

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 1 月 17 日 (17.01.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/007728 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/7076 (2006.01) A61K 31/405 (2006.01)
 A23L 1/30 (2006.01) A61P 1/14 (2006.01)
 A61K 8/35 (2006.01) A61P 3/02 (2006.01)
 A61K 8/60 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
 A61K 31/05 (2006.01) A61P 17/18 (2006.01)
 A61K 31/122 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/355 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
 A61K 31/375 (2006.01) C07H 19/207 (2006.01)

カ内 Hyogo (JP). 阪本 浩和 (SAKAMOTO, Hirokazu) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 細江 和典 (HOSOE, Kazunori) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP).

(74) 共通の代表者: 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/063886

(22) 国際出願日: 2007 年 7 月 12 日 (12.07.2007)

(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 2006-193087 2006 年 7 月 13 日 (13.07.2006) JP
 特願 2006-305718 2006 年 11 月 10 日 (10.11.2006) JP
 特願 2006-305721 2006 年 11 月 10 日 (10.11.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岸田 秀之 (KISHIDA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネカ内 Hyogo (JP). 川辺 泰三 (KAWABE, Taizo) [JP/JP]; 〒6768688 兵庫県高砂市高砂町宮前町 1-8 株式会社カネ

(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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ORAL PREPARATION IN THE FORM ENCLOSED IN LIPID MEMBRANE STRUCTURE, AND FATIGUE-AMELIORATING AGENT COMPRISING COENZYME A AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 脂質膜構造体に封入した経口製剤、および、補酵素 A を有効成分とする疲労改善剤

(57) Abstract: Disclosed is a preparation comprising coenzyme A enclosed in a lipid membrane structure. The preparation enables to administer coenzyme A (which is easy to be degraded and unstable in the intestine) to a living body through a convenient oral route. Also disclosed is a fatigue-ameliorating agent comprising coenzyme A as an active ingredient. The fatigue-ameliorating agent is effective for the amelioration or prevention of physical fatigue, is safe, and can be ingested continuously for a long period.

(57) 要約: 本発明は、補酵素 A を脂質膜構造体に封入した製剤に関する。本発明によれば、腸管内で分解されやすく不安定な補酵素 A を、簡便な経口投与により生体に投与することができる。また、本発明は補酵素 A を有効成分とする疲労改善剤に関する。本発明によれば、肉体疲労の改善および予防に効果的であり、安全で継続的に長期間服用な疲労改善剤が提供される。

WO 2008/007728 A1

明 細 書

脂質膜構造体に封入した経口製剤、および、補酵素Aを有効成分とする
疲労改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、腸管内において不安定な補酵素Aの経口投与を可能にする製剤に関する。

[0002] また、本発明は、補酵素Aを有効成分とする疲労改善剤に関する。ここでいう疲労改善剤とは、日常生活、仕事や運動による肉体疲労の回復および予防、病中病後の肉体疲労、加齢による疲れ易さなどを改善できる組成物である。

背景技術

[0003] 補酵素A(コエンザイムA)は生体に大量に存在する活性物質であり、パントテン酸、アデニン、リボース、システアミン及びリン酸より構成される。補酵素Aは、生体内のアセチル化反応の補酵素であり、炭水化物、脂質及び蛋白質の代謝において極めて重要な役割を有する。例えば、トリカルボン酸回路の過程、肝グリコーゲンの貯留、アセチルコリン合成、コレステロール量の調節、血漿中脂質濃度の調節およびステロイド合成のために必須である。生体に存在する補酵素Aの存在様式は、その多くが還元型補酵素A(CAS No.85-61-0)である。

[0004] 補酵素Aの摂取は、患者の食欲不振及び運動低下の症状を大きく緩和し、動脈硬化症、慢性動脈炎、心筋梗塞、心筋炎、高脂血症(特許文献1)、種々の肝疾患(肝炎、肝硬変、肝性昏睡、黄疸、脂肪肝)(非特許文献1、非特許文献2)、創傷治癒(特許文献2)、歯周病(特許文献3)のような疾患などに対して効果があることが報告されている。さらに美容関連では、皮膚の老化防止(紫外線防御、シミやシワの予防、美白効果、保湿効果)(特許文献4、5、6)にも効果があるという報告がある。

[0005] 特許文献1では補酵素Aを酸性緩衝剤等と一緒に投与することで腸管での分解を防ぎ吸収性を向上させる製剤が開示されている。特許文献2-6、および、非特許文献1、2では、補酵素Aの生体内への投与方法は注射である。

[0006] 国立公衆衛生院疫学部が、平成11年(1999年)度実施した疲労の実態調査結果

によると、「現在、疲労を感じている」と答えた人は全体の59.1%にのぼる。そのうち半数を超える人は慢性的な疲労に悩み、慢性的疲労の回避と回復が切実な課題となっている。現代社会においては、ほとんどの老若男女が疲れており、大人だけでなく子供や青年までもが疲れているという現状である。過酷な運動を日常的に行っているアスリートはもちろん、一般的な若年・壮年者の多くが日常生活において運動や肉体労働で体を動かした後だけでなく、1日中オフィスワークをしていた場合でも、筋肉や肉体の疲労を感じている。高齢者においては、加齢に伴う肉体の衰えは、疲れ易さとして現れてくる。疲れ易さは、運動不足を誘発し、運動不足により筋力は低下するという悪循環が起こる。筋力の低下は、転倒などによる骨折あるいは寝たきり状態を引き起こすため、豊かで安楽な老後生活を楽しむためには、疲れ易さを解消して、筋力の低下をできるだけ防ぐ事が重要であると考えられる。

[0007] 従来から疲労回復剤として多用されている滋養強壮剤は、漢方処方に基づく製剤や生薬を主剤とする製剤、各種ビタミン、タウリン、カフェインなどを主成分とするが、明確な疲労回復効果は示されておらず、また疲労回復効果が認められているカフェインも中枢神経系への作用によるものであり、疲労の原因を根本的に解決するものではない。また、朝鮮人参、ローヤルゼリーやプロポリスプロテインは、疲労回復効果が認められる場合にあっても、その作用点・作用機序等が明確ではなく、さらに、これらの製品の全ては、味及び臭い等の官能上にも大きな問題があり、医薬品的な形状以外では使用し難く、日常の食生活の中で多用することは困難であると考えられる。さらに、長期間服用した場合の安全性に疑問のあるものも存在している。

[0008] 一方、補酵素Aの構成成分の1つであるパントテン酸を、ビオチン、カルニチンと混合することで疲労に有効であることが報告されている(特許文献7)。

特許文献1:特開2001-64184号公報

特許文献2:特開昭63-152309号公報

特許文献3:特開平08-245352号公報

特許文献4:特開平02-49729号公報

特許文献5:特開昭50-31051号公報

特許文献6:特開2005-213198号公報

特許文献7:特開平7-233070号公報

非特許文献1:内科實函 15(3), 67-75, 1968

非特許文献2:産婦人科の実際 18(6), 545-557, 1969

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0009] 補酵素Aは腸管内のホスホエステラーゼによる脱ホスホリル化を受けやすいため腸管内で分解されやすく、生体内への投与経路は現在まで注射であった。よって、経口投与に比べて利用者の不都合と苦痛を伴い、高経費であった。従って、補酵素Aの使用は限定されている。本発明は、経口投与可能な補酵素A製剤の開発を目的とする。

[0010] 上記のような今まで報告されている補酵素Aの作用は、その成分の同定がなされていないものがほとんどであり、また、成分を規定している場合の用途は美容関連あるいは血中脂質低下であり、補酵素Aの疲労改善効果については過去に報告されていない。

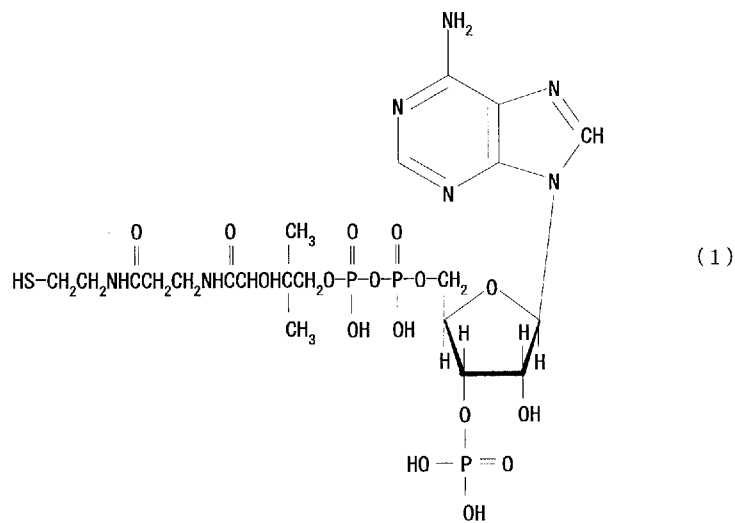
[0011] 本発明は、肉体疲労の改善および予防に効果的であり、継続的に長期間服用するために成分が明らかで安全性が高い組成物を開発することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0012] 前記目的の達成のため鋭意研究を行った結果、補酵素Aを一般的な脂質膜構造体で封入すると、腸管から安定的に吸収させることが可能になり、補酵素Aの効果をより確実に発揮させることを見出した。すなわち、本発明は以下に関する。

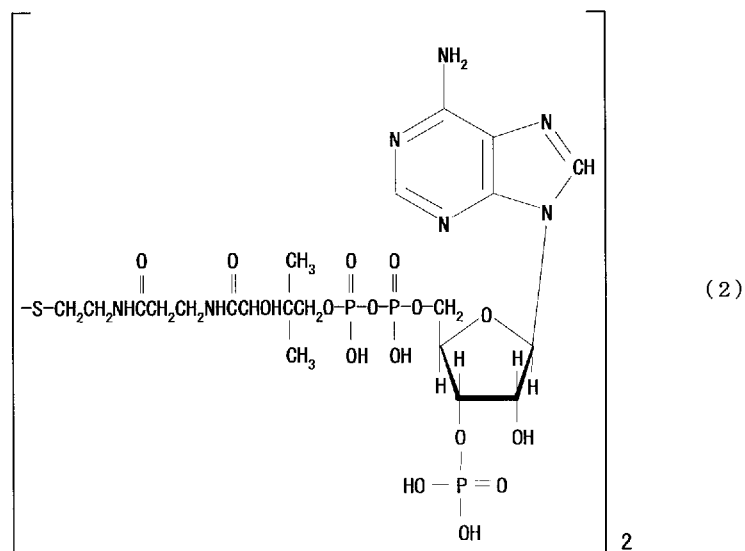
[1] 下記式(1):

[0013] [化5]



[0014] で表される還元型補酵素A、および／または、下記式(2)：

[0015] [化6]



[0016] で表される酸化型補酵素Aを脂質膜構造体に封入した経口製剤。

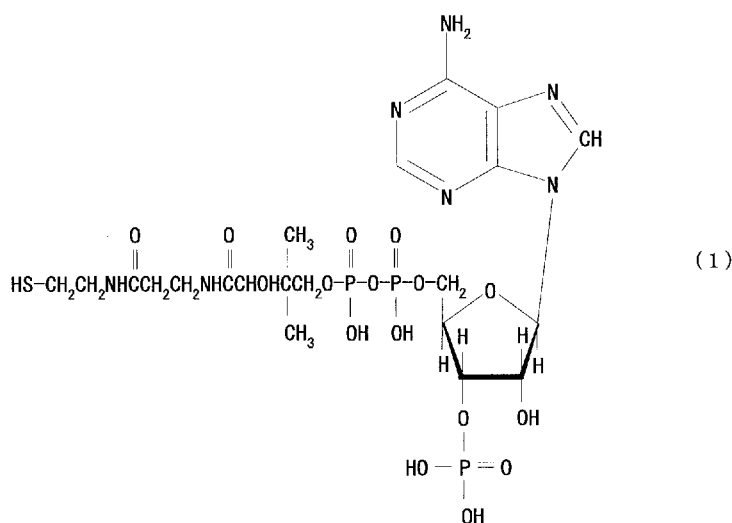
[2] 脂質膜構造体がリポソームである[1]の経口製剤。

[3] 脂質膜構造体がエマルジョンである[1]の経口製剤。

[0017] また、前記目的の達成のため鋭意研究を行った結果、補酵素Aに強い抗疲労効果があることを見出した。すなわち、本発明は以下に関する。

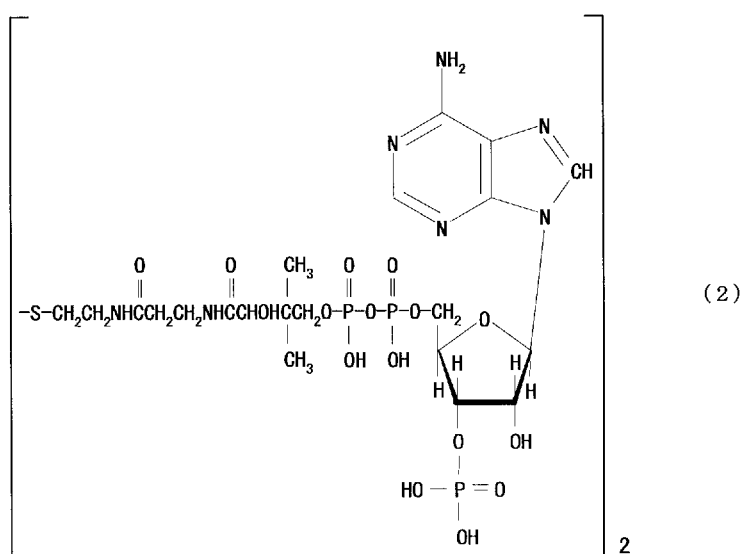
[4] 下記式(1)：

[0018] [化7]



[0019] で表される還元型補酵素A、および／または、下記式(2)：

[0020] [化8]



[0021] で表される酸化型補酵素Aを有効成分とすることを特徴とする疲労改善剤。

[5] さらに、ユビキノンまたは／およびユビキノールを含有する[4]の疲労改善剤。

[6] さらに、抗酸化物質または／および抗酸化酵素を含有する[4]の疲労改善剤。

[7] 抗酸化物質が、ビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、ビタミンB、ビタミンB誘導体、ビタミンA、ビタミンA誘導体、ポリフェノール類、フラボノイド類、フラバノール類、カテキン類、アントシアジニン類、アントシアニン、イソフラボン類、イソフラボン、フラボン類、フラバノール類、フラバン類、カフェー酸誘導体、クロロゲ

ン酸、リグナン類、セサミン、セサミノール、ターメリック、クルクミン、イソチソシアネート類、スルフォラファン、システインスルホキシド類、カロテノイド類、カロテン類、 α カロテン、 β カロテン、リコピン、キサントフィル類、ルテイン、 β グルカン、フコイダン、ペクチン、グルタチオン、タウリン、オイゲノール、リモネン、タンニン酸、タンニン、サポニン、アセチルシステイン、チオ硫酸ナトリウム、 α リポ酸、 α リポ酸誘導体、ピクノジェノール、フラバンジェノール、尿酸、葉酸、カテキン、アリシン、セレン、スルフィニルおよびプロブコールからなる群より選択される少なくとも1種である[6]の疲労改善剤。

[8] 抗酸化酵素が、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼおよびアスコルビン酸ペルオキシダーゼからなる群より選択される少なくとも1種である[6]の疲労改善剤。

[9] 有機酸を共に含有する、[4]の疲労改善剤。

[10] 有機酸が、酢酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、シュウ酸、リンゴ酸、フマル酸、プロピオン酸、酪酸、バレリン酸、イソクエン酸およびクエン酸誘導体からなる群より選択される少なくとも1種である[9]の疲労改善剤。

[11] 滋養強壮成分を共に含有する、[4]の疲労改善剤。

[12] 滋養強壮成分が、クレアチン、カルニチン、タウリン、ビタミンB1、ビタミンB誘導体およびアミノ酸からなる群より選択される少なくとも1種である[11]の疲労改善剤。

[13] さらに、栄養補助成分を含有する[4]の疲労改善剤。

[14] 栄養補助成分が、アミノ酸、金属イオン、糖類、蛋白質類、脂肪酸類およびビタミンからなる群より選択される少なくとも1種である[13]の疲労改善剤。

[15] その形態が、ドリンク剤あるいは食品である[4]の疲労改善剤。

[16] 皮膚に直接塗布することにより筋肉疲労を改善することを特徴とする、[4]の疲労改善剤。

[17] その形態が、スプレー剤、軟膏剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、パップ剤、プラスター剤、または、テープ剤である[16]の疲労改善剤。

[18] 抗炎症成分を共に含有する、[16]の疲労改善剤。

[19] 抗炎症成分が、ステロイド、サリチル酸およびその誘導体、アリール酢酸およびその誘導体、プロピオン酸およびその誘導体、フェナム酸およびその誘導体、ピラゾロンおよびその誘導体、オキシカムおよびその誘導体、並びに非酸性抗炎症剤からなる群より選択される少なくとも1種である[18]の疲労改善剤。

発明の効果

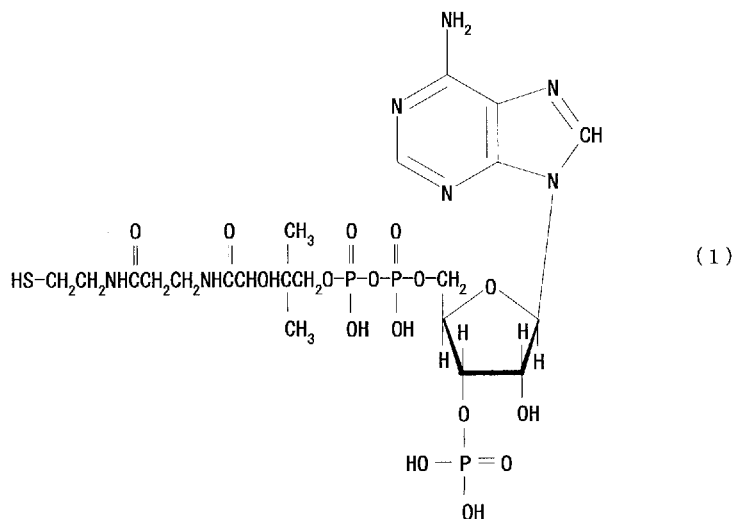
[0022] 本発明の、補酵素Aを脂質膜構造体に封入した製剤は、腸管内で分解されやすく不安定な補酵素Aを、最も簡便な生体への投与方法である経口からの投与を可能にすることが出来る。よって、補酵素Aの様々な効果をいままでよりも容易に利用することが出来る。

[0023] また、本発明の、補酵素Aを有効成分とすることを特徴とする疲労改善剤は、肉体疲労の改善および予防に効果的であり、成分が明らかであり安全性が高いので継続的に長期間服用することが可能である。

発明を実施するための最良の形態

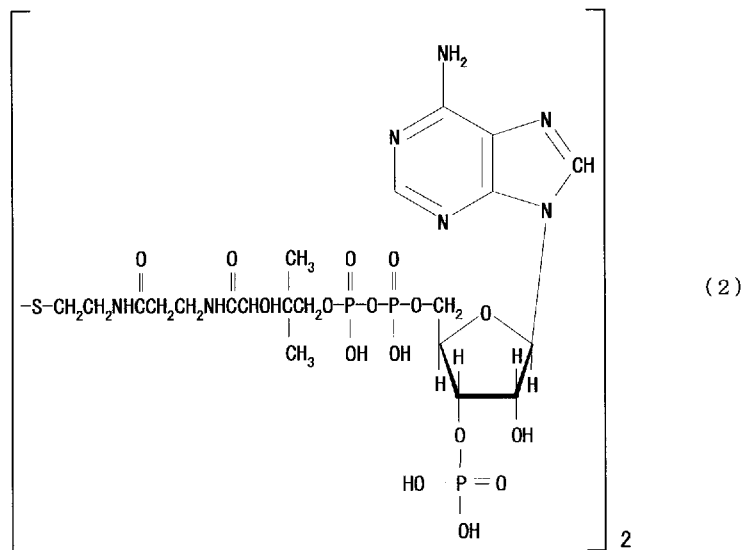
[0024] 本発明の経口製剤は、下記式(1)：

[0025] [化9]



[0026] で表される還元型補酵素A、および／または、下記式(2)：

[0027] [化10]



[0028] で表される酸化型補酵素Aを脂質膜構造体に封入した経口製剤である。

補酵素Aは上記式(1)で表される還元型と、上記式(2)で表される酸化型とが存在する。酸化型補酵素Aは還元型補酵素A2分子の末端のSH基同士が酸化によりS—S結合した2量体である。

[0029] 本発明の経口製剤においては、その有効成分となる補酵素Aとして、還元型又は酸化型のいずれを用いてもよく、その混合物を用いてもよい。還元型補酵素Aと酸化型補酵素Aの割合はその製品コンセプトなどにより適宜決定できる。なお、本発明においては補酵素Aの生体での存在様式である、還元型の方がより好ましい。以下、単に「補酵素A」という場合、還元型補酵素A、酸化型補酵素A、その混合物いずれをも意味する。

[0030] リポソームとは脂質(脂肪)(通常はリン脂質)の膜でできた容器ないし袋でその中には水相が閉じこめられてる。このような容器は脂質を水相に分散させると簡単に生成することができる。封入させる物質(医薬など)が水溶性であれば中心の水相内、脂溶性であれば膜そのものの中に閉じこめることができる。さらにリポソームにターゲティング機能を付加するために外側表面を修飾することも可能である。生体適合性が非常に高いことが利点として挙げられ、この性質を活かして近年では薬物送達システム(DDS)への応用が進んでいる。

[0031] リポソームの調製方法としては、以下の様な方法が一般的である：

(1)脂質を適当な有機溶媒(たとえば、クロロホルム、エーテル等)に溶解させ、減圧下にこれらの溶媒を留去し、一旦脂質薄膜を形成させた後、該脂質薄膜を機械的攪拌手段により水に水和(あるいは膨潤)させる方法。

(2)脂質をエーテルあるいはエタノール等の有機溶媒に溶解させ、この溶液を高温に暖めた水中にシリンジあるいはノズル等より、加圧下、一定速度で注入し、注入とともに有機溶媒が留去あるいは希釈されることにより脂質が二重層を形成し、リポソームが調製される方法。

(3)脂質をコール酸あるいはデオキシコール酸などの界面活性剤とともに水溶液中で混合ミセルを形成させ、該ミセル溶液を透析あるいはゲル濾過等の操作によりコール酸あるいはデオキシコール酸などの界面活性剤を除去し、リポソームを調製する方法。

(4)脂質を溶解した有機溶媒を水相に加え、超音波処理し、一旦W/O型エマルジョンを形成し、ついで有機溶媒を除去することによりゲル化させ、このゲルを機械的攪拌により転相させリポソームを調製する方法。

[0032] 本発明で用いられる脂質は、例えばホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、リゾホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、卵黄レシチン、卵黄リゾレシチン、大豆レシチン、大豆リゾレシチン、水添卵黄レシチン、水添卵黄リゾレシチン、水添大豆レシチン、水添大豆リゾレシチン等に代表されるリン脂質の他、糖脂質、ジアルキル又はトリアルキル型合成界面活性剤等の一種又は二種以上の混合物が主体となる。なお、これらに膜安定化剤としてコレステロール、コレスタノール等のステロール類を、荷電物質としてジセチルホスフェート、ホスファチジン酸、ガングリオシド、ステアリルアミン等を、さらに酸化防止剤として α -トコフェロール等を加えても良い。

[0033] エマルジョンは、乳濁液ともいわれ液中に混じりあわない他の液体が微細粒子となって、分散、浮遊している混合物を言う。乳濁液の分散粒子の粒径の多くは、0.1~10 μ m程度であり、可視光を乱反射しているため、牛乳のように白く濁った状態になる。水と油の混合物を攪拌すると一時的に分散できるが、すぐに再び分離してしまう。これに、微量の乳化剤を加えることにより、安定な混合物(エマルジョン)ができる。エマ

ルジョンには、水の中に油を分散したO/W型、油の中に水を分散したW/O型がある。O/W型の例としては牛乳など、W/O型としてはマーガリンなどがある。乳化剤とはエマルジョンを作るための添加剤のことをいい、その多くは界面活性剤を使用する。界面活性剤とは、分子の形で見ると、親水基、疎水基の性質の異なる2つの部分を持つ化学物質をいい、この親水基、疎水基を変えることにより、水に溶けやすいもの、水に溶けにくいものなどをつくることができる。最近では、リンパ系に移行しにくい水溶性薬物をW/OエマルジョンやO/W/Oエマルジョンに封入し、選択的にリンパ系に移行させるなどの、DDSへの応用が進んでいる。

[0034] 本発明で用いられる脂質は、大豆油、綿実油、ゴマ油、ナタネ油、オリーブ油、ヤシ油、ベニバナ油、落花生油、ボラゴ油、ヒマワリ油、トウモロコシ油、などの植物油である。中鎖脂肪酸トリグリセライド又はアセチル化モノグリセリドも使用することができる。

[0035] 本発明で用いられる乳化剤は、卵黄レシチン、卵黄リゾレシチン、大豆レシチンおよび大豆リゾレシチンのようなリン脂質、各種の非イオン界面活性剤、およびこれらの組合せを使用することができる。使用できる非イオン界面活性剤の例は、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルなどである。規制当局に許容される非イオン界面活性剤がより好ましい。必要に応じ、乳化補助剤として高級脂肪酸およびその塩、高級脂肪アミンなどを併用してもよい。

[0036] 本発明で用いられる水相は一般にグリセリン、グルコース、塩化ナトリウムのような等張化剤を含んでいる。エマルジョン製剤は必要に応じ安定剤として水溶性の高分子物質を含むことができる。その例はアルブミン、デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン、水溶性ビニル重合体などである。コレステロール類も安定化剤として使用できる。

[0037] 本発明の補酵素Aを脂質膜構造体に封入した製剤の用途は特に限定されないが、肝炎、肝性昏睡、黄疸、高脂血症、解毒、老化、疲労、ストレス、免疫障害、などに

摘要することが出来る。

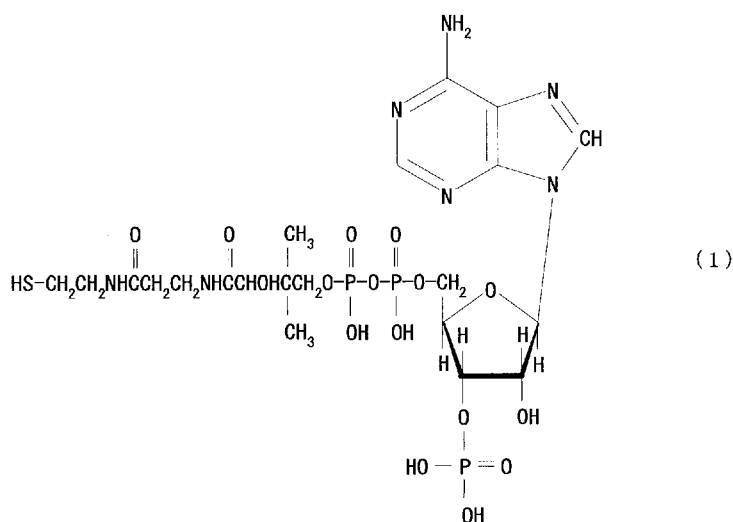
[0038] 本発明の経口製剤の剤形としては特に限定されず、リポソーム製剤及びエマルジョン製剤のままでも良く、さらに加工を加えることも可能である。例えば、粉末剤であってもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、粉末剤あるいは顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。あるいは、液状にしてドリンク剤としてもよい。また、食品、医薬品、医薬部外品、栄養サプリメント、動物用医薬品、ペットフード、飼料および餌料などに好適に用いられる。

[0039] 本発明の経口製剤での、補酵素Aの含有量、製品形態、製品の保存方法および保存形態は、その製剤の商品設計および用途などに応じて適宜決定される。

[0040] 次に、本発明の疲労改善剤について詳述する。

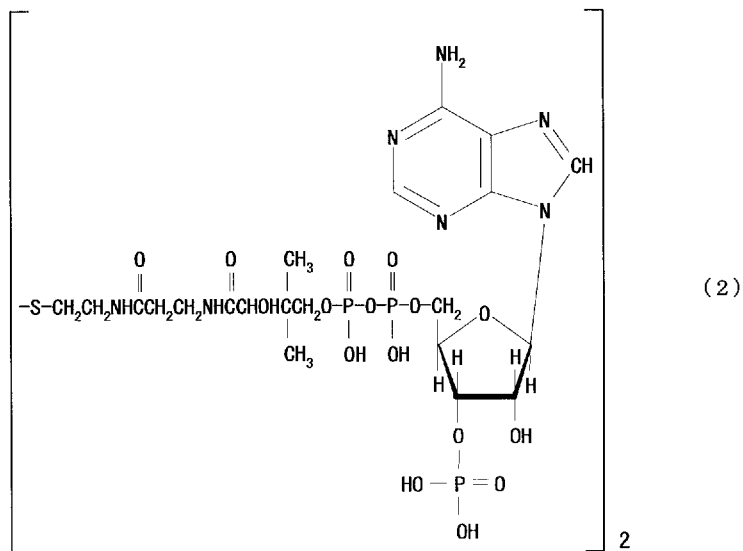
本発明の疲労改善剤は、下記式(1)：

[0041] [化11]



[0042] で表される還元型補酵素A、および／または、下記式(2)：

[0043] [化12]



[0044] で表される酸化型補酵素Aを有効成分とすることを特徴とする疲労改善剤である。

[0045] 本発明の疲労改善剤においては、その有効成分となる補酵素Aとして、還元型又は酸化型のいずれを用いてもよく、その混合物を用いてもよい。還元型補酵素Aと酸化型補酵素Aの割合はその製品コンセプトなどにより適宜決定できる。なお、本発明においては補酵素Aの生体での存在様式である、還元型の方がより好ましい。以下、単に「補酵素A」という場合、還元型補酵素A、酸化型補酵素A、その混合物いずれをも意味する。

[0046] 本発明における「疲労改善」とは、疲労を予防、処置、回復、改善、または治療する効果を意味する。また、本発明の補酵素Aを含む疲労改善剤の適用対象は、人のみでなく動物にも適用できる。

[0047] 本発明の疲労改善剤には、他の有効成分として、ユビキノンまたは／およびユビキノールを含有する事ができる。ユビキノンおよびユビキノールは、ミトコンドリア賦活作用を有し、それら単独で疲労改善作用を有するものであるが、補酵素Aとこれらの成分を混合した組成物とする事により、相加的あるいは相乗的な効果が期待できる。

[0048] 本発明の疲労改善剤は、抗酸化物質あるいは抗酸化酵素を共に含有する事ができる。抗酸化物質としては特に限定はされないが、例えば、ビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、ビタミンB、ビタミンB誘導体、ビタミンA、ビタミンA誘導体、ポリフェノール類、フラボノイド類、フラバノール類、カテキン類、カテキン、ア

ントシアジニン類、アントシアニン、イソフラボン類、イソフラボン、フラボン類、フラバノール類、フラバン類、カフェー酸誘導体、クロロゲン酸、リグナン類、セサミン、セサミノール、ターメリック、クルクミン、イソチソシアネート類、スルフォラファン、システインスルホキシド類、カロテノイド類、カロテン類、 α カロテン、 β カロテン、リコピン、キサントフィル類、ルテイン、 β グルカン、フコイダン、ペクチン、グルタチオン、タウリン、オイゲノール、リモネン、タンニン酸、タンニン、サポニン、アセチルシステイン、チオ硫酸ナトリウム、 α リポ酸、 α リポ酸誘導体、ピクノジェノール、フラバンジェノール、尿酸、葉酸、アリシン、セレン、スルフィニル、プロブコールなどが適してる。

[0049] また、抗酸化酵素としては、特に限定はされないが、例えば、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼ、アスコルビン酸ペルオキシダーゼなどが適している。また、これら抗酸化物質または抗酸化酵素を2種以上組み合わせて使用することもできる。

[0050] 本発明の疲労改善剤は、有機酸を共に含有する事ができる。有機酸としては、特に限定はされないが、例えば、酢酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、シュウ酸、リンゴ酸、フマル酸、プロピオン酸、酪酸、バレリン酸、イソクエン酸、クエン酸誘導体などが挙げられ、これら有機酸を単独で使用しても2種以上組み合わせて使用しても良い。補酵素Aとこれら有機酸を混合する事により、相加的あるいは相乗的な効果が期待できる。

[0051] 本発明の疲労改善剤は、他の滋養強壮成分を共に含有する事ができる。滋養強壮成分としては、特に限定はされないが、例えば、クレアチン、カルニチン、タウリン、ビタミンB1、ビタミンB誘導体、アミノ酸などが挙げられ、これら滋養強壮成分を単独で使用しても2種以上組み合わせて使用しても良い。補酵素Aとこれら滋養強壮成分を混合する事により、相加的あるいは相乗的な効果が期待できる。

[0052] 本発明の疲労改善剤は、栄養補助成分を共に含有する事ができる。栄養補助成分としては、特に限定はされないが、アミノ酸、金属イオン、糖類、蛋白質類、脂肪酸類、ビタミンなどが挙げられ、これら栄養補助成分を単独で使用しても2種以上組み合わせて使用しても良い。

- [0053] 本発明の疲労改善剤には、更に、上記補酵素Aやその他の活性成分の他に、薬剤学的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合してもよい。このようなものとしては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、コーティング剤、酸化防止剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、溶解補助剤、安定化剤、ビタミン、香料、甘味剤、防腐剤、保存剤などが挙げられる。
- [0054] 上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムなどが挙げられる。上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガントなどが挙げられる。
- [0055] 上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが挙げられる。
- [0056] 上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトールなどが挙げられる。
- [0057] 上記コーティング剤としては特に限定されず、セルロース誘導体(ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど)、セラック、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピリジン類(ポリ-2-ビニルピリジン、ポリ-2-ビニル-5-エチルピリジンなど)、ポリビニルアセチルジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコールフタレート、メタアクリレート・メタアクリル酸共重合体などが挙げられる。
- [0058] 上記酸化防止剤としては特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、ビタミンA、 β -カロチン、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、クエン酸などが挙げられる。
- [0059] 上記着色剤としては特に限定されず、例えば、医薬品に添加することが許可されているものなどを使用することができる。
- [0060] 上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えばステアリン酸、タルク、軽質無水

ケイ酸、含水二酸化ケイ酸などが挙げられる。

[0061] 上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステルなどの界面活性剤などが挙げられる。

[0062] 上記溶解補助剤としては特に限定されず、例えばフマル酸、コハク酸、りんご酸などの有機酸などが挙げられる。

[0063] 上記安定化剤としては特に限定されず、例えば安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチルなどが挙げられる。

[0064] 上記ビタミンとしては特に限定されず、例えばビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKおよびこれらの誘導体などが挙げられる。

[0065] 上記香料としては、メントール、カルボン、アネトール、シネオール、サリチル酸メチル、シンナミックアルデヒド、オイゲノール、3, 1-メントキシプロパン-1, 2-ジオール、チモール、リナロール、リナリールアセテート、リモネン、メントン、メンチルアセテート、N-置換-パラメンタン-3-カルボキサミド、ピネン、オクチルアルデヒド、シトラール、プレゴン、カルビールアセテート、アニスアルデヒド、エチルアセテート、エチルブチレート、アリルシクロヘキサンプロピオネート、メチルアンスラニレート、エチルメチルエチニルグリシデート、バニリン、ウンデカラクトン、ヘキサナール、エチルアルコール、プロピルアルコール、ブタノール、イソアミルアルコール、ヘキセノール、ジメチルサルファイド、シクロテン、フルフラール、トリメチルピラゾン、エチルラクテート、エチルチオアセテートなどの単品香料、更に、ペパーミント油、スペアミント油、アニス油、ユーカリ油、ウインターグリーン油、カシア油、クローブ油、タイム油、セージ油、レモン油、オレンジ油、ハッカ油、カルダモン油、コリアンダー油、マンダリン油、ライム油、ラベンダー油、ローズマリー油、ローレル油、カモミル油、キャラウェイ油、マジョラム油、ベイ油、レモングラス油、オリガナム油、パインニードル油、ネロリ油、ローズ油、ジャスミン油、イリスコンクリート、アブソリュートペパーミント、アブソリュートローズ、オレンジフラワー等の天然香料、ストロベリーフレーバー、アップルフレーバー、バナナフレーバー、パイナップルフレーバー、グレープフレーバー、マンゴーフレーバー、バターフレーバー、ミルクフレーバー、フルーツミックスフレーバー、トロピカルフルーツフレーバーなどの調合香料などが挙げられる。

- [0066] 甘味剤としてはサッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビオサイド、ステビアエキス、パラメキシシンナミックアルデヒド、ネオヘスペリジルジヒドロカルコン、ペリラルチンなど、防腐剤としては、ブチルパラベン、エチルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナトリウムなどが挙げられる。
- [0067] 防腐剤としては、アミノエチルスルホン酸、安息香酸、安息香酸ナトリウム、エタノール、エデト酸ナトリウム、カンテン、dl-カンフル、クエン酸、クエン酸ナトリウム、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸フェニル、ジブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、窒素、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、2-ナフトール、白糖、ハチミツ、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、L-メントール、ユーカリ油などが挙げられる。
- [0068] 保存剤としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム、エタノール、エデト酸ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、クエン酸、グリセリン、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、D-ソルビトール、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、プロピレングリコール、リン酸などが挙げられる。
- [0069] 本発明の疲労改善剤の剤形としては特に限定されず、経口剤であってもよく、あるいは皮膚に直接塗布するものであってもよい。
- [0070] 経口剤としては、例えば、粉末剤であってもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、粉末剤あるいは顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。あるいは、液状にしてドリンク剤としてもよい。また、食品の形態とすることもできる。
- [0071] 本発明の疲労改善剤を一般食品とする場合の形態は、特には限定されないが、食用油脂組成物、調理油類、スプレー油類、バター類、マーガリン類、ショートニング類、ホイップクリーム類、濃縮乳類、ホワイトナー類、ドレッシング類、ピクル液類、パン類、ケーキ類、パイ類、クッキー類、和菓子類、スナック菓子類、油菓子類、チョコレート及びチョコレート菓子類、米菓類、ルウ類、ソース類、たれ類、トッピング類、氷菓

類、麺類、ベーカリーミックス類、フライ食品類、加工肉製品類、水産練り製品類、冷凍アントレ類、畜産冷凍食品、農産冷凍食品などの冷凍食品類、米飯類、ジャム類、チーズ、チーズフード、チーズ様食品、ガム類、キャンデー類、発酵乳類、缶詰類、飲料類などが挙げられる。具体的には、上述した形態の食品あるいはその製造過程の原料に、適宜補酵素Aを添加混合することで、食品形態の疲労改善剤とすることができる。

[0072] 本発明の疲労改善剤を皮膚に直接塗布する場合の剤型は、特に限定されるものではなく、例えば、適当な基剤中に上記補酵素Aやその他の薬物を溶解または混合分散させてクリーム状、ペースト状、ジェリー状、ゲル状、乳液状、液状の形状になされたもの(軟膏剤、リニメント剤、ローション剤、スプレー剤など)、基剤中に上記薬物を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したもの(パップ剤など)、粘着剤中に上記薬物を溶解または混合分散させたものを支持体上に展延したもの(プラスター剤、テープ剤など)などが挙げられる。

[0073] 本発明の疲労改善剤を皮膚に直接塗布する用途で使用する場合、抗炎症成分を共に含有する事ができる。抗炎症成分とは、特に限定はされないが、ステロイド、サリチル酸およびその誘導体、アリール酢酸およびその誘導体、プロピオン酸およびその誘導体、フェナム酸およびその誘導体、ピラゾロンおよびその誘導体、オキシカムおよびその誘導体、非酸性抗炎症剤などが挙げられ、これら抗炎症成分を単独で使用しても2種以上組み合わせて使用しても良い。

[0074] 上記、ステロイドとしては、例えば、吉草酸酢酸プレドニソロン、アムシノイド、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ジフルプロドナート、フルオシノイド、ハルシノイド、プデソニド、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルオシノロナセトニド、トリアムシノロナセトニド、ピバル酸フルメタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、デキサメタゾン、酢酸メチルプレドニソロン、プレドニソロン、酢酸ヒドロコルチゾンなどが挙げられる。サリチル酸誘導体としては、例えば、アスピリンおよびその誘導体、ジフルサニルなどが挙げられる。

- [0075] アリール酢酸誘導体としては、例えば、インドメタシン、ジクロフェナク、スリンダク、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、エトドラクなどが挙げられる。
- [0076] プロピオン酸誘導体としては、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、チアプロフェン、プラノプロフェン、ロキソプロフェン、アルミノプロフェンなどが挙げられる。
- [0077] フェナム酸誘導体としては、例えば、メフェナム酸、トルフェナム酸などが挙げられる。
- [0078] ピラゾロン誘導体としては、例えば、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾンなどが挙げられる。
- [0079] オキシカム誘導体としては、例えば、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカムなどが挙げられる。
- [0080] 非酸性抗炎症剤としては、例えば、エビリゾール、チアラミド、エモルファゾンなどが挙げられる。
- [0081] 本発明の還元型補酵素Aを有効成分とする疲労改善剤とこれらの抗炎症成分を混合する事により、相加的あるいは相乗的な疲労改善効果が期待できる。
- [0082] 本発明の補酵素Aを有効成分とする疲労改善剤を作製する際の、補酵素Aの含有量、製品形態、製品の保存方法および保存形態は、その疲労改善剤の商品設計および用途などに応じて適宜決定される。

実施例

- [0083] 以下に実施例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例および製剤例のみに限定されるものではない。
- [0084] (実施例1)リポソームの調製

水素添加レシチン(日本精化株式会社製)225mg、コレステロール(和光純薬製)18mgを50mlナスフラスコに入れ、クロロホルム10mlを加え溶解した。ロータリーエバポレーターで減圧濃縮後、デシケーター(シリカゲル入り)に入れ、真空ポンプを用いて、1～2時間減圧乾燥を行った。還元型補酵素A(純度93%品、和光純薬製)水溶液(900mg/15ml)全量を加えしばらく浸漬した後、手で攪拌しながら、超音波処

理(ヤマト科学製)し、生成してくる脂質のフィルムを分散させ、リポソーム製剤を得た。さらに、高圧乳化機(70Mpa×5回以上)を用いて、微粒子化(100～200nm)した(粒度は粒度分布計を用いて確認した)。

[0085] (実施例2) エマルジョンの調製

補酵素Aを含有するW/O乳化物を既知の方法により以下の組成で作製した。

[0086] 中鎖脂肪酸トリグリセライド(理研ビタミン製) 10mlにポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(花王製) 1.2g、グリセリルモノステアレート(花王製) 0.8gを加熱溶解する。一方、還元型補酵素A(純度93%品、和光純薬) 1g、ヒドロキシプロピルセルロース(信越化学製) 0.4g、白糖(三井製糖製) 10gを水100mlに加熱溶解させる。この水層に上記油層を徐々に加えて、高速攪拌ホモジナイザーで処理し、還元型補酵素Aのエマルジョン製剤を得た。

[0087] (実施例3) 抗疲労効果(ラットによるトレッドミル試験)

SD系雄性ラット(7週齢)を用いて実施例1で作製した還元型補酵素Aリポソーム製剤と還元型補酵素A(純度93%品、和光純薬社製)水溶液の抗疲労効果をトレッドミルを用いて評価した。即ち、トレッドミル装置(型式NK-73-4、夏目製作所)を用いて、ラットを10m/minの速度で走行させ、3分毎に5m/minずつ段階的に速度を上げていき、ラットが走行不能となるまでの時間(最大走行時間)を測定した。

[0088] まず、被験物質を与えずに蒸留水のみを走行試験30分前にラットに経口投与し、最大走行時間を測定した(予備評価)。その後1週間後に、被験物質として、製剤例1で作製した還元型補酵素Aリポソーム製剤を補酵素Aとして300mg/kgの投与量で走行試験30分前にラットに経口投与した群(N=25)と還元型補酵素Aを蒸留水に溶解し300mg/kgの投与量で走行試験30分前にラットに経口投与した群(N=25)および蒸留水のみを走行試験30分前にラットに経口投与した群(N=25)の最大走行時間を測定した(本評価)。本評価時の最大走行時間から予備評価時の最大走行時間を差し引いて、最大走行時間の延長時間を評価した。最大走行時間の延長時間の値を表1に示す。

[0089] [表1]

	延長時間 (sec)	t-検定
対照(蒸留水)	-6.2±33.5	
還元型補酵素A	11.0±33.6	P=0.033
還元型補酵素A (リボソーム製剤)	21.9±52.7	P=0.019

[0090] 還元型補酵素Aリボソーム製剤を経口投与した場合と還元型補酵素A水溶液を経口投与した場合のラットの最大走行時間の延長時間を比較すると、還元型補酵素Aリボソーム製剤を投与した方がより走行時間を延長しており、対照群との有意差も大きかった。(P値は対照群との有意差を示し、値が小さいほど差が大きいことを示す)。このことから、補酵素Aの抗疲労効果をより有効に発揮するためには、リボソーム製剤化することが有効であることが明らかになった。

[0091] また、還元型補酵素Aの投与により、ラットの最大走行時間は蒸留水の投与に対して増加し、還元型補酵素Aに抗疲労効果があることが明らかになった。

[0092] (実施例4) 実験に使用した還元型補酵素Aの純度の解析

本発明の各実験で用いた補酵素Aは以下の方法により面積百分率法で定量した。その結果、サンプル成分中の93%以上が還元型補酵素Aであることを確認した。

[0093] サンプル調製及び分析:

実施例3で使用した還元型補酵素AをPBSで溶解し、約100 μ g/mlの溶液を調製しサンプルとし、以下の条件でHPLCで分析した。

[0094] 装置: 高速液体クロマトグラフィー、SCL-10A (SHIMADZU)

カラム: COSMOSIL 5C18-PAQ Waters type、4.6×250mm

移動層: NaHPO₄ (pH6.8) / 0.5% アセトニトリル

流速: 1ml/min

検出波長: 265nm

カラム温度: 35℃

サンプル注入量: 50 μ l。

[0095] (製剤例1) 錠剤

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの補酵素A(うち46

.5mgが還元型補酵素A)を含有する錠剤を得た。

[0096]	還元型補酵素A	46.5重量部
	酸化型補酵素A	3.5重量部
	カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤)	2重量部
	ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤)	1重量部
	結晶セルロース(賦形剤)	47重量部。

[0097] (製剤例2) 散剤

下記割合で、補酵素A(還元型:酸化型=93:7)を水に溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、減圧下で乾燥した。これを窒素気流下でトウモロコシ澱粉と混合し、散剤とした。

[0098]	還元型補酵素A	9.3重量部
	酸化型補酵素A	0.7重量部
	微結晶セルロース	40重量部
	トウモロコシ澱粉	55重量部。

[0099] (製剤例3) カプセル剤

製剤例2と同様に下記割合で散剤を作製した後、常法によりゼラチンカプセルに充填した。充填したカプセルはシールをした後、窒素雰囲気下でパッキングし、冷蔵保存した。

[0100]	還元型補酵素A	18.6重量部
	酸化型補酵素A	1.4重量部
	微結晶セルロース	40重量部
	トウモロコシ澱粉	20重量部
	乳糖	65重量部
	ステアリン酸マグネシウム	3重量部
	ポリビニルピロリドン	2重量部。

[0101] (製剤例4) 軟膏

補酵素Aを含有する親水軟膏を既知の方法により以下の組成で作製した。

[0102]	親水軟膏	95重量部
--------	------	-------

還元型補酵素A	0.93重量部
酸化型補酵素A	0.07重量部
インドメタシン	1重量部
アスコルビン酸ステアリン酸	3重量部。

[0103] (製剤例5) クリーム

補酵素Aを含有するW/Oクリームを既知の方法により以下の組成で作製した。

[0104]	グリセロールソルビタン脂肪酸エステル	6.00重量部
	微晶性ワックス	1.00重量部
	オリーブオイル	3.00重量部
	流動パラフィン	18.00重量部
	ステアリン酸マグネシウム	1.00重量部
	プロピレングリコール	3.70重量部
	硫酸マグネシウム($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)	0.70重量部
	還元型補酵素A	0.93重量部
	酸化型補酵素A	0.07重量部
	インドメタシン	1.00重量部
	脱イオン水	100.00重量部。

[0105] (製剤例6) 乳化物

補酵素Aを含有するW/O乳化物を既知の方法により以下の組成で作製した。

[0106]	ポリオキシエチレングリセロールソルビタン脂肪酸エステル	3.60重量部
	ポリオキシエチレン脂肪酸エステル	1.40重量部
	セテアリルアルコール	2.00重量部
	鉱油 (GP9)	20.00重量部
	パラベン混合物	適宜
	硫酸マグネシウム($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)	0.70重量部
	還元型補酵素A	0.93重量部
	酸化型補酵素A	0.07重量部

塩化カルシウム(CaCl_2)	0.85重量部
ビタミンE	1.00重量部
インドメタシン	1.00重量部
脱イオン水	100.00重量部。

[0107] (製剤例7)ローション

補酵素Aを含有するW/Oローションを既知の方法により以下の組成で作製した。

[0108] グリセロールソルビタン脂肪酸エステル	1.30重量部
ポリオキシエチレン脂肪酸エステル	3.70重量部
中性油	6.00重量部
流動パラフィン(GP9)	14.00重量部
プロピレングリコール	3.80重量部
硫酸マグネシウム($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)	0.70重量部
リポ酸	1.50重量部
還元型補酵素A	0.93重量部
酸化型補酵素A	0.07重量部
アスコルビン酸	2.00重量部
脱イオン水	100.00重量部。

[0109] (製剤例8)ドリンク剤

補酵素A(還元型補酵素A:酸化型補酵素A=93:7)5g、糖類150g、蜂蜜15g、アスコルビン酸1g、クエン酸0.3g、アスパラテーム2g、および香料適量に水を加えて1000mLとし、これを95℃で20分間殺菌し、100mlずつ無菌的にビンに充填して、ドリンク剤を製造した。

産業上の利用可能性

[0110] 本発明の経口製剤は上述の構成よりなるので、補酵素Aを脂質膜構造体に封入した製剤は、腸管内で分解されやすく不安定な補酵素Aを、最も簡便な生体への投与方法である経口からの投与を可能にすることが出来る。よって、補酵素Aの様々な効果をいままでよりも容易に利用することが出来る。

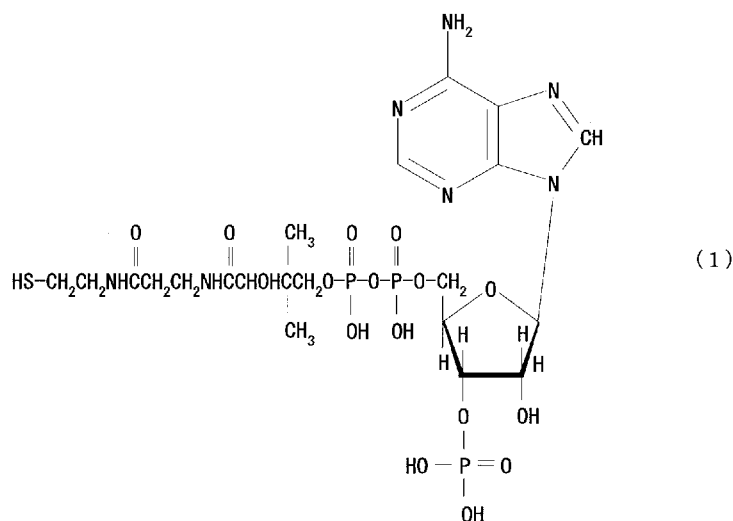
[0111] 本発明の疲労改善剤は上述の構成よりなるので、肉体疲労や全身疲労の予防およ

び回復効果、更には筋肉の疲労に対して優れた効果を示す。若齢者から高齢者までの広い年代層に対して安全で強い疲労改善効果を持つことから、多くの人々の体力維持および健康維持に応用することが可能である。

請求の範囲

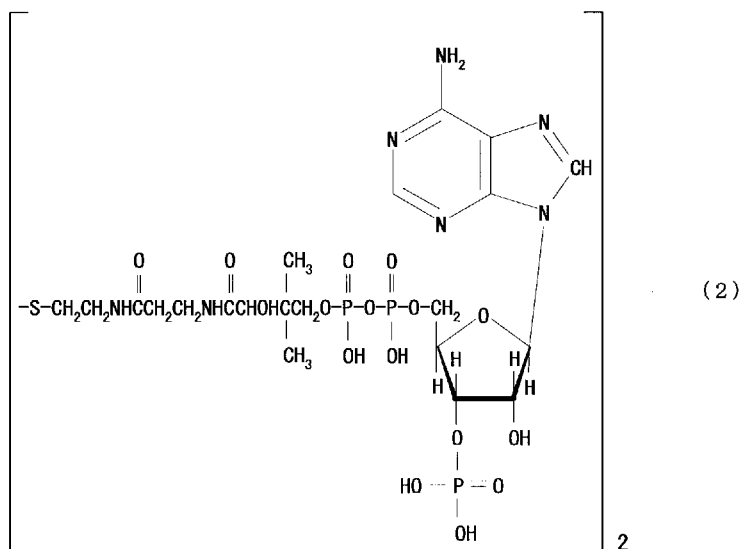
[1] 下記式(1):

[化1]



で表される還元型補酵素A、および／または、下記式(2):

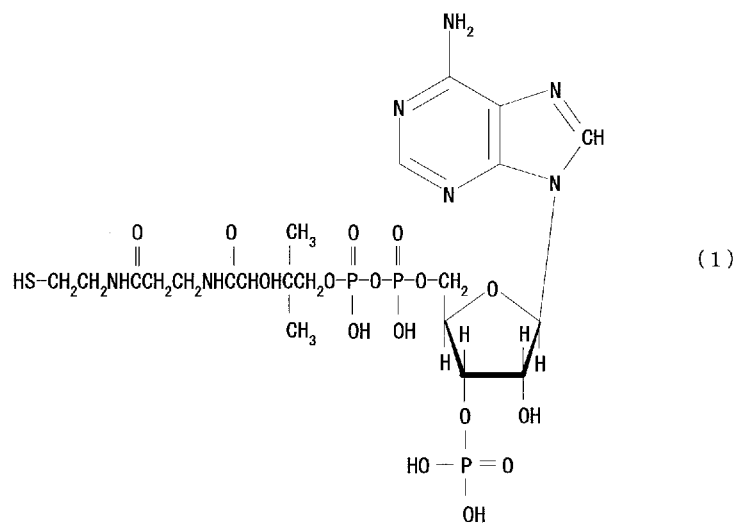
[化2]



で表される酸化型補酵素Aを脂質膜構造体に封入した経口製剤。

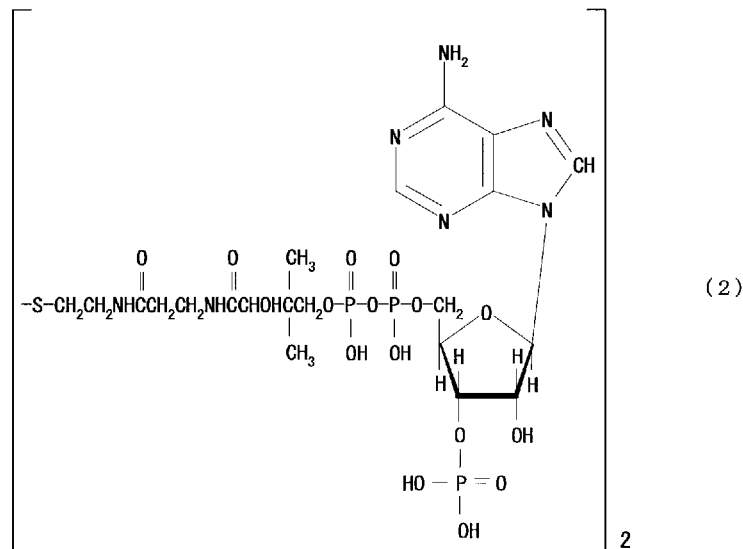
- [2] 脂質膜構造体がリポソームである請求項1の経口製剤。
- [3] 脂質膜構造体がエマルジョンである請求項1の経口製剤。
- [4] 下記式(1):

[化3]



で表される還元型補酵素A、および／または、下記式(2)：

[化4]



で表される酸化型補酵素Aを有効成分とすることを特徴とする疲労改善剤。

- [5] さらに、ユビキノンまたは／およびユビキノールを含有する請求項4に記載の疲労改善剤。
- [6] さらに、抗酸化物質または／および抗酸化酵素を含有する請求項4に記載の疲労改善剤。
- [7] 抗酸化物質が、ビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、ビタミン

B、ビタミンB誘導体、ビタミンA、ビタミンA誘導体、ポリフェノール類、フラボノイド類、フラバノール類、カテキン類、アントシアジニン類、アントシアニン、イソフラボン類、イソフラボン、フラボン類、フラバノール類、フラバン類、カフェー酸誘導体、クロロゲン酸、リグナン類、セサミン、セサミノール、ターメリック、クルクミン、イソチソシアネート類、スルフォラファン、システインスルホキシド類、カロテノイド類、カロテン類、 α カロテン、 β カロテン、リコピン、キサントフィル類、ルテイン、 β グルカン、フコイダン、ペクチン、グルタチオン、タウリン、オイゲノール、リモネン、タンニン酸、タンニン、サポニン、アセチルシステイン、チオ硫酸ナトリウム、 α リポ酸、 α リポ酸誘導体、ピクノジェノール、フラバンジェノール、尿酸、葉酸、カテキン、アリシン、セレン、スルフィニルおよびプロブコールからなる群より選択される少なくとも1種である請求項6に記載の疲労改善剤。

- [8] 抗酸化酵素が、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼおよびアスコルビン酸ペルオキシダーゼからなる群より選択される少なくとも1種である請求項6記載の疲労改善剤。
- [9] 有機酸を共に含有する、請求項4に記載の疲労改善剤。
- [10] 有機酸が、酢酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、シュウ酸、リンゴ酸、フマル酸、プロピオン酸、酪酸、バレリン酸、イソクエン酸およびクエン酸誘導体からなる群より選択される少なくとも1種である請求項9記載の疲労改善剤。
- [11] 滋養強壮成分を共に含有する、請求項4に記載の疲労改善剤。
- [12] 滋養強壮成分が、クレアチン、カルニチン、タウリン、ビタミンB1、ビタミンB誘導体およびアミノ酸からなる群より選択される少なくとも1種である請求項11記載の疲労改善剤。
- [13] さらに、栄養補助成分を含有する請求項4に記載の疲労改善剤。
- [14] 栄養補助成分が、アミノ酸、金属イオン、糖類、蛋白質類、脂肪酸類およびビタミンからなる群より選択される少なくとも1種である請求項13に記載の疲労改善剤。
- [15] その形態が、ドリンク剤あるいは食品である請求項4に記載の疲労改善剤。
- [16] 皮膚に直接塗布することにより筋肉疲労を改善することを特徴とする、請求項4に記

載の疲労改善剤。

- [17] その形態が、スプレー剤、軟膏剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、パップ剤、プラスター剤、または、テープ剤である請求項16記載の疲労改善剤。
- [18] 抗炎症成分を共に含有する、請求項16記載の疲労改善剤。
- [19] 抗炎症成分が、ステロイド、サリチル酸およびその誘導体、アリール酢酸およびその誘導体、プロピオン酸およびその誘導体、フェナム酸およびその誘導体、ピラゾロンおよびその誘導体、オキシカムおよびその誘導体、並びに非酸性抗炎症剤からなる群より選択される少なくとも1種である請求項18記載の疲労改善剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/063886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/7076(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K8/35(2006.01)i, A61K8/60(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i, A61K31/122(2006.01)i, A61K31/355(2006.01)i, A61K31/375(2006.01)i, A61K31/405(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)

A61K31/7076, A23L1/30, A61K8/35, A61K8/60, A61K31/05, A61K31/122, A61K31/355, A61K31/375, A61K31/405, A61P1/14, A61P3/02, A61P17/16, A61P17/18, A61P43/00, A61Q19/00, C07H19/207

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	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/12200 A1 (Shanghai Bencao Biomedical Engineering Inst.), 22 February, 2001 (22.02.01), Full text & JP 2001-64184 A	1-19
Y	JP 2005-213198 A (Iwase Kosufua Kabushiki Kaisha), 11 August, 2005 (11.08.05), Full text (Family: none)	1-19
Y	EP 256472 A2 (Lion Corp.), 24 February, 1988 (24.02.88), Full text & JP 63-152309 A	1-19

☒ 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 September, 2007 (10.09.07)

Date of mailing of the international search report
18 September, 2007 (18.09.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/063886

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 50-31051 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 27 March, 1975 (27.03.75), Full text (Family: none)	1-19
Y	WO 02/64129 A2 (Rath, Matthias), 22 August, 2002 (22.08.02), Full text & JP 2004-518712 A	1-19
Y	EP 1407763 A1 (Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.), 14 April, 2004 (14.04.04), Full text & JP 2004-269498 A	1-19
Y	WO 98/08490 A1 (Pharmos Corp.), 05 March, 1998 (05.03.98), Full text & JP 2001-523221 A	1-19
Y	WO 04/22028 A1 (Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.), 18 March, 2004 (18.03.04), Full text & JP 2005-538161 A	1-19
Y	JP 2006-16357 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 January, 2006 (19.01.06), Full text (Family: none)	1-19
A	WO 91/04735 A1 (Leung, Lit Hung), 18 April, 1991 (18.04.91), Full text & JP 5-502859 A	1-19
Y	JP 61-216659 A (NOF Corp.), 26 September, 1986 (26.09.86), Full text (Family: none)	1-19
Y	JP 7-330593 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 December, 1995 (19.12.95), Full text (Family: none)	1-19
Y	WO 04/66988 A1 (Kaneka Corp.), 12 August, 2004 (12.08.04), Full text & EP 1588703 A1	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/063886

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P1/14(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i,
A61P17/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i,
C07H19/207(2006.01)i

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

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. A61K31/7076, A23L1/30, A61K8/35, A61K8/60, A61K31/05, A61K31/122, A61K31/355, A61K31/375, A61K31/405, A61P1/14, A61P3/02, A61P17/16, A61P17/18, A61P43/00, A61Q19/00, C07H19/207

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	1971-2007年
日本国実用新案登録公報	1996-2007年
日本国登録実用新案公報	1994-2007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)

CA (STN), REGISTRY (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 請求の範囲の番号
Y	WO 01/12200 A1 (Shanghai Bencao Biomedical Engineering Inst.) 2001. 02. 22 全文 & J P 2001-64184 A	1-19
Y	J P 2005-213198 A (岩瀬コスファ株式会社) 2005. 08. 11 全文 (ファミリーなし)	1-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ 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

10. 09. 2007

国際調査報告の発送日

18. 09. 2007

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)

岩下 直人

4 C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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 請求の範囲の番号
Y	EP 2 5 6 4 7 2 A 2 (Lion Corp.) 1 9 8 8 . 0 2 . 2 4 全文 & JP 6 3 - 1 5 2 3 0 9 A	1-19
Y	JP 5 0 - 3 1 0 5 1 A (協和醗酵工業株式会社) 1 9 7 5 . 0 3 . 2 7 全文 (ファミリーなし)	1-19
Y	WO 0 2 / 6 4 1 2 9 A 2 (Rath, Matthias) 2 0 0 2 . 0 8 . 2 2 全文 & JP 2 0 0 4 - 5 1 8 7 1 2 A	1-19
Y	EP 1 4 0 7 7 6 3 A 1 (Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.) 2 0 0 4 . 0 4 . 1 4 全文 & JP 2 0 0 4 - 2 6 9 4 9 8 A	1-19
Y	WO 9 8 / 0 8 4 9 0 A 1 (Pharmos Corporation) 1 9 9 8 . 0 3 . 0 5 全文 & JP 2 0 0 1 - 5 2 3 2 2 1 A	1-19
Y	WO 0 4 / 2 2 0 2 8 A 1 (Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.) 2 0 0 4 . 0 3 . 1 8 全文 & JP 2 0 0 5 - 5 3 8 1 6 1 A	1-19
Y	JP 2 0 0 6 - 1 6 3 5 7 A (第一製薬株式会社) 2 0 0 6 . 0 1 . 1 9 全文 (ファミリーなし)	1-19

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 請求の範囲の番号
A	WO 91/04735 A1 (Leung, Lit Hung) 1991. 04. 18 全文 & JP 5-502859 A	1-19
Y	JP 61-216659 A (日本油脂株式会社) 1986. 09. 26 全文 (ファミリーなし)	1-19
Y	JP 7-330593 A (大正製薬株式会社) 1995. 12. 19 全文 (ファミリーなし)	1-19
Y	WO 04/66988 A1 (Kaneka Corporation) 2004. 08. 12 全文 & EP 1588703 A1	1-19

発明の属する分野の分類

A61K31/7076(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K8/35(2006.01)i, A61K8/60(2006.01)i,
A61K31/05(2006.01)i, A61K31/122(2006.01)i, A61K31/355(2006.01)i,
A61K31/375(2006.01)i, A61K31/405(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i,
A61P17/16(2006.01)i, A61P17/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i,
C07H19/207(2006.01)i