

(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  
2023年10月5日(05.10.2023)



(10) 国際公開番号

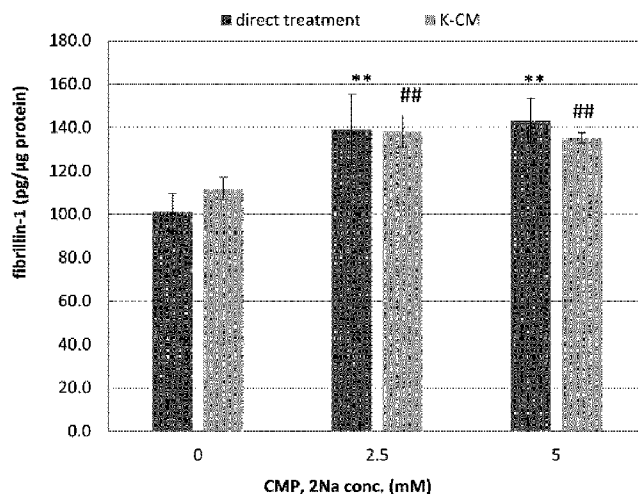
WO 2023/191016 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/7068 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
A61K 8/60 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61K 31/7072 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/013439
- (22) 国際出願日: 2023年3月30日(30.03.2023)
- (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 2022-056621 2022年3月30日(30.03.2022) JP
- (71) 出願人: ヤマサ醤油株式会社 (YAMASA CORPORATION) [JP/JP]; 〒2880056 千葉県銚子市新生町2丁目10番地の1 Chiba (JP).
- (72) 発明者: 石毛 和也 (ISHIGE, Kazuya); 〒2880056 千葉県銚子市新生町2-10-1 ヤマサ醤油株式会社内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: アクシス国際弁理士法人 (AXIS PATENT INTERNATIONAL); 〒1050004 東京都港区新橋二丁目6番2号 新橋アイマークビル 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,

(54) Title: FIBRILLIN PRODUCTION PROMOTER, COSMETIC COMPOSITION OR SKIN TOPICAL AGENT, ORALLY ADMINISTERED AGENT, AND ELASTIN FIBER PRODUCTION PROMOTER

(54) 発明の名称: フィブリリン産生促進剤、化粧品組成物又は皮膚外用剤、経口投与剤、及びエラスチン線維産生促進剤

[図1]



(57) Abstract: This fibrillin production promoter contains a pyrimidine nucleotide or a precursor thereof as an active ingredient.

(57) 要約: ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリン産生促進剤である。



WO 2023/191016 A1

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, ME, 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：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

## 明 細 書

発明の名称：

フィブリリン産生促進剤、化粧品組成物又は皮膚外用剤、経口投与剤、及びエラスチン線維産生促進剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、フィブリリン産生促進剤、化粧品組成物又は皮膚外用剤、経口投与剤、及びエラスチン線維産生促進剤に関する。

### 背景技術

[0002] 高齢化社会が進んだ現代においては、健康長寿だけでなく、QOL（Quality of Life）の向上が課題となっている。アンチエイジング分野における皮膚の美容は、高齢者のQOL向上に極めて重要であることから関心が高まっている。

[0003] 肌の「ハリ」は、理想の肌の要素として挙げられることが多く、QOL向上のために改善要望の高い要素である。近年の研究によって、「ハリ」は「視覚的ハリ」と「触覚的ハリ」との2つの要素が存在することが明らかとなった（非特許文献1）。非特許文献1においては、「視覚的ハリ」と「触覚的ハリ」との関係について研究しており、「視覚的ハリ」は「視覚的うるおい感」と強い相関が見られる一方、「触覚的ハリ」は「視覚的うるおい感」と相関が見られなかった。非特許文献1には、角層水分量の増加とともに「視覚的ハリ」の有意な向上が観察されたが、一方で「触覚的ハリ」には有意な変化が見られなかったことが記載されている。

[0004] 「触覚的ハリ」には、弾性線維（エラスチン線維）が重要な役割を果たしていることが知られている。皮膚真皮のエラスチン線維は、基底膜から皮下組織へ伸びる連続的なネットワークをつくっていて、皮膚の弾力性を保っている。老化に伴う皮膚の変化の中で、エラスチン線維の変性による変化は大きな位置を占めており、皮膚のタルミ及びシワの原因は、このエラスチン線維の変性が大きな要因であるといわれる。自然老化では、エラスチン線維は

減少することが知られている。一方、光老化では、日光弾性線維症のように真皮乳頭層の線維は消失するが、網状層のエラスチン線維は量的にも増加し、かつ変性して無定型物質のような沈着が起こるとされている。これらが、弾力性がなく硬化したシワの多い光老化皮膚の原因と考えられている。

[0005] 弾性線維は、皮膚の他では肺及び動脈に多く存在し、これらの組織の伸縮性を担っている。加齢に伴う弾性線維の劣化は、肺気腫性変化、動脈中膜硬化などの直接原因となる（非特許文献2）。

[0006] 上記のように、弾性線維の劣化又は断裂は、肌の触覚的ハリの喪失、肺気腫性変化及び動脈中膜硬化といった症状を引き起こすため、弾性線維の維持、再生はQOL向上のため喫緊の課題である。しかし、弾性線維のターンオーバーは極めて遅く、加齢した組織では弾性線維再生能はほぼないとされる（非特許文献2）。弾性線維を再生できれば、皮膚の触覚的ハリ改善だけではなく、肺気腫及び動脈硬化の進展予防・治療など新たな予防・治療法が生まれると考えられる。

[0007] 弾性線維の主要構成成分として、マイクロフィブリル（フィブリリン）及び無定型エラスチンが知られている。マイクロフィブリル上にエラスチンが沈着することにより、弾性線維が形成される。すなわち、マイクロフィブリルの産生を促進することにより、弾性線維の産生が促進すると考えられる。

[0008] シチジル酸、ウリジル酸はヌクレオチドの一種であり、生体内及び食品に広く含まれている物質であって、安全性が高い素材といえる。

[0009] 特許文献1には、ウリジン又はその誘導体と、アセチルグルコサミンなどを含有する美容組成物が開示されている。特許文献1に記載の発明は、皮膚の保湿性を改善し角質層水分量を増大させるとともに、肌をハリのある状態に保つことが記載されている。

[0010] 角層水分量の増加とともに「視覚的ハリ」の有意な向上が観察されたが、一方で「触覚的ハリ」には有意な変化が見られなかったとする非特許文献1の内容を参酌すると、特許文献1における肌の「ハリ」とは、いわゆる「視覚的ハリ」であると理解される。特許文献1には、ピリミジンヌクレオチド

又はその前駆体がフィブリリンの産生を促進すること、及び肌の「触覚的ハリ」改善に寄与することは一切開示されていない。

[0011] 特許文献2には、ウリジンのリン酸エステル又はその生理学的に許容される塩が、細胞のヒアルロン酸産生を促進し保湿などに寄与すること、及び細胞増殖を促進することが記載されている。また、特許文献2には、ヒアルロン酸産生促進及び細胞増殖促進に起因して、肌のシワ、タルミを改善する旨が開示されている。

[0012] 特許文献2において開示されている肌のシワ、タルミの改善は、ヒアルロン酸産生促進による肌の保湿に起因する、いわゆる「視覚的ハリ」の改善と、細胞増殖に起因する量的変化から生じる外観上の変化であると考えられる。特許文献2には、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体がフィブリリンの産生を促進すること、及び肌の「触覚的ハリ」改善に寄与することは一切開示されていない。

[0013] 特許文献3には、プリン系核酸関連物質及びピリミジン系核酸関連物質を含有する、コラーゲン産生促進用組成物が記載されている。しかし、特許文献3に実質的に開示された発明は、アデニル酸とウリジル酸との併用によるコラーゲン産生促進用組成物であり、ウリジル酸単体での使用及びシチジル酸の使用に関して実質的な開示はない。さらに、特許文献3には、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体がフィブリリンの産生を促進すること、及び肌の「触覚的ハリ」改善に寄与することは一切開示されていない。

[0014] 従って、シチジル酸及びウリジル酸のような核酸関連物質が、フィブリリン産生促進作用を有するか否かについては、従来評価されていない。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0015] 特許文献1：特開2014-88329号公報

特許文献2：国際公開2019/021988号

特許文献3：国際公開2005/034902号

### 非特許文献

[0016] 非特許文献1：小林和法他5名，「視覚的ハリに関する検討」，日本化粧品技術者会誌 2011年45巻3号 p. 212-217

非特許文献2：中邨智之，「生体の伸縮性を生み出す仕組み」，日本化粧品学会誌 Vol. 43, No. 1, pp. 14-17 (2019)

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0017] 本発明の課題は、フィブリリン産生促進効果を有する、新規かつ安全性の高いフィブリリン産生促進剤、化粧品組成物又は皮膚外用剤、及び経口投与剤を提供することにある。

また、本発明の課題は、エラスチン線維産生促進効果を有する、新規かつ安全性の高いエラスチン線維産生促進剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0018] 本発明者は、上記目的を達成するため鋭意検討を行った結果、驚くべきことに、これまでフィブリリン産生促進作用が全く知られていなかったピリミジンヌクレオチド又はその前駆体が、フィブリリン産生及びエラスチン線維産生を促進するという属性を有することを初めて見出し、本発明をなすに至った。

[0019] すなわち、本発明は、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリン産生促進剤である。

また、本発明は、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリンの産生を促進するための化粧品組成物又は皮膚外用剤である。

また、本発明は、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリンの産生を促進するため経口投与剤である。

さらに、本発明は、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、エラスチン線維産生促進剤である。

## 発明の効果

[0020] 本発明のフィブリリン産生促進剤、化粧品組成物又は皮膚外用剤、及び経口投与剤は、フィブリリン産生促進効果を有し、新規かつ安全性が高い。

また、本発明のエラスチン線維産生促進剤は、エラスチン線維産生促進効果を有し、新規かつ安全性が高い。

### 図面の簡単な説明

[0021] [図1]図1は、実施例1にて定量されたCMP，2Na処理時のフィブリリン-1量の定量結果（ng/μg-タンパク質）を表す。図中、濃灰色にて示すdirect treatmentは、正常ヒト線維芽細胞へ直接サンプル処理を行った試料の測定結果を意味する。灰白色にて示すK-CMは、正常ヒト表皮細胞の培養上清を正常ヒト線維芽細胞へ処理した試料の測定結果を意味する。横軸に記載の数値は、各サンプル中のCMP，2Na濃度（mM）を意味する。\*\*の記号は、スチューデントのt検定にてdirect treatment CMP，2Na濃度 0（mM）の結果と比較した際にp値が0.01より小さいことを意味する。##の記号は、スチューデントのt検定にてK-CM CMP，2Na濃度 0（mM）の結果と比較した際にp値が0.01より小さいことを意味する。

[図2]図2は、実施例1にて定量されたUMP，2Na処理時のフィブリリン-1量の定量結果（ng/μg-タンパク質）を表す。図中、濃灰色にて示すdirect treatmentは、正常ヒト線維芽細胞へ直接サンプル処理を行った試料の測定結果を意味する。灰白色にて示すK-CMは、正常ヒト表皮細胞の培養上清を正常ヒト線維芽細胞へ処理した試料の測定結果を意味する。横軸に記載の数値は、各サンプル中のUMP，2Na濃度（mM）を意味する。\*\*の記号は、スチューデントのt検定にてdirect treatment UMP，2Na濃度 0（mM）の結果と比較した際にp値が0.01より小さいことを意味する。##の記号は、スチューデントのt検定にてK-CM UMP，2Na濃度 0（mM）の結果と比較した際にp値が0.01より小さいことを意味する。

[図3]図3は、実施例2にて定量されたFBN-1のmRNA発現解析結果を

表す。横軸に記載の数値は、各サンプル中のCMP, 2Na濃度 (w/v%) を意味する。縦軸に記載の数値は、CMP, 2Na濃度 0 (w/v%) のFBN-1の発現量を1.00とした相対発現量を意味する。\*\*の記号は、スチューデントのt検定にてCMP, 2Na濃度 0 (w/v%) の結果と比較した際にp値が0.01より小さいことを意味する。

[図4]図4は、実施例3に記載されたエラスチカ・ワンギーソン染色の結果写真を示す。写真中真皮にて黒色にて示された領域がエラスチン線維を意味する。図中、ControlはCMP, 2Na濃度 0 (w/v%) 処理試料の結果を示す。1%CMP, 2NaはCMP, 2Na濃度 1.0 (w/v%) 処理試料の結果を、2%CMP, 2NaはCMP, 2Na濃度 2.0 (w/v%) 処理試料の結果を示す。

### 発明を実施するための形態

[0022] 本発明は、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリン産生促進剤、フィブリリンの産生を促進するための化粧品組成物又は皮膚外用剤、及び経口投与剤に関する。また、本発明は、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、エラスチン線維産生促進剤に関する。

ここで、本明細書において「フィブリリン産生促進剤」とは、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有するものであり、その他の成分を更に含有する組成物の形態を包含する概念である。同様に、本明細書において「皮膚外用剤」及び「エラスチン線維産生促進剤」とは、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有するものであり、その他の成分を更に含有する組成物の形態を包含する概念である。

[0023] 本明細書において、ピリミジンヌクレオチドとは、シチジル酸及び/又はウリジル酸を意味する。

[0024] シチジル酸 (シチジナーリン酸、cytidine 5'-phosphate、CMP) は、CAS登録番号63-37-6で示される化合物である。本明細書でシチジル酸と記載する場合、シチジル酸の塩も包含される。

- [0025] 本明細書において、シチジル酸の質量について記載する場合、シチジル酸 2 ナトリウム塩 (CMP, 2 Na) に換算した際の質量を表す。シチジル酸溶液の濃度 (%) について記載する場合、特に記載がなければ質量体積パーセント濃度 (w/v %) であることとし、シチジル酸質量としては CMP, 2 Na 換算質量を用いる。2 ナトリウム塩以外の塩を選択する場合、又は塩を形成しない遊離酸の場合には、シチジル酸の物質量を基準として、CMP, 2 Na に換算した場合の質量とする。
- [0026] ウリジル酸 (ウリジンーリン酸、uridine 5'-phosphate、UMP) は、CAS 登録番号 58-97-9 で示される化合物である。本明細書でウリジル酸と記載する場合、ウリジル酸の塩も包含する概念である。
- [0027] 本明細書において、ウリジル酸の質量について記載する場合、ウリジル酸 2 ナトリウム塩 (UMP, 2 Na) に換算した際の質量を表す。ウリジル酸の濃度 (%) について記載する場合、特に記載がなければ質量体積パーセント濃度 (w/v %) であることとし、ウリジル酸質量としては UMP, 2 Na 換算質量を用いる。2 ナトリウム塩以外の塩を選択する場合、又は塩を形成しない遊離酸の場合には、ウリジル酸の物質量を基準として、UMP, 2 Na に換算した場合の質量とする。
- [0028] 本明細書において、ピリミジンヌクレオチド前駆体とは、ピリミジンヌクレオチド、すなわちシチジル酸及び／又はウリジル酸へと代謝され得る化合物を意味する。化合物がピリミジンヌクレオチド前駆体に包含されるか否かは、その化合物がピリミジンヌクレオチドに変換されるという知見の有無によって判断される。具体的には、エクトヌクレオチダーゼなどの働きによりシチジル酸及び／又はウリジル酸へ分解されることが知られているシチジンニリン酸、シチジン三リン酸、ウリジンニリン酸、ウリジン三リン酸 (松岡功, 「神経系におけるエクトヌクレオチダーゼ」, 臨床化学 33: 11-18, 2004)、キナーゼの働きによってシチジル酸及び／又はウリジル酸へとリン酸化されることが知られているシチジン、シトシン、ウリジン、ウラシル (A Orengo, 「Regulation of enzymic activity by metabolites,

I. Uridine-cytidine kinase of Novikoff ascites rat tumor」, J Biol Chem. 1969 Apr 25;244(8):2204-9.) が、本明細書中のピリミジンヌクレオチド前駆体として例示される。

[0029] 本明細書において、本発明のフィブリリン産生促進作用は、フィブリリン-1量を定量することによって評価する。具体的な定量方法については、後述の実施例に記載する。

[0030] 本明細書において、皮膚の触覚的ハリとは、触った時の弾力性、触った時のしっとり感、触った時のハリ感から認知される、肌に触れたときの感覚である。本明細書において、用語「皮膚の視覚的ハリ」及び「皮膚の触覚的ハリ」の指し示す内容については、非特許文献1を参照する。

[0031] 本発明におけるピリミジンヌクレオチド又はその前駆体としては、前述の通り、シチジン、シトシン、シチジル酸、シチジンニリン酸、シチジン三リン酸、ウリジン、ウラシル、ウリジル酸、ウリジルニリン酸、ウリジル三リン酸が例示される。これらの中でも、シチジル酸、ウリジル酸が好ましい。

[0032] 本発明におけるシチジル酸の概念は、前述の通り塩を包含する。シチジル酸の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルギニン、リジンなどの塩基性アミノ酸塩；アンモニウム塩、トリシクロヘキシルアンモニウム塩などのアンモニウム塩；モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩、トリエタノールアミン塩などの各種のアルカノールアミン塩などを挙げることができる。これらの中でも、ナトリウム塩などのアルカリ金属塩が好ましい。アルカリ金属塩としては、具体的にはシチジル酸1ナトリウム、及びシチジル酸2ナトリウムを例示することができ、取り扱い性の面から、シチジル酸2ナトリウムが好ましい。

[0033] 本発明におけるウリジル酸の概念は、前述の通り塩を包含する。ウリジル酸の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルギニ

ン、リジンなどの塩基性アミノ酸塩；アンモニウム塩、トリシクロヘキシルアンモニウム塩などのアンモニウム塩；モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩、トリエタノールアミン塩などの各種のアルカノールアミン塩などを挙げることができる。これらの中でも、ナトリウム塩などのアルカリ金属塩が好ましい。アルカリ金属塩としては、具体的にはウリジル酸1ナトリウム、及びウリジル酸2ナトリウムを例示することができ、取り扱い性の面から、ウリジル酸2ナトリウムが好ましい。

[0034] 本発明のフィブリリン産生促進剤、化粧品組成物又は皮膚外用剤、及び経口投与剤には、有効成分であるピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を単独で用いてもよく、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を2種以上同時に使用しても良く、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体とそれ以外の有効成分とを併用して用いても良い。

[0035] 本発明におけるピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の由来には格別の制限はなく、酵母、細菌、魚介類、動物、植物などの天然物由来のものが好適である。

[0036] 本発明のフィブリリン産生促進剤は、経口投与剤に利用することができる。具体的には、飲食品、サプリメント、調製粉乳、経腸栄養剤、健康飲食品（特定保健用食品、機能性表示食品を含む）、動物飼餌料用添加物、ヒト又はヒト以外の動物用の医薬品などとして実用に供することができる。

[0037] 本発明のフィブリリン産生促進剤を飲食品、健康飲食品又は調製粉乳などとして供する場合は、前記有効成分を公知の飲食品に適宜添加することにより、フィブリリン産生促進作用を有する飲食品とすることができる。対象の飲食品としては、乳・乳製品類、調味料類、飲料、菓子類、パン類、麺類、油脂類、畜肉加工品、水産加工品、農産加工品、冷凍食品、即席食品などを挙げることができる。

[0038] また、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を、飲食品原料中に混合して、フィブリリン産生促進効果を有する新たな飲食品を製造することもでき

る。対象とする飲食品の形状としては、錠剤状、顆粒状、カプセル状、粉末状、溶液状、シロップ状、乳状、ペースト状など、各種形状のものを選ぶことができる。これらの飲食品の製造においては、本発明の有効成分のほかに、食品として使用可能な各種の賦形剤、調味成分などを適宜添加すれば良い。

[0039] 前記飲食品は、フィブリリン産生促進効果との保健用途が表示された飲食品として提供・販売されていてもよい。「表示」行為には、需要者に対して前記用途を知らしめるための全ての行為が含まれ、前記用途を想起・類推させるような表現であれば、表示の目的、表示の内容、表示する対象物・媒体などの如何に拘わらず、全て本技術の「表示」行為に該当する。

[0040] 前記「表示」は、需要者が上記用途を直接的に認識できるような表現により行われることが好ましい。具体的には、飲食品に係る商品又は商品の包装に前記用途を記載したものを譲渡し、引き渡し、譲渡若しくは引き渡しのために展示し、輸入する行為、商品に関する広告、価格表若しくは取引書類に上記用途を記載して展示し、若しくは頒布し、又はこれらを内容とする情報に上記用途を記載して電磁氣的（インターネットなど）方法により提供する行為などが挙げられる。

[0041] 表示内容としては、行政などによって認可された表示（例えば、行政が定める各種制度に基づいて認可を受け、そのような認可に基づいた態様で行う表示など）であることが好ましい。また、そのような表示内容を、包装、容器、カタログ、パンフレット、POPなどの販売現場における宣伝材、その他の書類などへ付することが好ましい。

[0042] また、本発明のフィブリリン産生促進剤を経口投与に供する医薬品、サプリメント、経腸栄養剤などとして実用に供する場合、前記有効成分を単独、又は製剤補助剤などと合わせて製剤化することができる。

[0043] 前記製剤の形状としては、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、粒剤、散剤、溶液剤、シロップ剤、乳剤などとすることができる。

[0044] 前記製剤においては、本発明の有効成分の他に、賦形剤、結合剤、崩壊剤

、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤などの任意の製剤補助剤を、それぞれの供与形態に合わせて適宜組み合わせ用いれば良い。

[0045] 本発明の剤における前記有効成分の配合量は、使用目的（予防、保健又は症状緩和など）、対象者の年齢、投与又は摂取方法、剤型などに応じて、0.1～30%（W/W）の範囲から適宜選定すればよい。

[0046] 本発明の経口投与剤の投与又は摂取量は、対象者の年齢、体重、症状などの程度、投与又は摂取方法などに応じて変動するものの、1日当たり1mg～800g程度の範囲内から適宜選択すればよい。また、本発明の経口投与剤の投与又は摂取量は、1回あたりの投与量が1～5000mgであることが好ましく、1～1000mgであることがより好ましい。

[0047] 本発明のフィブリリン産生促進剤は、化粧品組成物又は皮膚外用剤として実用に供することもできる。

[0048] 本発明の化粧品組成物又は皮膚外用剤におけるピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の含有量は、フィブリリン産生が促進されるという点で0.05（w/v%）以上であることが好ましい。特に、フィブリリン産生促進効果は濃度依存的に奏されることから、含有量は0.075（w/v%）以上であることがより好ましい。また、フィブリリン産生が有意に促進されるという点で0.092（w/v%）以上であることが好ましく、0.25（w/v%）以上であることがより好ましく、0.5（w/v%）以上であることが更に好ましく、1.0（w/v%）以上であることが特に好ましい。また、各種剤又は組成物として利用するときの扱い易さなどから、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の含有量は10（w/v%）以下であることが好ましい。

[0049] 本発明の化粧品組成物又は皮膚外用剤は、上記成分の他に、薬学的若しくは香粧的に許容される基剤又は担体を組み合わせ各種の形態に調製されても良い。薬学的若しくは香粧的に許容される基剤又は担体については、従来公知のものを用いることができる。また、本発明の化粧品組成物又は皮膚外

用剤には、必要に応じて化粧品、外用の医薬品・医薬部外品などの皮膚又は粘膜に適用される外用組成物に配合される公知の各種成分を配合することができる。このような成分として、例えば、界面活性剤、色素（染料、顔料）、香料、防腐剤、殺菌剤（抗菌剤）、増粘剤、酸化防止剤、金属封鎖剤、清涼化剤、防臭剤、保湿剤、UV吸収剤、UV散乱剤、ビタミン類、植物エキス、皮膚収斂剤、抗炎症剤（消炎剤）、美白剤、細胞賦活剤、血管拡張剤、血行促進剤、及び皮膚機能亢進剤などを挙げることができる。

[0050] 上記成分の内、界面活性剤の具体例としては、高級脂肪酸石けん、アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アルキルエーテルリン酸エステル塩、N-アシルアミノ酸塩、アシルN-メチルタウリン塩などのアニオン界面活性剤；塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ジアルキルジメチルアンモニウムなどのカチオン界面活性剤；アルキルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルアミドジメチルアミノ酢酸ベタイン、2-アルキル-N-カルボキシ-N-ヒドロキシイミダゾリニウムベタインなどの両性界面活性剤；ポリオキシエチレン型、多価アルコールエステル型、エチレンオキシド・プロピレンオキシドブロック共重合体などの非イオン界面活性剤などを挙げることができる。また特に制限されることなく、高分子界面活性剤又は天然界面活性剤に属する界面活性剤も使用することができる。

[0051] 防腐剤の具体例として、パラオキシ安息香酸エチル、サリチル酸、及びソルビン酸などを例示することができる。増粘剤の具体例として、キサントガム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシビニルポリマーなどを例示することができる。金属封鎖剤の具体例として、エチレンジアミン四酢酸のナトリウム塩、リン酸、クエン酸などを例示することができる。

[0052] 保湿剤の具体例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、カロニン酸、アテロコラーゲン、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、d-リピロリ

ドンカルボン酸塩、短鎖可溶性コラーゲン、ジグリセリン（EO）PO付加物、イザヨイバラ抽出物、セイヨウノコギリソウ抽出物、メリロート抽出物などを例示することができる。

[0053] ビタミン類の具体例としては、ビタミンA油、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノールなどのビタミンA類；リボフラビン、酪酸リボフラビン、フラビンアデニンヌクレオチドなどのビタミンB2類；ピリドキシン塩酸塩、ピリドキシンジオクタノエートなどのビタミンB6類；L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ジパルミチン酸エステル、L-アスコルビン酸-2-硫酸ナトリウム、d- $\alpha$ -トコフェロール-L-アスコルビン酸リン酸ジエステルジカリウムなどのビタミンC類；パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、パントテニルエチルエーテル、アセチルパントテニルエチルエーテルなどのパントテン酸類；エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロールなどのビタミンD類；ニコチン酸、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸アミドなどのニコチン酸類；d- $\alpha$ -トコフェロール、酢酸d- $\alpha$ -トコフェロール、ニコチン酸d- $\alpha$ -トコフェロール、コハク酸d- $\alpha$ -トコフェロールなどのビタミンE類；ビタミンP；ビオチンなどを例示することができる。

[0054] 本発明の化粧料組成物又は皮膚外用剤は、皮膚に適用（例えば、塗布又は噴霧など）される形態で使用される。具体的には、本発明の化粧料組成物又は皮膚外用剤は、化粧料、外用医薬品又は外用医薬部外品などとして使用される。これらの内、日常的にフィブリリンの産生を促進させることができるという観点から、化粧料が好ましい。なお、かかる化粧料又は外用剤には、養毛剤若しくは育毛剤、又は養毛若しくは育毛に効果のあるシャンプー、リンス、ヘアローション（トニック、リキッドを含む）などの各種のヘア化粧料が含まれる。

[0055] 本発明の化粧料組成物又は皮膚外用剤の形態については、皮膚又は粘膜に適用可能なものであれば特に制限されず、例えば、ペースト状、ムース状、ジェル状、液状、乳液状、懸濁液状、クリーム状、軟膏状、シート状、エア

ゾール状、スプレー状、リニメント剤を例示することができる。特に化粧品とする場合であれば、ローション；エモリエント乳液、ミルキーローション、ナリシング乳液、クレンジング乳液などの乳液；エモリエントクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、メイクアップクリームなどのクリームなどを例示することができる。また、特に養毛剤、育毛剤などのヘア製品とする場合であれば、トニック、ヘアクリーム、ヘアローション、エアゾール（噴霧剤）、ムース、シャンプー、リンス、リキッドなどを例示することができる。

[0056] 本発明の化粧品組成物又は皮膚外用剤は、化粧品、外用医薬品又は外用医薬部外品として、皮膚又は粘膜に直接塗布、噴霧又は貼付して使用することができる。その使用割合は、使用者（ヒトの年齢、性別、用途、患部の症状の程度など）に応じて適宜選択可能であり、特に制限されるものではない。例えば、フィブリリンの産生を促進する有効量を、1回／日から5回／日の回数で皮膚に経皮的に投与することが例示される。

[0057] 本発明の化粧品組成物又は皮膚外用剤を適用する際の適用量としては、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の量にして1回あたり1mg以上が好ましく、1～1000mgがより好ましく、5～800mgがより好ましく、10～500mgがより好ましい。

[0058] これまでに記載した内容から明らかであるが、本発明は、ピリミジンヌクレオチドがフィブリリン産生を促進するという新規な属性を発見し、当該属性により、ピリミジンヌクレオチドが、単独でも、フィブリリン産生促進剤という新たな用途への使用に適することを見いだしたことに基づく発明である。

[0059] 本発明の一態様は、エラスチン線維の産生を促進するエラスチン線維産生促進剤である。本発明のエラスチン線維産生促進剤は、フィブリリンの産生促進を通じて、エラスチン線維の産生を促進することができる。

エラスチン線維産生促進剤の適用量及び投与量は、上記の化粧品組成物又は皮膚外用剤を適用する際の適用量、及び経口投与剤の投与量と同様にする

ことができる。

[0060] 本発明のエラスチン線維産生促進剤は、フィブリリンの産生促進を通じて皮膚の触覚的ハリ改善、肺気腫の治療、肺気腫の進展予防、動脈硬化の治療、動脈硬化の進展予防より選択される1つ以上の効果を奏することができる。

[0061] したがって、本発明は、以下のように例示される。

[0062] [1] ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリン産生促進剤。

[2] 前記ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の濃度が0.05～10.0 (w/v%)である、[1]に記載のフィブリリン産生促進剤。

[3] 皮膚の触覚的ハリ改善、肺気腫の治療、肺気腫の進展予防、動脈硬化の治療、及び動脈硬化の進展予防より選択される1つ以上の効果を奏する、[1]又は[2]に記載のフィブリリン産生促進剤。

[4] ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリンの産生を促進するための化粧品組成物又は皮膚外用剤。

[5] 前記ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の濃度が0.05～10.0 (w/v%)である、[4]に記載の化粧品組成物又は皮膚外用剤。

[6] 皮膚の触覚的ハリ改善、肺気腫の治療、肺気腫の進展予防、動脈硬化の治療、及び動脈硬化の進展予防より選択される1つ以上の効果を奏する、[4]又は[5]に記載の化粧品組成物又は皮膚外用剤。

[7] ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリンの産生を促進するため経口投与剤。

[8] 前記ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の濃度が0.05～10.0 (w/v%)である、[7]に記載の経口投与剤。

[9] 皮膚の触覚的ハリ改善、肺気腫の治療、肺気腫の進展予防、動脈硬化の治療、及び動脈硬化の進展予防より選択される1つ以上の効果を奏する、[7]又は[8]に記載の経口投与剤。

[0063] [10] ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有す

る、エラスチン線維産生促進剤。

[11] 前記ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の濃度が0.05～10.0 (w/v%)である、[10]に記載のエラスチン線維産生促進剤。

[12] 皮膚の触覚的ハリ改善、肺気腫の治療、肺気腫の進展予防、動脈硬化の治療、及び動脈硬化の進展予防より選択される1つ以上の効果を奏する、[10]又は[11]に記載のエラスチン線維産生促進剤。

[13] [4]又は[5]に記載の化粧品組成物又は皮膚外用剤を皮膚に適用することによって、皮膚のフィブリリン産生を促進する方法。

[14] 前記化粧品組成物又は前記皮膚外用剤の1回あたりの適用量が1～1000mgである、[13]に記載の方法。

[15] [7]又は[8]に記載の経口投与剤を経口投与することによって、フィブリリン産生を促進する方法。

[16] 前記経口投与剤の1回あたりの投与量が1～5000mgである、[15]に記載の方法。

[17] [10]又は[11]に記載のエラスチン線維産生促進剤を皮膚に適用又は経口投与することによって、エラスチン線維産生を促進する方法。

[18] 前記エラスチン線維産生促進剤の適用量が1～1000mgであり、前記エラスチン線維産生促進剤の投与量が1～5000mgである、[17]に記載の方法。

[19] フィブリリン産生の促進に用いるための、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体。

[20] エラスチン線維産生の促進に用いるための、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体。

[21] フィブリリン産生を促進させるための、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の使用。

[22] エラスチン線維の産生を促進させるための、ピリミジンヌクレオ

チド又はその前駆体の使用。

## 実施例

[0064] 以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれらによって何ら制限されるものではない。

[0065] (実施例1) フィブリリン産生促進効果の評価

ピリミジンヌクレオチドのフィブリリン産生促進効果を評価した。

[0066] 以下の手順に従って、実験を行った。

[0067] (正常ヒト表皮細胞の培養上清取得)

正常ヒト表皮細胞 (NHEK ; クラボウ製) を、96穴プレートに  $2.5 \times 10^4 \text{ cells/well}$  の密度で播種し、 $37^\circ\text{C}$  で24時間培養した。 $100 \mu\text{L}$  のサンプル含有培地 (HuMedia-KG2 ; クラボウ製) に交換し、24時間培養した。培養後、培養上清を回収した。なお、サンプル溶液としては、CMP, 2Na 0, 2.5, 5 (mM) (すなわち、0, 0.0918, 0.184 (w/v%))、及びUMP, 2Na 0, 2.5, 5 (mM) (すなわち、0, 0.092, 0.184 (w/v%)) をそれぞれ用いた。

[0068] (正常ヒト線維芽細胞への培養上清処理)

正常ヒト線維芽細胞 (NHDF ; クラボウ製) を、96穴プレートに  $2.5 \times 10^4 \text{ cells/well}$  /  $100 \mu\text{L}$  の密度で播種し、 $37^\circ\text{C}$  で24時間培養した。その後、上記の3次元培養表皮の培養上清取得工程で得た培養上清  $100 \mu\text{L}$  に交換し、24時間培養した。

[0069] (正常ヒト線維芽細胞への直接サンプル処理)

正常ヒト線維芽細胞 (NHDF ; クラボウ製) を、96穴プレートに  $2.55 \times 10^4 \text{ cells/well}$  /  $100 \mu\text{L}$  の密度で播種し、 $37^\circ\text{C}$  で24時間培養した。その後、CMP, 2Na 0, 2.5, 5 (mM) (すなわち、0, 0.0918, 0.184 (w/v%))、及びUMP, 2Na 0, 2.5, 5 (mM) (すなわち、0, 0.092, 0.184 (w/v%)) に調整した培地 (HuMedia-KG2 ; クラボウ製)  $100 \mu$

Lに交換し、24時間培養した。

[0070] (フィブリリン-1量の定量)

正常ヒト線維芽細胞の培養上清を回収し、ELISA法によりフィブリリン-1量を定量した。培養上清は、BCA protein assayにてタンパク質量も測定した。

[0071] シチジル酸処理を行ったときのフィブリリン-1量の定量結果を、図1に示す。ウリジル酸処理を行ったときのフィブリリン-1量の定量結果を、図2に示す。

[0072] ピリミジンヌクレオチド処理を行った3次元培養表皮の培養上清の添加によって、フィブリリンの産生が促進されていた。ピリミジンヌクレオチドの添加によっても、フィブリリンの産生が促進されていた。シチジル酸処理とウリジル酸処理とを比較したとき、フィブリリン産生促進効果は同程度であった。

[0073] (実施例2) 3次元培養表皮培養上清を用いた線維芽細胞に対するコラーゲン合成関連因子のmRNA発現量の評価

エラスチン合成関連因子であるFibrillin1 (FBN1) のmRNA発現量をReal time PCRにて定量した。

[0074] (3次元培養表皮の培養上清取得)

3次元培養表皮 (LabCyte EPI MODEL 24 J TEC 製) を、付属のアッセイ培地を500 $\mu$ L添加した24穴プレートにセットし、37 $^{\circ}$ Cで一晩馴化した。サンプル含有PBS (-) を角層側から50 $\mu$ L適用し、24時間培養した。サンプル含有PBS (-) を除去後、PBS (-) にて洗浄した。新鮮培地に交換し、新たにサンプル含有PBS (-) を角層側から50 $\mu$ L適用し、さらに48時間培養した。培養後、培養上清を回収した。なお、各サンプル中のCMP, 2Na濃度は0、1.0、2.0 (w/v%) の各濃度で実施した。

[0075] (正常ヒト線維芽細胞への培養上清処理とCollagen 1A1のmRNA発現量の定量)

実施例1と同様の方法で、正常ヒト線維芽細胞への培養上清処理を行った。RNeasy Mini Kit (QIAGEN製)を用いてNHDFからRNAを回収し、Real time PCRによるFibrillin-1 (FBN-1)のmRNA発現解析を行った(ΔΔCt法)。なお、内在性コントロールとしてはグリセルアルデヒド3-リン酸脱水素酵素(GAPDH)を用いた。

[0076] FBN1のmRNA発現解析結果を図3に示す。

[0077] 処理したCMP, 2Naの濃度依存的に、FBN-1の発現量が増大していることが明らかとなった。

[0078] (実施例3) 新鮮ヒト摘出皮膚を用いたex vivo評価試験

実際の皮膚に対する作用をより高精度に評価するため、新鮮ヒト摘出皮膚を用いたex vivo評価試験を実施した。

[0079] 実際のヒトの皮膚に対する作用をより高精度に評価するため、新鮮ヒト摘出皮膚を用いたex vivo評価試験を実施した。

[0080] 研究用途としての利用についてインフォームドコンセントを得た39歳白人女性患者から美容整形手術時に採取された腹部皮膚組織を使用した。この摘出皮膚を、D-MEM/Ham's F-12培地を1.3ml添加した培養プレートにセットし、5%CO<sub>2</sub>下、37°Cで一晩馴化した。所定濃度のサンプルを含有したPBS(-)を角層側から適量適用し、さらに24時間培養した。サンプルと培地は24時間ごとに新しいものに交換しながら、合計72時間処理を行った。なお、各サンプル中のCMP, 2Na濃度は0、1、0、2.0(w/v%)の各濃度で実施した。

[0081] 定法に従って培養後の皮膚組織の固定化を行った後、皮膚組織切片を作成し、エラスチカ・ワンギーソン染色にてエラスチン線維を染色し、顕微鏡観察を行った。

[0082] エラスチカ・ワンギーソン染色による組織解析の結果を、図4に示す。

[0083] 新鮮ヒト摘出皮膚においても、シチジル酸処理によってエラスチン線維が密になっている傾向が認められた。

[0084] 本実施例の結果より、実際の皮膚においても、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体によってフィブリリン産生が促進され、エラスチン線維の産生が促進されることが強く示唆された。

## 請求の範囲

- [請求項1]            ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリン産生促進剤。
- [請求項2]            前記ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の濃度が0.05～10.0 (w/v%)である、請求項1に記載のフィブリリン産生促進剤。
- [請求項3]            皮膚の触覚的ハリ改善、肺気腫の治療、肺気腫の進展予防、動脈硬化の治療、及び動脈硬化の進展予防より選択される1つ以上の効果を奏する、請求項1又は2に記載のフィブリリン産生促進剤。
- [請求項4]            ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリンの産生を促進するための化粧品組成物又は皮膚外用剤。
- [請求項5]            前記ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の濃度が0.05～10.0 (w/v%)である、請求項4に記載の化粧品組成物又は皮膚外用剤。
- [請求項6]            皮膚の触覚的ハリ改善、肺気腫の治療、肺気腫の進展予防、動脈硬化の治療、及び動脈硬化の進展予防より選択される1つ以上の効果を奏する、請求項4又は5に記載の化粧品組成物又は皮膚外用剤。
- [請求項7]            ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、フィブリリンの産生を促進するため経口投与剤。
- [請求項8]            前記ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の濃度が0.05～10.0 (w/v%)である、請求項7に記載の経口投与剤。
- [請求項9]            皮膚の触覚的ハリ改善、肺気腫の治療、肺気腫の進展予防、動脈硬化の治療、及び動脈硬化の進展予防より選択される1つ以上の効果を奏する、請求項7又は8に記載の経口投与剤。
- [請求項10]            ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体を有効成分として含有する、エラスチン線維産生促進剤。
- [請求項11]            前記ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の濃度が0.05～1

0.0 (w/v%) である、請求項10に記載のエラスチン線維産生促進剤。

[請求項12] 皮膚の触覚的ハリ改善、肺気腫の治療、肺気腫の進展予防、動脈硬化の治療、及び動脈硬化の進展予防より選択される1つ以上の効果を奏する、請求項10又は11に記載のエラスチン線維産生促進剤。

[請求項13] 請求項4又は5に記載の化粧料組成物又は皮膚外用剤を皮膚に適用することによって、皮膚のフィブリリン産生を促進する方法。

[請求項14] 前記化粧料組成物又は前記皮膚外用剤の1回あたりの適用量が1～1000mgである、請求項13に記載の方法。

[請求項15] 請求項7又は8に記載の経口投与剤を経口投与することによって、フィブリリン産生を促進する方法。

[請求項16] 前記経口投与剤の1回あたりの投与量が1～5000mgである、請求項15に記載の方法。

[請求項17] 請求項10又は11に記載のエラスチン線維産生促進剤を皮膚に適用又は経口投与することによって、エラスチン線維産生を促進する方法。

[請求項18] 前記エラスチン線維産生促進剤の適用量が1～1000mgであり、前記エラスチン線維産生促進剤の投与量が1～5000mgである、請求項17に記載の方法。

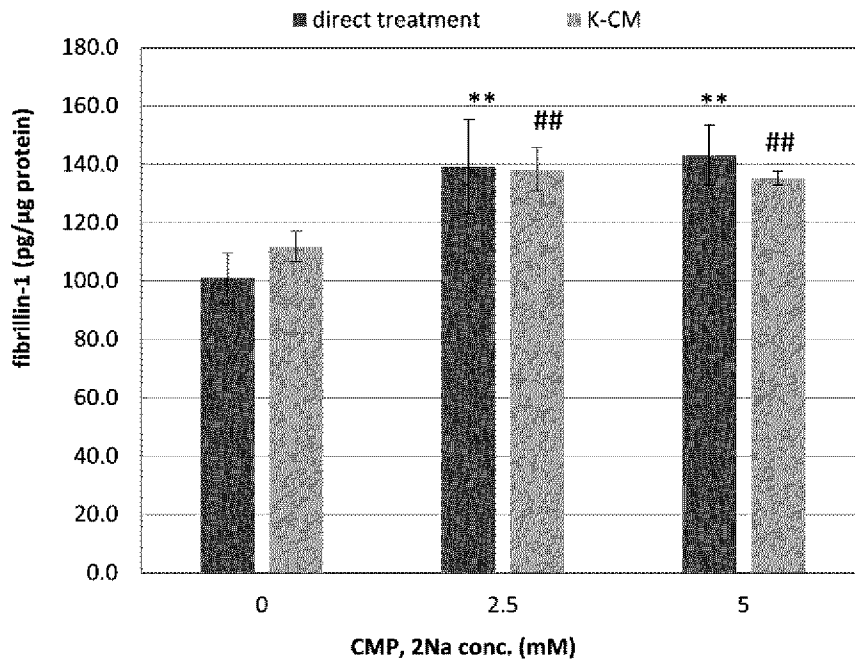
[請求項19] フィブリリン産生の促進に用いるための、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体。

[請求項20] エラスチン線維産生の促進に用いるための、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体。

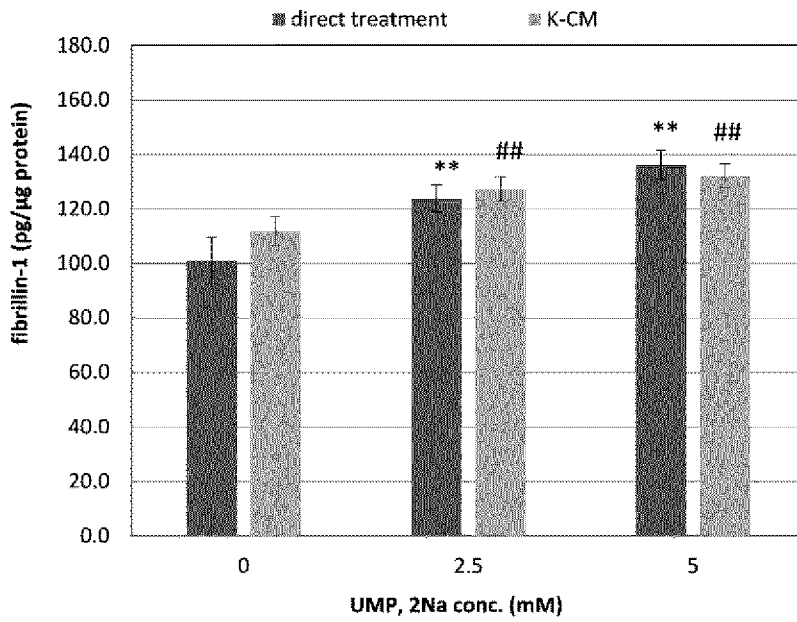
[請求項21] フィブリリン産生を促進させるための、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の使用。

[請求項22] エラスチン線維の産生を促進させるための、ピリミジンヌクレオチド又はその前駆体の使用。

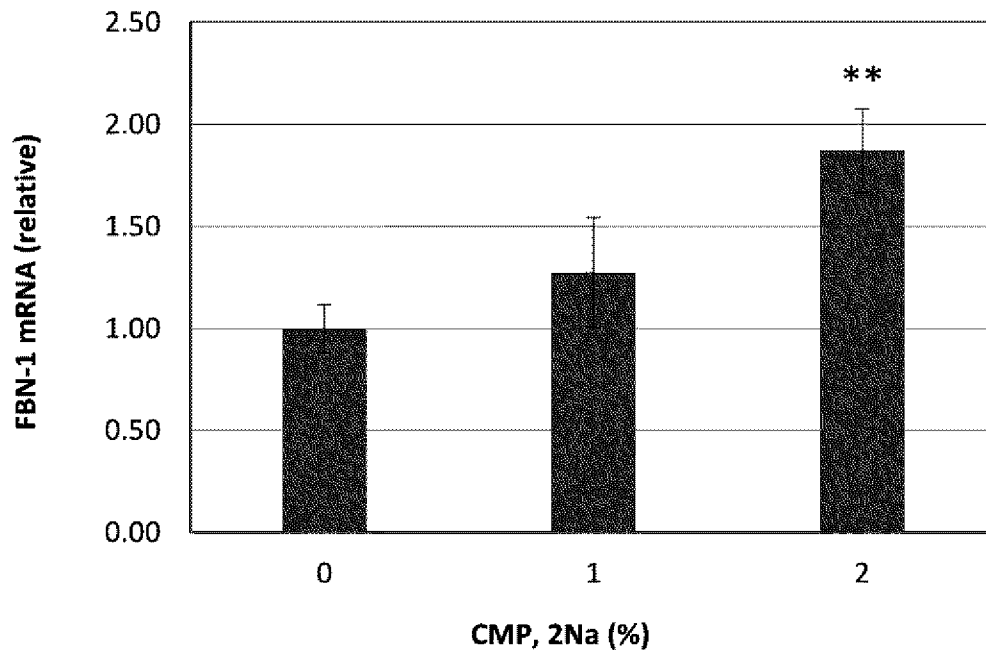
[ 1 ]



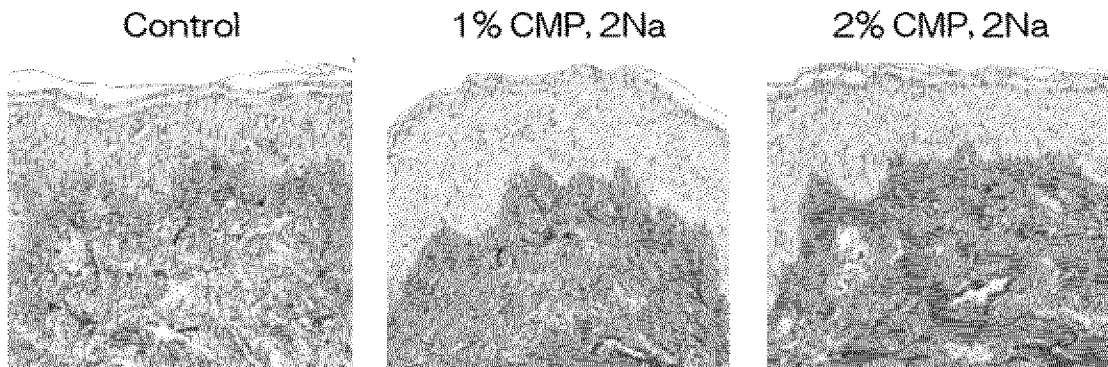
[ 2 ]



[圖3]



[圖4]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/013439

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><b>A61K 31/7068</b>(2006.01)i; <b>A61K 8/60</b>(2006.01)i; <b>A61K 31/7072</b>(2006.01)i; <b>A61P 9/10</b>(2006.01)i; <b>A61P 11/00</b>(2006.01)i; <b>A61P 17/00</b>(2006.01)i; <b>A61P 43/00</b>(2006.01)i; <b>A61Q 19/00</b>(2006.01)i  FI: A61K31/7068; A61K8/60; A61K31/7072; A61P9/10; A61P11/00; A61P17/00; A61P43/00 111; A61Q19/00</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/7068; A61K8/60; A61K31/7072; A61P9/10; A61P11/00; A61P17/00; A61P43/00; A61Q19/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2014-88329 A (PICASO COSMETIC LABORATORY LTD.) 15 May 2014 (2014-05-15) claims 1, 3, paragraph [0001]	19-20 1-18, 21-22
X A	WO 2019/021988 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 31 January 2019 (2019-01-31) claims 1, 4	19-20 1-18, 21-22
X A	JP 2021-127322 A (MARUZEN PHARMACEUT. CO., LTD.) 02 September 2021 (2021-09-02) claims 1-6, paragraph [0096]	19-20 1-18, 21-22
X A	KR 10-2010-0090676 A (MAZENCE INC.) 16 August 2010 (2010-08-16) abstract, claims 1, 5	19-20 1-18, 21-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* 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  “&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>05 June 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>20 June 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/013439

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 6-172186 A (TOYAMA CHEM. CO., LTD.) 21 June 1994 (1994-06-21)	19-20
A	abstract, claims 1, 5	1-18, 21-22
A	PARK, D. E. et al. Preparation and Characterization of Callus Extract from Pyrus pyrifolia and Investigation of Its Effects on Skin Regeneration. Cosmetics. 15 December 2018, vol. 5, no. 4, article 71 abstract, fig. 1, 3	1-22
A	JP 2017-510542 A (FACTOR BIOSCIENCE INC.) 13 April 2017 (2017-04-13)	1-22

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2023/013439**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2014-88329	A	15 May 2014	(Family: none)	
WO	2019/021988	A1	31 January 2019	US 2021/0154122	A1
				claims 1, 4	
				EP 3659581	A1
				CN 110944622	A
				KR 10-2020-0031665	A
				AU 2018307389	A
				SG 11202000615V	A
				TW 201907902	A
JP	2021-127322	A	02 September 2021	(Family: none)	
KR	10-2010-0090676	A	16 August 2010	(Family: none)	
JP	6-172186	A	21 June 1994	(Family: none)	
JP	2017-510542	A	13 April 2017	US 2016/0324934	A1
				WO 2015/117021	A1
				EP 3099801	A1
				KR 10-2016-0113121	A
				CN 105940110	A

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 31/7068(2006.01)i; A61K 8/60(2006.01)i; A61K 31/7072(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i                  FI: A61K31/7068; A61K8/60; A61K31/7072; A61P9/10; A61P11/00; A61P17/00; A61P43/00 111; A61Q19/00</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））                  A61K31/7068; A61K8/60; A61K31/7072; A61P9/10; A61P11/00; A61P17/00; A61P43/00; A61Q19/00</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> <p>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）                  JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOISIS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年							
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																
日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年																
日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年																
日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年																
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>JP 2014-88329 A (株式会社ピカソ美化学研究所) 15.05.2014 (2014 - 05 - 15) 請求項 1、3、段落 0001</td> <td>19-20 1-18, 21-22</td> </tr> <tr> <td>X A</td> <td>WO 2019/021988 A1 (大塚製薬株式会社) 31.01.2019 (2019 - 01 - 31) 請求項 1、4</td> <td>19-20 1-18, 21-22</td> </tr> <tr> <td>X A</td> <td>JP 2021-127322 A (丸善製薬株式会社) 02.09.2021 (2021 - 09 - 02) 請求項 1～6、段落 0096</td> <td>19-20 1-18, 21-22</td> </tr> <tr> <td>X A</td> <td>KR 10-2010-0090676 A (MAZENCE INC.) 16.08.2010 (2010 - 08 - 16) 要約、請求項 1、5</td> <td>19-20 1-18, 21-22</td> </tr> </tbody> </table>			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 A	JP 2014-88329 A (株式会社ピカソ美化学研究所) 15.05.2014 (2014 - 05 - 15) 請求項 1、3、段落 0001	19-20 1-18, 21-22	X A	WO 2019/021988 A1 (大塚製薬株式会社) 31.01.2019 (2019 - 01 - 31) 請求項 1、4	19-20 1-18, 21-22	X A	JP 2021-127322 A (丸善製薬株式会社) 02.09.2021 (2021 - 09 - 02) 請求項 1～6、段落 0096	19-20 1-18, 21-22	X A	KR 10-2010-0090676 A (MAZENCE INC.) 16.08.2010 (2010 - 08 - 16) 要約、請求項 1、5	19-20 1-18, 21-22
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 A	JP 2014-88329 A (株式会社ピカソ美化学研究所) 15.05.2014 (2014 - 05 - 15) 請求項 1、3、段落 0001	19-20 1-18, 21-22															
X A	WO 2019/021988 A1 (大塚製薬株式会社) 31.01.2019 (2019 - 01 - 31) 請求項 1、4	19-20 1-18, 21-22															
X A	JP 2021-127322 A (丸善製薬株式会社) 02.09.2021 (2021 - 09 - 02) 請求項 1～6、段落 0096	19-20 1-18, 21-22															
X A	KR 10-2010-0090676 A (MAZENCE INC.) 16.08.2010 (2010 - 08 - 16) 要約、請求項 1、5	19-20 1-18, 21-22															
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																	
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“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</p> <p>“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）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“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</p> <p>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>05.06.2023</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>20.06.2023</p>																
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>春日 淳一 4C 4866</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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	JP 6-172186 A (富山化学工業株式会社) 21.06.1994 (1994 - 06 - 21)	19-20
A	要約、請求項 1、5	1-18, 21-22
A	PARK D E et al, Preparation and Characterization of Callus Extract from Pyrus pyrifolia and Investigation of Its Effects on Skin Regeneration, Cosmetics, 2018.12.15, Vol.5, No.4, Article 71	1-22
A	要約、図 1、3	
A	JP 2017-510542 A (ファクター バイオサイエンス インコーポレイテッド)	1-22
	13.04.2017 (2017 - 04 - 13)	

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/013439

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2014-88329 A	15.05.2014	(ファミリーなし)	
WO 2019/021988 A1	31.01.2019	US 2021/0154122 A1 請求項 1、4 EP 3659581 A1 CN 110944622 A KR 10-2020-0031665 A AU 2018307389 A SG 11202000615V A TW 201907902 A	
JP 2021-127322 A	02.09.2021	(ファミリーなし)	
KR 10-2010-0090676 A	16.08.2010	(ファミリーなし)	
JP 6-172186 A	21.06.1994	(ファミリーなし)	
JP 2017-510542 A	13.04.2017	US 2016/0324934 A1 WO 2015/117021 A1 EP 3099801 A1 KR 10-2016-0113121 A CN 105940110 A	