

(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
2019年8月1日(01.08.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/146735 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/202 (2006.01) *A61K 31/198* (2006.01)
A23L 33/115 (2016.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A23L 33/175 (2016.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/002387
- (22) 国際出願日: 2019年1月25日(25.01.2019)
- (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 2018-011964 2018年1月26日(26.01.2018) JP
- (71) 出願人: 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 須賀 泰世 (SUGA, Yasuyo); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 笹原 育子 (SASAHARA, Ikuko); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 橋本 雅棋 (HASHIMOTO, Masaki); 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 味の素株式会社内 Tokyo (JP). 三根 智幸 (MINE, Tomoyuki); 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 味の素株式会社内 Tokyo (JP). ▲高▼田 理浩 (TAKADA, Michihiro); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 石井 真人 (ISHII, Makoto); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 神崎 道哉 (KANZAKI, Michiya); 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 味の素株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTING OR IMPROVING NOCICEPTIVE PAIN

(54) 発明の名称: 侵害受容性疼痛の予防又は改善用組成物

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a composition having a preventative or ameliorative effect on nociceptive pain. The present invention relates to a composition for preventing or improving nociceptive pain that contains amino acids including serine and lipids including n-3 fatty acids.

(57) 要約: 本発明の目的は、侵害受容性疼痛の予防又は改善効果を有する組成物を提供することにある。本発明は、セリンを含むアミノ酸及びn-3系脂肪酸を含む脂質を含有する、侵害受容性疼痛の予防又は改善用組成物に関する。



WO 2019/146735 A1

明 細 書

発明の名称： 侵害受容性疼痛の予防又は改善用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、セリン及びn-3系脂肪酸を有効成分として含有する、侵害受容性疼痛の予防又は改善用の組成物に関する。

背景技術

[0002] 痛みは、「神経障害性」、「侵害受容性」及び「心因性」に分類され、これら3つが独立に又は複合的に働き、痛みを引き起こす。痛みには、急性的なものや慢性的なものがあり、体組織損傷に続いて起こる急性的な痛みは、体組織損傷に対する警報として働き、一定期間で体組織を修復へと導く。一方で、慢性的な痛みは、防御的な生物学的機能として働かず、数か月から数年以上続くとされている（非特許文献1）。

[0003] 痛みに関する大規模調査によると、慢性的な痛みを、日本成人の約23%が有しており、その7割が痛みを適切に緩和されていない（非特許文献2）。痛みに伴う心理的な不安及び憂鬱は、活動量の制限に大きな影響を与えるため、痛みを取り除くことが生活の質の改善につながる。

[0004] 末梢神経障害については、セリンとn-3系脂肪酸とを配合した組成物によって、予防又は改善できることが従来報告されているが（特許文献1）、末梢神経障害とは発生のメカニズムが全く異なる侵害受容性疼痛が、セリンとn-3系脂肪酸とを配合した組成物によって予防又は改善できることは、これまで報告されていない。また、侵害受容性疼痛に対する治療薬として、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）やステロイド性抗炎症薬等が使われるが（非特許文献3）、使用中は鎮痛効果が示されていても、使用を中止すると疼痛が再燃することも多い。一方、これらの薬剤は副作用や薬剤耐性のため長期使用にはリスクがあり、既存の治療薬は効果面、安全面の両方において十分ではない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2015/163316号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：神経治療学第27巻第4号、p591-622 (2010)

非特許文献2：臨床整形外科、vol.47, No.2, p127-134 (2012)

非特許文献3：保健医療学雑誌、vol.8, No.1, p50-63 (2017)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明が解決しようとする課題は、侵害受容性疼痛の予防又は改善効果を有する組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するべく種々検討した結果、セリンとn-3系脂肪酸とを組み合わせる用いることにより、侵害受容性疼痛を予防及び改善できることを見出し、かかる知見に基づいてさらに研究を進めることによって本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の通りである。

[0009] [1] セリンを含むアミノ酸及びn-3系脂肪酸を含む脂質を含有する、侵害受容性疼痛の予防又は改善用組成物。

[2] n-3系脂肪酸が、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸からなる群より選ばれる1種以上を含む、[1]記載の組成物。

[3] セリンの量が、アミノ酸の総量に対して50重量%以上である、[1]又は[2]記載の組成物。

[4] (1) スレオニンを実質的に含まない、又は(2) スレオニンに対するセリンの重量比が、2.60以上である、[1]～[3]のいずれか一つに記載の組成物。

[5] n-3系脂肪酸の量が、脂質の総量に対して20重量%以上である、

[1] ~ [4] のいずれか一つに記載の組成物。

[6] 1回摂取量当たりの単位包装形態であり、且つ、セリンを1単位中0.1g以上含有し、n-3系脂肪酸を1単位中0.03g以上含有する、[1] ~ [5] のいずれか一つに記載の組成物。

[7] 侵害受容性疼痛が、関節又は手足における侵害受容性疼痛である、[1] ~ [6] のいずれか一つに記載の組成物。

[8] 医薬又は食品である、[1] ~ [7] のいずれか一つに記載の組成物。

[9] セリンを含むアミノ酸及びn-3系脂肪酸を含む脂質を含有する、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の予防又は改善用組成物。

[10] セリンを含むアミノ酸及びn-3系脂肪酸を含む脂質を含有する組成物を、それを必要とする対象に有効量投与することを含む、侵害受容性疼痛の予防又は改善方法。

[11] n-3系脂肪酸が、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸からなる群より選ばれる1種以上を含む、[10] 記載の方法。

[12] 前記組成物に含有されるセリンの量が、アミノ酸の総量に対して50重量%以上である、[10] 又は[11] 記載の方法。

[13] (1) 前記組成物が、スレオニンを実質的に含まない、又は(2) 前記組成物におけるスレオニンに対するセリンの重量比が、2.60以上である、[10] ~ [12] のいずれか一つに記載の方法。

[14] 前記組成物に含有されるn-3系脂肪酸の量が、脂質の総量に対して20重量%以上である、[10] ~ [13] のいずれか一つに記載の方法。

[15] 前記組成物が、1回摂取量当たりの単位包装形態であり、且つ、セリンを1単位中0.1g以上含有し、n-3系脂肪酸を1単位中0.03g以上含有する、[10] ~ [14] のいずれか一つに記載の方法。

[16] 侵害受容性疼痛が、関節又は手足における侵害受容性疼痛である、

[10] ~ [15] のいずれか一つに記載の方法。

[17] 前記組成物が、医薬又は食品である、[10] ~ [16] のいずれか一つに記載の方法。

[18] セリンを含むアミノ酸及び $n-3$ 系脂肪酸を含む脂質を含有する組成物を、それを必要とする対象に有効量投与することを含む、侵害受容性疼痛に伴う QOL 低下の予防又は改善方法。

[19] 侵害受容性疼痛の予防又は改善における使用のための、セリンを含むアミノ酸及び $n-3$ 系脂肪酸を含む脂質を含有する組成物。

[20] $n-3$ 系脂肪酸が、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸からなる群より選ばれる 1 種以上を含む、[19] 記載の組成物。

[21] セリンの量が、アミノ酸の総量に対して 50 重量%以上である、[19] 又は [20] 記載の組成物。

[22] (1) スレオニンを実質的に含まない、又は (2) スレオニンに対するセリンの重量比が、2.60 以上である、[19] ~ [21] のいずれか一つに記載の組成物。

[23] $n-3$ 系脂肪酸の量が、脂質の総量に対して 20 重量%以上である、[19] ~ [22] のいずれか一つに記載の組成物。

[24] 1 回摂取量当たりの単位包装形態であり、且つ、セリンを 1 単位中 0.1 g 以上含有し、 $n-3$ 系脂肪酸を 1 単位中 0.03 g 以上含有する、[19] ~ [23] のいずれか一つに記載の組成物。

[25] 侵害受容性疼痛が、関節又は手足における侵害受容性疼痛である、[19] ~ [24] のいずれか一つに記載の組成物。

[26] 医薬又は食品である、[19] ~ [25] のいずれか一つに記載の組成物。

[27] 侵害受容性疼痛に伴う QOL 低下の予防又は改善における使用のための、セリンを含むアミノ酸及び $n-3$ 系脂肪酸を含む脂質を含有する組成物。

[28] 侵害受容性疼痛の予防又は改善剤を製造するための、セリンを含むアミノ酸及びn-3系脂肪酸を含む脂質を含有する組成物の使用。

[29] n-3系脂肪酸が、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸からなる群より選ばれる1種以上を含む、[28]記載の使用。

[30] 前記組成物に含有されるセリンの量が、アミノ酸の総量に対して50重量%以上である、[28]又は[29]記載の使用。

[31] (1) 前記組成物が、スレオニンを実質的に含まない、又は(2) 前記組成物におけるスレオニンに対するセリンの重量比が、2.60以上である、[28]～[30]のいずれか一つに記載の使用。

[32] 前記組成物に含有されるn-3系脂肪酸の量が、脂質の総量に対して20重量%以上である、[28]～[31]のいずれか一つに記載の使用。

[33] 前記組成物が、1回摂取量当たりの単位包装形態であり、且つ、セリンを1単位中0.1g以上含有し、n-3系脂肪酸を1単位中0.03g以上含有する、[28]～[32]のいずれか一つに記載の使用。

[34] 侵害受容性疼痛が、関節又は手足における侵害受容性疼痛である、[28]～[33]のいずれか一つに記載の使用。

[35] 前記組成物が、医薬又は食品である、[28]～[34]のいずれか一つに記載の使用。

[36] 侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の予防又は改善剤を製造するための、セリンを含むアミノ酸及びn-3系脂肪酸を含む脂質を含有する組成物の使用。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、侵害受容性疼痛の予防又は改善用組成物を提供し得る。

また本発明によれば、侵害受容性疼痛に伴うQOL (Quality of Life) 低下の予防又は改善用組成物を提供し得る。

当該組成物は、安全性が確立しているセリン及びn-3系脂肪酸を有効成

分とすることから、長期にわたり安全に摂取できる。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の侵害受容性疼痛の予防又は改善用組成物（以下、単に「本発明の組成物」とも称する）は、セリンを含むアミノ酸及びn-3系脂肪酸を含む脂質を含有することを主たる特徴とする。

[0012] [セリンを含むアミノ酸]

本発明において用いられるアミノ酸はセリンを必須として含む。当該セリンの形態は特に制限されず、遊離体の他、生体内において酵素反応や加水分解等により遊離のセリンを生じ得る形態（例、ペプチドの構成アミノ酸、タンパク質の構成アミノ酸等）であってもよい。遊離のセリンを用いる場合、塩及びこれらの溶媒和物のいずれの形態であってもよく、また、これらの混合物であってもよい。

[0013] セリンの塩の例としては、酸付加塩や塩基との塩等を挙げることができ、生理学的に許容し得る塩が好ましい。

セリンの生理学的に許容し得る塩を形成する酸としては、例えば、塩化水素、臭化水素、硫酸、リン酸等の無機酸；酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、モノメチル硫酸等の有機酸が挙げられる。

セリンの生理学的に許容し得る塩を形成する塩基としては、例えば、金属（例、ナトリウム、カリウム、カルシウム等）の水酸化物又は炭酸化物、アンモニア等の無機塩基；エチレンジアミン、プロピレンジアミン、エタノールアミン、モノアルキルエタノールアミン、ジアルキルエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が挙げられる。

これらの塩は、1種単独の塩又は2種以上の塩の組み合わせのいずれでもよい。

[0014] 本発明において用いられる遊離体のセリンは、L-体、D-体及びDL-体のいずれであってもよいが、L-体が好ましい。

[0015] セリンの製造方法は特に制限されず、自体公知の方法（例、タンパク質加水分解法、化学合成法、酵素法、発酵法等）で製造できる。また、市販品を

用いてもよい。またセリンは、当該セリン残基を含むアミノ酸配列を有する、動物又は植物由来の天然タンパク質を酵素的に加水分解することによっても得ることができる。

[0016] 本発明の組成物が含有するアミノ酸はセリンのみからなるものであってよいが、本発明の組成物は、セリンに加えて、セリン以外のアミノ酸（例、スレオニン、グリシン等）を含み得る。これらのアミノ酸の形態は特に制限されず、遊離体及びその塩、あるいは2以上のアミノ酸をペプチド結合させたペプチドの形態であってよい。また、タンパク質の形態であってもよく、当該タンパク質としては、例えば、動物性タンパク質（例、カゼイン、酸カゼイン、カゼインナトリウム、カゼインカルシウム、ホエータンパク質、乳清ホエータンパク質、魚肉タンパク質、卵タンパク質、及びこれらの加水分解物等）及び植物性タンパク質（例、大豆タンパク質、小麦タンパク質、とうもろこしタンパク質、及びこれらの加水分解物等）等が挙げられる。本発明の組成物に用いられるアミノ酸は、L-体、D-体及びDL-体のいずれであってよい。

[0017] 本発明の組成物におけるセリンの量は、アミノ酸の総量に対して、好ましくは50重量%以上であり、より好ましくは70重量%以上であり、特に好ましくは90重量%以上である。ここで、本発明の組成物におけるセリンの量は、本発明の組成物に含まれる全ての形態のセリンの重量の総和として算出される。セリンの形態が、遊離体以外、例えば塩、あるいはペプチド及びタンパク質の構成アミノ酸等である場合、当該セリンの重量は、遊離体の重量に換算する。また「アミノ酸の総量」とは、本発明の組成物に含まれる全ての形態のアミノ酸（例、遊離アミノ酸及びその塩、ペプチド、タンパク質等）の重量の総和として算出される。アミノ酸の形態が、遊離体以外、例えば塩、あるいはペプチド及びタンパク質等である場合、当該アミノ酸の重量は、遊離体の重量に換算する。

本発明の組成物におけるセリンの量の上限は特に制限されない。

[0018] 本発明において用いられるアミノ酸がスレオニンを含む場合、スレオニン

に対するセリンの重量比（セリン／スレオニン）は、特定の値以上であることが好ましい。スレオニンに対するセリンの重量比（セリン／スレオニン）が、特定の値以上であることによって、本発明の組成物は所望の効果（例、侵害受容性疼痛の軽減効果等）を十分に発揮することができる。

具体的には、スレオニンに対するセリンの重量比（セリン／スレオニン）は、好ましくは2.60以上であり、より好ましくは5.20以上であり、特に好ましくは10.40以上である。

ここで、スレオニンに対するセリンの重量比（セリン／スレオニン）とは、本発明の組成物におけるセリンの量を、本発明におけるスレオニンの量で除した値である。本発明の組成物におけるスレオニンの量は、本発明の組成物に含まれる全ての形態のスレオニンの重量の総和として算出される。スレオニンの形態が、遊離体以外、例えば塩、あるいはペプチド及びタンパク質の構成アミノ酸等である場合、当該スレオニンの重量は、遊離体の重量に換算する。

[0019] 下表1に、天然の食品素材の食品可食部100gに含まれるセリンとスレオニンの重量比（セリン／スレオニン）を示す（「日本食品標準成分準拠アミノ酸成分表 2010」（文部科学省科学技術学術審議会資源調査分科会）に基づいて算出）。当該表1に示されるように、天然の食品素材では、スレオニンに対するセリンの重量比（セリン／スレオニン）が2.60以上である食品は実現できない。そのような食品を得るためには、天然の食品素材に、例えば遊離体のセリン等を添加する必要がある。

[0020]

[表1]

	セリン／スレオニン
生乳 (ホルスタイン)	1.15
米 (精白米)	1.48
さつまいも (塊根、生)	0.97
だいず (乾)	1.33
たまねぎ (りん茎、生)	1.50
りんご (生)	1.20
しいたけ (生)	0.92
わかめ (塩蔵)	0.89
まあじ (生)	0.85
さんま (生)	0.90
しばえび (生)	0.94
うし ひき肉 (生)	0.85
ぶた ひき肉 (生)	0.89
にわとり もも (皮つき、生)	0.92
鶏卵 全卵 (生)	1.57

[0021] スレオニンに対するセリンの重量比 (セリン／スレオニン) の上限は特に制限されず、スレオニンの量は少ないほど好ましく、本発明の組成物はスレオニンを実質的に含まないことが最も好ましい。セリンに対するスレオニンの重量比 (スレオニン／セリン、即ち、本発明の組成物におけるスレオニンの量を、本発明におけるセリンの量で除した値) は、好ましくは0.38以下であり、より好ましくは0.20以下であり、特に好ましくは0.10以下であり、最も好ましくは0である。ここで、スレオニンを「実質的に含まない」とは、(a) スレオニンを全く含まない場合、又は (b) 本発明の組成物の効果に影響を与えない量 (例えば、アミノ酸の総量に対して1重量%以下、好ましくは0.1重量%以下) のスレオニンを含む場合のいずれかであることを意味する。

[0022] また、食事等から摂取されるスレオニン (例えば、タンパク質に含まれるスレオニン等) であっても、本発明の組成物の効果に影響する可能性があるため、本発明の組成物の摂取とスレオニンの摂取 (例、食事等) とは、少な

くとも1時間以上（好ましくは2時間以上）離れていることが好ましい。

[0023] 本発明の組成物に含まれるアミノ酸の総量は、組成物全体に対して、通常1～90重量%であり、好ましくは5～85重量%である。

[0024] [n-3系脂肪酸を含む脂質]

本発明の組成物において用いられる脂質は、n-3系脂肪酸を必須として含む。本明細書における「n-3系脂肪酸」とは、炭化水素鎖の末端のメチル基から3番目の炭素原子に二重結合を有する不飽和脂肪酸を意味し、具体的には、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、 α -リノレン酸及びドコサペンタエン酸等が例示される。本発明の組成物において用いられるn-3系脂肪酸は、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸及びドコサペンタエン酸が好ましく、エイコサペンタエン酸が特に好ましい。これらのn-3系脂肪酸は、単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0025] n-3系脂肪酸は、魚油、シソ油、アマニ油等の油脂類に豊富に含まれており、これらの油脂類から抽出、精製したものをを用いることができる。また、自体公知の方法（例、化学合成法、発酵法等）により製造したものをを用いることもできる。食品用に上市されている市販品を用いることもできる。また、n-3系脂肪酸を豊富に含む油脂類をそのまま用いることもできる。

[0026] 本発明の組成物が含有する脂質は、n-3系脂肪酸に加え、それ以外の脂質を含んでもよい。該脂質としては、例えば、綿実油、ひまわり油、落花生油、なたね油、大豆油、サフラワー油、オリーブ油、こめ油、コーン油、ごま油、カカオバター等の食用植物油；牛脂、豚脂、魚油、バター、バターオイル等の食用動物油；ショートニング等の加工油脂；ヤシ油、パーム油、パーム核油等の中鎖脂肪酸油等が挙げられる。これらの脂質は、単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

[0027] 本発明の組成物が含有するn-3系脂肪酸の量は、本発明の組成物が含有する脂質の総量に対して、好ましくは20重量%以上であり、より好ましくは25重量%以上であり、特に好ましくは30重量%以上である。

n-3系脂肪酸の量の上限は特に制限されない。

- [0028] 本発明の組成物が含有する $n-3$ 系脂肪酸の量は、本発明の組成物が含有するセリンの量に対して、通常 $10 \sim 200$ 重量%であり、好ましくは $20 \sim 100$ 重量%であり、油の摂取量を少しでも抑える観点から、より好ましくは $20 \sim 60$ 重量%である。
- [0029] $n-3$ 系脂肪酸がエイコサペンタエン酸を含有する場合、 $n-3$ 系脂肪酸の総量に対するエイコサペンタエン酸の含有量は、通常 $5 \sim 100$ 重量%であり、油の摂取量を少しでも抑える観点から、好ましくは $10 \sim 100$ 重量%であり、より好ましくは $50 \sim 100$ 重量%である。
- [0030] 本発明の組成物に含まれる脂質の総量は、組成物全体に対して、通常 $1 \sim 90$ 重量%であり、好ましくは $5 \sim 85$ 重量%である。
- [0031] 本発明の組成物は、医薬、食品等として提供することができる。医薬として提供する場合、投与対象としては、例えば、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等）等が挙げられ、好ましくはヒトである。本明細書において「食品」とは、経口摂取し得るもの（医薬を除く）を広く包含する概念であり、飲料、調味料、食品添加物等を含む。
- [0032] 本発明の組成物を医薬として提供する場合、その剤形は特に制限されず、経口医薬又は非経口医薬のいずれでもよい。経口医薬としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、エリキシル剤、シロップ剤、マイクロカプセル剤、ドリンク剤、乳剤、懸濁液剤等が挙げられ、非経口医薬としては、例えば、皮膚外用剤（例、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、液剤、ローション剤、パック剤、入浴剤等）、注射剤等が挙げられる。現在市販されている鎮痛薬（オピオイド系中枢性鎮痛薬；ステロイド；非ステロイド性消炎鎮痛薬など）とも、併せて用いることが可能である。
- [0033] 本発明の組成物を食品として提供する場合、その形態は特に制限されず、例えば、粉末状製品、顆粒状製品、カプセル状製品、タブレット状製品、液状製品（例、飲料等）、ゼリー様飲料、ゼリー状製品（例、ゼリー等）、ガム状製品、シート状製品、固形状製品（例、スナックバー、クッキー等）等

が挙げられる。

[0034] 本発明の組成物は、厚生労働省の規定する保健機能食品等の食品として提供することも可能である。当該保健機能食品には、特定の用途に用いるものであるという表示を付した食品（例、特定保健用食品、栄養機能食品等）も含まれる。また、本発明の組成物は、食品補助剤として利用することも可能である。ここで食品補助剤とは、食品として摂取されるもの以外に栄養を補助する目的で摂取されるものをいい、例えば、栄養補助剤、サプリメント（例、ダイエタリーサプリメント等）等が挙げられる。

[0035] 本発明の組成物の有効成分であるセリン及び $n-3$ 系脂肪酸は、それぞれ単独で又は組み合わせて、複数（2以上）の組成物中に含有させることができる。複数の組成物は、例えば、2以上の医薬の組合せ、2以上の食品の組合せ、又は、1以上の医薬と1以上の食品との組合せ等であってよい。

セリン及び $n-3$ 系脂肪酸を複数の組成物中に含有させる場合、アミノ酸の総量に対するセリンの量、脂質の総量に対する $n-3$ 系脂肪酸の量、 $n-3$ 系脂肪酸の総量に対するエイコサペンタエン酸の含有量等は、複数の組成物に含まれる各成分の合計量から算出される。

[0036] 本発明の組成物は、本発明の目的を損なわない限り、医薬又は食品分野において慣用の担体を、必要に応じて含有してもよい。

[0037] 本発明の組成物が経口医薬又は食品等である場合、含有してもよい担体としては、例えば、トラガント、アラビアゴム、コーンスターチ、ゼラチン、高分子ポリビニルピロリドン等の結合剤；セルロース及びその誘導体（例、微晶性セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等）等の賦形剤；コーンスターチ、前ゼラチン化デンプン、アルギン酸、デキストリン等の膨化剤；ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤；微粒二酸化ケイ素、メチルセルロース等の流動性改善剤；グリセリン脂肪酸エステル、タルク、ポリエチレングリコール6000等の滑沢剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、キサントガム、ゼラチン等の増粘剤；ショ糖、乳糖、アスパルテーム等の甘味剤；ペパーミントフレーバ

一、ワニラフレーバー、チェリーフレーバー、オレンジフレーバー等の香味剤；モノグリセリド、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、レシチン（例、大豆レシチン等）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンモノステアリン酸エステル、ミツロウ等の乳化剤；クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等のpH調整剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマー、キサントガム、ゼラチン等の増粘剤；アスパルテーム、カンゾウエキス、サッカリン等の矯味剤；エリソルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル等の抗酸化剤；安息香酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチル等の防腐剤；ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、カルミン、食用青色1号、食用黄色4号、食用赤色2号等の着色剤；サフラワール等の油脂；ビタミンC、ビタミンA、ビタミンE、各種ポリフェノール、ヒドロキシチオソール、抗酸化アミノ酸等の抗酸化剤；シエラック、砂糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリアセチン等の被覆剤；メチルパラベン、プロピルパラベン等の防腐剤；各種ビタミン類；各種アミノ酸類等が挙げられる。

[0038] 本発明の組成物が非経口医薬等である場合、含有してもよい担体としては、例えば、ワセリン、流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル等の高級脂肪酸エステル；スクワラン、ラノリン、セタノール等の高級アルコール類；シリコーン油、動植物油脂等の油脂性基剤；エタノール等の低級アルコール類；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類； α -モノグリセリルエーテル、レシチン、ソルビタン脂肪酸エステル、デキストリン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセリド、脂肪酸金属塩、硫酸マグネシウム等の乳化又は乳化安定剤；芳香剤；防腐剤；色素；増粘剤；酸化防止剤；紫外線防御剤；創傷治癒剤；抗炎症剤；保湿剤；水等が挙げられる。

[0039] 本発明の組成物は、1回摂取量当たりの単位包装形態とすることができる

。本明細書において「1回摂取量当たりの単位包装形態」とは、1回摂取量を1単位として、当該1単位又は2単位以上が包装された形態を意味する。当該包装には、医薬又は食品等の包装に通常使用される包材及び包装方法、充填方法（例、分包包装、スティック包装等）が使用できる。

本明細書において「1回摂取量」とは、例えば、本発明の組成物が医薬である場合は、1回に投与される組成物の量であり、本発明の組成物が食品である場合は、1回の食事で摂取される組成物の量である。当該1回摂取量は、摂取する者の年齢、体重、性別等に応じて適宜調節できる。

[0040] 本発明の組成物の1回摂取量は、組成物の形態、剤形、摂取対象等に応じて適宜設定すればよく特に制限されないが、一般の成人（体重60kg）の場合、0.2～12.0gが好ましく、より好ましくは0.3～10.0gであり、特に好ましくは0.5～8.0gである。本発明の組成物の1回摂取量が上記の範囲内である場合、通常の食事にあまり影響を与えず、持続的な摂取が期待できる。

[0041] 本発明の組成物は、1回摂取量当たりの単位包装形態である場合、セリンを1単位中0.1g以上（より好ましくは0.2g以上、特に好ましくは0.3g以上）含有することが好ましい。また、当該場合におけるセリンの含有量は、1単位中10.0g以下（より好ましくは8.0g以下、特に好ましくは5.0g以下）が好ましい。当該含有量が、1単位中0.1g未満である場合、セリンは、体内のタンパク質の構成成分又はエネルギー源として利用されてしまうため、所望の効果が期待できない傾向にある。また、当該含有量が1単位中10.0gを超える場合、単一のアミノ酸を多量に摂取することになり、アミノ酸バランスの観点からあまり好ましくない。

[0042] 本発明の組成物が1回摂取量当たりの単位包装形態である場合、スレオニンの含有量は、1単位中0.15g以下（より好ましくは0.1g以下、更に好ましくは0.05g以下、特に好ましくは0.025g以下）であることが好ましい。

[0043] 本発明の組成物は、1回摂取量当たりの単位包装形態である場合、 $n-3$

系脂肪酸を1単位中0.03g以上（より好ましくは0.04g以上、特に好ましくは0.05g以上）含有することが好ましい。また、当該場合におけるn-3系脂肪酸の含有量は、1単位中6.00g以下（より好ましくは4.50g以下、特に好ましくは3.00g以下）が好ましい。当該含有量が、1単位中0.03g未満である場合、所望の効果が明確に期待できない傾向にある。また、当該含有量が、1単位中6.00gを超える場合、風味の観点からあまり好ましくない。

[0044] 本発明の組成物は、n-3系脂肪酸がエイコサペンタエン酸を含有し、且つ、1回摂取量当たりの単位包装形態である場合、エイコサペンタエン酸を、1単位中、好ましくは20~4000mg、より好ましくは30~3000mg、特に好ましくは40~2000mg含有する。

[0045] セリンの1日当たりの摂取量は、摂取する者の年齢、性別、体重、食事の状況等に応じて適宜設定し得るが、一般の成人（体重60kg）の場合、通常0.1~10.0gであり、好ましくは0.2~8.0gであり、より好ましくは0.3~5.0gである。

また、n-3系脂肪酸は、日本では、過去の脂質摂取状況に基づき、一般の成人（体重60kg）の場合、1日当たり2g以上摂取することが推奨されている。

エイコサペンタエン酸は、日本では、過去の脂質摂取状況に基づき、一般の成人（体重60kg）の場合、ドコサヘキサエン酸と併せて、1日当たり1g以上摂取することが推奨されている。

本発明の組成物は、セリン、n-3系脂肪酸及びエイコサペンタエン酸の1日当たりの摂取量が、それぞれ上記の範囲内となるように、1日1回~数回（好ましくは1日1~3回）摂取されることが好ましい。

本発明の組成物の摂取期間（最初の摂取日から、最後の摂取日までの期間）は特に限定されないが、通常3日間以上であり、好ましくは1週間以上であり、より好ましくは4週間以上であり、特に好ましくは8週間以上である。摂取期間の上限は特に制限されない。

[0046] 本発明の組成物をヒト以外の動物に適用する場合、上記の1回摂取量、1単位中の含有量、1日当たりの摂取量等は、上記の一般の成人における量に基づき、さらに動物の体重又は大きさ、あるいは投与時の動物の体調や感受性等に応じて適宜加減すればよい。

また、本発明の組成物をヒトに適用する場合、本発明の組成物の各成分（セリン等）の用量は、ヒト以外の動物の実験結果に基づいて決定してよい。

[0047] 本発明の組成物は、製剤技術分野等において自体公知の方法（例えば、第十六改正日本薬局方に記載の方法、国際公開第2015/163316号に記載の方法、米国特許出願公開第2017/0035721号明細書に記載の方法等）により製造できる。

[0048] 本発明の組成物は、侵害受容性疼痛の予防又は改善に有用である。本明細書において「侵害受容性疼痛」とは、侵害刺激や炎症による組織への損傷あるいは損傷の可能性が原因で発生する痛みをいう。

本発明において痛みの分類は自体公知の方法又はそれに準ずる方法で行い得るが、例えば、Freynhagenらにより開発されたPainDETECT Questionnaire (Curr Med Res Opin. 2006; 22(10); 1911-20)を用いて、侵害受容性（スコア：0～12点）、神経障害性（スコア：19～38点）、又はそれらの両方（スコア：13～18点）に、痛みを分類できる。

[0049] 本発明の組成物により予防又は改善され得る侵害受容性疼痛は、急性及び慢性のいずれであってもよく、また痛みの発生部位は特に制限されないが、例えば、首（例、頸椎の椎間関節等）、腰（例、腰椎の椎間関節、仙腸関節等）、背骨（例、脊椎の椎間関節等）、膝（例、膝関節等）、肩（例、肩甲骨、肩関節等）等の関節；骨格筋、平滑筋等の筋肉；胃、腸、肝臓、腎臓等の内臓；手指、手掌、手の甲、足指、足裏、足の甲等の手足；皮膚（粘膜を含む）；骨；歯等が挙げられる。侵害受容性疼痛の原因（傷害、疾患等）は特に限定されないが、例えば、打撲、骨折、火傷、変形性関節症、関節リウマチ、肩こり、腱鞘炎等が挙げられる。また本発明の組成物により予防又は

改善され得る侵害受容性疼痛は、こわばり、腫れ等の症状を伴うものであってよい。

[0050] 本明細書において、侵害受容性疼痛の「予防」とは、侵害受容性疼痛を知覚していない個体において、該疼痛を知覚することを防ぐこと（再発防止も含む）を意味する。また侵害受容性疼痛の「予防」には、侵害受容性疼痛に伴う症状（例、こわばり、腫れ等）を示していない個体において、該症状の顕在化を防ぐこと（再発防止も含む）も含まれる。

本明細書において、侵害受容性疼痛の「改善」とは、侵害受容性疼痛を知覚している個体において、その疼痛強度を低下させること、あるいは疼痛強度の増大を防ぐこと又は遅延させることを意味する。また、侵害受容性疼痛の「改善」には、侵害受容性疼痛に伴う症状（例、こわばり、腫れ等）を示している個体において、該症状を軽減すること、あるいは該症状の悪化を防ぐこと又は遅延させることも含まれる。

[0051] 本発明の組成物は、関節又は手足における侵害受容性疼痛を予防又は改善するために好ましく用いられ、関節における侵害受容性疼痛を予防又は改善するためにより好ましく用いられ、腰又は膝における侵害受容性疼痛を予防又は改善するために特に好ましく用いられる。

[0052] 本発明の組成物は、後述の実施例に示されるように、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の予防又は改善にも有用であり、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の予防又は改善用組成物として提供され得る。

侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の具体的な態様としては、例えば、侵害受容性疼痛によって、肉体的に激しい活動（例、運動、労働等）、物の運搬（例、重い物の運搬等）、歩行、階段の昇降、立ち上がる動作、かがむ動作、体を曲げる動作及びひざまずく動作からなる群より選択される少なくとも一つの動作を行いにいくことになること等が挙げられる。本発明の組成物は、例えば、侵害受容性疼痛によって、肉体的に激しい活動、物の運搬、歩行、階段の昇降、立ち上がる動作、かがむ動作、体を曲げる動作及びひざまずく動作からなる群より選択される少なくとも一つの動作を行いにいくことになること等の

改善又は予防に有用である。

本明細書において、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の「予防」とは、侵害受容性疼痛を知覚していない個体において、侵害受容性疼痛を知覚することを防ぐことにより、侵害受容性疼痛の発生に伴ってQOLが低下することを未然に防ぐことを意味する。

本明細書において、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の「改善」とは、侵害受容性疼痛を知覚している個体において、QOLを向上させること、QOLを維持すること、あるいは、QOLの低下を軽減又は遅延させることを意味する。

[0053] 本発明による侵害受容性疼痛の予防又は改善効果や、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の予防又は改善効果の評価は、自体公知の方法で行なえばよく、特に制限されないが、例えば、質問票を用いるアンケート調査等により評価できる。当該アンケート調査は自体公知の方法で行なえばよいが、例えば、被験試料を摂取する前及び一定期間（例、1週間～8週間等）継続的に摂取した後において、質問票の各項目のスコアを測定し、被験試料の摂取後のスコアが、摂取前に比べて、有意に増加した場合や増加傾向にあった場合、侵害受容性疼痛が予防又は改善された等と評価することができる。本発明の効果の評価に使用できる質問票としては、例えば、膝外傷と変形性関節症評価点数（Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score：KOOS）及びその日本語版（J-KOOS）、日本整形外科学会腰痛評価質問票（Japanese Orthopaedic Association Back Pain Evaluation Questionnaire：JOABPEQ）、SF-36（登録商標）（Medical outcomes study 36-Item Short-Form Health Survey）、並びにこれらに準ずる質問票等が挙げられる。

[0054] KOOS、J-KOOS又はこれらに準ずる質問票を用いてアンケート調査を実施する場合、本発明の組成物よれば、「こわばり・痛み」に関する項

目、「機能」に関する項目及び「生活の質」に関する項目からなる群から選択される一つ以上の項目のスコアが有意に改善し得、又は改善傾向となり得る。

J O A B P E Q又はこれに準ずる質問票を用いてアンケート調査を実施する場合、「腰痛の強さ」に関する項目、「身体機能」に関する項目、「歩行／移動」に関する項目、「日常役割／社会生活」に関する項目及び「活力／心理」に関する項目からなる群から選択される一つ以上の項目のスコアが有意に改善し得、又は改善傾向となり得る。

S F - 3 6又はこれに準ずる質問票を用いてアンケート調査を実施する場合、本発明の組成物によれば、「身体機能」に関する項目、「体の痛み」に関する項目、「活力」に関する項目及び「日常的役割機能（精神）」からなる群から選択される一つ以上の項目のスコアが有意に改善し得、又は改善傾向となり得る。

[0055] 本発明は、本発明の組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、侵害受容性疼痛の予防又は改善方法も提供する。また本発明は、セリン及びn-3系脂肪酸の有効量を、それらを必要とする対象に投与することを含む、侵害受容性疼痛の予防又は改善方法も提供する。

本発明は、本発明の組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の予防又は改善方法も提供する。また本発明は、セリン及びn-3系脂肪酸の有効量を、それらを必要とする対象に投与することを含む、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の予防又は改善方法も提供する。

これらの方法は、医療行為を除くものであってよい。ここで「医療行為」とは、医師又は歯科医師によって、あるいは、医師又は歯科医師の指導監督の下で行われる、ヒトを治療、手術又は診断する行為をいう。

[0056] 以下の実施例において本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの例によってなんら限定されるものではない。尚、以下の実施例において「%」と記載されている場合は、特に断りのない限り「重量%」を意味する。

実施例

[0057] (被験者の選定)

関節や手足等に痛みや、痺れ、違和感を有する成人男女57名に、PainDETECT Questionnaire用いたアンケート調査を実施し、スコアが0～12点の範囲内であった14名（女性7名、男性7名）を、侵害受容性疼痛を有する被験者として選定した。被験者の年齢、身長及び体重は、それぞれ54.1±11.8歳、163.6±7.4cm及び67.0±11.4kg（いずれも平均±標準偏差）であった。

[0058] (被験試料の製造)

被験試料として、下記のカプセル剤を常法により製造した。

形状 : オーバル6号のソフトカプセル（褐色）

カプセル仕様 : リン酸ナトリウム不含の植物性被膜ソフトカプセル（キヤレント・ジャパン株式会社製、Vegicaps（登録商標））

組成 : 1カプセル中に下表2に記載の成分を含有する（全量：344mg）。表中の「EPA-28」は、エイコサペンタエン酸を28%含有する精製魚油（日本水産株式会社製）であり、ドコサヘキサエン酸も12%含有する。

[0059] [表2]

成分	含有量 (mg)
L-セリン	156.24
EPA-28	156.24
サフラワー油	8.50
ミツロウ	22.02
大豆レシチン	1.00

[0060] (試験方法)

各被験者に、被験試料を毎日1回、8週間摂取させた。被験試料の摂取量は1日1回4カプセルとし、摂取方法は、夕食から2時間以上経過した就寝前に水とともに経口摂取することとした。就寝前の摂取が困難である場合は、食事から2時間以上経過した後に経口摂取し、摂取後少なくとも2時間は

食事を行わないこととした。

被験試料の摂取開始 1 週間前、摂取開始日、摂取開始から 1 週間後、4 週間後及び 8 週間後のそれぞれにおいて、各被験者に対し、膝の状態、腰の状態及び健康関連 QOL についてのアンケート調査を実施した。膝の状態についてのアンケート調査には、J-KOOS の全 42 項目の質問を基に、「こわばり・痛み」、「機能」、「生活の質」に関する 25 項目に改変した質問票（J-KOOS 改良版）を用い、腰の状態についてのアンケート調査には、JOABPEQ のスコアのつけ方を改変し、痛みやしびれの程度に関する設問を除いた質問票（JOABPEQ 改良版）を用い、また、健康関連 QOL についてのアンケート調査には、SF-36 のスコアのつけ方を改変した質問票（SF-36 改良版）を用いた。

[0061] （評価）

被験試料の摂取開始 1 週間前、摂取開始日、摂取開始から 1 週間後、4 週間後及び 8 週間後において、各質問票のスコアを、それぞれ算出し、被験試料の摂取開始 1 週間前のスコアと摂取開始日のスコアとの平均を「ベースライン」として設定して、摂取開始から 1 週間後、4 週間後及び 8 週間後のスコアを、それぞれベースラインと比較した。

結果を下表 3（J-KOOS 改良版を用いたアンケート調査の結果）、表 4（JOABPEQ 改良版を用いたアンケート調査の結果）及び表 5（SF-36 改良版を用いたアンケート調査の結果）に示す。

[0062]

[表3]

J-KOOS改良版を用いたアンケート調査の結果

	ベースライン (摂取開始1週間前 と摂取開始日 の平均)	摂取開始から 1週間後	摂取開始から 4週間後	摂取開始から 8週間後
全ての項目の合計スコア	112.6 ± 11.2	116.4 ± 8.3 **	117.7 ± 7.9 **	118.6 ± 8.7 **
「こわばり・痛み」に関する項目の合計スコア	29.4 ± 4.0	30.8 ± 3.5 **	31.6 ± 3.3 ***	32.4 ± 3.0 ***
「機能」に関する項目の合計スコア	69.1 ± 6.6	70.9 ± 4.6 *	71.4 ± 4.6 *	71.5 ± 5.7 *
「生活の質」に関する項目の合計スコア	14.1 ± 1.0	14.7 ± 0.6 *	14.7 ± 0.5 *	14.8 ± 0.4 *

平均値 ± SD
*, p<0.05, **, p<0.01, ***, p<0.001 (paired t-test)

[0063] 表3に示される結果から明らかなように、全ての項目の合計スコアは、被験試料の摂取開始から1週間後～8週間後において、ベースラインと比較して有意な増加がみられた。

また「こわばり・痛み」に関する項目の合計スコア、「機能」に関する項目の合計スコア、及び「生活の質」に関する項目の合計スコアは、いずれも

被験試料の摂取開始から1週間後～8週間後において、ベースラインと比較して有意な増加がみられた。

これらの結果から、セリンとn-3系脂肪酸との組み合わせが、侵害受容性疼痛（特に、膝における侵害受容性疼痛）の予防及び改善に有用であることが示唆された。

[0064] [表4]

JOABPEQ改良版を用いたアンケート調査の結果

	ベースライン (摂取開始1週間前 と摂取開始日 の平均)	摂取開始から 1週間後	摂取開始から 4週間後	摂取開始から 8週間後
全ての項目の合計スコア	103.0 ± 12.3	110.0 ± 11.8 ***	108.7 ± 12.1 *	111.9 ± 9.9 ***
「腰痛の強さ」に関する項目 の合計スコア	16.1 ± 2.6	16.9 ± 2.5 #	17.0 ± 2.4	17.7 ± 2.6 #
「身体機能」に関する項目の 合計スコア	26.9 ± 3.2	28.1 ± 3.9 *	27.8 ± 4.1	28.4 ± 3.5 **
「歩行/移動」に関する項目 の合計スコア	21.5 ± 4.4	23.6 ± 3.3 **	22.9 ± 3.7 #	23.4 ± 2.7 *
「日常生活/社会生活」に関 する項目の合計スコア	13.3 ± 1.7	14.1 ± 1.5 **	14.1 ± 1.5 *	14.4 ± 0.9 *
「活力/心理」に関する項目 の合計スコア	25.3 ± 2.7	27.3 ± 3.3 **	27.0 ± 2.9 *	27.9 ± 2.9 **

平均値 ± SD
#: p<0.1, *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (paired t-test)

[0065] 表4に示される結果から明らかなように、全ての項目の合計スコアは、被験試料の摂取開始から1週間後～8週間後において、ベースラインと比較して有意な増加がみられた。

また「身体機能」に関する項目の合計スコア、「歩行／移動」に関する項目の合計スコア、「日常役割／社会生活」に関する項目の合計スコア、及び「活力／心理」に関する項目の合計スコアは、いずれも被験試料の摂取開始から1週間後～8週間後において、ベースラインと比較して有意な増加がみられた。「腰痛の強さ」に関する項目の合計スコアは、ベースラインと比較して、増加傾向がみられた。

これらの結果から、セリンとn-3系脂肪酸との組み合わせが、侵害受容性疼痛（特に、腰における侵害受容性疼痛）の予防及び改善に有用であることが示唆された。

[0066]

[表5]

S.F-36 改良版を用いたアンケート調査の結果

	ベースライン (摂取開始1週間前 と摂取開始日 の平均)	摂取開始から 1週間後	摂取開始から 4週間後	摂取開始から 8週間後
全ての項目の合計スコア	145.7 ± 14.9	151.9 ± 12.9 **	152.6 ± 12.3 *	153.2 ± 10.6 *
「身体機能」に関する項目 の合計スコア	41.8 ± 6.0	43.9 ± 4.9 *	44.0 ± 5.9 *	45.2 ± 4.5 **
「体の痛み」に関する項目 の合計スコア	7.9 ± 0.9	8.9 ± 1.2 ***	8.6 ± 1.3 #	8.8 ± 1.4 *
「活力」に関する項目の合 計スコア	13.5 ± 2.3	14.1 ± 2.0 #	14.5 ± 2.0 *	14.8 ± 2.0 **
「日常的役割機能（精 神）」に関する項目の合計 スコア	13.7 ± 1.4	14.4 ± 1.3 #	14.6 ± 0.9 #	14.6 ± 0.9 *

平均値 ± SD
#: p<0.1, *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (paired t-test)

[0067] 表5に示される結果から明らかなように、全ての項目の合計スコアは、被験試料の摂取開始から1週間後～8週間後において、ベースラインと比較して有意な増加がみられた。

また「身体機能」に関する項目の合計スコア、及び「体の痛み」に関する項目の合計スコアは、被験試料の摂取開始から1週間後～8週間後において

、ベースラインと比較して有意な増加がみられた。「活力」に関する項目の合計スコアは、被験試料の摂取開始から4週間後及び8週間後において、ベースラインと比較して有意な増加がみられた。「日常的役割機能（精神）」に関する項目の合計スコアは、被験試料の摂取開始から1週間後～8週間後において、ベースラインと比較して、増加傾向がみられた。

これらの結果から、セリンとn-3系脂肪酸との組み合わせにより、侵害受容性疼痛を予防又は改善して、QOL（身体機能、体の痛み、活力、日常的役割機能（精神））を改善し得ることが示唆された。

産業上の利用可能性

[0068] 本発明によれば、侵害受容性疼痛の予防又は改善用組成物を提供し得る。

また本発明によれば、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の予防又は改善用組成物を提供し得る。

当該組成物は、安全性が確立しているセリン及びn-3系脂肪酸を有効成分とすることから、長期にわたり安全に摂取できる。

[0069] 本出願は、日本で出願された特願2018-011964（出願日：2018年1月26日）を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

- [請求項1] セリンを含むアミノ酸及びn-3系脂肪酸を含む脂質を含有する、侵害受容性疼痛の予防又は改善用組成物。
- [請求項2] n-3系脂肪酸が、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸からなる群より選ばれる1種以上を含む、請求項1記載の組成物。
- [請求項3] セリンの量が、アミノ酸の総量に対して50重量%以上である、請求項1又は2記載の組成物。
- [請求項4] (1) スレオニンを実質的に含まない、又は(2) スレオニンに対するセリンの重量比が、2.60以上である、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項5] n-3系脂肪酸の量が、脂質の総量に対して20重量%以上である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項6] 1回摂取量当たりの単位包装形態であり、且つ、セリンを1単位中0.1g以上含有し、n-3系脂肪酸を1単位中0.03g以上含有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項7] 侵害受容性疼痛が、関節又は手足における侵害受容性疼痛である、請求項1～6のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項8] 医薬又は食品である、請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項9] セリンを含むアミノ酸及びn-3系脂肪酸を含む脂質を含有する、侵害受容性疼痛に伴うQOL低下の予防又は改善用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/002387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/202 (2006.01) i, A23L33/115 (2016.01) i, A23L33/175 (2016.01) i, A61K31/198 (2006.01) i, A61P25/04 (2006.01) i, A61P43/00 (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)

Int.Cl. A61K31/202, A23L33/115, A23L33/175, A61K31/198, A61P25/04, A61P43/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/163316 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 29 October 2015, claims, experimental example 5, fig. 3-11	1-9
Y	& US 2017/0035721 A1, claims, experimental example 5, fig. 3-11 & US 2019/0008814 A1 & EP 3135281 A1 & CN 106232114 A	1-9
Y	JEONG, Y. C. et al., Inhibition of mitogen-activated protein kinases phosphorylation plays an important role in the anti-nociceptive effect of pregabalin in zymosan-induced inflammatory pain model, Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2014, vol. 37, no. 10, pp. 1694-1698, ISSN 0918-6158, abstract, fig. 1	1-9

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
22.03.2019

Date of mailing of the international search report
09.04.2019

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/002387

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GUERRERO, A. T. G. et al., Toll-like receptor 2/MyD88 signaling mediates zymosan-induced joint hypernociception in mice: Participation of TNF- α , IL-1 β and CXCL/KC, <i>European Journal of Pharmacology</i> , 2011, vol. 674, no. 1, pp. 51-57, ISSN 0014-2999, abstract, fig. 1, 2	1-9
Y	ALVES, S. M. et al., Anti-inflammatory and antinociceptive effects of strontium ranelate on the zymosan-induced temporomandibular joint inflammatory hypernociception in rats depend on TNF- α inhibition, <i>Pharmacological Reports</i> , 2017, vol. 69, no. 4, pp. 764-772, ISSN 1734-1140, abstract, fig. 2-4	1-9
Y	ITO, Miho et al., Antinociceptive effect of intracerebroventricular administration of D-serine on formalin-induced pain, <i>Journal of Anesthesia</i> , 2014, vol. 28, no. 2, pp. 228-234, ISSN 0913-8668, abstract, fig. 1, 2	1-9
Y	ITO, Kenji et al., Midazolam attenuated the antinociceptive effect of D-serine and morphine at supraspinal level, <i>Journal of Pharmacological Sciences</i> , 2007, vol. 103, no. Supplement, p. 236P, ISSN 1347-8613, P3-056	1-9
Y	JP 2005-529980 A (N.V. NUTRICIA) 06 October 2005, claims 3, 5, 6 & US 2004/192615 A1, claims 3, 5, 6 & WO 2004/42 A2 & WO 2004/297 A1 & EP 1513419 A1 & DE 60331319 A1 & BR 311909 A & PL 375076 A & CN 1674795 A & ES 2341538 T	1-9
Y	NAKAMOTO, Kazuo et al., Antinociceptive effects of docosahexaenoic acid against various pain stimuli in mice, <i>Biological and Pharmaceutical Bulletin</i> , 2010, vol. 33, no. 6, pp. 1070-1072, ISSN 0918-6158, abstract, fig. 1-3	1-9
Y	NOBRE, M. E. P. et al., Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid exert anti-inflammatory and antinociceptive effects in rodents at low doses, <i>Nutrition Research</i> , 2013, vol. 33, no. 5, pp. 422-433, ISSN 0271-5317, abstract, fig. 1-3	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/002387

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2015-91817 A (HILL'S PET NUTRITION INC.) 14 May 2015, claims, tables 6-17 & US 2005/0192352 A1, claims, tables 6-17 & EP 1848422 A1 & WO 2006/088753 A2 & CN 101155511 A & ZA 200706713 A & RU 2007134229 A	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/202(2006.01)i, A23L33/115(2016.01)i, A23L33/175(2016.01)i, A61K31/198(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K31/202, A23L33/115, A23L33/175, A61K31/198, A61P25/04, A61P43/00			
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 1971-2019年 日本国実用新案登録公報 1996-2019年 日本国登録実用新案公報 1994-2019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) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			
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	WO 2015/163316 A1 (味の素株式会社) 2015.10.29, 請求の範囲、試	1-9	
Y	験例5, 図3-11 & US 2017/0035721 A1, Claims, Experimental Example 5, FIG. 3-11 & US 2019/0008814 A1 & EP 3135281 A1 & CN 106232114 A	1-9	
Y	JEONG Young Chan et al., Inhibition of Mitogen-Activated Protein Kinases Phosphorylation Plays an Important Role in the Anti-nociceptive Effect of Pregabalin in Zymosan-Induced Inflammatory Pain Model, Biological and Pharmaceutical	1-9	
<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		の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 22.03.2019		国際調査報告の発送日 09.04.2019	
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) 鶴見 秀紀 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	
		4C	8415

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
	Bulletin, 2014, Vol. 37, No. 10, pp. 1694-1698, ISSN 0918-6158, abstract, Fig. 1	
Y	GUERRERO Ana T.G. et al., Toll-like receptor 2/MyD88 signaling mediates zymosan-induced joint hypernociception in mice: Participation of TNF- α , IL-1 β and CXCL/KC, European Journal of Pharmacology, 2011, Vol. 674, No. 1, pp. 51-57, ISSN 0014-2999, ABSTRACT, Fig. 1, 2	1-9
Y	ALVES Sheila Moreira et al., Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of strontium ranelate on the zymosan-induced temporomandibular joint inflammatory hypernociception in rats depend on TNF- α inhibition, Pharmacological Reports, 2017, Vol. 69, No. 4, pp. 764-772, ISSN 1734-1140, ABSTRACT, Fig. 2-4	1-9
Y	ITO Miho et al., Antinociceptive effect of intracerebroventricular administration or D-serine on formalin-induced pain, Journal of Anesthesia, 2014, Vol. 28, No. 2, pp. 228-234, ISSN 0913-8668, Abstract, Fig. 1, 2	1-9
Y	ITO Kenji et al., Midazolam attenuated the antinociceptive effect of D-serine and morphine at supraspinal level, Journal of Pharmacological Sciences, 2007, Vol. 103, No. Supplement, p. 236P, ISSN 1347-8613, P3-056	1-9
Y	JP 2005-529980 A (ネムローゼ・フェンノートシャップ・ニュートリシア) 2005. 10. 06, 請求項 3、5、6 & US 2004/192615 A1, Claims 3, 5, 6 & WO 2004/42 A2 & WO 2004/297 A1 & EP 1513419 A1 & DE 60331319 A1 & BR 311909 A & PL 375076 A & CN 1674795 A & ES 2341538 T	1-9
Y	NAKAMOTO Kazuo et al., Antinociceptive Effects of Docosahexaenoic Acid against Various Pain Stimuli in Mice, Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2010, Vol. 33, No. 6, pp. 1070-1072, ISSN 0918-6158, abstract, Fig. 1-3	1-9
Y	NOBRE Maria Elizabeth Pereira et al., Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid exert anti-inflammatory and antinociceptive effects in rodents at low doses, Nutrition Research, 2013, Vol. 33, No. 5, pp. 422-433, ISSN 0271-5317, ABSTRACT, Fig. 1-3	1-9

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
Y	JP 2015-91817 A (ヒルズ・ペット・ニュートリション・インコーポ レーテッド) 2015.05.14, 特許請求の範囲, 表 6-17 & US 2005/0192352 A1, Claims, Tab. 6-17 & EP 1848422 A1 & WO 2006/088753 A2 & CN 101155511 A & ZA 200706713 A & RU 2007134229 A	1-9