

(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
2012 年 12 月 13 日(13.12.2012)

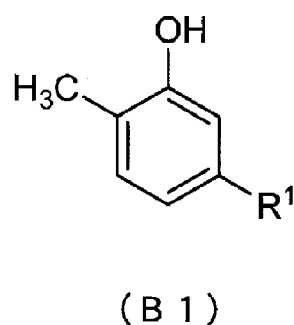
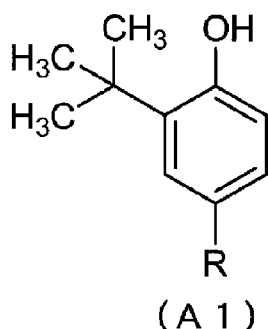


(10) 国際公開番号
WO 2012/169541 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 8/34 (2006.01) A61Q 5/00 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) A61Q 19/10 (2006.01)
A61Q 1/00 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/064579
- (22) 国際出願日: 2012 年 6 月 6 日(06.06.2012)
- (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 2011-128914 2011 年 6 月 9 日(09.06.2011) JP
特願 2011-128924 2011 年 6 月 9 日(09.06.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 花王株式会社(KAO CORPORATION) [JP/JP]; 〒1038210 東京都中央区日本橋茅場町一丁目 1 4 - 1 0 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 白井 智大 (SHIRAI, Tomohiro) [JP/JP]; 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP). 楠奥 比呂志 (KUSUOKU, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP). 組橋 堅太郎(KUMIHASHI, Kentaro) [JP/JP]; 〒3213497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内 Tochigi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル 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, 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, 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, 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

(54) Title: TRPV3 ACTIVATOR

(54) 発明の名称: T R P V 3 活性化剤



(57) Abstract: Provided are a TRPV3 activator for imparting heat sensitivity to a cosmetic material, pharmaceutical product, or oral composition, and a heat sensitivity imparting method using the same. A TRPV3 activator in which the active ingredient is an alkyl-phenol derivative represented by formula (A1) or (B1) [in formula (A1), R represents a hydrogen atom, a C₁₋₄ alkyl group, or a C₂₋₄ alkenyl group; in formula (B1), R¹ represents the group -CH(CH₃)CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂ or the group -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂].

(57) 要約: 化粧品、医薬品又は口腔用組成物に対して温感を付与するための T R P V 3 活性化剤、及びそれを用いた温感付与方法の提供。下記式 (A 1) 又は (B 1) で表されるアルキルフェノール誘導体を有効成分とする T R P V 3 活性化剤 [式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ~ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH=C (CH₃)₂ 又は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH₂CH (CH₃)₂ を示す。]。



WO 2012/169541 A1



(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))

明 細 書

発明の名称：TRPV3 活性化剤

技術分野

[0001] 本発明は、TRPV3 活性化剤及び温感剤に関する。

背景技術

[0002] 感覚は、外部から受けた刺激が電気信号に変換され、神経細胞を通じて脳に伝達されることで生じる。外部刺激を電子信号に変換するには、その外部刺激を感知する受容体の存在が必要である。かかる受容体のうち、温度感覚を感知する受容体としてカプサイシン受容体 (TRPV1) が、1997 年に同定された (非特許文献 1)。TRPV1 は、カプサイシンのほかに 43℃以上の熱刺激で活性化されることから、温度感覚の受容体であると予想されていた。更に、TRPV1 欠損マウスが熱刺激に対して鈍い反応しか示さないことから、TRPV1 が熱受容体として機能することが確認されている (非特許文献 2)。

[0003] しかしながら、TRPV1 の活性化温度である 43℃は生体に痛みを生じさせる温度であること、更に化学リガンドであるカプサイシンは温感物質であると同時に発痛物質であることから、TRPV1 は痛みの受容体として機能すると考えられている (非特許文献 3)。

[0004] TRPV3 は、TRPV1 と同じ TRP (Transient Receptor Potential) ファミリーに属するイオンチャネルであり、2002 年に同定された温度受容体である (非特許文献 4)。この受容体は活性化閾値が 30℃台であることから、痛みではなく温かい温度の受容体であると予想されている。更に、TRPV3 欠損マウスを用いた解析から、TRPV3 が皮膚での温度受容に関与することが確認されている (非特許文献 5)。

[0005] TRPV3 は、ヒノキの樹精の含有成分であるカンファーや、タイムやオレガノの含有成分であるチモールやカルバクロールなどの植物由来成分によ

り活性化されることが知られている（非特許文献6）。

[0006] 過去において、TRPV3を活性化する化合物の探索が行われ（非特許文献7）、カルバクロール等のテルペン類がTRPV3活性化能を示すことが開示されている。しかしながら、そのTRPV3活性化能は十分なものとはいえず、TRPV3を活性化する更なる物質の探索が求められている。

[0007] また、キサントリゾールは、ウコン属植物のクルクマ・キサントリーザの代表的な構成成分であるセスキテルペンの一種である。キサントリゾールの薬理作用として、抗菌作用（非特許文献8及び9）、子宮収縮作用（非特許文献10）、アポトーシス誘導作用（非特許文献11）、乳頭腫抑制作用（非特許文献12）、抗癌剤で誘発される毒性の抑制作用（非特許文献13及び14）、癌転移抑制作用（非特許文献15）が知られている。

[0008] しかしながら、キサントリゾール及びその類縁体にTRPV3活性作用や温感作用があることは、これまで知られていない。

先行技術文献

非特許文献

[0009] 非特許文献1: Nature 389, 816-824, 1997

非特許文献2: Science 288, 306-313, 2000

非特許文献3: 総研大ジャーナル 10, 40-45, 2006

非特許文献4: Science 296, 2046-2049, 2002

非特許文献5: Science 307, 1468-1472, 2005

非特許文献6: British Journal of pharmacology 151, 530-540, 2007

非特許文献7: British. J. Pharmacol., 151, 530-540, 2007

非特許文献8: Hwang, J. K. ら, Fitoterapia: 71: 321-323 (2000);

非特許文献9: Hwang, J. K. ら, Planta Medica: 66: 196-197 (2000)

非特許文献10: H. Ponce-Monter ら, *Phytother. Res.* 13, 202 (1999)

非特許文献11: N. Ismail ら, *Anticancer Res.* 25, 2221 (2005)

非特許文献12: W. Y. Chung ら; *Carcinogenesis* 28, 1224 (2007)

非特許文献13: Kim, S. H. ら, *Toxicology and Applied Pharmacology*: 196: 346-355 (2004)

非特許文献14: Kim S. H. ら, *Food and Chemical Toxicology*, : 43: 117-122 (2005)

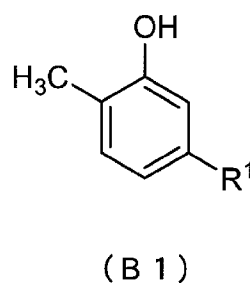
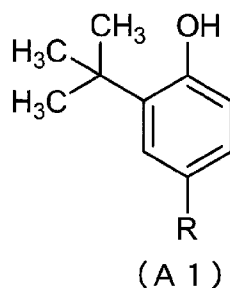
非特許文献15: Choi, M. A. ら, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*: 326: 210-217 (2005)

発明の概要

[0010] 本発明は、以下の(1)～(8)に係るものである。

(1) 下記式(A1)又は(B1)：

[0011] [化1]



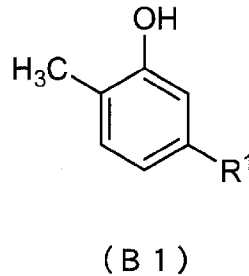
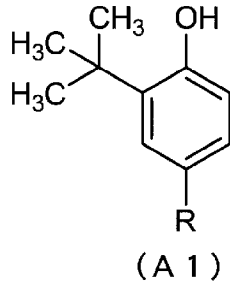
[0012] [式(A1)中、Rは水素原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数2～4のアルケニル基を示し、式(B1)中、R¹は基-CH(CH₃)CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂又は基-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂を示す。]

で表されるアルキルフェノール誘導体を有効成分とするTRPV3活性化剤

。

(2) 下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[0013] [化2]

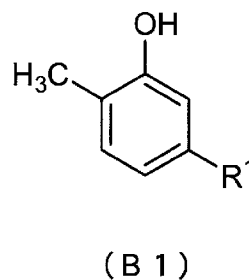
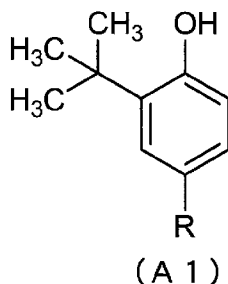


[0014] [式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。]

で表されるアルキルフェノール誘導体を有効成分とする温感剤。

(3) 下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[0015] [化3]



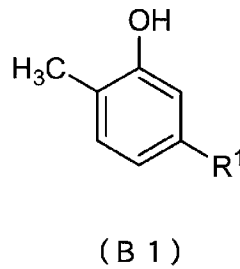
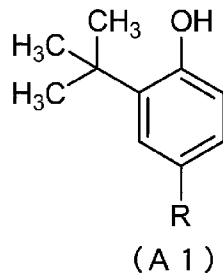
[0016] [式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。]

で表されるアルキルフェノール誘導体をヒトに適用することを特徴とする温感付与方法。

(4) TRPV3 活性化剤を製造するための、下記式 (A 1) 又は (B 1)

:

[化4]

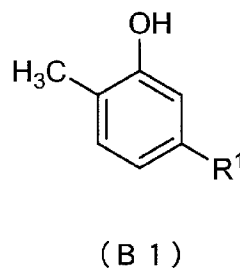
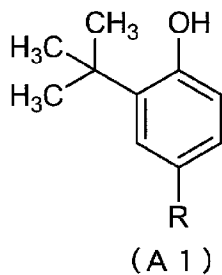


[式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。]

で表されるアルキルフェノール誘導体の使用。

(5) 温感剤を製造するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化5]

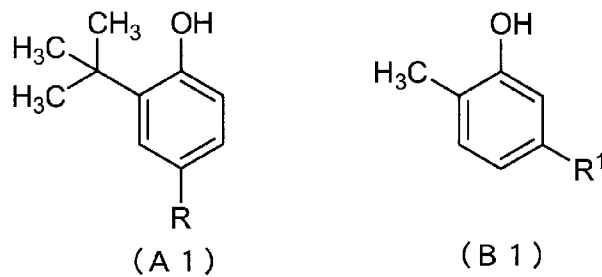


[式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。]

で表されるアルキルフェノール誘導体の使用。

(6) TRPV3 活性化に使用するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化6]

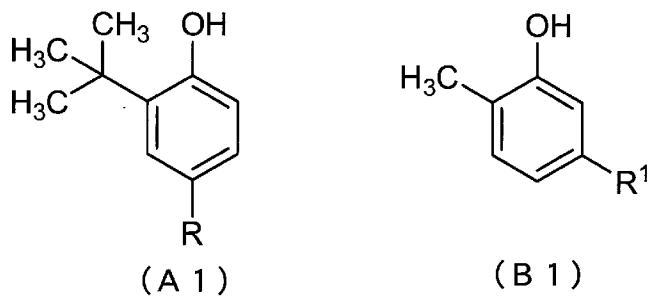


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体。

(7) 温感付与に使用するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化7]

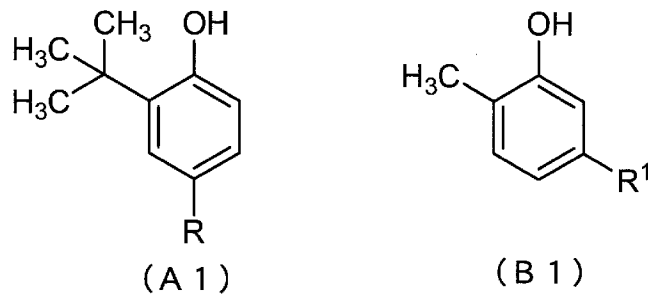


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体。

(8) 下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化8]



〔式（A 1）中、Rは水素原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数2～4のアルケニル基を示し、式（B 1）中、R¹は基－CH（CH₃）CH₂CH₂CH＝C（CH₃）₂又は基－CH（CH₃）CH₂CH₂CH₂CH（CH₃）₂を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体をヒトに適用することを特徴とするTRPV3活性化方法。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明は、温感を付与できるTRPV3活性化剤、及びそれを用いた温感付与方法の提供に関する。

[0018] 本発明者らは、下記式（A 1）又は（B 1）で表されるアルキルフェノール誘導体が、TRPV3を活性化する結果、その使用者に温感として感じさせる、すなわち温感を付与するための素材として有用であることを見出した。

[0019] 本発明のアルキルフェノール誘導体を、例えば化粧品、浴剤、食品、医薬品又は医薬部外品等に配合することにより、それを使用者が服用、塗布した場合に、痛みを伴うことなく、安全かつ簡便に温感を感じしうる。

[0020] 本発明のTRPV3活性化とは、受容体であるTRPV3を活性化すること、すなわちTRPV3受容体に対してアゴニスト活性を示すことを云う。当該TRPV3受容体アゴニスト活性によりTRPV3受容体が活性化され、それを使用者が温感として感受する。

したがって、本発明のTRPV3活性化剤及び温感剤は、化粧料、浴剤、

食品、医薬品又は口腔用組成物等に配合されることにより、それを使用者が服用、塗布した場合に、痛みを伴うことなく温感を感じることができる。

[0021] 本発明の式 (A 1) で表されるアルキルフェノール誘導体のうち、R で示される炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としては、直鎖状又は分岐状の何れであってもよく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基又はエチル基である。

[0022] 本発明の式 (A 1) で表されるアルキルフェノール誘導体のうち、R で示される炭素数 2 ~ 4 のアルケニル基としては、直鎖状又は分岐状の何れであってもよく、例えばビニル基、アリル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基等が挙げられる。本発明における好適な 2-アルキルフェノール誘導体としては、*o*-*t*-ブチルフェノール、2-*t*-ブチル-*p*-クレゾール、2-*t*-ブチル-4-エチルフェノールが挙げられ、TRPV3 活性の点から、2-*t*-ブチル-*p*-クレゾール又は 2-*t*-ブチル-4-エチルフェノールがより好ましい。

[0023] 本発明の式 (A 1) で表されるアルキルフェノール誘導体は、公知の方法又はこれに準じる方法に従い化学合成することができる。例えば、2-*t*-ブチル-*p*-クレゾールは L. Lucia ら、J. Org. Chem., 1999, 64, 8812-8815 の方法に従い合成でき、*o*-*t*-ブチルフェノールは R. M. Jones ら、J. Org. Chem., 2001, 66, 3435-3441 の方法に従い合成でき、2, 4-ジ-*t*-ブチルフェノールは M. Yamamoto ら、特開平 5-294865 号の方法に従い合成でき、2-*t*-ブチル-4-エチルフェノールは A. Takeshita ら、特開昭 63-130543 号の方法に従い合成できる。

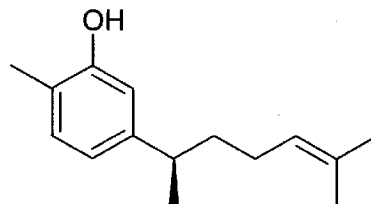
[0024] 本発明の式 (B 1) で表されるアルキルフェノール誘導体のうち、R¹が $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 基である化合物はキサントリゾール (Xanthorrhizol) であり、一方、R¹が $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 基である化合物はジヒドロキサントリゾールである。

。

本発明の式（B 1）で表されるアルキルフェノール誘導体は、不斉炭素原子を有するために光学異性体が存在するが、本発明では、R 体、S 体及びそれらの混合物の何れでもよい。

本発明の式（B 1）で表されるアルキルフェノール誘導体のうち、T R P V 3 活性の点から、好ましくはキサントリゾールであり、特に下記式で示される（R）－（－）－キサントリゾールが好ましい。

[0025] [化9]



[0026] 本発明の式（B 1）で表されるアルキルフェノール誘導体は何れも公知化合物であり、公知の方法又はこれに準じる方法に従い化学合成することができる。例えば、キサントリゾールは、T. E h a r a らの方法（Chem. Pharma. Bull. , 2007, 55（9）, 1361－1364.）により、ジヒドロキサントリゾールは、M. I. A g u i l a r らの方法（Rev. Soc. Quim. Mex. , 2001, 45（2）, 56－59.）により製造することができる。

また、キサントリゾールは、R. H o r s t らの方法（Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B: Anorganische Chemie, Organische Chemie, Biochemie, Biophysik, Biologie 1970, 25（9）, 995－998.）により、ウコン属（Curcuma 属）植物より得ることができる。また、（R）－（－）－キサントリゾールについては、例えば、製造例 1 に示すように、クスリウコンから抽出、分画、精製することにより単離することができる。

[0027] 上記のようにして得られたアルキルフェノール誘導体は、更に必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。

[0028] 本発明に係るアルキルフェノール誘導体は、後記実施例に示すように、TRPV3活性化作用を有することから、使用者がそれらを適用した際に温感を感じさせることができる。すなわち、本発明のアルキルフェノール誘導体は、TRPV3活性化剤又は温感剤となり得、また、TRPV3活性化剤又は温感剤を製造するために使用することができる。

[0029] 当該TRPV3活性化剤又は温感剤は、それ自体、TRPV3の活性化又は温感付与のための、医薬品、食品、化粧品、医薬部外品等であってもよく、又は当該医薬品、食品、化粧品、医薬部外品等に配合して使用される素材又は製剤であってもよい。当該TRPV3活性化剤又は温感剤は、本発明のアルキルフェノール誘導体を単独で用いたものであってもよく、あるいは澱粉質、タンパク質、繊維質、糖質、脂質、脂肪酸、ビタミン、ミネラル、香料、着色料、甘味料、調味料、防腐剤、保存料、酸化防止剤などの、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品に用いられる添加剤や賦形剤等と組み合わせた組成物であってもよい。またそれらの形態も特に限定されず、例えば溶液、懸濁液、シロップ、粉末、顆粒、粒子など、任意の形態に調製しうる。

[0030] ここで、医薬品及び医薬部外品の剤形は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、静脈内注射、筋肉注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤、湿布剤、パップ剤、軟膏、ローション、クリーム、口腔用製剤（歯磨剤、液状歯磨剤、洗口液、歯肉マッサージクリーム、口腔用軟膏、うがい用錠剤、トローチ、のど飴等）等の何れでもよく、投与形態も、経口投与（内用）、非経口投与（外用、注射）の何れであってもよい。

尚、「医薬部外品」とは、人体に対する作用が緩和なものであり、医薬品の効能は併せ持たず、機械器具でないもの（日本国薬事法第2条2項）を意味し、本発明に適するものとして、例えば、薬用化粧品類、浴用剤等が挙げられる。

[0031] 食品としては、キャンディ、ガム、タブレット、カプセル、各種飲料等の何れであってもよい。

[0032] 化粧品としては、皮膚外用剤、洗浄剤、メイクアップ化粧料、頭皮頭髪用化粧料、入浴剤等の何れであってもよく、それらは使用方法に応じて、ローション、乳液、ゲル、クリーム、軟膏剤、粉末、顆粒等の種々の剤型で提供できる。

[0033] 上記医薬品、食品、化粧品、医薬部外品に本発明のTRPV3活性化剤又は温感剤を配合して用いる場合の製剤中のアルキルフェノール誘導体の配合量は、十分な温感付与効果を有する限り特に限定されないが、内用製剤（経口医薬品、食品、口腔用組成物等）では0.01ppm以上、好ましくは1ppm以上、そして500000ppm以下、好ましくは100000ppm以下とするのがよい。また、外用製剤（非経口医薬品、化粧料等）では0.01質量%以上、好ましくは0.1質量%以上、そして20質量%以下、好ましくは10質量%以下とするのがよい。

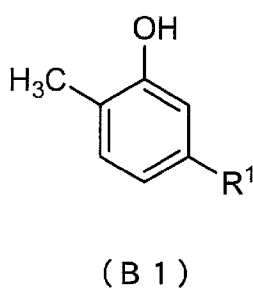
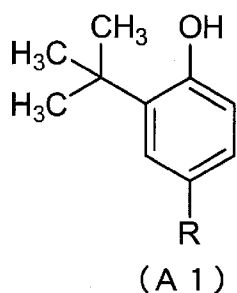
[0034] 本発明のアルキルフェノール誘導体を用いて温感を付与する方法は、当該化合物をヒト（使用者）に適用（服用、塗布等）することによりTRPV3受容体を活性化し、それにより使用者が温感を感じさせることを特徴とする。当該温感付与方法は、本発明のアルキルフェノール誘導体によって使用者が温感を感じ得る態様であれば特に限定されず、例えば当該TRPV3活性化剤又は温感剤を直接適用する形態であってもよく、或いは他の医薬品、食品、化粧品又は医薬部外品に含有させた形で適用する形態であってもよい。

[0035] 上述した実施形態に関し、本発明においては以下の態様が開示される。

<1>下記式（A1）又は（B1）：

[0036]

[化10]

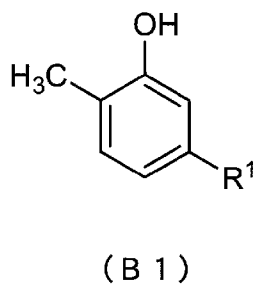
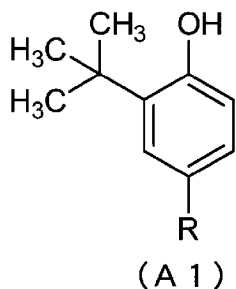


[0037] 〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体を有効成分とする TRPV3 活性化剤。

<2>下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[0038] [化11]



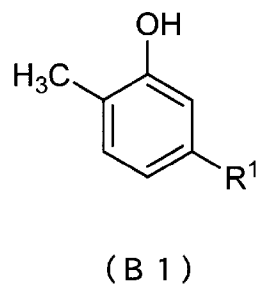
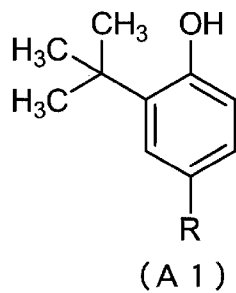
[0039] 〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体を有効成分とする温感剤。

<3>下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[0040]

[化12]



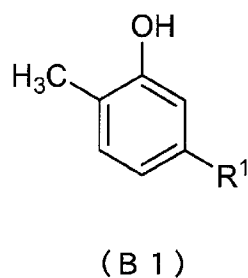
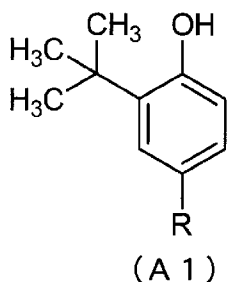
[0041] 〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体をヒトに適用することを特徴とする温感付与方法。

< 4 > T R P V 3 活性化剤を製造するための、下記式 (A 1) 又は (B 1)

:

[化13]

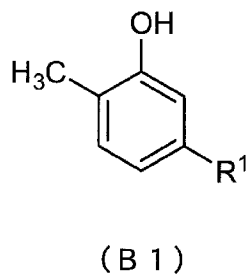
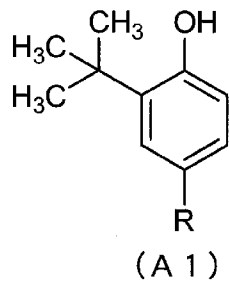


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体の使用。

< 5 > 温感剤を製造するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化14]

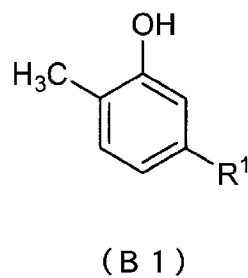
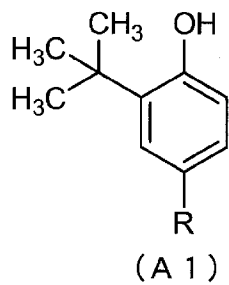


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体の使用。

<6>TRPV3 活性化に使用するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化15]

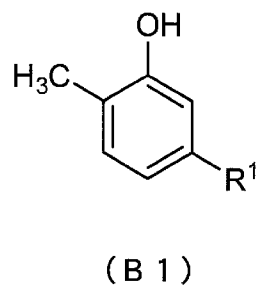
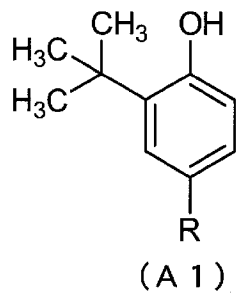


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体。

<7>温感付与に使用するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化16]

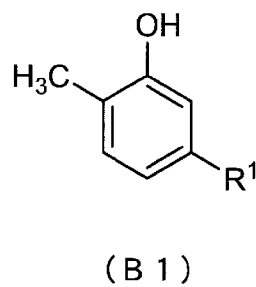
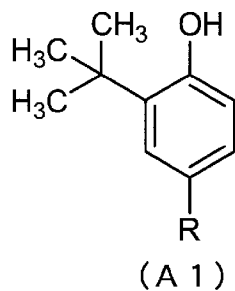


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体。

<8> 下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化17]



〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 又は基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体をヒトに適用することを特徴とする TRPV3 活性化方法。

<9> <1>の TRPV3 活性化剤又は <2>の温感剤を含む内用製剤であって、アルキルフェノール誘導体を 1 ppm 以上 100000 ppm 以下

含有する製剤。

<10> <1>のTRPV3活性化剤又は<2>の温感剤を含む外用製剤であって、アルキルフェノール誘導体を0.1質量%以上10質量%以下含有する製剤。

実施例

[0042] 実施例A1：試験サンプル調製例

[0043] (1) 2-tert-ブチル-p-クレゾール：

2-tert-ブチル-p-クレゾール（東京化成工業株式会社製、B0910）をエタノールに溶解させ、供試サンプルとした。

[0044] (2) o-tert-ブチルフェノール：

o-tert-ブチルフェノール（和光純薬工業株式会社製、021-04552）をエタノールに溶解させ、供試サンプルとした。

[0045] (3) 2,4-ジ-tert-ブチルフェノール：

2,4-ジ-tert-ブチルフェノール（東京化成工業株式会社製、D0229）をエタノールに溶解させ、供試サンプルとした。

[0046] (4) 2-tert-ブチル-4-エチルフェノール：

2-tert-ブチル-4-エチルフェノール（東京化成工業株式会社製、B1810）をエタノールに溶解させ、供試サンプルとした。

[0047] 実施例A2：TRPV3活性の評価

(1) ヒトTRPV3安定発現株の作製：

ヒトTRPV3安定発現HEK293細胞株を作製するため、ヒトTRPV3遺伝子のクローニングを行った。全長ヒトTRPV3遺伝子は、ヒト表皮角化細胞（クラボウ社製）より抽出した全RNAを鋳型とし、RT-PCR法を用いて増幅した。

[0048] 得られたPCR産物をエンタリーベクターpENTR-D/TOPO（インビトロジェン社製）へクローニングした後、pcDNA3.2-V5/DEST（インビトロジェン社製）へサブクローニングし、リポフェクトアミン2000（インビトロジェン社製）によりHEK293細胞へ形質導入し

た。形質導入された細胞を、 $450 \mu\text{g}/\text{ml}$ のG-418（プロメガ社製）を含有するDMEM培地中で増殖させることにより選抜した。HEK293細胞は、内在性TRPV3を発現しないため、TRPV3形質導入株に対する対照（コントロール）として使用できる。

[0049] （２）カルシウムイメージング：

蛍光カルシウムイメージング法を用いて、HEK293細胞へ形質導入したTRPV3活性の測定を行った。まず、培養したTRPV3発現細胞をポリ-D-リジンコートされた96ウェルプレート（BDファルコン社製）へ播種（30,000細胞／ウェル）し、37℃で一晩インキュベートした後、培養液を除去し、リンガー液に溶解させたFluo4-AM（ $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ ；同仁化学社製）を添加し、37℃で30～60分間インキュベートした。その後、96ウェルプレートを蛍光プレートリーダー（FDSS3000；浜松ホトニクス社製）にセットし、装置庫内温度を25℃にした状態で、励起波長480nmで励起させたときのFluo4による蛍光イメージを、検出波長520nmにてCCDカメラで検出した。測定は1秒毎に4分間行い、測定開始15秒後に、FDSS3000内蔵の分注器により、上記で調製した試験サンプル（終濃度100 μM ）を添加し、蛍光強度の変化によりTRPV3の活性を評価した。

[0050] （３）TRPV3活性化の評価：

TRPV3活性は、試験サンプルによる自家蛍光の影響を排除するため、下記の式で自家蛍光分を差し引いた。

自家蛍光を差し引いた蛍光強度（ F_{sub} ）＝
TRPV3発現細胞の蛍光強度（ F_{V3} ）－HEK293細胞の蛍光強度（ F_{HEK} ）

また、2-アルキルフェノール及びその誘導体によるTRPV3活性化作用は、試験サンプル添加後の蛍光強度比のピークを用いて評価した。下記の式を用いて蛍光強度比を算出した。

蛍光強度比＝各時点の F_{sub} ／測定開始時の F_{sub}

各処理群あたり2ウェルで評価を行い、その平均値を用いた。

[0051] (4) アルキルフェノール誘導体のTRPV3活性化作用：

上記実施例A1で得られた各試験サンプルを100 μ Mの濃度で用い、実施例2に記載の評価方法により測定したTRPV3活性化強度を、表1に示す。なお、表の数値は、コントロールであるカルバクロールによる活性化強度を1とした場合の相対値である。

[0052] [表1]

	活性値 (100 μ M)
カルバクロール	1.00
2- <i>t</i> -ブチル- <i>p</i> -クレゾール	7.46
<i>o</i> - <i>t</i> -ブチルフェノール	5.19
2, 4-ジ- <i>t</i> -ブチルフェノール	1.75
2- <i>t</i> -ブチル-4-エチルフェノール	8.26

[0053] 以上より、2-*t*-ブチル-*p*-クレゾール、*o*-*t*-ブチルフェノール、及び2-*t*-ブチル-4-エチルフェノールは、公知のTRPV3活性化剤であるカルバクロールと比較し、顕著に高いTRPV3活性化作用を示した。

[0054] 実施例B1：試験サンプル調製

(1) (一) キサントリゾールの調製：

[0055] クスリウコン (*Curcuma xanthorrhiza*) の根茎160gに、50vol%エタノール1.6Lを加え、室温、7日間浸漬抽出後、濾過して抽出液を得た。抽出液を減圧乾燥し、抽出物(16.8g)を得た。この抽出物を50vol%エタノールに溶解後、ODS分取HPLC(60%アセトニトリル-0.1%TF A水溶液を移動相とする)を用いて精製し、(一) キサントリゾール(121mg)を得た。これをエタノールに溶解させ、供試サンプルとした。

[0056] (2) (一) ジヒドロキシサントリゾールの調製：

(一) キサントリゾール (64.2 mg) を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (64 mg) を加え、室温、水素雰囲気下で1時間攪拌した後、セライト濾過した。濾液を減圧乾燥してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(一) ジヒドロキサントリゾール (61.5 mg) を得た。これをエタノールに溶解させ、供試サンプルとした。

[0057] 実施例 B2 : TRPV3 活性の評価

(1) ヒト TRPV3 安定発現株の作製 :

ヒト TRPV3 安定発現 HEK293 細胞株を作製するため、ヒト TRPV3 遺伝子のクローニングを行った。全長ヒト TRPV3 遺伝子は、ヒト表皮角化細胞 (クラボウ社製) より抽出した全 RNA を鋳型とし、RT-PCR 法を用いて増幅した。

[0058] 得られた PCR 産物をエントリーベクター pENTR-D/TOPO (インビトロジェン社製) へクローニングした後、pcDNA3.2-V5/DEST (インビトロジェン社製) へサブクローニングし、リポフェクトアミン 2000 (インビトロジェン社製) により HEK293 細胞へ形質導入した。形質導入された細胞を、450 μ g/mL の G-418 (プロメガ社製) を含有する DMEM 培地中で増殖させることにより選抜した。HEK293 細胞は、内在性 TRPV3 を発現しないため、TRPV3 形質導入株に対する対照 (コントロール) として使用できる。

[0059] (2) カルシウムイメージング :

蛍光カルシウムイメージング法を用いて、HEK293 細胞へ形質導入した TRPV3 活性の測定を行った。まず、培養した TRPV3 発現細胞をポリ-D-リジンコートされた 96 ウェルプレート (BD フアルコン社製) へ播種 (30,000 細胞/ウェル) し、37°C で一晩インキュベートした後、培養液を除去し、リンガー液に溶解させた Fluo4-AM (2 μ g/mL ; 同仁化学社製) を添加し、37°C で 30~60 分間インキュベートした。その後、96 ウェルプレートを蛍光プレートリーダー (FDSS3000 ; 浜松ホトニクス社製) にセットし、装置庫内温度を 25°C にした状態で、

励起波長 480 nm で励起させたときの F l u o 4 による蛍光イメージを、検出波長 520 nm にて C C D カメラで検出した。測定は 1 秒毎に 4 分間行い、測定開始 15 秒後に、F D S S 3000 内蔵の分注器により、上記で調製した試験サンプル（終濃度 100 μ M）を添加し、蛍光強度の変化により T R P V 3 の活性を評価した。

[0060] (3) T R P V 3 活性化の評価：

T R P V 3 活性は、試験サンプルによる自家蛍光の影響を排除するため、下記の式で自家蛍光分を差し引いた。

$$\text{自家蛍光を差し引いた蛍光強度 (F}_{\text{sub}}) = \text{T R P V 3 発現細胞の蛍光強度 (F}_{\text{V3}}) - \text{H E K 293 細胞の蛍光強度 (F}_{\text{HEK}})$$

また、キサントリゾール及びその誘導体による T R P V 3 活性化作用は、試験サンプル添加後の蛍光強度比のピークを用いて評価した。下記の式を用いて蛍光強度比を算出した。

$$\text{蛍光強度比} = \text{各時点の F}_{\text{sub}} / \text{測定開始時の F}_{\text{sub}}$$

各処理群あたり 2 ウェルで評価を行い、その平均値を用いた。

[0061] (4) アルキルフェノール誘導体の T R P V 3 活性化作用：

各試験サンプルによる T R P V 3 活性化強度を表 2 に示す。なお、コントロールとして、T R P V 3 を活性することが知られているカルバクロールを用い、また、カルバクロールによる T R P V 3 活性化を 1.00 として、他の試験サンプルによる T R P V 3 活性化強度を算出した。

[0062] [表2]

	活性値 (100 μ M)
カルバクロール	1.00
キサントリゾール	4.80
ジヒドロキサントリゾール	4.31

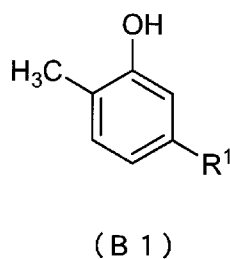
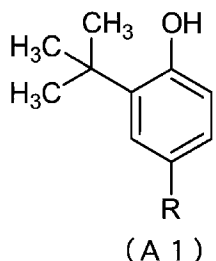
[0063] 上記のとおり調製されたキサントリゾール及びジヒドロキサントリゾール

は、カルバクロールと比較し、顕著にTRPV3を活性化することが示された。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化1]

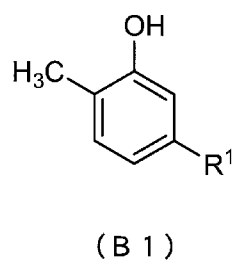
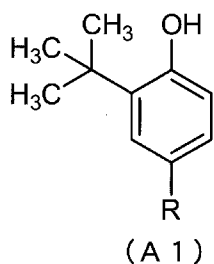


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH=C (CH₃)₂ 又は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH₂CH (CH₃)₂ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体を有効成分とする TRPV3 活性化剤。

[請求項2] 下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化2]

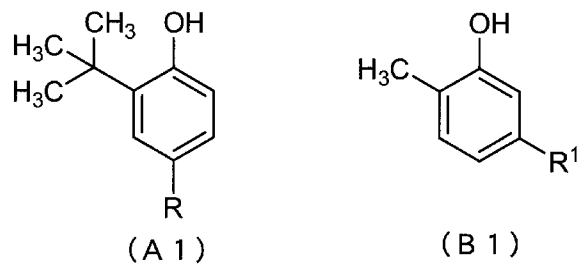


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH=C (CH₃)₂ 又は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH₂CH (CH₃)₂ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体を有効成分とする温感剤。

[請求項3] 下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化3]

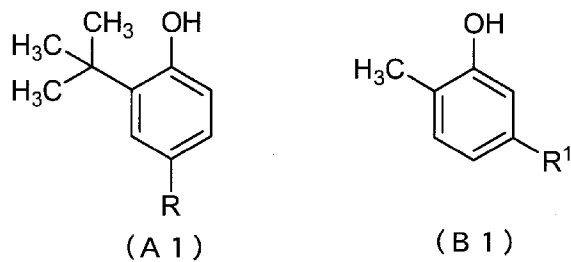


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH=C (CH₃)₂ 又は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH₂CH (CH₃)₂ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体をヒトに適用することを特徴とする温感付与方法。

[請求項4] TRPV3 活性化剤を製造するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化4]

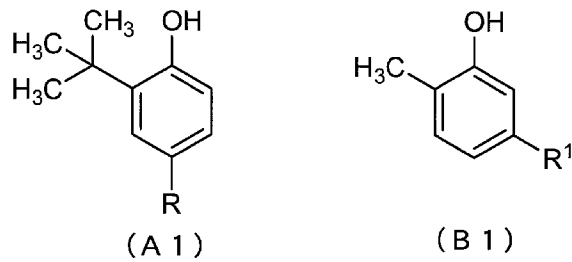


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH=C (CH₃)₂ 又は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH₂CH (CH₃)₂ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体の使用。

[請求項5] 温感剤を製造するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化5]

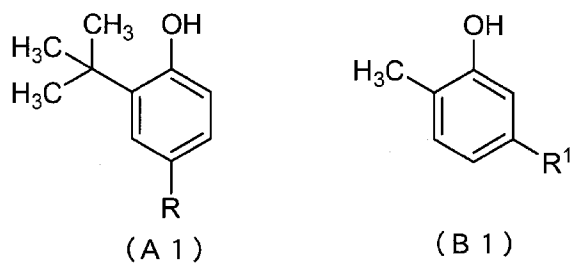


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH=C (CH₃)₂ 又は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH₂CH (CH₃)₂ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体の使用。

[請求項6] T R P V 3 活性化に使用するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化6]

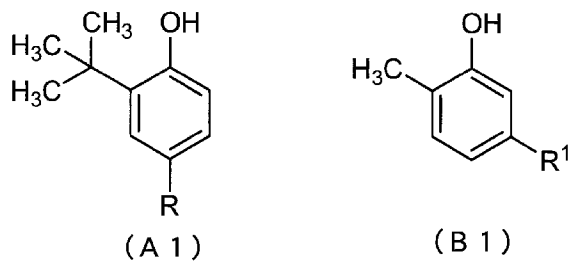


〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH=C (CH₃)₂ 又は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH₂CH (CH₃)₂ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体。

[請求項7] 温感付与に使用するための、下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化7]



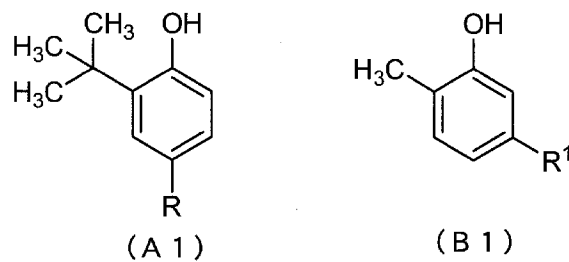
〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH=C (CH₃)₂ 又は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH₂CH (CH₃)₂ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体。

[請求項8]

下記式 (A 1) 又は (B 1) :

[化8]



〔式 (A 1) 中、R は水素原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 4 のアルケニル基を示し、式 (B 1) 中、R¹ は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH=C (CH₃)₂ 又は基 -CH (CH₃) CH₂CH₂CH₂CH (CH₃)₂ を示す。〕

で表されるアルキルフェノール誘導体をヒトに適用することを特徴とする TRPV3 活性化方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/34(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q1/00(2006.01)i, A61Q5/00(2006.01)i, A61Q11/00(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i, A61Q19/10(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)n

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)

A61K8/34, A61K31/05, A61P17/00, A61P43/00, A61Q1/00, A61Q5/00, A61Q11/00, A61Q19/00, A61Q19/10, A23L1/30

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 6-048943 A (University of Colorado Foundation, Inc.), 22 February 1994 (22.02.1994), example 78 & US 5158966 A & EP 500337 A1	6, 7
X	J.K. HWANG et al, Antibacterial activity of xanthorrhizol from Curcuma xanthorrhiza against oral pathogens, Fitoterapia, 2000, Vol.71, p.321-323	6, 7
A	AK VOGT-EISELE et al, Monoterpenoid agonists of TRPV3, British Journal of Pharmacology, 2007, Vol.151, p.530-540	1, 2, 4-7



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
05 July, 2012 (05.07.12)

Date of mailing of the international search report
17 July, 2012 (17.07.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/064579

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.: 3, 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 3 and 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which it is not required to carry out an international search under the provision of PCT Rule 39.1(iv).
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. A61K8/34(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
A61Q1/00(2006.01)i, A61Q5/00(2006.01)i, A61Q11/00(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i,
A61Q19/10(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)n

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. A61K8/34, A61K31/05, A61P17/00, A61P43/00, A61Q1/00, A61Q5/00, A61Q11/00, A61Q19/00, A61Q19/10,
A23L1/30

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

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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 請求項の番号
X	JP 6-048943 A (ユニバーシティ・オブ・コロラド・ファウンデーション・インコーポレイテッド) 1994.02.22, 実施例 7 8 & US 5158966 A & EP 500337 A1	6, 7
X	J.K. HWANG et al, Antibacterial activity of xanthorrhizol from Curcuma xanthorrhiza against oral pathogens, Fitoterapia, 2000, Vol.71, p.321-323	6, 7

☒ 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

0 5 . 0 7 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 7 . 0 7 . 2 0 1 2

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)

松浦 安紀子

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

4 C

3 3 3 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	AK VOGT-EISELE et al, Monoterpenoid agonists of TRPV3, British Journal of Pharmacology, 2007, Vol.151, p.530-540	1, 2, 4 - 7

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（P C T 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 3, 8 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 3, 8 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をする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P C T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。