

(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
2018年9月7日(07.09.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/159852 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/121 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 39/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(22) 国際出願日: 2018年3月2日(02.03.2018)

(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 2017-041173 2017年3月3日(03.03.2017) JP

(71) 出願人: 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社(SAN-EI GEN F.F.I., INC.) [JP/JP]; 〒5618588 大阪府豊中市三和町1丁目1番11号 Osaka (JP). 国立大学法人大阪大学(OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).

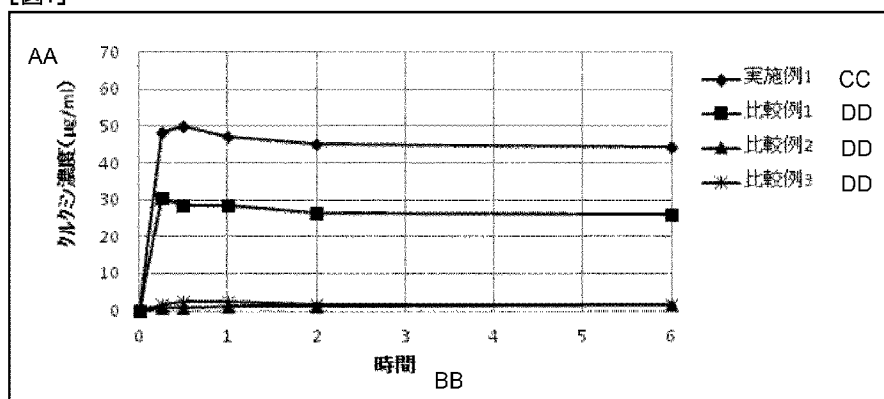
(72) 発明者: 長野 一也 (NAGANO, Kazuya); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 原田 和生 (HARADA, Kazuo); 〒5650871 大阪府吹田市山

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/008186

(54) Title: CURCUMIN-CONTAINING MEDICINAL PREPARATION

(54) 発明の名称: クルクミン含有製剤

[図1]



AA Curcumin concentration (µg/ml)
BB Time
CC Example
DD Comparative example

(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide a curcumin-containing solid composition which can be used as a composition for treatment or prevention of disorders or symptoms in which intracellular absorption of curcumin is beneficial. This purpose is attained by a solid composition that contains (1) curcumin, (2) a hydrophilic polymer, and (3) at least one type of a nonionic surfactant selected from the group consisting of polyglyceryl fatty acid esters, sucrose fatty acid esters, and lecithin.



田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 東 阪 和 馬 (**HIGASHISAKA, Kazuma**); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 堤 康 央 (**TSUTSUMI, Yasuo**); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 中尾 友洋(**NAKAO, Tomohiro**); 〒5618588 大阪府豊中市三和町 1 丁目 1 番 1 号 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(**SAEGUSA & PARTNERS**); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1 - 7 - 1 北浜 T N K 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:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約: 本発明は、クルクミンの細胞内への吸収により利益を受ける疾患又は症状の治療又は予防用組成物としての利用されるクルクミン含有固体組成物を提供することを目的とする。前記目的は、(1) クルクミン、(2) 親水性ポリマー、及び(3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物によって達成される。

明 細 書

発明の名称： クルクミン含有製剤

技術分野

[0001] 本発明はクルクミン含有製剤等に関する。

背景技術

[0002] 様々な研究により、クルクミンの安全性及び有効性が示され、且つクルクミンには、コレステロール上昇抑制作用、血圧上昇抑制作用、血糖上昇抑制作用、抗アレルギー作用、及び体脂肪抑制作用などの様々な生理効果があるといわれている。

このような生理効果を期待するためには、大量のクルクミンを摂取することが必要である。

クルクミンは、可食性植物等に含有する成分であり、通常の食事等でも摂取可能であるが、これを含有する錠剤等の固体制剤の形態で摂取することが、簡便、且つ効率的である。

しかし、クルクミンは難水溶性であるので、これを含有する固体制剤を摂取しても、体液に溶出、及び吸収される速度が遅い。

このような問題に関して、例えば、特許文献1では、クルクミノイド及びターメリックの精油を含む経口用の製剤が提案されている。

更に、一方、クルクミンの生物学的利用能を改善する試みにおいて、クルクミン投与の経路及び媒質の調節、他の薬剤との同時投与による代謝経路の遮断、並びにクルクミンの結合及び構造改変などのいくつかの戦略が探求されている。

これらの試みにもかかわらず、実際にヒトの健康に関するクルクミンの利用は限られた用途に限られている。このことは、クルクミンの生物学的利用能の更なる改善の必要性を強く示唆している

従って、クルクミンの効率的な摂取の観点からは、さらに新たな技術の開発が求められている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2012-188450号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、クルクミンの細胞内への吸収により利益を受ける疾患又は症状の治療又は予防用製剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討の結果、

(1) クルクミン、

(2) 親水性ポリマー、及び

(3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を含有する製剤

によって、クルクミンの効率的な摂取（細胞内等への取込み）を可能にし、それに基づき、前記課題が解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] 本発明は、次の態様を含む。

[0007] 項1.

クルクミンの細胞内への吸収により利益を受ける疾患又は症状の治療又は予防用組成物であって、

(1) クルクミン、

(2) 親水性ポリマー、及び

(3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を含有する製剤。

項2.

前記疾患又は症状が、

(1) NF- κ B、AP-1、STAT、Wnt/ β -catenin、Notch-1、EGR-1、CREB-BP、WT-1、HIF、ERE、Nrf-2、PPAR- α 、及びPPAR- γ からなる群より選択される1種以上の転写因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(2) TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、MCP-1、MIP-1 α 、及びMIPからなる群より選択される1種以上のサイトカインの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(3) IR、ER- α 、H2R、HER-2、LDLR、ITR、FasR、EPCR、AR、EGFR、IL-8R、CXCR4、AHR、及びDR-5からなる群より選択される1種以上のレセプターの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(4) Desaturase、GCL、AATF-1、ATFase、Telomerase、MMP、ATPase、GICL、COX-2、iNOS、NQO-1、5-LOX、TMMP-3、DNA pol、Src-2、FPT、PhPD、GST、ODC、及びACOX-1からなる群より選択される1種以上の酵素の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(5) HGF、CTGF、FGF、NGF、PDGF、TGF- β 1、EGF、VEGF、及びTFからなる群より選択される1種以上の増殖因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(6) FAK、AAPK、P60c-tk、EGFR-K、Ca²⁺PK、PTK、MAPK、IL-1RAK、PKB、PKA、PAK、JAK、ERK、PhK、及びJNKからなる群より選択される1種以上のキナーゼの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(7) uPA、Bcl-2、Bcl-xL、VCAM-1、ICAM-1、ELAM-1、IAP-1、Hsp-70、Cyclin D1、MDRP、p53、及びDEF-40からなる群より選択される1種以上を調節することに

よって利益を受ける疾患又は症状、

(8) amyloid β の凝集阻害により利益を受ける疾患又は症状、

(9) α -シヌクレインの凝集抑制により利益を受ける疾患又は症状、

(10) ALT、AST、及び γ -GTPからなる群より選択される1種以上の減少によって利益を受ける疾患又は症状、

(11) p300のHAT活性阻害によって利益を受ける疾患又は症状、

(12) 抗酸化作用によって利益を受ける疾患又は症状、及び

(13) アルコール摂取によるアセトアルデヒドの濃度上昇抑制作用によって利益を受ける疾患又は症状

からなる群より選択される1種以上である

項1に記載の製剤。

項3.

前記疾患又は症状の治療又は予防が、

(1) がん又は腫瘍の治療又は予防、

(2) 糖尿病の治療又は予防、

(3) 高血糖症の治療又は予防、

(4) 歯周病の治療又は予防、

(5) アルツハイマー病又は軽度認知障害の治療又は予防、

(6) パーキンソン病の治療又は予防、

(7) 神経障害の治療又は予防、

(8) 炎症の治療又は予防、

(9) アミロイド症の治療又は予防、

(10) 肝機能の保護、

(11) 心不全の治療又は予防、

(12) 心筋梗塞の治療又は予防、

(13) 筋疲労の治療又は予防、

(14) 腎機能の保護、

(15) 骨粗鬆症の治療又は予防、

(16)鬱病の治療又は予防、
(17)多発性硬化症の治療又は予防、
(18)虚血の治療又は予防、並びに
(19)アルコール摂取による二日酔いの症状の治療又は予防
からなる群より選択される１種以上である
項１に記載の製剤。

項４．

前記疾患又は症状の治療又は予防が、
コレステロール上昇抑制、トリグリセリド上昇抑制、カイクロミクリン上昇抑制、
血圧上昇抑制、血糖上昇抑制、抗アレルギー、及び体脂肪抑制からなる
群より選択される１種以上である
項１に記載の製剤。

項５．

前記親水性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、
及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される
１種以上である項１～４のいずれか一項に記載の製剤。

項６．

前記非イオン性界面活性剤が、ポリグリセリン脂肪酸エステルである項１～
５のいずれか一項に記載の製剤。

項７．

経口用製剤、経消化管用製剤、経皮用製剤、又は経肺用製剤である請求項１～
６のいずれか一項に記載の製剤。

項８．

医薬品、医薬部外品、健康食品、機能性表示食品、健康補助食品、栄養機能食品、
栄養補助食品、特別用途食品、又は特定保健用食品である項１～７の
いずれか一項に記載の製剤。

[0008] 項Ａ１．

クルクミンの細胞内への吸収により利益を受ける疾患又は症状の治療又は予

防方法であって、それを必要とする対象に、

- (1) クルクミン、
 - (2) 親水性ポリマー、及び
 - (3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤
- を含有する固体組成物を、投与する方法。

項A2.

前記疾患又は症状が、

- (1) NF- κ B、AP-1、STAT、Wnt/ β -catenin、Notch-1、EGR-1、CREB-BP、WT-1、HIF、ERE、Nrf-2、PPAR- α 、及びPPAR- γ からなる群より選択される1種以上の転写因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、
- (2) TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、MCP-1、MIP-1 α 、及びMaliPからなる群より選択される1種以上のサイトカインの調節によって利益を受ける疾患又は症状、
- (3) IR、ER- α 、H2R、HER-2、LDLR、ITR、FasR、EPCR、AR、EGFR、IL-8R、CXCR4、AHR、及びDR-5からなる群より選択される1種以上のレセプターの調節によって利益を受ける疾患又は症状、
- (4) Desaturase、GCL、AATF-1、ATFase、Telomerase、MMP、ATPase、GICL、COX-2、iNOS、NQO-1、5-LOX、TMMP-3、DNA pol、Src-2、FPT、PhPD、GST、ODC、及びACOX-1からなる群より選択される1種以上の酵素の調節によって利益を受ける疾患又は症状、
- (5) HGF、CTGF、FGF、NGF、PDGF、TGF- β 1、EGF、VEGF、及びTFからなる群より選択される1種以上の増殖因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(6) FAK、AAPK、P60c-tk、EGFR-K、Ca²⁺PK、PTK、MAPK、IL-1RAK、PKB、PKA、PAK、JAK、ERK、PhK、及びJNKからなる群より選択される1種以上のキナーゼの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(7) uPA、Bcl-2、Bcl-xL、VCAM-1、ICAM-1、ELAM-1、IAP-1、Hsp-70、Cyclin D1、MDRP、p53、及びDEF-40からなる群より選択される1種以上を調節することによって利益を受ける疾患又は症状、

(8) amyloid β の凝集阻害により利益を受ける疾患又は症状、

(9) α -シヌクレインの凝集抑制により利益を受ける疾患又は症状、

(10) ALT、AST、及び γ -GTPからなる群より選択される1種以上の減少によって利益を受ける疾患又は症状、

(11) p300のHAT活性阻害によって利益を受ける疾患又は症状、

(12) 抗酸化作用によって利益を受ける疾患又は症状、及び

(13) アルコール摂取によるアセトアルデヒドの濃度上昇抑制作用によって利益を受ける疾患又は症状

からなる群より選択される1種以上である

項A1に記載の方法。

項A3.

前記疾患又は症状の治療又は予防が、

(1) がん又は腫瘍の治療又は予防、

(2) 糖尿病の治療又は予防、

(3) 高血糖症の治療又は予防、

(4) 歯周病の治療又は予防、

(5) アルツハイマー病又は軽度認知障害の治療又は予防、

(6) パーキンソン病の治療又は予防、

(7) 神経障害の治療又は予防、

(8) 炎症の治療又は予防、

- (9) アミロイド症の治療又は予防、
 - (10) 肝機能の保護、
 - (11) 心不全の治療又は予防、
 - (12) 心筋梗塞の治療又は予防、
 - (13) 筋疲労の治療又は予防、
 - (14) 腎機能の保護、
 - (15) 骨粗鬆症の治療又は予防、
 - (16) 鬱病の治療又は予防、
 - (17) 多発性硬化症の治療又は予防、
 - (18) 虚血の治療又は予防、並びに
 - (19) アルコール摂取による二日酔いの症状の治療又は予防
- からなる群より選択される 1 種以上である

項 A 1 に記載の方法。

項 A 4 .

前記疾患又は症状の治療又は予防が、
コレステロール上昇抑制、トリグリセリド上昇抑制、カイロミクリン上昇抑制、
血圧上昇抑制、血糖上昇抑制、抗アレルギー、及び体脂肪抑制からなる
群より選択される 1 種以上である

項 A 1 に記載の方法。

項 A 5 .

前記親水性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、
及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される
1 種以上である項 A 1 ～ A 4 のいずれか一項に記載の方法。

項 A 6 .

前記非イオン性界面活性剤が、ポリグリセリン脂肪酸エステルである項 A 1
～ A 5 のいずれか一項に記載の方法。

項 A 7 .

前記投与が、経口、経消化管、経皮、又は経肺による、項 A 1 ～ A 6 のいづ

れか一項に記載の方法。

項 A 8.

医薬品、医薬部外品、健康食品、機能性表示食品、健康補助食品、栄養機能食品、栄養補助食品、特別用途食品、又は特定保健用食品が投与される、項 A 1 ～ A 7 のいずれか一項に記載の方法。

[0009] 項 B 1.

クルクミンの細胞内への吸収により利益を受ける疾患又は症状の治療又は予防用の固形組成物であって、

- (1) クルクミン、
 - (2) 親水性ポリマー、及び
 - (3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される 1 種以上の非イオン性界面活性剤
- を含有する固体組成物。

項 B 2.

前記疾患又は症状が、

- (1) NF- κ B、AP-1、STAT、Wnt/ β -catenin、Notch-1、EGR-1、CREB-BP、WT-1、HIF、ERE、Nrf-2、PPAR- α 、及びPPAR- γ からなる群より選択される 1 種以上の転写因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、
- (2) TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、MCP-1、MIP-1 α 、及びMαIPからなる群より選択される 1 種以上のサイトカインの調節によって利益を受ける疾患又は症状、
- (3) IR、ER- α 、H2R、HER-2、LDLR、ITR、FasR、EPCR、AR、EGFR、IL-8R、CXCR4、AHR、及びDR-5からなる群より選択される 1 種以上のレセプターの調節によって利益を受ける疾患又は症状、
- (4) Desaturase、GCL、AATF-1、ATFase、Telo

merase、MMP、ATPase、GICL、COX-2、iNOS、NQO-1、5-LOX、TMMP-3、DNA pol、Src-2、FPT、PhPD、GST、ODC、及びACOX-1からなる群より選択される1種以上の酵素の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(5) HGF、CTGF、FGF、NGF、PDGF、TGF- β 1、EGF、VEGF、及びTFからなる群より選択される1種以上の増殖因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(6) FAK、AAPK、P60c-*tk*、EGFR-K、Ca²⁺PK、PTK、MAPK、IL-1RAK、PKB、PKA、PAK、JAK、ERK、PhK、及びJNKからなる群より選択される1種以上のキナーゼの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(7) uPA、Bcl-2、Bcl-xL、VCAM-1、ICAM-1、ELAM-1、IAP-1、Hsp-70、Cyclin D1、MDRP、p53、及びDEF-40からなる群より選択される1種以上を調節することによって利益を受ける疾患又は症状、

(8) amyloid β の凝集阻害により利益を受ける疾患又は症状、

(9) α -シヌクレインの凝集抑制により利益を受ける疾患又は症状、

(10) ALT、AST、及び γ -GTPからなる群より選択される1種以上の減少によって利益を受ける疾患又は症状、

(11) p300のHAT活性阻害によって利益を受ける疾患又は症状、

(12) 抗酸化作用によって利益を受ける疾患又は症状、及び

(13) アルコール摂取によるアセトアルデヒドの濃度上昇抑制作用によって利益を受ける疾患又は症状

からなる群より選択される1種以上である

項B1に記載の固形組成物。

項B3.

前記疾患又は症状の治療又は予防が、

(1) がん又は腫瘍の治療又は予防、

- (2)糖尿病の治療又は予防、
 - (3)高血糖症の治療又は予防、
 - (4)歯周病の治療又は予防、
 - (5)アルツハイマー病又は軽度認知障害の治療又は予防、
 - (6)パーキンソン病の治療又は予防、
 - (7)神経障害の治療又は予防、
 - (8)炎症の治療又は予防、
 - (9)アミロイド症の治療又は予防、
 - (10)肝機能の保護、
 - (11)心不全の治療又は予防、
 - (12)心筋梗塞の治療又は予防、
 - (13)筋疲労の治療又は予防、
 - (14)腎機能の保護、
 - (15)骨粗鬆症の治療又は予防、
 - (16)鬱病の治療又は予防、
 - (17)多発性硬化症の治療又は予防、
 - (18)虚血の治療又は予防、並びに
 - (19)アルコール摂取による二日酔いの症状の治療又は予防
- からなる群より選択される1種以上である

項B1に記載の固形組成物。

項B4.

前記疾患又は症状の治療又は予防が、

コレステロール上昇抑制、トリグリセリド上昇抑制、カイクロミクリン上昇抑制、血圧上昇抑制、血糖上昇抑制、抗アレルギー、及び体脂肪抑制からなる群より選択される1種以上である

項B1に記載の固形組成物。

項B5.

前記親水性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロ

ース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される1種以上である項B 1～B 4のいずれか一項に記載の固形組成物。

項B 6.

前記非イオン性界面活性剤が、ポリグリセリン脂肪酸エステルである項B 1～B 5のいずれか一項に記載の固形組成物。

項B 7.

経口用、経消化管用、経皮用、又は経肺用である請求項B 1～B 6のいずれか一項に記載の固形組成物。

項B 8.

医薬品、医薬部外品、健康食品、機能性表示食品、健康補助食品、栄養機能食品、栄養補助食品、特別用途食品、又は特定保健用食品である項B 1～B 7のいずれか一項に記載の固形組成物。

[0010] 項C 1.

クルクミンの細胞内への吸収により利益を受ける疾患又は症状の治療又は予防用の製剤の製造のための組成物であって、

(1) クルクミン、

(2) 親水性ポリマー、及び

(3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を含有する組成物。

項C 2.

前記疾患又は症状が、

(1) NF- κ B、AP-1、STAT、Wnt/ β -catenin、Notch-1、EGR-1、CREB-BP、WT-1、HIF、ERE、Nrf-2、PPAR- α 、及びPPAR- γ からなる群より選択される1種以上の転写因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(2) TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、MCP-1、MIP-1 α 、及びMαIPからなる

群より選択される１種以上のサイトカインの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(3) I R、E R- α 、H 2 R、H E R-2、L D L R、I T R、F a s R、E P C R、A R、E G F R、I L-8 R、C X C R 4、A H R、及びD R-5 からなる群より選択される１種以上のレセプターの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(4) D e s a t u r a s e、G C L、A A T F-1、A T F a s e、T e l o m e r a s e、M M P、A T P a s e、G I C L、C O X-2、i N O S、N Q O-1、5-L O X、T M M P-3、D N A p o l、S r c-2、F P T、P h P D、G S T、O D C、及びA C O X-1 からなる群より選択される１種以上の酵素の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(5) H G F、C T G F、F G F、N G F、P D G F、T G F- β 1、E G F、V E G F、及びT F からなる群より選択される１種以上の増殖因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(6) F A K、A A P K、P 6 0 c-t k、E G F R-K、C a²⁺P K、P T K、M A P K、I L-1 R A K、P K B、P K A、P A K、J A K、E R K、P h K、及びJ N K からなる群より選択される１種以上のキナーゼの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(7) u P A、B c l-2、B c l-x L、V C A M-1、I C A M-1、E L A M-1、I A P-1、H s p-7 0、C y c l i n D 1、M D R P、p 5 3、及びD E F-4 0 からなる群より選択される１種以上を調節することによって利益を受ける疾患又は症状、

(8) amyloid β の凝集阻害により利益を受ける疾患又は症状、

(9) α -シヌクレインの凝集抑制により利益を受ける疾患又は症状、

(10) A L T、A S T、及び γ -G T P からなる群より選択される１種以上の減少によって利益を受ける疾患又は症状、

(11) p 3 0 0 のH A T 活性阻害によって利益を受ける疾患又は症状、

(12) 抗酸化作用によって利益を受ける疾患又は症状、及び

(13)アルコール摂取によるアセトアルデヒドの濃度上昇抑制作用によって利益を受ける疾患又は症状

からなる群より選択される１種以上である

項Ｃ１に記載の組成物。

項Ｃ３．

前記疾患又は症状の治療又は予防が、

(1)がん又は腫瘍の治療又は予防、

(2)糖尿病の治療又は予防、

(3)高血糖症の治療又は予防、

(4)歯周病の治療又は予防、

(5)アルツハイマー病又は軽度認知障害の治療又は予防、

(6)パーキンソン病の治療又は予防、

(7)神経障害の治療又は予防、

(8)炎症の治療又は予防、

(9)アミロイド症の治療又は予防、

(10)肝機能の保護、

(11)心不全の治療又は予防、

(12)心筋梗塞の治療又は予防、

(13)筋疲労の治療又は予防、

(14)腎機能の保護、

(15)骨粗鬆症の治療又は予防、

(16)鬱病の治療又は予防、

(17)多発性硬化症の治療又は予防、

(18)虚血の治療又は予防、並びに

(19)アルコール摂取による二日酔いの症状の治療又は予防

からなる群より選択される１種以上である

項Ｃ１に記載の組成物。

項Ｃ４．

前記疾患又は症状の治療又は予防が、

コレステロール上昇抑制、トリグリセリド上昇抑制、カイクロミクリン上昇抑制、血圧上昇抑制、血糖上昇抑制、抗アレルギー、及び体脂肪抑制からなる群より選択される１種以上である

項Ｃ１に記載の組成物。

項Ｃ５、

前記親水性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される１種以上である項Ｃ１～Ｃ４のいずれか一項に記載の組成物。

項Ｃ６、

前記非イオン性界面活性剤が、ポリグリセリン脂肪酸エステルである項Ｃ１～Ｃ５のいずれか一項に記載の組成物。

項Ｃ７、

前記製剤が、経口用製剤、経消化管用製剤、経皮用製剤、又は経肺用製剤である請求項Ｃ１～Ｃ６のいずれか一項に記載の組成物。

項Ｃ８、

前記製剤が、医薬品、医薬部外品、健康食品、機能性表示食品、健康補助食品、栄養機能食品、栄養補助食品、特別用途食品、又は特定保健用食品である項Ｃ１～Ｃ７のいずれか一項に記載の組成物。

発明の効果

[0011] 本発明の製剤は、経口投与又は摂取された場合、クルクミンの体液（好ましくは腸液）への高い溶出性を発揮し、且つこれが長時間維持され、これによりクルクミンの効率的な摂取を可能にする。

本発明の製剤によれば、これに含有されるクルクミンが細胞内に取り込まれやすい。

すなわち、本発明によれば、クルクミンの効率的な摂取を可能にするクルクミン含有製剤を提供することが可能になる。

更に、これにより、クルクミンの細胞内への吸収により利益を受ける疾患

又は症状の、優れた治療又は予防用組成物が提供される。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]非イオン性界面活性剤を含有しない固体組成物（比較例1）、可溶化製剤（比較例2）、及び加熱せずに調製した固体組成物（比較例3）との比較における、実施例1のクルクミン含有製剤からのクルクミンの人工腸液への溶出性の経時変化を示すグラフである。

[図2]本発明で用いられる非イオン性界面活性剤以外の様々な非イオン性界面活性剤（比較例4～7）との比較における、実施例1の製剤からのクルクミンの人工腸液への溶出性の経時変化を示すグラフである。

[図3]様々な種類のポリグリセリン脂肪酸エステルを用いたクルクミン含有製剤（実施例1～3）からのクルクミンの人工腸液への溶出性の経時変化を示すグラフである。

[図4]様々な量でポリグリセリン脂肪酸エステルを用いたクルクミン含有製剤（実施例1、4、5、及び比較例1）からのクルクミンの人工腸液への溶出性の経時変化を示すグラフである。

[図5]様々な非イオン性界面活性剤を用いたクルクミン含有製剤（実施例1、及び6～9）からのクルクミンの人工腸液への溶出性の経時変化を示すグラフである。

[図6]比較例としてのクルクミン原末投与との比較における、実施例1のクルクミン含有製剤を投与したラットの血中クルクミン濃度の経時変化を示すグラフである。

[図7-1]B16F10（皮膚ガン細胞）に対する細胞障害性試験の結果を示すグラフである（試験例8-1）。

[図7-2]HaCaT（ヒト表皮角化細胞）に対する細胞障害性試験の結果を示すグラフである（試験例8-1）。

[図7-3]細胞障害性試験のB16F10／HaCaTの比を示すグラフである（試験例8-1）。

[図8]MDA-MB-436（乳がん細胞）に対する細胞障害性試験の結果を

示すグラフである（試験例 8－2）。

[図9] E L－4（リンパ腫細胞）に対する細胞障害性試験の結果を示すグラフである（試験例 8－3）。

[図10] A－549（肺がん細胞）に対する細胞障害性試験の結果を示すグラフである（試験例 8－4）。

[図11] B16F10（皮膚ガン細胞）に対する細胞障害性試験の結果を示すグラフである（試験例 8－5）。

[図12] M I N 6 細胞（マウス膵β細胞）を用いたインスリン分泌試験の結果を示すグラフである（試験例 9）。

[図13-1] 急性毒性試験の臓器重量測定の結果を示すグラフである（試験例 10）。

[図13-2] 急性毒性試験の生化学検査の結果を示すグラフである（試験例 10）。

[図13-3] 急性毒性試験の血球検査の結果を示すグラフである（試験例 10）。

[図14] H F D 負荷マウスでのクルクミン製剤投与試験（A）（T C H O、C M、L D L）の結果を示すグラフである（試験例 11）

[図15] クルクミン製剤投与後のクルクミンの生体内分布評価結果を示すグラフである（試験例 12）。

[図16] クルクミン製剤長期摂取によるクルクミン組織分布（摂取による投与3月後）についての評価結果を示すグラフである（試験例 13）。

[図17] クルクミン製剤長期摂取によるクルクミン組織分布（摂取による投与を停止して2時間後）についての評価結果を示すグラフである（試験例 13）。

[図18] H F D 負荷マウスでのクルクミン製剤投与試験（B）（T G）の結果を示すグラフである（試験例 14）

[図19] クルクミン製剤投与後のマウスの肝重量の測結果を示すグラフである（試験例 15）。

[図20]クルクミン製剤投与後のACO X 1のmRNA発現量を示すグラフである（試験例16）。

[図21]クルクミン製剤投与後の尿中クルクミン濃度を示すグラフである。（試験例17）

[図22]クルクミン製剤の尿中クルクミン（グルクロン酸抱合体を含む）濃度（試験例17）

発明を実施するための形態

[0013] 用語

本明細書中の記号及び略号は、特に限定のない限り、本明細書の文脈に沿って、本発明が属する技術分野において通常用いられる意味に理解できる。

本明細書中、語句「含有する」は、語句「から本質的になる」、及び語句「からなる」を包含することを意図して用いられる。

特に限定されない限り、本明細書中に記載されている工程、処理、又は操作は、室温で実施され得る。

本明細書中、室温は、10～40℃の範囲内の温度を意味する。

[0014] 1. 製剤

本発明の製剤は、

- (1) クルクミン、
 - (2) 親水性ポリマー、及び
 - (3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤
- を含有する固体組成物を含有する。

本発明の製剤は、当該固形組成物から本質的になる製剤、及び当該固形組成物からなる製剤を包含する。

[0015] (1) クルクミン

通常、クルクミンは、結晶質であり、その結果、水に難溶性、又は不溶性である。

「難水溶性」とは、具体的には、25℃において純水に対する溶解性が、

0.1質量%以下であることを意味することができる。

又は、「難水溶性」とは、オクタノール／水分配係数（ $\log P$ ）が $-1.0 \sim 4.0$ の範囲内であることを意味することができる。当該 $\log P$ 値の決定は、JIS Z 7260-117(2006)に準拠して、高速液体クロマトグラフィー法により実施することができる。 $\log P$ 値は、次式により定義される。

$$\log P = \log(C_{oc}/C_{wa})$$

C_{oc} : 1-オクタノール層中の被験物質濃度

C_{wa} : 水層中の被験物質濃度

本発明に用いられる「クルクミン」は、日本薬局方溶出試験に準拠した方法で測定した、第十六改正日本薬局方の第2液に対する溶解度が、 $0.2 \text{ mg} / 100 \text{ mL}$ 以下であることができる。

[0016] 前記固体組成物が含有するクルクミンは、例えば、天然物由来の抽出物（例：鬱金抽出物）であってもよく、又は合成物であってもよい。

前記固体組成物が含有するクルクミンは、ケト形、若しくはエノール型、又はこれらの混合物であることができる。

[0017] 前記固体組成物におけるクルクミンの含有量は、好ましくは $1 \sim 60$ 質量%の範囲内、より好ましくは $5 \sim 50$ 質量%の範囲内、更に好ましくは $7 \sim 40$ 質量%、及び更により好ましくは $10 \sim 35$ 質量%の範囲内である。

[0018] 前記固体組成物は、結晶質のクルクミンを含有してもよいが、当該固体組成物全体、又は全クルクミンに対する、その量、又はその割合は小さいことが好ましい。

[0019] 前記固体組成物が含有するクルクミンの非晶質状態は、粉末X線回折、又は示差走査熱量測定などの方法により確認できる。また、非晶質のクルクミン量は示差走査熱量測定におけるピーク面積より計算できる。

[0020] 特に好ましくは、前記固体組成物は、結晶質のクルクミンを実質的に、又は完全に含有しない。いいかえれば、本発明の固体組成物は、含まれるクルクミンが実質的に非晶質であることが好ましい。

[0021] 前記固体組成物が含有する、全クルクミン（当該「全クルクミン」は、ク

ルクミン、及び結晶質のクルクミンを包含する)の含有量は、好ましくは1～60質量%の範囲内、より好ましくは5～50質量%の範囲内、更に好ましくは7～40質量%、及び更により好ましくは10～35質量%の範囲内である。

[0022] (2) 親水性ポリマー

本発明で用いられる親水性ポリマーは、あらゆる条件下で親水性若しくは水溶性である必要はなく、好ましくは、少なくとも腸管管中のpHで、親水性若しくは水溶性であればよい。

本発明で用いられる親水性ポリマーは、好ましくは室温で固体である。

本発明で用いられる親水性ポリマーは、好ましくは約50℃以上、より好ましくは約80℃～約180℃の範囲内のガラス転移温度(T_g)を有する。当該ガラス転移温度(T_g)の決定は、JIS K 7121:2012に準拠して実施できる。

[0023] 前記固体組成物は、1種、又は2種以上の親水性ポリマーを含有できる。

[0024] 本明細書で用いられる親水性ポリマーの例は、次のものを包含する。

(1) N-ビニルラクタム（好ましくは、N-ビニルピロリドン）のホモポリマー〔例、ポリビニルピロリドン（すなわち、PVP、又はポビドン）（例、Kollidon™ 12PF、Kollidon™ 17PF、Kollidon™ 25、Kollidon™ 30、Kollidon™ 90F、又はそれらの同等物）〕、及びそのコポリマー〔例、N-ビニルピロリドン、及び酢酸ビニルのモノマーを含有するもの（すなわち、コポビドン）、又はN-ビニルピロリドン、及びプロピオン酸ビニルのモノマーを含有するものなど）〕；

(2) セルロースエステル、及びセルロースエーテル、特に、メチルセルロース、エチルセルロース、（ヒドロキシアルキル）セルロース〔例、ヒドロキシプロピルセルロース（すなわち、HPC）〕、（ヒドロキシアルキル）アルキルセルロース〔例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（すなわち、HPMC）〕、又はヒプロメロース（例、Methocel™ E 3、Methocel™ E 5、Methocel™ E 6、Methocel™ E 15、又はそれらの同等物、Methocel™ K

3、又はその同等物）、フタル酸セルロース、及びコハク酸セルロース〔例、酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（すなわち、HPMC-AS）〕；

(3)高分子量ポリアルキレンオキシド〔例、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、並びにエチレンオキシド、及び酸化プロピレンのコポリマー（例、ポロクサマー）〕；

(4)ポリアクリレート、及びポリメタクリレート〔例、メタクリル酸／アクリル酸エチルコポリマー、メタクリル酸／メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸ブチル／メタクリル酸2-ジメチルアミノエチルコポリマー、ポリ（ヒドロキシアルキルアクリレート）、及びポリ（ヒドロキシアルキルメタクリレート）〕；

(5)ポリアクリルアミド；

(6)酢酸ビニルポリマー、及びポリビニルアルコールのコポリマー；

オリゴ糖、及び多糖（例、カラギーナン、ガラクトマンナン、及びキサンタンガム）；

並びにこれらの2つ以上の混合物。

[0025] 本発明の好適な一態様においては、前記固体組成物が、前記親水性ポリマーとして、少なくとも、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される1種以上を含有し、更に他の親水性ポリマーを含有してもよい。

本発明の特に好適な一態様においては、前記固体組成物が、前記親水性ポリマーとして、少なくとも、ポリビニルピロリドンを含有し、更に他の親水性ポリマーを含有してもよい。

[0026] 本発明の別の好適な一態様においては、前記親水性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群より選択される1種以上である。

本発明の別の特に好適な一態様においては、前記親水性ポリマーが、ポリ

ビニルピロリドンである。

[0027] 前記固体組成物における親水性ポリマーの含有量は、好ましくは5～90質量%の範囲内、より好ましくは20～90質量%の範囲内、及び更に好ましくは40～90質量%の範囲内である。

[0028] (3) 非イオン性界面活性剤

[0029] 前記固体組成物が含有する非イオン性界面活性剤は、ポリグリセリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤である。

[0030] 本発明に用いられるポリグリセリン脂肪酸エステルの例は、(a)平均重合度が2以上（好ましくは3～15、より好ましくは3～10）のポリグリセリンと、(b)炭素数8～18の脂肪酸（例、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、及びリノール酸）とのエステルを包含する。

本発明に用いられるポリグリセリン脂肪酸エステルの具体例は、ジグリセリンモノラウレート、ジグリセリンモノステアレート、ジグリセリンモノオレート、デカグリセリンモノラウレート、デカグリセリンモノステアレート、及びデカグリセリンモノオレートを包含する。

本発明で用いられるポリグリセリン脂肪酸エステルは、1種単独、又は2種以上の組み合わせであることができる。

[0031] 本発明に用いられるシヨ糖脂肪酸エステルのHLB値は、好ましくは5以上、より好ましくは7以上、更に好ましくは10以上、及び更により好ましくは12以上である。

本発明に用いられるシヨ糖脂肪酸エステルにおける脂肪酸の炭素数は、好ましくは12以上、及びより好ましくは12～20の範囲内である。

本発明に用いられるシヨ糖脂肪酸エステルの好ましい具体例は、シヨ糖ラウリン酸エステル、シヨ糖ミリスチン酸エステル、シヨ糖パルミチン酸エステル、シヨ糖ステアリン酸エステル、シヨ糖オレイン酸エステル、シヨ糖ベヘニン酸エステル、及びシヨ糖エルカ酸エステルを包含する。

本発明で用いられるショ糖脂肪酸エステルは、１種単独、又は２種以上の組合せであることができる。

[0032] 本発明で用いられるレシチンは、グリセリン二脂肪酸エステル（ジグリセリド）のリン酸誘導体付加物であり、動植物体に広く分布する。

本発明で用いられるレシチンの例は、卵黄に含まれている卵黄レシチン、大豆に含まれている大豆レシチン、及びヒマワリに含まれているヒマワリレシチンを包含する。

本発明で用いられるレシチンの例は、また、これらのレシチンから有効成分を取りだしたものである分別レシチン、並びにレシチンを酵素で処理したものである、酵素処理レシチン、及び酵素分解レシチンを包含する。

すなわち、本発明に用いられるレシチンの具体例は、レシチン、酵素分解レシチン（フォスファチジン酸）、リゾレシチン、ダイズレシチン（ダイズリン脂質）、卵黄レシチンを包含する。

本発明で用いられるレシチンは、商業的に入手可能であり、例えば、ＳＬＰーホワイト（商品名、辻製油社）を挙げることができる。

本発明で用いられるレシチンは、１種単独、又は２種以上の組み合わせであることができる。

[0033] 前記固体組成物が含有する非イオン性界面活性剤の特に好適な例は、ポリグリセリン脂肪酸エステルを包含する。

[0034] 前記固体組成物は、１種、又は２種以上の非イオン性界面活性剤を含有できる。

[0035] 本発明の好適な一態様においては、前記非イオン性界面活性剤が、ポリグリセリン脂肪酸エステルである。

[0036] 前記固体組成物における非イオン性界面活性剤の含有量は、好ましくは５～９０質量％の範囲内、より好ましくは５～６０質量％の範囲内、及び更に好ましくは１０～４０質量％の範囲内である。

[0037] （４）他の成分

前記固体組成物は、所望により、本発明の効果が著しく損なわれない限り

において、前記成分以外の成分を含有してもよい。

このような成分の例は、賦形剤、充填剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、調味料、香料、及び滑沢剤を包含する。

このような成分の種類、及びその量は、本発明の効果が著しく損なわれない限りにおいて、技術常識に基づき、適宜、選択、及び設計すればよい。

[0038] 2. 製剤の用途、及び形態

本発明の製剤は、医薬品、医薬部外品、健康食品、機能性表示食品、健康補助食品（サプリメント）、栄養機能食品、栄養補助食品、特別用途食品、又は特定保健用食品等の用途に用いることができる。

本発明の製剤は、経口投与する製剤、口腔内に適用する製剤、気管支・肺に適用する製剤、目に投与する製剤、耳に投与する製剤、鼻に適用する製剤、直腸に適用する製剤、膣に適用する製剤、又は皮膚に適用する製剤であることができる。

また、本発明の製剤は、好ましくは経口用製剤、経消化管用製剤、経皮用製剤、又は経肺用製剤であることができ、より好ましくは経口用製剤であることができる。

当該製剤の形態の好適な例は、錠剤（例：口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠）、カプセル剤、顆粒剤（例：発泡顆粒剤）、散剤、経口服液剤（例：エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤）、シロップ剤（例：シロップ用剤）、経口ゼリー剤、口腔用錠剤（例：トローチ剤、舌下錠、バッカル錠、付着錠、ガム剤）、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、含嗽剤、透析用剤（例：腹膜透析用剤、血液透析用剤）、吸入剤（例：吸入粉末剤、吸入液剤、吸入エアゾール剤）、坐剤、直腸用半固形剤、注腸剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻剤（点鼻粉末剤、点鼻液剤）、膣錠、膣用坐剤、外用固形剤（例：外用散剤）、外用液剤（例：リニメント剤、ローション剤）、スプレー剤（例：外用エアゾール剤、ポンプスプを包含する。

当該製剤が化粧品又はこれに類するものである場合、その形態の好適な例は、水性ローション（例：化粧水）、乳液、及びクリームを包含する。

更に、本発明の製剤の例は、デンタルケア製品（例：歯磨き粉）、及びオーラルケア製品（例：洗口液）を包含する。

これらの製剤は、その剤形に応じて、固形組成物を含有する製剤、又は固形組成物である製剤の製造に関する技術常識に基づき、製造すればよい。

[0039] 前記固形組成物は、これらの製剤の製剤材料であってもよい。

[0040] 本発明の製剤における、前記固体組成物の含有量は、当該製剤の剤形によって異なる事ができる。

その下限は、例えば、10、20、30、40、50、60、70、80、90、又は100質量%であることができる。

その上限は、例えば、20、30、40、50、60、70、80、90、又は100質量%であることができる。

当該含有量は、例えば、10～90質量%、20～80質量%、30～70質量%、40～60質量%であることができる。

本発明の製剤（例：経口クルクミン製剤）の投与又は摂取量は、使用者の年齢、体重、症状、投与形態、及び処置期間などによって変わり得るが、例えば、WHOのTechnical Reportによると、クルクミンのADI：0～3 mg/kg体重/日、NOAEL：250～320 mg/kg体重/日とされており（WHO Technical Report Series：1237259778265_0.pdf、第33頁）、この範囲内で、1日に1回～複数回（例、2回、3回、4回、5回）に分けて、好適に投与又は摂取できる。

[0041] 尚、本発明で得られた固体組成物は、医薬品、食品等の用途に限らず、例えば化粧品等へも添加することができる。化粧品の形態としては、ローション剤、クリーム、化粧水、乳液、美容液等のスキンケア化粧品やシャンプーなどの髪用化粧品、洗口液等を例示でき、さらに化粧品分野で一般に使用されている成分を制限なく組み合わせることができる。

例えば、界面活性剤としては、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、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アルキルフェニルエーテル、ポリオ

キシエチレン脂肪酸エステル、カルボン酸塩、スルホン酸塩等のアニオン界面活性剤、アミン塩、アンモニウム塩等のカチオン界面活性剤等の一種以上を、本発明の固体組成物と組み合わせて使用することができる。

[0042] 本発明の固体組成物は、経口又は経消化管によって投与又は摂取された場合、クルクミンの生体内の水系媒体（例：胃液、腸液、又は唾液等の体液）への高い溶出性を発揮し、且つこれが長時間維持され、これによりクルクミンの効率的な摂取を可能にする。

言い換えると、本発明の組成物は、生体内の水系媒体（例：胃液、腸液、又は唾液等の体液）に曝露され、これを介して、当該組成物が含有するクルクミンが、生体の細胞内に高度に吸収されることができる。

[0043] 本発明の固体組成物は、好適に、クルクミンの細胞内への吸収により利益を受ける疾患又は症状の治療又は予防用であることができる。

[0044] 本明細書中、用語「治療」は罹患している症状の軽減もまた包含する。

本明細書中、用語「予防」は罹患する症状の軽減もまた包含する

[0045] 本発明が対象とする前記疾患又は症状は、

(1) NF- κ B、AP-1、STAT（例えば、STAT-1、STAT-3、STAT-4、STAT-5）、Wnt/ β -catenin、Notch-1、EGR-1、CREB-BP、WT-1、HIF、ERE、Nrf-2、PPAR- α 、及びPPAR- γ からなる群より選択される1種以上の転写因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(2) TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、MCP-1、MIP-1 α 、及びMIPからなる群より選択される1種以上のサイトカインの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(3) IR、ER- α 、H2R、HER-2、LDLR、ITR、FasR、EPCR、AR、EGFR、IL-8R、CXCR4、AHR、及びDR-5からなる群より選択される1種以上のレセプターの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(4) Desaturase、GCL、AATF-1、ATFase、Telomerase、MMP、ATPase、GICL、COX-2、iNOS、NQO-1、5-LOX、TMMP-3、DNA pol、Src-2、FPT、PhPD、GST、ODC、及びACOX-1からなる群より選択される1種以上の酵素の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(5) HGF、CTGF、FGF、NGF、PDGF、TGF- β 1、EGF、VEGF、及びTFからなる群より選択される1種以上の増殖因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(6) FAK、AAPK、P60c-tk、EGFR-K、Ca²⁺PK、PTK、MAPK、IL-1RAK、PKB、PKA、PAK、JAK、ERK、PhK、及びJNKからなる群より選択される1種以上のキナーゼの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(7) uPA、Bcl-2、Bcl-xL、VCAM-1、ICAM-1、ELAM-1、IAP-1、Hsp-70、Cyclin D1、MDRP、p53、及びDEF-40からなる群より選択される1種以上を調節することによって利益を受ける疾患又は症状、

(8) amyloid β の凝集阻害により利益を受ける疾患又は症状、

(9) α -シヌクレインの凝集抑制により利益を受ける疾患又は症状、

(10) ALT、AST、及び γ -GTPからなる群より選択される1種以上の減少によって利益を受ける疾患又は症状、

(11) p300のHAT活性阻害によって利益を受ける疾患又は症状、及び

(12) 抗酸化作用によって利益を受ける疾患又は症状

からなる群より選択される1種以上であることができる。

[0046] 本発明が対象とする前記疾患又は症状は、また、

(1) がん（例：肺がん、胃がん、大腸がん、肝臓がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん）の又は腫瘍（例：悪性腫瘍）の治療又は予防（これらは、医学分野又は薬学分野で通常理解される通り、腫瘍の縮小、及び転移の抑制等を包含する）、

- (2)糖尿病の治療又は予防、
 - (3)高血糖症の治療又は予防、
 - (4)歯周病の治療又は予防、
 - (5)アルツハイマー病又は軽度認知障害の治療又は予防、
 - (6)パーキンソン病の治療又は予防、
 - (7)神経障害の治療又は予防、
 - (8)炎症の治療又は予防、
 - (9)アミロイド症の治療又は予防、
 - (10)肝機能の保護、
 - (11)心不全の治療又は予防、
 - (12)心筋梗塞の治療又は予防、
 - (13)筋疲労の治療又は予防、
 - (14)腎機能の保護、
 - (15)骨粗鬆症の治療又は予防、
 - (16)鬱病の治療又は予防、
 - (17)多発性硬化症の治療又は予防、
 - (18)虚血の治療又は予防並びに
 - (19)アルコール摂取による二日酔いの症状の治療又は予防
- からなる群より選択される1種以上であることができる。

当該アルコール摂取による二日酔いの症状の例は、通常理解される通り、吐き気、頭痛、及び胃の不快感を包含する。

- [0047] 本発明が対象とする前記疾患又は症状の治療又は予防は、また、コレステロール上昇抑制、トリグリセリド上昇抑制、カイトミクリン上昇抑制、血圧上昇抑制、血糖上昇抑制、抗アレルギー、及び体脂肪抑制からなる群より選択される1種以上であることができる。

[0048] 3. 固体組成物の製造方法

前記固体組成物は、例えば、

- (1) 結晶質のクルクミン、

(2) 親水性ポリマー、及び

(3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤、並びに

(4) 所望により用いられるその他の成分

を混合する工程を含む製造方法であって、当該結晶質のクルクミンを、非晶質に変化させる工程を含む製造方法により、製造できる。

当該混合においては、前記成分を、同時に混合してもよく、又は逐次的に混合してもよい。

当該混合においては、好適に、有機溶媒等の溶媒を使用しないことができる。

当該溶媒を使用する場合であっても、クルクミン等の前記成分は、当該溶媒に完全に溶解されないことができる。

これにより、本発明の組成物は、大きな容器等を用いずに低コストで製造できる。

前記各成分を混合する工程と、前記結晶質のクルクミンを、非晶質に変化させる工程とは、別々であってもよく、一部が共通していてもよく、又は完全に共通していてもよい。

ここで、結晶質のクルクミンが、より多い割合で非晶質に変化することが、より好ましい。結晶質のクルクミンの実質的に全部、又は全部が非晶質に変化することが特に好ましい。

前記固体組成物は、例えば、溶媒沈殿法、噴霧乾燥法、凍結乾燥法、減圧乾燥法、又は混練法、あるいはこれらの組み合わせにより、製造できる。

[0049] 前記固体組成物は、好ましくは、

(1) 結晶質のクルクミン、

(2) 親水性ポリマー、及び

(3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤、並びに

(4) 所望により用いられるその他の成分

を、混練する工程を含む製造方法により、製造される。

当該混練においては、前記結晶質のクルクミン、前記親水性ポリマー、及び前記非イオン性界面活性剤が、同時に混練されることが好ましい。

当該混練により、結晶質のクルクミンの一部、好ましくは実質的に全部、又は全部が、非晶質に変化する。

[0050] 当該混練は、例えば、一軸押出機、噛み合い型スクリー押出機、又は多軸押出機（例、二軸押出機）を用いることで好適に実施できるが、ホットプレート上での、スパテルなどを用いた手による混練等の比較的弱い力での混練でも好適に実施できる。

当該混練では、例えば、各成分が融解する温度まで加熱混練し、各成分の融解後、室温まで冷却して、得られた固体組成物を粉砕機で粉末状に粉砕して、本発明の組成物を得ることができる。

[0051] 前記固体組成物の一次粒子径は、本発明の製剤の形態に応じて適宜選択できる。

前記固体組成物の一次粒子径の下限は、例えば、 $0.1\ \mu\text{m}$ 、 $0.5\ \mu\text{m}$ 、 $1\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $10\ \mu\text{m}$ 、 $50\ \mu\text{m}$ 、又は $100\ \mu\text{m}$ であることができる。

前記固体組成物の一次粒子径の上限は、例えば、 $0.5\ \mu\text{m}$ 、 $1\ \mu\text{m}$ 、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $10\ \mu\text{m}$ 、 $50\ \mu\text{m}$ 、 $100\ \mu\text{m}$ 、又は $200\ \mu\text{m}$ であることができる。

前記の一次粒子径は、例えば、 $0.1\sim500\ \mu\text{m}$ 、 $0.5\sim500\ \mu\text{m}$ 、 $0.5\sim200\ \mu\text{m}$ 、 $1\sim100\ \mu\text{m}$ 、又は $10\sim100\ \mu\text{m}$ の範囲内であることができる。

当業者が通常理解する通り、本発明の製剤において、前記固体組成物の一次粒子は、前記剤形に応じて、二次粒子を構成していてもよく、製剤自体を構成していてもよい。

また、当業者が通常理解する通り、本発明の製剤においては、前記固体組成物は粒子の形態を有していなくてもよく、例えば、均一な錠剤を構成して

いてもよい。

- [0052] 前記固体組成物は、好ましくは、例えば、
前記結晶質のクルクミン、前記親水性ポリマー、及び前記非イオン性界面活性剤、並びに油脂を、十分に混合することにより、前記クルクミンが溶解しているスラリーを調製する工程；及び
当該スラリーを乾燥する工程
を含む方法により、製造される。

当該乾燥の方法としては、例えば、噴霧乾燥法、凍結乾燥法、真空乾燥法、ドラム乾燥法、及び遠赤外線乾燥法などが挙げられ、なかでも噴霧乾燥法が好ましい。

実施例

- [0053] 以下、実施例によって本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

- [0054] 実施例中の記号及び略号の意味を以下に示す。

CUR : クルクミン

PVP : ポリビニルピロリドン

PGFE : ポリグリセリン脂肪酸エステル

HPC : ヒドロキシプロピルセルロース

HPMC : ヒドロキシプロピルメチルセルロース

実施例において、細粒は、第十七改正日本薬局方の細粒剤、すなわち、18号(850 μm)ふるいを全量通過し、30号(500 μm)ふるいに残留するものが全量の10%以下のものである剤、を意味する。

実施例中、「%」は、特に記載の無い限り、技術常識、及び文脈に基づいて、質量%であることが理解され得る。

- [0055] [試料の調製方法]

各組成物は、後記の記載の表1に記載の組成を有する各組成物を融解温度まで加熱混練し、融解後、室温まで冷却して、粉碎機で粉末状にしたものを用いた。

但し、比較例3の組成物の調製においては、加熱せず、成分を混合したのみで、これを試験試料とした。

[0056] 加熱混練は、ホットプレートを240℃に設定し、その上で、組成物を溶融するまでスパテルなどを用いて手で混練することにより、実施した。

[0057] 以下に、実施例、又は比較例で用いた成分を記載する。PGFE(A)以外は、市販品を購入して使用した。PGFE(A)は、HLB12のポリグリセリンミリスチン酸エステルである。

[成分]

<クルクミン>

クルクミン原料（純度：クルクミン 90%以上、ビスデメトキシクルクミン4%以上、デメトキシクルクミン0.1%以上を含む）（原末）

<親水性ポリマー>

Koridon K30（商品名、BASF社）：

PVP（ポリビニルピロリドン）

<非イオン性界面活性剤>

PGFE(A)：

PGFE（ポリグリセリン脂肪酸エステル）

リョートーポリグリエステル1-50SV（商品名、三菱化学フーズ社）：

PGFE（デカグリセリンステアリン酸エステル）

リョートーポリグリエステルM-10D（商品名、三菱化学フーズ社）：

PGFE（デカグリセリンミリスチン酸エステル）

NIKKOL HCO-60（商品名、日光ケミカルズ社）：

ポリオキシエチレン硬化ヒマ油

NIKKOL TS-10V（商品名、日光ケミカルズ社）：

ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル（ポリソルベート60）

NIKKOL TO-10V（商品名、日光ケミカルズ社）：

ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル（ポリソルベート80）

0)

NIKKOL TMGS-15V（商品名、日光ケミカルズ社）：

モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル

[0058] [表1]

	CUR 原料	親水性ポリマー		非イオン性界面活性剤		合計
	(wt%)	種類	(wt%)	種類	(wt%)	
実施例 1	11	Koridon K30	64	PGFE(A)	25	100
実施例 2	11	Koridon K30	64	リョートボ [®] リグ [®] リエステル M-10D	25	100
実施例 3	11	Koridon K30	64	リョートボ [®] リグ [®] リエステル 1-50SV	25	100
実施例 4	14	Koridon K30	76	PGFE(A)	10	100
実施例 5	7.5	Koridon K30	42.5	PGFE(A)	50	100
実施例 6	11	Koridon K30	64	リョートシュカ [®] エステル P-1560	25	100
実施例 7	11	Koridon K30	64	リョートシュカ [®] エステル P-1670	25	100
実施例 8	11	Koridon K30	64	SLP ホワイト	25	100
実施例 9	11	Koridon K30	64	Solec K-EML	25	100
比較例 1	15	Koridon K30	85	-	-	100
比較例 2	30	-	0	PGFE(A)	70	100
比較例 3	11	Koridon K30	64	PGFE(A)	25	100
比較例 4	11	Koridon K30	64	NIKKOL HCO-60	25	100
比較例 5	11	Koridon K30	64	NIKKOL TO-10V	25	100
比較例 6	11	Koridon K30	64	NIKKOL TO-10V	25	100
比較例 7	11	Koridon K30	64	NIKKOL TMGS-15V	25	100

[0059] 実施例 1～9、比較例 1、及び、比較例 4～7 に関して、粉末X線回折の測定により、結晶クルクミンのピークが完全、又は一部消失し、非晶質のクルクミンが含まれることを確認した。比較例 2 に関して、示差走査熱量測定により、結晶クルクミンのピークが減少し、非晶質のクルクミンが含まれることを確認した。比較例 3 の組成物は、単に混合したものであるもので、当然にこれには結晶クルクミンが含まれることが推定される。

[0060] [溶出試験方法]

溶出試験は、以下の材料、及び条件を採用して、第十六改正日本薬局方に記載の試験方法に準じて、実施した。分析は、各時間で、試験液の少量を採取して、行った。

（溶出試験の材料、及び条件）

[1] クルクミン溶出試験

溶出試験機：PJ-32S（製品名、宮本理研工業社）

試験液：日本薬局方第二液（人工腸液、pH 6.8）

試料量：クルクミンとして10mg / 100ml

温度：37℃

採取：0.2 μmメンブランフィルターにてろ過後、ろ液を分析した。

分析：HPLC法

[0061] 以下に、試験結果を示す。

[0062] 試験例 1

表2に示す試料を用いて、界面活性剤を含有しない固体組成物、可溶化製剤、及び加熱せずに調製した固体組成物との比較における、クルクミンの人工腸液への溶出性の経時変化を試験した。結果を、表3、及び図1に示す。これから理解されるように、本発明の組成物は、クルクミンの体液（好ましくは腸液）への高い溶出性を発揮し、且つこれが長時間維持された。

[0063] [表2]

試料	組成 (数値はwt%を示す。)	CUR原料：PVP (数値は質量比を示す。)	CUR原料：PGFE (数値は質量比を示す。)	備考
実施例1	CUR原料:11 / PVP:64 / PGFE(A):25	15 : 85	30 : 70	非晶質製剤 (PGFE有)
比較例1	CUR原料:15 / PVP:85	15 : 85	-	非晶質製剤 (PGFE無)
比較例2	CUR原料:30 / PGFE(A):70	-	30 : 70	可溶化製剤
比較例3	CUR原料:11 / PVP:64 / PGFE(A):25	15 : 85	30 : 70	実施例1と同組成だが、加熱無し

[0064] [表3]

試料	各時間(hr)でのクルクミン濃度 (μg/ml)					
	0 hr	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	6 hr
実施例1	0	48.1	49.9	47.0	44.9	44.2
比較例1	0	30.4	28.3	28.6	26.3	25.8
比較例2	0	0.8	0.9	1.0	1.2	1.6
比較例3	0	1.7	2.3	2.3	1.7	1.5

[0065] 試験例 2

表4に示す試料を用いて、他の非イオン性界面活性剤との比較における、クルクミンの人工腸液への溶出性の経時変化を試験した。結果を、表5、及

び図2に示す。これから理解されるように、特定の非イオン性界面活性剤を用いた場合にのみ、本発明の組成物は、クルクミンの体液（好ましくは腸液）への高い溶出性を発揮し、且つこれが長時間維持された。

[表4]

試料	組成 (数値はwt%を示す。)	CUR原料:PVP (数値は質量比を示す。)	CUR原料:非イオン性界面活性剤 (数値は質量比を示す。)	備考
実施例1	CUR原料:11 / PVP:64 / PGFE(A):25	15 : 85	30 : 70	PGFE
比較例4	CUR原料:11 / PVP:64 / HCO60:25	15 : 85	30 : 70	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
比較例5	CUR原料:11 / PVP:64 / TS10V:25	15 : 85	30 : 70	ポリソルベート60
比較例6	CUR原料:11 / PVP:64 / TO10V:25	15 : 85	30 : 70	ポリソルベート80
比較例7	CUR原料:11 / PVP:64 / TMGS15V:25	15 : 85	30 : 70	モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル

[表5]

試料	各時間(hr)でのクルクミン濃度 (μ g/ml)						
	0 hr	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	6 hr	10 hr
実施例1	0	44.7	46.3	44.5	42.1	40.6	40.7
比較例4	0	67.5	70.0	67.5	59.0	6.1	5.4
比較例5	0	61.9	60.4	56.4	46.7	9.6	8.7
比較例6	0	25.9	10.8	6.8	6.6	6.3	5.9
比較例7	0	36.5	32.8	24.8	11.6	7.5	7.8

[0066] 試験例3

表6に示す試料について、様々な種類のポリグリセリン脂肪酸エステルを用いた場合の、クルクミンの人工腸液への溶出性の経時変化を試験した。結果を、表7、及び図3に示す。これから理解されるように、様々なポリグリセリン脂肪酸エステルで、本発明の組成物は、クルクミンの体液（好ましくは腸液）への高い溶出性を発揮し、且つこれが長時間維持された。

[表6]

試料	組成 (数値はwt%を示す。)	CUR原料:PVP (数値は質量比を示す。)	CUR原料:PGFE (数値は質量比を示す。)	備考
実施例1	CUR原料:11 / PVP:64 / PGFE(A):25	15 : 85	30 : 70	PGFE(A)
実施例2	CUR原料:11 / PVP:64 / M-10D:25	15 : 85	30 : 70	PGFE M-10D
実施例3	CUR原料:11 / PVP:64 / 1-50SV:25	15 : 85	30 : 70	PGFE 1-50SV

[表7]

試料	各時間(hr)でのクルクミン濃度 (μ g/ml)					
	0 hr	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	6 hr
実施例1	0	48.1	49.9	47.0	44.9	44.2
実施例2	0	55.9	44.9	44.8	43.8	49.5
実施例3	0	39.1	41.4	42.3	38.3	40.6

[0067] 試験例 4

表 8 に示す試料について、様々な量でポリグリセリン脂肪酸エステルを用いた場合の、クルクミンの人工腸液への溶出性の経時変化を試験した。結果を、表 9、及び図 4 に示す。これから理解されるように、ポリグリセリン脂肪酸エステルの使用量を変化させても、本発明の組成物は、クルクミンの体液（好ましくは腸液）への高い溶出性を発揮し、且つこれが長時間維持された。

[表8]

試料	組成 (数値はwt%を示す。)	CUR原料：PVP (数値は質量比を示す。)	CUR原料：PGFE (数値は質量比を示す。)	備考
実施例1	CUR原料:11 / PVP:64 / PGFE(A):25	15 : 85	30 : 70	
実施例4	CUR原料:14 / PVP:76 / PGFE(A):10	15 : 85	58 : 42	併用PGFEの量違い
実施例5	CUR原料:7.5 / PVP:42.5 / PGFE(A):50	15 : 85	13 : 87	併用PGFEの量違い
比較例1	CUR原料:15 / PVP:85	15 : 85	100 : 0	PGFE無し

[表9]

試料	時間(hr)及びクルクミン濃度 (μ g/ml)					
	0 hr	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	6 hr
実施例4	0	30.0	27.7	26.9	30.6	34.7
実施例1	0	48.1	49.9	47.0	44.9	44.2
実施例5	0	16.2	28.4	44.6	50.7	44.1
比較例1	0	30.4	28.3	28.6	26.3	25.8

[0068] 試験例 5

表 10 に示す試料について、ポリグリセリン脂肪酸エステルとの比較において、シュガーエステル、又はレシチンを用いた場合の、クルクミンの人工

腸液への溶出性の経時変化を試験した。結果を、表 11、及び図 5 に示す。これから理解されるように、シュガーエステル、又はレシチンを用いた場合でも、ポリグリセリン脂肪酸エステルを用いた場合と同様に、本発明の組成物は、クルクミンの体液（好ましくは腸液）への高い溶出性を発揮し、且つこれが長時間維持された。

[表10]

試料	組成 (数値はwt%を示す。)	CUR原料：PVP (数値は質量比を示す。)	CUR原料：非イオン性 界面活性剤 (数値は質量比を示す。)	備考
実施例1	CUR原料:11 / PVP:64 / PGFE(A):25	15 : 85	30 : 70	
実施例6	CUR原料:11 / PVP:64 / P-1560:25	15 : 85	30 : 70	シ3糖脂肪酸エステル
実施例7	CUR原料:11 / PVP:64 / P-1670:25	15 : 85	30 : 70	シ3糖脂肪酸エステル
実施例8	CUR原料:11 / PVP:64 / SLP:25	15 : 85	30 : 70	大豆レシチン
実施例9	CUR原料:11 / PVP:64 / K-EML:25	15 : 85	30 : 70	酵素処理大豆レシチン

[表11]

試料	時間(hr)及びクルクミン濃度 (μg/ml)					
	0 hr	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	6 hr
実施例1	0	48.1	49.9	47.0	44.9	44.2
実施例6	0	35.7	42.7	41.0	40.8	43.7
実施例7	0	44.8	46.5	45.0	49.3	51.2
実施例8	0	31.1	38.8	39.6	41.0	42.0
実施例9	0	58.5	57.7	51.4	49.9	51.9

[0069] 試験例 6

PVPに変えて、HPC、又はHPMCを用いて、前記で記載した製造方法で、組成物を調製し、及び前記試験と同様の試験を行った。その結果、PVPを用いた場合に比べると、HPC、又はHPMCを用いた場合は、クルクミンの体液（好ましくは腸液）への溶出性は低かったが、PVPと同様の傾向が確認され、クルクミンの体液（好ましくは腸液）への溶出性が長時間維持された。

[0070] 試験例 7

以下の試験方法により、実施例 1 の非晶質製剤を投与したラットの血中ク

ルクミン濃度の経時変化を調べた。比較例としては、クルクミン原末を投与した。

(試験方法)

動物：SDラット（雄、7週齢、投与の14～16時間前から絶食）を各3匹使用

投与：クルクミンとして100mg/KG / 単回経口投与（ゾンテ法）

採血：投与直前、並びに投与の0.5、1、2、4、8、及び24時間後にそれぞれ頸静脈採血

分析：血漿25 μ lを β -グルクロニダーゼにて酵素処理した。さらにクルクミンをアセトニトリルで抽出した後、溶媒を乾固した。これをメタノールにて再希釈し、UV検出（420nm）にて測定した。

[0071] 分析結果のグラフを図6に示した。これにより、本発明の製剤によれば、難水溶性クルクミンが、高度に、且つ長時間にわたって生体内に吸収されることが確認された。

[0072] 試験例8

<細胞障害性試験>

試験例8では、試料として以下のものを用いた。

製剤1～3については、実施例1の製剤と同様の方法で、但し、配合比を変えて、製造した。

製剤1 (CUR原料：PVP：PGFE(A)=16：49：35)

製剤2 (CUR原料：PVP：PGFE(A)=25：75：0)

製剤3 (CUR原料：PVP：PGFE(A)=11：64：25)

製剤A (日本特許第5448511号公報の実施例24に記載の方法に従って調製したクルクミン製剤) [クルクミン原末(80メッシュ篩過の粉末、クルクミン含量90%以上、ビスデメトキシクルクミン4%以上、デメトキシクルクミン0.1%以上を含む)、及びデキストリンを含有する]

[0073] (試験例8-1：皮膚がん細胞(1))

以下の方法及び条件で、以下の試料について、細胞障害性試験を実施した

。

(方法)

試料をPBS（リン酸緩衝生理食塩水）にてクルクミンとして3mg/mlに希釈し、試料希釈液を作成した。

培地に細胞を播種し、24時間培養後、試料希釈液を所定量添加した。

24時間培養後、WST8試薬を添加し、吸光度を測定した。

(細胞培養条件)

細胞：B16F10（皮膚がん細胞（転移細胞））、HaCaT（ヒト表皮角化細胞）

培地：DMEM(高グルコース)、10%FCS、1%Ab

培養条件：37℃、5%CO₂、24時間

(試料)

製剤1、製剤2、製剤A、クルクミン原末

試料添加濃度：それぞれ、5、10、及び20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （クルクミンとして）

[0074] 試験結果を、図7-1～7-3に示した。各図の各試料についての棒グラフの3本のカラムは、左から、5、10、及び20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （クルクミンとして）の添加量での結果を示す。

これから理解されるように、本発明の製剤は、皮膚がん細胞の殺傷に、試験濃度範囲で濃度依存的に効果を示し、且つ正常細胞よりも皮膚がん細胞に、より強く作用した。

このことは、本発明の製剤中のクルクミンが細胞に吸収され易いこと、並びに、本発明の製剤は、腫瘍の治療に有効であり、且つ副作用が少ないことを示す。

[0075] (試験例8-2：乳がん細胞)

以下に示す細胞及び試料を用いる以外は試験例8-1と同様に細胞障害性試験を実施した。

細胞：MDA-MB-436（乳がん細胞）

試料：製剤3、製剤A

試料添加濃度：それぞれ、3.8、7.5、15、及び30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （クルクミンとして）

[0076] 試験結果を、図8に示した。これから理解されるように、本発明の製剤は、乳がん細胞の殺傷に、試験濃度範囲で濃度依存的に効果を示した。

このことは、本発明の製剤中のクルクミンが細胞に吸収され易いこと、並びに、本発明の製剤は、腫瘍の治療に有効であることを示す。

[0077]（試験例8-3：リンパ腫細胞）

以下に示す細胞及び試料を用いる以外は試験例8-1と同様に細胞障害性試験を実施した。

細胞：EL-4（リンパ腫細胞）

試料：製剤3、製剤A

試料添加濃度：それぞれ、7.5、15、及び30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （クルクミンとして）

[0078] 試験結果を、図9に示した。これから理解されるように、本発明の製剤は、リンパ腫細胞の殺傷に、試験濃度範囲で効果を示した。

このことは、本発明の製剤中のクルクミンが細胞に吸収され易いこと、並びに、本発明の製剤は、腫瘍の治療に有効であることを示す。

[0079]（試験例8-4：肺がん細胞）

以下に示す細胞及び試料を用いる以外は試験例8-1と同様に細胞障害性試験を実施した。

細胞：A-549（肺がん細胞）

試料：製剤3、製剤A

試料添加濃度：それぞれ、3.8、7.5、15、及び30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （クルクミンとして）

[0080] 試験結果を、図10に示した。これから理解されるように、本発明の製剤は、肺がん細胞の殺傷に、試験濃度範囲で濃度依存的に効果を示した。

このことは、本発明の製剤中のクルクミンが細胞に吸収され易いこと、並びに、本発明の製剤は、腫瘍の治療に有効であることを示す。

[0081] (試験例 8 - 4 : 皮膚がん細胞 (2))

以下の方法及び条件で、以下の試料について、細胞障害性試験を実施した。

(方法)

本試験にはキットLDH-Cytotoxic Test Wakoを用いた。

試料をPBSにてクルクミンとして3mg/mlに希釈し、試料希釈液を作成した。

培地に細胞を播種し、24時間培養後、試料希釈液を所定量添加した。

24時間培養後、発色試薬を添加し45分間放置した。

反応停止液を加えて、90分以内に吸光度 (570nm) を測定した。

(細胞培養条件)

細胞 : B16F10 (皮膚がん細胞 (転移細胞))

培地 : DMEM(高グルコース)、10%FCS、1%Ab

培養条件 : 37℃、5%CO₂、24時間

(試料)

製剤 3、製剤 A

試料添加濃度 : 30 μg / ml (クルクミンとして)

発色試薬 : ニトロブルーテトラゾリウム、ジアホラーゼ、NAD

反応停止薬 : 塩酸 (1mol/L)

[0082] 試験結果を、図 11 に示した。LDH放出量がより多いことは、B16F10の障害性がより高いことを意味する。これから理解されるように、本発明の製剤は、皮膚がん細胞の殺傷に、試験濃度範囲で効果を示した。

このことは、本発明の製剤中のクルクミンが細胞に吸収され易いこと、並びに、本発明の製剤は、腫瘍の治療に有効であることを示す。

[0083] 試験例 9

以下の方法及び条件で、以下の試料について、MIN 6 細胞 (マウス膵β細胞) を用いたインスリン分泌試験を実施した。

(方法)

試料をPBSにてクルクミンとして3mg/mlに希釈し、試料希釈液を作成した。

培地に細胞を播種し、試料希釈液を添加した。

24時間培養後、KRBH Buffer(0mM Glucose)で3回洗浄後、KRBH Buffer(0mM Glucose)

で1時間インキュベートした。

さらに、KRBH Buffer(0mM Glucose)で1回洗浄後、KRBH Buffer(25mM Glucose)

で24時間インキュベートした。

上清を回収し、ELISAにてインスリン量を測定した。(吸光度450nmの測定)

(細胞培養条件)

細胞： MIN6細胞 (マウス膵β細胞)

培地： DMEM(高グルコース)、10%FCS、1%Ab、70μM 2-ME

培養条件： 37℃、5%CO₂

(試料)

製剤1

試料添加濃度：1μg/ml (クルクミンとして)

[0084] 試験結果を、図12に示した。

これから理解されるように、本発明の製剤は、グルコース添加によるMIN6細胞 (マウス膵β細胞) のインスリン分泌量を増強させた。

この結果は、本発明の製剤中のクルクミンが、細胞に吸収され易いこと、並びに、本発明の製剤は、糖尿病の治療に有効であることを示す。

[0085] 試験例10

以下の方法及び条件で、以下の試料について、急性毒性試験 (臓器重量検査、生化学検査、及び血球検査) を実施した。

(方法)

マウス (Balb/c) に以下の試料をそれぞれ尾静脈投与した。24時間経過後、解剖を行い、臓器重量測定、生化学検査、及び血球検査を実施した。生化学検査は富士ドライケムにて測定、血球検査は多項目自動血球分析装置XT-

2000iにて測定した。

(試料)

製剤3

それぞれ0.25mg/kg、5mg/kg、100mg/kg (クルクミンとして)

なお、5mg/kgはWHOが定めるADIとほぼ同等であり、及び100mg/kgはWHOが定めるADIの約30倍である。

N T : P B S

Control : 製剤3のクルクミン以外の構成成分

[0086] 臓器重量測定、生化学検査、及び血球検査の試験結果を、それぞれ図13-1～13-3に示した。

これから理解されるように、本発明の製剤はクルクミンを過剰量投与した場合であっても、臓器重量、生化学マーカーや血球に影響を及ぼすような急性毒性は観察されなかった。

[0087] 実施例10 (製剤製造例)

実施例1の製剤と同様の製造方法で、CUR原料 : Koridon K30 : PGFE(A) = 16 : 49 : 35の組成を有する、製剤を製造した。

[0088] 試験例11 HFD負荷マウスでのクルクミン投与試験(A) (TCHO、CM、LDL)

以下の方法及び条件で、以下の試料について、HFD (高脂肪食) 負荷マウスでのクルクミン投与試験を実施した。

当該試験では、総コレステロール (TCHO)、カイロミクロン (CM)、LDLコレステロール (LDL) を測定した。

(方法)

高脂肪食 (但し、後記non-treat群では通常食) と共に後記試料の水性液をマウス (C57BL/6、5週齢、雄、各6～7匹) に自由飲水により12週間摂取させたマウスの各種評価を行った。

当該試験は、後記の試験群で実施した。

当該試験群では次の材料を用いた。

(材料)

(1) 餌

通常食 : D12450B (ResearchDiets社)

高脂肪食 : D12451 (ResearchDiets社)

(2) 摂取させた試料 :

Bezafibrate : Bezafibrate (和光純薬工業) の0.081質量%の水性液

製剤A : 製剤A (細粒) の、クルクミンとして0.04質量%の水性液

実施例1 : 実施例1 の、クルクミンとして0.04質量%の水性液

(試験群)

- ・ non-treat群 : 通常食、及び水
- ・ Control群 : 高脂肪食、及び水 (自由飲水による)
- ・ Bezafibrate群 : 高脂肪食、及びBezafibrateの水性液 (自由飲水による)
- ・ 製剤A群 : 高脂肪食、及び製剤Aの水性液 (自由飲水による)
- ・ 実施例1群 : 高脂肪食、及び実施例1の製剤の水性液 (自由飲水による)

(血漿中総コレステロール、カイロミクロン、LDLコレステロール濃度の分析方法)

接餌期間後、血液を採血し、3000G、4℃、15分間遠心分離して血漿を得た。

当該血漿を生化学自動分析装置FUJI DRI-CHEM 4000V (FUJIFILM, TOKYO, JAPAN)にて測定した。

結果を表12～14、及び図14に示した。

これらから理解されるように、実施例1の製剤はTHO、CM、LDLの上昇抑制効果を有していることが明らかとなった。

[0089] [表12]

	non-treat	control	Bezafibrate	製剤A	実施例1
TCHO mg/dl	94.8	132.0	125.0	140.0	103.8
標準誤差	1.1	9.6	5.9	17.3	7.6

[0090] [表13]

	control	Bezafibrate	製剤A	実施例1
CM mg/dl	0.55	0.53	0.62	0.37
標準誤差	0.101	0.034	0.094	0.098

[0091] [表14]

	control	Bezafibrate	製剤A	実施例1
LDL mg/dl	24.7	17.9	23.9	19.7
標準誤差	2.8	1.1	4.7	1.6

[0092] 試験例 1 2 生体内分布評価

以下の方法及び条件で、クルクミン製剤投与後のクルクミンの生体内分布評価を評価した。

(方法)

ラット (SDラット、7週齢、雄、投与14～16時間前から絶食、各3匹) に各試験試料を経口投与し、24時間後の各臓器中クルクミン濃度を分析した。

投与量: クルクミンとして100mg/kg

投与方法: 単回経口投与 (ゾンテ法)

(分析方法)

投与24時間後、PBS 50ml以上を用いて灌流し、脱血後、解剖を行い、各臓器を取り出した。

臓器1g当たり4mlの0.1%ギ酸メタノールにてホモジネートした。

当該ホモジネートの500μlを10000Gにて10分間遠心し、上清を得た。

当該上清を窒素乾固し、80%メタノールにて再希釈した後、当該希釈液をUV検出 (波長420nm) にて分析した。

結果を、表15～16、及び図15に示した。

[0093]

[表15]

(ng／臓器)	脳	精巣	心臓	肺	肝臓	腎臓	脾臓
製剤1	47.4	61.3	30.1	77.0	531.8	110.4	45.9
製剤A	48.3	81.2	35.9	69.3	243.9	129.8	44.2

[0094] [表16]

(標準誤差) (ng／臓器)	脳	精巣	心臓	肺	肝臓	腎臓	脾臓
製剤1	9.2	0.7	6.5	14.6	134.5	44.7	1.9
製剤A	2.3	13.9	13.2	23.7	91.9	61.9	0.7

[0095] 試験例 1 3 長期摂取による組織分布についての評価（摂取による投与 3 月後）

以下の方法及び条件で、本発明製剤の長期摂取後の組織分布について評価した。

[0096] （試験方法）

マウス（BALB／cマウス、6週齢、雄、各4匹）にクルクミン製剤（製剤A、又は実施例1の製剤）の水性液（濃度：クルクミンとして0.1％）を自由飲水により摂取させ、3ヶ月後の各臓器中クルクミン濃度を分析した。

また、前記同条件でクルクミン製剤の水溶液を3ヶ月間自由飲水させた後、これを水に切り替えて24時間自由飲水させた後の各臓器中クルクミン濃度を分析した。

（分析方法）

前記3ヶ月の摂取飲水後、前記マウスをPBS 5 ml 以上を用いて灌流することによる脱血後、解剖を行い、及び各臓器を取り出した。

当該臓器 1 g 当たり 4 ml の 0.1％ギ酸メタノールにてホモジネートした。

その 500 μ l を 1 万 G にて 10 分間遠心し、上清を得た。

当該上清を窒素乾固し、80％メタノールにて再希釈後、UV検出（波長

420 nm) にて分析した。

結果を、表17～20、及び図16、17に示した。

[0097] [表17]

摂取3月後のクルクミン量

(ng/臓器)	心臓	肺	脾臓	脳	精巣	腎臓	肝臓
実施例10	170.2	7104.8	4524.8	164.7	434.3	62.3	1778.7
製剤A	10.8	453.3	19.8	2.2	5.3	1.2	22.1

[0098] [表18]

摂取3月後のクルクミン量の標準誤差

(ng/臓器)	心臓	肺	脾臓	脳	精巣	腎臓	肝臓
実施例10	100.8	4335.0	2930.1	94.9	339.2	38.3	1721.1
製剤A	10.0	358.9	9.3	1.2	3.8	0.3	13.1

[0099] [表19]

飲水24時間後のクルクミン量

(ng/臓器)	心臓	肺	脾臓	脳	精巣	腎臓	肝臓
実施例10	0.0	7.7	8.5	0.0	12.9	4.1	8.2
製剤A	0.0	12.3	6.6	0.0	14.3	137.1	19.8

[0100] [表20]

飲水24時間後のクルクミン量の標準誤差

(ng/臓器)	心臓	肺	脾臓	脳	精巣	腎臓	肝臓
実施例10	0.0	3.2	6.4	1.9	7.7	1.4	3.7
製剤A	0.0	1.5	0.3	0.9	5.2	117.7	6.8

[0101] 試験例14 HFD負荷マウスでのクルクミン投与試験(B)

以下の方法及び条件で、以下の試料について、HFD（高脂肪食）負荷マウスでのクルクミン投与試験を実施した。

当該試験では、トリグリセリド（TG）を測定した。

試験方法)

高脂肪食（但し、後記non-treat群では通常食）と共に後記試料の水性液をマウス（C57BL/6、5週齢、雄、各8～9匹）に自由飲水により12週間摂取させたマウスの各種評価を行った。

（材料）

(1) 餌

通常食： D12450B (ResearchDiets社)

高脂肪食： D12451 (ResearchDiets社)

(2) 摂取させた試料：

製剤B： Doctor's Best Curcumin Phytosome with Meriva (市販クルクミン製剤)

実施例10： 製剤A (細粒) の、クルクミンとして0.1質量%の水性液 (試験群)

- ・ non-treat群： 通常食、及び水 (自由飲水による)
- ・ Control群： 高脂肪食、及び水 (自由飲水による)
- ・ 製剤B群： 高脂肪食、及び製剤Bの水性液 (自由飲水による)
- ・ 実施例10群： 高脂肪食、実施例10の製剤の水性液 (自由飲水による)

(血漿中トリグリセリド濃度の分析方法)

接餌期間後、血液を採血し、3000G、4℃、15分間遠心分離して血漿を得た。

当該血漿を生化学自動分析装置FUJI DRI-CHEM 4000V (FUJIFILM, TOKYO, JAPAN)にて測定した。

結果を図18に示した。

[0102] 試験例16 肝重量の測定、及びACOX1発現量の測定

(1) 肝臓重量の測定

実施例10の試験の実施後のマウスにおいてPBS5ml以上を用いて灌流し、脱血後、肝臓重量を測定した。

結果を、図19に示した。

[0103] (2) ACOX1発現量の測定

前記解剖時に採取した肝臓から、RNeasy min Plus kit (Qiagen, CA, USA)を用いてmRNAを抽出し、High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher SCIENTIFIC, MA, USA)を用いてcDNAに逆転写した。

得られたcDNAをテンプレートに、GeanAce SYBR qPCR Mix α Low ROX (NIPPON GENE, Tokyo, Japan) により反応液を調整し、CFX384 (BioRad Laboratories, CA, USA) を用いて、リアルタイムPCRによりACOX1のmRNA発現量の測定を行った。

結果を図20に示した。

これらに示した肝臓重量の増加、及びACOX1発現量の増加から、本発明のクルクミン製剤がPPAR- α の活性化を促していることが推測された。

[0104] 試験例17 尿中クルクミン量評価

以下の方法で、尿中クルクミン量を評価した。

(試験方法)

ラットに各クルクミン製剤をクルクミンとして100mg/KG単回経口投与する。

経時的に採尿し、尿中のクルクミン濃度を分析した。

動物： SDラット 7週齢 雄 各3匹

投与液： クルクミンとして1%水溶液

投与方法： 単回経口投与（ゾンテ法）

(分析方法)

a) 採取した尿に、0.1M 酢酸緩衝液（pH5.0）を10 μ L添加した。

グルクロン酸抱合体含む濃度の測定は、ここで、 β グルクロニダーゼ25 μ Lを加え、10sボルテックスで混合し、及び酵素処理した。

b) 次いで、エモジン200 ng/mL溶液 50 μ Lを加えた。

c) 次いで、酢酸エチル/メタノール=95/5溶液 500 μ Lを加え、及び1min ボルテックスした。

d) 次いで、10000G、5min、且つ4℃の条件で遠心し、及び2mLチューブに上澄み液を回収した。

操作c) 及びd)を更に2回繰り返し、2mLチューブに、回収液をまとめ

た。

当該液を窒素乾固した。

分析当日、前記窒素乾固サンプルに80%メタノール200 μ Lを加え、及び1 minボルテックスした。

10000 G、5 min、且つ4℃の条件で遠心し、及び上澄み液を回収した。

当該液を、0.45 μ mメンブレンフィルターにてろ過し、及びUV検出（波長420 nm）にて分析した。

クルクミン製剤投与後の尿中クルクミン濃度を図21に示した。

クルクミン製剤投与後の尿中クルクミン（グルクロン酸抱合体を含む）を図22に示した。

請求の範囲

- [請求項1] クルクミンの細胞内への吸収により利益を受ける疾患又は症状の治療又は予防用製剤であって、
- (1) クルクミン、
 - (2) 親水性ポリマー、及び
 - (3) ポリグリセリン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、及びレシチンからなる群より選択される1種以上の非イオン性界面活性剤を含有する固体組成物を含有する製剤。
- [請求項2] 前記疾患又は症状が、
- (1) NF- κ B、AP-1、STAT、Wnt/ β -catenin、Notch-1、EGR-1、CREB-BP、WT-1、HIF、ERE、Nrf-2、PPAR- α 、及びPPAR- γ からなる群より選択される1種以上の転写因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、
 - (2) TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、MCP-1、MIP-1 α 、及びM α IPからなる群より選択される1種以上のサイトカインの調節によって利益を受ける疾患又は症状、
 - (3) IR、ER- α 、H2R、HER-2、LDLR、ITR、FasR、EPCR、AR、EGFR、IL-8R、CXCR4、AHR、及びDR-5からなる群より選択される1種以上のレセプターの調節によって利益を受ける疾患又は症状、
 - (4) Desaturase、GCL、AATF-1、ATFase、Telomerase、MMP、ATPase、GICL、COX-2、iNOS、NQO-1、5-LOX、TMMP-3、DNA pol、Src-2、FPT、PhPD、GST、ODC、及びACOX-1からなる群より選択される1種以上の酵素の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(5) HGF、CTGF、FGF、NGF、PDGF、TGF- β 1、EGF、VEGF、及びTFからなる群より選択される1種以上の増殖因子の調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(6) FAK、AAPK、P60c-tk、EGFR-K、Ca²⁺PK、PTK、MAPK、IL-1RAK、PKB、PKA、PAK、JAK、ERK、PhK、及びJNKからなる群より選択される1種以上のキナーゼの調節によって利益を受ける疾患又は症状、

(7) uPA、Bcl-2、Bcl-xL、VCAM-1、ICAM-1、ELAM-1、IAP-1、Hsp-70、Cyclin D1、MDRP、p53、及びDEF-40からなる群より選択される1種以上を調節することによって利益を受ける疾患又は症状、

(8) amyloid β の凝集阻害により利益を受ける疾患又は症状、

(9) α -シヌクレインの凝集抑制により利益を受ける疾患又は症状、

(10) ALT、AST、及び γ -GTPからなる群より選択される1種以上の減少によって利益を受ける疾患又は症状、

(11) p300のHAT活性阻害によって利益を受ける疾患又は症状、

(12) 抗酸化作用によって利益を受ける疾患又は症状、及び

(13) アルコール摂取によるアセトアルデヒドの濃度上昇抑制作用によって利益を受ける疾患又は症状

からなる群より選択される1種以上である

請求項1に記載の製剤。

[請求項3]

前記疾患又は症状の治療又は予防が、

(1) がん又は腫瘍の治療又は予防、

(2) 糖尿病の治療又は予防、

(3) 高血糖症の治療又は予防、

(4) 歯周病の治療又は予防、

(5) アルツハイマー病又は軽度認知障害の治療又は予防、

(6)パーキンソン病の治療又は予防、
(7)神経障害の治療又は予防、
(8)炎症の治療又は予防、
(9)アミロイド症の治療又は予防、
(10)肝機能の保護、
(11)心不全の治療又は予防、
(12)心筋梗塞の治療又は予防、
(13)筋疲労の治療又は予防、
(14)腎機能の保護、
(15)骨粗鬆症の治療又は予防、
(16)鬱病の治療又は予防、
(17)多発性硬化症の治療又は予防
(18)虚血の治療又は予防、並びに
(19)アルコール摂取による二日酔いの症状の治療又は予防
からなる群より選択される1種以上である
請求項1に記載の製剤。

[請求項4] 前記疾患又は症状の治療又は予防が、
コレステロール上昇抑制、トリグリセリド上昇抑制、カイトミクリン
上昇抑制、血圧上昇抑制、血糖上昇抑制、抗アレルギー、及び体脂肪
抑制からなる群より選択される1種以上である
請求項1に記載の製剤。

[請求項5] 前記親水性ポリマーが、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピル
セルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群よ
り選択される1種以上である請求項1～4のいずれか一項に記載の製
剤。

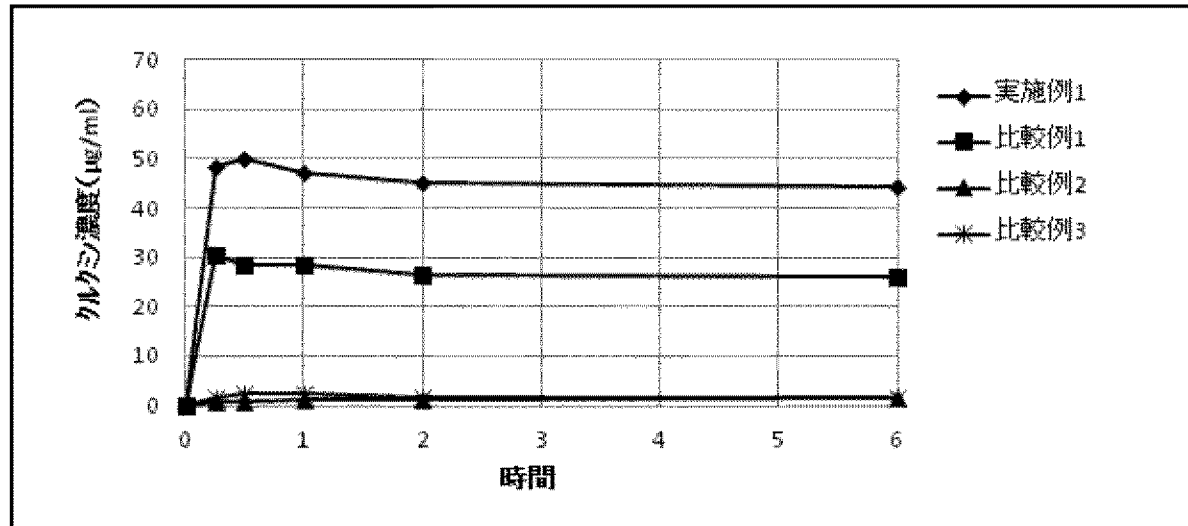
[請求項6] 前記非イオン性界面活性剤が、ポリグリセリン脂肪酸エステルである
請求項1～5のいずれか一項に記載の製剤。

[請求項7] 経口用製剤、経消化管用製剤、経皮用製剤、又は経肺用製剤である請

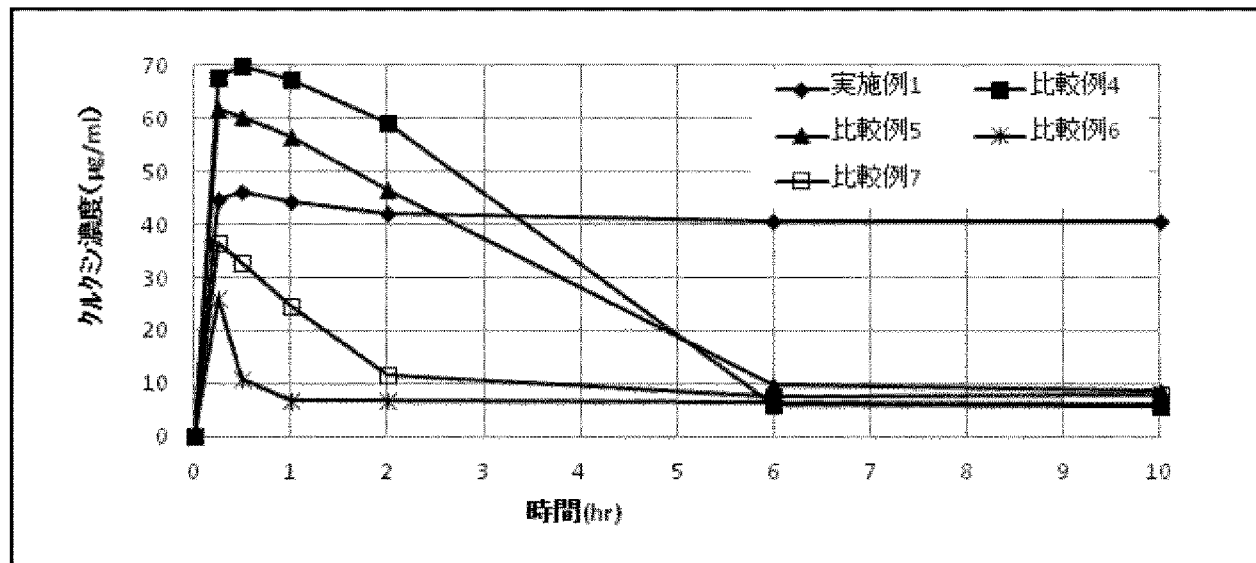
求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の製剤。

[請求項8] 医薬品、医薬部外品、健康食品、機能性表示食品、健康補助食品、栄養機能食品、栄養補助食品、特別用途食品、又は特定保健用食品である請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の製剤。

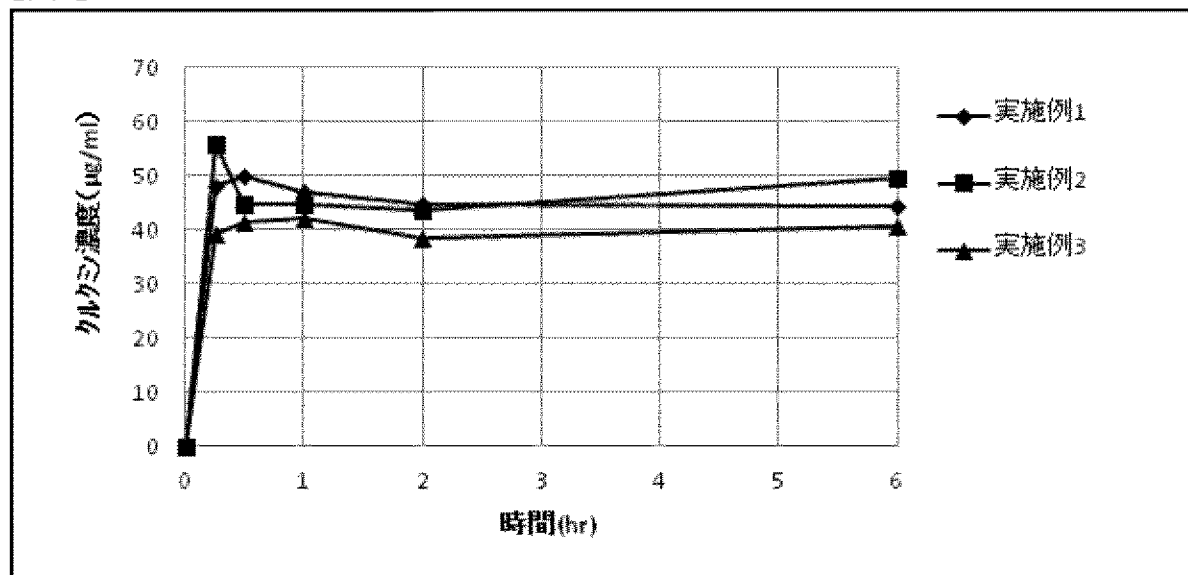
[図1]



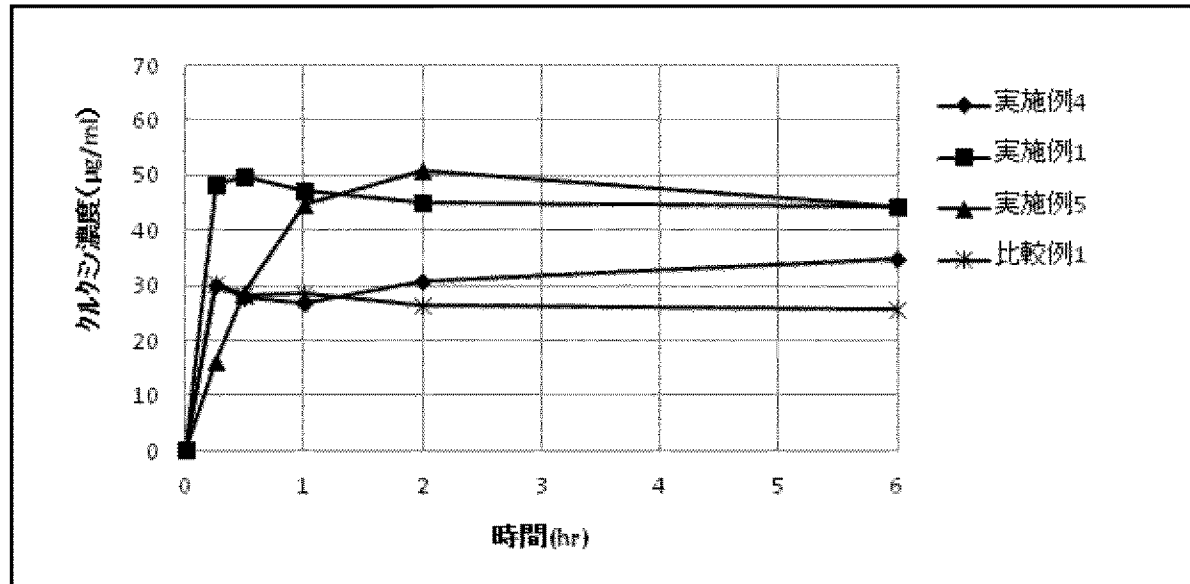
[図2]



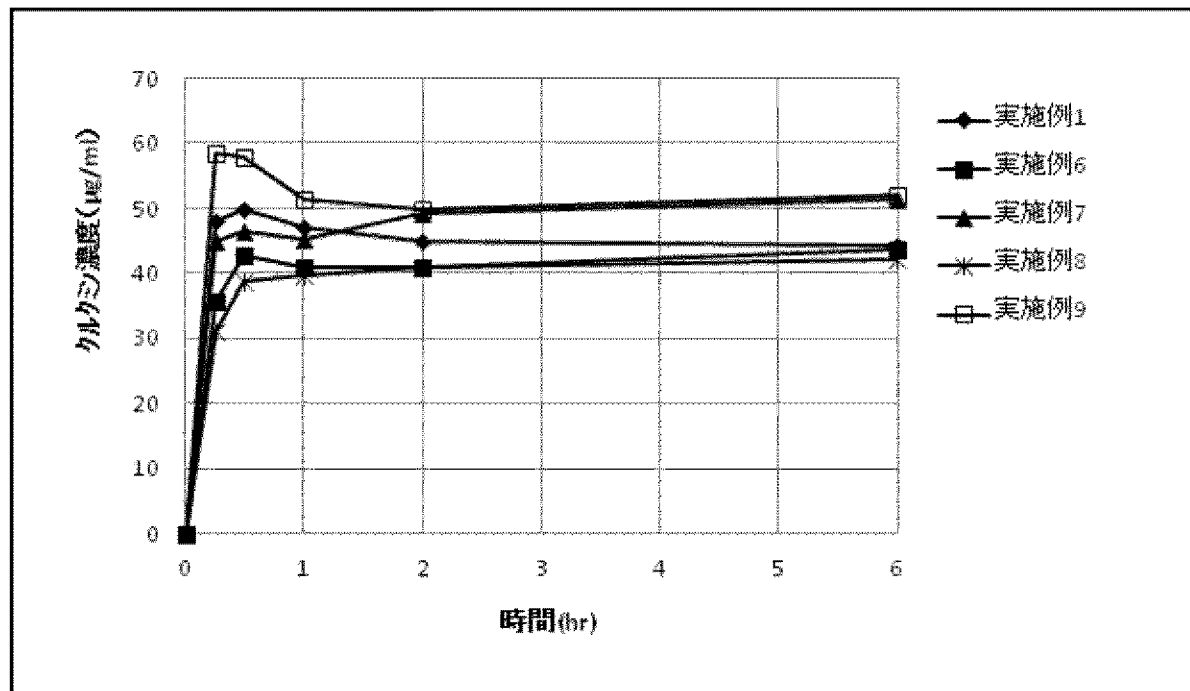
[図3]



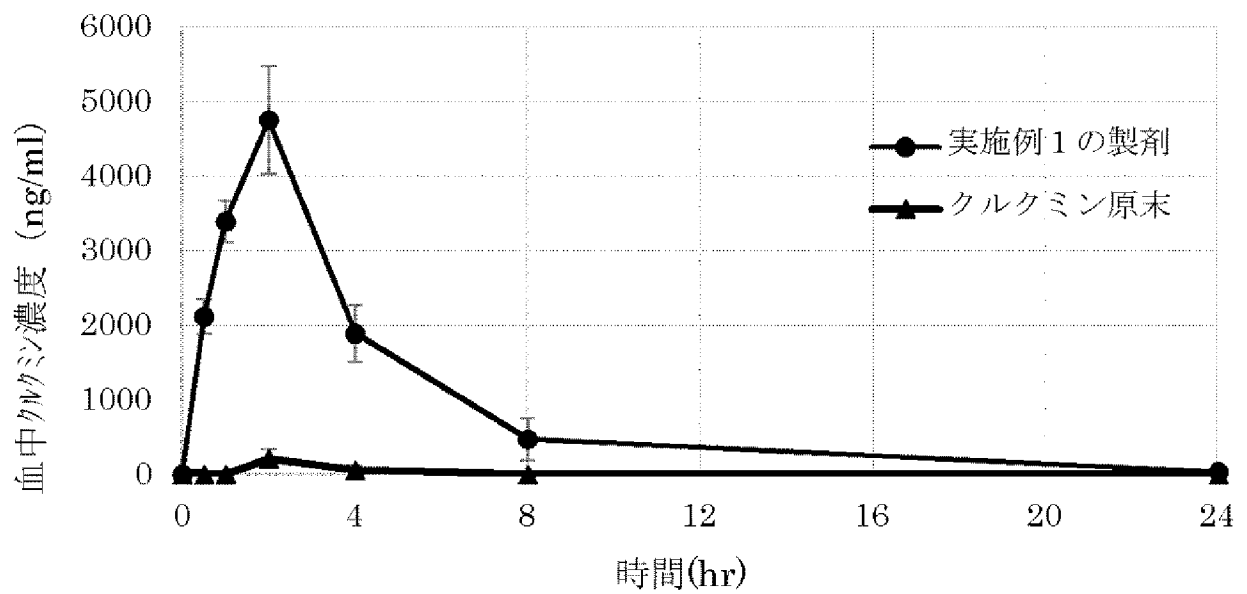
[図4]



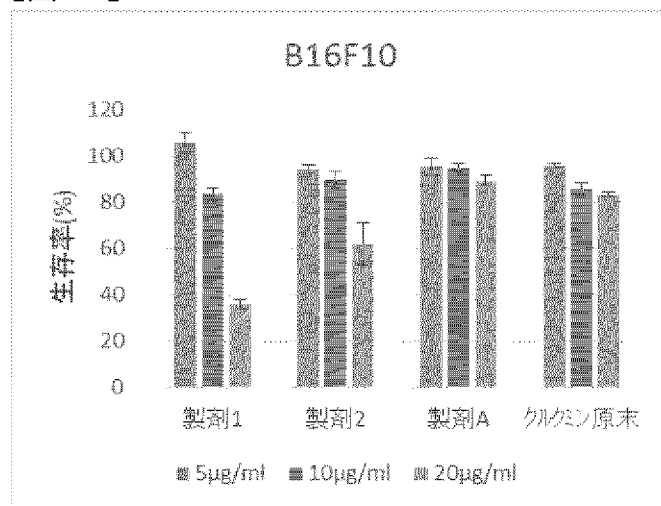
[図5]



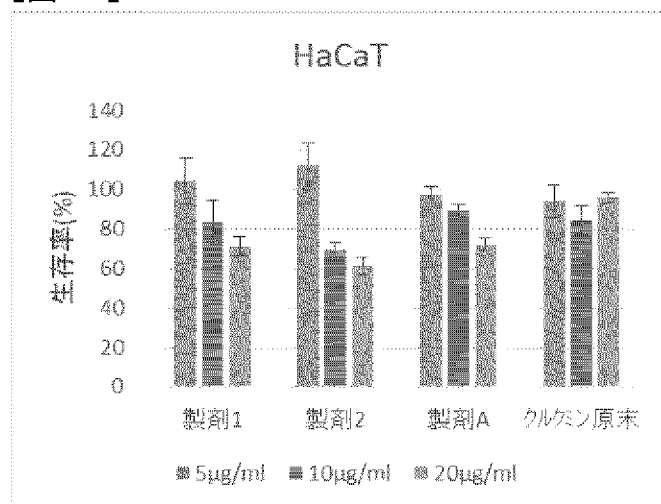
[図6]



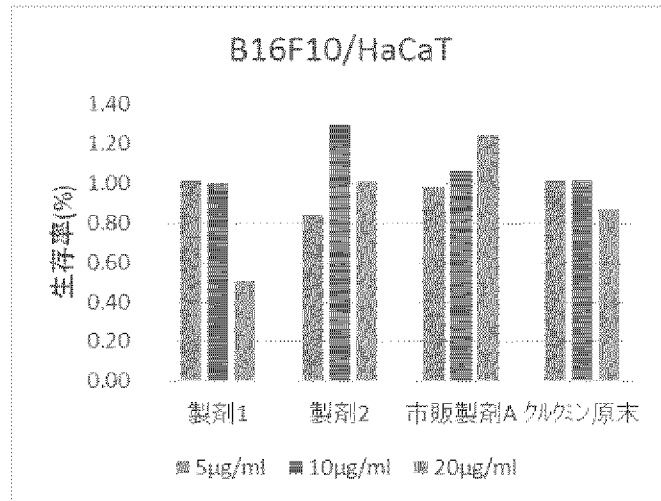
[図7-1]



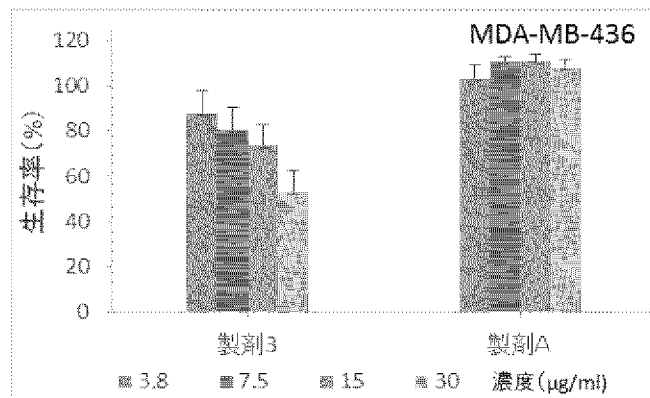
[図7-2]



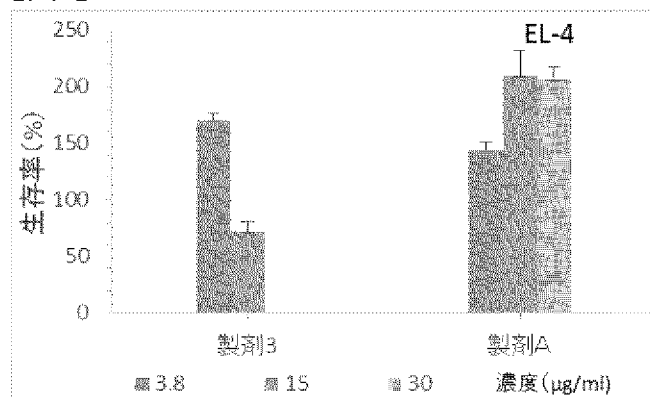
[図7-3]



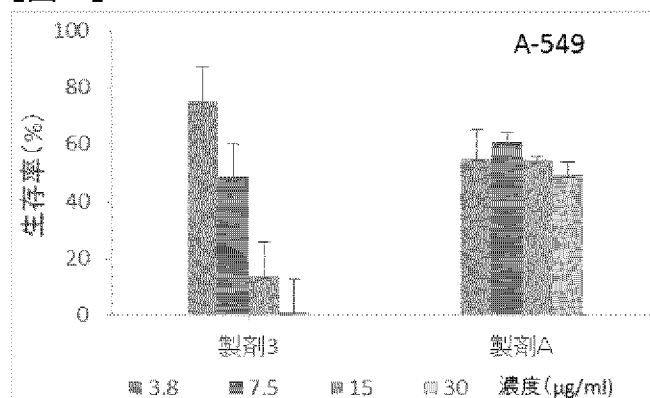
[図8]



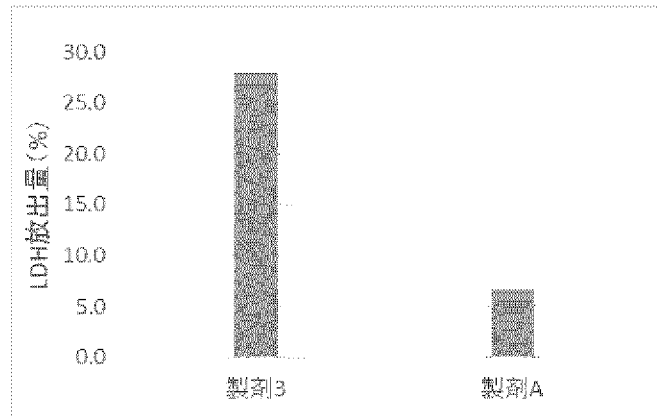
[図9]



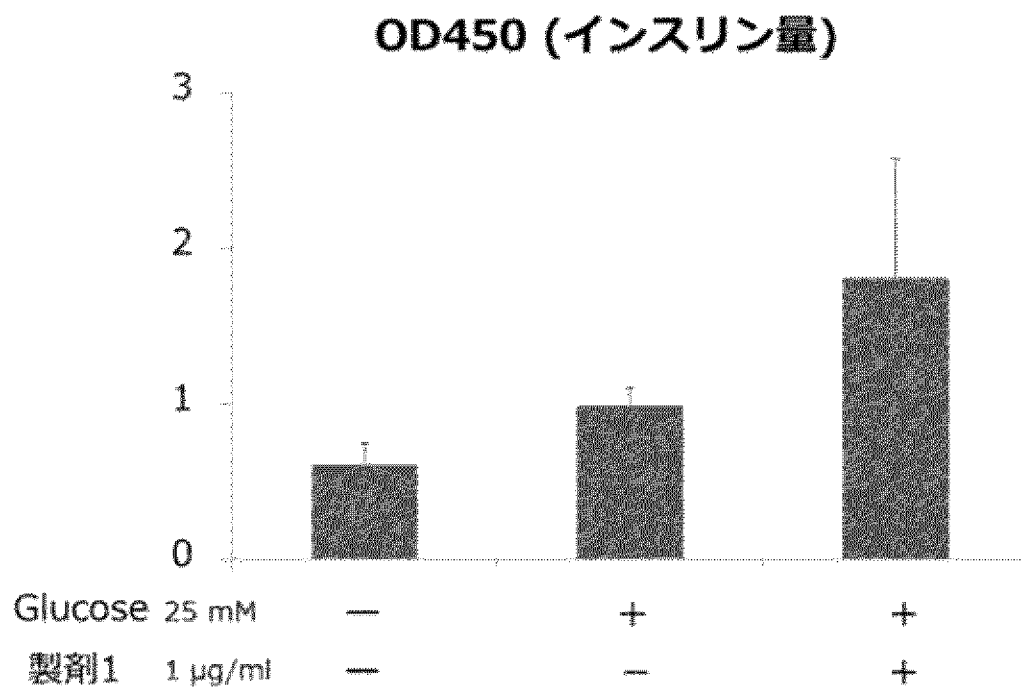
[図10]



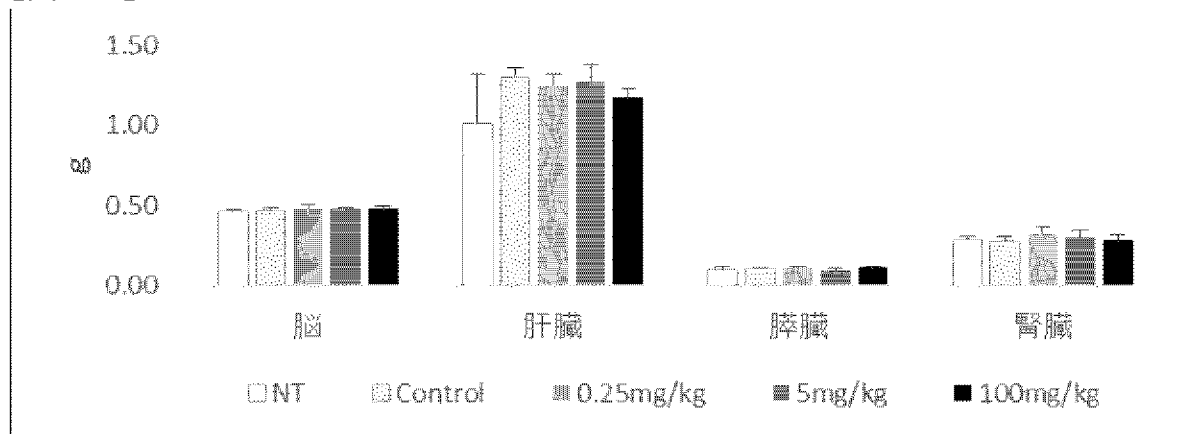
[図11]



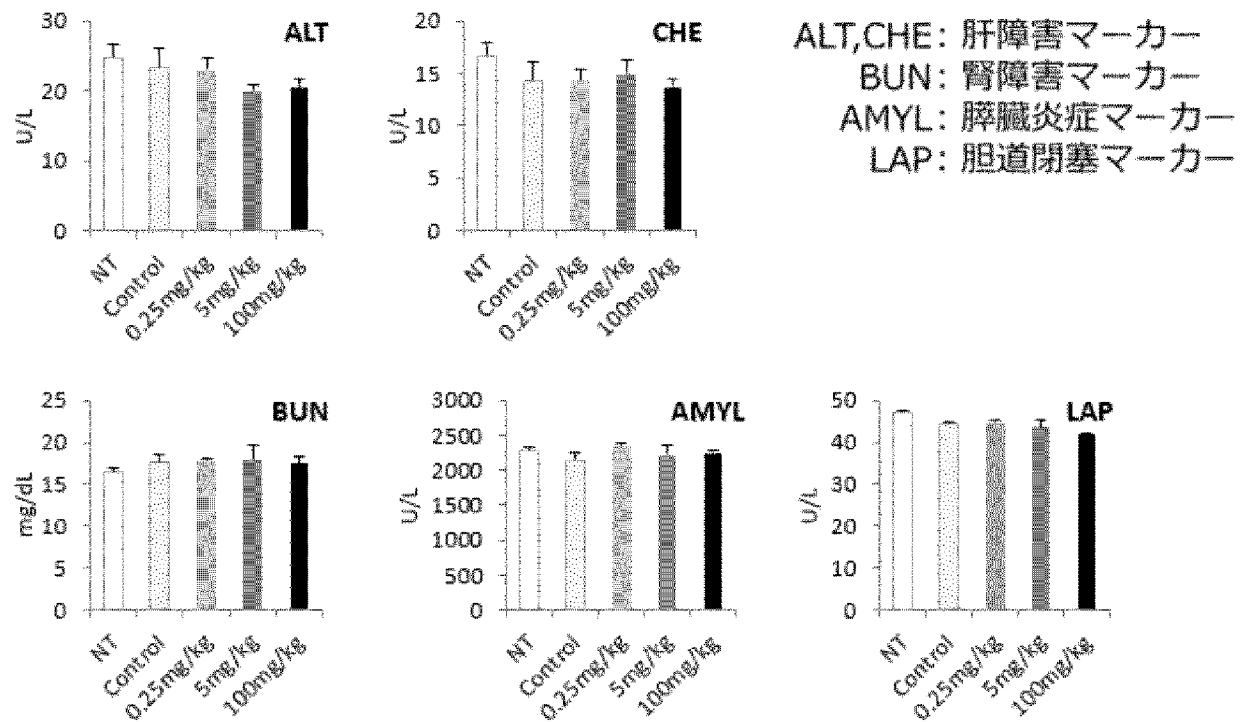
[図12]



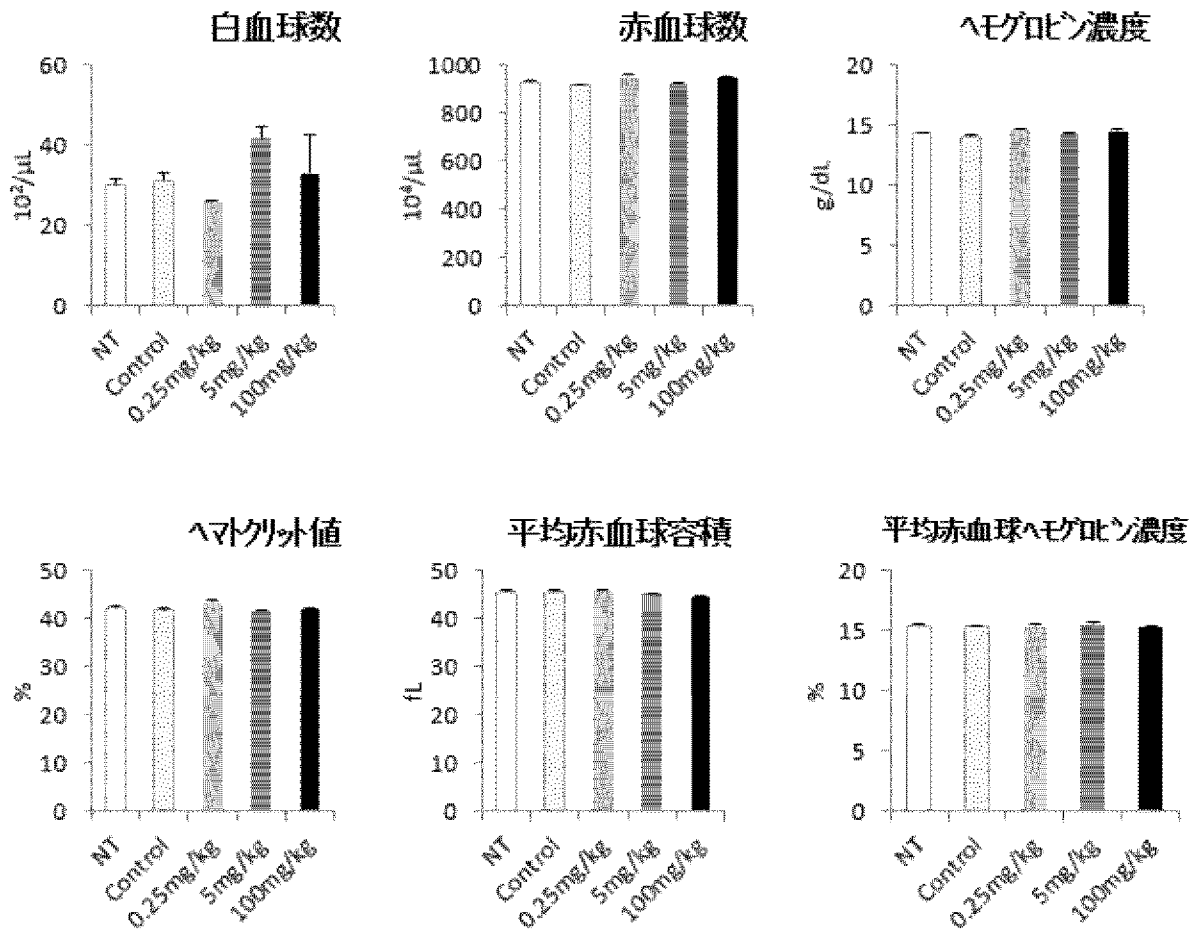
[図13-1]



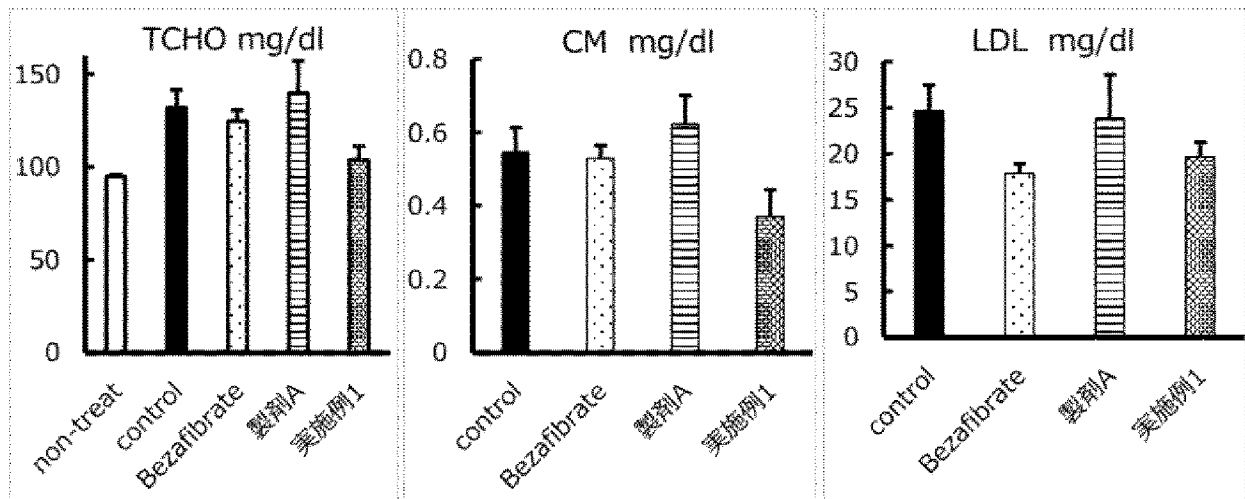
[図13-2]



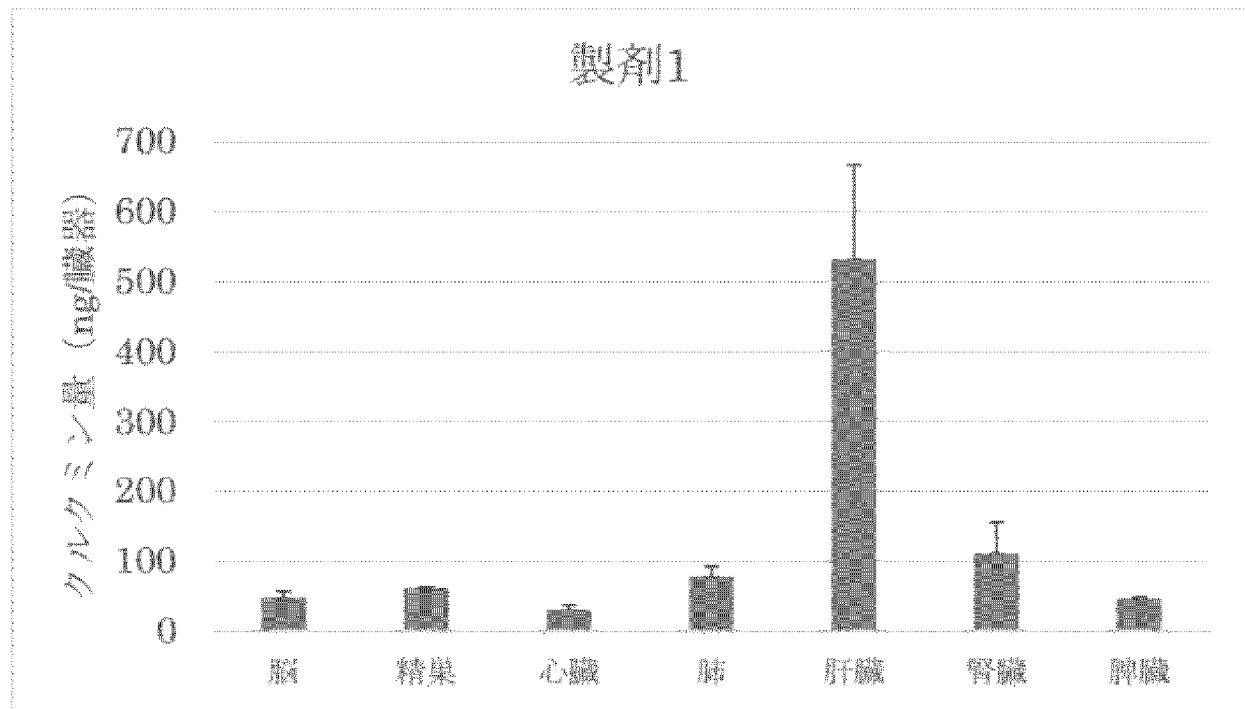
[図13-3]



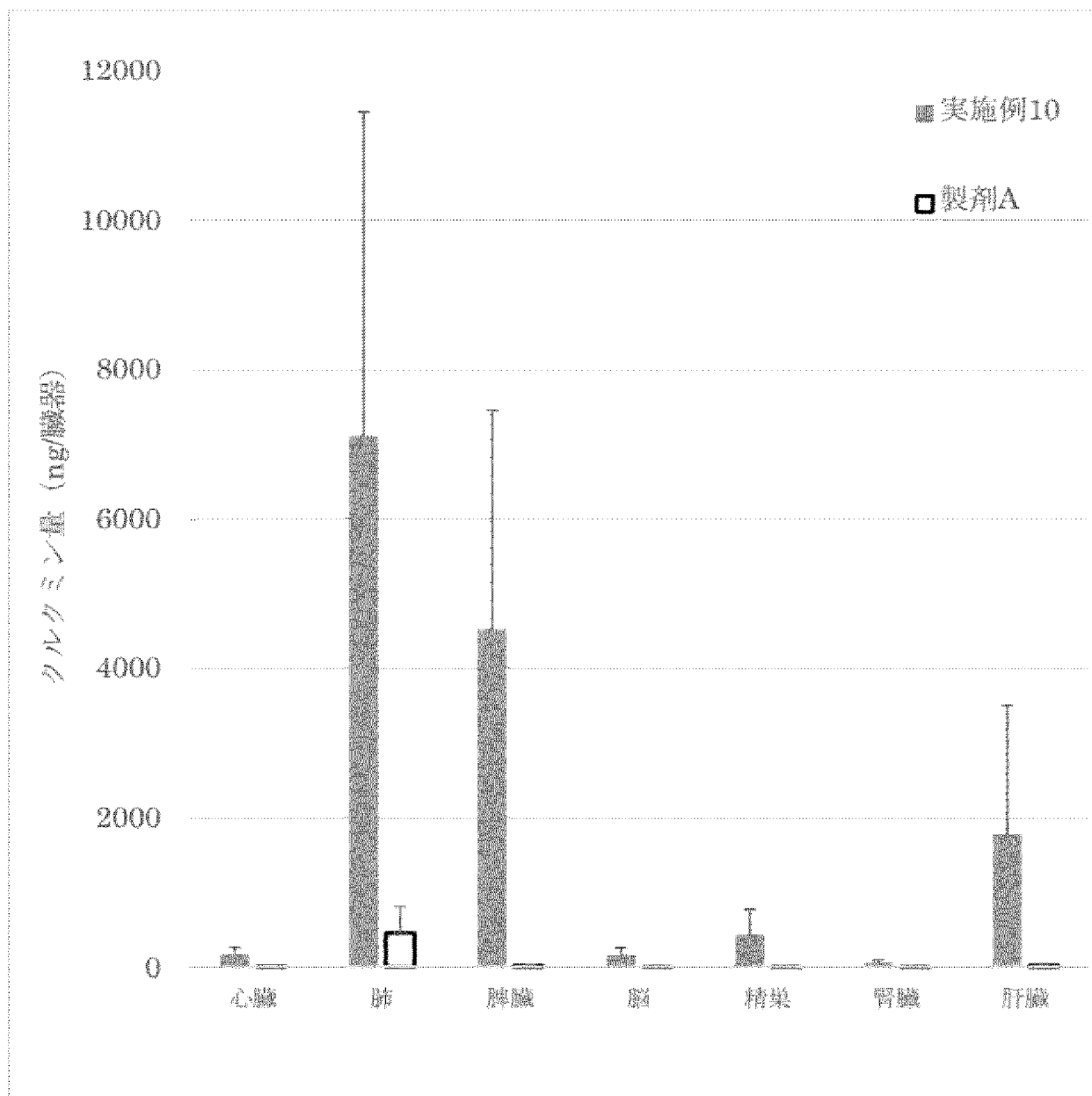
[図14]



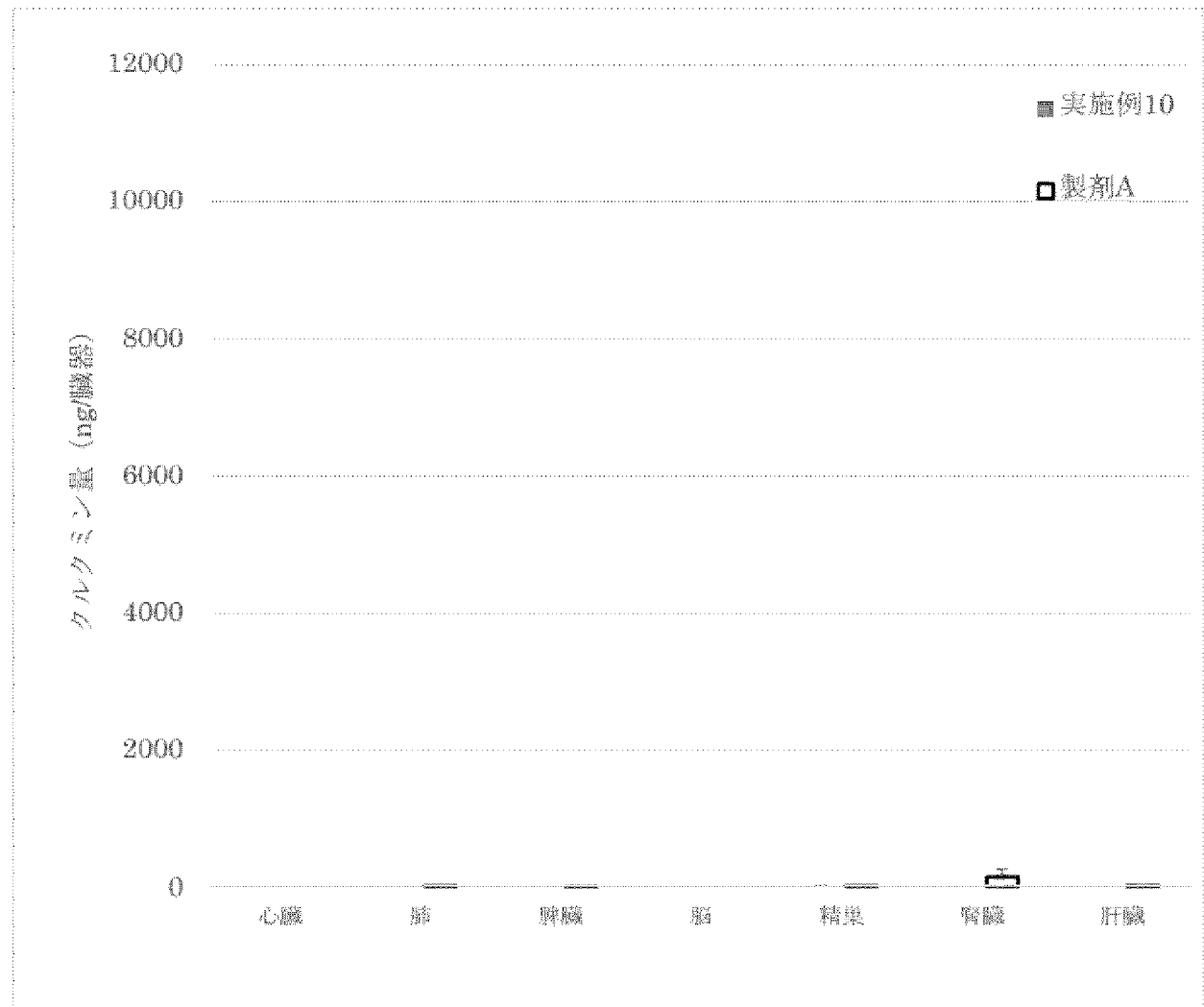
[図15]



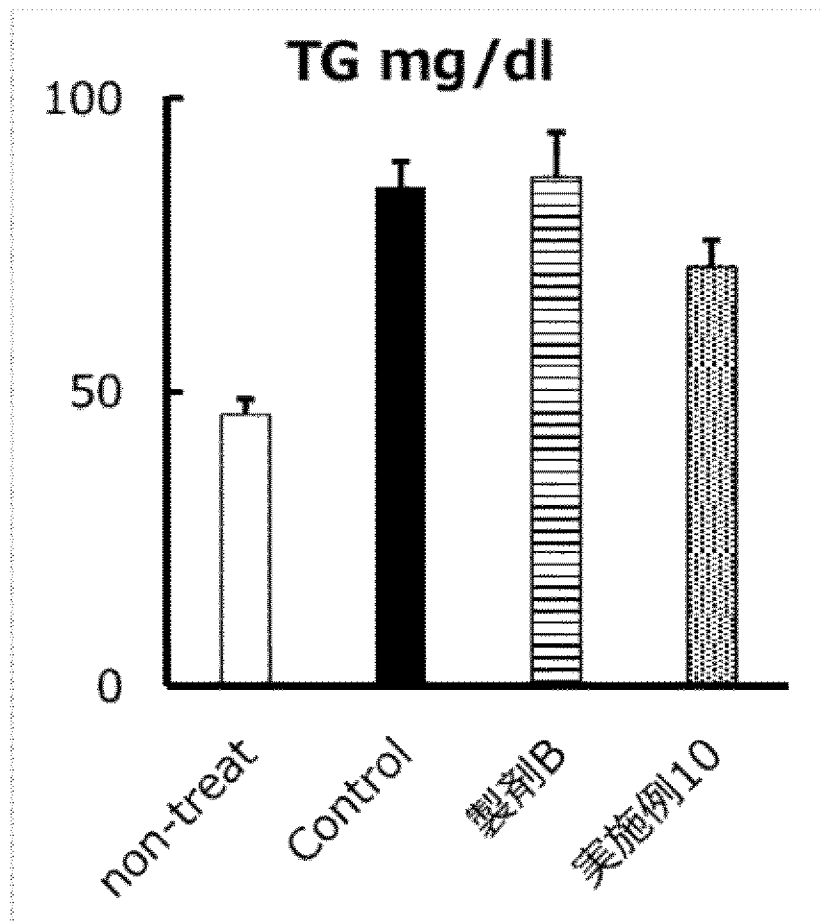
[図16]



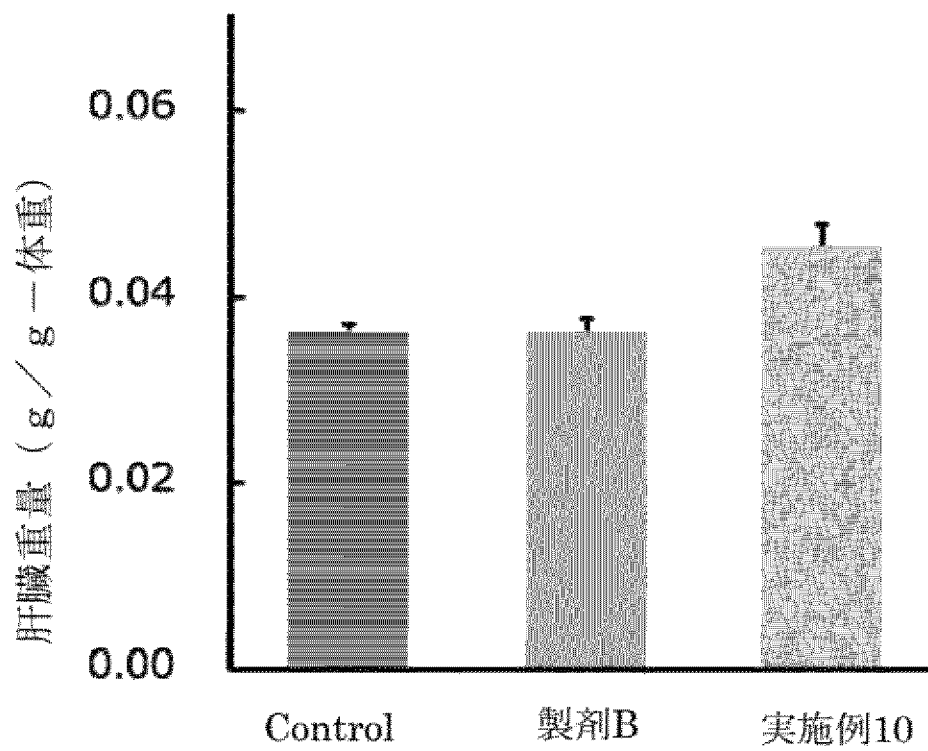
[図17]



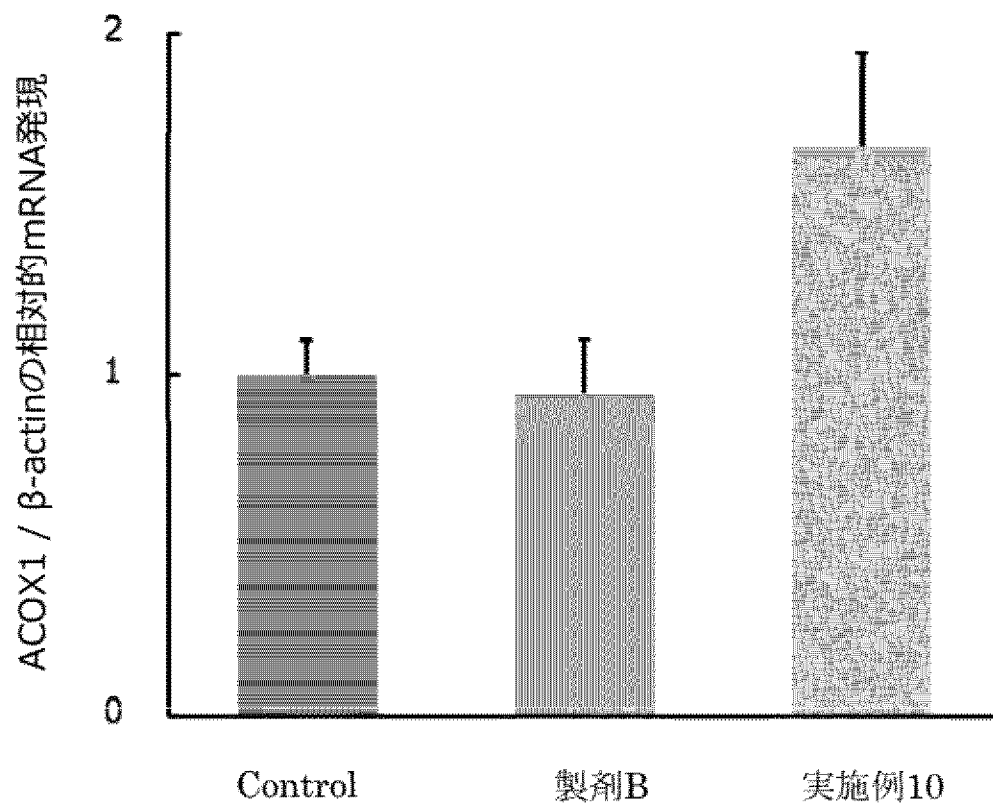
[図18]



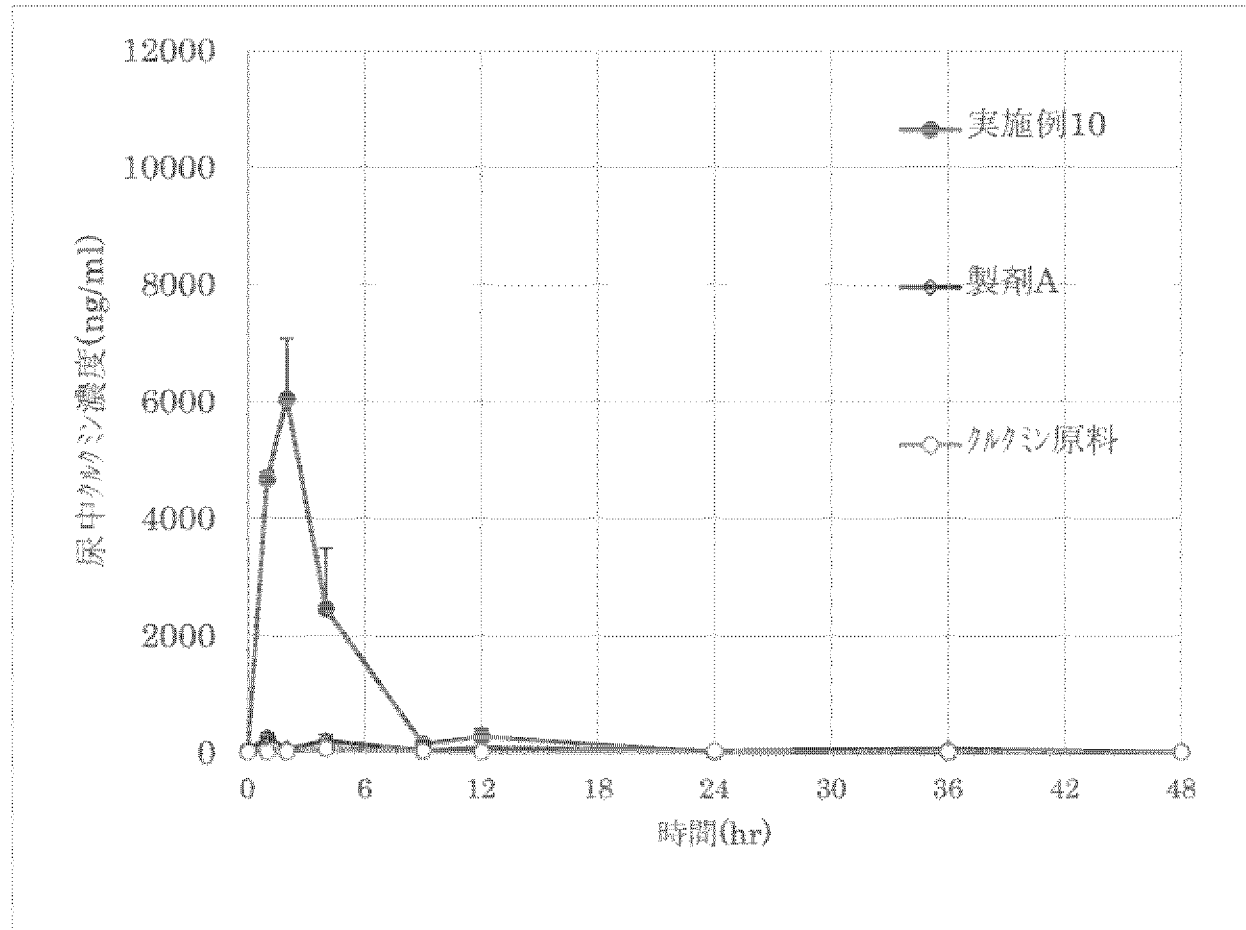
[図19]



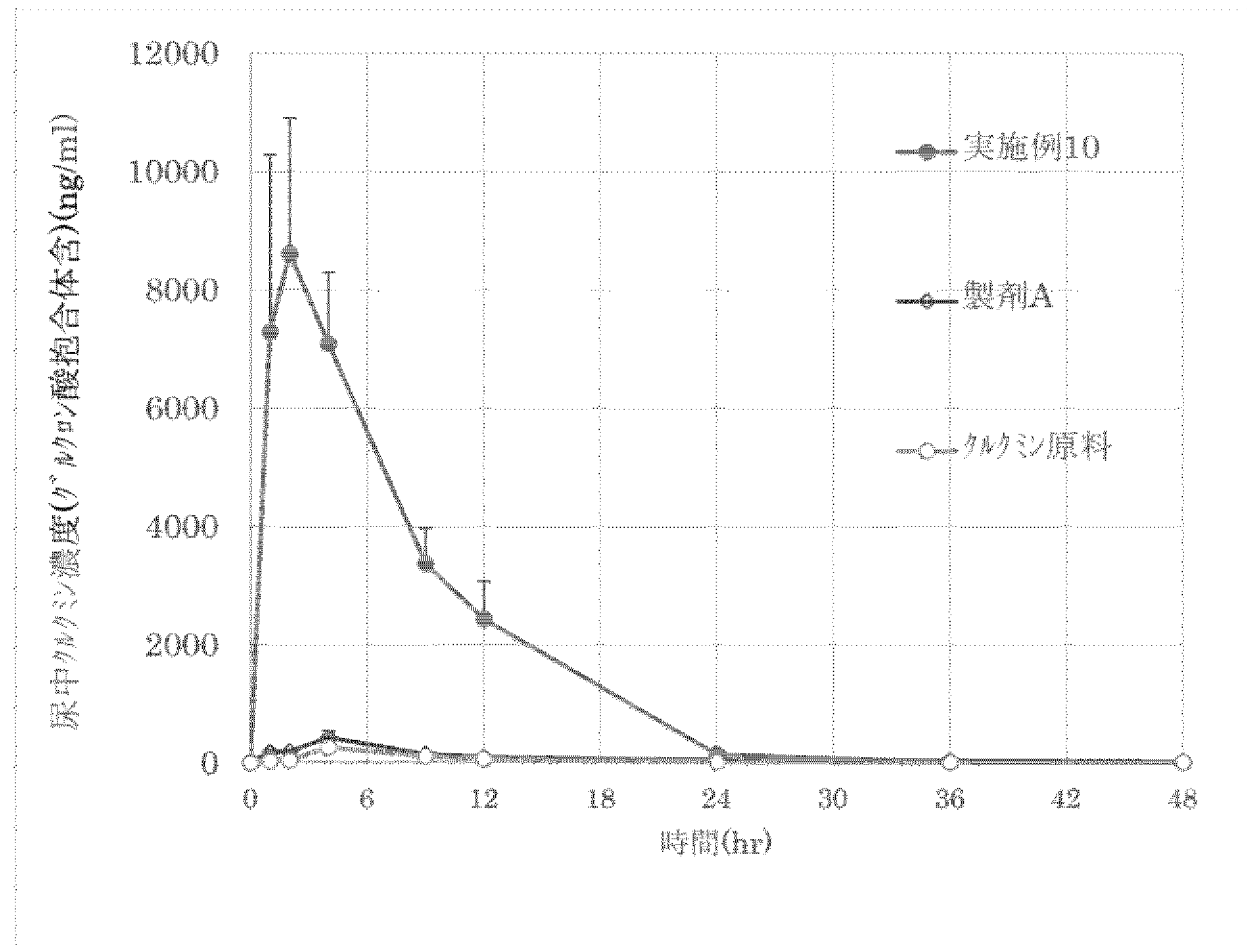
[図20]



[図21]



[図22]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/008186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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. A61K31/00-33/44, A23L5/40-5/49, A23L31/00-33/29, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/69, A61P1/00, A61P3/00, A61P9/00, A61P13/00, A61P19/00, A61P21/00, A61P25/00, A61P29/00, A61P35/00, A61P37/00, 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	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/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 Y	JP 2014-503470 A (ABBOTT GMBH & CO. KG) 13 February 2014, claims 1-12, paragraphs [0018], [0020], [0024], [0049], [0060]-[0080] & US 2013/0303628 A1, claims 16-28, 34, paragraphs [0022], [0025], [0042], [0076], [0088]-[0134] & WO 2012/049253 A1	1-5, 7, 8 1-8
X Y	JP 2014-019660 A (FUJI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD.) 03 February 2014, paragraphs [0006], [0037], [0039], [0041], [0048] (Family: none)	1-3, 7, 8 1-8
Y	JP 2014-037435 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 27 February 2014, paragraphs [0163] & US 2007/0218012 A1, paragraph [0183] & WO 2007/109605 A2	1-8

☐ 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

"I" 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
18 April 2018 (18.04.2018)

Date of mailing of the international search report
01 May 2018 (01.05.2018)

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/JP2018/008186

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/121 (2006.01) i,	A23L33/10 (2016.01) i,	A61K9/14 (2006.01) i,
A61K9/20 (2006.01) i,	A61K47/14 (2006.01) i,	A61K47/24 (2006.01) i,
A61K47/26 (2006.01) i,	A61K47/32 (2006.01) i,	A61K47/38 (2006.01) i,
A61P1/02 (2006.01) i,	A61P1/16 (2006.01) i,	A61P3/06 (2006.01) i,
A61P3/10 (2006.01) i,	A61P9/10 (2006.01) i,	A61P9/12 (2006.01) i,
A61P13/12 (2006.01) i,	A61P19/10 (2006.01) i,	A61P21/00 (2006.01) i,
A61P25/00 (2006.01) i,	A61P25/16 (2006.01) i,	A61P25/18 (2006.01) i,
A61P25/24 (2006.01) i,	A61P25/28 (2006.01) i,	A61P29/00 (2006.01) i,
A61P35/00 (2006.01) i,	A61P37/06 (2006.01) i,	A61P37/08 (2006.01) i,
A61P39/06 (2006.01) i,	A61P43/00 (2006.01) i	

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. A61K31/00-33/44, A23L5/40-5/49, A23L31/00-33/29, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/69, A61P1/00, A61P3/00, A61P9/00, A61P13/00, A61P19/00, A61P21/00, A61P25/00, A61P29/00, A61P35/00, A61P37/00, 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	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018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)
CAplus/REGISTRY/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 Y	JP 2014-503470 A (アボット ゲーエムベアー ウント カンパ ニー カーゲー) 2014.02.13, 請求項1~12、段落 [0018]、[0020]、 [0024]、[0049]、[0060] ~ [0080] & US 2013/0303628 A1, Claims16-28, 34, [0022], [0025], [0042], [0076], [0088]-[0134] & WO 2012/049253 A1	1-5, 7, 8 1-8

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

18.04.2018

国際調査報告の発送日

01.05.2018

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)

新熊 忠信

4 C

6113

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 請求項の番号
X Y	JP 2014-019660 A (富士化学工業株式会社) 2014.02.03, [0006]、[0037]、[0039]、[0041]、 [0048] (ファミリーなし)	1-3, 7, 8 1-8
Y	JP 2014-037435 A (バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) 2014.02.27, [0163] & US 2007/0218012 A1, [0183] & WO 2007/109605 A2	1-8

発明の属する分野の分類

A61K31/121(2006.01)i, A23L33/10(2016.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P39/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i