

(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2004-261599

(P2004-261599A)

(43) 公開日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int.Cl.⁷

F 1

テーマコード(参考)

A61M 21/02

A 61 M 21/00 320

A61K 7/06

A 61 K 7/06

A61K 7/46

A 61 K 7/46 Z

A61K 7/48

A 61 K 7/48

A61K 7/50

A 61 K 7/50

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 16 頁)

(21) 出願番号

特願2004-57807 (P2004-57807)

(22) 出願日

平成16年3月2日 (2004.3.2)

(31) 優先権主張番号

378384

(32) 優先日

平成15年3月3日 (2003.3.3)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(71) 出願人 598039367

ジョンソン・アンド・ジョンソン・コンシ
ューマー・カンパニーズ・インコーポレイ
テッドJohnson & Johnson C
onsumer Companies, I
nc.アメリカ合衆国、08558 ニュージャ
ージー州、スキルマン、グランドビュー・
ロード(番地なし)Grandview Road, Skill
man, New Jersey 085
58, United States of
America

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】感覚療法を使用した閉経に関する症状の軽減方法

(57) 【要約】

【課題】閉経期またはその前後の段階における女性の閉経に関する一以上の症状を軽減する方法を提供する。

【解決手段】本方法は、女性のH P A系の活性を下方制御するのに効果的な量で感覚療法を施す段階を含む。H P A系には、

- a) 女性に時間の関数として存在する副腎皮質ホルモンのレベルと、
- b) 副腎皮質ホルモンの日総量と、
- c) 朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値と、
- d) 睡眠開始の閾値と

が含まれる。感覚療法は、聴覚刺激、視覚刺激、触覚刺激、味覚刺激、嗅覚刺激およびこれらとの組み合わせからなる群から選ばれる。

【選択図】 なし

10

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

閉経期またはその前後の段階における女性の閉経に関連する一以上の症状を軽減する方法であつて、

当該方法が、当該女性のH P A系の活性を下方制御するのに効果的な量で感覚療法を施す段階を含み、

当該H P A系が、

- a) 当該女性に時間の関数として存在する副腎皮質ホルモンのレベルと、
- b) 副腎皮質ホルモンの日総量と、
- c) 朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値と、
- d) 睡眠開始の閾値と

10

を含み、

当該感覚療法が、聴覚刺激、視覚刺激、触覚刺激、味覚刺激、嗅覚刺激およびこれらの組み合わせからなる群から選ばれる方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、閉経期またはその前後の段階における女性の閉経に関連する症状を軽減する方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

閉経とは、女性の一生において月経が恒久的に停止する時点のことである。閉経（閉経の前後の時期）に移行する際、女性が経験する症状としては、体のほてり、寝汗、睡眠困難、性的不全、膣の乾燥および軽度の齶状態等に限らず、多くのものがある。これらの症状は、卵巣ホルモンの変動の結果であると思われている。特に、閉経期およびその前後の時期の症状は、大部分、エストロゲンとプログステロンレベルの変化によるものである。

【0003】

体のほてりは、閉経期の最も一般的な症状である。体のほてりは、しばしば発汗と顔面潮紅とを伴う、突然の強い発熱感覚で始まり、つづいて、知覚された発熱を身体が補償しようとする際に、悪寒による震えが起こる。体のほてりは、エストロゲンレベルの減少と、その後の、脳の温度調節機能に影響を与えるホルモンの放出の結果、生じるものと思われる。体のほてりは散発的に起こるが、いくつかの刺激（例えば、不安、ストレス、周囲の高温、カフェインおよびアルコール）によってトリガされるものと思われる。（たとえば、非特許文献1参照）。体のほてりは、しばしば夜中に起こり、発汗から生じる湿気と不快感のために、女性が体のほてりの後でしばしば寝覚めるため、「寝汗」と呼ばれる。

【0004】

睡眠困難も、閉経期に経験される典型的な症状である。睡眠困難には、体のほてりと寝汗とが必ず伴うようである。睡眠問題に関しては、ホルモンの理由に加えて、一生におけるこの期間中に、女性がより多くストレスに曝される結果、多くの閉経期の睡眠問題がみられる研究者は考えている。閉経期の女性の多くが、子供が家を出て行くことによる喪失感を味わっており、また、しばしば、年老いた両親の世話をしなければならない。

【0005】

ホルモン補充療法（H R T）は、閉経期の症状に対し人気のある治療法オプションである。H R Tは、最も一般的には、エストロゲンのようなホルモンのサプリメントから成る。エストロゲンサプリメントの代替品としては、酢酸メガストロールの形のプログesteroneがある。H R Tは、しばしば効果的で、女性の心臓性血管疾患の危険性を減少させるものと思われているが、その一方、著しい欠点も存在する。他剤との配合禁忌のため、ホルモンサプリメントを摂取することができない女性が多い。また、H R Tが、子宮内膜癌および乳癌の危険性を増すと考えられている。H R Tは、ストレスの増加のような閉経期の症状の強さと関連する多くの精神的な側面に対処するものではない。

30

40

50

【0006】

閉経期の症状の軽減について、ホルモンサプリメントに加えて、クロニジンとメチルドパ等の他の代替的な処方医薬品が提案されている。これらの医薬品は、脳の温度調節中枢をトリガするものと考えられているノルエピネフリンの放出を抑制するように作用する。これらの医薬品は、臨床試験では成功の度合いがはっきりしておらず、しばしば、疲労、衰弱、眩暈およびはき気といった副作用を伴う（非特許文献1参照）。

【0007】

ビタミンE、チョウセンニンジン、サクラソウ油、ドンクアイおよびアメリカショウマのようなビタミンやハーブの使用については、閉経期の症状の軽減に関しサポートとなる逸話はあるが、その有効性には、ほとんどまたは全く臨床的サポートがない。

10

【0008】

閉経期の症状がストレスと関連し、また、精神的な問題に関連があることは当業者に知られている。ストレスは、血管運動性の症状（体のほてり、寝汗）と睡眠困難とを含む、閉経期に関連する症状を悪化させることが知られている。心理療法と組み合わせたHRTが、HRT単独よりも、不眠症に対してより効果的なことを証明した研究がある（非特許文献2参照）。

【特許文献1】米国同時継続出願第10/012,627号（2001年12月7日出願）

【特許文献2】米国同時継続出願第10/012,626号（2001年12月7日出願）

20

【特許文献3】PCT国際公開第WO 02/49600号

【特許文献4】米国同時継続出願第09/676,876号（2000年9月29日出願）、名称：パーソナルケア剤を使用した、ヒトの気分を和らげる方法（Method For Calming Human Beings Using Personal Care Compositions）

【非特許文献1】ショー・シー（Shaw C.）著、「閉経期前後の体のほてり：疫学、生理学および治療法（The peri-menopausal hot flash: epidemiology, physiology and treatment）」、ナース・プラクティショナー（Nurse Practitioner），1997年，第22（3）巻，55頁～56頁，61頁～66頁

【非特許文献2】アナルテ・エムティー（Anarte MT），クアドロス・ジェイエル（Cuadros JL），ヘララ・ジェイ（Herrara J.）著、「ホルモンおよび心理療法：閉経期の女性の代替治療法は？（Hormonal and psychological treatment: Therapeutic alternative for menopausal women?）」マチュリタス（Maturitas），1998年；20：203

30

【非特許文献3】ジョージ・ピー・クリューソス（George P. Chrousos）およびフィリップ・ダブリュー・ゴールド（Philip W. Gold）著、「ストレスとストレス系の異常の概念-肉体的および行動性ホメオスタシスの概要（The Concepts of Stress and Stress System Disorders-Overview of Physical and Behavioral Homeostasis）」，JAMA，1992年3月4日、第267巻、No. 9

【非特許文献4】アンドリュー・ウェイル博士（Dr. Andrew Weil）著、「呼吸：自己治療のマスター・キー（Breathing: The Master Key to Self Healing）」Sounds True出版社，Boulder, CO（www.soundstrue.com），1999年

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

これらの治療法にも拘わらず、ビタミンやハーブのようなホルモンサプリメントやホメオパシー薬剤の摂取を希望しないか摂取できない女性にとって、閉経と関連する症状を軽減する非医学的な代替法のニーズが存在する。本発明は、このニーズに応えるものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、閉経期またはその前後の段階における女性の閉経に関連する一以上の症状を

50

軽減する方法に関する。この方法は、当該女性の HPA 系の活性を下方制御するのに効果的な量で感覚療法を施す段階を含み、当該 HPA 系が

- a) 当該女性に時間の関数として存在する副腎皮質ホルモンのレベルと、
- b) 副腎皮質ホルモンの日総量と、
- c) 朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値と、
- d) 睡眠開始の閾値と

を含み、a) から d) の少なくとも一つの減少により、HPA 系の活性を下方制御することができる方法である。

【0011】

この感覚療法は、聴覚刺激、視覚刺激、触覚刺激、味覚刺激、嗅覚刺激およびこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。 10

【発明の効果】

【0012】

本発明により、閉経期またはその前後の段階における女性の閉経に関連する一以上の症状を軽減することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

閉経期またはその前後の段階における女性の HPA 系の活性を下方制御することにより、閉経に関連する一以上の症状を軽減することができることが見出された。この HPA 系には、 20

- a) 当該女性に時間の関数として存在する副腎皮質ホルモンのレベルと、
- b) 副腎皮質ホルモンの日総量と、
- c) 朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値と、
- d) 睡眠開始の閾値と

が含まれ、a) から d) の少なくとも一つの減少により、HPA 系の活性を下方制御することができる。

【0014】

ここで、「HPA 系」とは、非特許文献 3 に記載されたように、いくつかの生理機能に影響を及ぼす内分泌系である視床下部 - 下垂体 - 副腎系を意味する。コルチゾール等の副腎皮質ホルモンは、覚醒期間と眠りの期間とを伴う、24 時間の日周性のリズムに従う。たとえば、開示内容が参照により本明細書に包含される、特許文献 1 を参照されたい。日中プロフィール曲線の下の領域には、朝のピーク（本明細書では「朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値」と呼ばれる）（典型的には覚醒の 30 分～45 分後に起こる）と曲線の下の残りの領域という、明瞭に区別できる 2 つの異なった領域があると考えることができる。（本明細書では「副腎皮質ホルモンの日総量」と呼ばれる）曲線の下の領域からピーク領域（朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値）を差し引いた量は、HPA 系の活性のインデックスとして有用である。さらに、覚醒 4 時間～8 時間後の副腎皮質ホルモンのレベル；就寝前の期間の副腎皮質ホルモンのレベル；睡眠開始閾における副腎皮質ホルモンのレベルは、HPA 系の活性のインデックスとして有用である。 30

【0015】

上述のごとく、本発明は、閉経期およびその前後の段階における女性の閉経と関連する一つ以上の症状を軽減する方法に関するものである。この方法は、当該女性の HPA 系の活性を下方制御するのに効果的な量で感覚療法を施す段階を含み、この HPA 系には

- a) 時間の関数として存在する副腎皮質ホルモンのレベルと、
- b) 24 時間に渡る副腎皮質ホルモンの日総量と、
- c) 朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値と、
- d) 睡眠開始の閾値と

が含まれる。

【0016】

本明細書にいう「効果的な量」とは、治療されるべき容態に肯定的な変更を有意に誘起 50

するに充分で、重大な副作用を防止するに充分低い、(妥当な利益/リスク比率での)感覚療法の頻度とレベルと期間とを意味する。この効果的な量は、治療の特定の条件、治療を受ける患者の年令および肉体的条件、容態の重大さ、治療の頻度、レベルおよび期間、併用療法の性質、具体的に採用された療法およびその他の因子により変わる。多重感覚療法を使用すると、所望の反応を得るのに必要な期間に影響を与えることができる。

【0017】

本明細書にいう「閉経に関連する症状」には、体のほてりおよび/または寝汗、睡眠困難、軽度の鬱状態、頭痛、膣の乾燥、気分のむら、ストレスおよび/または神経過敏等の血管運動性の症状が含まれる。睡眠困難には、不眠症、夜間の覚醒、日中の疲労および/または睡眠に関連する呼吸の乱れがある。

10

【0018】

感覚療法は、聴覚刺激、視覚刺激、触覚刺激、味覚刺激、嗅覚刺激およびこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

【0019】

H P A 系の活性は、以下の少なくとも一つにより下方制御することができる。

a . 当該女性の24時間に渡る副腎皮質ホルモンの平均日総量の減少

b . 当該女性の副腎皮質ホルモンの平均日総量から朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量の減少

c . 覚醒4時間~8時間後における当該女性の副腎皮質ホルモンのレベルの減少

d . 就寝前の時期における当該女性の副腎皮質ホルモンのレベルの減少および、

e . 睡眠開始の閾値より低いレベルへの当該女性の副腎皮質ホルモンのレベルの減少

20

【0020】

女性の24時間に渡る副腎皮質ホルモンの平均日総量が、この療法の開始時に女性に存在する副腎皮質ホルモンの日総量に基づいて、少なくとも約5%~約50%減少することが好ましい。少なくとも約10%~約40%減少することがより好ましく、少なくとも約15%~約30%減少することが最も好ましい。

【0021】

24時間の期間における、女性の副腎皮質ホルモンの平均日総量から朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量は、この療法の開始時に女性に存在する副腎皮質ホルモンの日総量から朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量に基づいて、少なくとも約5%~約70%減少することが好ましい。少なくとも約10%~約60%減少することがより好ましく、少なくとも約20%~約50%減少することが最も好ましい。

30

【0022】

覚醒4時間~8時間後における女性の副腎皮質ホルモンのレベルは、この療法の開始時の女性の同時期に存在する副腎皮質ホルモンのレベルに基づいて、少なくとも約5%~約70%減少することが好ましい。少なくとも約10%~約60%減少することがより好ましく、少なくとも約20%~約50%減少することが最も好ましい。

【0023】

就寝前の時期、好ましくは就寝の約4時間前の女性の副腎皮質ホルモンのレベルは、この療法の開始時の女性の同時期に存在する副腎皮質ホルモンのレベルに基づいて、少なくとも約3%~約50%減少することが好ましい。少なくとも約5%~約30%減少することがより好ましく、少なくとも約5%~約20%減少することが最も好ましい。就寝前の時期における副腎皮質ホルモンのレベルは、0.3 μg/dL未満に減少することが好ましい。0.2 μg/dL未満に減少することがより好ましく、0.15 μg/dL未満に減少することが最も好ましい。

40

【0024】

本発明に係る方法では、感覚療法に、さらに、以下の群から選ばれた少なくとも一つのステップを含めることができる。

a . リラックス呼吸技術の実施

50

b . ホルモン補充療法

または

c . たとえば、ビタミンE、チョウセンニンジン、サクラソウ油、ドンクアイ、アメリカショウマおよび大豆抽出物のようなビタミン、ハーブサプリメントおよび／または天然の抽出物の投与

【 0 0 2 5 】

本発明の使用に適したリラックス呼吸技術には、非特許文献4に記載されたリラックス呼吸が含まれるが、これに限定されるわけではない。例として、3秒を超える吸息、2秒を超える吸息と呼息の間の休止、および4秒を超える呼息を少なくとも2回繰り返す、深くゆっくりとした呼吸がある。

【 0 0 2 6 】

感覚療法およびホルモン補充療法の使用または、ビタミン、ハーブサプリメントおよび／または、たとえば、クロニジン、メチルドパおよびこれらの混合物等の体温調節薬剤の服用の組み合わせは、より効き目のある治療法になり、これらの治療の投与量を低下できる可能性がある。

【 0 0 2 7 】

本発明に係る感覚療法の開始から2日～14日後の期間内にHPA系の活性を下方制御することが好ましい。

【 0 0 2 8 】

HPA系の活性を測定するために、血清、唾液または尿中のコルチゾールを含む身体中のコルチゾールレベルを測定することができる。

(1) 唾液の採集は最もストレスが少なく、最も苦痛が少なく、最も侵襲的でないこと

、
(2) 唾液中のコルチゾールレベルが女性の通常の反応の代表となること、

(3) 唾液中のコルチゾールは結合されておらず、従って、生理的影響をより正確に予知できることであることおよび、

(4) 唾液中のコルチゾールの測定は、尿のような他の体液に比し、より即時的である（蓄積性がより低い）こと

の故に、唾液中のコルチゾールレベルを測定することが好ましい。

【 0 0 2 9 】

開示内容が参照により本明細書に包含される特許文献2に記載されたように、酵素にリンクされた免疫学的検定（ELISA）法は、哺乳動物の唾液中に典型的に見出される濃度のコルチゾールの測定に有用である。

【 0 0 3 0 】

本発明に係る方法に有用である感覚療法は、ユーザーをリラックスさせるものであればどのような方法でもよい。感覚経験を与えるために使用される刺激は、一般的に、本発明を実施するつもりの個人が心地よいと思う経験を与えるものである。一般に、感覚療法は、聴覚刺激、視覚刺激、触覚刺激、味覚刺激、嗅覚刺激およびこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

【 0 0 3 1 】

本発明に係る方法に有用である聴覚刺激には、ユーザーを鎮静するまたはリラックスさせる音楽や自然の音が含まれられるが、これらに限定されるわけではない。本明細書における音楽という用語は、器楽曲および叙事曲；旋律；メロディー；ハーモニー；歌；メトロノーム、音叉、ベル、拍子機械およびチャイムからのような拍子および振動数；詩およびリズムを含めるように用いられる。音楽は、クラシック、ソフトロック、聴きやすい現代音楽、カントリミュージック、および映画やミュージカル中の歌等のどのようなジャンルのものでもよく、これらに限定される訳ではない。自然の音には、鯨の歌声や鳥の鳴き声のような動物の声；コオロギのような虫の声；流水や滝のような環境音が含まれるが、これらに限定されるわけではない。常にソフトな強弱法の音で、メロディーとハーモニーの変化が最小であり、通常のビートピッチをほとんどまたは全く持たず、ボーカルがほとん

どまたは全くなく、テンポがゆっくりとした、パーカッションまたは強いリズムがほとんどまたは全くないものが、ユーザーをリラックスさせまたは鎮静するのに特に有益である。二つのピュアな周波数を使用し、通常、これらを個々の耳に別々に与えるバイノーラルなビートを使用する音は、ユーザの気分を改善する上で有用である。波、波、波の脳波の周波数範囲のバイノーラルなビートは、ユーザをリラックスさせるのに有用であり、波活動の周波数範囲のビートは、ユーザの精神的機敏性を向上させる上で有用である。聴覚刺激には、カセットテープ、ビデオテープ、コンパクトディスク、双方向型のおもちゃとゲーム、ウェブサイトおよびコンピュータ・オーディオファイルがあるが、これらに限定されるわけではない。リラックスさせるのに適切な音楽の例として、HNH International社の“Night Music 2”(1999年)を挙げることができる。

10

【0032】

本発明に係る方法に有用である視覚刺激には、柔らかい光、キャンドル、ビデオ、映画、絵画、壁画、本、景色、双方向型のおもちゃとゲーム、ウェブサイト、ユーザを鎮静しまたはリラックスさせるコンピュータ画像ファイルがあるが、これらに限定されるわけではない。柔らかい光は、青、緑、ピンク、紫等どのような色でもよい。青や緑等の色合いの寒色は、ユーザーを鎮静し、リラックスさせるのに好ましく、オレンジや赤等のより暖色系の色は、ユーザーの気持ちを高揚させるために好ましい。彩度の低いパステル調の陰影は、ユーザーを鎮静するのに有用である。光は、家庭のランプに挿入できる電球として、あるいはランプとして、キットで提供することができる。本発明に係るキットでは、光ファイバーを使用する光も有用であろう。当業者に知られているように、光ファイバー光は、断続的に色を変えることができる。約500ルックスの柔らかい照明が、ユーザーをリラックスさせる上で有用である。特に、就寝前の夕方に有用である。約2,000ルックス以上の明るい光は、就寝2,3時間前以前の目覚めているときまたはその他の日中の時間のような日中覚醒時に使用すると、ユーザの気分を改善する上で有用である。

20

【0033】

波、波および波の脳波の周波数範囲の周波数パターンの光と音の組み合わせは、ユーザーをリラックスさせる上で有用であり、波活動の周波数範囲のパターンを持つものは、ユーザーの精神的な機敏性を向上させる上で有用である。

【0034】

本発明に係る方法に有用である触覚刺激には、コンピュータ・ソフトウェア、双方向型のおもちゃとゲーム、バブルバス、ローションおよびパーソナルケア剤があるが、これらに限定されるわけではない。

30

【0035】

コンピュータ・ソフトウェアは、利用している間に、使用者がリラックスするように、双方向型の性質を有するものとすることもできる。このようなソフトウェアには、ビデオゲーム、クロスワードパズル等がある。

【0036】

本発明に係る方法に有用である味覚刺激には、果物、キャンディ、クラッカー、チーズ、茶等の食べ物や飲み物があるが、これらに限定されるわけではない。

【0037】

本発明に係る方法に有用である嗅覚刺激には、芳香のような感覚経験がある。ユーザーが好ましいと感じ、気分を和らげリラックスさせる効果を有する芳香は、本発明の実施に有用である。香料(fragrances)として適切なものには、ユーザーにとって好ましくリラックスできると感じられる香料がある。このような香料として適切なものには、Quest International社から入手できる特許文献3に記載された芳香剤(perfume compositions)があるが、これらに限定されるわけではない。開示内容が参照により本明細書に含まれる、特許文献4に記載された香料も適切なものである。特に適切な香料の例としては、Quest International社から入手できるP D 1 8 9 1、Q-3 0 0 3 2およびS G 1 4 4 3 Aのようなものがある。

40

【0038】

50

感覚刺激を与える手段として好ましいものに、パーソナルケア剤の形式によるものがある。パーソナルケア剤は、嗅覚刺激を与えるのに特に有用である。たとえば、本発明に係る方法に有用であるパーソナルケア剤は、パーソナルケア剤製造業界でよく知られた装置と方法を使用して、適切な芳香を持つ所望の成分を混ぜ合わせることによって製造することができる。水性のパーソナルケア剤における香料の可溶性を改善するために、香料を、予め、一以上のノニオン界面活性剤とブレンドしておいてもよい。

【0039】

パーソナルケア剤には、ドライおよびウエットのティッシュ(wipe)、洗浄液、入浴剤、シャンプー、ジェル、セッケン、スティック、バーム、ムース、スプレー、ローション、クリーム、クレンジング剤、パウダー、オイル、バスオイルおよび、風呂に添加することができるその他の浴用剤のような、個人用化粧品、トイレタリーおよびヘルスケア製品がある。前述のティッシュ、洗浄液、入浴剤、シャンプー、ジェル、セッケン、スティック、バーム、ムース、スプレー、ローション、クリーム、クレンジング剤、オイルおよびバスオイルは、パーソナルケア剤を調製することについての知識を持つ者には商業的に知られているものである。パーソナルケア剤として適切なものには、ジョンソン社(Johnson)のベッドタイムバス(Bedtime Bath(登録商標))製品があるが、これに限定されるわけではない。哺乳動物で好ましい反応を得るには、そのパーソナルケア剤について処方された方針に従った投薬量で使用すべきであろう。

【0040】

一般的には、複数の刺激を一緒に使用すれば、効果がより大きくなるが、単一の刺激でも効果を出すことができ、それ故、本発明の範疇に属する。

【0041】

本発明に係る方法を例示するために、以下の例を含めた。これらの例は本発明を制限するものではない。これらは、本発明を実施する方法を単に示唆するものである。ヒトの気持ちを和らげることに関する知識を有する者やその他の専門家は、本発明を実施する他の方法を見出すかもしれない。それらの方法も、本発明の範囲内であるとみなされる。

【実施例1】

【0042】

閉経期およびその前後の時期の女性におけるH P A系の活性の下方制御

閉経期およびその前後の時期の、年令が40才～60才の8人の女性を募り、感覚療法のリラックス効果を評価するための2日間の研究に参加してもらった。この感覚療法(以下、「本療法」と呼称する)は、音楽(CD-HNH International社の“Night Music 2”(1999年))を聴き、Quest International社から入手できるリラックス香料Q-30032またはSG1443Aの香料ロッドを嗅ぎつつ、(3秒を超える吸息、2秒を超える吸息と呼息の間の休止、および4秒を超える呼息を少なくとも2回繰り返す、深くゆっくりとした呼吸)のリラックス呼吸技術を15分間行うセッションからなっていた。参加者には、香料に関して「指定時間の間、好きなだけ何度も香料を嗅ぎ、その香りとそれがもたらす感情について考えなさい。その香料を構成する香りを思い描いて見てください。心に浮かんだ香料のイメージを忘れた場合やリフレッシュする必要がある場合にはいつでも、香料を嗅ぎなおして下さい。」という指示が与えられていた。

【0043】

本療法は、典型的なオフィスのセッティングで静かに座って読書する15分間のセッションよりなる対照期間(以下、「対照期間」と呼称する)と比較した。被験者は、その半分が第一日目に本療法を、第二日目に対照期間を行い、残りの半分が第一日目に対照期間を、第二日目に本療法を行うように、ランダムに選択した。本療法は、アンケートと唾液の測定の両方から、著しいリラックスの利益が得られることが判明した。対照期間では、目立つリラックスの利益は得られなかった。

【0044】

この研究で用いたアンケートは、どの程度女性がリラックスしたと感じたかを評価した。サーベイでは、「どのように感じたかを、1～7のスケールで選択し、その選択箇所に

10

20

30

40

50

を付けなさい。1 = 極度のストレスを感じている、2 = 非常に大きいストレスを感じている、3 = 軽度のストレスを感じている、4 = ストレスもリラックスもなし、5 = 軽度にリラックスしている、6 = 非常にリラックスしている、7 = 極度にリラックスしている。」と記載した。サーベイの質問は、本療法と対照期間との両方について、その前後で行った。本研究におけるサーベイのデータを下記表1に示す。

【表1】

本感覚療法とコントロールとのサーベイデータの要約(被験者A1～A8)

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
本感覚療法期間中におけるサーベイの反応の変化	+2	+2	+2	+2	+2	+4	+2	+2
対照期間中におけるサーベイの反応の変化	+1	+1	+2	+1	+0.5	+2	0	0

【0045】

表1に示されるように、本療法の後の被験者は、本療法前に比べ、平均して2.3ポイントだけ、よりリラックスした。これに比し、対照期間後では、1.1ポイントだけ、よりリラックスしたにすぎなかった。この差は、両側t検定においてp値が0.05未満であることから示されるように、統計的に有意である。

【0046】

本療法が、唾液コルチゾールの濃度を著しく減少させ、従って、HPA系の下方制御を例証するものであることも見出された。本研究における唾液コルチゾールのデータを下記表2に示す。

【表2】

本感覚療法とコントロールとの唾液コルチゾールのデータの要約(被験者A1～A8)

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
本感覚療法期間中におけるコルチゾール濃度の変化(nmol/L)	-2.71	-0.51	-7.08	-2.14	+0.19	-5.61	+0.64	-1.05
対照期間中におけるコルチゾール濃度の変化(nmol/L)	+3.96	-1.78	-1.82	-0.02	-0.36	+0.14	+0.53	-2.51

【実施例2】

【0047】

閉経時の症状に対する感覚療法の効果

実施例1に示したように、本発明に係る感覚療法を施すことにより、HPA系の活性の下方制御を生じる。この例では、1日に1回を超える頻度で体のほてりに苦しんでいる4人の閉経期およびその前後の時期の女性(B1～B4)を募集し、一つ以上の閉経期の症状に対する一連のリラックス感覚療法の効果を評価するための3週間の研究に参加してもらった。この一連の感覚療法(以下、「本療法シリーズ」と呼称する)は、リラックスさせる音楽を聞き、香料(Q-30032またはSG1443A)を嗅ぐ毎日2回(朝と午後)、5分間のセッションおよび、それぞれ実施例1に記載されたように、音楽(CD-HNH International社の“Night Music 2”(1999年))を聞き、(Quest International Fragrance社から入手できるQ-30032またはSG1443Aの)香料を嗅ぎつつ、リラックスさせる呼吸技術を実施する夕方の15分間のセッションからなっていた。香料入りクレンジング製品の使用をコントロールする目的で、これらの女性には、研究期

10

20

30

40

50

間を通じて使用するように、Johnson社のBedtime BathおよびJohnson社のpH 5.5シャワームースが与えられた。5番目の参加者（B5）は、本療法をあまり実行しなかったので、その女性のデータを比較例として以下に示した。

【0048】

女性達には、日記シートを使って体のほてりの情報を記録するよう依頼した。この記録には、体のほてりの持続期間を測定するためにストップウォッチを使うことが必要であった。日記の書き込みシートには、発熱の強さ、以前の体のほてりの持続時間との比較、発汗の程度と場所および全体的な体のほてりの強さ等の体のほてりについて感知される種々の特徴を評価するアンカーアンケートも含まれていた（下記の表3の結果）。女性達には、体のほてりの毎日の総数（下記の表5の結果）および、寝汗を経験したかどうか（下記表6の結果）を追跡するための「体のほてりの記録」シートも与えられた。被験者達は、研究の最初の週の間に、体のほてりデータのベースラインを確立した。本療法シリーズ用の材料（香料ロッドおよびCD）は、第2の週の月曜日に渡され、被験者達は、残りの14日間、毎日本療法シリーズを実施した。

【表3】

被験者B1～B4の体のほてりの特徴に対する本感覚療法の効果の要約

	5日後の減少%	10～14日後の減少%
毎日の体のほてりの平均回数	24.3*	26.4
体のほてりの平均持続時間	14.8	10.4
体のほてりの平均感知時間	14.9	20.7
感知された体のほてりの発熱強さの平均値	22.4	28.0*
感知された体のほてりの全体的強さの平均値	23.4	28.2*
発汗を伴う体のほてりの%	18.5	17.5
寝汗を伴う夜の%	37.3	61.7*

* p < 0.05

10

20

30

40

【表4】

比較例：体のほてりの特徴に対する本療法シリーズの効果の要約（被験者B5）

	5日後の減少%	10～14日後の減少%
毎日の体のほてりの平均回数	+20% (増加)	5%
体のほてりの平均持続時間平均	11%	18%*
体のほてりの平均感知時間	7%	3%
感知された体のほてりの発熱強さの平均値	10%	4%
感知された体のほてりの全体的強さの平均値	0%	+8% (増加)
発汗を伴う体のほてりの%	45%	+14% (増加)
寝汗を伴う夜の%	+100% (増加)	+25% (増加)

* p < 0.05

【表5】

毎日の体のほてりの総数の平均値データの要約(被験者B1～B5)

被験者番号	毎日の体のほてりの総数の平均値		
	ベースライン	本感覺療法5日後	本感覺療法10～14日後
B1	3	2	1
B2	8	7	6
B3	2	1	0.6
B4	2	0.6	0.6
B5(比較)	2	2	2

10

【0049】

表3に示されているように、毎日本療法シリーズを行った結果、被験者(B1～B4)の毎日の体のほてりの平均値は減少した。これら被験者の体のほてりの平均値は、本療法の5日後に24.3%減少し、10日～14日後に36.4%減少した。これと対照的に、被験者B5は、本療法を完全には行わなかったので、表4に示すように、目に見えるような体のほてりの症状の減少は現れなかった。

20

【表6】

寝汗を伴う夜の%割合のデータの要約(被験者B1～B5)

被験者番号	寝汗を伴う夜の%		
	ベースライン	本感覺療法5日後	本感覺療法10～14日後
B1	100	20	10
B2*	100	100	100
B3	57	60	0
B4	30	0	0
B5(比較)	40	60	50

30

*被験者B2は、本感覺療法の段階の間、寝汗をかき続けたが、寝汗はずっと少なく、本感覺療法を行う前よりずっと早く寝入ることができたと述べている。また、目覚めたとき、よりよく休息できたと感じたとも述べている。

【0050】

表6に示されるように、被験者B1～B4では、本療法実施の10日～14日後に、寝汗を伴う夜が平均して61.7%減少した。これとは対照的に、B5では、寝汗を伴う夜は減少しなかった。

40

【実施例3】

【0051】

閉経時の症状に対する本感覺療法の感知される効果

上記実施例2の参加者B1～B5について、書面によるサーベイに答えてもらった。結果を下記表7、表8に示す。

【表7】

書面によるサーベイの応答の要約(被験者B1~B4)

	完全に 同意	ある程度 同意	同意でも 不同意でも ない	ある程度 不同意	完全に 不同意
1. 呼吸のエクササイズでリラックスできた。	50%	50%	0%	0%	0%
2. リラックスさせる香料を嗅いだことで、リラックス時間がより有益になった。	50%	25%	25%	0%	0%
3. 本療法シリーズを行うことにより体のほてりが緩和した。	50%	50%	0%	0%	0%
4. 本療法シリーズ実施した週の間、体のほてりが減少した。	50%	50%	0%	0%	0%
5. リラックス呼吸法を続けたいと思う。	75%	25%	0%	0%	0%
6. 「リラックス呼吸のための夕方の音楽」はリラックスするのに効果があった。	75%	25%	0%	0%	0%
7. 本療法シリーズは時間がかかりすぎる。	25%	50%	0%	25%	0%
8. 一連の療法を実行するために必要なすべてを含む製品の購入に関心がある。	50%	50%	0%	0%	0%
9. 全体として、本療法シリーズは楽しかった。	50%	50%	0%	0%	0%

10

20

【表8】

比較データ：書面によるサーベイに対する被験者B5の応答の要約

	応答
1. 呼吸のエクササイズでリラックスできた。	ある程度同意
2. リラックスさせる香料を嗅いだことでリラックス時間がより有益になった。	完全に不同意
3. 本療法シリーズにより体のほてりが緩和した。	同意でも不同意でもない
4. 本療法シリーズの実施中、体のほてりが減少した。	同意でも不同意でもない
5. リラックス呼吸法を続けたいと思う。	完全に同意
6. 「リラックス呼吸のための夕方の音楽」はリラックスするのに効果があった。	同意でも不同意でもない
7. 本療法シリーズは時間がかかりすぎる。	完全に同意
8. 一連の療法を実行するために必要なすべてを含む製品の購入に関心がある。	完全に不同意
9. 全体として、本療法シリーズは楽しかった。	完全に不同意

30

40

【0052】

要約すると、被験者B1~B5は、本療法が自分たちをリラックスさせるのに効果的であり、閉経時の症状を緩和させると感じた。この肯定的な反応は、毎日の体のほてりや寝汗の起きる回数の減少記録と相互関係を示している。これとは対照的に、被験者5では、

50

表8に示されるように、有益な効果は見出されなかった。

【0053】

本発明の具体的な実施態様は以下の通りである。

(1) 前記感覚療法が、さらにリラックス呼吸技術を行うステップを含む、請求項1に記載の方法。

(2) 前記感覚療法が、有効な量のリラックスさせる香料の匂いを嗅ぐことによって与えられる嗅覚刺激を含む、請求項1に記載の方法。

(3) 前記感覚療法が、柔らかな照明によって与えられる視覚刺激を含む、請求項1に記載の方法。

(4) 前記感覚療法が、リラックスさせる音楽を聞くことによって与えられる聴覚刺激を含む、請求項1に記載の方法。 10

(5) 前記感覚療法が、少なくとも1週間、1日2回施され、リラックスさせる香料の匂いを嗅ぐことによって与えられる嗅覚刺激と、リラックスさせる音楽を聞くことによって与えられる聴覚刺激との組み合わせを含む、請求項1に記載の方法。

【0054】

(6) 前記感覚療法が、さらに、リラックス呼吸技術を行うステップを含む、実施態様(5)に記載の方法。

(7) 前記感覚療法が、さらに、柔らかい照明を含む視覚刺激を含む、実施態様(5)に記載の方法。

(8) 前記症状が、体のほてり、寝汗、睡眠困難、膣の乾燥、頭痛、気分のむら、ストレス、神経過敏および軽度の鬱状態から選ばれたものである、請求項1に記載の方法。 20

(9) 前記感覚療法が、ホルモン補充療法と組み合わせて使用される、請求項1に記載の方法。

(10) 前記感覚療法が、ビタミン、ハーブサプリメント、天然抽出物の投与およびこれらの混合投与と組み合わせて使用される、請求項1に記載の方法。

【0055】

(11) 前記天然抽出物が大豆である、実施態様(10)に記載の方法。

(12) 前記感覚療法が、少なくとも一つの体温調節薬剤の投与と組み合わせて使用される、請求項1に記載の方法。

(13) 前記体温調節薬剤が、クロニジン、メチルドバおよびその混合物から選ばれたものである、実施態様(12)に記載の方法。 30

(14) 前記副腎皮質ホルモンがコルチゾールである、請求項1に記載の方法。

(15) 前記HPA系の活性の下方制御が、以下のうちの少なくとも一つによって得られる、請求項1に記載の方法。

a. 前記女性の副腎皮質ホルモンの平均日総量の減少

b. 前記女性の副腎皮質ホルモンの平均日総量から前記朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量の減少

c. 覚醒4時間～8時間後における前記女性の副腎皮質ホルモンのレベルの減少

d. 就寝前の時期における前記女性の副腎皮質ホルモンのレベルの減少および、

e. 前記睡眠開始の閾値より低いレベルへの前記女性の副腎皮質ホルモンのレベルの減少 40

少

【0056】

(16) 前記副腎皮質ホルモンがコルチゾールである、実施態様(15)に記載の方法。

(17) 前記平均日総量が、前記療法の開始時に前記女性に存在する副腎皮質ホルモンの日総量に基づいて、少なくとも約5%～約50%減少する、実施態様(15)に記載の方法。

(18) 前記平均日総量が、前記療法の開始時に前記女性に存在する副腎皮質ホルモンの日総量に基づいて、少なくとも約10%～約40%減少する、実施態様(15)に記載の方法。 50

(19) 前記平均日総量が、前記療法の開始時に前記女性に存在する副腎皮質ホルモンの日総量に基づいて、少なくとも約15%～約30%減少する、実施態様(15)に記載の方法。

(20) 前記副腎皮質ホルモンの平均日総量から前記朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量が、前記療法の開始時に前記女性に存在する副腎皮質ホルモンの日総量から前記朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量に基づいて、少なくとも約5%～約70%減少する、実施態様(15)に記載の方法。

【0057】

(21) 前記副腎皮質ホルモンの平均日総量から前記朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量が、前記療法の開始時に前記女性に存在する副腎皮質ホルモンの日総量から前記朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量に基づいて、少なくとも約10%～約60%減少する、実施態様(15)に記載の方法。 10

(22) 前記副腎皮質ホルモンの平均日総量から前記朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量が、前記療法の開始時に前記女性に存在する副腎皮質ホルモンの日総量から前記朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値を差し引いた量に基づいて、少なくとも約20%～約50%減少する、実施態様(15)に記載の方法。

(23) 前記覚醒4時間～8時間後における副腎皮質ホルモンのレベルが、前記療法の開始時の女性の同時期に存在する副腎皮質ホルモンのレベルに基づいて、少なくとも約5%～約70%減少する、実施態様(15)に記載の方法。

(24) 前記覚醒4時間～8時間後における副腎皮質ホルモンのレベルが、前記療法の開始時の女性の同時期に存在する副腎皮質ホルモンのレベルに基づいて、少なくとも約10%～約60%減少する、実施態様(15)に記載の方法。 20

(25) 前記覚醒4時間～8時間後における副腎皮質ホルモンのレベルが、前記療法の開始時の女性の同時期に存在する副腎皮質ホルモンのレベルに基づいて、少なくとも約20%～約50%減少する、実施態様(15)に記載の方法。

【0058】

(26) 前記就寝前の副腎皮質ホルモンのレベルが、前記療法の開始時の女性の同時期に存在する副腎皮質ホルモンのレベルに基づいて、少なくとも約3%～約50%減少する、実施態様(15)に記載の方法。

(27) 前記就寝前の副腎皮質ホルモンのレベルが、前記療法の開始時の女性の同時期に存在する副腎皮質ホルモンのレベルに基づいて、少なくとも約5%～約30%減少する、実施態様(15)に記載の方法。 30

(28) 前記就寝前の副腎皮質ホルモンのレベルが、前記療法の開始時の女性の同時期に存在する副腎皮質ホルモンのレベルに基づいて、少なくとも約5%～約20%減少する、実施態様(15)に記載の方法。

【産業上の利用可能性】

【0059】

本発明は、閉経期またはその前後の段階における女性の閉経に関連する一以上の症状を軽減する方法に適用可能である。この方法は、当該女性のHPA系の活性を下方制御するのに効果的な量で感覚療法を施す段階を含み、当該HPA系が 40

- a) 当該女性に時間の関数として存在する副腎皮質ホルモンのレベルと、
- b) 副腎皮質ホルモンの日総量と、
- c) 朝のピーク副腎皮質ホルモンの積分測定値と、
- d) 睡眠開始の閾値と

を含み、a)からd)の少なくとも一つの減少により、HPA系の活性を下方制御することができる方法である。

【0060】

この感覚療法は、聴覚刺激、視覚刺激、触覚刺激、味覚刺激、嗅覚刺激およびこれらの組み合わせからなる群から選ばれる。

フロントページの続き

(74)代理人 100066474

弁理士 田澤 博昭

(74)代理人 100088605

弁理士 加藤 公延

(74)代理人 100123434

弁理士 田澤 英昭

(74)代理人 100101133

弁理士 濱田 初音

(72)発明者 ベンジャミン・ウィガンド

アメリカ合衆国、18940 ペンシルベニア州、ニュータウン、ファームビュー・ドライブ 2
028

(72)発明者 キャスリン・ディーン

アメリカ合衆国、08551 ニュージャージー州、リンゴーズ、ピーオー・ボックス 46

【外國語明細書】

2004261599000001.pdf