

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-155778

(P2004-155778A)

(43) 公開日 平成16年6月3日(2004.6.3)

(51) Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 35/78

A 6 1 K 35/78

M

4 B 0 1 8

A 2 3 L 1/30

A 2 3 L 1/30

B

4 C 0 8 8

A 6 1 K 31/122

A 2 3 L 1/30

Z

4 C 2 0 6

A 6 1 P 1/14

A 6 1 K 31/122

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 1/14

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-356471 (P2003-356471)

(22) 出願日 平成15年10月16日 (2003.10.16)

(31) 優先権主張番号 特願2002-301404 (P2002-301404)

(32) 優先日 平成14年10月16日 (2002.10.16)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

(74) 代理人 100115406

弁理士 佐鳥 宗一

(74) 代理人 100122437

弁理士 大宅 一宏

(72) 発明者 塩本 秀己

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正

製薬株式会社内

(72) 発明者 北島 秀明

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正

製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ユビキノンを含有滋養強壯剤

(57) 【要約】

【課題】全身倦怠感、目の疲れ、肩こり、手足のしびれ感といった現代型の肉体疲労・精神疲労に有効で、かつ安全な滋養強壯剤を提供する。

【解決手段】ユビキノンを及び紅参を含有することを特徴とする滋養強壯剤。または、ユビキノンを1質量部に対して紅参2.5質量部以上を含有することを特徴とする滋養強壯剤。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ユビキノン及び紅参を含有することを特徴とする滋養強壯剤。

【請求項 2】

ユビキノン 1 質量部に対し、紅参を原生薬に換算して 2 . 5 質量部以上含有することを特徴とする滋養強壯剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、滋養強壯剤に関し、さらに詳しくはユビキノンを含有する滋養強壯剤に関する。 10

【背景技術】

【0002】

ユビキノンは、生物ミトコンドリア内のチトクロム電子伝達系におけるエネルギー代謝に重要な役割を果たし、酸化リン酸化を促進する作用を有すること、低酸素条件下で酸素利用効率を改善し、ATP（アデノシン三リン酸）産生効率を高めることが知られている。また、臨床的には狭心症、心不全、虚血性心疾患、筋ジストロフィーの症状改善に対する薬理作用が認められている（非特許文献 1 参照）。

【0003】

一方、滋養強壯生薬が血流改善作用、抗血栓作用、強心作用、心血流量増大作用、抗疲労作用等を有することが広く知られている。 20

【0004】

そして、ユビキノンと滋養強壯生薬とを組み合わせ、従来のもより有効かつ安全な滋養強壯剤が開発された（特許文献 1 参照）。

【0005】

ここでは、滋養強壯生薬として単に人参が挙げられているが、これは、オタネニンジン（Panax ginseng C.A. Meyer）の根を指している。しかし、オタネニジンは、調製法の違いにより白参、生干人参、紅参などに分類され、紅参は、白参や生干人参とは含有成分組成や薬理作用が異なることが報告されている（非特許文献 2 参照）。

【0006】

【特許文献 1】特開平 7 - 278002 号公報

【非特許文献 1】片桐 敬 著「基礎と臨床 第 30 巻」1559 頁、1996 年

【非特許文献 2】第 14 改正 日本薬局方解説書、廣川書店、2001 年、p . D - 363

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

オフィスの O A 化が進展し、様々なストレスに晒される現代人にとって、全身倦怠感、目の疲れ、肩こり、手足のしびれ感といった現代型の肉体疲労・精神疲労は深刻な社会問題になっている。 40

【0008】

したがって、こうした現代型の肉体疲労・精神疲労に有効で、かつ安全な滋養強壯剤を提供することは今なお大きな課題として存在する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討した結果、各種滋養強壯生薬の中でも人参、特に紅参をユビキノンと組み合わせて配合した滋養強壯剤が、生体内におけるエネルギー産生を高め、血行を促進し、現代型肉体疲労の改善に極めて有効であることを見出した。

【0010】

かかる知見に基づき完成した本発明の一つの態様は、ユビキノン及び紅参を含有することを特徴とする滋養強壯剤である。

【発明の効果】

【0011】

本発明により、全身倦怠感、目の疲れ、肩こり、手足のしびれ感といった現代型の肉体的疲労・精神的疲労に有効で、かつ安全な滋養強壯剤を提供することが可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明の他の態様は、ユビキノン1質量部に対し、紅参を原生薬に換算して2.5質量部以上含有することを特徴とする滋養強壯剤である。

10

【0013】

本発明に用いられる「ユビキノン」は、生物体に広く存在するキノンとして命名され、ミトコンドリア内の電子伝達に必須であったことから、C_oQ₁₀とも称される。C_oQはベンゾキノン誘導体(2,3-dimethoxy-5-methyl-6-polyprenyl-1,4-benzoquinone)でイソプレノ単位がn=1~12のものが天然に存在していることが現時点では明らかであり、高等動物ではC_oQ₁₀が主である。

【0014】

真核生物ではキノン骨格はチロシン、イソプレノイド鎖はメバロン酸、他の側鎖はメチオニンに由来し、チロシンとイソペンテニルピロリン酸からユビキノンまでの過程の合成酵素群はミトコンドリア内膜系に存在する。

20

【0015】

本発明に用いられる「紅参」とは、オタネニンジン(Panax ginseng C.A. Meyer)の根を蒸したものであり、オタネニンジンの細根を除いた根又はこれを軽く湯通ししたもの(白参、生干人参、御種人参)とは成分組成、薬理作用が異なり、日本薬局方においても区別されている。

【0016】

紅参の一般的な薬理作用としては、血流改善作用、心血流量増大作用、血液凝固抑制作用、抗トロンピン作用、血小板凝集抑制作用、血栓溶解作用、抗炎症作用、抗疲労作用、抗ストレス作用が知られている。

【0017】

紅参の配合量は、滋養強壯作用の点で、ユビキノン1質量部に対し、原生薬に換算して2.5質量部以上であり、2.5~1000質量部が好ましく、2.5~600質量部がより好ましく、5~400質量部がさらに好ましい。

30

【0018】

本発明において、ユビキノンの有効投与量は、成人で1日5~100mgであり、好ましくは20~60mgである。また、紅参の有効投与量は、原生薬に換算し、成人で1日100~5000mgであり、好ましくは500~3000mgである。

【0019】

本発明のユビキノン含有滋養強壯剤は、そのままあるいは必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、着色剤、矯味矯臭剤、界面活性剤、可塑剤などを添加して常法により、顆粒剤、散剤、カプセル剤、錠剤、ドライシロップ剤、液剤などの経口製剤とすることができる。

40

【0020】

以下に実施例及び試験例を挙げ、本発明をさらに詳細に説明する。なお、各生薬はエキスとして配合しており、その原生薬換算量を括弧書きで併記する。

【実施例】

【0021】

実施例1

ユビキノン

50 mg

コウジン

70 mg (1000 mg)

50

タウリン	1 5 0 0	m g
d l - 塩化カルニチン	5 0	m g
ビタミン A	2 0 0 0	m g
ビタミン B 1	2 0	m g
ビタミン B 2	1 2	m g
ビタミン B 6	5	m g
ビタミン B 1 2	1 0	m g
ビタミン C	9 0	m g
ビタミン E	1 0	m g
ニコチン酸アミド	2 0	m g
パントテン酸カルシウム	3 0	m g
乳糖	5 0 0	m g
トウモロコシデンプン	2 4 5	m g
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	3 3	m g
軽質無水ケイ酸	4 0	m g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5 0	m g
ヒドロキシプロピルセルロース	5 0	m g

10

上記組成の粉体 9 5 7 g を湿式で攪拌造粒し、流動層乾燥機で乾燥した。2 4 メッシュの篩で分級し、篩残は粗砕した。これにステアリン酸マグネシウム 2 g を添加して混合し、打錠用顆粒を得た。この打錠用顆粒を打錠機で打錠し、1 錠重量 2 0 0 m g の錠剤を得た。

20

【 0 0 2 2 】

実施例 2

ユビキノン	3 0	m g
タウリン	1 5 0 0	m g
ローヤルゼリー	2 0 0	m g
紅参	4 2	m g (6 0 0 m g)
黄耆	0 . 6	m L (6 0 0 m g)
何首烏	3 0	m g (6 0 0 m g)
ビタミン B 1	5	m g
ビタミン B 2	2 . 5	m g
ビタミン B 6	5	m g
ニコチン酸アミド	2 0	m g
イノシトール	1 0 0	m g
カフェイン	4 0	m g
リンゴ酸ナトリウム	1 0 0	m g
ポリグリセリン脂肪酸エステル	2 0	m g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0	1 0	m g
ショ糖	1 0	g
クエン酸	適量 (p H 4 . 5)	

30

40

上記成分を精製水に溶解させ、加熱滅菌し、全量 5 0 m L の内服液剤を得た。

【 0 0 2 3 】

実施例 3

ユビキノン	3 0	m g
ムイラブアマ	1 5	m g (3 0 0 m g)
紅参	8 0	m g (1 2 0 0 m g)
地黄	1 5 0	m g (3 0 0 m g)
枸杞子	0 . 3	m g (3 0 0 m g)
当帰	0 . 0 5	m g (5 0 m g)
黄耆	0 . 3	m L (3 0 0 m g)

50

黄精	0.3 mL (300 mg)	
甘草	37.5 mg (150 mg)	
鹿茸	1.08 mL (300 mg)	
淫羊カク	100 mg (1000 mg)	
反鼻	1.25 mL (250 mg)	
桂皮	0.15 mL (150 mg)	
茯苓	9.6 mg (300 mg)	
タウリン	1000 mg	
ビタミン B 2	5 mg	
ビタミン B 6	5 mg	10
ニコチン酸アミド	20 mg	
カフェイン	50 mg	
ショ糖	7 g	
キシリトール	2.5 g	
リンゴ酸ナトリウム	100 mg	
クエン酸	適量 (pH 4.5)	
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	20 mg	
安息香酸	30 mg	

上記成分を精製水に溶解させ、加熱滅菌し、全量 50 mL の内服液剤を得た。

【0024】

20

実施例 4

人参 1、桂皮 1、黄耆 1、熟地黄 1、芍薬 1、川きゅう(せんきゅう) 1、白朮 1、当归 1、茯苓 1、甘草 0.5 の質量組成を有する生薬を常法により水で加熱抽出し、濃縮して得られたエキス 1500 mg、紅参エキス 110 mg (原生薬換算量: 1500 mg)、ユビキノン 50 mg、乳糖 500 mg、トウモロコシデンブ 245 mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 37.5 mg、軽質無水ケイ酸 37.5 mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 60 mg の組成の粉体 1300 g を湿式で攪拌造粒し、流動層乾燥機で乾燥した。30メッシュの篩で分級し、篩残は粗砕した。これにステアリン酸マグネシウム 20 g を添加して混合し、得られた顆粒を 1.5 g ずつ分包して顆粒剤を得た。

30

【0025】

実施例 5

地黄 2、沢瀉 1、茯苓 1、牡丹皮 1、山茱萸 1、山薬 1、知母 1、黄柏 0.66 の質量比組成を有する生薬を常法により水で加熱抽出し、濃縮して得られたエキス 900 mg、紅参エキス 72 mg (生薬換算量: 1000 mg)、ユビキノン 30 mg、ビタミン E 10 mg、ニコチン酸アミド 20 mg、乳糖 500 mg、トウモロコシデンブ 245 mg、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム 35.5 mg、軽質無水ケイ酸 37.5 mg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 50 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 50 mg からなる粉体 975 g を乾式造粒し、ステアリン酸マグネシウム 25 g 及びタルク 100 g を添加・混合後、粗砕した。24メッシュの篩で分級し、篩残は粗砕した。得られた顆粒を 400 mg ずつ 1号カプセルに充填し、カプセル剤を得た。

40

【0026】

試験例 1

実験材料: ユビキノン、紅参エキス、白参エキス

実験動物: ICR系雄性マウス(6週齢、チャールズリバー社から購入)

試験方法: エンドトキシン誘発致死試験

エンドトキシン誘発致死試験は K. Sugino 等の方法 (Surgery, 101, 746-752, 1987) に準じて行った。マウスに (0.2%カルボキシルメチルセルロース・ナトリウムに懸濁、0.1 mL / 10 g) を 1日1回3日間連続で経口投与を行い、最終経口投与から 1時間後に、80%の致死量に相当するエンドトキシン (30.3 mg / kg; 生理食塩水

50

に溶解)を腹腔内投与した。エンドトキシン投与時から、マウスがエンドトキシンショックにより死に至るまでの時間を、エンドトキシン投与から36時間後まで、経時的に測定し、薬物の有効性を評価した。結果を表1に示す。

【0027】

なお、各群の平均生存時間の算出において、36時間後に生存しているマウスの生存時間は36時間とした。

【0028】

【表1】

検 体	平均生存時間 (h)
対照	29.3±1.1
ユビキノン 6.0mg/kg	30.1±1.0
紅参エキス 250mg/kg	30.7±1.0
紅参エキス + ユビキノン (250mg/kg) (6.0mg/kg)	33.8±0.7*
白参エキス 250mg/kg	30.8±1.1
白参エキス + ユビキノン (250mg/kg) (6.0mg/kg)	31.4±1.0

10

20

* $p < 0.05$ vs. 対照群、ユビキノン単独投与群、紅参エキス単独投与群
あるいは白参エキス+ユビキノン併用投与群

【0029】

実験結果(ユビキノンと紅参又は白参との併用効果)

対照群の生存率は20.0%で、その平均生存時間は29.3±1.1時間であった。ユビキノン6.0mg/kg、紅参エキス250mg/kg及び白参エキス250mg/kgの単独での平均生存時間はそれぞれ、30.1±1.0、30.7±1.0及び30.8±1.1時間であった。紅参エキス250mg/kgとユビキノン6.0mg/kgとの併用投与における平均生存時間は33.8±0.7時間に延長し、ユビキノン単独投与群、紅参エキス単独投与群、白参エキス+ユビキノン併用投与群に比較し、有意な生存時間延長作用が認められた白参エキス250mg/kg+ユビキノン6.0mg/kg併用時において、その平均生存時間は31.4±1.0時間であった。

30

【0030】

以上のことから、ユビキノンの滋養強壮作用を増強する働きは、紅参の方が白参よりも大きいことが明らかとなった。

【0031】

試験例2

実験材料：ユビキノン、紅参エキス、白参エキス、地黄エキス

実験動物：SD系雄性ラット(8週齢、チャールズリバー社から購入)

試験方法：抗疲労試験

抗疲労試験の評価は、強制歩行後の自発運動量を指標にして行った。すなわち、検体を3日間連日経口投与し、最終投与2時間後に、強制歩行装置(長沢理科学機器製)を用いて、ラットを3.0m/分の速度で22時間強制歩行(16:00~翌日14:00)させた。歩行終了5時間後から12時間の自発行動量(スーパーメックス;室町機械社製)を測定し、薬物の有効性を評価した。結果を図1に示す。

40

【0032】

実験結果(ユビキノンと紅参、白参又は地黄との併用効果)

50

正常（非歩行）群の夜間（19：00～翌日7：00）の行動量は 50748 ± 1333 count / 12時間であり、歩行負荷することにより対照（歩行負荷）群の行動量は 18972 ± 2219 count / 12時間に有意に減少した。ユビキノン 300mg/kg 及び紅参エキス 300mg/kg の単独投与群は歩行負荷による行動量の減少を有意に抑制し、白参エキス 300mg/kg 及び地黄エキス 300mg/kg の単独投与群では行動量を抑制する傾向が観察された。これに対して、ユビキノン 300mg/kg と紅参エキス 300mg/kg を併用投与すると、それら単独投与に比較して行動量の低下を有意に抑制した。一方、ユビキノンを白参エキス及び地黄エキスと併用投与しても、ユビキノンの行動量低下抑制作用の増強はほとんど認められなかった。

【産業上の利用可能性】

10

【0033】

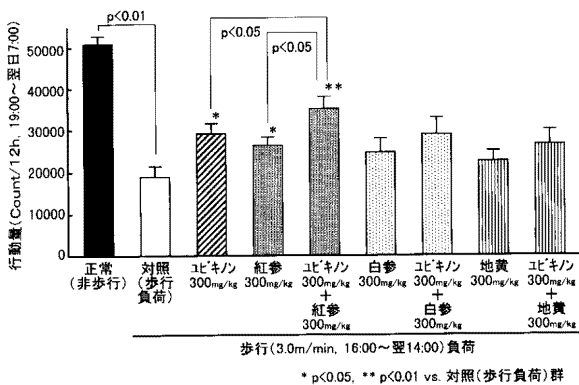
本発明は、肉体疲労・精神疲労に有効かつ安全な医薬品・医薬部外品・食品への応用が見込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】各投与群の強制歩行後の行動量低下抑制作用を示すグラフである（試験例2）。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00

F I

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

テーマコード(参考)

Fターム(参考) 4B018 MD61 MD64 MD90 ME02

4C088 AB16 AC11 BA09 CA05 MA02 MA52 NA05 NA14 ZA01 ZA33

ZA36 ZB21 ZB22 ZC02 ZC41 ZC75

4C206 AA01 AA02 CB27 KA01 KA18 MA02 MA04 MA72 NA05 NA14

ZA01 ZA33 ZA36 ZB21 ZB22 ZC02 ZC41 ZC75