(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
2022年3月3日(03.03.2022)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2022/045211 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 36/899 (2006.01) *A61P 3/02* (2006.01)
A23L 33/105 (2016.01) *A61P 7/06* (2006.01)
A61K 36/736 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2021/031219

(22) 国際出願日： 2021年8月25日(25.08.2021)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

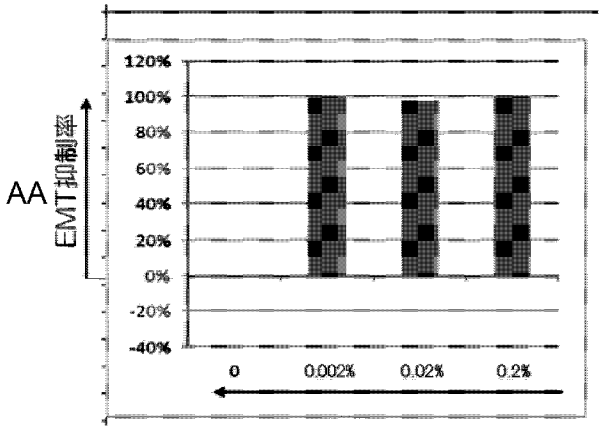
(30) 優先権データ：
特願 2020-141891 2020年8月25日(25.08.2020) JP

(71) 出願人: 国立大学法人 熊本大学 (**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KUMAMOTO UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒8608555 熊本県熊本市中央区黒髪二丁目３９番１号 Kumamoto (JP). リンク・ジェノミクス株式会社(**LINK GENOMICS, INC.**) [JP/JP]; 〒1030012 東京都中央区日本橋堀留町２丁目１番８号 Tokyo (JP). ロート製薬株式会社 (**ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西１丁目８番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 片渕 秀隆 (**KATABUCHI,Hidetaka**); 〒8608555 熊本県熊本市中央区黒髪二丁目３９番１号 国立大学法人熊本大学内 Kumamoto (JP). 本田 律生(**HONDA,Ritsuo**); 〒8608555 熊本県熊本市中央区黒髪二丁目３９番１号

(54) **Title:** COMPOSITION FOR AMELIORATING UNPLEASANT STATE CAUSED BY MENSTRUATION

(54) 発明の名称： 月経に伴う不快状態の改善用組成物



AA EMT control rate

(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide: a composition for ameliorating an unpleasant state related to menstruation, the composition being effective for an unpleasant feeling felt by females from first menstruation to menopause, in particular, a very unpleasant feeling felt by young females, having anti-EMT activity, and being sufficiently experienced as foodstuff; and a functional food containing said composition. According to the present invention, a composition, which is for ameliorating an unpleasant state caused by menstruation and contains at least one selected from the group consisting of black rice, cherry, and extracts thereof, is prepared.

(57) 要約：本発明の目的は、初経から閉経までの女性の不快感、特に若い女性の強い不快感に効果的であり、かつ摂食経験が十分にある抗ＥＭＴ活性を有する月経に関する不快状態の改善用組成物、及びその組成物を含む機能性食品を提供することにある。 黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する、月経に伴う不快状態の改善用組成物を調製する。

WO 2022/045211 A1

［続葉有］

国立大学法人熊本大学内 Kumamoto (JP). 丹羽 眞一郎(NIWA,Shinichiro); 〒1030012 東京都中央区日本橋堀留町２丁目１番８号 リンク・ジェノミクス株式会社内 Tokyo (JP). 北代 絵里(KITADAI,Eri); 〒1030012 東京都中央区日本橋堀留町２丁目１番８号 リンク・ジェノミクス株式会社内 Tokyo (JP). 林 秀美(HAYASHI,Hidemi); 〒1030012 東京都中央区日本橋堀留町２丁目１番８号 リンク・ジェノミクス株式会社内 Tokyo (JP). 有田 治正(ARITA,Harumasa); 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西１丁目８番１号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 ユニアス国際特許事務所(UNIUS PATENT ATTORNEYS OFFICE); 〒5320011 大阪府大阪市淀川区西中島５丁目１３－９ 新大阪ＭＴビル１号館２階 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, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 月経に伴う不快状態の改善用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、多くの女性に認められる月経に伴う不快状態を改善する組成物及び機能性食品に関する。さらに詳しくは、生殖器系に器質的障害が特に認められないにもかかわらず強い不快感や不安感を感じやすい若年女性に効果的である機能性食品に関する。

背景技術

[0002] 月経に伴う不快状態は、下腹部痛、腰痛、頭痛、吐き気、下痢、腹部膨満感、憂鬱、疲労感、あるいは食欲不振等、多岐にわたる。これらの原因疾患としては子宮内膜症、子宮筋腫、あるいは子宮腺筋腫等が知られているものの、このような器質性障害が特に認められないにも関わらず強い不快感を感じる女性が少なくない。

[0003] 特に出産を経験していない若い女性においてはその傾向が強く、そのような不快感以外に器質性障害が特に認められない状態を機能性月経困難症と定義しているが（非特許文献１）、原因疾患が特に認められないという意味で未病と考えられる。

[0004] 機能性月経困難症と器質性月経困難症とを合わせた月経困難症の女性は２０１２年の本邦において８００万人存在するとされる。また、女性の月経随伴症状による労働損失は経済産業省による２０１９年試算によると年間４９００億円を超えるとされており（非特許文献２）、女性達の月経に関わる深刻な不快感というだけではなく、深刻な社会問題と言っても過言ではない。

[0005] 一方、器質性月経困難症の場合はその具体的な器質障害に応じた治療法が比較的明確であるが、機能性月経困難症に対しては代表的な不快感である疼痛を緩和するＮＳＡＩＤｓが主として服用されている。ＮＳＡＩＤｓは痛みを感じた際に頓服する鎮痛剤であるため、当然のことながら、痛みを感じない体質に改善することはできない。この痛みが毎月訪れることに対するトラ

ウマが心身症の一種である月経前症候群（ＰＭＳ）や月経前不快気分障害（ＰＭＤＤ）の原因であると考えられ、痛みを感じてから服用するＮＳＡＩＤｓではＰＭＳやＰＭＤＤを改善することは難しい。またあまりに疼痛が強い場合は女性ホルモン剤によって痛みの根源である月経を止めるという治療方法もある。また、少量の女性ホルモンを投与する事で卵胞の成熟や子宮内膜の増殖を抑制する事で生理痛を軽減させる治療が行われているが、本来のホルモンによる自然な内分泌を強制的に変えることに対する精神的ハードルや副作用もあって、月経困難症患者に対するアンケート調査によると、女性ホルモン剤の使用実績は７．５％と極めて低い現状がある（非特許文献３）。

[0006] また最近では、女性の社会進出は目覚ましく、結果的に晩婚化は社会的な傾向となっている。月経困難症は初経から閉経まで起こり得るが、機能性月経困難症は出産を経験していない若年女性において症状が強いと言われており、晩婚化により月経困難症による労働損失という社会問題はより大きくなっており、これら女性の深刻な悩みかつ社会損失を解決できる根治療法が強く望まれている。

[0007] また一方で、近年この月経困難症のメカニズムが明らかにされつつある。機能性月経困難症にしても器質性月経困難症にしてもその根本のメカニズムは、子宮内膜上皮細胞の形質転換（上皮間葉転換：Epithelial-Mesenchymal Transition｛以下ＥＭＴと略記｝）であるとされている（特許文献１、２）。実際に抗ＥＭＴ活性を有することが確認された医薬品であるトラニラストを月経困難症患者に投与したところ、月経時の痛みにおけるＮＲＳスコアにおいて有意な改善が認められた（特許文献１、２）。このように抗ＥＭＴ活性を有し、副作用の少ない安全な成分を摂取することで、月経に関わる不快感を感じにくい体質に改善することが強く求められている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特許第４７０９３２８号

特許文献2：特許第５８１９５９９号

非特許文献

[0009] 非特許文献1：産婦人科診療ガイドライン－婦人科外来編２０１７

非特許文献2：2019年経済産業省「健康経営における女性の健康の取り組みについて」

非特許文献3：バイエル薬品株式会社　２０１８年６月１日ニュースリリース「子宮内膜症および月経マネジメントに関する意識・実態調査」

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の目的は、初経から閉経までの女性の不快感、特に若い女性の強い不快感に効果的であり、かつ摂食経験が十分にある抗ＥＭＴ活性を有する月経に関する不快状態の改善用組成物、及びその組成物を含む機能性食品を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 前記課題に鑑み、鋭意検討を行った結果、特定の植物由来成分において顕著な抗ＥＭＴ活性が認められ、月経に関する不快状態の改善に効果的であることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0012] すなわち、本発明は、下記に掲げる組成物を提供する。

項１．

黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する、月経に伴う不快状態の改善用組成物。

項２．

前記月経に伴う不快状態が、月経時又は月経前に生じる不快状態である、項１に記載の組成物。

項３．

前記月経に伴う不快状態が、下腹部痛、腰痛、腹部膨満感、頭痛、吐き気、貧血、下痢、疲労感、憂鬱、感情の不安定化、集中力の低下、眠気、胸が張る（乳房痛）、むくみ、肌荒れ、食欲低下、能率低下、体重増加、及び、

日常生活に支障をもたらす状態からなる群より選択される少なくとも１種である、項１又は２に記載の組成物。

項４．

前記黒米抽出物が、黒米の種皮、糊粉層、果皮、胚芽、及び、胚乳からなる群より選択される少なくとも１種を含む部位の抽出物である、項１～３のいずれかに記載の組成物。

項５．

前記桜抽出物が、桜の花抽出物である、項１～３のいずれかに記載の組成物。

項６．

経口剤である、項１～５のいずれかに記載の組成物。

発明の効果

[0013] 本発明の組成物は、摂食経験が十分にある抗ＥＭＴ活性を有する成分を含有していることにより、月経に関わる不快感、特に若年女性に生じやすい強い不快感に対して効果的な改善効果をもたらすことが可能となる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]図１は、試験例１における、黒米の抽出物によるＥＭＴ抑制活性（抑制率）の評価結果を示すグラフである。

[図2]図２は、試験例１における、桜の抽出物によるＥＭＴ抑制活性（抑制率）の評価結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の組成物は、抗ＥＭＴ活性を有する成分を有効成分として含有するものであり、近年メカニズムが明らかにされつつある、月経に関する不快感の根本的な改善に繋がるものと期待される。

[0016] 本明細書において、有効成分としては、摂食経験が十分にあり、抗ＥＭＴ活性を有する成分であれば、特に制限されない。限定はされないが、このような有効成分は、飲食品分野で摂食経験のある素材、及び／又は、その素材に由来する成分であることが好ましい。

[0017] ［抗ＥＭＴ活性を有する成分］

抗ＥＭＴ活性を有する成分として、本明細書では、新たに、黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種が見出されている。

[0018] （黒米及びその抽出物）

黒米は、玄米の種皮又は果皮の少なくとも一方に紫黒色素を含む品種であり、外観が黒色を呈している。黒米の品種には紫黒苑、黒田苑、湖南黒米（登録商標）、黒紫、湖北紫黒米等が知られている。黒米は、玄米（精米されていない状態）、又は玄米を搗精して得られる精白米のいずれを使用しても良い。本発明の効果を顕著に奏する観点から、黒米としては、玄米の種皮、果皮、及び、胚芽からなる群より選択される少なくとも１種を用いることが好ましい。

[0019] 黒米の抽出物は、本発明の効果を奏する限り、抽出方法は限定されない。一例として、黒米の抽出物は、上記の黒米又はその粉砕物から、水及び／又は有機溶媒で浸漬抽出し、残査を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、又は、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいい、市販品を用いることも可能である。他の抽出方法の例として、黒米の抽出物は、黒米を蒸すなどの加工をしてから抽出することもできる。

[0020] 黒米の抽出物は、黒米から抽出した粗抽出物そのままでも、更にそれを精製処理したものでも良く、濃縮処理したものでも良く、合成によって得られたものでも良く、市販品を用いることもできる。抽出物を得る方法としては、特に限定されず、通常の抽出法、精製方法、濃縮方法、合成方法、乾燥粉末化方法等が採用される。

[0021] 黒米の抽出物の抽出溶媒は、本発明の効果を奏する限り、制限されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等の炭素数１～４の低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の多価アルコール；水、アセトン、

酢酸エチル、酢酸メチル等の極性溶媒；ヘキサン、ピリジン等の非極性溶媒が挙げられる。これらのうち、１種または２種の任意の混合液であってもよい。これらの溶媒のうち、水、エタノール、１，３－ブチレングリコール、プロピレングリコール、またはこれらの混合溶液が好ましく、水及びエタノールの混合溶液（含水エタノール）であることがより好ましい。

[0022] 黒米の抽出物の市販品としては、限定されないが、黒米エキス－Ｐ（製造元：オリザ油化株式会社）、混合古代米エキス（製造元：株式会社サティス製薬）、黒米エキス（製造元：株式会社アクセスワン）等を用いることができる。

[0023] 黒米の抽出物としては、本発明の効果を奏する限り限定はされないが、例えば、抽出物中のポリフェノールの含有量が、３質量％以上であることが好ましく、５質量％以上であることがより好ましく、１０質量％以上であることが更に好ましく、１２質量％以上であることが特に好ましく、１５質量％以上であることが最も好ましい。ポリフェノールの含有量は、限定はされないが、例えば、Ｆｏｌｉｎ－Ｄｅｎｉｓ法により測定することができる。

[0024] （桜及びその抽出物）

サクラ（桜、櫻）は、バラ科サクラ属の植物のうち、ウメ、モモ、アンズなどを除いた総称であり、一般にはサクラ亜属(Subgen. Cerasus)に属するものを指す。

[0025] 桜の種は特に限定されず、例えば、ヤマザクラ群、エドヒガン群、マメザクラ群、チョウジザクラ群、ミヤマザクラ群、シナミザクラ群等の群に属する桜を用いることができる。なお、これらの群に限定されず他の種も用いることができる。具体的には、例えばサクラ（チェリー）（Prunus cerasus等）、セイヨウミザクラ（Prunus avium）、カンヒザクラ（Prunus campanulata）、スミミザクラ（Prunus cerasus）、ヤマザクラ（Prunus jamasakura）、カスミザクラ（Prunus leveilleana）エドヒガン（Prunus pendula）シナミザクラ（Prunus pseudocerasus）、オオシマザクラ Prunus speciosa、カスミザクラ（Prunus verecunda）、モチヅキザクラ（Prunus × mochizukiana

）、ソメイヨシノ（Prunus × yedoensis）、ヤエザクラ（Prunus lannesiana）等を用いることができるがこれらに限定されない。

[0026] 桜の種としては、限定はされないが、本発明の効果を顕著に奏する観点から、Prunus lannesianaであることが好ましい。

[0027] 桜の部位は特に限定されず、葉、茎、幹、花、根、果実等が挙げられるが、花又は葉を用いることが好ましく、花を用いることがより好ましい。

[0028] 桜の抽出物は、本発明の効果を奏する限り、抽出方法は限定されない。一例として、桜の抽出物は、上記の桜又はその破砕物から、水及び／又は有機溶媒で浸漬抽出し、残査を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、又は、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいい、市販品を用いることも可能である。他の抽出方法の例として、桜の抽出物は、桜を蒸すなどの加工をしてから抽出することもできる。

[0029] 桜の抽出物は、桜から抽出した粗抽出物そのままでも、更にそれを精製処理したものでも良く、濃縮処理したものでも良く、合成によって得られたものでも良く、市販品を用いることもできる。抽出物を得る方法としては、特に限定されず、通常の抽出法、精製方法、濃縮方法、合成方法、乾燥粉末化方法等が採用される。

[0030] 桜の抽出物の抽出溶媒は、本発明の効果を奏する限り、制限されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等の炭素数１～４の低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の多価アルコール；水、アセトン、酢酸エチル、酢酸メチル等の極性溶媒；ヘキサン、ピリジン等の非極性溶媒が挙げられる。これらのうち、１種または２種の任意の混合液であってもよい。これらの溶媒のうち、水、エタノール、１，３－ブチレングリコール、プロピレングリコール、またはこれらの混合溶液が好ましく、水及びエタノールの混合溶液（含水エタノール）であることがより好ましい。

[0031] 桜の抽出物の市販品としては、限定されないが、桜の花エキス－Ｐ（製造

元：オリザ油化株式会社）、桜の花シロップ（製造元：オリザ油化株式会社）等を用いることができる。

[0032] 桜の抽出物としては、本発明の効果を奏する限り限定はされないが、例えば、抽出物中のカフェオイルグルコースの含有量が、１質量％以上であることが好ましく、１．５質量％以上であることがより好ましく、２質量％以上であることが更に好ましい。カフェオイルグルコースの含有量は、公知の方法により測定でき限定はされないが、例えば、ＨＰＬＣにより測定することができる。

[0033] 桜の抽出物としては、本発明の効果を奏する限り限定はされないが、例えば、抽出物中のケルセチングルコシドの含有量が、０．０１質量％以上であることが好ましく、０．０３質量％以上であることがより好ましく、０．０５質量％以上であることが更に好ましい。ケルセチングルコシドの含有量は、公知の方法により測定でき限定はされないが、例えば、ＨＰＬＣにより測定することができる。

[0034] 本発明の組成物において、抗ＥＭＴ活性を有する成分の総含有量は、成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、製剤形態、使用方法等に応じて適宜設定される。限定はされないが、例えば、抗ＥＭＴ活性を有する成分の総含有量は、固形製剤の場合、組成物全量に対して、好ましくは０．００１質量％以上であり、より好ましくは０．００５質量％以上、さらに好ましくは０．０１質量％以上、特に好ましくは０．０５質量％以上、さらに特に好ましくは０．１質量％以上、最も好ましくは０．５質量％以上である。また、抗ＥＭＴ活性を有する成分の総含有量は、固形製剤の場合、組成物全量に対して、好ましくは９５質量％以下であり、より好ましくは９０質量％以下、特に好ましくは、８５重量％以下、最も好ましくは８０質量％以下である。抗ＥＭＴ活性を有する成分の総含有量は、固形製剤の場合、組成物全量に対して、好ましくは０．００１～９５質量％であり、より好ましくは０．００５～９０質量％、更に好ましくは０．０１～８５質量％、特に好ましくは０．０５～８０質量％である。なお、本明細書において、植物の抽出物を用い

る場合は、その含有量は、乾燥固形分換算である。

[0035] 本発明の組成物において、抗ＥＭＴ活性を有する成分の総含有量は、成分の種類、他の配合成分の種類及び含有量、製剤形態、使用方法等に応じて適宜設定される。限定はされないが、例えば、抗ＥＭＴ活性を有する成分の総含有量は、液剤の場合、組成物全量に対して、好ましくは０．０００１質量％以上であり、より好ましくは０．０００５質量％以上、さらに好ましくは０．００１質量％以上、特に好ましくは０．００５質量％以上、さらに特に好ましくは０．０１質量％以上、最も好ましくは０．０５質量％以上である。また、抗ＥＭＴ活性を有する成分の総含有量は、液剤の場合、組成物全量に対して、好ましくは２５質量％以下であり、より好ましくは２０質量％以下、特に好ましくは、１５重量％以下、最も好ましくは１０質量％以下である。抗ＥＭＴ活性を有する成分の総含有量は、液剤の場合、組成物全量に対して、好ましくは０．０００１～２５質量％であり、より好ましくは０．０００５～２０質量％、更に好ましくは０．００１～１５質量％、特に好ましくは０．００５～１０質量％である。なお、本明細書において、植物の抽出物を用いる場合は、その含有量は、乾燥固形分換算である。

[0036] 限定はされないが、好ましい態様では、例えば、黒米及び／又はその抽出物を抗ＥＭＴ活性を有する成分として含有する場合に、黒米及び／又はその抽出物の単独の含有量は、固形製剤の場合、組成物全量に対して、乾燥固形分換算で、好ましくは０．００１～９５質量％であり、より好ましくは０．００５～９０質量％、更に好ましくは０．０１～８５質量％、特に好ましくは０．０５～８０質量％である。また、液剤の場合は、黒米及び／又はその抽出物の単独の含有量は、組成物全量に対して、乾燥固形分換算で、好ましくは０．０００１～２５質量％であり、より好ましくは０．０００５～２０質量％、更に好ましくは０．００１～１５質量％、特に好ましくは０．００５～１０質量％である。

[0037] 限定はされないが、好ましい態様では、例えば、桜及び／又はその抽出物を抗ＥＭＴ活性を有する成分として含有する場合に、桜及び／又はその抽出

物の単独の含有量は、固形製剤の場合、組成物全量に対して、乾燥固形分換算で、好ましくは０．００１～９５質量％であり、より好ましくは０．００５～９０質量％、更に好ましくは０．０１～８５質量％、特に好ましくは０．０５～８０質量％である。また、液剤の場合、桜及び／又はその抽出物の単独の含有量は、組成物全量に対して、乾燥固形分換算で、好ましくは０．０００１～２５質量％であり、より好ましくは０．０００５～２０質量％、更に好ましくは０．００１～１５質量％、特に好ましくは０．００５～１０質量％である。

[0038] ［用途］

本発明の組成物は、抗ＥＭＴ活性を有する成分を有効成分として含有していることにより、近年メカニズムが明らかにされつつある、月経に関わる不快感の根本的な改善に繋がるものと期待される。

[0039] 上述の通り、近年、月経困難症のメカニズムが明らかにされつつある。月経困難症は、機能性（原発性）月経困難症と、器質性（続発性）月経困難症とに分類される。

[0040] 機能性（原発性）月経困難症は、骨盤内に器質的疾患が認められないもので、月経困難症の９０％以上が機能性（原発性）月経困難症である。機能性・器質性月経困難症ともに発症機序が十分に解明されておらず、このため有効な治療薬が見出されていなかった。特許文献１、２に記載されているように、健常者（非月経困難症者）の子宮内膜上皮組織は、本来排卵前の基礎体温低温相から高温相への移行期において間葉様の形質から上皮様の形質へと変化するが、月経困難症患者においては形質の変化が遷延し、高温相に入っても間葉様の強い形質が維持されるとの知見が得られている。

[0041] この形質変化を正常化、すなわち間葉様の形質から上皮様への形質へと変化させる薬剤の探索を実施したところ、トラニラストが、子宮内膜上皮細胞の間葉様の形質を上皮様に誘導する作用（抗ＥＭＴ活性）があることが見出されている。抗ＥＭＴ活性のあるトラニラストを、月経困難症の複数の患者に一定期間投与し、その効果を検証したところ、機能性（原発性）月経困難

症、器質性（続発性）月経困難症のいずれの患者においても明らかな月経困難症の改善効果が確認されている。

[0042] 上記の特許文献１、２に記載された知見から、抗ＥＭＴ活性を有する成分であれば、子宮内膜上皮組織における形質の変化を正常な状態に維持することが可能であり、月経に伴う不快状態が生じることを抑止し、改善し得る。

[0043] 月経に伴う不快状態としては、下腹部痛、腰痛、腹部膨満感、頭痛、吐き気、貧血、下痢、疲労感、憂鬱、感情の不安定化、集中力の低下、眠気、胸が張る（乳房痛）、むくみ、肌荒れ、食欲低下、能率低下、体重増加、及び、日常生活に支障をもたらす状態からなる群より選択される少なくとも１種等の身体的又は精神的な状態が挙げられる。本明細書において、これらの不快状態は、月経前又は月経時の違和感と言うことも可能である。子宮内膜上皮組織において、正常に形質変化が行われず、遷延する場合には、上記の身体的な状態が生じ、それに伴い上記の身体的又は精神的な状態をも引き起こすものと推測される。

[0044] 日常生活の支障をもたらす状態としては、家事や仕事における活動効率の低下、家事や仕事などが手につかない、活発に動ける時間の減少、生活リズムの崩れ、落ち着きのなさ、集中力の低下、活動意欲の減退、寝てばかりの生活、無気力、精神不安、及び、鬱等の支障等が挙げられる。

[0045] 本明細書において、月経に伴う不快状態が生じることを抑止し、改善するとは、例示したような月経に伴う不快状態が、生じなくなること、軽減されること、又は、重く感じられなくなることを言う。

[0046] 月経随伴症状としては、痛み（下腹部が痛い、疲れやすい、肩がこる、頭が痛い、腰が痛い・重い）、下腹部の重く締め付けられるような不快感、集中力（集中力が低下する、眠れない、失敗が多くなる）、行動変化（家に閉じこもりがちになる、眠気がひどい、業務への根気がなくなる）、水分貯留（肌が荒れる、吹き出物が出る、むくみがある、体重が増加する、乳房が張る）、感情の不安定化（寂しくなる・不安になる、憂鬱になる、気分が変わりやすくなる、落ち着かない、イライラしたり怒りっぽくなる）等に関する

不快状態が挙げられる。

[0047] 例示したような月経に伴う不快状態は、月経時（月経中）だけでなく、月経前にも生じる場合がある。月経前の１～２週間ほど前から、上記の身体的な状態や精神的な状態が軽度に生じる場合がある。日常生活に支障を来すほど強く身体的や精神的な上記の状態が生じる場合は、月経前症候群（PMS）と呼ばれる。限定はされないが、本発明の組成物を用いることにより、月経前の１～２週間前の身体的及び／又は精神的な不快状態を改善することが可能となる。

[0048] 特に重い月経に悩む方では、月経前の１～２週間ほど前から、月経が来ることに対する気分の落ち込み、意欲の低下、集中力の低下等の精神的なストレスを感じることがある。月経前の１～２週間ほど前から生じる精神的なストレスが日常生活に支障を来すほど強い場合は、月経前気分障害（ＰＭＤＤ）と呼ばれる。限定はされないが、本発明の組成物を用いることにより、月経前の１～２週間前の精神的なストレスを改善することが可能となる。

[0049] 本発明の組成物は、飲食品に添加又はこれらと混合して使用することができる。または、そのままで飲料又は食品として使用することができる。または月経に伴う不快状態の改善に関連する文言を機能性として表示した飲食品、すなわち、健康食品、機能性表示食品、病者用食品及び特定保健用食品などの機能性食品に添加又は配合して使用することができる。

[0050] 月経に伴う不快状態の評価方法としては、例えば、Ｍｅｎｓｔｒｕａｌ ｄｉｓｔｒｅｓｓ ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ（ＭＤＱ）スコア(Moos, R. H, Journal of Psychosomatic Medicine, 30:853-867, 1968）を用いることが可能である。

[0051] ＭＤＱスコアでは、評価因子として、身体的症状に関する因子と、精神的症状に関する因子とに分類することができる。身体的症状に関する因子としては、（１）痛み因子（首や肩がこる、筋肉が痛くなる、頭が痛い、下腹部が痛い、腰が痛い、疲れやすい、体が痛い）、（２）自律神経因子（めまいがする、ボーっとなる、冷や汗が出る、吐き気がする、顔がほてる）、（３

）水分貯留因子（体重が増加する、肌が荒れる、吹き出物が出る、乳房が張る、腹部、乳房、足のいずれかに浮腫がある）、及び、（４）コントロール因子（息苦しい、胸が締め付けられている感じがする、耳鳴りがする、手足がしびれる、ぼやけて見えたり、目がかすむ）が挙げられる。

[0052] 精神的症状に関する因子としては、（１）集中力因子（眠れない、物忘れしやすい、考えがまとまらない、判断力が鈍る、集中力が低下する、気が散る、失敗が多くなる、動作がぎこちなくなる）、（２）行動変化因子（業務への根気がなくなる、居眠りをしてしまう、布団から起きだせなくなる、人との付き合いを避けたくなる、出不精になる、業務の能率が低下する）、（３）否定的感情因子（ちょっとしたことで泣きたくなる、寂しくなる、不安になる、落ち着かない、イライラしたり、怒りっぽくなる、気分が変わりやすく、動揺しがちになる、憂うつになる、緊張しやすくなる）、及び、（４）気分高揚因子（優しい気持ちになる、素直になる、興奮する、満たされた気持ちになる、活動的になる）が挙げられる。

[0053] 月経時の疼痛の評価方法としては、例えば、「日本緩和医療学会」のガイドラインに記載の（１）自覚所見のスコア化、（２）他覚所見の問診などを用いることが可能である。

[0054] 「日本緩和医療学会」のガイドラインに関する上記（１）では、服用者の感じる疼痛（自覚所見）の強さを、下腹部や腰等において、０（痛みは全くない）から１０（これ以上考えられないほど強い痛みで仕事を休んだ（寝込んだ））の１１段階に分け、「Ｎｕｍｅｒｉｃａｌ Ｒａｔｉｎｇ Ｓｃａｌｅ（ＮＲＳ）」としてスコア化する。また、上記（２）では、月１回の医師による問診を通じて、痛みにより、日常生活にどの程度支障を来しているのかが評価される。

[0055] 限定はされないが、例えば、被験者に対して、抗ＥＭＴ活性を有する成分を摂取させ、上記のうち少なくとも一つの評価項目について改善が見られた場合に、その成分が当該評価項目に対して有効であると評価することができる。

[0056] また、限定はされないが、月経に伴う不快状態の評価に際して、ＰＭＳメモリー（社団法人 日本家族計画協会発行）等を利用して、日々の状態を記録することも可能である。ＰＭＳメモリーはＰＭＳの診断用に限られず、女性の体調記録にも利用されている。例えば、ＰＭＳメモリーを用いた場合は、日付、月経周期、経血量、基礎体重、基礎体温、症状及びその程度、出来事などを記録することが可能である。

[0057] 上記の他、ＱＯＬを評価する尺度等も月経に伴う不快状態の評価方法として用いることが可能である。このような尺度としては、例えば、ＨＲ－ＱＯＬ（Ｈｅａｌｔｈ－ｒｅｌａｔｅｄ ＱＯＬ）尺度の一つである、ＳＦ－３６や、短縮版のＳＦ－１２ｖ２、ＳＦ－８、又は、ＥＱ－５Ｄ－５Ｌ等が挙げられる。

[0058] ＳＦ－３６は、（１）身体機能、（２）日常役割機能（身体）、（３）体の痛み、（４）全体的健康感、（５）活力、（６）社会生活機能、（７）日常役割機能（精神）、（８）心の健康の８つの下位尺度（項目）の質問に対して回答し、スコア化して評価するものである。

[0059] ＥＱ－５Ｄ－５Ｌは、ＥｕｒｏＱＯＬ Ｇｒｏｕｐが開発した質問表であり、「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛みや不快感」「不安やふさぎ込み」の５項目を５段階で回答するものである。

[0060] ［剤形］

健康食品、機能性表示食品、病者用食品及び特定保健用食品は、具体的には、固形製剤（錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、チュアブル錠など）や液剤（ドリンク剤、シロップ剤、懸濁剤）、流動食等の各種製剤形態として使用することができる。製剤形態の食品は、公知の医薬製剤と同様に製造することができ、有効成分と、食品として許容できる担体、例えば適当な賦形剤等とを混合した後、慣用の手段を用いて製造することができる。

[0061] 例えば、錠剤であれば、粉末状の活性成分と製薬上許容される担体成分（賦形剤など）とを混合して圧縮成形することにより調製でき、キャンディー（飴）などの製菓錠剤は型に注入する方法で調製してもよい。錠剤には、糖

衣コーティングを施し、糖衣錠としてもよい。さらに、錠剤は単層錠であってもよく、二層錠などの積層錠であってもよい。

[0062] 顆粒剤などの粉粒剤は、種々の造粒法（押出造粒法、粉砕造粒法、乾式圧密造粒法、流動層造粒法、転動造粒法、高速攪拌造粒法など）により調製してもよく、錠剤は、上記造粒法、打錠法（湿式打錠法、直接打錠法）などを適当に組み合わせて調製できる。

[0063] カプセル剤は、慣用の方法により、カプセル（軟質又は硬質カプセル）内に粉粒剤（粉剤、顆粒剤など）を充填することにより調製できる。

[0064] 液剤は、各成分を担体成分である水性媒体（精製水、エタノール含有精製水など）に溶解又は分散させ、必要により濾過又は滅菌処理し、所定の容器に充填し、滅菌処理することにより調製できる。本発明の固形製剤の好ましい剤形は、カプセル剤又は錠剤であり、軟質カプセル（軟カプセル剤、ソフトカプセル）であることがより好ましい。

[0065] 軟カプセル剤は表面が滑らかで飲み込みやすく、使用者に好まれる。一般的な軟カプセル剤の製造方法として、平板式、ロータリー方式、シームレス方式が例示される。

[0066] ロータリー方式（打ち抜き法）の製造は、シート状カプセル皮膜が、流動する充填内容物を挟み込み、回転する円筒型の金型の穴に沿ってカプセル形状に形成する。一方で、シームレス方式（滴下法）の製造は、同心円の多重ノズルからカプセル皮膜組成物と内容物が同時に吐出され、継ぎ目の無いカプセル形状に形成される。

[0067] 軟カプセル剤の皮膜の基剤は、特に限定はされないが、デンプン、プルラン、セルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、コハク化ゼラチン等を用いることができ、デンプン、ゼラチン、コハク化ゼラチンが好ましく、ゼラチン、コハク化ゼラチンが更に好ましい。これらは単独で又は二種以上組み合わせて使用してもよい。

[0068] また、スープ類、ジュース類、果汁飲料、牛乳、乳飲料、乳清飲料、乳酸菌飲料、茶飲料、ハーブティー等の紅茶、アルコール飲料、コーヒー飲料、

炭酸飲料、清涼飲料水、水飲料、ココア飲料、ゼリー状飲料、スポーツ飲料、ダイエット飲料等の液状飲料、プリン、ヨーグルトなどの半固形食品、麺類、菓子類、スプレッド類等として、食品組成物を製造することができる。

[0069] 食品組成物には、種々の食品添加物を配合してもよい。食品添加物としては、例えば、酸化防止剤、色素、香料、調味料、甘味料、酸味料、pH調整剤、品質安定剤、保存剤等が挙げられる。

[0070] 本発明を医薬組成物を調製する場合は、有効成分である、抗ＥＭＴ活性を有する成分と、好ましくは薬学的に許容される担体を含む製剤として調製する。薬学的に許容される担体とは、一般的に、前記有効成分とは反応しない、不活性の、無毒の、固体若しくは液体の、増量剤、希釈剤又はカプセル化材料等をいい、例えば、水、エタノール、ポリオール類、適切なそれらの混合物、植物性油等の溶媒又は分散媒体等が挙げられる。

[0071] 医薬組成物は、経口により、非経口により、例えば、口腔内に、消化管内に、又は鼻腔内に投与される。経口投与製剤としては、固形製剤（錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、チュアブル錠など）や、液剤（シロップ剤、懸濁剤、吸入剤）等が挙げられる。非経口投与製剤としては、点滴剤、点鼻剤及び注射剤等が挙げられる。

[0072] 医薬組成物は、さらに医薬分野において慣用されている添加剤を含んでいてもよい。そのような添加剤には、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、抗酸化剤、着色剤、矯味剤等があり、必要に応じて適宜使用できる。長時間作用できるように徐放化するため、既知の遅延剤等でコーティングすることもできる。医薬組成物は、さらに必要に応じてその他の添加剤や薬剤、例えば制酸剤、胃粘膜保護剤を加えてもよい。

[0073] 医薬組成物は、口腔用組成物、内服組成物などの形態で適用することができる。また医薬組成物を治療的に使用してもよいし、非治療的に使用してもよい。

[0074] 抗ＥＭＴ活性を有する成分の成人１日あたりの経口による摂取量又は投与量は、個体の状態、体重、性別、年齢、素材の活性、摂取又は投与経路、摂

取又は投与スケジュール、製剤形態又はその他の要因により適宜決定することができる。

[0075] 黒米又はその抽出物の成人１日あたりの経口による摂取量又は投与量は、例えば、０．００１ｍｇ／ｋｇ体重／日以上が好ましく、０．００５ｍｇ／ｋｇ体重／日以上がより好ましく、０．０１ｍｇ／ｋｇ体重／日以上が更に好ましく、０．０５ｍｇ／ｋｇ体重／日以上が特に好ましく、０．１ｍｇ／ｋｇ体重／日以上が最も好ましい。黒米又はその抽出物の成人１日あたりの経口による摂取量又は投与量は、例えば、２０００ｍｇ／ｋｇ体重／日以下が好ましく、１５００ｍｇ／ｋｇ体重／日以下がより好ましく、１０００ｍｇ／ｋｇ体重／日以下が更に好ましく、８００ｍｇ／ｋｇ体重／日以下が特に好ましく、５００ｍｇ／ｋｇ体重／日以下が最も好ましい。黒米又はその抽出物の成人１日あたりの経口による摂取量又は投与量は、例えば、０．００１～２０００ｍｇ／ｋｇ体重／日が好ましく、０．００５～１５００ｍｇ／ｋｇ体重／日がより好ましく、０．０１～１０００ｍｇ／ｋｇ体重／日が更に好ましく、０．０５～８００ｍｇ／ｋｇ体重／日が特に好ましく、０．１～５００ｍｇ／ｋｇ体重／日が最も好ましい。黒米又はその抽出物の含有量は、上記の摂取量又は投与量となる量とすることができる。なお、成人１日あたりの経口による摂取量又は投与量は、剤形に合わせて、例えばカプセル剤であれば、１～６カプセル、１～４カプセル、１～３カプセル、又は１～２カプセルに分けて服用してもよい。

[0076] ［適用対象者］

本発明を機能性食品等の飲食品分野で用いる場合、制限はされないが、適用対象者は、例えば、月経に伴う不快症状があるものとすることができる。また、適用対象者は、例えば、月経困難症と診断されていない者、月経に関わる診療のため継続的な通院を行っていない者、又は、月経に伴う不快状態のために継続的に医薬品の処方を受けていない者とすることもできる。月経時や月経前を除き、特に不快状態が感じられない対象者は、未病者であると言える。

[0077] また、限定はされないが、適用対象者は、例えば、医師による問診や検査等の結果、器質性月経困難症が除外された者とすることもできる。器質性月経困難症の除外は、内診、超音波検査、末梢血、ＣＲＰ検査、細菌培養検査、クラミジア抗原検査、及び、画像診断からなる群より選択される少なくとも１種で異常がないと判断されることにより行うことができる。

[0078] また、月経に伴う不快状態は、若年女性に強く表れやすい傾向にある。よって、本発明の組成物は、思春期（１０歳頃から１８歳頃）、青年期（１５歳頃から３０歳頃）であってもよく、１５歳頃以上であってもよく、中年齢者（４５歳頃以上５５歳未満）であってもよい。

[0079] 本発明は、以下の態様でもあり得る。

黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する、月経に伴う不快状態の改善用組成物；

月経に伴う不快状態の改善における使用のための黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する組成物；

黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する組成物の、月経に伴う不快状態の改善剤の製造のための使用；

黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する組成物を、人に摂取させることを含む、月経に伴う不快状態の改善方法；

前記月経に伴う不快状態が、月経時又は月経前に生じる不快状態である、上記組成物、使用、又は方法；

前記月経に伴う不快状態が、下腹部痛、腰痛、腹部膨満感、頭痛、吐き気、貧血、下痢、疲労感、憂鬱、感情の不安定化、集中力の低下、眠気、胸が張る（乳房痛）、むくみ、肌荒れ、食欲低下、能率低下、体重増加、及び、日常生活に支障をもたらす状態からなる群より選択される少なくとも１種である、上記組成物、使用、又は方法；

前記月経前に生じる不快状態が、月経前症候群（ＰＭＳ）又は月経前気分障害（ＰＭＤＤ）である、上記組成物、使用、又は方法；

前記月経前に生じる不快状態が、月経前の１～２週間前の身体的及び／又は精神的な不快状態である、上記組成物、使用、又は方法；

黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する、月経困難症の改善用組成物；

月経困難症の改善における使用のための黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する組成物；

黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する組成物の、月経困難症改善剤の製造のための使用；

黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する組成物を、人に摂取させることを含む、月経困難症の改善方法；

前記月経困難症が、機能性（原発性）月経困難症、又は、器質性（続発性）月経困難症である、上記組成物、使用、又は方法；

前記黒米が、玄米の種皮又は果皮の少なくとも一方に紫黒色素を含む品種である、上記組成物、使用、又は方法；

前記黒米が、紫黒苑、黒田苑、湖南黒米（登録商標）、黒紫、及び、湖北紫黒米からなる群より選択される少なくとも１種を含む、上記組成物、使用、又は方法；

前記黒米抽出物が、黒米の種皮、糊粉層、果皮、胚芽、及び、胚乳からなる群より選択される少なくとも１種を含む部位の抽出物である、上記組成物、使用、又は方法；

前記黒米抽出物中のポリフェノールの含有量が、３質量％以上である、上記組成物、使用、又は方法；

前記黒米抽出物中のポリフェノールの含有量が、１０質量％以上である、上記組成物、使用、又は方法；

前記黒米抽出物中のポリフェノールの含有量が、１５質量％以上である、上記組成物、使用、又は方法；

前記桜が、サクラ亜属(Subgen. Cerasus)に属する品種である、上記組成物

、使用、又は方法；

前記桜が、サクラ（チェリー）（Prunus cerasus等）、セイヨウミザクラ（Prunus avium）、カンヒザクラ（Prunus campanulata）、スミミザクラ（Prunus cerasus）、ヤマザクラ（Prunus jamasakura）、カスミザクラ（Prunus leveilleana）エドヒガン（Prunus pendula）シナミザクラ（Prunus pseudocerasus）、オオシマザクラ Prunus speciosa、カスミザクラ（Prunus verecunda）、モチヅキザクラ（Prunus × mochizukiana）、ソメイヨシノ（Prunus × yedoensis）、及び、ヤエザクラ（Prunus lannesiana）からなる群より選択される少なくとも１種を含む、上記組成物、使用、又は方法；

前記桜が、ヤエザクラ（Prunus lannesiana）を含む、上記組成物、使用、又は方法；

前記桜抽出物が、桜の葉、茎、幹、花、根、及び、果実からなる群より選択される少なくとも１種を含む部位の抽出物である、上記組成物、使用、又は方法；

前記桜抽出物中のカフェオイルグルコースの含有量が、１質量％以上である、上記組成物、使用、又は方法；

前記桜抽出物中のカフェオイルグルコースの含有量が、１．５質量％以上である、上記組成物、使用、又は方法；

前記桜抽出物中のカフェオイルグルコースの含有量が、２質量％以上である、上記組成物、使用、又は方法；

前記桜抽出物中のケルセチングルコシドの含有量が、０．０１質量％以上である、上記組成物、使用、又は方法；

前記桜抽出物中のケルセチングルコシドの含有量が、０．１質量％以上である、上記組成物、使用、又は方法；

前記桜抽出物中のケルセチングルコシドの含有量が、１質量％以上である、上記組成物、使用、又は方法；

固形製剤の場合の、黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種の含有量が、０．００１～９５質量％である、上記組

成物、使用、又は方法；

固形製剤の場合の、黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種の含有量が、０．０５～８０質量％である、上記組成物、使用、又は方法；

液剤の場合の、黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種の含有量が、０．０００１～２５質量％である、上記組成物、使用、又は方法；

液剤の場合の、黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種の含有量が、０．００５～１０質量％である、上記組成物、使用、又は方法；

経口剤である、上記組成物、使用、又は方法；

固形製剤（例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、チュアブル錠）、又は、液剤（例えば、ドリンク剤、シロップ剤、懸濁剤）である、上記組成物、使用、又は方法；

前記黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種の成人１日あたりの経口による摂取量が、０．００１～２０００ｍｇ／ｋｇ体重／日である、上記組成物、使用、又は方法；

前記黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種の成人１日あたりの経口による摂取量が、０．０１～１０００ｍｇ／ｋｇ体重／日である、上記組成物、使用、又は方法；

前記黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種の成人１日あたりの経口による摂取量が、０．１～５００ｍｇ／ｋｇ体重／日である、上記組成物、使用、又は方法；

適用（摂取）対象者が、思春期（１０歳頃から１８歳頃）、青年期（１５歳頃から３０歳頃）であってもよく、１５歳頃以上であってもよく、又は、中年齢者（４５歳頃以上５５歳未満）である、上記組成物、使用、又は方法。

実施例

[0080] 次に、実施例や試験例により本発明を具体的に説明するが、本発明は以下の実施例や試験例に限定されるものではない。

[0081] 黒米の抽出物として、黒米エキス－Ｐ（製造元：オリザ油化株式会社）を用いた。黒米（Oryza sativa Linne（Gramineae））の種子を原料として、含水エタノールを用いて抽出されたものである。抽出物中のポリフェノールの含有量が、１５質量％以上である。

[0082] 桜の抽出物として、桜の花エキス－Ｐ（製造元：オリザ油化株式会社）を用いた。バラ科サクラ（Prunus Lannesiana）の花を原料として、含水エタノールを用いて抽出されたものである。抽出物中のケルセチングルコシドの含有量が、２質量％以上である。

[0083] 下記の試験例では、上記市販品のエキスの原料の濃度を基準としている。上記原料の粉末０．１ｇを１００μＬのＰＢＳに懸濁溶解し、この溶液１０μＬをＳｅｒｕｍ　ｆｒｅｅ　ＤＭＥＭ／Ｆ１２培地２４０μＬに添加し溶解する。さらにこの溶液１０μＬを後述のＥＭＴ誘導培地１９０μＬに添加溶解する。これを０．２％（Ｗ／Ｖ）試料とし、さらにＥＭＴ誘導培地にて１０倍、１００倍に希釈したものを、それぞれ０．０２（Ｗ／Ｖ）％試料、０．００２（Ｗ／Ｖ）％試料とする。

[0084] （試験例１．ＥＭＴ抑制活性：Ｆｏｃｕｓ形成抑制アッセイ法）

細胞を用いたＥＭＴ抑制活性評価法は、国際公開第２０１７／１０４８３３号公報にて検討・構築されている。国際公開第２０１７／１０４８３３号公報では、網膜色素上皮細胞（ＲＰＥ細胞）にＥＭＴを誘導した場合、Ｆｏｃｕｓの形成が確認されることが記載されている。Ｆｏｃｕｓの形成量（Ｆｏｃｕｓの数と体積を指標とする）を、エキス添加の有無で検証することにより、ＥＭＴ抑制活性を評価することが可能である。

具体的な評価法は、以下のとおりである。

[0085] プレートにＲＰＥ細胞（網膜色素上皮細胞株：ＡＲＰＥ－１９）を播種し、５日間、３７℃にてインキュベートした。ＲＰＥ細胞を、ＴＮＦ－α及びＴＧＦ－βを添加したＥＭＴ誘導培地にて培養することによりＥＭＴを誘導

し、同時に評価対象エキスを添加した。ＥＭＴ誘導コントロールとして、評価対象エキスを非添加のサンプルを用いた。ＥＭＴ誘導４８時間後に４％パラホルムアルデヒド溶液で室温３０分処理し細胞を固定化した後、ＰＢＳで３回洗浄した。０．２％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘ／ＰＢＳ溶液で５分処理し、ＰＢＳで３回洗浄した。蛍光染色溶液（０．２％ Ｐｈａｌｌｏｉｄｉｎ－Ａｌｅｘａ ５６８（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ社 ＃Ａ１２３８０）／０．０５％ Ｈｏｃｈｅｓｔ ３３３４２（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社 ＃Ｈ３５７０）／３％ＢＳＡ－ＰＢＳ）にて室温１時間で細胞を染色した後、ＰＢＳで５分×３回洗浄を行った。蛍光染色を行った細胞は、ＩｍａｇｅＥｘｐｒｅｓｓ Ｍｉｃｒｏ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ社）を用いて画像化し、ＭｅｔａＸｐｒｅｓｓ２．０（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ社）を用いて数値化した。数値データからＦｏｃｕｓの形成量（Ｆｏｃｕｓ量）を解析することにより化合物非添加時の数値を基準として以下の式１によりＥＭＴ抑制活性（抑制率（％））を算出し、各エキスにおけるＥＭＴ抑制効果を検証した。Ｆｏｃｕｓの形成量は、Ｆｏｃｕｓの数と体積を指標として求めた。蛍光画像取得後の細胞は全体像を弱拡大にて観察するために１００％メタノールで室温１０分×２回処理し、ギムザ染色液（ナカライテスク社 ＃３７１１４－３５）を加え、室温１５分で染色した。メタノールで３回洗浄した後、室温３時間で乾燥させた。乾燥した細胞を顕微鏡で観察した。

[0086] （式１）

$$\text{EMT抑制活性} = \frac{\text{Focus量(エキス添加なし)} - \text{Focus量(エキス添加)}}{\text{Focus量(エキス添加なし)}} \times 100 \quad (\%)$$

[0087] 黒米エキスを用いたＥＭＴ抑制活性（抑制率（％））の評価結果を図１に示し、桜の花エキスを用いた結果を図２に示す。

[0088] 図１に示す通り、黒米エキスでは、１００分の１の希釈倍率（０．００２％試料）であっても、１００％のＥＭＴ抑制活性が保持されていた。

[0089] 図２に示す通り、桜の花エキスでは、エキス原液の１０分の１の希釈倍率（０．０２％試料）であっても、１００％のＥＭＴ抑制活性が保持されていた。

[0090] 特許文献１及び２で示されているように、トラニラストには、子宮内膜上皮細胞の間葉様の形質を上皮様に誘導する作用（ＥＭＴ抑制活性）があり、機能性（原発性）月経困難症、器質性（続発性）月経困難症のいずれの患者においても明らかな月経困難症の改善効果が確認されている。

[0091] よって、本願において見出された、新たな抗ＥＭＴ活性を有する成分においても、同様の作用により、子宮内膜上皮組織における形質の変化を正常な状態に維持することが可能であり、月経に伴う不快状態が生じることを抑止し、改善できることが推測される。

請求の範囲

[請求項1] 黒米、桜、及び、これらの抽出物からなる群より選択される少なくとも１種を含有する、月経に伴う不快状態の改善用組成物。

[請求項2] 前記月経に伴う不快状態が、月経時又は月経前に生じる不快状態である、請求項１に記載の組成物。

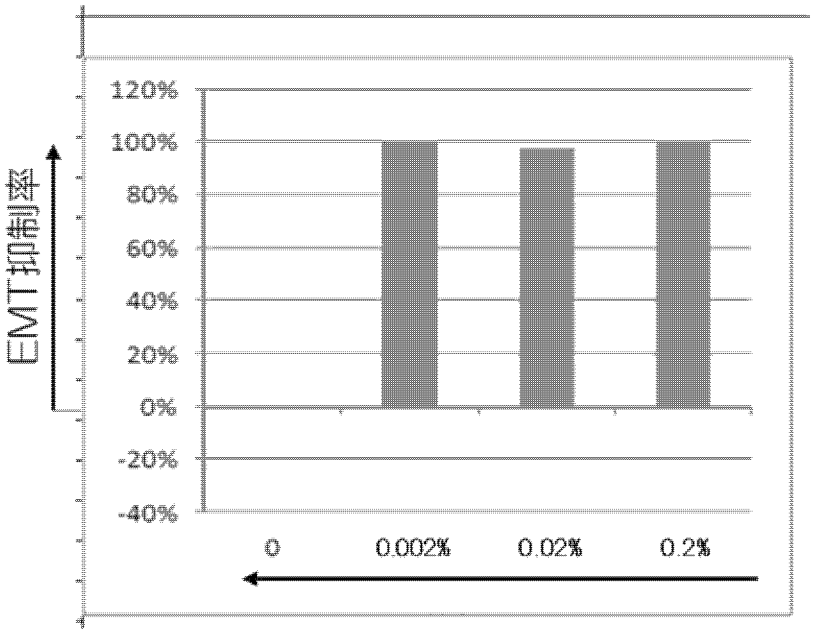
[請求項3] 前記月経に伴う不快状態が、下腹部痛、腰痛、腹部膨満感、頭痛、吐き気、貧血、下痢、疲労感、憂鬱、感情の不安定化、集中力の低下、眠気、胸が張る（乳房痛）、むくみ、肌荒れ、食欲低下、能率低下、体重増加、及び、日常生活に支障をもたらす状態からなる群より選択される少なくとも１種である、請求項１又は２に記載の組成物。

[請求項4] 前記黒米抽出物が、黒米の種皮、糊粉層、果皮、胚芽、及び、胚乳からなる群より選択される少なくとも１種を含む部位の抽出物である、請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。

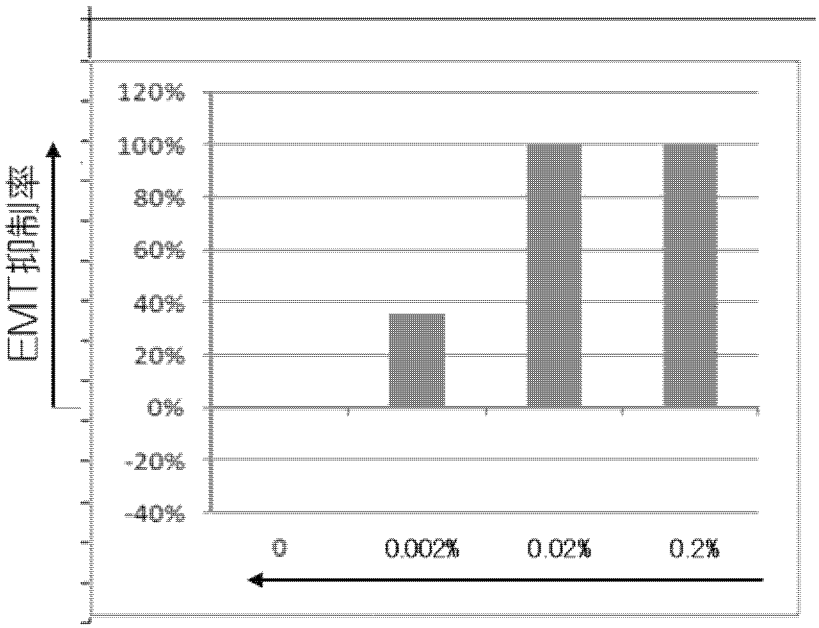
[請求項5] 前記桜抽出物が、桜の花抽出物である、請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。

[請求項6] 経口剤である、請求項１～５のいずれか１項に記載の組成物。

[図1]


EMT抑制率
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
-20%
-40%
0
0.002%
0.02%
0.2%

[図2]


EMT抑制率
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
-20%
-40%
0
0.002%
0.02%
0.2%

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/031219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 36/899(2006.01)i; ***A23L 33/105***(2016.01)i; ***A61K 36/736***(2006.01)i; ***A61P 1/00***(2006.01)i; ***A61P 1/08***(2006.01)i; ***A61P 1/12***(2006.01)i; ***A61P 3/02***(2006.01)i; ***A61P 7/06***(2006.01)i; ***A61P 15/00***(2006.01)i; ***A61P 25/00***(2006.01)i; ***A61P 29/00***(2006.01)i

FI: A61K36/899; A23L33/105; A61K36/736; A61P1/00; A61P1/08; A61P1/12; A61P3/02; A61P7/06; A61P15/00; A61P25/00; A61P29/00

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)

A61K36/899; A23L33/105; A61K36/736; A61P1/00; A61P1/08; A61P1/12; A61P3/02; A61P7/06; A61P15/00; A61P25/00; A61P29/00

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 1971-2021
Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PARK S, et al. Delphinidin induces antiproliferation and apoptosis of endometrial cells by regulating cytosolic calcium levels and mitochondrial membrane potential depolarization. J Cell Biochem. 2019, vol. 120, no. 4, pp. 5072-5084, doi: 10.1002/jcb.27784. in particular, Abstract, p. 5092, Results, p. 5082, left column	1-6
Y	LOYPIMAI P, et al. Thermal and pH degradation kinetics of anthocyanins in natural food colorant prepared from black rice bran, J Food Sci Technol. 2016, vol. 53, no. 1, p. 461-470, DOI 10.1007/s13197-015-2002-1 in particular, Abstract, Introduction	1-6
X	JP 2015-205840 A (NOF CORPORATION) 19 November 2015 (2015-11-19) in particular, claim 1, examples, paragraphs [0011], [0028]	1–3, 5, 6
Y		1-6

☑ 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	Date of mailing of the international search report
08 October 2021	**26 October 2021**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-531493 A (MICHIGAN STATE UNIVERSITY) 24 September 2002 (2002-09-24) in particular, claims, paragraph [0011]	1-4, 6
Y		1-6
X	CN 110478445 A (MITUO MIDA HEALTH MANAGEMENT CO., LTD.) 22 November 2019 (2019-11-22) in particular, claims, examples	1-4, 6
Y		1-6
X	CN 109567196 A (UMEALA GMBH, STATE CITY) 05 April 2019 (2019-04-05) in particular, claims, example 6	1-4, 6
Y		1-6
A	ZHENG J. et al. Anthocyanins composition and antioxidant activity of wild Lycium ruthenicum Murr. from Qinghai-Tibet Plateau. Food Chemistry. 2011, vol. 126, no. 3, p. 859-865, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.052 in particular, abstract	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/031219

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2015-205840 A	19 November 2015	(Family: none)	
JP 2002-531493 A	24 September 2002	WO 2000/033824 A2 claims, p. 5, third paragraph US 2001/0002407 A1 A1 EP 1137429 A2 CN 1334704 A KR 10-2001-0101162 A	
CN 110478445 A	22 November 2019	(Family: none)	
CN 109567196 A	05 April 2019	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/031219

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 36/899(2006.01)i; A23L 33/105(2016.01)i; A61K 36/736(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 1/08(2006.01)i; A61P 1/12(2006.01)i; A61P 3/02(2006.01)i; A61P 7/06(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i
FI: A61K36/899; A23L33/105; A61K36/736; A61P1/00; A61P1/08; A61P1/12; A61P3/02; A61P7/06; A61P15/00; A61P25/00; A61P29/00

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））

A61K36/899; A23L33/105; A61K36/736; A61P1/00; A61P1/08; A61P1/12; A61P3/02; A61P7/06; A61P15/00; A61P25/00; A61P29/00

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	１９７１－２０２１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２１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/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
Y	PARK S, et al., Delphinidin induces antiproliferation and apoptosis of endometrial cells by regulating cytosolic calcium levels and mitochondrial membrane potential depolarization, J Cell Biochem., 2019, Vol.120 No.4, p.5072-5084, doi: 10.1002/jcb.27784. 特に、Abstract, p.5092, Results、p.5082左欄等	１－６
Y	LOYPIMAI P, et al., Thermal and pH degradation kinetics of anthocyanins in natural food colorant prepared from black rice bran, J Food Sci Technol., 2016, Vol.53 No.1, p.461-470, DOI 10.1007/s13197-015-2002-1 特に、Abstract等	１－６
X	JP 2015-205840 A (日油株式会社) 19.11.2015 (2015-11-19) 特に、請求項１、実施例、[0011][0028]	１－３，５，６
Y		１－６

☑ 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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
08.10.2021	26.10.2021

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
横田　倫子 4U 3764

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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	JP 2002-531493 A (ミシガン ステイト ユニヴァーシティー) 24.09.2002 (2002-09-24) 特に、特許請求の範囲、[0011]	1－4，6
Y		1－6
X	CN 110478445 A (蜜拓蜜大健康管理有限公司) 22.11.2019 (2019-11-22) 特に、特許請求の範囲、実施例	1－4，6
Y		1－6
X	CN 109567196 A (Umeala GmbH, State City) 05.04.2019 (2019-04-05) 特に、特許請求の範囲、実施例６	1－4，6
Y		1－6
A	ZHENG J. et al., Anthocyanins composition and antioxidant activity of wild Lycium ruthenicum Murr. from Qinghai-Tibet Plateau, Food Chemistry, 2011, Vol.126 No.3, p.859-865, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.052 特に、要約	1－6

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2021/031219

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2015-205840 A	19.11.2015	（ファミリーなし）	
JP 2002-531493 A	24.09.2002	WO 2000/033824 A2 Claims, 5頁3段落 US 2001/0002407 A1 A1 EP 1137429 A2 CN 1334704 A KR 10-2001-0101162 A	
CN 110478445 A	22.11.2019	（ファミリーなし）	
CN 109567196 A	05.04.2019	（ファミリーなし）	