

(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
2011 年 10 月 20 日(20.10.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/129374 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 8/73 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) C08B 37/08 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/059202
- (22) 国際出願日: 2011 年 4 月 13 日(13.04.2011)
- (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 2010-092883 2010 年 4 月 14 日(14.04.2010) JP
特願 2010-129446 2010 年 6 月 4 日(04.06.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について):
ロート製薬株式会社 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 Osaka (JP). キューピー株式会社 (Kewpie Corporation) [JP/JP]; 〒1500002 東京都渋谷区渋谷 1 丁目 4 番 1 3 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): ▲柳 ▼澤みゆき (YANAGISAWA, Miyuki) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). 田村 正憲 (TAMURA, Masanori) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). 藤本 淳一 (FUJIMOTO, Junichi) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). 吉田 拓史 (YOSHIDA, Takushi) [JP/JP]; 〒1830034 東京都府中市住吉町 5 丁目 1 3 番地の 1 キューピー株式会社研究所内 Tokyo (JP). 大野 敦之 (OHNO, Atsushi) [JP/JP]; 〒1830034 東

京都府中市住吉町 5 丁目 1 3 番地の 1 キューピー株式会社研究所内 Tokyo (JP). 藤川 俊一 (FUJIKAWA, Shunichi) [JP/JP]; 〒1830034 東京都府中市住吉町 5 丁目 1 3 番地の 1 キューピー株式会社研究所内 Tokyo (JP). 大江 真理子 (OE, Mariko) [JP/JP]; 〒1830034 東京都府中市住吉町 5 丁目 1 3 番地の 1 キューピー株式会社研究所内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島 2 丁目 1 番 3 1 号 京阪堂島ビル 3 階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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.
- (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, LR, 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 (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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: COMPOSITION FOR EXTERNAL USE FOR COMPLEXION IMPROVEMENT

(54) 発明の名称: 肌質改善用外用組成物

(57) Abstract: The disclosed composition for external use for complexion improvement contains degraded zinc hyaluronate and can substantially improve complexion in practice. The weight-average molecular weight of the hyaluronic acid in the degraded zinc hyaluronate is preferably no more than 10 kDa, and the degraded zinc hyaluronate preferably contains between 50 and 130 mg of zinc per gram. The kinetic viscosity of a 1% aqueous solution of the degraded zinc hyaluronate is preferably between 0.3 and 5 mm²/s. By dry weight, degraded zinc hyaluronate preferably constitutes between 0.0001% and 20% of the composition as a whole.

(57) 要約: 分解ヒアルロン酸亜鉛を含む肌質改善用外用組成物は、実用上十分に肌質を改善することができる。分解ヒアルロン酸亜鉛中のヒアルロン酸の重量平均分子量は 10kDa 以下が好ましい。分解ヒアルロン酸亜鉛は 1g 当たり 50~130mg の亜鉛を含有することが好ましい。分解ヒアルロン酸亜鉛は、その 1% 水溶液の動粘度が 0.3~5mm²/s であることが好ましい。分解ヒアルロン酸亜鉛の含有量は、組成物の全量に対して、乾燥重量で、0.0001~20 重量%であることが好ましい。



WO 2011/129374 A1

明 細 書

発明の名称：肌質改善用外用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、肌質を改善するための外用組成物、及び肌質改善方法などに関する。

背景技術

[0002] ヒアルロン酸は、真皮などの皮下組織に多く含まれ、細胞間で水分を保持したり、緩衝剤として機能している。また、硝子体などの眼球組織にも多く含まれ、緩衝剤として機能したり、組織の形状を保つ役割をしている。また、関節液や軟骨のような関節組織にも多く含まれ、潤滑剤や緩衝剤として機能している。

このため、ヒアルロン酸は、医薬品や化粧品の成分として多用されている。しかし、ヒアルロン酸は高分子であるため、外用剤成分として用いる場合、皮膚に浸透し難く、実用上十分にその作用を発揮できない。

ヒアルロン酸の経皮吸収性を高める試みとして、特許文献1は、平均分子量が5000～20000であり、かつ分子量1万以下の成分の割合が40重量%以上でかつ分子量5万以上の成分の割合が5重量%以下である低分子ヒアルロン酸が皮膚浸透性が良いことを教えている。また、特許文献2は、ヒアルロン酸亜鉛を含む外用剤は、潰瘍の治療に有効であることを教えている。また、特許文献3は、ヒアルロン酸亜鉛を含む外用剤は、皮膚バリア機能の改善、皮膚保湿作用、肌荒れ防止作用を有し、その作用は、ヒアルロン酸と亜鉛の混合物に比べて優れることを教えている。

しかし、これらの文献が教える外用剤と比較して、さらに肌質を改善することができる外用剤が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：WO2007/099830号

特許文献2：特開平3－505231号

特許文献3：WO2006／121210号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、実用上十分に肌質を改善することができる、肌質改善用外用組成物、及び肌質改善方法を提供することを主な課題とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者は上記課題を解決するために研究を重ね、分解ヒアルロン酸亜鉛が、キメが乱れ、バリア機能の低下した皮膚に塗布した場合、効果的に肌の状態を改善することを見出した。また、その程度は、分解していない高分子ヒアルロン酸（重量平均分子量が通常1000kDa以上）亜鉛に比べて、格段に優れることを見出した。

[0006] 本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、下記の肌質改善用外用組成物などを提供する。

項1. 分解ヒアルロン酸亜鉛を含む肌質改善用外用組成物。

項2. 分解ヒアルロン酸亜鉛中のヒアルロン酸が、重量平均分子量10kDa以下の分解ヒアルロン酸である項1に記載の外用組成物。

項3. 分解ヒアルロン酸亜鉛が、その1g当たり50～130mgの亜鉛を含有する分解ヒアルロン酸亜鉛である項1又は2に記載の外用組成物。

項4. 分解ヒアルロン酸亜鉛が、その1%水溶液の動粘度が0.3～5mm²/sの分解ヒアルロン酸亜鉛である項1～3のいずれか一項に記載の外用組成物。

項5. 分解ヒアルロン酸亜鉛の含有量が、組成物の全量に対して、乾燥重量で、0.0001～20重量%である項1～4のいずれか一項に記載の外用組成物。

項6. 分解ヒアルロン酸亜鉛が、加水分解ヒアルロン酸亜鉛である、項1～5のいずれか一項に記載の外用組成物。

項7. 敏感肌用の肌質改善用組成物である、項1～6のいずれか一項に記載の外用組成物。

項 8. 肌質改善がバリア機能改善である、項 1～7 のいずれか一項に記載の外用組成物。

項 9. 更に、炭素数4～12の脂肪酸グリセリルエステル、炭素数4～12のアルキルグリセリルエーテル、炭素数4～12のアルケニルグリセリルエーテル、炭素数5～10の1,2-アルカンジオール、及びフェノキシエタノールからなる群より選択される少なくとも1種の化合物を含む項 1～8 のいずれか一項に記載の外用組成物。

項 10. 分解ヒアルロン酸亜鉛を含む組成物を肌荒れした皮膚に塗布する工程と、肌荒れを改善する工程とを含む、肌質改善方法。

項 11. 肌質改善に使用するための分解ヒアルロン酸亜鉛。

項 12. 分解ヒアルロン酸亜鉛の肌質改善剤の製造のための使用。

項 13. 1%水溶液の動粘度が $0.3\sim 5\text{mm}^2/\text{s}$ であり、かつ、1g当たりの亜鉛含有量が50～130mgである、ヒアルロン酸亜鉛。

項 14. 項 13に記載のヒアルロン酸亜鉛を含有する化粧料組成物。

項 15. 亜鉛化合物を含む含水媒体中にヒアルロン酸及び／又はその塩を分散させる工程を含む方法により製造されたものである項 1～9 のいずれか一項に記載の肌質改善用外用組成物。

発明の効果

[0007] 表皮の最外層を構成する角質層は、角質細胞が層をなし、それらの細胞間に細胞間脂質や天然保湿成分が存在している。これにより、外部からの異物の進入を防ぎ、かつ水分の蒸発を防いでいる（バリア機能）。本発明の外用組成物は、分解することにより低分子化したヒアルロン酸と亜鉛との会合物を含むため、皮膚への浸透性が良く、肌のキメ（角質細胞が並び、細胞間に細胞間脂質及び天然保湿物質が存在する状態）を健やかに整え、バリア機能を改善することができる。また、肌の赤みを抑制することができ、刺激の閾値を改善することができる。これらにより、本発明の外用組成物は、肌質改善のために使用できる。

敏感肌では、角質間の細胞間脂質の量が健常肌よりも少なくなっている等

の原因で、肌のキメが乱れて、バリア機能が低下し、刺激の閾値が下がり刺激を感じやすい肌になっている。従って、本発明の外用組成物は、敏感肌の肌質改善に好適に使用できる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]加水分解ヒアルロン酸亜鉛が、高分子ヒアルロン酸と亜鉛との会合物、及び加水分解ヒアルロン酸に比べて、バリア機能の低下した肌からの水分の蒸散をより効果的に抑制することを示す図である。

発明を実施するための形態

[0009] 以下、本発明を詳細に説明する。

(I) 肌質改善用外用組成物

分解ヒアルロン酸亜鉛

本発明の肌質改善用外用組成物の必須成分は、分解ヒアルロン酸亜鉛である。

本発明において「ヒアルロン酸亜鉛」とは、ヒアルロン酸を構成するカルボキシル基に由来するカルボキシルイオン (COO^-) と亜鉛イオン (Zn^{2+}) との相互作用により形成される会合物 (複合体) をいう。具体的には、通常、ヒアルロン酸中のカルボキシルイオン2個に対して亜鉛イオン1個が相互作用した構造を有することができる。

分解ヒアルロン酸亜鉛は、1 g 当たりの亜鉛含有量が約50～130mgであることが好ましく、約55～100mgであることがより好ましく、約60～80mgであることがさらに好ましい。上記範囲であれば、肌質改善効果が十分に得られる。また、上記範囲であれば、ヒアルロン酸と亜鉛との安定な会合物となり、本発明の効果を安定して得ることができる。ここで、分解ヒアルロン酸亜鉛1 g 当たりの亜鉛含有量は、キレート滴定法によって測定された値である。キレート滴定法は、例えば、日本薬局方 (第十五改正) 医薬品各条の硫酸亜鉛水和物 (C-4675～4678) に記載されている。

[0010] 分解ヒアルロン酸亜鉛は、例えば、分解ヒアルロン酸又はその塩の水溶液と、亜鉛化合物の水溶液とを混合することにより、あるいは亜鉛化合物を含

む含水媒体中に分解ヒアルロン酸又はその塩を分散させることにより、調製できる。混合に当たり、亜鉛化合物は、分解ヒアルロン酸又はその塩と当量または過剰量用いればよい。分解ヒアルロン酸亜鉛の調製方法は、例えば、ヨーロッパ特許第413016号公報に詳細に記載されている。

また、分解ヒアルロン酸亜鉛は、亜鉛化合物を含む含水媒体中にヒアルロン酸及び／又はその塩を分散させる工程を含む方法により製造することができる。この方法によれば、生成した分解ヒアルロン酸亜鉛が含水媒体中に溶解せずに固体として存在しているため、ヒアルロン酸亜鉛の精製及び回収が容易である。この方法は、さらに、含水媒体を除去して得られた残留物を加熱乾燥させる工程を含むことができる。

分解ヒアルロン酸は、高分子ヒアルロン酸を分解して、低分子化したものであればよく、例えば、塩酸のような酸の存在下で加水分解することにより、ヒアルロニダーゼなどの酵素を用いて処理することにより、又は超音波や剪断によって物理的に切断することにより、調製できる。また、ヒアロオリゴ（キューピー（株））などの市販品を購入することもできる。

分解ヒアルロン酸の塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。亜鉛化合物としては、例えば、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、炭酸亜鉛および酸化亜鉛等の無機亜鉛、酢酸亜鉛、蟻酸亜鉛および尿酸亜鉛等の有機亜鉛が挙げられる。

高分子ヒアルロン酸は、鶏冠や、臍の緒、眼球、皮膚、及び軟骨などの動物組織、ストレプトコッカス属微生物などのヒアルロン酸生産微生物、動物細胞もしくは植物細胞の培養物から抽出、回収することができる。また、市販品を購入することもできる。

[0011] 本発明の分解ヒアルロン酸の分解の程度は特に限定されないが、分解ヒアルロン酸の重量平均分子量は、約100kDa以下がより好ましく、約10kDa以下がさらに好ましい。また、分解ヒアルロン酸の重量平均分子量は、約0.1kDa以上が好ましく、約1kDa以上がより好ましく、約5kDa以上がさらに好ましい。上記範囲であれば、十分な肌質改善効果が得られる。また、上記範囲

の重量平均分子量を有する分解ヒアルロン酸を用いれば、十分に低粘度で、肌なじみがよく、ベタツキのない組成物が得られる。

本発明において、重量平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィーにより測定される値である。その条件は、カラム：TSKgel GMPWXL 7.8mm×30cm（東ソー（株）製）、カラム温度：40℃付近の一定温度、検出器：示差屈折率計、移動相：0.2mol/L NaCl、流量：0.3mL/分、注入量：100μL、標準物質：プルラン標準品（STANDARD P-82、昭和電工（株）製）である。

[0012] 分解ヒアルロン酸亜鉛は、1%水溶液の動粘度が約0.3～5mm²/sであることが好ましく、約0.5～2mm²/sであることがより好ましく、約1～1.5mm²/sであることがさらに好ましい。上記範囲の動粘度を有する分解ヒアルロン酸亜鉛を用いれば、皮膚に塗布した際に、角質に浸透し易い組成物が得られる。

分解ヒアルロン酸亜鉛の動粘度は、ウペローデ粘度計（柴田科学器械工業株式会社製）を用いて測定することができる。この際、流下秒数が200～1000秒になるような係数のウペローデ粘度計を選択する。また、測定は30℃の恒温水槽中で行ない、温度変化がないようにする。ウペローデ粘度計により測定された前記水溶液の流下秒数と、ウペローデ粘度計の係数との積により、動粘度（単位：mm²/s）を求めることができる。

本発明の皮膚外用組成物は、1%水溶液の動粘度が0.3～5mm²/sであり、かつ、1g当たりの亜鉛含有量が50～130mgであるヒアルロン酸亜鉛を含む組成物であることが好ましい。

[0013] 分解ヒアルロン酸亜鉛の含有量

組成物中の分解ヒアルロン酸亜鉛の含有量は、組成物の全量に対して、乾燥重量で、約0.0001～20重量%が好ましく、約0.001～10重量%がより好ましく、約0.01～5重量%がさらに好ましく、約0.05～1重量%が特に好ましい。上記範囲であれば、肌質改善効果が十分に得られるとともに、着色（例えば黄色）のない組成物となる。

[0014] 第2成分

本発明の肌質改善用外用組成物は、さらに、炭素数4～12の脂肪酸グリセリ

ンエステル、炭素数4～12のアルキルグリセリルエーテル、炭素数4～12のアルケニルグリセリルエーテル、炭素数5～10の1,2-アルカンジオール、及びフェノキシエタノールからなる群より選ばれる少なくとも1種の第2成分を含んでいてもよい。これにより、組成物の肌質改善効果が損なわれることなく、防腐力が向上する。

[0015] ＜炭素数4～12の脂肪酸グリセリンエステル＞

炭素数4～12の脂肪酸グリセリンエステルは、直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸グリセリンエステルであり、ブタン酸、カプロン酸、カプリル酸、2-エチルヘキサン酸、ノナン酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸等の脂肪酸グリセリンエステルを挙げることができる。中でも、カプリル酸、カプリン酸が好ましく、カプリル酸がより好ましい。

炭素数4～12の脂肪酸グリセリンエステルは、モノエステル、ジエステル、トリエステルのいずれでもよく、あるいはこれらの混合物でも良い。特に好ましいのは、モノ脂肪酸グリセリンエステルを60%以上含むものである。

炭素数4～12の脂肪酸グリセリンエステルは、公知の方法で製造することができる。このような公知の方法として、グリセリンと脂肪酸とを酸性またはアルカリ性の触媒存在下あるいは無触媒下でエステル化して得る方法、油脂類とグリセリンとを触媒存在下でエステル交換反応して得る方法、グリセリン又は特定の水酸基を保護したグリセリンをピリジン等の塩基の存在下に脂肪酸クロライドでエステル化する方法、脂肪酸アリルを酸化的にジヒドロキシル化して得る方法等が挙げられる。

[0016] ＜炭素数4～12のアルキルグリセリルエーテル・炭素数4～12のアルケニルグリセリルエーテル＞

炭素数4～12のアルキルグリセリルエーテルは、直鎖又は分岐鎖のアルキル基を有するものであり、ブチルグリセリルエーテル、アミルグリセリルエーテル、ヘキシルグリセリルエーテル、ヘプチルグリセリルエーテル、オクチルグリセリルエーテル、2-エチルヘキシルグリセリルエーテル、ノニルグリセリルエーテル、デシルグリセリルエーテル、ウンデシルグリセリルエーテ

ル、ドデシルグリセリルエーテルなどが挙げられる。中でも、2-エチルヘキシルグリセリルエーテルが好ましい。

炭素数4~12のアルキルグリセリルエーテルは、モノアルキルグリセリルエーテル、ジアルキルグリセリルエーテル、又はトリアルキルグリセリルエーテルのいずれでも良く、又はこれらの混合物でもよい。特に好ましいのは、(モノ) アルキルグリセリルエーテルを60%以上含むものである。

また、炭素数4~12のアルケニルグリセリルエーテルは、直鎖又は分岐鎖のアルケニル基を有するものである。

炭素数4~12のアルケニルグリセリルエーテルは、モノアルケニルグリセリルエーテル、ジアルケニルグリセリルエーテル、又はトリアルケニルグリセリルエーテルのいずれでも良く、これらの混合物でもよいが、特に好ましいのは、モノアルケニルグリセリルエーテルを60%以上含むものである。

[0017] 炭素数4~12のアルキルグリセリルエーテル、及びアルケニルグリセリルエーテルは公知の方法で製造できる。公知の方法としては、特定水酸基を保護したグリセリンの金属アルコラートとハロゲン化アルキル又はアルケニルハロゲンとを反応させた後保護基を除去する方法、アルキルグリシジルエーテル又はアルケニルグリシジルエーテルを水和開環する方法、アルキルグリシジルエーテル又はアルケニルグリシジルエーテルとカルボン酸とを反応させ、けん化分解して得る方法、グリセリンの金属アルコラートとアルキル硫酸ナトリウム又はアルケニル硫酸ナトリウムとを反応させて得る方法等が挙げられる。

[0018] <炭素数5~10の1,2-アルカンジオール>

炭素数5~10の1,2-アルカンジオールは、直鎖又は分岐鎖のアルカンジオールであり、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサンジオール、1,2-ヘプタンジオール、1,2-オクタンジオール、1,2-ノナンジオール、1,2-デカンジオールなどが挙げられる。中でも、1,2-ヘキサンジオール、1,2-オクタンジオールが好ましく、1,2-オクタンジオールがより好ましい。

炭素数5~10の1,2-アルカンジオールは市販されている。

[0019] 炭素数4～12の脂肪酸グリセリンエステル、炭素数4～12のアルキルグリセリルエーテル、炭素数4～12のアルケニルグリセリルエーテル、炭素数5～10の1,2-アルカンジオール、及びフェノキシエタノールの中では、炭素数4～12の脂肪酸グリセリンエステルおよび炭素数4～12のアルキルグリセリルエーテルが好ましい。

上記第2成分を2種以上含む場合、例えば、ニコガード88（日光ケミカルズ（株）；カプリル酸グリセリルと2-エチルヘキシルグリセリルエーテルとの混合物）、Symdiol 68（シムライズ（株）；1,2-ヘキサジオールと1,2-オクタジオールとの混合物）などの市販品を用いることもできる。

[0020] 上記第2成分の含有量は、乳化組成物の全量に対して、約0.01～5重量%が好ましく、約0.05～2重量%がより好ましく、約0.1～1重量%がさらにより好ましい。第2成分の含有量が上記範囲であれば、防腐力向上効果が十分に得られると共に、皮膚への刺激が強くなることがない。

また、分解ヒアルロン酸亜鉛と第2成分との含有量の比率は、重量比で、分解ヒアルロン酸亜鉛（乾燥重量）：第2成分が約1：0.01～1000であるのが好ましく、約1：0.1～500であるのがより好ましく、約1：1～200であるのがさらにより好ましい。分解ヒアルロン酸亜鉛に対する第2成分の比率が上記範囲であれば、防腐力向上効果が十分に得られると共に、皮膚への刺激が強くなることがない。

[0021] 組成物の特性

本発明の外用剤が、油性基剤又は担体と水とを含むエマルジョン又はクリーム状の製剤である場合は、W/O型、O/W型の何れであってもよいが、O/Wの方が好ましい。分解ヒアルロン酸亜鉛は通常水相に含まれる。これによりヒアルロン酸亜鉛の作用が一層効果的に奏される。

本発明の外用剤のpHは、皮膚外用剤のpHとして通常用いられる範囲であればよいが、中でも、約4～7が好ましく、約4.5～6.5がより好ましい。上記pH範囲であれば、皮膚刺激がない。また、ヒアルロン酸亜鉛が安定な会合状態を保つことができるとともに、白濁のない組成物となる。

[0022] 化粧料組成物

本発明の肌質改善用外用組成物は、分解ヒアルロン酸亜鉛を、化粧料に通常使用される基剤又は担体、及び必要に応じて添加剤と共に混合して、化粧料組成物とすることができる。

＜化粧料組成物の形態＞

化粧料組成物の形態は特に限定されず、例えば、化粧水、乳液、クリーム、美容液、日焼け止め用化粧料、パック、ハンドクリーム、ボディローション、ボディークリームのような基礎化粧料；洗顔料、メイク落とし、ボディーシャンプーのような洗浄用化粧料；ファンデーション、化粧下地、リップクリーム、口紅、チークカラーのようなメイクアップ化粧料；入浴剤などが挙げられる。

[0023] ＜基剤又は担体＞

基剤又は担体としては、流動パラフィン、スクワラン、ゲル化炭化水素（プラスチックベースなど）、オゾケライト、 α -オレフィンオリゴマー、軽質流動パラフィンのような炭化水素；メチルポリシロキサン、架橋型メチルポリシロキサン、高重合メチルポリシロキサン、環状シリコーン、アルキル変性シリコーン、架橋型アルキル変性シリコーン、アミノ変性シリコーン、ポリエーテル変性シリコーン、ポリグリセリン変性シリコーン、架橋型ポリエーテル変性シリコーン、架橋型アルキルポリエーテル変性シリコーン、シリコーン・アルキル鎖共変性ポリエーテル変性シリコーン、シリコーン・アルキル鎖共変性ポリグリセリン変性シリコーン、ポリエーテル変性分岐シリコーン、ポリグリセリン変性分岐シリコーン、アクリルシリコン、フェニル変性シリコーン、シリコーンレジンのようなシリコーン油；エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース誘導体；ポリビニルピロリドン；カラギーナン；ポリビニルブチラート；ポリエチレングリコール；ジオキサン；ブチレングリコールアジピン酸ポリエステル；ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、イソノナン酸

イソノニル、テトラ２－エチルヘキサン酸ペンタエリスリットのようなエステル類；デキストリン、マルトデキストリンのような多糖類；エタノール、イソプロパノールのような低級アルコール；エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノプロピルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノプロピルエーテルのようなグリコールエーテル；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン、イソプレングリコールなどの多価アルコール；水などの水系基剤などが挙げられる。

[0024] 中でも、炭化水素（特に、 α -オレフィンオリゴマー、スクワラン、軽質流動パラフィン、流動パラフィン）、シリコーン油（特に、メチルポリシロキサン、架橋型メチルポリシロキサン）、エステル類（特に、イソノナン酸イソノニル、テトラ２－エチルヘキサン酸ペンタエリスリット）、多糖類（特に、デキストリン、マルトデキストリン）、グリコールエーテル（特に、ジエチレングリコールモノエチルエーテル）、多価アルコール、水が好ましく、多価アルコールがより好ましい。

中でも、油性基剤又は担体と水とを含む製剤である場合の好ましい油性基剤又は担体は、スクワラン、トリ脂肪酸グリセリド等である。

基剤又は担体は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ使用できる。

[0025] <添加剤>

また、化粧料組成物には、本発明の効果を損なわない範囲で、化粧料に添加される公知の添加剤、例えば界面活性剤、増粘剤、保存剤、pH調整剤、キレート剤、安定化剤、刺激軽減剤、防腐剤、着色剤、分散剤、香料、パール光沢付与剤等を添加することができる。添加剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ使用できる。

界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ペンター２－エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、テトラ－２－エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタンのようなソルビタン脂肪酸エステル類；モノステアリン酸プロピレングリコールのようなプロピレングリコール脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油４０（ＨＣＯ－４０）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油５０（ＨＣＯ－５０）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０（ＨＣＯ－６０）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油８０などの硬化ヒマシ油誘導体；モノラウリル酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン（ポリソルベート２０）、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン（ポリソルベート６０）、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン（ポリソルベート８０）、イソステアリン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンのようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレンモノヤシ油脂肪酸グリセリル；グリセリンアルキルエーテル；アルキルグルコシド；ポリオキシエチレンセチルエーテルのようなポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ステアリルアミン、オレイルアミンのようなアミン類；ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体、ラウリルＰＥＧ－９ポリジメチルシロキシエチルジメチコン、ＰＥＧ－９ポリジメチルシロキシエチルジメチコンのようシリコーン系界面活性剤などが挙げられる。

- [0026] 中でも、硬化ヒマシ油誘導体（特に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油５０（ＨＣＯ－５０）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０（ＨＣＯ－６０））、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類（特に、イソステアリン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン（ポリソルベート６０））、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル（特に、ポリオキシエチレンセチルエーテル）、シリコーン系界面活性剤（特に、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体、ラウリルＰＥＧ－９ポリジメチルシロキシエチルジメチコン、ＰＥＧ－９ポ

リジメチルシロキシエチルジメチコン)が好ましい。

[0027] 増粘剤としては、例えば、グアーガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体、ポリエチレングリコール、ベントナイト、(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa)コポリマー、(アクリロイルジメチルタウリンアンモニウム/ビニルピロリドン)コポリマー、などが挙げられる。中でも、キサンタンガム、アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa)コポリマー、(アクリロイルジメチルタウリンアンモニウム/ビニルピロリドン)コポリマーが好ましい。

[0028] pH調整剤としては、無機酸(塩酸、硫酸など)、有機酸(乳酸、乳酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、コハク酸ナトリウムなど)、無機塩基(水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなど)、有機塩基(トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミンなど)などが挙げられる。中でも、コハク酸、コハク酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム、トリエタノールアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムが好ましい。

[0029] 安定化剤としては、ポリアクリル酸ナトリウム、ジ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などが挙げられる。

刺激低減剤としては、甘草エキス、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0030] 着色剤としては、無機顔料、天然色素などが挙げられる。

パール光沢付与剤としては、ジステアリン酸エチレングリコール、モノス

テアリン酸エチレングリコール、ジステアリン酸トリエチレングリコールなどが挙げられる。中でも、ジステアリン酸エチレングリコールが好ましい。

添加剤は1種を単独で又は2種以上を組み合わせ使用できる。

[0031] ＜その他の有効成分＞

また、本発明の化粧料組成物は、本発明の効果を損なわない範囲で、その他の有効成分を含むことができる。

有効成分の具体例として、化粧料成分として一般に使用される、例えば、抗酸化成分、老化防止成分、抗炎症成分、美白成分、細胞賦活化成分、ビタミン類、血行促進成分、保湿成分、DNAの損傷の予防及び／又は修復作用を有する成分、抗糖化成分、ペプチド又はその誘導体、アミノ酸又はその誘導体、ヒドロキノン配糖体及びそのエステル類などが挙げられる。

[0032] 抗酸化成分としては、植物（例えば、ブドウ、オタネニンジン、コンフリー等）に由来する成分；プロアントシアニジン、アスコルビン酸及びその誘導体、グルコシルヘスペリジン、エルゴチオネイン、亜硫酸水素ナトリウム、スーパーオキシドジスムターゼ、ヒポタウリン、アスタキサンチン、トコフェロール又はその誘導体、ジブチルヒドロキシトルエンなどが挙げられる。

[0033] 老化防止成分としては、加水分解大豆タンパク、カイネチン、レチノール、レチノイン酸、レチナール又はそれらの誘導体などのレチノイド類等が挙げられる。

[0034] 抗炎症成分としては、植物（例えば、コンフリー）に由来する成分；アラントイン、グリチルリチン酸又はその誘導体、酸化亜鉛、塩酸ピリドキシン、酢酸トコフェロール、サリチル酸又はその誘導体、 ϵ -アミノカプロン酸などが挙げられる。

[0035] 美白成分としては、例えば、アスコルビン酸又はその誘導体；ハイドロキノン又はその誘導体；コウジ酸；エラグ酸；フィチン酸；ブチルレゾルシノール；パントテン酸又はその誘導体；トラネキサム酸、システイン、ビタミンE又はその誘導体などや、美白作用を有する植物成分（例えば、植物エキス

）が挙げられる。

[0036] 細胞賦活化成分としては、植物（例えば、ビルベリー）に由来する成分； ϵ -アミノカプロン酸などのアミノ酸類；チアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、パントテン酸類などのビタミン類；グリコール酸、乳酸などの α -ヒドロキシ酸類；フラボノイド、アラントイン、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノールなどが挙げられる。

[0037] ビタミン類としては、リボフラビン、フラビンアデニンジヌクレオチド等のビタミンB2類；ニコチン酸アミドなどのニコチン酸類；アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム、アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、テトラ2-ヘキシルデカン酸アスコルビルなどのビタミンC類（アスコルビン酸及びその誘導体）；チアミン塩酸塩、等のビタミンB1類；塩酸ピリドキシン等のビタミンB6類、シアノコバラミン等のビタミンB12類；葉酸等の葉酸類；パントテン酸、パントテン酸カルシウム、パントテニルアルコール（パンテノール）等のパントテン酸類；ビオチン、ビオシチン等のビオチン類；そのほか、カルニチン、フェルラ酸、オロット酸、 γ -オリザノール等のビタミン様作用因子などが挙げられる。

[0038] 血行促進作用成分としては、植物（例えば、オタネニンジン、アシタバ、アルニカ、イチヨウ、ウイキョウ、エンメイソウ、オランダカシ、カミツレ、ローマカミツレ、カロット、ゲンチアナ、ゴボウ、コメ、サンザシ、シイタケ、セイヨウサンザシ、セイヨウネズ、センキュウ、センブリ、タイム、チョウジ、チンピ、トウキ、トウニン、トウヒ、ニンジン、ニンニク、ブッチャーブルーム、ブドウ、ボタン、マロニエ、メリッサ、ユズ、ヨクイニン、ローズマリー、ローズヒップ、チンピ、トウキ、トウヒ、モモ、アンズ、クルミ、トウモロコシ）に由来する成分；グルコシルヘスペリジンなどが挙げられる。

[0039] 保湿成分としては、植物（例えば、チガヤ）に由来する成分；アラニン、セリン、ロイシン、イソロイシン、スレオニン、グリシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、グルコサミン、テアニンのようなアミノ酸及びその誘導体

；コラーゲン、ゼラチン、エラスチンのようなタンパク質やペプチド、その加水分解物；グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリンなどの多価アルコール；ソルビトールのような糖アルコール；レシチン、水素添加レシチンのようなリン脂質；ヒアルロン酸（高分子型ないしは天然型、以下、保湿成分について同様。）、ヒアルロン酸ナトリウム、加水分解ヒアルロン酸、カチオン化ヒアルロン酸、アセチルヒアルロン酸、又はそれらの塩、ヘパリン、コンドロイチンのようなムコ多糖；乳酸、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、尿素のようなNMF由来成分；ポリグルタミン酸；MPCポリマー（例えば、LIPIDURE（登録商標）等）等のリン脂質極性基を有する高分子；ポリオキシプロピレンメチルグルコシド；トリメチルグリシン（ベタイン）；ヒドロキシエチルウレア；アクリル酸・アクリルアミド・塩化ジメチルジアリルアンモニウム共重合体；ソルビトールなどが挙げられる。

[0040] DNAの損傷の予防及び／又は修復作用を有する成分としては、動物（例えば、アルテミア）に由来する成分；植物（例えば、キャットクロー）に由来する成分；DNA、DNA塩、RNA、RNA塩等の核酸成分が挙げられる。

[0041] 抗糖化成分としては、例えば、植物エキス（例えば、ブドレジャアキシリス葉エキス）又は月見草エキス、アムラーの果実、果汁又はそれらの抽出物（特開2006-028090、特開2006-62989号等）；L-アルギニン、L-リジン、加水分解カゼイン（以上、特開2001-039816）；加水分解性タンニン（特開平9-40519号）；カルノシン、（以上、「美容のための最新皮膚診断マニュアル」、フレグランスジャーナル社、2006年8月15日発行）などが挙げられる。

[0042] ペプチド又はその誘導体としては、ケラチン分解ペプチド、加水分解ケラチン、コラーゲン、魚由来コラーゲン、アテロコラーゲン、ゼラチン、エラスチン、エラスチン分解ペプチド、コラーゲン分解ペプチド、加水分解コラーゲン、塩化ヒドロキシプロピルアンモニウム加水分解コラーゲン、エラスチン分解ペプチド、コンキオリン分解ペプチド、加水分解コンキオリン、シ

ルク蛋白分解ペプチド、加水分解シルク、ラウロイル加水分解シルクナトリウム、大豆蛋白分解ペプチド、加水分解大豆蛋白、小麦蛋白、小麦蛋白分解ペプチド、加水分解小麦蛋白、カゼイン分解ペプチド、アシル化ペプチド（パルミトイルオリゴペプチド、パルミトイルペンタペプチド、パルミトイルテトラペプチド等）などが挙げられる。

[0043] アミノ酸又はその誘導体としては、ベタイン（トリメチルグリシン）、プロリン、ヒドロキシプロリン、アルギニン、リジン、セリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、 β -アラニン、スレオニン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、ヒスチジン、タウリン、 γ -アミノ酪酸、 γ -アミノ- β -ヒドロキシ酪酸、カルニチン、カルノシン、クレアチン等が挙げられる。

[0044] その他の有効成分は1種を単独で又は2種以上を組み合わせ使用できる。

中でも、分解ヒアルロン酸亜鉛と組み合わせることができる好適なその他の有効成分として、パンテノール、トコフェロールなどのビタミン類、グリチルリチン酸二カリウムなどのグリチルリチン酸誘導体などが挙げられる。特に、パンテノールが好ましい。

[0045] 医薬外用組成物

また、本発明の外用組成物は、分解ヒアルロン酸亜鉛を、医薬有効成分、医薬外用組成物に通常使用される基剤又は担体、及び必要に応じて添加剤と共に混合して、医薬外用組成物とすることができる。

<医薬外用組成物の形態>

医薬外用組成物の形態は特に限定されず、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤又はパップ剤などが挙げられる。これらの製剤は、第15改正日本薬局方製剤総則に記載の方法等に従い製造することができる。

[0046] <基剤又は担体>

基剤又は担体としては、水、生理食塩液、イソプロパノール、濃グリセリ

ン、エタノール、プロピレングリコール又はマクロゴール400等の溶剤；

中鎖脂肪酸トリグリセリド、ハードファット等の合成油、ヤシ油、パーム油、パーム核油、サフラワー油、オリーブ油、ヒマシ油、アボカド油、ゴマ油、茶油、月見草油、小麦胚芽油、マカデミアナッツ油、ヘーゼルナッツ油、ククイナッツ油、ローズヒップ油、メドウフォーム油、パーシック油、ティートリー油、ハッカ油、トウモロコシ油、ナタネ油、ヒマワリ油、小麦胚芽油、アマニ油、綿実油、大豆油、落花生油、コメヌカ油、スクワラン等又はこれらの硬化油等の脂肪油；

流動パラフィン（ミネラルオイル）、重質流動イソパラフィン、軽質流動イソパラフィン、 α -オレフィンオリゴマー、ポリイソブテン、水添ポリイソブテン、ポリブテン、スクワラン、オリーブ由来スクワラン、スクワレン等の油性基剤；

イソステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレイン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、イソヘキサデカン酸、アンテイソヘンイコサン酸、長鎖分岐脂肪酸、ダイマー酸又は水素添加ダイマー酸等の高級脂肪酸；

プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、1, 3-ブチレングリコール、イソプレングリコール、ジプロピレングリコール等の多価アルコールなどが挙げられる。

基剤又は担体は1種を単独で又は2種以上を組み合わせ使用できる。

中でも、1, 3-ブチレングリコール、イソプレングリコールが好ましい。

[0047] <添加剤>

添加剤としては、懸濁化剤、増粘剤、ゲル化剤、乳化剤などが挙げられる。

懸濁化剤、増粘剤、又はゲル化剤として使用できる成分としては、アラビアゴム、モノステアリン酸アルミニウム又は水溶性高分子〔例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

ロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、ポピドン、カルボキシビニルポリマー（カーボポール 941；Novelon, Inc. 製等；カルボマーともいう。）] 等が挙げられる。

乳化剤としては、ステアリン酸ポリオキシル 40、セスキオレイン酸ソルビタン、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴール、アラビアゴム、コレステロール、ステアリン酸、モノステアリン酸グリセリン、又はポピドン等が挙げられる。

また、化粧品組成物の添加剤として例示した成分も使用できる。

添加剤は1種を単独で又は2種以上を組み合わせ使用できる。

[0048] ＜その他の有効成分＞

また、本発明の医薬外用組成物は、本発明の効果を損なわない範囲で、その他の有効成分を含むことができる。有効成分の具体例としては、例えば、化粧品組成物の有効成分として例示したものを使用できる。また、分解ヒアルロン酸亜鉛と組み合わせることができる好適なその他の有効成分も、化粧品組成物について例示した通りである。

[0049] 使用方法

本発明の外用組成物の使用方法是、使用対象の皮膚の状態、年齢、性別などによって異なるが、例えば以下の方法とすればよい。即ち、1日数回（例えば、約1～5回、好ましくは1～3回）、適量（例えば、約0.05～5g）を皮膚に塗布すればよい。また、分解ヒアルロン酸亜鉛の1日使用量が、例えば約0.005～5、好ましくは約0.01～3、より好ましくは約0.05～2mgとなるように組成物を塗布すればよい。塗布期間は、例えば約3～90日間、好ましくは約7～60日間とすればよい。

本発明の外用組成物は、バリア機能を改善し、肌質を改善する効果があるため、肌荒れを有する人、例えば、肌のキメが乱れ、即ちバリア機能が破綻している人や、バリア機能が破綻し易い敏感肌の人に好適に使用できる。

[0050] （I I）肌質改善方法

従って、本発明は、分解ヒアルロン酸亜鉛を含む組成物を肌荒れした皮膚

に塗布する工程と、肌荒れを改善する工程とを含む、肌質改善方法を包含する。

この方法において、組成物に含まれる成分の種類や含有量、組成物の形態や性状などは、本発明の肌質改善用外用組成物と同様である。

肌荒れした皮膚には、肌のキメが乱れ、即ちバリア機能が破綻した皮膚や、バリア機能が破綻し易い敏感肌などが含まれる。

本発明方法では、使用対象の皮膚の状態、年齢、性別などによって異なるが、分解ヒアルロン酸亜鉛を含む組成物を、1日数回（例えば、約1～5回、好ましくは1～3回）、適量（例えば、約0.05～5g）を皮膚に塗布すればよい。また、分解ヒアルロン酸亜鉛の1日使用量が、例えば約0.005～5、好ましくは約0.01～3、より好ましくは約0.05～2mgとなるように組成物を塗布すればよい。塗布期間は、例えば約3～90日間、好ましくは約7～60日間とすればよい。

これにより、肌荒れが改善する。本発明において、「肌荒れの改善」ないしは「肌質の改善」には、角質間の細胞間脂質の量を増加させ、それによって、肌のキメ、即ち、角質細胞が並び、細胞間に細胞間脂質及び天然保湿物質が存在する状態を正常化することが含まれる。肌のキメが正常化することにより、バリア機能が改善するため、水分蒸散量が抑制され、刺激を感じる閾値が高くなる。従って、「肌荒れの改善」ないしは「肌質の改善」は、例えば、経皮水分蒸散量（TEWL）の変化率（%）を指標に判定することができる。経皮水分蒸散量（TEWL）は実施例に記載の方法で測定できる。

経皮水分蒸散量の変化率

$$= (\text{組成物塗布前のTEWL} - \text{組成物塗布後のTEWL}) / (\text{組成物塗布前TEWL}) \times 100$$

[0051] (I I I) その他

本発明は、分解ヒアルロン酸亜鉛の肌質改善剤の製造のための使用、及び肌質改善に使用するための分解ヒアルロン酸亜鉛を包含する。肌質改善剤に含まれる成分の種類や含有量、組成物の形態や性状などは、本発明の肌質改

善外用組成物と同様である。

[0052] その他

本発明は、1%水溶液の動粘度が $0.3 \sim 5 \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、かつ、1 g 当たりの亜鉛含有量が $50 \sim 130 \text{ mg}$ である、ヒアルロン酸亜鉛を包含する。ヒアルロン酸亜鉛の動粘度、ヒアルロン酸亜鉛中のヒアルロン酸の分子量、及び亜鉛含有量の好ましい範囲は、上述の通りである。

実施例

[0053] 以下、本発明を実施例を挙げてより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0054] (1) 分解ヒアルロン酸の重量平均分子量の測定

加水分解ヒアルロン酸（平均粒子径約 $230 \mu\text{m}$ 、キューピー株式会社製） 0.3 g に移動相を加え 100 mL の溶液を調製した。溶液 20 mL に移動相 40 mL を加え、メンブレンフィルターでろ過し、試料溶液を調製した。同様に、各プルラン標準品 0.15 g を用いて、標準溶液を調製した。サイズ排除クロマトグラフィー（カラム：TSKgel GMPWXL $7.8 \text{ mm} \times 30 \text{ cm}$ （東ソー（株）製）、カラム温度： 40°C 付近の一定温度、検出器：示差屈折率計、移動相： 0.2 mol/L NaCl 、流量： 0.3 mL/分 、注入量： $100 \mu\text{L}$ 、標準物質：プルラン標準品（STANDARD P-82、昭和電工（株）製）により、加水分解ヒアルロン酸の重量平均分子量は約 $8,000 \text{ Da}$ であることを確認した。

[0055] (2) 試料の調製

加水分解ヒアルロン酸亜鉛の調製

200 mL ビーカーに、酢酸亜鉛二水和物（ $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Zn} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ）を 3 g と清水 50 mL を投入し、溶解させた。酢酸亜鉛二水和物が完全に溶解した後、その溶液にエタノールを 100 mL 投入し、攪拌しながら液温が 40°C となるように加熱した。 40°C 達温後、攪拌しながら加水分解ヒアルロン酸 5 g をタンクに投入し、原料ヒアルロン酸粉末が分散状態となるよう 40°C の温度条件下で 60 分間攪拌した。

反応終了後、 15 分間静置し、上澄みの酢酸亜鉛含有含水エタノールをデカ

ンテーションにより除去することにより、沈殿物を得た。得られた沈殿物に、90% (v/v) エタノールを110mL加え、未反応の亜鉛を除去する目的で10分間攪拌した後、15分間静置し、上澄みの90%含水エタノールをデカンテーションにより除去した。この操作を5回繰り返した。得られた沈殿物（残留物）を60℃で真空乾燥させて、加水分解ヒアルロン酸亜鉛を得た。得られた加水分解ヒアルロン酸亜鉛の1%水溶液の動粘度は1.2mm²/sであり、1g当たりの亜鉛含有量は72.2mgであった。

[0056] 高分子ヒアルロン酸亜鉛会合物の調製

上記分解ヒアルロン酸亜鉛の調製方法において、原料ヒアルロン酸として、重量平均分子量1200kDaのヒアルロン酸（キューピー（株）製）を用いることにより、高分子ヒアルロン酸亜鉛（亜鉛置換率：約7%）を調製した。

[0057] （3）肌荒れ改善効果の評価

以下の表1の処方に従い、実施例1、比較例1及び2の組成物を調製した。比較例2の組成物で使用した加水分解ヒアルロン酸は、キューピー（株）製であり、重量平均分子量は6～10kDaである。表1中の数値の単位は「重量%」である。

[0058] [表1]

	実施例1	比較例1	比較例2
加水分解ヒアルロン酸亜鉛	0.1	-	-
高分子ヒアルロン酸亜鉛	-	0.1	-
加水分解ヒアルロン酸	-	-	0.1
1,3-ブチレングリコール	0.5	0.5	0.5
水	残量	残量	残量

[0059] 4人の被験者の前腕内側部をテープストリッピング法を用いて処理することにより、皮膚のバリア機能を破綻し、ヒト肌荒れモデル皮膚を作製した。ヒト肌荒れモデル皮膚に、実施例1、比較例1及び2の組成物、並びにコントロールとして精製水を約0.3mL、1日3回、6日間連続して塗布した。テープストリッピング前、テープストリッピング直後、及び7日目の経皮水分蒸散量（TEWL）をTewameter TM300を用いて測定した。なお、測定の30分前に前腕を

洗浄した。また、以下の式に従い、経表皮水分蒸散量（TEWL）の回復率（％）を算出した。

[0060] 回復率（％）

$$= (\text{テープストリッピング直後のTEWL値} - 7\text{日目のTEWL値}) / (\text{テープストリッピング直後のTEWL値} - \text{テープストリッピング前のTEWL値}) \times 100$$

[0061] 結果を図 1 に示す。図 1 から明らかなように、高分子ヒアルロン酸亜鉛、及び加水分解ヒアルロン酸には、経表皮水分蒸散量の回復効果は認められなかった。これに対して、加水分解ヒアルロン酸亜鉛は、優れた経表皮水分蒸散量の回復効果が認められた。

[0062] さらに、上記試験において、以下の表 2 の基準に従い、肌の赤味を評価した。結果を表 3 に示す。高分子ヒアルロン酸亜鉛、及び加水分解ヒアルロン酸には、肌の赤味を改善する効果は認められなかった。これに対して、加水分解ヒアルロン酸亜鉛は、肌の赤味の改善効果が認められた。

[0063] [表2]

	評点
赤味なし	0
僅かな赤味	1
弱い赤味	2
明らかな赤味	3
強い赤味	4

[0064] [表3]

	テープストリッピング前	テープストリッピング直後	7 日目
実施例 1	0	4	0
比較例 1	0	4	1
比較例 2	0	4	2
対照	0	4	3

[0065] (4) 刺激知覚閾値の評価

以下の表 4 の処方に従い、実施例 2 の組成物を調製した。表 4 中の数値の

単位は「重量%」である。

[0066] [表4]

	実施例 2
加水分解ヒアルロン酸亜鉛	0.1
ジプロピレングリコール	8
濃グリセリン	2
ヒドロキシエチルセルロース	0.05
コハク酸	適量
コハク酸二ナトリウム	適量
水	残量

[0067] 敏感肌であるとの自覚症状のある被験者 4 人の一方の前腕に実施例 2 の組成物を適量、1日3回、7日間連続して塗布した。塗布前、及び8日目の前腕部の刺激知覚閾値（CPT）を、ニューロメーターCPT/Cを用いて測定した。結果を表5に示す。加水分解ヒアルロン酸亜鉛は優れたCPT上昇効果を有し、敏感肌に有効であることが分かった。

[0068] [表5]

	実施例 2
塗布前の C P T	14
8 日目の C P T	22

[0069] 処方例

本発明の外用組成物の処方例を以下に示す。処方例中の数値の単位は「重量%」である。

[0070] 処方例 1 化粧水

分解ヒアルロン酸亜鉛	0.5%
1, 3-ブチレングリコール	5.0%
濃グリセリン	2.0%
PEG-80水添ヒマシ油	0.1%
カプリル酸グリセリル	0.1%
エチルヘキシルグリセリン	0.1%

コハク酸	適量
コハク酸 2 N a	適量
ポリエチレングリコール 1 5 4 0	1.0%
ヒドロキシエチルセルロース	0.1%
精製水	残量

[0071] 処方例 2 乳液

分解ヒアルロン酸亜鉛	0.2
ジプロピレングリコール	10.0
ジグリセリン	2.0
パンテノール	0.5
リン酸アスコルビルマグネシウム	0.05
1, 2-ペンタンジオール	2.0
1, 2-ヘキサンジオール	1.0
トリ（カプリル酸・カプリン酸）グリセリル	4.0
スクワラン	8.0
ヒドロキシステアリン酸フィトステリル	0.3
ヒアルロン酸ナトリウム	0.1
キサンタンガム	0.1
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.15
モノステアリン酸 P O E ソルビタン	0.6
ステアリン酸ソルビタン	0.6
ベヘニルアルコール	0.2
水酸化カリウム	適量
精製水	残量

[0072] 処方例 3 クリーム

分解ヒアルロン酸亜鉛	0.3
1, 3-プロパンジオール	10.0
加水分解ダイズタンパク	0.5

トコフェロール	0.1
パルミチン酸レチノール	0.1
オクタンジオール	2.0
デシレングリコール	1.0
トリ 2-エチルヘキサン酸グリセリル	10.0
ワセリン	5.0
ステアリルアルコール	2.0
セタノール	2.0
α オレフィンオリゴマー	5.0
ステアリン酸ポリグリセリル-10	2.0
ステアリン酸グリセリル	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.4
ポリビニルアルコール	0.2
ポリアクリル酸Na	0.1
トリエタノールアミン	適量
精製水	残量

[0073] 処方例 4 泡洗顔

分解ヒアルロン酸亜鉛	0.05
イソプレングリコール	10.0
グリセリン	5.0
グリコシルトレハロース	0.3
加水分解水添デンプン	0.2
ソルビトール	5.0
フェノキシエタノール	0.2
カプリン酸グリセリル	0.1
ココイルグルタミン酸Na	2.0
ココイルアラニンNa	1.0
コカミドDEA	0.5

クエン酸 適量

精製水 残量

[0074] 処方例 5 クレンジング

分解ヒアルロン酸亜鉛 0.1

ジプロピレングリコール 10.0

ジグリセリン 3.0

トリイソステアリン酸PEG20グリセリル 5.0

イソステアリン酸PEG20グリセリル 5.0

POEヤシ油脂肪酸グリセリル 3.0

1, 2-ヘキサンジオール 2.0

エチルヘキシルグリセリン 0.5

コハク酸 適量

コハク酸2Na 適量

精製水 残量

[0075] 処方例 6 リップ

分解ヒアルロン酸亜鉛 1.0

ワセリン 30

重質流動イソパラフィン 20

リンゴ酸ジイソステアリル 10

1, 2-ペンタンジオール 0.5

エチルヘキシルグリセリン 0.3

ポリエチレンワックス 3.0

マイクロクリスタリンワックス 2.0

ラノリン 20

パラフィンワックス 5.0

パルミチン酸デキストリン 2.5

精製水 残量

[0076] 処方例 7 ファンデーション

分解ヒアルロン酸亜鉛	0.5
酸化チタン	10
酸化鉄	適量
デカメチルシクロペンタシロキサン	20
1, 3-ブチレングリコール	10
パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル	5.0
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	5.0
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.1
エデト酸ナトリウム	0.05
ラウリルPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコン	2.0
疎水化処理タルク	5.0
疎水化処理マイカ	5.0
酸化防止剤	適量
デシレングリコール	1.0
精製水	残量

[0077] 処方例 8 乳液

分解ヒアルロン酸	0.2
ジプロピレングリコール	10.0
ジグリセリン	2.0
トリ（カプリル酸・カプリン酸）グリセリル	4.0
パンテノール	0.5
スクワラン	8.0
ヒドロキシステアリン酸フィトステリル	0.3
ベヘニルアルコール	0.5
ヒアルロン酸ナトリウム	0.1
キサントガム	0.1
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.15
モノステアリン酸POEソルビタン	0.6

ステアリン酸グリセリル	0.6
カプリル酸グリセリル	1.0
pH調整剤	適量
精製水	残量

[0078] 処方例 9 クリーム

分解ヒアルロン酸亜鉛	0.3
1, 3-プロパンジオール	10.0
濃グリセリン	8.0
加水分解ダイズタンパク	0.5
トコフェロール	0.1
パルミチン酸レチノール	0.1
エチルヘキシルグリセリン	2.0
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	10.0
シアバター	5.0
ステアリルアルコール	2.0
セタノール	2.0
α オレフィンオリゴマー	5.0
ステアリン酸ポリグリセリル-10	2.0
ステアリン酸グリセリル	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.4
ポリビニルアルコール	0.2
ポリアクリル酸Na	0.1
pH調整剤	適量
精製水	残量

[0079] 処方例 10 乳液

分解ヒアルロン酸亜鉛	0.2
1, 3-ブチレングリコール	10.0
トリメチルグリシン	3.0

テトラ 2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	8.0
α オレフィンオリゴマー	4.0
マカデミアナッツ脂肪酸フィトステリル	0.5
硬化油	2.0
ヒドロキシエチルセルロース	0.1
キサントガム	0.1
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.15
モノステアリン酸POEソルビタン	0.6
ステアリン酸ソルビタン	0.6
カプリン酸グリセリル	1.0
pH調整剤	適量
精製水	残量

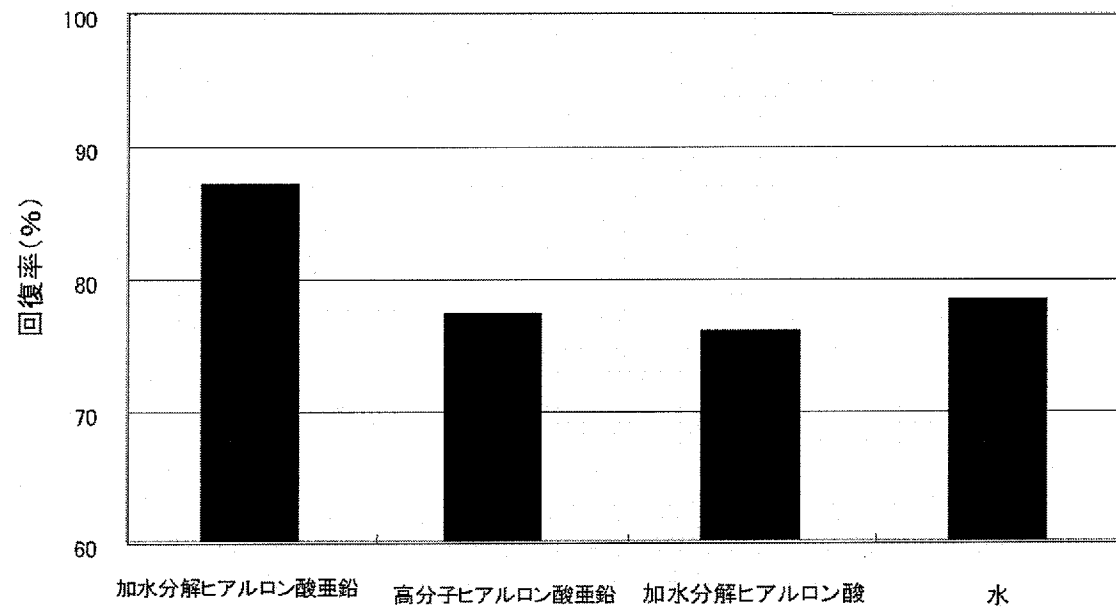
産業上の利用可能性

[0080] 本発明の外用組成物は、必須成分である分解ヒアルロン酸亜鉛が皮膚から吸収され易いため、表皮、真皮、皮下組織においてその保湿作用が効果的に発揮される。また、肌のキメを整えたり、肌の赤みを抑える作用も有する。これらの作用により、本発明の外用組成物は効果的に肌質を改善する。従って、本発明の外用組成物は化粧品組成物や医薬外用組成物などとして好適に使用できる。

請求の範囲

- [請求項1] 分解ヒアルロン酸亜鉛を含む肌質改善用外用組成物。
- [請求項2] 分解ヒアルロン酸亜鉛中のヒアルロン酸が、重量平均分子量10kDa以下の分解ヒアルロン酸である請求項1に記載の外用組成物。
- [請求項3] 分解ヒアルロン酸亜鉛が、その1g当たり50～130mgの亜鉛を含有する分解ヒアルロン酸亜鉛である請求項1又は2に記載の外用組成物。
- [請求項4] 分解ヒアルロン酸亜鉛が、その1%水溶液の動粘度が0.3～5mm²/sの分解ヒアルロン酸亜鉛である請求項1～3のいずれか一項に記載の外用組成物。
- [請求項5] 分解ヒアルロン酸亜鉛の含有量が、組成物の全量に対して、乾燥重量で、0.0001～20重量%である請求項1～4のいずれか一項に記載の外用組成物。
- [請求項6] 分解ヒアルロン酸亜鉛が、加水分解ヒアルロン酸亜鉛である、請求項1～5のいずれか一項に記載の外用組成物。
- [請求項7] 敏感肌用の肌質改善用組成物である、請求項1～6のいずれか一項に記載の外用組成物。
- [請求項8] 肌質改善がバリア機能改善である、請求項1～7のいずれか一項に記載の外用組成物。
- [請求項9] 更に、炭素数4～12の脂肪酸グリセリルエステル、炭素数4～12のアルキルグリセリルエーテル、炭素数4～12のアルケニルグリセリルエーテル、炭素数5～10の1,2-アルカンジオール、及びフェノキシエタノールからなる群より選択される少なくとも1種の化合物を含む請求項1～8のいずれか一項に記載の外用組成物。
- [請求項10] 分解ヒアルロン酸亜鉛を含む組成物を肌荒れした皮膚に塗布する工程と、肌荒れを改善する工程とを含む、肌質改善方法。
- [請求項11] 肌質改善に使用するための分解ヒアルロン酸亜鉛。
- [請求項12] 分解ヒアルロン酸亜鉛の肌質改善剤の製造のための使用。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/059202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/73(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61Q19/00
(2006.01)i, C08B37/08(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)

A61K8/73, A61K8/34, A61K8/37, A61Q19/00, C08B37/08

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2006/121210 A1 (Takata Seiyaku Co., Ltd.), 16 November 2006 (16.11.2006), claims 1, 2, 6; page 9, line 12 to page 16, line 21; examples 1 to 9 (Family: none)	1, 3-9, 11-12 2
A	JP 2006-265287 A (Q.P. Corp.), 05 October 2006 (05.10.2006), claims 1, 11; paragraphs [0023], [0037], [0060] & US 2009/0215719 A1 & EP 1865002 A1 & WO 2006/101030 A1	1-9, 11-12
A	JP 63-301826 A (Sansho Seiyaku Co., Ltd.), 08 December 1988 (08.12.1988), claim 1; page 4, upper left column, lines 4 to 11 (Family: none)	1-9, 11-12

☒ 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
13 July, 2011 (13.07.11)

Date of mailing of the international search report
26 July, 2011 (26.07.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/059202

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-505231 A (Chemical Works of Gedeon Richter Ltd.), 14 November 1991 (14.11.1991), claims 1, 2 & US 5472950 A & EP 0413016 A1 & WO 1990/010020 A1	1-9, 11-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/059202

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.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to "a method 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 PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K8/73(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i, C08B37/08(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. A61K8/73, A61K8/34, A61K8/37, A61Q19/00, C08B37/08

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

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 請求項の番号
X A	WO 2006/121210 A1（高田製薬株式会社）2006. 11. 16, 請求項 1, 2, 6、第 9 頁第 1 2 行－第 1 6 頁第 2 1 行、実施例 1－9（ファミリーなし）	1, 3-9, 11-12 2
A	JP 2006-265287 A（キューピー株式会社）2006. 10. 05, 請求項 1、1 1、【0 0 2 3】、【0 0 3 7】、【0 0 6 0】 & US 2009/0215719 A1 & EP 1865002 A1 & WO 2006/101030 A1	1-9, 11-12

☒ 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

1 3 . 0 7 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

2 6 . 0 7 . 2 0 1 1

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）

八次 大二朗

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 2 1

4 D

4 7 6 6

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
A	JP 63-301826 A (三省製薬株式会社) 1988. 12. 08, 請求項 1、第 4 頁左上欄第 4 - 1 1 行 (ファミリーなし)	1-9, 11-12
A	JP 3-505231 A (ケミカル ワークス オブ ゲデオン リヒター リミテイド) 1991. 11. 14, 請求項 1, 2 & US 5472950 A & EP 0413016 A1 & WO 1990/010020 A1	1-9, 11-12

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. ☒ 請求項 10 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、
請求項10は「治療による人体の処置方法に関するもの」であって、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. ☐ 請求項 _____ 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. ☐ 請求項 _____ 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ろ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項について作成した。
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項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ため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項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ため、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項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立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あったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。