

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02014/162925

発行日 平成29年2月16日 (2017. 2. 16)

(43) 国際公開日 平成26年10月9日 (2014. 10. 9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 36/21 (2006.01)</b>	A 6 1 K 36/21	4 B 0 1 8
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 0 7	4 C 0 8 8
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 K 36/804 (2006.01)</b>	A 6 1 K 36/804	
<b>A 6 1 K 36/40 (2006.01)</b>	A 6 1 K 36/40	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2015-510016 (P2015-510016)  
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2014/058288  
 (22) 国際出願日 平成26年3月25日 (2014. 3. 25)  
 (31) 優先権主張番号 特願2013-76000 (P2013-76000)  
 (32) 優先日 平成25年4月1日 (2013. 4. 1)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

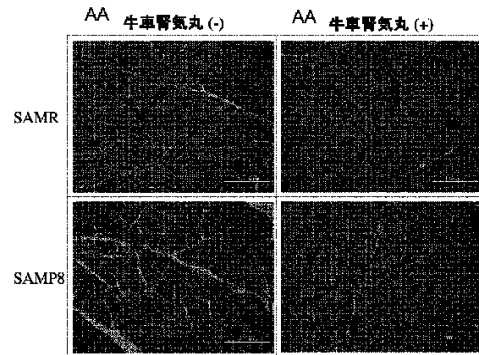
(71) 出願人 504176911  
 国立大学法人大阪大学  
 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号  
 (74) 代理人 100077012  
 弁理士 岩谷 龍  
 (72) 発明者 萩原 圭祐  
 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法  
 人大阪大学内  
 Fターム(参考) 4B018 MD61 ME14  
 4C088 AB12 AB22 AB32 AB33 AB37  
 AB38 AB58 AB84 AB85 AB99  
 MA07 MA52 NA14 ZA94 ZB22

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 筋の老化防止用組成物

(57) 【要約】

本発明は、ジオウの含有成分、サンシュユの含有成分、サンヤクの含有成分、タクシャの含有成分、ブクリョウの含有成分、ポタンビの含有成分、ケイヒの含有成分、プシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分を含有する筋の老化防止用組成物を提供する。当該組成物は、筋の老化防止、特に老化に伴う筋の委縮を改善することによりサルコペニアの予防または改善に有用である。



AA Goshajinkigan

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ジオウの含有成分、サンシュユの含有成分、サンヤクの含有成分、タクシャの含有成分、ブクリョウの含有成分、ボタンピの含有成分、ケイヒの含有成分、ブシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分を含有することを特徴とする筋の老化防止用組成物。

**【請求項 2】**

ジオウの含有成分、ボタンピの含有成分、ケイヒの含有成分、ブシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の組成物。

10

**【請求項 3】**

ジオウ、サンシュユ、サンヤク、タクシャ、ブクリョウ、ボタンピ、ケイヒ、ブシ、ゴシツおよびシャゼンシからなる群より選択される一種または二種以上の生薬を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 4】**

ジオウ、ボタンピ、ケイヒ、ブシ、ゴシツおよびシャゼンシからなる群より選択される一種または二種以上の生薬を含有することを特徴とする請求項 3 に記載の組成物。

**【請求項 5】**

筋の萎縮を改善する請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 6】**

サルコペニアの予防および / または改善用である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

20

**【請求項 7】**

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物を含有する医薬。

**【請求項 8】**

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物を含有する飲食品。

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物を含有するサプリメント。

**【請求項 10】**

牛車腎気丸、八味丸または六味丸である請求項 7 に記載の医薬。

30

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、筋の老化防止用組成物に関するものである。

**【背景技術】****【0002】**

近年、加齢に伴う筋力の低下および筋肉量の減少を「サルコペニア」とよび、寝たきりに関与するものとして非常に注目されている。サルコペニアには加齢に伴って変化する身体活動の低下の他、栄養摂取量、ホルモン、炎症反応など様々な要因が関与すると言われており、80歳以上では50%以上が罹患していると推計される。サルコペニアが生じると、易転倒・転落、骨折、体動制限そしてサルコペニアの進行という悪循環を呈し、寝たきり状態を誘発する。70歳以上でサルコペニアを合併している場合、合併していない場合と比べて死亡率は2.3倍になるという報告もある。厚生白書によると、日本では2025年には寝たきりの高齢者が230万人に達すると推計されており、サルコペニアの予防や治療は重要な課題である。

40

**【0003】**

現在、サルコペニアの予防および治療において、最も有効な手段は筋力トレーニングであるが（非特許文献1、2）、関節や循環器などの合併症を持つ高齢者や、既に体動制限を余儀なくされたりしている高齢者に対して、必要十分な強度の運動介入は困難である。サルコペニアの予防および治療薬として、必須アミノ酸、ホルモン剤（テストステロン、

50

エストロゲン、成長ホルモン)、ACE阻害剤の臨床研究がなされているが、アミノ酸は治療効果がなく(非特許文献3)、ホルモン剤は乳がんや前立腺がん等のリスクが上がり、ACE阻害剤は症例が少なくエビデンス構築に至らないと報告されている(非特許文献4)。つまり、現在のところサルコペニアに対して十分な対策が行われていない状況であり、その治療薬として承認されている薬剤は皆無である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Liu CJ, Latham NK. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8(3): CD002759.

10

【非特許文献2】Wilkes EA et al., Am J Clin Nutr. 2009 Nov; 90(5): 1343-50.

【非特許文献3】Ferrando AA et al., Clin Nutr. 2010 Feb; 29(1): 18-23.

【非特許文献4】Burton LA et al., Clin Interv Aging. 2010 Sep 7; 5: 217-28.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、筋の老化防止に有用な組成物、特に老化に伴う筋の委縮を改善することによりサルコペニアの予防または改善に有用な組成物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、上記課題を解決するために、以下の各発明を包含する。

[1] ジオウの含有成分、サンシュユの含有成分、サンヤクの含有成分、タクシャの含有成分、ブクリョウの含有成分、ポタンピの含有成分、ケイヒの含有成分、ブシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分を含有することを特徴とする筋の老化防止用組成物。

[2] ジオウの含有成分、ポタンピの含有成分、ケイヒの含有成分、ブシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分を含有することを特徴とする前記[1]に記載の組成物。

[3] ジオウ、サンシュユ、サンヤク、タクシャ、ブクリョウ、ポタンピ、ケイヒ、ブシ、ゴシツおよびシャゼンシからなる群より選択される一種または二種以上の生薬を含有することを特徴とする前記[1]に記載の組成物。

30

[4] ジオウ、ポタンピ、ケイヒ、ブシ、ゴシツおよびシャゼンシからなる群より選択される一種または二種以上の生薬を含有することを特徴とする前記[3]に記載の組成物。

[5] 筋の萎縮を改善する前記[1]~[4]のいずれかに記載の組成物。

[6] サルコペニアの予防および/または改善用である前記[1]~[5]のいずれかに記載の組成物。

[7] 前記[1]~[6]のいずれかに記載の組成物を含有する医薬。

[8] 前記[1]~[6]のいずれかに記載の組成物を含有する飲食品。

[9] 前記[1]~[6]のいずれかに記載の組成物を含有するサプリメント。

[10] 牛車腎気丸、八味丸または六味丸である前記[7]に記載の医薬。

40

【発明の効果】

【0007】

本発明により、筋の老化防止に有用な組成物を提供することができる。本発明の組成物は、老化に伴う筋の委縮を改善することができ、サルコペニアの予防または改善用の医薬、飲食品、サプリメント等として非常に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】老化促進モデルマウス(SAMP8)を用いた牛車腎気丸投与試験における、試験開始時(8週齢)の平均体重と試験終了時(38週齢)の平均体重の変化を示す図である。

50

【図 2】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験における、13 週齢～14 週齢時の 1 週間の 1 日 1 匹当たりの食事摂取量を示す図である。

【図 3】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウスのヒラメ筋をヘマトキシリン・エオジン染色して観察した結果を示す図である。

【図 4】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウスのヒラメ筋の筋線維面積を測定した結果を示す図である。

【図 5】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウスのヒラメ筋の遅筋 (トロポニン I 陽性) および速筋 (トロポニン T 陽性) を免疫染色により染め分けて観察した結果を示す図である。

10

【図 6】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウス筋肉中のトロポニン I およびトロポニン T の発現量をウエスタンブロッティングで解析した結果を示す図である。

【図 7】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウス筋肉中の PGC-1 の発現量をウエスタンブロッティングで解析した結果を示す図である。

【図 8】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウス筋肉中の Akt のリン酸化をウエスタンブロッティングで解析した結果を示す図である。

【図 9】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウス筋肉中の GSK3 のリン酸化をウエスタンブロッティングで解析した結果を示す図である。

20

【図 10】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウスのヒラメ筋を PAS 染色して観察した結果を示す図である。

【図 11】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウス筋肉中の FoxO ファミリーのリン酸化をウエスタンブロッティングで解析した結果を示す図である。

【図 12】老化促進モデルマウス (SAMP8) を用いた牛車腎気丸投与試験終了時 (38 週齢) のマウスの筋肉中の MAFbx および MuRF1 の発現量をウエスタンブロッティングで解析した結果を示す図である。

30

【図 13】老化促進モデルマウス (SAMP8) に各漢方補腎剤を 6 週間摂取させた後のマウスのヒラメ筋をヘマトキシリン・エオジン染色して顕微鏡観察した結果を示す図である。

【図 14】老化促進モデルマウス (SAMP8) に各漢方補腎剤を 6 週間摂取させた後のマウスのヒラメ筋の筋線維面積を測定した結果を示す図である。

【図 15】牛車腎気丸の抗サルコペニア効果の臨床的検討における対象患者の背景を示す図である。

【図 16】牛車腎気丸の抗サルコペニア効果の臨床的検討における牛車腎気丸治療前後の体重、BMI、脂肪量、筋肉量の評価結果を示す図である。

【図 17】牛車腎気丸の抗サルコペニア効果の臨床的検討における牛車腎気丸治療前後の握力 (左右)、2 ステップ値、ロコモ 2.5 の評価結果を示す図である。

40

【図 18】牛車腎気丸の抗サルコペニア効果の臨床的検討における著効患者の握力の推移を示す図である。

【図 19】牛車腎気丸の抗サルコペニア効果の臨床的検討における著効患者の立ち上がりテストの推移を示す図である。

【図 20】牛車腎気丸の抗サルコペニア効果の臨床的検討における著効患者の 2 ステップ値の推移を示す図である。

【図 21】牛車腎気丸の抗サルコペニア効果の臨床的検討における著効患者のロコモ 2.5 の推移を示す図である。

【発明を実施するための形態】

50

## 【0009】

漢方では、生長・発育・生殖をつかさどる生命エネルギーを腎気と呼び、腎気が加齢によって減少した状態を腎虚と呼ぶ。腎虚になると、関節痛、下肢のしびれ、耳鳴り、夜間の頻尿などのいわゆる老化の症状を示す。腎虚の諸症状を改善する漢方薬は補腎剤と呼ばれ、牛車腎気丸、八味丸（八味地黄丸、八味腎気丸とも称される）、六味丸（六味地黄丸とも称される）などが知られている。

## 【0010】

牛車腎気丸は、疲れやすい、四肢が冷えやすい、尿量減少または多尿、口渇等の症状を伴う下肢痛、腰痛、しびれ、老人のかすみ目、かゆみ、排尿困難、頻尿、むくみ等に効果がある。八味丸は、疲労・倦怠感、尿量減少または多尿、口渇、手足に交互に冷感と熱感がある等の症状を伴う腎炎、糖尿病、陰萎、坐骨神経痛、腰痛、脚気、膀胱カタル、前立腺肥大、高血圧等に効果がある。六味丸は、疲れやすい、尿量減少または多尿、口渇等の症状を伴う排尿困難、頻尿、むくみ、かゆみ等に効果がある。しかし、これらの補腎剤が加齢に伴う筋力の低下や筋肉量の減少にどのような効果を奏するかについては知られていない。本発明者は、補腎剤と呼ばれる漢方薬の成分が老化による筋の委縮を改善することを見出し、本発明を完成した。

10

## 【0011】

本発明は、ジオウの含有成分、サンシュユの含有成分、サンヤクの含有成分、タクシャの含有成分、ブクリョウの含有成分、ボタンビの含有成分、ケイヒの含有成分、ブシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分を含有する筋の老化防止用組成物を提供する。

20

## 【0012】

ジオウ（地黄）はゴマノハグサ科ジオウ属植物の根茎である。ジオウの含有成分としては、カタルポール等のイリドイド配糖体、マンニトリオース、ラフィノース、スタキオース等の糖類、マンニトール等の糖アルコール、アルギニン等のアミノ酸、リン酸類などが挙げられる。

サンシュユ（山茱萸）は、ミズキ科サンシュユの種子を除いた果実を乾燥したものである。サンシュユの含有成分としては、モロニサイド、ロガニン、スウェロサイド等のイリドイド配糖体、没食子酸、リンゴ酸などが挙げられる。

サンヤク（山薬）は、ヤマノイモ科ヤマノイモの皮を薄く剥いて乾燥したものである。サンヤクの含有成分としては、デンプン、糖蛋白質、アミノ酸、コリン、アラントイン、ジアスターゼ、カタラーゼ、ムチンなどが挙げられる。

30

タクシャ（沢瀉）はオモダカ科サジオモダカの根茎を乾燥したものである。タクシャの含有成分としては、四環性トリテルペノイドのアリソールA、B、C、それらのアセチル化合物などが挙げられる。

## 【0013】

ブクリョウ（茯苓）は、サルノコシカケ科のマツホド菌の菌核を乾燥し外皮を除いたものである。ブクリョウの含有成分としては、バキマン等の多糖類、バキマ酸、エブリコ酸、デハイドロエブリコ酸、ツムロース酸等の四環性トリテルペンカルボン酸、エルゴステロールなどが挙げられる。

40

ボタンビ（牡丹皮）は、ボタン科ボタンの根の皮を乾燥したものである。ボタンビの含有成分としては、ペオニフロリン、ペオノール、ペオノサイド、ペオノライド、安息香酸、ベンゾイルオキシペオニフロリン、カンベステロールなどが挙げられる。

ケイヒ（桂皮）は、クスノキ科、ニッケイの樹皮、または周皮の一部を除いたものである。ケイヒの含有成分としては、精油、ケイヒアルデヒド、ジテルペノイド、カテキン類、タンニンなどが挙げられる。

## 【0014】

ブシ（附子）は、キンボウゲ科トリカブトの塊根を減毒加工したものである。ブシの含有成分としては、強毒性のブシジエステルアルカロイドとしてアコニチン、ジェサコニチン、ヒバコニチン、メサコニチン、低毒性のアチシン系としてアチシン、コブシン、イグ

50

ナビン、ソングリン、強心成分としてハイゲナミン、コリネインなどが挙げられる。

ゴシツ（牛膝）は、ヒユ科ヒナタイノコズチまたはトウイノコズチの根である。ゴシツの含有成分としては、オレアノン酸、エクジソン、イノコステロンなどが挙げられる。

シャゼンシ（車前子）は、オオバコ科オオバコの種子である。シャゼンシの含有成分としてはイリドイド、粘液性多糖であるプラントサン、プラントゴームシラーゲA、フラバノン配糖体であるプラントゴシドなどが挙げられる。

#### 【0015】

本発明の組成物は、ジオウの含有成分、ポタンビの含有成分、ケイヒの含有成分、プシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分を含有することが好ましく、ケイヒの含有成分、プシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分を含有することがより好ましい。

10

#### 【0016】

本発明の組成物は、ジオウ、サンシュユ、サンヤク、タクシャ、ブクリョウ、ポタンビ、ケイヒ、プシ、ゴシツおよびシャゼンシからなる群より選択される一種または二種以上の生薬を含有するものであってもよい。本発明の組成物は、ジオウ、ポタンビ、ケイヒ、プシ、ゴシツおよびシャゼンシからなる群より選択される一種または二種以上の生薬を含有することが好ましく、ケイヒ、プシ、ゴシツおよびシャゼンシからなる群より選択される一種または二種以上の生薬を含有することがより好ましい。

20

#### 【0017】

生薬は生薬の粉碎物または生薬の抽出エキスであることが好ましい。生薬の抽出エキスは、例えば原料生薬を単独または混合し、生薬の合計質量に対して約5～約25倍量の水を加えて、通常約80～約100で約30分間～約2時間加熱してエキスを煎出し、濾過等を行って固形成分を除去することにより製造することができる。得られた抽出エキスを、例えばスプレードライ、減圧濃縮乾燥、凍結乾燥等により乾燥し、乾燥エキス粉末としてもよい。

#### 【0018】

本発明の組成物は、筋の老化を有効に防止することができる。特に、老化に伴う筋の委縮を顕著に改善することができるので、サルコペニア（加齢に伴う筋力の低下および筋肉量の減少）の予防および/または改善用の組成物としてとして非常に有用である。本発明の組成物は、医薬、飲食品、サプリメント、食品添加物、飼料、飼料添加物等の形態で実施することができる。本発明の組成物に含有される生薬またはその含有成分は、漢方薬として広く使用されているので、ヒトや他の哺乳動物（例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、安全に長期間摂取させることができる。

30

#### 【0019】

老化防止の対象となる筋は特に限定されないが、骨格筋が好ましい。骨格筋としては、例えば、胸鎖乳突筋、大胸筋、小胸筋、前鋸筋、鎖骨下筋、腹直筋、外腹斜筋、内腹斜筋、腹横筋、腰方形筋、僧帽筋、広背筋、脊柱起立筋、肩甲挙筋、菱形筋、三角筋、小円筋、棘上筋、棘下筋、肩甲下筋、大円筋、烏口腕筋、上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、上腕三頭筋、肘筋、円回内筋、方形回内筋、回外筋、尺側手根屈筋、橈側手根屈筋、長掌筋、浅指屈筋、深指屈筋、長母指屈筋、長橈側手根伸筋、短橈側手根伸筋、尺側手根伸筋、指伸筋、示指伸筋、小指伸筋、長母指伸筋、短母指伸筋、長母指外転筋、中様筋（4筋）、掌側骨間筋（3筋）、背側骨間筋（4筋）、小指外転筋、短小指屈筋、小指対立筋、短掌筋、母指内転筋、短母指屈筋、母指対立筋、短母指外転筋、大腿直筋、外側公筋、中間公筋、内側広筋、腸骨筋、大腰筋、小腰筋、縫工筋、恥骨筋、大腿筋膜張筋、大殿筋、大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋、中殿筋、小殿筋、薄筋、長内転筋、短内転筋、大内転筋、深層外旋六筋、腓腹筋、ヒラメ筋、膝窩筋、後脛骨筋、長趾屈筋、長母趾屈筋、足底筋、前脛骨筋、長腓骨筋、短腓骨筋、第3腓骨筋、長母趾伸筋、長趾伸筋などが挙げられる。好ましくはヒラメ筋、大腿直筋、脊柱起立筋である。

40

50

## 【0020】

本発明は、上記本発明の組成物を含有する医薬を提供する。本発明の医薬は、筋の委縮改善用の医薬、サルコペニアの予防および/または改善（治療）用の医薬として好適である。本発明の医薬は、上記本発明の組成物に、薬学的に許容される担体、さらに添加剤を適宜配合して製剤化することができる。具体的には錠剤、被覆錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳剤等の経口剤；注射剤、輸液、坐剤、軟膏、パッチ剤等の非経口剤とすることができる。担体または添加剤の配合割合については、医薬品分野において通常採用されている範囲に基づいて適宜設定すればよい。配合できる担体または添加剤は特に制限されないが、例えば、水、生理食塩水、その他の水性溶媒、水性または油性基剤等の各種担体；賦形剤、結合剤、pH調整剤、崩壊剤、吸収促進剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、香料等の各種添加剤が挙げられる。

10

## 【0021】

錠剤、カプセル剤などに混和することができる添加剤としては、例えば、ゼラチン、コーンスターチ、トラガント、アラビアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸などのような膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤などが用いられる。調剤単位形態がカプセルである場合には、上記タイプの材料にさらに油脂のような液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物は通常の製剤手順（例えば有効成分を注射用水、天然植物油等の溶媒に溶解または懸濁させる等）に従って調製することができる。注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などが用いられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例、ポリソルベート80<sup>TM</sup>、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、例えば、ゴマ油、大豆油などが用いられ、溶解補助剤である安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）、酸化防止剤などと配合してもよい。

20

30

## 【0022】

本発明の医薬は、牛車腎気丸、八味丸または六味丸であることが好ましい。本発明の医薬の1日当たりの投与量は、筋の老化防止に有効な量であって副作用の少ない量であれば特に限定されない。本発明の組成物の1日当たりの投与量は、市販の牛車腎気丸、八味丸または六味丸の1日当たりの投与量に準じて設定することが好ましい。

## 【0023】

牛車腎気丸は、例えば通常質量比で、ジオウ5.0、サンシュユ3.0、サンヤク3.0、タクシャ3.0、ブクリョウ3.0、ボタンピ3.0、ケイヒ（桂皮）1.0、ブシ（附子）1.0、ゴシツ（牛膝）3.0、シャゼンシ（車前子）3.0からなる混合生薬から得られる濃縮エキスまたは乾燥エキス粉末が挙げられる。牛車腎気丸は、市販の漢方製剤（例えば、株式会社ツムラの「ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒（医療用）」など）を好適に用いることができる。

40

## 【0024】

八味丸は、例えば通常質量比で、ジオウ6.0、サンシュユ3.0、サンヤク3.0、タクシャ3.0、ブクリョウ3.0、ボタンピ2.5、ケイヒ1.0、ブシ0.5からなる混合生薬から得られる濃縮エキスまたは乾燥エキス粉末が挙げられる。八味丸は、市販の漢方製剤（例えば、株式会社ツムラの「ツムラ八味地黄丸エキス顆粒（医療用）」など）を好適に用いることができる。

## 【0025】

六味丸は、例えば通常質量比で、ジオウ5.0、サンシュユ3.0、サンヤク3.0、

50

タクシャ 3.0、ブクリョウ 3.0、ポタンピ 3.0 からなる混合生薬から得られる濃縮エキスまたは乾燥エキス粉末が挙げられる。六味丸は、市販の漢方製剤（例えば、株式会社ツムラの「ツムラ六味丸エキス顆粒（医療用）」など）を好適に用いることができる。

#### 【0026】

本発明は、上記本発明の組成物を含有する飲食品を提供する。本発明の飲食品は、筋の委縮改善用の飲食品、サルコペニアの予防および/または改善用の飲食品として好適である。飲食品には、健康食品、機能性食品、特定保健用食品、病者用食品等が含まれる。飲食品の形態は特に限定されない。例えば茶飲料、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果実飲料、乳酸飲料等の飲料、そば、うどん、中華麺、即席麺等の麺類、飴、キャンディー、ガム、チョコレート、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼き菓子、パン等の菓子およびパン類、かまぼこ、ハム、ソーセージ等の水産・畜産加工食品、加工乳、発酵乳等の乳製品、サラダ油、てんぷら油、マーガリン、マヨネーズ、ショートニング、ホイップクリーム、ドレッシング等の油脂および油脂加工食品、ソース、たれ等の調味料、カレー、シチュー、丼、お粥、雑炊等のレトルトパウチ食品、アイスクリーム、シャーベット、かき氷等の冷菓などを挙げることができる。

10

#### 【0027】

本発明は、上記本発明の組成物を含有するサプリメントを提供する。本発明のサプリメントは、筋の委縮改善用のサプリメント、サルコペニアの予防および/または改善用のサプリメントとして好適である。サプリメントは、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、ドリンク剤等の形態で提供することができる。

20

さらに本発明は、上記本発明の組成物を含有する食品添加物、飼料、飼料添加物等としても好適に実施することができる。

#### 【0028】

本発明には、以下の各発明が含まれる。

哺乳動物に対してジオウの含有成分、サンシュユの含有成分、サンヤクの含有成分、タクシャの含有成分、ブクリョウの含有成分、ポタンピの含有成分、ケイヒの含有成分、ブシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分の有効量を投与することを特徴とする筋の老化防止方法。

筋の老化防止用組成物を製造するための、ジオウの含有成分、サンシュユの含有成分、サンヤクの含有成分、タクシャの含有成分、ブクリョウの含有成分、ポタンピの含有成分、ケイヒの含有成分、ブシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分の使用。

30

筋の老化防止に使用するための、ジオウの含有成分、サンシュユの含有成分、サンヤクの含有成分、タクシャの含有成分、ブクリョウの含有成分、ポタンピの含有成分、ケイヒの含有成分、ブシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分。

#### 【実施例】

#### 【0029】

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

40

#### 【0030】

〔実施例 1：老化促進モデルマウスの骨格筋に対する牛車腎気丸の効果〕

#### (1) 使用動物

老化促進モデルマウスである SAMP8（7 週齢、雄）および正常老化マウスである SAMR（7 週齢、雄）を日本エスエルシーから入手し、1 週間の馴化後に試験に供した。動物は 12 時間明暗周期を持つ特定の病原体フリーの条件下で飼育した。

#### 【0031】

#### (2) 実験方法

#### (2-1) 飼育および投与

実験プロトコールと飼育条件は大阪大学動物実験委員会によって承認され、「実験動物

50



の管理と使用のための国立衛生研究所・ガイド」に従って、実験を実施した。

SAMP8およびSAMRを、それぞれ普通食(MF、オリエンタル酵母工業株式会社)のみを与える群(普通食群、n=6)および普通食に4質量%の牛車腎気丸(ツムラ牛車腎気丸;株式会社ツムラ)を加えた混合食を与える群(牛車腎気丸群、n=6)の2群に分け、38週齢まで給餌を行った。給餌期間中2週間に1回、全てのマウスについて全身状態を観察した。13週齢~14週齢時に1週間の食事摂取量を測定した。体重測定は、試験開始時(8週齢)および試験終了時(38週齢)に行った。

#### 【0032】

##### (2-2) サンプル採取

38週齢時にマウスを安楽死させ、下肢(大腿骨および脛骨を含む)を摘出した。大腿骨および脛骨を組織標本作製に供した。また、ヒラメ筋および大腿直筋を摘出し、直ちに液体窒素で凍結させ、その後-80℃で保存した。凍結保存したヒラメ筋および大腿直筋は、後日融解し、ホモジナイズしてウエスタンブロッティングに供した。

10

#### 【0033】

##### (2-3) 組織標本

ヒラメ筋を観察するために、定法に従い脛骨の組織標本作製してヘマトキシリン・エオジン染色を施した。また、遅筋(トロポニンI陽性)および速筋(トロポニンT陽性)を染色するために、抗トロポニンI抗体(TrponinI Rabbit polyclonal Ab (Novus Biologicals))および抗トロポニンT抗体(TrponinT (TT-98) Mouse monoclonal Ab (Abbiotec))を用いて、定法に従い免疫染色を行った。さらに、筋肉中のグリコーゲンを染色するためにPAS染色(Periodic acid-Schiff stain)を行った。

20

#### 【0034】

##### (2-4) 筋線維面積測定

ヒラメ筋のヘマトキシリン・エオジン染色標本を用いて、1標本当たり16か所の任意の領域を選択し、二次元画像解析ソフトWinROOF(三谷商事)を用いて筋線維面積を測定した。解析は、一元配置分散分析で行った。

#### 【0035】

(2-5) ウエスタンブロッティングによる筋肉中のトロポニンIおよびトロポニンT発現量の解析

凍結保存した筋肉を、RIPAバッファーにプロテアーゼ阻害薬のカクテル(ナカライテスク)を追加したものでホモジナイズした。4℃で14000回転×5分間遠心分離し、上清を採取した。BCAプロテインアッセイキット(Thermo Fisher Scientific Inc.)を使って、タンパク質の定量を行った。等量のたんぱく質を用い、95℃で5分間熱し、SDS-PAGEに供した。SDS-PAGEには、15%ポリアクリルアミドゲルを用いた。PVD膜に転写後、抗トロポニンI抗体(TrponinI Rabbit polyclonal Ab (Novus Biologicals))および抗トロポニンT抗体(TrponinT (TT-98) Mouse monoclonal Ab (Abbiotec))を、それぞれ4000倍に希釈し、4℃で16時間インキュベーションし、ホースラディッシュペルオキシダーゼ標識二次抗体(GE Healthcare Bio-Sciences Corp.)を用い、イムノスターゼータ(和光純薬)を使い発色させ、RX-Uフィルム(フジフィルム)で撮影し、GT-X970で画像を取り込み、評価を行った。

30

40

#### 【0036】

(2-6) ウエスタンブロッティングによる筋肉中のPGC-1 $\alpha$ 発現量の解析

SDS-PAGEに12.5%ポリアクリルアミドゲルを用い、抗体として、PGC1-alpha (4C1.3) Mouse monoclonal Ab (Calbiochem, Billerica)を1000倍希釈で、GAPDH (14C10) Rabbit monoclonal Ab (Cell Signaling Technology)を10000倍希釈で、それぞれ用いたこと以外は、上記(2-5)と同様にウエスタンブロッティングを行った。

#### 【0037】

(2-7) ウエスタンブロッティングによる筋肉中のAktのリン酸化の解析

SDS-PAGEに12.5%ポリアクリルアミドゲルを用い、抗体として、phospho-

50

Akt (Thr308) (244F9) Rabbit monoclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 2 0 0 0 倍希釈で、phospho-Akt (Ser473) Rabbit polyclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 2 0 0 0 倍希釈で、Akt Rabbit polyclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 4 0 0 0 倍希釈で、それぞれ用いたこと以外は、上記 (2-5) と同様にウエスタンブロッティングを行った。

#### 【 0 0 3 8 】

(2-8) ウエスタンブロッティングによる筋肉中の G S K 3 のリン酸化の解析

S D S - P A G E に 1 2 . 5 % ポリアクリルアミドゲルを用い、抗体として、phospho-GSK3-beta (5B3) Rabbit monoclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 2 0 0 0 倍希釈で、GSK3-beta (27C10) Rabbit monoclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 4 0 0 0 倍希釈で、それぞれ用いたこと以外は、上記 (2-5) と同様にウエスタンブロッティングを行った。

10

#### 【 0 0 3 9 】

(2-9) ウエスタンブロッティングによる筋肉中の F o x O ファミリーのリン酸化の解析

S D S - P A G E に 1 2 . 5 % ポリアクリルアミドゲルを用い、抗体として、phospho-FoxO1 (Ser256) Rabbit polyclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 2 0 0 0 倍希釈で、FoxO1 (C29H4) Rabbit monoclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 5 0 0 0 倍希釈で、phospho-FoxO3a (Ser253) Rabbit polyclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 1 0 0 0 倍希釈で、FoxO3a (75D8) Rabbit monoclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 5 0 0 0 倍希釈で、phospho-FoxO4 (Ser193) Rabbit pAb (Cell Signaling Technology) を 1 0 0 0 倍希釈で、FoxO4 (EPR5442) Rabbit mAb (Abcam) を 1 0 0 0 倍希釈で、それぞれ用いたこと以外は、上記 (2-5) と同様にウエスタンブロッティングを行った。

20

#### 【 0 0 4 0 】

(2-10) ウエスタンブロッティングによる筋肉中の M A F b x および M u R F 1 発現量の解析

抗体として、MAFbx (H-300) Rabbit polyclonal Ab (Santa Cruz) を 1 0 0 0 倍希釈で、MuRF1 (H-145) Rabbit polyclonal Ab (Santa Cruz) を 1 0 0 0 倍希釈で、GAPDH (14C10) Rabbit monoclonal Ab (Cell Signaling Technology) を 1 0 0 0 0 倍希釈で、それぞれ用いたこと以外は、上記 (2-5) と同様にウエスタンブロッティングを行った。

30

#### 【 0 0 4 1 】

(3) 結果

(3-1) 体重

8 週齢時の各群の平均体重と 3 8 週齢時の各群の平均体重の変化を図 1 に示した。S A M R の体重増加量と比較して S A M P 8 の体重増加量は著しく低かった。しかし、3 8 週齢時において、S A M R および S A M P 8 とともに、牛車腎気丸群の方が普通食群より平均体重が重い傾向が認められたが、牛車腎気丸群と普通食群との間に有意差はなかった。

(3-2) 食事摂取量

1 週間の食事摂取量を測定し、各群の 1 日 1 匹当たりの食事摂取量を算出した。結果を図 2 に示した。S A M R と S A M P 8 との間に食事摂取量の差は認められなかった。また、S A M R および S A M P 8 とともに、牛車腎気丸群の方が普通食群より食事摂取量が少ない傾向が認められたが、牛車腎気丸群と普通食群との間に有意差はなかった。

40

#### 【 0 0 4 2 】

(3-3) ヒラメ筋のヘマトキシリン・エオジン染色像

ヒラメ筋のヘマトキシリン・エオジン染色像を図 3 に示した。上段の S A M R、下段 S A M P 8 であり、左が普通食群、右が牛車腎気丸群である。左下の S A M P 8 普通食群のマウスのヒラメ筋は、上段の S A M R のヒラメ筋と比較して筋委縮の進行が認められた。一方、右下の S A M P 8 牛車腎気丸群のマウスのヒラメ筋は、筋委縮が明らかに改善していることが認められた。

(3-4) 筋線維面積

50

各群のヒラメ筋の筋線維面積の測定結果を図4に示した。図中、\*は $P < 0.0001$ で有意差があることを表す。図4から明らかなように、SAMP8普通食群は筋線維面積が顕著に減少していたが、SAMP8牛車腎気丸群は筋線維面積が普通食群より有意に大きく、SAMRと同等であることが示された。

【0043】

#### (3-5) 小括

SAMP8普通食群においてヒラメ筋の筋萎縮の進行が観察されたことから、従来老化促進モデルマウスとして使用されてきたSAMP8は、サルコペニアモデルマウスとして適切であることが明らかとなった。SAMP8牛車腎気丸群では、ヒラメ筋の筋萎縮が抑制されることが観察された。一方、SAMP8の普通食群と牛車腎気丸群の体重および食事摂取量に差がなかったことから、牛車腎気丸の薬効が直接的に筋肉の萎縮を改善させたものと考えられた。すなわち、以上の結果から、牛車腎気丸投与に起因して食事摂取量が増加し、活動量が上がり、筋肉量が増加(体重が増加)した結果、筋萎縮が抑制されたのではないことが示された。

10

【0044】

#### (3-6) 遅筋(トロポニンI)および速筋(トロポニンT)の解析

サルコペニアでは速筋が減少し遅筋が増加することが知られている。そこで、免疫染色によりヒラメ筋標本の遅筋(トロポニンI陽性)および速筋(トロポニンT陽性)を染め分けた。結果を図5に示した。図中濃く染まっているのが遅筋、薄く染まっているのが速筋である。図5から明らかなように、SAMP8普通食群では遅筋の量が増加していたが、SAMP8牛車腎気丸群では遅筋の量が減少しており、SAMRと同等であった。

20

各群のマウスの筋肉中のトロポニンIおよびトロポニンTの発現量をウエスタンブロッティングで解析した結果を図6に示した。図6から明らかなように、SAMP8普通食群ではトロポニンIの発現量が増加し、トロポニンTの発現量が減少していたが、SAMP8牛車腎気丸群では普通食群よりトロポニンIの発現量が減少し、トロポニンTの発現量が増加していた。この結果は、上記の免疫染色の結果と一致した。

【0045】

#### (3-7) 筋肉中のPGC-1 発現量の解析

筋線維の強さは、生理範囲内におけるPGC-1 発現量に依存することが知られている(参考文献:Lin J et al. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibers. Nature. 2002 Aug 15;418(6899):797-801.)。そこで、各群のマウスの筋肉中のPGC-1 の発現量をウエスタンブロッティングで解析した。結果を図7に示した。図7から明らかなように、SAMP8普通食群ではPGC-1 の発現量が減少していたが、SAMP8牛車腎気丸群ではPGC-1 の発現量が増加しており、SAMRと同等であった。

30

【0046】

#### (3-8) 筋肉中のAktのリン酸化の解析

セリン・スレオニンキナーゼであるAktは、Thr308およびSer473の2つのアミノ酸がリン酸化されることにより活性化され、このAktのシグナルが筋肉の量と質を規定することが知られている(参考文献:Baumgartner RN et al. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. Mech Ageing Dev. 1999 Mar 1;107(2):123-36.; Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000 Dec;55(12):M716-24.)。そこで、各群のマウスの筋肉中のAktのリン酸化をウエスタンブロッティングで解析した。結果を図8に示した。図8から明らかなように、SAMP8普通食群では、Aktの発現量は他の群と同等であるが、Thr308のリン酸化とSer473のリン酸化が減弱していた。一方、SAMP8牛車腎気丸群ではThr308およびSer473のリン酸化がSAMRと同等レベルに回復していた。

40

【0047】

#### (3-9) 筋肉中のGSK3 のリン酸化の解析

筋肉においては、Aktシグナルの下流に、グリコーゲン合成を促進するGSK3 が

50

存在する。そこで、各群のマウスの筋肉中の G S K 3 のリン酸化をウエスタンブロッティングで解析した。結果を図 9 に示した。図 9 から明らかなように、S A M P 8 普通食群では、G S K 3 の発現量は他の群と同等であるが、S e r 9 のリン酸化が減弱していた。一方、S A M P 8 牛車腎気丸群では S e r 9 のリン酸化が S A M R と同等レベルに回復していた。

#### 【 0 0 4 8 】

##### (3-10) P A S 染色による筋肉中のグリコーゲン染色

各群のマウスのヒラメ筋の組織標本を P A S 染色した結果を図 1 0 に示した。図中、濃く染まっているのがグリコーゲンである。図 1 0 から明らかなように、S A M P 8 普通食群ではグリコーゲンがほとんど染まっていないが、S A M P 8 牛車腎気丸群では劇的にグリコーゲン量が改善しており、加齢による筋肉のグリコーゲン貯蔵機能の低下が改善していることが示された。

10

#### 【 0 0 4 9 】

##### (3-11) 筋肉中の F o x O ファミリーのリン酸化の解析

A k t シグナルのもう一つの下流に F o x O ファミリーが存在する。A k t シグナルにより、F o x O ファミリーのリン酸化が減弱されると、筋萎縮につながることを報告されている ( 参考文献 : Machida S et al. Forkhead transcription factor FoxO1 transduces insulin-like growth factor's signal to p27Kip1 in primary skeletal muscle satellite cells. *J Cell Physiol.* 2003 Sep;196(3):523-31.、Kamei Y et al. Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *J Biol Chem.* 2004 Sep 24;279(39):41114-23. )。そこで、各群のマウスの筋肉中の F o x O ファミリーのリン酸化をウエスタンブロッティングで解析した。

20

結果を図 1 1 に示した。図 1 1 から明らかなように、S A M P 8 普通食群では、F o x O 1 の S e r 2 5 6 および F o x O 3 a S e r 2 5 3 のリン酸化は、他の群とほぼ同等のレベルであったが、F o x O 4 の S e r 1 9 3 のリン酸化が減弱していた。一方、S A M P 8 牛車腎気丸群では S e r 1 9 3 のリン酸化が S A M R と同等レベルに回復していた。

#### 【 0 0 5 0 】

##### (3-12) 筋肉中の M A F b x および M u R F 1 発現量の解析

F o x O ファミリーは、さらに下流の A t r o g i n - 1 / M A F b x と M u R F 1 を増加させ、筋萎縮を進行させると報告されている ( 参考文献 : Clavel S et al. Atrophy-related ubiquitin ligases, atrogen-1 and MuRF1 are up-regulated in aged rat Tibialis Anterior muscle. *Mech Ageing Dev.* 2006 Oct;127(10):794-801.、Bodine SC et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science.* 2001 Nov 23;294(5547):1704-8. Epub 2001 Oct 25. )。そこで、各群のマウスの筋肉中の M A F b x および M u R F 1 の発現量をウエスタンブロッティングで解析した。結果を図 1 2 に示した。図 1 2 から明らかなように、S A M P 8 普通食群では M u R F 1 の発現量が増強されていたが、S A M P 8 牛車腎気丸群では M u R F 1 の発現量が、S A M R と同等レベルに正常化されていた。

30

#### 【 0 0 5 1 】

##### (4) 考察

以上より、牛車腎気丸に含まれるいずれかの成分が老化による A k t の細胞内シグナルの減弱を正常化し、その下流であるグリコーゲン合成に関わる G S K 3 のリン酸化を改善する。同時に筋萎縮に関わる F o x O ファミリーの中で、F o x O 4 の S e r 1 9 3 のリン酸化を改善し、M u R F 1 の発現量を正常化し、サルコペニアを予防または治療できると考えられた。また、P G C - 1 発現量を正常化することも、サルコペニアの予防または治療につながると考えられた。

40

#### 【 0 0 5 2 】

〔実施例 2 : 老化促進モデルマウスのサルコペニア進行に対する漢方補腎剤の効果〕

##### (1) 使用動物

50

老化促進モデルマウスであるSAMP8（7週齢、雄）および正常老化マウスであるSAMR（7週齢、雄）を日本エスエルシーから入手し、1週間の馴化後に試験に供した。動物は12時間明暗周期を持つ特定の病原体フリーの条件下で飼育した。

#### 【0053】

##### （2）実験方法

実験プロトコールと飼育条件は大阪大学動物実験委員会によって承認され、「実験動物の管理と使用のための国立衛生研究所・ガイド」に従って、実験を実施した。

粉末飼料（MF、オリエンタル酵母工業株式会社）に4質量%の牛車腎気丸（乾地黄5.0g、山薬3.0g、山茱萸3.0g、茯苓3.0g、沢瀉3.0g、牡丹皮3.0g、桂皮1.0g、附子1.0g、牛膝3.0g、車前子3.0g）、4質量%の八味丸（乾地黄5.0g、山薬3.0g、山茱萸3.0g、茯苓3.0g、沢瀉3.0g、牡丹皮3.0g、桂皮1.0g、附子1.0g）または4質量%の六味丸（乾地黄5.0g、山薬3.0g、山茱萸3.0g、茯苓3.0g、沢瀉3.0g、牡丹皮3.0g）を混ぜ、SAMP8に6週間摂取させた。対照として、粉末飼料に4質量%のパレイショデンプンを混ぜ、SAMRおよびSAMP8にそれぞれ6週間摂取させた。

サンプル採取および組織標本作製は、実施例1と同じ方法で行った。筋線維面積測定は、1標本当たり約100か所の領域を測定したこと以外、実施例1と同じ方法で行った。

#### 【0054】

##### （3）結果

各群のマウスのヒラメ筋のヘマトキシリン・エオジン染色像を図13に示した。また、各群のヒラメ筋の筋線維面積の測定結果を図14に示した。図14中、\*は $P < 0.05$ で有意差があることを表す。図13および図14から明らかなように、いずれの漢方補腎剤も老化促進モデルマウスのサルコペニア進行を抑制することが示された。抑制の程度は、牛車腎気丸 > 八味丸 > 六味丸であった。実施例1の結果と同様に、牛車腎気丸群の筋線維面積は、SAMRと同等であった。

#### 【0055】

〔実施例3：牛車腎気丸の抗サルコペニア効果の臨床的検討〕

##### （1）対象

大阪府内のクリニックにおいて2013年8月から12月までに、筋力低下を自覚し、牛車腎気丸内服を希望し、ロコモ度テストにボランティアとして協力した8名の患者を対象とした。

#### 【0056】

##### （2）方法

平成25年5月27日に公益社団法人日本整形外科学会ロコモチャレンジ！推進協議会が発表した「ロコモ度テスト」（将来ロコモティブシンドロームになり得る可能性を判定する方法）をベースに、以下の6項目の評価を行った。牛車腎気丸投与開始前に最初の評価を行い、外来受診の状況に応じて2～3か月目に再評価を行った。牛車腎気丸投与開始前および牛車腎気丸治療後の各項目について平均値および標準偏差を算出し、paired t-testにより統計評価を行った。なお、ロコモチャレンジではロコモーショントレーニングを推奨しているが、今回は薬剤の効果を判定することが目的であるため、運動の指導は行わなかった。

#### 【0057】

##### （3）評価項目

- 1．身長、体重、BMI
- 2．筋量、脂肪量（いずれもTANITA製マルチ周波数体組成計MC-980Aを用いて測定）
- 3．両手の握力測定
- 4．立ち上がりテスト（下肢筋力の強さを判定）
- 5．2ステップテスト（歩幅を図ることで歩行能力を判定）
- 6．ロコモ25（25の質問により身体状態、生活状況を評価する。身体における痛みや

動かしにくさに加え、生活積極度についてもチェックし、運動器の身体状態と生活状態に不自由なことが生じる可能性を点数化し、将来口コモになる危険度を判定する。)

【0058】

「立ち上がりテスト」の方法は以下のとおりである。10、20、30および40cmの台を用意する。まず40cmの台に両腕を組んで腰かけ、両脚を肩幅くらいに広げ、床に対して脛がおよそ70度になるようにして、反動をつけずに立ち上がり、そのまま3秒間保持する。40cmの台から両脚で立ち上がった場合、次に片脚でテストをする。初めの姿勢に戻り、左右どちらかの脚を上げ、反動をつけずに立ち上がり、3秒間保持できれば成功とする。左右ともに片脚で立ち上がることができれば成功とする。次に、10cmずつ低い台に移り、同様のテストを繰り返す。

10

【0059】

「2ステップテスト」の方法は以下のとおりである。スタートラインを決め、両足のつま先を合わせ、できる限り大股で2歩歩き、両足を揃える。バランスをくずした場合は失敗とする。最初に立ったラインから、着地点のつま先までを測定する。2回行ってよかったほうの記録を採用する。以下の計算式で2ステップ値を算出する。

$$2 \text{ ステップ値} = 2 \text{ 歩幅 (cm)} \div \text{身長 (cm)}$$

【0060】

(3) 評価結果

(3-1) 患者背景

患者背景を図15に示した。女性8人、各項目の平均値および標準偏差は、年齢62.3 ± 10.3歳、身長159.0 ± 5.6cm、体重54.6 ± 7.3kg、BMI21.5 ± 1.84、牛車腎気丸の平均投与期間は77.3 ± 29.7日であった。

20

【0061】

(3-2) 開始時の評価

握力は、右が20.3 ± 6.5kg、左が20.6 ± 5.7kgであった。立ち上がりテストは、片足ができなかった患者が3人、40cmが可能であった患者が4人、10cmが1人であった。40～60代の女性は、目安として40cmを片足で立ちあがれるとされていることから、対象患者は脚力がやや低下していると考えられた。2ステップ値は1.28 ± 0.2であり、40～60代の女性の平均値が1.45～1.49であることから、対象患者は移動能力がやや低下していると考えられた。口コモ25は10.3 ± 10.8点であり、個人差が大きかった。

30

【0062】

(3-3) 牛車腎気丸治療後の評価(全体)

図16に牛車腎気丸治療前後の体重、BMI、脂肪量、筋肉量の評価結果を示した。いずれの項目も有意な変化は認められなかった。

図17に牛車腎気丸治療前後の握力(左右)、2ステップ値、口コモ25の評価結果を示した。右握力および2ステップ値の有意な改善が認められた。左握力も改善傾向が認められた。一方、口コモ25については、明確な改善が認められなかった。

【0063】

(3-4) 牛車腎気丸治療後の評価(著効例)

40

8例の対象患者中、著効を示した患者(第4症例、74歳女性)の評価結果について以下に説明する。この患者は、来院の2年前から甲状腺機能低下症としてチラージンの投与を受けていたが、甲状腺ホルモンは内服により問題ないにもかかわらず、筋肉痛が継続し改善しないため、漢方治療を希望して2013年10月31日に来院した。多発性筋炎などの膠原病の可能性を否定するために採血を行い、抗Jo-1抗体陰性であることを確認した。そこで、11月14日からツムラ牛車腎気丸エキス顆粒7.5gの内服を開始したところ、筋肉痛改善の自覚があったため内服を継続した。

図18に握力の推移を示した。図19に立ち上がりテストの推移を示した。図20に2ステップ値の推移を示した。図21に口コモ25の点数の推移を示した。図18から明らかのように、握力は右(13.1 18.5 24.2kg)、左(12.3 15.9

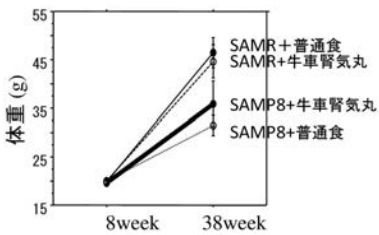
50

22.9 kg)とも劇的な改善を示した。図19に示したように、投与開始前は不可能であった40cmの台から片足で立ち上がることが可能になった。2ステップ値は変化が認められなかったが(図20)、ロコモ25は順調な改善(23 18 14点)を示した(図21)。

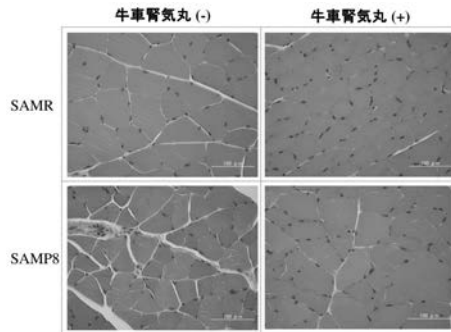
【0064】

なお本発明は上述した各実施形態および実施例に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。また、本明細書中に記載された学術文献および特許文献の全てが、本明細書中において参考として援用される。

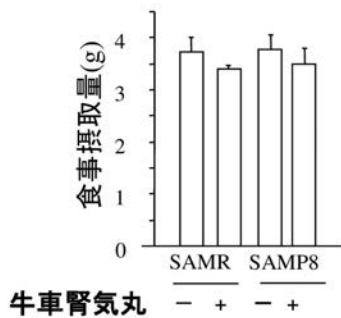
【図1】



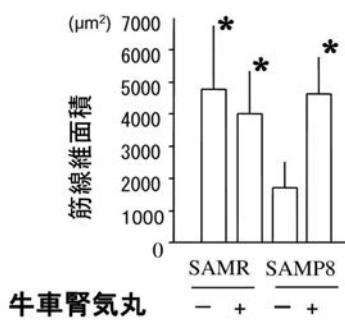
【図3】



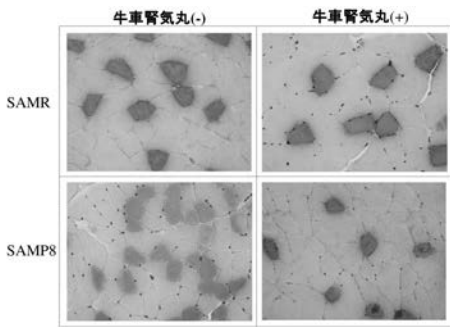
【図2】



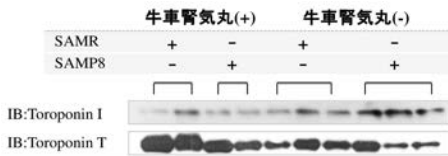
【図4】



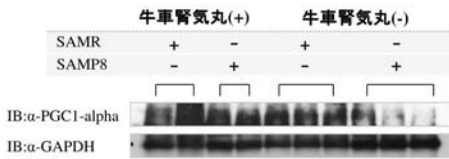
【 図 5 】



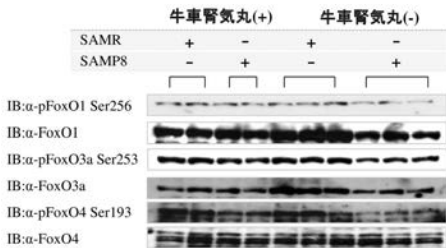
【 図 6 】



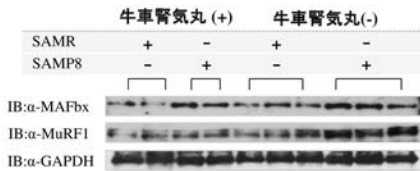
【 図 7 】



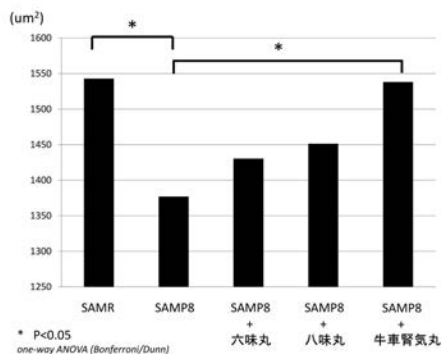
【 図 1 1 】



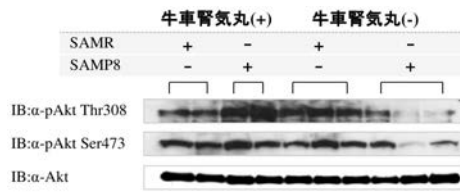
【 図 1 2 】



【 図 1 3 】



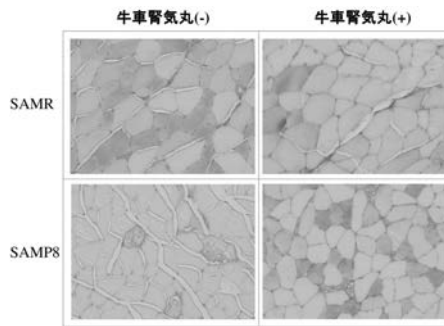
【 図 8 】



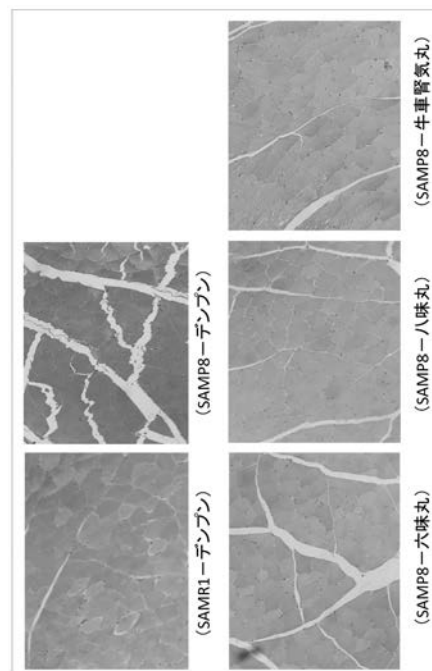
【 図 9 】



【 図 1 0 】



【 図 1 4 】

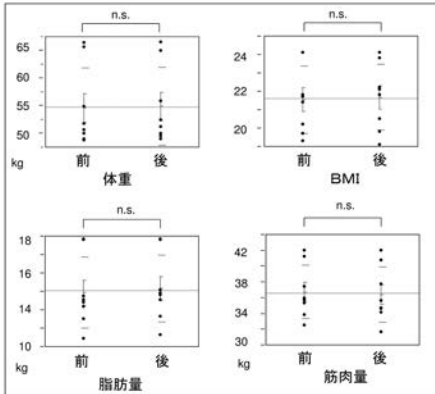




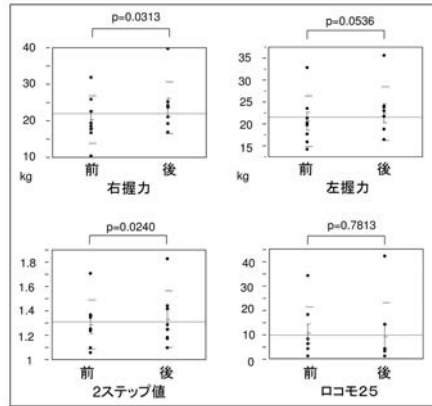
【 図 1 5 】

患者	病名	年齢	性別	併用薬剤	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI	投与期間
1 K.K	アレルギー性鼻炎 豚タンパク	47	女性	ベルササンチンL 15mg×2錠	150	48.9	21.7	62
2 K.F	高脂血症、高血圧	67	女性	クレステール2 5mg クサンエン坐薬6g	157.3	48.7	19.7	55
3 K.A	高血圧、頭痛	64	女性	ミカルディス20mg アムロジピン2 5mg	152.3	50.6	21.8	60
4 H.S	甲状腺機能低下症	74	女性	チラーヂン	165	65.6	24.1	49
5 H.H	アレルギー性結膜 炎 ドライアイ	46	女性	クラリチン10mg、 クラシエ粒粒坐薬6g ジクアス点眼薬、パタノール点眼	160	54.8	21.4	105
6 U.K	多発性肺炎 間質性肺炎 糖尿病、高脂血症	66	女性	ブリドン7mg、ノリエット10mg アクトネル17 5mg ツムラ大塚中道7 5g アルケルミン10% 20ml スローカー600mg	161	49.9	19.3	105
7 Y.Y	気管支喘息	64	女性	シムビコート、ツムラ二腺薬10g クラシエ粒粒坐薬6g	160	51.7	20.2	126
8 M.M	下肢筋力低下	70	女性	なし	166	66.4	24.1	56

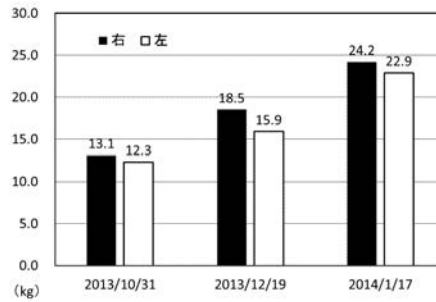
【 図 1 6 】



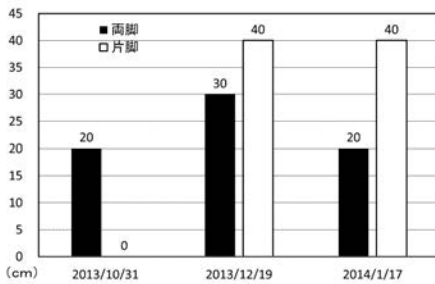
【 図 1 7 】



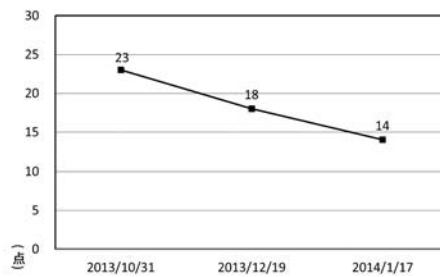
【 図 1 8 】



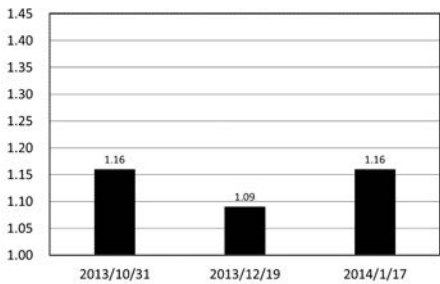
【 図 1 9 】



【 図 2 1 】



【 図 2 0 】



**【手続補正書】****【提出日】**平成26年9月24日(2014.9.24)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

(削除)

**【請求項2】**

(削除)

**【請求項3】**

ジオウ、サンシュユ、サンヤク、タクシャ、ブクリョウ、ポタンピ、ケイヒ、ブシ、ゴシツおよびシャゼンシからなる群より選択される二種以上の生薬を含有することを特徴とする筋の老化防止用組成物。

**【請求項4】**

牛車腎気丸、八味丸または六味丸を含有することを特徴とする請求項3に記載の組成物。

**【請求項5】**

筋の萎縮を改善する請求項3または4に記載の組成物。

**【請求項6】**

サルコペニアの予防および/または改善用である請求項3～5のいずれかに記載の組成物。

**【請求項7】**

請求項3～6のいずれかに記載の組成物を含有する、サルコペニアまたはロコモティブシンドロームの予防および/または改善用医薬。

**【請求項8】**

請求項3～6のいずれかに記載の組成物を含有する、サルコペニアまたはロコモティブシンドロームの予防および/または改善用飲食品。

**【請求項9】**

請求項3～6のいずれかに記載の組成物を含有する、サルコペニアまたはロコモティブシンドロームの予防および/または改善用サプリメント。

**【請求項10】**

(削除)

**【請求項11】**

ロコモティブシンドロームの予防および/または改善用である請求項3～5のいずれかに記載の組成物。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2014/058288
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K36/18(2006.01)i, A61K36/00(2006.01)i, A61K36/07(2006.01)i, A61K36/71(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K36/18, A61K36/00, A61K36/07, A61K36/71, A61P21/00, A61P43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	Masao ISHIWATA, "Undoki Shojo no Mirareru Kanja-san de Do Tsukau? 31 Shibire", Jmed Mook., 2012, no.22, pages 130 to 132	1-5, 7, 10/ 1-10
Y	JP 2008-13473 A (Kao Corp.), 24 January 2008 (24.01.2008), & WO 2008/004340 A1 & US 2009/0281174 A1 & EP 2036552 A1 & KR-10-2009-0037403 A & CN 101484158 A	1-10
X	JP 5-043474 A (Tsumura & Co.), 23 February 1993 (23.02.1993), (Family: none)	7-10
X	JP 2006-176460 A (Kanebo, Ltd.), 06 July 2006 (06.07.2006), (Family: none)	7-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "T" 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 13 June, 2014 (13.06.14)		Date of mailing of the international search report 24 June, 2014 (24.06.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/058288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2011-148715 A (Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd.), 04 August 2011 (04.08.2011), (Family: none)	1-5, 7-10
X	JP 2004-182599 A (Daicho Kikaku Inc. Co.), 02 July 2004 (02.07.2004), & US 2003/0203057 A1 & EP 1329222 A1 & CA 2414484 A1	1-5, 7-10
A	Supervised by Nippon Iyakuhinshu Forum, edited by Jiho, Inc., Nippon Iyakuhinshu Iryoyaku edition of the year 2009, published by Shoichiro TAKEDA, 01 September 2008 (01.09. 2008), pages 2878, 2879, 2920, 2921, 2937	1-10
A	JP 2010-195696 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd.), 09 September 2010 (09.09.2010), (Family: none)	1-10
P, X	Shota KAGAWA et al., "Goshajinkigan wa insulin/IGF1 Signal o Kaishite SAMP8 Mouse no Sarcopenia o Kaizen suru", Dai 30 Kai Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-yaku Gakujutsu Taikai, 29 July 2013 (29.07.2013), vol.30 Suppl, page 62(0-10)	1-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2014/058288

<b>Box No. II</b>	<b>Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
<b>Box No. III</b>	<b>Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: See extra sheet.</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p> <p><b>Remark on Protest</b></p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2014/058288

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Documents A and B disclose that compositions for preventing muscle aging were produced using a plant extract.

A composition for preventing muscle aging, which comprises a component of rehmannia root as an active ingredient, first set forth in claim 1 (hereinafter referred to as "the invention first mentioned") and a composition for preventing muscle aging, which is characterized by comprising one or more kinds of components selected from the group consisting of a component of cornus fruit, a component of dioscorea rhizome, a component of alisma rhizome, a component of Hoelen, a component of moutan bark, a component of cinnamon bark, a component of aconite tuber, a component of achyranthes root and a component of plantago seed, set forth in claim 1 have a technical feature, i.e., a composition for preventing muscle aging which comprises plant component(s).

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the above-said documents A and B.

Further, there is no other same or corresponding special technical feature.

It does not appear that there are the same or corresponding special technical features between the inventions relating to plant extract(s) other than a component of rehmannia root set forth in claims 2 to 10 and the invention first mentioned as described above.

Consequently, it is not considered that the inventions of claims 1-10 respectively have a special technical feature, whereby said inventions are so linked as to form a single general inventive concept.

Document A; JP 2008-013473 A (Kao Corp.), 24 January 2008 (24.01.2008)

Document B; JP 2010-195696 A (Ichimaru Pharcos Co., Ltd.), 09 September 2010 (09.09.2010)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 5 8 2 8 8	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K36/18(2006.01)i, A61K36/00(2006.01)i, A61K36/07(2006.01)i, A61K36/71(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P43/00(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 (IPC)) Int.Cl. A61K36/18, A61K36/00, A61K36/07, A61K36/71, A61P21/00, A61P43/00			
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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014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) CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)、JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)			
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/Y	石渡雅男、 運動器症状のみられる患者さんでどう使う? 31 しびれ Jmed Mook., 2012, No.22 p.130-132	1-5, 7, 10 / 1-10	
Y	JP 2008-13473 A (花王株式会社) 2008.1.24 & WO 2008/004340 A1 & US 2009/0281174 A1 & EP 2036552 A1 & KR -10-2009-0037403 A & CN 101484158 A	1-10	
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人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 13.06.2014		国際調査報告の発送日 24.06.2014	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 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) 渡邊 倫子	4C 3764
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 5 8 2 8 8
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
X	JP 5-043474 A (株式会社ツムラ) 1993.2.23 (ファミリーなし)	7-10
X	JP 2006-176460 A (カネボウ株式会社) 2006.7.6 (ファミリーなし)	7-10
X	JP 2011-148715 A (丸善製薬株式会社) 2011.8.4 (ファミリーなし)	1-5, 7-10
X	JP 2004-182599 A (有限会社大長企画) 2004.7.2 & US 2003/0203057 A1 & EP 1329222 A1 & CA 2414484 A1	1-5, 7-10
A	日本医薬品集フォーラム監修、株式会社じほう編集、 日本医薬品集 医療薬 2009年版 武田正一郎発行、2008.9.1, p.2878,2879,2920,2921,2937	1-10
A	JP 2010-195696 A (一丸ファルコス株式会社) 2010.9.9 (ファミリーなし)	1-10
PX	香川正太 他、 牛車腎気丸は insulin/IGF1 シグナルを介して SAMP8 マウスのサルコペニア を改善する 第 30 回和漢医薬学会学術大会, 2013.7.29, Vol.30 Suppl, p62(O-10)	1-10



国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 5 8 2 8 8

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。  
特別ページ参照

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2009年7月)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 5 8 2 8 8

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見

文献 A 及び B には、植物抽出物による筋の老化防止用組成物を製造したことが記載されている。

請求項 1 に最初に記載されたジオウの含有成分を有効成分とする筋の老化防止用組成物（以下、「最初に記載された発明」）と、請求項 1 のサンシュユの含有成分、サンヤクの含有成分、タクシャの含有成分、ブクリョウの含有成分、ボタンピの含有成分、ケイヒの含有成分、プシの含有成分、ゴシツの含有成分およびシャゼンシの含有成分からなる群より選択される一種または二種以上の成分を含有することを特徴とする筋の老化防止用組成物とは、植物含有成分を含有する筋の老化防止用組成物という技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、上記文献 A 及び B の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。そして、請求項 2-10 のジオウの含有成分以外の植物抽出物に係る発明と、上記、最初に記載された発明との間に同一又は対応する特別な技術的特徴はない。

よって、請求項 1-10 に係る発明は、特別な技術的特徴を有することにより、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

文献 A ; JP 2008-013473 A (花王株式会社) 2008.1.24

文献 B ; JP 2010-195696 A (一丸ファルコス) 2010.9.9

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 36/8945 (2006.01)	A 6 1 K 36/8945	
A 6 1 K 36/537 (2006.01)	A 6 1 K 36/537	
A 6 1 K 36/896 (2006.01)	A 6 1 K 36/896	
A 6 1 K 36/65 (2006.01)	A 6 1 K 36/65	
A 6 1 K 36/54 (2006.01)	A 6 1 K 36/54	
A 6 1 K 36/714 (2006.01)	A 6 1 K 36/714	
A 6 1 K 36/68 (2006.01)	A 6 1 K 36/68	
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 36/18	
A 2 3 L 33/10 (2016.01)	A 2 3 L 1/30	B

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。