

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5085541号  
(P5085541)

(45) 発行日 平成24年11月28日 (2012.11.28)

(24) 登録日 平成24年9月14日 (2012.9.14)

|                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| (51) Int. Cl.            | F 1                 |
| A 6 1 K 31/198 (2006.01) | A 6 1 K 31/198      |
| A 6 1 K 38/00 (2006.01)  | A 6 1 K 37/02       |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00 1 2 1 |
| A 6 1 P 3/02 (2006.01)   | A 6 1 P 3/02        |
| A 2 3 L 1/305 (2006.01)  | A 2 3 L 1/305       |

請求項の数 1 (全 8 頁)

|               |                              |           |                     |
|---------------|------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2008-520613 (P2008-520613) | (73) 特許権者 | 308032666           |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年6月7日 (2007.6.7)         |           | 協和発酵バイオ株式会社         |
| (86) 国際出願番号   | PCT/JP2007/061522            |           | 東京都千代田区大手町一丁目6番1号   |
| (87) 国際公開番号   | W02007/142286                | (72) 発明者  | 小松 美穂               |
| (87) 国際公開日    | 平成19年12月13日 (2007.12.13)     |           | 茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和発酵 |
| 審査請求日         | 平成22年2月26日 (2010.2.26)       |           | バイオ株式会社 ヘルスケア商品開発セン |
| (31) 優先権主張番号  | 特願2006-158156 (P2006-158156) |           | ター内                 |
| (32) 優先日      | 平成18年6月7日 (2006.6.7)         | (72) 発明者  | 森下 幸治               |
| (33) 優先権主張国   | 日本国 (JP)                     |           | 茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和発酵 |
|               |                              |           | バイオ株式会社 ヘルスケア商品開発セン |
|               |                              |           | ター内                 |
|               |                              | (72) 発明者  | 柴崎 剛                |
|               |                              |           | 茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和発酵 |
|               |                              |           | バイオ株式会社 ヘルスケア商品開発セン |
|               |                              |           | ター内                 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疲労軽減剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩を有効成分として含有する疲労軽減剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩を有効成分として含有する、疲労軽減剤に関する。

【背景技術】

【0002】

オルニチンは、成長ホルモンを分泌させ筋肉合成を増強する、あるいは基礎代謝を高め肥満を予防する食品素材として、米国および日本を中心に用いられている。また、オルニチンは、欧州では肝臓障害を改善する医薬品としてL-オルニチンL-アスパラギン酸塩の形態で用いられている。

血中アンモニア値の上昇が関与する病的な疲労において、オルニチンまたはその塩を投与することで血中アンモニア値が低下し、病的な疲労が回復することが知られている（特許文献1～3、非特許文献1）。また、健常人において、オルニチンの摂取により疲労の自覚症状が軽減することが知られている（非特許文献2）。

【0003】

しかしながら、グルタチオンの疲労軽減作用は知られておらず、オルニチンまたはその塩にグルタチオンおよびその塩を組み合わせることにより、相乗的な疲労軽減効果が得られることは知られていない。

【特許文献1】特公昭42-7767号公報

【特許文献2】特公昭46-3194号公報

【特許文献3】特公昭41-8592号公報

【非特許文献1】「Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)」、1970年、第8巻、p1064-1067

【非特許文献2】「食品と開発」、2005年、第40巻、第11号、p62-64

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0004】

疲労を有する者に対して、疲労を軽減し、充実した生活を創出させる医薬品、機能性食品等が望まれている。すなわち、本発明の目的は、疲労軽減剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、以下(1)～(3)に関する。

(1) オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩を有効成分として含有する疲労軽減剤。

(2) オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩の有効量を、必要とする対象に投与することを含む、疲労軽減方法。

20

(3) 疲労軽減剤の製造のための、オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩の使用。

【発明の効果】

【0006】

本発明により、オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩を有効成分として含有する、安全で効果的な疲労軽減剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】図1は、飼育条件の違いによるラットの遊泳時間を示すグラフである。＋、－は、左端カラムの飼育条件に該当するか否かを表す。＊は、危険率5%未満で有意差があることを表す。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明で用いられるオルニチンとしては、L-オルニチンまたはD-オルニチンがあげられるが、L-オルニチンが好ましい。

本発明で用いられるオルニチンは、どのような製造法によって得られたものであってもよく、L-オルニチンの製造法としては、例えば化学合成法 [Coll.Czechoslov.Chem.Comm. n., 24, 1993(1959)]、発酵法(特開昭53-24096号公報、特開昭61-119194号公報)等の方法があげられる。

【0009】

40

また、L-オルニチンおよびD-オルニチンは、シグマーアルドリッチ社等より購入することもできる。

オルニチンの塩としては、例えば酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ケトグルタル酸塩、グルコン酸塩、カプリル酸塩等の有機酸塩があげられる。

【0010】

金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられる。

50

アンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられる。

有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の塩があげられる。

#### 【0011】

アミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の塩があげられる。

上記のオルニチンの塩のうち、塩酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、 $\alpha$ -ケトグルタル酸塩、アスパラギン酸塩が好ましく用いられるが、他の塩、または2以上の塩を適宜組み合わせ用いてもよい。

#### 【0012】

本発明において用いられるグルタチオンとしては、還元型グルタチオンまたは酸化型グルタチオンがあげられる。

還元型グルタチオンとは  $\gamma$ -L-Glu-L-Cys-Gly の構造を有するトリペプチドを表し、酸化型グルタチオンとは還元型グルタチオン2分子がS-S結合により結合したグルタチオンジペプチドを表す。

#### 【0013】

本発明で用いられる還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンは、どのような製造法によって得られたものであってもよい。還元型グルタチオンの製造法としては、酵母等の微生物からの抽出法 [Methods in Enzymology, 3, 603 (1957)]、化学合成法 [Bull. Chem. Soc. Jpn., 53, 2529 (1980)]、酵素法 (特開昭61-74595) 等の方法が、酸化型グルタチオンの製造法としては、[Acta Biochim. Pol., 17, 175 (1970)] 等の方法があげられる。また、還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンは、シグマ-アルドリッチ社等より購入することもできる。

#### 【0014】

本発明の疲労軽減剤は、還元型グルタチオンまたは酸化型グルタチオンのいずれかを単独で含有してもよいし、還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンを同時に含有してもよい。

また、本発明の疲労軽減剤に含まれる還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンは、それらの塩として該剤中に存在してもよい。還元型グルタチオンおよび酸化型グルタチオンの塩としては、上記のオルニチンの塩と同様のものがあげられる。

#### 【0015】

また、本発明では、生体内で還元型グルタチオンに代謝される物質、例えば、N-アセチルシステイン等をグルタチオンの代りに使用することもできる。

本発明の疲労軽減剤中の、オルニチンまたはその塩とグルタチオンまたはその塩との組成比は、重量比で1:100~100:1、好ましくは1:50~50:1、とりわけ好ましくは10:1~1:10である。

#### 【0016】

また、本発明の疲労軽減剤は、オルニチンまたはその塩とグルタチオンまたはその塩とを、同一の剤に含有するように調製してもよいが、それぞれ別々の剤を製造し、キットまたはセット形態の剤 (以下、単にキット等ともいう) として用いてもよい。

キット等に含まれる各剤は、それぞれ別個に存在する形態であれば、いずれの状態で存在してもよい。例えば、それぞれの剤が別個に包装されていてもよいし、同一の容器内に混在されていてもよい。

#### 【0017】

キット等に含まれる各剤を別々に投与または摂取する場合は、各剤中の有効成分が体内で高い効力を有する時間内に投与することが望ましい。例えば、1回の投与または摂取につき、8時間以内、好ましくは2時間以内に全ての剤を投与または摂取する。

本発明の疲労軽減剤を投与または摂取することにより、疲労を軽減することができる。

疲労としては、生理的疲労および病的疲労があげられる。

#### 【0018】

生理的疲労とは、人間が健康を維持するための防御反応を意味する。より具体的には、仕事や家事、余暇のスポーツ等の日常活動において現われる疲労を意味し、肉体的な疲労だけでなく、精神的な疲労も含まれる。

一方、病的疲労とは、心臓病、気管支喘息、肝炎、貧血、代謝性疾患、筋肉疾患、各種の感染症、癌等の基礎疾患に伴う症状として現われる疲労、および慢性疲労症候群、精神的な原因によるうつ病、スポーツによるオーバートレーニング症候群等における疲労を意味する。

#### 【0019】

本発明の疲労軽減剤は、上記のいずれの疲労の軽減にも使用することができる。

本発明の疲労軽減剤としては、オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩をそのまま投与することも可能であるが、通常各種の製剤として提供するのが望ましい。

10

製剤は、有効成分としてオルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩を含有するが、更に任意の有効成分を含有していてもよい。また、それら製剤は、有効成分を薬理的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

#### 【0020】

製剤の投与形態は、疲労の軽減に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口投与または、例えば静脈内、腹膜内もしくは皮下投与等の非経口投与をあげることができるが、経口投与が好ましい。

20

投与する剤形としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、浸剤・煎剤、カプセル剤、シロップ剤、液剤、エリキシル剤、エキス剤、チンキ剤、流エキス剤等の経口剤、注射剤、点滴剤、クリーム剤、坐剤等の非経口剤のいずれでもよいが、経口剤として好適に用いられる。

#### 【0021】

経口投与に適当な、例えばシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビトール、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、パラオキシ安息香酸メチル等のパラオキシ安息香酸誘導体、安息香酸ナトリウム等の保存剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類などを添加して製剤化することができる。

30

#### 【0022】

また、経口投与に適当な、例えば錠剤、散剤および顆粒剤等は、乳糖、白糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニトール、ソルビトール等の糖類、バレイショ、コムギ、トウモロコシ等の澱粉、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム等の無機物、結晶セルロース、カンゾウ末、ゲンチアナ末等の植物末等の賦形剤、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウム等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴール、シリコーン油等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロース、ゼラチン、澱粉のり液等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤などを添加して製剤化することができる。

40

#### 【0023】

また、経口投与に適当な製剤には、一般に飲食品に用いられる添加剤、例えば甘味料、着色料、保存料、増粘安定剤、酸化防止剤、発色剤、漂白剤、防かび剤、ガムベース、苦味料、酵素、光沢剤、酸味料、調味料、乳化剤、強化剤、製造用剤、香料、香辛料抽出物等が添加されてもよい。

経口投与に適当な製剤は、そのまま、または例えば粉末食品、シート状食品、瓶詰め食品、缶詰食品、レトルト食品、カプセル食品、タブレット状食品、流動食品、ドリンク剤等の形態として、疲労軽減用の健康食品、機能性食品、栄養補助食品、特定保健用食品等

50

の飲食品として用いてもよい。

【0024】

非経口投与に適当な、例えば注射剤は、好ましくは受容者の血液と等張であるオルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩溶液とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した防腐剤、保存剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種またはそれ以上の補助成分を添加することができる。

【0025】

10

本発明の疲労軽減剤中のオルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩の濃度は、製剤の種類、当該製剤の投与により期待する効果等に応じて適宜選択されるが、オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩として、通常は0.1～100重量%、好ましくは0.5～70重量%、特に好ましくは1～50重量%である。

本発明の疲労軽減剤をヒトに投与する場合の投与量および投与回数は、投与形態、被投与者の年齢、体重等により異なるが、成人一日当たり、オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩として通常は50mg～30g、好ましくは100mg～10g、特に好ましくは200mg～3gとなるように一日一回ないし数回投与する。

【0026】

投与期間は、特に限定されないが、通常は1日間～1年間、好ましくは1週間～3ヶ月間である。

20

なお、本発明の製剤は、ヒトだけでなく、ヒト以外の動物（以下、非ヒト動物と略す）に対しても使用することができる。

非ヒト動物としては、ほ乳類、鳥類、は虫類、両生類、魚類等、ヒト以外の動物をあげることができる。

【0027】

非ヒト動物に投与する場合の投与量は、動物の年齢、種類、症状の性質もしくは重篤度により異なるが、体重1kg1日当たり、オルニチンまたはその塩とグルタチオンまたはその塩として、通常は1mg～600mg、好ましくは2mg～200mg、より好ましくは4mg～60mgとなるように一日一回ないし数回投与する。

30

投与期間は、特に限定されないが、通常は1日間～1年間、好ましくは1週間～3ヶ月間である。

【0028】

以下に、オルニチンとグルタチオンの疲労軽減効果を調べた試験例を示す。  
試験例

SD系雄ラット（7週齢、日本エスエルシーより購入）を5群に分け、2日間の馴化ののち、1群は通常の床敷き飼育を行い、残り4群は5日間の水浸飼育を施した。水浸飼育とは、プラスチックケージ内に水深1.5cmの水を入れた状態で飼育することである。この環境下では、水を忌避するラットにとって十分な睡眠や休息姿勢をとることが不可能であり、精神的にも肉体的にも常に休息できない状態となる。水浸飼育を7日以上行くと死亡する個体が出てくることが知られており、水浸飼育を5日間行ったラットは、疲労困憊した過労死に至る動物モデルであると言われている。

40

【0029】

水浸飼育1日目より1日1回、蒸留水、オルニチン（L-オルニチン塩酸塩、協和発酵工業社製、投与量1000mg/kg体重）、還元型グルタチオン（グルタチオン（還元型）、協和発酵工業社製、投与量800mg/kg体重）、またはオルニチン（投与量500mg/kg体重）と還元型グルタチオン（投与量400mg/kg体重）を10ml/kg体重となるように経口投与した。

5日間の水浸飼育の後、疲労度を評価するために、体重の8%相当のおもりを負荷した状態で遊泳させ、鼻先が10秒以上水没するまでの時間を測定した。

【0030】

50

値は平均値±標準偏差 (n=4) で表し、統計学的有意差検定は両側分布の2標本 t 検定により行った。

結果を図 1 に示す。床敷き飼育に比べて水浸飼育では遊泳時間が約20%短縮し、オルニチン投与群では遊泳時間の回復が認められたが、グルタチオン投与群では変化は認められなかった。さらに、オルニチンとグルタチオンの組合せ投与群では、オルニチンの投与量としてはオルニチン投与群の半量であるにもかかわらず、オルニチン投与群と比較して遊泳時間が有意に延長した。

#### 【0031】

以上の結果から、オルニチンにグルタチオンを組合せることにより、相乗的な疲労軽減効果が得られることが明らかとなった。

以下に、本発明の実施例を示す。

#### 【実施例 1】

#### 【0032】

オルニチンおよびグルタチオンを含有する錠剤の製造

オルニチン塩酸塩76.2kg、還元型グルタチオン60.0kg、微結晶セルロース36.0kg、ショ糖脂肪酸エステル6.6kg、リン酸カルシウム1.2kgおよびβ-シクロデキストリン20.0kgを混合する。得られた混合物をロータリー圧縮成形機を用いて圧縮成形して、直径8mm、250mgの錠剤を製造する。

#### 【実施例 2】

#### 【0033】

オルニチンおよびグルタチオンを含有する腸溶カプセルの製造

実施例 1 で調製した混合物20 kgと0.2 kgの二酸化ケイ素とを混合攪拌して得られた混合物をカプセル充填機に投入し、ゼラチン製 2 号ハードカプセル20000錠に充填し、ハードカプセルを得る。得られたハードカプセルの表面を、ツェイン溶液を用いてコーティングし、腸溶カプセル20000錠を製造する。

#### 【実施例 3】

#### 【0034】

オルニチンおよびグルタチオンを含有する腸溶錠剤の製造

実施例 1 で調製した錠剤の表面を、シェラック溶液を用いてコーティングし、腸溶錠剤を製造する。

#### 【実施例 4】

#### 【0035】

オルニチンおよびグルタチオンを含有する飲料の製造

オルニチン塩酸塩0.64 kg、酸化型グルタチオン0.6kg、エリスリトール3 kg、クエン酸0.05 kg、人工甘味料3 g、香料0.06 kgを液温70℃で水50 Lに攪拌溶解し、クエン酸でpHを3.3に調整後、プレート殺菌を用いて滅菌して瓶に充填後、パストライザー殺菌し、飲料を製造する。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0036】

本発明により、オルニチンまたはその塩、およびグルタチオンまたはその塩を有効成分として含有する、安全で効果的な疲労軽減剤を提供することができる。

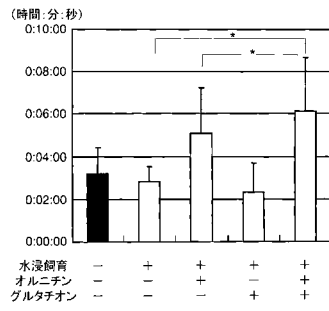
10

20

30

40

【図 1】



---

フロントページの続き

(72)発明者 戸田 達

茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和発酵バイオ株式会社 ヘルスケア商品開発センター内

審査官 平林 由利子

(56)参考文献 特公昭42-7767 (JP, B1)

国際公開第2004/78171 (WO, A1)

特開平08-275752 (JP, A)

特開2004-526793 (JP, A)

特開2002-338473 (JP, A)

NOVELLI, G.P. et al, Exogenous glutathione increases endurance to muscle effort in mice  
, Pharmacol Res, 1991年, Vol.23, No.2, p.149-55

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/327

A61K 38/00-38/58

A23L 1/27- 1/308

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)