# 明　細　書

## 発明の名称 ： メラトニン分泌調整剤、メラトニン分泌調整方法

## 技術分野

[0001] 本発明は、オルニチンまたはその塩を含有するメラトニン分泌調整剤、メラトニン分泌調整方法、メラトニンの分泌調整に使用するためのオルニチンまたはその塩、メラトニンの分泌調整剤の製造のためのオルニチンまたはその塩の使用に関する。

## 背景技術

[0002] Ｌ－オルニチンは筋肉合成を増強する、または基礎代謝を高め肥満を予防する食品素材として、米国を中心に用いられている。また、Ｌ－オルニチンは、欧州では肝臓障害を改善する医薬品としてＬ－オルニチン・Ｌ－アスパラギン酸塩の形態で用いられている。

[0003] また、オルニチンには寝つきまたは寝起き改善（特許文献１）、冷え症改善（特許文献２）並びに摂食活動および／または消化管活動の促進（特許文献３）の効果が知られている。しかし、オルニチンまたはその塩の摂取により、メラトニンの分泌上昇開始時期が早まることは知られていない。

[0004] メラトニンは脳の松果腺から分泌されるホルモンであり、昼間は光により抑制されているが、夜になると分泌が高まる。メラトニンが分泌されると、視交叉上核に存在する受容体を介して概日リズムが調整されるとともに、体温低下作用または神経・内分泌機能の調整により、自然な睡眠がもたらされる。

[0005] メラトニンの分泌は夜間照明により抑制され、概日リズムの乱れまたはそれにともなう睡眠障害の原因となる。また、メラトニンの分泌は加齢に伴って減少し、老齢者の睡眠障害とも関与する。

[0006] このことから、内因的または外因的要素により生体内メラトニン濃度またはメラトニン受容体活性を調整することで、例えば、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群および非２４時間睡眠覚醒障害等の概日リズム

睡眠障害（非特許文献１、２および特許文献４）、並びに、例えば、中途覚醒および不眠等の加齢による睡眠障害（非特許文献３）を改善することが期待される。

[0007] 実際、メラトニンまたはその受容体アゴニスト製剤は当該用途で臨床学的に使用されているほか、メラトニンは栄養補助食品サプリメントとして米国で販売されている。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0008] 特許文献1：日本国特開２００６－３４２１４８号公報

特許文献2：日本国特開２００７－１１９３４８号公報

特許文献3：国際公開第２０１３／１２９６４２号

特許文献4：日本国特開２００３－３３５６９１号公報

### 非特許文献

[0009] 非特許文献1：「スリープ・メディスン（Ｓｌｅｅｐ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ）」、２００４年、５巻、ｐ．５２３－５３２

非特許文献2：「スリープ・メディスン・レビューズ（Ｓｌｅｅｐ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ）」、２００７年、１１巻、ｐ．４８５－４９６

非特許文献3：「エクスペリメンタル・ゲロントロジー（Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ　Ｇｅｒｏｎｔｏｌｏｇｙ）」，２００５年、４０巻、ｐ．９１１－９２５

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0010] しかし、外因的に摂取するメラトニン製剤には副作用の可能性があり、その安全性が確実に保証されていないため、生体内のメラトニン分泌を調整する方法が希求されている。

[0011] したがって、本発明は、生体内のメラトニン分泌を調整する方法、より具体的にはメラトニンの分泌上昇の開始時間を早めることができるメラトニン

分泌調整剤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

[0012] 本発明者らは、オルニチンまたはその塩を有効成分として含有する剤により上記課題が解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、下記の（１）～（１６）に関する。

（１）オルニチンまたはその塩を有効成分として含有するメラトニン分泌調整剤。

（２）概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害の治療剤である（１）記載のメラトニン分泌調整剤。

（３）前記概日リズム睡眠障害が、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害である（２）記載のメラトニン分泌調整剤。

（４）前記加齢による睡眠障害が、中途覚醒または不眠である（２）記載のメラトニン分泌調整剤。

（５）オルニチンまたはその塩の有効量を必要とする対象に投与する工程を含むメラトニン分泌調整方法。

（６）概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害治療方法である（５）記載のメラトニン分泌調整方法。

（７）前記概日リズム睡眠障害が、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害である（６）記載のメラトニン分泌調整方法。

（８）前記加齢による睡眠障害が、中途覚醒または不眠である（６）記載のメラトニン分泌調整方法。

（９）メラトニンの分泌調整に使用するためのオルニチンまたはその塩。

（１０）前記メラトニンの分泌調整が概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害の治療である（９）記載のオルニチンまたはその塩。

（１１）前記概日リズム睡眠障害が、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害である（１０）記載のオルニチ

ンまたはその塩。

（１２）前記加齢による睡眠障害が、中途覚醒または不眠である（１０）記載のオルニチンまたはその塩。

（１３）メラトニン分泌調整剤の製造のためのオルニチンまたはその塩の使用。

（１４）前記メラトニン分泌調整剤が概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害の治療剤である（１３）記載の使用。

（１５）前記概日リズム睡眠障害が、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害である（１４）記載の使用。

（１６）前記加齢による睡眠障害が、中途覚醒または不眠である（１４）記載の使用。

## 発明の効果

[0013] 本発明により、オルニチンまたはその塩を含有するメラトニン分泌調整剤を提供することができる。本発明のメラトニン分泌調整剤またはメラトニン調節方法によれば、有効成分として含有するＬ－オルニチンまたはその塩により、夜間におけるメラトニンの分泌上昇の開始時間を早めることができる。

## 図面の簡単な説明

[0014] [図1]図１において、横軸は明期開始からの時間（時）を、縦軸は血漿中メラトニン濃度（ｐｇ／ｍＬ）を表す。黒丸（●）は蒸留水投与群（コントロール群）を表し、白四角（□）はＬ－オルニチン塩酸塩１０００ｍｇ／ｋｇ投与群を表し、白三角（△）はＬ－オルニチン塩酸塩３０００ｍｇ／ｋｇ投与群を表す。１２時における蒸留水投与群に対してＤｕｎｎｅｔｔの多重比較検定により有意差が認められた蒸留水投与群を＊＊＊（ｐ＜０．００１）、Ｌ－オルニチン塩酸塩１０００ｍｇ／ｋｇ投与群を＃（ｐ＜０．０５）または＃＃（ｐ＜０．０１）、およびＬ－オルニチン塩酸塩３０００ｍｇ／ｋｇ投与群を＋（ｐ＜０．０５）で表す。

## 発明を実施するための形態

[0015] 本発明は、オルニチンまたはその塩を有効成分として含有するメラトニン分泌調整剤を含む。

[0016] 本発明で用いられるオルニチンとしては、Ｌ－オルニチンおよびＤ－オルニチンが挙げられるが、Ｌ－オルニチンが好ましい。Ｌ－オルニチンが好ましいのは、生体内では、オルニチンはＬ体として存在しているからである。

[0017] オルニチンは、化学的に合成する方法または発酵生産する方法等により取得することができる。また、オルニチンは、市販品を購入することにより取得することもできる。

[0018] Ｌ－オルニチンを化学的に合成する方法としては、例えば、Ｃｏｌｌ．Ｃｚｅｃｈｏｓｌｏｖ．Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２４，１９９３（１９５９）に記載の方法が挙げられる。Ｌ－オルニチンを発酵生産する方法としては、例えば、日本国特開昭５３－２４０９６号公報および日本国特開昭６１－１１９１９４号公報に記載の方法が挙げられる。また、Ｌ－オルニチンおよびＤ－オルニチンは、シグマ－アルドリッチ社等より購入することもできる。

[0019] オルニチンの塩としては、例えば、酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩およびアミノ酸付加塩等が挙げられる。

[0020] 酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩およびリン酸塩等の無機酸塩並びに酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、α－ケトグルタル酸塩、グルコン酸塩およびカプリル酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

[0021] 金属塩としては、例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩並びに亜鉛塩等が挙げられる。

[0022] アンモニウム塩としては、例えば、アンモニウムおよびテトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられる。

[0023] 有機アミン付加塩としては、例えば、モルホリンおよびピペリジン等の塩が挙げられる。

[0024] アミノ酸付加塩としては、例えば、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸およびグルタミン酸等の塩が挙げられる。

[0025] 上記のオルニチンの塩のうち、塩酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、α－ケトグルタル酸塩またはアスパラギン酸塩が好ましく用いられるが、他の塩、または２以上の塩を適宜組み合わせて用いてもよい。

[0026] 本発明における「メラトニン分泌調整剤」とは、体内に摂取することで、１日のメラトニン分泌の上昇が開始する時間が、非摂取時と比較して早まる剤を表す。

[0027] 本発明のメラトニン分泌調整剤には、オルニチンまたはその塩に加え、適宜、各用途に適した添加剤を含有させることができる。

[0028] 本発明のメラトニン分泌調整剤としては、オルニチンまたはその塩をそのまま投与することも可能であるが、通常各種の製剤として提供するのが好ましい。

[0029] 製剤は、有効成分としてオルニチンまたはその塩を含有するが、更に任意の有効成分を含有していてもよい。また、それら製剤は、有効成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0030] 製剤の投与形態は、メラトニン分泌の調整に際し最も効果的なものを使用するのが好ましい。経口投与または、例えば、静脈内、腹膜内若しくは皮下投与等の非経口投与を挙げることができるが、経口投与が好ましい。

[0031] 投与する剤形としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、浸剤・煎剤、カプセル剤、シロップ剤、液剤、エリキシル剤、エキス剤、チンキ剤若しくは流エキス剤等の経口剤または注射剤、点滴剤、クリーム剤若しくは坐剤等の非経口剤のいずれでもよいが、経口剤として好ましく用いられる。

[0032] 経口投与に適当な、例えば、シロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビトール若しくは果糖等の糖類、ポリエチレングリコール若しくはプロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油若しくは大豆油

等の油類、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、パラオキシ安息香酸メチル等のパラオキシ安息香酸誘導体若しくは安息香酸ナトリウム等の保存剤またはストロベリーフレーバー若しくはペパーミント等のフレーバー類などを添加して製剤化することができる。

[0033] 経口投与に適当な、例えば、錠剤、散剤および顆粒剤等は、乳糖、白糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニトール若しくはソルビトール等の糖類、バレイショ、コムギ若しくはトウモロコシ等の澱粉、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム若しくは塩化ナトリウム等の無機物、結晶セルロース、カンゾウ末若しくはゲンチアナ末等の植物末等の賦形剤、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム若しくはアルギン酸ナトリウム等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴール若しくはシリコーン油等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロース、ゼラチン若しくは澱粉のり液等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤またはグリセリン等の可塑剤などを添加して製剤化することができる。

[0034] また、経口投与に適当な製剤には、一般に飲食品に用いられる添加剤、例えば、甘味料、着色料、保存料、増粘安定剤、酸化防止剤、発色剤、漂白剤、防かび剤、ガムベース、苦味料、酵素、光沢剤、酸味料、調味料、乳化剤、強化剤、製造用剤、香料および香辛料抽出物等が添加されてもよい。

[0035] 経口投与に適当な製剤は、そのまま、または、例えば、粉末食品、シート状食品、瓶詰め食品、缶詰食品、レトルト食品、カプセル食品、タブレット状食品、流動食品、ドリンク剤等の形態として、メラトニン分泌調整用の健康食品、機能性食品、栄養補助食品および特定保健用食品等の飲食品として用いてもよい。

[0036] 非経口投与に適当な、例えば、注射剤は、好ましくは受容者の血液と等張であるオルニチンまたはその塩を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩溶液とブドウ糖溶液との混合物か

らなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

[0037] また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した防腐剤、保存剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤および可塑剤などから選択される１種またはそれ以上の補助成分を添加することができる。

[0038] 本発明のメラトニン分泌調整剤中のオルニチンまたはその塩の濃度は、製剤の種類または当該製剤の投与により期待する効果等に応じて適宜選択される。オルニチンまたはその塩として、通常は０．１～１００重量％であることが好ましく、より好ましくは０．５～８０重量％、特に好ましくは１～７０重量％である。

[0039] 本発明のメラトニン分泌調整剤をヒトに投与する場合の投与量および投与回数は、投与形態、被投与者の年齢または体重等により異なる。通常、成人一日当り、オルニチンまたはその塩として通常は５０ｍｇ～３０ｇであることが好ましく、より好ましくは１００ｍｇ～１０ｇ、特に好ましくは２００ｍｇ～３ｇとなるように一日一回ないし数回投与する。

[0040] 本発明のメラトニン分泌調整剤の投与対象となるヒトは、例えば、メラトニン分泌開始時間の遅延化等のメラトニン分泌の異常を自覚しているヒトであってもよいし、該メラトニン分泌の異常を自覚していないが、メラトニン分泌が異常となるような生活習慣を送っているヒト、または年齢的に該メラトニン分泌の異常が十分に予期できるヒトであってもよい。

[0041] 前記投与対象としては、該メラトニン分泌の異常を自覚しているヒトが好ましく、具体的には概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害があるヒトである。概日リズム睡眠障害があるヒトとしては、例えば、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害等の症状があるヒトを挙げることができる。

[0042] 加齢による睡眠障害があるヒトとしては、例えば、中途覚醒または不眠等があるヒトを挙げることができる。また加齢による睡眠障害があるヒトとしては、年齢が好ましくは５１歳以上、より好ましくは６１歳以上、さらに好ましくは７１歳以上のヒトを挙げることができる。

[0043] 本発明のメラトニン分泌調整剤の投与時期は、特に限定されないが、ヒトにおいては朝方から昼間が挙げられる。投与期間は、特に限定されないが、通常は１日間～１年間であることが好ましく、より好ましくは１週間～３ヶ月間である。

[0044] 本発明のメラトニン分泌調整剤を非ヒト動物に投与する場合の投与量および投与回数は、投与形態、動物の年齢、種類等により異なるが、体重１ｋｇ１日当たり、オルニチンまたはその塩として通常は１～５０００ｍｇであることが好ましく、より好ましくは２～４０００ｍｇ、特に好ましくは４～３０００ｍｇとなるように一日一回ないし数回投与する。

[0045] 投与期間は、特に限定されないが、通常は１日間～１年間であることが好ましく、より好ましくは１週間～３ヶ月間である。

[0046] また、本発明のメラトニン分泌調整剤を投与または摂取することで、概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害を予防または改善することができる。概日リズム睡眠障害としては、例えば、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群および非２４時間睡眠覚醒障害等が挙げられる。加齢による睡眠障害としては、例えば、中途覚醒および不眠等が挙げられる。

[0047] また、本発明は、オルニチンまたはその塩の有効量を必要とする対象に投与する工程を含むメラトニン分泌調整方法を含む。本発明における「メラトニン分泌調整方法」とは、１日のメラトニン分泌の上昇が開始する時間を早める方法を表す。

[0048] オルニチンまたはその塩の有効量を、対象であるヒトに投与する場合の投与量および投与回数は、投与形態、投与対象の年齢または体重等により異なる。投与対象が必要とするオルニチンまたはその塩の有効量は、成人一日当り、オルニチンまたはその塩として通常は５０ｍｇ～３０ｇであることが好ましく、より好ましくは１００ｍｇ～１０ｇ、特に好ましくは２００ｍｇ～３ｇであり、当該有効量となるように一日一回ないし数回投与する。

[0049] オルニチンまたはその塩の投与対象となるヒトは、例えば、メラトニン分

泌開始時間の遅延化等のメラトニン分泌の異常を自覚しているヒトであってもよいし、該メラトニン分泌の異常を自覚していないが、メラトニン分泌が異常となるような生活習慣を送っているヒト、または年齢的に該メラトニン分泌の異常が十分に予期できるヒトであってもよい。

[0050] 前記投与対象としては、該メラトニン分泌の異常を自覚しているヒトが好ましく、具体的には概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害があるヒトである。概日リズム睡眠障害があるヒトとしては、例えば、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害等の症状があるヒトを挙げることができる。

[0051] 加齢による睡眠障害があるヒトとしては、例えば、中途覚醒または不眠等があるヒトを挙げることができる。また加齢による睡眠障害があるヒトとしては、年齢が好ましくは５１歳以上、より好ましくは６１歳以上、さらに好ましくは７１歳以上のヒトを挙げることができる。

[0052] オルニチンまたはその塩の投与時期は、特に限定されないが、ヒトにおいては朝方から昼間が挙げられる。投与期間は、特に限定されないが、通常は１日間～１年間であることが好ましく、より好ましくは１週間～３ヶ月間である。

[0053] オルニチンまたはその塩の有効量を、対象である非ヒト動物に投与する場合の投与量および投与回数は、投与形態、動物の年齢、種類等により異なる。非ヒト動物が必要とするオルニチンまたはその塩の有効量は、体重１ｋｇ１日当たり、オルニチンまたはその塩として通常は１～５０００ｍｇであることが好ましく、より好ましくは２～４０００ｍｇ、特に好ましくは４～３０００ｍｇであり、当該有効量となるように一日一回ないし数回投与する。

[0054] 投与期間は、特に限定されないが、通常は１日間～１年間であることが好ましく、より好ましくは１週間～３ヶ月間である。

[0055] また、オルニチンまたはその塩の有効量を投与または摂取することで、概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害を予防または改善することができる。概日リズム睡眠障害としては、例えば、時差症候群、交替勤

務睡眠障害、睡眠相後退症候群および非２４時間睡眠覚醒障害等が挙げられる。加齢による睡眠障害としては、例えば、中途覚醒および不眠等が挙げられる。

[0056] または、本発明のメラトニン分泌調整方法は、上記「メラトニン分泌調整剤」としてオルニチンまたはその塩の有効量を対象に投与することによって、メラトニンの分泌を調製することもできる。

[0057] また、本発明は、メラトニン分泌調整剤の製造のためのオルニチンまたはその塩の使用を含む。

[0058] オルニチンまたはその塩を使用してメラトニン分泌調整剤を製造する場合、有効成分は使用するオルニチンまたはその塩となるが、更に上記の任意の有効成分を含有していてもよい。また、それらを製剤とする場合、有効成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0059] 本発明を特定の態様を用いて詳細に説明したが、本発明の意図と範囲を離れることなく様々な変更および変形が可能であることは、当業者にとって明らかである。なお本出願は、２０１４年３月３１日付で出願された日本特許出願（特願２０１４－０７２６７５）に基づいており、その全体が引用により援用される。

## 実施例

[0060] 以下に、実施例および製造例を示すが、本発明は下記実施例および製造例に限定されるものではない。

[0061] ［実施例１］

ＣＢＡ／Ｎマウス（雄、７週齢、平均体重２０－３０ｇ）を試験に使用した。照明条件は１２時間明期と１２時間暗期の明暗周期とした。室温２５±１℃、自由飲水・自由摂食、ケージごとに４匹ずつのグループ飼育の条件で飼育した。各群に投与する溶液または蒸留水は、下記１）～３）に従って調製した。

[0062] １）１０００ｍｇ／ｋｇ投与群用溶液

投与量が１０００ｍｇ／ｋｇ体重となる重量のＬ－オルニチン塩酸塩を、投与するマウス１ｋｇあたり１０ｍＬの蒸留水に溶解し、１０００ｍｇ／ｋｇ投与群用の溶液を作製した。

[0063] ２）３０００ｍｇ／ｋｇ投与群用溶液

投与量が３０００ｍｇ／ｋｇ体重となる重量のＬ－オルニチン塩酸塩を、投与するマウス１ｋｇあたり１０ｍＬの蒸留水に溶解し３０００ｍｇ／ｋｇ投与群用の溶液を作製した。

[0064] ３）コントロール群用蒸留水

投与するマウス１ｋｇあたり１０ｍＬの蒸留水をコントロール群用に採取した。明期開始後２２時に、経口ゾンデを用いて上記１）～３）の溶液または蒸留水を各群に強制経口投与した。投与時刻は暗期であるため、１ルクス以下の暗い赤色光のもとで投与を行った。同様の経口投与を７日間毎日継続した。７日目の経口投与の翌日において、明期開始後１２、１４、１６、１８、２０、２２時に採血した（各群・各時につき、ｎ＝３～４）。血液を３０００ｒｐｍで１０分間、４℃に冷却した状態で遠心分離し、血漿を採取した。トリチウム標識メラトニンを用いた放射免疫測定法により、血漿中メラトニン濃度を測定した。

[0065] 血漿中メラトニン濃度のグラフを図１に示す。結果は平均値±標準誤差で示し、統計処理にはＤｕｎｎｅｔｔの多重比較試験を使用し、コントロール群の基礎レベルである明期開始後１２時の値との有意差で示した。図１に示すように、蒸留水を投与したコントロールマウスでは、メラトニン濃度の有意な増加が明期開始後２０時から見られた（＊＊＊：ｐ＜０．００１）。

[0066] 一方、Ｌ－オルニチン（１０００または３０００ｍｇ／ｋｇ体重）を投与したマウスでは、メラトニン濃度は明期開始後１６時から増加し始め、１８時以降に有意な値となった（＋および＃：ｐ＜０．０５、＃＃：ｐ＜０．０１）。

[0067] これらの結果から、Ｌ－オルニチンの投与により、夜間におけるメラトニンの分泌開始が早まることが示された。

[0068] ［製造例１］オルニチンを含有する錠剤の製造

オルニチン塩酸塩１０．０ｇ（製品名：Ｌ－オルニチン塩酸塩、協和発酵バイオ社製）、乳糖９０．０ｇ、乾燥コーンスターチ２．０ｇ、タルク１．８ｇおよびステアリン酸マグネシウム０．２ｇの各成分を均一に混合し、この混合物を単発式打錠機にて打錠し、直径５ｍｍ、重量１５ｍｇの錠剤を得る。

[0069] ［製造例２］オルニチンを含有する顆粒剤の製造

製造例１で得られる錠剤を粉砕、製粒し、篩別して２０－５０メッシュの顆粒剤を得る。

[0070] ［製造例３］オルニチンを含有するドリンク剤の製造

Ｌ－オルニチン塩酸塩５．０ｇ、安息香酸ナトリウム１．０ｇ、果糖１０．０ｇ、香料（適量）、色素（適量）および精製水（適量）の各成分を均一に攪拌溶解し、精製水を加えて全量を１０００ｍＬとすることによりオルニチンを含有するドリンク剤を製造する。なお、下記成分中の適量とは、香料、色素に関しては、通常の飲料の製造に用いられる量であり、精製水に関しては、他の成分に加え、全量として１０００ｍＬにするために必要な量のことをいう。

[0071] ［製造例４］オルニチンを含有する錠剤の製造

オルニチン塩酸塩１３６．２ｋｇ（製品名：Ｌ－オルニチン塩酸塩、協和発酵バイオ社製）、微結晶セルロース３６．０ｋｇ（製品名：アビセルＦＤ１０１、旭化成ケミカルズ社製）、ショ糖脂肪酸エステル６．６ｋｇ（製品名：ＤＫエステルＦ－２０Ｗ、第一工業製薬社製）、リン酸カルシウム１．２ｋｇ（製品名：リン酸三カルシウム、太平化学産業社製）およびβ－シクロデキストリン２０．０ｋｇ（製品名：セルデックスＢ－１００、日本食品化工社製）を、コニカルブレンダー（ＣＢ－１２００ブレンダー、日本乾燥機株式会社製）を用いて混合した。得られた混合物をロータリー圧縮成形機（ＶＩＲＧＯ５２４ＳＳ１ＡＹ、菊水制作所社製）を用いて、圧縮成形圧１０ｋＮで圧縮成形して、直径８ｍｍ、２５０ｍｇの錠剤を製造した。

[0072] ［製造例５］オルニチンを含有する腸溶カプセルの製造

製造例４で調製した混合物２０ｋｇと０．２ｋｇの二酸化ケイ素とを混合攪拌して得られた混合物をカプセル充填機に投入し、ゼラチン製２号ハードカプセル２００００錠に充填し、ハードカプセルを得た。得られたハードカプセルの表面を、ハイコーターＨＣＴ－４８型（フロイント産業社製）により、ツェイン溶液を用いてコーティングし、オルニチン塩酸塩を含む腸溶カプセル２００００錠を製造した。

[0073] ［製造例６］オルニチンを含有する腸溶錠剤の製造

製造例４で調製した錠剤の表面を、ハイコーターＨＣＴ－４８型（フロイント産業社製）により、シェラック溶液を用いてコーティングし、腸溶錠剤を製造した。

[0074] ［製造例７］オルニチンを含有するドリンク剤の製造

オルニチン塩酸塩１．２８ｋｇ（製品名：Ｌ－オルニチン塩酸塩、協和発酵バイオ社製）、エリスリトール３ｋｇ（日研化学社製）、クエン酸０．０５ｋｇ（協和ハイフーズ社製）、人工甘味料３ｋｇ、香料０．０６ｋｇを液温７０℃で水５０Ｌに撹拌溶解し、クエン酸でｐＨを３．３に調整後、プレート殺菌を用いて滅菌して瓶に充填後、パストライザー殺菌し、ドリンク剤を製造した。

# 請求の範囲

[請求項1] オルニチンまたはその塩を有効成分として含有するメラトニン分泌調整剤。

[請求項2] 概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害の治療剤である請求項１記載のメラトニン分泌調整剤。

[請求項3] 前記概日リズム睡眠障害が、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害である請求項２記載のメラトニン分泌調整剤。

[請求項4] 前記加齢による睡眠障害が、中途覚醒または不眠である請求項２記載のメラトニン分泌調整剤。

[請求項5] オルニチンまたはその塩の有効量を必要とする対象に投与する工程を含むメラトニン分泌調整方法。

[請求項6] 概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害治療方法である請求項５記載のメラトニン分泌調整方法。

[請求項7] 前記概日リズム睡眠障害が、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害である請求項６記載のメラトニン分泌調整方法。

[請求項8] 前記加齢による睡眠障害が、中途覚醒または不眠である請求項６記載のメラトニン分泌調整方法。

[請求項9] メラトニンの分泌調整に使用するためのオルニチンまたはその塩。

[請求項10] 前記メラトニンの分泌調整が概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害の治療である請求項９記載のオルニチンまたはその塩。

[請求項11] 前記概日リズム睡眠障害が、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害である請求項１０記載のオルニチンまたはその塩。

[請求項12] 前記加齢による睡眠障害が、中途覚醒または不眠である請求項１０記載のオルニチンまたはその塩。

[請求項13] メラトニン分泌調整剤の製造のためのオルニチンまたはその塩の使用。

[請求項14] 前記メラトニン分泌調整剤が概日リズム睡眠障害および／または加齢による睡眠障害の治療剤である請求項１３記載の使用。

[請求項15] 前記概日リズム睡眠障害が、時差症候群、交替勤務睡眠障害、睡眠相後退症候群または非２４時間睡眠覚醒障害である請求項１４記載の使用。

[請求項16] 前記加齢による睡眠障害が、中途覚醒または不眠である請求項１４記載の使用。