

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年2月20日 (20.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/013556 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 35/413, 35/60, 35/58, 31/375, 31/355, 31/122, 31/015, 35/78, 9/50, 9/18, A61P 27/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/06672
- (22) 国際出願日: 2001年8月2日 (02.08.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山上千津子 (YAMAGAMI, Chiduko) [JP/JP]; 〒164-0011 東京都中野区中央4-26-10-605 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山上未人 (YAMAGAMI, Sueto) [JP/JP]; 〒164-0011 東京都中野区
- 中央4-26-10-605 Tokyo (JP). 板倉弘重 (ITAKURA, Hiroshige) [JP/JP]; 〒179-0085 東京都練馬区早宮2-6-36 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 佐藤文男, 外 (SATO, Fumio et al.); 〒105-0003 東京都港区西新橋1-18-14 小里会館504 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AU, CN, JP, KR, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- 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。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS HAVING EFFECTS OF AMELIORATING EYE DISEASES AND HOLDING EYE FUNCTIONS

(54) 発明の名称: 眼疾患改善作用及び眼の機能維持作用を有する医薬組成物

(57) Abstract: It is said that active oxygen largely affects eye diseases. In particular, age-related macular degeneration is considered as a serious disease for which no therapeutic method has been established so far. A large amount of active oxygen is generated due to the concentration of light at the macula in the retina. It is estimated that damages due to the active oxygen are accumulated in the macula with aging, thereby resulting in the onset of macular degeneration. Medicinal compositions efficacious against these eye diseases are obtained by the combination of the recent results in Western medicine with traditional Chinese knowledge. These compositions contain as the fundamental main components animal livers, which have been employed as remedies for eye diseases for a long time, and vitamins and carotenoids having a strong effect of eliminating active oxygen from the human body. As the animal livers, use can be made of carp liver, *mamushi* pit viper liver and sheep liver. Examples of the antioxidants include vitamin C, vitamin E, astaxanthin and lycopene. It is favorable to add powdery blueberry concentrate having an effect of activating the re-synthesis of rhodopsin.

[続葉有]

WO 03/013556 A1





(57) 要約:

眼疾患には活性酸素の影響が大きいとされており、特に加齢性黄斑変性症は治療法が確立されていない難病とされている。網膜中、もっとも光が集中する黄斑部においては、集中する光により特に多量の活性酸素が発生するが、加齢と共に活性酸素による障害が蓄積し、黄斑部変性症を発症するものと考えられている。

近年の西洋医学の研究成果と、従来の漢方的知識の融合により、これら眼疾患の治療に有効な医薬組成物を得る。

古来眼疾患の治療薬とされてきた動物胆に、人体内において高い活性酸素除去作用を持つビタミン、カロチノイドを配合したものを基本組成とした天然物を主成分とする組成物である。

上記動物胆は、鯉胆、マムシ胆、および羊胆であることが出来、抗酸化剤は、ビタミンC、ビタミンE、アスタキサンチン、リコピン等であり、ロドプシンの再合成を活性化する作用を持つブルーベリー濃縮末を配合することが望ましい。

明 細 書

眼疾患改善作用及び眼の機能維持作用を有する医薬組成物

技術分野

この発明は眼疾患、特に黄斑変性症の改善作用を有する医薬組成物に関する。

背景技術

コンピュータやワードプロセッサの普及に伴い、眼精疲労や視力障害、或は仮性近視等の眼の障害が社会的にも問題となり、これが高血圧や心臓疾患などの生活習慣病を引き起こす一因ともなっている。特に都会においては遠方を視る機会の減少、緑の減少などにもよって、あらゆる年齢層において眼の疾患が増加している。さらに、高齢者の急増と共に老化に伴って発症する加齢眼疾患である白内障、黄斑部変性症、緑内障、中心性網膜症さらには網膜剥離等が著しく増加しつつある。

しかし、これらの眼疾患の改善のための療法あるいは機能低下の予防の手段の開発は、十分に行われているとは言い難い。特に、黄斑部変性症は治療が困難な疾患として知られ、欧米において加齢による失明の原因の最大のものであるとされている。にもかかわらず、これまで治療法が見出されておらず、予防しか対策がないとされながら、予防法としては、抗酸化ビタミンの摂取が推奨されているのみである（例えばJacques PF "The potential preventive effects of vitamins for cataract and age-related macular degeneration" Int J Vitam Nutr Res 1999 May Vol.69 No.3 P.198-205参照）。

しかし、近年、研究の進展に伴い、加齢性疾患を含め、これらの眼疾患の多くが、体内に生成される活性酸素による生体の損傷に起因することが明らかになりつつある（例えば「現代中医薬応用と研究大系」第13巻五官科「眼科臨床実用中薬」、吉川敏一著「フリーラジカルの科学」〔講談社1999年5月10日発行〕、Christen WG.著「抗酸化ビタミンと加齢性眼疾患」Proc Assoc Am Physicians 1999 Vol.111 No.1 p.16-21参照）。たとえば、網膜中、もともと光が集

中する黄斑部においては、集中する光により特に多量の活性酸素が発生するが、加齢と共に活性酸素による障害が蓄積し、黄斑変性症を発症するものと考えられている。

一方、中国においては眼は内臓の窓といわれ、「清肝明目」の語で知られるように肝臓、腎臓、脾臓の状態の改善が眼の機能維持のために不可欠であることが知られており、そのための処方も文献に見ることが出来る（なお、「清肝明目」については、例えば1995年人民衛生出版社から発行され権威ある辞典とされている「中医大辞典」によれば、「清肝明目とは清肝熱（肝の熱を冷す）薬と養肝陰（肝の陰を養う）薬を配合して肝熱旺盛、肝陰不足によって起こされた眼科疾患を治療する方法である。清肝熱薬には白菊花、夏枯草、白芍、桑葉などがあり、養肝陰薬には枸杞子、女貞子、旱蓮草、酸棗仁などがある。ただし、この両類薬の多くは、清肝作用も養陰作用もあるので、その故によく合わせて清肝明目薬と呼ばれている。」とある。）。

家庭常備薬品は、摂取が医師によって管理される医薬品と異なり、摂取は摂取者の自己管理に任せられ、摂取者が手元において日常的に摂取するのが普通であるため、以下の問題が生じる。

- ① 摂取までの時間管理が不十分になるため、不定期になり易い保存期間中の変質を防止する必要がある。
- ② どのような症状に適應して、どの家庭常備薬品を選ぶかの判断も自己の判断に頼ることとなるので、出来るだけ広い症状に適應出来ることが望ましい。
- ③ 医師によって処方される一般の医薬品に比して、摂取期間が長期に及ぶので、副作用の恐れが少ないことが条件となる。
- ④ 摂取期間が長く、適應症を広くするためには、現在の症状を改善するだけでなく、基本的な体質の改善効果を持つことが望ましい。

発明の開示

本発明は、近年の研究成果と、従来の漢方的知識の融合により、副作用の恐れのない、常時摂取可能な眼疾患改善作用及び眼の機能維持作用を有する医薬組成物を得ることを目的とする。

上記目的を達成するための本発明の医薬組成物は、副作用の恐れのない天然物を主成分とする組成物であり、古来、清肝明目作用を持つとされ、眼疾患の治療薬とされてきた動物胆末に、人体内において高い活性酸素除去作用を持つビタミン、カロチノイドを配合したものを基本組成としたものであり、これら各成分の相乗効果により、従来治療困難な難病と云われる眼疾患、たとえば加齢性黄斑変性症などにも高い治癒効果を得ることが出来る医薬組成物を得たものである。

すなわち、古来の漢方生薬である動物胆は、肝、腎などの内臓の機能を改善し、自然治癒力を高めて眼の疾患を治癒しようとするが、その間も、一方において活性酸素による障害は進行しており、いわば、治癒速度と障害の進行速度の差のみが治療効果として現れるものであった。一方、抗酸化剤は、活性酸素を除去して疾患の進行を抑制するが、既に生じている障害を回復させる機能は有していない。

これに対して、本発明の医薬組成物は、漢方生薬と活性酸素除去能力に優れた抗酸化剤とを配合することにより、抗酸化剤により障害の進行を止め、一方、既に生じた障害を生薬によって治癒することが出来るものであり、その相乗効果によって、黄斑変性症のような難病に対しても従来に見ない高い治療効果を生じるものである。

動物の肝臓あるいは胆を使用し、眼科疾患を治療することは、中国における漢方医療として古くから知られているだけでなく、旧約聖書トビト記には目の白い膜を天使ラファエルの教えにより魚の胆嚢で治療する物語が見られるように、世界的にその効果が知られ既に2000年以上の歴史を有している。

中国においては、中でも蛇胆、羊胆、鯉胆等は生薬として最も普通に常用されているものであり、漢方薬店で容易に入手出来るが、

鯉胆は、チプリノール、ビタミンA、B1、B2、鉄、リン、その他のミネラルを含み、強壯作用は勿論、清肝明目、清熱解毒作用を持ち、視神経や網膜にかかわる眼底疾患に効果があり、特に中国南方において賞用されている。

マムシ胆に代表される蛇胆は、グリココール酸、タウロコール酸を含み、カルシウム、ミネラル、ビタミン類が豊富で、清肝明目、清熱解毒作用が強く、緑内障、眼底出血、視力減退、充血、かすみ目に効果があり、滋養強壯にもよいとされる。蛇胆は、その一部を、同様に清熱解毒作用を持つ反鼻に置き換えること

が出来る。

羊胆は、清肝明目、清熱解毒、気血大補作用があり、脳細胞死抑制、流行性結膜炎に効果がある。

とされる（「千金方」による。）。

本発明の組成物中、抗酸化剤は、ビタミンC、ビタミンE、アスタキサンチン、リコピン等の中から、適宜に選択、配合される。

トマトエキス末は、リコピン、ビタミンC、ポリフェノールを含み、視神経の機能亢進、加齢黄斑変性の予防／改善、活性酸素除去に効果がある。（トマトエキス末は、これに替えてリコピン、ビタミンCを添加することにより、同様の効果を得ることが出来る。）

アスタキサンチンは、ビタミンEと比較して、濃度によっては100～1000倍にも及ぶ高い活性酸素除去作用を持ち（特許第261991号明細書 図4およびその説明）、眼疾患だけでなく、高血圧の予防にもよい。

とされ、イタノ冷凍(株)製のものが市販されている。

これらの中、脂溶性であるリコピン、ビタミンEは細胞膜内において、アスタキサンチンは主として細胞膜表面においてその活性を持つとされており、水溶性であるビタミンCは血液、細胞液などの水溶液中で活性を持ち、これらを組み合わせることにより、細胞内外で生じる活性酸素の除去に高い能力を持つ組成物とすることが出来る。

本発明の組成物はこれに英空軍によってその効果が発見されたといわれるブルーベリー濃縮末を加えてあるが、1964年頃から、含まれるアントシアニンが眼の受光色素であるロドプシンの再合成を助け、暗所の視力が良くなる、視覚機能が良くなる、視野が広がるという効果があることが理解されてきた。

また、近年、生体中の活性酸素が注目されるようになり、上記アントシアニンは活性酸素除去作用も有しており、血管障害の除去に効果があることが判ってきた。また、ビタミンCを豊富に含んでいる。

さらに、清肝明目作用を有する植物系の成分としてエビスグサ、オオバコ、白菊花、枸杞子を配合するのが望ましい。

一般に、動物系の生薬と植物系の生薬は、共に視力増進、降血圧、動脈硬化に

よいとされる成分でも、

動物系は有益なミネラルを多量に含み、平肝明目、鎮静作用があり、不眠、頭痛、眩暈に有効

植物系は清肝明目、清熱作用を有し、便秘、血中脂質減少に有効という相違があり、現在、栄養学においては動物質と植物質をバランスよく摂取することが重要であることは広く知られているが、医薬組成物においても、これを組み合わせることによって、その補完作用が認められている。本発明の医薬組成物に用いられる各成分は

白菊花エキスはアミノ酸、ビタミンB₁を含み、清肝明目や清熱解毒、血圧降下作用があり、眼精疲労、角膜炎、結膜炎、緑内障に効果がある。

枸杞エキスは、ビタミンA、B₁、B₂、C、カルシウム、リン、鉄を含み、肝腎強化、視力増強、血圧降下等に効果がある。

エビスグサも同様に清肝明目、清熱通便、血中脂質減少、血圧降下作用があるので、緑内障、かすみ目、高血圧、高脂血症、便秘に効果がある。

オオバコは、清肝明目、利尿消炎、咳止め、下痢止め作用があり、眼の急慢性炎症、緑内障、気管支炎、尿路感染に効果がある。

さらに必要に応じ、特に鯉胆との相乗効果の高い真珠貝末、エビスグサと相乗効果の高い千里光末を配合するのがより好ましい。

上記の基本組成にさらに山茱萸（サンシュユ）、高麗人参、メグスリノキ、田七人参末、チンピ末、八つ目鰻濃縮末、カイケイ地黄茎茶末、椎茸菌エキス末、丹参葉末、食用コンドロイチン末の中から適宜の成分をバランス良く配合して広い適応症を持つ医薬組成物とすることが出来る。

特に、自然治癒力を高め、抗酸化剤を患部に十分に送り届けるためには、血流量を増やすことが望ましいが、白菊花エキス、エビスグサ、田七人参は血液の粘度を下げることによって、高麗人参、田七人参、カイケイ地黄茎は血管の弾力を増し、高麗人参、カイケイ地黄茎、枸杞子、山茱萸は血糖値を下げることによって血流量を増やす作用を持ち、これによって患部における治療効果をさらに高めるといふ相乗効果が期待できる。

上記組成物に配合する各成分の作用は以下の通りである。

山茱萸（カシュユ）は、ウルソール酸、クニン酸を含み、腎機能増強、肝臓保護、血圧降下、強壯作用を持ち、肝腎機能の低下、排尿障害などに用いられる。

高麗人参は、抵抗力を作り、免疫力増強し、自然治癒力を高める作用を持ち、神農本草経によれば白内障に効くとされ、また、サポニンが視神経に良いとされる。

メグスリノキは、清肝明目、清熱解毒作用があり、麦粒腫、肝臓病、抗菌、肝の高ぶりをおさえるにも効果があるとされ、「千里眼」、「長者の木」の別名を持つ。

田七人参末は、フラボノイド、サポニン、アミノ酸、ミネラルを含み、肝腎強化、清熱、目の動脈硬化防止、止血、活血作用を持ち、その得がたい効果から「金不換」と呼ばれている。

チンピ末は、フラボノイド、リモネンを含み、消化促進、健胃整腸作用を持ち、胃のもたれ、不快感に予防効果がある。

真珠貝末は、炭酸カルシウム、カリウム、マンガン、銅、亜鉛、マグネシウム等のミネラルに富み、清肝明目、視力増進、潰瘍修復作用があり、角膜潰瘍、白内障、眼底疾患に効果があり、「夜明珠」の別名を持つ。

食用コンドロイチン末は、水晶体の水分補給、若返り、加齢による網膜剥離の予防作用がある。

八つ目鰻濃縮末は、ビタミンA、Ca、鉄に富み、夜盲症、網膜の強化によい。

カイケイ地黄茎茶末は、カロチノイド、ビタミンAを含み、補血強壯、肝腎強化の機能があり、腎機能の低下、糖尿病、排尿障害などに効果がある。

椎茸菌エキス末は、肝臓細胞保護作用により肝機能を改善し、免疫機能を向上させる。

千里光末（アワビ貝殻末）は、カルシウム、鉄、マグネシウムに富み、清肝明目だけでなく、白内障、結膜炎、慢性網膜症、角膜白斑、混濁によく、さらに高血圧、自律神経失調症に効く。

丹参葉末は、丹参の葉の粉末で、丹参は「赤参」とも呼ばれ、血めぐりを良くし、血の滞りに有効である。

これらは何れも漢方薬店で容易に入手可能なものである。

発明を実施するための最良の形態

上記成分を含む組成物を医薬組成物として日常的に摂取可能な形で提供するには、実用的には錠剤とするのが最も好ましい。その製法の1例を示せば以下のようである。

まず、白菊花エキス、枸杞、エビスグサ、山茱萸、オオバコ、高麗人参、メグスリノキなどの植物成分からエキスを抽出し、濃縮して流エキスとする。これに鯉胆末、マムシ胆末、羊胆末、田七人参末、千里光末、チンピ末、などを加えて混合する。これにさらに、八つ目鰻濃縮末、カイケイ地黄茎茶末、椎茸菌エキス末、丹参葉末、食用コンドロイチン末、ブルーベリー濃縮末、アスタキサンチン、トマトエキス末、真珠貝末などを配合し、タンパク質、ミネラル、ビタミン類に富む蜂蜜末、およびビフィズス菌の栄養素であるオリゴ糖を加え、打錠する。

この方法によれば、ほとんど賦形剤を必要とせず、有効成分の比率の高い組成物を得ることが出来る。

上記成分中、特にアスタキサンチンについては、以下の理由によってマイクロカプセルに封入して混入することが望ましい。

- ① アスタキサンチンは、特に強い活性酸素消去能力を示す。活性酸素を消去するという事は、それ自身は活性酸素を捕捉して酸化され易いことを意味し、空気中においては1週間程度で酸化脱色し、活性酸素消去能力を失う。医薬組成物、特に家庭常備薬品として常時摂取するためには、錠剤が数週間ないし数か月は家庭等において保存されることを前提としなければならないので、その間の酸化を防止するため、空気との接触を遮断しなければならない。
- ② 食品として使用が認められている天然物由来のアスタキサンチンは、酵母、緑藻、オキアミなどの甲殻類から抽出されるが、特有の強い臭気がある。クロマトグラフィーなどによって精製すれば無臭化は可能であるが、極端に高価（純度100%にしようとするれば数百万円/Kg）なものとなり、医薬組成物として日常的に摂取するには不適當なものとなる。
- ③ 錠剤をセラックなどでコートし、摂取時に臭を抑えたとしても、ゲップなどによる戻り臭が強く、これを消すためには腸溶性のカプセルに封入することが望

ましい。しかし、配合成分中には、例えば真珠貝末、千里光末など、胃液の作用を必要とする成分もあり、錠剤全体を腸溶性のカプセルに封入することは出来ない。

④ アスタキサンチンに限らず、抗酸化剤は、自身が酸化され、活性酸素消去能力を失ったものは、かえって生体に酸化的ダメージを与えることが知られている。このため、上記のように保存期間中の酸化を防止することは極めて重要である。それだけでなく、カプセル溶解後に、腸内に存在する空気、消化液との接触時間をなるべく短縮することが望ましいことはいうまでもない。従って、マイクロカプセルに封入することにより、保存中の酸化を防止すると共に、腸内には細粒の形で供給され、吸収可能なまでに乳化する時間を出来るだけ短縮することが望ましい。

上記の①④は、アスタキサンチンに限らず、多くのカロチノイドに共通した問題であり、βカロチン、リコピンなども配合する場合は必要に応じてマイクロカプセル化することが望ましい。しかし、リコピンなど、粘性の極めて高い成分をマイクロカプセルにそのまま封入することは困難である。また、封入したマイクロカプセルを配合しても、打錠時に、圧力によってマイクロカプセルが破壊されてしまうという問題が生じる。

このため、デキストリン、二酸化珪素等の微粉末に吸着させ、カロチノイド末として配合、あるいはマイクロカプセルに封入することによって上記の問題を回避することが出来る。

試験例

本発明組成物の効果を見るため、動物胆と抗酸化剤とを併用摂取した場合を動物胆のみ、抗酸化剤のみの場合と比較した。疲れ眼、かすみ眼、白内障、緑内障等の眼の障害を有する患者各30名を3つのグループに分け、第1グループには動物胆として鯉胆を50mg/日、第2グループには抗酸化剤としてアスタキサンチンを20mg/日、第3グループには鯉胆50mgおよびアスタキサンチン20mg/日を1か月投与した。その結果、有意の改善を見た患者の割合(%)は以下のものであった。

障害	鯉胆	アスタキサンチン	鯉胆とアスタキサンチン
疲れ眼	90	50	100
充血	50	30	90
かすみ眼	50	30	100
白内障	40	40	90
緑内障	30	30	80
黄斑変性症	30	20	70

配合例

その他の成分を加え1錠を400mgとした場合の配合量の例を以下の表に示す。

実施例1

成分	mg	成分	mg
鯉胆	25.0	チンピ末	5.0
高麗人参	20.0	蛇胆	5.0
田七人参	40.0	オオバコ	3.0
真珠貝	30.0	メグスリの木	3.0
ハツ目鰻	2.0	*マイクロカプセル	40.0
白菊花	20.0	小麦胚芽	3.0
枸杞	20.0	椎茸菌エキス	5.0
ハブ茶 (エビスグサ)	5.0	丹参葉	5.0
カイケイ地黄茎茶	10.0	山茱萸	3.0
オリゴ糖	3.0	ビタミン E	10.0
羊胆	15.0	ビタミン C	40.0
ブルーベリー	20.0	反鼻	5.0
コンドロイチン	10.0	鶏血藤末	5.0
蜂蜜	10.0	賦形剤	8.0
千里光	30.0		
		計	400.0

*マイクロカプセルは、リコピン12mg、アスタキサンチン12mgを含み、カプセル皮膜は16mgである。

成分	実施例2 mg	実施例3 mg
鯉胆	25.0	5.0
高麗人參	20.0	15.0
田七人參	40.0	30.0
真珠貝	40.0	40.0
八ッ目鰻	2.0	2.0
白菊花	20.0	20.0
枸杞	30.0	20.0
ハブ茶 (エビスグサ)	5.0	20.0
カイケイ地黄茎茶	10.0	20.0
オリゴ糖	3.0	10.0
羊胆	15.0	20.0
ブルーベリー	20.0	10.0
コンドロイチン	10.0	10.0
蜂蜜	10.0	10.0
千里光	40.0	40.0
チンピ末	5.0	10.0
蛇胆	5.0	3.0
オオバコ	3.0	20.0
メグスリの木	3.0	5.0
リコピン	3.0	3.0
小麦胚芽	3.0	3.0
アスタキサンチン	2.0	2.0
椎茸菌エキス	5.0	—
丹参葉	5.0	5.0

山茱萸	3.0	3.0
ビタミン E	10.0	10.0
ビタミン C	40.0	40.0
反鼻	5.0	5.0
鶏血藤末	5.0	4.0
賦形剤	13.0	15.0
計	400.0	400.0

成分	実施例 4 m g	実施例 5 m g
鯉胆	3.0	2.0
高麗人参	13.0	—
田七人参	40.0	40.0
真珠貝	50.0	50.0
八ッ目鰻	2.0	2.0
白菊花	23.0	23.0
枸杞	57.0	57.0
ハブ茶 (エビスグサ)	23.0	23.0
カイケイ地黄茎茶	40.0	40.0
オリゴ糖	3.0	5.0
羊胆	15.0	10.0
ブルーベリー	5.0	15.0
コンドロイチン	25.0	25.0
蜂蜜	20.0	20.0
千里光	3.0	5.0
チンピ末	10.0	10.0
蛇胆	3.0	10.0
オオバコ	12.0	12.0
メグスリの木	3.0	3.0

トマトエキス末	2.0	2.0
アスタキサンチン	—	1.7
小麦胚芽	10.0	5.0
椎茸菌エキス	—	5.0
丹参葉末 C	5.0	—
鶏血藤末	5.0	—
賦形剤	28.0	34.3
計	400.0	400.0

実施例 6

成分	m g
アスタキサンチン	12
鯉胆	25
ブルーベリー	20
メグスリの木	30
枸杞	60
賦形剤	153
計	300

実施例 7

成分	m g
アスタキサンチン	12
リコピン	12
鯉胆	25
エビスグサ	50
白菊花	50
賦形剤	151
計	300

実施例 1 はマイクロカプセルを用いたもの、実施例 4, 5 は、蛇胆、およびリコピン、アスタキサンチン、ビタミン C などの抗酸化剤の配合を減じたもの、実施例 6、7 は配合剤を 5 種程度に簡略化したものである。

以下、被験者の了解のもとに試用した体験例により服用の効果を示す。

1. A. 李 68 歳 男性

左眼に視力障害が出て 1 か月後に診断を受けた。視力低下、視野中心に暗影が見られ、ものを見ると変形する症状があった。視力は右 0.6、左が 0.2 にまで低下しており、黄斑部に滲出と出血が見られ、範囲は約 1 P D で黄斑部下に硬性滲出があり、中心窩光反射が見えないので、加齢性黄斑変性症（滲出型）と診

断された。

実施例1の錠剤を2粒×2回/日ずつ服用したところ、1か月半で視力が右0.8、左0.3に向上した。黄斑部の滲出も大部分吸収され、出血も部分的に吸収された。2か月後に視力は右0.8、左0.4まで向上し、中心暗影は薄くなり、視物変形が消失した。黄斑部の滲出と出血は吸収された。

2. S. 劉 65歳 男性

右眼視力障害1年と訴えて診断を受けた。視力は右0.07（左1.5）まで低下していた。黄斑部耳側に楕円形網膜萎縮斑が見られ、その範囲は約4PDで、その中に点状出血と脈絡血管新生も見られ、右眼加齢性黄斑変性症（萎縮型）と診断された。

実施例1の錠剤を2粒×2回/日ずつ服用したところ、1か月後、視力が右0.1になり、中心暗影も縮小していたが、眼底では大きい変化はなかった。2か月後には、視力は右0.1と変化はなかったが、眼の前暗点は薄くなり、範囲も縮小していた。

3. H. 王 43歳 男性

突然左目が見えなくなり診断を受けた。視力は右は1.5であったが、左は0.05まで低下していた。眼底に視神経乳頭浮腫、網膜静脈に顕著な拡張および蛇行が見られた。右眼にも小斑状出血が散在しており、網膜静脈閉塞症と診断された。

実施例1の錠剤を2粒×2回/日ずつ服用したところ、1か月後、視力が右1.5、左0.1になり、眼底出血も部分吸収し、静脈の拡張、蛇行にも改善が見られた。2か月後には、視力は右1.5、左0.1のままであったが、眼底出血および滲出もさらに吸収され、血管形態も回復した。同時に、血圧、コレステロール、中性脂肪、血糖値なども正常に回復した。

4. Y. 劉 55歳 男性

左眼視力障害を訴えて診断を受けた。二年ほど前、左眼が突然見えなくなり、ある病院で網膜中央静脈閉塞症と診断され、1か月の入院治療を受けた。しかし、受診時も左眼中心暗点がひどく、ものがはっきり見えなかった。眼底検査の結果、網膜血管のねじれ形成、静脈拡張迂曲、黄斑部に1/2PD萎縮斑、色素沈着が

見られ、網膜静脈閉塞症（黄斑病変）と診断された。視力は右1.2、左0.1であった。

実施例1の錠剤を2粒×2回/日ずつ服用したところ、2か月後、視力が右1.2、左0.2になり、中心暗影も薄くなり、物を見る変形の程度も改善した。

実施例1の組成物は、はじめは健康補助食品として調製されたものであるが、中日友好医院（北京）におけるこの2例の試用結果により、加齢性黄斑変性症の改善にも高い効果を有することが発見された。

5. T. S. 62歳 女性

視野の中心部が見えなくなり、眼科で検査の結果、加齢黄斑変性症と診断された。国際的に途中失明原因の第1と認められていると聞き驚いたが、色素上皮細胞の変性によるものであり、治療法も確立されていない難病であると説明され、ショックを受けた。

実施例1の錠剤を4粒×3回/日ずつ服用したところ、6か月目頃から中心部の視野が開けてきた。さらに、10か月目頃にはほとんど自覚症状はなくなり、失明の恐れはないと診断された。

6. A. J. 60歳 女

糖尿病性網膜症で、失明の可能性が高いと告知された。実施例5の錠剤を6か月服用したが、改善が見られなかった。7か月目から実施例1の錠剤の服用に切り替えると、翌月には顕著な改善が見られ、眼科医に驚かれた。現在、失明は免れている。

7. S. I. 55歳 女

白内障で眼科医には手術を勧められた。実施例1の錠剤を服用し始めると、毎月の診断で水晶体の濁りが徐々に消えていることが確認され、3か月目には水晶体の濁りがとれとして、手術の必要はないとのことで安堵した。

8. N. K. 67歳 男

糖尿病性白内障と診断され、手術を勧められた。実施例6の錠剤を3か月服用したが改善が見られなかった。4か月目から実施例3の錠剤を服用すると、ある程度の改善が見られた。5か月目からは実施例1の錠剤に切り替えると、約6か月目には顕著な改善が見られ、血糖値もほぼ正常に戻った。

9. O. F. 62歳 男

白内障と緑内障の合併症と診断され、落胆した。実施例4の錠剤を飲んだが、3か月たっても改善は見られなかった。4か月目から実施例1の錠剤に切り替えると、6か月目頃から白内障はもとより、緑内障にも改善が見られ、眼科医を驚かせた。

10. Y. M. 56歳 男

緑内障で視野が狭くなり、仕事、生活に不自由をきたしていた。実施例2の錠剤を飲み始めて3か月目に視野の広がりを感じ、検査の結果、緑内障が顕著に改善されており、失明の恐れは無くなっているとのことであった。

11. M. O. 45歳 女

リウマチのため、ステロイドを半年間服用していたら、ステロイドの副作用で水晶体が濁り、白内障と診断された。ステロイドの服用を中止し、実施例3の錠剤を6か月間服用したところ、白内障の手術をしないで済むまでに回復した。

12. K. N. 61歳 女

3か月間、飛蚊症で悩んでおり、網膜剥離および緑内障の前兆と診断された。日に3回、3粒ずつ実施例4の錠剤を服用し、3週間目に飛蚊症が消えた。

13. Y. S. 35歳 男

外出すると目が充血し、酒を飲むとさらに充血がひどかった。日に3回、3粒ずつ実施例5の錠剤を服用し、1か月後にすっかり充血しなくなった。

14. T. S. 35歳 男

コンピュータを使うようになって、眼精疲労がひどくなった。日に3回、3粒ずつ実施例6の錠剤を服用し、1週間後には眼の疲れを感じなくなった。充血も軽くなり、視力も良くなった気がすると話している。

15. M. H. 50歳 男

眼がかすんで新聞も読みづらかった。日に3回、4粒ずつ実施例6の錠剤を服用し、わずか3日目にかすみをとれた。

16. K. Y. 58歳 女

涙が止まらず、視力も1.0から0.2まで低下した。日に3回、4粒ずつ実施例7の錠剤を服用し、2週間後に涙が止まった。服用を続けて約1か月後には、

視力が0.5にまで回復してきた。

17. T. T. 65歳 女

目やにがひどく悩んでいた。日に3回、3粒ずつ実施例7の錠剤を服用し、1週間後に目やにがぴたりと止まった。

産業上の利用の可能性

本発明の医薬組成物は、上記のように、漢方伝来の生薬と、抗酸化剤との相乗効果により、副作用の恐れもなく、多くの眼疾患、特に加齢眼疾患の難病とされる黄斑変性症にも改善効果が見られるという、従来に類を見ない効果を持つものである。

請求の範囲

- 1 清肝明目作用を有する動物胆に、抗酸化剤としてビタミンおよび／またはカロチノイドを配合したことを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物
- 2 請求項1の組成物にブルーベリー濃縮末を配合したことを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物
- 3 請求項1の上記動物胆は、鯉胆、マムシ胆、および羊胆であることを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物
- 4 請求項1の上記抗酸化剤は、ビタミンC、ビタミンE、アスタキサンチン、リコピンを含む抗酸化剤中から、適宜に選択、配合されることを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物
- 5 請求項1ないし4の何れかの組成物に、さらに真珠貝末を配合したことを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物
- 6 請求項1ないし5の何れかの組成物に、清肝明目用成分としてエビスグサ、および千里光末および／またはオオバコを配合したことを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物
- 7 請求項1ないし6の何れかの組成物に、清肝熱薬として白菊花、養肝陰薬として枸杞を配合したことを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物
- 8 請求項1ないし7の何れかの組成物に、さらに山茱萸（サンシュユ）、高麗人参、メグスリノキ、田七人参末、チンピ末、八つ目鰻濃縮末、カイケイ地黄茎茶末、椎茸菌エキス末、丹参葉末、食用コンドロイチン末、中の適宜の成分を配合したことを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物
- 9 請求項1ないし8の何れかの組成物中、カロチノイドはマイクロカプセルに封入して配合したことを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物
- 10 請求項9の組成物中、マイクロカプセルに封入したカロチノイドはアスタキサンチンおよび／またはリコピンであることを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物

1 1 請求項10の組成物中、カロチノイドは、担体に吸着させることにより粉末状にして配合したことを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物

1 2 請求項10の組成物中、カロチノイドは、担体に吸着させることにより粉末状にしてマイクロカプセルに封入したことを特徴とする眼疾患改善用及び眼の機能維持用医薬組成物

1 3 請求項1ないし12のいずれかの組成物において、改善の対象となる眼疾患は黄斑変性症である医薬組成物

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06672

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K35/413, 35/60, 35/58, 31/375, 31/355, 31/122, 31/015, 35/78,
9/50, 9/18, A61P27/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K35/413, 35/60, 35/58, 31/375, 31/355, 31/122, 31/015, 35/78,
9/50, 9/18, A61P27/02

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

Jitsuyo Shinan Koho 1940-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

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

JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Yoshinori IMANISHI et al., "Koitan Ganyu Hozai no Gansei Hiro ni taisuru Koka", Kiso to Rinsho, (1984), Vol.18, No.5, pages 405 to 416; Full text, especially, "Toyo Yakuho"; page 416, conclusion; table 4	1-5,7-13 6
Y A	JP 60-186263 A (Osaka Chem. Lab.), 21 September, 1985 (21.09.85), Full text; especially, Claims (Family: none)	1-5,7-13 6
Y A	JP 57-179121 A (Showa Kagaku Kogyo K.K.), 04 November, 1982 (04.11.82), Full text; especially, Claims (Family: none)	1-5,7-13 6
Y A	EP 586303 A1 (L'Oreal), 09 March, 1994 (09.03.94), Full text; especially, page 6, lines 25 to 40; Claim 12; page 2 & JP 6-227961 A	1-5,7-13 6

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
05 October, 2001 (05.10.01)

Date of mailing of the international search report
16 October, 2001 (16.10.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06672

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	R. C. ROSE, Ocular Oxidants and Antioxidant Protection, (1998), Vol.217, No.4, pages 397 to 407; abstract; Full text; especially, page 401, left column, lines 19 to 29; page 403, left column, lines 8 to 23; page 404, left column, 6 th line from the bottom to right column, line 12	1-5,7-13 6
Y A	JP 8-259451 A (Lion Corporation), 08 October, 1996 (08.10.96), Full text (Family: none)	1-5,7-13 6
Y A	EP 981969 A1 (BASF Aktiengesellschaft), 01 March, 2000 (01.03.00), Full text & JP 2000-86505 A	1-5,7-13 6
Y	JP 2001-46030 A (Tama Seikagaku K.K.), 20 February, 2001 (20.02.01), Full text; especially, Par. No. [0002] (Family: none)	1,2,5,7-13
Y A	JP 5-97690 A (Nissei Marine Kogyo K.K.), 20 April, 1993 (20.04.93), Full text; especially, Claims (Family: none)	1-5,7-13 6
Y A	JP 8-242815 A (Sawada Nogyo Kyodo Kumiai), 24 September, 1996 (24.09.96), Full text; especially, Par. No. [0002] (Family: none)	1-5,7-13 6
Y A	Koji KADOYA, "Oxidative Stress in the Cataract Formation", Atarashiii Ganka, (1998), Vol.15, No.5, pages 631 to 634; Full text; especially, column III	1-5,7-13 6
Y A	Tadahisa HIRAMITSU, "Ocular damage by UV lights", J. Act. Oxyg. Free. Rad., (1993), Vol.4, No.1, pages 28 to 34; Full text; especially, page 29, right column, lines 7 to 10	1-5,7-13 6
Y A	Tadahisa HIRAMITSU, "Me", Gendai Iryou, (1993), Vol.25, No.10, pages 143 to 146, Full text; especially, page 145, left column, lines 2 to 7; page 145, left column, lines 16 to 29	1-5,7-13 6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K35/413, 35/60, 35/58, 31/375, 31/355, 31/122, 31/015, 35/78, 9/50, 9/18, A61P27/02		
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 ⁷ A61K35/413, 35/60, 35/58, 31/375, 31/355, 31/122, 31/015, 35/78, 9/50, 9/18, A61P27/02		
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 1940-1992年 日本国公開実用新案公報 1971-1992年 日本国登録実用新案公報 1994-1996年 日本国実用新案登録公報 1996-2001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)		
JICST (JOIS)		
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 請求の範囲の番号
Y A	今西 義則 外, 鯉胆含有方剤の眼精疲労に対する効果, 基礎と臨床, 1984, Vol. 18, No. 5, p. 405-416, 全文, 特に投与薬方, p. 416の結論, 表4	1-5, 7-13 6
Y A	JP 60-186263 A (株式会社 大阪薬品研究所) 21. 9月. 1985 (21. 09. 85) 全文, 特に特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-5, 7-13 6
<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 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願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	05. 10. 01.	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先	日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 田村 聖子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452
		16.10.01 4C 9051 印

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 請求の範囲の番号
Y A	JP 57-179121 A (昭和化学工業株式会社) 4. 11 月. 1982 (04. 11. 82) 全文, 特に特許請求の範囲 (フ ァミリーなし)	1-5,7-13 6
Y A	EP 586303 A1 (L' OREAL) 9. 3月. 1994 (09. 03. 94) 全文, 特にP. 6第25行~第40行, 請求 項12, P. 2 & JP 6-227961 A	1-5,7-13 6
Y A	R. C. ROSE, Ocular Oxidants and Antioxidant Protection, 199 8, Vol. 217, No. 4, P. 397-407, Abstract, 全文, 特にP. 401左欄第19 行~第29行, P. 403の左欄第8行~P. 403左欄第23行, P. 404左欄下から 6行~右欄第12行	1-5,7-13 6
Y A	JP 8-259451 A (ライオン株式会社) 8. 10月. 1 996 (08. 10. 96) 全文 (ファミリーなし)	1-5,7-13 6
Y A	EP 981969 A1 (BASF AKTIENGESELL SCHAFT) 1. 3月. 2000 (01. 03. 00) 全文 & JP 2000-86505 A	1-5,7-13 6
Y	JP 2001-46030 A (タマ生化学株式会社) 20. 2 月. 2001 (20. 02. 01) 全文, 特に【0002】欄 (フ ァミリーなし)	1,2,5,7-13
Y A	JP 5-97690 A (日誠マリン工業株式会社) 20. 4 月. 1993 (20. 04. 93) 全文, 特に請求項 (ファミリー なし)	1-5,7-13 6
Y A	JP 8-242815 A (沢田農業協同組合) 24. 9月. 1 996 (24. 09. 96) 全文, 特に【0002】欄 (ファミリ ーなし)	1-5,7-13 6
Y A	門屋 講司 (かどや こうじ), 酸化ストレスと水晶体混濁 (Oxid ative Stress in the Cataract Formation), あたらしい眼科, 1 998, Vol. 15, No. 5, P. 631-634, 全文, 特 にⅢ欄	1-5,7-13 6
Y A	平光 忠久 (ひらみつ ただひさ), 紫外線による眼障害 (Ocular damage by UV lights), J. Act. Oxyg. Free. Ra d., 1993, Vol. 4, No. 1, P. 28-34, 全文, 特にP. 29右欄第7行~第10行	1-5,7-13 6
Y A	平光 忠久, 眼, 現代医療, 1993, Vol. 25, No. 1 0, p. 143-146, 全文, 特にP. 145の左欄第2行~第 7行, P. 145の左欄第16~第29行	1-5,7-13 6