

明 細 書

発明の名称：睡眠の質の改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、クエン酸又はその塩を有効成分として含む、睡眠の質の改善剤（例えば、食品組成物又は医薬組成物）等に関する。

本願は、2020年4月14日に、日本に出願された特願2020-072192号、及び2020年7月20日に、日本に出願された特願2020-123385号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 睡眠は、心身の休養、身体の成長、修復若しくは新陳代謝、又は記憶の再構成等に深く関わっており、健全な生活を営むには、適切な睡眠の取得が必要である。しかしながら、例えば、日本国厚生労働省の「平成28年国民健康・栄養調査報告」によれば、睡眠で休養が充分にとれていない者の割合は19.7%であり、その割合は、近年、有意に増加している。また、20～50歳代では、その割合は2割を超えている。生活環境の諸事情により、十分な睡眠時間の確保は必ずしも容易ではなく、一定の睡眠時間で満足感の高い睡眠を取得するには、睡眠の質を改善することが重要である。

これまで、睡眠の質を改善する物質として、オクラ種子抽出物（特許文献1）、スルフィニル基を有する含硫アミノ酸（特許文献2）及びグリシン（特許文献3）等が報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2020-048481号公報

特許文献2：特開2019-023179号公報

特許文献3：特許第4913410号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の課題の一つは、哺乳動物（特にヒト）の、睡眠の質の改善剤を提供することである。

[0005] 本発明の課題の一つは、哺乳動物（特にヒト）の、ストレス緩和剤を提供することである。

[0006] 本発明の課題の一つは、哺乳動物（特にヒト）の、疲労感の軽減剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討を行ったところ、クエン酸又はその塩が、哺乳動物（特にヒト）の、睡眠の質の改善、ストレスの緩和、疲労感の軽減に有用であることを見出し、本発明を完成させた。

[0008] 一つの側面において、本発明は、クエン酸又はその塩を有効成分として含む、睡眠の質の改善剤を提供する。

[0009] 一つの側面において、本発明は、クエン酸又はその塩を有効成分として含む、ストレス緩和剤を提供する。

[0010] 一つの側面において、本発明は、クエン酸又はその塩を有効成分として含む、疲労感の軽減剤を提供する。

発明の効果

[0011] 本発明が提供する組成物は、哺乳動物（特にヒト）の、睡眠の質の改善、ストレスの緩和、疲労感の軽減等に有用である。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤（citrate）又はプラセボ（placebo）を投与された被検者の睡眠の質について、セントマリー病院睡眠質問票に基づき評価した結果（何回目を覚ましたかを評価した結果）を表すグラフである。

[図2]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤又はプラセボを投与された被検者の睡眠の質について、セントマリー病院睡眠質問票に基づき評価した結果（睡眠について評価した結果）を表すグラフである。

[図3]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤又はプラセボを投与された被検者の睡眠の質について、セントマリー病院睡眠質問票に基づき評価した結果（どれくらいよく眠れたかについて評価した結果）を表すグラフである。

[図4]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤又はプラセボを投与された被検者の睡眠の質について、脳波を測定することにより評価した結果（中途覚醒の回数）を表すグラフである。

[図5]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤又はプラセボを投与された被検者の睡眠の質について、脳波を測定することにより評価した結果（起床前2時間の中途覚醒の回数）を表すグラフである。

[図6]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤又はプラセボを投与された被検者の睡眠の質について、脳波を測定することにより評価した結果（ノンレム睡眠ステージ1の全睡眠時間に対する割合）を表すグラフである。

[図7]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤又はプラセボを投与された被検者の睡眠の質について、脳波を測定することにより評価した結果（ノンレム睡眠ステージ1の時間）を表すグラフである。

[図8]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤又はプラセボを投与された被検者の睡眠の質について、脳波を測定することにより評価した結果（ノンレム睡眠ステージ3の全睡眠時間に対する割合）を表すグラフである。

[図9]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤又はプラセボを投与された被検者の睡眠の質について、脳波を測定することにより評価した結果（ノンレム睡眠ステージ3の時間）を表すグラフである。

[0013] [図10]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和

物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与された被検者の睡眠の質について、セントマリー病院睡眠質問票に基づき評価した結果 (起眠時のすっきり度) を表すグラフである。

[図11]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与された被験者 (男性及び女性) の気分・感情について、POMS2 (気分プロフィール検査) に基づき評価した結果を表す。具体的には、クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与する試験の終了後における、当該試験の実施前からの被験者のPOMS2のスコアの変化量を表す。

[図12]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与された被験者 (女性) の気分・感情について、POMS2 (気分プロフィール検査) に基づき評価した結果を表す。具体的には、クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与する試験の終了後における、当該試験の実施前からの被験者のPOMS2のスコアの変化量を表す。

[図13]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与する試験の実施前の被験者の脈拍数を表すグラフである。

[図14]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与する試験の終了後の被験者の脈拍数を表すグラフである。

[図15]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与する試験の終了後における、当該試験の実施前からの被験者の脈拍数の変化量を表すグラフである。

[図16]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和

物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与された被験者 (男性及び女性) の睡眠の質について、OSA睡眠調査票に基づき評価した結果を表す。具体的には、クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与する試験の終了後における、当該試験の実施前からの被験者のOSAのスコアの変化量を表す。

[図17]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与された被験者 (女性) の睡眠の質について、OSA睡眠調査票に基づき評価した結果を表す。具体的には、クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与する試験の終了後における、当該試験の実施前からの被験者のOSAのスコアの変化量を表す。

[図18]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与された被験者 (男性及び女性) の疲労感について、VASにより評価した結果を表す。

[図19]クエン酸、クエン酸カリウム一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む配合剤 (Citrate) 又はプラセボ (Placebo) を投与された被験者 (女性) の疲労感について、VASにより評価した結果を表す。

発明を実施するための形態

[0014] 本発明は、クエン酸又はその塩を有効成分として含む、睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤を提供する。

本発明が提供する睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤は、食品組成物又は医薬組成物であり得る。

[0015] クエン酸の例としては、限定はされないが、クエン酸の水和物 (例えば、クエン酸一水和物 ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$)) 及び無水クエン酸等が挙げられる。

[0016] クエン酸の塩の例としては、限定はされないが、クエン酸の食品又は医薬として許容され得る塩が好ましく、例えば、クエン酸のナトリウム塩、クエ

ン酸のカリウム塩が挙げられる。

- [0017] クエン酸のナトリウム塩の例には、限定はされないが、クエン酸一ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸三ナトリウム（本明細書では、クエン酸三ナトリウムを単にクエン酸ナトリウムと称する場合がある）及びクエン酸第一鉄ナトリウムが挙げられる。クエン酸のナトリウム塩は、その水和物であってもよく、例えば、クエン酸ナトリウムの二水和物（ $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ）であってもよい。
- [0018] クエン酸のカリウム塩の例には、限定はされないが、クエン酸一カリウム、クエン酸二カリウム及びクエン酸三カリウム（本明細書では、クエン酸三カリウムを単にクエン酸カリウムと称する場合がある）が挙げられる。クエン酸のカリウム塩は、その水和物であってもよく、例えば、クエン酸カリウムの一水和物（ $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ）であってもよい。
- [0019] 前記クエン酸の塩は、その水和物であってもよく、また異なる塩又はその水和物の混合物であってもよい。クエン酸の塩が混合物の場合、構成するクエン酸の塩の混合比は、当業者が適宜設定でき、2種のクエン酸の塩の混合物であれば、そのモル比を0.01～100とすることができる。混合比をモル比で約1:1としてもよい。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物（例えば、睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤）に含まれるクエン酸の塩は、クエン酸のナトリウム塩とクエン酸のカリウム塩の混合物であり得る。前記混合物における、クエン酸のナトリウム塩のモル数と、クエン酸のカリウム塩のモル数との混合比は、当業者が適宜設定でき、0.85 : 1.15～1.15 : 0.85が好ましく、0.90 : 1.10～1.10 : 0.90がより好ましく、0.95 : 1.05～1.05 : 0.95がより好ましく、0.99 : 1.01～1.01 : 0.99が更に好ましく、1 : 1が特に好ましい。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物（例えば、睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤）に含まれるクエン酸の塩は、

クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) と、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) の混合物であり得る。前記混合物における、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) のモル数と、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) のモル数との混合比は、当業者が適宜設定でき、 $0.85 : 1.15 \sim 1.15 : 0.85$ が好ましく、 $0.90 : 1.10 \sim 1.10 : 0.90$ がより好ましく、 $0.95 : 1.05 \sim 1.05 : 0.95$ がより好ましく、 $0.99 : 1.01 \sim 1.01 : 0.99$ が更に好ましく、 $1 : 1$ が特に好ましい。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物（例えば、睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤）は、クエン酸、クエン酸のナトリウム塩及びクエン酸のカリウム塩からなる群から少なくとも1つ選択される物質を含む。

[0020] 本発明が提供する組成物（例えば、睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤）は、クエン酸、クエン酸のナトリウム塩及びクエン酸のカリウム塩を含んでもよい。クエン酸、クエン酸のナトリウム塩及びクエン酸のカリウム塩は有効成分であり得る。クエン酸、クエン酸のナトリウム塩及びクエン酸のカリウム塩は、また、混合物であり得、混合物における、クエン酸のモル数と、クエン酸のナトリウム塩のモル数と、クエン酸のカリウム塩のモル数との混合比は、当業者が適宜設定でき、例えば、クエン酸のカリウム塩、クエン酸のナトリウム塩とクエン酸のモル比を、クエン酸のカリウム塩1に対してクエン酸のナトリウム塩を $0.01 \sim 1.00$ 、クエン酸を $0.01 \sim 1.00$ とすることができる。混合比をモル比で約 $2 : 2 : 1$ としてもよい。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物（例えば、睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤）は、無水クエン酸、クエン酸のナトリウム塩及びクエン酸のカリウム塩の混合物を含み、前記混合物における、無水クエン酸のモル数と、クエン酸のナトリウム塩のモル数と、クエン酸のカリウム塩のモル数との混合比は、当業者が適宜設定でき、例えば、

1 : 1 ~ 3 : 1 ~ 3、1 : 1. 5 ~ 2. 5 : 1. 5 ~ 2. 5であり得、1 : 1. 7 ~ 2. 3 : 1. 7 ~ 2. 3が好ましく、1 : 1. 9 ~ 2. 1 : 1. 9 ~ 2. 1がより好ましく、1 : 1. 95 ~ 2. 05 : 1. 95 ~ 2. 05が更に好ましく、1 : 2 : 2が特に好ましい。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物（例えば、睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤）は、無水クエン酸、クエン酸ナトリウムの二水和物（ $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ）及びクエン酸カリウムの一水和物（ $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ）の混合物を含み、前記混合物における、無水クエン酸のモル数と、クエン酸ナトリウムの二水和物（ $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ）のモル数と、クエン酸カリウムの一水和物（ $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ）のモル数との混合比は、当業者が適宜設定でき、1 : 1 ~ 3 : 1 ~ 3、1 : 1. 5 ~ 2. 5 : 1. 5 ~ 2. 5であり得、1 : 1. 7 ~ 2. 3 : 1. 7 ~ 2. 3が好ましく、1 : 1. 9 ~ 2. 1 : 1. 9 ~ 2. 1がより好ましく、1 : 1. 95 ~ 2. 05 : 1. 95 ~ 2. 05が更に好ましく、1 : 2 : 2が特に好ましい。

[0021] 本明細書において、クエン酸及びその塩（例えば、クエン酸カリウムの一水和物（ $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ）及びクエン酸ナトリウムの二水和物（ $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ ））の重量について言及するときは、その重量は乾燥重量であり得る。

[0022] 本発明が提供する組成物（例えば、睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤）は、睡眠の質の改善作用；ストレスの緩和作用；及び／又は、疲労感の軽減作用を発揮し得る。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物が発揮する作用（例えば、睡眠の質の改善作用；ストレスの緩和作用及び、疲労感の軽減作用）は、本発明が提供する組成物を摂取又は服用しない場合に比較して、本発明が提供する組成物を摂取又は服用した場合に、確認することができる。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物が発揮する作用（例えば、睡眠の質の改善作用；ストレスの緩和作用；及び、疲労感の軽減作用）は、本発明が提供する組成物を摂取又は服用する前に比較して、本発明が提供する組成物を摂取又は服用した場合に、確認することができる。

[0023] 本発明が提供する組成物が、クエン酸のナトリウム塩及びクエン酸のカリウム塩を含む場合、クエン酸のナトリウム塩と、クエン酸のカリウム塩のモル比が、 $1 : 0.8 \sim 1.2$ 、 $1 : 0.9 \sim 1.1$ 又は $1 : 1$ であれば、それを摂取又は服用した哺乳動物（例えば、ヒト）の血圧への影響が小さい、又はほとんど無いという利点を有し得る。

例えば、片腎摘出－D O C A (deoxycorticosterone acetate) 負荷処置ラットに、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸を $2 : 2 : 1$ で配合した混合物を3週間連続経口投与した場合 ($2000 \text{ mg} / \text{kg} / \text{day}$)、投与による血圧上昇は認められなかった。一方、生理食塩水を3週間投与した場合、投与前に比較し、3週間投与後では顕著な血圧上昇が認められた。クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム及びクエン酸混合物（混合比 $2 : 2 : 1$ ）投与群の血中ナトリウム濃度は、生理食塩水投与群に比較して高い傾向があると考えられた。このような事実からも、クエン酸のナトリウム塩と、クエン酸のカリウム塩のモル比が、 $1 : 0.8 \sim 1.2$ 、 $1 : 0.9 \sim 1.1$ 又は $1 : 1$ であれば、それを含む混合物（例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム及びクエン酸混合物（混合比 $2 : 2 : 1$ ））を摂取又は服用した哺乳動物（例えば、ヒト）の血圧への影響は小さいことが支持される。

[0024] 本発明が提供する組成物（例えば、睡眠の質の改善剤、ストレスの緩和剤、疲労感の軽減剤）は、哺乳動物（例えば、ヒト）に摂取又は投与され得る。

本明細書において、「哺乳動物」には哺乳類（Mammalia）に分類される動物が含まれ、特にヒトが好ましい。

[0025] ヒトの睡眠は、通常、浅睡眠（ステージ1及びステージ2のノンレム睡眠）及び徐波睡眠（深睡眠ともいう、ステージ3及びステージ4のノンレム睡眠）（浅睡眠及び徐波睡眠をノンレム睡眠と称する場合がある）、並びにレム睡眠の各状態を遷移することが知られており、また、睡眠の途中で覚醒し、再び睡眠状態に移行すること（中途覚醒と称する場合がある）があり得る。

ことも知られている。本明細書において、「睡眠周期」とは、あるレム睡眠が終了してから次のレム睡眠が終了するまでを言う。「第1睡眠周期」とは、入眠後最初の睡眠周期を言う。

[0026] 「睡眠の質」は、例えば、中途覚醒の回数及び時間、睡眠効率、早朝覚醒の有無、ノンレム睡眠時間延長、ノンレム睡眠及びレム睡眠に入るまでの時間、徐波睡眠に入るまでの時間、徐波睡眠の回数及び時間並びに睡眠時間全体に対する徐波睡眠の時間の割合、睡眠時間、入眠潜時（寝付くまでの時間）、若しくはノンレム睡眠時のデルタパワー値（眠りの深さの指標）等の客観的な指標、又は寝つきの良さ、寝覚めのすっきり感、熟眠感、夢み（例えば、悪夢をみるか否か、夢みの回数等）、睡眠の満足度、日中の眠気の程度若しくは疲労感の程度等の、比較的、被験者の主観に基づく指標によって一般的に評価することができる。主観に基づく指標は、例えば、セントマリー病院睡眠質問票、POMS2、OSA睡眠調査票、VAS等によって評価することができる。

[0027] 本発明が提供する「睡眠の質の改善」は、例えば、本発明の組成物（例えば、食品組成物又は医薬組成物）の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較し、中途覚醒の抑制（例えば、中途覚醒の回数の減少）、徐波睡眠の促進（例えば、徐波睡眠（例えば、ノンレム睡眠ステージ3）の時間の増加、睡眠時間全体に対する徐波睡眠（例えば、ノンレム睡眠ステージ3）の時間の割合の増加）、第1睡眠周期のデルタパワー値の増加）、早朝覚醒の抑制（例えば、起床前2時間の中途覚醒の回数の減少）、徐波睡眠の時間の増加、睡眠時間全体に対する徐波睡眠の時間の割合の増加、深い眠りの形成促進（例えば、デルタパワー値（例えば、第1睡眠周期のデルタパワー値）の増加）、熟眠感の向上、起床時のすっきり度の向上、気分の状態又は疲労感の軽減等として評価することができる。

中途覚醒の回数、レム睡眠、ノンレム睡眠、徐波睡眠、デルタパワー値等は、公知の方法で評価することができ、例えば、脳波計を用いて脳波を測定すること等により評価することができる。

[0028] 一つの実施態様において、「睡眠の質の改善」は、睡眠時間全体に対する徐波睡眠（例えば、ノンレム睡眠ステージ3）の時間の割合の増加である。睡眠中に、徐波睡眠（例えば、ノンレム睡眠ステージ3）の状態が複数回出現する場合は、前記徐波睡眠（例えば、ノンレム睡眠ステージ3）の時間とは、複数回出現する徐波睡眠（例えば、ノンレム睡眠ステージ3）の状態の各回の時間の合計時間であり得る。

一つの実施態様において、睡眠時間全体に対する徐波睡眠の時間の割合は、本発明の組成物の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較し、10%～50%増加することが好ましく、15%～35%増加することがより好ましい。

一つの実施態様において、「睡眠の質の改善」は、中途覚醒の回数の減少である。

[0029] 一つの実施態様において、中途覚醒の回数は、本発明の組成物の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較し、測定された脳波から覚醒と判断される回数が5～30%減少することが好ましく、10～20%減少することがより好ましい。

また、一つの実施態様において、中途覚醒の回数は、睡眠期間中に実際に覚醒を認識した回数で評価してもよく、本発明の組成物の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較し、1回減少することが好ましく、中途覚醒が0回になることが特に好ましい。

一つの実施態様において、「睡眠の質の改善」は、熟眠感の向上であり、熟眠感の向上は、本発明の組成物の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較し、充実した眠りが取れていると主観的に感じることを指標に評価してもよい。

一つの実施態様において、「睡眠の質の改善」は、深い眠りの形成促進であり、深い眠りの形成促進は、本発明の組成物の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較し、深い眠りが取れていると主観的に感じることを指標に評価してもよく、デルタパワー値の増加を指標に評価してもよい。

一つの実施態様において、「睡眠の質の改善」は、起床時のすっきり度の向上であり、すっきり度の向上は、本発明の組成物の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較し、起床時のすっきり度が向上していると主観的に感じることを指標に評価してもよい。

起床時のすっきり度は、例えば、寝覚めのすっきり感、起床時の目覚め感、起床時眠気、目覚めスッキリ、目覚め快適、シャキッとした目覚め、目覚め爽快、気持ちいい目覚め、心地いい目覚め、清々しい目覚め、爽やかな目覚め、スカッとした目覚め、良い目覚め、目覚め良好、目覚めgood、目覚めgreat、スムーズな目覚め、目覚め軽やか、健やかな目覚め、目覚めサッパリ、心地良い目覚め、軽快な目覚め、目覚めハツラツ、目覚め快活、明るい目覚め、良質な目覚め等と言い換えることができる。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物を、1日若しくは2日の期間、5日以上期間、又は1週間若しくは2週間の期間等、摂取又は服用することにより、睡眠の質が改善され得る。

[0030] 本明細書において、夜間多尿とは、夜間の尿量が増加している状態をいい、例えば、高齢者では、夜間就寝中の尿量が1日の総尿量の33%を超える状態、若年者では、夜間就寝中の尿量が1日の総尿量の20%を超える状態をいう。夜間頻尿とは、就寝中に排尿のために1回以上起きなければならない症状をいう。夜間頻尿は、夜間多尿による夜間頻尿であり得る。

[0031] 夜間の排尿回数が減少すれば、中途覚醒が抑えられ得る。中途覚醒は睡眠障害を惹起し、睡眠の質を悪化させ得る。また、排尿に至らなくても、夜間の尿の産生量が増加すれば、尿意により覚醒し得、睡眠障害を惹起し、睡眠の質を悪化させ得る。

よって、本発明は、一つの実施態様において、頻尿（例えば、夜間頻尿、又は夜間多尿による夜間頻尿）による睡眠障害の抑制用の組成物を提供し、一つの実施態様において、中途覚醒の抑制用組成物を提供し、一つの実施態様において、睡眠の質の改善用組成物（例えば、夜間尿意の抑制又は夜間排尿回数の低減による睡眠の質の改善用組成物）を提供する。

一つの実施態様において、「排尿回数の減少」は、本発明の組成物の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較することによって評価し得る。

[0032] 本発明が提供する組成物は、また、それを摂取又は服用した対象（例えば、ヒト）のストレス（身体的、精神的ストレス）を緩和することができる。ストレスの緩和は、本発明の組成物の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較し、気分の状態（例えば、怒り、敵意、混乱、当惑、抑うつ、落込み、疲労、無気力、緊張、不安、活気、活力、有効、総合的気分状態等）を指標に評価してもよい。

肉体的、精神的ストレスにより、自律神経系に失調が生じると、精神の亢進状態が引き起こされ、速やかな入眠（誘眠）が妨げられ、睡眠が浅くなる。本発明が提供する組成物を摂取又は服用することにより、ストレスが緩和され得る。

ストレスは、精神的ストレス又は肉体的（身体的）ストレスであり得、こころや体にかかる外部からの刺激（ストレッサー）に適応するために、精神や身体に生ずる歪みであり得る。ストレッサーの例には、限定はされないが、「物理的ストレッサー」（暑さや寒さ、騒音や混雑等）、「化学的ストレッサー」（公害物質、薬物、酸素欠乏・過剰、一酸化炭素等）、「心理・社会的ストレッサー」（人間関係や仕事上の問題、家庭の問題等）が挙げられる。

ストレッサーによって惹起され得る精神的ストレスとしては、活気の低下、イライラ、不安、抑うつ（気分の落ち込み、興味・関心の低下）等が挙げられる。一方、肉体的ストレスとしては、体のふしぶしの痛み、頭痛、肩こり、腰痛、目の疲れ、動悸や息切れ、胃痛、食欲低下、便秘や下痢等さまざまな症状が挙げられる。精神的ストレスが緩和されたか否かは、例えば、実施例に記載のPOMS2のような気分プロフィール検査にて、怒り－敵意；混乱－当惑；抑うつ－落込み；疲労－無気力；緊張－不安；活気－活力；友好の7項目およびネガティブな気分状態を表すTMD得点のうち、1項目以上、2項目以上、3項目以上、好ましくは4項目以上、より好ましくは5項目以上が改

善されることによって評価されてもよい。

また、ストレッサーによって交感神経が活発になり、自律神経活動に変化が生じ得る。例えば、ストレスが負荷されると脈拍数が増加するが、緩和されると副交感神経が活発になり、脈拍数は減少することが知られている。よって、肉体的ストレスが緩和されたか否かは、脈拍数（心拍数）を測定することにより評価されてもよい。

本発明が提供する組成物を、例えば、1日若しくは2日の期間、5日以上期間、又は1週間若しくは2週間の期間等、摂取又は服用することによりストレスが緩和されるが軽減され得る。

[0033] 本発明が提供する組成物は、また、それを摂取又は服用した対象（例えば、ヒト）の疲労感を軽減することができる。疲労感の軽減は、本発明の組成物の摂取前又はコントロール若しくはプラセボと比較し、疲労感が軽減していると主観的に感じることを指標に評価してもよく、VAS等によって評価され得る。本発明が提供する組成物を、例えば、1日若しくは2日の期間、又は1週間若しくは2週間の期間等、摂取又は服用することにより、疲労感が軽減され得る。

[0034] 本発明が提供する組成物は、食品又は医薬であり得、当該分野で公知の方法により製造され得る。

本明細書において、食品の例には、限定はされないが、特定保健用食品、機能性表示食品、病院患者用食品、サプリメントが挙げられる。これら、食品の形態としては、クエン酸及び／又はその塩を含み、経口的に摂取可能な形態であれば特に限定されるものではなく、通常の飲食品の形態であってもよいし、製剤化し、経口投与に適した製剤、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ゼリー剤、液剤（例えば、懸濁剤、ドリンク剤等）の製剤として提供されてもよい。本明細書において、これらの製剤の構成及び製造方法については、医薬の製剤技術の分野（以下、製薬分野と称する場合がある）において、それ自体公知の製剤技術を、食品の製剤に適用することができる。

[0035] 本発明が提供する組成物は、製剤化されず、通常の飲食品の形態として提

供されてもよい。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物は、クエン酸及び／又はその塩を配合した通常の飲食品として提供され得る。この実施態様において、当業者は、前記飲食品を適宜製造でき、例えば、食品素材にクエン酸及び／又はその塩を配合することにより製造され得る。

飲食品の例としては、限定はされないが、飲料、醤油、牛乳、ヨーグルト、味噌、ドレッシング等の液状又は乳状又はペースト状食品；ゼリー、グミ等の半固形状食品；飴、ガム、豆腐、サプリメント等の固形状食品；又は粉末状食品が挙げられる。調味料も本発明が提供する組成物の例として挙げられる。

飲料としては、果汁・果実飲料、コーヒー飲料、烏龍茶飲料、緑茶飲料、紅茶飲料、麦茶飲料、野菜飲料、ソフトドリンクである炭酸飲料、果実エキス入り飲料、野菜エキス入りジュース、ニアウォーター、スポーツ飲料、ダイエット飲料、アルコール飲料等が挙げられる。

飲料には、酸化防止剤、香料、各種エステル類、有機酸類、有機酸塩類、無機酸類、無機酸塩類、無機塩類、色素類、乳化剤、保存料、調味料、甘味料、酸味料、果汁エキス類、野菜エキス類、花蜜エキス類、pH調整剤、品質安定剤等の添加剤を、単独又は組み合わせて配合することができる。

上記飲料の濃縮物（液体）であって、水、炭酸水、アルコール水溶液等の割り材で希釈することにより通常の飲用状態にすることができる濃縮タイプの飲料、例えば、濃縮飲料、カクテルコンク、シロップも本発明が提供する組成物の例として挙げられる。

上記飲料の濃縮物（顆粒）であって、水、炭酸水、アルコール水溶液等に溶解することにより通常の飲用状態にすることができる濃縮タイプの顆粒も本発明が提供する組成物の例として挙げられる。

[0036] 本発明が提供する組成物によるクエン酸及び／又はその塩の摂取又は投与量は、前記有効成分の種類、摂取又は投与方法、摂取する対象又は投与する対象の年齢、体重、性別、症状、前記有効成分への感受性等に応じて適宜決

定される。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物は、女性に摂取又は服用される。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物は、男性及び女性に摂取又は服用される。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物が食品の場合、病的でない人であって、睡眠の質を改善したいと感じているヒトである。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物が食品の場合、病的でない人であって、精神的ストレス及び／又は肉体的ストレスを感じているヒトである。

一つの実施態様において、本発明が提供する組成物が食品の場合、病的でない人であって、疲労感を軽減したいと感じているヒトである。

一つの実施態様において、本発明が提供する食品又は医薬は、1食当たりの単位包装形態又は単位投与形態からなり、クエン酸及び／又はその塩を1mg以上、10mg以上、50mg以上、100mg以上、200mg以上、400mg以上、500mg以上、1g以上、3g以上又は5g以上含んでもよく、例えば、50mg以上10g以下、100mg以上10g以下、200mg以上10g以下、400mg以上10g以下、500mg以上10g以下、1g以上10g以下、3g以上10g以下、5g以上10g以下、50mg以上5g以下、100mg以上5g以下、200mg以上5g以下、400mg以上5g以下、500mg以上5g以下、1g以上5g以下、3g以上5g以下、50mg以上3g以下、100mg以上3g以下、200mg以上3g以下、400mg以上3g以下、500mg以上3g以下、1g以上3g以下、50mg以上1g以下、100mg以上1g以下、200mg以上1g以下、400mg以上1g以下、50mg以上500mg以下、100mg以上500mg以下、200mg以上500mg以下、400mg以上500mg以下、50mg以上200mg以下、100mg以上200mg以下、10mg以上500mg以下、10mg以上200mg以下、10mg以上100mg以下、10mg以上50mg以下、1mg以上500mg以下、1mg以上200mg以下、1mg以上100mg以下、1mg以上50mg以下又は1mg以上10mg以下含んでもよい。このような単位包装形態又は単位投与形態を、1回／日、2回／日又は3回／日で摂食又は服用してもよい。2回／日の場合、朝食後と就寝前に摂食又は

服用してもよい。

一つの実施態様において、本発明が提供する食品又は医薬は、1食当たりの単位包装形態又は単位投与形態からなり、クエン酸、クエン酸のナトリウム塩及びクエン酸のカリウム塩を1mg以上、10mg以上、50mg以上、100mg以上、200mg以上、300mg以上、400mg以上、500mg以上、1g以上、3g以上又は5g以上含んでもよく、例えば、50mg以上10g以下、100mg以上10g以下、200mg以上10g以下、400mg以上10g以下、500mg以上10g以下、1g以上10g以下、3g以上10g以下、5g以上10g以下、50mg以上5g以下、100mg以上5g以下、200mg以上5g以下、400mg以上5g以下、500mg以上5g以下、1g以上5g以下、3g以上5g以下、200mg以上3g以下、300mg以上3g以下、400mg以上3g以下、500mg以上3g以下、200mg以上2g以下、300mg以上2g以下、400mg以上2g以下、500mg以上2g以下、1mg以上1g以下、100mg以上1g以下、200mg以上1g以下、300mg以上1g以下、400mg以上1g以下、500mg以上1g以下、10mg以上500mg以下、10mg以上200mg以下、10mg以上100mg以下、10mg以上50mg以下、1mg以上500mg以下、1mg以上200mg以下、1mg以上100mg以下、1mg以上50mg以下又は1mg以上10mg以下含んでもよい。このような単位包装形態又は単位投与形態を、1回/日、2回/日又は3回/日で摂食又は服用してもよい。2回/日の場合、朝食後と就寝前に摂食又は服用してもよい。

一つの実施態様において、例えば、特定保健用食品、栄養補助食品、機能性表示食品又は病院患者用食品の場合、1食分の食品あたり、無水クエン酸、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) 及びクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) を合計で1~3gの1/3量含んでもよい。特定保健用食品、栄養補助食品、機能性表示食品、病院患者用食品又はサプリメントが錠剤として提供される場合、例えば、1錠あたり、300mg~600mgの錠剤に、70~95重量%のクエン酸（例えば、無水クエン酸）、クエン酸のナトリウム塩（例えば、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$)）及びクエン酸のカリウム塩（例えば、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$)）を含んでもよい。

[0037] 本発明が提供する組成物（例えば、食品又は医薬）の、摂取又は投与期間は特に限定されず、例えば、1日以上、2日以上、3日以上、5日以上、1週間以上、2週間以上、4週間以上、1週間又は2週間であり得る。

[0038] 本発明が提供する組成物は、睡眠の質の改善作用、ストレスの緩和作用、及び／又は、疲労感の軽減作用を発揮し得るので、本発明が提供する組成物は、睡眠の質の改善用組成物（例えば、中途覚醒の抑制用組成物、早朝覚醒の抑制用組成物、熟眠感の向上用組成物、徐波睡眠の促進用組成物、起床時の目覚め感の改善用組成物）、ストレスの緩和用組成物、及び／又は、疲労感の軽減用組成物であり得る。

別の側面では、本発明は、睡眠の質の改善（例えば、中途覚醒の抑制、早朝覚醒の抑制、熟眠感の向上、徐波睡眠の促進、起床時の目覚め感の改善）の為、ストレスの緩和の為及び／又は、疲労感の軽減の為の、クエン酸及び／又はその塩の使用を提供する。

[0039] 本発明が提供する実施態様の他の例としては、以下の（１）～（２－３３）が挙げられる。

（１）

睡眠の質の改善用組成物の製造の為の、クエン酸又はその塩の使用；

（２）

睡眠の質の改善が、中途覚醒の抑制である、（１）に記載の使用；

（３）

睡眠の質の改善が、早朝覚醒の抑制である、（１）又は（２）に記載の使用；

（４）

睡眠の質の改善が、熟眠感の向上である、（１）～（３）のいずれかに記載の使用；

（５）

睡眠の質の改善が、徐波睡眠の促進である、（１）～（４）のいずれかに記載の使用；

(6)

睡眠の質の改善が、睡眠時間全体に対するノンレム睡眠ステージ3の時間の割合の増加である、(1)～(5)のいずれかに記載の使用；

(7)

睡眠の質の改善が、ノンレム睡眠におけるステージ1の時間の割合を減少させ、ステージ3の時間の割合を増加させる徐波睡眠の促進である、(1)～(6)のいずれかに記載の使用；

(8)

睡眠の質の改善が、第1睡眠周期における睡眠の質の改善である、(1)～(7)のいずれかに記載の使用；

(9)

睡眠の質の改善が、第1睡眠周期におけるデルタパワー値の増加である、(1)～(8)のいずれかに記載の使用；

(10)

睡眠の質の改善が、第1睡眠周期において深い眠りの形成促進である、(1)～(9)のいずれかに記載の使用；

(11)

睡眠の質の改善が、頻尿に伴う睡眠障害の抑制である、(1)～(10)のいずれかに記載の使用；

(12)

睡眠の質の改善が、頻尿に伴う中途覚醒の抑制である、(1)～(11)のいずれかに記載の使用；

(13)

睡眠の質の改善が、起床時のすっきり感の改善である、(1)～(12)のいずれかに記載の使用；

(14)

睡眠の質の改善が、精神状態の改善である、(1)～(13)のいずれかに記載の使用；

(15)

ストレス緩和用組成物の製造の為の、クエン酸又はその塩の使用；

(16)

精神的ストレス緩和用組成物の製造の為の、クエン酸又はその塩の使用；

(17)

疲労感の軽減用組成物の製造の為の、クエン酸又はその塩の使用；

(18)

組成物が、クエン酸を有効成分として含む、(1)～(17)のいずれかに記載の使用；

(19)

組成物が、クエン酸のアルカリ金属塩を有効成分として含む、(1)～(18)のいずれかに記載の使用；

(20)

クエン酸のアルカリ金属塩が、クエン酸のナトリウム塩又はその水和物、又はクエン酸のカリウム塩又はその水和物である、(19)に記載の使用；

(21)

クエン酸のナトリウム塩が、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) である、(20)に記載の使用；

(22)

クエン酸のカリウム塩が、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) である、(20)に記載の使用；

(23)

クエン酸又はその塩が、クエン酸のナトリウム塩又はその水和物、及びクエン酸のカリウム塩又はその水和物の混合物である、(1)～(22)のいずれかに記載の使用；

(24)

クエン酸のナトリウム塩とクエン酸のカリウム塩のモル比が、0.85 : 1.15～1.15 : 0.85である、(23)に記載の使用；

(25)

クエン酸又はその塩が、クエン酸、クエン酸のナトリウム塩又はその水和物、及びクエン酸のカリウム塩又はその水和物の混合物である、(1)～(24)のいずれかに記載の使用；

(26)

クエン酸、クエン酸のナトリウム塩、クエン酸のカリウム塩のモル比が、1 : 1.7 ~ 2.3 : 1.7 ~ 2.3である、(25)に記載の使用；

(27)

クエン酸が無水クエン酸であり、クエン酸のナトリウム塩がクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) であり、クエン酸のカリウム塩がクエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) である、(25)又は(26)に記載の使用；

(28)

組成物が食品である、(1)～(27)のいずれかに記載の使用；

(29)

組成物が、1食当たり単位包装形態からなり、クエン酸又はその塩を500mg以上含む食品である、(1)～(28)のいずれかに記載の使用；

(30)

組成物が、1食当たり単位包装形態からなり、クエン酸又はその塩を500mg以上2g以下含む食品である、(1)～(29)のいずれかに記載の使用；

(31)

組成物が、包装、容器、又は説明書に、睡眠の質の改善の効果、ストレス緩和の効果又は疲労感の軽減の効果が表示されている食品である、(1)～(30)のいずれかに記載の使用；

(32)

組成物が、包装、容器、又は説明書に、睡眠時間全体に対する徐波睡眠の時間の割合の増加、中途覚醒の回数の減少又は熟眠感の向上の効果が表示されている食品である、(1)～(31)のいずれかに記載の使用；

(33)

組成物が、女性に投与又は摂取される、(1)～(32)のいずれかに記載の使用；

[0040] (2-1)

睡眠の質の改善が必要な対象に、有効量のクエン酸又はその塩を含む組成物を投与することを含む、睡眠の質の改善方法；

(2-2)

睡眠の質の改善が、中途覚醒の抑制である、(2-1)に記載の方法；

(2-3)

睡眠の質の改善が、早朝覚醒の抑制である、(2-1)又は(2-2)に記載の方法；

(2-4)

睡眠の質の改善が、熟眠感の向上である、(2-1)～(2-3)のいずれかに記載の方法；

(2-5)

睡眠の質の改善が、徐波睡眠の促進である、(2-1)～(2-4)のいずれかに記載の方法；

(2-6)

睡眠の質の改善が、睡眠時間全体に対するノンレム睡眠ステージ3の時間の割合の増加である、(2-1)～(2-5)のいずれかに記載の方法；

(2-7)

睡眠の質の改善が、ノンレム睡眠におけるステージ1の時間の割合を減少させ、ステージ3の時間の割合を増加させる徐波睡眠の促進である、(2-1)～(2-6)のいずれかに記載の方法；

(2-8)

睡眠の質の改善が、第1睡眠周期における睡眠の質の改善である、(2-1)～(2-7)のいずれかに記載の方法；

(2-9)

睡眠の質の改善が、第1睡眠周期におけるデルタパワー値の増加である、
(2-1)～(2-8)のいずれかに記載の方法；

(2-10)

睡眠の質の改善が、第1睡眠周期において深い眠りの形成促進である、
(2-1)～(2-9)のいずれかに記載の方法；

(2-11)

睡眠の質の改善が、頻尿に伴う睡眠障害の抑制である、(2-1)～(2-10)のいずれかに記載の方法；

(2-12)

睡眠の質の改善が、頻尿に伴う中途覚醒の抑制である、(2-1)～(2-11)のいずれかに記載の方法；

(2-13)

睡眠の質の改善が、起床時のすっきり感の改善である、(2-1)～(2-12)のいずれかに記載の方法；

(2-14)

睡眠の質の改善が、精神状態の改善である、(2-1)～(2-13)のいずれかに記載の方法；

(2-15)

ストレス緩和が必要な対象に、有効量のクエン酸又はその塩を含む組成物を投与することを含む、ストレスの緩和方法；

(2-16)

ストレス緩和が必要な対象に、有効量のクエン酸又はその塩を含む組成物を投与することを含む、精神的ストレスの緩和方法；

(2-17)

疲労感の軽減が必要な対象に、有効量のクエン酸又はその塩を含む組成物を投与することを含む、疲労感の軽減方法；

(2-18)

組成物が、クエン酸を有効成分として含む、(2-1)～(2-17)の

いずれかに記載の方法；

(2-19)

組成物が、クエン酸のアルカリ金属塩を有効成分として含む、(2-1)～(2-18)のいずれかに記載の方法；

(2-20)

クエン酸のアルカリ金属塩が、クエン酸のナトリウム塩又はその水和物、又はクエン酸のカリウム塩又はその水和物である、(2-19)に記載の方法；

(2-21)

クエン酸のナトリウム塩が、クエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) である、(2-20)に記載の方法；

(2-22)

クエン酸のカリウム塩が、クエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) である、(2-20)に記載の方法；

(2-23)

クエン酸又はその塩が、クエン酸のナトリウム塩又はその水和物、及びクエン酸のカリウム塩又はその水和物の混合物である、(2-1)～(2-22)のいずれかに記載の方法；

(2-24)

クエン酸のナトリウム塩とクエン酸のカリウム塩のモル比が、0.85 : 1.15～1.15 : 0.85である、(2-23)に記載の方法；

(2-25)

クエン酸又はその塩が、クエン酸、クエン酸のナトリウム塩又はその水和物、及びクエン酸のカリウム塩又はその水和物の混合物である、(2-1)～(2-24)のいずれかに記載の方法；

(2-26)

クエン酸、クエン酸のナトリウム塩、クエン酸のカリウム塩のモル比が、1 : 1.7～2.3 : 1.7～2.3である、(2-25)に記載の方法；

(2-27)

クエン酸が無水クエン酸であり、クエン酸のナトリウム塩がクエン酸ナトリウムの二水和物 ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) であり、クエン酸のカリウム塩がクエン酸カリウムの一水和物 ($C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$) である、(2-25) 又は (2-26) に記載の方法；

(2-28)

組成物が食品である、(2-1) ~ (2-27) のいずれかに記載の方法；

(2-29)

組成物が、1食当たり単位包装形態からなり、クエン酸又はその塩を500mg以上含む食品である、(2-1) ~ (2-28) のいずれかに記載の方法；

(2-30)

組成物が、1食当たり単位包装形態からなり、クエン酸又はその塩を500mg以上2g以下含む食品である、(2-1) ~ (2-29) のいずれかに記載の方法；

(2-31)

組成物が、包装、容器、又は説明書に、睡眠の質の改善の効果、ストレス緩和の効果又は疲労感の軽減の効果が表示されている食品である、(2-1) ~ (2-30) のいずれかに記載の方法；

(2-32)

組成物が、包装、容器、又は説明書に、睡眠時間全体に対する徐波睡眠の時間の割合の増加、中途覚醒の回数の減少又は熟眠感の向上の効果が表示されている食品である、(2-1) ~ (2-31) のいずれかに記載の方法；

(2-33)

組成物が、女性に投与又は摂取される、(2-1) ~ (2-32) のいずれかに記載の方法。

[0041] 以下、実施例により本発明を更に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0042] 実施例 1

アテネ式不眠尺度によるスコアが6以上9以下で「不眠症の疑いがある」と判定された男女25名を対象とした。被験者はプラセボ (placebo) あるいはクエン酸塩 (citrate) 3gが入ったカプセル (1392mgのクエン酸カリウム一水和物、1170mgのクエン酸ナトリウム二水和物及び438mgのクエン酸を含む) を朝食後と就寝30分前に2週間ずつ毎日服用した。休薬期間は1週間とした。服用最終日翌朝に被験者全員にセントマリー病院睡眠質問票 (SMH) による調査を実施した。このうち9名については就床時に脳波計を装着し、起床時までの脳波を測定した。解析対象者はSMH23名 (平均年齢38.4歳)、脳波測定8名 (平均年齢43.5歳) とし、Wilcoxon符号付順位和検定によるプラセボとの比較を行った。その結果、以下が確認された。

[0043] セントマリー病院睡眠質問票による調査の結果より、citrate群はplacebo群に比べ、有意に中途覚醒回数を減らすことが確認された (図1)。

citrate群はplacebo群に比べ、深く眠れ (図2)、良好な眠りを得られる (図3)ことが確認された。

脳波測定結果より、citrate群はplacebo群に比べ、中途覚醒回数 (図4) 及び早朝覚醒回数 (図5) を減らすことが確認された。

citrate群はplacebo群に比べノンレム睡眠ステージ1 (浅睡眠) 割合 (図6) 及び時間 (図7) を減らし、ノンレム睡眠ステージ3 (徐波睡眠) 割合 (図8) 及び時間 (図9) を増加させることが確認された、また、citrate群の第1睡眠周期におけるデルタパワー値は、placebo群の第1睡眠周期におけるデルタパワー値の約1.2倍に増加した。クエン酸カリウム及びクエン酸ナトリウムの水和物の配合剤は、睡眠全体に対する徐波睡眠の割合及び時間を増加させ、中途覚醒 (例えば、早朝覚醒) を減少させること、睡眠の質を高めることが示された。

[0044] 実施例 2

クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物・クエン酸配合製剤及び炭

酸水素ナトリウム（重曹）製剤の、夜間尿量、夜間排尿回数及び尿 pH への効果の確認を目的とした非盲検クロスオーバーテストを、健常男子（29歳～63歳）を対象として実施した（エントリー人数：30名）。被験者に以下の1）～3）の処置を間に1週間以上の間隔を置き行った：

1）クエン酸カリウム（C6H5K307・H2O）231.5 mg、クエン酸ナトリウム水和物（C6H5Na307・2H2O）195.0 mg及び無水クエン酸 72.5 mgを含有する錠剤を1回2錠、1日3回（朝、昼、夕）、7日間経口投与（A群：クエン酸製剤投与群）；

2）炭酸水素ナトリウム500 mgを含む錠剤を1回4錠、1日3回（朝、昼、夕）、7日間経口投与（B群：重曹投与群）；

3）薬剤投与無し7日間（C群：コントロール）。

各群の薬剤投与最終日に、ユリンメート（登録商標）P（住友ベークライト株式会社より入手）を用いて、24 時間尿を採取し、排尿ごとに、時刻、尿量、及び、尿 pH を記録した。「22:00（以降）～早朝第一尿」を「夜間尿」、「第二尿～22:00」を「昼間尿」とした。

「夜間尿」「昼間尿」について、「尿量」「排尿回数」を3群の間で比較した。加えて、「第一尿」「第二尿」の pH に及ぼす効果と尿量との関連を調べた。

なお、畜尿日において、被験者の食事を管理し、被験者間における食事（塩分、糖類、タンパク質摂取量等）の影響をできるだけ排除した。

統計解析は、Wilcoxon符号付順位検定を用いた。

その結果を表1～3に示す。

[0045] [表1]

群	No.	昼間尿 (mL)	夜間尿 (mL)	24時間尿 (mL)	夜間尿 / 24 時間尿 (%)	昼間尿・夜間尿 (mL)	P値 (昼間 vs 夜間)
コントロール(C)	27	991 ± 417	554 ± 370	1545 ± 571	36 ± 13	438 ± 344	0.0004
クエン酸製剤(A)	29	1024 ± 345	421 ± 184	1445 ± 384	30 ± 11	603 ± 397	< 0.0001
重曹製剤(B)	26	1106 ± 392	499 ± 183	1605 ± 343	31 ± 13	607 ± 506	< 0.0001
P値 (vs C)		0.3511(A) 0.0514(B)	0.0889(A) 0.0244(B)	0.6318(A) 0.0814(B)	0.5136(A) 0.2382(B)	0.0484(A) 0.1283(B)	

Mean ± SD

[0046] [表2]

クエン酸製剤及び重曹製剤投与による排尿回数に及ぼす影響

群	No.	昼間 (回数)	夜間 (回数)	24時間尿 (回数)	P値 (昼間 vs 夜間)
コントロール(C)	27	4.1 ± 1.2	2.2 ± 1.1	6.3 ± 1.7	< 0.0001
クエン酸製剤(A)	29	4.1 ± 1.0	1.9 ± 0.7	6.0 ± 1.2	< 0.0001
重曹製剤(B)	26	4.2 ± 1.4	1.8 ± 0.6	6.0 ± 1.5	< 0.0001
P値 (vs C)		0.8160(A) 0.8748(B)	0.1309(A) 0.0888(B)	0.5024(A) 0.4816(B)	
Mean ± SD					

[0047] [表3]

クエン酸製剤及び重曹製剤投与による尿pHに及ぼす影響

群	No.	早期第1尿 pH	早期第1尿 ΔpH	早期第2尿 pH	早期第2尿 ΔpH	P値 (第1尿 vs 第2尿)
コントロール(C)	27	5.97 ± 0.54	-	6.28 ± 0.61	-	0.0055
クエン酸製剤(A)	29	6.31 ± 0.58	0.49 ± 0.69	6.91 ± 0.51	0.61 ± 0.64	0.0007
重曹製剤(B)	26	6.79 ± 0.61	0.84 ± 0.67	7.19 ± 0.42	0.93 ± 0.69	0.0055
P値		0.0007 (A vs C) < 0.0001 (B vs C) 0.0013 (A vs B)	0.0012	< 0.0001 (A vs C) < 0.0001 (B vs C) 0.0008 (A vs B)	0.0003	
Mean ± SD						

[0048] クエン酸製剤の投与（A群）により、コントロール群（C群）に比較し夜間の尿量が減少した（表1）。また、クエン酸製剤の投与（A群）により、コントロール群（C群）に比較し1日尿量における夜間尿の割合が低下した（表1）。重曹製剤の投与（B群）によっても、コントロール群（C群）に比較し夜間の尿量が減少した（表1）。また、重曹製剤の投与（B群）により、コントロール群（C群）に比較し1日尿量における夜間尿の割合が低下した（表1）。

[0049] 排尿回数については、クエン酸製剤の投与（A群）により、コントロール群（C群）に比較し昼間の排尿回数は変わらなかったが、夜間の排尿回数が減少した（表2）。重曹製剤の投与（B群）によっても、コントロール群（C群）に比較し昼間の排尿回数は変わらなかったが、夜間の排尿回数が減少した（表2）。

[0050] 尿pHについては、クエン酸製剤の投与（A群）及び重曹製剤の投与（B群）により、コントロール群（C群）に比較して、顕著に高値となり（アル

カリ化され)、試験した投与量では、クエン酸製剤の投与(A群)に比較し、重曹製剤の投与(B群)により、尿のpHはより高くなった(アルカリ化された)(表3)。しかしながら、クエン酸製剤と重曹製剤の尿のアルカリ化の効果の程度は、両製剤の夜間尿量の低下効果の程度に反映されなかった。よって、クエン酸製剤による夜間尿量の低下効果は、尿のアルカリ化だけでなく、クエン酸製剤が有する尿のアルカリ化以外のクエン酸の作用にも起因していることが示唆された(表1及び表3)。同様に、クエン酸製剤と重曹製剤の尿のアルカリ化の効果の程度は、両製剤の夜間排尿回数の低下効果の程度に反映されなかった。よって、クエン酸製剤による夜間排尿回数の低下効果は、尿のアルカリ化だけでなく、クエン酸製剤が有する尿のアルカリ化以外のクエン酸の作用にも起因していることが示唆された(表2及び表3)。

[0051] 実施例3

(試験方法)

アテネ式不眠尺度によるスコアが6以上9以下で「不眠症の疑いがある」と判定された男女25名(44±11.4歳)を対象とした並行群間比較試験を実施した。被験者はプラセボ(Placebo)あるいはクエン酸塩(Citrate)3gが入ったカプセル(1392mgのクエン酸カリウム一水和物、1170mgのクエン酸ナトリウム二水和物及び438mgのクエン酸を含む)を朝食後と就寝30分前に2週間ずつ毎日服用した。被験者は試験期間中次のことを実施した。

- ・セントマリー病院睡眠質問票(SMH):服用開始翌朝より服用最終日翌朝までの毎日
- ・OSA睡眠調査票:試験開始前、試験終了時
- ・POMS2短縮版:試験開始前、試験終了時
- ・脈拍数:試験開始前、試験終了時
- ・疲労感VAS:摂取開始前3日間、摂取開始1週目3日間、摂取開始2週目3日間

[0052] (結果)

セントマリー病院睡眠質問票による調査の結果より、Citrate群はPlacebo

群に比して1日目に対する「起床時のすっきり度」のスコアが5日目以降高くなる（改善している）ことが確認された（図10）。

OSA睡眠調査票の結果より、Citrates群はPlacebo群に比して「起床時眠気」、女性においてはこれに加えて「夢み」「疲労回復」のスコアが高い（図16及び図17）。

Placebo群の脈拍数は試験終了前に比べて試験終了時に高くなったが、Citrates群は変化しなかった（図13～図15）。Placebo群は試験参加に対するストレスが脈拍数の増加として現れたが、Citrates群はそれを示さなかったと考えられる。

POMS2の結果より、Citrates群はPlacebo群に比して、AH（怒り-敵意）、CB（混乱-当惑）、DD（抑うつ-落込み）、FI（疲労-無気力）、TA（緊張-不安）、VA（活気-活力）、TMD（総合的気分状態）といった気分プロフィールに関するスコアが総じて改善することが確認された。この効果は女性においてより顕著であった（図11及び図12）。POMS2の結果は、Citrates投与によりストレスが緩和されることを示している。

疲労感VASの結果より、Citrates群は投与開始1週目より顕著に疲労感が改善し、2週目もその効果が維持されていた。また、その効果はPlacebo群と比較しても大きかった。さらに女性でその改善効果はより明らかであった（図18及び図19）。

以上より、Citrates投与によりストレスが緩和され、質の良い睡眠をとることができ、疲労度が改善し、起床時のすっきり度が改善することが示された。

産業上の利用可能性

[0053] 哺乳動物、特にヒトにおいて、睡眠の質の改善；ストレスの緩和；又は疲労感の軽減に有用な食品組成物又は医薬組成物を提供することができる。