

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4622013号
(P4622013)

(45) 発行日 平成23年2月2日 (2011.2.2)

(24) 登録日 平成22年11月12日 (2010.11.12)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 36/18 (2006.01) A 6 1 K 35/78 C
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00

請求項の数 2 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平11-326900	(73) 特許権者	000002819
(22) 出願日	平成11年11月17日 (1999.11.17)		大正製薬株式会社
(65) 公開番号	特開2000-212095 (P2000-212095A)		東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号
(43) 公開日	平成12年8月2日 (2000.8.2)	(72) 発明者	塩本 秀己
審査請求日	平成18年11月9日 (2006.11.9)		東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平10-326519	(72) 発明者	浅野 年紀
(32) 優先日	平成10年11月17日 (1998.11.17)		東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	北島 秀明
			東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	角田 健司
			東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 冷房病の予防または改善用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

地黄または地黄エキスを含有することを特徴とする 低温環境暴露時の体温保持剤又は低温環境暴露後の体温回復促進剤。

【請求項 2】

地黄が熟地黄である請求項 1 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、冷房病の予防または改善に有効な組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

冷房病とは、医学的には明確に定義されていないが、環境温低下により熱順化の状態が乱れて生じる不適応症候群と考えられており、冷房の効いた場所に長く滞在することにより、手足の冷え・しびれ、体のだるさ、頭痛、めまい、肩こり、食欲不振、発熱、吐き気、腹痛・下痢、生理不順などの症状を有した場合と言われている。

【0003】

従来、冷房病の治療または予防に関しては、特別な方法は知られておらず、なるべく冷房を避け、保温を図るなどの他には、ビタミン B 群、C、Eなどを多く摂取するなどの方法でしか対応することができなかった。

【0004】

地黄はゴマノハグサ科 (Scrophulariaceae) のカイケイジオウ (Rehmannia glutinosa Libosch.)、アカヤジオウ (Rehmannia glutinosa Libosch. var. purpurea) の根を基原とし、強壯薬、貧血治療薬、解熱薬などとして知られる生薬で、多くの漢方処方に配剤されている。

【0005】

また、地黄には抗糖尿病作用、線溶系活性化作用などを有すること、さらには、熟地黄が循環系を亢進する作用を有することも報告 (Biol. Pharm. Bull. : 17 巻、1282 頁、1994 年、和漢医薬学雑誌 : 12 巻、250 頁、1995 年、薬学雑誌 : 116 巻、158 頁、1996 年) されている。

10

【0006】

そのほか、地黄の薬理活性としては高脂肪食ラット (高脂血症、脂肪肝ラット) のエンドトキシンによる DIC に対する血栓形成抑制作用、抗トロンビン作用、プラスミノゲン活性化作用が報告され (生薬学雑誌 : 40 巻、182 頁、1986 年)、また、成分に関する薬理活性としては、catalpol にアロキサン糖尿マウスの血糖降下作用、緩下作用、利尿作用、連続ストレス負荷マウスの学習行動改善作用、rehmanniosideD、rehmannanA、B、C および D に血糖降下作用、rehmanniosideB に膀胱および尿道平滑筋収縮作用、acteoside、purupureaside、jionosideA1、B1 に免疫抑制作用 (HPFC および SRBC を用いた免疫学的実験において)、phenethyl alcohol 配糖体に 5-リボキシゲナーゼ阻害作用、phenethyl alcohol 配糖体および ajugol 誘導体にアルドースリダクターゼ阻害作用、テストステロン 5 α -リダクターゼ阻害作用、乾地黄中の adenosine にモルモット摘出心耳における心機能抑制作用などが既に報告されている。

20

【0007】

さらに、特開平 6-305976 号では熟地黄エキスを有効成分とする血流改善剤が開示されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、長期間服用しても安全で、かつ、効果的に冷房病を予防または改善することができる組成物を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、種々検討した結果、冷房病の予防または改善に対し、地黄またはそのエキ스가有効であることを見出し本発明を完成した。

30

【0010】

すなわち本発明は地黄または地黄エキスを含有することを特徴とする冷房病の予防または改善用組成物である。

【0011】

本発明の有効成分である地黄には、血流改善効果があることが知られているが、一般的に血流改善効果を有するといわれている成分を投与するだけでは冷房病の予防または治療には効果が無いことから、本発明の効果は血流改善に起因するものではなく、地黄の特異的な効果である。

40

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明に用いる地黄はゴマノハグサ科 (Scrophulariaceae) のカイケイジオウ (Rehmannia glutinosa Libosch.)、アカヤジオウ (Rehmannia glutinosa Libosch. var. purpurea) の根を基原としたものであるが、特にカイケイジオウの根が基原のものが好ましい。地黄は修治の違いにより生地黄、乾地黄および熟地黄があり、本発明ではこれらのいずれのものも用いることができるが、冷房病の予防または改善の効果の点から熟地黄が最も好ましい。

【0013】

本発明における地黄は、そのエキスをを用いることもできる。エキスは通常の方法で製造す

50

ることができ、乾燥エキス、流エキスなどを用いることもできる。

【0014】

本発明の有効成分である地黄の投与量は、原生薬換算量で1日あたり50～5000mgであり、好ましくは100～3000mgである。

【0015】

本発明の組成物を製造するにあたっては、本発明の効果に影響を与えない限度でタウリン、ビタミン類、キサンチン誘導体、他の生薬などを配合することができる。

【0016】

本発明の組成物は、有効成分をそのまま、または必要に応じて他の成分（賦形剤、pH調製剤、清涼化剤、懸濁化剤、消泡剤、粘稠剤、溶解補助剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、可塑剤、香料など）を混合して、常法により、液剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、チュアブル錠などの経口製剤とすることができる。

10

【0017】

【発明の効果】

本発明により、長期間服用しても安全、かつ、効果的に冷房病を予防または改善することができる組成物を提供することが可能になった。

【0018】

したがって、冷房病に伴う、倦怠感、手足の冷え・しびれ、頭痛、めまい、肩こり、食欲不振、発熱、吐き気、腹痛・下痢、生理不順、冷感、咽頭痛、神経痛、リウマチの悪化、皮膚のあれ、風邪を引きやすいなどの身体症状を予防または改善することができる経口製剤として有用である。

20

【0019】

【実施例】

以下に実施例および試験例をあげ、本発明を詳細に説明する。

実施例1

蒸留水に下記成分とショ糖、キシリトールを加えて攪拌し均一にした。その後、安息香酸、クエン酸、リンゴ酸ナトリウムにてpHを調整後、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を加え、加熱攪拌し、冷却後、蒸留水を加え、50ml液剤とした。なお、各生薬成分はエキスを使用し、その量は全て原生薬換算量で表した。

30

熟地黄	300mg
五味子	300mg
海狗腎	100mg
山茱萸	500mg
杜仲	300mg
菟絲子	300mg
蛇床子	300mg
肉ジュウヨウ	500mg
山薬	300mg
鹿茸	300mg
茯リョウ	300mg
淫羊カク	1000mg
反鼻	250mg
人參	600mg
ムイラブアマ	300mg
タウリン	500mg
ビタミンB2	5mg
ビタミンB6	5mg
無水カフェイン	50mg

40

【0020】

50

実施例 2

蒸留水に下記成分とショ糖、D-ソルビットを加えて攪拌し均一にした。その後、安息香酸、クエン酸、クエン酸ナトリウムにてpHを調整後、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を加え、加熱攪拌し、冷却後、蒸留水を加え、50 ml液剤とした。なお、各生薬成分はエキスを使用し、その量は全て原生薬換算量で表した。

熟地黄	600mg	
人参	600mg	
黄ギ	300mg	
甘草	200mg	10
茯リョウ	300mg	
当帰	400mg	
芍薬	120mg	
桂皮	300mg	
ヨクイニン	600mg	
生姜	75mg	
ムイラプアマ	300mg	
タウリン	500mg	
ビタミンB2	5mg	
ビタミンB6	5mg	20
無水カフェイン	50mg	

【0021】

実施例 3

蒸留水に下記成分とショ糖、D-ソルビットを加えて攪拌し均一にした。その後、安息香酸、クエン酸、クエン酸ナトリウムにてpHを調整後、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を加え、加熱攪拌し、冷却後、蒸留水を加え、50 ml液剤とした。なお、各生薬成分はエキスを使用し、その量は全て原生薬換算量で表した。

熟地黄	1000mg	
ヨクイニン	600mg	30
グルコン酸カルシウム	1000mg	
クエン酸鉄アンモニウム	18mg	
L-アスパラギン酸マグネシウム	500mg	
タウリン	500mg	
ビタミンB1	5mg	
ビタミンB2	5mg	
ビタミンB6	5mg	
無水カフェイン	50mg	

【0022】

実施例 4

下記成分と乳糖、トウモロコシデンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを混合・粉碎後、造粒・乾燥・ろ過した。その後、ステアリン酸マグネシウム、硬化油および香料を加えて打錠し、錠剤2錠とした。なお、各生薬成分は末または乾燥エキスを使用し、その量は全て原生薬換算量で表した。

熟地黄	300mg	
鹿茸	300mg	
茯リョウ	300mg	
桂皮	150mg	
反鼻	250mg	50

枸杞子	3 0 0 mg
黄ギ	3 0 0 mg
人参	6 0 0 mg
ムイラブアマ	3 0 0 mg

【0023】

実施例 5

下記成分と乳糖、トウモロコシデンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを混合・粉碎後、造粒・乾燥・ろ過した。その後、ステアリン酸マグネシウム、硬化油および香料を加えて打錠し、錠剤 2 錠とした。なお、各生薬成分は末または乾燥エキスを使用し、その量は全て原生薬換算量で表した。

10

熟地黄	3 0 0 mg
鹿茸	3 0 0 mg
茯リョウ	3 0 0 mg
桂皮	1 5 0 mg
淫羊カク	1 0 0 0 mg
枸杞子	3 0 0 mg
黄ギ	3 0 0 mg
人参	6 0 0 mg
ムイラブアマ	3 0 0 mg

20

【0024】

実施例 6

下記成分と乳糖、トウモロコシデンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテームを混合・粉碎後、造粒・乾燥・ろ過した。その後、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油を加えて均一に混合し、分包剤 3 包を得た。なお、各生薬成分は末または乾燥エキスを使用し、その量は全て原生薬換算量で表した。

熟地黄	1 5 0 0 mg
淫羊カク	5 0 0 mg
刺五加	7 5 0 mg
黄精	7 5 0 mg
鹿茸	2 5 0 mg
ムイラブアマ	1 0 0 0 mg
紅参	3 0 0 0 mg
麦門冬	1 2 5 0 mg
五味子	5 0 0 mg
何首烏	7 5 0 mg
桂皮	5 0 0 mg

30

【0025】

試験例 1

40

被験動物としてWistar系雄性ラット（8週齢、体重約190～210g）を用いた。ラットは実験に供するまで1週間予備飼育し、餌および水を自由に摂取させ、室温23±1℃、湿度50±5%、12時間の明暗サイクルの一定環境で飼育した。

【0026】

エーテル麻酔下でラットの背部皮下に体温測定用チップ（IPTT、動物埋め込み用マイクロチップ）を埋め込み、3日間放置した。その後、ラットの体温をELAMSシステム（DAS-5004、BMD S社製）を用いて測定し、前値とした。前値にバラツキがないようにラットを3群に分け連続投与群、単回投与群および対照群の3群に分けた。

【0027】

薬物投与群に対しては、熟地黄エキスを0.5%カルボキシメチルセルロース溶液（CM

50

C) に懸濁し、120mg/kgの用量で単回投与群には1回、連続投与群には1日1回7日間経口投与した。最終投与30分後から、4℃の環境下にラットを放置し、1時間毎に8時間後まで経時的に体温を測定した。なお、対照群にはCMCを投与した。結果を図1に示した。

【0028】

図から明らかなように、対照群の体温は経時的に低下したが、熟地黄エキス投与群はこの体温の低下を有意に抑制した。体温低下抑制作用は7回投与の方が1回投与に比較して強かった。

【0029】

試験例2

比較薬物として、血流改善効果が知られている生薬（紅参、何首烏、川キュウ）を用い各生薬とも200mg/kg、7日間連続投与し、試験例1と同様の操作により低温環境暴露4時間後のラットの体温を測定した。結果を図2に示した。

【0030】

図から明らかなように、熟地黄以外のこれら生薬では体温低下抑制には効果が無いことがわかった。

【0031】

試験例3

比較薬物として、血流改善効果が知られている薬物（ニフェジピン50mg/kg：単回投与、イソクスブリン5mg/kg：単回投与、ペントキシフィリン200mg/kg：7日間連続投与）を用い、試験例1と同様の操作により低温環境暴露4時間後のラットの体温を測定した。結果は図3に示した。

【0032】

図から明らかなように、ニフェジピン、イソクスブリンは体温低下を抑制せず、また、ペントキシフィリンは体温低下を悪化させた。

【0033】

以上のことから、低温環境暴露時に生じる体温低下に対する体温保持作用は血流改善効果に因るものではないことがわかった。

【0034】

試験例4

試験例1と同様な操作により作成した体温測定用の被験動物を水（20℃）に5分間浸けた後、水から出し、その直後、熟地黄200mg/kg、ニフェジピン50mg/kg、イソクスブリン5mg/kg、ペントキシフィリン200mg/kgを経口投与し、投与後、室温環境（24℃）下にラットを放置した。体温測定は、ラットを水に浸ける直前、ラットを水から出した直後およびその後20分毎に60分後まで経時的に体温を測定した。水浸前を100、水浸直後を0とした体温の経時変化の結果を図4に示した。

【0035】

図から明らかなように、各群とも水浸直後の体温は水浸直前の体温に比較して低下していたが、熟地黄エキス投与により体温の回復時間が有意に短縮された。一方、ニフェジピン、イソクスブリンには体温の回復作用が認められず、ペントキシフィリンには体温回復の遅延が認められた。

【0036】

さらに、ラットの水浸終了直後からの時間と体温との間の回帰曲線を求め、水浸前の体温に回復するまでの時間を求めた。結果を表1に示した。

【0037】

【表1】

10

20

30

40

体温100%回復時間 (分)

対 照		74.1±2.6
熟地黄	200mg/kg	62.0±2.1**
ニフェジピン	50mg/kg	91.5±4.3**
イソクスプリン	5mg/kg	76.6±3.5
ペントキシフィリン	200mg/kg	87.9±4.4**

** p<0.01 vs 対照値

10

表から明らかなように、熟地黄エキス投与群の体温100%回復時間は対照群と比較して明らかに短縮されていた。

【図面の簡単な説明】

【図1】 熟地黄エキスを投与した際の各時間におけるラットの体温を示した図である。

【図2】 低温環境暴露前後における、各生薬を投与したラットの体温を示した図である。

。

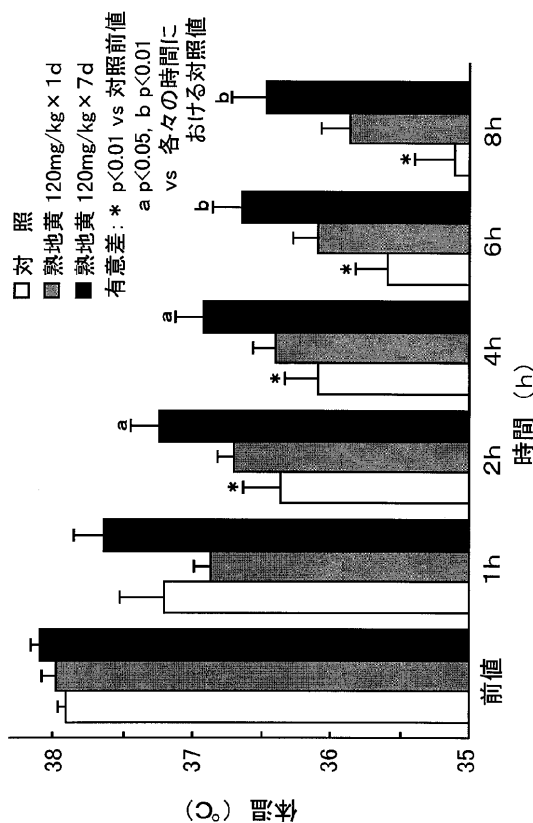
【図3】 低温環境暴露前後における、各薬物を投与したラットの体温を示した図である。

。

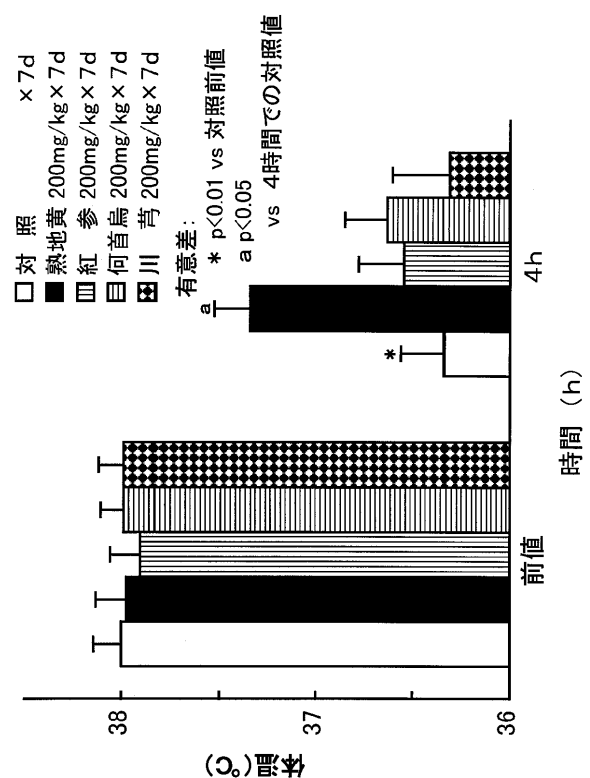
【図4】 ラットを水に浸けた後各薬物を投与した際の各時間におけるラットの体温回復の経過を示した図である。

20

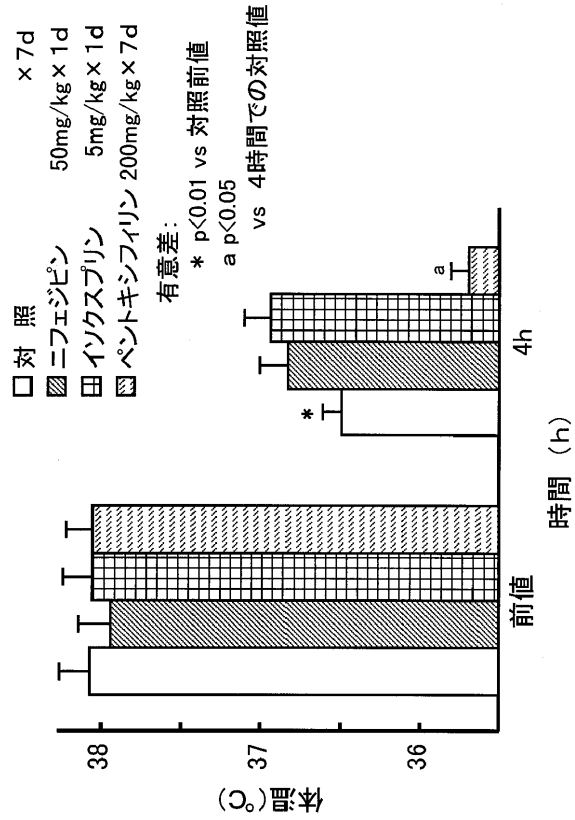
【図1】



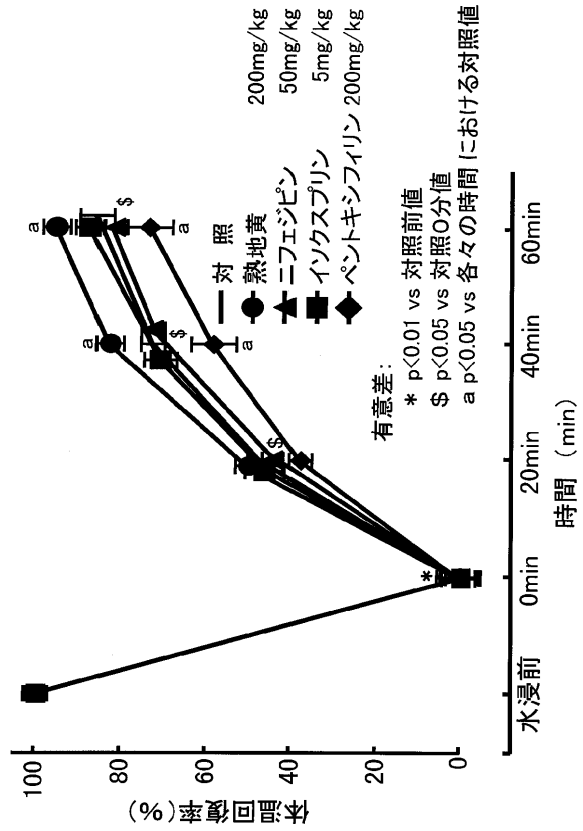
【図2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

審査官 菊池 美香

(56)参考文献 特開平06-305976 (JP, A)

[クリニック] 自律神経失調症 薬の服用で体調崩すことも 漢方も効果的, 読売新聞, 1995年 2月20日, 東京夕刊, 16頁

健康ワンポイント=自律神経に負担、「冷房病」に注意(若月俊一), 信濃毎日新聞, 1997年 9月11日, 朝刊, 16頁

健康ワンポイント=女性心配の「冷房病」ふろで温めて(若月俊一), 信濃毎日新聞, 1998年 8月27日, 朝刊, 18頁

「家庭薬膳のススメ」冷房病にご用心! =正岡慧子<薬膳研究家>, 毎日新聞, 1994年 7月31日, 東京朝刊, 30頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/804

A61P 43/00

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)