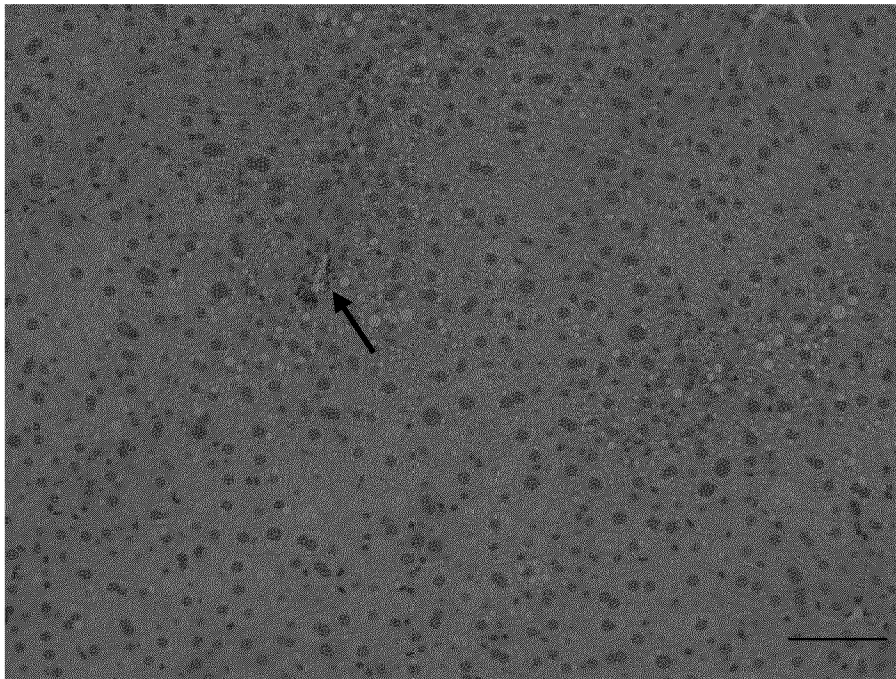
[図8]



[図9]



[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/003291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/122(2006.01)i, A61K36/02(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/122, A61K36/02, A61P1/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Tsuguhito OTA et al., "NASH no Joryu Byotai to shite no Shishitsu Kasanka o Kaishita Lipotoxicity no Igi -Astaxanthin ni yoru lipotoxic NASH Model no Shinten Yokushi Koka no Kento-", Acta Hepatologica Japonica, 25 April 2011 (25.04.2011), vol.52, Suppl.1, page A45 (WS1-4)	6-10
X	Tsuguhito OTA et al., "Kosanka Sozai Astaxanthin wa lipotoxic NASH Model no Shinten o Soshi suru", The Japanese Society of Nutrition and Food science Taikai Koen Yoshishu, 25 April 2011 (25.04.2011), vol.65th, page 251 (3N-05a)	6-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 July, 2012 (10.07.12)Date of mailing of the international search report
17 July, 2012 (17.07.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/003291

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-8719 A (Yamaha Motor Co., Ltd.), 12 January 2006 (12.01.2006), (Family: none)	6-10
A	JP 9-124470 A (Suntory Ltd.), 13 May 1997 (13.05.1997), & US 6265450 B1 & EP 770385 A1	6-10
A	JP 2009-120607 A (National University Corporation Kanazawa University), 04 June 2009 (04.06.2009), (Family: none)	6-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/003291

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 1-5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1 to 5 involve "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" and thus relate to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/122(2006.01)i, A61K36/02(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/122, A61K36/02, A61P1/16		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2012年 日本国実用新案登録公報 1996-2012年 日本国登録実用新案公報 1994-2012年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	太田嗣人, et al., NASH の上流病態としての脂質過酸化を介したリポトキシシティの意義ーアスタキサンチンによる lipotoxic NASH モデルの進展抑止効果の検討ー, 肝臓, 2011.04.25, Vol. 52, Suppl. 1, p. A45 (WS1-4)	6-10
X	太田嗣人, et al., 抗酸化素材アスタキサンチンは lipotoxic NASH モデルの進展を阻止する, 日本栄養・食糧学会大会講演要旨集, 2011.04.25, Vol. 65th, p. 251 (3N-05a)	6-10
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
10.07.2012	17.07.2012	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 小松 邦光 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	4U 4495

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-8719 A (ヤマハ発動機株式会社) 2006.01.12, (ファミリーなし)	6-10
A	JP 9-124470 A (サントリー株式会社) 1997.05.13, & US 6265450 B1 & EP 770385 A1	6-10
A	JP 2009-120607 A (国立大学法人金沢大学) 2009.06.04, (ファミリーなし)	6-10

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 1-5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項1-5は「人の身体の手術又は治療による処置方法」を包含するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。