

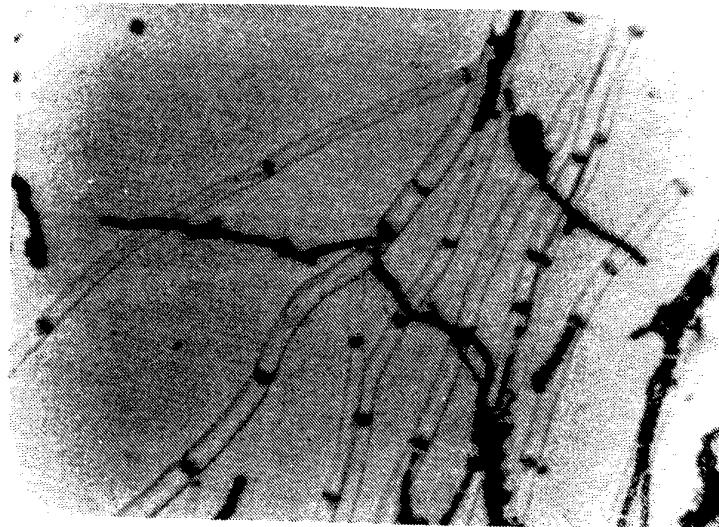


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 3 C 12 N 1/16; A 61 K 7/00, 7/40, 35/72	A1	(11) 国際公開番号 WO 81/00723 (43) 国際公開日 1981年3月19日 (19. 03. 81)
<p>(21) 国際出願番号 PCT / JP80 / 00203</p> <p>(22) 国際出願日 1980年9月1日 (01. 09. 80)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願昭54-112294</p> <p>(32) 優先日 1979年9月1日 (01. 09. 79)</p> <p>(33) 優先権主張国 JP</p> <p>(72) 発明者； および (75) 発明者／出願人 柏山真慧 (KASHIWAYAMA, Shunei) [JP / JP] 〒649-21 和歌山県西牟婁郡富田町岩崎558 Wakayama, (JP) 高山清雄 (TAKAMURA, Kiyoo) [JP / JP] 〒646 和歌山県田辺市今福町1 Wakayama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (NAKAMURA, Minoru), 外 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 646号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BR, DK, HU, MC, NO, RO, SU, US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		

(54) Title: MEDICINES FOR SKIN .

(54) 発明の名称 皮膚用医療剤



(57) Abstract

A novel strain of *Trichosporon Kashiwayama* (FERM-P No. 4821), a cultivated product thereof, culture medium, cell-free medium, germfree filtrate, germfree supernatant, concentrate or dried product thereof, a process for preparing them, and medicines or cosmetics for the skin comprising said cultivated product, culture medium, cell-free medium, germfree filtrate, germfree supernatant, concentrate or dried product thereof *per se*, or mainly containing them.

(57) 要約

新菌株トリコスプロン カシワヤマ株(微研菌密第4821号)、その培養物、培養液、除菌液、無菌沪液、無菌上澄液、又はそれらの濃縮物或は乾燥物、それらの製造方法、及び該培養物、培養液、除菌液、無菌沪液、無菌上澄液、濃縮物又は乾燥物それ自体から成るか或はそれらを主成分として含有する皮膚用医療剤並びに化粧料。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出版のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために
使用されるコード

AT	オーストリア	KP	朝鮮民主主義人民共和国
AU	オーストラリア	LI	リヒテンシュタイン
BR	ブラジル	LU	ルクセンブルグ
CF	中央アフリカ共和国	MC	モナコ
CG	コンゴー	MG	マダガスカル
CH	スイス	MW	マラウイ
CM	カメルーン	NL	オランダ
DE	西ドイツ	NO	ノールウェー
DK	デンマーク	RO	ルーマニア
FI	フィンランド	SE	スウェーデン
FR	フランス	SN	セネガル
GA	ガボン	SU	ソヴィエト連邦
GB	イギリス	TD	チャード
HU	ハンガリー	TC	トーゴ
JP	日本	US	米国

- 1 -

明 細 書

皮 膚 用 医 療 剂

技 術 分 野

本発明は微生物トリコスポロン (*Trichosporon*)

5 カシワヤマ株（微工研菌寄第4821号）の培養液を常法に従つて沪過除菌して得られた無菌上澄液、又は該上澄液を常法によつて濃縮した濃縮液或は濃厚物若しくは乾燥物それ自体から成る皮膚用医療剤又はそれらを有効主成分としてこれを担体例えば皮膚用の常用クリーム或
10 は軟膏基材などに含有させた皮膚用医療剤に関する。

背 景 技 術

本発明で使用する微生物トリコスポロン カシワヤマ株は酵母に属すると考えられるが不完全菌に分類される場合もあり、ゲオトリカム (*Geotricum*) 属又はエンドミコプシス (*Endomyopsis*) 属に属する菌として同定されることもあり得ることは当業の技術研究者の学問的見解にもとづくものであり、添付図（写真図）に示される通りジユズ状に連る分節胞子と偽菌糸とを持つ点で特異であるのみならずその発酵生産物即ち培養液の上澄液
20 はそれ自体で人の皮膚に対し顯著な医療効果を奏する点で特異である。

發 明 の 開 示

医療効果を呈する有効物の本体については未知であるけれども培養液の無菌上澄液及びその濃縮又は乾燥物それ自身の単用、好適にはそれらと適宜の担体との併用に
25



- 2 -

より皮膚に施用され易い形態例えは軟膏の形で皮膚に適用された場合例えは貼布された場合に下記の医療的效果を奏する：

- (1) 当該発酵液は弱酸性 (pH 4.5 ~ 5.0) を呈し、皮膚
5 に対し無害であり特に脂肪膜本来の細菌制御作用をはじめとする皮膚の保護作用を助長する。
- (2) 角層細胞からの過度な角片の剥離を防ぎ、同時に角層の水分を保持するため、いわゆる健全な皮膚自体の持つ特性（「うるおい」「弾力性」）を維持する。
- 10 (3) 表皮細胞の脂質代謝をコントロールすることにより適正な角質生成及び円滑な表皮細胞の増殖と分化とを促す。
- (4) 特に脂性皮膚に対しては過度な皮脂分泌を抑え、脂肪膜の厚化を防ぎ、従つて毛囊から皮膚表面への皮脂の拡散を促進するので痤瘡をはじめとする多脂性皮膚症に対して予防的効果を有する。
- 15 (5) 繊状層の膠原線維を強化し又は膨化させ、その上層の水分を保持するために皮膚の正常な硬度及び弾力性を促す。
- 20 (6) 血液循環を改善するので皮膚の新陳代謝を促進し、同時に皮膚老廃物の静脈への運搬、排泄を活発にする。それに伴いメラニン色素の体外排出をも促進する。
- (7) 光線下酸化にもとづく皮膚疾患に対し、脂肪膜抗酸化剤的に働きシミ等における異常沈着せるメラニン色素の褪色を促す。特に赤外線照射、ビタミンE内服等
25



- 3 -

と併用することにより協奏的に働き、接触皮膚炎、シミ、その他日光過敏症による色素異常に対して予防的、治療的効果を有する。

本発明で使用するトリコスプロン カシワヤマ株（微
5 工研菌寄第4821号）の菌学的性質は下文の通りである：

(1) 形態学的諸特性

1) 形態及び大きさ（麦芽汁、MY液体培地）

25°C、3日後に(3-4)×(3-20)μの
10 矩形(rectangular)乃至は卵形(oval)の細胞で
あり、5日後以降においては不規則な形状を呈し、
やがて菌糸状となる。

2) 偽菌糸形成（バレイショ抽出液寒天培地における
スライド培養）

15 偽菌糸状(pseudohyphal or pseudomycelial)
を呈する。ジグザグ状の特徴的な分節胞子
(arthrospore)を有するが分生子柄は持たない。

3) 子のう胞子 有せず

4) 射出胞子 有せず

20 (2) 培養学的諸特性

1) 寒天斜面培地上のコロニー（麦芽汁及びMY寒天
培地）

無光沢(dull)、白色(white)、羽状(hairy)、
25 粗造(rough)表面で、極めてなめらか(soft)で
ある。隆起せず平坦で周辺は毛様状(ciliate)を呈



- 4 -

する。

2) 液体培地における皮膜（麦芽汁及びM Y液体培地）
白色（white）、羽状（hairy）、しわ状でかたい
(tough) 皮膜を形成する。

5 (3) 生理学的諸特性

1) 糖類発酵性

グルコース、ガラクトース、シュクロース、ラクトース、トレハロース、ラフィノース、イヌリンの
すべてに対し非発酵性。

10 2) 糖類資化性（同化性）

	D - グルコース (D-Glucose)	+
	D - ガラクトース (D-Galactose)	+
	麦 芽 糖 (Maltose)	-
	ラフィノース (Raffinose)	-
15	シ ョ 糖 (Sucrose)	-
	乳 糖 (Lactose)	-
	乳酸ナトリウム (Na Lactate)	+
	D - キシロース (D-Xylose)	+
	エリトリット (Erythritol)	-
20	D - マンニット (D-Mannitol)	+
	L - ソルボース (L-Sorbose)	+
	イノシット (Inositol)	-
	トレハロース (Treharose)	-
	D - アラビノース (D-Arabinose)	-
25	L - アラビノース (L-Arabinose)	-

- 5 -

	コハク酸ナトリウム (Na Succinate)	+
	クエン酸ナトリウム (Na Citrate)	+
	酢酸ナトリウム (Na Acetate)	+
	イヌリン (Inulin)	-
5	可溶性デンプン (Soluble Starch)	-
	エタノール (Ethanol)	+
	グリセリン (Glycerol)	+
	セロビオース (Celllobiose)	-
	(注) + 資化性を有する	
10	- 資化性を有しない	
	3) 硝酸塩の資化性	資化せず
	4) 亜硝酸塩の資化性	資化せず
	5) エチルアミンハイドロクロライドの資化性	資化せず
	6) グルコシド(アルブチン)の分解	分解する
15	7) デンプン様類似物質の生成	生成せず
	8) 色素	生成せず
	9) エステル生成	生成する
	10) リトマスマilk反応	非凝固
	11) ビタミン要求性	要求せず
20	12) 食塩耐性 限界濃度 6~8 (w/v) %	
	13) 最適温度	25 °C
	14) 最適 pH	5.0
	15) 尿素分解性	分解せず
	16) 50%、60% (w/w) グルコース-	生育せず
25	イーストエキス寒天での生成	



- 6 -

- 17) 37°Cでの生育 生育せず
 18) グルコースよりの酸生成 生成せず
 19) シクロヘキシミド耐性 耐性あり
 20) 油脂分解性 分解する

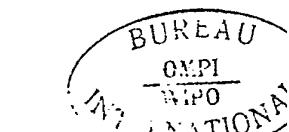
5 (4) その他の菌学的特性

1) 芳香生産性

本菌は中性香気成分の产生において著しい特性を持つている。その中性香気成分はガスクロマトグラフ分析によればエタノール、酢酸エチル、イソプロピルアルコール、イソ酢酸プロピル、イソブチルアルコール、イソ酢酸ブチル、イソアミルアルコール、イソ酢酸アミルを主成分としたいわゆるリンゴ香である。又本菌は従来芳香生産性が認められている酵母に比較して高級アルコールの生産のみならずそのエステル化率が高いことが特徴である。

これら中性香気成分生産における最適条件は下記の通りである：

- a) 初発pH 4.0～5.0及び発酵中の低pHの維持；
- b) 培地中総窒素量 400～500mg/l；
- c) 無機窒素源としては硫酸アンモニウム、硝酸アンモニウム、塩化アンモニウム；有機窒素源としては酵母エキス、カザミノ酸、ペプトンが適しており更にロイシン、イソロイシン、バリン、フェニルアラニン等のアミノ酸添加効果が顯著である；
- d) 炭素源の選択：グルコース、ガラクトース、エ



- 7 -

タノール、グリセロール等が適している；糖濃度は5%、

- d) 菌接種率 1～2%；及び
- e) 培養は25～30°C、静置培養

5 2) 有機酸生成

グルコースよりギ酸、プロピオン酸、n-酪酸、コハク酸及びクエン酸を生成する。

図面の簡単な説明

添付の写真図は本発明で使用するトリコスボロン カ
10 シワヤマ株のバレイショ抽出液寒天培地におけるスライ
ド培養(25°C、3日後)時のものであり、第1図は好
気的条件下での分節胞子の菌糸細胞からの着生状態を示
す顕微鏡写真である(×75)。分節胞子は分生子柄上
に着生せず、菌糸細胞の隔壁部位から、側状(lateral)
15 に派生し連鎖している。第2図は分節胞子の拡大顕微鏡
写真図である(×300)。第3図は嫌気的条件下での
細胞とその出芽形態を表わす顕微鏡写真図である(×
300)。

発明を実施するための最良の形態

20 本菌トリコスボロン カシワヤマ株を使用して皮膚用
医療剤を製造するには慣用の酵母培養培地を用い得る。
好適な一例として次の組成の培地即ちグルコース0.3%
(w/v)、スキムミルク0.5% (w/v)、イースト
エキス0.05% (w/v)を含有するpH 4.0～6.0の固
25 形又は液体培地で20～30°Cに約24時間振盪又は靜

- 8 -

置培養したものを種菌とし、同培地で20～30℃に3～7日間静置又は振盪培養する。

同培養液を常法により例えばメンブランフィルターにて沪過除菌し、無菌上澄液を濃縮例えば減圧濃縮し、好5適には4～25倍濃縮液とする。当該濃縮液は常法により殺菌工程を経たのちに常温又は冷蔵保存する。

本発明で製造される無菌上澄液の一例は第1表に示される通りの諸性質を有していた。

第一表

10

本菌株による培養上澄液の無菌ろ過精製物は、少量のアミノ酸、糖質、脂質を含む。本品を定量するとき、総窒素として0.005～0.015%、総リンとして0.004～0.014%を含む。

15

1. 性 状 本品は無色～微黄色の透明な液で、わずかに特異な芳香を有する。

20

2. 確認試験 ①本品20mlを水浴上で約5mlになるまで蒸発させ、この液にニンヒドリン試液1mlを加えて30分間加熱するとき、液は紫色を呈する。

②①と同様に蒸発させた液に硝酸5mlを加え、20分間煮沸する。冷後10%水酸化ナトリウム溶液で中和したのち、モリブデン酸アンモニウム試液2mlを加え、加熱するとき、液は黄色を呈する。冷後、この液に10%水酸化ナトリ

25

- 9 -

第 / 表 つづき

5	ウム溶液を追加するとき、液は無色になる。
10	③本品 5 ml をとり、インドール 10 mg および塩酸 2 ml を加え、よく振り混ぜたのち、10 分間加熱するとき、液は赤色を呈する。
15	3. 示 性 値 ①比 重 (d_{25}^{25}) : 1.000 ~ 1.015 ②屈折率 (n_D^{25}) : 1.330 ~ 1.340 ③ pH (25°) : 4.5 ~ 5.5
20	4. 蒸発残留物 0.5 ~ 2.0 %

本発明で製造される無菌上澄液の濃縮物(2倍濃縮物)の一例は第2表に示される通りの分析値を有していた。

第 2 表

水分(常圧乾燥法)	98.7 %
たんぱく質(係数 6.25)	微量
脂質(ソツクスレー抽出法)	0.2 %
纖 維	0 %
灰 分	0.1 %
糖 質	1.0 %
全 固 形 分 ※1	1.3 %
アミノ酸窒素	10 mg %

25



- 10 -

第 2 表 つづき

滴 定 酸 度		0.6 ≈ 2
	揮発性塩基態窒素	1 mg %
5	ヒ 素 (As ₂ O ₃ として)	検出せず(検出限界 0.1 ppm)
	重 金 属 (Pb として)	検出せず(検出限界 / ppm)
	総 水 銀	検出せず(検出限界 0.01 ppm)
	カ ド ミ ウ ム	検出せず(検出限界 0.01 ppm)
	カ ル シ ウ ム	14.7 mg %
10	リ ン	9.8 mg %
	ギ 酸	検出せず(検出限界 0.1 %)
	酢 酸	検出せず(検出限界 0.01 %)
	酪 酸	検出せず(検出限界 0.01 %)
	乳 酸	0.06 %
15	ク エ ン 酸	0.02 %
	一 般 生 菌 数	30 以下 / ml
	大 腸 菌 群	(-)
	黃色 ブドウ球菌	(-)
	カ ピ 数	(-) / ml
20	酵 母 数	(-) / ml
	プロピオニン酸	検出せず(検出限界 0.02 g/kg)
	ソルビン酸	検出せず(検出限界 0.005 g/kg)
	安 息 香 酸	0.42 g/kg
	パラオキシ安息香酸エステル	検出せず(検出限界 0.005 g/kg)
25	ビ タ ミ ン B ₁	検出せず(検出限界 0.01 mg %)

- 11 -

第 2 表 つづき

	ビ タ ミ ン B ₂	0.02 mg %
	総 ビ タ ミ ン C	検出せず(検出限界 2 mg %)
5	ビ タ ミ ン B ₆	検出せず(検出限界 5 μg %)
	ビ タ ミ ン B ₁₂	検出せず(検出限界 0.05 μg %)
	パ ン ト テ ン 酸	0.09 mg %
	コ リ ン	検出せず(検出限界 0.03 %)
	葉 酸	検出せず(検出限界 1 μg %)
10	ナ イ ア シ ン	検出せず(検出限界 0.03 mg %)
	総 カ ロ チ ン	検出せず(検出限界 0.02 mg %)
	pH	4.9

ア ミ ノ 酸 組 成 (※3)

15

	アルギニン	0.01 以 下
	リジン	0.01 以 下
	ヒスチジン	0.01 以 下
	フェニルアラニン	0.01 以 下
20	チロシン	0.01 以 下
	ロイシン	0.01 以 下
	イソロイシン	0.01 以 下
	メチオニン	0.01 以 下
	バリン	0.01 以 下
25	アラニン	0.01 以 下

- 12 -

第 2 表 つづき

	グ リ シ ン	0.01 以 下
	プロリ ン	0.01 以 下
5	グルタミン 酸	0.01
	セ リ ン	0.01 以 下
	ス レ オ ニ ン	0.01 以 下
	アスパラギン 酸	0.01 以 下
	トリプトファン	0.01 以 下
10	シ ス チ ン	0.01 以 下

(注) ※ 1 100 - 水分

※ 2 供試品 100 g を中和する IN のアルカリ

滴定 ml 数

15 ※ 3 供試品 100 g 中のアミノ酸 g 数

シ ス チ ン：過ギ酸酸化法

トリプトファン：微生物定量法

無菌上澄液を濃縮せずにそのまま皮膚用医療剤製造に
 供し得ることはもちろんであるけれども上記のように濃
 縮することが保存及びその他の点で便利である。又濃縮
 度 25 倍以上の濃厚物、或は乾燥物も使用される。これ
 らの濃縮物、濃厚物又は乾燥物それ自体を皮膚用医療剤
 として使用し得るが、又これらをクリーム、軟膏基材及
 びその他の担体と混合しても本発明の皮膚用医療剤を得
 25 る。



- 13 -

上記の無菌 \times 倍濃縮物についても分析を行つた結果の一例では各種アミノ酸及びビタミン類が含有されていることが判明するが但しこれらの分析は一般的項目を対象としているのみであるから分析値の通りに各種成分を配合してみても本発明の皮膚用医療剤を製造し得ないことは理解されよう。即ち本発明の皮膚用医療剤の有効物は分析項目外の未知成分によるものと推測される。

本発明で使用される前記の無菌濃縮物(\times 倍濃縮物)は鶏胚テストによる毒性試験の結果無害であることが証明され、又人体パッチテスト及び人体連続皮膚刺激試験によつて皮膚に対し無害であること及び家兎の眼刺激試験により無刺激性であることが証明された。更に抗菌テストにより抗生物質を含有していないことも判明した。

更に本品の皮膚医療効果としてシミ、肌荒れ、小ジワ、接触性皮膚炎、ヤケド(熱傷)に対する治療効果を認めた。

人体パッチテスト：本発明品(\times 倍濃縮物)約 0.2 g を 4 cm 平方のパッチ絆に塗布しこれを年令 23 ~ 44 才の 50 名の婦人(何等かの皮膚症状をもち皮膚科専門病院に通院中の患者)に対し左上腕内側及び背部傍脊椎部に貼付し 48 時間後に貼布絆を除去し、除去後 30 分において判定した結果左上腕内側及び背部傍脊椎部の各部において陽性を示した例は全くなかつた。

人体連続皮膚刺激試験：本品約 5 ml を 10 cm^2 の滅菌ガーゼに含ませ年令 23 ~ 45 才の 45 名の婦人(この



- 14 -

うち 35 名は何らかの皮膚症状をもつ皮膚科専門病院の外来患者、10 名は該病院の女子従業員) の右顔面頬部に 15 分間塗布し、この塗布処理を 40 日間連続して行つた。その結果被検者全員について無反応であり、紅斑等の異状を呈した例は皆無であつた。

兎眼刺激試験：あらかじめ眼に異常がないことの確認された白色種家兎 3 頭の右眼について本品(2 倍濃縮液)を、左眼について空試験液をそれぞれ 0.1 mlずつ点眼し、点眼直後、3, 6, 24, 48 及び 72 時間後に両眼を 10 スリットランプ使用下に検査した結果いずれの観察時においても両眼の角膜、虹彩及び結膜に充血及びその他の異常が認められなかつた。

シミの治療試験：肝疾患の患者、婦人科系の患者、妊娠者を除外し、顔面皮膚にシミを有し、皮膚科専門病院に通院中の婦人 621 名に対し顔面洗浄後オゾンと蒸気による毛孔の開口を行い、本発明品(無菌上澄液の 2 倍濃縮液)をガーゼにしませたものを用いてシミ生成部位に密着させ、その上からサランラップをかぶせ赤外線照射を 15 ~ 20 分間行い該品の皮膚への浸透を行つた。20 この処理を 1 週 1 回、3 カ月にわたつて継続した。その結果非常に改善されたもの 363 名 (58.4%)、少しき改善されたもの 122 名 (19.8%)、改善の認められないもの 133 名 (21.4%)、悪化したもの 1 名 (0.01%)、その他(別の原因による接触性皮膚炎と認められる) 25 名 (0.03%) であつた。非常に改善されたものと少しき



- 15 -

改善されたものの合計は 80 % に達し、非常に改善されたもの 363 名のうち 60 % についてはシミが全く消失した。

肌荒れ、小ジワの治療試験：皮膚科専門病院に通院中

5 の 25 才以上のすべての婦人患者が肌荒れ、小ジワの治療の対象となり得た。特に 30 才以上になると肌荒れ、小ジワを気にするのである。35～40 才において最も肌荒れ、小ジワを気にし、30～35 才がそれに続き、40 才以上については大差ない。被検婦人 25～30 才
10 150 名、30～35 才 218 名、35～40 才 248 名、40～45 才 172 名、45 才以上 174 名、合計 962 名に対し顔面皮膚の洗浄の後に、オゾンと蒸気により毛孔の開口を行い本発明品（無菌上澄液の 2 倍濃縮物）をガーゼに含ませたものを顔面に密着させてかぶせ
15 その上をサランラップで蔽い、赤外線を 15～20 分間照射し該品を皮膚へ滲透させた。一回の治療処理で肌荒れが非常に改善されたもの 698 名 (73 %)、同じく一回の治療処理で少しく改善されたもの 156 名 (16 %)、変化のなかつたもの 72 名 (7 %)、悪化したも
20 の無し、その他 36 名 (4 %) であつた。肌荒れが進むと小ジワになり易いものであることから肌荒れ治療に有効である本発明品は小ジワの予防を達成するものである。

接触性皮膚炎の治療試験：A 社のアイシャドウから B

社のアイシャドウに使用を変更した次の日から顔面両側 25 の眼瞼部に発赤と搔痒とを起し接触性皮膚炎と診断され



- 16 -

た 21 才の女子に対し皮膚科専門医により本発明品（2倍濃縮物）をガーゼに含ませたものを患部に貼付した。この際ステロイド製剤及び消炎剤又は抗ヒスタミン剤等を使用せず本発明品のみを使用した。患者に本品約 20 5 ml を与え家庭においても朝夕二回約 30 分間ずつ塗布又は貼布させた。48 時間後に搔痒は消失し、96 時間後に発赤はほとんど消失し、1 過間後に発赤は全く消失した。

熱傷の治療試験：左前腕外側部に手掌大の発赤腫張と一部小水疱形成を見た熱湯による熱傷Ⅱ度の 47 才の婦人が熱湯による受傷の約 1 時間後に皮膚科専門医を訪れた。これに対し直ちに水道水（流水）で患部を冷却した後に本発明品（2倍濃縮物）をガーゼに含ませたものを患部に載せその上を油紙で覆い包帯を施した。24 時間後には患部に発赤腫張の残存を認めたが小水疱は消去し、疼痛が無くなつた。また熱湯により右足背部に鶏卵大の発赤腫張を起した熱傷Ⅱ度の 30 才の男子に対し同様の処置を施した結果 24 時間後に一部に発赤の残存はあつたが腫張は無くなり、疼痛も無く、著効を認めた。

以下 の 諸 例 に お い て 本 発 明 の 皮 膚 用 医 療 剤 及 び 化 粧 料 に つ い て 説 明 す る。

例 /

前記組成培地 800 ℥ を 1 kl 容通気攪拌発酵タンクにて加熱殺菌、放冷後、これに、同組成培地 10 ℥ で約 30 時間 28°C 小型通気攪拌発酵タンクにて前培養した



- 17 -

ものを種培養液として接種し、約70時間28°Cにて通気攪拌培養をおこなう。発酵終了後、培養液を内外食品工機株式会社製、MP293-16型沪過機（フィルター：東洋沪紙GL-90、0.5μ）及び、同社製のMP5293-4型沪過機（メンブランフィルター：東洋沪紙TM-2、0.45μ）にて、固型粒子、更には、菌体を除去し、得られた沪過液を逆浸透膜法（バイオエンジニアリング社製、RO-T/0型逆浸透膜装置）にて200ℓにて濃縮を行う。得られた濃縮液はプレート式熱交換機（岩井機械工業株式会社製）にて殺菌後、ガラス容器に無菌充填し、冷蔵（5°C）して保存する。

例 2

例1で得られた濃縮液の殺菌処理物から凍結乾燥によつて得られた粉末製品を無菌軟膏基材と混合して皮膚用医療剤を製造した。

例 3

クリーム状の化粧料の製造例は以下の通りである。即ち、ステアリン酸1g、ミツロウ7g、自己乳化型モノステアリン酸-グリセリン4g、流動パラフィン30g、ラノリン0.1g、精製水40gの基材に対し、当該濃縮液1gの割合になるように添加し、常法により混練し、通常の小型瓶に分注、充填して、販売に供する。

例 4

皮膚用医療剤の他の製造例は以下の通りである。即ち、ステアリン酸1g、ミツロウ7g、自己乳化型モノス



- 18 -

アリン酸 - グリセリン 4 g、流動パラフィン 30 g、ラノリン 0.1 g、精製水 40 g の基材に対し、当該濃縮液 1 g の割合になるように添加し、更に塩酸ピリドキシン、ガンマ - オリザノール、アラントイン、D L - アルファ 5 トコフェロール（ビタミン E）、ミンクオイルの適量を添加する。

産業上の利用可能性

本発明の皮膚医療剤は天然源物質から誘導され薬害のないことが証明されているので皮膚障害の治療のみならず粘膜障害の治療に利用されること、並びに上皮を公害から守り良く健康を保つために広く利用されることが期待される。

15

20

25



請求の範囲

(1) 下記の諸性質、即ち

5 (a) 好氣的又は嫌氣的条件下で培養された細胞が矩形乃至は卵形を呈し、分節胞子を有するが分生子柄を有せず、培地中の栄養源から芳香を形成し；

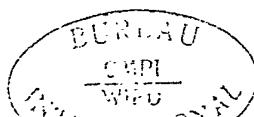
(b) 生育好適 pH 4.0 ~ 6.0 、生育好適温度 20 ~ 30°C ; 及び

10 (c) 明細書中の菌学的性質の項に示される通りの諸特性を有することを特徴とするゲオトリカム属菌株として或はエンドミコプシス属菌株として同定されることもあり得る新菌株トリコスポロン カシワヤマ株（微工研菌寄第 4821 号）。

15 (2) 菌株を培養するための培地がグルコース、スキムミルク及びイーストエキスを含み菌株が好氣的条件下で培養されることを特徴とする特許請求の範囲第 1 項に記載の菌株。

20 (3) ゲオトリカム属菌株として或はエンドミコプシス属菌株として同定されることもあり得る新菌株トリコスポロン カシワヤマ株（微工研菌寄第 4821 号）を pH 4.0 ~ 6.0 、温度 20 ~ 30°C において培地上又は培地中に培養したことを特徴とする該菌株の培養物又は培養液、或は該培養液からの除菌液、無菌沪液若しくは無菌上澄液又はそれらの濃縮物或は乾燥物。

25 (4) 無菌上澄液が明細書中第 1 表に示される通りの諸性質を有することを特徴とする特許請求の範囲第 3 項に



- 20 -

記載の無菌上澄液。

- (5) 濃縮物（2倍濃縮物）が明細書中第2表に示される通りの分析値を有することを特徴とする特許請求の範囲第3項に記載の濃縮物。
- 5 (6) ゲオトリカム属菌株として或はエンドミコプシス属菌株として同定されることもあり得る新菌株トリコスポロン カシワヤマ株（微工研菌寄第4821号）を pH 4.0 ~ 6.0、温度 20 ~ 30°C において培地上又は培地中に培養して培養物又は培養液を得ること、又は該培養液を除菌して除菌液、無菌沪液或は無菌上澄液を得ること、これらの液を濃縮又は乾燥することを特徴とする該菌株の培養物、培養液、除菌液、無菌沪液或は無菌上澄液、それらの濃縮物又は乾燥物の製造方法。
- 10 15 (7) 菌株を培養するための培地がグルコース、スキムミルク、イーストエキスを含み菌株が好気的条件下で培養されることを特徴とする特許請求の範囲第6項に記載の方法。
- (8) ゲオトリカム属菌株として或はエンドミコプシス属菌株として同定されることもあり得る新菌株トリコスポロン カシワヤマ株（微工研菌寄第4821号）の培養物又は培養液の除菌液、無菌沪液、無菌上澄液又はそれらの濃縮物或は乾燥物それ自体から成るか若しくはそれらを主成分として含有することを特徴とする皮膚用医療剤。
- 20 25



- 21 -

(9) ゲオトリカム属菌株として或はエンドミコプロシス属
菌株として同定されることもあり得る新菌株トリコス
ポロン カシワヤマ株（微工研菌寄第4821号）の
培養物又は培養液の除菌液、無菌涙液、無菌上澄液又
5 はそれらの濃縮物或は乾燥物それ自体から成るか若し
くはそれらを主成分として含有することを特徴とする
化粧料。

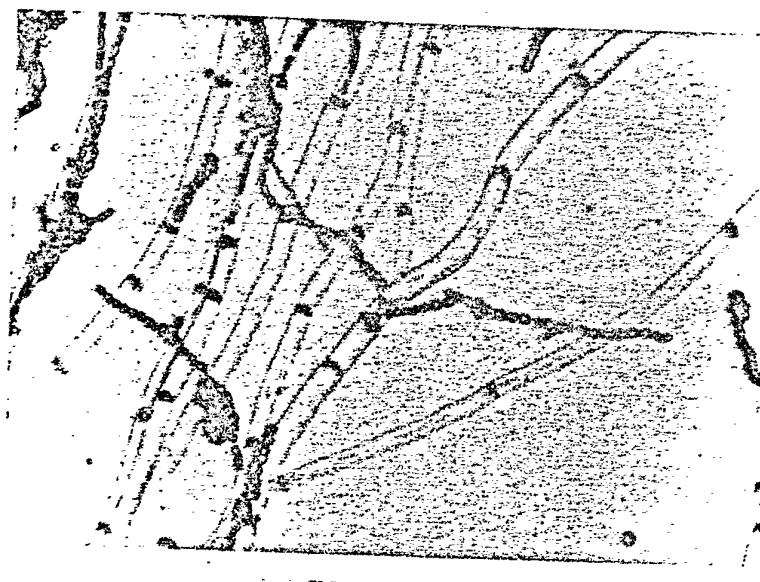
10

15

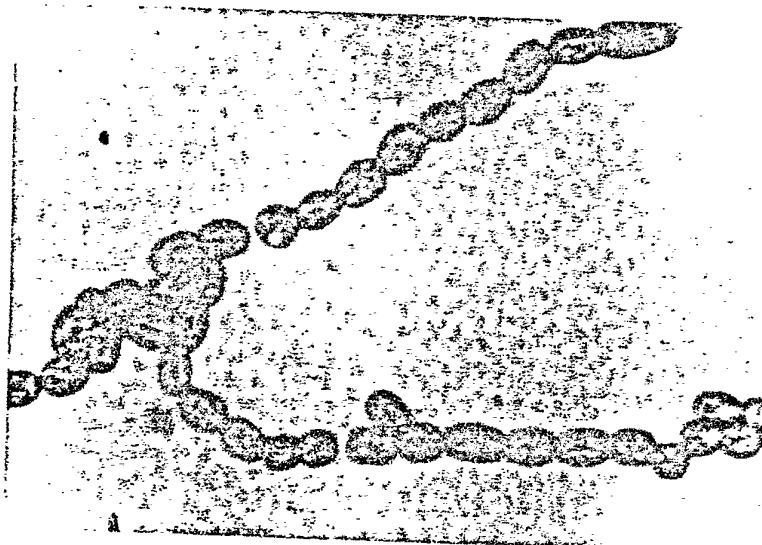
20

25

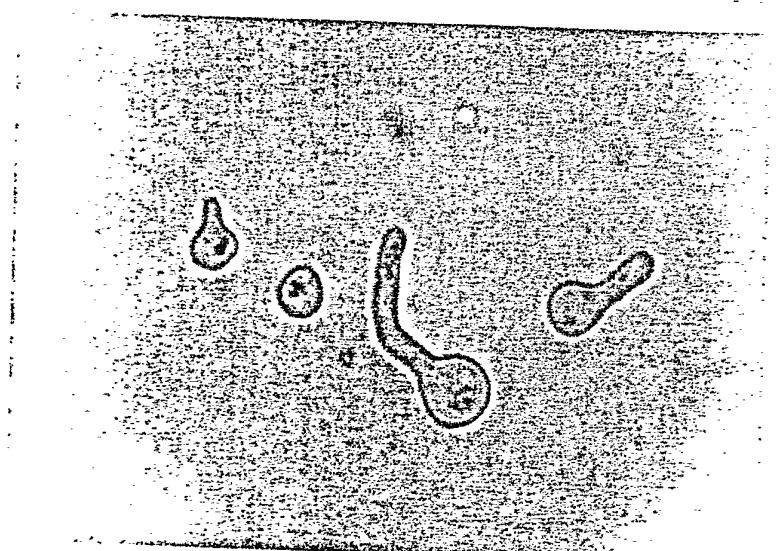




第 1 図



第 2 図



第 3 図

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類(IPC) Int. Cl. ³ 012N 1/16, A61K 7/00, A61K 7/40, A61K 35/72		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPO	A61K7/00, A61K7/40, A61K35/72, 012N1/16, 012N1/26~1/32	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
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	請求の範囲の番号
A	J. LODDER and N. J. W. KREGER-VAN RIJ 「THE YEASTS — A TAXONOMIC STUDY」 (1952) NORTH-HOLLAND PUBLLSHING CO. P. 632 第8行目～P636 第15行目	1～7
A	JP. A50-145577, 1975-11-21 第5欄 第9行目～第8欄 第11行目 理化学研究所	1～7
*引用文献のカテゴリー 「A」一般的技術水準を示す文献 「E」先行文献ではあるが国際出願日以後に公表されたもの 「L」他のカテゴリーに該当しない文献 「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以後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日以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		
IV. 認証		
国際調査を完了した日 27. 11. 80	国際調査報告の発送日 08.12.80	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 東 海 裕 作 4B 7349	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP80/00203

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl. 3 C12N 1/16, A61K 7/00, A61K 7/40, A61K 35/72

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System	Classification Symbols
I P C	A61K7/00, A61K7/40, A61K35/72, C12N1/16, C12N1/26-1/32

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
A	J. LODDER and N.J.W KREGER-VAN RIJ "THE YEASTS - A TAXONOMIC STUDY" (1952) NORTH-HOLLAND PUBLISHING CO. P. 632, line 8 to p. 636 line 15	1 - 7
A	JP. A50-145577, 1975-11-21 Column 5, line 9 to column 8, line 11 Rikagaku Kenkyusho	1 - 7

* Special categories of cited documents: ¹⁵

"A" document defining the general state of the art

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but on or after the priority date claimed

"T" later document published on or 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

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ¹⁹

November 27, 1980 (27.11.80)

Date of Mailing of this International Search Report ²⁰

December 8, 1980 (08.12.80)

International Searching Authority ¹

Japanese Patent Office

Signature of Authorized Officer ²⁰