

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 12 月 29 日 (29.12.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/123062 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 31/315**, 7/00, 7/42, 7/48, 31/4172, A61P 17/00, 29/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/011404
- (22) 国際出願日: 2005 年 6 月 15 日 (15.06.2005)
- (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2004-180880 2004 年 6 月 18 日 (18.06.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目 1 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩崎 敬治 (IWASAKI, Keiji) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 北澤 学 (KITAZAWA, Manabu) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 瀧野 嘉延 (TAKINO, Yoshinobu) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 高橋 文子 (TAKAHASHI, Fumiko); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社知的財産センター内 Kanagawa (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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, 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。

(54) Title: INFLAMMATION INHIBITOR COMPRISING ZINC SALT OF ACYLAMINO ACID

(54) 発明の名称: アシルアミノ酸亜鉛塩から成る炎症抑制剤

(57) Abstract: It is intended to provide an inflammation inhibitor having a good texture in using. Namely, a skin inflammation inhibitor characterized by containing a zinc salt of acylamino acid is provided. Moreover, a cosmetic characterized by containing this inflammation inhibitor is provided.

(57) 要約: 使用感の良い、炎症抑制剤を提供することを目的とする。アシルアミノ酸亜鉛塩を含有することと特徴とする皮膚の炎症抑制剤を提供し、更に、当該炎症抑制剤を含有することと特徴とする化粧料を提供する。



WO 2005/123062 A1

明細書

アシルアミノ酸亜鉛塩から成る炎症抑制剤

技術分野

- 本発明は炎症性疾患又は、炎症に起因する皮膚の損傷や疾病を予防し、遅延させ、改善し若しくは治療するのに有用な炎症抑制剤、又はこのような炎症抑制剤を有効成分として含有する化粧料および皮膚外用剤に関する。

背景技術

- 皮膚炎症を引き起こす要因としては、細菌やウイルスのような感染性物質、アレルギー反応を生じさせる抗原性物質、組織の損傷を引き起こす刺激因子、皮膚ガンを誘引し、皮膚老化を促進する紫外線などがある。これらの要因により、皮膚はさまざまな損傷を受けるため、その原因になっている過度の炎症反応を抑えることは、皮膚損傷の軽減につながる。

- 近年、皮膚炎症の作用機序に関する研究が進んできたが、その要因として、例えば IL-1 α や TNF- α といった炎症性サイトカインや、コラゲナーゼ等の細胞外マトリクス分解酵素の関与が明らかになってきた。このようなサイトカインや細胞外マトリクス分解酵素の発現は、NF- κ B や AP-1 といった転写調節因子によって遺伝子レベルで制御されている。例えば、太陽光に含まれる紫外線が皮膚にあたると、皮膚細胞の NF- κ B や AP-1 が活性化され、それが皮膚の老化促進の原因であることが報告されている（例えば、非特許文献 1）。従って、これらの炎症性因子を抑制できれば、さまざまな要因で起こる皮膚障害を軽減できることが期待できる。

皮膚損傷の原因となる炎症性因子を抑制する物質として、様々なものが報告されている。例えば、N-アセチル-L-システインのような抗酸化物質が、表皮細胞の NF- κ B や AP-1 活性化を抑制することが示されている（例えば、非特許文献 2、3）。しかしながら、その有効濃度は 10mM~30mM で効果の程度が不十分、あるいは細胞に対する

5 毒性が強いなどの問題があった。N-アセチル-L-システインの他には、レチノイン酸による AP-1 活性化ならびに細胞外マトリクス分解酵素発現の抑制が報告されている（例えば、非特許文献 1）。しかしながら、レチノイン酸には刺激性や皮膚剥離などの副作用があり、それらの使用には制限がある。一方、皮膚炎症による傷害として、紫外線による皮膚傷害が挙げられるが、この皮膚障害は、アミノ酸の亜鉛塩や脂肪酸の亜鉛

10 塩による皮膚の内因性抗酸化物質であるメタロチオネイン誘導により、抑制されることが知られている（例えば、特許文献 1、2）。しかし、これらの化合物はその効果は不十分であり、紫外線による炎症の大きな要因である AP-1 などの遺伝子転写因子の活性化を抑制することも報告されていない。また、亜鉛関連物質である酸化亜鉛がおむつかぶれを抑制することが報告されているが（例えば、非特許文献 4）、その効果は不十分

15 であり、紫外線による炎症の大きな要因である AP-1 などの遺伝子転写因子の活性化を抑制することも報告されていない。一方、酢酸亜鉛が、血管内被細胞を亜鉛欠乏下で培養した際に上昇する AP-1 活性を抑制することにより動脈硬化を防止する可能性があることが報告されているが（非特許文献 5）、皮膚炎症を抑制するか否かは不明である。

[特許文献 1] 国際公開パンフレット WO 00/44341

20 [特許文献 2] 国際公開パンフレット WO 93/14748

[非特許文献 1] Nature、379 巻、335～339 頁、1996 年

[非特許文献 2] Free Rad. Biol. Med. 26 巻 174-183 頁

[非特許文献 3] FEBS Letters, 384 巻、92～96 頁、1996 年

[非特許文献 4] Eur. Acad. Dermatol. Veneol. 15(Suppl.1) 5-11 頁、2001 年

5 [非特許文献 5] J Am. College Nutr. 16(5) 411-417 頁、1997 年

発明の開示

上記の背景技術をもとに、本発明の目的は、細胞外マトリクス分解酵素の遺伝子転写因子の活性化を抑制することにより、皮膚の炎症性障害を予防し、改善または治療する炎症抑制成分を有効成分として含有する化粧品または皮膚外用剤を提供することで

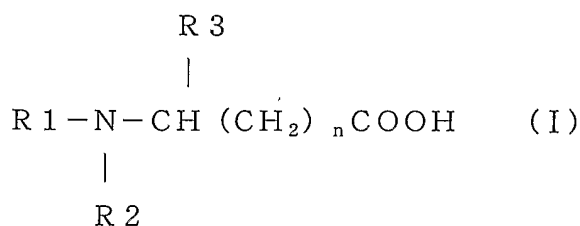
10 ある。

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、下記一般式 (I) で表されるアシルアミノ酸の亜鉛塩が細胞外マトリクス分解酵素の遺伝子転写因子の活性化を抑制することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下の内容を少なくとも含むものである。

15 本発明は、下記一般式 (I) で表されるアシルアミノ酸の亜鉛塩から選ばれる一種または二種以上を有効成分として含有することを特徴とする炎症抑制剤に関する。

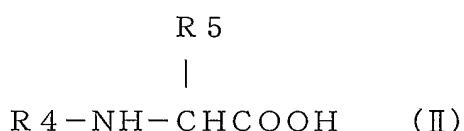
[化 1]



(上記一般式 (I) 中、R 1 は炭素原子数 2 ～ 22 のアシル基、R 2 は水素原子又は炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分岐鎖アルキル基を、R 3 はアミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン、アスパラギン、グルタミン、セリン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン

5 若しくはヒスチジンの側鎖又は水素原子を表し、n は 0 又は 1 の整数を表す。)

また、R 2 が水素原子の場合、好ましくは n は 0 であり、下記一般式 (II)



(上記一般式 (II) 中、R 4 は炭素原子数 2 ～ 22 のアシル基、R 5 はアミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン、

10 アスパラギン、グルタミン、セリン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン若しくはヒスチジンの側鎖又は水素原子を表す。)

で表わされるアシルアミノ酸の亜鉛塩を含有することを特徴とする炎症抑制剤もまた、本発明に含有される。

本発明の別の態様は、前記炎症抑制剤を含有することを特徴とする、炎症性疾患の予

15 防若しくは治療剤に関する。また、本発明は、前記炎症抑制剤からなることを特徴とする化粧料添加剤又は皮膚外用剤に関する。更なる本発明の別の態様は、前記炎症抑制剤の一種又は二種以上を有効成分として含有する皮膚外用剤を皮膚に塗布することを特徴とする皮膚疾患を予防、遅延、改善又は治療する方法に関し、皮膚疾患は紫外線により促進される皮膚の加齢による変化あるいは皮膚の美容上好ましくない変化であって

もよい。

発明の効果

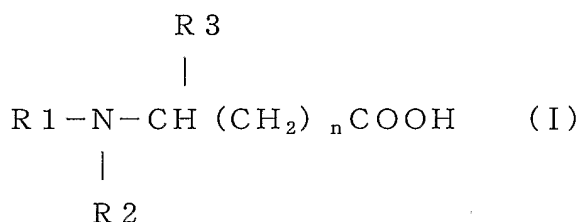
本発明により、化粧品等に好適に使用可能な、炎症抑制剤が得られる。

発明を実施するための最良の形態

5 以下、本発明の詳細を説明する。

まず、本発明に係わる化合物の具体例を説明する。下記一般式 (I)

[化2]



で表されるアシルアミノ酸において、R 1としては、例えば、アセチル基、プロピオイル

- 10 ル基、イソプロピォル基、n-ブチロイル基、イソブチロイル基、sec-ブチロイル基、tert-ブチロイル基、n-アミロイル基、sec-アミロイル基、tert-アミロイル基、イソアミロイル基、n-ヘキシロイル基、シクロヘキシロイル基、n-ヘプタノイル基、n-オクタノイル基、2-エチルヘキシロイル基、ノニォイル基、イソノニォイル基、デカノイル基、イソデカノイル基、ウンデカノイル基、ラウロイル基、
- 15 トリデカノイル基、イソトリデカノイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、イソパルミトイル基、ステアロイル基、イソステアロイル基、オレォイル基、ドコサノイル基、ココイル基等を挙げることができる。中でも使用感や効果の観点から、n-オクタノイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル

基、オレオイル基、ココイル基等が好ましく、更にラウロイル基、ミリストイル基、パ
ルミトイル基、ココイル基がとりわけ好ましい。R₂としては、メチル基、エチル基、
プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ter
t-ブチル基、n-アミル基、sec-アミル基、tert-アミル基、イソアミル

- 5 基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基又は水素原子等を挙げることができる。中でも
使用感や効果の観点から、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、水素原
子が好ましく、とりわけ好ましくはメチル基、水素原子である。R₃としては、アミノ
酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプト
ファン、アスパラギン、グルタミン、セリン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン
10 酸、リジン、アルギニン若しくはヒスチジンの側鎖又は水素原子等を挙げることができ
る。中でも、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、アスパラギン酸、グルタミン
酸、ヒスチジンの側鎖又は水素原子が好ましく、更に、グルタミン酸、ヒスチジンの側
鎖又は水素原子がとりわけ好ましい。アミノ酸部分の立体構造については、L体、D体、
DL体のいずれでもよいが、好ましくはL体である。nは0又は1の整数を表わす。

- 15 ここに、好ましい置換基の組み合わせとしては、R₁がn-オクタノイル基、デカノ
イル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、オレオイ
ル基、ココイル基のとき、R₂がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、
水素原子、R₃がバリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、アスパラギン酸、グルタ
ミン酸、ヒスチジンの側鎖又は水素原子であり、とりわけ好ましくはR₁がラウロイル
20 基、R₂が水素原子、R₃がグルタミン酸、ヒスチジンの側鎖又は水素原子等が挙げら

れる。更には、R 2 が水素原子の場合、好ましくはnは0であり、下記一般式 (II)

[化 3]



で表わされる。ここに、R 4 の定義は前記R 1 の定義と同義であり、R 5 の定義は前

5 記R 3 の定義と同義である。なお、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の炎症抑制剤は、経口又は非経口投与とすることができるが、皮膚表面への塗布による投与が好ましい。炎症性皮膚疾患、炎症性皮膚損傷の予防や改善の有効成分と

して、上記一般式 (I) で表されるアシルアミノ酸の亜鉛塩、あるいは上記の有機酸の

亜鉛塩を化粧品や皮膚外用剤に配合する場合は、その配合量を0.01%～10重量%、

10 好ましくは、0.1%～5重量%とすることができる。0.01重量%未満の配合では

炎症抑制能が十分発揮されず、また10%を超える配合量では皮膚に対してきしみ感が

生じるなど使用感に問題があり、いずれも好ましくない。上記一般式 (I) で表される

アシルアミノ酸の亜鉛塩を化粧品や皮膚外用剤に配合するとき、これらの成分以外に、

一般に化粧品あるいは皮膚外用剤として使用される成分や賦形剤を、本発明の効果を阻

15 害しない範囲で添加することができる。

一般に化粧品あるいは皮膚外用剤に使用されている成分としては、抗酸化剤、抗炎症剤、紫外線吸収剤、美白剤、細胞賦活剤、保湿剤、金属キレート剤、油性原料、界面活性剤、溶剤、高分子物質、粉体物質、色素類、香料、経皮吸収促進剤及びステロイドホルモン等を挙げることができる。

- 抗酸化剤としては、例えば、レチノール、デヒドロレチノール、酢酸レチノール、パ
ルミチン酸レチノール、レチナール、レチノイン酸、ビタミンA油等のビタミンA類及
びそれ等の誘導体、 α -カロテン、 β -カロテン、 γ -カロテン、クリプトキサンチン、
アスタキサンチン、フコキサンチン等のカロテノイド類及びその誘導体、ピリドキシン、
5 ピリドキサル、ピリドキサル-5-リン酸エステル、ピリドキサミン等のビタミン
B類及びそれ等の誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステアリン酸
アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、ジパルミチン酸アスコルビル、アスコルビ
ン酸リン酸マグネシウム等のビタミンC類及びそれ等の誘導体、エルゴカルシフェロー
ル、コレカルシフェロール、1, 25-ジヒドロキシ-コレカルシフェロール等のビタ
10 ミンD類及びそれ等の誘導体、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフ
ェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -
トコトリエノール、 δ -トコトリエノール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェ
ノール等のビタミンE類及びそれ等の誘導体、トロロックス及びその誘導体、ジヒドロ
キシトルエン、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒ
15 ドロキシトルエン、 α -リポ酸、デヒドロリポ酸、グルタチオン及びそれ等の誘導体、
尿酸、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム等のエリソルビン酸類及びそれ等の
誘導体、没食子酸、没食子酸プロピル等の没食子酸誘導体、ルチン、 α -グリコシル-
ルチン等のルチン誘導体、トリプトファン及びその誘導体、ヒスチジン及びその誘導体、
N-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、N-オクタノイルシステイン、
20 N-アセチルシステインメチルエステル等のシステイン誘導体、WO/0021925

- 記載のN, N'-ジアセチルシスチンジメチルエステル、N, N'-ジオクタノイルシスチンジメチルエステル、N, N'-ジオクタノイルホモシスチンジメチルエステル等のシスチン誘導体、カルノシン及びその誘導体、ホモカルノシン及びその誘導体、アンセリン及びその誘導体、カルシニン及びその誘導体、ヒスチジン及び／又はトリプトファン及び／又はヒスタミンを含むジペプチド又はトリペプチド誘導体、フラバノン、フラボン、アントシアニン、アントシアニジン、フラボノール、クエルセチン、ケルシトリン、ミリセチン、フィセチン、ハマメリタンニン、カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、エピカテキンガレート、エピガロカテキンガレート等のフラボノイド類、タンニン酸、コーヒー酸、フェルラ酸、プロトカテク酸、カルコン、オリザノール、カルノソール、セサモール、セサミン、セサモリン、ジングロン、クルクミン、テトラヒドロクルクミン、クロバミド、デオキシクロバミド、ショウガオール、カプサイシン、バニリルアミド、エラグ酸、ブロムフェノール、フラボグラシン、メラノイジン、リボフラビン、リボフラビン酪酸エステル、フラビンモノヌクレオチド、フラビンアデニンヌクレオチド、ユビキノン、ユビキノール、マンニトール、ビリルビン、
- コレステロール、エプセレン、セレノメチオニン、セルロプラスミン、トランスフェリン、ラクトフェリン、アルブミン、ビリルビン、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、メタロチオネイン、O-ホスホノーピリドキシリデンローダミン、及び米国特許第5, 594, 012記載のN-(2-ヒドロキシベンジル)アミノ酸及びその誘導体、及びN-(4-ピリドキシルメチレン)アミノ酸
- 及びその誘導体等を挙げることができる。

- 抗炎症剤としては、例えば、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、
ケトプロフェン、アラントイン、グアイアズレン、レゾルシン、ヒドロコルチゾン、プ
レドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、トリアムシノロン、トリアム
シノロンアセトニド、フルドキシコルチド、クロベタゾン、クロベタゾール及びこれ等
- 5 ステロイド類のエステル、ケタール、アセタールおよびヘミアセタール誘導体、フルフ
エナム酸、ブフェキサマク、ナプロキセン、フルビプロフェン、フェンブフェン、テノ
キシカム、ピロキシカム、メフェナム酸、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、サリチ
ル酸メチル、サリチル酸グリコール等のサリチル酸誘導体、D-パンテノールおよびそ
れ等の誘導体、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸メチルエステル、グリチルリチン
- 10 酸ジカリウム等のグリチルリチン酸類及びその誘導体、グリチルレチン酸、グリチルレ
チン酸グリセリル、グリチルレチン酸ステアリル、ステアリン酸グリチルレチニル等の
グリチルレチン酸誘導体、コンドロイチン硫酸、 ϵ -アミノカプロン酸、ジクロフェナ
クナトリウム、トラネキサム酸、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェラル
ミン、イクタモール、 γ -オリザノール、チアントール、銅クロロフィンナトリウム、
- 15 アシタバ抽出物、アルニカ抽出物、アロエ抽出物、イブキトラノオ抽出物、ウコン抽出
物、オトギリソウ抽出物、カミツレ抽出物、カンゾウ抽出物、キンギンカ抽出物、クレ
ソン抽出物、コンフリー抽出物、ゴカヒ抽出物、サルビア抽出物、シコン抽出物、シソ
抽出物、シラカバ抽出物、茶抽出物、トウキ抽出液、トウキンセンカ抽出物、ニワトコ
抽出物、ホオウ抽出物、ムクロジ抽出物、ヨモギ抽出物、ユーカリ抽出物、レンゲソウ
- 20 抽出物、酸化亜鉛等を挙げることができる。

- 紫外線吸収剤としては、例えば、パラメトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシケイ皮酸ナトリウム、パラメトキシケイ皮酸カリウム、パラメトキシケイ皮酸-2-エトキシエチル、パラメトキシハイドロケイ皮酸ジエタノールアミン塩、ジパラメトキシケイ皮酸-モノ-2-エチルヘキサン酸
- 5 グリセリル、メトキシケイ皮酸オクチル、ジイソプロピルケイ皮酸メチル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-硫酸、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-硫酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、2,2'-
- 10 ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン硫酸ナトリウム、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸ナトリウム、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸ブチル、パラジメチルアミノ安息香酸-2-エチルヘキシル、パラジメチル
- 15 アミノ安息香酸アミル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラアミノ安息香酸アミル等の安息香酸系紫外線吸収剤、サリチル酸-2-エチルヘキシル、サリチル酸トリエタノールアミン、サリチル酸ホモメンチル、サリチル酸ジプロピレングリコール、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸フェニル、サリチル酸アミル、サリチル酸ベンジル、サリチル酸イソプロピルベンジル、サリチル酸ミリスチル、サリチル酸カリウム等のサリチル酸系紫外線吸収剤、4-tert-ブチル-4'-メトキ
- 20

シジベンゾイルメタン、4-イソプロピルジベンゾイルメタン、4-メトキシジベンゾ
 イルメタン、4-tert-ブチル-4'-ヒドロキシジベンゾイルメタン等のジベン
 ゾイルメタン系紫外線吸収剤、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル等のウロカニン酸系
 紫外線吸収剤、メントール-オ-アミノベンゾエート、2-フェニル-ベンズイミダゾー
 5 ル-5-硫酸、2-フェニル-5-メチルベンゾキサゾール、3-(4-メチルベンジ
 リデン)カンフル、2-エチルヘキシル-2-シアノ-3,3'-ジフェニルアクリレ
 ート、2-エチル-2-シアノ-3,3'-ジフェニルアクリレート、2-(2'-ヒ
 ドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、アントラニル酸メチル、アント
 ラニル酸エチル、アントラニル酸メントール、2,4,6-トリス[4-(2-エチルヘ
 10 キシルオキシカルボニル)アニリノ]-1,3,5-トリアジン、3,3'-(1,4-
 -フェニレンジメチリジン)ビス(7,7-ジメチル-2-オキソ-ビシクロ[2.2.
 1]ヘプタン-1-メタンスルホン酸)(Mexoryl SX)、酸化チタン、酸化ジ
 ルコニウム、酸化セリウム、酸化亜鉛等を挙げることができる。

美白剤としては、例えば、チロシナーゼ阻害薬、エンドセリン拮抗薬、 α -MSH阻
 15 害薬、グラブリジン、グラブレン、リクイリチン、イソリクイリチン、エラグ酸及びそ
 の誘導体、コウジ酸及びその誘導体、アルブチン等のハイドロキノン及びその誘導体、
 システイン及びその誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステアリン
 酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、ジパルミチン酸アスコルビル、アスコル
 ビン酸リン酸マグネシウム等のビタミンC類及びそれ等の誘導体、グルタチオン及びそ
 20 の誘導体、レゾルシン及びその誘導体、ネオアガロビオース、アガロースオリゴサッカ

- ライド、アスパラガス抽出物、アルテア抽出物、イブキトラノオ抽出物、インチンコウ抽出物、エンドウ豆抽出物、エイジツ抽出物、オウゴン抽出物、オノニス抽出物、海藻抽出物、火棘抽出物、カンゾウ抽出物、キイチゴ抽出物、クジン抽出物、黒砂糖抽出物、ケイケットウ抽出物、ゴカヒ抽出物、小麦胚芽抽出物、サイシン抽出物、サンザシ抽出物、サンペンス抽出物、シャクヤク抽出物、シラユリ抽出物、センブクカ抽出物、ソウハクヒ抽出物、大豆抽出物、胎盤抽出物、タラノキ抽出物、茶抽出物、トウキ抽出物、糖蜜抽出物、ノイバラ抽出物、ビャクレン抽出物、ブドウ種子抽出物、ブナノキ抽出物、フロデマニータ抽出物、ホップ抽出物、マイカイカ抽出物、モッカ抽出物、ユキノシタ抽出物、ヨクイニン抽出物、羅漢果抽出物等を挙げることができる。
- 10 細胞賦活剤としては、例えば、デオキシリボ核酸、アデニル酸、リボ核酸、サイクリックAMP、サイクリックGMP、フラビンアデニンヌクレオチド、グアニン、アデニン、シトシン、チミン、キサンチン、カフェイン、テオフェリン等の核酸関連物質及びそれ等の誘導体、レチノール、デヒドロレチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、レチナール、レチノイン酸、ビタミンA油等のビタミンA類及びそれ等の誘導体、 α -カロテン、 β -カロテン、 γ -カロテン、クリプトキサンチン、アスタキサンチン、フコキサンチン等のカロテノイド類及びそれ等の誘導体、ピリドキシン、ピリドキサール、ピリドキサール-5-リン酸エステル、ピリドキサミン等のビタミンB類及びそれ等の誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、ジパルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸リン酸マグネシウム等のビタミンC類及びそれ等の誘導体、エルゴカルシフェロール、
- 15
- 20

コレカルシフェロール、1, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロール等のビタミンD類及びそれ等の誘導体、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェノール等のビタミンE類及びそれ等の誘導体、トロロックス及びその誘導体、ヒノキチオール、セファランチン、 α -リノレン酸、 γ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸及びそれ等の誘導体、グリコール酸、コハク酸、乳酸、サリチル酸から選ばれる有機酸およびそれ等の誘導体、エストラジオール及びその誘導体、シルクプロテイン及びその分解物又はそれ等の誘導体、ヘモグロビン又はその分解物、ラクトフェリン又はその分解物、

10 ローヤルゼリー、胎盤抽出物、幼牛血液抽出液、血清除蛋白抽出物、脾臓抽出物、卵成分、鶏冠抽出物、貝殻抽出物、貝肉抽出物、軟体動物抽出物、魚肉抽出物等の動物由来の抽出物、発酵代謝産物等の微生物由来の抽出物、アスパラガス抽出物、アンズ抽出物、イチョウ抽出物、オウバク抽出物、オオムギ抽出物、オタネニンジン抽出物、オレンジ抽出物、キウイ抽出物、キュウリ抽出物、シイタケ抽出物、スギナ抽出物、センブリ抽出物、タイソウ抽出物、トウガラシ抽出物、トウキンセンカ抽出物、ニンジン抽出物、

15 ニンニク抽出物、ブクリョウ抽出物、ブドウ種子抽出物、ブナの芽抽出物、モモ抽出物、ユーカリ抽出物、霊芝抽出物、レタス抽出物、レモン抽出物、ローズマリー抽出物等の植物抽出物等を挙げることができる。

保湿剤としては、例えば、ムコ多糖類、タンパク質又は蛋白質分解物及びそれ等の誘導体、大豆又は卵由来のリン脂質、糖脂質、セラミド、ムチン、ハチミツ、エリスリト

20

- ール、マルトース、マルチトール、キシリトール、キシロース、ペンタエリスリトール、フルクトース、デキストリン等の糖類及びそれ等の誘導体、ヒアルロン酸等の酸性多糖類、尿素、アスパラギン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、イソロイシン、オルニチン、グルタミン、グリシン、グルタミン酸、システイン、シスチン、シトルリン、
- 5 スレオニン、セリン、チロシン、トリプトファン、テアニン、バリン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン、ヒドロキシプロリン、ピロリドンカルボン酸、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、リジン等のアミノ酸及びそれ等の誘導体、D-パンテノール、ホエイプロテイン、アシタバ抽出物、アボカド抽出物、アーモンド抽出物、アルテア抽出物、アルニカ抽出物、アロエ抽出物、イチゴ抽出物、イナゴマメ抽出物、イネ抽出物、
- 10 インチンコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、ウコン抽出物、ウスベニアオイ抽出物、エゴマ油、オウゴン抽出物、オウレン抽出物、オドリコソウ抽出物、オトギリソウ抽出物、オノニス抽出物、オリーブ油、海藻抽出物、カカオ脂、カミツレ抽出物、カラスムギ抽出物、ガルシニアカンボジア抽出物、カンゾウ抽出物、キイチゴ抽出物、キズタ抽出物、キンギンカ抽出物、クチナシ抽出物、クマザサ抽出物、グレープフルーツ抽出物、クジ
- 15 ン抽出物、クレソン抽出物、ゲンチアナ抽出物、ゲンノショウコ抽出物、ゴボウ抽出物、コボタンヅル抽出物、ゴマ抽出物、コムギ抽出物、コンフリー抽出物、サイシン抽出物、サボテン抽出物、サボンソウ抽出物、サルビア抽出物、サンザシ抽出物、シア脂、シソ抽出物、ジオウ抽出物、シモツケ抽出物、シャクヤク抽出物、ショウガ抽出物、シラカバ抽出物、ゼニアオイ抽出物、センキュウ抽出物、ソウハクヒ抽出物、大豆抽出物、タ
- 20 チジャコウソウ抽出物、茶抽出物、ツバキ抽出物、トウキ抽出物、トウモロコシ抽出物、

- 冬虫夏草抽出物、ドクダミ抽出物、トルメンチラ抽出物、ハウチマメ抽出物、バクモンドウ抽出物、パセリ抽出物、ハッカ抽出物、ミドリハッカ抽出物、セイヨウハッカ抽出物、ハマメリス抽出物、バラ抽出物、ヒノキ抽出物、ヒマワリ抽出物、ブドウ抽出物、ブッチャーズブルーム抽出物、プルーン抽出物、ヘチマ抽出物、ボダイジュ抽出物、ボタン抽出物、ホップ抽出物、ホホバ油、ボラージ油、マカデミアナッツ抽出物、マツ抽出物、マルメロ抽出物、マロニエ抽出物、ムクロジ抽出物、ムラサキ抽出物、メドウホーム油、メリッサ抽出物、ヤグルマソウ抽出物、ユキノシタ抽出物、ユズ抽出物、ユリ抽出物、ヨクイニン抽出物、ライム抽出物、羅漢果抽出物、ラベンダー抽出物、リンゴ抽出物、リンドウ抽出物、レンゲソウ抽出物、ワレモコウ抽出物、アルカリ単純温泉水、
- 10 深層水等を挙げることができる。

- 金属キレート剤としては、例えば、リンゴ酸、クエン酸、サリチル酸、酒石酸、グルコン酸、フィチン酸及びそれ等の誘導体、エチレンジアミン四酢酸及びその誘導体、ジエチレントリアミン五酢酸及びその誘導体、N-カルボキシメチルーアスパラギン酸及びその誘導体、N-カルボキシメチルーグルタミン酸及びその誘導体、N, N-ビス（カルボキシメチル）-アスパラギン酸及びその誘導体、N, N-ビス（カルボキシメチル）-グルタミン酸及びその誘導体、N, N-ビス（コハク酸）-エチレンジアミン及びその誘導体及び、デスフェリオキサミン、O-フェナントロリン、トランスフェリン、フェリチン、ラクトフェリン、コーヒー酸、マルトール、プルプロガリン、ピロガロール、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム等を挙げ
- 15
- 20 ることができる。

油性原料としては、例えば、動植物油等の油脂類、ラノリン等のロウ類、パラフィン等の炭化水素類、セタノール等の高級アルコール類、ステアリン酸等の高級脂肪酸類、ステロール類、レシチン等のリン脂質類、ミリスチン酸等の合成エステル類、金属石鹸類、シリコーン油、ペルフルオロポリマー類、ペルフルオロポリエーテル類等を挙げる

5 ことができる。

界面活性剤としては、例えば、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、非イオン界面活性剤、乳化剤、可溶化剤等を挙げるることができる。

溶剤としては、例えば、エタノール等の低級アルコール類、エーテル類、グリセリン類、液状非イオン界面活性剤類、液状油性原料類、その他の有機溶剤、水等を挙げるこ
10 とができる。

高分子物質としては、例えば、ポリアスパラギン酸、 ε -ポリリジン、 γ -ポリグルタミン酸等のポリアミノ酸及びその誘導体、コラーゲン、エラスチン等の天然高分子化合物、部分脱アセチル化キチン等の半合成高分子化合物、カルボキシメチルセルロース等の合成高分子化合物等を挙げるることができる。

15 粉末物質としては、例えば、タルク等の無機顔料、合成マイカ等の機能性顔料、微粒子複合粉体（ハイブリッドファインパウダー）、二酸化チタン被覆雲母等の真珠光沢顔料、ホトクロミック顔料、ナイロンパウダー等の高分子粉体、N- ε -ラウロイルリジン等の有機粉体等を挙げるることができる。

色素類としては、例えば、法定タール色素第一類、法定タール色素第二類、法定ター
20 ル色素第三類、染毛剤、天然色素、鉱物性色素等を挙げるることができる。

香料としては、例えば、ジャコウ等の動物性香料、ジャスミン油等の植物性香料、 α -アミルシンナムアルデヒド等の合成香料、調合香料等を挙げることができる。

経皮吸収促進剤としては、例えば、尿素、2-ピロリドン、1-ヘキサノール、1-オクタノール、1-デカノール、1-メントール、ラウリル硫酸ナトリウム、ミリスチン酸イソプロピル、酢酸n-ヘキシル、オレイン酸等を挙げることができる。

ステロイドホルモンとしては、21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニソン、クロベタソル、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチカゾル、デフラザコルト、デソニド、ジフロラソン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、エノキサロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロンアセテート、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニソロン、フルランドレノリド、ホルモコルタル、ハルシノニド、ハロメタゾン、ハロプレドノンアセテート、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンホスフェート、ヒドロコルチゾン-21-ナトリウムスクシネート、ヒドロコルチゾンテルブテート、マジイプレドン、メドリゾン、メプレドニソン、メチルプレドニソロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニソロン-21-ジエチルアミノアセテート、プレドノソロンナトリウムホスフェート、プレドノソロンナトリウムスクシネート、プレドノソロンナトリウム-21-m-スルホベンゾエート、プレドニソロン-21-ステアロイルグリコレート、プ

レドニソロンテルブテート、プレドノソロン-21-トリメチルアセテート、プレドノソン、プレドニバル、プレドニリデン、プレドニリデン-21-ジエチルアミノアセテート、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサセトニド、及びフルチカゾン等を挙げる

5 ことができる。

上記アシルアミノ酸亜鉛塩を含有する化粧品あるいは皮膚外用剤の剤型には特に制限はなく、溶液状、ペースト状、ゲル状、固体状、粉末状等任意の剤型をとることができる。また、本発明の化粧品或いは皮膚外用剤は、オイル、ローション、クリーム、乳液、ゲル、シャンプー、ヘアリンス、ヘアコンディショナー、エナメル、ファンデーション、リップスティック、おしろい、パック、軟膏、錠剤、注射液、顆粒、カプセル、香水、パウダー、オーデコロン、歯磨、石鹸、エアゾル、クレンジングフォーム等の他、皮膚老化防止改善剤、皮膚炎症防止改善剤、浴用剤、養毛剤、皮膚美容液、日焼け防止剤、色素性乾皮症・日光蕁麻疹等の光線過敏症の防止改善剤、光アレルギーの防止改善剤、光免疫抑制の防止改善剤あるいは、外傷・あかぎれ・ひびわれ等による肌荒れの防止改善剤、消毒剤、抗菌剤、殺虫剤、害虫駆除剤、角質溶解剤、表皮剥離剤、ニキビの防止改善剤、角化症・乾皮症・魚鱗癬・乾癬等の各種皮膚疾患の防止改善剤等に用いることができる。

更に化粧品または皮膚外用剤におけるその他の常用成分を、上記成分アシルアミノ酸亜鉛塩または有機酸亜鉛塩を含有する化粧品あるいは皮膚外用剤に本発明の効果を阻害しない範囲で添加することができる。化粧品または皮膚外用剤におけるその他の常用

成分としては、防腐剤、褪色防止剤、緩衝剤、にきび用薬剤、ふけ・かゆみ防止剤、制汗防臭剤、熱傷用薬剤、抗ダニ・シラミ剤、角質軟化剤、乾皮症用薬剤、抗ウイルス剤、ホルモン類、ビタミン類、アミノ酸・ペプチド類、タンパク質類、収れん剤、清涼・刺激剤、動植物由来成分、抗生物質、抗真菌剤、育毛剤等を挙げることができる。

5 実施例

以下、本発明を実施例（合成例、試験例および配合例）により更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。尚、これらの実施例において、配合量は重量％で表した。

合成例 1 ラウロイル-L-グルタミン酸亜鉛塩、ラウロイルグリシン亜鉛塩、ラウロ

10 イル-L-ヒスチジン亜鉛塩の合成

ラウロイル-L-グルタミン酸亜鉛塩は以下の方法にて合成した。常法により合成したラウロイル-L-グルタミン酸 250mg(0.76mmole)を 10ml のエチルアルコールに溶解し、これとは別に 1 %の酢酸亜鉛（和光純薬）エタノール溶液を調製した。この 1%酢酸亜鉛 18.4ml（酢酸亜鉛 0.84mmole, ラウロイル-L-グルタミン酸に対して 1.1
15 当量）を、先に調製したラウロイル-L-グルタミン酸エタノール溶液 10ml に加え、生成した沈殿をろ別した。得られた沈殿を水、エタノール、アセトンで洗浄後減圧乾燥し、ラウロイル-L-グルタミン酸亜鉛塩 200mg を得た。ラウロイルグリシン亜鉛塩、ラウロイル-L-ヒスチジン亜鉛塩はそれぞれ常法に従い合成したラウロイルアミノ酸と酢酸亜鉛を上記と同様に反応することにより合成した。これらの化合物の元素分析
20 測定結果を下記表 1 に示す。

[表 1]

物質	組成(%)						
		炭素	水素	窒素	酸素	亜鉛	ラウロイルアミノ酸/亜鉛比
ラウロイル-L-グルタミン酸亜鉛塩	計算値	51.9	7.4	3.6	20.4	16.7	
	測定値	51.8	7.5	3.8	20.1	16.6	1.0
ラウロイルグリシン亜鉛塩	計算値	58.2	9.0	4.8	16.6	11.3	
	測定値	58.1	9.0	5.1	16.3	12.0	1.9
ラウロイル-L-ヒスチジン亜鉛塩	計算値	58.6	8.1	11.4	13.0	8.9	
	測定値	55.0	8.1	11.2	未測定	9.9	1.7

試験例 1 紫外線による AP-1 活性化に対するアシルアミノ酸亜鉛塩の作用

- 培養プレート内でコンフルエントに達したヒト真皮繊維芽細胞に損傷を与えない濃度範囲で被験化合物を添加して 18 時間経過後、培養液をフェノールレッド不含培地に置換した。デルマレイ M-DMR-80 (東芝医療用品社製) を用いて細胞に紫外線 (UVA: 20 J/cm²) を照射した。4~5 時間経過後、細胞を回収し、常法により核蛋白質を抽出した。得られた核蛋白質についてゲルシフトアッセイ法により活性化された AP-1 を検出した。バイオイメージングアナライザー BAS 2000 (富士フイルム社製) を用いて、AP-1 バンドの放射活性値を測定することにより、AP-1 の定量を行った。

被験化合物の AP-1 活性化抑制率は次式により算出した。

$$\text{AP-1 活性化抑制率(\%)} = \{1 - (A1 - A3) / (A2 - A3)\} \times 100$$

A 1 : 被験化合物添加時の AP-1 バンドの放射活性値

A 2 : 被験化合物未添加時の AP-1 バンドの放射活性値

A 3 : 被験化合物未添加で紫外線照射も行わなかった時の AP-1 バンドの放射活性

本発明に係わる被験化合物と比較化合物の結果を下記表 2 に示す。被験物質であるラ

- 5 ウロイルアミノ酸の亜鉛塩は、皮膚のメタロチオネインを誘導することによる紫外線防御作用が知られているグリシン、L-グルタミン酸のようなアミノ酸の亜鉛塩（例えば、WO-9314748）やラウリン酸のような脂肪酸の亜鉛塩（例えば、WO-0044341）に比べ高い抑制率を示した。これらの結果は本発明に係わる化合物は既知のアミノ酸亜鉛や脂肪酸亜鉛にはない、高い炎症抑制作用を有することを示している。

10 [表 2]

被験化合物	評価濃度 (μM)	抑制率 (%)
N-ラウロイルグリシン亜鉛塩	50	59.2
N-ラウロイル-L-グルタミン酸亜鉛塩	50	89.6
N-ラウロイル-L-ヒスチジン亜鉛塩	50	54.8

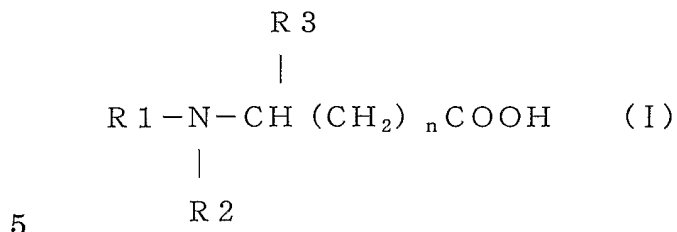
[表 3]

比較物質	評価濃度 (μM)	抑制率 (%)
グリシン亜鉛塩	50	-72.8
L-グルタミン酸亜鉛塩	50	2.4
ラウリン酸亜鉛塩	50	9.1

請求の範囲

1. 下記一般式（I）で表されるアシルアミノ酸誘導体の亜鉛塩の1又は2種以上を含有することを特徴とする炎症抑制剤。

[化1]

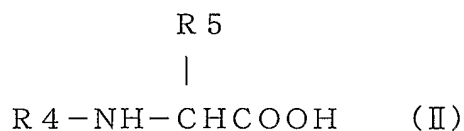


上記一般式（I）中、R 1は炭素原子数2～22のアシル基、R 2は水素原子又は炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖アルキル基を、R 3はアミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン、アスパラギン、グルタミン、セリン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン若しくはヒスチジンの側鎖又は水素原子を表し、nは0又は1の整数を表す。

10

2. 下記一般式（II）で表されるアシルアミノ酸の亜鉛塩の1又は2種以上を含有することを特徴とする炎症抑制剤。

[化2]



上記一般式（II）中、R 4は炭素原子数2～22のアシル基、R 5はアミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン、アスパラギン、グルタミン、セリン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、

15

アルギニン若しくはヒスチジンの側鎖又は水素原子を表す。

3. R 4 がオクタノイル、デカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル又はココイル基から選ばれるものである、請求項 2 記載の炎症抑制剤。

4. R 5 がアミノ酸であるグルタミン酸若しくはヒスチジンの側鎖又は水素原子から

5 選ばれるものである、請求項 2 又は 3 のいずれか 1 項に記載の炎症抑制剤。

5. 請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の炎症抑制剤を含有してなることを特徴とする皮膚炎症性疾患の予防または治療剤。

6. 皮膚炎症性疾患が紫外線誘起疾患であることを特徴とする請求項 5 に記載の予防または治療剤。

10 7. 請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の炎症抑制剤を含有してなることを特徴とする化粧品添加剤。

8. 請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の炎症抑制剤を含有してなることを特徴とする皮膚外用剤。

9. 請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項に記載の炎症抑制剤から選ばれる一種または二
15 種以上を有効成分として含有する化粧品または皮膚外用剤を皮膚に塗布することを特徴とする紫外線により促進される皮膚の加齢による変化あるいは皮膚の美容上好ましくない変化を予防し、遅延させ、改善しまたは治療するための方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011404

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ A61K31/315, 7/00, 7/42, 7/48, 31/4172, A61P17/00, 29/00, 43/00		
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 A61K31/315, 7/00, 7/42, 7/48, 31/4172, A61P17/00, 29/00, 43/00		
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 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-517335 A (SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR LES INDUSTRIES CHIMIQUES, S.E.P.P.I.C.), 26 December, 2000 (26.12.00), Full text & WO 1998/009611 A1 & EP 925058 A1	1-8
A	JP 6-256274 A (Laboratoires Phytocos), 13 September, 1994 (13.09.94), Full text & EP 601911 A1 & US 5504228 A	1-8
<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: "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 16 September, 2005 (16.09.05)		Date of mailing of the international search report 11 October, 2005 (11.10.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011404

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1993/014748 A1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 August, 1993 (05.08.93), Full text & JP 5-513101 A & EP 583479 A1 & US 5582817 A	1-8
A	JP 2002-179518 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 26 June, 2002 (26.06.02), Full text & US 2002/122784 A1	1-8
A	JP 11-343235 A (Ajinomoto Co., Inc.), 14 December, 1999 (14.12.99), Full text & EP 955046 A2 & US 6552061 B1	1-8
A	JP 6-305906 A (Kabushiki Kaisha Nikko), 01 November, 1994 (01.11.94), Full text & KR 339776 B	1-8
A	JP 3-200879 A (Kanebo, Ltd.), 02 September, 1991 (02.09.91), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 2-256609 A (Kenji ICHIKAWA), 17 October, 1990 (17.10.90), Full text (Family: none)	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011404

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.: 9

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

The invention as set forth in claim 9 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 (continued to extra sheet)

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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/011404

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/315, 7/00, 7/42, 7/48, 31/4172, A61P17/00, 29/00, 43/00

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 A61K31/315, 7/00, 7/42, 7/48, 31/4172, A61P17/00, 29/00, 43/00

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005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), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), REGISTRY (STN)

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
A	JP 2000-517335 A (ソシエテ・デクスプロワタシオン・ド・プロデュイ・プール・レ・ザンデュストリ・シミーケーセピック) 2000.12.26, 全文 & WO 1998/009611 A1 & EP 925058 A1	1-8
A	JP 6-256274 A (ラボラトアール・フイトコ) 1994.09.13, 全文 & EP 601911 A1 & US 5504228 A	1-8
A	WO 1993/014748 A1 (大塚製薬株式会社) 1993.08.05, 全文 & JP 5-513101 A & EP 583479 A1 & US 5582817 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

16.09.2005

国際調査報告の発送日

11.10.2005

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)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3544

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
A	JP 2002-179518 A (協和醗酵工業株式会社) 2002.06.26, 全文 & US 2002/122784 A1	1-8
A	JP 11-343235 A (味の素株式会社) 1999.12.14, 全文 & EP 955046 A2 & US 6552061 B1	1-8
A	JP 6-305906 A (株式会社日鉱) 1994.11.01, 全文 & KR 339776 B	1-8
A	JP 3-200879 A (鐘紡株式会社) 1991.09.02, 全文 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2-256609 A (市川賢治) 1990.10.17, 全文 (ファミリーなし)	1-8

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9 _____ 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9は、人の身体の治療による処置方法に係る発明であるから、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なかった。