

(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
2010 年 12 月 9 日(09.12.2010)



(10) 国際公開番号
WO 2010/140673 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/362 (2006.01) A61K 8/86 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/059496
- (22) 国際出願日: 2010 年 6 月 4 日(04.06.2010)
- (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 2009-136390 2009 年 6 月 5 日(05.06.2009) JP
特願 2009-287942 2009 年 12 月 18 日(18.12.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 雅彦 (TANAKA, Masahiko) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式

会社内 Osaka (JP). 高須 修 (TAKASU, Osamu) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 青木 彰寛 (AOKI, Akihiro) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 加古 純子 (KAKO, Junko) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 荻原 美代子 (OGIWARA, Miyoko) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP).

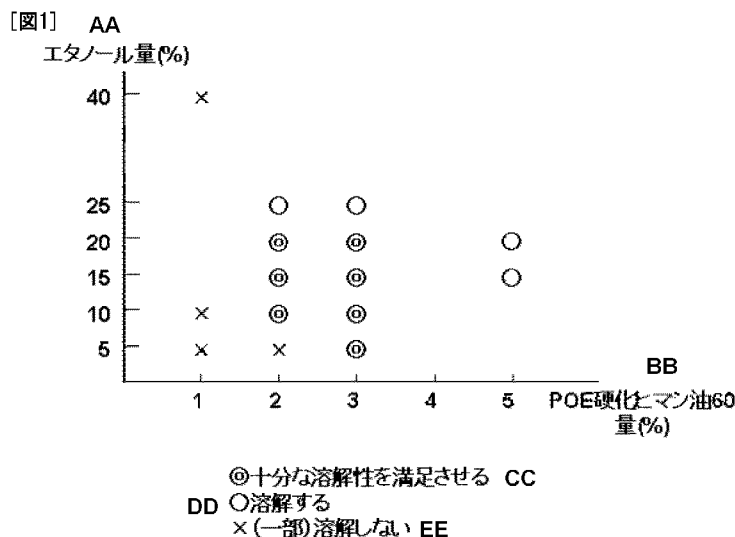
(74) 代理人: 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央城区見 1 丁目 3 番 7 号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(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,

[続葉有]

(54) Title: ORAL COMPOSITION CONTAINING ORGANIC ACID

(54) 発明の名称: 有機酸含有口腔用組成物



(57) Abstract: Disclosed is a highly stable composition for an oral mist, which contains an organic acid and in which menthol and an organic acid can be dissolved satisfactorily to prevent the precipitation of these compounds. Specifically disclosed is a composition for an oral mist, which comprises menthol, a lower alcohol, a nonionic surfactant and an organic acid at a specified content ratio.

(57) 要約: 本発明の目的は、有機酸を含有する口中ミスト用組成物において、メントールや有機酸を十分に溶解させ、析出を抑制することが可能な、安定性に富む口腔用組成物を提供することである。本願発明は、特定の割合のメントール、低級アルコール、非イオン性界面活性剤および有機酸を含有する口中ミスト用組成物を提供する。

AA ETHANOL CONTENT (%)
BB POE HYDROGENATED CASTOR OIL 60 CONTENT (%)
CC SATISFACTORILY DISSOLVED
DD DISSOLVED
EE (PARTIALLY) NOT DISSOLVED



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.

(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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

- (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

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：有機酸含有口腔用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、清涼感を有し、且つ、有機酸を含有する保存安定性に優れた口腔用組成物に関する。

背景技術

[0002] 近年、人々の身だしなみに対する関心も高まっている。その中には、口臭も含まれており、種々の口腔用組成物が開発されている。これらの口腔用組成物に期待される役割としては、口臭予防や口中湿潤効果が知られている。

口腔用組成物としては、例えば、洗口剤（マウスウォッシュ）、歯磨、含嗽剤または口中ミスト等が例示される。その中でも、洗口剤、含嗽剤及び歯磨に関しては、携帯に不便、使用場所が限定されるといった欠点を有していることから、即時的効果を有し、また、使用場所を選ばない少量で十分な効果を示すことができる製剤、例えば、口中ミスト製剤などの使用価値が高まっている。

[0003] 一般に、口腔用組成物には、清涼感やさっぱり感を付与する目的で、通常、清涼成分として知られるメントールまたはその類縁成分が配合されている。ここでメントールは本来有する清涼感やさっぱり感を発揮するために、通常一定の濃度、例えば少量での使用の場合、0.4重量%以上の水溶液として調製する必要があり、従来、メントールを溶解させる目的で、エタノール等の低級アルコールが該組成物に添加されると共に、溶解助剤として、ポリオキシエチレン（POE）硬化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤を組合せて用いる手段が取られている。

[0004] 一方、本発明者らは、先に有機酸による口中 β ディフェンシン促進作用を見出している（特許文献1参照）。 β ディフェンシンは、抗菌活性を有するペプチドであり、細菌の感染を抑制することが報告されている。そのため、 β ディフェンシンの分泌を促進することで、う触や歯周病予防の他、口中細

菌叢の改善、さらには舌苔の改善効果が期待できる。

これまでに、高用量の有機酸を含む口腔用組成物としては、洗口剤が開示されている（特許文献2参照）。しかしながら、上記で述べたようにメントールの十分な清涼感や口臭予防効果を少量で発揮するには、一定濃度以上の配合が必要であり、さらに β ディフェンシン分泌促進効果を示すためには、有機酸も高濃度で配合することが必須である。けれども、有機酸とメントールの両方を一定量以上加えた場合には、メントールの溶解性が悪くなり、溶解助剤のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤も有機酸の影響を受けて分解される傾向にあり、その結果、メントールの溶解性の低下による析出等が懸念された。

[0005] そのため、より利用価値の高い、メントールと有機酸を配合した安定な口腔用組成物、特に少量で十分な効果を示す組成物（例えば、口中ミスト用組成物）の開発が望まれていた。

[0006] 特許文献1：国際公開WO2005/027893

特許文献2：日本特許特開平7-126131

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、付加価値を有する上記口腔用組成物、さらには利便性が高く、少量で十分な効果を示す組成物（例えば、口中ミスト用組成物）を完成させることを目的とする。具体的には、メントールと有機酸を含有する口腔用組成物において、溶解助剤として用いる非イオン性界面活性剤の安定性に影響を与えることのない、清涼感と口腔内各種疾患の予防効果を有する安定な口腔用組成物を提供することを目的とするものである。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討したところ、揮発性清涼成分、並びに、有機酸及び／または有機酸の塩、更には、低級アルコール及び非イオン性界面活性剤を組み合わせることによって、非イオン性界面活性剤の分解が抑制され、その保存安定性を高めることができることを見出した。

具体的には、メントール等の揮発性清涼成分に、エタノール等の低級アルコールとポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤を加えた水溶液である口腔用組成物において、 β ディフェンシン促進作用を有するクエン酸等の有機酸および／または有機酸塩を配合するに際し、その配合量を特定の範囲にすることによって、溶解助剤である非イオン性界面活性剤の分解を抑制し、その保存安定性を高めたものである。この組成物においては、口臭の予防効果や口中の湿潤効果に加え、口腔の抗菌作用等、口腔の免疫活性の向上による口腔環境の改善効果が期待される。本発明は、これらの知見に基づいて、更に検討を重ねることによって完成したものである。

[0009] 本発明は、以下の組成物を提供するものである。

項 1. 0. 2 重量%以上の揮発性清涼成分 (A) と、1 重量%以上の有機酸 (B) を含有する口腔用組成物。

項 2. さらに、低級アルコール (C) と非イオン性界面活性剤 (D) を含有することを特徴とする項 1 に記載の口腔用組成物。

項 3. 成分 (A) が、メントールであることを特徴とする項 1 または 2 に記載の口腔用組成物。

[0010] 項 4. 成分 (B) の炭素数が、C 4 ~ C 8 からなる有機酸であることを特徴とする項 1 ~ 3 のいずれかに記載の口腔用組成物。

項 5. 成分 (C) が、炭素数が C 2 ~ C 6 からなる低級アルコールである、項 2 ~ 4 のいずれかに記載の口腔用組成物。

項 6. 成分 (D) が、酸化エチレンの付加モル数が 40 以上であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油である、項 2 ~ 5 のいずれかに記載の口腔用組成物。

[0011] 項 7. 下記の成分 (A) ~ (D) を含有する項 2 に記載の口腔用組成物：

(A) 0. 4 重量%以上のメントール

(B) 1 重量%以上の C 4 ~ C 8 からなる有機酸

(C) 10 重量%以上の C 2 ~ C 6 からなる低級アルコール

(D) 0. 1 重量%以上の酸化エチレンの付加モル数が 40 以上であるポリ

オキシエチレン硬化ヒマシ油。

[0012] 項 8. 成分 (C) が、エタノールである、項 2～7 のいずれかに記載の口腔用組成物。

項 9. 成分 (B) が、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸及び酒石酸から選択される 1 種または 2 種以上とその塩の混合物である、項 1～8 のいずれかに記載の口腔用組成物。

項 10. 成分 (B) が、クエン酸とクエン酸の塩の混合物である、項 9 に記載の口腔用組成物。

項 11. 成分 (B) が、クエン酸 1 重量部に対して、クエン酸の塩が 0.1～7 重量部であることを特徴とする、項 10 に記載の口腔用組成物。

項 12. 成分 (B) が、クエン酸 12～95% とクエン酸の塩 88～5% の重量配合比率からなることを特徴とする、項 10 に記載の口腔用組成物。

[0013] 項 13. さらに、成分 (E) として、3 価のアルコールを含有する、項 2～12 のいずれかに記載の口腔用組成物。

項 14. 成分 (E) が、グリセリンである項 13 に記載の口腔用組成物。

項 15. 前記口腔用組成物が、口中ミスト用である、項 1～14 のいずれかに記載の口腔用組成物。

項 16. 防腐剤を含有しない、項 1～15 のいずれかに記載の口腔用組成物。

[0014] 項 17. β ディフェンシン分泌促進作用を有する項 1～16 のいずれかに記載の口腔用組成物。

項 18. 口臭予防効果を有する項 1～16 のいずれかに記載の口腔用組成物。

項 19. 口臭が口腔内の含硫ガスに起因する項 18 に記載の口腔用組成物。

項 20. 含硫ガスが揮発性含硫化合物である項 19 に記載の口腔用組成物。

項 21. う蝕関連細菌低下作用を有する項 1～16 のいずれかに記載の口

腔用組成物。

項 2 2. う蝕関連細菌がレンサ球菌および／または乳酸桿菌である項 2 1 に記載の口腔用組成物。

項 2 3. レンサ球菌がミュータンスレンサ球菌である項 2 2 に記載の口腔用組成物。

[0015] 項 2 4. 揮発性清涼成分と有機酸を配合する組成物において、揮発性清涼成分を安定化するための、低級アルコールと非イオン性界面活性剤の使用。

項 2 5. 0. 4 重量%以上の揮発性清涼成分と 1 重量%以上の有機酸を配合する組成物において、10 重量%以上の低級アルコールと 0. 1 重量%以上の非イオン性界面活性剤を添加する項 2 4 の使用。

[0016] 項 2 6. 揮発性清涼成分と有機酸を配合する組成物において、低級アルコールと非イオン性界面活性剤を添加することを特徴とする揮発性清涼成分の安定化方法。

項 2 7. 0. 4 重量%以上の揮発性清涼成分と 1 重量%以上の有機酸を配合する組成物において、10 重量%以上の低級アルコールと 0. 1 重量%以上の非イオン性界面活性剤を添加することを特徴とする項 2 6 の安定化方法。

発明の効果

[0017] 本発明の口腔用組成物は、有機酸を含有していながら、低級アルコール及び非イオン性界面活性剤によるメントールの溶解性を減弱させず、その結果、上記の成分を含む安定な口腔用組成物を提供することが可能となる。具体的には、メントールを特定の割合のエタノール及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油で溶解した組成物に、特定の割合の有機酸を含有させることにより、安定な口腔用組成物の提供を可能とする。特に本発明の組成物では、高濃度の有機酸（例えば、クエン酸）を含有していても、その塩を共含有せるといふ工夫により、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の分解がより抑えられるという知見を本発明者らが見出し、安息香酸等の保存剤を含むことなく、十分な保存安定性を示すことが可能となった。このことにより、その組成物を

用いることで、メントールによる清涼感を有しつつ、ヒト β ディフェンシン分泌促進作用等の有用な作用が口腔内で発揮され、口腔内を健康に保つことを可能とする口腔用組成物を提供できる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]試験例 1 において、エタノール及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の配合量による有機酸の溶解性を示した図である。

[図2]試験例 2 において、5%の有機酸を含む組成物におけるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の経時安定性を示した図である。

[図3]試験例 3 において、クエン酸、クエン酸ナトリウムの混合組成物におけるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の経時安定性を示した図である。

[図4]試験例 4 において、クエン酸、クエン酸ナトリウムの混合組成物における保存温度によるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の経時安定性の変化を示した図である。

[図5]試験例 5 において、口中ミスト用組成物の保存安定性を示した図である。

[図6]試験例 6 において、口中ミスト用組成物によるヒト β ディフェンシン 2 の分泌促進作用を示した図である。

[図7]試験例 7 において、本願口中ミストの口臭ガスの抑制効果を示した図である。グラフ中、「V S C」は揮発性含硫化合物 (volatile sulfur compounds) の濃度を示す。

[図8]試験例 7 において、本願口中ミストの乳酸桿菌 (L B 菌) の抑制効果を示した図である。グラフ中、「C F U」はコロニー形成単位 (colony-forming unit) を示す。

[図9]試験例 7 において、本願口中ミストのミュータンスレンサ球菌の抑制効果を示した図である。グラフ中、「C F U」はコロニー形成単位 (colony-forming unit) を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0019] 本発明の口腔用組成物は、(A) 揮発性清涼成分と (B) 有機酸を含み、

更に、(C) 低級アルコールと (D) 非イオン性界面活性剤を含み、適宜 (E) 3 価のアルコールを含む。当該 (A) ~ (E) 成分を含むことによって、口腔清涼剤において、口臭予防や保湿効果の他、有機酸による β ディフェンシン促進作用をも得ることができる。

本発明の口腔用組成物に使用される上記成分は、明細書中に特段の記載がある場合を除き、その分子量、異性体、配糖体、水和物または塩等については限定されない。

[0020] 本発明において、上記 (A) の揮発性清涼成分は、天然由来または合成品、その塩、それらを含む成分等の形においては限定されず、また、それらは 1 種単独で使用してもよく、また 2 種以上を組み合わせ使用してもよい。好ましくはメントールで、その中でも 1-メントールであることが望ましい。

本発明の口腔用組成物において、上記 (A) 成分は、組成物の総量の 0.2 重量%以上、好ましくは 0.4 ~ 10 重量%、さらに好ましくは 0.5 ~ 2 重量%であることが望ましい。特に単回の噴霧で、十分な清涼感及び口臭予防作用を示すためには、0.4 重量%以上、特に 0.5 ~ 2 重量%の範囲であることが望ましい。

[0021] 本発明において、上記 (B) 成分として使用される有機酸としては、炭素数が 4 ~ 8 の炭素数からなる有機酸であることが望ましい。その例としては、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸、乳酸、酢酸、アジピン酸、酒石酸、桂皮酸、グルタミン酸及びコハク酸であることが望ましく、好ましくはフマル酸、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸及び酒石酸であり、更に好ましくはクエン酸である。本発明において、上記 (B) 成分は、1 種単独で使用してもよいし、また 2 種以上を任意に組み合わせ使用してもよい。

また、本発明では、(B) 成分として、上記有機酸とその有機酸の塩が組み合わせ用いてもよく、組み合わせ用いた場合、(D) 成分である非イオン性界面活性剤の保存安定性が大きく向上することが期待される。有機酸の塩としては、薬学的又は食品衛生上許容される上記有機酸の塩であればよい。

が、その中でも、経口的に利用可能であるナトリウム塩またはカリウム塩であることが望ましい。

本発明の口腔用組成物において、上記（Ｂ）成分は、組成物の総量の１重量％以上、好ましくは１～３０重量％、より好ましくは２～２０重量％、さらに好ましくは３～１５重量％、特に望ましくは５～１３重量％であることが望ましい。

[0022] 上記（Ｂ）成分中の有機酸と有機酸の塩との配合比としては、有機酸１重量部に対し、有機酸塩０．１～７重量部であることが望ましく、好ましくは、有機酸１重量部に対し、有機酸塩０．２～５重量部であることが望ましく、さらに好ましくは、有機酸１重量部に対し、有機酸塩０．６～４．５重量部の配合比であることが望ましい。

ここで、（Ｂ）成分としてクエン酸とクエン酸塩の組み合わせを用いる場合、クエン酸の配合割合は、クエン酸１２～９５重量％、好ましくは、１５～８５重量％、さらに好ましくは１７～７０重量％に相当する。

上記（Ｂ）成分中の有機酸と有機酸の塩との配合比としては、モル濃度で表示させることも可能であり、有機酸１モルに対し、有機酸塩０．０６～４．６モルであることが望ましく、好ましくは、有機酸１モルに対し、有機酸塩０．１～３．５モルであることが望ましく、さらに好ましくは、有機酸１モルに対し、有機酸塩０．３５～３モルの配合比であることが望ましい。

[0023] 本発明において、上記（Ｃ）成分として使用される低級アルコールとしては、直鎖または分枝鎖の炭素数２～６のアルコールであることを示し、その範囲においては、薬学的又は食品衛生上許容されるものであれば、特に制限されるものではない。その中でもより望ましくは炭素数２～４から選択されることが望ましく、具体的にはエタノールが望ましい。

本発明の口腔用組成物において、上記（Ｃ）成分は、組成物の総量の１０重量％以上、好ましくは１０～５０重量％、より好ましくは１０～３０重量％、さらに好ましくは１５～２５重量％であることが望ましい。

加えて、上記（Ｃ）成分は、メントールに代表される揮発性清涼成分の溶

解性の面からみると、10重量%以上必要であるが、30重量%以上となった場合には、揮発性及び刺激性の面から嗜好的に望まれるものではない。また、後述の実施例で示す通り、その濃度においては、有機酸の溶解性を低下させ、本件処方完成させることができない。

[0024] 本発明において、上記（D）成分として使用される非イオン性界面活性剤としては、ショ糖脂肪酸エステル、マルトース脂肪酸エステル、ラクトース脂肪酸エステルなどの糖脂肪酸エステル、マルチトール脂肪酸エステル、ラクチトール脂肪酸エステルなどの糖アルコール脂肪酸エステル、ポリエキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレートなどのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などのポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ラウリン酸モノ又はジエタノールアミド、ミリスチン酸モノ又はジエタノールアミドなどの脂肪酸ジエタノールアミド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン脂肪酸エステル等が挙げられる。その中でもポリオキシエチレン硬化ヒマシ油であることが望ましく、好ましくはオキシエチレンが40以上、さらに好ましくは60付加したものであることが望ましい。

本発明の口腔用組成物において、上記（D）成分は、組成物の総量の0.1重量%以上、好ましくは0.1～10重量%、より好ましくは1～5重量%、さらに好ましくは2～5重量%、特に好ましくは2～3重量%であることが望ましい。

[0025] 本発明において、上記（E）成分として使用される3価のアルコールとしては、例えばグリセリンが挙げられる。グリセリンに代表される3価のアルコールは、低温下でのメントールやクエン酸の析出を予防することに有用である。

3価のアルコールの配合量としては、1～20重量%、好ましくは、5～15重量%、さらに好ましくは、5～10重量%であることが望ましい。

[0026] 本発明の口腔用組成物は、上記（Ａ）と（Ｂ）成分からなるものであってもよく、上記（Ａ）～（Ｄ）成分からなるものであってもよく、また適宜（Ｅ）を含んでいてもよい水溶液である。また、食品衛生上又は薬学的に許容される担体を配合し、更に必要に応じて添加物等の他の成分を適宜配合してもよい。

[0027] さらに、本発明の口腔用組成物は、（Ｆ）成分として、ヒアルロン酸またはプルランを含んでもよい。ヒアルロン酸においては、特に平均分子量５００００以下の低分子のヒアルロン酸であることが望ましく、上記の低分子ヒアルロン酸を用いた場合やプルランにおいては、高い粘性を有しないことから、口腔清涼剤の形態に用いた場合においても、容器の詰まり等を生じず、容器を選ぶことなくミスト製剤に用いることができるため、適当である。本発明において、この成分を含有することで、有機酸による β ディフェンシン促進作用を示すとともに、酸による歯のエナメル質の溶解を阻害する作用も併せ持つことから、健康な口腔内環境を保つためのオーラルケア製品として特に有用である。

低分子ヒアルロン酸の配合量としては、０．０１～１０重量％、好ましくは、０．１～５重量％であることが望ましい。プルランの配合量としては、０．０１～５重量％、好ましくは、０．０５～３重量％、さらに好ましくは、０．１～１重量％であることが望ましい。

[0028] 本発明の口腔用組成物に含まれる各成分の重量配合比としては、組成物中の（Ａ）成分含有量を１としたとき、（Ｂ）成分は１～４０の範囲であることが好ましく、さらに好ましくは２～２０、特に好ましくは４～１５の範囲であることが望ましい。

上記の範囲の濃度で組成物中の（Ａ）成分及び（Ｂ）成分を配合した場合、（Ｃ）成分は（Ａ）成分の重量配合量１に対して５～８０、好ましくは１０～６０の範囲であることが望ましく、（Ｄ）成分は（Ａ）成分の重量配合量１に対して１～２０、好ましくは２～１０の範囲であることが望ましい。

（Ｅ）成分の重量配合比については、特に限定されるものではなく、その

形態により（Ａ）成分の配合量１に対して１～２０の範囲まで適宜選択することができる。同様に、（Ｆ）成分についても、（Ａ）成分の重量配合量１に対して０．１～２０の範囲まで適宜選択することができる。

本発明の口腔用組成物は、少量の使用で十分な効果を期待できるものであることを特徴とするものである。ここでいう少量とは、１回の使用量が０．００１～１０ｍＬ、好ましくは０．０１～５ｍＬ、さらに好ましくは０．０２～２ｍＬの範囲であることが望ましく、少量使用に適する形態であれば、特に限定されるものではない。

[0029] 本発明の口腔用組成物として、適する形態としては、口中ミスト剤を例示することができ、該口中ミスト剤は、口腔内に液状の本発明の組成物を噴霧して用いられる。本発明でいう口中ミスト用組成物とは、本発明の口腔用組成物の水溶液であり、液体で口腔に噴霧して適用することで効果が得られる組成物である。ここでいう噴霧とは、液滴の大きさ、量、速度等は特に制限されず、直接的、間接的に付与されるものでも構わない。また、完全なミスト状であることは必要とされず、噴射状に用いられるものであってもよい。

[0030] 本発明の組成物を口中ミスト剤として用いた場合、メントールと有機酸の併用により、顕著な唾液分泌促進効果が期待されることから、特に口腔湿潤剤として好適に用いられ得る。口腔湿潤剤は、唾液が出にくくなる口腔乾燥症（ドライマウス）の症状改善に有用である。口腔乾燥症の主な症状としては、のどの渇き、舌がひりひりする、口臭が気になる、味覚がおかしい、虫歯や歯周病になりやすい等が挙げられる。本発明の組成物は唾液の分泌を促進すると共に、特定の有機酸を配合することによってβディフェンシンの分泌が促進されることから、特に虫歯、歯周病、口中細菌叢、口内炎、口臭または舌苔等の改善または治療に効果が期待できる。さらに当該組成物に、低分子ヒアルロン酸等を加えた場合においては、酸による歯のエナメル質の溶解をも防止することが期待できる。

なお、本発明において、含硫ガスとは、硫黄を含むガスを意味し、例えば、硫化水素、メチルメリカプタン、カルボニルサルファイド、二硫化炭素、

ジエチルサルファイド、ジメチルジサルファイドなどの揮発性含硫化合物が存在し、その中でも特に口臭の原因とされるガスとしては、硫化水素、メチルメルカプタン、ジメチルジサルファイドが挙げられる。

また、本発明において、う蝕関連細菌とは、レンサ球菌、乳酸桿菌などを意味する。なお、う蝕関連細菌としては、特にレンサ球菌が代表的とされており、その中でも特にミュータンス (mutans) レンサ球菌がその代表とされる

[0031] また、本発明においては、その他に、甘味料、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、防臭剤、pH調整剤等の各種添加剤を配合してもよい。

甘味料としては、例えば、グルコース、ガラクトース、シュクロースまたはキシリトールといった天然糖、サッカリン、アスパルテーム等の合成甘味料等が含まれ、その中でもキシリトールのような低う蝕性が知られている甘味料を用いることが望ましいが、記載の成分に限定されるものではない。

[0032] また、本発明のさらなる特徴としては、防腐剤といった成分を配合しないことが望ましい。本発明品は、配合成分であるメントール、エタノール及び高濃度の有機酸により、防腐剤や殺菌剤（抗菌剤）を配合しなくても十分な長期安定性が得られることにある。特に、一般に用いられる安息香酸ナトリウムのような防腐剤を配合することなく、十分に長期保存に耐えうると共に、不要な食品添加物の配合を抑えることを可能とする。そのため、本発明品は口腔内に含んだ後、特に吐き出すことを必須とせず、その液を体内に摂取することを可能とする。

[0033] 本発明の口腔用組成物は、少量で目的の効果を示す、例えば口中ミスト製剤などに適するように発明されたものであるが、それを可能としたことで、その形態をその他のオーラルケア製品（口腔用製品）の形態で使用することも可能である。

本発明の口腔用組成物をオーラルケア製品（口腔用製品）形態にする場合、その形態については、特に制限されるものではない。一例として、歯磨き剤、洗口剤、口腔ゲル剤、うがい薬等が例示される。

[0034] 本発明の口中ミスト用組成物は、口腔中に本発明の組成物を噴霧して用いられる限り、その適用方法については特に制限されないが、上記(B)成分に基づくヒト β ディフェンシン産生促進作用を有効に発現させるために、例えば、上記(B)成分が1日当たり1mg以上、好ましくは5～5000mg、さらに好ましくは、5～300mgに相当する量を1～10回に分けて（通常2～30mg／回程度）、口腔内に適用すればよい。なお、本発明の口腔用組成物は、上記(B)成分に基づくヒト β ディフェンシン産生促進作用を有効に発現させるために、口腔内に適用された後、例えば約1秒以上、口腔内に滞留させることが望ましい。

[0035] 本口腔用組成物を保持する容器としては、特に限定されるものではないが、ポリエチレンテレフタレートやガラスであることが望ましい。例えば、ポリプロピレンやポリエチレン製の容器であると、配合成分の吸着が見られるため、本組成物の容器としては適さない。なお、常に接触していない部分、例えば蓋等に関しては、その素材は特に限定されるものではなく、上記のポリプロピレンやポリエチレン製であってもよい。

実施例

[0036] 以下、試験例及び実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0037] 試験例 1 メントールと有機酸を含む組成物の溶解性変化

メントールを含む口中清涼剤に、有機酸を配合することの適正を検討する目的で、エタノール及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の配合量に対する有機酸の溶解性を検討した。そこで、表1のように処方を調製し、十分な溶解性を満たす条件を検討した。

[表1]

	重量% (w/w)
メントール	1
クエン酸	7
P0E硬化ヒマシ油 60*	1~5
エタノール	5~40
グリセリン	10
甘味料	適量
フレーバー	適量
精製水	残余
合計	100

* ; ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60

得られた結果を図 1 に示す。この結果から、有機酸を配合した場合においては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の配合量が 2 重量%以上の範囲においては、十分な有機酸の溶解性が示された。また、エタノール量として 25 重量%以下の範囲にある場合においては、安定に製剤を調製できることが示された。対して、エタノールを上記の範囲以上配合した場合においては、クエン酸の他に、メントールの溶解性が明らかに減弱することが認められ、製剤として不適当であることが明らかとなった。なお、メントールの量を低濃度（0.2 重量%）で同様の試験を行った場合は、各成分の量はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の溶解性に影響を及ぼさなかった。

[0038] 試験例 2 有機酸配合口腔用組成物の保存安定性検討

有機酸を含む口腔組成物におけるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の分解挙動を検討した。用いた処方を表 2 に示す。

[表2]

	重量% (w/w)	
	比較例 1	比較例 2
メントール	0.5	0.5
クエン酸	3	5
P0E硬化ヒマシ油 60	3	3
エタノール	15	15
グリセリン	10	10
甘味料	適量	適量
フレーバー	適量	適量
精製水	残余	残余
合計	100	100

処方調製方法

80℃以上に加温した精製水にクエン酸、グリセリン、甘味料を加えて攪拌して溶解した後、室温まで冷却した。そこに、エタノールに溶解したフレーバー、メントール、POE硬化ヒマシ油を徐々に加えて処方を完成させた。なお、以下の試験例について、特段の記載のない場合、いずれも本調製方法を用いて調製したものである。

[0039] 上記の通り調製した口中ミスト用組成物（比較例1、2）を30mLの透明ガラス管瓶に分取し、スクリーキャップで蓋をした。それらを40、60、80℃の恒温槽で保管し、経日的にポリオキシエチレン硬化ヒマシ油含量を測定し、その組成物の保存安定性を評価した。

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の含有量は、液体クロマトグラフィーを用い、通常知られる測定方法で行った。

得られた比較例1および2の結果のうち、比較例2の結果を図2に示す。調製直後においては、メントール等の溶解性を満足させることができたが、その保存下において、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が、経時的に分解し、メントールが析出して白濁していくことが明らかとなった。また、その分解は、温度依存的事であることが示された。さらに、40℃で保存した場合においても、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の分解が示されたことから、有機酸を口腔用組成物に含有させた場合、明らかに組成物として不安定であることが示された。なお、比較例1においても同様の結果となった。

[0040] 試験例3 有機酸配合口腔用組成物の保存安定性検討2

クエン酸、クエン酸ナトリウムの混合比率の変化による保存安定性変化
(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油含有量変化)

表3のようにクエン酸とクエン酸塩を含む処方で調製した被験液（実施例1～3）を、試験例2に記載の方法を用いて調製した後、80℃の条件下で保存し、その安定性を評価した。なお、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油量の測定は、上記と同じ方法を用いて行った。

[表3]

	重量% (w/w)		
	実施例1	実施例2	実施例3
メントール	0.5	0.5	0.5
無水クエン酸	4.3	3.7	3.1
クエン酸3Na二水和物	1.1	2	2.9
グリセリン	5	5	5
POE硬化ヒマシ油 60	3	3	3
エタノール	15	15	15
甘味料	適量	適量	適量
フレーバー	適量	適量	適量
精製水	残余	残余	残余
合計	100	100	100

その結果、図3に記載の通り、80℃という過酷条件下においても、クエン酸とクエン酸塩を組み合わせることによって、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の分解は顕著に抑えられることが示された。このことから、有機酸を含有した口中清涼剤においても、有機酸とその塩を適宜組み合わせることによって、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の分解を抑制することが可能であることが示された。

[0041] 試験例4 有機酸配合口中ミスト用組成物の保存安定性検討3

次に、上記試験例3の保存安定性が温度により変化するかを確認する目的で、表4の処方にて調製した被験液を、40、60、80℃の条件下で保存し、その安定性を評価した。なお、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油含量の測定は、上記と同じ方法を用いて行った。

[表4]

	重量% (w/w)
	実施例4
メントール	0.5
クエン酸	2.5
クエン酸3Na二水和物	3.8
グリセリン	5
P0E硬化ヒマシ油60	3
エタノール	15
甘味料	適量
フレーバー	適量
精製水	残余
合計	100

その結果、図4に示す通り、実施例4においては、いずれの温度条件で保存した場合においてもポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の分解はほとんど示されず、安定な処方であることが示された。

[0042] 試験例5 有機酸配合口中ミスト用組成物の保存安定性

上記試験例3～4の結果に基づき、更に別のクエン酸およびクエン酸塩の配合量を設定した表5のような被験液を調製し、40℃の条件下で保存し、その安定性を評価した。併せて、実施例3の被験液も陽性対照として試験に供した。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油含量の測定は、上記と同じ方法を用いて行った。

[表5]

	重量% (w/w)	
	実施例5	実施例6
メントール	0.5	0.5
無水クエン酸	4.4	3.0
クエン酸3Na二水和物	2.4	1.6
グリセリン	5	5
P0E硬化ヒマシ油60	3	3
エタノール	15	15
甘味料	適量	適量
フレーバー	適量	適量
精製水	残余	残余
合計	100	100

その結果、図5に示す通り、実施例3、5、6においては、いずれも十分

な保存安定性が得られることが示された。実際に、長期間における保存安定性を検討する目的では、40℃程度での加速試験が広く用いられている。本発明における上記の組成物においては、その条件下で成分の保存安定性が示されたことから、長期において保存安定性を満足させる処方であると言えることができる。

[0043] 試験例 6 有機酸配合口中ミスト用組成物の β ディフェンシン分泌促進作用の検討

上記試験例 3～5 の結果から得られた保存安定性の示された範囲で口中ミスト用組成物を調製し、実際に β ディフェンシンの分泌促進作用を確認した。試験に供した組成物の処方を表 6 に示す。

[表6]

	重量% (w/w)	
	実施例 7	実施例 8
メントール	0.5	0.5
無水クエン酸	4	3.7
クエン酸3Na二水和物	6.1	3.5
グリセリン	5	5
POE硬化ヒマシ油 60	3	3
エタノール	15	15
甘味料	適量	適量
フレーバー	適量	適量
精製水	残余	残余
合計	100	100

試験は、安静下で実施した。健常成人 3 名に、上記の製剤 4 プッシュ分（約 0.13 g）を口腔内に噴霧した後、口腔内で保持させ、1 分後に唾液を回収した。また、その変化を確認する目的で、測定前の安静下における唾液を採取した。採取した唾液のヒト β ディフェンシン 2（hBD2）量は、「商品名； β -Defensin 2, Human, ELISA Kit（Phoenix Pharmaceuticals社製）」を用い、添付の説明書に従い測定した。

その結果、図 6 に示す通り、本発明で完成された製剤においては、前値（pre）に対して、噴霧後（post）に明らかな β ディフェンシン量の分泌促進効果が認められた。また、清涼感や口臭に関しても、十分使用感が得

られるものであった。

本組成物は、ミスト用に製剤された組成物であり、洗口剤等、他のオーラルケア製品に比して、一回に使用される適用量が極めて少量である。にも関わらず、その効果が認められたことは、従来の口中清涼剤とは異なる新たな製剤と考えられる。

[0044] 下記の表 7～9 に示す組成に基づいて、試験例 2 に記載の調製方法を用いて、実施例 9～11 の口腔用組成物を調製した。本組成物は、特に口中ミストとして使用するのに適するものである。

[0045] 実施例 9 口中ミスト用組成物

[表 7]

	重量 % (w/w)
エタノール	20
クエン酸	2
クエン酸ナトリウム二水和物	2
レメントール	1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	2
グリセリン	5
甘味料	適量
香料	適量
精製水	残余
合計	100

[0046] 実施例 10 口中ミスト用組成物

[表 8]

	重量 % (w/w)
エタノール	25
クエン酸	5
クエン酸ナトリウム二水和物	2
レメントール	0.5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	3
低分子ヒアルロン酸	0.25
グリセリン	10
甘味料	適量
香料	適量
精製水	残余
合計	100

[0047] 実施例 1.1 口中ミスト用組成物

[表9]

	重量% (w/w)
エタノール	15
クエン酸	4
クエン酸ナトリウム二水和物	3
レメントール	0.5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	2.5
ヒアルロン酸	0.2
グリセリン	10
甘味料	適量
香料	適量
精製水	残余
合計	100

[0048] 実施例 1.2 口中ミスト用組成物

[表10]

	重量% (w/w)
エタノール	15
クエン酸	3
クエン酸ナトリウム二水和物	6
レメントール	0.5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	2.5
プルラン	0.2
グリセリン	10
甘味料	適量
香料	適量
精製水	残余
合計	100

[0049] 実施例 1.4 口中ミスト用組成物

[表11]

	重量% (w/w)
エタノール	20
クエン酸	4
クエン酸ナトリウム二水和物	7
メントール	0.5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	3
プルラン	0.1
ヒアルロン酸	0.1
グリセリン	12
甘味料	適量
香料	適量
精製水	残余
合計	100

[0050] 試験例7 口中ミスト用組成物の評価試験

本発明製剤である口中ミスト用組成物を調製し、その口臭に対する抑制効果を評価することを目的とし、健常成人を対象として、主評価項目として口臭ガス、副次評価項目として口腔内細菌数を測定した。

(口中ミスト試験液)

メントールを0.5%、クエン酸2.8%及びクエン酸ナトリウム6.4%を配合し、その他、グリセリン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、エタノール、甘味料、フレーバーを適量配合し、本発明製剤である口中ミスト試験液を作製した。

(試験液の投与方法)

健常成人12名（年齢：41.4±2.4歳）に、試験液を1回につき4プッシュ（約0.15g）ずつ、1日5回、3週間噴霧投与した。各試験液は、投与後、口腔内に1分間保持した。

1日の投与時間は、1回目を朝食後とし、その後、2～3時間毎に計5回を投与した。

(測定項目、測定サンプル採取及び測定)

(1) 口臭ガス

測定サンプル採取時期：投与開始前、および投与開始1、2、3週後。

採取および測定方法：測定装置として口臭測定器ブレストロン（株式会社ヨシダ、型式 B T - 8 1 4）を用い、同装置の使用方法に従って口臭ガスを採取し、揮発性含硫化合物の濃度を測定した。

（２）口腔内細菌数（う蝕・歯周病関連菌）

測定サンプル採取時期：投与開始前（p r e）、および投与開始３週後（p o s t）。

採取および測定方法：測定装置として株式会社ビー・エム・エル歯科検査サービスの唾液採取キットを用い、同装置の使用方法に従って咀嚼刺激唾液を回収し、乳酸桿菌（L B 菌）とミュータンス（mutans）レンサ球菌の菌数を測定した。なおミュータンスレンサ球菌での測定は被験者９人で行った。

（結果）

口臭ガスの結果を図 7 に、口腔内細菌数の結果のうち乳酸桿菌の結果を図 8 に、ミュータンスレンサ球菌の結果を図 9 に示す。図は被験者全員の結果の平均値で示す。

口臭ガスの試験においては、本願口中ミスト用組成物を使用することで、経時的に口臭の原因である揮発性含硫化合物の濃度の減少が観察された。

口腔内細菌数の試験においても、本願口中ミスト用組成物を使用することで、口腔内におけるう蝕、歯周病の原因菌の減少が観察された。

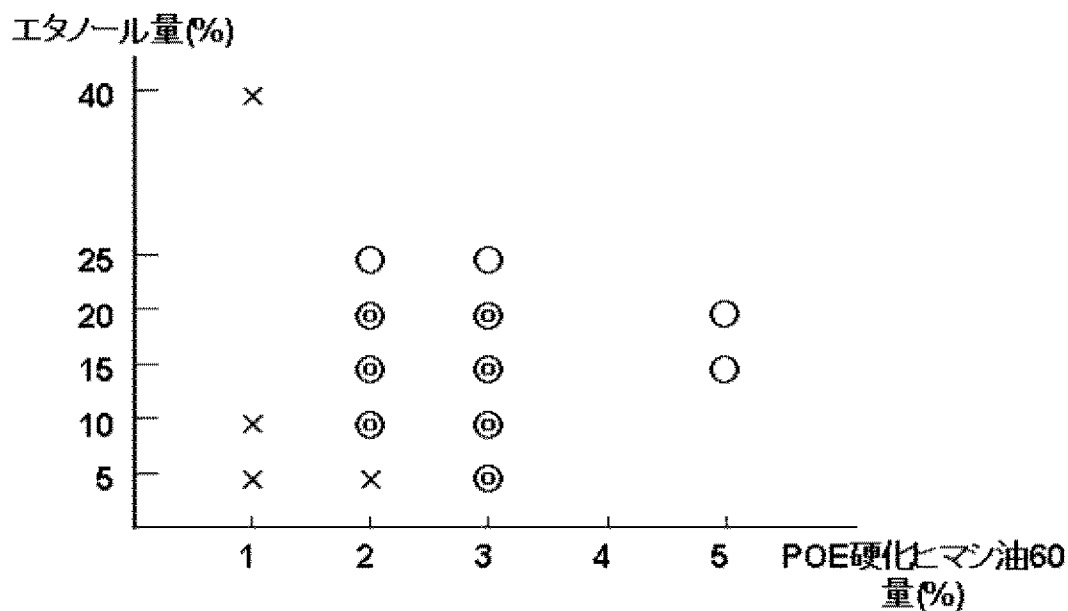
請求の範囲

- [請求項1] 0. 2重量%以上の揮発性清涼成分（A）と、1重量%以上の有機酸（B）を含有する口腔用組成物。
- [請求項2] さらに、炭素数がC 2～C 6からなる低級アルコール（C）と非イオン性界面活性剤（D）を含有することを特徴とする請求項1に記載の口腔用組成物。
- [請求項3] 成分（A）が、メントールであることを特徴とする請求項1または2に記載の口腔用組成物。
- [請求項4] 成分（B）の炭素数が、C 4～C 8からなる有機酸であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の口腔用組成物。
- [請求項5] 成分（D）が、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油である、請求項2～4のいずれかに記載の口腔用組成物。
- [請求項6] 下記の成分（A）～（D）を含有する請求項2に記載の口腔用組成物：
 （A）0. 4重量%以上のメントール
 （B）1重量%以上のC 4～C 8からなる有機酸
 （C）10重量%以上のC 2～C 6からなる低級アルコール
 （D）0. 1重量%以上の酸化エチレンの付加モル数が40以上であるポリオキシエチレン硬化ヒマシ油。
- [請求項7] 成分（C）が、エタノールである、請求項6に記載の口腔用組成物。
- [請求項8] 成分（B）が、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸及び酒石酸から選択される1種または2種以上とその塩の混合物である、請求項7に記載の口腔用組成物。
- [請求項9] 成分（B）が、クエン酸とクエン酸の塩の混合物である、請求項8に記載の口腔用組成物。
- [請求項10] 成分（B）が、クエン酸1重量部に対して、クエン酸の塩が0. 1～7重量部であることを特徴とする、請求項9に記載の口腔用組成物。

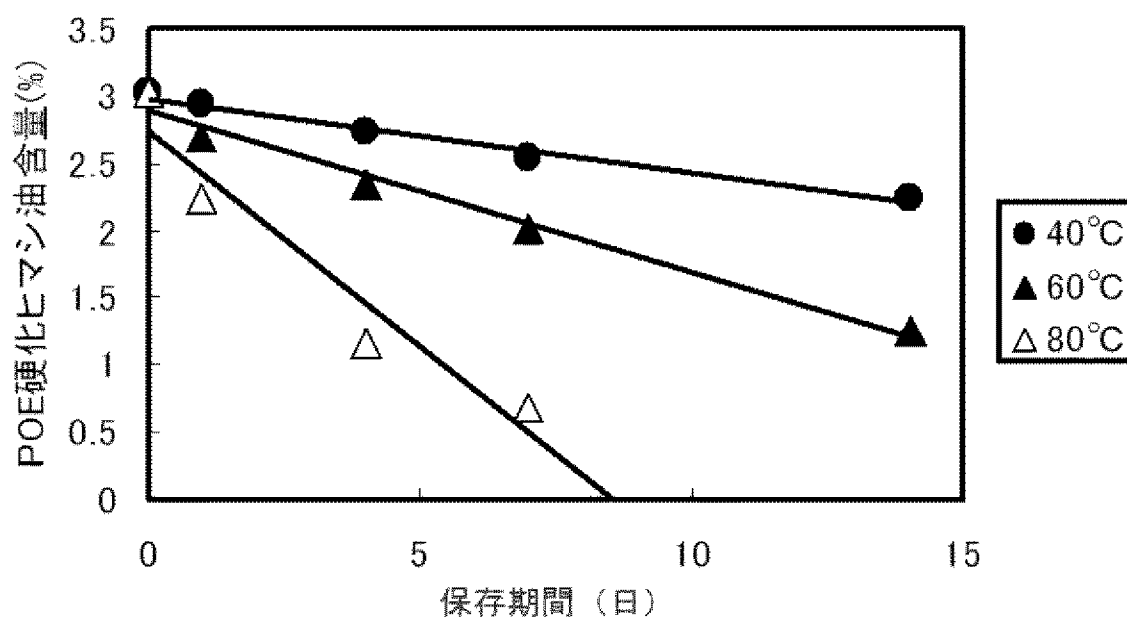
。

- [請求項11] 成分（B）が、クエン酸 1.2～9.5%とクエン酸の塩 8.8～5%の重量配合比率からなることを特徴とする、請求項 9 に記載の口腔用組成物。
- [請求項12] 前記口腔用組成物が、口中ミスト用である、請求項 6～11 のいずれかに記載の口腔用組成物。
- [請求項13] 防腐剤を含有しない、請求項 6～12 のいずれかに記載の口腔用組成物。
- [請求項14] β ディフェンシン分泌促進作用を有する請求項 1～13 のいずれかに記載の口腔用組成物。
- [請求項15] 口臭予防効果を有する請求項 1～13 のいずれかに記載の口腔用組成物。
- [請求項16] う蝕関連細菌低下作用を有する請求項 1～13 のいずれかに記載の口腔用組成物。
- [請求項17] 揮発性清涼成分と有機酸を配合する組成物において、揮発性清涼成分を安定化するための、低級アルコールと非イオン性界面活性剤の使用。
- 。

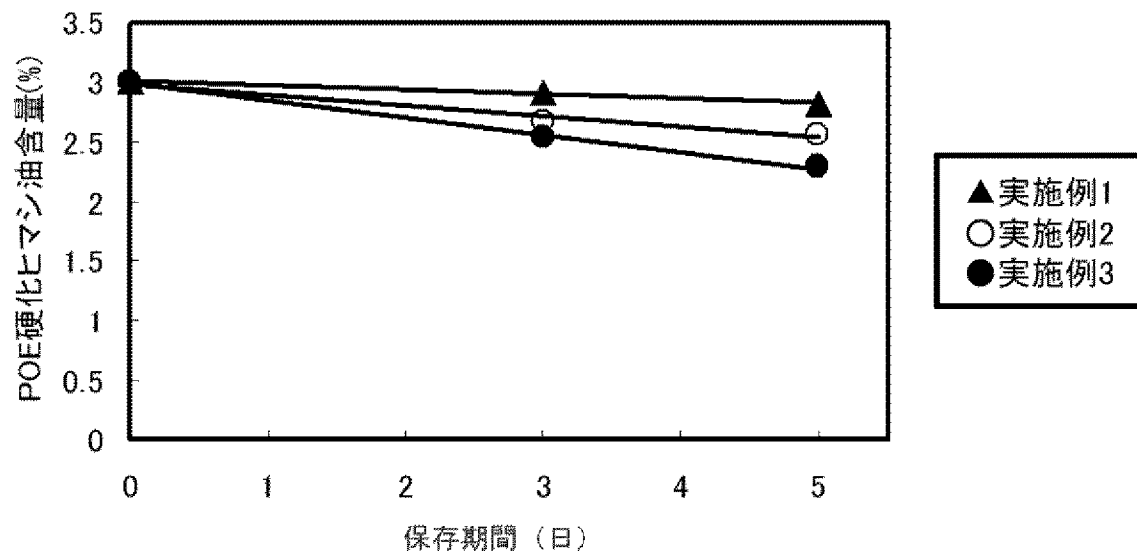
[図1]



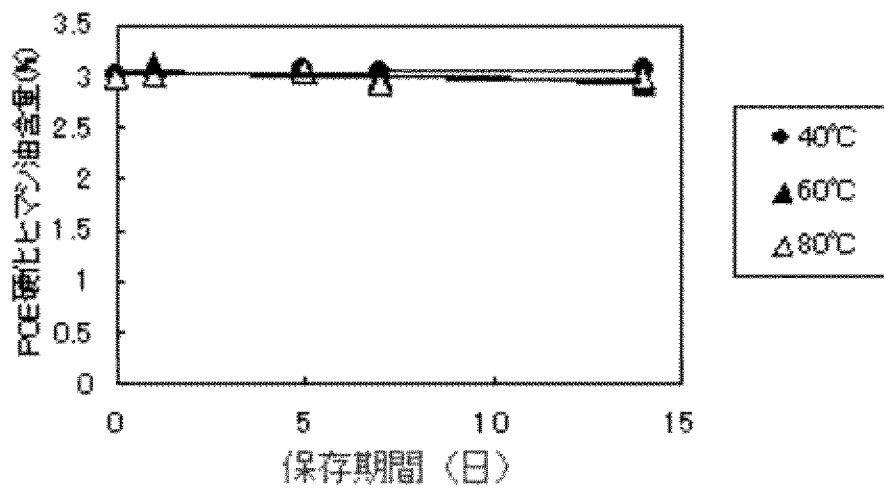
[図2]



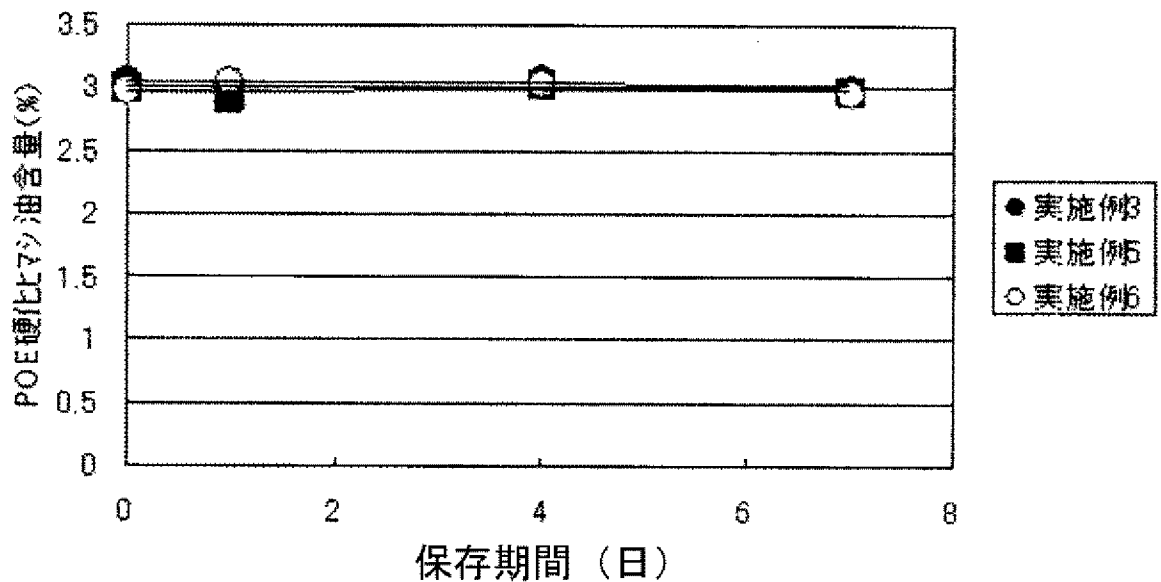
[図3]



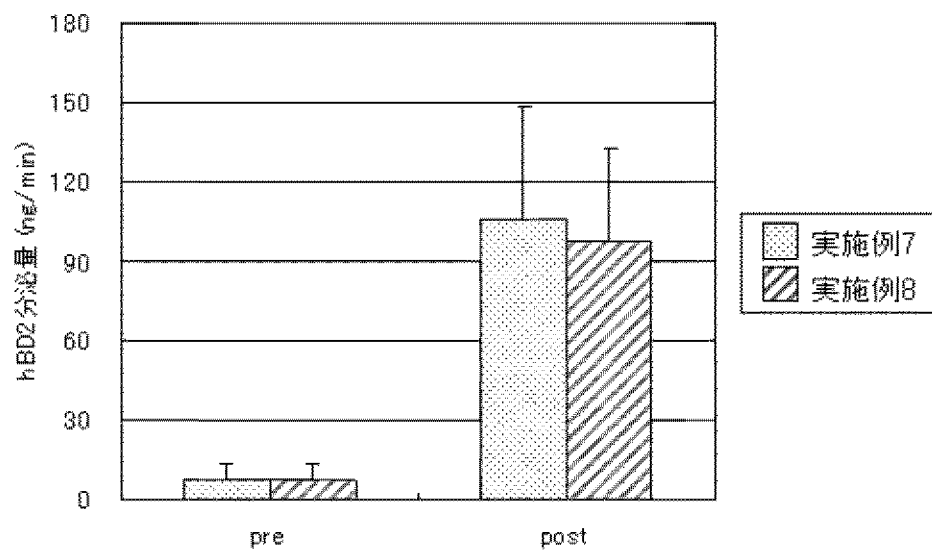
[図4]



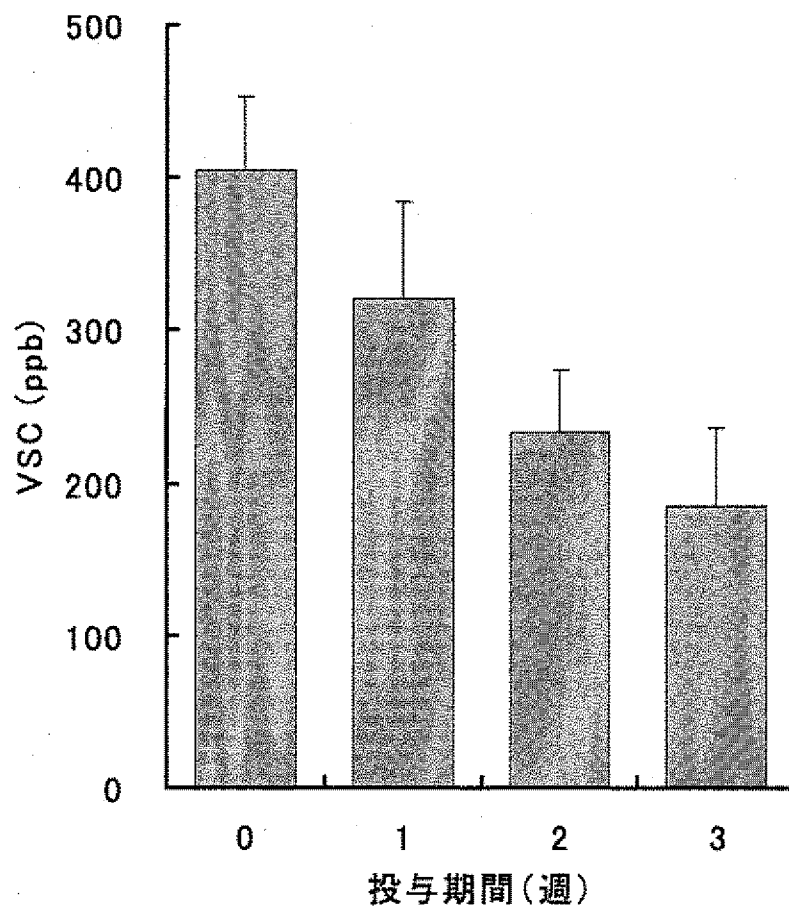
[図5]



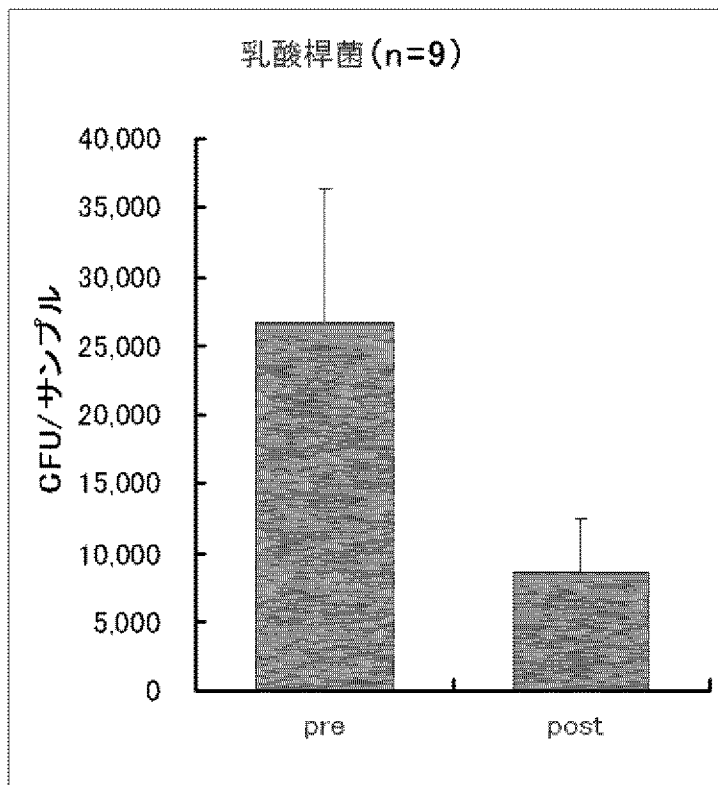
[図6]



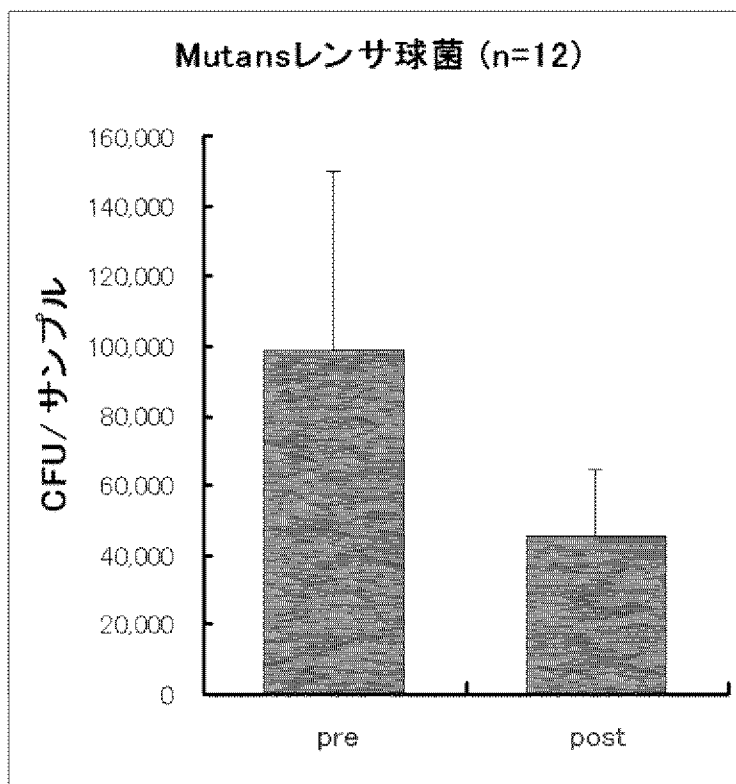
[図7]



[図8]



[図9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/059496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/34(2006.01)i, A61K8/362(2006.01)i, A61K8/365(2006.01)i, A61K8/67(2006.01)i, A61K8/86(2006.01)i, A61Q11/00(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)

A61K8/34, A61K8/362, A61K8/365, A61K8/67, A61K8/86, A61Q11/00

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	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

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 Y	WO 2008/056453 A1 (Matsutani Chemical Industry Co., Ltd.), 15 May 2008 (15.05.2008), claims 1, 5, 6, 12; examples 5, 6 & EP 2098227 A1 & KR 10-2009-0080088 A	1-8, 12-17 9-11
X A	JP 10-245328 A (Kao Corp.), 14 September 1998 (14.09.1998), claim 1; example 2 (Family: none)	1, 3, 4, 8, 13 2, 5-7, 9-12, 14-17
X Y A	JP 2008-7479 A (Lion Corp.), 17 January 2008 (17.01.2008), paragraph [0066]; example 6 (Family: none)	1, 2, 4, 5, 14-17 9-11 3, 6-8, 12, 13

☒ 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
28 June, 2010 (28.06.10)

Date of mailing of the international search report
06 July, 2010 (06.07.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/059496

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2005-179231 A (Lion Corp.), 07 July 2005 (07.07.2005), paragraph [0020]; examples 1 to 13 (Family: none)	1-17 9-11
X Y	JP 2004-238375 A (Earth Chemical Co., Ltd.), 26 August 2004 (26.08.2004), paragraph [0021] (Family: none)	1-17 9-11
X A	JP 11-12142 A (Lion Corp.), 19 January 1999 (19.01.1999), claim 1; paragraph [0015]; example 15 (Family: none)	1-8, 12-17 9-11

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, A61K8/362(2006.01)i, A61K8/365(2006.01)i, A61K8/67(2006.01)i,
A61K8/86(2006.01)i, A61Q11/00(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. A61K8/34, A61K8/362, A61K8/365, A61K8/67, A61K8/86, A61Q11/00

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 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 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 Y	WO 2008/056453 A1 (松谷化学工業株式会社) 2008.05.15, 請求項 1, 5, 6, 12、実施例 5, 6 & EP 2098227 A1 & KR 10-2009-0080088 A	1-8, 12-17 9-11
X A	JP 10-245328 A (花王株式会社) 1998.09.14, 請求項 1、実施例 2 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 8, 13 2, 5-7, 9-12, 14-17

☒ 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

2 8 . 0 6 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

0 6 . 0 7 . 2 0 1 0

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)

馳平 裕美

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 6 8

4 Q

3 2 3 3

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y A	JP 2008-7479 A (ライオン株式会社) 2008.01.17, 【0066】、実施例6 (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 14-17 9-11 3, 6-8, 12, 13
X Y	JP 2005-179231 A (ライオン株式会社) 2005.07.07, 【0020】、実施例1-13 (ファミリーなし)	1-17 9-11
X Y	JP 2004-238375 A (アース製薬株式会社) 2004.08.26, 【0021】 (ファミリーなし)	1-17 9-11
X A	JP 11-12142 A (ライオン株式会社) 1999.01.19, 請求項1、【0015】、実施例15 (ファミリーなし)	1-8, 12-17 9-11