

(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
2016年9月22日(22.09.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/148046 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/198 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A23L 33/175 (2016.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/057714
- (22) 国際出願日: 2016年3月11日(11.03.2016)
- (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 2015-050583 2015年3月13日(13.03.2015) JP
- (71) 出願人: 株式会社明治(MEJI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1368908 東京都江東区新砂1丁目2番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 内田 勝幸(UCHIDA Masayuki); 〒2500862 神奈川県小田原市成田540 株式会社明治 研究本部内 Kanagawa (JP). 岩本 千鶴 (IWAMOTO Chizuru); 〒2500862 神奈川県小田原

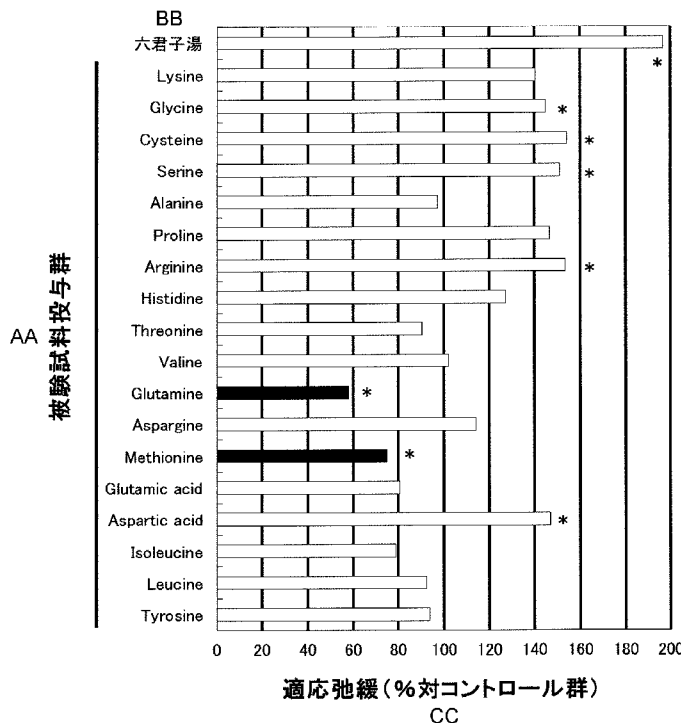
市成田540 株式会社明治 研究本部内 Kanagawa (JP).

- (74) 代理人: 横田 修孝, 外(YOKOTA Nobutaka et al.); 〒1000014 東京都千代田区永田町2丁目17-17 アイオス永田町613 フィールズ国際特許事務所 Tokyo (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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,

[続葉有]

(54) Title: GASTRIC VOLUME-REDUCING AGENT

(54) 発明の名称: 胃容量の減少剤



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a gastric volume-reducing agent which is safe and can be ingested for a long period. According to the present invention, a gastric volume-reducing agent is provided, which contains, as an active ingredient, at least one type of amino acid selected from the group consisting of glutamine, methionine and phenylalanine. The gastric volume-reducing agent according to the present invention can suppress the relaxation of fundus and/or an upper part of stomach which is adapted to a stretch stimulus to the stomach.

(57) 要約: 本発明は、安全で長期摂取が可能な胃容量の減少剤を提供することを目的とする。本発明によれば、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される1種または2種以上のアミノ酸を有効成分として含有する、胃容量の減少剤が提供される。本発明の胃容量の減少剤は胃の伸展刺激に適応した胃底部および/または胃体上部の弛緩を抑制することができる。

AA Administered test samples
BB Rikkunshito extract
CC Adaptive relaxation (% of control group)

WO 2016/148046 A1



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))

明 細 書

発明の名称：胃容量の減少剤

関連出願の参照

[0001] 本願は、先行する日本国出願である特願２０１５－５０５８３（出願日：２０１５年３月１３日）の優先権の利益を享受するものであり、その開示内容全体は引用することにより本明細書の一部とされる。

技術分野

[0002] 本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される１種または２種以上を有効成分として含有する胃容量の減少剤に関する。

背景技術

[0003] 生活習慣病は、遺伝による要因（もともと、その病気になりやすい体質など）と、生活習慣による要因（食べすぎや飲みすぎ、運動不足、喫煙など）により、発病・進行する病気である。ここで、生活習慣病としては、高血圧、高脂血症、糖尿病などが挙げられ、これらの重要な要因として、食べすぎや飲みすぎ、運動不足などに伴う、肥満が挙げられる。

[0004] 肥満の治療法として、食事療法（ダイエット）や運動療法が知られているが、これらの療法では、なかなか十分に有効な効果が見られないのが実情である。

[0005] 最近では、約８００人を試験対象とした臨床研究により、肥満の治療方法として、食事療法や運動療法に比べて、外科手術では、有効な効果が見られることが示されている。具体的には、肥満の人達を被験者とした１１項目の臨床研究を分析したところ、外科手術を伴わない減量法（食事療法、運動療法、行動療法、投薬など）に比べて、胃バンディング（緊縛）、胃バイパス、胃切除などの外科手術では、２年間で体重が平均して２６キロも多く減少したことが示されている（非特許文献１）。

[0006] また、外科手術以外の方法では、食物繊維が水分を吸収して、胃に留まることにより、膨満感が得られる結果として、食欲を抑える方法などが報告さ

れている（例えば、特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特表2004-508310号公報

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Viktoria L Glloy et al、Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials、BMJ、347、f5934(2013)

発明の概要

[0009] 本発明者らは、胃に対して非侵襲的なスクリーニング方法を用いて、胃容量を減少させる素材についてスクリーニングを行ったところ、食経験のある主要なアミノ酸である、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンが胃容量の減少に有効であることを見出した。

[0010] 具体的には、ラットを用いたインビボ（in vivo）試験において、麻酔下で強制的に動物の胃内にバルーンを留置して、動物の胃の内圧を高めることを特徴とするスクリーニング方法を用いた。この試験系は胃に対して非侵襲的であるため、胃の生理的状況により近いといえる。

[0011] 本発明者らは、この試験系を用いて、アミノ酸を投与して動物に胃の伸展刺激を与えたときの適応弛緩をモニターしたところ、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンが、胃の伸展刺激に適応した（胃の伸展刺激を与えたときに）胃底部および／または胃体上部の弛緩を抑制することを見出した。本発明は上記知見に基づくものである。

[0012] 本発明は、安全で長期摂取が可能な胃容量の減少剤の提供を目的とする。

[0013] また、本発明によれば以下の発明が提供される。

[1] グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される1種または2種以上のアミノ酸を有効成分として含有する、胃容量の減少剤。

〔２〕胃の伸展刺激に適応した胃底部および／または胃体上部の弛緩を抑制する、上記〔１〕に記載の剤。

〔３〕胃排出を促進しないことを特徴とする、上記〔１〕または〔２〕に記載の剤。

〔４〕グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される１種または２種以上のアミノ酸を有効成分として含有する、肥満の予防、治療および／または改善剤。

〔５〕ヒトの１日当たりのアミノ酸の摂取量または投与量がアミノ酸の固形分換算で０．２～５ｇとなるよう配合されてなる、上記〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の剤。

〔６〕１回の摂取量または投与量当たりの包装単位形態からなる、上記〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の剤。

〔７〕グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される１種または２種以上のアミノ酸を経口摂取させることを含んでなる、胃容量を減少させる方法。

〔８〕胃容量の減少剤の製造のための、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される１種または２種以上のアミノ酸の使用。

〔９〕グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される１種または２種以上のアミノ酸を、それを必要とするヒトを含む哺乳類に投与することを含んでなる、肥満の予防、治療および／または改善方法。

〔１０〕肥満の予防、治療および／または改善剤の製造のための、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される１種または２種以上のアミノ酸の使用。

[0014] 本発明によれば、安全で長期摂取が可能な胃容量の減少剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]例１のバロスタット試験の概要を示す。試験装置、バロスタットバッグ

にかけた内圧 (Pressure) の経時的変化、およびバロスタットバッグの容量 (Volume) の経時的変化の一例を示す。

[図2]例1における、バロスタットバッグの内圧が8 mmHgのときの 適応弛緩 (%対コントロール) を示す。*: $p < 0.05$ vs. Control 群 (Student's t-test)

発明を実施するための形態

[0016] 本発明者らは、非ヒト哺乳動物に非侵襲的に胃内バルーンを留置することを特徴とする、新たなスクリーニング方法を見出した。このスクリーニング方法は、後述の試験(例1)で示すように、ラットなどの非ヒト哺乳動物を用いたインビボ試験において、麻酔下で強制的に動物の胃内にバルーンを留置し、被検試料の投与の後に動物の胃の内圧を高めて胃に伸展刺激を与え、Adaptive relaxation (適応弛緩) をモニターすることで、胃底部の弛緩を評価することを特徴とする。従来のスクリーニング方法では、非ヒト哺乳動物を開腹し、胃を切開してバルーンを留置していたため、胃に対して侵襲的であり、生理的状況を再現しているとは言い難かった。それに対し、このスクリーニング方法は胃に対して非侵襲的であるため、胃の生理的状況により近い試験系であるといえる。ここで、「適応弛緩」(適応性弛緩) とは、食物が胃に入ったときに胃の内圧の増加に応答して胃底部が膨張する胃の反射作用をいう。

[0017] 本発明者らは、後述の試験(例1)で20種類のアミノ酸をスクリーニングし、3種のアミノ酸(グルタミン(Gln)、メチオニン(Met)およびフェニルアラニン(Phe))が、胃の伸展刺激に適応した胃底部(Fundus)および/または胃体上部(Forestomach)の弛緩を抑制することを見出した。つまり、本発明者らは、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンが、胃容量を可逆的に減少させることを見出した。

[0018] 本発明の胃容量の減少剤は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有する。あるいは本発明の剤の態様として、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニ

ンから選択される１種または２種以上のみを有効成分として含有する剤であってもよく、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される１種または２種以上のみを含有する剤を例示することもできる。

[0019] 本発明において「胃容量の減少」は、胃の伸展刺激に適応した胃底部および／または胃体上部の弛緩を指標して評価することができる（例１参照）。例えば、例１のスクリーニング系において、対照試料投与時の適応弛緩による胃の拡張と比較して胃の拡張が抑制された場合に、胃容量を減少させたと判断することができる。具体的には、例１のスクリーニング系において、適応弛緩による胃の増加体積が、対照試料投与時の増加体積の８０％以下（好ましくは７０％以下、より好ましくは６０％以下）であった場合に、胃容量を減少させたと判断することができる。

[0020] 本発明の剤は好ましくは胃の弛緩を抑制するために用いることができ、より好ましくは、胃の伸展刺激に適応した胃底部および／または胃体上部の弛緩を抑制するために用いることができる。また別の観点から、本発明の剤は胃排出を促進せずに（胃排出を抑制しつつ）胃容量を減少させるために用いることができる。

[0021] グルタミン（G l u t a m i n e）は、必須アミノ酸の１つであり、それには、Ｄ体とＬ体が存在する。Ｌ－グルタミンのC a s No. は、５６－８５－９であり、その別名は、（Ｓ）－２－アミノ－４－カルバモイルブタン酸、グルミン、γ－グルタミン、Ｌ－（＋）－グルタミンである。グルタミンの略号として、G l n、Qを用いる場合もある。グルタミンは、蟻酸に溶解やすく、水にやや溶解やすく、エタノールにほとんど溶けない（第十六改正日本薬局方）。グルタミンは、小麦たんぱく、カゼイン、大豆、豚肉など様々な素材や食品に含まれていることが知られている。

[0022] メチオニン（M e t h i o n i n e）は、必須アミノ酸の１つであり、それには、Ｄ体とＬ体が存在する。Ｌ－メチオニンのC a s No. は、６３－６８－３であり、その別名は、（Ｓ）－４－（メチルチオ）－２－アミノ酪酸、（Ｓ）－２－アミノ－４－（メチルチオ）ブタン酸、（Ｓ）－３－フ

エニル-2-アミノプロピオン酸、L-(1)-メチオニンである。メチオニンの略号として、Met、Mを用いる場合もある。メチオニンは、蟻酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、希塩酸に溶け、エタノールには極めて溶けにくい（第十六改正日本薬局方）。メチオニンは、カゼイン、かつお、大豆など様々な素材や食品に含まれていることが知られている。

[0023] フェニルアラニン (Phenylalanine) は、必須アミノ酸の1つであり、それには、D体とL体が存在する。L-フェニルアラニンのCas No. は、63-91-2であり、その別名は、(S)- α -アミノベンゼンプロパン酸、(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロパン酸、(S)-3-フェニル-2-アミノプロピオン酸、L- β -フェニルアラニン、L-(1)-フェニルアラニンである。フェニルアラニンの略号として、Phe、Fを用いる場合もある。フェニルアラニンは、蟻酸に溶けやすく、水にやや溶けにくく、希塩酸に溶け、エタノールにはほとんど溶けない（第十六改正日本薬局方）。フェニルアラニンは、多種のタンパク質などの様々な素材や食品に含まれていることが知られている。

[0024] 本発明において、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンは、フリーベースや水和物であってもよく、また、有機酸（酢酸、酒石酸、脂肪酸など）、有機塩基、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、過塩素酸など）、無機塩基（カリウム、ナトリウム、亜鉛など）と塩を形成していても構わない。そして、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンには、D体とL体のいずれを用いてもよいが、L体を用いることが好ましい。

[0025] 本発明において、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンは、グルタミン、メチオニン、フェニルアラニンを多く含む素材や食品などから、搾汁、濃縮、精製、結晶化または各種の溶媒で抽出するなどして得ることができる。各種の溶媒として、水や通常に用いられる溶媒、例えば、アルコール類、炭化水素類、有機酸、有機塩基、無機酸、無機塩基、超臨界流体等を単独で、あるいは複数を組み合わせて用いることが可能である。また、微生物で生産したものを用いることも可能である。そして、化学的に合成された

ものを用いることも可能である。

[0026] 本発明の剤は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有してなり、食品衛生上または医薬上で許容可能な他の添加成分とを組み合わせた組成物として構成してもよい。したがって、本発明の剤は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有し、さらに、食品衛生上または医薬上で許容可能な他の添加成分とを含有する、胃容量を減少させるための組成物、あるいは後記疾患や症状（特に肥満）の予防、治療および／または改善のための組成物として提供される。この場合、上記組成物は胃容量を減少させるための有効量、あるいは、後記疾患や症状（特に肥満）の予防、治療および／または改善のための有効量、のグルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上のアミノ酸を含んでなるものである。

[0027] 本発明において、他の添加成分は、特に限定されず、本発明の剤の効果を促進するものや阻害しないものを優先的に用いることができる。本発明の他の添加成分として、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤またはコーティング剤などの製剤化補助剤、ビタミン、ミネラル、有機酸、糖類、ペプチド類、甘味料、酸味料、乳化剤または香料などが挙げられる。

[0028] 本発明において、実際の形態は、特に限定されず、本発明の剤の効果を促進するものや阻害しないものを優先的に用いることができる。本発明の剤の実際の形態として、例えば、錠剤（タブレット）、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、水剤、懸濁剤、ドリンク剤またはサプリメントが挙げられる。

[0029] 本発明において、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上の配合量は、剤型、症状、体重、用途などによって異なるため、特に限定されないが、あえて挙げるなら、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上のアミ

ノ酸（固形分換算）で、下限値を0.1%、0.2%、0.5%、0.8%、1%、2%、5%、8%、上限値を100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%または15%の配合量に設定することができる。本発明において、「%」は、特に記載がない限り「w/w%」である。

[0030] 本発明において、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上のアミノ酸の一日当たりの摂取量および投与量は、年齢、症状、体重、用途などによって異なるため、特に限定されないが、あえて挙げるなら、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上のアミノ酸（固形分換算）で、下限値を0.2g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、または0.9g、上限値を5g、4g、3g、2.5g、2g、または1.5g、に設定して摂取あるいは投与する例が挙げられる。より具体的には、胃容量を減少させるための、あるいは、後記疾患や症状（特に肥満）の予防、治療および／または改善のための、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上のアミノ酸（固形分換算）のヒト一日当たりの摂取量および投与量は、0.2～5gとすることができ、好ましくは0.3～4.0g、より好ましくは0.7～2.0g、特に好ましくは0.9～1.5gである。

[0031] 例えば、例2に示す飲料（アミノ酸含量：0.5w/v%）を40ml、100ml、200ml、300ml、500ml、1000ml摂取すると、本発明の剤のアミノ酸を0.2g、0.5g、1g、1.5g、2.5g、5g摂取したことになる。

[0032] 例えば、例3に示すタブレット（アミノ酸含量：200mg/錠、約33w/w%）を1、2、3、5、10、20錠摂取すると、本発明の剤のアミノ酸を0.2g、0.4g、0.6g、1g、2g、4g摂取したことになる。

[0033] 例えば、例4に示すサプリメント（アミノ酸含量：300mg/粒）を1

、2、3、5、10粒摂取すると、本発明の剤のアミノ酸を0.3g、0.6g、0.9g、1.5g、3g摂取したことになる。

[0034] また、例4に示すサプリメントの類型として、本発明の剤のアミノ酸300mgを0.08gの1号カプセルに充填してサプリメントを製造した場合、サプリメント中の本発明の剤のアミノ酸含量は、約79w/w%となる。

[0035] なお、本発明の剤は、従来公知の胃容量の減少効果がある組成物、飲食品、または医薬品などの摂取と同時にまたは、それらの摂取の前後に併用してもよいし、胃容量の減少処置（減肥手術、バルーン留置など）などと同時にまたは、それらの処置の前後に併用してもよい。具体的には、満腹中枢刺激剤、食物繊維、減肥手術、バルーン留置などが挙げられるが、これらの例に限定されない。

[0036] 本発明の剤は、各種の飲食品（牛乳、清涼飲料、加工乳、乳性飲料、発酵乳、乳酸菌飲料、ヨーグルト、チーズ、パン、ビスケット、クラッカー、ピッツァクラスト、グミ、飴、焼き菓子、プリン、ゼリー、ババロア、調製粉乳、流動食、病者用食品、栄養食品、冷凍食品、加工食品その他の市販食品など）に配合して、これを摂取してもよい。これらの飲食品の形態として、液状、ペースト状、ゲル状、固形状、粉末状などを問わない。また、各種の飲食品に通常より明らかに高濃度のグルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を配合し、これを摂取するものであってもよい。

[0037] 本発明の剤を配合する飲食品の成分には、水、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、糖質、脂質、ビタミン類、ミネラル類、有機酸、有機塩基、果汁、フレーバー類等を用いることができるが、これらには特に限定されない。タンパク質として、例えば、全脂粉乳、脱脂粉乳、部分脱脂粉乳、カゼイン、ホエイ粉、ホエイタンパク質、ホエイタンパク質濃縮物、ホエイタンパク質分離物、ホエイタンパク質加水分解物、 α -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼイン、 β -ラクトグロブリン、 α -ラクトアルブミン、ラクトフェリン、大豆タンパク質、鶏卵タンパク質、肉タンパク質等の動植物性タンパク質

、これらの分解物、ホエイ、非タンパク態窒素等が挙げられる。また、ペプチドとして、例えば、カゼインホスホペプチド等が挙げられる。

[0038] また、糖質として、例えば、糖類、加工澱粉（テキストリンのほか、可溶性澱粉、ブリティッシュスターチ、酸化澱粉、澱粉エステル、澱粉エーテル等）、食物繊維等が挙げられる。また、脂質として、例えば、ラード、魚油、エステル交換油等の動物性油脂、パーム油、サフラワー油、コーン油、ナタネ油、ヤシ油等、これらの分別油、水素添加油、エステル交換油等の植物性油脂等が挙げられる。また、ビタミン類として、例えば、ビタミンA、カロチン類、ビタミンB群、ビタミンC、ビタミンD群、ビタミンE、ビタミンK群、ビタミンP、ビタミンQ、ナイアシン、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、イノシトール、コリン、葉酸等が挙げられる。

[0039] また、ミネラル類として、例えば、カルシウム、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、銅、鉄、マンガン、亜鉛、セレン等が挙げられる。また、有機酸として、例えば、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、エリソルビン酸等が挙げられる。なお、これらの飲食品の成分は、単独で、または複数種類を組み合わせる用いることができる。また、合成品および／または天然物であってもよい。これらの飲食品の成分の形態として、液状、ペースト状、ゲル状、固形状、粉末状などのいずれであってもよい。

[0040] 本発明の剤では、特定保健用食品等の保健機能食品、特別用途食品、栄養機能食品、栄養補助食品、病者用食品、健康補助食品、機能性食品、医薬部外品または医薬品等の製品として提供して、あるいはそれら製品に配合して、対象に投与することができる。特に、本発明の剤では、特定保健用食品等の保健機能食品、特別用途食品、栄養機能食品、栄養補助食品、病者用食品、健康補助食品または機能性食品として提供することは、消費者に対して一般（飲）食品との区別を明確にしながら、胃容量を減少させる上で有利である。

[0041] 本発明において、上記に挙げた食品、特定保健用食品、保健機能食品、特別用途食品、栄養機能食品、栄養補助食品、病者用食品、健康補助食品、機

能性食品、サプリメント、本発明の剤および製剤化のための補助剤のみからなる剤、医薬部外品、または医薬品の、1包装単位に含まれるグルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上の量は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンの固形分換算で0.2 g、0.3 g、0.4 g、0.6 g、0.7 g、0.8 g、0.9 g、または1 g、1.5 gに設定することができる。

[0042] 本発明の剤は、健常者はもとより、肥満、糖尿病、高脂血症、過食症、多食症等の節食が必要な症状を有する者において、飲食の前、飲食と同時、または飲食の後に摂取することで、これらの疾患や症状を予防、治療および／または改善することができる。あるいは、他の節食が必要な疾患や身体の不調（肥満など）を有する者が、本発明の剤を摂取することで、これらの疾患や症状を予防、治療および／または改善することができる。特に、本発明の剤は、胃排出を促進せずに、胃容量を減少させることができ、また、背景技術の欄に記載したように肥満の治療法（減量）として胃容量を減少させることが非常に有効であることから、本発明の剤は肥満を効率的に予防、治療および／または改善することができる。

[0043] 本発明は、胃容量の減少剤を製造するための、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上の使用（使用方法）、でもある。また、本発明は、肥満の予防、治療および／または改善剤を製造するための、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上の使用（使用方法）、でもある。

[0044] 本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を経口摂取に用いることを特徴とする、胃容量を減少させる方法、でもある。また、本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を経口摂取あるいは経口投与に用いることを特徴とする、肥満を予防、治療および／または改善する方法、でもある。上記二つの方法においては、ヒトに対する医療行為が除かれていてもよい。

[0045] 本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を（商業的に提供して）経口摂取させることを特徴とする、胃容量を減少させる方法、でもある。また、本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を（商業的に提供して）経口摂取させることを特徴とする、肥満を予防、治療および／または改善する方法、でもある。上記二つの方法においては、ヒトに対する医療行為が除かれていてもよい。

[0046] 本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有する、胃容量の減少用の組成物でもある。また、本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有する、肥満の予防、治療および／または改善用の組成物でもある。

[0047] 本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有し、食品衛生上許容可能な他の添加成分を含有する、胃容量の減少用の飲料やドリンク剤でもある。また、本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有し、食品衛生上許容可能な他の添加成分を含有する、肥満の予防、治療および／または改善用の飲料やドリンク剤でもある。上記飲料およびドリンク剤に使用できる食品衛生上許容可能な他の添加成分としては、甘味料、酸味料などの食品添加物が挙げられる。

[0048] 本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有し、食品衛生上許容可能な他の添加成分を含有し、製剤化補助剤を含有する、胃容量の減少用の錠剤（タブレット）などのサプリメントでもある。また、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有し、食品衛生上許容可能な他の添加成分を含有し、製剤化補助剤を含有する、肥満の予防、治療および／または改善用の錠剤（タブレット）などのサプリメントでもある。上記サプリメントに使用できる食品衛生上許容可能な

他の添加成分としては、甘味料、酸味料、乳化剤、香料などの食品添加物が挙げられる。上記サプリメントに使用できる製剤化補助剤としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤の何れか1種又は2種以上が挙げられる。

[0049] 本発明は、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有し、製剤化補助剤を含有する、胃容量の減少用のカプセルなどのサプリメントでもある。また、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有し、製剤化補助剤を含有する、肥満の予防、治療および／または改善用のカプセルなどのサプリメントでもある。上記サプリメントに使用できる製剤化補助剤としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤の何れか1種又は2種以上が挙げられる。

[0050] 本発明の好ましい態様によれば、

グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される1種または2種以上のアミノ酸を有効成分として含有する、胃の伸展刺激に適応した胃底部および／または胃体上部の弛緩抑制剤、

グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される1種または2種以上のアミノ酸を摂取させることを含んでなる、胃の伸展刺激に適応した胃底部および／または胃体上部の弛緩を抑制する方法、および

胃の伸展刺激に適応した胃底部および／または胃体上部の弛緩抑制剤の製造のための、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される1種または2種以上のアミノ酸の使用が提供される。上記発明は本発明の胃容量減少剤および各種疾患や症状の予防、治療および／または改善剤並びに本発明の剤のアミノ酸に関する記載に従って実施することができる。

[0051] 本発明によれば下記発明が提供される。

[21] グルタミン、メチオニン、フェニルアラニンから選択される1種または2種以上を有効成分として含有する、胃容量の減少剤。

〔22〕胃の伸展刺激に適応した胃底部および／または胃体上部の弛緩を抑制することを特徴とする、上記〔21〕に記載の剤。

〔23〕胃排出を促進しないことを特徴とする、上記〔21〕または〔22〕に記載の剤。

〔24〕ヒトの1日当たりの摂取量が0.2～5gである、上記〔21〕～〔23〕のいずれかに記載の剤。

〔25〕上記〔21〕～〔23〕のいずれかに記載の剤を有効成分とする、肥満の予防および／または改善剤。

〔26〕グルタミン、メチオニン、フェニルアラニンから選択される1種または2種以上を経口摂取に用いることを特徴とする、胃容量を減少させる方法（ヒトに対する医療行為を除く）。

〔27〕グルタミン、メチオニン、フェニルアラニンから選択される1種または2種以上を経口摂取させることを特徴とする、胃容量を減少させる方法（ヒトに対する医療行為を除く）。

実施例

[0052] 以下、本発明に関して、例を挙げて説明するが、本発明は、これにより限定されるものではない。

[0053] 例1：各種アミノ酸における、胃容量の減少効果の試験

（1）材料および方法

[被検試料]

19種類のアミノ酸（L-Phenyl alanine (Phe)、L-Lysine (Lys)、Glycine (Gly)、L-Cysteine (Cys)、L-Serine (Ser)、L-Alanine、L-Proline (Pro)、L-Arginine (Arg)、L-Histidine (His)、L-Threonine、L-Valine、L-Glutamine、L-Asparagine (Asn)、L-Methionine、L-Glutamic acid、L-Aspartic acid (Asp)、L-Isoleucine、L-Leucine、

および L - T y r o s i n e) を被検試料として用いた。

[0054] 前記のアミノ酸のうち、L y s には、塩酸塩、A s n には、一水和物、他のアミノ酸には、f r e e b a s e を用いた。これらアミノ酸を、各々 1 g / 5 m l の濃度で注射用水（大塚製薬）に溶解・懸濁して用いた。

[0055] [陽性対照試料]

陽性対照として、胃もたれの改善に用いられる漢方薬である、六君子湯（ツムラ六君子湯エキス顆粒(医療用)、ツムラ）を 5 0 0 m g / 5 m l の濃度で注射用水（大塚製薬）に溶解・懸濁して用いた。

[バロスタットバッグ]

ポリエチレン製の袋（最大容量：7 m l 、最大直径：3 c m ）にポリビニル製のチューブの2本を接続したバロスタットバッグを用いた。

[0056] [動物実験]

内田らの論文（M a s a y u k i U C H I D A 、K i m i k o S H I M I Z U 、「M e t h o d t o e v a l u a t e a d a p t i v e r e l a x a t i o n o f t h e s t o m a c h b y u s i n g B a r o s t a t i n r a t s w i t h o u t s u r g i c a l o p e r a t i o n , a n d t h e e f f e c t s o f c a p s a i c i n a n d N ω - n i t r o - L - a r g i n i n e - m e t h y l e s t e r o n a d a p t i v e r e l a x a t i o n . 」、J . S m o o t h M u s c l e R e s . 、（2 0 1 2 ）4 8 （4 ））を参考に行った。

[0057] すなわち、8 週齢のSD系雄性ラット（S L C 社）を1 週間で予備飼育して試験に用いた。試験開始日の前日に、体重に基づいて群分けし（全2 0 群、各 n = 4 ~ 8 匹）、1 8 ~ 2 0 時間で絶食した（ただし、水を自由摂取とした）。

被検試料投与群に、前記の各種アミノ酸の溶解・懸濁液を 5 m l / k g （被検試料の用量 1 g / k g ）、C o n t r o l 群に、注射用水を 5 m l / k g 、陽性対照群に、六君子湯の溶解・懸濁液を 5 m l / k g （六君子湯の用

量 500 mg / kg) で強制的に経口摂取させた。

[0058] 被検試料または注射用水の投与20分後に、ウレタンにて麻酔(20%ウレタン、6 ml / kg、腹腔内投与)を行い、被検試料または注射用水の投与25分後に、バロスタットバッグを経口より胃内に挿入した。一方のチューブを閉じた状態で、もう一方のチューブから空気7 mlをバロスタットバッグに注入し、バロスタットバッグが胃底部～胃体上部に位置するように調整した。その後、速やかにバロスタットバッグの空気を抜いた。

[0059] 被検試料または注射用水の投与30分後に、バロスタット装置(Barostat Distender IIR、G&J Electronics)に接続して、呼吸を保持しつつ、バロスタットバッグを膨らませて、バロスタットバッグの内圧および容量を測定した。具体的には、バロスタットバッグの内圧を初期値で0 mmHgとし、段階的に内圧を増加させて、胃底部～胃体上部に伸展刺激を与えた。

[0060] 測定開始後0～1分、1～2分、2～3分、3～4分におけるバロスタットバッグの内圧を、1 mmHg、2 mmHg、4 mmHg、8 mmHgに設定して、継続的にバロスタットバッグの容量を測定した(図1)。

[0061] 測定終了後に、バロスタットバッグを膨らしたままで腹部を切開し、胃部を観察して、バロスタットバッグの挿入具合(位置など)、バロスタットバッグの膨らみ具合、出血の有無等を確認した。

[0062] [評価]

各段階のバロスタットバッグの内圧を約1分間で維持する間に増加したバロスタットバッグの容量(ml)を算出し、これをAdaptive relaxation(ml)とした(図1)。さらに、各内圧で得られた値をcontrol群の値で除して、適応弛緩(%対コントロール群)を算出した。

[0063] (2) 結果

図2にバロスタットバックの内圧が8 mmHgのときの、適応弛緩(Adaptive relaxation)を示す。Gln群、Met群では、

いずれも、Control群より有意に低い値を示した。また、Phe群では、胃底部～胃体上部の収縮作用が強く起こり、バロスタットバッグが胃底部～胃体上部から押し出されて胃体部に移動した。この現象では、Pheは、GlnやMetよりもさらに強い作用を有することを示している。

[0064] このことから、Gln、Met、Pheは、胃の伸展刺激に適応した胃底部および／または胃体上部の弛緩を抑制し、可逆的に胃容量を減少させることがわかった。

[0065] 例2：本発明の剤を配合した飲料の製造方法

L-グルタミンを0.5w/v%、甘味料1.0w/v%、酸味料0.9w/v%、および増粘剤0.2w/v%の濃度で配合し、常法に従って飲料を製造した。この飲料を40ml、100ml、200ml、300ml、500ml、1000mlを摂取すると、L-グルタミンを0.2g、0.5g、1g、1.5g、2.5g、5g摂取することができる。

[0066] 同様にして、L-メチオニンを0.5w/v%配合した飲料、L-フェニルアラニンを0.5w/v%配合した飲料、L-グルタミン0.2w/v%とL-メチオニン0.1w/v%とL-フェニルアラニン0.2w/v%を配合した飲料、および、L-グルタミン0.1w/v%とL-フェニルアラニン0.4w/v%を配合した飲料を製造した。

[0067] 例3：本発明の剤を配合したタブレットの製造方法

L-グルタミン200mgに賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、酸味料、乳化剤、香料、および甘味料などを配合し、常法に従って約600mgのタブレットを製造した（L-アスパラギン酸含量：約33w/w%）。このタブレット1、2、3、5、10、20錠を摂取すると、L-グルタミンを0.2g、0.4g、0.6g、1g、2g、4g摂取することができる。

[0068] 同様にして、L-メチオニンを200mg配合したタブレット、L-フェニルアラニンを200mg配合したタブレット、L-グルタミン50mgとL-メチオニン50mgとL-フェニルアラニン100mgを配合したタブレット、および、L-メチオニン100mgとL-フェニルアラニン100

mg を配合したタブレット製造した。

[0069] 例 4 : 本発明の剤を配合したサプリメントの製造方法

Ｌーグルタミン 300 mg に賦形剤などを添加して、カプセルに充填してサプリメントを製造した。このサプリメント 1、2、3、5、10 粒摂取すると、Ｌーグルタミンを 0.3 g、0.6 g、0.9 g、1.5 g、3 g 摂取することができる。

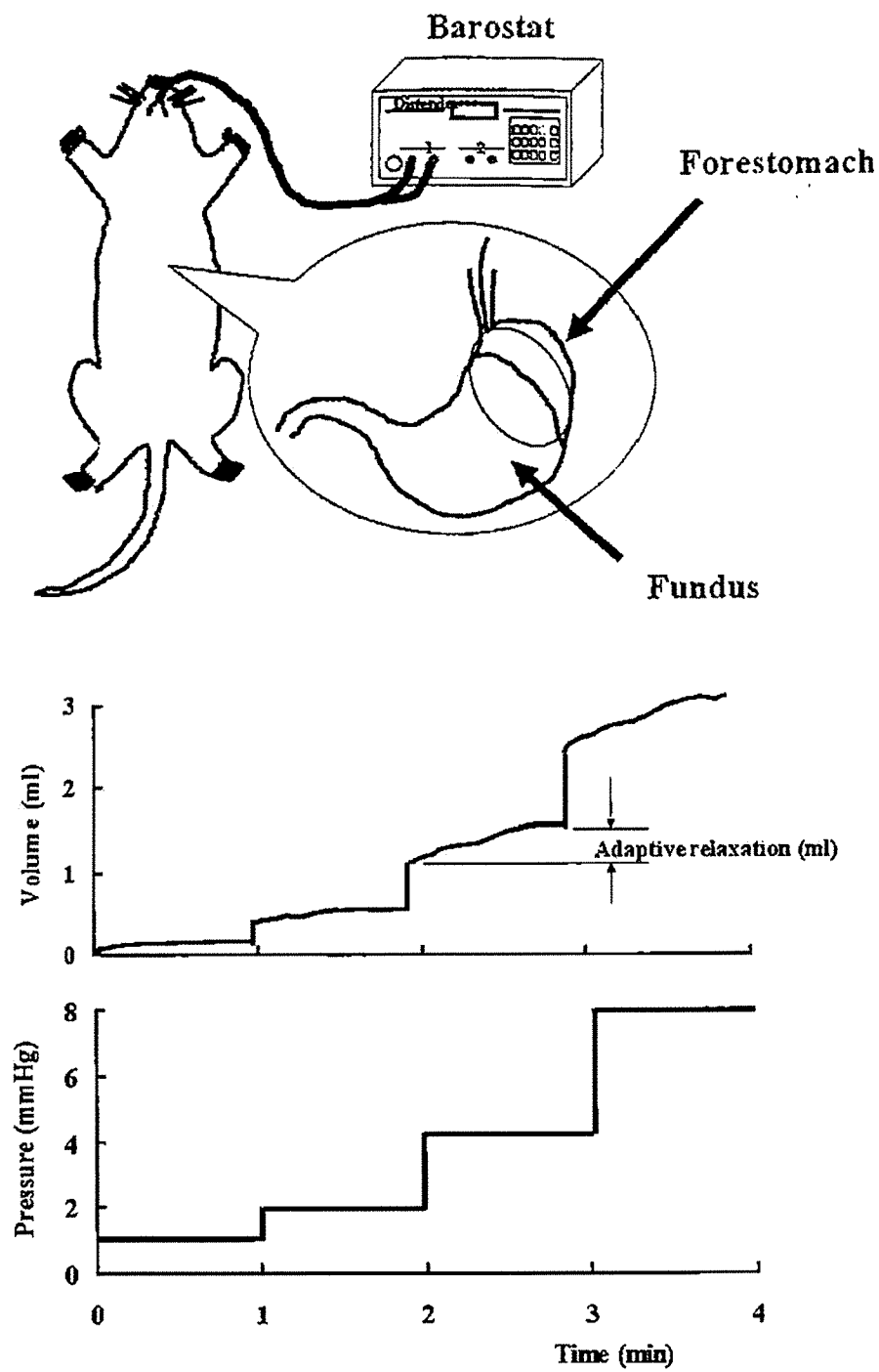
[0070] 同様にして、Ｌーメチオニンを 300 mg 充填したサプリメント、Ｌーフェニルアラニンを 300 mg 充填したサプリメント、Ｌーグルタミン 50 mg とＬーメチオニン 100 mg とＬーフェニルアラニン 150 mg を充填したサプリメント、および、Ｌーグルタミン 200 mg とＬーメチオニン 100 mg を充填したサプリメントを製造した。

請求の範囲

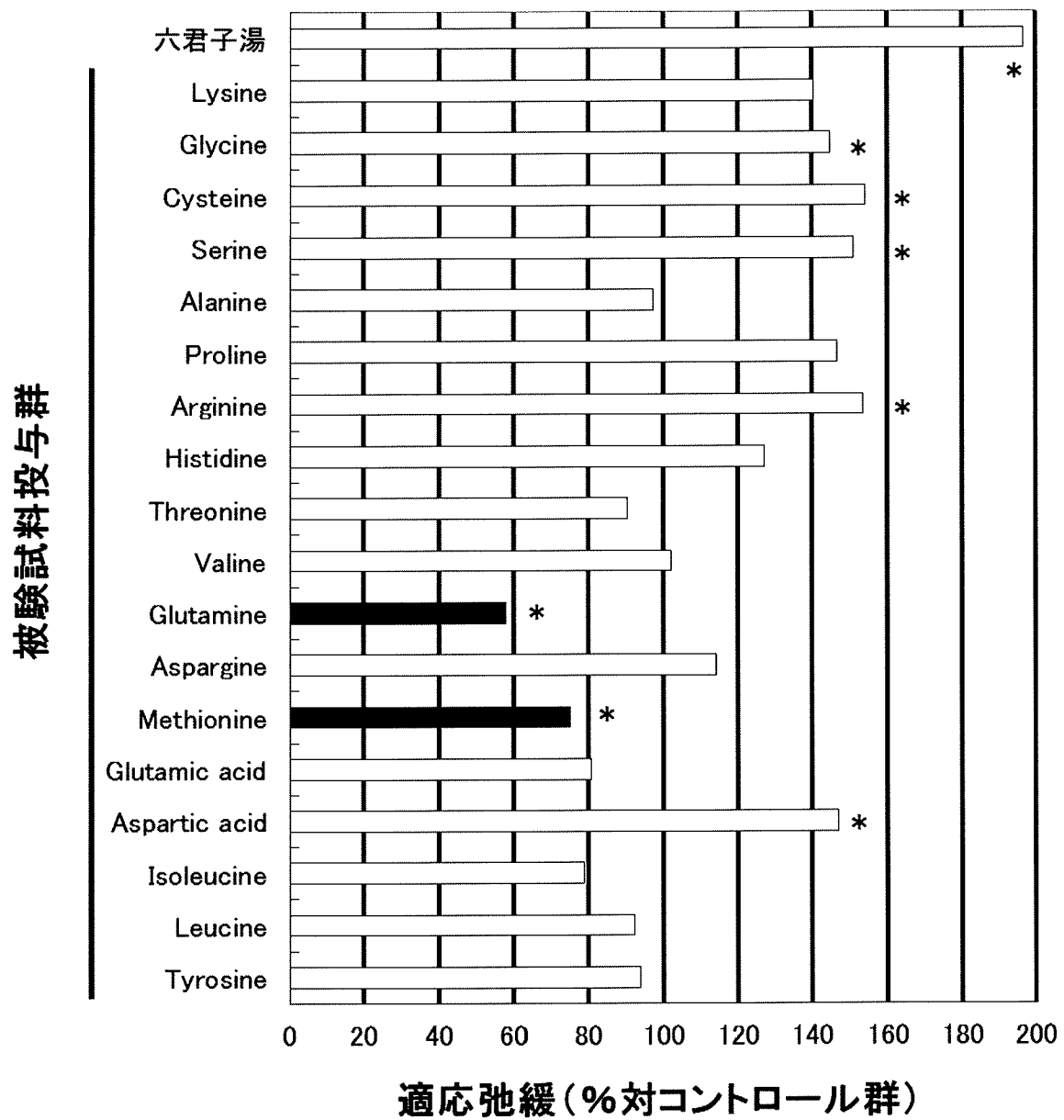
- [請求項1] グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される1種または2種以上のアミノ酸を有効成分として含有する、胃容量の減少剤。
- [請求項2] 胃の伸展刺激に適応した胃底部および／または胃体上部の弛緩を抑制する、請求項1に記載の剤。
- [請求項3] 胃排出を促進しないことを特徴とする、請求項1または2に記載の剤。
- [請求項4] グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される1種または2種以上のアミノ酸を有効成分として含有する、肥満の予防、治療および／または改善剤。
- [請求項5] ヒトの1日当たりのアミノ酸の摂取量または投与量がアミノ酸の固形分換算で0.2～5gとなるよう配合されてなる、請求項1～4のいずれか一項に記載の剤。
- [請求項6] 1回の摂取量または投与量当たりの包装単位形態からなる、請求項1～5のいずれか一項に記載の剤。
- [請求項7] グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上のアミノ酸を経口摂取させることを含んでなる、胃容量を減少させる方法。
- [請求項8] 胃容量の減少剤の製造のための、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される1種または2種以上のアミノ酸の使用。
- [請求項9] グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンから選択される1種または2種以上のアミノ酸を、それを必要とするヒトを含む哺乳類に投与することを含んでなる、肥満の予防、治療および／または改善方法。
- [請求項10] 肥満の予防、治療および／または改善剤の製造のための、グルタミン、メチオニンおよびフェニルアラニンからなる群から選択される1

種または2種以上のアミノ酸の使用。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/057714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/198(2006.01)i, A23L33/175(2016.01)i, A61P3/04(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/198, A23L33/175, A61P3/04

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDREAMIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 4833128 A (SOLOMON Neil), 23 May 1989 (23.05.1989), claim 1; column 1, lines 10 to 17; example 1 (Family: none)	4-6, 9, 10 1-3, 7, 8
X A	Eka FUJIMOTO et al., "Himan Model Mouse ni Okeru Gultamine Hokyu no Eikyo", Eiyogaku Zasshi, 2014, vol.72, no.5, page 310, entire text	4-6, 9, 10 1-3, 7, 8
X A	JP 2008-291002 A (House Wellness Foods Corp.), 04 December 2008 (04.12.2008), claims 6, 13 (Family: none)	4-6, 9, 10 1-3, 7, 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

"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
13 May 2016 (13.05.16)

Date of mailing of the international search report
31 May 2016 (31.05.16)

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

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/198(2006.01)i, A23L33/175(2016.01)i, A61P3/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/198, A23L33/175, A61P3/04

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)

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 A	US 4833128 A (SOLOMON Neil) 1989.05.23, クレーム1、1欄10-17行、EXAMPLE 1 (ファミリーなし)	4-6, 9, 10 1-3, 7, 8
X A	藤本 絵香 他, 肥満モデルマウスにおけるグルタミン補給の影響, 栄養学雑誌, 2014, Vol. 72, No. 5, p. 310, 全文	4-6, 9, 10 1-3, 7, 8
X A	JP 2008-291002 A (ハウスウェルネスフーズ株式会社) 2008.12.04, 請求項6、請求項13 (ファミリーなし)	4-6, 9, 10 1-3, 7, 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

13.05.2016

国際調査報告の発送日

31.05.2016

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)

山村 祥子

4U

9217

電話番号 03-3581-1101 内線 3439