

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007年2月1日 (01.02.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/013662 A1

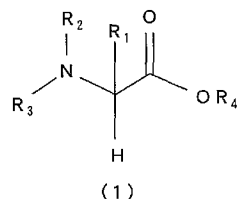
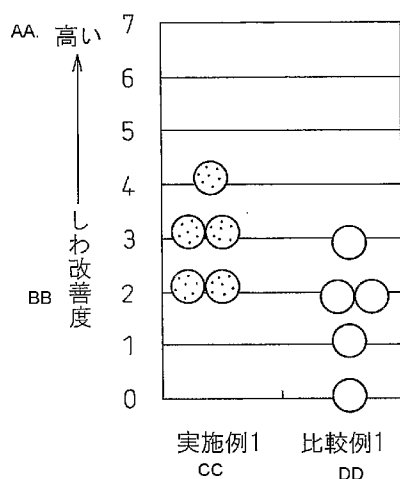
- (51) 国際特許分類:
A61K 8/44 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/315248
- (22) 国際出願日: 2006年7月26日 (26.07.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2005-215426 2005年7月26日 (26.07.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1048010 東京都中央区銀座7丁目5番5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): 常長 誠 (TSUNENAGA, Makoto) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都

筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 岩城 はるひ (IWAKI, Haruhi) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 飯田 年以 (IIDA, Toshii) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 上沼 三紀子 (KAMINUMA, Mikiko) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 末継 勝 (SUETSUGU, Masaru) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 高田 恵子 (TAKADA, Keiko) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 猪股 慎二 (INOMATA, Shinji) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP).

[続葉有]

(54) Title: WRINKLE-PREVENTIVE/AMELIORATING AGENT

(54) 発明の名称: しわ防止・改善剤



(57) Abstract: A wrinkle-preventive/ameliorating agent comprising one or more compounds selected from the group consisting of an α -amino acid derivative represented by the general formula (1) and a salt thereof: wherein R_1 represents a hydrogen atom or a group $-\text{CH}_3$ or CH_2OH ; R_2 and R_3 independently represent a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms or the like, provided that a situation where both R_2 and R_3 represent a hydrogen atom does not occur, or R_2 and R_3 , together with an N atom to which R_2 and R_3 are attached, may form a cyclic structure having 4 to 6 carbon atoms in total where the cyclic structure may have an oxygen atom; and R_4 represents a hydrogen atom, an alkyl group having 1 to 18 carbon atoms or the like, provided that a situation where one of R_2 and R_3 is a benzyloxy-carbonyl group and the other is a hydrogen atom does not occur when both R_1 and R_4 represent a hydrogen atom.

(57) 要約: 下記一般式(1)で表される α -アミノ酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有するしわ防止・改善剤を提供する: (一般式(1)中、 R_1 は水素原子、 CH_3 基又は CH_2OH 基を表し、 R_2 及び R_3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1~4のアルキル基等を表し、但し R_2 及び R_3 が同時に水素原子であることはなく、あるいは R_2 及び R_3 はそれらが結合しているN原子と共に炭素数の総和4~6の環構造を形成してもよく、その場合当該環構造は任意的に酸素原子を含んでもよく、 R_4 は水素原子又は炭素数1~18のアルキル基等を表し、 R_1 及び R_4 が水素原子である場合、 R_2 及び R_3 の一方がベンジルオキシカルボニル基で他方が水素原子であることはない。))。

AA... HIGH
BB... DEGREE OF WRINKLE AMELIORATION
CC... EXAMPLE 1
DD... COMPARATIVE EXAMPLE 1



(74) 代理人: 青木 篤, 外(AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423
東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (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, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, 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

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。

明 細 書

しわ防止・改善剤

技術分野

本発明はしわの発生抑制し、しわを改善させる効果を有する安全なしわ防止・改善剤に関する。

背景技術

老化は全身の臓器で進行しているが、その中でも目で見ることができる皮膚、とりわけ特に意識が集中しやすい顔面については、老化とともに発生するしわ及び小ジワが、世の多くの中高齢者、とりわけ女性を悩ませている。従来、しわ改善用化粧料の必要性が叫ばれてきていたが、老化及びしわに関するメカニズムについて明らかではない部分が多かったため、従来の化粧料においては、ムコ多糖類やコラーゲンなどの生化学製品および合成高分子製品を配合してしわ改善のための水分保持に努めるという方法を選択してきたにすぎない。

しかしながら、上記の方法だけでは、皮膚の老化及びしわの発生を十分に防止することができない。近年、老化に関する研究が進められ、皮膚老化の原因としてマクロ的に見れば加齢が重要な因子であり、さらに乾燥、酸化、太陽光（紫外線）等も皮膚老化に関わる直接的な因子として挙げられてきている。それら因子の中でも太陽光（紫外線）は、光老化と呼ばれる変化において重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。上に記した顔面は、全身で最も光老化が進行しやすい部位であるが、光老化した皮膚では真皮の最も主要なマトリックス成分であるコラーゲン線維が著明に減少し

ていることも明らかとなってきた。そしてしわ・小ジワの発生、ハリの消失といった現象がコラーゲン線維の減少と密接に関係していることも示唆されてきている。このように、しわの発生及び皮膚老化に関しては、様々な皮膚老化因子、中でも太陽光（紫外線）曝露に伴い、真皮における主要な細胞である線維芽細胞の増殖活性やコラーゲン等の合成機能が低下して、このコラーゲン等のターンオーバー速度も遅くなる。その結果として、皮膚の弾力がなくなり、しわが発生し、皮膚の老化が進行する。

しわ改善効果を有する物質については、アミノ酸の一種であるアラニンやグリシンが有効であることが知られていた（特開平11-49628号公報、特開平8-99862号公報）。しかしながらこれらアラニン、グリシンは皮膚へ塗布した場合、非常な痛みを伴い、使用することが困難であった。

本発明者は、上記の事情に鑑みしわ改善効果を有し、かつ皮膚へ塗布しても痛みを伴わない安全な物質について鋭意研究を重ねた結果、 α -アミノ酸誘導体及びその塩が優れたしわ改善効果を発揮し、かつ安全な物質であることを見出し、本発明を完成するに至った。

発明の開示

本発明はしわの発生抑制又はしわの改善効果に優れる安全なしわ改善剤の提供を課題とする。

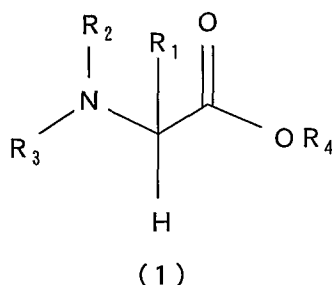
皮膚に発生するしわについてはこれまで様々な分類がされている。形状から分類された例としてはKligman (A.M. Kligman et al.: Br. J. Dermatol., 113, pp37-42 (1985).) によって線状しわ、図形しわ、縮緬しわに分類されている。線状しわの代表としては目の横にできるカラスの足跡である。線状しわと図形しわは光老化の影響が強

くしわの形態は比較的深い。縮緬しわは加齢によって皮膚表面が細かく萎縮してできるしわでしわの形態は比較的浅く通常は光に当たらない部位に生じる。このように加齢や光によって形成されるしわのほかに、一過性にできるしわがある。表情筋の収縮によってしわが出現し、表情の復元と同時に消失する、いわゆる表情しわである。しかし加齢によって真皮の弾性繊維やコラーゲン異常などによる皮膚の脆弱化によって、表情運動の停止とともに消失していた一過性のしわが永久しわとして定着するようになる。

上記のような浅いしわ、深いしわは、加齢と光および表情筋の収縮が主な要因として挙げられ真皮の変化が大きく関わっている。これ以外の要因として乾燥が挙げられる。顔面皮膚を観察すると各個人独特の皮溝線と呼ばれる細かいしわが観察され、皮膚表面が乾燥性のドライスキンになるとこの線が一方向に強調された形状に変化する小じわが出現する。乾燥によって角層の水分保持力低下や表皮肥厚による皮膚柔軟性が損なわれ、筋肉の動きに追従できず生じた歪みがこのような小じわとして出現したと考えられ、主に表皮の変化が要因と考えられる（正木仁：香商会誌、25(1), pp. 1647-1649, (1991)）。

乾燥などによって出現する小じわは、保湿剤によって角層水分量を増加させ角層を柔軟にすることで改善することができるが、それ以外のしわはそれだけでは十分でなく真皮構成成分の改善が必要である。本発明は、特にこの真皮の変化による深いしわを抑制又は改善することを目的とする。

すなわち、本発明は、下記一般式（1）で表される α -アミノ酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有するしわ防止・改善剤を提供するものである。



(一般式 (1) 中、

R_1 は水素原子、 CH_3 基又は CH_2OH 基を表し、

R_2 及び R_3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数 1～4 のアルキル基もしくはアルケニル基、炭素数 2～6 のアシル基、カルバモイル基、アミジノ基、ピリジルカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキサニルカルボニル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、フェニル基又はベンジル基のいずれかを表し、但し R_2 及び R_3 が同時に水素原子であることはなく、あるいは

R_2 及び R_3 はそれらが結合している N 原子と共に炭素数の総和 4～6 の環構造を形成してもよく、その場合当該環構造は任意的にヘテロ原子として酸素原子を含んでもよく、

R_4 は水素原子又は炭素数 1～18 のアルキル基又はアルケニル基、フェニル基、ベンジル基を表し、

ここで R_2 、 R_3 及び R_4 のシクロヘキシル部もしくはフェニル部、又は R_2 及び R_3 が形成する N 原子を含んだ環構造は、任意的に炭素数 1～3 のアルキル基、炭素数 1～3 のアルコキシル基又は水酸基を有していてもよく、

また、 R_1 及び R_4 が水素原子である場合、 R_2 及び R_3 の一方がベンジルオキシカルボニル基で他方が水素原子であること及び R_2 及び R_3 の一方がアミジノ基で他方がメチル基であることはない。))

。

また、本発明は、一般式（１）で表される α -アミノ酸誘導体並びにそれらの塩からなる群から選ばれる化合物の含有量がしわ防止・改善剤全量に対して０．００１～２０．０質量％であることを特徴とする前記しわ防止・改善剤を提供するものである。

さらに、本発明は、一般式（１）で表される α -アミノ酸誘導体並びにそれらの塩からなる群から選ばれる化合物の含有量がしわ防止・改善剤全量に対して０．１～１０．０質量％であることを特徴とする前記しわ防止・改善剤を提供するものである。

本発明によれば、優れたしわ改善効果を有するしわ改善化粧料を提供できる。

図面の簡単な説明

図１はサルコシン塗布によるしわ改善度試験結果を示す。

図２はベンゾイル-DL-セリン塗布によるしわ改善度試験結果を示す。

図３はサルコシン塗布によるしわ面積率の変化を示す。

図４はサルコシン無添加を１００としたときのサルコシン添加によるコラーゲン産生量の変化を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明のしわ防止・改善剤（以下、単に「しわ改善剤」と称する場合がある）は、しわ改善効果を有する活性成分として上記一般式（１）で表される α -アミノ酸誘導体又はその塩を１又は複数種含む。

式中、 R_1 は水素原子、 CH_3 基又は CH_2OH 基を表す。本発明は、 R_1 が水素原子である場合、相当するグリシン誘導体となり、

R_1 が CH_3 基である場合、相当するアラニン誘導体となり、 R_1 が CH_2OH 基である場合、相当するセリン誘導体となる。アラニン誘導体及びセリン誘導体については効果がいずれも良好であることから、D体、L体、DL体（DL混合物）いずれであってもよく、またDL体（DL混合物）についてその混合比も問わない。

R_2 及び R_3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4のアルキル基もしくはアルケニル基、炭素数2～6のアシル基、カルバモイル基、アミジノ基、ピリジルカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキサンカルボニル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、フェニル基又はベンジル基のいずれかを表し、但し R_2 及び R_3 が同時に水素原子であることはない。

R_2 及び R_3 の一方が炭素数1～4のアルキル基である場合、この範囲であれば、直鎖状や、分岐状などいずれのアルキル基であってもよく、また環状アルキル基又は環状部分を含むアルキル基であってもよい。具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*s*o*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*s*o*-ブチル基、*tert*-ブチル基、1-メチルプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、1-メチルシクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基が挙げられる。

R_2 及び R_3 の一方が炭素数1～4のアルケニル基である場合、この範囲であれば、直鎖状や、分岐状などいずれのアルケニル基でもよく、また環状アルケニル基又は環状部分を含むアルケニル基であってもよい。具体的には、エテニル基、アリル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ブタンジエニル基、1-シクロプロペニル基、2-シクロプロペニル基、1

ーシクロブテニル基、2ーシクロブテニル基、1ーシクロブテニル基、2ーシクロブテニル基、2ーメチルー1ーシクロプロペニル基、3ーメチルー1ーシクロプロペニル基、1ーメチルー2ーシクロプロペニル基、2ーメチルー2ーシクロプロペニル基、2ーメチレンシクロピロピル基、3ーメチレンー1ーシクロプロペニル基、シクロピロピルメチレニル基、2'ーシクロプロペニルメチレニル基、シクロブタンジエニル基などが挙げられる。

R_2 及び R_3 の一方が炭素数 2 ～ 6 のアシル基である場合、炭素数 2 ～ 6 の範囲であれば、いずれであってもよく、具体的には、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基、2ーメチルプロピオニル基、ペンタノイル基、2ーメチルブタノイル基、3ーメチルブタノイル基、2, 2ージメチルプロピオニル基、ヘキサノイル基、2ーメチルペンタノイル基、3ーメチルペンタノイル基、2, 2ージメチルブタノイル基、2, 3ージメチルブタノイル基、3, 3ージメチルブタノイル基、2ーエチルブタノイル基、シクロプロパンカルボニル基、1ーメチルシクロプロパンカルボニル基、2ーメチルシクロプロパンカルボニル基、1, 2ージメチルシクロプロパンカルボニル基、2, 2ージメチルシクロプロパンカルボニル基、2, 3ージメチルシクロプロパンカルボニル基、シクロブタンカルボニル基、1ーメチルシクロブタンカルボニル基、2ーメチルシクロブタンカルボニル基、3ーメチルシクロブタンカルボニル基、シクロヘプタンカルボニル基、プロペオニル基、2ーブテニオル基、3ーブテニオル基、2ーメチルプロペオニル基、2'ーメチレニルシクロプロパンカルボニル基、2'ーメチレニルー1'ーシクロプロペンカルボニル基、2'ーメチレニルシクロプロパンメチルカルボニル基、2'ーメチレニルー1'ーシクロプロペンメチルカルボニル基、2'ーメチレニルシクロプロパンメチレニルカルボニル基、シク

ロプロパンメチレニルカルボニル基、2'-メチルシクロプロパンメチレニルカルボニル基、2'-シクロプロペンメチレニルカルボニル基、シクロブタンメチレニルカルボニル基、2'-シクロブテンメチレニルカルボニル基、1-シクロブテンカルボニル基、2-シクロブテンカルボニル基、1,3-シクロブタジエンカルボニル基、1'-シクロブテンメチルカルボニル基、2'-シクロブテンメチルカルボニル基、1-メチル-2-シクロブテンカルボニル基、2-メチル-1-シクロブテンカルボニル基、2-メチル-2-シクロブテンカルボニル基、2-メチル-3-シクロブテンカルボニル基、3-メチル-2-シクロブテンカルボニル基、1-シクロペンテンカルボニル基、2-シクロペンテンカルボニル基、3-シクロペンテンカルボニル基、1,3-シクロペンタジエンカルボニル基、2,4-シクロペンタジエンカルボニル基などが挙げられる。

R_2 及び R_3 はそれらが結合している N 原子と共に炭素数の総和 4 ~ 6 の環構造を形成してもよく、その場合当該環構造は任意的にヘテロ原子として酸素原子を含んでもよい。

具体的に形成する環は、例えば、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン（ヘキサメチレンイミン）、モルホリンなどが挙げられる。

R_4 は水素原子又は炭素数 1 ~ 18 のアルキル基又はアルケニル基、フェニル基、ベンジル基を表す。 R_4 が水素原子以外である場合、本発明に係る α -アミノ酸誘導体は R_4 に相当するエステル化合物であることを表す。

ここで R_2 、 R_3 及び R_4 のシクロヘキシル部もしくはフェニル部、又は R_2 及び R_3 が形成する N 原子を含んだ環構造は、任意的に炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシル基又は水酸基を有していてもよい。

また、 R_1 及び R_4 が水素原子である場合、 R_2 及び R_3 の一方がベンジルオキシカルボニル基で他方が水素原子であること（ベンジルオキシカルボニルグリシン）はない。

また、 R_1 及び R_4 がいずれも水素原子である場合、 R_2 及び R_3 の一方がアミシン基で、他方がメチル基（クレアチン）であることはない。

α -アミノ酸誘導体の例としてはサルコシン、エチルグリシン、プロピルグリシン、ブチルグリシン、N-メチル-L-セリン、N-メチル-DL-セリン、N-メチル-D-セリン、N-エチル-L-セリン、N-エチル-DL-セリン、N-エチル-D-セリン、N-メチル-L-アラニン、N-メチル-DL-アラニン、N-メチル-D-アラニン、N-エチル-L-アラニン、N-エチル-DL-アラニン、N-エチル-D-アラニン、N-カルボベンジルオキシサルコシン、N-カルボベンジルオキシ-L-セリン、N-カルボベンジルオキシ-DL-セリン、N-カルボベンジルオキシ-D-セリン、N-カルボベンジルオキシ-L-アラニン、N-カルボベンジルオキシ-DL-アラニン、N-カルボベンジルオキシ-D-アラニン、N-アセチルグリシン、N-アセチル-L-アラニン、N-アセチル-DL-アラニン、N-アセチル-D-アラニン、N-アセチル-L-セリン、N-アセチル-DL-セリン、N-アセチル-D-セリン、N-カルバモイルグリシン、N-カルバモイル-L-セリン、N-カルバモイル-DL-セリン、N-カルバモイル-D-セリン、N-カルバモイル-L-アラニン、N-カルバモイル-DL-アラニン、N-カルバモイル-D-アラニン、N-アミジノグリシン（グアニジノ酢酸）、N-アミジノ-L-セリン、N-アミジノ-DL-セリン、N-アミジノ-D-セリン、N-アミジノ-L-アラニン、N-アミジノ-DL-アラニン、N

ーアミジノ-D-アラニン、N-ニコチノイルグリシン、N-ニコチノイル-L-セリン、N-ニコチノイル-DL-セリン、N-ニコチノイル-D-セリン、N-ニコチノイル-L-アラニン、N-ニコチノイル-DL-アラニン、N-ニコチノイル-D-アラニン、N-シクロヘキシルグリシン、N-シクロヘキシル-DL-セリン、N-シクロヘキシル-L-セリン、N-シクロヘキシル-D-セリン、N-シクロヘキシル-L-アラニン、N-シクロヘキシル-DL-アラニン、N-シクロヘキシル-D-アラニン、N-ベンゼンスルホニルグリシン、N-ベンゼンスルホニル-L-セリン、N-ベンゼンスルホニル-DL-セリン、N-ベンゼンスルホニル-D-セリン、N-ベンゼンスルホニル-L-アラニン、N-ベンゼンスルホニル-DL-アラニン、N-ベンゼンスルホニル-L-アラニン、N-シクロヘキサニカルボニルグリシン、N-シクロヘキサニカルボニル-L-アラニン、N-シクロヘキサニカルボニル-DL-アラニン、N-シクロヘキサニカルボニル-D-アラニン、N-シクロヘキサニカルボニル-L-セリン、N-シクロヘキサニカルボニル-DL-セリン、N-シクロヘキサニカルボニル-D-セリン、N-ベンゾイルグリシン、N-ベンゾイル-L-セリン、N-ベンゾイル-DL-セリン、N-ベンゾイル-L-アラニン、N-ベンゾイル-DL-アラニン、N-ベンゾイル-D-アラニン、N-メトキシベンゾイルグリシン、N-メトキシベンゾイル-L-セリン、N-メトキシベンゾイル-DL-セリン、N-メトキシベンゾイル-L-アラニン、N-メトキシベンゾイル-DL-アラニン、N-メトキシベンゾイル-D-アラニン、ピペリジン-1-イル酢酸、モルホリン-1-イル酢酸、ピロリジン-1-イル酢酸、アゼパン-1-イル酢酸、1H-ピロール-1-イル酢酸

、 2 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピオン酸、 2 - (モルホリン - 1 - イル) プロピオン酸、 2 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピオン酸、 2 - (1 H - ピロール - 1 - イル) プロピオン酸、 2 - (アゼパン - 1 - イル) プロピオン酸、 2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピオン酸、 2 - (モルホリン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピオン酸、 2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピオン酸、 2 - (アゼパン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピオン酸、 2 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピオン酸、 及びこれらの R_2 及び R_3 の一方に相当する置換体、例えば、N - メチル体 (N - アミジノグリシンを除く)、N - エチル体、N - プロピル体、N - ブチル体、N - アリル体などが挙げられ、更にそれらの R_4 に相当するエステル、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ヘキシルエステル、オクチルエステル、2 - エチルヘキシルエステル、ゲラニルエステル、デシルエテステル、ドデシルエステル、ミリスチルエステル、ラウリルエステル、ステアリルエステル、イソステアリルエステル、シクロヘキシルエステル、フェニルエステル、ベンジルエステルなどが挙げられるが、それらに限定されることなく、しわ改善効果を発揮する誘導体全てが本発明において有用である。好ましくは、本発明に係る α - アミノ酸誘導体はサルコシン及びエチルグリシン、N、N - ジメチルグリシン、N - メチル - L - セリン、N - メチル - D L - セリン、N - メチル - D - セリン、N - エチル - L - セリン、N - エチル - D L - セリン、N - エチル - D - セリン、N - メチル - L - アラニン、N - メチル - D L - アラニン、N - メチル - D - アラニン、N - エチル - L - アラニン、N - エチル - D L - アラニン、N - エチル - D - アラニン、N - カルボベンジルオキシサルコシン、N - カルボベンジルオキシ - L - セリン、N -

カルボベンジルオキシ-DL-セリン、N-カルボベンジルオキシ-D-セリン、N-カルボベンジルオキシ-L-アラニン、N-カルボベンジルオキシ-DL-アラニン、N-カルボベンジルオキシ-D-アラニン、N-アセチルグリシン、N-アセチルサルコシン、N-アセチル-L-アラニン、N-アセチル-DL-アラニン、N-アセチル-D-アラニン、N-アセチル-L-セリン、N-アセチル-DL-セリン、N-アセチル-D-セリン、N-アセチル-L-セリン、N-アセチル-DL-セリン、N-アセチル-D-セリン、N-カルバモイルグリシン（ヒダントイン酸）、N-カルバモイルサルコシン、N-カルバモイル-L-セリン、N-カルバモイル-DL-セリン、N-カルバモイル-D-セリン、N-カルバモイル-L-アラニン、N-カルバモイル-DL-アラニン、N-カルバモイル-D-アラニン、N-アミジノグリシン（グアニジノ酢酸）、N-アミジノ-L-セリン、N-アミジノ-DL-セリン、N-アミジノ-D-セリン、N-アミジノ-L-アラニン、N-アミジノ-DL-アラニン、N-アミジノ-D-アラニン、N-ニコチノイルグリシン、N-ニコチノイルサルコシン、N-ニコチノイル-L-セリン、N-ニコチノイル-DL-セリン、N-ニコチノイル-D-セリン、N-ニコチノイル-L-アラニン、N-ニコチノイル-DL-アラニン、N-ニコチノイル-D-アラニン、N-シクロヘキシルグリシン、N-シクロヘキシルサルコシン、N-シクロヘキシル-DL-セリン、N-シクロヘキシル-L-セリン、N-シクロヘキシル-D-セリン、N-シクロヘキシル-L-アラニン、N-シクロヘキシル-DL-アラニン、N-シクロヘキシル-D-アラニン、N-ベンゼンスルホニルグリシン、N-ベンゼンスルホニルサルコシン、N-ベンゼンスルホニル-L-セリン、N-ベンゼンスルホニル-DL-セリン、N-ベンゼンスルホニ

ルーD-セリン、N-ベンゼンスルホニル-L-アラニン、N-ベンゼンスルホニル-DL-アラニン、N-ベンゼンスルホニル-L-アラニン、N-シクロヘキサンカルボニルグリシン、N-シクロヘキサンカルボニルサルコシン、N-シクロヘキサンカルボニル-L-アラニン、N-シクロヘキサンカルボニル-DL-アラニン、N-シクロヘキサンカルボニル-D-アラニン、N-シクロヘキサンカルボニル-L-セリン、N-シクロヘキサンカルボニル-DL-セリン、N-シクロヘキサンカルボニル-D-セリン、N-ベンゾイルグリシン、N-ベンゾイル-L-セリン、N-ベンゾイル-DL-セリン、N-ベンゾイル-L-セリン、N-ベンゾイル-L-アラニン、N-ベンゾイル-DL-アラニン、N-ベンゾイル-D-アラニン、N-ベンゾイルサルコシン、N-メトキシベンゾイルグリシン、N-メトキシベンゾイル-L-セリン、N-メトキシベンゾイル-DL-セリン、N-メトキシベンゾイル-L-セリン、N-メトキシベンゾイル-L-アラニン、N-メトキシベンゾイル-DL-アラニン、N-メトキシベンゾイル-D-アラニン、N-メトキシベンゾイルサルコシン、ピペリジン-1-イル酢酸、モルホリン-1-イル酢酸、ピロリジン-1-イル酢酸、アゼパン-1-イル酢酸、1H-ピロール-1-イル酢酸、2-(ピペリジン-1-イル)プロピオン酸、2-(モルホリン-1-イル)プロピオン酸、2-(ピロリジン-1-イル)プロピオン酸、2-(アゼパン-1-イル)プロピオン酸、2-(1H-ピロール-1-イル)プロピオン酸、2-(ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸、2-(モルホリン-1-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸、2-(ピロリジン-1-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸、2-(アゼパン-1-イル)-3-ヒドロキシプロピオン酸、2-(1H-ピロール-1-イル)-3-ヒドロキシプロピ

オン酸である。

上記一般式(1)で表される α -アミノ酸誘導体又はその塩は市販のものであるか、あるいは公知の方法もしくはそれに準ずる方法により合成したものであってよい。また、いずれも皮膚に塗布することは新規であるか又は公知であっても、本発明のしわ防止・改善効果を有することは新規である。

例えば、本発明に用いる α -アミノ酸誘導体がサルコシンである場合、サルコシンは、N-メチルグリシン(N-Methylglycine)等の名称で用いられている公知物質であり、化粧品原料としての用途(International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook Seventh Edition Volume 2, CTF A(1997))や、保湿剤としての用途(特許第3441387号)は知られているが、本発明のしわ防止・改善効果を有することは新規である。

また、本発明に用いる α -アミノ酸誘導体がN-ベンゾイル-L-セリン、N-ベンゾイル-L-アラニン、N-シクロヘキサンカルボニル-L-セリン、N-シクロヘキサンカルボニル-L-アラニン、N-シクロヘキサンカルボニルグリシンである場合、いずれも公知物質であり、香気前駆物質としての用途(特表2002-508307)は知られているが、本発明のしわ防止・改善効果を有することは新規である。

また、本発明に用いる α -アミノ酸誘導体がN-ベンゾイルグリシンである場合、本化合物は馬尿酸などの名称で用いられている公知物質であり、香気前駆物質としての用途(特表2002-508307)は知られているが、本発明のしわ防止・改善効果を有することは新規である。

また、本発明に用いる α -アミノ酸誘導体が N-カルバモイルグリシンである場合、本化合物はヒダントイン酸などの名称で用いられている公知物質であり、毛穴縮小効果の用途（特開 2005-179343）は知られているが、本発明のしわ防止・改善効果を有することは新規である。

一般式（1）で表される α -アミノ酸誘導体の塩としては、特に限定されないが、例えば、無機塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩としては、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、アミノ酸塩等が挙げられる。

本発明において、一般式（1）で表される α -アミノ酸誘導体又はその塩の配合量は、しわ改善剤全量中、0.001～20.0質量％、好ましくは0.1～10.0質量％である。0.001質量％未満ではしわ改善効果に乏しく、20.0質量％を越えて配合してもしわ改善効果の増加は望めないと考えられる。

本発明のしわ改善剤には、上記必須成分の他に、通常化粧品や医薬品に配合可能な成分、例えば、液体油脂、固体油脂、ロウ、炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、エステル類、シリコーン類、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、保湿剤、水溶性高分子化合物、増粘剤、被膜剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤、低級アルコール、多価アルコール、糖類、アミノ酸類、有機アミン類、pH調整剤、皮膚栄養剤、ビタミン類、酸化防止剤、香料、粉末、色材、水等を必要に応じて適宜配合することができる。また、L-アスコルビン酸及びその

塩、L-アスコルビン酸リン酸エステル、L-アスコルビン酸硫酸エステル等のL-アスコルビン酸のエステル誘導体及びその塩、L-アスコルビン酸グルコシド等のL-アスコルビン酸の配糖体及びその塩、4-メトキシサリチル酸等のアルコキシサリチル酸及びその塩、ハイドロキノン β -D-グルコース、ハイドロキノン α -D-グルコース等のハイドロキノンの配糖体及びその塩、トラネキサム酸、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩等のトラネキサム酸誘導体、4-n-ブチルレゾルシン等のレゾルシン誘導体、コウジ酸、エラグ酸、リノール酸、カミツレエキス、レチノイン酸、レチノール、レチノール酢酸、レチノールパルミチン酸、グリチルリチン酸及びその誘導体等も適宜配合することができる。

本発明のしわ改善剤の剤型は特に限定されるものではなく、例えば、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系、軟膏、ゲル、エアゾール等の任意の剤型をとることができる。また、使用形態も特に限定されるものではなく、例えば、化粧水、乳液、クリーム、エッセンス、ゼリー、ジェル、軟膏、パック、マスク、ファンデーション等の任意の形態をとることができる。

本発明のしわ改善剤は肌に適用することでしわの形成の予防及び／又は形成されたしわの軽減・消失を図るための美容方法に利用できる。かかる美容方法における本発明のしわ改善剤の用法、用量も特に限定されるものではなく、剤型や処置する肌のしわの状態により適宜決定されるが、典型的には、1日当たり数回、例えば1回～5回、適量、例えば1平方cm²当たり0.1mlから1ml、肌に直接すり込むか、又その適量をガーゼなどに染み込ませてから肌に貼付することができる。

実施例

次に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明する。本発明はこれによって限定されるものではない。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（１）

マウスはHr-1（Skh-1）ヘアレスマウス（星野実験動物；6週齢～10週齢）を用い、シュワルツらの方法（Haratake A. et al. J. Invest. Dermatol. 108:769-775, 1997.）を一部変えて、UVBを繰り返し照射する方法（Naganumaa M. et al. J. Dermatol. Sci. 25:29-35, 2001. Schwartz E. J. Invest. Dermatol. 91:158-161, 1988.）に準じてしわを形成させた。すなわち背部にUVB（光源；東芝エレクトリック製 東芝

FL-20 SE 蛍光ランプ）を週3回、10週間照射した。開始後の照射量は $36 \text{ mJ} / \text{cm}^2 / \text{回}$ とし、2週目以降は徐々に増加させ、10週目は $216 \text{ mJ} / \text{cm}^2 / \text{回}$ とした。総照射量は $4.6 \text{ J} / \text{cm}^2$ であった。紫外線量はUVRADIOMETER（UVR-305/365D（II）、トプコン）にて測定した値を用いた。紫外線照射を終了し、マウス背部の写真を撮影し、ピセットらの方法（Bissett DL. et al. Photochemistry and Photobiology 46: 367-378, 1987.）を一部変えた方法でしわの生成度合いを下記の表1に示す判定基準に従ってスコア化し、評点7以上のしわを形成したマウスのみを用いて、以下の溶液を塗布した。しわのスコア化作業は3名の測定者が個別に行い、合議によって評点を決定した。

表1

評点：判定基準

0：しわを認めない。

1：評点2より浅い、短い、または数が少ない。

2 : 浅いしわを認める。

3 : 評点 2 より深い、または長い。評点 4 より浅い、短い、または数が少ない。

4 : 浅いしわを、全面に認める。

5 : 評点 4 より深い、または長い。評点 6 より浅い、または短い。

6 : 深く長いしわを認める。

7 : 評点 6 より深く長いしわが増す。評点 8 より浅い、または短い。

8 : 深く、長いしわを全面に認める。

評点 7 以上のヘアレスマウスを 5 匹ずつ 2 群に、かつ両群の評点と同じになるように分け、各群のマウス背部皮膚全体に下記に組成を示す比較例 1 の組成物又は実施例 1 の組成物それぞれ 100 μ l を 1 日 1 回、週 5 回、6 週間連続塗布した。

実施例 1 組成物

サルコシン	1.0 質量%
化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

比較例 1 組成物

化粧品用アルコール	50.0 質量%
精製水	残余

塗布終了後、マウス背部の写真撮影し、上記表 1 に示した判定基準に従って、動物の群名を伏せた状態でしわの度合いを 3 名の測定者が個別にスコア化し、合議によって評点を決定した。

マウスのしわの改善度は次のようにして求めた。すなわち

「しわ改善度」= 「溶液塗布前の評点」- 「6 週間 溶液塗布後

の評点」

の式によって算出した。図 1 に上記式に従って得たしわ改善度を示した。

図 1 より明らかなように、比較例 1 塗布群（平均評点：1.6）に対し本発明の実施例 1 塗布群（平均評点：2.8）では、しわの減少は顕著に促進された。以上より、サルコシン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（2）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例 1 は前記と同様のものを用いた、

実施例 2 組成物

ベンゾイル-DL-セリン	3.0 質量%
化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

図 2 に前記と同様に算出したしわ改善度の結果を示した。

図 2 より明らかなように、比較例 1 塗布群（平均評点：2.3）に対し本発明の実施例 2 塗布群（平均評点：3.6）では、しわの減少は顕著に促進された。以上より、ベンゾイル-DL-セリン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（3）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例 1 は前記と同様のものを用いた。

実施例 3 組成物

ベンジルオキシカルボニル-L-セリン	3.0 質量%
--------------------	---------

化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

結果は、比較例1塗布群（平均評点：2.4）に対し本発明の実施例3塗布群（平均評点：3.5）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、ベンジルオキシカルボニル-L-セリン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（4）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例1は前記と同様のものを用いた。

実施例4組成物

シクロヘキシルグリシン	3.0質量%
化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

結果は、比較例1塗布群（平均評点：2.3）に対し本発明の実施例4塗布群（平均評点：3.9）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、シクロヘキシルグリシン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（5）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例1は前記と同様のものを用いた。

実施例5組成物

ベンゼンスルホニルグリシン	3.0質量%
化粧品用アルコール	50.0

精製水

残余

結果は、比較例 1 塗布群（平均評点：2.7）に対し本発明の実施例 5 塗布群（平均評点：3.9）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、ベンゼンスルホニルグリシン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（6）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例 1 は前記と同様のものを用いた。

実施例 6 組成物

ベンゼンスルホニルサルコシン 3.0 質量%

化粧品用アルコール 50.0

精製水 残余

結果は、比較例 1 塗布群（平均評点：2.4）に対し本発明の実施例 6 塗布群（平均評点：3.7）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、ベンゼンスルホニルサルコシン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（7）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例 1 は前記と同様のものを用いた。

実施例 7 組成物

ベンゾイル-L-アラニン 3.0 質量%

化粧品用アルコール 50.0

精製水 残余

結果は、比較例 1 塗布群（平均評点：2.8）に対し本発明の実施例 7 塗布群（平均評点：4.0）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、ベンゾイル-L-アラニン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（8）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例 1 は前記と同様のものを用いた。

実施例 8 組成物

ピペリジン酢酸	3.0 質量%
化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

結果は、比較例 1 塗布群（平均評点：2.5）に対し本発明の実施例 8 塗布群（平均評点：3.8）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、ピペリジン酢酸溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（9）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例 1 は前記と同様のものを用いた。

実施例 9 組成物

ピロリジン酢酸	3.0 質量%
化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

結果は、比較例 1 塗布群（平均評点：2.6）に対し本発明の実

施例 9 塗布群（平均評点：3.9）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、ピロリジン酢酸溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（10）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例 1 は前記と同様のものを用いた。

実施例 10 組成物

モルホリン酢酸	3.0 質量%
化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

結果は、比較例 1 塗布群（平均評点：2.7）に対し本発明の実施例 10 塗布群（平均評点：3.9）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、モルホリン酢酸溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（11）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例 1 は前記と同様のものを用いた。

実施例 11 組成物

シクロヘキシル-DL-アラニン	3.0 質量%
化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

結果は、比較例 1 塗布群（平均評点：2.7）に対し本発明の実施例 11 塗布群（平均評点：4.0）であった。結果から明らかな

ように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、シクロヘキシル-DL-アラニン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（12）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例1は前記と同様のものを用いた。

実施例12組成物

カルバモイル-L-アラニン	3.0質量%
化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

結果は、比較例1塗布群（平均評点：2.6）に対し本発明の実施例12塗布群（平均評点：3.8）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、カルバモイル-L-アラニン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（13）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例1は前記と同様のものを用いた。

実施例13組成物

アミジノグリシン	3.0質量%
化粧品用アルコール	50.0
精製水	残余

結果は、比較例1塗布群（平均評点：2.8）に対し本発明の実施例13塗布群（平均評点：4.0）であった。結果から明らかなように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、アミジノグリ

シン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（１４）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例１は前記と同様のものを用いた。

実施例１４組成物

アミジノーＬ－アラニン	３．０質量％
化粧品用アルコール	５０．０
精製水	残余

結果は、比較例１塗布群（平均評点：２．４）に対し本発明の実施例１４塗布群（平均評点：３．８）であった。結果から明らかのように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、アミジノーＬ－アラニン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改善に効果があることが確認された。

ヘアレスマウスでのしわ改善試験（１５）

以下の試料での前記と同様にしわ改善試験を実施した。尚、比較例１は前記と同様のものを用いた。

実施例１５組成物

４－メトキシベンゾイルグリシン	３．０質量％
化粧品用アルコール	５０．０
精製水	残余

結果は、比較例１塗布群（平均評点：２．５）に対し本発明の実施例１４塗布群（平均評点：３．７）であった。結果から明らかのように、しわの減少は顕著に促進された。以上より、４－メトキシベンゾイルグリシン溶液には紫外線により形成された皮膚のしわ改

善に効果があることが確認された。

以下に、本発明のしわ改善用化粧料の他の実施例を示す。

ヒト目尻のしわ改善試験

(方法) しわの多い健常男性パネラーの顔面に、ハーフフェイス法(ブラインドテスト)で下記に組成を示す実施例16と比較例2の化粧水を1日3回塗布した。

実施例16化粧水

サルコシン	0.7質量%
化粧品用アルコール	15.0
精製水	残余

比較例2化粧水

化粧品用アルコール	15.0質量%
精製水	残余

目尻の塗布部分からSILFLO (Flexico Development Ltd.) を用いてレプリカを採取し、塗布前(0M)及び塗布1ヶ月後(1M)、塗布2ヶ月後(2M)のしわ面積率の変化率を求めた。しわ面積率はレプリカをレーザー光切断法によるしわ測定装置を用いて解析して求めた(特開平7-113623号公報)。

塗布前及び塗布1ヶ月後、2ヶ月後のしわ面積率について、塗布前を100%とした時の変化率の平均値を図3に示す。塗布1ヶ月後のしわ面積率の変化率を $1M/0M$ 、2ヶ月後のしわ面積率の変化率を $2M/0M$ で示す。比較例2塗布側ではしわ面積が塗布前に比べほとんど変化がないのに対し、実施例16塗布側では塗布前の80%以下に減少しており、2ヶ月後の比較例2と実施例16の群間比較では危険率5%以下で有意な差が認められた(スチューデントの対応のあるt検定)。このことから実施例16では有意にしわ

改善効果が確認された。

実施例 17～32，比較例 3：しわ改善用クリーム

A（油相）

スクワラン	15.0 質量%
ワセリン	7.0
セタノール	4.0
イソプロピルミリステート	8.0
ステアリン酸モノグリセリンエステル	2.0
POE（20）ソルビタンモノステアレート	2.0
ビタミンEアセテート	1.0
エチルパラベン	0.2
香料	0.2

B（水相）

グリセリン	4.0
ジプロピレングリコール	4.0
しわ改善剤（下記表2記載）	下記表2記載
乳酸ナトリウム	2.0
エデト酸三ナトリウム	0.01
水酸化カリウム	0.2
精製水	残余

（製法）A（油相）とB（水相）をそれぞれ70℃に加熱して完全に溶解する。AをBに加えて乳化機で乳化する。乳化物を熱交換機を用いて冷却してクリームを得た。

表 2

	しわ改善剤（化合物名）	配合量	質量%
実施例 17	サルコシン	1.0	

実施例 1 8	サルコシン	0 . 5
実施例 1 9	サルコシン	0 . 0 5
実施例 2 0	サルコシン	0 . 0 1
実施例 2 1	エチルグリシン	3 . 0
実施例 2 2	エチルグリシン	1 . 0
実施例 2 3	エチルグリシン	0 . 1
実施例 2 4	エチルグリシン	0 . 0 5
実施例 2 5	ベンゾイル-D L -セリン	3 . 0
実施例 2 6	ベンジルオキシカルボニル -L -セリン	3 . 0
実施例 2 7	シクロヘキシルグリシン	3 . 0
実施例 2 8	ベンゼンスルホニル サルコシン	2 . 0
実施例 2 9	アミジノグリシン	3 . 0
実施例 3 0	ニコチノイルグリシン	1 . 0
実施例 3 1	N -カルバモイル -L -アラニン	3 . 0
実施例 3 2	N -アセチル -L -アラニン	3 . 0
比較例 3	無配合	

「ヒトしわ改善効果試験」

(試験方法) 上記実施例及び比較例のクリームのしわ及び小じわ改善効果について、以下のように実施した。40～60代の女性被験者180名で、1群20名に分けて9群とし、上記実施例及び比較例のクリームを顔面目尻に2ヵ月間連用させた。美容技術者によるしわ・小ジワの状態の視感評価を実施し、著効、有効、やや有効、

効果なしの４段階で評価し、以下の基準によりその効果を判定した。

著効：しわ及び小じわがほとんど目立たなくなった。

有効：しわ及び小じわがかなり目立たなくなった。

やや有効：しわ及び小じわが試験前よりも目立たなくなった。

無効：変化なし。

(判定)

優：被験者のうち著効、有効及びやや有効の示す割合が８０％以上。

良：被験者のうち著効、有効及びやや有効の示す割合が５０％以上、８０％未満。

可：被験者のうち著効、有効やや有効の示す割合が３０％以上、５０％未満。

不可：被験者のうち著効、有効やや有効の示す割合が３０％未満。

表 3

	実施例								比較例	
	17	18	19	20	21	22	23	24	3	
しわ改善効果：	優	優	優	良	良	良	良	可	不可	
	実施例									
	25	26	27	28	29	30	31	32		
しわ改善効果：	優	優	優	優	優	優	優	優		

「表 3」より明らかなように、本発明のしわ改善用化粧料は優れたしわ改善効果を有していることが分かる。

実施例 3 3

本発明に係る α -アミノ酸誘導体が細胞に及ぼすコラーゲン産生量への影響について試験した。

コラーゲン産生の測定は以下の方法によって行った。線維芽細胞

を24ウェルに播種し、細胞が十分接着するまで培養しながら静置する。その後培養液（DMEMに増殖因子を添加）を目的とする濃度になるように薬剤（サルコシン）を添加した培地（DMEMに増殖因子を除去）と交換し、2日間培養をつづけた。培養上清を抜き取りタカラのprocollagen type I-Cpptide EIA KITを用いてI型コラーゲン産生量を測定する。また細胞数はヘキストを用いてDNA量を測定し、細胞数に換算して求めた。最終的にコラーゲン産生量は単位細胞あたりのコラーゲン産生量として比較した。その結果を図4に示す。

サルコシンの添加により、細胞のコラーゲン生産能はサルコシンの濃度依存式に上昇することがわかった。

処方例1：しわ改善用クリーム

ステアリン酸	5.0	質量%
ステアリルアルコール	4.0	
イソプロピルミリステート	18.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0	
プロピレングリコール	10.0	
サルコシン	20.0	
苛性カリ	0.2	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
防腐剤	適量	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

製法）イオン交換水にプロピレングリコールと苛性カリを加え溶解し加熱して70℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ（油相）。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後ホモミ

キサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら 30℃まで冷却して製造した。

処方例 2：しわ改善用クリーム

ステアリン酸	6.0	質量%
ソルビタンモノステアリン酸エステル	2.0	
ポリオキシエチレン (20モル)		
ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5	
プロピレングリコール	10.0	
サルコシン	7.0	
グリセリントリオクタノエート	10.0	
スクワレン	5.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え溶解し加熱して 70℃に保つ (水相)。他の成分を混合し加熱融解して 70℃に保つ (油相)。水相に油相を加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら 30℃まで冷却して製造した。

処方例 3：しわ改善用クリーム

ステアリルアルコール	7.0	質量%
ステアリン酸	2.0	
水添ラノリン	2.0	
スクワラン	5.0	
2-オクチルドデシルアルコール	6.0	

ポリオキシエチレン (25モル) セチルアルコールエーテル	3 . 0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2 . 0
プロピレングリコール	5 . 0
サルコシン	0 . 0 0 1
香料	適量
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 3
エチルパラベン	0 . 3
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え溶解し加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却して製造した。

処方例4：しわ改善用乳液

ステアリン酸	2 . 5	質量%
セチルアルコール	1 . 5	
ワセリン	5 . 0	
流動パラフィン	1 0 . 0	
ポリオキシエチレン (10モル) モノオレイン酸エステル	2 . 0	
ポリエチレングリコール 1 5 0 0	3 . 0	
トリエタノールアミン	1 . 0	
サルコシン	1 0 . 0	
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 1	
エチルパラベン	0 . 3	
カルボキシビニルポリマー	0 . 0 5	

香料

適量

イオン交換水

残余

(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却して製造した。

処方例5：しわ改善用乳液

(油相部)

ステアリルアルコール	1.5	質量%
スクワレン	2.0	
ワセリン	2.5	
脱臭液状ラノリン	1.5	
月見草油	2.0	
ミリスチン酸イソプロピル	5.0	
グリセリンモノオレート	2.0	
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	2.0	
酢酸トコフェロール	0.05	
エチルパラベン	0.2	
ブチルパラベン	0.1	
エチルグリシン	1.0	
サルコシン	1.0	
香料	適量	

(水相部)

亜硫酸水素ナトリウム	0.01	質量%
------------	------	-----

グリセリン	5 . 0
ヒアルロン酸ナトリウム	0 . 0 1
カルボキシビニルポリマー	0 . 2
水酸化カリウム	0 . 2
精製水	残余

(製法) 油相部を 70℃にて溶解する。水相部を 70℃にて溶解し、水相部に油相部を混合し、乳化機で乳化後熱交換機で 30℃まで冷却して製造した。

処方例 6 : しわ改善用ゼリー

95%エチルアルコール	10 . 0	質量%
ジプロピレングリコール	15 . 0	
ポリオキシエチレン (50モル) オレイルアルコールエーテル	2 . 0	
カルボキシビニルポリマー	1 . 0	
苛性ソーダ	0 . 15	
L-アルギニン	0 . 1	
サルコシン	1 . 0	
メチルパラベン	0 . 2	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解し、一方、95%エタノールにサルコシン、ポリオキシエチレン (50モル) オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えた後、苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘して製造した。

処方例 7 : しわ改善用美容液

(A相)

エタノール（95%）	10.0	質量%
ポリオキシエチレン（20モル）オクチルドデカノール	1.0	
メチルパラベン	0.15	
パントテニールエチルエーテル	0.1	
サルコシン	0.05	
（B相）		
水酸化カリウム	0.1	
（C相）		
グリセリン	5.0	
ジプロピレングリコール	10.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
カルボキシビニルポリマー	0.2	
精製水	残余	

製法）A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。次いで、B相を加えた後充填を行い製造した。

処方例8：しわ改善用パック

（A相）

ジプロピレングリコール	5.0	質量%
ポリオキシエチレン（60モル）硬化ヒマシ油	5.0	

（B相）

サルコシン	1.0	
オリーブ油	5.0	
酢酸トコフェノール	0.2	
エチルパラベン	0.2	
香料	0.2	

(C相)

亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール（ケン化度90、重合度2000）	13.0
エタノール	7.0
精製水	残余

（製法）A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。ついで、これをC相に加えた後充填を行い製造した。

処方例9：しわ改善用軟膏

ポリオキシエチレン（30モル）セチルエーテル	2.0	質量%
グリセリンモノステアレート	10.0	
流動パラフィン	10.0	
ワセリン	40.0	
セタノール	6.0	
メチルパラベン	0.1	
ブチルパラベン	0.1	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
サルコシン	5.0	
プロピレングリコール	10.0	
イオン交換水	残余	
香料	適量	

（製法）イオン交換水にプロピレングリコールを加え、溶解し加熱して70℃に保つ（水相）。他の成分を70℃にて混合溶解する（油相）。上記水相に油相を添加し、ホモミキサーで均一に乳化し、冷却後充填を行い製造した。

処方例 10 : しわ改善用クリーム

流動パラフィン	8	質量%
ワセリン	3	
ジメチルポリシロキサン	2	
ステアリルアルコール	3	
ベヘニルアルコール	2	
グリセリン	5	
ジプロピレングリコール	4	
トレハロース	1	
テトラ 2 - エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	4	
モノイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル	2	
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン	1	
親油型モノステアリン酸グリセリン	2	
クエン酸	0.05	
クエン酸ナトリウム	0.05	
水酸化カリウム	0.015	
油溶性甘草エキス	0.1	
レチノールパルミテート (100万単位)	0.25	
サルコシン	1.0	
酢酸トコフェロール	0.1	
パラオキシ安息香酸エステル	適量	
フェノキシエタノール	適量	
ジブチルヒドロキシトルエン	適量	
エデト酸三ナトリウム	0.05	

4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	0.01
パラメトキシ桂皮酸 2-エチルヘキシル	0.1
β -カロチン	0.01
ポリビニルアルコール	0.5
ヒドロキシエチルセルロース	0.5
カルボキシビニルポリマー	0.05
精製水	残余
香料	適量

処方例 11：しわ改善用クリーム

ワセリン	2 質量%
ジメチルポリシロキサン	2
エタノール	5
ベヘニルアルコール	0.5
パチルアルコール	0.2
グリセリン	7
1,3-ブチレングリコール	5
ポリエチレングリコール 20000	0.5
ホホバ油	3
スクワラン	2
ヒドロキシステアリン酸フィトステリル	0.5
テトラ 2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1
水酸化カリウム	0.1
ピロ亜硫酸ナトリウム	0.01
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05

グリチルレチン酸ステアリル	0.1
パントテニルエチルエーテル	0.1
アルブチン	7
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	1.1
サルコシン	1
酢酸トコフェロール	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム	0.05
パラオキシ安息香酸エステル	適量
エデト酸三ナトリウム	0.05
4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	0.1
ジパラメトキシ桂皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリ	0.1
ル	
黄酸化鉄	適量
キサンタンガム	0.1
カルボキシビニルポリマー	0.2
精製水	残余

処方例 12 : しわ改善用クリーム

ワセリン	2 質量%
ジメチルポリシロキサン	2
エタノール	5
P O E 1 4 P O P 7 ジメチルエーテル	1.0
ベヘニルアルコール	0.5
バチルアルコール	0.2
グリセリン	7
1, 3-ブチレングリコール	5
ポリエチレングリコール 2 0 0 0 0	0.5

ホホバ油	3
スクワラン	2
ヒドロキシステアリン酸フィトステリル	0.5
テトラ2-エチルヘキサン酸	
ペンタエリスリット	1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1
水酸化カリウム	0.1
ピロ亜硫酸ナトリウム	0.01
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05
グリチルレチン酸ステアリル	0.1
パントテニルエチルエーテル	0.1
アルブチン	7
グリシルグリシン	1.0
大豆リゾレシチン	0.1
加水分解酵母エキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	11
ベンゾイル-DL-セリン	1
酢酸トコフェロール	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム	0.05
パラオキシ安息香酸エステル	適量
エデト酸三ナトリウム	0.05
4-tert-ブチル-4'-	
メトキシジベンゾイルメタン	0.1
ジパラメトキシ桂皮酸モノ-2-	
エチルヘキサン酸グリセリル	0.1
黄酸化鉄	適量
キサンタンガム	0.1

カルボキシビニルポリマー	0 . 2
精製水	残余

処方例 13 : しわ改善用クリーム

流動パラフィン	8 質量%
ワセリン	3
ジメチルポリシロキサン	2
ステアリルアルコール	3
ベヘニルアルコール	2
グリセリン	5
ジプロピレングリコール	4
トレハロース	1
グリシルグリシン	1 . 6
テトラ 2 - エチルヘキサン酸	
ペンタエリスリット	4
モノイソステアリン酸ポリオキシ	
エチレングリセリル	2
モノステアリン酸ポリオキシ	
エチレングリセリン	1
親油型モノステアリン酸グリセリン	2
クエン酸	0 . 0 5
クエン酸ナトリウム	0 . 0 5
水酸化カリウム	0 . 0 1 5
油溶性甘草エキス	0 . 1
レチノール	0 . 2 5
ベンジルオキシカルボニル-L-セリン	3 . 0
酢酸トコフェロール	0 . 1
パラオキシ安息香酸エステル	適量

フェノキシエタノール	適量
ジブチルヒドロキシトルエン	適量
エデト酸三ナトリウム	0.05
4-tert-ブチル-4'-	
メトキシジベンゾイルメタン	0.01
パラメトキシ桂皮酸 2-エチルヘキシル	0.1
POE 14 POP 7 ジメチルエーテル	2.0
β -カロチン	0.01
ポリビニルアルコール	0.5
ヒドロキシエチルセルロース	0.5
カルボキシビニルポリマー	0.05
精製水	残余
香料	適量

処方例 14：しわ改善用美容液

エタノール（95%）	10.0	質量%
ポリオキシエチレン（20モル）		
オクチルドデカノール	1.0	
メチルパラベン	0.15	
パントテニールエチルエーテル	0.1	
アミノグリシン（グアニジノ酢酸）	1.0	
水酸化カリウム	0.1	
グリシルグリシン	2.0	
マンゴスチンエキス	0.1	
オノニスエキス	0.1	
ブナの芽エキス	0.1	
グリセリン	5.0	
POE 14 POP 7 ジメチルエーテル	1.0	

ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2
精製水	残余

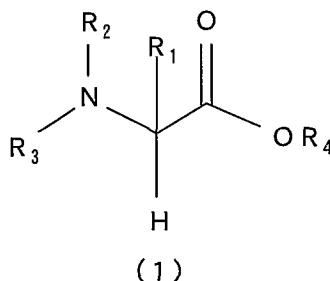
処方例 15 : しわ改善用美容液

エタノール (95%)	10.0	質量%
ポリオキシエチレン (20モル)		
オクチルドデカノール	1.0	
メチルパラベン	0.15	
パントテニールエチルエーテル	0.1	
グリシルグリシン	3.0	
サイコエキス	0.1	
クララエキス	0.1	
ユズ種子エキス	0.1	
シクロヘキシル-DL-アラニン	1.0	
水酸化カリウム	0.1	
グリセリン	5.0	
POE 14 POP 7 ジメチルエーテル	1.0	
ジプロピレングリコール	10.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
カルボキシビニルポリマー	0.2	
精製水	残余	

処方例 1 ~ 15 で得られたしわ改善用化粧料はいずれも実施例 17 ~ 32 で行ったのと同様のしわ改善効果試験においてしわ改善効果を示した。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式(1)で表される α -アミノ酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有するしわ防止・改善剤:



(一般式(1)中、

R_1 は水素原子、 CH_3 基又は CH_2OH 基を表し、

R_2 及び R_3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4のアルキル基もしくはアルケニル基、炭素数2～6のアシル基、カルバモイル基、アミジノ基、ピリジルカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキサンカルボニル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、フェニル基又はベンジル基のいずれかを表し、但し R_2 及び R_3 が同時に水素原子であることはなく、あるいは

R_2 及び R_3 はそれらが結合しているN原子と共に炭素数の総和4～6の環構造を形成してもよく、その場合当該環構造は任意的にヘテロ原子として酸素原子を含んでもよく、

R_4 は水素原子又は炭素数1～18のアルキル基又はアルケニル基、フェニル基、ベンジル基を表し、

ここで R_2 、 R_3 及び R_4 のシクロヘキシル部もしくはフェニル部、又は R_2 及び R_3 が形成するN原子を含んだ環構造は、任意的に炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシル基又は水酸

基を有していてもよく、

また、 R_1 及び R_4 が水素原子である場合、 R_2 及び R_3 の一方がベンジルオキシカルボニル基で他方が水素原子であること及び R_2 及び R_3 の一方がアミノ基で他方がメチル基であることはない。）

。

2. 前記 α -アミノ酸誘導体がサルコシンもしくはベンゾイル-DL-セリン又はそれらの塩である、請求項 1 記載のしわ防止・改善剤。

Fig.1

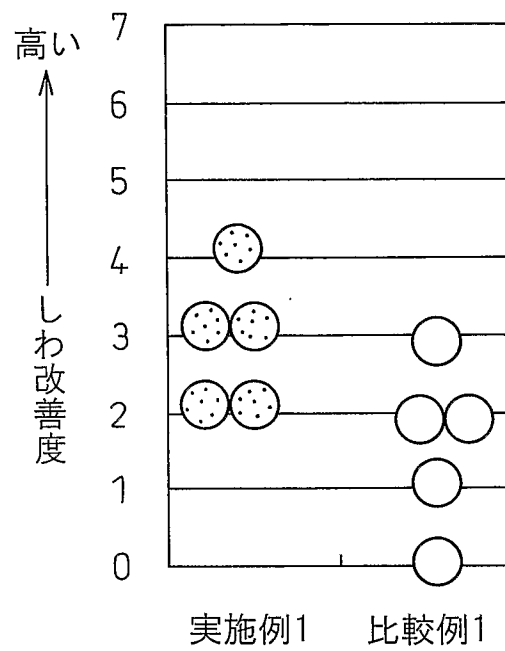


Fig.2

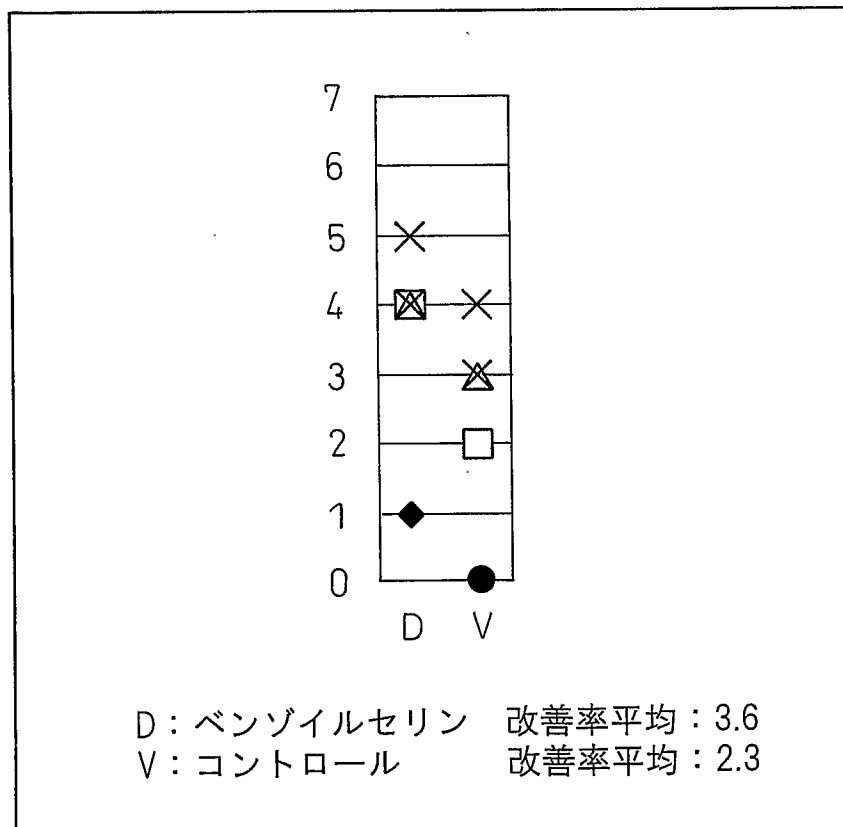


Fig. 3

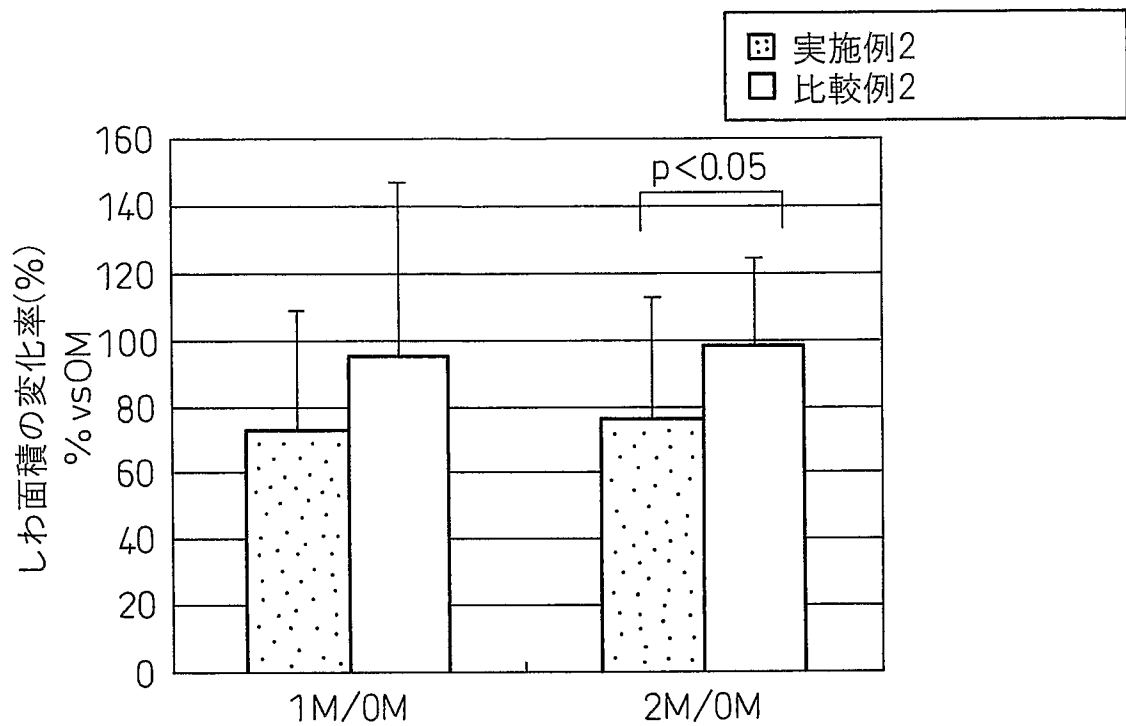
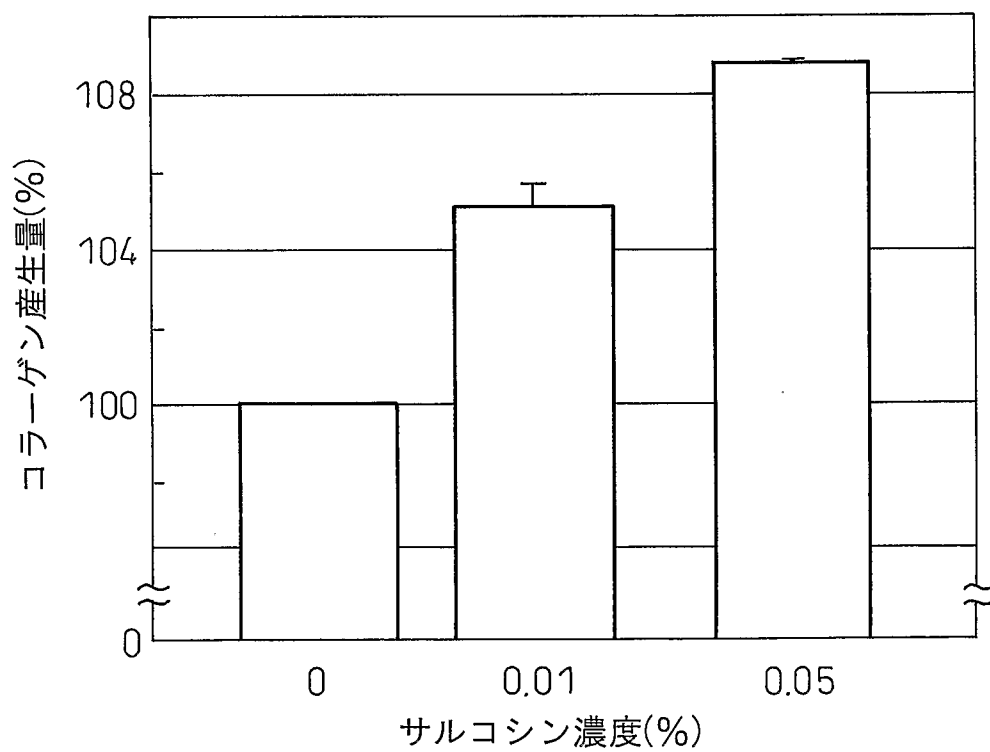


Fig. 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/44(2006.01) i, A61Q19/08(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)

A61K8/44, A61Q19/08

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/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 10-001410 A (Kanebo, Ltd.), 06 January, 1998 (06.01.98), Claims 1 to 2; Par. Nos. [0001], [0007], [0010] (Family: none)	1 2
X Y	JP 11-255632 A (Ajinomoto Co., Inc.), 21 September, 1999 (21.09.99), Claim 1; Par. Nos. [0006], [0012], [0033]; examples (Family: none)	1 2
X Y	JP 2004-161762 A (L'Oreal), 10 June, 2004 (10.06.04), Claims 4, 23 & FR 2846238 A1 & EP 1415645 A2 & US 2004/166128 A1	1 2



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

27 October, 2006 (27.10.06)

Date of mailing of the international search report

07 November, 2006 (07.11.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/315248

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 98/53795 A1 (Sederma S.A.), 03 December, 1998 (03.12.98), Claims 1, 9 & FR 2763842 A1	1 2
X Y	JP 2000-119154 A (Shiseido Co., Ltd.), 25 April, 2000 (25.04.00), Claim 1; Par. Nos. [0006], [0034], [0035] (Family: none)	1 2
X Y	JP 49-085244 A (THOMAE GMBH DR K), 15 August, 1974 (15.08.74), Claim 1; page 2, lower left column, the last line to lower right column, line 5; page 4, upper right column, lines 6 to 7, 10 to 11 & AT 338434 B & AT 608773 A & AU 483797 B2 & AU 5812973 A & BE 802414 A1 & CA 1022849 A1 & CH 600873 A5 & DD 107591 A5 & DE 2234399 A1 & DK 133537 B & ES 416337 A1 & FR 2192795 A1 & GB 1436614 A & HU 167186 B & NL 7309851 A & US 4016287 A	1 2
Y	JP 08-099862 A (L'Oreal), 16 April, 1996 (16.04.96), Claims 2 to 3 & AT 228834 A & BR 9504741 A & CA 2159555 A1 & CN 1109537 A & DE 69529043 A & EP 0704210 A2 & EP 0704210 B1 & ES 2188644 A & HU 73064 A2 & RU 2128497 A & US 5869068 A & US 5976559 A	1-2
Y	WO 2000/040217 A1 (Yugenig Limited Partnership), 13 July, 2000 (13.07.00), Claims 1, 3 & US 6159485 A & CA 2358457 A & BR 2000007430 A & EP 1143925 A1 & JP 2002-534369 T2 & AU 775209 B2 & EP 1570840 A2 & ES 2248042 T3 & EP 1639994 A2	1-2
Y	WO 2005/051340 A1 (SHISEIDO CO., LTD.), 09 June, 2005 (09.06.05), Claims 1 to 2 & JP 2005-179342 A & JP 2005-179343 A	1-2

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. A61K8/44(2006.01)i, A61Q19/08(2006.01)i			
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. A61K8/44, A61Q19/08			
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/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/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	
X Y	JP 10-001410 A（鐘紡株式会社），1998.01.06 請求項 1 - 2、【0001】、【0007】、【0010】 （ファミリーなし）	1 2	
X Y	JP 11-255632 A（味の素株式会社），1999.09.21 請求項 1、【0006】、【0012】、【0033】、実施例 （ファミリーなし）	1 2	
☒ 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 7 . 1 0 . 2 0 0 6		国際調査報告の発送日 0 7 . 1 1 . 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 1 0 0 - 8 9 1 5 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） 天野 貴子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2	4 C 9 4 4 4

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
X Y	JP 2004-161762 A (L'Oreal), 2004.06.10 請求項 4、23 & FR 2846238 A1 & EP 1415645 A2 & US 2004/166128 A1	1 2
X Y	WO 98/53795 A1 (Sederma S.A.), 1998.12.03 請求項 1、9 & FR 2763842 A1	1 2
X Y	JP 2000-119154 A (株式会社資生堂), 2000.04.25 請求項 1、【0006】、【0034】、【0035】 (ファミリーなし)	1 2
X Y	JP 49-085244 A (THOMAE GMBH DR K), 1974.08.15 請求項 1、第 2 頁下左欄最終行一同頁下右欄第 5 行、第 4 頁上右欄 第 6-7、10-11 行 & AT 338434 B & AT 608773 A & AU 483797 B2 & AU 5812973 A & BE 802414 A1 & CA 1022849 A1 & CH 600873 A5 & DD 107591 A5 & DE 2234399 A1 & DK 133537 B & ES 416337 A1 & FR 2192795 A1 & GB 1436614 A & HU 167186 B & NL 7309851 A & US 4016287 A	1 2
Y	JP 08-099862 A (L'Oreal), 1996.04.16 請求項 2-3 & AT 228834 A & BR 9504741 A & CA 2159555 A1 & CN 1109537 A & DE 69529043 A & EP 0704210 A2 & EP 0704210 B1 & ES 2188644 A & HU 73064 A2 & RU 2128497 A & US 5869068 A & US 5976559 A	1-2
Y	WO 2000/040217 A1 (Yugenic Limited Partnership), 2000.07.13 請求項 1、3 & US 6159485 A & CA 2358457 A & BR 2000007430 A & EP 1143925 A1 & JP 2002-534369 T2 & AU 775209 B2 & EP 1570840 A2 & ES 2248042 T3 & EP 1639994 A2	1-2
Y	WO 2005/051340 A1 (SHISEIDO CO LTD), 2005.06.09 請求項 1-2 & JP 2005-179342 A & JP 2005-179343 A	1-2