

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年9月19日 (19.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/072041 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 7/00 沢区福浦 2-1 2-1 株式会社資生堂リサーチセンター (金沢八景) 内 Kanagawa (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/02174
- (22) 国際出願日: 2002年3月8日 (08.03.2002) (74) 代理人: 小田島 平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.); 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): CN, KR, US.
- (30) 優先権データ:  
特願2001-70263 2001年3月13日 (13.03.2001) JP (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).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8010 東京都中央区銀座七丁目5番5号 Tokyo (JP). 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 平尾 哲二 (HIRAO, Tetsuji) [JP/JP]; 〒236-8643 神奈川県横浜市金
- 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: COSMETICS AND TREATMENT METHOD FOR PROMOTING MATURATION OF CORNIFIED ENVELOPES

(54) 発明の名称: コーニファイドエンベロープの成熟を促すための化粧品および処置方法

(57) Abstract: Skin-care cosmetics or dermatological preparations containing as the active ingredient substances which are emollients, antioxidants or mineral salts having an effect of promoting the maturation of cornified envelopes.

(57) 要約:

保湿剤、抗酸化剤またはミネラル塩類であって、コーニファイドエンベロープの成熟化を促進する効能を有する物質を有効成分とするスキンケア化粧品または皮膚科学的製剤が提供される。



WO 02/072041 A1

## 明 細 書

コーニファイドエンベロープの成熟を促すための化粧料および処置方法

技術分野

本発明は、化粧品または皮膚科学的製剤の技術分野に関する。より具体的には、  
5 本発明は、コーニファイドエンベロープ（以下、CEと略記する）の形成または成熟化促進剤を含有する化粧料または該促進剤の皮膚科学的分野での使用に関する。

背景技術

角層は、表皮角化細胞が終末分化して形成された角質細胞と、それを取りまく  
10 細胞間脂質から構成される。細胞間脂質は、セラミド、コレステロール、脂肪酸などを成分としてラメラ構造を形成し、角層バリアー機能において重要な役割を演じていることが明らかになってきている。これは、角層バリアー機能が低下する種々の皮膚疾患や、肌荒れなどの皮膚トラブルにおいて、細胞間脂質が形態的にまた組成的にも乱れていることにより裏付けられている。一方、角質細胞は、  
15 ケラチン線維を主成分とし、それを包むCE（cornified envelope；角質肥厚膜）から構成される。CEは、表皮角化細胞の分化にしたがって該細胞において産生される複数のCE前駆体タンパク質が、酵素トランスグルタミナーゼにより架橋され不溶化して形成される。さらに、その一部には、セラミドなどが共有結合し、疎水的な構造をとることで、前述した細胞間脂質のラメラ構造の土台を供給し角  
20 層バリアー機能の基礎を形成することが示唆されている。

CEは、表皮組織または培養皮膚細胞などを、ドデシル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤およびメルカプトエタノールなどの還元剤を含む溶液中で煮沸し、遠心分離などの手段により可溶性成分を除去した不溶性画分を得ることにより調製  
25 できる。これを顕微鏡で形態観察することにより、その性状を評価することができる。Michelらは、角層の最外層に比較して角層の深部においては、脆弱な構造のCEが多いことを報告している（J. Invest. Dermatol 91：11-15, 1988）。さらに、乾癬や葉状魚鱗癬などでは最外層においても脆弱なCEが認められるとしている（Br. J. Dermatol. 122：15-21, 1990）。

本発明者らは、皮膚、特に角層の状態をCEの性状から解明すべく検討を行っ

てきた。その結果、CEの形態に加えて、例えば、ナイルレッド (Nile Red) 染色によりCEの疎水性を調べ、また、構成要素であるインボルクリンの抗原性を免疫染色により調べることにより角層のバリアー機能の変調を捉えることができることを見出した。

- 5 さらに、かかる染色性を利用することにより培養角化細胞におけるCEの形成または成熟度を評価することができることも見出した。かような知見に基づき、本発明者らは肌質の評価方法を提案した (特開2001-91514)。

10 他方、従来、乾癬のように最外層においてすら脆弱なCEが認められ、病理組織所見としては不全角化 (または角層バリアー機能の低下) を伴うとされる皮膚科的疾患の治療では、主としてコルチコステロイド等の外用剤が使用されてきており、また、角層バリアー機能の低下に起因する肌荒れなどの皮膚トラブルに対しても種々の対策が講じられてきた。

15 上述のように、皮膚の不全角化 (もしくは角化細胞の未成熟化) または角層バリアー機能の低下に対して種々の対策が講じられてきているものの、さらなる有効手段を提供する必要性は依然として存在する。殊に、角層バリアー機能の基礎をなすと示唆されているCEの形成や成熟化を量的にも質的にも促進する手段の提供が待たれるであろう。

#### 発明の開示

20 上述の本発明者らが開発した肌質の評価方法によると、顔面などの皮膚バリアー機能の低下した角層からは未熟CEが多く検出された。他方、本発明者は、未熟CEが成熟しうる能力を保持しているのではないかと考え、検討したところ、一定の条件下において、未熟CEが成熟CEに変換しうることを見出した。さらに、それらの条件を満たす一定の有効成分を配合したスキンケア化粧料の連用が、ヒト皮膚のCE形成を促し、皮膚バリアー機能を改善することを見出した。本発明はかかる知見に基づくものである。

したがって、本発明は保湿剤、抗酸化剤およびミネラル塩類からなる群より選ばれた少なくとも1種の物質であって、コーニファイドエンベロープ (CE) の成熟化を促進する効能を有する物質を有効成分とするスキンケア化粧料に関する。

別の態様の本発明は、不全角化を伴うか、または角層バリアー機能の低下した

皮膚を改善する効能を有する製剤を調製するための保湿剤、抗酸化剤およびミネラル塩類からなる群より選ばれる少なくとも1種の物質であって、コーニファイドエンベロープ（CE）の成熟化を促進する効能を有する物質の使用に関する。

さらなる別の態様の本発明は、処置を必要とするヒトの皮膚に、保湿剤、抗酸化剤およびミネラル塩類からなる群より選ばれる少なくとも1種の物質であって、皮膚におけるコーニファイドエンベロープ（CE）の成熟化を促進する効能を有する物質をCEの成熟化を促進するのに十分量投与することを含んでなる不全角化を伴うかまたは角層バリアー機能の低下した皮膚の処置方法に関する。

こうして本発明によれば、通常の化粧法上のスキンケアから皮膚科学的な疾患を伴う皮膚の改善または処置が達成できる。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明にいうCEの形成または成熟化とは、表皮角化細胞が分化するにしたがって産生される複数のCE前駆体タンパク質が酵素トランスグルタミナーゼ等の作用で架橋され不溶化し、さらに、その一部にセラミドなどが共有結合し、疎水性な構造となることを意味する。したがって、CEの形成または成熟化は、疎水性領域を選択的に染色できる色素、例えば、ナイルレッドによる染色陽性またはCEの構成タンパク質の抗原性の低下もしくは消失（具体的には、該タンパク質に対する抗体の結合性の低下もしくは消失）によって検出できる。

また、本発明にいう、「CEの成熟化を促進する効能を有する」とは、本発明に従う化粧料の実使用において、上述のようなCEの形成または成熟化がもたらされる作用および効果を示すことを意味する。したがって、本発明では、特定の有効成分がCEの形成または成熟化をもたらすような態様で使用される。

このような有効成分としては、ポリオールおよびそれらの誘導体、天然多糖類およびそれらの誘導体、親水性合成高分子、ならびにベタイン類から選ばれる保湿剤を挙げることができる。ポリオールおよびそれらの誘導体は、1分子当たり2個以上の水酸基を有する化合物およびそれらの誘導体、例えば、葦糖、オリゴ糖、糖アルコール、エチレンオキシド付加物等を挙げることができる。かかるポリオールの具体的なものとしては、限定されるものでないが、グリセリン、1, 3-プロパンジオール、2-メチル-1, 3-プロパンジオール、1, 4-ブタ

ンジオール、1, 3-ブタンジオール、1, 5-ペンタンジオール、ジグリセリン、エリスリトール、グルコン酸、1, 2, 6-ヘキサントリオール、イノシトール、ラクチトール、マルチトール、マンニトール、キシリトール、トレハロース等を挙げる事ができる。また、天然多糖類およびそれらの誘導体としては、  
 5 植物もしくは微生物由来の多糖類およびそれらの誘導体、例えばヒアルロン酸、アセチルヒアルロン酸、ヘパリン、ポリグルクロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸、キサンタンガム、ペクチン、および適当な場合にはこれらのアルカリ金属塩を挙げる事ができる。親水性合成高分子としては、ポリ(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)、ポリ(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリル-CO-メタクリルアミド)を挙げる事ができる。  
 10

また、使用できるベタイン類は、ベタイン(また、グリシンベタインとも称されている)およびその誘導体、ならびに対応するスルテイン(ベタインのカルボキシルがスルホに置き換わっている)の双性イオン化合物に包含される如何なる化合物であっても本発明の目的に沿うものであればよい。かような誘導体の代表的なものとしてはベタインのN-メチル基の1ないし3個が他の分枝していてもよい飽和もしくは不飽和炭化水素鎖または下記式で示されるアミド結合で中断された該炭化水素鎖(式中、mおよびnは独立して1~30の整数である):  
 15



で入れ替わっているか、または、第四級アンモニウム基とカルボキシル基もしくはスルホ基との間の炭化水素鎖の長さが変動(例えば、炭素原子数2~6)しているか、あるいはベタイン残基をペンダント基として複数有する重合体が挙げられる。また、これらは環状化合物であってもよい。限定されるものではないが、このような誘導体の具体例としては、上記したもの他、 $\gamma$ -ブチロベタイン、デシルベタイン、ラウリルベタイン、ミリスチルベタイン、セチルベタイン、ステア  
 20 リルベタイン、ベヘニルベタイン、ラウラミドプロピルベタイン、オレアミドプロピルベタイン、パルミタミドプロピルベタイン、 $\gamma$ -ブチロベタイン、ラウリル  
 25 ルスルタイン、ココスルタイン、ポリ(メタクリロイルオキシエチルベタイン)、ポリ(メタクリロイルオキシエチルベタイン-*co*-2-ヒドロキシエチルメタクリル酸)等を挙げる事ができる。

さらに、本発明で使用できる抗酸化剤としては、アスコルビン酸およびその塩もしくは誘導体、含硫有機化合物、特に還元型または酸化型のいずれかで存在しうるようなもの、ならびにトコフェロールおよびその誘導体を挙げるができる。このような抗酸化剤には、アスコルビン酸、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビン酸ナトリウム等、アスコルビン酸アルキルエステル、アスコルビン酸リン酸エステル、アスコルビン酸硫酸エステル、アスコルビン酸グルコシド等のアスコルビン酸誘導体を挙げるができる。さらには具体例には、アスコルビン酸アルキルエステルとしては、パルミチン酸アスコルビル、ジイソミリスチン酸アスコルビル、2-エチルヘキサン酸アスコルビル、ジ2-エチルヘキサン酸アスコルビル、オレイン酸アスコルビル、ジオレイン酸アスコルビル等を挙げることができ、その他の誘導体としては、アルコールビン酸ポリペプチド、リン酸アスコルビルマグネシウム、メチルシラノールアスコルベート、リン酸アスコルビルトコフェリルカリウム等を挙げるができる。

他方、トコフェロールおよびその誘導体、該誘導体としては限定されるものではないが、酢酸トコフェリル、リノール酸トコフェリル、ニコチン酸トコフェリル、コハク酸トコフェリル等のトコフェロールエステル、ならびにトコフェレス-5、トコフェレス-10、トコフェレス-12等のトコフェロールのエチレンオキシド付加物が挙げられる。また、含硫有機化合物（含硫アミノ酸の誘導体を包含する）およびそれらの中間代謝物、例えば、アセチルシステイン、メチオニン、システイン、ホモシステイン、グルタチオン、ヒポタウリン、システインスルフィン酸、システイン酸、チオシステイン、タウリン、チオタウリン、ジエンコール酸、シスタチオニン、S-アシルシステイン、レンチオニン、エチオニン、ジチオスレイトール、チオグリセリン、 $\alpha$ -リポ酸等を挙げるができる。

さらに本発明で使用できるミネラル塩類としては、カルシウム、マグネシウムまたは亜鉛のハロゲン化水素酸との塩、特に、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化亜鉛、リン酸との塩、特に、リン酸カルシウム、リン酸二水素カルシウム、硫酸との塩、特に硫酸カルシウム、硫酸亜鉛を挙げるができる。

以上の各クラスの有効成分は、それらのクラス内の2種以上を、また、別のクラスにまたがる2種以上の有効成分を混合または組み合わせて使用できる。

このような組み合わせの好ましい例としては、保湿剤もしくは抗酸化剤とミネラル塩類との混合物を挙げることができる。

以上の物質は、本発明に従うスキンケア化粧料の有効成分として、化粧料または皮膚科学的製剤の総重量当たり、一般に、0.001~20重量%、好ましくは0.1~10重量%調合される。こうして調合される化粧料は、化粧品の製造にまたは皮膚科学的製剤に許容される希釈剤もしくはキャリアー、例えば、純水、もしくはイオン交換水または緩衝化された水、メタノール、エタノールもしくはイソプロピルアルコール等の低級アルカノールまたはその含水溶液に、あるいは硬化ヒマシ油、ワセリン、スクアラン等の油分に必要により界面活性剤等を使用して、混合または均質化して調製することができる。本発明の化粧料または皮膚科学的製剤には、さらに、本発明の効果を損なわない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の外用剤に用いられる他の成分、例えば美白剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、高級アルコール類、粉末成分、色剤、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。さらに、本発明の組成物には、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ベラパミル、トラネキサム酸およびその誘導体、グラブリジン、カリンの果実の熱水抽出物、上記以外の各種生薬、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、コウジ酸等の美白剤、レチノイン酸、レチノール、レチノール酢酸、レチノールパルミチン酸等のビタミンA誘導体類などを適宜配合してもよい。

本発明に従う化粧料または皮膚科学的製剤は、その形状が特に限定されるものでなく、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系、軟膏、ゲル、エアゾール等、任意の剤型であることができる。また、その使用形態も任意であり得、例えば化粧水、液剤、乳液、クリーム、パック等のフェーシャル化粧料やファンデーションの他、メーキャップ化粧料、毛髪用化粧料、芳香化粧料、浴用剤等であることができるが、これらに限定されるものでない。かような化粧料または製剤は、上述したCEの成熟化を促進する効能をもたらすようにまたは該効能をもたらすのに十分な量で、通常、所望の皮膚に適用さ

れる。このような量は、美容専門家または皮膚科医等の専門家が症状を考慮し、また、予備的な使用結果を考慮して決定することができる。

以下、具体例を挙げ本発明をさらに具体的に説明するが、これらは例示の目的にのみ、適用される。

#### 5 例1：CE成熟促進試験

肌荒れなどの皮膚トラブルを有する被験者の未熟CEを多く含む角層をテープストリッピングにより採取し、テープに接着したままの角層に被験溶液を塗布し、温度30℃、湿度70%の条件で4日間インキュベートした。インキュベート終了後に、ジチオスレイトール、ドデシル硫酸ナトリウムを含むトリス塩酸緩衝液を100℃にて10分間加熱した。不溶物を、4000g10分間の遠心により集めた。さらに溶出液添加と加熱を繰り返して、可溶性成分を徹底的に除去した。こうして得られた不溶物をCEとした。

このように調製した各CEの性状を、下記の方法により評価した。すなわち、CEをスライドガラスに滴下し、風乾させた後、冷アセトン中で固定した。ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩液にて水和させた後、マウス抗ヒトインボルクリン抗体（NOVOCASTRA社）を1次抗体として反応させた。余剰の抗体を洗浄により除去した後に、FITC標識ウサギ抗マウスイムノグロブリン抗体を2次抗体として反応させた。余剰の抗体を洗浄により除去した後に、Nile Red染色液を反応させ、封入し、蛍光顕微鏡にて観察した。観察画像をCCDカメラを介してコンピュータに取り込み、画像解析ソフト（Win Roof）を用いて、インボルクリン陽性の未熟CE、Nile Red陽性の成熟CEなど、その成熟度を鑑別した。結果を表1に示す。

表1 CE成熟促進効果

塗布した被験溶液	未熟CEの割合 (%)
水	11.7
10%グリセリン	6.3
8%グリセリン + 1.3%エリスリトール	1.9

N=3の平均値



例 2 および 3 :

インキュベーション条件を、37℃、100% (相対湿度)、1日間としたこと以外、例 1 と同様な操作を繰り返した。各種被験溶液を用いた場合の結果を下記表 2 および 3 に示す。

5 表 2 CE 成熟促進効果

塗布した被験溶液	未熟 CE の割合 (%)
水	36.9
10% グリセリン	14.6
10% トリメチルグリシン	9.3

N = 3 の平均値

10

表 3 CE 成熟促進効果

塗布した被験溶液	未熟 CE の割合 (%)
処理前	28.3
0.1M MES 緩衝液 pH5.5	3.0
10mM ジチオスレイトール	0.33
1mM 塩化カルシウム	1.83
10mM ジチオスレイトール + 1mM 塩化カルシウム	0.19

15

N = 3 の平均値

例 4 : スキンケア化粧料の連用による CE 成熟促進効果

20

肌あれに悩む女性ボランティアに、グリセリンおよびエリスリトールを含むスキンケアシリーズ化粧料を 4 週間連用させ、その使用前後において角層を採取して、上記例 1 に記載した方法にしたがって CE の評価を行なった。未熟 CE の割合は、5 段階 (0、1、2、3、4) の視感評価により実施し、未熟 CE スコアとした。その結果、表 4 に示すごとく、未熟 CE の割合が使用後において低下し

25 ており、これらのスキンケア化粧料の連用が CE 成熟を促進する効果を確認することができた。

表4 スキンケア化粧料の連用によるCE成熟促進効果

角層試料	未熟CEの割合(スコア)
使用前	1.65
使用后	1.04

N=13の平均値

5

## 製剤例1:乳液

(処方)	重量%
ステアリン酸	2.5
セチルアルコール	1.5
10 ワセリン	5.0
流動パラフィン	5.0
ポリオキシエチレン(10モル)モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
15 カルボキシビニルポリマー	0.05
グリセリン	5.0
エリスリトール	1.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.2
20 香料	適量
イオン交換水	残余

## (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミン、グリセリン、エリスリトールを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモキサーで均一乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30℃まで冷却し、乳液を得た。

25

## 製剤例 2 : 化粧水

	(処方)	重量%
	エタノール	5.0
	カルボキシビニルポリマー	0.3
5	ポリオキシエチレン (15モル) オレイルエーテル	0.8
	グリセリン	5.0
	1, 3-ブチレングリコール	5.0
	チオタウリン	0.1
	クエン酸	0.03
10	クエン酸ナトリウム	0.07
	塩化カルシウム	0.1
	メチルパラベン	0.1
	イオン交換水	残余

## (製法)

- 15 イオン交換水に、クエン酸とクエン酸ナトリウム、塩化カルシウムを溶解し、これを水相とした。他方、その他の成分を攪拌溶解し、これを水相に添加して均質にし、化粧水を得た。

## 製剤例 3 : クリーム

	(処方)	重量%
20	ステアリン酸	2.0
	ステアリルアルコール	7.0
	水添ラノリン	2.0
	2-オクチルドデシルアルコール	6.0
	ポリオキシエチレン (25モル) セチルアルコールエーテル	3.0
25	グリセリ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	5.0
	エドト酸3ナトリウム	0.1
	グリチルレチン酸ナトリウム	0.1
	エリスリトール	2.0

$\alpha$ -リポ酸	0.1
ビタミンEアセテート	0.3
エチルパラベン	0.3
イオン交換水	残余

## 5 (製法)

イオン交換水に1, 3-ブチレングリコール、エデト酸3ナトリウム、グリチルレチン酸ナトリウム、エリスリトール、 $\alpha$ -リポ酸を加えて70℃に保ち、これを水相とした。他方、その他の成分を混合し、加熱融解し70℃に保ち、これを油相とした。水相に油相を加えて予備乳化を行ない、ホモミキサーで均一に乳

10 化した後、30℃に冷却しクリームを得た。

産業上の利用可能性

本発明によれば、例えば、皮膚におけるCEの未成熟に起因する肌荒れのケアや皮膚疾患の処置に有効な手段が提供される。したがって、本発明は、化粧および皮膚科学に関連する産業で利用できる。

15

20

25

## 請 求 の 範 囲

- 1 保湿剤、抗酸化剤およびミネラル塩類からなる群より選ばれる少なくとも  
1種の物質であって、皮膚におけるコーニファイドエンベロップ（CE）の成熟  
化を促進する効能を有する物質の有効量および化粧品の製造にまたは皮膚科学的  
5 に許容される希釈剤もしくはキャリアーを含んでなるスキンケア化粧料。
2. 保湿剤がポリオールおよびそれらの誘導体、天然多糖類およびそれらの誘  
導体、親水性合成高分子、ならびにベタイン類から選ばれる請求項1記載のスキ  
ンケア化粧料。
3. 抗酸化剤がアスコルビン酸およびその塩もしくは誘導体、含硫有機化合物、  
10 ならびにトコフェロールおよびその誘導体から選ばれる請求項1記載のスキ  
ンケア化粧料。
4. ミネラル塩類がカルシウム、マグネシウムおよび亜鉛から選ばれる金属の  
塩である請求項1記載のスキンケア化粧料。
5. 保湿剤もしくは抗酸化剤とミネラル塩類との混合物を含んでなる請求項1  
15 記載のスキンケア化粧料。
6. 不全角化を伴うかまたは角層バリアー機能の低下した皮膚を改善する効能  
を有する製剤を調製するための保湿剤、抗酸化剤およびミネラル塩類からなる群  
より選ばれる少なくとも1種の物質であって、コーニファイドエンベロップ（C  
E）の成熟化を促進する効能を有する物質の使用。
- 20 7. 保湿剤がポリオールおよびそれらの誘導体、天然多糖類およびそれらの誘  
導体、親水性合成高分子、ならびにベタイン類から選ばれ、抗酸化剤がアスコ  
ルビン酸およびその塩もしくは誘導体、含硫有機化合物、ならびにトコフェ  
ロールおよびその誘導体から選ばれ、そしてミネラル塩類がカルシウム、マ  
グネシウムおよび亜鉛から選ばれる請求項6記載の使用。
- 25 8. CEの成熟化を促進する効能を有する物質が保湿剤もしくは抗酸化剤とミ  
ネラル塩類との混合物である請求項6記載の使用。
9. 処置を必要とするヒトの皮膚に、保湿剤、抗酸化剤およびミネラル塩類か  
らなる群より選ばれる少なくとも1種の物質であって、皮膚におけるコーニ  
ファイドエンベロップ（CE）の成熟化を促進する効能を有する物質をCEの成熟化

を促進するのに十分量投与することを含んでなる不全角化を伴うかまたは角層バリアー機能の低下した皮膚の処置方法。

5 10. 保湿剤がポリオールおよびそれらの誘導体、天然多糖類およびそれらの誘導体、親水性合成高分子、ならびにベタイン類から選ばれ、抗酸化剤がアスコルビン酸およびその塩もしくは誘導体、含硫有機化合物、ならびにトコフェロールおよびその誘導体から選ばれ、そしてミネラル塩類がカルシウム、マグネシウムおよび亜鉛から選ばれる請求項9記載の処置方法。

11. CEの成熟化を促進する効能を有する物質が保湿剤もしくは抗酸化剤とミネラル塩類との混合物である請求項9記載の処置方法。

10

15

20

25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP02/02174

<p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl<sup>7</sup> A61K7/00</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl<sup>7</sup> A61K7/00-7/50</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)</p>														
<p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>JP, 2001-2556, A (Shiseido Co., Ltd.), Full description; Particularly, claims; column 2, lines 43 to 48; Examples (Family: none)</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP, 2000-290135, A (Shiseido Co., Ltd.), 17 October, 2000 (17.10.00), Full description; particularly, claims (Family: none)</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO, 00/21925, A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 20 April, 2000 (20.04.00), Full description; particularly, claims; Examples &amp; EP 1120407 A1 &amp; CN 1315940 A &amp; KR 2001075000 A</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	JP, 2001-2556, A (Shiseido Co., Ltd.), Full description; Particularly, claims; column 2, lines 43 to 48; Examples (Family: none)	1-8	Y	JP, 2000-290135, A (Shiseido Co., Ltd.), 17 October, 2000 (17.10.00), Full description; particularly, claims (Family: none)	1-8	Y	WO, 00/21925, A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 20 April, 2000 (20.04.00), Full description; particularly, claims; Examples & EP 1120407 A1 & CN 1315940 A & KR 2001075000 A	1-8
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	JP, 2001-2556, A (Shiseido Co., Ltd.), Full description; Particularly, claims; column 2, lines 43 to 48; Examples (Family: none)	1-8												
Y	JP, 2000-290135, A (Shiseido Co., Ltd.), 17 October, 2000 (17.10.00), Full description; particularly, claims (Family: none)	1-8												
Y	WO, 00/21925, A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 20 April, 2000 (20.04.00), Full description; particularly, claims; Examples & EP 1120407 A1 & CN 1315940 A & KR 2001075000 A	1-8												
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.    <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>														
<p>* 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</p>		<p>"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 "&amp;" document member of the same patent family</p>												
<p>Date of the actual completion of the international search 01 April, 2002 (01.04.02)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 09 April, 2002 (09.04.02)</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>												
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>												

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02174

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 94/21595, A1 (Kao Corp.), 29 September, 1994 (29.09.94), Full description; particularly, Examples 21, 30, 37, 43, 52, 58, 66, 73, 85 & EP 691327 A1 & EP 691327 A4 & EP 691327 B1 & US 5723497 A & DE 69419601 E & JP 6-271443 A & JP 6-271444 A & JP 6-271445 A & JP 6-271446 A & 6-271447 A & JP 6-271448 A & JP 6-271449 A & JP 6-321766 A & JP 6-321873 A & JP 7-17849 A	1-8
Y	JP, 11-193207, A (Shiseido Co., Ltd.), 21 July, 1999 (21.07.99), Full description; particularly, claims (Family: none)	3,7
Y	JP, 10-7541, A (Noevir Co., Ltd.), 13 January, 1998 (13.01.98), Full description; particularly, claims (Family: none)	3,7
Y	JP, 5-32537, A (Kanebo, Ltd.), 09 February, 1993 (09.02.93), Full description; particularly, claims (Family: none)	3,7
P,Y	JP, 2001-91514, A (Shiseido Co., Ltd.), 06 April, 2001 (06.04.01), Full description (Family: none)	1-8
P,A	WO, 01/74326, A1 (Shiseido Co., Ltd.), 11 October, 2001 (11.10.01), Full description & JP 2001-288066 A	1-8



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/02174

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:


1.  Claims Nos.: 9-11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 9 to 11 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  Int. Cl <sup>7</sup> A61K 7/00		
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 <sup>7</sup> A61K 7/00-7/50		
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)  CA(STN), MEDLINE(STN), WPI(DIALOG)		
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
Y	JP 2001-2556 A (株式会社資生堂), 2001.01.09, 明細書全体、特に、特許請求の範囲, 第2欄, 第43-48行, 実 施例の記載 (ファミリーなし)	1-8
Y	JP 2000-290135 A (株式会社資生堂), 2000.10.17, 明細書全体、特に、特許請求の範囲の記載 (ファミリーなし)	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <span style="margin-left: 200px;"><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</span>		
* 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 01.04.02	国際調査報告の発送日 09.04.02	
国際調査機関の名称及びあて先 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	特許庁審査官 (権限のある職員) 高原 慎太郎	4C 9053  電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
Y	WO 00/21925 A1 (味の素株式会社), 2000.04.20, 明細書全体、特に、特許請求の範囲、実施例の記載 & EP 1120407 A1 & CN 1315940 A & KR 2001075000 A	1-8
Y	WO 94/21595 A1 (花王株式会社), 1994.09.29, 明細書全体、特 に、実施例 21, 30, 37, 43, 52, 58, 66, 73, 85 の記載 & EP 691327 A1 & EP 691327 A4 & EP 691327 B1 & US 5723497 A & DE 69419601 E & JP 6-271443 A & JP 6-271444 A & JP 6-271445 A & JP 6-271446 A & JP 6-271447 A & JP 6-271448 A & JP 6-271449 A & JP 6-321766 A & JP 6-321873 A & JP 7-17849 A	1-8
Y	JP 11-193207 A (株式会社資生堂), 1999.07.21, 明細書全体、特に、特許請求の範囲の記載 (ファミリーなし)	3,7
Y	JP 10-7541 A (株式会社ノエビア), 1998.01.13, 明細書全体、特に、特許請求の範囲の記載 (ファミリーなし)	3,7
Y	JP 5-32537 A (鐘紡株式会社), 1993.02.09, 明細書全体、特に、特許請求の範囲の記載 (ファミリーなし)	3,7
P, Y	JP 2001-91514 A (株式会社資生堂), 2001.04.06, 明細書全体の記載 (ファミリーなし)	1-8
P, A	WO 01/74326 A1 (株式会社資生堂), 2001.10.11, 明細書全体の記載 & JP 2001-288066 A	1-8

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 9-11 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 9-11 に記載の発明は、人間の身体の治療による処置方法に該当する。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。