

(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
2022年5月5日(05.05.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/092124 A1

(51) 国際特許分類:

A61P 43/00 (2006.01) A61K 36/484 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61K 36/53 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01) A61K 8/9789 (2017.01)
A61K 36/185 (2006.01)

県神戸市灘区六甲台町 1 - 1 Hyogo (JP).
有限会社 D S R (DSR CORPORATION) [JP/
JP]; 〒6500046 兵庫県神戸市中央区港島
中町 6 - 9 - 1 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/039566

(22) 国際出願日: 2021年10月26日(26.10.2021)

(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 2020-180871 2020年10月28日(28.10.2020) JP

(71) 出願人: 国立大学法人神戸大学
(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
KOBE UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫

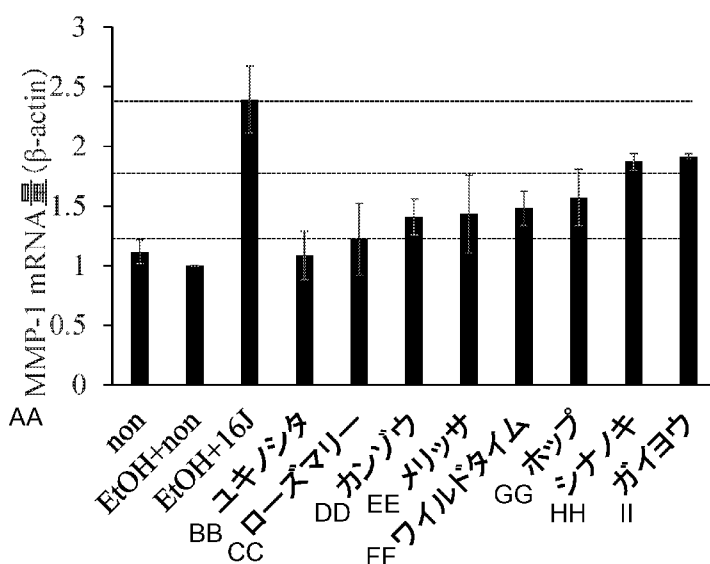
(72) 発明者: 白井 康仁 (SHIRAI Yasuhito); 〒6578501
兵庫県神戸市灘区六甲台町 1 - 1 国立大
学法人神戸大学内 Hyogo (JP). 高岡 幸二
(TAKAOKA Koji); 〒6500046 兵庫県神戸市中
央区港島中町 6 - 9 - 1 神戸国際交流会館
6階有限会社 D S R 内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 坂 本 寛 (SAKAMOTO Hiroshi);
〒5300011 大阪府大阪市北区大深町 3 番 1
号グランフロント大阪ナレッジキャピタル
7階 K 7 0 7 Osaka (JP).

(54) Title: MATRIX METALLOPROTEASE 1 EXPRESSION INHIBITOR, SKIN EXTERNAL AGENT, AND USE FOR INHIBITION OF MATRIX METALLOPROTEASE 1 EXPRESSION

(54) 発明の名称: マトリックスメタロプロテアーゼ 1 発現抑制剤、皮膚外用剤、及びマトリックスメタロプロテアーゼ 1 発現抑制のための使用

図2



(57) Abstract: Expression of matrix metalloprotease 1 is inhibited. A disclosed inhibitor of the expression of matrix metalloprotease 1 contains as active ingredient at least one selected from the group consisting of Saxifraga stolonifera, extracts of Saxifraga stolonifera, Salvia rosmarinus, extracts of Salvia rosmarinus, licorice, extracts of licorice, melissa, extracts of melissa, wild thyme, extracts of wild thyme, hops, and extracts of hops.

(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, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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: マトリックスメタロプロテアーゼ 1 の発現を抑制する。開示のマトリックスメタロプロテアーゼ 1 発現抑制剤は、ユキノシタ、ユキノシタの抽出物、ローズマリー、ローズマリーの抽出物、カンゾウ、カンゾウの抽出物、メリッサ、メリッサの抽出物、ワイルドタイム、ワイルドタイムの抽出物、ホップ、及びホップの抽出物からなる群から選択される少なくとも 1 つを有効成分として含有する。

明 細 書

発明の名称：

マトリックスメタロプロテアーゼ１発現抑制剤、皮膚外用剤、及びマトリックスメタロプロテアーゼ１発現抑制のための使用

技術分野

[0001] 本開示は、マトリックスメタロプロテアーゼ１発現抑制剤、皮膚外用剤、及びマトリックスメタロプロテアーゼ１発現抑制のための使用に関する。本出願は、２０２０年１０月２８日出願の日本特許出願第２０２０－１８０８７１号に基づく優先権を主張し、前記日本出願に記載された全ての記載内容を援用する。

背景技術

[0002] シワの形成は、真皮のコラーゲン又はヒアルロン酸が分解することに起因する。特許文献１及び２は、この点に関するスキンケア技術を開示している。具体的には、特許文献１は、肌トラブル解消のため、好中球エラスターゼ抑制成分であるニールワンを用いることを開示している。ニールワンは、真皮に浸透し、好中球に働きかけて、好中球が出すエラスターゼを抑える。

[0003] 特許文献２は、レチノールの皮膚化粧品への応用を開示している。レチノールは、ケラチノサイトに作用してヒアルロン酸合成促進効果を発現し、角質層水分を増加する効果により、シワ改善効果を発揮する。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献１：特開２０１９－０２２４８３号公報

特許文献２：特開２０１３－１８９３９７号公報

非特許文献

[0005] 非特許文献１：Olga S, Michael V, Michael N. (2012) BMJ Journal. 62, 35 8-367.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] 上記のように、シワの形成は、コラーゲンの分解が大きな原因になっている。しかし、従来、コラーゲンを分解する酵素であるMMP-1に着目して、シワ形成を抑制することは知られていない。本発明者らは、MMP-1の発現を抑制する新たな技術を見出した。
- [0007] 本開示のある側面は、マトリックスメタロプロテアーゼ1（MMP-1）発現抑制剤である。開示のMMP-1発現抑制剤は、ユキノシタ、ユキノシタの抽出物、ローズマリー、ローズマリーの抽出物、カンゾウ、カンゾウの抽出物、メリッサ、メリッサの抽出物、ワイルドタイム、ワイルドタイムの抽出物、ホップ、及びホップの抽出物からなる群から選択される少なくとも1つを有効成分として含有する。本発明者らは、前述の植物又はそれらの抽出部がMMP-1の発現を抑制することを実験的に見出した。
- [0008] 開示のMMP-1発現抑制剤は、プロテインキナーゼCデルタ（PKC δ ）の活性を抑制することを介して、MMP-1の発現を抑制する。非特許文献1は、紫外線によるMMP-1の発現に、プロテインキナーゼC（PKC）の活性が関与していることを開示している。しかし、シワの形成を抑制するために、PKCの特定のサブタイプに着目することは、従来なされていなかった。
- [0009] 本発明者らは、皮膚に発現するPKCのいくつかのサブタイプのうち、PKC δ がMMP-1の発現経路に関与していることを、実験的に、明らかにした。また、本発明者らは、前記MMP-1発現抑制剤が、PKC δ の活性を阻害することを介して、MMP-1の発現を抑制することを明らかにした。前記MMP-1発現抑制剤は、PKC δ に作用することで、MMP-1の発現を抑制することができる。換言すると、PKC δ が作用点となって、MMP-1の発現が抑制される。以上より、MMP-1発現抑制剤は、PKC δ 阻害剤を有効成分として含有するのが好ましい。なお、MMP-1発現抑制剤（PKC δ 阻害剤）は、PKC δ を含むMMP-1発現機構において、

P K C δ よりも上流側において作用することで、間接的に P K C δ の活性を阻害してもよい。

[0010] 本開示の他の側面は、皮膚外用剤である。開示の皮膚外用剤は、前記 MMP-1 発現抑制剤を含有する。開示の皮膚外用剤は、MMP-1 の発現を抑制することを介して、皮膚のシワを抑制する。

[0011] 本開示の更に他の側面は、マトリックスメタロプロテアーゼ 1 発現抑制のための、ユキノシタ、ユキノシタの抽出物、ローズマリー、ローズマリーの抽出物、カンゾウ、カンゾウの抽出物、メリッサ、メリッサの抽出物、ワイルドタイム、ワイルドタイムの抽出物、ホップ、及びホップの抽出物からなる群から選択される少なくとも 1 つの使用である。この使用においては、プロテインキナーゼ C デルタの活性を阻害することを介して、マトリックスメタロプロテアーゼ 1 の発現を抑制し得るのが好ましい。

[0012] 本開示の更に他の側面は、マトリックスメタロプロテアーゼ 1 発現抑制のための皮膚外用剤の製造のための、ユキノシタ、ユキノシタの抽出物、ローズマリー、ローズマリーの抽出物、カンゾウ、カンゾウの抽出物、メリッサ、メリッサの抽出物、ワイルドタイム、ワイルドタイムの抽出物、ホップ、及びホップの抽出物からなる群から選択される少なくとも 1 つの使用である。前記皮膚外用剤は、プロテインキナーゼ C デルタの活性を阻害することを介して、マトリックスメタロプロテアーゼ 1 の発現を抑制するためのものであるのが好ましい。

[0013] 更なる詳細は、後述の実施形態として説明される。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]図 1 は、MMP-1 発現機構の概略図である。

[図2]図 2 は、UV 誘導性 MMP-1 発現に対する植物抽出物の効果を示すグラフである。

[図3]図 3 は、UV 照射マウスに対するユキノシタ及びホップの効果を示す図である。

[図4]図 4 は、UV 照射マウスにおける P K C δ のリン酸化に対するユキノシ

タ及びホップの効果である。

[図5]図5 Aは、シワ面積変化率を示す。図5 Bは、最大シワ深さの変化率を示す。

発明を実施するための形態

[0015] < 1. MMP-1 発現機構 >

[0016] MMP-1 は、間質コラゲナーゼとも呼ばれ、組織破壊や組織再構築に与する酵素である。MMP-1 は、加齢や紫外線曝露によって発現量が増加し、真皮コラーゲンのヘリックス部位を特異的に切断する。このため、MMP-1 は、シワ形成に大きく関わっている。したがって、MMP-1 の発現を抑制することで、シワ形成を抑制できる。

[0017] 本発明者らは、MMP-1 の発現機構を、実験によって明らかにした。図1 は、本発明者らが明らかにしたMMP-1 の発現機構を示している。実験は、HaCaT (epidermal keratinocyte cell line established from a human adult under special Ca^{2+} concentration and temperature conditions) に紫外線 (UVA) を照射することによって行った。

[0018] HaCaT に対してUVA照射を行うと、照射量依存的にMMP-1 発現量が増加する。しかし、PKC δ 阻害剤であるrotterlinをHaCaT に添加する前処理を施してから、HaCaT にUVA照射をすると、MMP-1 発現が有意に抑制された。したがって、PKC δ がMMP-1 の発現経路に関与していることが明らかになった。

[0019] また、UVA照射によって、MMP-1 の発現量が増加すると、PKC δ の下流のタンパク質であるERK (extracellular signal-regulated kinase) 及びMEK (mitogen-activated protein kinase kinase) も増大した。しかし、PKC δ 阻害剤であるrotterlinをHaCaT に添加する前処理を施してから、HaCaT にUVA照射をすると、ERK 及びMEK のリン酸化の発現誘導が抑制された。したがって、PKC δ の活性が、その下流のMEK 及びERK のリン酸化を誘導し、c-Junなどを介して、MMP-1 の発現を促進することが明らかになった。

[0020] 図1に示す発現機構によれば、MMP-1の発現を抑制するには、PKC δ の活性を負に制御することが、より有効であることがわかる。PKC δ の活性を負に制御することで、老化又は紫外線によるMMP-1の発現（シワの形成）を効果的に抑制することができる。

[0021] <2. MMP-1発現抑制剤>

[0022] 実施形態に係るMMP-1発現抑制剤は、後述の植物又はその抽出物を有効成分として含有する。植物としては、例えば、葉、茎、根、花、及び果実からなる群から選択される少なくとも1つ以上の部位が使用され得る。植物は、例えば、植物そのものの粉碎物又は乾燥粉碎物の形態で、有効成分として用いられてもよい。

[0023] 実施形態に係るMMP-1発現抑制剤に有効成分として含有される植物は、ユキノシタ、ローズマリー、カンゾウ、メリッサ、ワイルドタイム、及びホップからなる群から選択される少なくとも1つである。これらの植物は、マトリックスメタロプロテアーゼ1発現抑制のために使用され得る。また、これらの植物は、マトリックスメタロプロテアーゼ1発現抑制のための皮膚外用剤の製造のために使用され得る。

[0024] MMP-1発現抑制剤の有効成分としては、前述の植物の抽出物が好適に用いられる。抽出物は、公知の抽出法を用い、植物から溶媒に抽出される。抽出物の形態は、液体であってもよいし、粉末（乾燥末）であってもよい。抽出物の製造には、植物の葉、茎、根、花、及び果実からなる群から選択される少なくとも1つ以上の部位が使用される。

[0025] 実施形態に係るMMP-1発現抑制剤に有効成分として含有される抽出物は、ユキノシタの抽出物、ローズマリーの抽出物、カンゾウの抽出物、メリッサの抽出物、ワイルドタイムの抽出物、及びホップの抽出物からなる群から選択される少なくとも1つである。これらの抽出物は、マトリックスメタロプロテアーゼ1発現抑制のために使用され得る。また、これらの抽出物は、マトリックスメタロプロテアーゼ1発現抑制のための皮膚外用剤の製造のために使用され得る。

[0026] ユキノシタは、ユキノシタ科ユキノシタ属の植物であり、常緑の多年草である。ローズマリーは、シソ科マネンロウ属の植物であり、常緑性低木である。カンゾウは、マメ科カンゾウ属の植物であり、多年草である。メリッサは、シソ科コウスイハッカ属の植物であり、多年草である。メリッサは、レモンバーム、コウスイハッカ、又はセイヨウヤマハッカとも呼ばれる。ワイルドタイムは、シソ科イブキジャコウソウ属の植物であり、多年生植物である。ワイルドタイムは、ヨウシュイブキジャコウソウとも呼ばれる。ホップは、アサ科カラハナソウ属の植物であり、つる性多年草である。

[0027] 前述の植物又はその抽出物は、MMP-1の発現を抑制する。すなわち、前述の植物又はその抽出物は、MMP-1発現抑制剤の有効成分として好適である。前述の植物又はその抽出物は、MMP-1の発現を抑制することで、シワの形成を抑制する。MMP-1発現抑制剤が、PKC δ の活性を阻害することを介してMMP-1の発現を抑制する場合、MMP-1発現抑制剤は、PKC δ 阻害剤でもある。

[0028] 前記植物又はその抽出物は、それ自体が、MMP-1発現抑制剤として用いられてもよいが、例えば液体又はペースト状の製剤に有効成分として含有されていてもよい。MMP-1発現抑制剤における植物又はその抽出物の配合割合は、特に限定されないが、0.01質量%以上20質量%以下が好ましく、0.1質量%以上10質量%以下がより好ましく、0.5質量%以上5質量%以下が更に好ましい。

[0029] <3. 皮膚外用剤>

[0030] 実施形態に係る皮膚外用剤は、前述のMMP-1発現抑制剤を含有する。ここで、「MMP-1発現抑制剤を含有する」ことは、皮膚外用剤が、MMP-1発現抑制剤を部分的に含有することであってもよい。すなわち、皮膚外用剤は、MMP-1発現抑制剤と、他の成分と、を含んでもよい。また、皮膚外用剤は、前述のMMP-1発現抑制剤のみから構成されていてもよい。すなわち、MMP-1発現抑制剤自体が、皮膚外用剤として用いられてもよい。

[0031] ここで、「皮膚外用剤」は、広義のスキンケア剤を意味し、美容用途であってもよいし、治療用途であってもよい。皮膚外用剤は、例えば、化粧品、医薬部外品、又は医薬として好適に使用される。皮膚外用剤は、有効成分と、基剤と、を含有し得る。有効成分は、ユキノシタ、ユキノシタの抽出物、ローズマリー、ローズマリーの抽出物、カンゾウ、カンゾウの抽出物、メリッサ、メリッサの抽出物、ワイルドタイム、ワイルドタイムの抽出物、ホップ、及びホップの抽出物からなる群から選択される少なくとも1つであり得る。基剤は、例えば、油脂性基剤、水溶性基剤、乳剤性基剤、又はローション基剤であり得る。美容用途の皮膚外用剤は、例えば、化粧水、乳液、美容液（乳液タイプを含む）、又はクリームとして用いられ得る。

[0032] <3. 第1実験>

[0033] 第1実験は、抗MMP-1作用を持つ植物抽出物（漢方抽出物）を探索するために行った。第1実験では、複数の植物抽出物を用いた。第1実験に用いた複数の植物抽出物は、ユキノシタの抽出物、ローズマリーの抽出物、カンゾウの抽出物、メリッサの抽出物、ワイルドタイムの抽出物、ホップの抽出物、シナノキの抽出物、及びガイヨウの抽出物（ヨモギの抽出物）である。

[0034] ユキノシタの抽出物としては、丸善製薬株式会社製の「ユキノシタ抽出液」を用いた。丸善製薬株式会社製の「ユキノシタ抽出液」は、ユキノシタの全草から抽出されたエキスである。ローズマリーの抽出物としては、丸善製薬株式会社製の「ローズマリー抽出液-J」を用いた。丸善製薬株式会社製の「ローズマリー抽出液-J」は、ローズマリーの葉から抽出されたエキスである。

[0035] カンゾウの抽出物としては、丸善製薬株式会社製の「カンゾウ抽出液」を用いた。丸善製薬株式会社製の「カンゾウ抽出液」は、カンゾウの根から抽出されたエキスである。なお、「根」は、根茎を含んでもよい。メリッサの抽出物としては、丸善製薬株式会社製の「メリッサ抽出液-J」を用いた。丸善製薬株式会社製の「メリッサ抽出液-J」は、メリッサ（セイヨウヤマ

ハッカ)の葉から抽出されたエキスである。ワイルドタイムの抽出物としては、丸善製薬株式会社製の「ワイルドタイム抽出液」を用いた。丸善製薬株式会社製の「ワイルドタイム抽出液」は、ワイルドタイム(ヨウシュイブキジャコウソウ)の地上部から抽出されたエキスである。ホップの抽出物としては、丸善製薬株式会社製の「ホップ抽出液」を用いた。丸善製薬株式会社製の「ホップ抽出液」は、ホップの花から抽出されたエキスである。

[0036] シナノキの抽出物としては、丸善製薬株式会社製の「シナノキ抽出液」を用いた。丸善製薬株式会社製の「シナノキ抽出液」は、フユボダイジュの花から抽出されたエキスである。ヨモギは、キク科ヨモギ属の植物であり、多年草である。ヨモギの葉を用いた生薬は、ガイヨウと呼ばれる。ヨモギの抽出物(ガイヨウの抽出物)としては、丸善製薬株式会社製の「ガイヨウ抽出液」を用いた。丸善製薬株式会社製の「ガイヨウ抽出液」は、ヨモギの葉から抽出されたエキスである。

[0037] なお、これらの抽出物は、第2実験及びそれ以降の実験並びに実施例においても用いられる。

[0038] 第1実験では、リン酸緩衝食塩水(PBS(-))で、複数の植物抽出物それぞれを100倍に希釈した。希釈した植物抽出物を、HaCaTに50 μ L添加し、1時間インキュベートした後にUVA照射した。UVA量は16Jとし、照射時間は13分18秒とし、照射距離は20cmとした。照射の24時間後に細胞を回収して、qPCRに供し、MMP-1発現に対する各植物抽出物の影響を調べた。

[0039] 図2は、第1実験の結果を示す。図2に示すグラフは、HaCaTにエタノール(EtOH)を添加した群(UVA照射なし)のMMP-1発現量を1とした場合におけるMMP-1発現量を示す。なお、図2において、「EtOH+non」は、HaCaTにエタノール(EtOH)を添加した群(UVA照射なし)を示す。図2において「non」は、エタノールが添加されていないHaCaTの群(UVA照射なし)を示す。図2において「EtOH+16J」は、HaCaTにエタノール(EtOH)を添加し、16J

のUVAが照射された群を示す。なお、「non」、「EtOH+non」及び「EtOH+16J」には、植物抽出物は添加されていない。図2において、「ユキノシタ」「ローズマリー」「カンゾウ」「メリッサ」「ワイルドタイム」「ホップ」「シナノキ」「ガイヨウ」は、それらの抽出物が添加され、16JのUVAが照射された群を示す。

[0040] 図2に示すように、「EtOH+16J」のMMP-1発現量は、「EtOH+non」のMMP-1の発現量の約2.4倍になっており、大幅に増加している。これに対して、各植物抽出物を添加した場合、MMP-1発現量が抑制された。特に、「ユキノシタ」「ローズマリー」「カンゾウ」「メリッサ」「ワイルドタイム」「ホップ」は、「EtOH+16J」に比べて、十分なMMP-1発現量の抑制が見られた。「ユキノシタ」「ローズマリー」「カンゾウ」「メリッサ」「ワイルドタイム」「ホップ」は、MMP-1発現量が、「EtOH+non」の約1.8倍以下に収まっている。したがって、「ユキノシタ」「ローズマリー」「カンゾウ」「メリッサ」「ワイルドタイム」「ホップ」は、MMP-1発現抑制剤の有効成分として好適である。

[0041] とりわけ、「ユキノシタ」「ローズマリー」は、「EtOH+16J」に比べて、MMP-1発現量が、半分程度以下になっており、特に好適であることわかる。「ユキノシタ」「ローズマリー」は、MMP-1発現量が、「EtOH+non」の約1.2倍以下に収まっており、UVAの影響を非常に小さくできている。

[0042] <4. 第2実験>

[0043] 第2実験では、植物抽出物のマウスに対する効果を調べた。第2実験では、「ユキノシタ」「ローズマリー」「カンゾウ」「メリッサ」「ワイルドタイム」「ホップ」のうち、第1実験でMMP-1発現量作用が最も大きかった「ユキノシタ」と、MMP-1発現量作用が最も小さかった「ホップ」と、を用いた。

[0044] 第2実験では、15週齢のWT (Wild Type) マウスの背中の毛

を刈り、4%ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）を100 μ L塗布して30分間乾燥させた。その後、10倍に希釈したユキノシタの抽出物及びホップ抽出物と、コントロール（対照）としてエタノールをそれぞれ100 μ L塗布し、2週間UVA照射を行った。UVA照射は、1回あたり30Jの照射量で、2週間に計7回行い、合計210Jを照射した。その後、マウスの皮膚組織から組織可溶化液を作製し、MMP-1発現をwestern-blottingによって調べた。

[0045] 図3は、第2実験の結果を示す。図3のグラフは、UVA無照射マウスのMMP-1発現量を1とした場合におけるMMP-1発現量を示す。なお、図3において、「no」は、UVA無照射マウスを示す。図3において、「UV+EtOH」は、コントロールとしてエタノールが塗布され、UVAが照射されたマウスを示し、「UV+ユキノシタ」は、ユキノシタの抽出物が塗布され、UVAが照射されたマウスを示し、「UV+ホップ」は、ホップの抽出物が塗布され、UVAが照射されたマウスを示す。

[0046] 図3に示すように、「UV+EtOH」のMMP-1発現量は、「no」のMMP-1発現量の約3倍になっており、大幅に増加している。これに対して、「UV+ユキノシタ」及び「UV+ホップ」のMMP-1発現量は、「UV+EtOH」に比べて十分に低下している。したがって、マウスにおいても、ユキノシタ及びホップがMMP-1の発現抑制に有効であることが確認された。「ユキノシタ」「ローズマリー」「カンゾウ」「メリッサ」「ワイルドタイム」「ホップ」のうち、第1実験においてMMP-1発現量作用が最も小さかった「ホップ」でも、マウスにおけるMMP-1発現抑制作用が確認されたため、「ローズマリー」「カンゾウ」「メリッサ」「ワイルドタイム」においても、マウスにおけるMMP-1発現抑制作用が得られることがわかる。

[0047] <5. 第3実験>

[0048] 第3実験は、第2実験と同様に、ユキノシタの抽出物、ホップ抽出物、コントロールとしてエタノールそれぞれが塗布されて、UVAが照射されたマ

ウスを用いた。UVA照射後、マウスの皮膚組織から組織可溶化液を作製し、PKC δ のリン酸化をwestern-blottingによって調べた。

[0049] 図4は、第3実験の結果を示す。図4のグラフは、UVA無照射マウスのPKC δ リン酸化量を1とした場合におけるPKC δ リン酸化量を示す。なお、図4において、「no」は、UVA無照射マウスを示す。図4において、「UV+EtOH」は、コントロールとしてエタノールが塗布され、UVAが照射されたマウスを示し、「UV+ユキノシタ」は、ユキノシタの抽出物が塗布され、UVAが照射されたマウスを示し、「UV+ホップ」は、ホップの抽出物が塗布され、UVAが照射されたマウスを示す。

[0050] 図4に示すように、「UV+EtOH」のPKC δ リン酸化量は、「no」のPKC δ リン酸化量の約2.2倍になっており、大幅に増加している。これに対して、「UV+ユキノシタ」及び「UV+ホップ」のPKC δ リン酸化量は、「UV+EtOH」に比べて十分に低下している。したがって、ユキノシタ及びホップは、PKC δ のリン酸化を抑制している。このことから、ユキノシタ及びホップは、PKC δ の活性を阻害しており、PKC δ 阻害剤として作用していることが判明した。すなわち、ユキノシタ及びホップは、PKC δ の活性を阻害することを介して、MMP-1の発現を抑制する。これらの結果は、ローズマリー、カンゾウ、メリッサ、ワイルドタイムなども同様の作用機序であることを示す。

[0051] <6. 第4実験>

[0052] 第4実験では、ヒトの皮膚に対する、植物抽出物を含有する皮膚外用剤の効果を調べた。第4実験では、植物抽出物として「ユキノシタ」を用いた。第4実験の条件は、以下のとおりである。

被験者：34歳から62歳までの女性11名（平均年齢50.1歳，n=11）

（30代2名、40代2名、50代5名、60代2名）

対照サンプル

・第1対照サンプル：有限会社DSR「NMFモイスチャライザーB」（化粧

水)

・第2対照サンプル：有限会社DSR「シーバスクリームWS」（クリーム）

試験サンプル

・第1試験サンプル：第1対照サンプルに対してユキノシタ抽出物を3%加えたもの

・第2試験サンプル：第2対照サンプルに対してユキノシタ抽出物を3%加えたもの

試験方法：実施前に被験者の右・左それぞれの目じり奥の皮膚レプリカを採取した。その後、2週間、1日2回（朝及び晩）、被験者の左目じり奥には第1及び第2対照サンプルを、右目じり奥には第1及び第2試験サンプルを塗布した。対照サンプル及び試験サンプルを塗布する以外のメイクについては、制限をかけていない。2週間後、再び被験者の右・左それぞれの目じり奥の皮膚レプリカを採取した。

評価方法：各レプリカ1枚につき、3点を無作為に抽出し、シワ面積及び最大シワの深さを測定し、11人分を平均した。シワ面積及び最大シワ深さそれぞれの試験実施前後における変化を、実施前の値を100としたときの割合（%）で示した。

[0053] 図5は、第4実験の結果を示している。図5Aは、実施前後のシワ面積変化率を示し、図5Bは、最大シワ深さの変化率を示している。図5A及び図5Bにおいて、Aは、実施前の左目じり奥の皮膚サンプルにおける平均（ $n = 11$ ）を示し、Bは、対照サンプルを2週間塗布した後の皮膚サンプルにおける平均（ $n = 11$ ）を示し、Cは、実施前の右目じり奥の皮膚サンプルにおける平均（ $n = 11$ ）を示し、Dは、試験サンプルを2週間塗布した後の皮膚サンプルにおける平均（ $n = 11$ ）を示す。

[0054] 第4実験のように、ユキノシタ抽出物を含む化粧水及びクリーム（試験サンプル）を2週間塗布した結果、試験サンプルは、対照サンプルに比べてシワを改善する傾向が認められた。具体的には、対照サンプルを塗布した左目

じりにおいては、試験実施後のシワ面積率が96.1%（図5AのB参照）、最大シワの深さが97.5%（図5BのB参照）と若干の改善であった。これに対して、試験サンプルを塗布した右目じりにおいては、シワ面積率が87.3%（図5AのD参照）であり、12.7%の大きな改善が得られ、最大シワ深さが68.5%（図5BのD参照）であり、31.5%の大きな改善が得られた。

実施例

[0055] 以下の組成の化粧品（皮膚外用剤）をMMP-1発現抑制剤として製作した。各実施例における「植物抽出物」は、ユキノシタの抽出物、ローズマリーの抽出物、カンゾウの抽出物、メリッサの抽出物、ワイルドタイムの抽出物、及びホップの抽出物のうちのいずれか1つである。それぞれ異なる抽出物を用いたもの計6種類が、以下の実施例それぞれにおいて製作される。なお、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

[0056] 第1実施例（化粧水A）

成分名称	配合（質量%）
植物抽出物	1.000
グリセリン	3.000
プロパンジオール	3.000
P C A - N a	0.200
セリン	0.032
グリシン	0.022
グルタミン酸	0.017
アラニン	0.009
リシン	0.007
リシンH C l	0.003
アルギニン	0.008
トレオニン	0.005
プロリン	0.003

ロイシン	0.002
ヒスチジンHCl	0.002
バリン	0.002
アスパラギン酸Na	0.001
イソロイシン	0.001
フェニルアラニン	0.001
アラントイン	0.001
ヒアルロン酸Na	0.030
エチルヘキシルグリセリン	0.200
ベタイン	0.600
ソルビトール	0.084
タウリン	0.027
キサンタンガム	0.003
カルボマー	0.200
フェノキシエタノール	0.500
水	残部
合計	100.000

[0057] 第2実施例（化粧水B）

成分名称	配合（質量％）
植物抽出物	1.000
グリセリン	3.000
プロパンジオール	3.000
アスコルビルリン酸Na	1.000
PCA-Na	0.200
セリン	0.032
グリシン	0.022
グルタミン酸	0.017
アラニン	0.009

リシン	0.007
リシンHCl	0.003
アルギニン	0.008
トレオニン	0.005
プロリン	0.003
ロイシン	0.002
ヒスチジンHCl	0.002
バリン	0.002
アスパラギン酸Na	0.001
イソロイシン	0.001
フェニルアラニン	0.001
アラントイン	0.001
ヒアルロン酸Na	0.030
エチルヘキシルグリセリン	0.200
ベタイン	0.600
ソルビトール	0.084
タウリン	0.027
キサンタンガム	0.003
カルボマー	0.200
クエン酸Na	0.050
フェノキシエタノール	0.500
水	残部
合計	100.000

[0058] 第3実施例（乳液）

成分名称	配合（質量％）
植物抽出物	1.000
オクチルドデカノール	10.000
グリセリン	4.000

プロパンジオール	4.000
モノステアリン酸ソルビタン	1.000
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.800
セタノール	0.300
ステアリルアルコール	0.200
メチルパラベン	0.150
水酸化カリウム	0.100
カルボマー	0.250
クエン酸Na	0.050
香料	0.100
水	残部
合計	100.000

[0059] 第4実施例（美容液A）

成分名称	配合（質量％）
植物抽出物	1.000
グリセリン	3.000
プロパンジオール	3.000
1,3-ブチレングリコール	1.000
P C A - N a	0.200
セリン	0.032
グリシン	0.022
グルタミン酸	0.017
アラニン	0.009
リシン	0.007
アルギニン	0.008
トレオニン	0.005
プロリン	0.003
ヒアルロン酸N a	0.030

エチルヘキシルグリセリン	0.200
ベタイン	0.600
ソルビトール	0.084
キサントガム	0.003
カルボマー	0.200
(アクリレーツ/メタクリル酸ベヘネス-25) コポリマー	0.400
水酸化K	0.060
クエン酸Na	0.050
フェノキシエタノール	0.500
水	残部
合計	100.000

[0060] 第5実施例（美容液B：乳液タイプ）

成分名称	配合（質量％）
植物抽出物	1.000
グリセリン	3.000
プロパンジオール	3.000
1,3-ブチレングリコール	1.000
セラミド1	0.00003
セラミド2	0.035
セラミド3	0.100
セラミド5	0.005
セラミド6ⅠⅠ	0.030
フィトスフィンゴシン	0.025
コレステロール	0.055
フィステロールズ	0.020
PCA-Na	0.200
セリン	0.032
グリシン	0.022

グルタミン酸	0.017
アラニン	0.009
リシン	0.007
アルギニン	0.008
トレオニン	0.005
プロリン	0.003
ヒアルロン酸Na	0.030
エチルヘキシルグリセリン	0.200
ベタイン	0.600
ソルビトール	0.084
キサンタンガム	0.130
カルボマー	0.100
(アクリレーツ/メタクリル酸ベヘネス-25) コポリマー	0.400
クエン酸Na	0.050
水酸化K	0.060
フェノキシエタノール	0.500
水	残部
合計	100.000

[0061] 第6実施例（クリームA）

成分名称	配合（質量％）
植物抽出物	1.000
スクワラン	5.000
グリセリン	3.000
プロパンジオール	3.000
シア脂	2.000
ホホバ種子油	2.000
マカデミア種子油	1.000
オクチルドデカノール	1.000

メドウフォーム油	0.500
P C A - N a	0.200
セリン	0.032
グリシン	0.022
グルタミン酸	0.017
アラニン	0.009
リシン	0.007
アルギニン	0.008
トレオニン	0.005
プロリン	0.003
ヒアルロン酸 N a	0.030
エチルヘキシルグリセリン	0.200
ベタイン	0.600
ソルビトール	0.084
キサントガム	0.600
カンテン	0.400
カルボマー	0.300
トコフェロール	0.100
クエン酸 N a	0.050
水酸化 K	0.060
フェノキシエタノール	0.500
水	残部
合計	100.000

[0062] 第7実施例（クリームB）

成分名称	配合（質量％）
植物抽出物	1.000
トリエチルヘキサノイン	20.000
ホホバ種子油	10.000

グリセリン	5.000
プロパンジオール	5.000
ヘキサ（ヒドロキシステアリン酸／ステアリン酸／ロジン酸）	
ジペンタエリスリチル	1.000
（PEG-240／デスルテトラデセス-20／HDI）コポリマー	1.000
ポリソルベート60	0.500
（アクリレーツ／アクリル酸アルキル（C10－30））	
クロスポリマー	0.050
水酸化K	0.100
フェノキシエタノール	0.500
水	<u>残部</u>
合計	100.000

請求の範囲

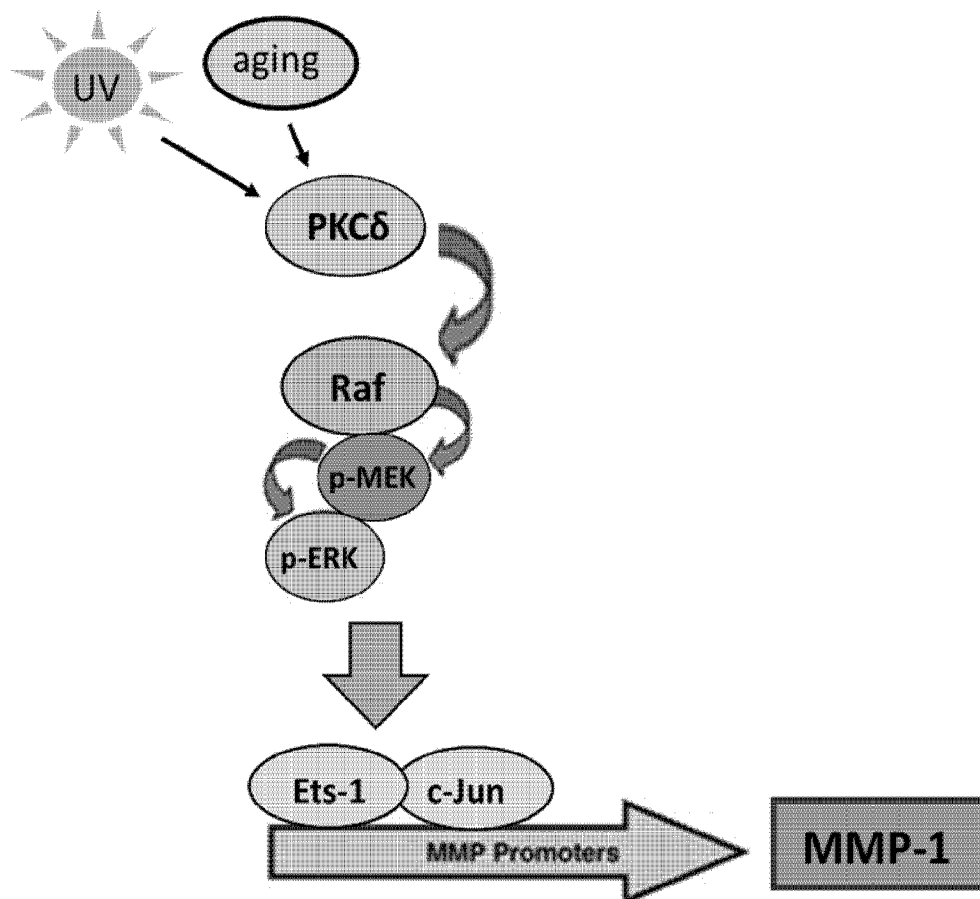
- [請求項1] ユキノシタ、ユキノシタの抽出物、ローズマリー、ローズマリーの抽出物、カンゾウ、カンゾウの抽出物、メリッサ、メリッサの抽出物、ワイルドタイム、ワイルドタイムの抽出物、ホップ、及びホップの抽出物からなる群から選択される少なくとも1つを有効成分として含有する
- マトリックスメタロプロテアーゼ1発現抑制剤。
- [請求項2] プロテインキナーゼCデルタの活性を阻害することを介して、マトリックスメタロプロテアーゼ1の発現を抑制する、
- 請求項1に記載のマトリックスメタロプロテアーゼ1発現抑制剤。
- [請求項3] 請求項1又は請求項2に記載のマトリックスメタロプロテアーゼ1発現抑制剤を含有する、
- 皮膚外用剤。
- [請求項4] マトリックスメタロプロテアーゼ1発現抑制のための、
- ユキノシタ、ユキノシタの抽出物、ローズマリー、ローズマリーの抽出物、カンゾウ、カンゾウの抽出物、メリッサ、メリッサの抽出物、ワイルドタイム、ワイルドタイムの抽出物、ホップ、及びホップの抽出物からなる群から選択される少なくとも1つの使用。
- [請求項5] プロテインキナーゼCデルタの活性を阻害することを介して、マトリックスメタロプロテアーゼ1の発現を抑制する
- 請求項4記載の使用。
- [請求項6] マトリックスメタロプロテアーゼ1発現抑制のための皮膚外用剤の製造のための、
- ユキノシタ、ユキノシタの抽出物、ローズマリー、ローズマリーの抽出物、カンゾウ、カンゾウの抽出物、メリッサ、メリッサの抽出物、ワイルドタイム、ワイルドタイムの抽出物、ホップ、及びホップの抽出物からなる群から選択される少なくとも1つの使用。
- [請求項7] 前記皮膚外用剤は、プロテインキナーゼCデルタの活性を阻害する

ことを介して、マトリックスメタロプロテアーゼ 1 の発現を抑制する
ためのものである

請求項 4 記載の使用。

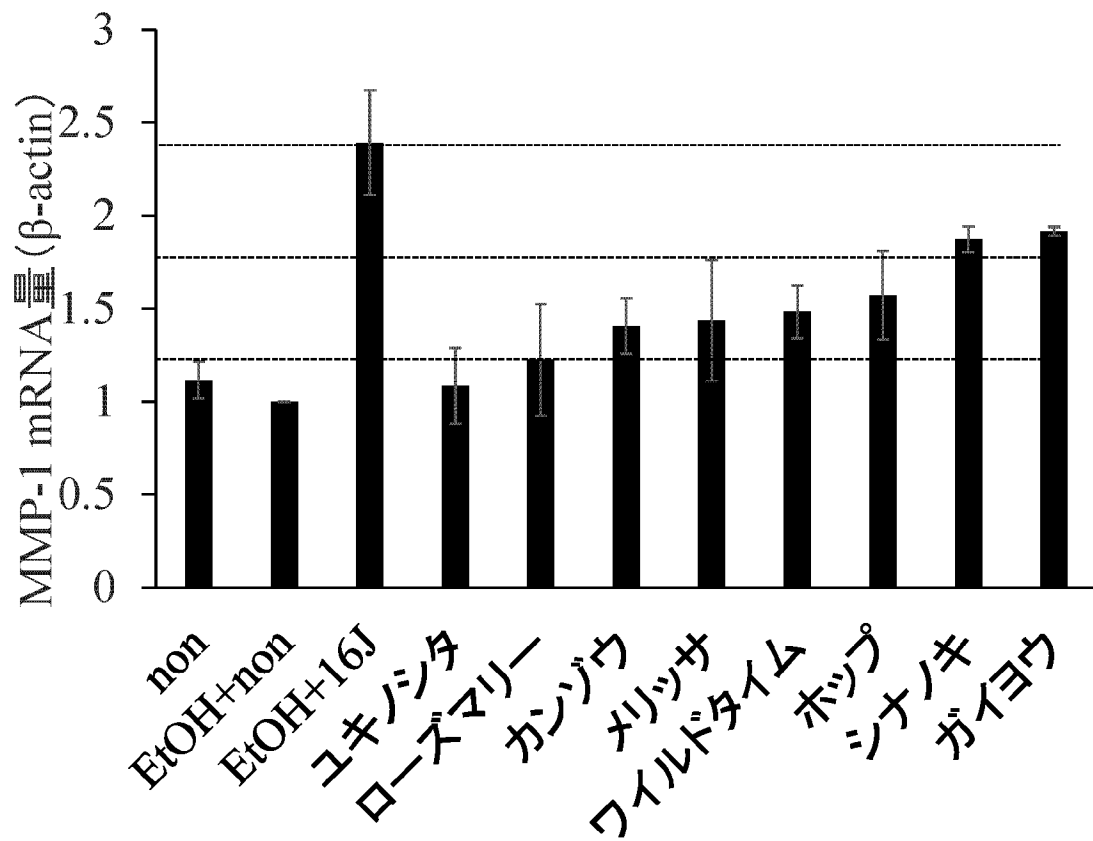
[図1]

図1



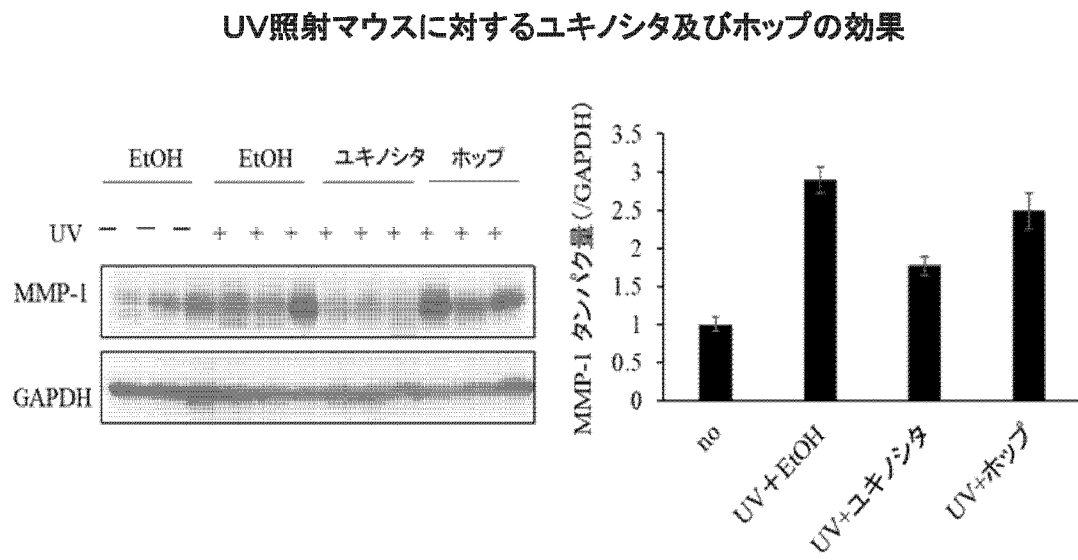
[図2]

図2



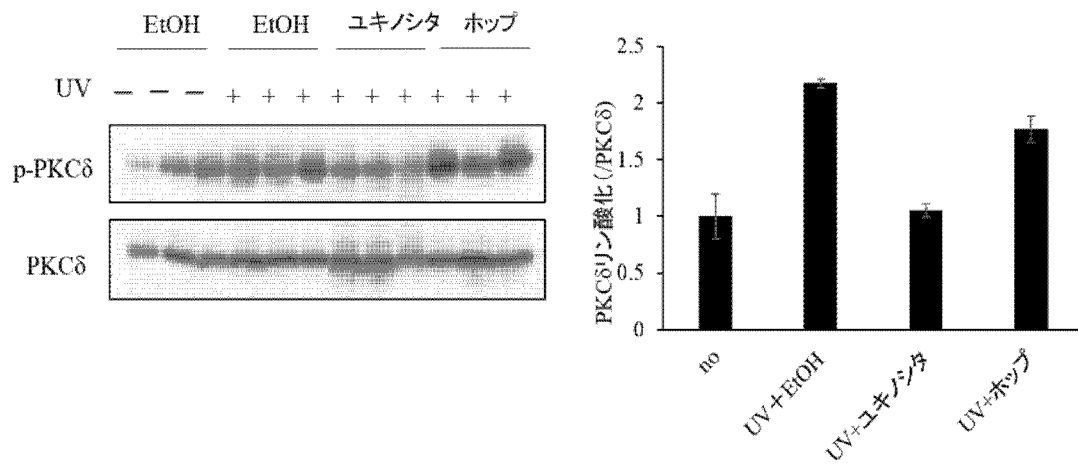
[図3]

図3



[図4]

図4

UV照射マウスにおけるPKC δ のリン酸化に対するユキノシタ及びホップの効果

[図5]

図5A

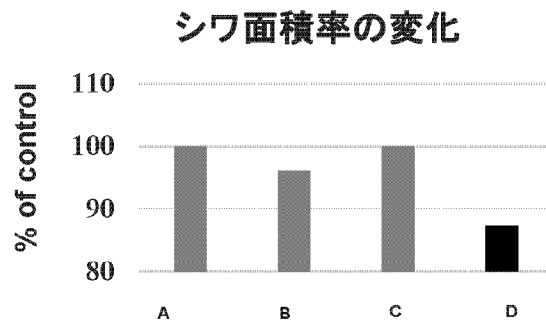
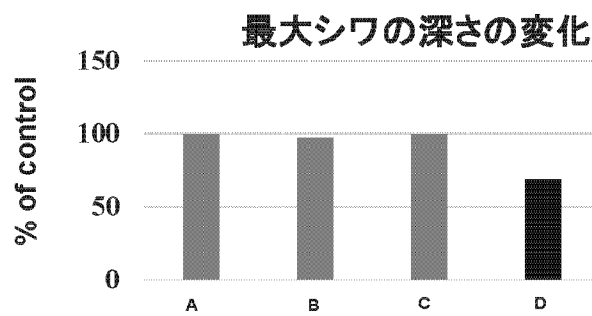


図5B



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/039566

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61P 43/00(2006.01)i; **A61P 17/00**(2006.01)i; **A61Q 19/00**(2006.01)i; **A61K 36/185**(2006.01)i; **A61K 36/484**(2006.01)i;
A61K 36/53(2006.01)i; **A61K 8/9789**(2017.01)i
 FI: A61K8/9789; A61Q19/00; A61K36/185; A61K36/53; A61K36/484; A61P43/00 111; A61P17/00

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)

A61P43/00; A61P17/00; A61Q19/00; A61K36/185; A61K36/484; A61K36/53; A61K8/9789

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 1971-2021
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

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

CAPLUS/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	YOON, Mi-Yun et al. ANTI-OXIDANT AND ANTI-AGING ACTIVITY ON SAXIFRAGA STOLONIFERA MEERBURGH ETHANOL EXTRACT. YAKHAK HOEJI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF KOREA. 31 October 2007	1-7
Y	p. 343, "abstract", p. 347, right column, fig. 8	3, 6-7
X	JP 11-071294 A (PIAS ARISE KK) 16 March 1999 (1999-03-16)	1-7
Y	examples 1-3, test examples, claims, table 1, paragraphs [0003], [0035]	3, 6-7
X	JP 2019-514981 A (TAUDERMA SA) 06 June 2019 (2019-06-06)	1-7
Y	examples 1-6, claims, table 2	3, 6-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 December 2021

Date of mailing of the international search report

11 January 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/039566

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2008-520588 A (BIOPHARMACOPAE DESIGN INTERNATIONAL INC) 19 June 2008 (2008-06-19)	1-7
Y	example II, table 1, claims	3, 6-7
X	JP 2003-002813 A (NARIS COSMETICS CO LTD) 08 January 2003 (2003-01-08)	1-7
Y	examples (in particular, paragraphs [0047], [0051]-[0055]) claims	3, 6-7
X	JP 2019-156818 A (MG PHARMA KK) 19 September 2019 (2019-09-19)	1-7
Y	examples, claims, paragraphs [0043]-[0047]	3, 6-7
X	JP 2017-101003 A (NIPPON MENA ADE KESHOHIN KK) 08 June 2017 (2017-06-08)	1-7
Y	examples, treatment examples 1-8, claims, paragraphs [0001], [0109], [0058]-[0062]	3, 6-7
X	JP 2004-520294 A (ANGIOLAB, INC) 08 July 2004 (2004-07-08)	1-7
Y	example 2, claims, paragraphs [0029], [0045], fig. 6-7	3, 6-7
X	JP 11-079971 A (SHISEIDO CO LTD) 23 March 1999 (1999-03-23)	1-7
	examples 1-10, claims, paragraphs [0013]-[0015], [0026]	
X	JP 2005-008541 A (AKITA PREFECTURE) 13 January 2005 (2005-01-13)	1-2, 4-5
Y	examples 1-4, claims, paragraphs [0003], [0033]	3, 6-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/039566

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	11-071294	A	16 March 1999	(Family: none)	
JP	2019-514981	A	06 June 2019	US 2019/0160124 A1 examples 1-6, claims, table 2 WO 2017/191581 A1 EP 3452176 A1 CN 109152938 A KR 10-2019-0013779 A	
JP	2008-520588	A	19 June 2008	WO 2006/053415 A1 example II, table 1, claims US 2007/0122492 A1 EP 1819356 A	
JP	2003-002813	A	08 January 2003	(Family: none)	
JP	2019-156818	A	19 September 2019	(Family: none)	
JP	2017-101003	A	08 June 2017	(Family: none)	
JP	2004-520294	A	08 July 2004	US 2004/0009244 A1 example 2, claims, paragraphs [0079], [0095], fig. 6-7 WO 2002/047701 A1 EP 1349558 A1 KR 10-2002-0068183 A CN 1477967 A	
JP	11-079971	A	23 March 1999	(Family: none)	
JP	2005-008541	A	13 January 2005	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61P 43/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i; A61K 36/185(2006.01)i; A61K 36/484(2006.01)i; A61K 36/53(2006.01)i; A61K 8/9789(2017.01)i FI: A61K8/9789; A61Q19/00; A61K36/185; A61K36/53; A61K36/484; A61P43/00 111; A61P17/00										
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）） A61P43/00; A61P17/00; A61Q19/00; A61K36/185; A61K36/484; A61K36/53; A61K8/9789										
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 <table border="0"> <tr> <td>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>1971-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2021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	1971-2021年	日本国実用新案登録公報	1996-2021年	日本国登録実用新案公報	1994-2021年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2021年									
日本国実用新案登録公報	1996-2021年									
日本国登録実用新案公報	1994-2021年									
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に利用した用語） CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/KOSMET (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
X	YOON MI-YUN; ET AL, ANTI-OXIDANT AND ANTI-AGING ACTIVITY ON SAXIFRAGA STOLONIFERA MEERBURGH ETHANOL EXTRACT, YAKHAK HOEJI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF KOREA, 2007.10.31 第343頁「Abstract」、第347頁右欄、図8	1-7								
Y		3, 6-7								
X	JP 11-071294 A (ピアス株式会社) 16.03.1999 (1999 - 03 - 16) 実施例1-3、試験例、特許請求の範囲、表1、段落0003, 0035	1-7								
Y		3, 6-7								
X	JP 2019-514981 A (トデルマ エスアー) 06.06.2019 (2019 - 06 - 06) 実施例1-6、特許請求の範囲、表2	1-7								
Y		3, 6-7								
X	JP 2008-520588 A (バイオファーマコペ デジン アンテルナショナル インク.) 19.06.2008 (2008 - 06 - 19) 実施例II、表1、特許請求の範囲	1-7								
Y		3, 6-7								
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な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抵 触するものではなく、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 22.12.2021		国際調査報告の発送日 11.01.2022								
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 松元 麻紀子 4D 4673 電話番号 03-3581-1101 内線 3468								

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2003-002813 A (株式会社ナリス) 08.01.2003 (2003 - 01 - 08)	1-7
Y	実施例 (特に表 2、段落0047, 0051-0055)、特許請求の範囲	3, 6-7
X	JP 2019-156818 A (エムジーファーマ株式会社) 19.09.2019 (2019 - 09 - 19)	1-7
Y	実施例、特許請求の範囲、段落0043-0047	3, 6-7
X	JP 2017-101003 A (日本メナード化粧品株式会社) 08.06.2017 (2017 - 06 - 08)	1-7
Y	実施例、処方例1-8、特許請求の範囲、段落0001, 0019, 0058-0062	3, 6-7
X	JP 2004-520294 A (アンジオラボ・インコーポレイテッド) 08.07.2004 (2004 - 07 - 08)	1-7
Y	実施例2、特許請求の範囲、段落0029, 0045、図6-7	3, 6-7
X	JP 11-079971 A (株式会社資生堂) 23.03.1999 (1999 - 03 - 23)	1-7
	実施例1-10、特許請求の範囲、段落0013-0015, 0026	
X	JP 2005-008541 A (秋田県) 13.01.2005 (2005 - 01 - 13)	1-2, 4-5
Y	実施例1-4、特許請求の範囲、段落0003, 0033	3, 6-7

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/039566

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	11-071294	A	16.03.1999	(ファミリーなし)	
JP	2019-514981	A	06.06.2019	US 2019/0160124 A1 実施例1-6、特許請求の範囲、表2 WO 2017/191581 A1 EP 3452176 A1 CN 109152938 A KR 10-2019-0013779 A	
JP	2008-520588	A	19.06.2008	WO 2006/053415 A1 実施例II、表1、特許請求の範囲 US 2007/0122492 A1 EP 1819356 A	
JP	2003-002813	A	08.01.2003	(ファミリーなし)	
JP	2019-156818	A	19.09.2019	(ファミリーなし)	
JP	2017-101003	A	08.06.2017	(ファミリーなし)	
JP	2004-520294	A	08.07.2004	US 2004/0009244 A1 実施例2、特許請求の範囲、段落0079, 0095、図6-7 WO 2002/047701 A1 EP 1349558 A1 KR 10-2002-0068183 A CN 1477967 A	
JP	11-079971	A	23.03.1999	(ファミリーなし)	
JP	2005-008541	A	13.01.2005	(ファミリーなし)	