

(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
2019年10月3日(03.10.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/188486 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 8/63 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) A61Q 15/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/011137

(22) 国際出願日: 2019年3月18日(18.03.2019)

(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 2018-062833 2018年3月28日(28.03.2018) JP

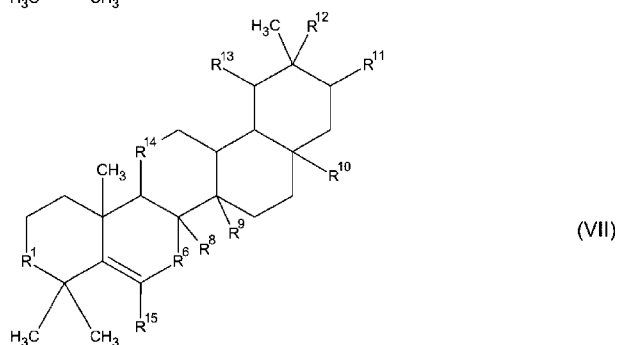
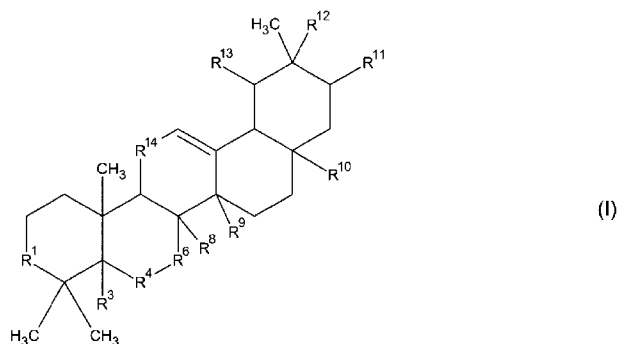
(71) 出願人: 株式会社 マンダム (MANDOM CORPORATION) [JP/JP]; 〒5408530 大阪府大阪市中央区十二軒町5番12号 Osaka (JP). 国立大学法人大阪大学 (OSAKA

UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 中島 輝恵 (NAKASHIMA Kie); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 倉田 隆一郎 (KURATA Ryuichiro); 〒5408530 大阪府大阪市中央区十二軒町5番12号 株式会社 マンダム内 Osaka (JP). 藤田 郁尚 (FUJITA Fumitaka); 〒5408530 大阪府大阪市中央区十二軒町5番12号 株式会社 マンダム内 Osaka (JP). 岡田 文裕 (OKADA Fumihiro); 〒5408530 大阪府大阪市中央区十二軒町5番12号 株式会社 マンダム内 Osaka (JP).

(54) Title: ANTIPERSPIRANT

(54) 発明の名称: 制汗剤



(57) Abstract: Provided is an antiperspirant which serves to control secretion of sweat from sweat glands and is capable of doing so by acting on sweat glands without closing sweat pores, the antiperspirant containing, as an active ingredient to control secretion of sweat from sweat glands, at least one type of pentacyclic compound selected from the group consisting of compounds represented by formula (I) and derivatives thereof, and compounds represented by formula (VII) and derivatives thereof.



WO 2019/188486 A1

(74) 代理人: 赤松 善弘 (AKAMATSU Yoshihiro);
〒5320011 大阪府大阪市淀川区西中島3丁目1
2-15 赤松特許事務所内 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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約: 汗孔を閉塞させなくても、汗腺に作用して汗の分泌を制御することができる、汗腺による汗の分泌を制御するための制汗剤であって、式(1)で表される化合物、その誘導体、式(V1)で表される化合物及びその誘導体からなる群より選ばれた少なくとも1種の五環式化合物を汗腺による汗の分泌を制御するための有効成分として含有する制汗剤を提供する。

明 細 書

発明の名称：制汗剤

技術分野

[0001] 本発明は、制汗剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、化粧用途に用いられる制汗剤、医療用途に用いられる制汗剤などに有用な制汗剤に関する。

背景技術

[0002] ヒトの汗腺は、汗を分泌することにより、体温の調節および老廃物の排泄に関与していると考えられている。また、過度の汗の分泌は、肌のベタつきを招くことがある。そこで、汗腺の汗孔を閉塞させて汗の分泌を物理的に阻害する制汗剤が開発されている（例えば、特許文献1参照）。

[0003] しかし、汗腺の汗孔を閉塞すると、汗の分泌が必要以上に阻害されることがある。近年の消費者における安全志向の高まりから、汗孔を閉塞させなくても、汗腺に作用して汗の分泌を制御することができる新たな制汗剤が待ち望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開平5-814号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

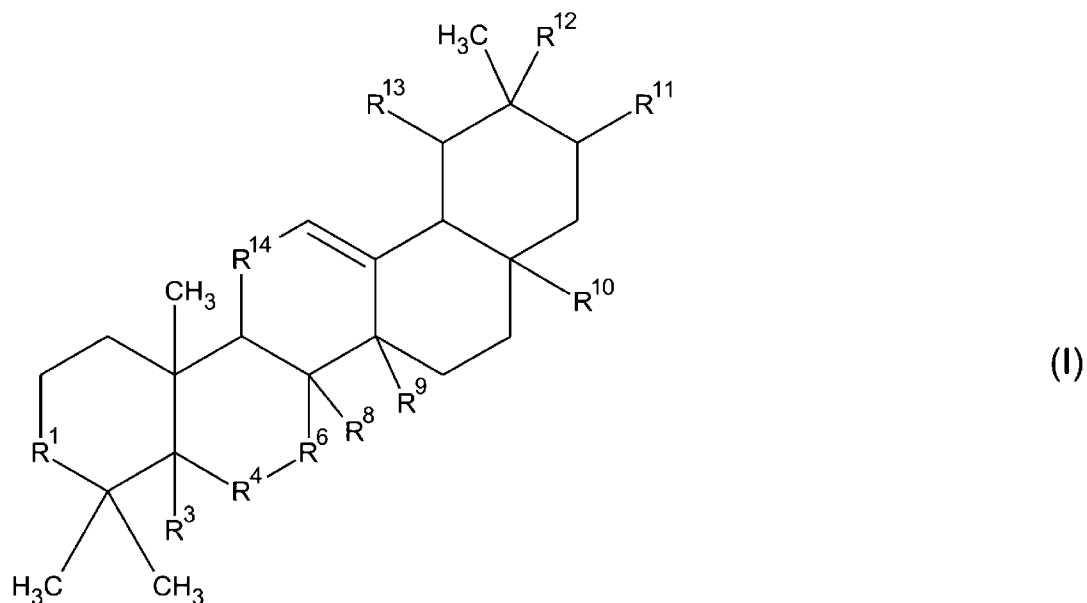
[0005] 本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、汗孔を閉塞させなくても、汗腺に作用して汗の分泌を制御することができる制汗剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、汗腺による汗の分泌を制御するための制汗剤であって、式（1）：

[0007]

[化1]

[0008] [式中、R¹は式(II)：

[0009] [化2]



[0010] (式中、R²は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数1~12のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1~12のアルカノイル基、置換基を有していてもよい炭素数1~12のアルカノイルオキシ基または置換基を有していてもよいグルコピラヌロノシルオキシ基を示す)

で表わされる基または式(III)：

[0011] [化3]



[0012] で表わされる基、R³は水素原子または水酸基、R⁴は前記式(III)で表わされる基または式(IV)：

[0013]

[化4]



[0014] (式中、R⁵は水素原子、ハロゲン原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基を示す)

で表わされる基、R⁶は前記式(III)で表わされる基または式(V)：

[0015] [化5]



[0016] (式中、R⁷は水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基を示す)

で表わされる基、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基、R¹⁰は炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基、R¹¹は水素原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基、R¹²は水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基、R¹³は水素原子または炭素数1～6のアルキル基、R¹⁴は前記式(III)で表わされる基または式(VI)：

[0017] [化6]

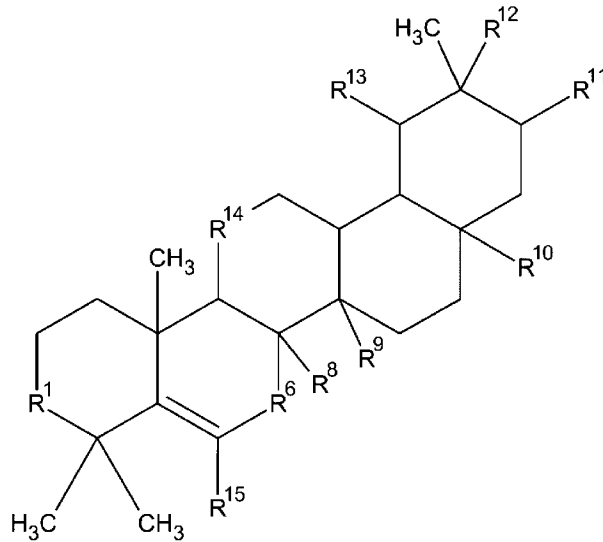


[0018] で表わされる基を示す]

で表わされる化合物、前記式(I)で表わされる化合物の誘導体、式(VI)：

[0019]

[化7]



(VII)

[0020] (式中、R¹、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は前記と同じ、R¹⁵は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す)

で表わされる化合物および前記式 (VII) で表わされる化合物の誘導体からなる群より選ばれた少なくとも1種の五環式化合物を汗腺による汗の分泌を制御するための有効成分として含有することを特徴とする制汗剤に関する。

発明の効果

[0021] 本発明によれば、汗孔を閉塞させなくても、汗腺に作用して汗の分泌を制御することができる制汗剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0022] [図1] (A) は試験例1において、実施例1で得られた制汗剤および製造例3で得られた汗腺刺激剤の双方と接触させた後の全汗腺の一部分のタイムラプス撮影画像の図面代用写真、(B) は (A) における枠囲み部分に含まれる細胞の核の動きを観察した結果を示す図面代用写真である。

[図2] (A) は試験例1において、実施例1で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を示すグラフ、(B) は比較例1の対照試料と全汗腺とを接触させたとき

の汗腺の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を示すグラフである。

[図3]試験例2において、実施例2で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を示すグラフである。

[図4]試験例2において、実施例3で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を示すグラフである。

[図5]試験例2において、実施例4で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を示すグラフである。

[図6]試験例2において、実施例5で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を示すグラフである。

[図7]試験例2において、実施例6で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を示すグラフである。

[図8]試験例2において、実施例7で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を示すグラフである。

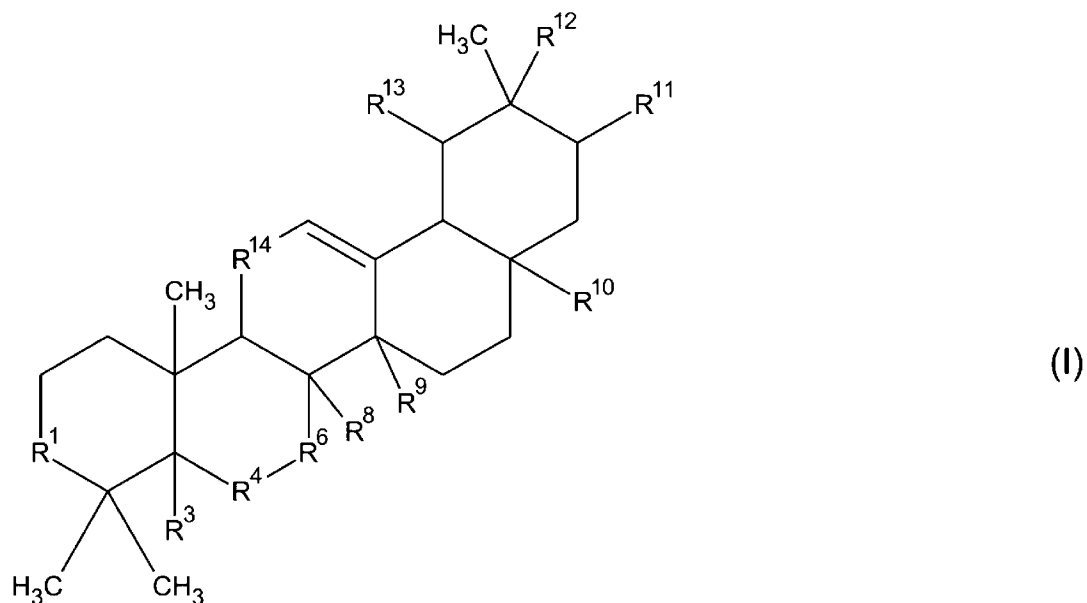
発明を実施するための形態

[0023] 本発明の制汗剤は、汗の分泌を制御するための制汗剤であって、式(1)

:

[0024]

[化8]

[0025] [式中、R¹は式(ⅠⅠ)：

$$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH-R}^2 \\ \diagdown \end{array} \quad \text{(II)}$$

[0027] (式中、R²は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数1~12のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1~12のアルカノイル基、置換基を有していてもよい炭素数1~12のアルカノイルオキシ基または置換基を有していてもよいグルコピラヌロノシルオキシ基を示す)

で表わされる基または式(ⅠⅠⅠ)：

[0028] [化10]

$$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C=O} \\ \diagdown \end{array} \quad \text{(III)}$$

[0029] で表わされる基、R³は水素原子または水酸基、R⁴は式(ⅠⅠⅠ)で表わされる基または式(ⅠⅣ)：

[0030]

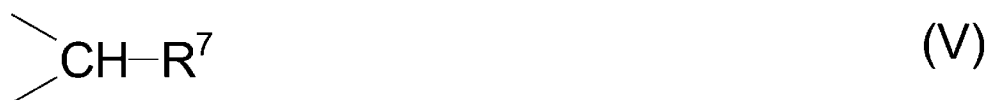
[化11]



[0031] (式中、R⁵は水素原子、ハロゲン原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基を示す)

で表わされる基、R⁶は式(III)で表わされる基または式(V)：

[0032] [化12]



[0033] (式中、R⁷は水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基を示す)

で表わされる基、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基、R¹⁰は炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基、R¹¹は水素原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基、R¹²は水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基、R¹³は水素原子または炭素数1～6のアルキル基、R¹⁴は式(III)で表わされる基または式(VI)：

[0034] [化13]



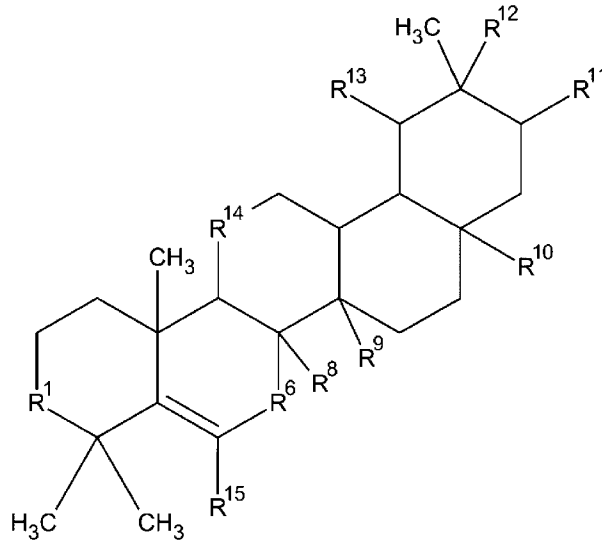
[0035] で表わされる基を示す]

で表わされる化合物、式(I)で表わされる化合物の誘導体、式(VII)

:

[0036]

[化14]



(VII)

[0037] (式中、R¹、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は前記と同じ、R¹⁵は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す)

で表わされる化合物および式 (V I I) で表わされる化合物の誘導体からなる群より選ばれた少なくとも1種の五環式化合物を汗腺による汗の分泌を制御するための有効成分として含有することを特徴とする。

[0038] 式 (I) で表わされる化合物、式 (I) で表わされる化合物の誘導体、式 (V I I) で表わされる化合物および式 (V I I) で表わされる化合物の誘導体は、ヒトの汗腺の分泌管に作用して汗の分泌の際の汗腺の分泌管の動きを制御する。したがって、本発明の制汗剤によれば、汗孔を閉塞させなくても、汗腺に作用して汗の分泌を制御することができる。

[0039] 式 (I) で表わされる化合物において、R¹は、式 (I I) で表わされる基または式 (I I I) で表わされる基である。

[0040] 式 (I I) で表わされる基において、R²は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数1~12のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1~12のアルカノイル基、置換基を有していてもよい炭素数1~12のアルカノイルオキシ基または置換基を有していてもよいグルコピラヌロノシルオキシ基である。

[0041] 炭素数1~12のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ

基、*n*-プロポキシ基、シクロプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、シクロブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*n*-ヘプチルオキシ基、*n*-オクチルオキシ基、*n*-ノニルオキシ基、*n*-デシルオキシ基、*n*-ドデシルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロオクチルオキシ基などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。炭素数1~12のアルコキシ基が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子；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、イソブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1~6のアルキル基；水酸基；アミノ基；カルボキシ基；シアノ基；ニトロ基；チオール基などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。

[0042] 炭素数1~12のアルカノイル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、*n*-プロピオニル基、*n*-ブチリル基、イソブチリル基、*n*-ペンタノイル基、*tert*-ブチルカルボニル基、*n*-ヘキサノイル基などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。炭素数1~12のアルカノイル基が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、チオール基などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。アルカノイル基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1~6のアルキル基は、炭素数1~12のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1~6のアルキル基と同様である。

[0043] 炭素数1~12のアルカノイルオキシ基としては、例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、*n*-プロピオニルオキシ基、*n*-ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、*n*-ペンタノイルオキシ基、*tert*-ブチルカルボニルオキシ基、*n*-ヘキサノイルオキシ基などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。炭素数1~12のアルカ

ノイルオキシ基が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、チオール基、置換基を有していてもよい複素環基などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。アルカノイルオキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1～6のアルキル基は、炭素数1～12のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1～6のアルキル基と同様である。複素環基としては、例えば、フリル基、ピリジル基、チエニル基、キノリル基、イソキノリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。複素環基が有していてもよい置換基としては、例えば、炭素数1～6のアルキル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。複素環基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1～6のアルキル基は、炭素数1～12のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1～6のアルキル基と同様である。

[0044] グルコピラヌロノシルオキシ基が有していてもよい置換基としては、例えば、炭素数1～6のアルキル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、グルコピラヌロノシル基などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。グルコピラヌロノシルオキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1～6のアルキル基は、炭素数1～12のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1～6のアルキル基と同様である。

[0045] R¹のなかでは、制汗作用を向上させる観点から、式(11)で表わされる基が好ましい。この場合、式(11)のR²は、制汗作用を向上させる観点から、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数1～12のアルカノイルオキシ基または置換基を有していてもよいグルコピラヌロノシルオキシ基である

ことが好ましく、水酸基、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～12のアルカノイルオキシ基または置換基としてグルコピラヌロノシル基を有するグルコピラヌロノシルオキシ基であることがより好ましい。

[0046] R³は、水素原子または水酸基である。R³のなかでは、制汗作用を向上させる観点から、水素原子が好ましい。

[0047] R⁴は、式(III)で表わされる基または式(IV)で表わされる基である。式(IV)で表わされる基において、R⁵は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基である。R⁵に用いられる炭素数1～6のアルキル基は、炭素数1～12のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1～6のアルキル基と同様である。R⁴のなかでは、制汗作用を向上させる観点から、式(IV)で表わされる基が好ましい。この場合、式(IV)のR⁵は、水素原子であることが好ましい。

[0048] R⁶は、式(III)で表わされる基または式(V)で表わされる基である。式(V)で表わされる基において、R⁷は、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基である。R⁷に用いられる炭素数1～6のアルキル基は、炭素数1～12のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1～6のアルキル基と同様である。R⁶は、制汗作用を向上させる観点から、好ましくは式(V)で表わされる基が好ましい。この場合、式(V)のR⁷は、水素原子であることが好ましい。

[0049] R⁸およびR⁹は、それぞれ独立して、水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基である。R⁸およびR⁹に用いられる炭素数1～6のアルキル基は、炭素数1～12のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数1～6のアルキル基と同様である。R⁸は、制汗作用を向上させる観点から、好ましくは水素原子および炭素数1～6のアルキル基、より好ましくは炭素数1～6のアルキル基である。R⁹は制汗作用を向上させる観点から、好ましくは水素原子および炭素数1～6のアルキル基、より好ましくは炭素数1～6のアルキル基である。

[0050] R¹⁰は、炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基である。R¹⁰に用

いられる炭素数 1～6 のアルキル基は、炭素数 1～12 のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数 1～6 のアルキル基と同様である。R¹⁰は、制汗作用を向上させる観点から、好ましくは炭素数 1～6 のアルキル基、好ましくはメチル基である。

[0051] R¹¹は、水素原子、水酸基、炭素数 1～6 のアルキル基またはカルボキシル基である。R¹¹に用いられる炭素数 1～6 のアルキル基は、炭素数 1～12 のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数 1～6 のアルキル基と同様である。R¹¹は、制汗作用を向上させる観点から、好ましくは水素原子または水酸基、より好ましくは水素原子である。

[0052] R¹²は、水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基またはカルボキシル基である。R¹²に用いられる炭素数 1～6 のアルキル基は、炭素数 1～12 のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数 1～6 のアルキル基と同様である。R¹²は、制汗作用を向上させる観点から、好ましくはカルボキシル基である。

[0053] R¹³は、水素原子または炭素数 1～6 のアルキル基である。R¹³に用いられる炭素数 1～6 のアルキル基は、炭素数 1～12 のアルコキシ基が有していてもよい置換基に用いられる炭素数 1～6 のアルキル基と同様である。R¹³は、制汗作用を向上させる観点から、好ましくは水素原子である。

[0054] R¹⁴は、式 (I I I) で表わされる基または式 (V I) で表わされる基である。R¹⁴は、制汗作用を向上させる観点から、好ましくは式 (I I I) で表わされる基である。

[0055] 式 (I) で表わされる化合物の誘導体としては、例えば、式 (I) で表わされる化合物の金属塩、式 (I) で表わされる化合物の無機塩基塩、式 (I) で表わされる化合物の有機アミン塩、式 (I) で表わされる化合物のエステルなどが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。無機塩

基塩としては、例えば、アンモニウム塩などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。有機アミン塩としては、例えば、トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。式(1)で表わされる化合物のエステルとしては、例えば、式(1)で表わされる化合物と炭素数1～24のアルコールとのエステル、式(1)で表わされる化合物とピリドキシンのエステルなどが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。炭素数1～24のアルコールとしては、例えば、メチルアルコール、ブチルアルコール、プロピルアルコールなどの低級アルコール；ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコールの高級アルコール、グリセロールなどの多価アルコールなどが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。

[0056] 式(1)で表わされる化合物およびその誘導体として、商業的に容易に入手可能な化合物を用いることができる。商業的に容易に入手可能な化合物としては、例えば、カルベノキソロン、カルベノキソロン2ナトリウム、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、INI-0602、ウルソール酸、オレアノール酸、オレアノン酸、 α -アミリン、 β -アミリンなどが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。また、式(1)で表わされる化合物およびその誘導体は、容易に合成することができる。グリチルレチン酸は、18 α -グリチルレチン酸であってもよく、18 β -グリチルレチン酸であってもよい。

[0057] 式(VII)で表わされる化合物において、 R^1 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、式(1)で表わされる化合物における R^1 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} と同じである。 R^{15} は、水素原子、ハロゲン原子または水酸基である。

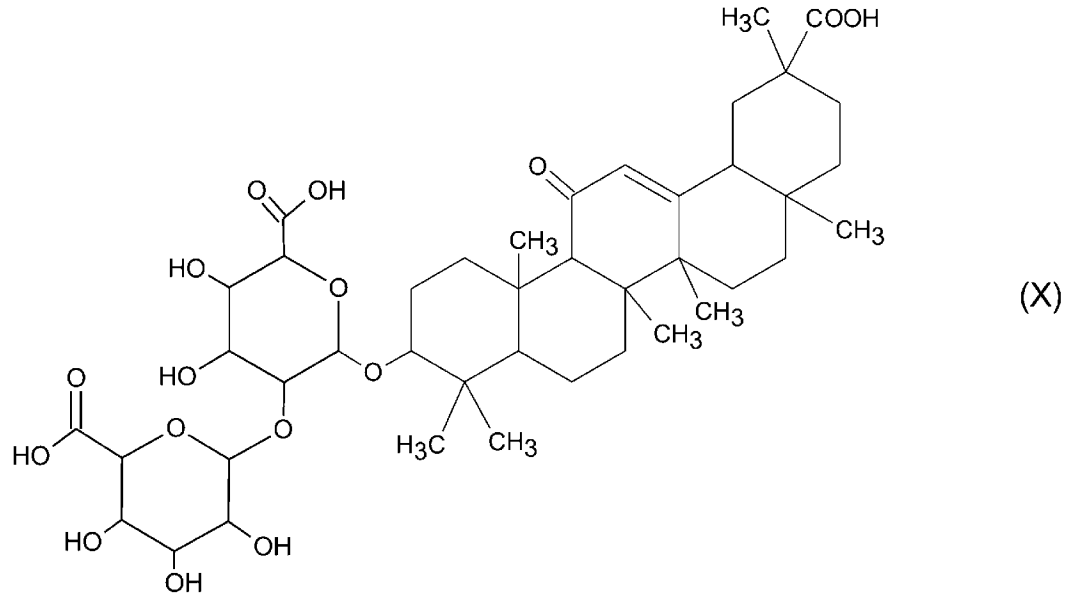
[0058] 式(VII)で表わされる化合物の誘導体としては、例えば、式(VII)で表わされる化合物の金属塩、式(VII)で表わされる化合物の無機塩

基塩、式(VI)で表わされる化合物の有機アミン塩、式(VI)で表わされる化合物のエステルなどが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。無機塩基塩としては、例えば、アンモニウム塩などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。有機アミン塩としては、例えば、トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。式(VI)で表わされる化合物のエステルとしては、例えば、式(VI)で表わされる化合物と炭素数1~24のアルコールとのエステル、式(VI)で表わされる化合物とピリドキシンのエステルなどが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。炭素数1~24のアルコールとしては、例えば、メチルアルコール、ブチルアルコール、プロピルアルコールなどの低級アルコール；ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコールの高級アルコール、グリセロールなどの多価アルコールが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。

[0059] 式(VI)で表わされる化合物およびその誘導体として、商業的に容易に入手可能な化合物を用いることができる。また、式(VI)で表わされる化合物およびその誘導体は、容易に合成することができる。

[0060] 五環式化合物は、単独で用いてもよく、2種類以上を併用してもよい。五環式化合物のなかでは、制汗作用を向上させる観点から、式(I)で表わされる化合物およびその誘導体が好ましく、式(I)において、R¹が式(II)で表わされる基、R³が水素原子、R⁴が式(IV)で表わされる基、R⁶が式(V)で表わされる基、R⁸およびR⁹が炭素数1~6のアルキル基、R¹⁰がメチル基、R¹¹が水素原子または水酸基、R¹²がカルボキシル基、R¹³が水素原子、R¹⁴が式(III)で表わされる基である化合物およびその誘導体により好

[化17]



[0066] で表わされる化合物、式 (X) で表わされる化合物のアルカリ金属塩および式 (X) で表わされる化合物のアンモニウム塩がさらに好ましく、式 (V I I I) で表わされる化合物および式 (V I I I) で表わされる化合物のアルカリ金属塩がより一層好ましい。

[0067] 本発明の制汗剤における五環式化合物の含有率は、制汗作用を十分に発現させる観点から、好ましくは0.0000001質量%以上、より好ましくは0.0001質量%以上であり、使用者に対する負荷を低減する観点から、好ましくは10質量%以下、より好ましくは0.6質量%以下である。

[0068] 本発明の制汗剤には、本発明の目的を妨げない範囲内で、助剤を配合することができる。助剤としては、例えば、界面活性剤、アルコール、清涼剤、植物抽出物、香料、金属封鎖剤、酸化防止剤、防腐剤、増粘剤などが挙げられるが、本発明は、かかる例示のみに限定されるものではない。

[0069] 以上説明したように、本発明の制汗剤によれば、前述の五環式化合物を汗腺による汗の分泌を制御するための有効成分として含有しているので、汗腺の分泌管に作用して汗の分泌の際の汗腺の分泌管の動きを制御することができる。このことから、本発明の制汗剤によれば、汗孔を閉塞させなくても、汗腺に作用して汗の分泌を制御することができる。したがって、本発明の制

汗剤は、例えば、化粧用途に用いられる制汗剤、医療用途に用いられる制汗剤などに用いられることが期待される。また、本発明の制汗剤は、汗の分泌を完全に阻害するための制汗剤、汗の分泌を緩和するための制汗剤などの使用者の要求に応じた制汗剤として用いられることが期待される。

実施例

[0070] 以下に実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は、かかる実施例のみに限定されるものではない。なお、以下の実施例などにおいて、略語の意味は、以下のとおりである。

<略語の説明>

HEPES : 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] エタンスルホン酸

PBS : リン酸緩衝化生理食塩水

5 × PBS : 5 倍濃度のリン酸緩衝化生理食塩水

[0071] 製造例 1

PBS 500 μ L に細胞骨格染色試薬 [サイトケラチン (C y t o s k e l t o n) 社製、商品名 : A c t i - s t a i n 488、A c t i - s t a i n 488 の濃度 : 14 μ M] 3.5 μ L と、細胞膜染色試薬 [サーマフィッシャーサイエンティフィック (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) 社製、商品名 : C e l l M a s k] 4 μ L と、核染色試薬 [H o e c h s t 33342] 1 μ L とを添加し、染色試薬混合液を得た。

[0072] 製造例 2

コラーゲン タイプ I - A 液 (コラーゲン タイプ I - A の含有率 : 3 質量 %) [新田ゼラチン (株) 製] 700 μ L と、5 × PBS [組成 : 685 mM 塩化ナトリウム、13.5 mM 塩化カリウム、50 mM リン酸水素二ナトリウム十二水和物および 9 mM リン酸二水素カリウム、pH 7.4] 200 μ L と、コラーゲン再構成緩衝液 [組成 : 50 mM 水酸化ナトリウム、260 mM HEPES および 200 mM 炭酸水素ナトリウム、pH 10.0] 100 μ L とを混合することにより、コラーゲン含有液を得た。

[0073] 製造例 3

汗腺収縮誘導試薬であるピロカルピンをその濃度が 100 mM となるように P B S に添加し、汗腺刺激剤を得た。

[0074] 実施例 1

式 (V I I I) で表わされる化合物をその濃度が 100 mM となるように P B S に添加し、制汗剤を得た。

[0075] 比較例 1

以下において、P B S を比較例 1 の対照試料として用いた。

[0076] 試験例 1

(1) 全汗腺の単離

皮膚組織として、生体から摘出後すぐに冷蔵され、4℃で15時間保存された皮膚組織を用いた。皮膚組織を10μM染色剤〔ニュートラルレッド (N e u t r a l R e d) 〕含有 P B S に浸すことにより、当該皮膚組織中の汗腺に染色剤を取り込ませた。つぎに、染色剤を取り込んだ皮膚組織の真皮部分を細かく裁断し、真皮細片を得た。光学顕微鏡下にピンセットを用い、真皮細片から全汗腺を採取した。

[0077] (2) 染色

試験例 1 (1) で得られた全汗腺を製造例 1 で得られた染色試薬混合液中に室温 (24℃) で30分間浸漬させることにより、全汗腺を染色した。染色された全汗腺を P B S で洗浄した。

[0078] (3) 支持体上への染色された全汗腺の位置固定

実体顕微鏡〔ライカ (L e i c a) 社製、商品名 : M 1 2 5 〕下において、試験例 1 (2) で得られた洗浄後の全汗腺をガラスボトムディッシュに静置した。ガラスボトムディッシュに静置された全汗腺に、製造例 2 で得られたコラーゲン含有液 A を滴下した。つぎに、前記ガラスボトムディッシュを 37℃で5分間インキュベーションすることにより、前記全汗腺にコラーゲン含有液に含まれるコラーゲン タイプ I - A をゲル化させた。その後、全汗腺が乾燥しないように、前記全汗腺上に P B S 300 μ L を添加した。こ

れにより、全汗腺が位置ずれしないように、コラーゲン タイプ I-A によって前記全汗腺を支持体であるガラスボトムディッシュに保持させて観察試料を得た。

[0079] (4) 観察

観察試料において、ゲル化したコラーゲン タイプ I-A によって全汗腺がガラスボトムディッシュに接着していることを実体顕微鏡下で確認しながら、ダルベッコリン酸緩衝液〔ギブコ (Gibco) 社製、カタログ番号：14190-144〕適量を支持体であるガラスボトムディッシュに添加した。

[0080] 実施例 1 で得られた制汗剤 3 μ L と、観察試料におけるガラスボトムディッシュ上の全汗腺とを接触させ、生物用共焦点レーザー走査型顕微鏡〔オリンパス (株) 製の商品名：FV1200 を搭載した倒立顕微鏡 (オリンパス (株) 製、商品名：IX-83)〕を用いて、ガラスボトムディッシュ上の全汗腺のタイムラプス撮影による観察を開始した。このとき、核に結合した核染色試薬に由来する蛍光と、細胞骨格に結合した細胞骨格染色試薬に由来する蛍光とを検出することにより、全汗腺を視覚化した。観察開始時から 600 秒間経過時に、製造例 3 で得られた汗腺刺激剤 30 μ L と、観察試料におけるガラスボトムディッシュ上の全汗腺とを接触させ、全汗腺のタイムラプス撮影による観察を続けた。タイムラプス撮影の条件は、以下のとおりである。

[0081] <タイムラプス撮影条件>

X : 634.662 μ m

Y : 634.662 μ m

Z : 30 μ m

Z インターバル : 1.5 μ m

Z 枚数 : 21 枚

タイムインターバル : 30 秒間

全フレーム数 : 61 フレーム

全観察時間：1800秒間

[0082] つぎに、全汗腺のタイムラプス撮影画像中の分泌管の管腔内の細胞群と分泌管の外縁部の細胞群とから各5個の細胞を選択し、画像解析ソフトウェア〔アメリカ国立衛生研究所（NIH）製、商品名：ImageJ〕を用い、各細胞の核の移動距離の経時的变化を調べた。細胞の核の移動距離を求めるために、まず、各細胞の核のx座標およびy座標を用い、連続するフレーム間での座標の変化（差）を、式（X1）および（X11）：

$$X_{n+1} - X_n \quad (X1)$$

（式中、nは1～61の整数を示す）

$$Y_{n+1} - Y_n \quad (X11)$$

（式中、nは前記と同じ）

にしたがって求めた。つぎに、三平方の定理（ $a^2 + b^2 = c^2$ ）にしたがい、式（X111）：

$$(X_{n+1} - X_n)^2 + (Y_{n+1} - Y_n)^2 \quad (X111)$$

（式中、nは前記と同じ）

の平方根を算出することにより、連続するフレーム間毎の細胞の核の間の移動値を求めた。さらに、実際の移動距離を求めるため、取得画像の大きさ〔634.662 μ m \times 634.662 μ m〕とピクセル（512 \times 512）から、座標1あたりの単位（ μ m／ピクセル）を求めた。移動値と座標1あたりの大きさを乗じて実際の細胞の核の移動距離（ μ m）を算出した。つぎに、各細胞の核の移動距離を用いて分泌管の管腔内の細胞の核の移動距離の平均値および分泌管の外縁部の細胞の核の移動距離の平均値を調べた。

[0083] また、前記において、実施例1で得られた制汗剤を用いる代わりに比較例1の対照試料を用いたことを除き、前記と同様の操作を行ない、分泌管の管腔内の細胞の核の移動距離の平均値および分泌管の外縁部の細胞の核の移動距離の平均値を調べた。

[0084] 試験例1において、実施例1で得られた制汗剤および製造例3で得られた汗腺刺激剤の双方と接触させた後の全汗腺の一部分のタイムラプス撮影画像

を図 1 (A)、図 1 (A) における枠囲み部分に含まれる細胞の核の動きを観察した結果を図 1 (B) に示す。図 1 (A) 中のスケールバーは $50 \mu\text{m}$ 、図 1 (B) 中のスケールバーは $50 \mu\text{m}$ を示す。図中、1 は筋上皮細胞の代表例、2 は管腔細胞の代表例を示す。

[0085] また、試験例 1 において、実施例 1 で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の細胞の核の移動距離の平均値の経時的变化を調べた結果を図 2 (A)、比較例 1 の対照試料と全汗腺とを接触させたときの汗腺の細胞の核の移動距離の平均値の経時的变化を調べた結果を図 2 (B) に示す。図中、白三角は汗腺の分泌管の外縁部の細胞の移動距離の平均値の経時的变化、白丸は汗腺の分泌管の管腔内の細胞の核の移動距離の平均値の経時的变化を示す。また、図中、「核の移動距離の平均値」は、汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値を示す。

[0086] 図 1 および図 2 (A) に示された結果から、実施例 1 で得られた制汗剤と全汗腺とを予め接触させた場合、汗腺の分泌管の管腔内の細胞の核〔図 2 (A) 中、白丸〕および汗腺の分泌管の外縁部の細胞の核〔図 2 (A) 中、白三角〕は、製造例 3 で得られた汗腺刺激剤と全汗腺とを接触後であっても、ほとんど移動していないことがわかる。

[0087] これに対し、図 2 (B) に示された結果から、比較例 1 の対照試料と全汗腺とを接触させた場合、汗腺の分泌管の管腔内の細胞の核〔図 2 (B) 中、白丸〕および汗腺の分泌管の外縁部の細胞の核〔図 2 (B) 中、白三角〕の双方が、製造例 3 で得られた汗腺刺激剤と全汗腺との接触後に移動していることがわかる。

[0088] また、タイムラプス撮影画像中の汗腺の分泌管の観察結果から、実施例 1 で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させることにより、汗腺の分泌管の動きが抑制されていることが確認された。

[0089] これらの結果から、実施例 1 で得られた制汗剤は、汗腺の分泌管に作用し、当該分泌管の細胞の動きを抑制することにより、当該分泌管の動きを抑制していることがわかる。したがって、実施例 1 で得られた制汗剤は、汗腺の

動きを制御して汗の分泌を制御することがわかる。

[0090] なお、実施例1で得られた制汗剤の代わりに、式(IX)で表わされる化合物、式(X)で表わされる化合物その他の式(I)で表わされる化合物、式(I)で表わされる化合物の誘導体、式(VII)で表わされる化合物、または式(VII)で表わされる化合物の誘導体を含有する制汗剤を用いた場合にも、実施例1で得られた制汗剤を用いたときと同様の傾向が見られる。

[0091] 以上の結果から、本発明の制汗剤は、汗腺の分泌管に作用して汗の分泌の際の汗腺の分泌管の動きを制御することができる。したがって、本発明の制汗剤は、汗孔を閉塞させなくても、汗腺の動きを制御して汗の分泌を制御することがわかる。

[0092] 実施例2

18 α -グリチルレチン酸をその濃度が10mMとなるようにPBSに添加し、制汗剤を得た。

[0093] 実施例3

18 β -グリチルレチン酸をその濃度が10mMとなるようにPBSに添加し、制汗剤を得た。

[0094] 実施例4

ウルソール酸をその濃度が10mMとなるようにPBSに添加し、制汗剤を得た。

[0095] 実施例5

オレアノール酸をその濃度が100 μ MとなるようにPBSに添加し、制汗剤を得た。

[0096] 実施例6

α -アミリンをその濃度が2mMとなるようにPBSに添加し、制汗剤を得た。

[0097] 実施例7

β -アミリンをその濃度が2mMとなるようにPBSに添加し、制汗剤を

得た。

[0098] 製造例 4

ピロカルピンをその濃度が 10 mM となるように PBS に添加し、汗腺刺激剤を得た。

[0099] 試験例 2

試験例 1 において、実施例 1 で得られた制汗剤を用いる代わりに実施例 2～7 で得られた各制汗剤を用いたこと、製造例 3 で得られた汗腺刺激剤を用いる代わりに製造例 4 で得られた汗腺刺激剤を用いたことおよび全汗腺のタイムラプス撮影画像中の分泌管の管腔内の細胞群と分泌管の外縁部の細胞群とから各 5 個の細胞を選択する代わりに全汗腺のタイムラプス撮影画像中の分泌管の細胞群から 5 個の細胞を選択したことを除き、試験例 1 と同様の操作を行ない、実施例 2～7 で得られた各制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた。

[0100] 試験例 2 において、実施例 2 で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を図 3、実施例 3 で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を図 4、実施例 4 で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を図 5、実施例 5 で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を図 6、実施例 6 で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を図 7、実施例 7 で得られた制汗剤と全汗腺とを接触させたときの汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の経時的変化を調べた結果を図 8 に示す。また、図中、「核の移動距離の平均値」は、汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値を示す。

[0101] 図 3～8 に示された結果および以下の評価基準に基づき、汗腺の分泌管の細胞の核が移動しているかどうかを判断した。

<<評価基準>>

汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の最大値が $1 \mu\text{m}$ 以下：汗腺の分泌管の細胞の核が移動していない。

汗腺の分泌管の細胞の核の移動距離の平均値の最大値が $1 \mu\text{m}$ を超える：汗腺の分泌管の細胞の核が移動している。

[0102] その結果、 18α -グリチルレチン酸（実施例2）、 18β -グリチルレチン酸（実施例3）、ウルソール酸（実施例4）、オレアノール酸（実施例5）、 α -アミリン（実施例6）または β -アミリン（実施例7）を含有する制汗剤と全汗腺とを接触させた場合、汗腺の分泌管の細胞の核がほとんど移動していなかった。これらの結果から、実施例2～7で得られた制汗剤は、汗腺の分泌管に作用し、当該分泌管の細胞の動きを抑制することにより、分泌管の動きを抑制していることがわかる。したがって、実施例2～7で得られた制汗剤は、汗腺の動きを制御して汗の分泌を制御することがわかる。

[0103] 試験例3

評価技能の習熟度が同じである専門パネラー10名それぞれの脇下に実施例1で得られた制汗剤を塗布した後、専門パネラーに軽い運動を行なわせる。その後、専門パネラーに、以下の評価基準に基づいて発汗の度合いの得点をつけさせる。また、前記において、実施例1で得られた制汗剤を用いる代わりに比較例1の対照試料を用いることを除き、前記と同様に、専門パネラーに、発汗の度合いの得点をつけさせる。専門パネラーによってつけられた得点の平均値を求める。

<評価基準>

- 0点：大量の汗をかいている。
- 1点：汗をかいている。
- 2点：わずかに汗をかいている。
- 3点：ほとんど汗をかいていない。
- 4点：汗をかいていない。

[0104] その結果、実施例1で得られた制汗剤を用いたときの得点の平均値は、比

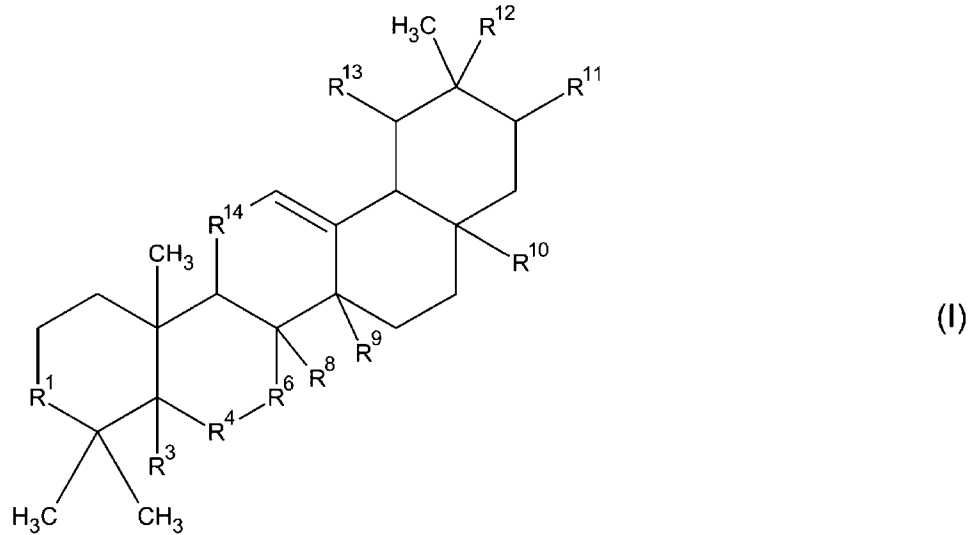
較例 1 の対照試料を用いたときの得点の平均値よりも高い傾向が見られる。なお、実施例 1 で得られた制汗剤の代わりに、式 (IX) で表わされる化合物、式 (X) で表わされる化合物その他の式 (I) で表わされる化合物、式 (I) で表わされる化合物の誘導体、式 (VII) で表わされる化合物、または式 (VII) で表わされる化合物の誘導体を含有する制汗剤を用いた場合にも、実施例 1 で得られた制汗剤を用いたときと同様の傾向が見られる。したがって、本発明の制汗剤は、汗腺の動きを制御して汗の分泌を制御することがわかる。

[0105] 以上説明したように、本発明の制汗剤によれば、前述の五環式化合物を汗腺による汗の分泌を制御するための有効成分として含有しているので、汗腺の分泌管に作用して汗の分泌の際の汗腺の分泌管の動きを制御することができる。このことから、本発明の制汗剤によれば、汗孔を閉塞させなくても、汗腺に作用して汗の分泌を制御することができる。したがって、本発明の制汗剤は、例えば、化粧用途に用いられる制汗剤、医療用途に用いられる制汗剤などに用いられることが期待される。また、本発明の制汗剤は、例えば、汗の分泌を完全に阻害するための制汗剤、汗の分泌を緩和するための制汗剤などの使用者の要求に応じた制汗剤として用いられることが期待される。

請求の範囲

[請求項1] 汗の分泌を抑制するための制汗剤であって、式 (I) :

[化1]



[式中、R¹は式 (I I) :

[化2]



(式中、R²は水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 のアルカノイル基、置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 12 のアルカノイルオキシ基または置換基を有していてもよいグルコピラヌロノシルオキシ基を示す)

で表わされる基または式 (I I I) :

[化3]



で表わされる基、R³は水素原子または水酸基、R⁴は前記式 (I I I)

) で表わされる基または式 (IV) :

[化4]



(式中、R⁵は水素原子、ハロゲン原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基を示す)

で表わされる基、R⁶は前記式 (III) で表わされる基または式 (V) :

[化5]



(式中、R⁷は水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基を示す)

で表わされる基、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して水素原子、水酸基または炭素数1～6のアルキル基、R¹⁰は炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基、R¹¹は水素原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基、R¹²は水素原子、炭素数1～6のアルキル基またはカルボキシル基、R¹³は水素原子または炭素数1～6のアルキル基、R¹⁴は式 (III) で表わされる基または式 (VI) :

:

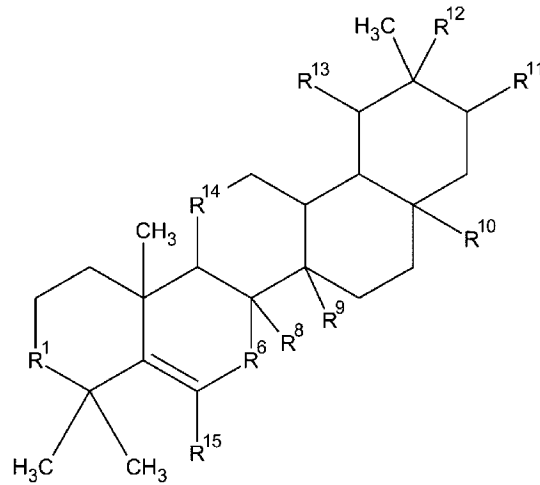
[化6]



で表わされる基を示す]

で表わされる五環式化合物、前記式 (I) で表わされる五環式化合物の誘導体、式 (VII) :

[化7]



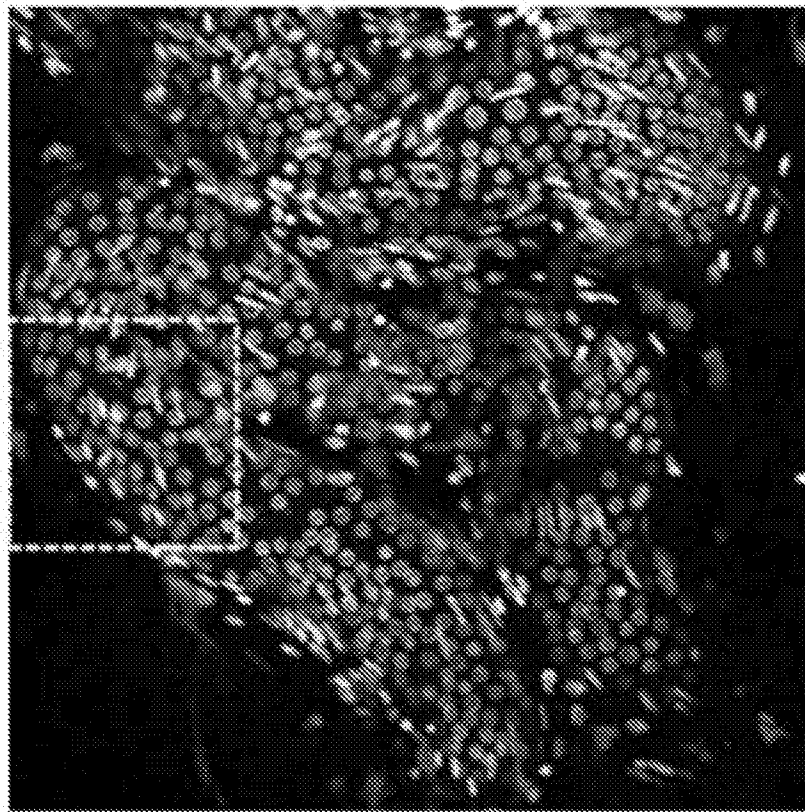
(VII)

(式中、R¹、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は前記と同じ、R¹⁵は水素原子、ハロゲン原子または水酸基を示す)

で表わされる五環式化合物および前記式(VII)で表わされる五環式化合物の誘導体からなる群より選ばれた少なくとも1種の五環式化合物を汗の分泌を抑制するための有効成分として含有することを特徴とする制汗剤。

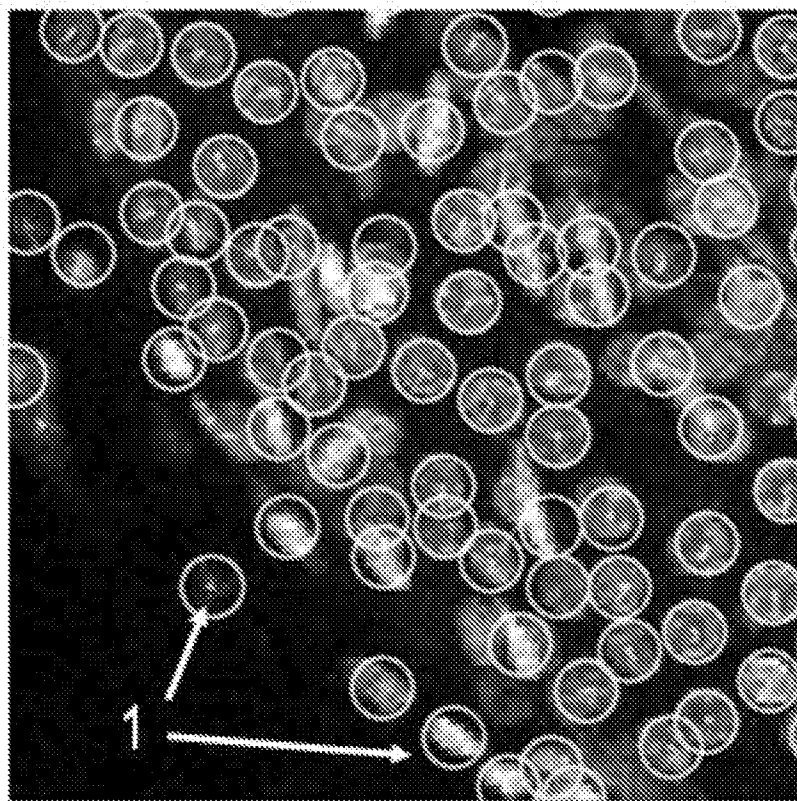
[図1]

(A)



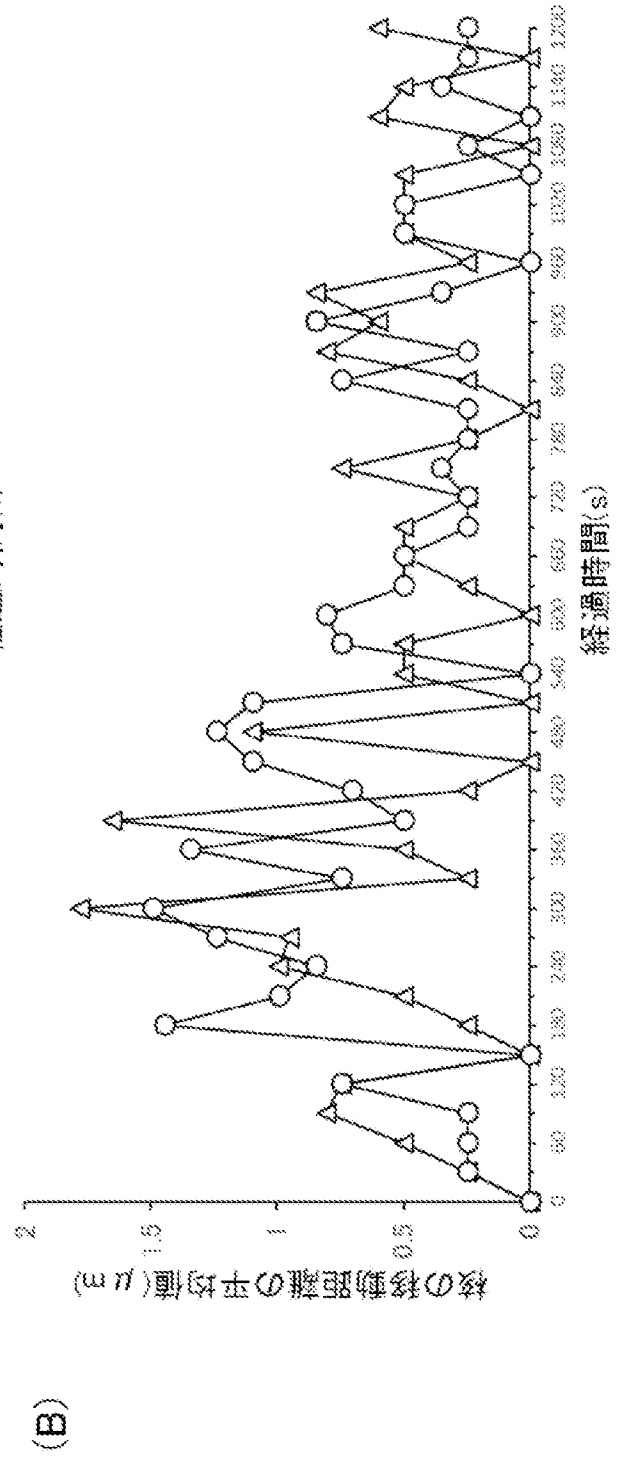
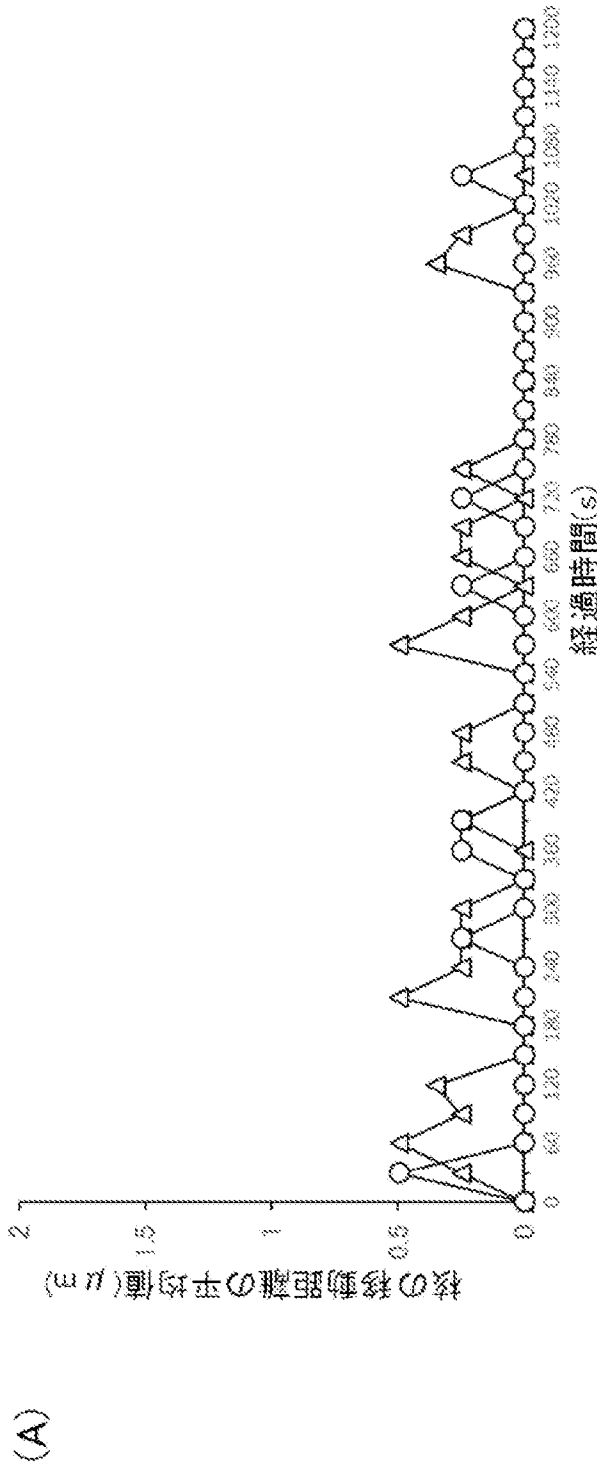
50 μm

(B)

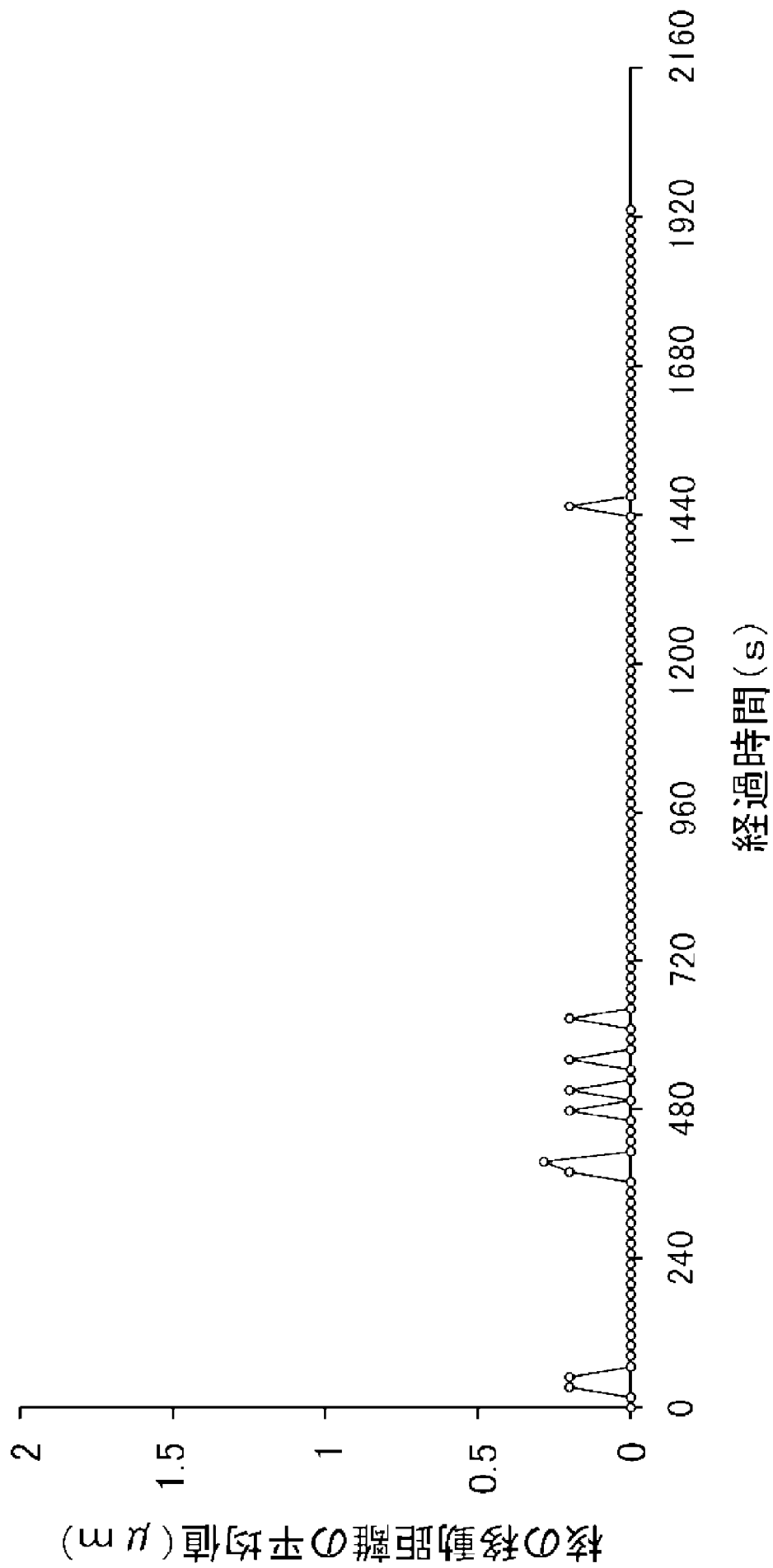


50 μm

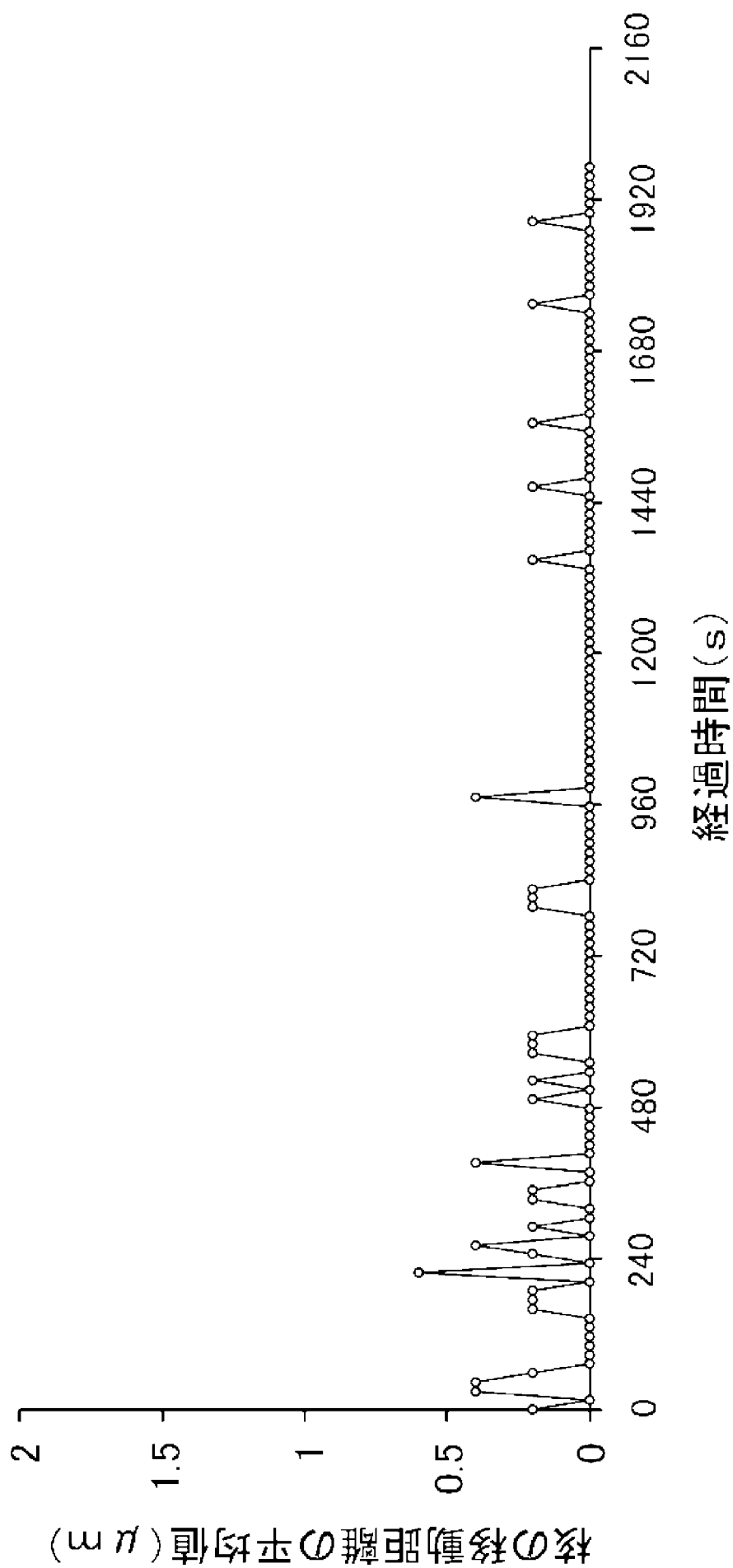
[図2]



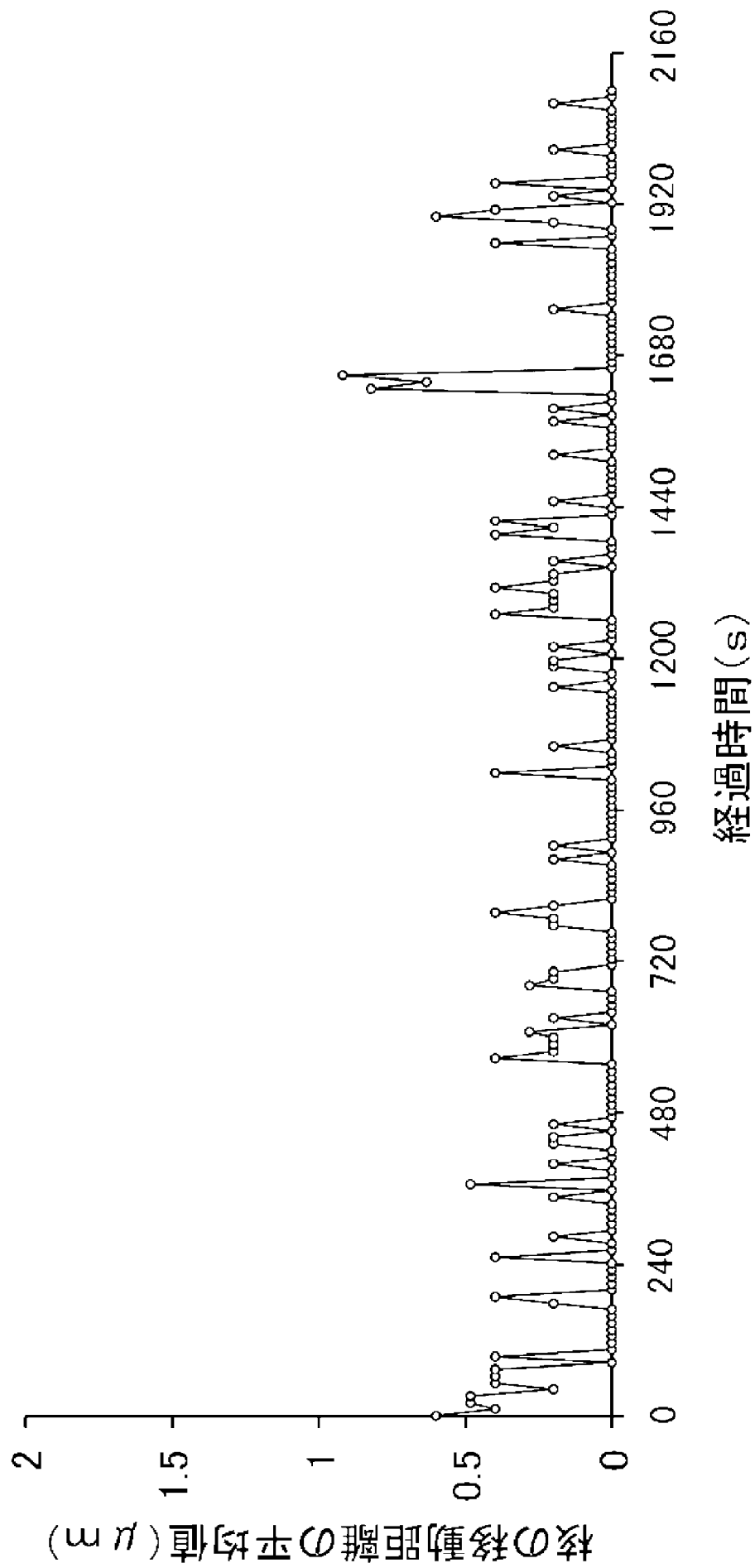
[図3]



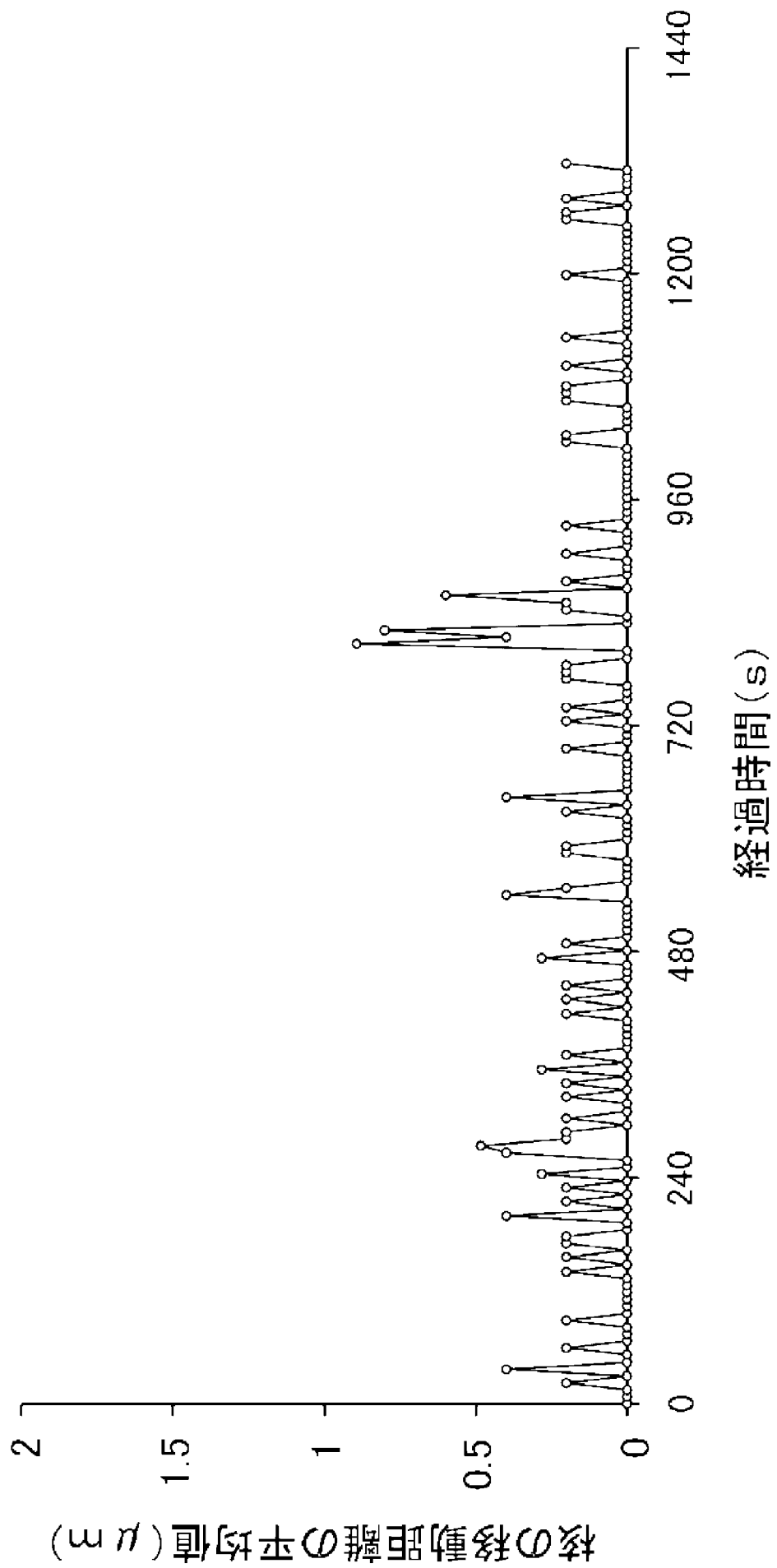
[図4]



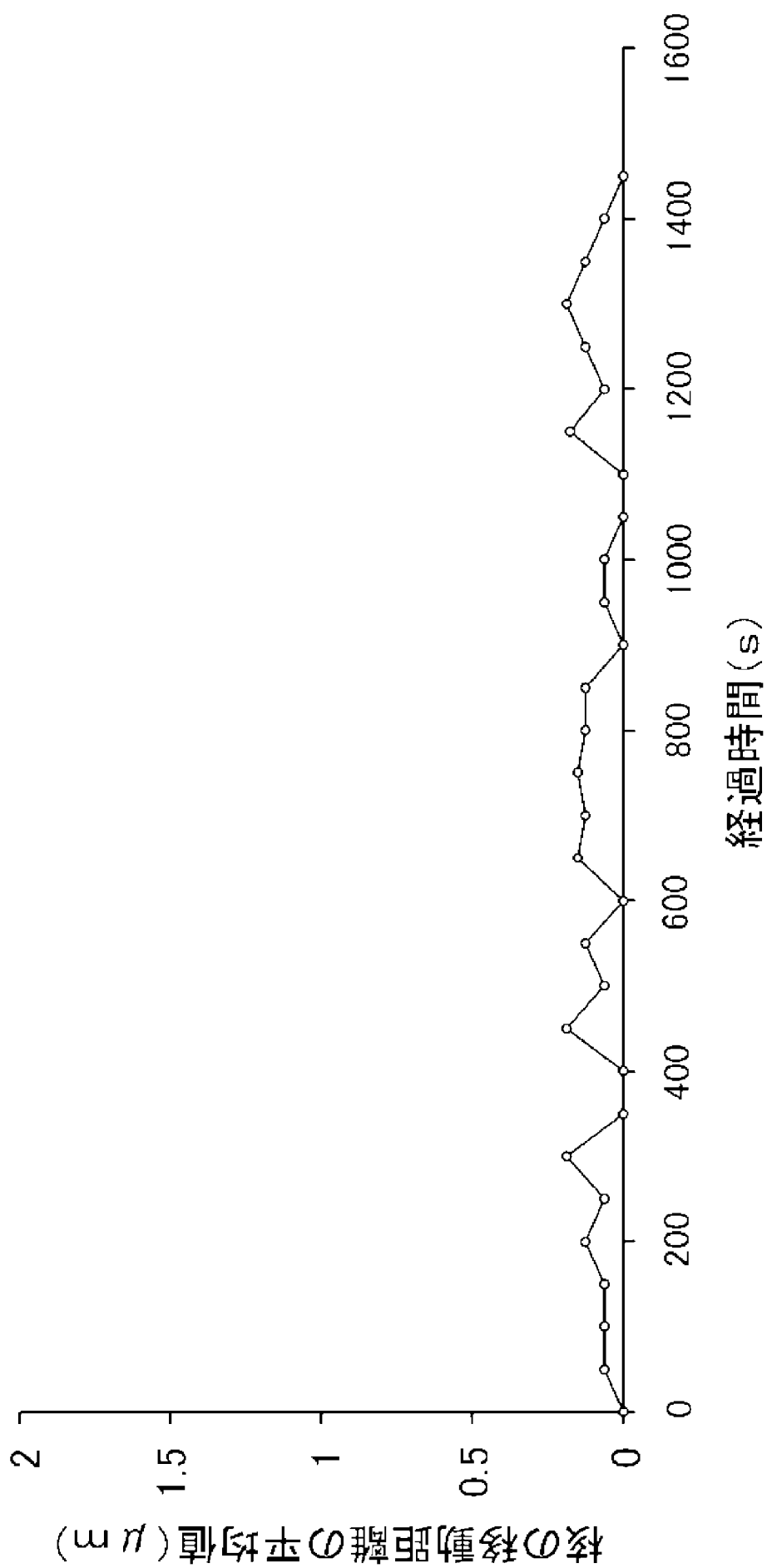
[図5]



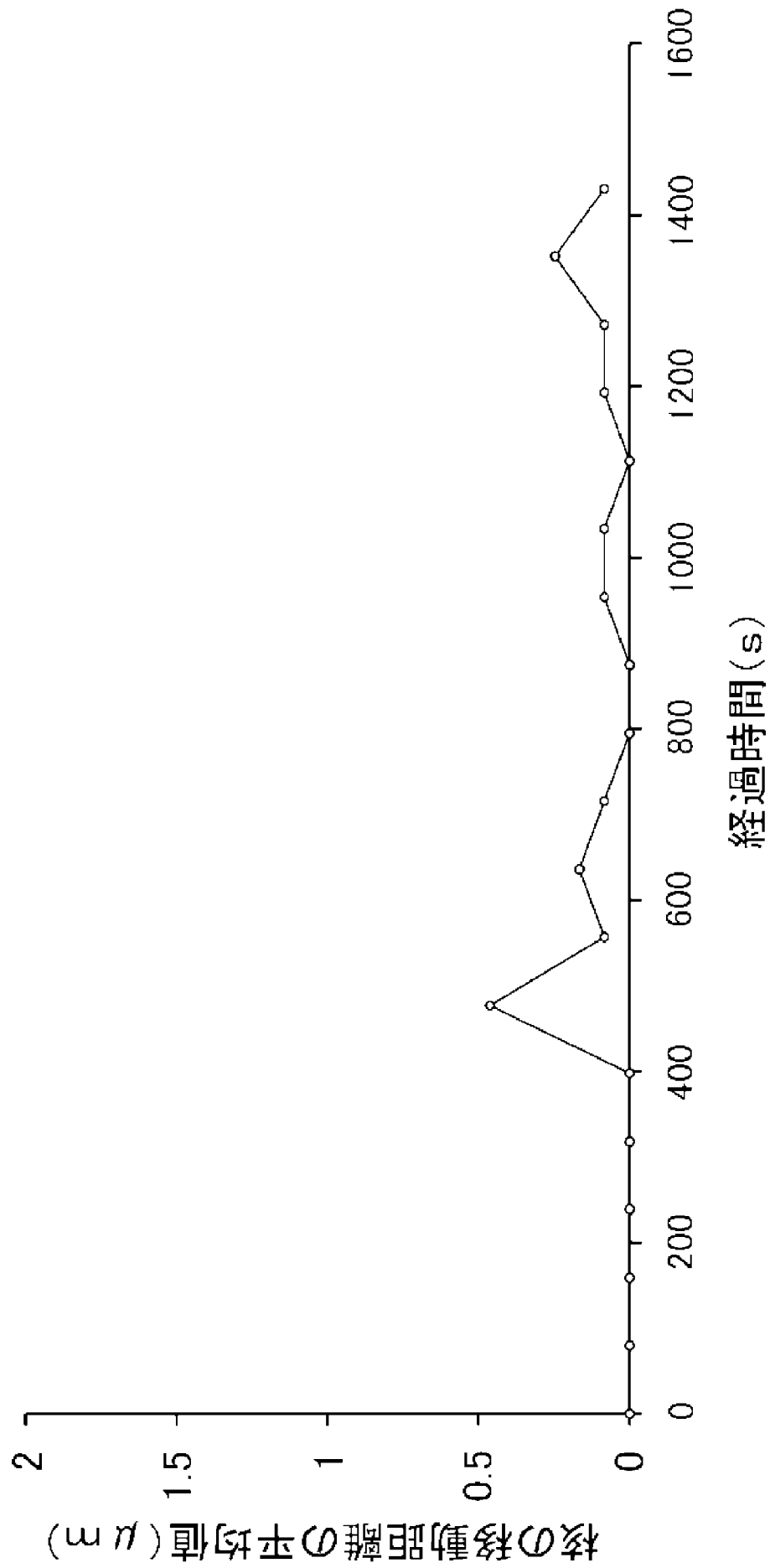
[図6]



[図7]



[図8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/011137

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K8/63(2006.01) i, A61K31/56(2006.01) i, A61K31/704(2006.01) i, A61P17/00(2006.01) i, A61P17/16(2006.01) i, A61Q15/00(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)

Int.Cl. A61K8/63, A61K31/56, A61K31/704, A61P17/00, A61P17/16, A61Q15/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/KOSMET (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 52-105221 A (GREVE, R.) 03 September 1977, claims, page 3, lower left column, lines 3-16, table 1, active substance C, table 2, active substance H & GB 1509837 A, claims, page 1, lines 48-68, example 4 (however, the contents are mismatched with the JP gazette) & DE 2523866 A1 & FR 2345143 A1	1
X	FR 2541895 A1 (JEAN, D.) 07 September 1984, claims, page 2, lines 1-15, page 3, line 11 to page 6, line 11, examples 1-4, results (Family: none)	1

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 07.05.2019	Date of mailing of the international search report 21.05.2019
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/011137

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 7-149787 A (TOYO BIYUUT KK) 13 June 1995, claims, examples 11, 12 (Family: none)	1
X	CN 106821854 A (ZIBO QINGDINGLI PATENT INFORMATION CONSULTATION CO., LTD.) 13 June 2017, claims, examples (Family: none)	1
X	JP 9-67253 A (LION CORPORATION) 11 March 1997, claims, paragraph [0020], formulation example 6 (Family: none)	1

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K8/63(2006.01)i, A61K31/56(2006.01)i, A61K31/704(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i, A61Q15/00(2006.01)i</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K8/63, A61K31/56, A61K31/704, A61P17/00, A61P17/16, A61Q15/00</p>											
<p>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</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2019年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2019年	日本国実用新案登録公報	1996-2019年	日本国登録実用新案公報	1994-2019年	
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2019年										
日本国実用新案登録公報	1996-2019年										
日本国登録実用新案公報	1994-2019年										
<p>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)</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/KOSMET (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">引用文献の カテゴリー*</th> <th style="width:70%;">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</th> <th style="width:20%;">関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center;">X</td> <td>JP 52-105221 A (ライネル・グレーベ) 1977.09.03, 特許請求の範囲, 3頁左下欄3-16行, 第1表 (実験活性物質C), 第2表 (実験活性物質H) & GB 1509837 A, 特許請求の範囲, 1頁48-68行, 実施例4 (但し、JP公報と内容は不一致) & DE 2523866 A1 & FR 2345143 A1</td> <td style="text-align:center;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">X</td> <td>FR 2541895 A1 (JEAN DANIEL) 1984.09.07, 特許請求の範囲, 2頁1-15行, 3頁11行-6頁11行 (実施例1-4, 実験結果) (ファミリーなし)</td> <td style="text-align:center;">1</td> </tr> </tbody> </table>			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 52-105221 A (ライネル・グレーベ) 1977.09.03, 特許請求の範囲, 3頁左下欄3-16行, 第1表 (実験活性物質C), 第2表 (実験活性物質H) & GB 1509837 A, 特許請求の範囲, 1頁48-68行, 実施例4 (但し、JP公報と内容は不一致) & DE 2523866 A1 & FR 2345143 A1	1	X	FR 2541895 A1 (JEAN DANIEL) 1984.09.07, 特許請求の範囲, 2頁1-15行, 3頁11行-6頁11行 (実施例1-4, 実験結果) (ファミリーなし)	1
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 52-105221 A (ライネル・グレーベ) 1977.09.03, 特許請求の範囲, 3頁左下欄3-16行, 第1表 (実験活性物質C), 第2表 (実験活性物質H) & GB 1509837 A, 特許請求の範囲, 1頁48-68行, 実施例4 (但し、JP公報と内容は不一致) & DE 2523866 A1 & FR 2345143 A1	1									
X	FR 2541895 A1 (JEAN DANIEL) 1984.09.07, 特許請求の範囲, 2頁1-15行, 3頁11行-6頁11行 (実施例1-4, 実験結果) (ファミリーなし)	1									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> </td> <td style="width:50%; vertical-align: top;"> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p> </td> </tr> </table>			<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>							
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>										
<p>国際調査を完了した日</p> <p style="text-align:center;">07.05.2019</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p style="text-align:center;">21.05.2019</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p style="text-align:center;">日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p style="text-align:center;">郵便番号100-8915</p> <p style="text-align:center;">東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p style="text-align:center;">松本 直子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3421</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%;">4D</td> <td style="width:50%;">9546</td> </tr> </table>	4D	9546							
4D	9546										

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	JP 7-149787 A (東洋ビューティ株式会社) 1995.06.13, 特許請求の 範囲, 実施例 11-12 (ファミリーなし)	1
X	CN 106821854 A (ZIBO QINGDINGLI PATENT INFORMATION CONSULTATION CO LTD) 2017.06.13, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1
X	JP 9-67253 A (ライオン株式会社) 1997.03.11, 特許請求の範囲, 段落[0020], 配合例 6 (ファミリーなし)	1