

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 11 月 13 日 (3.11.2014)



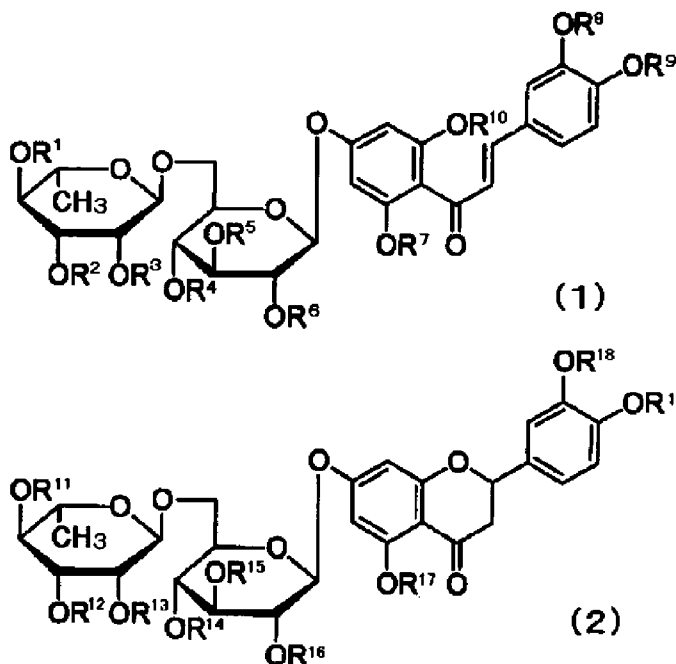
(10) 国際公開番号

WO 2014/181716 A1

- (51) 国際特許分類 :
A61K 8/60 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) A6W 19/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号 : PCT/JP20 14/06 1745
- (22) 国際出願日 : 2014 年 4 月 25 日 (25.04.2014)
- (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 2013-100742 2013 年 5 月 10 日 (10.05.2013) JP
- (71) 出願人 : 昭和電工株式会社 (SHOWA DENKO K.K.)
[JP/JP]; 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目1番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者 : 加藤 詠子 (KATO Eiko) ; 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目1番3号 昭和電工株式会社内 Tokyo (JP). 新林 良太 (NIIBAYASHI Ryota); 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目1番3号 昭和電工株式会社内 Tokyo (JP). 橘 徹 (TACHIBANA Toru); 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目1番3号 昭和電工株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人 : 志賀 正武, 外 (SHIGA Masatake et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, ML, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

- (54) Title: GLYCATION INHIBITOR
- (54) 発明の名称 : 糖化反応抑制剤



(57) Abstract: A glycation inhibitor which contains one or more methylhesperidins as an active ingredient. The methylhesperidins are preferably selected from the group consisting of chalcone-form methylhesperidins represented by general formula (1) and flavanone-form methylhesperidins represented by general formula (2).

(57) 要約 : メチルヘスペリジンを含む、糖化反応抑制剤。前記メチルヘスペリジンが、下記一般式 (1) で表されるカルコン体メチルヘスペリジン、及び下記一般式 (2) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンからなる群から選ばれる1種以上であることが好ましい。 [化1]



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可[△]): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ / < (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称 : 糖化反応抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、糖化反応抑制剤に関する。

本願は、2013年5月10日に、日本に出願された特願2013_100742号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 生体においては、糖尿病の合併症である神経障害、網膜症、腎症、骨疾患、動脈硬化に糖化反応が関与していることが報告されている。高血糖は組織のタンパク質、血漿タンパク質、細胞外基質タンパク質であるコラーゲンなどの糖化によるAGE (advanced glycation end product : 終末糖化産物) の生成を促進し、これらの障害の原因となっていると考えられている。

さらに、加齢とともに進行する皮膚のシワ、クスミ、弾力性低下等の老化現象にも糖化反応が関与し、これらはコラーゲンやエラスチンなどの真皮構成タンパク質の架橋、変性が原因となっていると考えられている (非特許文献1参照)。

したがって、上述のような各種障害の主要な原因となっている糖化反応を阻害、抑制する化合物の開発は、糖尿病合併症の治療および皮膚科学の分野において重要な研究課題である。

[0003] 糖化反応阻害剤としては、糖尿病患者向け医薬品のアミノグアニジンが知られているが、日本では臨床応用されていない。

皮膚に外用する糖化反応抑制剤としては、植物抽出物やフラボノイド類をはじめとするポリフェノール骨格を有するいくつかの糖化反応阻害剤が報告されている (特許文献1〜3、非特許文献2参照)。

例えば、特許文献1には柑橘類や甘草から抽出されたナリンギン、ナリンゲニン、リクイリチン、リクイチゲニンが、特許文献2にはハイビスカスな

どからの植物抽出物が、特許文献3には植物抽出物と、アントラキノンおよびその誘導体とが開示されている。

しかしながらこれらは必ずしも効果が十分ではなく、新たな阻害剤の開発が望まれていた。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1 :特開平7—324025号公報
特許文献2 :特開平11—106336号公報
特許文献3 :特表2010—533142号公報

非特許文献

- [0005] 非特許文献1 :Brownlee M., et al., science (1986) vol. 232, pp. 1629-1632.
非特許文献2 :Urios P., et al., Eur. J. Nutr. (2007) vol. 46, pp. 139-146.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] 本発明の目的は、上述のような状況を踏まえ、糖化反応抑制効果に優れた糖化反応抑制剤を提供することにある。

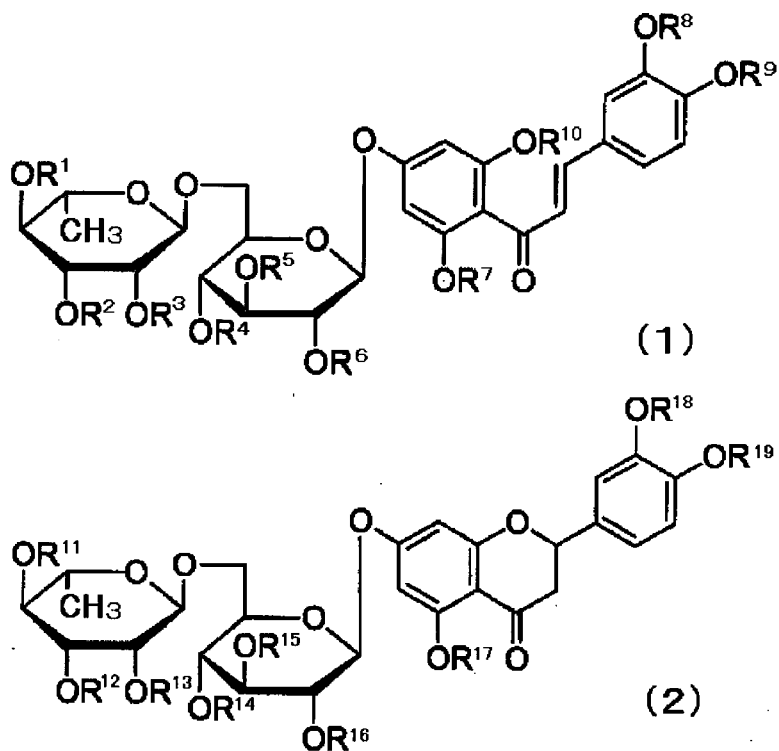
課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らは、糖化反応抑制剤に関する研究を重ねた結果、特定の構造を有するフラバノン類、すなわちメチルヘスペリジンに優れた糖化抑制効果があることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち本発明は以下に示す事項を含むものである。

- [0008] [1] メチルヘスペリジンを有効成分として含む、糖化反応抑制剤。
[2] 前記メチルヘスペリジンが、下記一般式(1)で表されるカルコン体メチルヘスペリジン、及び下記一般式(2)で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンからなる群から選ばれる1種以上である、[1]に記載の糖化

反応抑制剤。

[0009] [化 1]

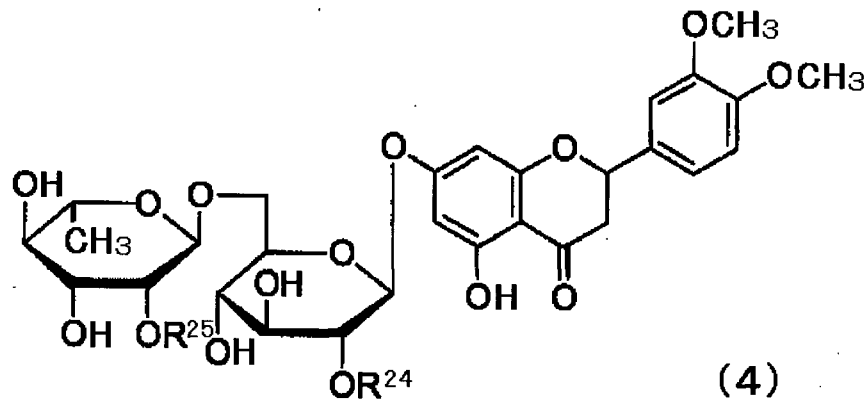
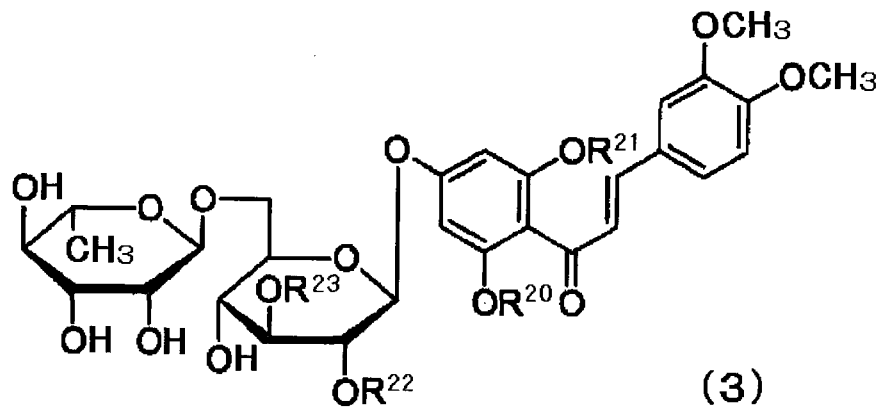


[001 0] (式中、 $R^1 \sim R^{19}$ は、それぞれ独立にメチル基または水素原子である。)

[3] 前記メチルヘスペリジンが、下記一般式 (3) で表されるカルコン体メチルヘスペリジン、及び下記一般式 (4) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンからなる群から選ばれる1種以上である、[1] 又は[2]に記載の糖化反応抑制剤。

[001 1]

[化2]



[001 2] (式中、 $R^{20} \sim R^{25}$ は、それぞれ独立にメチルまたは水素原子である。)

[4] 前記一般式 (3) で表されるカルコン体メチルヘスペリジンが下記表 1 に示される $R^{20} \sim R^{23}$ の組み合わせを有するカルコン体—1～3 からなる群から選ばれる 1 種以上である [3] に記載の糖化反応抑制剤。

[001 3] [表 1]

	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}
カルコン体—1	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
カルコン体—2	H	CH_3	CH_3	H
カルコン体—3	H	CH_3	H	H

[0014] [5] 前記一般式 (4) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンが下記表 2 に示される $R^{24} \sim R^{25}$ の組み合わせを有するフラバノン体—1～4 からなる群から選ばれる 1 種以上である [3] に記載の糖化反応抑制剤。

[001 5]

ほ 2]

	R ²⁴	R ²⁵
フラバノン体-1	CH ₃	CH ₃
フラバノン体-2	CH ₃	H
フラバノン体-3	H	H
フラバノン体-4	H	CH ₃

[001 6] [6] メチルヘスペリジンを、製剤総質量に対して、0 . 0 1 質量 % 〜 5 . 0 質量 % の割合で含む、 [1] 〜 [5] のいずれか一つに記載の糖化反応抑制剤。

[7] 皮膚化粧品用途である、 [1] 〜 [6] のいずれか一つに記載の糖化反応抑制剤。

発明の効果

[001 7] 本発明の糖化反応抑制剤は、加齢とともに進行する皮膚の老化現象の予防、改善が期待できるため、医薬品、医薬部外品、化粧品等に幅広く適用することができる。

発明を実施するための形態

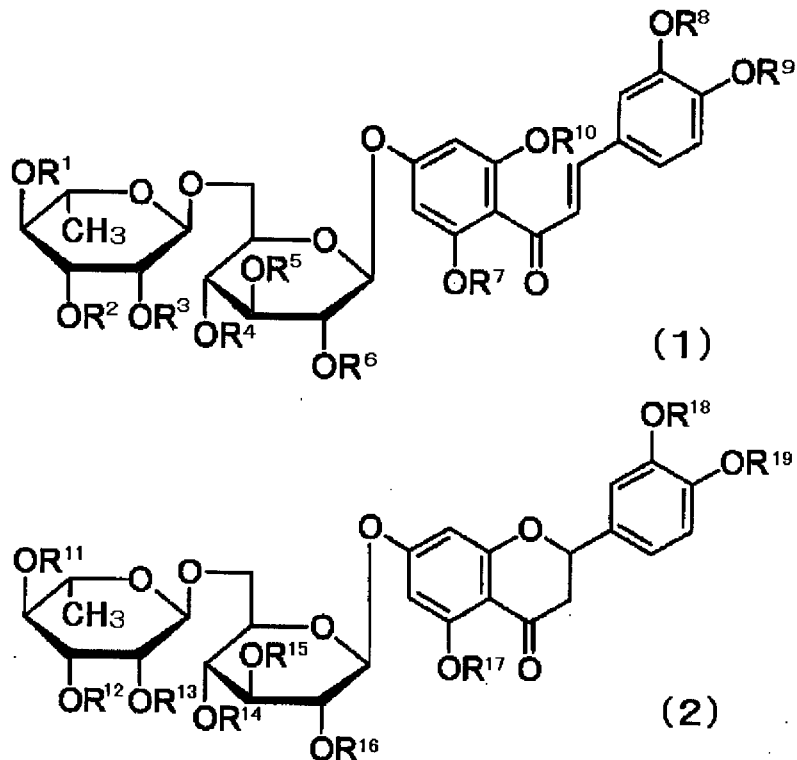
[001 8] 以下、本発明の好ましい例を説明するが、本発明はこれら例に限定されることはない。本発明の趣旨を逸脱しない範囲で、構成の付加、省略、置換、およびその他の変更が可能である。

本発明の糖化反応抑制剤は、メチルヘスペリジンを有効成分として含むものであれば特に限定されない。本発明に用いられるメチルヘスペリジンとしては、ヘスペリジンをメチル化し、水に可溶化したものが好ましい。

メチルヘスペリジンには、主に、下記一般式 (1) で示されるカルコン型化合物 (カルコン体メチルヘスペリジン) と、下記一般式 (2) で示されるフラバノン型化合物 (フラバノン体メチルヘスペリジン) が含まれることが知られている。

[001 9]

[化3]



[0020] (式中、 R 、 $R^1 \sim R^{19}$ はそれぞれ独立に、メチル基または水素原子である。)

本発明の糖化反応抑制剤は、前記メチルヘスペリジンが、前記一般式 (1) で表されるカルコン体メチルヘスペリジン、及び前記一般式 (2) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンからなる群から選ばれる1種以上であることが好ましい。

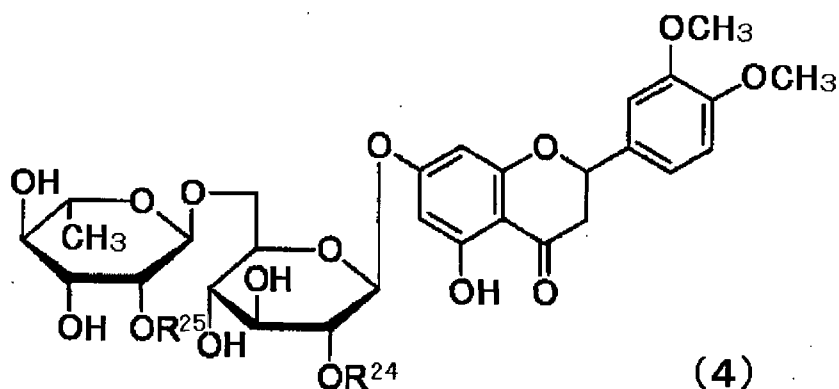
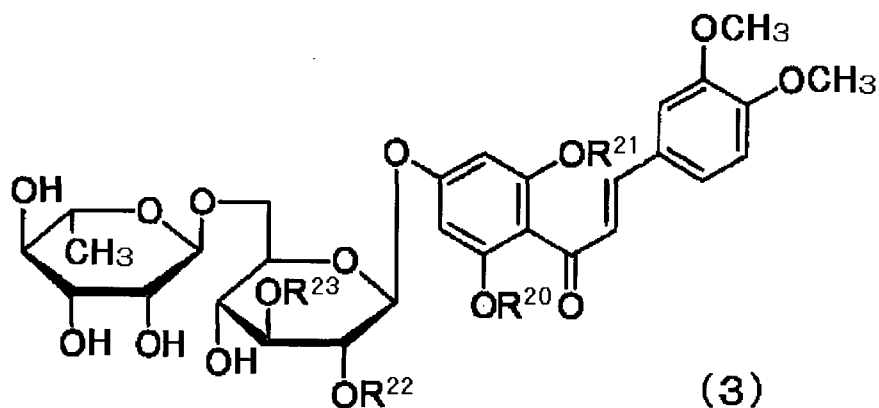
前記一般式 (1) で表されるカルコン体メチルヘスペリジンにおいて、 $R^1 \sim R^{10}$ のうち、2～10箇所がメチル基であることが好ましく、2～7箇所がメチル基であることがより好ましく、3～5箇所がメチル基であることが最も好ましい。

前記一般式 (2) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンにおいて、 $R^{11} \sim R^{19}$ のうち、2～9箇所がメチル基であることが好ましく、2～5箇所がメチル基であることがより好ましく、2～4箇所がメチル基であることが最も好ましい。

[0021] 前記一般式 (1) および (2) に包含される化合物の中でも、メチルヘス

ペリジンとしては、特に下記一般式 (3) または (4) で表される構造のものが好適に用いられる。

[0022] [化4]



[0023] (式中、 $R^{20} \sim R^{25}$ は、それぞれ独立にメチルまたは水素原子である。)

前記一般式 (3) で表されるカルコン体メチルヘスペリジンは、下記表 3 に示される $R^{20} \sim R^{23}$ の組み合わせを有するカルコン体 1 ~ 3 からなる群から選ばれる 1 種以上であることが好ましい。

[0024] [表 3]

	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}
カルコン体-1	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
カルコン体-2	H	CH_3	CH_3	H
カルコン体-3	H	CH_3	H	H

[0025] また、前記一般式 (4) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンが下記表 4 に示される $R^{24} \sim R^{25}$ の組み合わせを有するフラバノン体 1 ~ 4 が

らなる群から選ばれる 1 種以上であることが好ましし。

[0026] [表4]

	R ²⁴	R ²⁵
フラバノン体ー1	CH ₃	CH ₃
フラバノン体ー2	CH ₃	H
フラバノン体ー3	H	H
フラバノン体ー4	H	CH ₃

[0027] 本発明の糖化反応抑制剤において用いられるメチルヘスペリジンは、前記一般式 (1) で表されるカルコン体メチルヘスペリジン、または前記一般式 (3) で表されるカルコン体メチルヘスペリジンと、前記一般式 (2) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンまたは前記一般式 (4) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンの、両方を含むものでも良いし片方のみを含むものでも良い。

また、本発明の糖化反応抑制剤は、カルコン体ー1〜3 およびフラバノン体ー1〜3 の混合物であつてもよい。

[0028] メチルヘスペリジンは、公知の方法、例えば、柑橘類の果皮などから製造されたヘスペリジンを水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、そのアルカリ溶液に対応量のジメチル硫酸を作用させ、反応液を硫酸で中和し、n-ブチルアルコールで抽出し、溶媒を留去したのち、イソプロピルアルコールで再結晶することにより製造できるが (崎浴, 日本化学雑誌, (1958) Vol. 79, pp. 733—736)、その製造法はこれに限るものではない。

[0029] また、市販品 (例えば、医薬品添加物、食品添加物、および化粧品原料として流通しているもの、または、「メチルヘスペリジン」 (東京化成工業社)、ヘスペリジンメチルカルコン (Sigma 社) 等) を購入して使用することもできる。

[0030] 本発明の糖化反応抑制剤は、製剤総質量に対して、0.01質量%〜5.0質量%の割合でメチルヘスペリジンを含有することが好ましく、0.1質量%〜5.0質量%の割合で含有することがより好ましく、0.5質量%〜

2.0 質量%の割合で含有することが更に好ましい。含有割合が0.01%以上の場合、糖化抑制効果に特に優れている。含有割合が2 質量%以下の場合、より過剰な量を用いても効果の上昇は見られないため、経済的に効率が良い。

本発明の糖化反応抑制剤は、メチルヘスペリジンを、水やアルコール等の溶剤に分散したものであってもよい。

[0031] 本発明の糖化反応抑制剤は、内用・外用製剤類全般において利用できる。用途としては、医薬品用途、医薬部外品用途類、食品用途、皮膚化粧品用途等が挙げられ、皮膚化粧品用途が好ましい。

実施例

[0032] 以下、実施例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0033] [製造例]

柑橘類より抽出したヘスペリジンを、ジメチル硫酸でメチル化し、脱塩による精製後乾燥させて結晶化することによって水に可溶なメチルヘスペリジン含有組成物を得た。該組成物は、カルコン体-1〜3 およびフラバノン体-1〜3 の混合物を、組成物全量中、97.5 質量%以上含有することが確認された。

[0034] [実施例1]

上記製造例で得られたメチルヘスペリジンを用いて糖化反応抑制試験を行った。試験にはコラーゲン抗糖化アッセイキット ver. 2 (グリセルアルデヒド、Code No. AK71、株式会社プライマリーセル)を用いた。以下、具体的な試験方法を記す。

[0035] 氷冷したコラーゲン酸性溶液と中和液を混和し、コラーゲン溶液を得て、このコラーゲン溶液を1 ウエルあたり50 μ L ずつ96 ウエルブラックプレートに分注した。

これを湿潤条件下、37℃ インキュベーターで一晩静置し、コラーゲンゲルを得た。メチルヘスペリジンを0.05 質量%の割合で水に溶解し、フィ

ルター濾過したものを試料として、コラーゲンゲル上に40 μ L重層した。全てのウェルに500mMグリセルアルデヒド溶液を10 μ L添加し、プレートミキサーで撹拌した。

グリセルアルデヒド溶液添加後、5分以内に下方測定用のプレートリーダーで励起波長370nm、蛍光波長440nmでの蛍光強度を測定し、この測定値を反応0時間の蛍光強度Aとした。

湿潤条件下、37 $^{\circ}$ Cインキュベーターで24時間静置した後、プレートリーダー (infinite M200、TECAN) で励起波長370nm、蛍光強度440nmでの蛍光強度を測定した。この測定値を蛍光強度Bとした。

得られた測定結果から下記 (1) 式によりメイラード反応阻害率を算出した。結果を表5に示す。

[0036] [数1]

$$\text{メイラード反応阻害率 (\%)} = \{1 - (\text{糖化度 } \alpha / \text{糖化度 } \beta)\} \quad \dots (1)$$

[0037] [式 (1) 中、糖化度 α は、「被験試料添加時の糖化度」を表し、糖化度 β は、「被験試料無添加時 (コントロール) の糖化度」を表し、糖化度は、「各試料の蛍光強度 B - 蛍光強度 A」を表す]

[0038] [実施例2〜4、比較例1〜12]

実施例1における、水に溶解させたメチルヘスペリジンを、表5に示す化合物、濃度および溶媒を変化させたほかは、実施例1と同様にメイラード反応阻害率を測定した。結果を表5に示す。

また、表5に示す化合物の詳細を以下に示す。

塩酸アミノグアニジン : 和光純薬工業 (PN : 328 - 26432) 。

モノダルコシルヘスペリジン : 和光純薬工業 (PN : 638 - 07361)

。

ナリンギン : 東京化成工業 (PN : N0073) 。

ヘスペリジン : 東京化成工業 (PN : H0049) 。

リクイリチン：和光純薬工業

）。

[0039] [表5]

	試料			メイラード反応阻害率 %
	濃度(質量%)	溶媒		
実施例 1	メチルヘスペリジン	0.05	H ₂ O	39.3
実施例 2	メチルヘスペリジン	0.1	H ₂ O	64.5
実施例 3	メチルヘスペリジン	0.5	H ₂ O	91.3
実施例 4	メチルヘスペリジン	1.0	H ₂ O	96.4
比較例 1	なし	—	H ₂ O	0
比較例 2	塩酸アミノグアニジン	0.2	H ₂ O	63.8
比較例 3	モノグルコシルヘスペリジン	0.1	H ₂ O	2.3
比較例 4	モノグルコシルヘスペリジン	0.5	H ₂ O	54.6
比較例 5	ナリンギン	0.1	H ₂ O	19.5
比較例 6	ナリンギン	0.5	H ₂ O	70.7
比較例 7	なし	—	ジメチルスルホキシド	0
比較例 8	ヘスペリジン	0.1	ジメチルスルホキシド	23.9
比較例 9	ヘスペリジン	0.5	ジメチルスルホキシド	82.9
比較例 10	なし	—	エタノール	0
比較例 11	リクイリチン	0.1	エタノール	22.4
比較例 12	リクイリチン	0.5	エタノール	39.6

[0040] 表 5 の測定結果に示すとおり、実施例 1～4 は、メチルスベリジンの濃度依存的に糖化反応抑制活性を有していることが確認された。

実施例 2 のメチルスベリジンの濃度は、比較例 2 の塩酸アミノグアニジンの濃度の半分であるにもかかわらず、実施例 2 は、比較例 2 より高い糖化反応抑制活性を示すことが確認された。更に、実施例 2 のメチルスベリジンの濃度は、比較例 3 のモノダルコシルヘスベリジンの濃度、比較例 5 のナリンギンの濃度、比較例 8 のヘスベリジンの濃度、比較例 11 のリクイリチンの濃度と同じであるにもかかわらず、実施例 2 は、これら比較例より高い糖化反応抑制活性を示すことが確認された。

実施例 3 のメチルスベリジンの濃度は、比較例 4 のモノダルコシルヘスベリジンの濃度、比較例 6 のナリンギンの濃度、比較例 9 のヘスベリジンの濃度、比較例 12 のリクイリチンの濃度と同じであるにもかかわらず、実施例 3 は、これら比較例より高い糖化反応抑制活性を示すことが確認された。

[0041] 以上の結果から、本発明によれば糖化反応抑制効果に優れた糖化反応抑制剤を提供できることが明らかである。

産業上の利用可能性

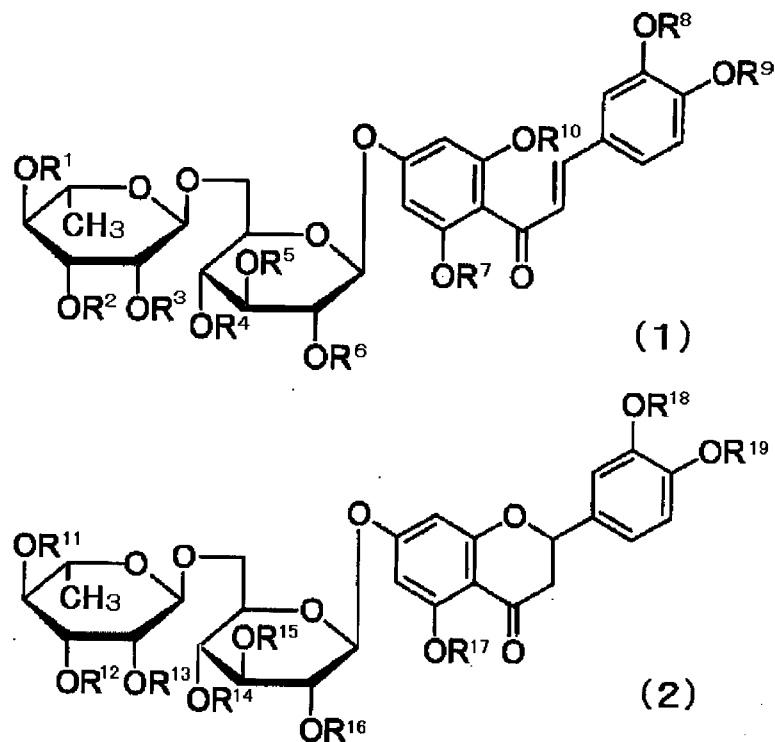
[0042] 本発明は、糖化反応抑制効果に優れた糖化反応抑制剤を提供することができる。

請求の範囲

[請求項 1] メチルヘスペリジンを含む、糖化反応抑制剤。

[請求項 2] 前記メチルヘスペリジンが、下記一般式 (1) で表されるカルコン体メチルヘスペリジン、及び下記一般式 (2) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンからなる群から選ばれる 1 種以上である、請求項 1 に記載の糖化反応抑制剤。

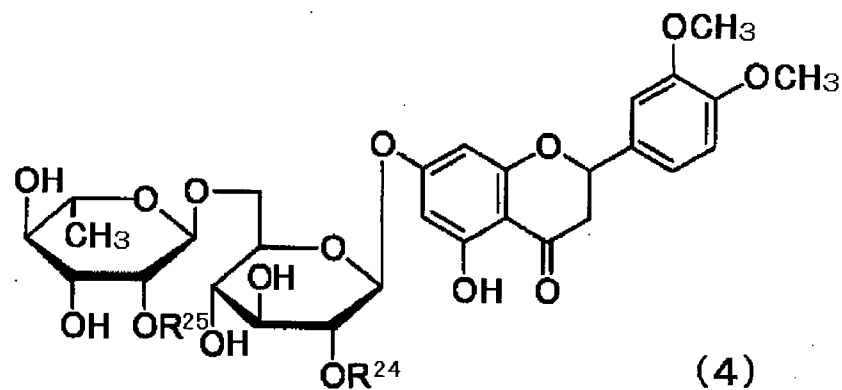
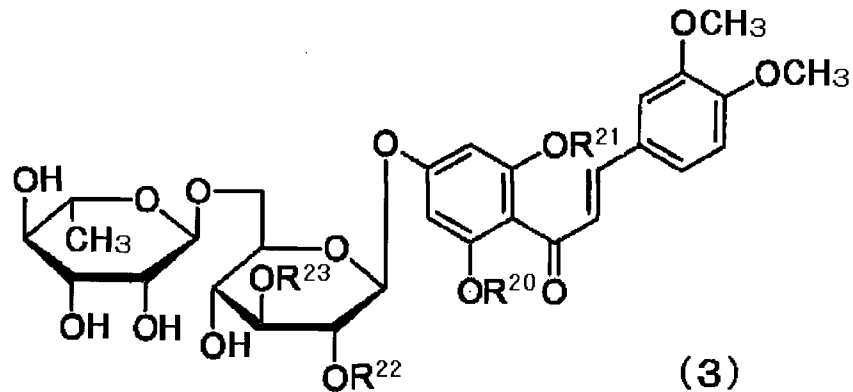
[化 1]



(式中、 $R^1 \sim R^{19}$ は、それぞれ独立にメチル基または水素原子である。)

[請求項 3] 前記メチルヘスペリジンが、下記一般式 (3) で表されるカルコン体メチルヘスペリジン、及び下記一般式 (4) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンからなる群から選ばれる 1 種以上である、請求項 1 に記載の糖化反応抑制剤。

[化2]



(式中、 $R^{20} \sim R^{25}$ は、それぞれ独立にメチル基または水素原子である。)

[請求項4]

前記一般式 (3) で表されるカルコン体メチルヘスペリジンが下記表 1 に示される $R^{20} \sim R^{23}$ の組み合わせを有するカルコン体—1—3 からなる群から選ばれる 1 種以上である請求項 3 に記載の糖化反応抑制剤。

ほ 1]

	R^{20}	R^{21}	R^{22}	R^{23}
カルコン体—1	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
カルコン体—2	H	CH_3	CH_3	H
カルコン体—3	H	CH_3	H	H

[請求項5]

前記一般式 (4) で表されるフラバノン体メチルヘスペリジンが下記表 2 に示される $R^{24} \sim R^{25}$ の組み合わせを有するフラバノン体—1—4 からなる群から選ばれる 1 種以上である請求項 3 に記載の糖化

反応抑制剤。

[表 2]

	R ²⁴	R ²⁵
フラバノン体-1	CH ₃	CH ₃
フラバノン体-2	CH ₃	H
フラバノン体-3	H	H
フラバノン体-4	H	CH ₃

[請求項6] メチルヘスペリジンを、製剤総質量に対して、0.01質量%～5.0質量%の割合で含む、請求項1に記載の糖化反応抑制剤。

[請求項7] 皮膚化粧品用途である、請求項1に記載の糖化反応抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/061745

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/ 60 (2006.01) ± f A61K3 1/ 7034 (2006.01) i f A61K3 1/ 7048 (2006.01) i f ,
 A61 P3/1 0 (2006.01) i f A61 P17/ 16 (2006.01) i f 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/ 60, A61K31/ 7034, A61K31/ 7048, A61P3/ 10, A61P17/ 16, 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	1996-2014	
Kokai	Jitsuyo	Shinan	Koho	1971-2014	Toroku	Jitsuyo	Shinan	Koho	1994-2014

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

CAplus / REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/KOSMET (STN),
 JST Plus / JMEDPlus / JST7 580 (JDream I I)

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 2011-105714 A (Kao Corp.), 02 June 2011 (02.06.2011), claims ; paragraphs [0010] to [0016], [0026]; examples (Family : none)	1-6 1-7
X Y	JP 63-066110 A (Kabushiki Kai sha Momotani Juntenkan), 24 March 1988 (24.03.1988), claims ; page 2, upper left column, lines 2 to 13; upper right column, lines 2 to 5; lower left column, lines 7, 8; examples (Family : none)	1, 2, 6, 7 1-7



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

24 July, 2014 (24.07.14)

Date of mailing of the international search report

05 August, 2014 (05.08.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / JP2014 / 061745

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	JP 2000-026269 A (Kanebo, Ltd.), 25 January 2000 (25.01.2000), claims ; paragraphs [0016], [0034], [0062] ; examples 1, 2, 5 to 7, 11, 12, 15, 29 (Family: none)	1, 6, 7 1-7
X Y	JP 11-199468 A (Kanebo, Ltd.), 27 July 1999 (27.07.1999), claims ; paragraphs [0007], [0020] ; examples (Family: none)	1, 6, 7 1-7
X Y	JP 11-171756 A (Kanebo, Ltd.), 29 June 1999 (29.06.1999), claims ; paragraphs [0008], [0025] ; example 2 (Family: none)	1, 6, 7 1-7
Y	Shigeru SEKINE (representative), Hiroaki TAMURA et al. - (editor), Shin Keshohin Handbook, Nikko Chemicals Co., Ltd., 30 October 2006 (30.10. 2006), pages 729 to 735	1-7
Y	Daxin LI et al., Protective effects of hesperidin derivatives and their stereoisomers against advanced glycation end-products formation, Pharmaceutical Biology, 2012.12, Vol. 50, No. 12, p. 1531-1535	1-7
P, X	Eiko KATO, "Methyl Hesperidin as a Functional Cosmetic Ingredient", BIO INDUSTRY, 12 March 2014 (12.03.2014), vol. 31, no. 3, pages 57 to 61	1-7
E, X	JP 2014-114290 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 26 June 2014 (26.06.2014), entire text (Family: none)	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))		
IntCl. A61K8/60 (2006. 01) i, A61K3 1/7034 (2006. 01) i, A61K3 1/7048 (2006. 01) i, A61P3/10 (2006. 01) i, A61P17/16 (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))		
IntCl. A61K8/60, A61K3 1/7034, A61K31/7048, A61P3/10, A61P17/16, 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 - 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 1 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 1 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 9 1		
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/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/KOSMET (STN) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (jDreamIE)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリーお	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 請求項の番号
X Y	JP 2011- 105714 A (花王株式会社) 2011. 06. 02, 特許請求の範囲、【0 1 0】 - 【0 0 1 6】、【0 0 2 6】、実施例 (ファミリーなし)	1-6 1-7
X Y	JP 63-066110 A (株式会社桃谷順天館) 1988. 03. 24, 特許請求の範囲、第 2 頁左上欄第 2 - 1 3 行、右上欄第 2 - 5 行、左下欄第 7、8 行、実施例 (ファミリーなし)	1, 2, 6, 7 1-7
☒ c 欄の続きにも文献が列举されている。 ☐ 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)」 b 「口頭による開示、使用、展示等に言及する文献」 F 「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」 f 「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」 Z 「同一パテントファミリー文献」		
国際調査を完了した日 2 4 . 0 7 . 2 0 1 4	国際調査報告の発送日 0 5 . 0 8 . 2 0 1 4	
国際調査機関の名称及びあて先 ヨ本 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) 川島 明子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 2 1	4 D 3 8 4 7

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 請求項の番号
X Y	JP 2000-026269 A (鐘紡株式会社) 2000. 01. 25, 特許請求の範囲、【0016】、【0034】、【0062】、実施例 1、2、5—7、11、12、15、29 (ファミリーなし)	1' 6, 7 1-7
X Y	JP 11-199468 A (ft 紡株式会社) 1999. 07. 27, 特許請求の範囲、【0007】、【0020】、実施例 (ファミリーなし)	1, 6, 7 1-7
X Y	JP 11-171756 A (鐘紡株式会社) 1999. 06. 29, 特許請求の範囲、【0008】、【0025】、実施例 2 (ファミリーなし)	1, 6, 7 1-7
Y	関根茂 (代表者)、田村博明他 (編集者), 新化粧品ハンドブック, 日光ケミカルズ株式会社, 2006. 10. 30, p. 729-735	1-7
Y	Daxin LI et al. , Protective effects of hesperidin derivatives and their stereoisomers against advanced glycation end-products formation, Pharmaceutical Biology, 2012. 12, Vol. 50, No. 12, p. 1531-1535	1-7
P, X	加藤詠子, 機能性化粧品原料としてのメチルヘスペリジン, BIO INDUSTRY, 2014. 03. 12, Vol. 31 No. 3, p. 57-61	1-7
E, X	JP 2014-114290 A (昭和電工株式会社) 2014. 06. 26, 全文 (ファミリーなし)	1-7