

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年7月5日(05.07.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/124258 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 36/31 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A23L 33/105 (2016.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/26 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/047152

(22) 国際出願日: 2017年12月28日(28.12.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2016-254992 2016年12月28日(28.12.2016) JP
特願 2017-094783 2017年5月11日(11.05.2017) JP

(71) 出願人:株式会社 P A L (PRODUCTIVE AGING
LABORATORY, CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6500045

大阪府吹田市古江台3丁目10-3
1-105 Osaka (JP).

(72) 発明者: 中 富 康 仁 (NAKATOMI Yasuhito);
〒6620063 兵庫県西宮市相生町6-20-20
3 Hyogo (JP). 片岡 洋祐 (KATAOKA Yosky);
〒6540122 兵庫県神戸市須磨区道正台一丁
目1-3-1705 Hyogo (JP). 鍋島 陽
一 (NABESHIMA Yo-ichi); 〒6048135 京都府京
都市中京区東洞院通三条下る三文字町2
05-3-1302 Kyoto (JP).

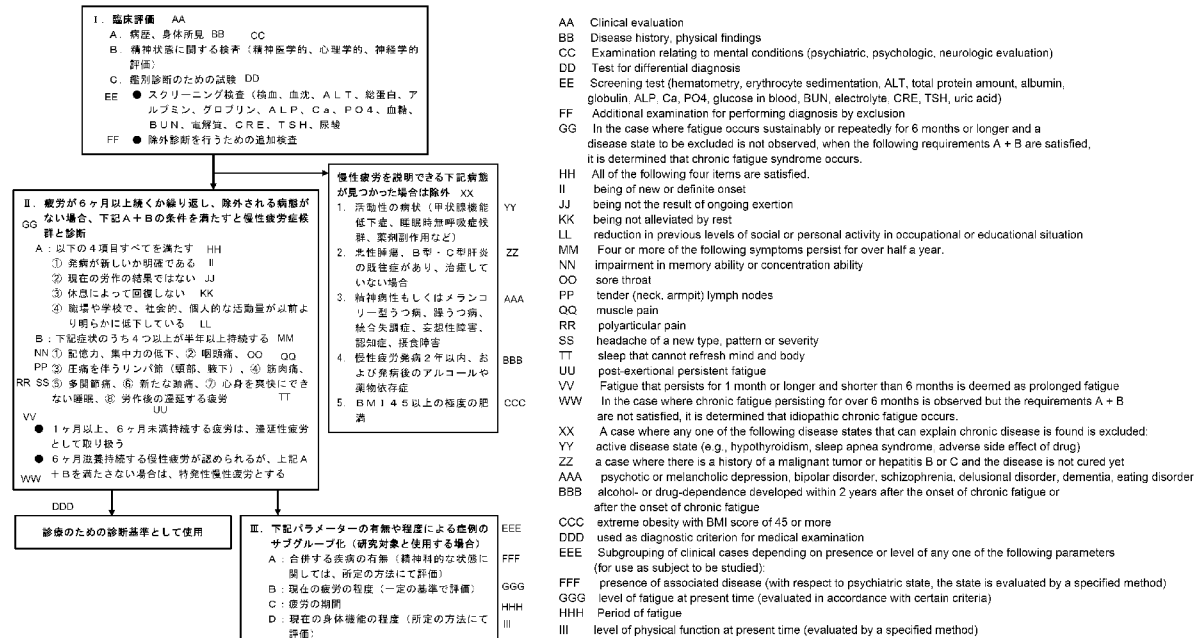
(74) 代理人: 特許業務法人 津国, 外 (TSUKUNI
& ASSOCIATES et al.); 〒1020083 東京都千
代田区麹町5-3-1 麹町ビジネ
スセンター Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR CHRONIC FATIGUE SYNDROME

(54) 発明の名称: 慢性疲労症候群の治療剤

[図1]



(57) Abstract: The present invention can provide: a prophylactic or ameliorating/therapeutic agent for chronic fatigue syndrome, idiopathic chronic fatigue and fibromyalgia, which contains a processed product of Japanese horseradish (wasabi) as an active ingredient; a food, a beverage, a medicine or a cosmetic, and a medicine for preventing or ameliorating/treating chronic fatigue syndrome, idiopathic chronic fatigue and fibromyalgia, each of which contains the prophylactic or ameliorating/therapeutic agent; and methods for using these products.

BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：本発明は、ワサビの加工物を有効成分として含有する慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤、それを含む飲食品、医薬品又は化粧品、及び慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療用の医薬品、並びにそれらの使用方法を提供することができる。

明 細 書

発明の名称：慢性疲労症候群の治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、ワサビの加工物を有効成分として含有する慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤、それを含む飲食品、医薬品又は化粧品、及び慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症に関連する疾患の予防・改善／治療用の医薬品、並びにそれらの使用方法に関する。

背景技術

[0002] 疲労感や倦怠感は、日常的に誰もが経験している感覚であり、『体がだるい』という訴えは、毎年、厚生労働省の「国民生活基礎調査」の有訴者率の上位にランクされている。

[0003] “慢性疲労”とは、半年以上の期間続く自覚的な疲労感すべてを意味し、疲労感の程度や疲労感以外の症状の有無、病気に罹患しているか否かなどは関係しない。日常生活にはまったく支障をきたさない程度のごく軽い疲労感でも、半年以上の期間続いている場合には慢性疲労と呼ばれる。

[0004] 一方、慢性疲労症候群は、CDC（米国疾病対策センター）および平成25年厚生労働省による慢性疲労症候群の診断基準等にしがって診断される疾患であり、“慢性疲労”とは区別されている（非特許文献1及び2）。

[0005] 慢性疲労症候群は、これまで健康に生活していた人が、対人的・物理的、化学的、生物学的な複合ストレスをきっかけとして、ある日突然、原意不明の激しい全身倦怠感に襲われ、それ以降に強度の疲労感とともに、微熱、リンパ節腫脹、筋肉痛、関節痛、頭痛や、思考力の低下、睡眠障害などが6カ月以上にわたって続き、健全な社会生活が送れなくなるという疾患である。

[0006] 特許文献1には、ワサビに含まれる6-メチルチオヘキシルイソチオシアネートが、脳の α 波増強作用を有し、リラックス作用、集中力増強作用および抗ストレス作用を有することが記載されている。

[0007] 特許文献2には、粉碎した本わさびおよび／または西洋わさびからなるア

ブラナ科植物を $-3^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で、酵素反応を起こすに十分な時間保持することにより、辛味成分であるアリルイソチオシアネートを含むイソチオシアネート類を生成し、次いでこのイソチオシアネート類を通気ないしは吸引工程により、あるいは乾燥工程により、さらにはこれら工程の組み合わせ工程により揮発性のアリルイソチオシアネートを除去することを特徴とするアリルイソチオシアネートを含まないイソチオシアネート類含有食品素材の製造方法が記載されている。

[0008] 非特許文献3には、CSF診断基準により慢性疲労症候群と診断され、PS値2以上であった患者に対する、1日2回服用タイプの補中益気湯の治療効果が記載されている。

[0009] しかしながら、慢性疲労症候群に対する治療は、漢方や、ビタミン、向精神薬による対症療法があるが、特効薬はなく、種々の治療によっても、症状が持続し、改善しないことがほとんどである。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：特開2010-280573

特許文献2：特開2003-81939

非特許文献

[0011] 非特許文献1：Reeves WC et al.: Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. BMC Health Serv Res. 3(1):25, 2003.

非特許文献2：「慢性疲労症候群の実態調査と客観的診断法の検証と普及」研究班. “慢性疲労症候群(CFS)診断基準(平成25年3月改訂)の解説

非特許文献3：Progress in Medicine 30: 505-510, 2010.

非特許文献4：Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku, Vol. 51, No. 9, 477-482 (2004)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] 本発明で解決しようとする課題は、ワサビの加工物を有効成分として含有する慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤、それを含む飲食品、医薬品又は化粧品、及び慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症に関連する疾患の予防・改善／治療用の医薬品、並びにそれらの使用方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、ワサビの加工物が、漢方、ビタミン、向精神薬によるいずれの治療にも反応しない症状を改善し、長期投与による副作用が懸念される薬剤を減らすことができることを見出し、本発明を完成するに至った。

発明の効果

[0014] 本発明は、ワサビの加工物を有効成分として含有する慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤、それを含む飲食品、医薬品又は化粧品、及び慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症に関連する疾患の予防・改善／治療用の医薬品、並びにそれらの使用方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1] C D C（米国疾病対策センター）慢性疲労症候群の診断の手順を示す図である。

[図2] P S（パフォーマンス・ステイタス）による疲労・倦怠の程度を示す図である。

発明を実施するための形態

[0016] 以下に、本発明について詳細に説明する。

[0017] <ワサビの加工物>

[0018] 本発明において、ワサビの加工物は、前記ワサビの全体又は各部位から調製・製造できる。各部位としては、例えば、花、花穂、茎、葉、枝、枝葉、

幹、樹皮、根茎、根皮、根、種子、虫えい、心材、地上部、又は地下部が挙げられ、特に根茎が好ましい。また、ワサビの加工物の調製・製造方法は、特に限定されず、例えば、通常用いられる方法により調製・製造することができる。

[0019] 本発明において、ワサビの加工物の総重量に対するω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートの含量の下限は、例えば0.00050重量%、好ましくは0.0025重量%である。また、その上限は、例えば0.425重量%、好ましくは0.40重量%である。さらに、それらの上限と下限は適宜組み合わせて使用することができる。より具体的には、ワサビ属植物の加工物の総重量に対するω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートの含量は、例えば0.00050～0.425重量%、好ましくは0.0025～0.40重量%である。また、ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネート含量は、例えば、ガスクロマトグラフィー等により測定することができる。

[0020] 本発明において、ワサビの加工物は、例えば、前記ワサビの粉碎物、抽出物及それら乾燥物である。ワサビの粉碎物、抽出物及びそれら乾燥物は、例えば、ワサビ属植物の根、茎、葉、花蕾、花、樹皮等の各部位をそのまま又は適当な大きさに切断、粉碎、搾汁、溶媒抽出等により、また、場合によりそれらを乾燥させることで調製・製造できる。さらに、1種類以上のワサビの各部位を混合して調製・製造することもできる。

[0021] 本発明において、わさびの抽出物の調製・製造には、抽出溶媒として、例えば、水、有機溶媒又はそれらの混合溶媒を使用できる。有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等の低級アルコール、クロロホルム、酢酸エチル、n-ヘキサン等が挙げられ、好ましくは、メタノール、エタノールが挙げられる。また、これらの有機溶媒の二種以上混合して使用することもできる。

[0022] 本発明において、抽出溶媒の使用量は、ワサビの種類や部位、抽出溶媒の種類等により適宜選択できる。ワサビと抽出溶媒との重量比は、例えば1：

0.5～1:2である。また、抽出時間は、例えば、0.5～2時間である。抽出温度は、例えば、室温である。抽出方法は特に制限されず、例えば、バッチ抽出、カラム抽出を用いた連続抽出等、任意の方法を適用することができる。

[0023] 本発明において、得られるワサビの抽出物は、そのままの状態で行うことができる。また、必要に応じて、更に精製処理を加えることもできる。この精製処理は、通常の方法により行えばよく、例えば、ワサビの抽出物を常法によりろ過することで精製することができる。その後、得られたろ液を減圧濃縮、凍結乾燥等して、本発明に関するワサビの抽出物とすることもできる。

[0024] 本発明において、ワサビの加工物として、例えば、本わさびの根茎の抽出物又はその乾燥物を使用することができる。本わさびの根茎の抽出物又はその乾燥物は、例えば、本わさびの根茎を水やメタノール、エタノール等の低級アルコールで抽出し、ろ過、濃縮し、場合により賦形剤等を加えて、乾燥することにより、調製・製造することができる。

[0025] 本発明において、ワサビの加工物として、例えば、粉碎した本わさびおよび／または西洋わさびからなるアブラナ科植物を -3°C ～ 50°C の温度で、酵素反応を起こすに十分な時間保持することにより、辛味成分であるアリルイソチオシアネートを含むイソチオシアネート類を生成し、次いでこのイソチオシアネート類を通気ないしは吸引工程により、あるいは乾燥工程により、さらにはこれら工程の組み合わせ工程により揮発性のアリルイソチオシアネートを除去することによって製造される。

[0026] 本発明において、ワサビの加工物として、特に好ましいものは、ワサビ根茎の加工物である本わさびエキスである。本わさびエキスは、例えば、本わさびの根茎の粉碎物アセトン抽出物であり、有効成分として6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートを1.0～4.0重量%含有する。本わさびエキスは、好ましくは揮発性のアリールスルフィニルを含まず、好ましくは6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートを唯一の有効成

分として含有する。

[0027] <ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネート>

本発明において、ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートは化学的に合成された物質であってもよく、また、アブラナ科植物から得られた抽出物としての天然物であってもよい。

[0028] 本発明において、ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートは、天然物である場合、本わさび、西洋わさび、キャベツ、クレソン、芽キャベツ、カリフラワー、大根、からみ大根、ナタネ、ブロッコリー、タカナ、カラシナ、カブ、ハクサイなどのアブラナ科植物群から選択される一種または複数種から得ることができ、好ましくは6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートの含有率が高い本わさび (*Wasabia Japonica*) である。本わさびは、例えば葉及び／又は根茎を用いることができるが、好ましくは根茎を用いることができる。

[0029] ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートの調製方法を説明すると、例えば、以下のとおりである。

[0030] 例えば、ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートを含有するアブラナ科植物からの抽出に当たっては、植物体を粉碎もしくはすりおろしの物理的手段で抽出の前処理に供し、水やメタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどの有機溶媒で抽出するか、水蒸気蒸溜や分子蒸溜などの蒸溜法で抽出することが好ましいが、特にこれらの方法に限定されるものではない。

[0031] 例えば、本わさびの有機溶剤での具体的抽出方法を示すと、本わさびの根茎をすりおろした後、酢酸エチル溶媒で抽出し、この抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水の後、エバポレータで濃縮し、ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートを得る。この方法は特に6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートの抽出に最適である。6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートは、市販のものを用いてもよく、例えば、金印株式会社製のわさびスルフィニル（登録商標）（6-MSITC）が挙げられる。

。

[0032] 例えば、 ω -メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートのクレソンからの抽出の場合も、本わさびと同様に抽出される。例えば、クレソンをすりつぶした後、酢酸エチル溶媒で抽出し、この抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水の後、エバポレータで濃縮し、 ω -メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートを得る。この方法は特に、7-メチルスルフィニルヘプチルイソチオシアネートや8-メチルスルフィニルオクチルイソチオシアネートの抽出に最適である。

[0033] なお、上述の抽出液は抽出、濃縮の後、液液分配法、クロマトグラフィー、分子蒸溜、精留など、任意の方法によって精製される。精製手段の前後に、熱風乾燥、凍結乾燥などの乾燥手段を組み合わせてもよい。

[0034] 本発明において、 ω -メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートは、例えば、アリルイソチオシアネート、第2級ブチルイソチオシアネート、3-ブテニルイソチオシアネート、4-ペンテニルイソチオシアネート、5-ヘキセニルイソチオシアネート、5-メチルチオペンチルイソチオシアネート、6-メチルチオヘキシルイソチオシアネート、7-メチルチオヘプチルイソチオシアネート、8-メチルチオオクチルイソチオシアネート、4-メチルスルフィニルブチルイソチオシアネート、5-メチルスルフィニルペンチルイソチオシアネート、6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネート、7-メチルスルフィニルヘプチルイソチオシアネートおよび8-メチルスルフィニルオクチルイソチオシアネートなどが挙げられ、好ましくは4-メチルスルフィニルブチルイソチオシアネート、5-メチルスルフィニルペンチルイソチオシアネート、6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネート、7-メチルスルフィニルヘプチルイソチオシアネートおよび8-メチルスルフィニルオクチルイソチオシアネート更に好ましくは6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートである。

[0035] 本発明において、 ω -メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートは、上述の方法により植物体から抽出する以外に、各種化学合成法により合成

されてもよい。当業者は、当該分野で周知の方法によりこれらの有効成分を合成することができる。

[0036] 例えば、K i a e rらの方法に従って (K i a e r e t a l. A c t a c h e m. S c a n d. 11、1298、1957年)、出発物質としてω-クロロアルケノールを用い、 $\text{CH}_3\text{-SNa}$ と還流してω-メチルチオアルケノールを得、これに SOCl_2 を作用させてω-クロロアルケノールメチルサルファイドを得る。

[0037] 例えば、次に、G a b r i e l法を用いてアミノ基を導入し、N-(ω-メチルチオアルキル)-フタルイミドを生成し、これにヒドラジン水化物を加えて還流し、ω-メチルチオアルキルアミンを得る。さらに、L iらの方法 (L i e t a l. J. O r g. C h e m.、62、4539、1997年)に従い、チウラムジスルフィドを経て得られたω-メチルチオアルキルイソチオシアネートをmCPBAでメチルチオ基を酸化し、ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートを得る。

[0038] 本発明において、「生理学的に許容し得る塩」は、生理学的効果を保持し、また生理学的か、若しくはそうでない理由で望ましくないものではない遊離塩基又は遊離酸の特性を保持する塩を意味する。本発明において、生理学的に許容し得る塩として、例えば、薬学的に許容される塩が挙げられる。

[0039] <ワサビの加工物を有効成分として含有する慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤を有効成分及び／又は添加剤として含む、飲食品（機能性表示食品、特定保健食品）、医薬品、化粧品>

本発明において、ワサビの加工物そのものを慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤として使用することができる。また、本発明のワサビの加工物を有効成分として含有する慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤は、飲食品（機能性表示食品、特定保健食品）、医薬品、化粧品に配合することができる。また、本発明の一態様は、予防・改善／治療剤を有効成分及び／又は添加剤として含む、飲食品（機能性表示食品、特定保健食品）、医薬品、化粧品である。本発明

の好ましい態様は、本発明の予防・改善／治療剤等を含む、内服用の医薬品（内服用の医薬部外品を含む）及び飲食品が挙げられる。

[0040] 本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤を飲食品に配合する場合、本発明の予防・改善／治療剤の他に、甘味料、着色料、保存料、増粘剤、安定剤、ゲル化剤、糊剤、酸化防止剤、発色剤、漂白剤、防かび剤（防ばい剤）、イーストフード、ガムベース、香料、酸味料、調味料、乳化剤、pH調整剤、かんすい、膨脹剤、栄養強化剤、その他飲食品素材等を混合して、所望の形態に調製すればよい。本発明の予防・改善／治療剤を含む飲食品の形態は、特に制限されるものではない。例えば、ゲル状剤、顆粒、細粒、カプセル、錠剤、粉末、液剤、半固形剤等のサプリメントタイプの食品；炭酸飲料、清涼飲料、乳飲料、アルコール飲料、果汁飲料、茶類、栄養飲料等の飲料；粉末ジュース、粉末スープ等の粉末飲料；ガム、タブレット、キャンディー、クッキー、グミ、せんべい、ビスケット、ゼリー等の菓子類；パン、麺類、シリアル、ジャム、調味料等が挙げられる。これらの食品は、例えば、一般の飲食品の他、栄養補助食品、機能性食品、特定保健用食品、病者用食品等のニュートラシューティカルとしても使用できる。これらの飲食品は、例えば、慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療用の飲食品として使用される。

[0041] 本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤を医薬品（医薬部外品を含む）に配合する場合、本発明の予防・改善／治療剤の他に、必要に応じて、他の薬効成分、薬学的に許容される担体や添加剤等を任意に配合してもよい。薬学的に許容される担体及び添加剤としては、例えば、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等が挙げられる。本発明の予防・改善／治療剤等を含む医薬品の形態は、特に制限されるものではない。例えば、注射剤、外用剤、吸入剤、座剤、フィルム剤、トローチ剤、液剤、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、点眼剤、洗眼剤、点鼻剤等が挙げられる。また、経口投与に適した形態（即ち、内服用医薬品）が好ましく、例えば、トローチ剤、液剤、散剤、錠剤、

顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤等が挙げられる。これらの医薬品（医薬部外品を含む）は、例えば、本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療用の医薬品として使用される。

[0042] 本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤を化粧料（機能性化粧料を含む）又は外用医薬部外品に配合する場合、本発明の予防・改善／治療に加えて、薬学的又は香粧学的に許容される担体（水、油性成分等）を配合して、所望の形態に調製することができる。化粧料としては、皮膚に適用可能である限り、その形態は、特に制限されるものではない。例えば、液状、乳液状、粉末状、固形状、懸濁液状、クリーム状、軟膏状、ムース状、顆粒状、錠剤状、ゲル状、ゼリー状、ペースト状、ジェル状、エアゾール状、スプレー状、リニメント剤、パック剤等の形態が挙げられる。これらの化粧料は、例えば、慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療用の化粧料として使用される。

[0043] 更に、本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤は、飲食品、医薬品（医薬部外品を含む）又は化粧料への有効成分及び／又は添加剤としても使用でき、本発明の予防・改善／治療剤を含有する飲食品、医薬品（医薬部外品を含む）、化粧料によれば、本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療に起因する効果が得られる。本発明の予防・改善／治療剤を飲食品、医薬品（医薬部外品を含む）又は化粧料に配合することによって、慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療作用を付与することができる。本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤は、内服用の医薬品（内服用の医薬部外品を含む）及び飲食品への慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療機能の付与に使用することができる。

[0044] 本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤が添加剤として使用される場合も、配合される飲食品、医薬品（医薬部外品を含む）、化粧料の形態等は限定されず、前述した飲食品、医薬品（医

薬部外品を含む）、化粧料の形態等が挙げられる。

[0045] 飲食品、医薬品（医薬部外品を含む）、化粧料における本発明の予防・改善／治療剤の配合量は特に制限されず、適用の目的（対象疾患や症状の種類等）、適用対象部位、適用者の性別や年齢、飲食品、医薬品（医薬部外品を含む）又は化粧料の形態、これらの投与又は摂取方法や回数、嗜好等に応じて適宜設定される。従って、本発明の予防・改善／治療剤等の飲食品、医薬品（医薬部外品を含む）又は化粧料への配合量は制限されないが、例えば、本発明の予防・改善／治療剤等は、成人1日当たりの適用量が、前記ω－メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートが総量で0.1～100mg、好ましくは0.1～70mg、さらに好ましくは0.5～50mg、特に好ましくは0.5～30mgとなるよう配合することが例示される。また、前述したように、前記ω－メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートは本わさび、西洋わさび、キャベツ、クレソン、芽キャベツ、カリフラワー、大根、からみ大根、ナタネ、ブロッコリー、タカナ、カラシナ、カブ、およびハクサイ等のアブラナ科植物から抽出・精製処理して得ることをはじめ、これらの成分は植物から抽出・精製処理して得ることができ、この過程で得られる抽出物そのものを本発明の予防・改善／治療剤としてもよく、例えばワサビの加工物そのものを本発明の予防・改善／治療剤とする場合には、飲食品、医薬品（医薬部外品を含む）、化粧料に対して、抽出物を成人1日当たりの適用量として、0.01～1.0g、好ましくは0.01～0.7g、さらに好ましくは0.05～0.5g、特に好ましくは0.05～0.3gの範囲で配合することが望ましい。

[0046] <組成物>

本発明は、ワサビの加工物、ω－メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネート又はその生理学的に許容される塩を有効成分として含有する組成物にも関する。本発明の飲食品、医薬品、化粧料の説明は、本発明の飲食品、医薬品、又は化粧料組成物にも適用される。

[0047] 本発明の飲食品、医薬品、又は化粧料組成物は、全重量を100重量%と

して、ワサビ加工物として、例えば0.1～85.0重量%、好ましくは0.5～80.0重量%で含有する。

[0048] 本発明の飲食品、医薬品、又は化粧品組成物は、全重量を100重量%として、ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネート又はその生理学的に許容される塩を、例えば0.00050～0.425重量%、好ましくは0.0025～0.40重量%で含有する。

[0049] 本発明の飲食品、医薬品、又は化粧品組成物は、全重量を100重量%として、ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネート又はその生理学的に許容される塩を含有する植物抽出物（例えばワサビ加工物）として、例えば0.1～85.0重量%、好ましくは0.5～80.0重量%で含有する。

[0050] 本発明の飲食品、医薬品、又は化粧品組成物は、全重量を100重量%として、生理学的に許容される添加物を、例えば15.0～99.9重量%、好ましくは20.0～99.5重量%で含有する。

[0051] 本発明の飲食品、医薬品、又は化粧品組成物において、添加物は生理学的に不活性な無機又は有機添加物であれば特に制限されない。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩、オリゴ糖、HPMC、酸化チタン、還元麦芽糖水飴、食用精製加工油脂、ビタミンC、セルロース、香料、シクロデキストリン、クエン酸、ビタミンB12などは、例えば、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤用の、このような添加物として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な添加物は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。液剤及びシロップ剤の製造に適切な添加物は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖などである。注射液に適切な添加物は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐剤に適切な添加物は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

[0052] <用途>

本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤；飲食品、医薬品、又は化粧品；及び飲食品、医薬品、又は化粧品組成物は、例えば、以下に示す用途に使用することができる。

[0053] 本発明において、「慢性疲労症候群の改善／治療」とは、医薬品（抗生剤、抗炎症剤、向精神剤等）の投与量を減らすことや、・P S 値の改善（活動量）・自覚症状の改善を含む。

[0054] 本発明において、本発明の慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療に係る商品、商品の包装、商品に係る情報、又は商品に係る広告（例えば、取引書類、取扱い説明書、添付文書、通信販売のカatalogやインターネットサイト等）には、「日常的な生活での一過性の身体的疲労感を軽減する」、「運動で生じる身体的な疲労感を軽減する」等と表示をすることもでき、更にそれらに類似する表示をすることもできる。

実施例

[0055] 以下、参考例、実施例、製剤例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例や製剤例に限定されるものではない。

[0056] <参考例．本わさびエキスの調製>

本わさび 1.0 kg を凍結させ、凍結粉砕した。この粉砕された本わさびをガラス製の容器に入れ、40℃で1時間放置して酵素反応を起こさせた。反応終了後、容器内の空気を吸引することで揮発性成分であるアリルイソチオシアネートの多くを除去した。ここに、5リットルのアセトンを入れて1時間攪拌し、ろ過して抽出液を得た。この抽出液を濃縮して55gの濃縮液を得、100gのデキストリンに吸着させて乾燥させ、粉末化素材を得た。濃縮液をGC分析して（非特許文献4の条件を参照して分析した）、濃縮液は6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートを主成分とすることを確認した。

[0057] <実施例1．ワサビ加工物による慢性疲労症候群の治療効果>

・患者1

CDC（米国疾病対策センター）および平成25年厚生労働省による慢性

疲労症候群の診断基準を満たす患者 1 には、頸部の疼痛に対して、抗生剤＜シプロフロキサシン 600 mg / 日 1 ヶ月に 1、2 週投与＞が、近医耳鼻科より処方されていた。その後、わさびの癒し（登録商標、神戸ウェルネスサイエンス株式会社製）を 1 粒 / 日で投与することにより、抗生剤の使用頻度が半減した。

・患者 2

CDC（米国疾病対策センター）および平成 25 年厚生労働省による慢性疲労症候群の診断基準を満たす患者 2 には、漢方（ヨクイニトウ 7.5 g）、向精神薬（デュロキセチン塩酸塩 20 mg）、消炎鎮痛薬（セレコキシブ 100 mg）による治療によっても改善しない微熱、熱感、労作性倦怠感が存在していたが、漢方薬を柴胡桂枝湯 7.5 g 分散前に変更しわさびの癒し（登録商標、神戸ウェルネスサイエンス株式会社製）を 1 粒 / 日で投与することにより、微熱、熱感の症状が消失した。向精神薬（デュロキセチン塩酸塩）の中止が可能となった。

・患者 3

CDC（米国疾病対策センター）および平成 25 年厚生労働省による慢性疲労症候群の診断基準を満たし、米国リウマチ学会 2010 年の線維筋痛症の診断基準を満たす患者 3 に、漢方薬（ホチュウエキキトウ 7.5 g）、向精神薬（塩酸セルトラリン 75 mg、ノリトリプチリン塩酸塩 5 mg）を投与するも残存していた背部痛、思考力の低下、起床困難などの症状が、わさびの癒し（登録商標、神戸ウェルネスサイエンス株式会社製）を 1 粒 / 日で投与することにより軽減した。

・患者 4

CDC（米国疾病対策センター）および平成 25 年厚生労働省による慢性疲労症候群の診断基準を満たす患者 4 で、漢方（トウキシャクヤクサン 7.5 g）、ビタミン C 1500 mg、向精神薬（塩酸セルトラリン 50 mg、トラドゾン塩酸塩 25 mg）による治療をおこなっていたが持続する、倦怠感、頭重感、鼻汁などの感冒様症状に対し、わさびの癒し（登録商標、神戸

ウェルネスサイエンス株式会社製）を1粒／日で投与することにより、症状の頻度が減少し、活動量が増加した。P Sが6から5に改善した。

・患者5

C D C（米国疾病対策センター）および平成25年厚生労働省による慢性疲労症候群の診断基準を満たす患者5には、すでに漢方（ショウサイコトウ7.5g）、向精神薬（デュロキセチン塩酸塩40mg）による治療にて改善しなかった微熱、労作性倦怠感のために臥床傾向であったが、わさびの癒し（登録商標、神戸ウェルネスサイエンス株式会社製）を3粒／日で投与することにより改善し、外出が可能な時間が増えた。P Sが7から6に改善した。

・患者6

うつ病に加え、C D C（米国疾病対策センター）および平成25年厚生労働省による慢性疲労症候群の診断基準を満たす患者6。抗うつ薬（デュロキセチン塩酸塩20mg）による治療により、うつ病は改善傾向であるが、労作性倦怠感のために仕事が十分におこなえず、頭痛が継続しロキソプロフェンナトリウム水和物60mgを頓服にてほぼ毎日常用していたが、わさびの癒し（登録商標、神戸ウェルネスサイエンス株式会社製）を1粒／日で投与することにより、頭痛が軽減し、鎮痛剤の使用が減少した。

[0058] ＜実施例2. ワサビ加工物による慢性疲労症候群の治療効果＞

C D C（米国疾病対策センター）および平成25年厚生労働省による慢性疲労症候群の診断基準を満たす患者17人に、わさびの癒し（登録商標、神戸ウェルネスサイエンス株式会社製）1粒：ワサビサプリを投与した。

[表1]

	ワサビサプリ
症状が改善された患者数	6人

以下のような状態になった患者を症状の改善とした。

- ・抗生物質、向精神薬、抗炎症薬の減薬
- ・P S値の改善（活動量）

- ・ 自覚症状の改善

[0059] <実施例 3. ワサビ加工物による特発性慢性疲労の治療効果>

- ・ 患者 7

原因不明の慢性疲労で、CDC（米国疾病対策センター）および平成25年厚生労働省による特発性慢性疲労の診断基準を満たす患者7に対し、わさびの癒し（登録商標、神戸ウェルネスサイエンス株式会社製）を1粒/日で投与することにより、頭重感が減少し、「頭がすっきり」するようになった。

- ・ 患者 8

反復性うつ病により休職と復職を繰り返している患者8、症状が不安定なため、残業制限等の措置がなされているが、わさびの癒し（登録商標、神戸ウェルネスサイエンス株式会社製）を1粒/日で服用するようになり、仕事の負荷が増えても悪化せずに経過している。

[0060] <処方例>

処方例 1：カプセル剤

本わさびエキス／オリゴ糖	79重量%
ステアリン酸カルシウム	3重量%
HPMC／酸化チタン	18重量%

[0061] 上記のように混合した組成物（330mg）をカプセルに封入し、カプセル剤を製造した。

[0062] 処方例 2：錠剤

本わさびエキス／オリゴ糖	0.9重量%
還元麦芽糖水飴	55重量%
食用精製加工油脂	4.0重量%
ビタミンC	24重量%
セルロース	10重量%
香料	2.0重量%
ステアリン酸カルシウム	1.5重量%

シクロデキストリン 1.4 重量%

クエン酸 1.0 重量%

ビタミン B 1 2 0.2 重量%

[0063] 上記のように混合した組成物（1錠；380mg）を打錠し、錠剤を製造した。

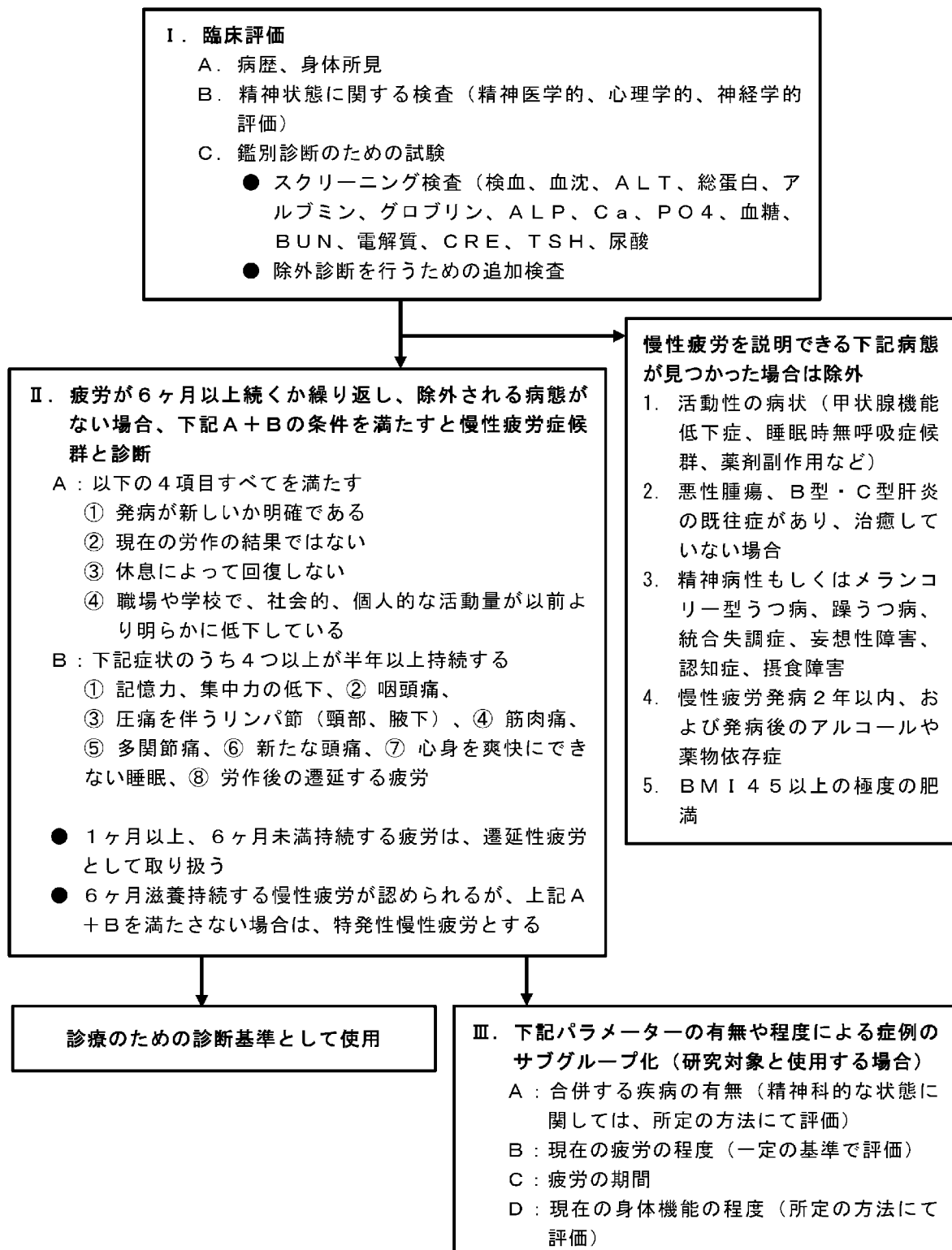
産業上の利用可能性

[0064] 本発明は、ワサビの加工物を有効成分として含有する慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤、それを含む飲食品、医薬品又は化粧品、及び慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症に関連する疾患の予防・改善／治療用の医薬品、並びにそれらの使用方法を提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] ワサビの加工物を有効成分として含有する慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤。
- [請求項2] ワサビの加工物が、ワサビ属植物の加工物の総重量に対するω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネートを0.00050～0.425重量％で含有する、請求項1に記載の予防・改善／治療剤。
- [請求項3] ω-メチルスルフィニルアルキルイソチオシアネート又はその生理学的に許容される塩が、6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートである、請求項2に記載の予防・改善／治療剤。
- [請求項4] 6-メチルスルフィニルヘキシルイソチオシアネートを有効成分として含有する慢性疲労症候群、特発性慢性疲労、線維筋痛症の予防・改善／治療剤。

[図1]



[図2]

PS (performance status) による疲労・倦怠の程度

- 0: 倦怠感がなく平常の生活ができ、制限を受けることなく行動できる。
- 1: 通常の世界生活ができ、労働も可能であるが、倦怠感を感ずるときがしばしばある。
- 2: 通常の世界生活ができ、労働も可能であるが、全身倦怠の為、しばしば休息が必要である。
- 3: 全身倦怠の為、月に数日は世界生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である。
- 4: 全身倦怠の為、週に数日は世界生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である。
- 5: 通常の世界生活や労働は困難である。軽作業は可能であるが、週のうち数日は自宅にて休息が必要である。
- 6: 調子のよい日は軽作業は可能であるが、週のうち50%以上は自宅にて休息している。
- 7: 身の回りのことはでき、介助も不要ではあるが、通常の世界生活や軽作業は不可能である。
- 8: 身の回りのある程度のことではあるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
- 9: 身の回りのことはできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/047152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K36/31 (2006.01) i, A23L33/105 (2016.01) i, A61K31/26 (2006.01) i,
A61P3/02 (2006.01) i, A61P19/00 (2006.01) i, A61P21/00 (2006.01) i,
A61P25/04 (2006.01) i, A61P29/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61K36/31, A23L33/105, A61K31/26, A61P3/02, A61P19/00, A61P21/00,
A61P25/04, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS
(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/086972 A1 (SEKIYAMA, Atsuo) 05 August 2010,	1-4
Y	claims, paragraph [0013], examples (Family: none)	1-4
X	JP 2009-155333 A (TSUJIDO CHEMICAL CORP.) 16 July 2009,	1
Y	claims, paragraph [0006], examples (Family: none)	2, 3
Y	河合潔ほか, 慢性疲労症候群—自験例と文献による検討—, 日本医事 新報, 1992, no. 3563, pp. 23-27, page 25, column 3 from the top, conclusion (2), (Japanese medical journal. Japan medical journal), non-official translation (KAWAI, Kiyoshi et al., "Chronic fatigue syndrome—Review by our cases and documents")	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered
to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international
filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than
the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority
date and not in conflict with the application but cited to understand
the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such combination
being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 January 2018 (30.01.2018)

Date of mailing of the international search report
06 February 2018 (06.02.2018)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/047152

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	吉原一文, 心身症と機能性身体症候群, 日本心療内科学会誌, 2015, vol. 19, pp. 158-162, abstract, section of "FSS disease model", (YOSHIHARA, Kazufumi, "Psychosomatic disorder and functional somatic syndrome", Japanese journal of psychosomatic internal medicine)	1-4
Y	松本美富士, 慢性疲労症候群 (線維筋痛症候群を含む) の臨床経過と予後 (QOL) の解析, リウマチ, 2002, vol. 42 no. 2, p. 305, page 305, lower right W35-1 entire text, (The official journal of the Japan Rheumatism Association), non-official translation (MATSUMOTO, Yoshifuji, "Analysis for clinical course and prognosis (QOL) of chronic fatigue syndrome (including fibromyalgia syndrome)")	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K36/31(2006.01)i, A23L33/105(2016.01)i, A61K31/26(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K36/31, A23L33/105, A61K31/26, A61P3/02, A61P19/00, A61P21/00, A61P25/04, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 8 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2010/086972 A1 (関山敦生) 2010.08.05,	1 - 4
Y	特許請求の範囲、[0013]、実施例 (ファミリーなし)	1 - 4
X	JP 2009-155333 A (辻堂化学株式会社) 2009.07.16,	1
Y	特許請求の範囲、[0006]、実施例 (ファミリーなし)	2, 3
Y	河合潔ほか, 慢性疲労症候群—自験例と文献による検討—, 日本医事新報, 1992, No. 3563, pp. 23-27, 第 2 5 頁上から第 3 欄、結語 (2)	1 - 4
Y	吉原一文, 心身症と機能性身体症候群, 日本心療内科学会誌, 2015, Vol. 19, pp. 158-162, 要旨、「F S S の疾患モデル」の項	1 - 4

☑ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

3 0 . 0 1 . 2 0 1 8

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 2 . 2 0 1 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鈴木 理文

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

4 4 3 1

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	松本美富士, 慢性疲労症候群（線維筋痛症候群を含む）の臨床経過と予後（QOL）の解析, リウマチ, 2002, Vol. 42 No. 2, p. 305, 第 3 0 5 頁右下 W 3 5 - 1 全文	1 - 4