

(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5月24日(24.05.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/092654 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 36/258 (2006.01) *A61K 36/64* (2006.01)
A61K 36/076 (2006.01) *A61K 36/704* (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01) *A61K 36/708* (2006.01)
A61K 36/233 (2006.01) *A61K 36/734* (2006.01)
A61K 36/234 (2006.01) *A61K 36/752* (2006.01)
A61K 36/284 (2006.01) *A61K 36/815* (2006.01)
A61K 36/36 (2006.01) *A61K 36/8945* (2006.01)
A61K 36/40 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61K 36/481 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 36/482 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 36/488 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 36/537 (2006.01)

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).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/040244

(22) 国際出願日: 2017年11月8日(08.11.2017)

(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 2016-224986 2016年11月18日(18.11.2016) JP

(72) 発明者; および

(71) 出願人: 那須 正則 (NASU, Masanori) [JP/JP];
〒1410021 東京都品川区上大崎 1 - 5
- 5 6 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 劉 大器 (LIU, Da Qi); 100062 北京市東城区花市国瑞城 1 3 の 1 # 5
0 2 Beijing City (CN).

(74) 代理人: 特許業務法人平和国際特許事務所 (HEIWA INTERNATIONAL PATENT OFFICE); 〒1010041 東京都千代田区神田須田町一丁目 2 6 番地 芝信神田ビル 3 階 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, 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, 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,

(54) Title: COMPOSITION FOR TREATING FATTY LIVER

(54) 発明の名称: 脂肪肝治療用組成物

(57) Abstract: A composition for treating fatty liver which comprises extracts of ginseng, *Atractylodes rhizome*, *Crataegus cuneata*, *Alisma tuber* and *Cassia obtusifolia* L.

(57) 要約: 人参(にんじん)、白朮(びやくじゅつ)、山▲ざ▼(さんざ)、沢瀉(たくしゃ)及び決明子(けつめいし)のエキスを含み脂肪肝治療用組成物。



WO 2018/092654 A1

明 細 書

発明の名称： 脂肪肝治療用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、臨床中医学に基づいて処方された脂肪肝治療用組成物に関する。

背景技術

[0002] 日本人の4人に1人が罹ると言われる肝機能障害の多くは脂肪肝である。脂肪肝は生活習慣病の1つであるが、殆どが無症状のため、健康診断や人間ドックで指摘を受けて初めて気づくケースが多い。脂肪肝は放置したままにすると肝硬変や肝炎に進行する場合がある。

[0003] 脂肪肝の治療は、食事療法、運動療法、薬物療法等がある。食事療法や運動療法は重要ではあるが、生活習慣を変えることが必要であり、これは患者にとってなかなか困難なことである。

[0004] 西洋医学における脂肪肝の治療薬としては、ウルソデオキシコール酸（「ウルソ」と呼ばれる）、ポリエノスファチジルコリン、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン等が知られている。ウルソは慢性肝炎のいわゆる肝庇護剤であり、実際には脂肪肝を治療するものではない。ポリエノスファチジルコリン、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミンも、間接的に脂肪肝を改善することを目的としており、脂肪肝自体を治療するものではない。

[0005] 漢方でも脂肪肝に使用される処方が知られており、よく使われているのは「防風通聖散（ボウフウツウショウサン）」、「大柴胡湯（ダイサイコトウ）」、「桃核承気湯（トウカクジョウキトウ）」等が挙げられる。しかし、これらも脂肪肝に直接効くものではなく、体質改善が主な効果であると言われている。

[0006] さらに、従来の西洋医学における薬物治療でも、漢方薬による治療でも、脂肪肝を有意に改善することはできない場合があった。

発明の概要

[0007] 本発明は、脂肪肝、特に従来の食事療法、運動療法及び／又は薬物療法によっても改善が見られない脂肪肝であっても有意に改善できる脂肪肝治療用組成物（漢方処方）を提供することを目的とする。

さらに、本発明は、脂肪肝を複数のタイプに分け、それぞれのタイプに対してより有効な脂肪肝治療用組成物（漢方処方）を提供することを目的とする。

[0008] 本発明によれば、以下の脂肪肝治療用組成物が提供される。

1. 人参（にんじん）、白朮（びやくじゅつ）、山▲ぎ▼（さんぎ）、沢瀉（たくしゃ）及び決明子（けつめいし）のエキスを含む脂肪肝治療用組成物。

2. さらに、茯苓（ぶくりょう）、大黄（だいおう）、橘皮（きつひ）、柴胡（さいこ）及び黄▲ぎ▼（おうぎ）のエキスを含む、1に記載の脂肪肝治療用組成物。

3. 脂肪肝以外の疾患を伴わない脂肪肝の治療に用いる、2に記載の脂肪肝治療用組成物。

4. さらに、丹参（たんじん）、葛根（かっこん）、何首烏（かしゅう）、王不留行（おおふるぎょう）及び川▲きゅう▼（せんきゅう）のエキスを含む、1に記載の脂肪肝治療用組成物。

5. 心臓血管疾患を伴う脂肪肝の治療に用いる、4に記載の脂肪肝治療用組成物。

6. さらに、杜仲（とちゅう）、枸杞子（くこし）、肉▲じゅ▼蓉（にくじゅよう）、山薬（さんやく）及び山茱萸（さんしゅゆ）のエキスを含む、1に記載の脂肪肝治療用組成物。

7. 糖尿病を伴う脂肪肝の治療に用いる、6に記載の脂肪肝治療用組成物。

[0009] 本発明によれば、脂肪肝を有意に改善できる脂肪肝治療用組成物（漢方処方）が提供できる。

本発明によれば、脂肪肝を複数のタイプに分け、それぞれのタイプに対して有効な脂肪肝治療用組成物（漢方処方）を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明の脂肪肝治療用組成物（以下、本発明の組成物という）は、人参（にんじん）、白朮（びやくじゅつ）、山▲ぎ▼（さんぎ）、沢瀉（たくしゃ）及び決明子（けつめいし）のエキスを含むことを特徴とする。

ここで、「エキス」とは、抽出物を意味する。

[0011] 西洋医学においては、脂肪肝は1つのカテゴリーとして一律の薬物治療が行われることが多い。しかし漢方においては、脂肪肝は5種類に分けられ、それぞれのタイプに対して最適な処方を用いた治療が行われる。

本発明による脂肪肝の治療では、脂肪肝のタイプに応じて最適な処方を調製するが、少なくとも上記5種類の成分を含む。

[0012] 5種類に分類される脂肪肝患者群のうち、本発明では、特に、次の3タイプに好適な処方を提供する。

A. 標準型：脂肪肝以外に特別な罹患若しくは罹患歴のない患者群

B. 心臓血管疾患型：脂肪肝以外に心臓血管疾患に罹患若しくは罹患歴のある患者群

C. 糖尿病型：脂肪肝以外に糖尿病に罹患している患者群

[0013] 標準型の脂肪肝に対する本発明の脂肪肝治療用組成物（以下、標準型脂肪肝用組成物という）は、上記5種類の成分に加えて、茯苓（ぶくりょう）、大黃（だいおう）、橘皮（きつひ）、柴胡（さいこ）及び黄▲ぎ▼（おうぎ）のエキスを含む。

[0014] 心臓血管疾患型の脂肪肝に対する本発明の脂肪肝治療用組成物（以下、心臓血管疾患型脂肪肝用組成物という）は、上記5種類の成分に加えて、丹参（たんじん）、葛根（かっこん）、何首烏（かしゅう）、王不留行（おおふるぎょう）及び川▲きゅう▼（せんきゅう）のエキスを含む。

[0015] 糖尿病型の脂肪肝に対する本発明の脂肪肝治療用組成物（以下、糖尿病型脂肪肝用組成物という）は、上記5種類の成分に加えて、杜仲（とちゅう）、枸杞子（くこし）、肉苁蓉（にくじゅよう）、山藥（さんやく）及び山茱萸（さんしゅゆ）のエキスを含む。

[0016] 本発明の組成物によれば、従来の治療によって改善が見られなかった脂肪肝患者に対しても、肝機能の改善が有意に認められた。

具体的には、脂肪細胞から分泌される分泌タンパク質であるアディポネクチンの血中濃度の増加や、肝細胞中に多く存在するトランスアミナーゼの血中濃度の低下が確認された。後記する試験例において詳細に説明する。

[0017] 本発明の組成物は、多種類の漢方生薬を含み、各種の成分の相乗効果によって脂肪肝治療効果が得られるものである。本発明者らは、漢方薬に関する知識、経験に基づいて、本発明の組成物、即ち、漢方生薬の組み合わせを考案した。

[0018] 発明者の一人である劉大器氏は、本発明の漢方処方を考案した。劉氏は、現在、世界唯一の六診・十治によるオーダーメイド医療のシステムの運用及び臨床中医学に基づく経典栄養学研究＝食餌療法（食養生による疾病の予防及び治療）において、中国を代表する研究家である。

[0019] また、もう一人の発明者である那須正則氏は、漢方生薬の調達、加工、エキス抽出及び品質管理のエキスパートである。劉氏が考案した本発明の漢方処方から、実際に患者に投与するエキスとして最適化し、本発明の組成物を完成させた。

[0020] 本願の特許請求の範囲で用いた各漢方生薬の名称は、「漢方医学大辞典 1 薬物篇」（人民衛生出版社責任編集、株式会社雄渾社発行）の見出しに基づいている。下記説明からわかるように、同一の漢方生薬に幾つもの別名が付されている場合がある。従って、別名で標記された漢方生薬であっても、本発明で用いる漢方生薬と同じである。特許請求の範囲で用いた漢方生薬名と別名とを集約した表を下記に示す。

[0021]

[表1]

漢方生薬名(漢字表記)	別名
にんじん 人參	人衛、神草、棒棰
びやくじゅつ 白朮	白術、於朮、冬朮、山薊、山精
さんざ 山▲ざ▼(山楂)	棠棣子、紅果子
たくしや 沢瀉	澤瀉、水瀉、及瀉、芒芋、天禿
けつめいし 決明子	草決明、馬蹄決明、假綠豆
ぶくりよう 茯苓	茯菟、白茯苓、雲苓
だいおう 大黃	將軍、川軍、錦紋大黃
きつひ 橘皮	陳皮、紅皮、黃橘皮
さいこ 柴胡	北柴胡、津柴胡、植柴胡
おうぎ 黃▲ぎ▼(黃芪)	黃耆、綿黃耆、箭芪
たんじん 丹參	紅根、紫丹參、血參根、大紅袍
かつこん 葛根	甘葛、粉葛
かしゅう 何首烏	首烏、地精、紅内消、赤首烏、小独根
おうふるぎよう 王不留行	留行子、全不留、麦藍子、大麦牛、奶米、王母牛
せんきゅう 川▲きゅう▼(川芎)	芎藭、撫芎
とちゅう 杜仲	木綿、思仲、糸棉皮、扯糸皮、糸連皮
くこし 枸杞子	杞子、枸杞果
にくじゅう 肉▲じゅう▼蓉(肉苁蓉)	地精、大芸、金筍、寸芸
さんやく 山藥	山薯、懷山藥
さんじゅう 山茱萸	山萸肉、肉棗、藥棗

[0022] 以下、本発明の組成物に用いられる漢方生薬の起源植物、主な成分、産地、性味、効能、効果、臨床応用等について個々に説明する。効能、効果、臨床応用は、個々の生薬についてのものである。生薬を組み合わせる用いた場合の効能等ではない。

[0023] 1. 共通に用いる成分

人參（にんじん）：

- ・起源植物：ウコギ科植物のチョウセンニンジン（*Panax ginseng*）の根。
- ・成分：13種類以上のパナキソサイド（ジンセノサイドともいう）を含有。主成分はサポニン

- ・産地：吉林・遼寧等
- ・性味：甘・微苦、温。脾・肺経に入る
- ・効能：気を補い脱を固め、肺を補い脾を益し、生津、安神、益智
- ・効果：人体の非特異性抵抗力を高め、その発病傾向を改変し、正常に回復させることができる。

[0024] 本発明の組成物に用いる人参としては、効力が高いとされている別直参（朝鮮参、高麗参とも言う）や紅人参が好ましい。

[0025] 白朮（びやくじゅつ）：

- ・起源植物：キク科植物オオバナオケラ（*Atractylodes ovata* DC.）の根
- ・成分：主成分はアトラクチロール、アトラクチロン等
- ・産地：浙江・安徽等
- ・性味：甘、苦、温。脾・胃経に入る
- ・効能：健脾、益気、燥湿、消痰、利水、止汗
- ・臨床応用：脾胃虚弱、食小倦怠、消化不良、虚張、泄瀉、痰飲、眩暈、水腫、黄疸、湿ひ、小便不利、自汗、胎動不安を治す

[0026] 山▲ざ▼（さんざ）：

- ・起源植物：バラ科植物オオサンザシ（*Crataegus pinnatifida* Bge.）、又はサンザシ（*Crataegus cuneata* Sieb. et Zucc.）の果実
- ・成分：オオサンザシの果実はクラテゴリン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、フラボノイド、ラクトン、配糖体、ビタミンC、タンニン、ビオクエルセチン等を含有する。サンザシの果実はクラテゴリン酸、クエン酸、リンゴ酸、タンニン、サポニン、ビタミンC等を含有する。
- ・産地：山東・河北・河南・江蘇等
- ・性味：酸・甘、微温。脾・胃・肝経に入る
- ・効能：消食化積、散▲お▼。胃液の消化酵素を増加させて消化を助ける、血脂をやや降下させる
- ・臨床応用：肉積食滞、腹痛泄瀉、細菌性赤痢、痰飲痞満吞酸、黄疸、疝氣偏墜脹痛を治す。過脂肪血症の治療

[0027] 沢瀉（たくしゃ）：

- ・ 起源植物：オモダカ科植物サジオモダカ (*Alisma orientalis* (Sam.) Juz ep.) の塊茎
- ・ 成分：アリソール及びその酢酸エステル等のトリテルペノイド、精油、アルカロイド、樹脂、アスパラギン等
- ・ 産地：福建・四川・江西
- ・ 性味：甘、寒。腎・膀胱經に入る
- ・ 効能：利水、滲湿、泄熱、利尿、抗脂肪肝
- ・ 臨床応用：小便不利、水腫脹満、脚気、下痢、痰飲、眩暈、淋病、尿血、白帶下を治す

[0028] 決明子（けつめいし）：

- ・ 起源植物：マメ科植物エビスグサ (*Cassia obtusifolia* L.) 又は小決明 (*Cassia tora* L.) の種子
- ・ 成分：クリソファノール、エモジン－6－メチルエーテル、オブツシフォーイン、オブツシン、アウランチオールオブツシン、クリソオブツシン、クリソファン酸－9－アントロン等のアントラキノン化合物、カロテン
- ・ 産地：安徽・江蘇・浙江・広西・広東・四川等
- ・ 性味：苦、涼。肝經・腎經に入る
- ・ 効能：清肝明目、潤腸通便
- ・ 臨床応用：目赤腫痛、羞明多涙、青盲内障、角膜潰瘍、高血圧頭痛、眩暈、肝炎、習慣性便秘を治す

[0029] 2. 脂肪肝のタイプによって追加する成分

A. 標準型に追加する漢方生薬

茯苓（ぶくりょう）：

- ・ 起源植物：サルノコシカケ科植物マツホド (*Poria cocos* (Schw.) Wolf) の菌核を乾燥したもの
- ・ 産地：安徽、湖北、河南、雲南
- ・ 成分：ツムロス酸、パキム酸、エブリコ酸、デヒドロエブリコ酸、ピニコ

リン酸等のトリテルペン成分及び β -パキマン、エルゴステロール、レシチン等

・性味：甘・淡、平。心・脾・腎経に入る

・効能：利水滲湿、健脾和胃、寧心安神

・臨床応用：小便不利、水腫脹満、痰飲咳嗽、食少かん悶、下痢、めまい、心悸、失眠を治す

[0030] 大黃（だいおう）：

・起源植物：タデ科植物キンモンダイオウ（*Rheum palmatum* L.）、トウダイオウ（*Rheum officinale* Baill.）、鶏爪ダイオウ（*Rheum tangticum* Maxim. et Regel）の根及び根茎

・成分：アントラキノン誘導体のセンノサイドA～F、アロエエモジン、レイン、クリソファノール等。その他、フェノールのトラクリゾン、カテコールタンニンのカテコール等

・産地：甘粛・青海・四川

・性味：苦、寒。胃・大腸・肝経に入る

・効能：瀉熱毒、蕩積滯、行▲お▼血

・臨床応用：実熱便秘、譫語発狂、食積停滯、腹痛瀉痢、湿熱黄疸、淋濁、洩赤、癰腫瘡瘍、暴眼赤痛を治す。吐血、衄血、血▲お▼閉経、▲ちょう▼▲か▼を治す。

[0031] 橘皮（きつひ）：

・起源植物：ミカン科植物ボンカン（*Citrus reticulata* Blanco）或いはその変種の熟した皮

・成分：リモネン、ヘスペリジン、ネオヘスペリジン、タンゲチン、シトロミチン、5-ノルシトロミチン

・産地：四川・浙江・福建等

・性味：辛・苦、温。脾・肺経に入る

・効能：理気、健脾、燥湿、化痰

・臨床応用：脾胃気滯、かん腹脹満、消化不良、嘔吐、やく逆を治す。湿痰

壅滞、胸膈満悶、咳嗽多痰を治す

[0032] 柴胡（さいこ）：

・起源植物：セリ科植物マンシュウミシマサイコ、ヒロハミシマサイコ (*Bupleurum chinense* DC.) 又はオクミシマサイコ (*Bupleurum scorzonerifolium* Willd.) 等の根

・成分：マンシュウミシマサイコの根はサイコサポニン A, C, D、ルチン、アドニトール、 α -スピナステロール及び精油等を含む。オクミシマサイコの根はサポニン、アドニトール、 α -スピナステロール及び精油等を含む。

・産地：遼寧・甘肅・河北・河南・湖北・江蘇・四川等

・性味：苦、微寒。肝・胆経に入る

・効能：和解表里・疏肝・升陽

・臨床応用：上気道感染症、マラリア、発熱悪寒、胸満脇痛、肝炎、胆道感染症、胆嚢炎、月経不順、子宮脱、脱肛を治す。

[0033] 黄▲ぎ▼（おうぎ）：

・起源植物：マメ科植物キバナオウギ (*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.) 又はモウコモメンズル (*Astragalus mongholicus* Bge.) 等の根

・成分：コリン、グリシンベタイン、クマリン、フラボノイド化合物、サポニン、アミノ酸及び微量の葉酸等

・産地：甘肅・内蒙古及び東北各地

・性味：甘、微温。脾・肺経に入る

・効能：補中益気、固表、利水、托膿毒、生肌

・臨床応用：脾胃虚弱、食欲不振、倦怠、気虚血脱、崩漏、白帯下、慢性下痢、脱肛、子宮脱垂、胃下垂、腎下垂を治す。表虚自汗、盗汗に応用する。気虚水腫、慢性腎炎を治す。癰疽の長く破れずあるいは久しく潰れて癒合しないものを治す。消化性潰瘍の治療にも用いる。

[0034] B. 心臓血管疾患型に追加する漢方生薬

丹参（たんじん）：

・起源植物：シソ科植物タンジン (*Salvia miltiorrhiza* Bge.) の根

・成分：タンシノン I. I A. B. クリプトタンシノン、ヒドロキシタンシノンII A、ジヒドロタンシノン、メタクタンシノネイト、ミルチロン、danshexinkum A. B. C.、 β -シトステロール、3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド、カテキン、ルチン、ビタミンE等

・産地：河北・安徽・江蘇・四川等

・性味：苦・涼。心・肝経に入る

・効能：活血▲きょ▼▲お▼、安神寧心

・臨床応用：月経不順、閉経、産後お滞腹痛、冠動脈性心臓病、狭心症、▲ちょう▼▲か▼積聚、風湿脾痛、心悸、不眠症を治す

[0035] 葛根（かっこん）：

・起源植物：マメ科植物クズ（*Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi）の根

・成分：プエラリン、プエラリンキシロサイド、ダイゼイン、ダイジン等のフラボンを含み、 β -シトステロール、アラキドン酸等をも含む

・産地：河南・湖南・浙江・四川

・性味：甘・辛、平。脾・胃経に入る

・効能：解肌退熱、透疹、生津、止瀉

・臨床応用：感冒発熱、頭痛項強、麻疹透発不暢、熱病煩渴、泄瀉、赤痢を治す。高血圧症による頸項強痛、狭心症を治す

[0036] 何首烏（かしゅう）

・起源植物：タデ科植物ツルドクダミ（*Polygonum multiflorum* Thunb.）の塊根

・成分：クリソファノール、エモジン、レイン、フィスシオン、クリソファン酸アントロン、レシチン等

・産地：河南・湖北・貴州・四川・江蘇・広西等

・性味：苦・亜麻、渋、微温。帰経は甘・腎経に入る

・効能：補肝益腎、養血渋精、血虚、目眩、耳鳴、不眠、鬚髪早白、腰膝軟弱、肢体麻痺、関節酸痛、夢精、滑精、崩漏、帯下、久痢、高血圧症、慢性肝炎、皮膚搔痒、潤腸通便、解毒、戴瘡、腸燥便秘、癰癤、久瘡を治す

[0037] 王不留行（おうふるぎょう）

- ・ 起源植物：ナデシコ科植物麦藍菜（*Vaccaria segetalis* (Neck.) Garcke）の種
- ・ 成分：vacsegoside、vaccarin等
- ・ 産地：河北・山東・遼寧
- ・ 性味：苦、平。肝・胃経に入る
- ・ 効能：行血通経、下乳消腫
- ・ 臨床応用：閉経、乳汁不通、乳腺炎、睾丸炎、癰腫疔瘡を治す

[0038] 川▲きゅう▼（せんきゅう）

- ・ 起源植物：セリ科植物*Ligusticum chuanxiong* Hortの根茎
- ・ 成分：精油、アルカロイド、ブチルフタライド、セダオニン酸ラクトン、フェルラ酸、フェニル酢酸メタクリレート等
- ・ 産地：四川
- ・ 性味：辛、温。肝・肝・心包経に入る
- ・ 効能：活血行気、散風止痛
- ・ 臨床応用：月経不順、産後▲お▼滞腹痛、痛経、閉経、胸脇張痛、冠動脈性心臓病狭心症を治す。感冒風寒、偏正頭痛、風寒痺痛、癰疽瘡瘍、打撲傷を治す

[0039] C. 糖尿病型に追加する漢方生薬

杜仲（とちゅう）

- ・ 起源植物：トチュウ科植物トチュウ（*Eucommia ulmoides* Oliv.）の樹皮
- ・ 成分：ガタパーチャ、ピノレシノールジグルコシド、オイコミオール、アジュゴシドハルパギド等
- ・ 産地：四川・陝西・湖北・河南・貴州・雲南
- ・ 性味：甘・微辛、温。肝・腎経に入る
- ・ 効能：補肝腎、壮筋骨、安胎、降血压
- ・ 臨床応用：腰膝酸痛、筋骨痿弱、陰萎、尿意頻数、前兆流産、高血圧病を治す

[0040] 枸杞子（くこし）

- ・ 起源植物：ナス科植物ナガバクコ（*Lycium barbarum* L.）又はクコ（*L. chinense* Mill.）の果実
- ・ 成分：ベタイン、フィサリエン等
- ・ 産地：寧夏・甘肅・河北等
- ・ 性味：甘、平。肝・腎經に入る
- ・ 効能：補腎益精、養肝明目
- ・ 臨床応用：肝腎陰虚、腰膝酸軟、めまい、視力減退、消渴遺精を治す

[0041] 肉▲じゅ▼蓉（にくじゅよう）

- ・ 起源植物：ハマウツボ科植物 *Cistanche deserticola* Y. C. Ma の鱗片を帯びる肉質茎
- ・ 成分：アルカロイド、結晶性中性物質等
- ・ 産地：内蒙古等
- ・ 性味：甘・鹹、温。腎・大腸經に入る
- ・ 効能：補腎陽、益精血、潤腸通便
- ・ 臨床応用：陰萎、早泄、遺精、不孕、遺尿、腰膝酸軟、筋骨痿弱、血枯便秘を治す

[0042] 山薬（さんやく）

- ・ 起源植物：ヤマノイモ科植物ナガイモ（*Dioscorea batatas* Decne.）の根茎
- ・ 成分：ドーパミン、アブシシンII、コリン、タンニン及び多種のアミノ酸等
- ・ 産地：河南・山西・河北・陝西等
- ・ 性味：甘、平。脾・肺・腎經に入る
- ・ 効能：健脾胃、益肺腎、補虚羸
- ・ 臨床応用：脾虚泄瀉、肺虚咳嗽、消渴、小便頻数、遺精、虚勞羸瘦、食少倦怠、慢性腎炎、小児遺尿、白帶下を治す

[0043] 山茱萸（さんしゅゆ）

- ・ 起源植物：ミズキ科植物サンシュユ (*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.) の果肉
- ・ 成分：モロニサイド、7-メチル-モロニサイド、スエロシド、ロガニン、コルニン、ウルソール酸、没食子酸、リンゴ酸、酒石酸、タンニン、サポニン等
- ・ 産地：浙江・河南・安徽・陝西・山西・山東・四川等
- ・ 性味：酸、微温。肝・腎経に入る
- ・ 効能：補益腎肝、渋精斂汗
- ・ 臨床応用：頭暈、目眩、耳鳴、腰膝酸軟、遺精滑泄、遺尿、老人尿頻失禁、虚汗不止、月経過多、漏下不止を治す

[0044] 次に、本発明の組成物の製造方法について説明する。

本発明の組成物は、具体的には、上記漢方生薬から抽出したエキスの混合物である。

各生薬を、抽出に適した大きさにし、所定の割合で混合した後にエキスを抽出する。

本発明で用いる漢方生薬のエキスは、水で抽出したエキスである。

[0045] 生薬エキス抽出作業には、生薬エキスを効率よく抽出するために、混合した生薬を1つにまとめる生薬袋を用いることが好ましい。生薬袋は、生薬エキスの抽出を妨げることがなく、かつ強い力で絞っても破れない強度を有していることが必要である。

[0046] 生薬袋の素材としては、例えば、医療用品04 成形用品 一般医療機器 医療ガーゼ タイプ1 (綿100%) 幅30cm×長さ10mのものが好ましい。

上記素材を、適当なサイズ (例えば、幅18cm×高さ25cm) の長方形の袋に加工する。生薬を絞る作業の際には、生薬袋に強い圧力がかかるため、袋が切れないように上記素材 (ガーゼ) を3重にすることが望ましい。

また、袋の口 (袋の上部) を縛る紐も同様の素材を3重にし、適当なサイズ (例えば、幅1.5cm×長さ60cm) に加工することが望ましい。

[0047] エキスの抽出は、先ずカルキ成分を除去した水に１２時間浸けておくことが好ましい。その後加熱し、生薬成分が十分に抽出されるまで、沸騰した状態で保持する。沸騰した状態で保持する時間は、通常５～１０時間程度であるが、適宜設定すればよい。

[0048] 本発明の組成物中における各生薬エキスの配合割合は、入手できた生薬の品質等に応じて適宜調整すべきであるが、必須の生薬については、混合する各生薬の重量比で、例えば次の範囲である。

<u>生薬名</u>	<u>重量比範囲</u>
人參	１～１０、好ましくは３～８
白朮	５～２０、好ましくは８～１５
山▲ざ▼	１０～４０、好ましくは１５～４０
沢瀉	１０～３０、好ましくは１５～３０
決明子	５～２０、好ましくは８～２０

[0049] 標準型脂肪肝の場合に追加する各生薬エキスの配合割合としては、混合する各生薬の重量比で、例えば次の範囲である。

<u>生薬名</u>	<u>重量比範囲</u>
茯苓	５～２０、好ましくは８～２０
大黃	１～１０、好ましくは２～５
橘皮	５～２０、好ましくは５～１５
柴胡	１～１０、好ましくは３～８
黄▲ぎ▼	１０～３０、好ましくは１５～３０

[0050] 心臓血管疾患型脂肪肝の場合に追加する各生薬エキスの配合割合としては、混合する各生薬の重量比で、例えば次の範囲である。

<u>生薬名</u>	<u>重量比範囲</u>
丹參	１０～３０、好ましくは１５～３０
葛根	５～２０、好ましくは８～２０
何首烏	５～２０、好ましくは８～２０
王不留行	５～２０、好ましくは８～２０

川▲きゅう▼ 5～20、好ましくは8～20

[0051] 糖尿病型脂肪肝の場合に追加する各生薬エキスの配合割合としては、混合する各生薬の重量比で、例えば次の範囲である。

<u>生薬名</u>	<u>重量比範囲</u>
杜仲	10～30、好ましくは15～30
枸杞子	5～20、好ましくは8～20
肉▲じゅ▼蓉	5～20、好ましくは8～20
山薬	10～30、好ましくは10～25
山茱萸	10～30、好ましくは10～25

[0052] 本発明の組成物には、脂肪肝治療に影響を及ぼすことがない範囲（種類及び量）で、漢方薬を含む医薬品に一般的に用いられている添加物を添加してもよい。

任意に添加してもよい添加物としては、例えば、本発明の組成物の味を調整するための甘味料が挙げられ、具体的には、蜂蜜（ほうみつ）、黒砂糖、甜菜等の天然甘味料が挙げられる。但し、糖尿病合併型脂肪肝の場合には、上記糖分の添加は不可である。

[0053] 上記の任意添加成分の配合量は、脂肪肝の治療効果に影響を及ぼさない範囲であればよく、例えば、上記所定の生薬エキス全量を100重量部に対して5～10重量部の範囲内であることが好ましい。

[0054] 本発明の組成物の剤形は、経口投与可能な形態であれば特に限定されない。基本的には液剤であるが、これをフリーズドライ等の手段で粉末若しくは顆粒としてもよいし、さらに錠剤や、カプセル剤としてもよい。

[0055] 本発明の組成物を液剤として経口投与する場合の投与量は特に限定されないが、通常、1日200mL程度である。1日の投与回数は特に限定されないが、例えば、朝食前と就寝前の2回、いずれも空腹時に投与することが望ましい。

また、投与後30分間程度は、食事を避けることが好ましい。

投与期間は脂肪肝の改善が見られるまでであるが、下記試験によれば、3

ヶ月程度で有意な改善が見られた。

実施例

[0056] 以下、本発明の組成物を製造し、実際に患者に投与したときの脂肪肝の改善状況を確認した試験例を示すことで、本発明をより具体的に説明する。

[0057] 生薬エキスの抽出には、我が国において圧倒的なシェアを誇る漢方薬抽出機である、SHOWA TSUSHO CO' LTD. 社製「抽出機 HRS-705」を使用した。

[0058] 実施例A：タイプA（標準型）用のエキスの製造

エキスの製造では、上記抽出機を用いて、下記の2回の抽出作業及び1回の濃縮作業を実施した。

第1回目の「生薬エキス抽出作業」は、下記表2に示すタイプA用組成物の生薬を所定の割合で混合し、生薬混合物合計120gを、生薬袋（幅18cm×高さ25cm；ガーゼを3重にして作成したもの）に入れた。この生薬袋2袋（120g×2）を5,000mlの水に12時間浸した後、生薬抽出機に投入し、サーモスイッチの抽出作動時間を180分（3時間）に設定した。

[0059] 生薬抽出機は庫内温度が摂氏92℃以上になると自動的に抽出時間表示のサーモスイッチがONになり作動するようにセットした。また、庫内温度が1℃上昇するのに約80秒を要する。投入した混合水温度が12℃だったので、92℃に達してサーモスイッチが作動するまで約106分かかった。サーモスイッチが作動した後の庫内温度は最高で106℃まで上昇した。

因って、第1回目の生薬エキス抽出時間としては、作動準備に106分＋生薬エキス抽出時間180分の合計286分（4時間46分）を要した。

[0060] 生薬抽出機のスイッチがOFFになった時点で庫内より抽出液を3,000ml取り出した。このとき、混合生薬の袋及びエキス残液は抽出機庫内に残留させた。

第1回目の抽出では、庫外への蒸気排出量は約1,200mlであった。

[0061] 第2回目の「生薬エキス抽出」は、新たに水3,000mlを庫内に追加

投入し、サーモスイッチを120分に設定した。

第2回目の抽出開始時点での庫内温度は55℃だったので、サーモスイッチがONになるまでの作動準備に約50分+生薬エキス抽出に120分の合計170分（2時間50分）を要した。

[0062] 上記のサーモスイッチがOFFになった時点で庫内の抽出液を全て取り出した後、生薬袋を取り出して絞り、得られた抽出液を第2回目の抽出液に加えた。

第2回目の抽出では、庫外への蒸気排出量は約800mlであり、絞った後の水分を含んだ混合生薬残滓は約600gであった。従って、第2回目の抽出で得られた抽出液量は約2,400mlであった。

[0063] 濃縮作業では、第1回目と第2回目の抽出で得られた生薬エキス抽出液の合計5,400mlを抽出機に再投入し、サーモスイッチを90分に設定して抽出液を濃縮した。

濃縮作業では、約600mlの蒸気が排出されたので、最終的に約4,800mlの生薬エキス抽出液が得られた。

この生薬エキス抽出液を、アルミ製パックに100ml毎に充填した。生薬エキスが充填されたアルミ製パックは、スチームコンベンションにて100℃で40分間の加熱殺菌を施した。

[0064] 実施例B：タイプB（高血圧合併型）用のエキスの製造

下記表2に示す生薬を、それぞれ表2に示す重量で用いた他は、実施例Aと同様にして、タイプB用エキス約4,800mlを得た。

[0065] 実施例C：タイプC（糖尿病合併型）用のエキスの製造

下記表2に示す生薬を、それぞれ表2に示す重量で用いた他は、実施例Aと同様にして、タイプC用エキス約4,700mlを得た。

[0066]

[表2]

生薬名	タイプA用 エキス	タイプB用 エキス	タイプC用 エキス
人參	5	5	5
白朮	10	10	10
山▲ざ▼	30	20	30
沢瀉	20	20	20
決明子	10	10	10
茯苓	10	—	—
大黃	3	—	—
橘皮	7	—	—
柴胡	5	—	—
黄▲ぎ▼	20	—	—
丹參	—	20	—
葛根	—	10	—
何首烏	—	10	—
王不留行	—	10	—
川▲きゅう▼	—	10	—
杜仲	—	—	20
枸杞子	—	—	10
肉▲じゅ▼蓉	—	—	10
山藥	—	—	15
山茱萸	—	—	15
合計量	120 g	125 g	145 g

[0067] 試験例

下記試験における、被験者のタイプの分類、検査データ及び所見は、東京女子医科大学 教授 医学博士栗原毅先生によるものである。

[0068] <被験者>

腹部超音波検査にて脂肪肝を認め、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）のいずれかの値が基準値20IU/Lを超えている患者15名を被験者として選定した

。いずれも、食事療法、運動療法で治療効果が認められなかった患者であった。

15名の患者を、5種類の臨床中医学的な分類と、西洋医学的な観点とを考慮して下記3タイプに分類した。

タイプA：脂肪肝のみ認めた患者（3例）

タイプB：高血圧を合併している患者（7例）（降圧剤を投与されており、収縮期血圧が140mmHg以上、又は拡張期血圧が90mmHg以上（日本高血圧学会ガイドライン2004年度版に基づく）の患者）

タイプC：糖尿病を合併している患者（7例）（空腹時血糖値が126mg/dl以上、又は随時血糖値が200mg/dl以上（日本糖尿病学会ガイドライン2006～2007年に基づく）の患者）

[0069] ＜投与方法＞

各タイプに対して上記実施例A～Cで製造したエキスを、1日2回、朝、夕、3ヶ月間経口投与した。尚、1日2回が不可能な例では、1日1回の飲料とした。

投与期間は、投与開始から3ヶ月間とした。

投与期間中、被験者には、特別な食事指導、飲酒の規制及び運動療法は一切指示せず、各被験者の自由意思に任せた。

[0070] ＜経過観察＞

試験開始前、途中1ヶ月毎の経時的に血液検査を実施し、統計処理にて有意差を検定した。検査結果及び所見を、タイプAの被験者については下記表3、タイプBの被験者については下記表4-1及び4-2、タイプCの被験者については下記表5-1及び5-2に示す。

[0071]

[表3]

被験者 性別 年齢	S. M					I. W					M. H				
	M					F					M				
	69					24					60				
検査日	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後		投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後		投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	
体重	63	62.2	60.3	59.9		90.3	87.5	87.1	87.3		62.4	61.8	61.3	60.5	
最高血圧	122	118	122	120		122	116	120	122		128	120	134	126	
最低血圧	76	72	70	78		72	70	70	70		78	82	80	76	
総蛋白	7.8	7.8	7.7	7.8		7.7	8.2	8	7.9		7.6	7.9	7.7	7.9	
アルブミン	4.5	4.6	4.4	4.6		4.5	4.7	4.7	4.7		4.4	4.5	4.5	4.6	
AST	39	38	34	29		50	43	40	39		52	29	38	30	
ALT	67	64	48	40		117	91	88	82		46	28	34	27	
γGTP	115	127	122	108		66	56	54	49		223	220	289	337	
血糖	100	99	101	93		87	77	86	73		106	105	102	101	
HbA1c	5.6	5.5	5.5	5.7		4.9	5	4.5	4.5		5	5	4.9	5.1	
T-C h o	157	160	156	153		172	152	144	157		193	212	207	189	
HDL-C	32	34	33	32		62	51	53	63		54	56	52	50	
LDL-C	111	117	115	109		108	100	94	103		66	87	78	70	
TG	189	156	191	177		95	157	63	90		441	500	478	398	
肝臓初診	9.1	—	—	11.6		3.7	—	—	6.5		3.7	—	—	5.8	
CT 内臓	107.7	—	—	—		95.6	—	—	—		—	—	—	—	
皮下	110.8	—	—	—		100.8	—	—	—		—	—	—	—	
ファスト	82.4	—	—	—		79.4	—	—	—		—	—	—	—	
所見	開始2週間目から下痢症状があり3週間目で一時服用を中止、その後5週間目から一日1回の服用で下痢症状は認めず。肝機能の改善と体重減少、また、CTでの内臓脂肪の減少も確認できた。					体重の減少に比べ、肝機能の改善が目立った。					体重が減少し、肝機能も改善傾向を呈した。				

[0072]

[表4-1]

被験者 性別 年齢	F. K				O. T				A. H			
	M				M				F			
	39				55				62			
検査日	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後
体重	103.8	104.4	103.7	104.9	84.5	81.4	81.3	80.5	83.8	83.9	84.2	84.8
最高血圧	152	150	136	142	135	118	114	124	168	146	142	142
最低血圧	100	100	100	96	100	82	80	84	100	94	90	90
総蛋白	7.9	8.2	7.9	8	6.9	7.1	7.2	7.1	7.9	8	7.9	8.1
アルブミン	4.9	5.1	4.8	5	4.4	4.6	4.7	4.6	4.9	5.1	5	5.1
AST	42	34	37	31	39	21	19	21	38	32	22	24
ALT	87	80	77	69	48	23	25	19	46	33	25	26
γGTP	68	61	68	63	107	64	67	67	53	47	43	45
血糖	125	138	169	186	107	100	128	100	110	75	93	98
HbA1c	6.7	6.5	6.8	6.9	5.4	5.4	4.8	5.4	5.4	5.5	5.7	5.7
T-Cho	285	244	250	233	165	190	168	233	233	246	234	243
HDL-C	61	53	62	59	51	45	49	44	52	52	60	57
LDL-C	190	167	161	158	99	119	108	152	162	160	165	178
TG	267	234	212	154	241	166	69	267	261	294	179	202
デフォルト	5.7	—	—	6.9	7.8	—	—	11.7	4.8	—	—	7.1
CT 内臓	248.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
皮下	298.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ファット	111.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
所見	過食により体重は増加傾向にあり、血糖値も上昇したにも係わらず、肝機能は改善傾向を示した。血圧も低下傾向にあった。				体重が、急激に減少した。後半、過食傾向になり、中性脂肪や、コレステロールは増加するも、ALTは、低下した。血圧も低下した。				体重が増加傾向にあり、HbA1cも悪化するにも係わらず、肝機能は改善した。血圧も低下する傾向にあった。			

[0073]

[表4-2]

被験者 性別 年齢	Y. M				A. N				S. T			
	M				M				M			
	67				55				66			
検査日	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後
体重	74.8	74.1	73.9	74.7	97.4	97.7	98.2	97.6	74	74.6	74.1	73.7
最高血圧	178	146	142	146	158	134	124	126	146	132	130	138
最低血圧	108	94	86	84	96	84	82	86	88	84	82	84
総蛋白	8.2	8.3	8.3	8.3	7.7	8	7.6	7.7	6.9	6.9	7.1	6.6
アルブミン	4.4	4.4	4.3	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.2
AST	70	65	60	56	46	28	23	26	48	39	43	43
ALT	46	35	32	32	55	51	37	44	47	32	41	37
γGTP	288	249	207	203	86	83	78	90	255	281	288	243
血糖	103	103	105	99	102	112	106	102	125	115	112	97
HbA1c	5.9	5.6	6	5.9	5.6	5.5	5.5	5.5	4.8	4.7	4.7	4.7
T-Cho	271	261	303	256	204	206	213	208	156	158	168	149
HDL-C	115	103	124	98	43	43	45	42	40	45	38	42
LDL-C	140	143	153	134	133	120	120	117	67	66	66	59
TG	84	119	91	75	339	204	246	311	416	335	535	394
デブボディ	10.4	—	—	12.3	2.2	—	—	3.2	5.9	—	—	6.6
CT 内臓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
皮下	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ファット	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
所見	体重は不変であり、脂質の値も上下するなか、肝機能は、軽度ながら改善傾向にあった。血圧は、改善した。				体重の増減は認めなかったが、肝機能は改善傾向にあった。後半、飲酒量が増加してγGTP, TG上昇したにも係わらず。血圧は低下した。				体重の増減は認めず、検査値も僅かに改善したが、ほぼ不変例であった。			

[0074]

[表5-1]

被験者 性別 年齢	T. V				F. N				O. E			
	M				M				F			
	52				47				78			
検査日	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後
体重	83.1	82.1	80.8	81.9	91.5	91.5	90.9	92.9	80	80	76.5	78
最高血圧	142	140	124	116	152	138	112	124	122	118	130	124
最低血圧	94	90	88	84	92	98	84	80	77	80	82	78
総蛋白	7.6	8.1	7.9	7.4	7.5	7.2	7.9	7.2	7.2	7.4	7.2	7.1
アルブミン	4.6	4.9	4.8	4.5	4.7	4.4	4.7	4.4	4.4	4.5	4.4	4.1
AST	58	47	41	36	21	21	20	22	70	40	36	30
ALT	116	106	98	72	22	24	21	23	67	43	41	34
γGTP	89	80	76	70	87	76	65	64	65	45	43	41
血糖	108	104	109	104	103	119	114	104	132	127	106	92
HbA1c	5.8	5.6	5.8	5.4	6.3	6.7	6.5	6.7	5.6	5.8	5.7	5.5
T-Chol	153	193	180	166	222	184	221	176	196	220	181	274
HDL-C	45	45	43	40	67	50	54	52	57	54	51	54
LDL-C	98	123	115	102	128	110	141	117	105	128	102	178
TG	200	161	283	121	205	173	166	127	258	209	158	223
デブネツ	2.2	—	—	3.6	3.6	—	—	4.4	6.9	—	—	10.1
レプチン	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CT 内臓	215.6	—	—	—	—	—	—	—	124.5	—	—	—
皮下	178.3	—	—	—	—	—	—	—	334.8	—	—	—
テスト	103.1	—	—	—	—	—	—	—	101	—	—	—
所見	体重の減少とともに、肝機能、血糖ともに改善した。				体重が増加したにも係わらず、肝機能は、不変であった。また、脂肪肝の程度と相関するγGTPは、低下傾向を示した。軽度ながら脂肪肝が改善された可能性がある。				肝機能とともに、血糖も改善した。			

[0075]

[表5-2]

被験者 性別 年齢	S. M					N. F					W. T				
	M					F					M				
	61					39					48				
検査日	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	3ヶ月後	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	3ヶ月後	投与前	1ヶ月後	2ヶ月後	3ヶ月後	3ヶ月後
体重	65.1	64.5	64.1	63.2	63.2	78.9	80.6	81.3	81	81	123.1	122.9	121.7	119.8	119.8
最高血圧	130	120	124	128	128	124	118	118	128	128	136	132	140	136	136
最低血圧	80	80	82	84	84	92	90	82	86	86	98	92	88	94	94
総蛋白	7.2	7.6	7	7.3	7.3	7.8	8.1	7.8	7.9	7.9	7.4	7.3	7.4	7	7
アルブミン	4.7	5.1	4.6	4.6	4.6	4.5	4.7	4.6	4.6	4.6	4.7	4.6	4.7	4.3	4.3
AST	21	19	13	15	15	112	78	68	72	72	86	49	48	42	42
ALT	19	11	8	11	11	147	129	112	119	119	82	53	50	47	47
γGTP	81	70	64	68	68	76	70	63	68	68	152	141	139	129	129
血糖	195	107	182	222	222	181	141	149	158	158	139	130	132	140	140
HbA1c	8.9	8.6	8.9	9.3	9.3	6.4	6.2	6.3	6.1	6.1	7	6.9	6.8	6.6	6.6
T-Cho	165	178	135	163	163	250	313	248	239	239	221	204	219	200	200
HDL-C	95	57	64	62	62	65	59	65	62	62	72	60	71	70	70
LDL-C	93	98	69	97	97	163	200	174	181	181	150	127	142	118	118
TG	95	158	119	72	72	174	279	175	193	193	214	226	209	254	254
肝臓初診	2.6	—	—	3.9	3.9	3.9	—	—	5.3	5.3	2.9	—	—	5.1	5.1
レブチン	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CT 内臓	100.1	—	—	95.8	95.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
皮下	91.3	—	—	93.5	93.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脂肪	81.3	—	—	80.1	80.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
所見	肝機能は、改善傾向を示した。CTにて、内臓脂肪が軽減した。					体重増加にも関わらず肝機能、血糖も改善した					体重減少とともに肝機能、血糖とも改善した				

[0076] 上記表中の検査項目は、いずれも臨床で通常用いられている検査方法で測

定した。数値の単位を括弧内に示す。

総蛋白：血中総蛋白質量（g／dL）

アルブミン：血中のアルブミン量（g／dL）

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U／L）

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ（U／L）

γGTP：γ-グルタミルトランスぺプチターゼ（U／L）

HbA1c：グリコヘモグロビンA1c（％）

T-Chol：総コレステロール（mg／dL）

HDL-C：高密度コレステロール（mg／dL）

LDL-C：低密度コレステロール（mg／dL）

TG：中性脂肪（mg／dL）

CT 内臓：コンピュータ断層撮影（CT）による内臓脂肪の面積（cm²）

皮下：コンピュータ断層撮影（CT）による皮下脂肪の面積（cm²）

ウエスト：胴囲（cm）

[0077] <考察>

全ての被験者で、エキス服用前に比し、3ヶ月後でAST値（ $P=0.011$ ）及び最高血圧値（ $P=0.025$ ）が有意に低下した。

また、ALT値（ $P=0.066$ ）に低下傾向が見られ、アディポネクチン値（ 0.063 ）が増加傾向を示した。

上記以外の検査値には特に変化は認めなかったが、悪化した値は無かった。

2名の被験者について、CTにて臍部での内臓脂肪面積を計測し経過を観察したところ、いずれも内臓脂肪面積が減少していた。

[0078] AST、ALTが低下したことは、肝臓の脂肪沈着の程度が軽減したことに起因すると考えられた。また、メタボリックシンドロームのマーカであるアディポネクチン値が、上昇傾向を呈したことは、内臓脂肪の減少を表わしている。即ち、内臓脂肪細胞で産生される善玉のアディポサイトカインで

あるアディポネクチンが増加し、糖代謝の活性化や肥満の抑制が起きることが期待される。

肥満に関しても体重で検討したが、変動は見られなかった。体重の変動が認められなかったにも関わらず、肝臓での脂肪沈着が低下したことは、今回使用したエキスが、脂肪肝に有用であることを端的に表わしている。

各例を一例ごとに検討すると（表参照）、多くの被験者で、体重増加、あるいはHbA1c、TG（中性脂肪）が上昇していても、AST、ALTの低下が認められた。

また、敢えて食事・飲酒・運動療法等の一切の規制を設けず、被験者自信の全くの自由意思に任せた、厳しい条件下での試験であるにも関わらず、脂肪肝或いは肝機能に対する改善効果を確認できたことは、客観的事実として、現在処方されている医薬品に比べ、極めて優位な効果を有すると言える。

産業上の利用可能性

[0079] 本発明の組成物（エキス）は、脂肪肝の治療に非常に有用である。

本発明の組成物（エキス）は、食事療法、運動療法、西洋医学的治療によって改善しない脂肪肝を治療するのに非常に有用である。

本発明の組成物（エキス）は、食事療法及び／又は運動療法を併用すれば、抜群の治療効果が期待できる。

[0080] 上記に本発明の実施形態及び／又は実施例を幾つか詳細に説明したが、当業者は、本発明の新規な教示及び効果から実質的に離れることなく、これら例示である実施形態及び／又は実施例に多くの変更を加えることが容易である。従って、これらの多くの変更は本発明の範囲に含まれる。

この明細書に記載の文献及び本願のパリ優先の基礎となる日本出願明細書の内容を全てここに援用する。

請求の範囲

- [請求項1] 人参（にんじん）、白朮（びやくじゅつ）、山▲ぎ▼（さんぎ）、沢瀉（たくしゃ）及び決明子（けつめいし）のエキスを含む脂肪肝治療用組成物。
- [請求項2] さらに、茯苓（ぶくりょう）、大黃（だいおう）、橘皮（きつひ）、柴胡（さいこ）及び黄▲ぎ▼（おうぎ）のエキスを含む、請求項1に記載の脂肪肝治療用組成物。
- [請求項3] 脂肪肝以外の疾患を伴わない脂肪肝の治療に用いる、請求項2に記載の脂肪肝治療用組成物。
- [請求項4] さらに、丹参（たんじん）、葛根（かっこん）、何首烏（かしゅう）、王不留行（おおふるぎょう）及び川▲きゅう▼（せんきゅう）のエキスを含む、請求項1に記載の脂肪肝治療用組成物。
- [請求項5] 心臓血管疾患を伴う脂肪肝の治療に用いる、請求項4に記載の脂肪肝治療用組成物。
- [請求項6] さらに、杜仲（とちゅう）、枸杞子（くこし）、肉▲じゅ▼蓉（にくじゅよう）、山藥（さんやく）及び山茱萸（さんしゅゆ）のエキスを含む、請求項1に記載の脂肪肝治療用組成物。
- [請求項7] 糖尿病を伴う脂肪肝の治療に用いる、請求項6に記載の脂肪肝治療用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/040244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. 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. A61K36/258, A61K36/076, A61K36/185, A61K36/233, A61K36/234, A61K36/284, A61K36/36, A61K36/40, A61K36/481, A61K36/482, A61K36/488, A61K36/537, A61K36/64, A61K36/704, A61K36/708, A61K36/734, A61K36/752, A61K36/815, A61K36/8945, A61P1/16, A61P3/10, A61P9/00, 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	1971-2017
Registered utility model specifications of Japan	1996-2017
Published registered utility model applications of Japan	1994-2017

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPplus/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 A	CN 101112432 A (CHONGQING ACADEMY OF CHINESE MATERIA MEDICA) 30 January 2008, claims, tables 1-7 (Family: none)	1 2-7
Y A	JP 2014-76962 A (SAKAMOTO YAKUSOEN K.K.) 01 May 2014, page 3, paragraph [0007] (Family: none)	1 2-7
Y A	JP 1-59248 B2 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 December 1989, claim 4, tables 1-5 & JP 57-70818 A	1 2-7



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

22 November 2017 (22.11.2017)

Date of mailing of the international search report

05 December 2017 (05.12.2017)

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/JP2017/040244

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K36/258(2006.01)i,	A61K36/076(2006.01)i,	A61K36/185(2006.01)i,
A61K36/233(2006.01)i,	A61K36/234(2006.01)i,	A61K36/284(2006.01)i,
A61K36/36(2006.01)i,	A61K36/40(2006.0)i,	A61K36/481(2006.01)i,
A61K36/482(2006.01)i,	A61K36/488(2006.01)i,	A61K36/537(2006.01)i,
A61K36/64(2006.01)i,	A61K36/704(2006.01)i,	A61K36/708(2006.01)i,
A61K36/734(2006.01)i,	A61K36/752(2006.01)i,	A61K36/815(2006.01)i,
A61K36/8945(2006.01)i,	A61P1/16(2006.01)i,	A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/00(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（I P C））

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（I P C））

Int.Cl. A61K36/258, A61K36/076, A61K36/185, A61K36/233, A61K36/234, A61K36/284, A61K36/36, A61K36/40, A61K36/481, A61K36/482, A61K36/488, A61K36/537, A61K36/64, A61K36/704, A61K36/708, A61K36/734, A61K36/752, A61K36/815, A61K36/8945, A61P1/16, A61P3/10, A61P9/00, 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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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), Cplus/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 A	CN 101112432 A（重慶市中薬研究院）2008.01.30, 特許請求の範囲、表1-7（ファミリーなし）	1 2-7
Y A	JP 2014-76962 A（有限会社 坂本薬草園）2014.05.01, 第3頁[0007]（ファミリーなし）	1 2-7
Y A	JP 1-59248 B2（ゼリア新薬工業株式会社）1989.12.15, 請求項4, 表1-5 & JP 57-70818 A	1 2-7

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

22.11.2017

国際調査報告の発送日

05.12.2017

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）

鶴見 秀紀

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

8415

発明の属する分野の分類

A61K36/258(2006.01)i, A61K36/076(2006.01)i, A61K36/185(2006.01)i,
A61K36/233(2006.01)i, A61K36/234(2006.01)i, A61K36/284(2006.01)i,
A61K36/36(2006.01)i, A61K36/40(2006.01)i, A61K36/481(2006.01)i,
A61K36/482(2006.01)i, A61K36/488(2006.01)i, A61K36/537(2006.01)i,
A61K36/64(2006.01)i, A61K36/704(2006.01)i, A61K36/708(2006.01)i,
A61K36/734(2006.01)i, A61K36/752(2006.01)i, A61K36/815(2006.01)i,
A61K36/8945(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i