

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4886202号
(P4886202)

(45) 発行日 平成24年2月29日 (2012. 2. 29)

(24) 登録日 平成23年12月16日 (2011. 12. 16)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/215 (2006. 01)

A 6 1 K 31/215

A 6 1 K 9/72 (2006. 01)

A 6 1 K 9/72

A 6 1 P 15/00 (2006. 01)

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 25/20 (2006. 01)

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 25/22 (2006. 01)

A 6 1 P 25/22

請求項の数 4 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-75000 (P2005-75000)
 (22) 出願日 平成17年3月16日 (2005. 3. 16)
 (65) 公開番号 特開2006-256996 (P2006-256996A)
 (43) 公開日 平成18年9月28日 (2006. 9. 28)
 審査請求日 平成20年1月17日 (2008. 1. 17)

(73) 特許権者 000000918
 花王株式会社
 東京都中央区日本橋茅場町 1 丁目 1 4 番 1
 〇号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100117156
 弁理士 村田 正樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 月経前及び／又は月経中の身体的及び／又は精神的不快の緩和剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

メチルジヒドロジャスモネートを有効成分とする、月経前の身体的及び／又は精神的不快症状の緩和剤であって、前記症状の緩和が揮発したメチルジヒドロジャスモネートの吸入によるものである、月経前の身体的及び／又は精神的不快症状の緩和剤。

【請求項 2】

メチルジヒドロジャスモネートを担体に担持させたものであって、月経前の身体的及び／又は精神的不快症状を緩和する旨の表示を付した、請求項 1 記載の月経前の身体的及び／又は精神的不快症状の緩和剤。

【請求項 3】

就寝中に吸入するものである請求項 1 及び／又は 2 記載の月経前の身体的及び／又は精神的不快症状の緩和剤。

【請求項 4】

月経前の身体的及び／又は精神的不快症状が、月経前症候群である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の緩和剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、月経前症候群や月経困難症などの月経前及び／又は月経中の、身体的及び／又は精神的不快症状の緩和剤に関する。

【背景技術】

【0002】

月経前及び／又は月経中の、身体的及び精神的不快は、程度の違いはあるが、閉経前の多くの女性が訴える愁訴であり、月経前症候群(Premenstrual Syndrome; 以下、PMSという)や月経困難症に代表される。

【0003】

PMSは、1931年にFrankにより初めて報告された月経の1週間程前(黄体期)に発症する身体的症状群、あるいは精神的症状群を指し、医学的には、「月経開始の3～10日前から始まる身体的、精神的症状で月経開始とともに減退ないし消失するもの」と定義され、月経前緊張症とも呼ばれている。PMSの代表的な症状は、身体的症状群としては、下腹痛、腰痛、下腹部が張る、頭痛、肩こり、手足の冷え、食欲が増す、下痢、便秘、むくみ、乳房が痛い、乳房が張る、ニキビがしやすい、肌荒れ、疲れやすい、眠くなる等が挙げられる。また、精神的症状群としては、イライラする、怒りやすい、攻撃的になる、憂うつ、涙もろい、不安が高まる等が挙げられる。

10

【0004】

月経困難症は、一般に、月経に対し異常に強い疼痛または全身障害を伴い、臥床したり仕事ができなくなるようなものと定義されており、月経痛症とも呼ばれる。月経困難症の代表的な症状としては、下腹痛、腰痛などの疼痛や、悪心、嘔吐、下痢、頭痛などのさまざまな身体的不快な症状が報告されており、婦人科疾患としては比較的頻度の高い疾患である。

20

【0005】

女性の社会への進出が益々増加する中で、女性の労働生産性とPMSとの関係を指摘する学者もあり、PMSや月経困難症に代表される、月経前及び／又は月経中の、身体的及び精神的不快症状を緩和、軽減し女性のQOL(Quality of Life)を向上させることは、大きな社会的課題であると考えられる。

【0006】

精油を種々の疾患や精神状態の改善のために用いることは、「アロマセラピー」として知られており、PMSや月経困難症を軽減する方法としても提案されている(例えば、非特許文献1)。しかしながら、アロマセラピーの効用は経験に基づくものであり、科学的に有効性や安全性が確認されたものはあまりない。アロマセラピーは、マッサージや沐浴といった方法で知られているように、身体に精油を直接接触させつつ、身体に物理的刺激を与える方法が一般的であった。また、精油の一つであるフェネル油が月経困難症の軽減に有効である旨の治験報告があるが、これは経口投与によるものである(非特許文献2)。

30

【0007】

また、月経前緊張症、マタニティブルー、更年期障害による不快症状を改善するためにβ-カリオフィレンを吸入させることが開示されているが、さらに高い効果を発現するものが求められていた(特許文献1)。

【0008】

【非特許文献1】クリスティン・ウェストウッド「最新 アロマセラピーガイドブック」フレグランスジャーナル社、1995年、p.133-141

40

【非特許文献2】インターナショナル・ジャーナル・オブ・ジネコロジー・アンド・オブステリクス(Int. J. Gynecol. Obstet.), 2003, 80(2), p.153-7

【特許文献1】特開2004-339191号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の課題は、特に身体に物理的な刺激を与えることなく、また経口によらず、月経前及び／又は月経中の、身体的及び／又は精神的不快症状を手軽に、かつ安全に緩和することにある。

50

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明はドデカヒドロ-3a, 6, 6, 9a-テトラメチルナフト[2, 1-b]フラン、オイゲノール、メチルジヒドロジャスモネート、及びシクロペンタデカノリドから選ばれる1種以上の香料を、揮発状態で、例えば就寝中に吸入することによって月経前及び/又は月経中の、身体的及び/又は精神的不快を緩和するものである。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、月経前及び/又は月経中の、身体的及び/又は精神的不快症状を、特定の香料を、例えば就寝中に吸入するという手軽な手段により、再現性よく緩和できる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明に使用されるドデカヒドロ-3a, 6, 6, 9a-テトラメチルナフト[2, 1-b]フランは、 α -アンブリノールとともに抹香鯨の体内に生ずる病的分泌物アンバーグリースに含まれている香気成分で、アンバー系調合香料に欠かせない重要化合物である。希釈すると強いアンバー香を発する。ドデカヒドロ-3a, 6, 6, 9a-テトラメチルナフト[2, 1-b]フランは、アンブロキサン(花王)や、セタロックス(フィルメニッヒ)等の商品名で市販されている。

【0013】

オイゲノールは、クローブオイル、クローブリーフオイル、シナモンリーフオイルの主成分で、強いスパイシーな香気を有し、フレグランスやフレーバーに広く使われている。

20

【0014】

メチルジヒドロジャスモネートは、ジャスモン酸メチルの同族体として合成された単品香料で、ジャスミン的な持続性のある花様香気を有する。ファインフレグランスからトイレタリー製品まで幅広く使用されており、フレーバーにも僅かに使用される。メチルジヒドロジャスモネートは、MDJ(花王)、エディオン(フィルメニッヒ)、セピオネート(日本ゼオン)等の商品名で市販されている。

【0015】

シクロペンタデカノリドは、アンゲリカ根油に存在し、アニマル的でムスク様の甘く、強い香気を有する。持続性、保留性に優れているので香粧品香料に広く使用されている。合成ムスクの中でもナチュラル感を出させる為の数少ない調合素材の一つである。シクロペンタデカノリドは、ペンタライド(曽田香料)やエキザルトライド(フィルメニッヒ)等の商品名で市販されている。

30

【0016】

これらの香料は単独で用いてもよいし、2種以上を混合して用いてもよい。また、匂いの強さを調整するため、匂いを有さない水や有機溶剤、例えばクエン酸トリエチル、ジブロピレングリコール、エタノール、ベンジルベンゾエート、イソプロピルミリスレート、ジエチルフタレート、流動パラフィン、グリセリン等で希釈して用いてもよい。また、本発明の効果を損なわない限り、賦香のために他の香料と混合して用いてもよい。

【0017】

また、本発明の香料はそのまま又は希釈した状態で、布、不織布や綿等の繊維、セラミック、シルカゲル、多孔性セルロース粒子等の多孔物質；ゼラチン、寒天、メチルセルロース等の天然高分子物質を使用した水系ゲル；ポリアクリル系化合物、ポリメタクリル酸系化合物、メラミン樹脂、尿素樹脂等の合成高分子物質や、木材チップ、粘土物質、高級脂肪酸エステル、高級ワックス、油性物質等に担持させて用いてもよい。

40

【0018】

さらに、本発明の不快症状の緩和剤は、有効成分である前記香料とともに、必要に応じて補助成分と組み合わせて製剤化、もしくは製品化することができる。形態は、香水、コロン、室内芳香剤等のフレグランス製品の外、クリーム、乳液、ボディローション、ボディパウダー類、ヘアークリーム、ヘアローション、ヘアスプレー、消臭剤、生理

50

用品、吸入薬等の医薬品、繊維、衣類等いずれの形態であってもよい。

【0019】

これら製剤への本発明の香料の配合量は、使用目的などを考慮して適宜決定すればよく、吸入により不快症状を緩和する効果が充分得られる量であればよい。使用形態および選択される香料によって異なるが、好ましくは0.001～50重量%、より好ましくは0.001～30質量%、さらに好ましくは0.01～10質量%配合する。本発明に係る香料を室内芳香剤として調製する場合、0.05～20質量%処方するのが好ましい。

【0020】

本発明の不快症状の緩和剤は、揮発した香料濃度として、好ましくは10～4000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、より好ましくは50～2000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、更に好ましくは100～1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で用いる。また、1日あたり4～8時間、就寝中に用いるのが好ましい。

【実施例】

【0021】

PMSの症状を訴えている女性を対象に、本発明の香料の含浸芳香体を使用して1ヶ月間、就寝中に香気を曝露し、自然に吸入させることによって、これら症状の緩和効果を評価した。

【0022】

すなわち、ドデカヒドロ-3a,6,6,9a-テトラメチルナフト[2,1-b]フラン（アンプロキササン使用）、オイゲノール、メチルジヒドロジャスモネート（MDJ使用）及びシクロペンタデカノリド（ペンタライド使用）を、無香の溶媒であるクエン酸トリエチルで、匂いの強さが一定になるよう、表1に示す濃度に適宜希釈し、蓋付きのプラスチック容器（直径5cm、高さ3cm/広口ボトルMC-30竹本容器）に入れた化粧用コットン1.5gに、表1に示す質量で染み込ませ、寝室用芳香剤として被験者に配布し、1ヶ月間使用してもらった。試験開始後、3週間目には香料の揮散分を考慮して新しい芳香剤を使用してもらうこととした。

【0023】

【表1】

試験香料の濃度及び香料溶液の含浸質量

実施例	香料名	香料濃度 (質量%)	含浸させた香料 溶液の質量 (g)
実施例1	アンプロキササン	10	3.75
実施例2	オイゲノール	10	3.00
実施例3	MDJ	100	2.40
実施例4	ペンタライド	10	6.00

【0024】

被験者間で曝露する時間帯を一定にする目的で曝露時間は就寝中にした。すなわち、本発明の香料を入れた容器を枕元に置き、就寝前にその容器の蓋を開け、起床時に閉めるという夜間曝露試験を行った。

【0025】

被験者女性は4名ずつの4つのグループに分け、各々異なる香料1種を1ヶ月間就寝時に使用し、試験開始時および試験終了時に、対照期（試験開始前の無処理の1ヶ月間）および試験期における各症状についてアンケート調査を行った。すなわち、PMSメモリーに記載されている表2に示す各症状について、アンケート調査で各被験者が記入した各症状の点数を加算し、PMS得点を求め、効果の判定を行った。本評価では、黄体期、すなわち月経開始約10日前から開始まで、及び月経期、すなわち月経開始から月経終了まで、の2期間について各症状の程度を評価させた。

【 0 0 2 6 】

PMSメモリーとは、PMSの診断用として月経連絡協議会および社団法人日本家族計画協会により開発されたものであり、日本人女性に頻度の多い月経に伴う症状（月経随伴症状）のリストを添付し、被験者自身が毎日の症状と程度を記録するように作成された日誌形式の冊子である。症状リストには、25項目の身体的症状（表2）、15項目の精神的症状（表3）、12項目の社会的症状（表4）が挙げられており、被験者は4段階（0：症状なし、1：少しあるが日常生活には影響なし、2：日常生活に影響する程度にある、3：はげしい）の点数で症状の程度を記録する。

【 0 0 2 7 】

【表2】

10

身体的症状

下腹	下腹痛
	腰痛
	下腹部が張る
血管・神経	頭痛
	頭が重い
	肩こり
	めまい
	手足の冷え
消化器	食欲が増す
	食欲がなくなる
	下痢
	便秘
	食物の嗜好の変化
水分代謝	むくみ
	のどがかわく
乳房	乳房が痛い
	乳房が張る
皮膚	ニキビがしやすい
	肌荒れ
	化粧のノリが悪い
その他	疲れやすい
	眠くなる
	おりものが増える
	スムーズに動かない
	アレルギー症状がある

20

30

40

【 0 0 2 8 】

【表 3】

精神的症状

イライラする
怒りやすい
攻撃的になる
無気力
憂うつ
自分をつまらない人間だと思う
弱気になる
涙もろい
不安が高まる
気分が高揚する
気分が集中できない
気分を抑制できない
能率が低下する
性欲が高まる
性欲が減退する

10

20

【 0 0 2 9 】

【表 4】

社会的症状

社会活動	いつも通り仕事ができない
	整理整頓したくなる
	自分の健康管理ができない
	物事が面倒くさくなる
	女性であることが嫌になる
	生理が嫌になる
対人関係	他人と口論する
	家に引きこもる
	誰も理解したり支えてくれないと思う
	ひとりでいたい
	家族や友人への暴言
	人付き合いが悪くなる

30

40

【 0 0 3 0 】

各被験者の P M S 得点からグループ毎に P M S 得点の平均値を求め、対照期と試験期の P M S 得点を比較した結果を表 5 に示す。いずれの実施例においても被験者の P M S の症状を減少させ、試験期の P M S 得点は対照期に比べ減少しており、本発明の香料が優れた P M S の症状の緩和効果を有することが明らかとなった。

【 0 0 3 1 】

【表 5】

PMS 得点の変化

実施例	香料名	PMS 得点	
		対照期	試験期
1	アンブロキサン	76.3	62.0
2	オイゲノール	62.5	31.0
3	MD J	79.3	32.3
4	ペンタライド	77.0	38.0

10

【0032】

さらに、PMS の症状リストのうち身体的症状、精神的症状、および社会的症状について、それぞれを対照期と試験期で比較した結果を表 6 に示す。いずれの実施例においても、各症状の試験期の PMS 得点は対照期に比べ減少しており、本発明の香料は精神的不快症状を緩和するだけでなく、身体的な不快症状も緩和する効果を有することが明らかとなった。

【0033】

【表 6】

身体的症状、精神的症状、社会的症状 各症状の PMS 得点の変化

実施例	香料名	PMS 得点							
		全症状		身体的症状		精神的症状		社会的症状	
		対照期	試験期	対照期	試験期	対照期	試験期	対照期	試験期
1	アンブロキサン	76.3	62.0	43.0	36.5	21.8	18.8	11.5	6.8
2	オイゲノール	62.5	31.0	39.8	26.0	14.0	3.5	8.8	1.5
3	MD J	79.3	32.3	42.5	25.5	25.3	5.0	11.5	1.8
4	ペンタライド	77.0	38.0	48.3	27.5	19.0	7.5	9.8	3.0

20

【0034】

さらに、対照期と試験期の間の、黄体期および月経期におけるそれぞれの PMS 得点を比較した結果を表 7 に示す。いずれの実施例においても試験期の PMS 得点は対照期に比べ減少しており、本発明の香料は月経前（黄体期）の身体的及び精神的不快症状を緩和するだけでなく、月経中（月経期）のこれら不快症状も緩和する効果を有することが明らかとなった。

【0035】

【表 7】

月経周期内における PMS 得点(全症状)の変化

実施例	香料名	PMS 得点 (全症状)					
		全期間		黄体期		月経期	
		対照期	試験期	対照期	試験期	対照期	試験期
1	アンブロキサン	76.3	62.0	38.0	31.5	38.3	30.5
2	オイゲノール	62.5	31.0	31.0	18.0	31.5	13.0
3	MD J	79.3	32.3	39.5	14.5	39.8	17.8
4	ペンタライド	77.0	38.0	44.0	21.3	33.0	16.8

40

【0036】

このようなことから本発明の香料は、PMS の症状の緩和効果だけでなく、月経時に訴

50

えられる月経困難症の症状や月経痛など、広く月経に伴う月経前及び／又は月経中の、身体的及び／又は精神的不快症状を緩和する効果を有することがわかった。

【 0 0 3 7 】

また、試験期間中の P M S 症状の緩和効果について、被験者からは以下のような感想が挙げられた。すなわち、身体的症状としては、寝付きが良くなった、眠りが深かった、力が抜けて疲れが取れた、腰痛がかなり楽だった、肌の調子がいつもよりよかった等、精神的症状としては、心身ともにリラックスできた、ゆったりとした気分になった、気持ちが穏やかになった等、社会的症状としては、気が楽になった等である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/085	(2006.01)	A 6 1 K 31/085
A 6 1 K 31/343	(2006.01)	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 31/365	(2006.01)	A 6 1 K 31/365

(74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人

(74)代理人 100131738
弁理士 近藤 三雄

(74)代理人 100107607
弁理士 加藤 実

(72)発明者 藤原 裕久
東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内

(72)発明者 引地 聡
東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 1 7 1 8 (W O , A 1)
特開 2 0 0 4 - 1 2 4 0 7 8 (J P , A)
特開平 0 4 - 1 4 9 1 3 6 (J P , A)
特開 2 0 0 4 - 3 3 9 1 9 1 (J P , A)
国際公開第 0 1 / 0 5 8 4 3 5 (W O , A 1)
特開 2 0 0 5 - 2 9 8 4 8 7 (J P , A)
特開 2 0 0 6 - 1 3 7 7 0 7 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 3 4 3
A 6 1 K 3 1 / 2 1 5
J S T P l u s / J M E D P l u s (J D r e a m I I)
C A / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)