

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 3 月 8 日 (08.03.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/026897 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4188 (2006.01) *A61K 47/26* (2006.01)
A23L 1/302 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61K 47/46* (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)

一丁目 30 番 3 号 小林製薬株式会社中央研究所内
Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, 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.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/317382

(22) 国際出願日: 2006 年 9 月 1 日 (01.09.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2005-254159 2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小林製薬株式会社 (KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418507 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 3 番 6 号 Osaka (JP).

(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

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 澤村 茂樹 (SAWA-MURA, Shigeki) [JP/JP]; 〒5670057 大阪府茨木市豊川

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: ORAL COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF SKIN BLEMISHES OR FRECKLES AND FOOD

(54) 発明の名称: しみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品

(57) Abstract: An oral composition for prevention or treatment of skin blemishes or freckles which comprises biotin, ascorbic acid and vitamin E as active ingredients; and a food comprising biotin, ascorbic acid and vitamin E. The biotin and ascorbic acid are preferably administered at doses of 0.0005 to 5 mg/day and 10 to 3000 mg/day, respectively. The oral composition or food preferably contains the ascorbic acid and the vitamin E in amounts of 40 to 300000 parts by weight and 2 to 30000 parts by weight, respectively, per part by weight of the biotin.

(57) 要約:

本発明は、ビオチン類と、アスコルビン酸類と、ビタミン E 類とを有効成分として含有するしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物、並びにビオチン類と、アスコルビン酸類と、ビタミン E 類とを含有する食品に関する。

ビオチン類及びアスコルビン酸類の投与量は各々 1 日当たり 0.0005～5 mg 及び 10～3000 mg が好ましい。また、該経口組成物又は該食品中には、ビオチン類 1 重量部に対して、アスコルビン酸類を 40～300000 重量部、ビタミン E 類を 2～30000 重量部含有することが好ましい。



WO 2007/026897 A1

明 細 書

しみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品

技術分野

[0001] 本発明は、しみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品に関する。

背景技術

[0002] 近年、主に女性の肌に対する美容的関心が高まっており、そのなかでも、しみやそばかすに関する注目は高い。また、地表に到達する紫外線量の増加によりしみやそばかすの生成しやすい環境条件となってきた。このため、しみやそばかすの症状を改善するために、内服剤、外用剤、化粧品など様々な製品が開発されている。

[0003] 前述の製品としては、アスコルビン酸、ハイドロキノン、アルブチン、コウジ酸、システイン、グルタチオン、胎盤抽出物等が利用されていた(例えば、特許文献1参照)。これらの開発は未だ継続されており、しみ、そばかすを予防又は治療する製品の開発が要望されている。

特許文献1:特開2004-217655号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、優れたしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ビオチン類とアスコルビン酸類とビタミンE類とを併用するとしみ又はそばかすが効果的に抑制されることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] すなわち、本発明は、下記のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品に関するものである。

項1. ビオチン類と、アスコルビン酸類と、ビタミンE類とを有効成分として含有するしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。

項2. ビオチン類が1日当たり0.0005～5mgの量にて投与され、

アスコルビン酸類が1日当たり10～3000mgの量にて投与されることを特徴とする項1に記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。

項3. ビオチン類1重量部に対して、アスコルビン酸類を40～300000重量部含有することを特徴とする項1又は2に記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。項4. ビオチン類1重量部に対して、ビタミンE類を2～30000重量部含有することを特徴とする項1～3のいずれかに記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。項5. さらに、甘味剤及び水膨潤性物質からなる群から選択される1種又は2種以上を含有する固形内服剤であることを特徴とする項1～4のいずれかに記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。

項6. 甘味剤が白糖、果糖、オリゴ糖、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、スクラロース、マルチトール、ソルビトール、トレハロース及びステビアからなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする項5に記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。

項7. 水膨潤性物質がヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースの塩、クロスカルメロースナトリウム、コポリビドン、ポリビニルピロリドン、クロスポリビニルピロリドン及びメチルセルロースからなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする項5又は6に記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。

項8. ビオチン類と、アスコルビン酸類と、ビタミンE類とを含有する食品。

[0007] 皮膚のしみ、そばかす等の色素沈着は、ホルモンの異常分泌、紫外線や炎症性の刺激等により、表皮色素細胞内メラニン産生情報伝達経路が活性化し、メラニン産生主要酵素であるチロシナーゼの産生、活性発現が亢進した結果、メラニンが表皮に過剰に沈着するため生ずる。このため、しみ、そばかすを抑制する手段として、メラニン産生主要酵素であるチロシナーゼの活性を阻害する物質の経口投与が有効である。

[0008] 本発明の経口組成物及び食品は、ビオチン類と、アスコルビン酸類と、ビタミンE類とを有効成分として含有する。ビオチン類には、ビオチン、ビオチンの塩、ビオチンの

誘導体などが包含され、好ましくはビオチン、ビオチンの塩である。ビオチンは公知の化合物であり、合成品、天然品のいずれも本発明において使用できる。また、ビオチンの塩としては、経口投与に適する塩であればいずれも本発明において使用できる。ビオチンの塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などである。ビオチンの誘導体としては、経口摂取に適した誘導体が使用できる。ビオチンの誘導体の例は、6-ビオチンアミドヘキサノエート、6-[6-ビオチンアミドヘキサミド]ヘキサノエート、2-ビオチンアミドエタンチオール等のビオチンのアミド結合物などである。本発明において好ましく使用されるのはビオチンである。また、本発明においては、ビオチン類から選択される1種を単独で又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0009] アスコルビン酸類には、アスコルビン酸、アスコルビン酸の塩、アスコルビン酸の誘導体などが包含され、好ましくはアスコルビン酸、アスコルビン酸の塩である。アスコルビン酸は公知の化合物であり、合成品、天然品のいずれも本発明において使用できる。また、アスコルビン酸の塩及び誘導体としては、経口投与に適するものであればいずれも本発明において使用できる。アスコルビン酸、アスコルビン酸塩及びアスコルビン酸誘導体としては、いずれもL体が好ましい。アスコルビン酸の塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩であり、好ましくはアスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウムである。アスコルビン酸の誘導体の例は、アスコルビン酸モノステアレート、アスコルビン酸モノパルミテート、アスコルビン酸モノオレエート等のアスコルビン酸モノアルキル；アスコルビン酸モノアルケニルエステル；アスコルビン酸ジステアレート、アスコルビン酸ジパルミテート、アスコルビン酸ジオレエート等のアスコルビン酸ジアルキル；アスコルビン酸ジアルケニルエステル；アスコルビン酸トリステアレート、アスコルビン酸トリパルミテート、アスコルビン酸トリオレエート等のアスコルビン酸トリアルキル；アスコルビン酸トリアルケニルエステル；アスコルビル硫酸；アスコルビル硫酸ナトリウム、アスコルビル硫酸カリウム、アスコルビル硫酸マグネシウム、アスコルビル硫酸カルシウム等のアスコルビル硫酸エステル；アスコルビルリン酸；アスコルビルリン酸ナトリウム、アスコルビルリン酸カリウム、

アスコルビルリン酸マグネシウム、アスコルビルリン酸カルシウム等のアスコルビルリン酸エステル；アスコルビン酸グリコシド等のアスコルビン酸配糖体；エリスルビン酸；エリスルビン酸ナトリウム等のエリスルビン酸塩などである。本発明において好ましく使用されるのはアスコルビン酸、アスコルビン酸カルシウム、アスコルビン酸ナトリウムである。また、本発明においては、アスコルビン酸類から選択される1種を単独で又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0010] ビタミンE類には、ビタミンE、ビタミンEの塩、ビタミンEの誘導体などが包含され、好ましくはビタミンE、ビタミンEの塩である。ビタミンEは、合成品、天然品のいずれも本発明において使用できる。また、ビタミンEの塩及び誘導体としては、経口投与に適するものであればいずれも本発明において使用できる。なお、ビタミンEには同族体として、クロマン核に結合するメチル基の数と位置、側鎖の種類などによりトコフェロール、トコトリエノールがあり、それぞれ α 、 β 、 γ 、 δ の構造異性体とが存在し、光学異性体としてd体、dl体が存在するが、いずれもビタミンE類として使用できる。同様にビタミンEの塩及び誘導体においても前述の異性体が包含される。好ましい構造異性体は α である。ビタミンEの塩の例は、ビタミンE金属塩などである。ビタミンEの誘導体の例は、酢酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールカルシウム、ニコチン酸トコフェロールなどである。本発明において好ましく使用されるのは、d- α -トコフェロール、コハク酸d- α -トコフェロール、dl- α -トコフェロール、コハク酸dl- α -トコフェロール、コハク酸dl- α -トコフェロールカルシウム、酢酸d- α -トコフェロール、酢酸dl- α -トコフェロールである。また、本発明においては、ビタミンE類から選択される1種を単独で又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0011] 本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物においては、有効成分であるビオチン類、アスコルビン酸類及びビタミンE類が必須であり、必要に応じて経口的に許容される担体を加えることができる。該組成物におけるビオチン類、アスコルビン酸類及びビタミンE類の配合量はこれら必須有効成分による相乗効果(しみ、そばかすの抑制効果)が発揮される限り特に制限されないが、必須有効成分合計量が通常0.1～100重量%、好ましくは1～90重量%、より好ましくは10～80重量%である。

。ビオチン類、アスコルビン酸類及びビタミンE類の配合量がこれらの範囲にあるとより強いしみ、そばかすの抑制効果が得られる。なお、この必須有効成分配合量は、本発明の食品においても適用できる。

[0012] 本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品において、好ましいビオチン類の配合量は、通常0.000005～99.895重量%、好ましくは0.0005～90重量%、より好ましくは0.005～80重量%である。

[0013] また、本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品において、好ましいアスコルビン酸類の配合量は0.1～99.9895重量%、より好ましくは1～80重量%であり、好ましいビタミンE類の配合量は0.005～94.9995重量%、より好ましくは1～80重量%である。

[0014] また、本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品においては、ビオチン類1重量部に対して、アスコルビン酸類を40～300000重量部配合することが好ましく、100～50000重量部配合することがより好ましく、140～4000重量部配合することがよりいっそう好ましい。ビオチン類配合量とアスコルビン酸類配合量がこれらの範囲にあるとより強いしみ、そばかすの抑制効果が得られる。

[0015] さらにまた、本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品においては、ビオチン類1重量部に対して、ビタミンE類を2～30000重量部配合することが好ましく、2～6000重量部配合することがより好ましく、2～600重量部配合することがよりいっそう好ましい。ビオチン類配合量とビタミンE類配合量がこれらの範囲にあるとより強いしみ、そばかすの抑制効果が得られる。

[0016] 本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品には、上記のビオチン類、アスコルビン酸類及びビタミンE類に加えて、他の成分を配合することもできる。特に、ビタミンB類の少なくとも1種を併用すると、皮膚代謝を健全に保つことにより、しみ、そばかすの抑制が促進されるため、好ましい。ビタミンB類としては、塩酸チアミン、硝酸チアミン、塩酸フルスルチアミン、硝酸ビスチアミン、チアミンジスルフィド、塩酸ジセチアミン、オクトチアミン、ビスイブチアミン、ビスベンチアミン、フルスルチアミン、ベンフォチアミン、リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、酪酸リボフラビン、塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサル、シアノコバラミン、酢酸ヒドロキソコバラミン、

メコバラミン等が1種単独で又は2種以上併用して使用できる。ビタミンB類の配合量は、成人の場合であれば1日当たりの投与量が0.001~300mg、好ましくは0.06~200mg、より好ましくは1.5~150mgとなる量を目安として適宜設定できる。

[0017] また、本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品に甘味剤を配合すると、被配合物に甘みが与えられ、服用しやすいものとなるため、これを配合することが好ましい。甘味剤としては、白糖、果糖、オリゴ糖、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、スクラロース、マルチトール、ソルビトール、トレハロース、ステビア、アマチャ、アマチャ末、液糖、還元麦芽糖水飴、果糖ブドウ糖液糖、グリシン、黒砂糖、高果糖液糖、高ブドウ糖水飴、はちみつ、単シロップ、ブドウ糖果糖液糖、粉末還元麦芽糖水飴、水飴、ソーマチン、グリチルリチン酸二カリウム、アセスルファームKなどが例示でき、1種単独で又は2種以上併用して使用できる。好ましくは、白糖、果糖、オリゴ糖、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、スクラロース、マルチトール、ソルビトール、トレハロース、ステビアである。甘味剤の配合量は、本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品において、0.1~94.98995重量%、好ましくは1~90重量%である。

[0018] さらにまた、本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品には、水膨潤性物質を配合することによって、好適な結合力や崩壊性（例えば流通上では保形性を有し、服用時には容易に崩壊する性質など）が得られる。また、服用に不向きな味、臭いを有する成分を配合した場合であっても、マスキング効果が発揮されるため、良好な服用感を与えることができる。クロスポリビニルピロリドンを含めた2種以上の水膨潤性物質を配合する場合には、湿式造粒におけるハンドリングも良好となるため、特に好適である。水膨潤性物質としてはヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースの塩、クロスカルメロースナトリウム、コポリビドン、ポリビニルピロリドン、クロスポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどが例示でき、1種単独で又は2種以上併用して使用できる。水膨潤性物質の配合量は、本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品において、0.005~50重

量%、好ましくは0.05～20重量%である。

[0019] その他の成分としては、例えば、パントテン酸、パントテン酸塩(パントテン酸カルシウム、パントテン酸カルシウムタイプS、パントテン酸ナトリウムなど)、ニコチン酸アミド、ニコチン酸、パンテテイン、パンテチン、ホスホパンテテイン、ハイドロキノン類(ハイドロキノン、アルブチンなど)、グルコサミン類(グルコサミン、アセチルグルコサミン、グルコサミンアルキルエーテルなど)、ユビキノン類(コエンザイムQ₆、コエンザイムQ₇、コエンザイムQ₈、コエンザイムQ₉、コエンザイムQ₁₀など)、カロチン類(カロテン、ルテイン、ビオラキサンチン、スピロキサンチン、スフェロイデンなど)、フラボン類(フラボン、アピゲニン、ルテオリン、これらの配糖体など)、フラバノン類(ナリンゲニン、エリオジクチオール、ナリンギンなど)、カテキン類(カテキン、カテキンガラート、ガロカテキンなど)、フラボノール類(ケンフェロール、クエルセチン、ミリセチン、これらの配糖体など)、グリチルリチン酸類(グリチルリチン酸、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウムなど)、グリチルレチン酸類(グリチルレチン酸、グリチルレチン酸ステアリルなど)、コウジ酸類(コウジ酸、コウジ酸モノブチレート、コウジ酸モノカプレート、コウジ酸モノパルミテート、コウジ酸モノステアレート、コウジ酸ジブチレート、コウジ酸ジパルミテートなど)、グルタチオン類、植物抽出物、葉酸、オロチン酸、ガンマーオリザノール、ウルソデオキシコール酸、グルクロノラクトン、グルクロン酸アミド、アスパラギン酸カリウム、アスパラギン酸マグネシウム、アスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、シメチジン、ファモチジン、イソプロピルアンチピリン、塩酸ジフェンヒドラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、dl-マレイン酸クロルフェニラミン、メキタジン、フマル酸クレマスチン、塩酸クロペラスチン、塩酸フェニルプロパノールアミン、臭化水素酸デキストロメトर्फェン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸ノスカピン、ノスカピン、dl-塩酸メチルエフェドリン、グアイフェネシン、塩化リゾチーム、イブプロフェン、カフェイン、無水カフェイン、エテンザミド、イソプロピルアンチピリン、サリチル酸、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、l-メントール、dl-メントール、テルビナフィン類(テルビナフィン、その塩など)、フルコナゾール類(フルコナゾール、その塩など)、イトラコナゾール類(イトラコナゾール、その塩など)、ミコナゾール類(ミコナゾール、その塩など)、コンドロイチン

硫酸塩(コンドロイチン硫酸ナトリウムなど)、トラネキサム酸、アズレンスルホン酸ナトリウム、アミノ酸類、生薬類等が挙げられ、これらは1種単独であるいは2種以上を併用でき、しみ、そばかすの抑制効果が発揮される範囲の量にて配合することができる。

[0020] 本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物は、常法に従って種々の剤形の製剤とすることができる。例えば、錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、ゼリー剤、チュアブル剤、ソフト錠剤等の経口剤である。好ましくは、顆粒剤、散剤、細粒剤、錠剤、被覆錠剤、ゼリー剤、チュアブル剤、ソフト錠剤である。

[0021] 製剤は、必要に応じて適当な製剤用担体を使用して、この分野で通常知られた製剤方法により製造することができる。ここで用いられる担体としては、通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、溶剤、甘味剤等を例示できる。また、着色剤、矯味剤、矯臭剤、界面活性剤、保湿剤、保存剤、pH調整剤、粘稠化剤などの添加物を製剤に配合することができる。

[0022] 錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤等の経口用固形製剤の調製に際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、メチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、タルク、リン酸一水素カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素カルシウム、リン酸二水素ナトリウム、硫酸カルシウム、乳酸カルシウム、カカオ脂等の賦形剤、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、クロスポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、結晶セルロース、粉末セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、水、エタノール、リン酸カリウム、アラビアゴム末、プルラン、デキストリン、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、ゼラチン、キサントガン、トラガント、トラガント末、マクロゴール等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、

炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠、二重錠、多層錠等とすることができる。

- [0023] カプセル剤は有効成分を上記で例示した各種の担体と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。
- [0024] 液体製剤は水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤であってもよく、通常の添加剤を用いて常法に従い、調製される。
- [0025] 着香剤または香料としては、例えば、ハッカ油、ユーカリ油、ケイヒ油、ウイキョウ油、チョウジ油、オレンジ油、レモン油、ローズ油、フルーツフレーバー、ミントフレーバー、ペパーミントパウダー、dl-メントール、l-メントール等が挙げられる。酸味剤(クエン酸、リンゴ酸、酒石酸)などやその混合物などが挙げられる。
- [0026] 本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物は経口投与される。本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品における各有効成分の投与量は、用法、服用者の年齢、性別、しみ・そばかすの程度、その他の条件等により適宜選択できる。
- [0027] 例えば、ビオチン類を1日当たり0.0005(成人の場合0.01)～5mg程度、好ましくは0.0025(成人の場合0.05)～5mg程度、さらに好ましくは0.025(成人の場合0.5)～5mg程度投与できる量である。
- [0028] また、アスコルビン酸類を1日当たり10(成人の場合200)～3000mg程度、好ましくは25(成人の場合500)～2500mg程度、さらに好ましくは35(成人の場合700)～2000mg程度投与できる量である。
- [0029] また、ビタミンE類を1日当たり0.5(成人の場合10)～300mg程度、好ましくは1(成人の場合20)～250mg程度、さらに好ましくは1.5(成人の場合30)～200mg程

度投与できる量である。

- [0030] なお、これらの投与量において、成人は15歳以上であり、15歳未満に関しては成人投与量に次の係数を掛けて算出される量となる。11歳以上15歳未満は $2/3$ 、7歳以上11歳未満は $1/2$ 、3歳以上7歳未満は $1/3$ 、1歳以上3歳未満は $1/4$ 、6ヶ月以上1歳未満 $1/5$ 、3ヶ月以上6ヶ月未満 $1/6$ 、新生児 $1/8$ 、未熟児 $1/20$ 。上記の投与量の下限值及び上限値は、それぞれ、未熟児に対する投与量(成人の投与量の $1/20$)の下限值及び成人に対する投与量の上限値で示した。
- [0031] また、本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物は、1日に1～3回に分けて投与することができる。
- [0032] 本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物は、全成分を含む単一の製剤としてもよいし、各成分を適当に分けて2剤型製剤、3剤型製剤等の複数の製剤とすることもできる。また、各成分を適当に分けて複数の製剤とし、これらを使用に適した容器に収容し、同時又は順次投与可能としたキットとすることもできる。
- [0033] また、本発明の食品は、食品として適当な担体とともに組成物を常法により調製することができる。各成分の配合量、投与量等は上記の通りである。食品の形態は、特に限定されることなく、飲食物や嗜好品も含まれる。具体的には、粉末、サプリメント(錠剤、顆粒剤、細粒剤、タブレット、チュアブルタブレット、カプセルなど)、飴、キャンディー、ゼリー、ビスケット、ケーキ、パン、麺類等の固形又は半固形食品;野菜ジュース、野菜果物混合飲料、果実・野菜ミックスジュースなどの液状飲料;たれ、ドレッシング、ソース、醤油等の調味食品等を挙げることができ、好ましくは粉末、サプリメント、液体飲料である。これら食品は、その形態に応じた常法に従って調製することができる。
- [0034] また、本発明のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物は機能性食品、健康食品、保健用食品、病院食などとすることもできる。好ましくは、粉末、サプリメント(錠剤、顆粒剤、細粒剤、タブレット、チュアブルタブレット、カプセルなど)などの固形食品、健康食品、機能性食品、保健用食品である。これら食品は、その形態に応じた常法に従って調製することができる。

発明の効果

[0035] 本発明によれば、ビオチン類、アルコールビン酸類及びビタミンE類の併用によるしみ・そばかす抑制効果の高いしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物及び食品を提供できる。なお、しみ、そばかすの抑制とは、しみ、そばかすの生成の抑制、しみ、そばかすの色が薄くなることを包含する。さらにまた、本発明によれば、使用実感の高いしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物を提供でき、使用者に対して連日服用しようとする意志を発生させられ、それを維持させられる効果の高いものである。

発明を実施するための最良の形態

[0036] 以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

実施例

[0037] 試験例1:しみ・そばかすの憎悪因子チロシナーゼの活性抑制試験

試験材料

B16メラノーマ細胞

検体液の調製

図1に記載された量の成分にエタノール(日本薬局方)／水混液(重量比1:9)を加えて全量を6gとした。

このうち3gをとり、これにエタノール(日本薬局方)／水混液(重量比1:9)を加えて50gとした。

この液を0.5mLとり、エタノール(日本薬局方)／水混液(重量比1:9)1.5mLを加えて検体液とした。

試薬

- ・PBS緩衝液(以下、PBSと称することがある)
- ・1% TritonX-100 PBS溶液(以下、試薬Aと称することがある)
- ・0.1% Dopa PBS溶液(以下、試薬Bと称することがある)

検体プレートの作成

B16メラノーマ細胞を96ウェルマイクロプレートに 5×10^4 セル／ウェル量で播種(200 μ l／ウェル)して一晚培養し、細胞を定着させた。

ウェル中の培地を取り除き、試薬Aを50 μ l／ウェル添加し、細胞を溶かした。

次に検体液を50 μ l/ウェル添加した。

なお、この際、検体液に代えてPBSを50 μ l/ウェル添加したものを作成し、陰性コントロールとした。

ブランクプレート1の作成

空の96ウェルマイクロプレートに、試薬A50 μ l/ウェルと検体液50 μ l/ウェルを添加した。

なお、この際、検体液に代えてPBSを50 μ l/ウェル添加したものを作成し、陰性コントロールとした。

ブランクプレート2の作成

B16メラノーマ細胞を96ウェルマイクロプレートに 5×10^4 セル/ウェル量で播種(200 μ l/ウェル)して一晩培養し、細胞を定着させた。

ウェル中の培地を取り除き、試薬Aを50 μ l/ウェル添加し、細胞を溶かした。

次に検体液を50 μ l/ウェル添加した。

チロシナーゼ活性(活性阻害率)の測定

検体プレートの各ウェル及びブランクプレート1の各ウェルに試薬B50 μ l/ウェル添加した。検体プレート、ブランクプレート1及びブランクプレート2を37℃で12時間培養した。

ブランクプレート2を2000rpmで3分間遠心分離し、上清を取り除いた。

このブランクプレート2にPBSを150 μ l/ウェル添加し、ミキシングした。

検体プレート、ブランクプレート1及びブランクプレート2の各ウェルについて405nmの吸光度を測定した。

測定した吸光度を下記式に適用してチロシナーゼ活性阻害率を算出した。

[0038] 式: $[1 - ((A - B) / (C - D))] \times 100 (\%)$

A:(試験検体入りプレートのウェル吸光度)－(同試験検体入りブランクプレート1のウェル吸光度)

B:(同試験検体入りブランクプレート2のウェル吸光度)－(空ウェル吸光度)

C:(陰性コントロール入り検体プレートのウェル吸光度)－(陰性コントロール入りブランクプレート1のウェル吸光度)

D: (陰性コントロール入りブランクプレート2のウェル吸光度) - (空ウェル吸光度)

[0039] チロシナーゼ活性阻害率を図1に示す。

比較例1より、コハク酸d- α -トコフェロールはチロシナーゼ活性阻害作用を有するもののその作用が弱いことが示された。

比較例2より、チロシナーゼ活性阻害作用を有する物質(アスコルビン酸、コハク酸d- α -トコフェロール、L-システイン)に皮膚代謝に好適な作用を有する物質(酪酸リボフラビン、塩酸ピリドキシン)を併用しても良好なチロシナーゼ活性阻害作用が得られないことが示された。

実施例1～8及び比較例2より、アスコルビン酸、コハク酸d- α -トコフェロール及びビオチンを含有する組成物は、チロシナーゼ活性阻害作用を有する物質(アスコルビン酸、コハク酸d- α -トコフェロール、L-システイン)に皮膚代謝に好適な作用を有する物質(酪酸リボフラビン、塩酸ピリドキシン)を併用した従来製品モデルよりも、チロシナーゼ活性阻害作用が強いことが示された。アスコルビン酸、コハク酸d- α -トコフェロール及びビオチンによるチロシナーゼ活性に対する相乗効果と考えられる。特に、実施例1及び比較例3、4より、アスコルビン酸及びコハク酸d- α -トコフェロールにビオチンを併用することによって、チロシナーゼ活性が向上することが示された。このため、ビオチン、アスコルビン酸及びコハク酸d- α -トコフェロールを含有する組成物はしみ、そばかすの抑制効果に優れることが期待される。

また、実施例4及び比較例2より、アスコルビン酸とコハク酸d- α -トコフェロールとL-システインを含有した組成物(従来製品モデル)よりもアスコルビン酸とコハク酸d- α -トコフェロールとビオチンを含有した組成物の方がチロシナーゼ活性阻害作用が顕著に強いことが示された。

[0040] 試験例2: 人によるしみ・そばかすに対する評価

サンプルの調製

表1に示す組成でサンプルを製造した。すなわち、表1に示した各成分を量りとり、攪拌混合し、さらに水を加えて練合し、造粒機で顆粒状に製し、乾燥機で乾燥し、サンプル(顆粒剤)を得た。

[0041] [表1]

サンプル(単位:mg)	実施例 9	比較例 6
ビオチン	0.5	—
アスコルビン酸	2000	2000
コハク酸d- α -トコフェロール	100	100
L-システイン	—	160
酪酸リボフラビン	12	12
塩酸ピリドキシン	50	50
クロスポリビニルピロリドン	120	120
ヒドロキシプロピルセルロース	200	200
結晶セルロース	50	50
キシリトール	適量	適量
アスパルテーム	40	40
合計	4500	4500

[0042] 下記の条件で被験者にサンプルを服用してもらい、服用2週間後に、「しみ・そばかすに対する効果はいかがでしたか？」と質問し、表2に示す5段階の中から回答を選択してもらった。

なお、「あった」と「ややあった」の回答が50%以上を「○」、50%未満を「×」と評価した。

試験条件:

被験者数:各サンプルにつき7名

服用方法:サンプル1500mg(1回量)を1日3回(朝、昼、晩)服用

試験期間:2週間

評価:表2に示す。

[0043] [表2]

	実施例 9	比較例 6
評価	○	×
あった	14%	0%
ややあった	57%	29%
どちらでもない	29%	29%
あまりなかった	0%	14%
なかった	0%	29%

[0044] 実施例9のサンプルを服用した被験者は、比較例6のサンプルを服用した被験者と

比較して、明らかに、しみ・そばかすに対する効果があった、ややあったと回答する被験者の割合が高かった。

[0045] また、同じサンプルを使用し、各サンプルにつき20名の被験者に対し、1回1包(1500mg)、1日3回服用してもらった後に、使用実感(「服用したサンプルに効果がありそうだ」と感じる割合)について試験したところ、実施例9のサンプルを服用した被験者は、比較例6のサンプルを服用した被験者と比較して、使用実感が明らかに高かった。この高い使用実感により、使用者は連日服用しようとする意志を発生され、それを維持できる。

[0046] 処方例

表3～6に示す成分で試験例2と同じ方法で顆粒剤を製造した。

[0047] [表3]

単位(mg)	処方例1	処方例2	処方例3	処方例4	処方例5	処方例6	処方例7	処方例8
アスコルビン酸	3000	2000	1000	200	2000	2000	—	—
アスコルビン酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	2000	—
アスコルビン酸カルシウム	—	—	—	—	—	—	—	2000
ビオチン	5	0.5	5	0.5	0.5	0.01	0.5	0.5
コハク酸d- α -トコフェロール	300	100	100	100	10	100	100	100
ヒドロキシプロピルセルロース	200	200	200	200	200	200	200	200
クロスポリビニルピロリドン	120	120	80	80	120	120	120	120
結晶セルロース	50	50	50	50	50	50	50	50
キシリトール	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
アスパルテーム	60	40	30	30	40	40	40	40
香料	—	—	—	—	—	—	—	—
全量(成人1日量(mg))	5000	4500	2500	2500	4500	4500	4500	4500

[0048] [表4]

単位 (mg)	処方例9	処方例10	処方例11	処方例12	処方例13	処方例14	処方例15	処方例16
アスコルビン酸	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
ビオチン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
コハク酸d- α -トコフェロール	—	—	—	—	—	—	100	100
コハク酸dl- α -トコフェロール	100	—	—	—	—	—	—	—
コハク酸dl- α -トコフェロールカルシウム	—	100	—	—	—	—	—	—
酢酸d- α -トコフェロール	—	—	100	—	—	—	—	—
酢酸dl- α -トコフェロール	—	—	—	100	—	—	—	—
d- α -トコフェロール	—	—	—	—	100	—	—	—
dl- α -トコフェロール	—	—	—	—	—	100	—	—
塩酸ピリドキシン	—	—	—	—	—	—	—	50
リン酸ピリドキサル	—	—	—	—	—	—	50	—
酪酸リボフラビン	—	—	—	—	—	—	—	—
リボフラビン	—	—	—	—	—	—	12	—
リン酸リボフラビンナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	12
ヒドロキシプロピルセルロース	200	200	200	200	200	200	200	200
クロスポリビニルピロリドン	120	120	120	120	120	120	120	120
結晶セルロース	50	50	50	50	50	50	50	50
キシリトール	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
アスパルテーム	60	40	30	30	40	40	40	40
香料	—	—	—	—	—	—	—	—
全量(成人1日量(mg))	4500	4500	4500	4500	4500	4500	4500	4500

[0049] [表5]

単位 (mg)	処方例17	処方例18	処方例19	処方例20	処方例21	処方例22	処方例23
アスコルビン酸	1500	1500	2000	2000	2000	2000	2000
ビオチン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
コハク酸d- α -トコフェロール	100	100	100	100	100	100	100
塩酸ピリドキシン	—	—	—	—	—	—	50
酪酸リボフラビン	—	—	—	—	—	—	12
トラネキサム酸	1200	—	—	—	—	—	—
l-メントール	—	50	—	—	—	—	—
塩酸テルピナフィン	—	—	—	—	—	50	—
ヒドロキシプロピルセルロース	200	200	200	200	200	200	200
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	—	—	100	—	—	—	—
カルメロースカルシウム	—	—	—	100	—	—	—
クロスカルメロースナトリウム	—	—	—	—	100	—	—
クロスポリビニルピロリドン	120	80	80	60	120	120	120
結晶セルロース	50	50	50	50	50	50	50
キシリトール	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
アスパルテーム	60	30	30	40	40	40	40
香料	—	—	—	—	—	—	4.5
全量(成人1日量(mg))	6000	4500	4500	4500	4500	5000	4500

[0050] [表6]

単位 (mg)	処方例24	処方例25
アスコルビン酸	1000	1000
ビオチン	0.5	5
コハク酸d- α -トコフェロール	300	100
塩酸ピリドキシン	—	50
酪酸リボフラビン	—	12
イブプロフェン	—	300
コンドロイチン硫酸ナトリウム	—	300
塩酸グルコサミン	—	300
ヒドロキシプロピルセルロース	200	400
クロスポリビニルピロリドン	100	120
結晶セルロース	50	50
キシリトール	残部	残部
アスパルテーム	60	50
香料	3	—
全量 (成人1日量 (mg))	3000	4500

産業上の利用可能性

[0051] 本発明は、しみ・そばかす予防又は治療用経口組成物及び食品の分野において有用である。

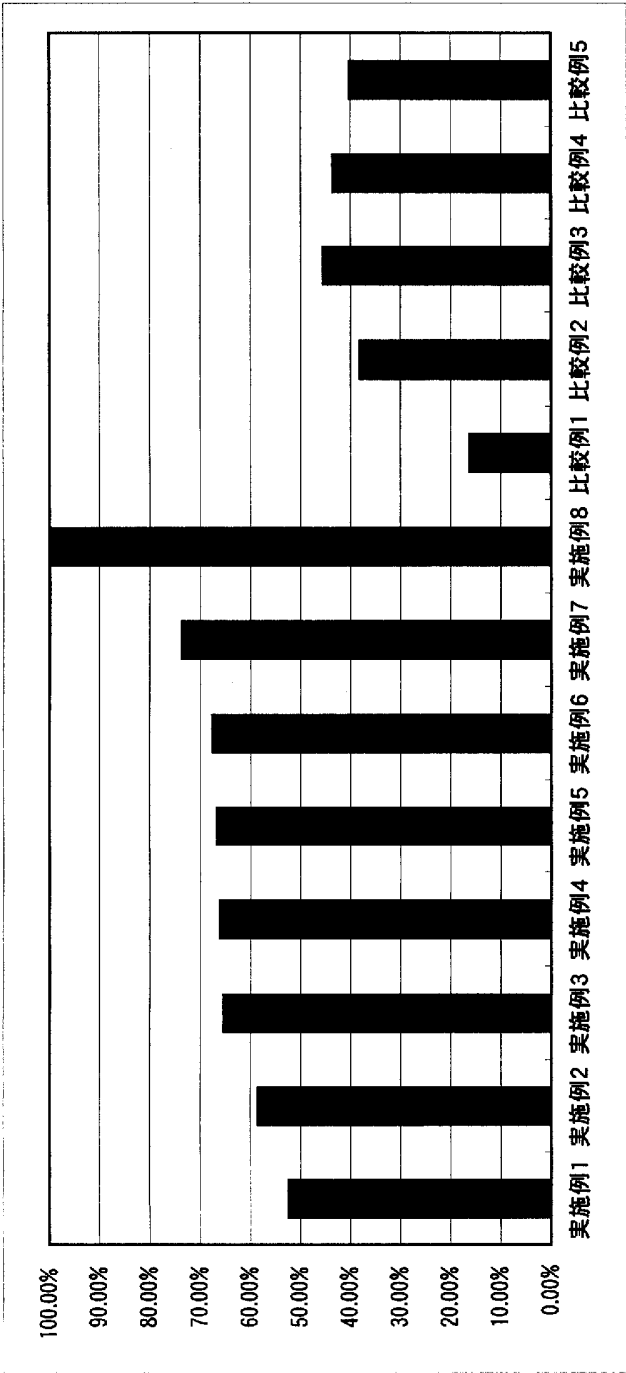
図面の簡単な説明

[0052] [図1]試験例1のチロシナーゼ活性阻害試験の阻害率を示すグラフと検体液組成を示す表である。なお、グラフの縦軸は阻害率であり、表の数値の単位はmgである。

請求の範囲

- [1] ビオチン類と、アスコルビン酸類と、ビタミンE類とを有効成分として含有するしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。
- [2] ビオチン類が1日当たり0.0005～5mgの量にて投与され、アスコルビン酸類が1日当たり10～3000mgの量にて投与されることを特徴とする請求項1に記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。
- [3] ビオチン類1重量部に対して、アスコルビン酸類を40～300000重量部含有することを特徴とする請求項1又は2に記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。
- [4] ビオチン類1重量部に対して、ビタミンE類を2～30000重量部含有することを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。
- [5] さらに、甘味剤及び水膨潤性物質からなる群から選択される1種又は2種以上を含有する固形内服剤であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。
- [6] 甘味剤が白糖、果糖、オリゴ糖、サッカリン、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、スクラロース、マルチトール、ソルビトール、トレハロース及びステビアからなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする請求項5に記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。
- [7] 水膨潤性物質がヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、カルメロース、カルメロースの塩、クロスカルメロースナトリウム、コポリビドン、ポリビニルピロリドン、クロスポリビニルピロリドン及びメチルセルロースからなる群から選択される1種又は2種以上であることを特徴とする請求項5又は6に記載のしみ又はそばかす予防又は治療用経口組成物。
- [8] ビオチン類と、アスコルビン酸類と、ビタミンE類とを含有する食品。

[図1]



	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
バイオチン	0.5	0.01	5	0.50.5	2000	0.5	0.5	5	-	-	-	0.5	-
アスコルビン酸	200	2000	2000	2000	2000	2000	2000	1000	-	2000	200	200	100
コハク酸d- α -トコフェロール	100	100	100	100	100	10	300	100	100	100	100	-	100
L-システイン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	160	-	-	-
酪酸リボフラビン	-	-	-	12	-	-	-	-	-	12	-	-	-
塩酸ピリドキシン	-	-	-	50	-	-	-	-	-	50	-	-	-
エタノール	2699.5	899.99	895	837.5	899.5	989.5	699.5	1895	2900	678	2700	2799.5	1980
合計3000		3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	2180

単位:mg

阻害率	52.40%	58.50%	65.40%	66.00%	66.60%	67.50%	73.60%	100%	16.08%	38.10%	45.40%	43.50%	40.12%
-----	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	------	--------	--------	--------	--------	--------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4188(2006.01)i, A23L1/302(2006.01)i, A61K31/355(2006.01)i,
 A61K31/375(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i,
 A61K47/22(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i,
 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)

A61K31/4188, A23L1/302, A61K31/355, A61K31/375, A61K47/10, A61K47/18,
 A61K47/22, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/46,
 A61P17/00

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), WPIDS (STN),
 JMEDPLUS (JDream2), JST7580 (JDream2), JSTPLUS (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 08-119872 A (Daihachi Chemical Industry Co., Ltd.), 14 May, 1996 (14.05.96), Example 4 (Family: none)	8 1-7
Y	WO 2005/020877 A2 (DSM IP ASSETS B.V.), 10 March, 2005 (10.03.05), Page 8, line 32 to page 9, line 29 & US 2005/0048012 A1	1-8
Y	WO 2004/006908 A1 (Hideyasu TAKADA), 22 January, 2004 (22.01.04), Claims; examples & JP 2004-091473 A	1-8

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 20 October, 2006 (20.10.06)

Date of mailing of the international search report
 31 October, 2006 (31.10.06)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317382

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Kayoko MATSUNAGA, "Shimi wa Dokomade Kirei ni Naruka? Sono Riron to Jissai [Chiryohohen] Soron Shimi Chiryo no Flow Chart", Visual Dermatology, 25 July, 2005 (25.07.05), Vol.4, No.8, pages 832 to 835	1-8
Y	Vitamins E, C Haigozai Rinsho Kenkyuhan, Ganmen Shikiso Chinchakusho ni Taisuru Vitamin E to Vitamin C no Haigozai Oyobi Tanmizai no Chiryo Koka, The Nishinihon Journal of Dermatology, 1980, Vol.42, No.6, pages 1024 to 1034	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317382

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61K47/46(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

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（I P C））

Int.Cl. A61K31/4188, A23L1/302, A61K31/355, A61K31/375, A61K47/10, A61K47/18, A61K47/22, A61K47/26, A61K47/32, A61K47/36, A61K47/38, A61K47/46, A61P17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 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）

CAplus(STN)、BIOSIS(STN)、EMBASE(STN)、MEDLINE(STN)、WPIDS(STN)、JMEDPlus(JDream2)、JST7580(JDream2)、JSTPlus(JDream2)

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
X A	JP 08-119872 A（大塚製薬株式会社）1996.05.14, 実施例4（ファ ミリーなし）	8 1-7
Y	WO 2005/020877 A2（DSM IP ASSETS B.V.）2005.03.10, 第8頁第3 2行－第9頁第29行 & US 2005/0048012 A1	1-8
Y	WO 2004/006908 A1（高田任康）2004.01.22, 請求の範囲、実施例 & JP 2004-091473 A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行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

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 0 . 1 0 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

3 1 . 1 0 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

大野 晃

4 P

3 5 4 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

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	松永佳世子、シミはどこまできれいになるか？その理論と実際【治療法編】総論 シミ治療のフローチャート、Visual Dermatology、2005.07.25, Vol.4, No.8, p.832-835	1-8
Y	ビタミンE、C配合剤臨床研究班、顔面色素沈着症にたいするビタミンEとビタミンCの配合剤および単味剤の治療効果、西日本皮膚科、1980, Vol.42, No.6, p.1024-1034	1-8

発明の属する分野の分類

A61K31/4188(2006.01)i, A23L1/302(2006.01)i, A61K31/355(2006.01)i,
A61K31/375(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i,
A61K47/26(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i,
A61K47/46(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i