【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成22年10月21日(2010.10.21)

【公表番号】特表2008-501681(P2008-501681A)
【公表日】平成20年1月24日(2008.1.24)
【年通号数】公開・登録公報2008-003
【出願番号】特願2007-514883(P2007-514883)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　36/73　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　36/42　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　36/48　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　36/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　13/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/352　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　35/78　Ｈ
Ａ６１Ｋ　35/78　Ｓ
Ａ６１Ｋ　35/78　Ｊ
Ａ６１Ｋ　35/78　Ｗ
Ａ６１Ｋ　35/78　Ｘ
Ａ６１Ｐ　13/02
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｋ　31/352

【誤訳訂正書】
【提出日】平成22年8月31日(2010.8.31)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】特許請求の範囲
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
カボチャ種油、又はカボチャ種抽出物、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物、及び大豆イソフラボンを有効成分として含む尿失禁予防又は治療用組成物。
【請求項２】
カボチャ種油、又はカボチャ種抽出物１００質量部に対しトックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物が２０ないし８０質量部、大豆イソフラボンが５ないし３０質量部の割合で混合されることを特徴とする請求項１に記載の尿失禁予防又は治療用組成物。
【請求項３】
前記組成物は、軟質カプセル剤、丸剤、懸濁液、顆粒剤、錠剤、又は液剤の形態に製造されることを特徴とする請求項１又は２に記載の尿失禁予防又は治療用組成物。
【請求項４】
前記組成物は、添加剤、乳化剤、滑沢剤、粘着剤、甘味剤、芳香剤及びビタミンの中の少なくとも一つを添加することを特徴とする請求項１又は２に記載の尿失禁予防又は治療用組成物。
【誤訳訂正２】

【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【発明の詳細な説明】
【発明の名称】尿失禁の予防及び治療用組成物
【技術分野】
【０００１】
本発明は、尿失禁の予防及び治療に効果を発揮する、副作用のごくわずかな医薬用及び機能性食品として使用され得る新しい組成物に関する。より詳細には、カボチャ種油、又はカボチャ種抽出物、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物及び大豆イソフラボンを最適の割合で混合した組成物を特徴とする。
【背景技術】
【０００２】
尿失禁は、自分の意志とは無関係に尿が尿道の外に流れる症状であって、膀胱内部の圧力が尿道の抵抗より高ければ、その圧力の差により発生する。
【０００３】
尿失禁は、一般的に閉経期以後の女性において、骨盤筋が弛んで膀胱が下垂したり、尿道括約筋が衰えたりして、膀胱調節能力が低下することにより発生すると知られている。老年期の女性にはより多く発生して３２％以上が患者であり、出産経験のある女性は出産により尿失禁の病因が増加して２人のうち一人が尿失禁の症状を見せている。
【０００４】
尿失禁の症状がひどいと悪臭、皮膚疾患を伴い、精神的に不安定な状態を誘発して活動が制限されるので社会的に問題となり、経済的にも大きい損失をもたらす憂慮がある。問題は、自分の症状が尿失禁であると認識しないことや、又は恥で治療を避けることである。実質的に治療を受ける人の割合は１０％未満であると知られている。
【０００５】
尿失禁の種類は、急にお腹に力が入って腹圧の上昇により尿が排出される腹圧性尿失禁、膀胱のひどい刺激に耐えられずに尿が排出される感覚性の切迫性尿失禁及び、膀胱筋肉の鋭敏化で尿が少したまるだけでも尿を漏らすことになる運動性の切迫性尿失禁、下半身麻痺のうち強直性麻痺患者に現われる反射性尿失禁、下半身麻痺のうち弛緩性麻痺患者に現われる溢流性尿失禁、認知症患者によくある心因性尿失禁がある。そのうち、腹圧性尿失禁が５１％から７７％に増加し、切迫性尿失禁が１０％から１２％で安定的であり、その他、複合性尿失禁が３９％から１１％に減少する傾向がある（Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｐｉｄｅｍｉｏｌ．，４８，３３９（１９９５））。
【０００６】
治療法としては、薬物療法、骨盤筋肉増強法、手術があるが、手術は費用が多くかかるし、骨盤筋肉増強法は長期間、持続的な運動が必要である。薬物療法により腹圧性尿失禁を治療するために、尿道括約筋を収縮させるためのアルファアドレナリン性の薬物であるフェニルプロパノールアミンが使用されたが、心臓に対する副作用で使用が禁止されており、切迫性尿失禁の治療のために膀胱筋の緊張を弛緩させる目的で抗コリン性の薬物を用いる。これらの薬物のうち、テロディリン（Ｔｅｒｏｄｉｌｉｎ）は心臓に対する深刻な副作用により使用が中止され（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，４２，５７７（１９９２））、エメプロニウムブロマイド（Ｅｍｅｐｒｏｎｉｕｍ　ｂｒｏｍｉｄｅ）が残っているが無作為二重盲検法による臨床結果においてよい結果を見せなかった。その他、トルテロジン（Ｔｏｌｔｅｒｏｄｉｎ）、プロピペリン（Ｐｒｏｐｉｐｅｒｉｎｅ）、フラボキサート（Ｆｌａｖｏｘａｔｅ）などがある。しかし、薬物治療時、大部分は副作用が深刻であったり、又は効能が微弱であるので、副作用が無く症状が好転され得る新しい薬物の開発が切実に要請されている。
【０００７】

上記のように、副作用がごくわずかで、十分な治療効果を示す尿失禁治療剤の開発研究において、広く用いられている安全性の既に確保されたカボチャ種油やカボチャ種抽出物、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物、及び大豆イソフラボンを複合処方した新規な組成物が尿失禁の治療効果において確実に優れた効果を奏することを見出し、本発明を完成するに至った。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

本発明は、尿失禁を治療する効果に優れ、毒性がごくわずかで安全な医薬品及び機能性食品のための組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

すなわち、本発明の要旨は、カボチャ種油又はカボチャ種抽出物、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物、及び大豆イソフラボンを含む組成物で構成されており、より詳細には、カボチャ種油、又はカボチャ種抽出物の１００質量部に対してトックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物は２０ないし８０質量部、大豆イソフラボンは５ないし３０質量部を混合して用いることを特徴とする。

【００１０】

カボチャ種の乾燥エキスは、前立腺肥大症の治療効果があり（Ｆｏｒｓｃｈ　Ｋｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｍｅｄ　Ｋｌａｓｓ　Ｎａｔｕｒｈｅｉｋｄ　７，２００（２０００））、女性の排尿障害にも効果があると知られている（Ｋｍｍｉｓｓｉｏｎ　Ｅ．ｍｏｎｏｇｒａｐｈＮｏ．１１／１９９１．０１．１７）。

【００１１】

カボチャ種油には、ククルビタシン、リグナン、植物ステロール、トコフェロール、不飽和脂肪酸、亜鉛、セレニウムなどが含有されていて、植物ステロールはテストステロン（Ｔｅｓｔｏｓｔｅｒｏｎ）からジヒドロテストステロン（Ｄｉｈｙｄｒｏｔｅｓｔｏｓｔｅｒｏｎ）への転換を抑制して前立腺の大きさを減少させる効果があると報告されていた。

【００１２】

大豆イソフラボンは、植物性女性ホルモンと呼ばれ、体内で女性ホルモンのような効果を示すが、女性ホルモンが有する副作用はなく、広範囲に用いられている。更年期症状を緩和させ、癌発生を減少させるし、抗酸化作用、骨多孔症の治療効果なども報告されている。

【００１３】

トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）は、漢方で頻尿、遺尿症、勃起不全に効果を示し、解熱作用、強心作用、利尿作用が報告されている。

【００１４】

本発明に用いられるカボチャ種油は、カボチャ種を圧搾したり、加熱しながら圧搾して製造したものを用いる。カボチャ種抽出物は、カボチャ種を含水アルコールで抽出して濃縮したものや、粉末にしたものを用いる。トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物は水で加熱したり、含水エチルアルコールで加熱して抽出した抽出物や濃縮して粉末化したものを用いるが、濃縮割合は通常、３：１以上のものを用いる。

【００１５】

大豆イソフラボンは、市販のものを用いて、イソフラボンの含量が１０ないし５０％であるものを用いる。

【００１６】

本発明の組成物は、医薬品、又は機能性健康食品として使用され得るが、医薬品、又は機能性食品に適用するための通常の剤形化方法を多様に適用することができる。例えば、経口的に服用可能な製剤に通常用いられる添加剤、乳化剤、滑沢剤、粘着剤、甘味剤、芳香剤、ビタミンなどを添加して軟質カプセル剤、丸剤、懸濁剤、顆粒剤、錠剤、液剤など

を製造することができる。
【００１７】
本発明の組成物は、大人基準で、２５００ｍｇから７５００ｍｇを２又は３回に分けて服用することが好ましい。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１８】
以下、本発明を次の実施例に基づいてより詳しく説明するが、本発明がここに限定されるものではない。
【実施例】
【００１９】
＜実施例１：軟質カプセル剤（１）＞
カボチャ種油６８２０ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）２９２０ｇ、大豆イソフラボン（３０％）６８２ｇ、レシチン２８８ｇ、黄蝋２９０ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工法によりゼラチン軟質カプセルを基材にして５５０ｍｇずつカプセルを製造した。
【００２０】
＜実施例２：軟質カプセル剤（２）＞
カボチャ種抽出物３４１０ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）１４６０ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）３４１ｇ、ビタミンＢ６塩酸塩１２ｇ、ビタミンＢ１２　０．２ｇ、葉酸０．４ｇ、レシチン１０４．４ｇ、黄蝋１１４ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工法によりゼラチン軟質カプセルを基材にして５５０ｍｇずつカプセルを製造した。
【００２１】
＜実施例３：軟質カプセル剤（３）＞
大豆油５５００ｇ、カボチャ種抽出物３４１０ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）１４６０ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）３４１ｇ、レシチン２８８ｇ、黄蝋２９０ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工法によりゼラチン軟質カプセルを基材にして１１００ｍｇずつカプセルを製造した。
【００２２】
＜実施例４：軟質カプセル剤（４）＞
カボチャ種油１０００ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）２００ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン１０％）５０ｇ、黄蝋２５ｇ、レシチン２５ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工法によりゼラチン軟質カプセルを基材にして３５０ｍｇずつカプセルを製造した。
【００２３】
＜実施例５：軟質カプセル剤（５）＞
カボチャ種油１０００ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）８００ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン１０％）５０ｇ、黄蝋２５ｇ、レシチン２５ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工法によりゼラチン軟質カプセルを基材にして３５０ｍｇずつカプセルを製造した。
【００２４】
＜実施例６：軟質カプセル剤（６）＞
カボチャ種油１０００ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）２００ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン１０％）３００ｇ、黄蝋２５ｇ、レシチン２５ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工法によりゼラチン軟質カプセルを基材にして３５０ｍｇずつカプセルを製造した。
【００２５】
＜実施例７：軟質カプセル剤（７）＞
カボチャ種油１０００ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の

粉末（３：１）７８０ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン１０％）２８０ｇ、黄蝋２５ｇ、レシチン２５ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工法によりゼラチン軟質カプセルを基材にして３５０ｍｇずつカプセルを製造した。

【００２６】

＜実施例８：丸剤＞

カボチャ種油２００ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）１００ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）４５ｇ、結晶性セルロース６００ｇ、トウモロコシ澱粉２００ｇをよく混合して通常の丸剤の製造工程により３５０ｍｇの丸剤を製造した。

【００２７】

＜実施例９：懸濁剤＞

カボチャ種油１００ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）６０ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）６ｇを、カルボキシメチルセルロースソジウム１０ｇ、Ｔｗｅｅｎ－６０　５ｇを水７００ｍｌに溶かした溶液に加えて超音波発生器にて分散させ水をさらに加えて１０００ｍｌにした懸濁液を製造した。

【００２８】

＜実施例１０：錠剤＞

カボチャ種油１００ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）７５ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン４５％）１５ｇ、結晶性セルロース１０００ｇ、ステアリン酸マグネシウム１０ｇをよく混合して通常の錠剤の製造工程により５００ｍｇの錠剤を製造した。

【００２９】

＜比較例１＞

カボチャ種油３４１０ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）３４１ｇ、デキストリン１４６０ｇ、レシチン１４４ｇ、黄蝋１４５ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工程により５５０ｍｇの軟質カプセルを製造した。

【００３０】

＜比較例２＞

大豆油３４１０ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）１４６０ｇ、デキストリン３４１ｇ、レシチン１４４ｇ、黄蝋１４５ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工程により５５０ｍｇの軟質カプセルを製造した。

【００３１】

＜比較例３＞

大豆油３４１０ｇ、デキストリン１４６０ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）３４１ｇ、レシチン１４４ｇ、黄蝋１４５ｇをよく混合して通常の軟質カプセルの製造工程により５５０ｍｇの軟質カプセルを製造した。

【００３２】

＜参考例１：カボチャ種抽出物の製造＞

カボチャ種３ｋｇを粉砕して７０％のエチルアルコールを３０Ｌずつ２回、３時間ずつ加熱抽出した後冷却して濾過した濾液を減圧濃縮してカボチャ種抽出物２８０ｇを得た。

【００３３】

＜実験例１：尿失禁及び頻尿に対する治療効果＞

５２歳から７０歳までの女性のうち、尿失禁の回数が週７回－９回（Ｇｒａｄｅ　ＩＩＩ）、昼間排尿回数が１０回－１２回である尿失禁患者５０人を無作為で五つの群に分けて、実施例１、３及び比較例１、２、３から製造した軟質カプセルを１日２回（朝、夕方）、１回３カプセルずつ６週間服用させた後に尿失禁の頻度、昼間排尿回数を測定して服用前と比較した。

【００３４】

表１に示したように、「好転」以上を有効であると判断するとすれば、トックリイチゴ

（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物（比較例２）と大豆イソフラボン（比較例３）の場合は尿失禁の治療効果は微々たるものであったが、カボチャ種油とイソフラボン（比較例１）は有効率４０％を示し、三つの成分を混合した本発明の組成物である実施例１及び実施例３の組成物においては著しく増加して有効率９０％を示した。

【表１】

尿失禁頻度 の治療効果

	実施例 １	実施例 ２	比較例 １	比較例 ２	比較例 ３
優秀 （５回以上減少）	３	４	１	０	０
良好 （３－４回減少）	５	４	２	０	１
好転 （２回減少）	１	１	１	２	１
無変化 （１回減少、１回増加、無変化）	１	１	６	７	７
悪化 （２回以上増加）	０	０	０	１	１
合計	１０	１０	１０	１０	１０

【表２】

昼間頻尿 の治療効果

	実施例 １	実施例 ３	比較例 １	比較例 ２	比較例 ３
優秀 （５回以上減少）	３	３	１	０	０
良好 （３－４回減少）	３	２	１	０	１
好転 （２回減少）	２	３	２	１	１
無変化 （１回減少、１回増加、無変化）	２	２	６	８	８
悪化 （２回以上増加）	０	０	０	１	０
合計	１０	１０	１０	１０	１０

単位 ；名 （人数）

【００３５】

表２に示したように「好転」以上を有効であると判断する場合、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物（比較例２）と大豆イソフラボン（比較例３）では、昼間頻尿の治療効果が微々たるものであったが、カボチャ種油と大豆イソフラボン（比較例１）では有効率４０％を示し、本発明の組成物である実施例１及び実施例３では三つの成分を混合することで著しく増加された有効率８０％を示した。

【００３６】

＜実験例２：尿道をしめる圧力の増強効果＞

３．５ｋｇ前後の雌ウサギ３０匹を５匹ずつ６群に分けて、カボチャ種油１０２０ｇ、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）４３８ｇ、大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）１０２ｇの混合物（本発明の組成物１）、カボチャ種抽出物１０２０ｇと大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）１０２ｇの混合物、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）４３８ｇと大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）の混合物（本発明の組成物２）、カボチャ種油１０２０ｇと大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）１０２ｇの混合物、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物の粉末（３：１）、大豆イソフラボン（イソフラボン３０％）をそれぞれ２％Ｔｗｅｅｎ－８０（ポリオキシエチレンソルビタンモノ－オレイト）水溶液に分散させたものを、ゾンデ（Ｓｏｎｄｅ）を用いて一日２回（朝、夕方）経口投与で３０日間投与して、マイクロカテーテル（Ｇａｅｌｔｅｃ　Ｌｔｄ．製品）を用いて尿道をしめる圧力の最大値を測定して試料の投与前に測定した数値と比べて、変化した値の平均百分率を表３に示した。

【００３７】

表３のように、兎の尿道をしめる圧力に対する効果は、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ　ｃｏｒｅａｎｕｓ）と大豆イソフラボンを投与した群では効果が充分ではなかったが、カ

ボチャ種油と大豆イソフラボンの混合物を投与した群では平均１６．６％増加した。本発明の組成物１では用量依存的に増加し、高用量投与群は３２．６％、低用量投与群は２４．８％、本発明の組成物２は３２．２％の著しい増強効果を示した。

【表３】

尿道をしめる圧力の増強効果

本発明の組成物１ １０００mg／kg	本発明の組成物１ ５００mg／kg	本発明の組成物２ １０００mg／kg	カボチャ種油＋大豆イソフラボン ７００mg／kg	トックリイチゴ（Rubus coreanus）抽出物 ２６４mg／kg	大豆イソフラボン ６２mg／kg
３２．６	２４．８	３２．２	１８．６	１０．２	４．５
単位：増強％					

【００３８】

＜実験例３：急性毒性＞

体重２３ｇのＩＣＲ系ネズミ４０匹を２群に分け、実験例２より製造した本発明の組成物１及び本発明の組成物２をそれぞれ５０００ｍｇ／ｋｇずつ１日１回、７日間、経口投与した。投与後、２週間観察したが死亡したネズミはなかった。

【産業上の利用可能性】

【００３９】

本発明によれば、カボチャ種油、又はカボチャ種抽出物、トックリイチゴ（Ｒｕｂｕｓ ｃｏｒｅａｎｕｓ）抽出物及び大豆イソフラボンで混合された組成物は、尿失禁患者の尿失禁頻度と昼間尿回数を著しく減少させる効果があるので、尿失禁治療剤として用いることができる。動物実験で尿道をしめる圧力の増加、すなわち、尿道括約筋の調節能力の増加が観察されるので、尿失禁治療効果の以外にも尿失禁の予防効果がある。また、上記成分は広く用いられている安全な素材であって副作用のごくわずかなものであると判明されたので、安全に服用することができる尿失禁治療及び予防のための医薬品及び機能性食品を提供することができて医薬分野及び機能性食品分野において非常に有用な発明である。