(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
2002 年4 月18 日 (18.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/30366 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 7/00, 31/58, C07J 71/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08892

(22) 国際出願日: 2001 年10 月10 日 (10.10.2001)

(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 2000-310290
2000 年10 月11 日 (11.10.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 坂本バイオ (SAKAMOTO BIO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒010-1233 秋田県河辺郡雄和町女米木字高麓沢25 Akita (JP). 秋田県 (AKITA PREFECTURE) [JP/JP]; 〒010-0951 秋田県秋田市山王4丁目1番1号 Akita (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 坂本賢二 (SAKAMOTO, Kenji) [JP/JP]; 〒010-1233 秋田県河辺郡雄和町女米木字高麓沢25 株式会社 坂本バイオ内 Akita (JP). 畠 恵司 (HATA, Keishi) [JP/JP]; 〒010-0973 秋田県秋田市八橋本町3-1-45 高陽台マンション203号 Akita (JP).

(74) 代理人: 名越秀夫, 外(NAKOSHI, Hideo et al.); 〒150-0001 東京都渋谷区神宮前3丁目7番5号 青山MSビル7階 生田・名越法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CN, KR, US.

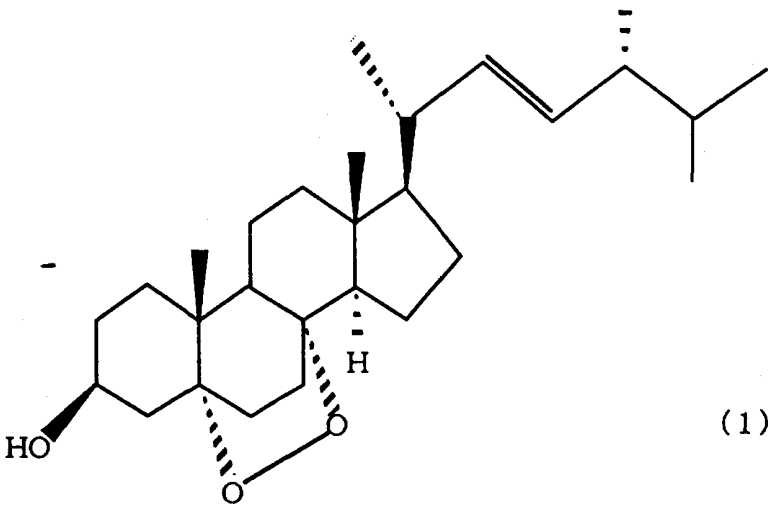
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 補正書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MELANOGENESIS INHIBITORS AND WHITENING AGENTS COMPRISING ERGOSTEROL DERIVATIVE AND COMPOSITIONS CONTAINING ERGOSTEROL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: エルゴステロール誘導体からなるメラニン生成抑制剤及び美白剤、並びにエルゴステロール誘導体を含有する組成物



(1)

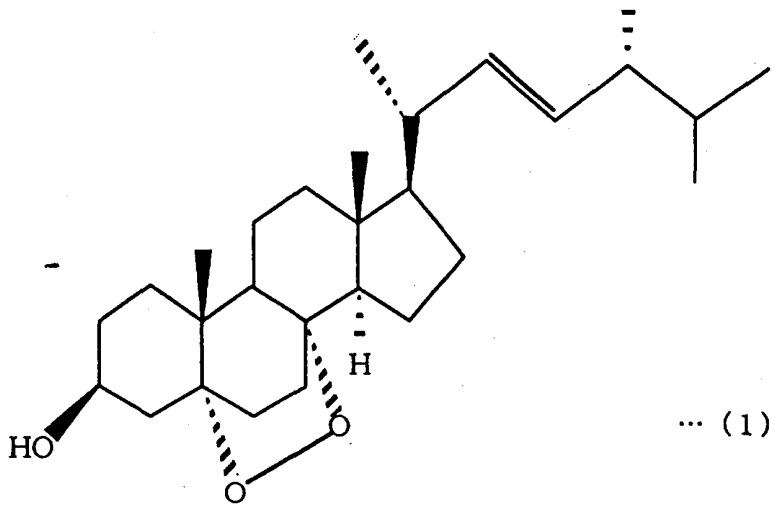
(57) Abstract: It is intended to provide a substance which is efficacious in whitening sun-burnt skin after UV irradiation and preventing, ameliorating and treating skin pigmentation (for example, spots and freckles caused by sunburn, liver spots) and compositions containing the same. Melanogenesis inhibitors and whitening agents comprising an ergosterol derivative represented by formula (1); melanogenesis inhibitors and whitening agents containing the ergosterol derivative represented by formula (1); melanogenesis inhibitory compositions and whitening compositions containing the ergosterol derivative represented by formula (1); cosmetics, drugs and external skin preparations containing the ergosterol derivative represented by formula (1); and melanogenesis inhibitory foods and whitening foods containing the ergosterol derivative represented by formula (1);

[続葉有]

WO 02/30366 A1

(57) 要約:

紫外線照射後の日焼け皮膚の美白、また日焼け等によるしみ、そばかす、肝斑等の皮膚の色素沈着の予防、改善及び治療に有効な物質及びこれを含有した組成物を提供すること。
下記の式（１）



…（1）

で表されるエルゴステロール誘導体からなるメラニン生成抑制剤、美白剤。式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制剤、美白剤。式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制用組成物、美白用組成物。式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する化粧料、医薬、皮膚外用剤。式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制用食品、美白用食品。

明　細　書

エルゴステロール誘導体からなるメラニン生成抑制剤及び美白剤、並びにエルゴステロール誘導体を含有する組成物

技　術　分　野

本発明はエルゴステロール誘導体からなるメラニン生成抑制剤及び美白剤、並びにエルゴステロール誘導体を含有する組成物、特に化粧料、医薬、皮膚外用剤、食品に関する。さらに詳細には、メラノサイトにおけるメラニン生成を抑制し、紫外線照射後の日焼け皮膚の美白、また、日焼け等によるしみ、そばかす、肝斑等の皮膚の色素沈着を予防、改善及び治療することができるメラニン生成抑制剤及び美白剤、並びに組成物、特に化粧料、医薬、皮膚外用剤、食品に関する。

背　景　技　術

日焼け等によるしみ、そばかす、肝斑等の皮膚の色素沈着は加齢に伴って発生し、加齢に伴って増加、あるいは消失しにくくなるため、中高年齢層にとって悩みとなっている。これらの色素沈着の発症機構は未だ明確にされていないが、太陽光線(特に紫外線)による日焼け等によって、表皮細胞に存在するメラノサイト内のメラノソームとよばれるメラニン生成顆粒においてメラニン色素が産生され、生成したメラニン色素が隣接細胞へ拡散することによって生じると考えられている。

このような色素沈着を正常皮膚色にまで回復することが可能な物質の開発が強く望まれており、これまでに多くの物質が商品化されてきている。例えば、Ｌ－アスコルビン酸、コウジ酸、あるいはハイドロキノンなどが知られている。

しかし、Ｌ－アスコルビン酸は安定性に難があり、コウジ酸は一応効果が認められているものの、その効果は弱い。一方、ハイドロキノンも一応効果が認められているが、刺激性およびアレルギー性

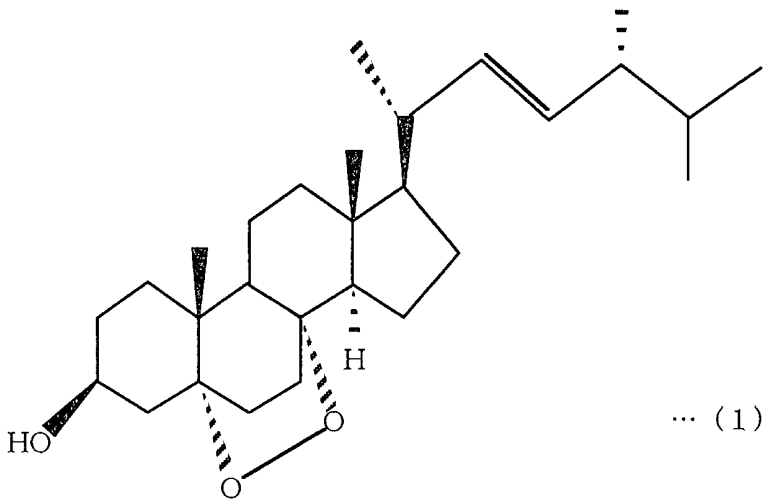
を有し、安全性に問題があり、薬剤として配合することには問題がある。したがって、充分な色素沈着予防および改善効果を有する物質は未だ知られていないのが現状である。

発　明　の　開　示

本発明は上記事情に鑑みてなされたもので、その目的は、紫外線照射後の日焼け皮膚の美白、また日焼け等によるしみ、そばかす、肝斑等の皮膚の色素沈着の予防、改善及び治療に有効な物質及びこれを含有した組成物を提供することにある。

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、鹿角霊芝の抽出物がメラニン生成抑制作用を有していることを見出し、さらにその抽出物を分離精製手段を用いて分画して得られた特定構造を有するエルゴステロール誘導体が強いメラニン生成抑制作用及び美白作用を有し、上記課題が解決されることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、下記の式（１）



…（1）

で表されるエルゴステロール誘導体からなるメラニン生成抑制剤及び美白剤である。

また、本発明は、前記式（１）で表されるエルゴステロール誘導

体を含有するメラニン生成抑制剤、美白剤である。

また、本発明は、前記式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制用組成物、美白用組成物である。

また、本発明は、前記式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する化粧料であり、この化粧料はメラニン生成抑制用及び美白用であることができる。

また、本発明は、前記式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する医薬であり、この医薬はメラニン生成抑制用及び美白用であることができる。

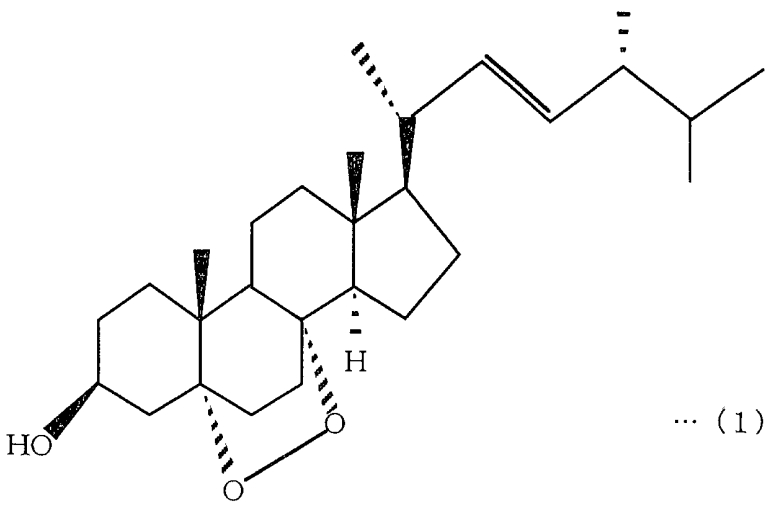
また、本発明は、前記式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する皮膚外用剤であり、この皮膚外用剤はメラニン生成抑制用及び美白用であることができる。

また、本発明は、前記式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制用食品及び美白用食品である。

発明を実施する為の最良の形態

以下、本発明の実施形態について詳述する。

本発明において用いられる下記の式（１）



…（1）

で表されるエルゴステロール誘導体は、従来キノコ（マイタケ）か

ら抽出できることが知られており[Takaaki Ishizuka,et.al. Chemi. Pharm.Bull.45(11)1756-1760(1997)に記載]、既知の物質である。しかし、式（１）で表されるエルゴステロール誘導体（以下、単に式（１）と表す。）がメラニン生成を抑制する効果を有し、皮膚美白効果を持つことは知られていない。

式（１）は菌類から単離することができ、式（１）の生成には式（１）を含むあらゆる菌類を用いることができるが、例えば鹿角霊芝等の霊芝を用いるのが好都合である。また、化学合成によって調製することも可能である。式（１）を含む菌類からの式（１）の単離は次のようにして行うことができる。すなわち、菌類の子実体または菌糸、胞子等の部分的個所を好ましくは粉砕した後、抽出溶媒中に浸漬するかまたは抽出溶媒中で加熱還流し、次いでろ過、遠心分離等により不溶物を除去して得られる抽出溶液を場合によって濃縮した後、公知の分離精製手段によって単離することができる。

抽出に用いる溶媒は、通常抽出に用いられる溶媒でよく、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール、アセトン、酢酸エチル等の有機溶媒、水を単独であるいは組み合わせて用いることができる。抽出方法は通常の方法でよく、一般的には、抽出温度は、０～１００℃、好ましくは４０～７０℃の範囲であり、抽出時間は、１～１６８時間、好ましくは２４～７２時間である。抽出溶液からの単離は、例えば、逆相クロマトグラフィー、ゲルろ過カラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー等のクロマトグラフィーによって行うことができる。

以下に、菌類の抽出及び式（１）の単離の具体例を挙げる。

精製例

栽培した鹿角霊芝の子実体を粉砕した後、エタノールに浸漬し、４０℃で７２時間抽出を行った。次いで、ろ過により不溶物を除去し、得られた抽出溶液を濃縮した後、逆相クロマトグラフィーにより精製した。精製物の構造は、質量分析ガスクロマトグラフィーと、

ＮＭＲにより決定した。その化合物は、前記式（１）に示す、5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-olであった。

本発明の前記式（１）は、後述するようにメラニン生成抑制作用及び美白作用を有する。したがって、式（１）を含有する本発明の組成物は、メラニン生成抑制及び美白に関連する症状等の予防、処置のための化粧品、医薬品、食品分野における各種化粧料、医薬、食品類等に応用することができる。

本発明の組成物は、経口用（内用）又は非経口用（外用）の両形態をとることができる。経口用の場合は、本発明の組成物を、例えば医薬品または食品などの形態に調製する。また、非経口用の場合には、化粧料、医薬部外品、医薬、皮膚外用剤等の形態に調製することができる。

式（１）の本発明の組成物への配合に際しては、式（１）の純品を用いることが最も好ましく、その方法を原則とするが、式（１）を含有する植物、菌類等の抽出物または抽出エキスの形で配合しても構わない。

以下、式（１）を含有した本発明の組成物を用途別にさらに詳述する。

本発明の第一の用途である化粧料は、例えば、軟膏剤、溶液、クリーム、乳液、化粧水、ローション、ジェル、エッセンス（美容液）、ファンデーション、パック・マスク、口紅、スティック、入浴剤等のような皮膚外用剤等の医薬部外品を含む化粧料として広く適用可能である。

また、化粧料の剤型も、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末系、粉末分散系、油液系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水－油２層系、水－油－粉末３層系等、幅広い剤型を採り得る。

本発明の化粧料への式（１）の配合量は、化粧料全量中０．００１～２０重量％が好ましく、より好ましくは０．０１～１６重量％、さらに好ましくは０．１～１２重量％である。１～１０重量％が最も好ましい。

本発明の第二の用途である医薬は、経口投与、非経口投与いずれの投与方法をも採用することができ、それぞれに適した医薬製剤の形態とすることができる。医薬製剤としては、例えば、液剤、シロップ剤、注射剤、吸入剤、乳剤等の液状剤、錠剤、粉剤、顆粒剤、カプセル剤、吸入剤等の固形剤、軟膏等の皮膚外用剤、座剤等の外用剤等を挙げることができる。

医薬製剤への式（１）の配合量は全量中０．００１～３０重量％含有させることができる。好ましくは、０．０１～２０重量％、最も好ましくは０.１～１０重量％である。投与量は、患者の年齢及び体重、適用経路、疾病の進行度及び並行して行われている処置に基づいて適宜変えられるものであり、特定されるものではないが、一般的には１日当たり４～１０ml程度で、１日に１回又は２～３回に分けて投与することができるが、これに限られるものではない。

本発明の第三の用途である食品は、いわゆる健康食品への用途として有用であり、例えば、菓子、清涼飲料等の飲料、野菜又は果実加工品、畜肉製品、調味料等として広く適用可能である。その形態としては、粉末、固形製品、溶液等である。食品への式（１）の配合量は、目的や製品形態等に応じて適宜変更することができる。一般的には、ドリンク剤等溶液の場合、例えば３０ml中、０.００１～１０mg であり、好ましくは０.０１～５mg、さらに好ましくは０.１５～１mg である。また、タブレット等粉末固形製品の場合は、例えば３００mg 中、０.００１～１０mg であり、好ましくは０.０１～５mg、さらに好ましくは０.１～１mg である。

本発明の化粧料、医薬、食品等の組成物には、本発明の効果を損なわない範囲で上記した式（１）の他に通常化粧料、医薬、食品等に用いられる他の成分を配合することができる。

例えば、化粧料としては、油性成分、粉末、界面活性剤、保湿剤、増粘剤、低級アルコール、皮膜剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤、有機アミン類、ｐH調整剤、薬効成分、糖類、防腐剤、ビタミン類、他の美白剤、酸化防止剤、香料、水等が挙げられる。

油性成分の例としては、ホホバ油、オリーブ油、アボガド油　ヒマシ油、ヤシ油　牛脂、硬化油等の天然油脂及びその誘導体、カルナバロウ、ミツロウ、ラノリン等のロウ類、流動パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、スクワラン等の炭化水素類、ステアリン酸等の高級脂肪酸類、セチルアルコール、ステアリルアルコール等の高級アルコール類、オクタン酸トリグリセライド、ミリスチン酸イソプロピル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ－２－ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ－２－エチルヘキシル酸トリメチロールプロパン、セバチン酸ジ－２－エチルヘキシル等のエステル類、ハッカ油、ローズ油、シトロネラール等の精油類、ジメチルポリシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン等のシリコーン油類等が挙げられる。これら油性成分の化粧料中の含有量は、化粧料の形態、剤型等に応じて適宜選定されるが、通常、化粧料全量中０．１～９５重量％とすることができる。

粉体の例としては、タルク、マイカ、カオリン、シリカ、亜鉛華、雲母チタン、酸化チタン、酸化鉄、ナイロン粉末等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤、パルミチン酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム等のカチオン界面活性剤、スルホベタイン等の両性界面活性剤が挙げられる。

保湿剤の例としては、グリセリン、１，３－ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

増粘剤の例としては、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール等の水溶性高分子、ベントナイト等の粘土鉱物が挙げられる。

紫外線吸収剤の例としては、パラアミノ安息香酸（以下ＰＡＢＡと略す）、グリセリルＰＡＢＡ、エチルジヒドロキシプロピルＰＡ

ＢＡ、オクチルメトキシシンナメ―ト、２－エトキシエチル－ｐ－メトキシシンナメ―ト、２，４－ジヒドロキシベンゾフェノン、２－ヒドロキシ－４－メトキシベンゾフェノン、２－ヒドロキシ－４－メトキシ－４－メチルベンゾフェノン、２－ヒドロキシ－４－メトキシ－４－メチルベンゾフェノンスルホン酸塩、ウロカニン酸エチルエステル、２－フェニル－５－メチルベンゾキサゾ―ル、４－メトキシ－４－ｔ―ブチルジベンゾイルメタン、パラメトキシケイ皮酸エチルヘキシル等が挙げられる。

金属イオン封鎖剤の例としては、エデト酸四ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。低級アルコールの例としては、エタノール等が挙げられる。有機アミン類の例としては、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン等が挙げられる。ｐＨ調整剤の例としては、乳酸－乳酸ナトリウム、クエン酸－クエン酸ナトリウム等の緩衝剤が挙げられる。

薬効成分の例としては、パントテニ―ルエチルエ―テル、グリチルリチン酸塩等が挙げられる。ビタミン類の例としては、ビタミンＣ又はその誘導体、ビタミンＥ又はその誘導体等が挙げられる。酸化防止剤の例としては、トコフェロール類、ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル等が挙げられる。

糖類の例としては、エリスリトール、ショ糖、ヒアルロン酸等が上げられる。防腐剤の例としては、エチルパラベン、ブチルパラベン、安息香酸ナトリウム等が挙げられる。美白剤の例としては、アスコルビン酸又はその誘導体、コウジ酸又はその誘導体、甘草エキス、ハイドロキノン誘導体、グルタチオン等が挙げられる。

次に、医薬としては、賦形剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、吸収促進剤、ｐＨ調整剤、界面活性剤、稀釈剤、担体等の種々の添加成分を配合することができる。これらの添加成分としては、例えば、でん粉、乳糖のような糖類、硫酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロース誘導体、大豆油、ゴマ油のような植物油、動物油若しくは合成油、ゴム、生理食塩水

等のような水、エタノール、１，３－ブチレングリコール、ポリアルキレングリコール等のようなアルコール類等を挙げることができる。その他、前記化粧料に配合し得る成分の中から選択され配合することもできる。

次に、食品としては、甘味料、酸味料、保存料、香料、着色剤、賦形剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、吸収促進剤、ｐＨ調整剤、界面活性剤、稀釈剤、担体等の種々の添加成分を配合することができる。これらの添加成分としては、例えば、キノコ抽出液、人参抽出液、ショウガ抽出液、ハチミツのような各種食品抽出エキス溶液、液状食品、糖類として、環状オリゴ糖、還元麦芽糖、トレハロース、乳糖、ショ糖脂肪酸エステル等を挙げることができる。その他、前記化粧料、医薬に配合し得る成分の中から選択され配合することもできる。

本発明の前記組成物は、本発明の必須成分と上記任意配合成分の１種または２種以上とを混合して、常法により任意の形態、剤型に調製することができる。

実施例

以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。組成物の配合量中、特に記載のないものは重量％である。

実施例１　メラニン生成抑制効果

Ｂ１６メラノーマ細胞におけるメラニン生成抑制作用

メラニン生成抑制作用は、マウス由来のメラニン生成細胞であるＢ１６　１０Ｆ７メラノーマ細胞（入手先：秋田県総合食品研究所より移譲）を用い、前記精製例で精製した式（１）を培養液で稀釈した溶液を細胞に作用させメラニンの生成を観察し評価した。Ｂ－１６細胞は７０％コンフルエントの細胞をＰＢＳにて洗いトリプシンを加え剥離し、トリプシンと同量の血清入り培地（Ｅ－ＭＥＭ＋１０％ＦＢＳ）を加え細胞を集め遠心した（８００rpm，５min.）。細胞数をカウントし、約１０^{4}cells／ml（Ｅ－ＭＥＭ＋１０％ＦＢ

Ｓ）に調整した。式（１）溶液稀釈は、細胞培養プレート（接着細胞用）に２０μＬの滅菌ＰＢＳを分注し、式（１）溶液を２０μＬ取り倍々稀釈した（培養液中の最終濃度１００μg/mL～0.0012μg/mL）。コントロールとしてアルブチン（培養液中の最終濃度１４０μg/mL～0.22μg/mL）、メタノールも同様に稀釈した。

この稀釈液の入ったプレートに細胞浮遊液を８０μＬずつ分注した。さらに、３７℃、CO_2インキュベーターにて７２時間培養し、顕微鏡により、細胞におけるメラニン生成を観察した。さらに、メラニンが生成されている場合、培地を除き３００μＬの１Ｎ、NaOHで、メラニンを溶かし、４７０nm の紫外線吸収を測定することでメラニン生成量を評価した。溶媒であるメタノールを反応させた値を１００％とし、式（１）、アルブチンを用量変化させ、もっとも低濃度でメラニン合成阻害を示す濃度を求めた。この結果を表１に示す。なお、式（１）の顕微鏡写真によっても、アルブチンの場合よりＢ－１６細胞の黒色が抑えられており、優れたメラニン生成抑制効果及び美白効果を有していることも分かった。

表１

	アルブチン	式（1）
最小阻害濃度	０．８８μｇ／ｍＬ	０．０４５μｇ／ｍＬ

表１から明らかなように、式（１）はメラノーマＢ１６細胞に対し、メラニン生成抑制剤であるアルブチン以上のメラニン生成抑制を示すことが明らかになった。

実施例２～３、比較例１～２　美白効果の測定

成分	配合量（重量％）
（アルコール相）	
エチルアルコール	２５．０
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ（25 ﾓﾙ）硬化ﾋﾏｼ油	２．０

酸化防止剤	適量
防腐剤	適量
香料	適量
試験化合物(表２に記載)	表２記載の量
（水相）	
グリセリン	５．０
ヘキサメタリン酸ナトリウム	適量
イオン交換水	残余

製法　水相、アルコール相を調製後、可溶化する。

試験方法

パネラー２０名を夏期の午前１１時から午後１時までの時間、2日間にわたり太陽光に計４時間さらした。さらされたパネラーの上腕内側部皮膚を対象とし、太陽光にさらされた日から５日後より、上記ローションを朝夕１回ずつ５週間塗布した。

評価方法

使用後の試験結果を以下の判定基準で評価した。

判定基準

著効：色素沈着がほとんど目立たなくなった。

有効：色素沈着が非常にうすくなった。

やや有効：色素沈着がうすくなった。

無効：変化なし。

判定

◎：パネラーのうち１６人以上が有効以上の効果を示した。

○：パネラーのうち１１～１５人が有効以上の効果を示した。

△：パネラーのうち６～１０人が有効以上の効果を示した。

×：パネラーのうち５人以下が有効以上の効果を示した。

評価結果を表２に示す。

表２

	試験化合物	配合量(重量%)	効果
実施例２	式（１）	０．２	○
実施例３	式（１）	１．０	◎
比較例１	無添加	－	×
比較例２	ハイドロキノン	１．０	△

表２から明らかなように、式（１）を含有するローションはメラニン色素の沈着を防ぎ、美白作用が見られた。一方、試験化合物が無添加の場合（比較例１）、ハイドロキノンを配合した場合（比較例２）は、いずれも効果が見られなかった。

以下、種々の処方を常法により調製した本発明の実施例を示す。なお、いずれの実施例においても優れたメラニン生成抑制効果、美白効果が見られた。

実施例４　クリーム

成分	配合量（重量%）
ステアリン酸	６．０
グリセリンモノステアリン酸エステル	２．０
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(20 ﾓﾙ)ｿﾙﾋﾞﾀﾝﾓﾉｽﾃｱﾘﾝ酸ｴｽﾃﾙ	２．０
１，３－ブチレングリコール	１０．０
式（１）	５．０
イソプロピルミリステート	１２．０
スクワラン	５．０
流動パラフィン	３．０
ビタミンＥ	０．０５
亜硫酸水素ナトリウム	適量
防腐剤	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

実施例５　乳液

成分	配合量（重量％）
ステアリルアルコール	２．０
スクワラン	５．０
液状ラノリン	３．０
トリオクタン酸トリメチロールプロパン	２．０
トリオクタン酸グリセリル	５．０
グリセリンモノオレート	２．０
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(20 ﾓﾙ)ｿﾙﾋﾞﾀﾝﾓﾉｵﾚｲﾝ酸ｴｽﾃﾙ	１．０
ビタミンＣ	０．１
防腐剤	適量
式（１）	８．０
パラアミノ安息香酸	０．１
香料	適量
亜硫酸水素ナトリウム	適量
グリセリン	５．０
カルボキシビニルポリマー	０．２
トリエタノールアミン	１．０
精製水	残余

実施例６　ジェル

成分	配合量（重量％）
ジプロピレングリコール	１０．０
ＰＥＧ１５００	５．０
カルボキシビニルポリマー	１．０
エチルアルコール	２．０
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(50 ﾓﾙ)ｵﾚｲﾙｱﾙｺｰﾙｴｰﾃﾙ	２．０
水酸化カリウム	０．１５
式（１）	１．０
2-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-4-ﾒﾄｷｼﾍﾞﾝｿﾞﾌｪﾉﾝｽﾙﾎﾝ酸ﾅﾄﾘｳﾑ	０．０５
防腐剤	適量

ＥＤＴＡ・３Ｎａ	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

実施例７　エッセンス

成分	配合量（重量％）
グリセリン	５．０
ジプロピレングリコール	１０．０
エタノール	１０．０
カルボキシビニルポリマー	０．２
ヒアルロン酸ナトリウム	０．５
水酸化カリウム	０．１
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(20 ﾓﾙ)ｿﾙﾋﾞﾀﾝﾓﾉｵﾚｲﾝ酸ｴｽﾃﾙ	０．５
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(20) ｵｸﾁﾙﾄﾞﾃﾞｶﾉｰﾙ	１．０
オリーブ油	０．１５
プラセンタエキス	０．１
ビタミンＥアセテート	０．１
式（１）	３．０
亜硫酸水素ナトリウム	適量
防腐剤	適量
ＥＤＴＡ・３Ｎａ	適量
香料	適量
精製水	残余

実施例８　パック

成分	配合量（重量％）
ポリ酢酸ビニルエマルション	１５．０
ポリビニルアルコール	１０．０
ジプロピレングリコール	５．０
ソルビトール	５．０
酢酸トコフェロール	０．２
オリーブ油	１．０

スクワラン	３．０
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(20 ﾓﾙ)ｿﾙﾋﾞﾀﾝﾓﾉｵﾚｲﾝ酸ｴｽﾃﾙ	１．５
酸化チタン	５．０
タルク	１０．０
エタノール	７．０
式（１）	３．０
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残余

実施例９　化粧水

成分	配合量（重量％）
１，３－ブチレングリコール	６．０
グリセリン	５．０
ヒアルロン酸ナトリウム	０．３
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(20 ﾓﾙ)ｿﾙﾋﾞﾀﾝﾓﾉｽﾃｱﾘﾝ酸ｴｽﾃﾙ	１．５
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(20) ｵｸﾁﾙﾄﾞﾃﾞｶﾉｰﾙ	０．５
エタノール	１５．０
式（１）	４．０
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残余

実施例１０　軟膏

成分	配合量（重量％）
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(30 ﾓﾙ)硬化ﾋﾏｼ油	２．０
グリセリルモノステアレート	１０．０
スクワラン	１０．０
ワセリン	４０．０
セタノール	６．０
式（１）	５．０
１，３－ブチレングリコール	１０．０

イオン交換水	残余
防腐剤	適量
香料	適量

実施例１１　ファンデーション

成分	配合量（重量%）
タルク	３．０
酸化チタン	５．０
ベンガラ	０．５
酸化鉄黄	１．５
酸化鉄黒	０．１
ベントナイト	０．５
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(20 ﾓﾙ)ｿﾙﾋﾞﾀﾝﾓﾉｽﾃｱﾘﾝ酸ｴｽﾃﾙ	１．０
トリエタノールアミン	１．０
グリセリン	５．０
プロピレングリコール	５．０
ステアリン酸	２．０
モノステアリン酸グリセリン	１０．０
流動パラフィン	１０．０
ジメチルポリシロキサン	５．０
ポリオキシアルキレン変性ポリシロキサン	３．０
式（１）	３．０
精製水	残量
防腐剤	適量
香料	適量

実施例１２　健康ドリンク

成分	配合量（３０ｍＬ中）
式（１）	０．０８５ｍｇ
人参抽出液	５０ｍｇ
冬虫夏草抽出液	１００ｍｇ
ショウガ抽出液	３００ｍｇ

ハチミツ	１５０ｍｇ
環状オリゴ糖	３００ｍｇ
甘味料	適量
酸味料	適量
保存料	適量
香料	適量

実施例１３　健康ドリンク

成分	配合量（３０ｍＬ中）
式（１）	０．５ｍｇ
人参抽出液	５０ｍｇ
冬虫夏草抽出液	１００ｍｇ
ショウガ抽出液	３００ｍｇ
ハチミツ	１５０ｍｇ
環状オリゴ糖	３００ｍｇ
甘味料	適量
酸味料	適量
保存料	適量
香料	適量

実施例１４　健康食品タブレット

成分	配合量（３００ｍｇ中）
式（１）	０．０２５ｍｇ
還元麦芽糖	８７．８ｍｇ
トレハロース	４１．２ｍｇ
乳糖	１６．５ｍｇ
ショ糖脂肪酸エステル	６．２ｍｇ
デキストリン	１４８．２７５ｍｇ

実施例１５　健康食品タブレット

成分	配合量（３００ｍｇ中）
式（１）	０．５ｍｇ
還元麦芽糖	８７．８ｍｇ

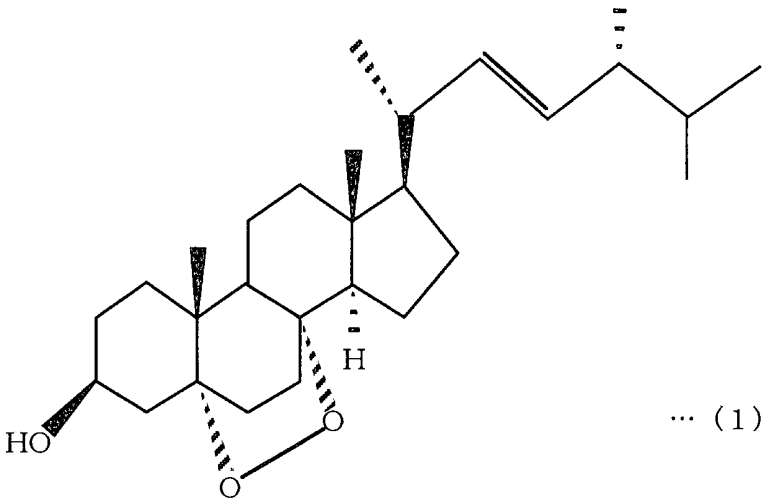
トレハロース	４１．２ｍｇ
乳糖	１６．５ｍｇ
ショ糖脂肪酸エステル	６．２ｍｇ
デキストリン	１４７．８ｍｇ

産業上の利用可能性

以上、詳述したように本発明によれば、メラニン生成抑制作用及び美白作用を有する物質が得られる。また、メラニン生成抑制作用及び美白作用を有し、紫外線照射後の日焼け皮膚の美白、また日焼け等によるしみ、そばかす、肝斑等の皮膚の色素沈着の予防、改善及び治療に優れた効果を有する化粧料、医薬、皮膚外用剤、食品が得られる。

請　求　の　範　囲

1．　下記の式（1）



…（1）

で表されるエルゴステロール誘導体からなるメラニン生成抑制剤。

2．　式（1）で表されるエルゴステロール誘導体からなる美白剤。

3．　式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制剤。

4．　式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する美白剤。

5．　式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制用組成物。

6．　式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する美白用組成物。

7．　式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する化粧料。

8．　メラニン生成抑制用である、請求の範囲7記載の化粧料。

9．　美白用である、請求の範囲7記載の化粧料。

10．式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する医薬。

11．メラニン生成抑制用である、請求の範囲10記載の医薬。

12．美白用である、請求の範囲10記載の医薬。

１３．式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する皮膚外用剤。

１４．メラニン生成抑制用である、請求の範囲１３記載の皮膚外用剤。

１５．美白用である、請求の範囲１３記載の皮膚外用剤。

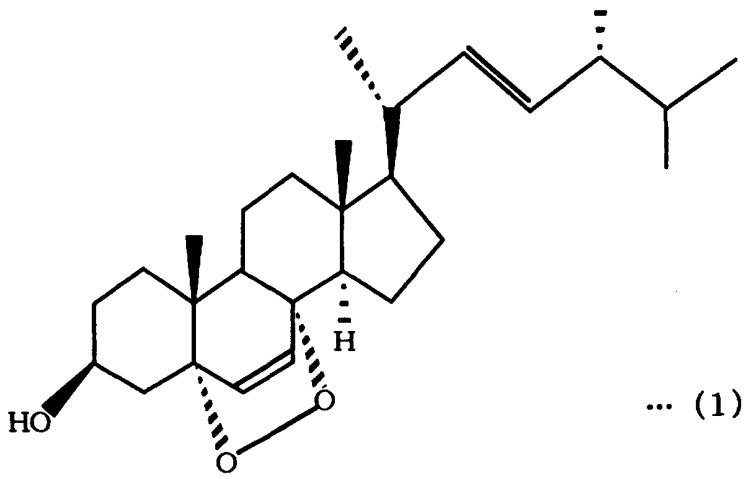
１６．式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制用食品。

１７．式（１）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する美白用食品。

補正書の請求の範囲

[2002年3月11日（11．03．02）国際事務局受理：出願当初の請求の範囲1は補正された；他の請求の範囲は変更なし。（1頁）]

1．（補正後）下記の式（1）



…（1）

で表されるエルゴステロール誘導体からなるメラニン生成抑制剤。

2．式（1）で表されるエルゴステロール誘導体からなる美白剤。

3．式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制剤。

4．式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する美白剤。

5．式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有するメラニン生成抑制用組成物。

6．式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する美白用組成物。

7．式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する化粧料。

8．メラニン生成抑制用である、請求の範囲7記載の化粧料。

9．美白用である、請求の範囲7記載の化粧料。

10．式（1）で表されるエルゴステロール誘導体を含有する医薬。

11．メラニン生成抑制用である、請求の範囲10記載の医薬。

12．美白用である、請求の範囲10記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/08892

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.[7] A61K7/00, A61K31/58, A61P17/16, C07J71/00

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)
Int.Cl.[7] A61K7/00-50, A61K31/58, A61P17/16, C07J71/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PY	JP 2000-319192 A (Kabushiki Kaisha Kirindo), 21 November, 2000 (21.11.2000), esp., Claims and working examples (Family: none)	3-17 1,2
X,Y Y	JP 7-316035 A (Usuki Seiyaku K.K., Sansho Seiyaku Co., Ltd.), 05 December, 1995 (05.12.1995), esp., Claims; page 2, left column, line 42 to page 3, left column, line 4; page 3, left column, lines 16 to 42; right column, lines 5 to 22; lines 40 to 46; working examples (family: none)	3-17 1,2
X Y	JP 2-49710 A (Kabushiki Kaisha Narisu Keshohin), 20 February, 1990 (20.02.90), esp., page 1, lower right column, lines 1 to 16; page 2, lower left column, line 18 to page 3, lower right column, line 5; page 5, lower right column, line 5 to page 8, upper left column, line 1; working examples	3-17 1,2
X Y	JP 58-113118 A (Nonogawa Shoji K.K.), 05 July, 1983 (05.07.1983), esp., Claims; page 1, left column, line 15 to page 2, line	3-17 1,2

☒ 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 document 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	Date of mailing of the international search report
27 December, 2001 (27.12.01)	15 January, 2002 (15.01.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/08892

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	6; working examples (Family: none)	
X Y	ISHIZUKA Takaaki et al., Sterol Constituents from the Fruit Bodies of Grifola Frondosa(FR.) S.F.Gray., Chem.Pharm.Bull, 1997, Vol.45, No.11, pp.1756-1760	16,17 1-15
X Y	YASUKAWA Ken et al., Inhibitory Effects of Ergosterol Isolated from the Edible Mushroom Hypsizigus marmoreus on TPA-Induced Inflammatory Ear Oedema and Tumour Promotion in Mice, Phytotherapy Research, 1994, Vol.8, No.1, pp.10-13	16,17 1-15
X	JP 2000-136130 A (Coral Bio Tech. K.K.), 16 May, 2000 (16.05.2000), esp., Claims (Family: none)	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP01/08892

Concerning the form or contents of the present international application, the following defect is found out.

An ergosterol derivative represented by the formula (1) is presented in claim 1 and detailed description of the invention. In the detailed description of the invention (p. 5), it is stated this derivative of the formula (1) is 5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-ol. In the document cited in the detailed description of the invention (ISHIZUKA Takaaki et al., Sterol Constituents from the Fruit Bodies of Grifola Frondosa (FR.) S.F. GRAY, Chem. Pharm. Bull, 1997, Vol.45, No.11, p.1756-1760), not the ergosterol represented by the formula (1) but 5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-ol is presented. Based on these facts, it is recognized that the ergosterol derivative represented by the formula (1) is 5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-ol.

Such being the case, this international search report has been made by regarding the ergosterol derivative represented by the formula (1) as 5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-ol.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０１／０８８９２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.[7]　A61K7/00, A61K31/58, A61P17/16, C07J71/00

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（ＩＰＣ））

Int.Cl.[7]　A61K7/00-50, A61K31/58, A61P17/16, C07J71/00

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

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）

ＳＴＮ（ＣＡ）

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	関連する請求の範囲の番号
ＰＸ ＰＹ	ＪＰ　２０００－３１９１９２　Ａ（株式会社キリン堂），２１．１１月．２０００（２１．１１．００），特に特許請求の範囲及び実施例（ファミリーなし）	３－１７ １，２
Ｘ、Ｙ Ｙ	ＪＰ　７－３１６０３５　Ａ（白杵製薬株式会社，三省製薬株式会社），５．１２月．１９９５（０５．１２．９５），特に特許請求の範囲，第２頁左欄第４２行～第３頁左欄第４行，第３頁左欄第１６～４２行，右欄第５～２２，４０～４６行及び実施例（ファミリーなし）	３－１７ １，２

☒ 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	国際調査報告の発送日
２７．１２．０１	15.01.02

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	上條　のぶよ　印	４Ｃ	９４５４
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５１		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０１／０８８９２

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	関連する請求の範囲の番号
Ｘ Ｙ	ＪＰ　２－４９７１０　Ａ（株式会社ナリス化粧品），２０．２月．１９９０（２０．０２．９０），特に特許請求の範囲，第１頁右下欄第１～１６行，第２頁左下欄第１８行～第３頁右下欄第５行，第５頁右下欄第５行～第８頁左上欄第１行及び実施例	３－１７ １，２
Ｘ Ｙ	ＪＰ　５８－１１３１１８　Ａ（有限会社野々川商事），５．７月．１９８３（０５．０７．８３），特に特許請求の範囲，第１頁左欄第１５行～第２頁第６行及び実施例（ファミリーなし）	３－１７ １，２
Ｘ Ｙ	ISHIZUKA Takaaki et al., Sterol Constituents from the Fruit Bodies of Grifola Frondosa(FR.) S.F.GRAY, Chem.Pharm.Bull, 1997, Vol.45, No.11, p.1756-1760	１６，１７ １－１５
Ｘ Ｙ	YASUKAWA Ken et al., Inhibitory Effects of Ergosterol Isolated from the Edible Mushroom Hypsizigus marmoreus on TPA-Induced Inflammatory Ear Oedema and Tumour Promotion in Mice, Phytotherapy Research, 1994, Vol.8, No.1, p.10-13	１６，１７ １－１５
Ｘ	ＪＰ　２０００－１３６１３０　Ａ（コーラルバイオテック株式会社），１６．５月．２０００（１６．０５．００），特に特許請求の範囲（ファミリーなし）	１０

（国際出願の不備）
この国際出願の形式又は内容について、次の不備を発見した。

請求の範囲１及び発明の詳細な説明において、式（１）で表されるエルゴステロール誘導体が記載されているが、発明の詳細な説明の第５頁には、前記式（１）に示す、5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-olであったことが記載されていること、発明の詳細な説明において引用されている文献（国際調査報告で引用した文献５，ISHIZUKA Takaaki et al., Sterol Constituents from the Fruit Bodies of Grifola Frondosa(FR.) S.F.GRAY, Chem.Pharm.Bull, 1997, Vol.45, No.11, p.1756-1760 ）には、式（１）で表されるエルゴステロール誘導体は記載されておらず、5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-olが記載されていることから、式（１）で表されるエルゴステロール誘導体は、5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-olの誤記であるものと認められる。
よって、式（１）で表されるエルゴステロール誘導体は、5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-olであるものとして、国際調査報告を作成した。