





KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,

IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 眼精疲労改善剤

## 技術分野

- [0001] 本発明は、クロセチンまたはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分とする眼精疲労改善剤、飲食品、及び眼精疲労の予防又は改善方法に関する。

## 背景技術

- [0002] 眼精疲労とは、目が疲れる、目が痛い、物が見えにくい、めまいがする、頭が痛いなどの種々の自覚症状が、休息によっても解消しない状態を指している。眼精疲労を起こす原因として、読書、注視作業、観察作業などによる目の酷使や精神的緊張が挙げられるが、近年VDT(Visual Display Terminal)作業に伴って起こる眼精疲労が非常に多くなっている。眼精疲労の発生機序については未だ不明な点が多いが、眼精疲労の多くは、調節異常などに起因する調節性眼精疲労である。調節性眼精疲労は、長時間の注視作業などにより毛様体筋が過度の緊張状態に陥り、目の調節機能が低下することが要因となって起こることが指摘されている。
- [0003] 従来、このような眼精疲労に対しては、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>などを含有した点眼剤が汎用されている。また、日常手軽に摂取でき、目の疲れに効果的な機能性飲食品としては、例えば桑実より抽出したアントシアニンを有効成分とする眼精疲労回復剤(特許文献1参照)、野菊花に含まれる新規化合物、それを含む野菊花抽出エキスを含有する眼精疲労改善機能性食品(特許文献2参照)、カシスアントシアニンを含有する機能性飲食品(特許文献3参照)、アスタキサンチン及び／又はそのエステルからなる眼の調節機能障害に対する改善作用を有する飲食品(特許文献4参照)などが提案されている。
- [0004] 一方、クロセチンについては、ウサギの網膜の血流を増加させ、網膜の機能回復を手助けすること(非特許文献1参照)やPGE2により誘発されたウサギの目の炎症を濃度依存的に抑制すること(非特許文献2参照)などが報告されている。しかし、クロセチンの眼精疲労改善効果については明らかとなっていなかった。

特許文献1:特開2001-178408号公報、請求項3

特許文献2:特開平11-246455号公報、請求項7および9

特許文献3:国際公開第01/001798号明細書

特許文献4:国際公開第02/094253号明細書

非特許文献1:Xuan B, 外4名, 「Effects of crocin analogs on ocular blood flow and retinal function」, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 1999, vol. 15, p. 143-152

非特許文献2:Nagaki Y, 外5名, 「Effects of oral administration of Gardeniae Fructus extract and intravenous injection of Crocetin on lipopolysaccharide and prostaglandin E2-induced elevation of aqueous flare in pigmented rabbits」, The American Journal of Chinese Medicine, 2003, vol. 31, p. 729-738

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、眼精疲労改善効果を有する化合物を有効成分として含有する眼精疲労改善剤、眼精疲労の予防または回復のために用いられる飲食品、及び眼精疲労の予防又は改善方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

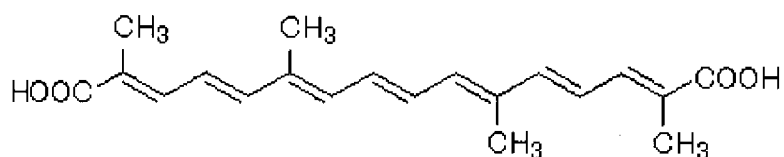
[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、カロテノイド色素の一種であるクロセチンが眼精疲労改善効果を有することを見だし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

[0007] 即ち、本発明は、

(1)

式

[化1]

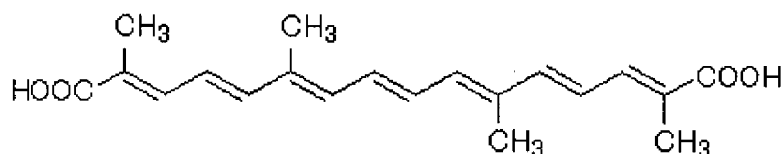


で表されるクロセチンまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分として含有することを特徴とする眼精疲労改善剤、

(2)

式

[化2]

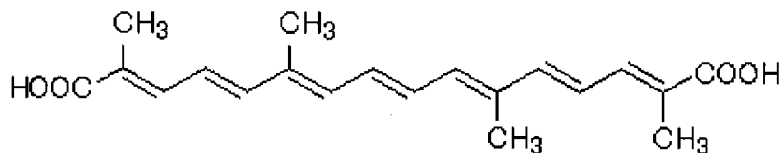


で表されるクロセチンまたはその薬理的に許容しうる塩を有効成分として含有し、眼精疲労の予防または回復のために用いられるものである旨の表示を付した、飲食品、

(3)眼精疲労の予防または回復を目的とする飲食品を製造するための、

式

[化3]

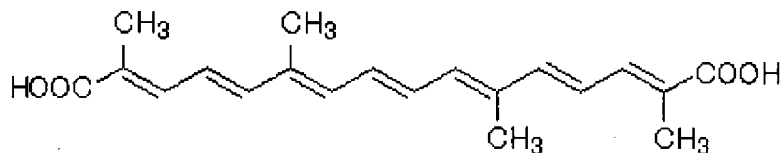


で表されるクロセチンまたはその薬理的に許容しうる塩の使用、および

(4)

式

[化4]



で表されるクロセチンまたはその薬理的に許容しうる塩を、眼精疲労を起こす可能性のある人または眼精疲労を起こしている人に投与することを特徴とする眼精疲労の予防又は改善方法、

からなっている。

### 発明の効果

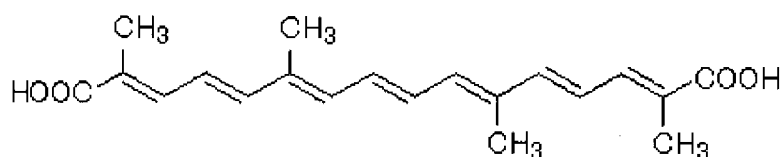
- [0008] 本発明の眼精疲労改善剤および飲食品は眼精疲労の諸症状(例えば、1)眼が疲れている、2)眼が痛い、3)眼がかすむ、4)肩がこる、5)頭が痛いなど)の軽減に優れた効果がある。

本発明の眼精疲労改善剤または飲食品を、眼精疲労を誘発する原因となる作業の前、作業中または作業後に摂取することにより、眼精疲労を予防または回復することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0009] 本発明で用いられるクロセチンは、  
式

[化5]



で表される化合物である。このクロセチンは、通常、カロテノイド系の黄色色素であるクロシン(クロセチンのジゲンチオビオースエステル)を加水分解することにより得られる。クロシンは、アカネ科クチナシ(*Gardenia augusta* MERRILL var. *grandiflora* HORT., *Gardenia jasminoides* ELLIS)の果実、サフランの柱頭の乾燥物などに含まれるが、クロシンを得るための工業的原料としてはクチナシの果実が好ましく用いられる。

- [0010] 本発明において、上記植物基原からクロシンを抽出する方法に制限はなく、該抽出方法として、例えば、粉砕されたクチナシの乾燥果実から水またはアルコール(例えば、メタノール、エタノールなど)、あるいはそれらの混合液を用いて抽出するなどの公知の方法が用いられる。このときの抽出条件は、例えば水とアルコールの混合液を用いる場合、室温(約0～30℃)～50℃で約1～18時間が好ましく、約30～40℃で約2～4時間がより好ましい。抽出操作は通常複数回繰り返される。得られたクロシン

を含む抽出液、該抽出液の濃縮液、または濃縮乾固物を適当な溶媒（例えば、水またはエタノールなど）に溶解した溶液は、次に加水分解工程に付される。

[0011] クロシンの加水分解は、定法に従って行われてよく、通常、酸、アルカリまたは適当な加水分解酵素の存在下で行われる。ここで酸としては、例えば塩酸、硫酸およびリン酸などが挙げられ、アルカリとしては例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムなどが挙げられる。また加水分解酵素としては、 $\beta$ -グルコシダーゼなどが挙げられる。酸、アルカリまたは酵素は、適当な溶媒（例えば、水またはエタノールなど）に溶解または分散させてクロシンを含む溶液に添加されるのが好ましい。

[0012] 工業的には、クロシンの加水分解は、アルカリの存在下で行われるのが好ましい。

上記加水分解の条件は特に限定されるものではないが、攪拌下、好ましくは約20～70℃で約1～24時間、特に好ましくは約40～60℃で約3～5時間が適当である。

[0013] クロシンの加水分解がアルカリによる加水分解である場合、通常、加水分解終了後、反応液に塩酸、硫酸またはリン酸などの無機酸、もしくはクエン酸などの有機酸の水溶液を適量加え、液性をpH約4以下、好ましくはpH約1～3にするか、または反応液を塩酸、硫酸またはリン酸などの無機酸、もしくはクエン酸などの有機酸の水溶液に加え、液性をpH約4以下、好ましくはpH約1～3にすることで、クロセチンを析出させることができる。その後、クロセチンを析出させた混合液を、遠心分離するかあるいはろ紙もしくはろ布に通してろ過することにより、クロセチンをペースト状の固形物として回収できる。

[0014] また、クロシンの加水分解が酸による加水分解である場合、生成するクロセチンは水に不溶の遊離型で析出するため、反応液は懸濁液として得られる。反応終了後、得られた懸濁液を、遠心分離するかあるいはろ紙もしくはろ布に通してろ過することにより、クロセチンをペースト状の固形物として回収できる。

[0015] 上記のようにして得られたクロセチン（ペースト状の固形物）には、通常、酸、中和塩および原料由来の不純物が固形物表面に付着しているため、該不純物を除去する目的で、洗浄処理が行われる。該処理は、例えば、上記ペースト状の固形物を十分量の水を用いて水洗するなど、公知の方法を用いて行ってよい。次に、例えば棚式

の通風乾燥機または真空乾燥機などを用いて、好ましくは窒素ガスの雰囲気下約50℃を越えない温度で、例えば水洗した固形物を乾燥し、固形物に残留する水を除去することが好ましい。

[0016] しかしながら、このようにして得られたクロセチンでさえも、クロセチン以外の物質、例えば脂質およびその分解物、クロロゲン酸などのポリフェノール類、および加水分解により生成し、洗浄で完全に除去されなかったグルコース、ゲンチオビオースなどの糖類を含んでいることがあるため、該クロセチンを更に精製するのが好ましい。ここで、該クロセチンを精製する方法に制限は無く、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶などの公知の方法が用いられる。

[0017] 本発明で用いられるクロセチンは、純度約70質量%以上のクロセチンであるのが好ましく、純度約90質量%以上のクロセチンであるのがより好ましく、純度約95質量%以上のものであるのが最も好ましい。尚、ここでクロセチンの純度は、純品のクロセチンの色価を基準として算出される。色価は、後記実施例に記載の[色価測定方法]で測定される値である。

[0018] 本発明において、クロセチンの薬理学的に許容しうる塩としては、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属塩、ピリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミンなどの医薬的に許容される有機アミノ化合物の塩などが挙げられる。

[0019] 本発明にかかるクロセチンは、眼精疲労改善効果を有するため、該クロセチンまたはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分とする眼精疲労改善剤として、あるいは眼精疲労予防または回復を目的とする飲食品として有用である。

[0020] 本発明の眼精疲労改善剤および眼精疲労の予防または回復のために用いられる飲食品は、上記クロセチンもしくはその薬理学的に許容しうる塩をそのまま、あるいはそれに製薬学的に許容される添加物、食品素材、食品原料、さらに必要に応じて食品添加物などを適宜混合し、常法に従い例えば液剤、散剤、顆粒剤、錠剤、マイクロカプセル、ソフトカプセルまたはハードカプセルなどの製剤および飲食品として製造される。また、クロセチンもしくはその薬理学的に許容しうる塩を主成分とする油脂組成物、O/W型乳化液、W/O型乳化液または可溶化液などのクロセチン含有組成



物を常法に従い製造し、このクロセチン含有組成物を飲食品に添加して本発明の飲食品を製造してもよい。

[0021] 上記飲食品は、固形食品、クリーム状またはジャム様の半固形食品、ゲル状食品、飲料などあらゆる食品形態をとることが可能である。飲食品の例としては、清涼飲料、ドロップ、キャンディ、チューインガム、チョコレート、グミ、ヨーグルト、アイスクリーム、プリン、ゼリー菓子、クッキー、マーガリン、ショートニング、マヨネーズおよびドレッシングなどが挙げられる。上記飲食品は、眼精疲労の予防または回復のために用いられるものである旨の表示を付した特定保健用食品、あるいは眼精疲労の蓄積およびそれに付随して発生する諸症状を予防または回復することを目的とする健康食品として有用である。

[0022] 上記製剤および飲食品の製造に用いられる添加物、食品素材、食品原料および食品添加物としては、例えば賦形剤(乳糖、デキストリン、コーンスターチ、結晶セルロースなど)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなど)、崩壊剤(カルボキシメチルセルロースカルシウム、無水リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウムなど)、結合剤(デンプン糊液、ヒドロキシプロピルセルロース液、アラビアガム液など)、溶解補助剤(アラビアガム、ポリソルベート80など)、甘味料(砂糖、果糖、ブドウ糖液糖、ハチミツ、アスパルテームなど)、着色料( $\beta$ -カロテン、食用タール色素、リボフラビンなど)、保存料(ソルビン酸、パラオキシ安息香酸メチル、亜硫酸ナトリウムなど)、増粘剤(アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウムなど)、酸化防止剤(ジブチルヒドロキソトルエン(BHT)、ブチルヒドロオキシアニソール(BHA)、アスコルビン酸、トコフェロールなど)、香料(ハッカ、ストロベリー香料など)、酸味料(クエン酸、乳糖、DL-リンゴ酸など)、調味料(DL-アラニン、5'-イノシン酸ナトリウム、L-グルタミン酸ナトリウムなど)、乳化剤(グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルなど)、pH調整剤(クエン酸、クエン酸三ナトリウムなど)、ビタミン類、ミネラル類、アミノ酸類などが挙げられる。

[0023] 上記製剤の場合、クロセチンもしくはその薬理学的に許容しうる塩の含有量は、眼精疲労の症状、その目的、用途などにより異なり様ではないが、製剤の全質量に

対して、純度100質量%のクロセチンに換算して、通常約0.0001～50質量%、好ましくは約0.001～20質量%、より好ましくは約0.01～10質量%である。

[0024] また、上記飲食品の場合、クロセチンもしくはその薬理学的に許容しうる塩の含有量は、飲食品の全質量に対して、純度100質量%のクロセチンに換算して、通常約0.00003～10質量%、好ましくは約0.01～5質量%、より好ましくは約1～5質量%である。

[0025] 上記製剤および飲食品を経口的に摂取する場合、クロセチンもしくはその薬理学的に許容しうる塩の成人(約60kgとして)1日当たりの用量は、純度100質量%のクロセチンに換算して、通常、約0.1～500mg、好ましくは約1～200mg、さらに好ましくは約2～50mgの範囲である。この用量を、1回でまたは数回に分けて摂取するとよい。但し、実際の用量は、目的や摂取者の状況(眼精疲労の程度、性別、年齢、健康状態など)を考慮して決められるべきである。

[0026] また、注射剤または輸液剤などの非経口剤の場合は、成人(約60kgとして)1日あたり、純度100質量%のクロセチンに換算して、クロセチンもしくはその薬理学的に許容しうる塩を約0.01g～100mg、好ましくは約0.1～50mg、さらに好ましくは約0.1～15mgの投与量となるように設定するのが望ましい。

[0027] また、本発明の眼精疲労改善剤は、他の眼精疲労回復を目的とする薬剤やサプリメントと併用することもできる。このような薬剤やサプリメントとしては、例えば、ビタミン類(例えば、ビタミンA、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC、ビタミンE、ニコチン酸アミド、パントテン酸など)、アミノ酸類(例えば、タウリン、アスパラギン酸またはその塩など)、アントシアニン類(例えば、イチゴ濃縮果汁、クランベリー濃縮果汁、ブラック chokeberry 濃縮果汁、ブルーベリー濃縮果汁、プラム濃縮果汁など)、カフェインなどが挙げられる。

[0028] 本発明の眼精疲労の予防又は改善方法は、クロセチンもしくはその薬理学的に許容しうる塩を、人、中でも眼精疲労を起こす可能性のある人または眼精疲労を起こしている人に投与する方法である。眼精疲労を起こす可能性のある人としては、例えば日常生活においてコンピューターやテレビのようなディスプレイを長時間見る人などが挙げられる。本発明において、眼精疲労の予防には、眼精疲労の発症の抑制や

眼精疲労の進行の抑制が含まれる。クロセチンもしくはその薬理学的に許容しうる塩の投与量、投与方法などは前述した通りである。

### 実施例

[0029] 以下に本発明を実施例に基づいてより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0030] [クロセチンの調製]

(1) 粉碎したクチナシの乾燥果実300gにメタノール・水混合液(1:1) (V/V) 600mLを加え、室温で3時間攪拌した後吸引ろ過した。ろ過後、抽出残にメタノール・水混合液(1:1) (V/V) 600mLを加え、室温で30分間攪拌した後吸引ろ過する操作を2回繰り返し、ろ液として計約1800mLの抽出液を得た。この抽出液を、ロータリーエバポレーターを用いて約60℃、約4kPaの条件で濃縮し、クロシンを含む濃縮物(色価＝約573)約100gを得た。

(2) 上記(1)で得られた濃縮物と40質量%水酸化ナトリウム水溶液34gとを混合し、攪拌下50℃で約3.5時間加水分解反応を行った。反応終了後、反応液を4質量%リン酸水溶液840mLに加えて酸性とした後、そのまま約3時間室温で放置した。

(3) 上記(2)の操作によって該溶液から析出した沈殿を遠心分離(10,000×g、10分間)により回収し、更に水200mLで洗浄し、遠心分離する操作を2回繰り返し、得られたペースト状の固形物を50℃で約8時間真空乾燥した。

(4) 上記(1)～(3)の操作を5回繰り返して実施し、得られた結晶を集めて一つとし、粗クロセチン約12gを得た。このものの色価は約12,500であった。

[0031] [精製クロセチンの調製]

前記で得られた粗クロセチン約10gにジメチルホルムアミド180mLを加え、80℃で溶解した。不溶物を定量ろ紙(No. 5C, アドバンテック東洋社製)でろ過し、ろ液を10℃で3日間放置した。次に生成したクロセチンの結晶を含む母液をガラスろ過器(商品名:3G3; 柴田科学社製、ポアサイズ40-100 μm)でろ過し、メタノール200mLで洗浄後、結晶を50℃で真空乾燥し、精製クロセチン(試作品)約1.6gを得た。このものの色価は34,200であった。

[0032] [クロセチンの純度]

精製クロセチン(試作品)約0.5gを更にジメチルホルムアミドで再結晶を行い、得られたクロセチンの結晶(色価35,700)を、「純品のクロセチン」とし、以下の式にて、クロセチンの純度を算出した。

[0033] [数1]

$$\text{クロセチンの純度 (\%)} = \frac{\text{クロセチンの色価}}{35700} \times 100$$

[0034] 上式に基づいて算出された精製クロセチン(試作品)の純度は95.8%であった。

尚、色価( $E_{1\text{cm}}^{10\%}$ )は『化学的合成品以外の食品添加物 自主規格(第二版)』、日本食品添加物協会編、「クチナシ黄色素」を参考にして、以下の方法で測定した。

[0035] [色価測定方法]

測定する吸光度が0.3～0.7の範囲になるように、試料を精密に量り、Kolthoff氏緩衝液(50mM  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ —50mM  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ , pH10.0)に溶かして正確に500mlとする。溶解しにくい場合は、超音波処理により溶解する。その10mlを正確に量り、Kolthoff氏緩衝液(50mM  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ —50mM  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ , pH10.0)を加えて50mlとし、試験溶液とする。Kolthoff氏緩衝液(50mM  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ —50mM  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ , pH10.0)を対照とし、液層の長さ1cmで420nm付近の極大吸収部における吸光度Aを測定し、次式により色価を求めた。

[0036] [数2]

$$\text{色価} (E_{1\text{cm}}^{10\%}) = \frac{A \times 250}{\text{試料の採取量 (g)}} \times 100$$

[0037] [試験例1]

眼精疲労に対するクロセチンの改善効果を評価するため、表1に示した配合からなる内容物を充填した二種類のカプセル(250mg/1カプセル)を作製し、VDT作業に従事しており、作業中および作業後に目の疲れなどの眼精疲労症状を自覚する健康な成人男性(30～40歳)を対象にして、被験者を被検薬群(n=10)と対照薬(プラセボ)群(n=10)とに無作為に割り付ける二重盲検試験を行った。

[0038] [表1]

|                              | 被検薬      | 対照薬      |
|------------------------------|----------|----------|
| 精製クロセチン（試作品）                 | 8. 4     | 0. 0     |
| 乳糖 <sup>1)</sup>             | 2 3 1. 6 | 2 4 0. 0 |
| プルラン <sup>2)</sup>           | 6. 0     | 6. 0     |
| ポリグリセリン脂肪酸エステル <sup>3)</sup> | 4. 0     | 4. 0     |
| 合計                           | 2 5 0. 0 | 2 5 0. 0 |

表 1 中数値の単位はmg である。

<sup>1)</sup> 商品名：フローラック；サンフコ社製

<sup>2)</sup> 林原社製

<sup>3)</sup> 商品名：ポエム T R - F B；理研ビタミン社製

#### [0039] ＜試験方法＞

被験者20名に3時間継続的にVDT作業させた後、被験者の眼精疲労に伴う自覚症状の程度を、1)眼が疲れている、2)眼が痛い、3)眼がかすむ、4)肩がこる、5)頭が痛い、の5項目について、ビジュアルアナログスケール法を用いて、0(感じない)から10(極度に感じる)までを意味する10cmの線分上に線で記入させた。

次に、被験者に被検薬あるいは対照薬(プラセボ)を1カプセル服用させ、服用から1時間後に、被験者の眼精疲労に伴う自覚症状の程度を再び記入させた。

各被験者毎に、作業終了時の5項目の評価点の平均値と服用から1時間後の5項目の評価点の平均値を算出し、以下の式に基づいて症状の改善度を求めた。

#### [0040] [数3]

$$\text{改善度} = 1 - \frac{B}{A}$$

A：作業終了時の5項目の評価点の平均値

B：服用から1時間後の5項目の評価点の平均値

#### [0041] ＜結果＞

被検薬群と対照薬(プラセボ)群毎に改善度の数値を集計し、各群の被験者10名の改善度の平均値を算出した。結果を表2に示した。集計結果について、Dunnet法により対照薬(プラセボ)群と被検薬群との母平均の差の検定を行った結果、その差は統計的に有意(危険率5%)であった。

本結果は、本発明の眼精疲労改善剤が眼精疲労の回復に有効であることを示すものである。

[0042] [表2]

|            | 改善度の平均値 |
|------------|---------|
| 被検薬群       | 0.69*   |
| 対照薬（プラセボ）群 | 0.31    |

\* :  $p < 0.05$  vs 対照薬（プラセボ）群

[0043] [試験例2]

眼精疲労に対するクロセチンの改善効果を評価するため、表3に示した配合からなる内容物を充填した二種類のカプセル(180mg/1カプセル)を作製し、目の疲れなどの眼精疲労症状を自覚する健常な成人男性および女性(25～40歳)を対象にして、二重盲検法によるクロスオーバー比較試験を行った。

[0044] [表3]

|                       | 被検薬 | 対照薬 |
|-----------------------|-----|-----|
| 精製クロセチン <sup>1)</sup> | 10  | 0   |
| デキストリン <sup>2)</sup>  | 170 | 180 |
| 合計                    | 180 | 180 |

表3中数値の単位はmgである。

1) 精製クロセチン（商品名：クロセチンP；  
理研ビタミン社製，純度75%）

2) デキストリン（商品名：パインデックス#6；  
松谷化学工業社製）

[0045] 〈試験方法〉

被験者13名をA群(n=7)とB群(n=6)とに無作為に割り付け、A群を被検薬投与群、B群を対照薬投与群とした。各被験者を1時間継続的にVDT作業させた後、毛様体筋の調節緊張の程度を調節機能解析装置(AA-1;ニデック社製)を用いて測定し、得られた測定値から調節微動高周波成分の出現頻度(HFC)を算出した。20分間安静にして休息した後再度測定し、得られた測定値からHFCを算出し、休息前後のHFC値の差から各群の摂取前のHFC変化量を求めた。その後、A群には被検薬を、B群には対照薬を1日1カプセル、朝食後に服用させ、4週間後に上記試験を実施し、各群の摂取後のHFC変化量を求めた。

6週間ウォッシュアウト期間を取った後、A群を対照薬投与群、B群を被検薬投与群として同様の試験を実施し、各群の摂取前のHFC変化量と摂取後のHFC変化量を

求めた。

[0046] 〈結果〉

被検薬投与群と対照薬(プラセボ)投与群毎に摂取前のHFC変化量と摂取後のHFC変化量を集計し、各群の被験者13名のHFC変化量の平均値を算出した。結果を表4に示した。

集計された各群のデータに基づき、対応のあるt検定(paired t-test)を行った結果、以下の2群の対比に有意差が認められた。

被検薬投与群(摂取前)vs被検薬投与群(摂取後) : 危険率5%

被検薬投与群(摂取後)vs対照薬投与群(摂取後) : 危険率1%

この結果は、本発明の眼精疲労改善剤が眼精疲労の回復に有効であることを示すものである。

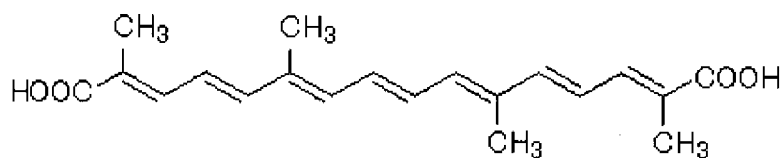
[0047] [表4]

|        | 摂取前のHFC変化量      | 摂取後のHFC変化量        |
|--------|-----------------|-------------------|
| 被検薬投与群 | 1. 6 3 ± 5. 9 9 | - 2. 9 1 ± 5. 4 6 |
| 対照薬投与群 | 3. 7 8 ± 6. 6 8 | 0. 4 8 ± 7. 2 5   |

## 請求の範囲

[1] 式

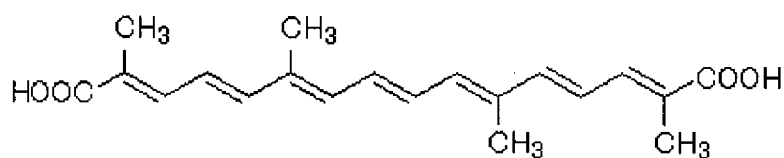
[化1]



で表されるクロセチンまたはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有することを特徴とする眼精疲労改善剤。

[2] 式

[化2]

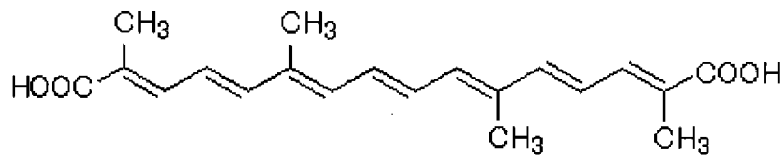


で表されるクロセチンまたはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有し、眼精疲労の予防または回復のために用いられるものである旨の表示を付した、飲食品。

[3] 眼精疲労の予防または回復を目的とする飲食品を製造するための、

式

[化3]

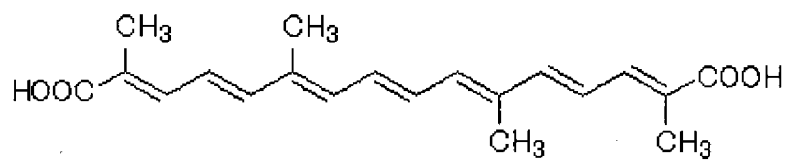


で表されるクロセチンまたはその薬理学的に許容しうる塩の使用。

[4] 式

[化4]





で表されるクロセチンまたはその薬理学的に許容しうる塩を、眼精疲労を起こす可能性のある人または眼精疲労を起こしている人に投与することを特徴とする眼精疲労の予防又は改善方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/326290

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>A61K31/202(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/10(2006.01)i<br><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                               |                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K31/202, A23L1/30, A61P27/02, A61P27/10<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007<br>Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY (STN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                               |                                                                                 |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                               |                                                                                 |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                            | Relevant to claim No.                                                           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 01/85183 A2 (N. V. NUTRICIA),<br>15 November, 2001 (15.11.01),<br>Claims 1, 11, 13; page 4, lines 11 to 15<br>& AU 5685501 A                                                               | 1-3                                                                             |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Bo Xuan et al., Effects of crocin analogs on<br>ocular blood flow and retinal function, Journal<br>of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 1999,<br>vol.15, no.2, pp.143-152, all references | 1-3                                                                             |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 99/18970 A1 (SENJU PHARMA CO.),<br>22 April, 1999 (22.04.99),<br>Abstracts; page 1, lines 8 to 14<br>(Family: none)                                                                        | 1-3                                                                             |
| <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:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                               |                                                                                 |
| Date of the actual completion of the international search<br>06 March, 2007 (06.03.07)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                               | Date of mailing of the international search report<br>13 March, 2007 (13.03.07) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                               | Authorized officer                                                              |
| Facsimile No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                               | Telephone No.                                                                   |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/326290

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 02/094253 A1 (FUJI CHEM IND CO., LTD),<br>28 November, 2002 (28.11.02),<br>Abstracts; page 6, lines 10 to 12<br>& EP 1396264 A1 & JP 2006-141410 A<br>& US 2004/170667 A1 & US 2005/171214 A1 | 1-3                   |
| A         | JP 2005-225842 A (RIKEN VITAMIN CO.),<br>25 August, 2005 (25.08.05),<br>(Family: none)                                                                                                           | 1-3                   |
| P,X       | WO 2006/112283 A1 (RIKEN VITAMIN CO.),<br>26 October, 2006 (26.10.06),<br>Claims 1 to 4<br>(Family: none)                                                                                        | 1-3                   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/326290

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 4 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ 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:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ 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.:

4. ☐ 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.:

**Remark on Protest**

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ 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.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                       |                                                       |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------|
| A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））<br>Int.Cl. A61K31/202(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/10(2006.01)i                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                       |                                                       |          |
| B. 調査を行った分野<br>調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））<br>Int.Cl. A61K31/202, A23L1/30, A61P27/02, A61P27/10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                       |                                                       |          |
| 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<br><div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国実用新案公報</div> <div>1922-1996年</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国公開実用新案公報</div> <div>1971-2007年</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国実用新案登録公報</div> <div>1996-2007年</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国登録実用新案公報</div> <div>1994-2007年</div> </div> |                                                                                                                                                                                       |                                                       |          |
| 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）<br>CAplus/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY (STN)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                       |                                                       |          |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                       |                                                       |          |
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号                                      |          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO 01/85183 A2 (N.V.NUTRICIA), 2001.11.15<br>Claims 1, 11, 13, 第4頁第11-15行<br>& AU 5685501 A                                                                                           | 1-3                                                   |          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Bo Xuan et al.,<br>Effects of crocin analogs on ocular blood flow and retinal<br>function, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 1999,<br>vol.15, no.2, pp.143-152<br>文献全体 | 1-3                                                   |          |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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<br>「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<br>「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<br>「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）<br>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「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<br>「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<br>「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<br>「&」同一パテントファミリー文献                                                      |                                                                                                                                                                                       |                                                       |          |
| 国際調査を完了した日<br>06.03.2007                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       | 国際調査報告の発送日<br>13.03.2007                              |          |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁（I S A / J P）<br>郵便番号100-8915<br>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）<br>天野 貴子<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | 4 C 9444 |

## 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（PCT第17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. ☒ 請求の範囲 4 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 4 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ 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. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ 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ろの国際調査機関は認めた。

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の範囲について作成した。
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の範囲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ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲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ので、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の範囲について作成した。

## 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を伴う異議申立てがなかった。

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                       |                  |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| Y                     | WO 99/18970 A1 (SENJU PHARMA CO), 1999.04.22<br>要約, 第1頁第8-14行<br>(ファミリーなし)                                                                            | 1 - 3            |
| Y                     | WO 02/094253 A1 (FUJI CHEM IND CO LTD), 2002.11.28<br>要約, 第6頁第10-12行<br>& EP 1396264 A1 & JP 2006-141410 A & US 2004/170667 A1<br>& US 2005/171214 A1 | 1 - 3            |
| A                     | JP 2005-225842 A (RIKEN VITAMIN CO), 2005.08.25<br>(ファミリーなし)                                                                                          | 1 - 3            |
| P X                   | WO 2006/112283 A1 (RIKEN VITAMIN CO), 2006.10.26<br>請求の範囲1-4<br>(ファミリーなし)                                                                             | 1 - 3            |