

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-504390

(P2021-504390A)

(43) 公表日 令和3年2月15日 (2021.2.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 35/74 (2015.01)</b>	A 6 1 K 35/74	4 B 0 6 5
<b>A 6 1 K 8/99 (2017.01)</b>	A 6 1 K 8/99 Z N A	4 C 0 8 3
<b>A 6 1 Q 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 Q 17/00	4 C 0 8 7
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>C 1 2 N 1/20 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/20 E	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)		

(21) 出願番号 特願2020-529233 (P2020-529233)  
 (86) (22) 出願日 平成30年11月29日 (2018.11.29)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年7月27日 (2020.7.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/062938  
 (87) 国際公開番号 W02019/108715  
 (87) 国際公開日 令和1年6月6日 (2019.6.6)  
 (31) 優先権主張番号 62/592, 158  
 (32) 優先日 平成29年11月29日 (2017.11.29)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(71) 出願人 302070822  
 アクセス ビジネス グループ インター  
 ナショナル リミテッド ライアビリティ  
 カンパニー  
 アメリカ合衆国, ミシガン 49355,  
 エイダ, フルトン ストリート イースト  
 7575  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100123582  
 弁理士 三橋 真二  
 (74) 代理人 100117019  
 弁理士 渡辺 陽一  
 (74) 代理人 100141977  
 弁理士 中島 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚マイクロバイオームの改変のための方法及び局所用組成物

## (57) 【要約】

方法が開示される。この方法は一般に、皮膚のマイクロバイオームを改変することに役立つ。この方法は、局所用組成物を対象の皮膚に投与することを含む。局所用組成物も開示される。この局所用組成物は、前記方法に用いられ得る。前記局所用組成物は、微生物の集団、微生物の集団から得られる成分、又はそれらの組み合わせを含む。前記微生物の集団は一般的に、コリネバクテリウム種である。前記コリネバクテリウム種は、16S rRNA配列 (配列番号1) に対し、少なくとも約90%、任意に少なくとも約97%の配列同一性を有する。

【選択図】 図9

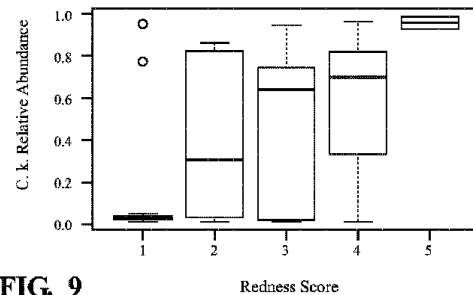


FIG. 9

Redness Score

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

皮膚マイクロバイームを改変する方法であって、前記方法が、局所用組成物を対象の皮膚に投与することを含み、

ここで、前記局所用組成物が、微生物の集団、前記微生物の集団から得られる組成物、又はそれらの組み合わせを含み；

前記微生物の集団が、その全長にわたり、配列番号 1 に記載の 16S rRNA に対し、少なくとも 94%、任意に少なくとも約 97% 同一である 16S rRNA 配列を有するコリネバクテリウム種である、方法。

**【請求項 2】**

10

前記局所用組成物が、前記微生物の集団を含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記局所用組成物が、前記微生物の集団から得られた組成物を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記組成物が、前記微生物の集団から得られた上清及び / 又はその派生物を含む、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記微生物の集団及び前記微生物の集団から得られる組成物の少なくとも 1 つが、前記対象の少なくとも 1 つの皮膚の病状を低減、遅延、及び / 又は予防するための治療有効量で前記局所用組成物中に存在する、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の方法。

20

**【請求項 6】**

前記対象の皮膚の病状が、炎症、発赤、色素沈着過剰、しわ、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記局所用組成物が、局所用医薬組成物又は局所用化粧品組成物の形態である、請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記局所用組成物が、少なくとも 1 つの化粧品として許容される担体、賦形剤、添加剤、又はそれらの組み合わせをさらに含む、請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の方法。

30

**【請求項 9】**

前記対象が、ヒトであり、少なくとも 18 歳であり、任意に約 30 ~ 約 80 歳である、請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記対象の皮膚が、前記局所用組成物を投与する前の微生物の在来集団を有し、ここで、前記微生物の在来集団が、前記対象の皮膚に投与される前記局所用組成物に関連する前記微生物の集団とは異なる、請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記微生物の在来集団が、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティを含み、ここで、任意に、前記コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティが、その全長にわたり、配列番号 2 に記載の参照 16S rRNA 配列に対し、少なくとも 94%、任意に少なくとも約 97% 同一である 16S rRNA 配列を有する、請求項 10 に記載の方法。

40

**【請求項 12】**

前記局所用組成物が、前記対象の皮膚に手で塗布され、任意に前記局所用組成物が、前記対象の皮膚に擦り付けられ及び / 又は揉みこまれる、請求項 1 ~ 11 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記対象の皮膚が、前記対象の顔の皮膚としてさらに定義され、任意に、前記対象の前額部の皮膚としてさらに定義される、請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 14】**

50

対象の皮膚のマイクロバイームを改変する局所用組成物であって、前記局所用組成物が、

微生物の集団、前記微生物の集団から得られた組成物、又はそれらの組み合わせを含み、

ここで、前記微生物の集団が、その全長にわたり、配列番号 1 に記載の 1 6 S r R N A 配列に対し、少なくとも 9 4 %、任意に少なくとも約 9 7 % 同一である 1 6 S r R N A 配列を有するコリネバクテリウム種であり； 及び

前記局所用組成物が、局所用医薬組成物又は局所用化粧品組成物の形態である、局所用組成物。

【請求項 1 5】

10

前記局所用組成物が、前記微生物の集団を含む、請求項 1 4 に記載の局所用組成物。

【請求項 1 6】

前記局所用組成物が、前記微生物の集団から得られた組成物を含む、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の局所用組成物。

【請求項 1 7】

前記組成物が、前記微生物の集団から得られた上清及び / 又はその派生物を含む、請求項 1 6 に記載の局所用組成物。

【請求項 1 8】

前記微生物の集団及び前記微生物の集団から得られた組成物の少なくとも 1 つが、前記対象の少なくとも 1 つの皮膚の病状を低減、遅延、及び / 又は予防するための治療有効量で前記局所用組成物中に存在する、請求項 1 4 ~ 1 7 の何れか 1 項に記載の局所用組成物。

20

【請求項 1 9】

前記局所用組成物が、前記局所用化粧品組成物の形態である、請求項 1 4 ~ 1 8 の何れか 1 項に記載の局所用組成物。

【請求項 2 0】

前記局所用組成物が、少なくとも 1 つの化粧品として許容される担体、賦形剤、添加剤、又はそれらの組み合わせをさらに含む、請求項 1 4 ~ 1 9 の何れか 1 項に記載の局所用組成物。

【請求項 2 1】

30

請求項 1 4 ~ 2 0 の何れか 1 項に記載の局所用組成物の対象の皮膚への使用。

【請求項 2 2】

炎症、発赤、色素沈着過剰、しわ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される皮膚の病状に対処するための請求項 1 4 ~ 2 0 の何れか 1 項に記載の局所用組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 1 7 年 1 1 月 2 9 日に提出された米国仮特許出願第 6 2 / 5 9 2 , 1 5 8 号の優先権及び全ての利点を主張し、その内容は参照により本明細書に組み入れられる。

40

【0 0 0 2】

配列表

本出願は、A S C I I フォーマットで電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。2 0 1 7 年 1 1 月 2 7 日に作成された上記 A S C I I のコピーは、WN3376\_ST25.txt という名前で、サイズが、4 , 0 9 6 バイトである。

【0 0 0 3】

発明の分野

本発明は、概して、局所用組成物を使用して対象の皮膚マイクロバイーム ( m i c r

50

o b i o m e ) を改変するための方法に関する。本発明はまた、局所用組成物に関する。局所用組成物は、当該方法で用いることができる。当該方法及び局所用組成物のそれぞれは、本明細書に記載されるような特定の 16 S r R N A 配列 ( 配列番号 1 ) を有するコリネバクテリウム種 ( C o r y n e b a c t e r i u m s p e c i e s ) に関連する。

【 0 0 0 4 】

関連技術の説明

皮膚マイクロバイーム ( 又はフローラ ) は、通常、ヒトの皮膚に存在する微生物を指す。微生物の多くは細菌であり、ほとんどが表皮の表層と毛包の上部に存在する。皮膚マイクロバイームは、通常、非病原性であり、共生又は相利共生の何れかである。細菌が提供できる利点には、栄養素を奪い合うこと、それらに対する化学物質を分泌すること、又は皮膚の免疫系を刺激することの何れかによって、一過性病原生物が、皮膚表面にコロニーを形成することを防ぐことが含まれる。残念ながら、一部の常在 ( 又は在来 ) 微生物は、皮膚の病状及び / 又は疾患を引き起こす可能性がある。

10

【 0 0 0 5 】

上記を考慮して、皮膚のマイクロバイームを改良する ( 例えば、向上する ) 方法を提供する機会が求められている。皮膚のマイクロバイームを改変するための向上した組成物を提供する機会も必要とされる。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

発明の概要

20

方法が提供される。当該方法は一般に、皮膚のマイクロバイームを改良することに役立つ。当該方法は、局所用組成物を対象の皮膚に投与することを含む。局所用組成物も提供される。当該局所用組成物は、当該方法に用いられ得る。

【 0 0 0 7 】

局所用組成物は、微生物の集団、微生物の集団から得られる成分、又はそれらの組み合わせを含む。微生物の集団は一般的に、コリネバクテリウム種である。コリネバクテリウム種は、16 S r R N A 配列 ( 配列番号 1 ) に対し、少なくとも約 9 0 % 、任意で少なくとも約 9 7 % の配列同一性を含む。

【 0 0 0 8 】

本発明の上記事項及び他の目的、利点、及び特徴は、本明細書の実施形態及び図面の説明を参照することにより、より完全に理解及び認識されるだろう。本発明の実施形態を詳細に説明する前に、本発明は、操作の詳細、又は以下に説明されるか又は図面に示されている工程又は成分の構成及び配置の詳細に限定されないことを理解されたい。本明細書で使用される語法及び用語は、説明を目的とするものであり、限定とみなされるべきではないことを理解されたい。「含む ( i n c l u d i n g ) 」及び「含む ( c o m p r i s i n g ) 」並びにそれらの変形を用いることは、その後列挙される項目及びそれらの均等物、並びに追加の項目及びその均等物を包含することを意味する。さらに、列挙したものは、様々な実施形態の説明で用いられ得る。特段の定めが無い限り、列挙された物の使用は、本発明を何れか特定の順序又は要素の数に限定するものとして理解されるべきではない。列挙された物の使用は、本発明の範囲から列挙された工程又は要素と組み合わせられ得るか又は結合され得る何れかのさらなる工程又は成分を除外するものとして理解されるべきではない。

30

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 9 】

【 図 1 】 図 1 は、対象の人口統計を示す円グラフである。

【 図 2 】 図 2 は、対象の人口統計をさらに示す棒グラフである。

【 図 3 】 図 3 は、シャノン指数で推定された各部位における最近の多様性を示すパネルである。グラフの各ポイントは、サンプルの多様性スコアを示す。

【 図 4 】 図 4 は、サンプル間の細菌微生物組成の類似性を示す座標付けである。ポイントは、部位ごとに色分けされた個々のマイクロバイームを表す。

50

【図 5】図 5 は、コリネバクテリウム（未分類）の前額部種レベル（*forehead species-level*）分析を示す箱ひげ図である。図示するように、相対存在量（*y* 軸）は、対象の年齢（*x* 軸）によって変化する。

【図 6】図 6 は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティ（*Corynebacterium kroppenstedtii*）の前額部種レベル分析を示す箱ひげ図である。図示するように、相対的存在量（*y* 軸）は、対象の年齢（*x* 軸）によって変化する。

【図 7】図 7 は、コリネバクテリウム（未分類）及びコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティがどのように相互に排他的であることを示す散布図である。

【図 8】図 8 は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティがしわ及びシミとどのように関連するかを示すヒートマップであらう。また、図示するように、コリネバクテリウム（未分類）は、しわ及びシミとの相関が低い又は全くない。

10

【図 9】図 9 は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティの相対的存在量の関数としての発赤スコア分布を示す箱ひげ図である。

【図 10】図 10 は、左側が、発赤が少ない／無し（1 として示される）から右側が、発赤が高い（5 として示される）までの範囲の皮膚の発赤の視覚的等級付けスケールを示す一連の写真である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

発明の詳細な説明

本開示の方法は、対象の皮膚のマイクロバイオーームを改良するために有用である。例えば、当該方法は、対象の少なくとも 1 つの皮膚の病状を低減、遅延、及び／又は予防するために使用され得る。本開示の方法は、美容法又は治療法と呼ばれ得る。

20

【0011】

当該方法及び／又は本開示の局所用組成物を介して低減、遅延、及び／又は予防され得る皮膚の病状の例は、限定されないが、炎症、発赤、色素沈着過剰、しわ、及びそれらの組み合わせを含む。当該方法を介して低減、遅延、及び／又は予防され得るさらなる皮膚の病状は、限定されないが、ざ瘡、乾癬、酒さ、湿疹、白斑、皮膚筋炎、光線角化症（年齢斑）、脂漏性角化症、皮膚炎、及びそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、本開示の方法及び／又は局所用組成物は、対象の皮膚をなだめる及び鎮静させることの少なくとも 1 つに有用である。さらなる実施形態において、当該方法及び／又は局所用組成物は、対象の皮膚を穏やかに保つ。さらなる皮膚の病状及び／又は疾患は、米国公開特許公報 2016/0271189 A1、及び 2017/0228514 A1 に記載されており、これらの開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0012】

「対象」、「個体」、「宿主」、及び「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用され、ヒト、実験動物、家畜及び家庭用ペット、典型的にはヒトを含む何れかの動物対象を指す。対象は、様々な微生物を宿主とすることができる。対象は体の様々な生息場所に異なるマイクロバイオーームを持つことができる。対象は、疾患のリスクが高いと診断されているか又は疑われている可能性がある。対象は、疾患（すなわち、腸内菌共生バランス失調）の一因となっているマイクロバイオーームの状態にある可能性がある。場合によ

40

【0013】

「マイクロバイオーーム」、「細菌叢（*microbiota*）」、及び「微生物の生息場所（*microbial habitat*）」という用語は、本明細書では互換的に使用され得、対象の体上又は体内に生息する微生物の生態学的コミュニティを指すことができる。マイクロバイオーームは、片利共生微生物、相利共生微生物、及び／又は病原性微生物から構成され得る。マイクロバイオーームは、対象のほとんどの部位でなないにしても多くの部位上又は部位内に存在する可能性がある。

【0014】

「治療」又は「治療する」という用語は、本明細書では互換的に使用され得る。これら

50

の用語は、治療上の利益及び／又は予防上の利益を含むがこれらに限定されない有益な結果又は所望の結果を得るためのアプローチを指し得る。治療上の利益は、治療されている基礎疾患の根絶又は緩和を意味することができる。また、治療上の利益は、対象が依然として基礎障害に苦しんでいる可能性があるにもかかわらず、対象において改善が見られるように、基礎障害に関連する生理学的病状の１つ以上を根絶又は緩和することで達成され得る。予防効果は、疾患又は病状の出現の遅延、防止、又は排除、疾患又は病状の症状の発症を遅延又は排除する、疾患又は病状の進行を遅延、止める又は逆転させる、又はこれらの何れかの組み合わせを含む。予防上の利益のために、特定の疾患を発症するリスクのある対象、又は疾患の生理学的症状の１つ以上を報告している対象は、この疾患の診断が下されていなくても治療を受けることがある。

10

**【 0 0 1 5 】**

当該方法は、局所用組成物を患者の皮膚に投与することを含む。様々な実施形態において、局所用組成物は、手で塗布される。しかしながら、局所用組成物はまた、適応する手段を介して直接又は間接的に、例えば塗布器、ノズル、パッチ等を介して、皮膚に塗布され得る。特定の実施形態において、局所用組成物は、対象の皮膚に擦りつけられ及び／又は揉みこまれる。

**【 0 0 1 6 】**

本開示の局所用組成物はまた、本明細書では単に組成物と呼ばれることもある。加えて、この開示の組成物は、パーソナルケア組成物、スキンケア組成物、医薬組成物、化粧品組成物等と呼ばれる場合がある。特定の実施形態において、組成物は、化粧品組成物であり、化粧品的使用 (cosmetic use) 又は化粧品用途 (cosmetic application) に用いられ得る。他の実施形態において、組成物は、医薬組成物であり、医薬的使用 (pharmaceutical use) 又は医薬用途 (pharmaceutical application) に用いられ得る。

20

**【 0 0 1 7 】**

組成物は、所望の効果が達成されるように、必要に応じて、毎日、一日に数回、又は何れかの適切なレジメンで投与され得る。当該方法において、塗布の頻度は、予防、治療、及び／又は効果の望ましいレベルを含むいくつかの要因に依存する可能性がある。一般的に、レジメンは、朝の塗布及び／又は夕方の塗布のために、組成物を皮膚に１日１回又は２回塗布することを含む。各塗布中に皮膚に塗布される組成物の量は、所望の結果のレベル及び特定の組成物を含むいくつかの要因に依存し得る。

30

**【 0 0 1 8 】**

様々な実施形態において、対象は、哺乳類であり、通常はヒトであり、様々な年齢の男女が含まれる。様々な実施形態において、対象は、少なくとも１８歳、すなわち成人である。特定の実施形態において、対象は、約２５～約１００、任意で約３０～約８０、任意で約３５～約６０、任意で約４０～約５０歳である。何れかの特定の理論に拘束又は限定されることなく、本開示の方法及び組成物は、中年の成人に特に有用であると考えられている。

**【 0 0 1 9 】**

組成物は、特定の対象又は対象上の位置に限定されない。例えば、ヒトは、顔、首、腕、手、胸、胴、脚、足等、又はそれら何れかの組み合わせに組成物を塗布することができる。そのような皮膚の領域は、通常、乾燥、敏感、油性、又はそれら何れかの組み合わせであり得る。様々な実施形態において、組成物は、対象の顔、必要に応じて少なくとも対象の前額部に適用される。何れかの特定の理論に拘束又は限定されることなく、本開示の方法及び組成物は、対象の前額部、鼻、頬等の顔の皮膚に特に有用であると考えられている。

40

**【 0 0 2 0 】**

組成物は、微生物の集団、微生物の集団から得られる成分、又はそれら何れかの組み合わせを含む。特定の実施形態において、組成物は、微生物の集団を含む。これらの又は代替の実施形態において、組成物は、微生物の集団から得られる成分を含む（又はさらに含

50

む)。

【0021】

微生物の集団は、コリネバクテリウム種である。コリネバクテリウム種は、まだ分類されていないため、本明細書においては単にコリネバクテリウム（未分類）と呼ぶ場合もある。そのような前提であるが、コリネバクテリウム種は、16S rRNA 配列：

TACGTAGGGTGCGAGCGTTGTCCGGAATTACTGGGCGTAAAGGGCTCGTAGGTGGTTTGTGCGCTCGTCTGTGAAATTCCGGGGCTTAACCTCCGGGCGTGCAGGCGATACGGGCATAACTTGAGTACTGTAGGGGTAACGGGAATTCCTGGTGTAGCGGTGAAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCGATGGCGAAGGCAGGTTACTGGGCAGTTACTGACGCTGAGGAGCGAAAGCATGGGTAGCGAACAGG（配列番号1）、

に対し、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約99.5%、又は100%の配列同一性を含む。

【0022】

本明細書に記載される配列は、一般に、16S rRNA 遺伝子の標準化領域、典型的に、16S rRNA 遺伝子のV4領域（又はサブ領域）に基づく。16S rRNA 配列決定を用いる方法論は、当業者に理解されており、この開示は特定の方法論に限定されない。

【0023】

「16S」、「16Sリボソームサブユニット」、及び「16SリボソームRNA（rRNA）」という用語は、本明細書において互換的に使用され得、原核生物（例えば、細菌、古細菌）リボソームの小サブユニット（例えば、30S）の成分を指すことができる。何れかの特定の理論に拘束又は限定されることなく、16S rRNA は、微生物の種の間で進化的に高度に保存されていると考えられている。その結果、16Sリボソームユニットの配列決定を用いて、サンプル（例えば、対象の皮膚のマイクロバイオーム等）に存在する微生物を特定及び／又は比較することが可能である。本明細書で使用され得る「シーケンシング」という用語は、核酸分子（例えば、DNA又はRNA核酸分子）におけるヌクレオチド塩基 - A、T、C、G、及びU - の順序を決定するための配列決定方法を指す。

【0024】

本明細書で使用され得る「ゲノム」という用語は、その一次DNA配列にコードされている生物の遺伝情報全体を指すことができる。ゲノムは、遺伝子及び非コード配列の両方を含む。例えば、ゲノムは、微生物ゲノムを示す場合がある。マイクロバイオームの遺伝的内容は、ゲノムDNA、RNA、及びリボソームRNA、エピゲノム、プラスミド、及びマイクロバイオームを構成する微生物に見られるその他全てのタイプの遺伝情報を含むことができる。

【0025】

本明細書で用いられ得る「核酸配列」及び「ヌクレオチド配列」という用語は、オリゴヌクレオチド又はポリヌクレオチド、及びその断片又は部分、及び一本鎖又は二本鎖であり得るゲノム又は合成起源のDNA又はRNAを指すことができ、及びセンス又はアンチセンス鎖を表すことができる。核酸配列は、アデニン、グアニン、シトシン、チミン、及びウラシル（A、T、C、G、及びU）並びに改良形（例えば、N6-メチルアデノシン、5-メチルシトシン等）で構成され得る。ヌクレオチド配列に関して本明細書で使用され得る「相同性」及び「相同」という用語は、他のヌクレオチド配列とのある程度の相補性を指す。部分的な相同性又は完全な相同性（すなわち、同一性）があり得る。核酸配列に対して部分的に相補的、すなわち、「実質的に相同」であるヌクレオチド配列は、完全に相補的な配列が、標的核酸配列にハイブリダイズすることを少なくとも部分的に阻害するものである。

【0026】

微生物の集団は、様々な方法で得ることができる。特定の実施形態において、集団のサ

ンプルは、1人以上の対象の顔の皮膚、例えば、前額部の皮膚から採取される。様々な実施形態において、対象は、若い年齢、例えば、25歳未満、任意に18歳未満である。何れかの特定の理論に拘束又は限定されることなく、本開示のコリネバクテリウム（未分類）は、子供、10代、及び若い成人の顔の皮膚上に最も繁殖していると考えられている。次いでサンプル集団を培養し、より大きな集団に増殖させることができる。微生物の集団は、当該技術分野で理解されている方法を使用して、濃縮、単離、及び/又は精製することが可能である。

#### 【0027】

組成物が、プロバイオティックに類似し得るように、微生物の集団自体を用いることが可能である。本明細書で使用される「プロバイオティック」という用語は、適切に投与された場合、宿主又は対象に健康上の利益を与えることができる1つ以上の微生物を意味し得る。

10

#### 【0028】

いくつかの実施形態において、微生物の集団から得られる成分は、微生物の集団から得られる上清及び/又はその派生物を含む。これらの実施形態において、集団は、上記のように得られ、その後処理され得る。例えば、微生物の集団は、分解され得、及びその成分/材料を分離、単離等することが可能である。これらの実施形態は、ポストバイオティックに類似し得る。

#### 【0029】

様々な実施形態において、微生物の集団、及び/又は微生物の集団から得られる上清及び/又はその派生物は、対象の皮膚をなだめる及び鎮静させることに有用である。微生物の集団を得ることができる対象は、一般に、本開示の方法及び/又は組成物を介して治療される対象とは異なることを理解されたい。例えば、前者の平均年齢は、後者の平均年齢より低い場合がある。

20

#### 【0030】

一般に、対象の皮膚は、局所用組成物を投与する前に微生物の在来集団を有する。典型的に、微生物の在来集団は、対象の皮膚に投与される局所用組成物に関連する微生物の集団とは異なる。例えば、微生物の在来集団は、コリネバクテリウム（未分類）を実質的に含まないか、又は完全に含まない場合がある。何れかの特定の理論に拘束又は限定されることなく、本開示のコリネバクテリウム（未分類）は、中年成人及び高齢者の顔の皮膚上（存在するとしても）においては、最も繁殖していないと考えられている。

30

#### 【0031】

様々な実施形態において、微生物の在来集団は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティを含む。特定の実施形態において、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティは、参照16S rRNA配列：

TACGTAGGGTGCAGCGTTGTCCGGAATTACTGGGCGTAAAGAGCTCGTAGGTGGTCTGTGCGGTCATTTGTGAAAGCCC  
GGGGCTTAACCTCCGGGTTGGCAGGTGATACGGGCATGACTGGAGTACTGTAGGGGAGACTGGAATTCCTGGTGTAGCGGT  
GAAATGCGCAGATATCAGGAGGAACACCGGTGGCGAAGGCGGGTCTCTGGGCAGTAACCTGACGCTGAGGAGCGAAAGCAT  
GGGTAGCGAACAGG（配列番号2）、

に対し、少なくとも約90%、少なくとも約91%、少なくとも約92%、少なくとも約93%、少なくとも約94%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約99.5%、又は100%の配列同一性を含む。

40

#### 【0032】

上述のように、本明細書に記載の配列は、一般に、16S rRNA遺伝子の標的化領域、典型的には、16S rRNA遺伝子のV4領域（又はサブ領域）に基づく。16S rRNAの配列決定に用いる方法論は、当業者に理解されており、この開示は、特定の方法論に限定されない。

#### 【0033】

特定の実施形態において、微生物の集団及び微生物の集団から得られる成分の少なくと

50



も１つは、対象の少なくとも１つの皮膚の病状を低減、遅延、及び／又は予防するための治療有効量で局所用組成物中に存在する。

【００３４】

様々な実施形態において、微生物の集団は、組成物の１００重量部を基準にして、約０．１～約９９．９、任意に約１～約９９、任意に約５～約９５、任意に約１０～約９０、任意に約１５～約８５、任意に約２０～約８０、任意に約２５～約７５、任意に約３０～約７０、任意に約３５～約６５、任意に約４０～約６０、任意に約４５～約５５、任意に約５０重量部の量で存在する。上位の値の間の何れかの及び全ての値又は範囲も利用され得ることが企図される。そのような量は、１つ以上の追加の成分を含めるために正規化され得る。

10

【００３５】

様々な実施形態において、微生物の集団から得られる成分は、組成物の１００重量部を基準にして、約０．１～約９９．９、任意に約１～約９９、任意に約５～約９５、任意に約１０～約９０、任意に約１５～約８５、任意に約２０～約８０、任意に約２５～約７５、任意に約３０～約７０、任意に約３５～約６５、任意に約４０～約６０、任意に約４５～約５５、任意に約５０重量部の量で存在する。上位の値の間の何れかの及び全ての値又は範囲も利用され得ることが企図される。そのような量は、１つ以上の追加の成分を含めるために正規化され得る。

【００３６】

特定の実施形態において、当該方法は、皮膚の炎症又は皮膚の発赤、又はその治療を必要とする対象におけるそれらの再発を治療する方法としてさらに定義される。それらの実施形態において、当該方法は、治療上有効な量の上清を含む局所用医薬組成物を対象に投与することを含む。上清は、コリネバクテリウム由来の１６Ｓ ｒＲＮＡ配列（未定義；配列番号１；Ｖ４領域）に対し、少なくとも約９７％配列同一性を含むｒＲＮＡ配列を有する微生物の培養物由来である。上清は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティ由来の１６Ｓ ｒＲＮＡ（配列番号２；Ｖ４領域）に対し、少なくとも約９７％の配列同一性を含む微生物の皮膚での除菌効果を有する。

20

【００３７】

他の特定の実施形態において、当該方法は、皮膚の炎症又は皮膚の発赤の可能性の治療又は軽減、又はその治療を必要とする対象におけるそれらの再発の治療又は軽減の方法として定義される。これらの実施形態において、当該方法は、参照コリネバクテリウムに存在する１６Ｓ ｒＤＮＡ配列（未定義；配列番号１；Ｖ４領域）に対し、少なくとも約９７％同一である１６Ｓ ｒＤＮＡ配列を含む細菌からなる治療有効量の細菌集団を含む局所用医薬組成物を対象に投与することを含む。治療用組成物は、細菌集団が、皮膚上に存在する病原性細菌に対し、阻害又は除菌効果を発揮するような条件下で投与される。病原性細菌は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティ由来の１６Ｓ ｒＲＮＡ配列（配列番号２；Ｖ４領域）に対し、少なくとも約９７％の配列同一性を含む。

30

【００３８】

さらに他の特定の実施形態において、対象が、臨床的又は亜臨床的な皮膚の炎症を獲得するか又は有する可能性を診断するための方法が提供される。これらの実施形態において、（診断）方法は、皮膚上に存在する豊富な細菌を使用する。細菌は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティ由来の１６Ｓ ｒＲＮＡ配列（配列番号２；Ｖ４領域）に対し、少なくとも約９７％の配列同一性を含む。

40

【００３９】

診断方法において、対象が皮膚にコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティを有する場合、対象は、皮膚にコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティを有しない対象と比較して、臨床的又は亜臨床的な皮膚の炎症を発症する又は有する可能性が高いと考えられる。対象の年齢が高い場合、この影響は悪化する可能性がある。加えて、対象の皮膚にコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティが存在する場合、その集団は、他の対象と比較して定量化及び／又は等級付けされ得、従って、臨床的又は亜臨床的な皮膚の炎症が

50

起こり得る時期及び／又はその重症度の推定することを可能にする。さらに、対象がその皮膚にコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティを有する場合、対象は、本開示の方法及び／又は組成物を介して治療され得る。

#### 【0040】

以下の実施例でさらに説明されるように、驚くべきことに、相互に排他的な2つのコリネバクテリウム種が存在し、1つは若者で繁殖し（コリネバクテリウム（未分類））、もう一つは、高齢者で繁殖（コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティ）している。さらに、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティは、臨床的に重要な皮膚の炎症及び皮膚の発赤を伴うことに大きく関係していることがわかった。

#### 【0041】

驚くべきことに、本発明者達は、コリネバクテリウム（未分類）を使用してコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティを改変又は改良できることを発見した。何れかの特定の理論に拘束又は限定されることなく、コリネバクテリウム（未分類）の存在は、皮膚に存在するコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティよりも好ましいと考えられている。これは、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティが、発赤等の1つ以上の好ましくない皮膚の病状と相関することが発見されているためである。また、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティの存在が実際にそのような皮膚の病状を引き起こす可能性があると考えられている。従って、コリネバクテリウム（未分類）は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティ及びその関連する皮膚の病状を置換、軽減、及び／又は予防するために用いられ得る。

#### 【0042】

当該組成物は、1つ以上の添加剤等の本明細書に記載される追加の成分を含むことができる。様々な実施形態において、組成物は、微生物の集団及び微生物の集団から得られる成分の少なくとも1つから本質的になる。本明細書で用いられる場合、「から本質的になる」という語句は一般に、特定の実施形態について具体的に列挙された要素／成分を包含する。さらに、「から本質的になる」という語句は一般に、その特定の実施形態の基本的及び／又は新規の特徴に実質的に影響を与えない追加又は任意の要素／成分の存在を包含及び可能にする。特定の実施形態において、「から本質的になる」は、組成物の総重量に基づき、10、5、又は1の重量パーセント（wt. %）の追加又は任意の線分の存在を可能とする。他の実施形態において、組成物は、本明細書に記載されるように、微生物の集団及び微生物の集団から得られる成分の少なくとも1つからなる。

#### 【0043】

様々な実施形態において、当該組成物は、少なくとも1つの化粧品として許容される担体、賦形剤、添加剤、又はそれらの組み合わせをさらに含む。適切な添加剤は、限定されないが、保湿剤、皮膚軟化剤、乳化剤、界面活性剤、オイル、抽出物、皮膚保護剤、消毒剤、防腐剤、薬物及び原薬、鎮痛化合物、抗神経化合物、抗酸化剤、血液循環促進剤、抗うつ化合物、抗不安化合物、抗ストレス化合物、日焼け止め、防虫剤、保存料、角質除去剤、香料、着色料、フィラー、溶剤、ビヒクル、担体、当業者に知られている他のタイプの添加剤、及びそれらの組み合わせを含む当業者に既知の添加剤を含む。そのような添加剤は、単独で又は組み合わせて利用され得る。様々な任意の添加剤は、以下でより詳細に説明される。

#### 【0044】

特定の成分又は添加剤が、異なる技術用語で分類される場合があり、成分又は添加剤がそのような用語に分類されるからといって、それらがその機能に限定されることを意味しないことを理解されたい。利用される場合、添加剤は、組成物中に様々な量で存在し得る。

#### 【0045】

当該組成物は、1つ以上の保湿剤を含み得る。保湿剤は、肌に水分を与えたり、回復せたりする。皮膚の水分量を増やすと、皮膚が柔らかくなり、しなやかになる。保湿剤は、皮膚のしなやかさを維持する上で正常な皮膚の分泌物の作用を模倣し、蒸発に対するバ

10

20

30

40

50

リアを与えることに役立つ。皮膚の保湿剤は、2つの一般的なタイプ、閉塞剤と湿潤剤を含む。閉塞性保湿剤は、皮膚に層を形成し、蒸発速度を低下させる。湿潤剤は、水分を保持し、皮膚が水分を利用できるようにする非閉塞性の吸湿性物質である。湿潤剤は、皮膚の滑らかさを向上することによっても機能することができる。閉塞性及び湿潤性の両方の保湿剤は、本開示の組成物での使用に適している場合がある。保湿剤は、単一の保湿剤で構成されてもよく、又は皮膚軟化剤、乳化剤、脂質、界面活性剤、増粘剤、及び防腐剤等の多様な目的に役立つために含まれ得る複数の材料から構成されてもよい。さらに、保湿剤は、閉塞性及び非閉塞性の両方の特性を有し得る。水は保湿剤に含まれる材料の中に含まれる場合がある。組成物中に組み込まれる保湿剤のレベル及びタイプの選択は、組成物の安定性又はその使用中の特性に悪影響を与えることなく行われ得る。

10

#### 【0046】

保湿剤は、長鎖  $C_{12} - C_{22}$  脂肪酸、液体水溶性ポリオール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、メチル化グルコースのエトキシ化/プロポキシ化エーテル、ラノリンアルコールのエトキシ化/プロポキシ化エーテル、ラノリンアルコール、ココナッツ脂肪酸、獣脂脂肪酸、非閉塞性液体水溶性ポリオール、アロエベラジェル、濃縮アロエベラジェル、アロエベラジェル凍結乾燥粉末、アロエベラジェルオイル抽出物、アミノ酸、羊水、アボカジン、カルシウムタンパク質複合体、カシューオイル、チアオイル、キチン、キトサン、キトサンPCA、コレステリックエステル、コンドロイチン硫酸、コラーゲン、コラーゲンアミノ酸、銅タンパク質複合体、マレイン酸ジオクチル、ジペンタエリスリトール脂肪酸エステル、エラスチン、エチルパ 20  
ンテノール、イブニングプリムローズオイル、グリセレス-12、グリコスフィンゴ脂質、ヒアルロン酸、ハイブリッドベニバナオイル、水素化ポリイソブテン、加水分解コラーゲン、加水分解エラスチン、加水分解フィブロネクチン、加水分解ムコ多糖、加水分解シルク、加水分解コムギタンパク質、ホホバエステル、ケラチンアミノ酸、キウイフルーツ抽出物、ラクタミドMEA、リボソーム、生存酵母細胞誘導体リボソーム、マリーナポリアミノ糖、ミネラルオイル、ミンクオイルエチルエーテル、ムコ多糖類、ムコ多糖類、パルメット抽出物、パンテチン、パラフィン、PEG-4、PEG-6、PEG-8、PEG-12、PEG-100ステアレート、ペルフルオロポリメチルイソプロピルエーテル、ワセリン、ワセリンワックス、ピスタチオオイル、ブラセンタ抽出物、ブランクトン 30  
抽出物、ポリアミノ糖縮合物、ポリブテン、ポリグリセリルメタクリレート、ポリペンタエリスリチルテトラウレート、PPG-10ブタンジオール、PPG-20メチルグルコースエーテルジステアレート、ローヤルゼリー抽出物、糖類イソメレート、セレンタンパク質複合体、血清アルブミン、ヒアルロン酸ナトリウムジメチルシラノール、乳酸ナトリウムメチルシロノール、マンヌロン酸ナトリウムメチルシラノール、可溶性コラーゲン、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼリボソーム、組織抽出物、リノール酸トコフェリル、リゾレシチン、レシチン、コレステロール、コレステロールエステル、スフィンゴ脂質、又はセラミド等の親油性保湿剤、セリン、グルタミン、ソルビトール、マンニトール、グリセリン、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、乳酸、又は乳酸塩等の低分子保湿剤、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、エラスチン、アルギン酸、ムコ多糖、ポリエチレングリ 40  
コール、ポリアスパラギン酸塩、又は水溶性キチン等の高分子保湿剤、炭化水素オイル、炭化水素ワックス、シリコン、脂肪酸誘導体、コレステロール、コレステロール誘導体、ジグリセリド及びトリグリセリド、植物オイル、植物オイル誘導体、液体非消化性オイル、液体可消化又は非消化オイルと固体ポリオールポリエステルのブレンド、アセトグリセリドエステル、アルキルエステル、アルケニルエステル、ラノリン及びその誘導体、ミルクトリグリセリド、ワックスエステル、ミツロウ派生物、ステロール、リン脂質、又はその他の保湿成分を含み得る。

20

30

40

#### 【0047】

閉塞性保湿剤は、ワセリン、パラフィン、ワックス、グリース、ミネラルオイル、ミツロウ、ラノリン及び油溶性ラノリン誘導体、ベヘニルアルコール等の飽和及び不飽和脂肪

50

アルコール、スクアレン、及びアーモンドオイル、アブリコットオイル、アブリコットピットオイル、アボカドオイル、ケイドオイル、ヒマシオイル、シナモンオイル、トウモロコシオイル、綿実オイル、イブニングプリムローズオイル、グレープオイル、グレープシードオイル、ヘーゼルナッツオイル、ホホバオイル、アマニオイル、肝油、マカダミアナッツオイル、ミンクオイル、ニートフットオイル、オリーブオイル、パームカーネルオイル、パームナッツオイル、パームオイル、ピーチピットオイル、ピーナッツオイル、パインオイル、ピスタチオナッツオイル、ポピーシードオイル、ナタネオイル、米ぬかオイル、米胚芽オイル、ベニバナオイル、サザンカオイル、セサミオイル、セサミシードオイル、ダイズオイル、ヒマワリオイル、ヒマワリ種子オイル、ツバキオイル、ウォルナットオイル、コムギ胚芽オイル、コムギ胚芽オイル、ティーシードオイル、トリグリセリン、グリセリントリオクタン酸塩、グリセリントリイソパルミチン酸塩、カカオ脂肪、ウシ脂肪、ヒツジ脂肪、ブタ脂肪、ウマ脂肪、硬化オイル、硬化ヒマシオイル、木ろう、シアバター、ミツロウ、キャンデリラワックス、コットンワックス、カルナバワックス、ヤママモワックス、ツリーワックス、スペルマセティ、モンタンワックス、フスマワックス、ラノリン、還元ラノリン、ハードラノリン、カボックワックス、サトウキビワックス、ホホバワックス、セラックワックス等の様々な動物及び植物オイル、又は閉塞性を示すその他の保湿剤であり得る。

10

20

30

40

50

#### 【0048】

保湿剤は、ビタミン、ヒドロキシ酸、及びレチノイドを含む、天然成分を模倣し、植物薬として機能する薬剤を含み得る。ビタミンは、ビタミンA、レチノール、パルミチン酸レチノール、イノシトール、塩素酸ピリドキシン、ニコチン酸ベンジル、ニコチンアミド、d1 - トコフェリルニコチン、リン酸アスコルビルマグネシウム、ビタミンD2 (エルゴカルシフェロール)、d1 - トコフェロール、カリウムd1 - トコフェロール - 2 - Lアスコルビン酸ジエステル、d1 - トコフェリル酢酸、パントテン酸、ピオチン、又はその他何れかのビタミンを含み得る。乾燥肌の重症度を低減する可能性のあるいくつかの成分は、アルファヒドロキシ酸 (AHA) 及びベータヒドロキシ酸 (BHA) (それらの塩を含む)、並びにレチノイドを含む。ヒドロキシ酸は、その配置上のカルボン酸の数に従って分類される。モノカルボン酸は、グリコール酸、乳酸、マンデル酸である。ジカルボン酸は、リンゴ酸及び酒石酸を含む。トリカルボン酸は、柑橘系の果物に含まれるクエン酸を具体的に示す。BHAは、主にサリチル酸及びその誘導体を含む。AHAは、角質取りとして示されている。従って、それらは角質増殖症の病状に有用である。それらは保湿剤として働き、角質層に正常化効果をもたらし、その可塑性と柔軟性を高める。保湿剤の他の成分は、エラスチン、レシチン、ヒアルロン酸ナトリウム、ナトリウム受動皮膚アナフィラキシー、セラミド、天然に存在する皮膚脂質及びステロール、人工又は天然オイル、湿潤剤、皮膚軟化剤、乳化剤、保存料、潤滑剤、グリース、アンモニア、アミノ酸、グルコサミン、クレアチニン、クエン酸塩等の低分子量物質、ナトリウム、カリウム、塩化物、リン酸塩、カルシウム、マグネシウム等のイオン溶液、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、ヘキサデシル、ミリスチル、イソデシル等の天然保湿因子 (NMF)、又はアジピン酸のイソプロピルエステル、乳酸、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ミリスチン酸及びリノール酸、及びそれらの対応するアルコールエステル、イソステアロイル - 2 - 乳酸ナトリウム及びカプリル酸ナトリウム、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール、メチルグルコースのポリエチレングリコール及びプロピレングリコールエーテル、ラノリンアルコールのポリエチレングリコール及びポリエチレングリコールエステル、乳酸、L - プロリン、及びその他の遊離脂肪酸、ココナッツ脂肪酸、獣脂脂肪酸、非閉塞性液体水溶性ポリオール及び皮膚に天然にみられる必須アミノ酸化合物、及びステアリン酸及びラウリン酸を含み得る。

#### 【0049】

組成物は、1つ以上の皮膚軟化剤を含み得る。皮膚軟化剤は、荒れた皮膚を滑らかにし、皮膚の外観を変化させ、滑らかにし、自然な皮膚脂質を取替、及び閉塞を与えることができる。皮膚軟化剤は、油中水型エマルジョンから構成され得る。皮膚軟化剤は、あるも

のを柔らかくしなやかにする場合があり、皮膚又は粘膜を落ち着かせる場合もある。ラノリン、シアバター、ワセリン等の皮膚軟化剤は、水分の損失に対するバリア（閉塞効果）として、また角質層の軟化剤として機能する場合がある。他の皮膚軟化剤は、様々な組成の油水乳濁液である場合があり、オクチルドデカノール、ヘキシルデカノール、オレイルアルコール、オレイン酸デシル、ステアリン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、ジオクチルシクロヘキサン等のいくつかのエステル及びオイルが含まれる場合がある。さらに、皮膚軟化剤は、長鎖アシルグルタミン酸コレステリルエステル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、1,2-ヒドロキシステアリン酸、ステアリン酸、ロジン酸、ラノリン脂肪酸コレステリルエステル、ワセリン、ココアバター、脂肪酸のエステル、グリセリンモノ-、ジ-及びトリ-エステル、表皮及び皮脂炭化水素（コレステロール、コレステロールエステル、スクワラン、シリコンオイル及びガム）、ミネラルオイル、ラノリン及びその誘導体、ヒマシオイル、アーモンドオイル、オレイン酸オレイル、又はその他の何れかの皮膚軟化成分を含み得る。

#### 【0050】

組成物は、1つ以上の乳化剤を含み得る。乳化剤は、油と水相の間の界面張力を低下させることができる物質であり得、従って、油（水中油型エマルションの場合）及び水（油中水型エマルションの場合）のそれぞれ小さなサイズの液滴に分散させることを助け、粒子を分散状態に維持することを助ける。乳化剤は、一般に次のように分類される：i) タンパク質又は炭水化物ポリマー、これは、分散した脂肪又は油の粒子の表面をコーティングすることによって作用し、それらが融合することを防ぐ；このような乳化剤は保護コロイドとも呼ばれる、及びii) 長鎖アルコール及び脂肪酸、これは、これらの分子の溶解度特性により、浮遊粒子の界面で表面張力を低下させることが可能である。石鹸は、汚れの油性成分を乳化することによって洗浄作用を発揮する場合にこのように作用する。

#### 【0051】

当該組成物は、1つ以上の界面活性剤を含む。界面活性剤は、洗剤、石鹸ベース、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、又は何れかその他の脂肪酸石鹸、ラウロ硫酸ナトリウム、ラウロ硫酸カリウム、又は何れかその他の高級アルキル硫酸エステル塩、POEラウロ硫酸トリエタノールアミン、PEOラウロ硫酸ナトリウム、又は何れかその他のアルキルエステル硫酸エステル塩、ラウロイルサルコシンナトリウム又は何れかその他のN-アシルサルコシン酸、N-ミリスチル-N-メチルタウリンナトリウム、N-ココイル-N-メチルタウリン酸ナトリウム、ラウリルメチルタウリン酸ナトリウム、又は何れかその他の高級脂肪酸アミドスルホン酸塩、POEオレイルエーテルリン酸ナトリウム、POEステアリルエーテルリン酸、又は何れかその他のリン酸エステル塩、ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸、モノラウロイルモノエタノールアミドポリオキシエチレンスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポロプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム、又は何れかその他のスルホコハク酸、線状デデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、線状ドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン、線状ドデシルベンゼンスルホン酸塩、又は何れかその他のアルキルベンゼンスルホン酸塩、N-ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、N-ミリストイル-L-グルタミン酸モノナトリウム、又は何れかその他のN-アシルグルタミン酸ナトリウム、ナトリウム硬化ヒマシオイル脂肪酸グリシン硫酸塩又は何れかその他の高級脂肪酸エステル硫酸エステル塩、ターキーレッドオイル又は何れかその他の硫酸化オイル、PEOアルキルエーテルカルボン酸、PEOアルキルアリールエーテルカルボン酸塩、-オレフィン硫酸塩、高級脂肪酸エステルスルホネート、第二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム、N-パルミトイルアスパラギン酸ジトリエタノールアミン、カゼインナトリウム、又は何れかその他のアニオン性界面活性剤、ステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ラウリルトリメチルアンモニウムクロリド、又は何れかその他のアルキルトリメチルアンモニウム塩、ジステアリルジメチルアンモニウムクロリド、ジアルキルジメチルアンモニウムクロリド塩、ポリ(N, N'-ジメチル-3,5-メチレンピペリジニウム)クロリ

ド、塩化セチルピリジニウム、又は何れかその他のアルキルピリジニウム塩、アルキル第4級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、ジアルキルモルホニウム塩、POEアルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、又は何れかその他のカチオン性界面活性剤、ナトリウム2-ウンデシル-N,N,N-(ヒドロキシエチルカルボキシメチル)-2-イミダゾリン、2-ココイル-2-イミダゾリニウム水酸化物-1-カルボキシエチルオキシ-2-ナトリウム塩、又は何れかその他のイミダゾリンファミリー双極性界面活性剤、2-ヘプタデシル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノアセテートベタイン、アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン、又は何れかその他のベタインファミリー界面活性剤、又は何れかその他の双極性界面活性剤、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンセスキオレイエート、ソルビタントリオレエート、ジグリセリルソルビタンペンタオクタノエート、ジグリセリルソルビタンテトラオクタノエート、又は何れかその他のソルビタン脂肪酸エステル、グリセリンモノ綿実オイル脂肪酸、グリセリンモノエルケート、グルセリンセスキオレエート、グリセリンモノステアレート、グリセリン、-オレイン酸ピログルタメート、モノステアレートグリセリンリンゴ酸又は何れかその他のグリセリン又はポリグリセリン脂肪酸、プロピレングリコールモノステアレート又は何れかその他のプロピレングリコール脂肪酸エステル、硬化ヒマシオイル誘導体、グリセリンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンメチルポリシロキサンコポリマー、又は何れかその他の親水性非イオン性界面活性剤、POEソルビタンモノオレエート、PO-ソルビタンモノステアレート、POE-ソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタンテトラオレエート、又は何れかその他のPOEソルビタン脂肪酸エステル、POE-ソルビットモノラウレート、POE-ソルビタンモノオレエート、POE-ソルビットペンタオレエート、POE-ソルビタンモノステアレート、又は何れかその他のPEOソルビタン脂肪酸エステル、POE-グリセリンモノステアレート、POE-グリセリンモノイソステアレート、PEO-グリセリントリオイソステアレート、又は何れかその他のPEOグリセリン脂肪酸エステル、PEOモノオレエート、POEジステアレート、POEモノジオレエート、ジステアレートエチレングリコール、又は何れかその他のPOE脂肪酸エステル、POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POEステアリルエーテル、POEベヘニルエーテル、POE2-オクチルドデシルエーテル、POEコレスタノールエーテル、又は何れかその他のPOEアルキルエーテル、POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル、POEジノニルフェニルエーテル、又は何れかその他のPOEアルキルフェニルエーテル、プルロニック又は何れかその他のポロキサマー、POE、POPセチルエーテル、POE、POP-2-デシルテトラデシルエーテル、POE、POPモノブチルエーテル、POE、POP水和ラノリン、POE、POPグリセリンエーテル、又は何れかその他のPOE、POPアルキルエーテル、テトロニック又は何れかその他のテトラ-POE、テトラ-POPエチレンジアミン縮合生成物、POEヒマシオイル、POE硬化ヒマシオイル、POE硬化ヒマシオイルモノイソステアレート、POE硬化ヒマシオイルトリイソステアレート、POE硬化ヒマシオイルモノピログルタミン酸物イソステアリン酸ジエステル、POE硬化ヒマシオイルマレイン酸又は何れかその他のPOEヒマシオイル硬化ヒマシオイル誘導体、POEソルビタンミツロウ又は何れかその他のPOEミツロウラノリン誘導体、ココナッツオイル脂肪酸ジエタノールアミド、ラウリン酸モノエタノールアミド、脂肪酸イソプロパノールアミド、又は何れかその他のアルカノールアミド、POEプロピレングリコール脂肪酸エステル、POEアルキルアミン、POE脂肪酸アミド、ショ糖脂肪酸エステル、POEノニルフェニルホルムアルデヒド縮合生成物、アルキルエトキシジメチルアミノオキシド、トリオレイルリン酸、又は何れかその他の親水性非イオン性界面活性剤、又は何れかその他の界面活性剤であり得る。

【0052】

10

20

30

40

50

当該組成物は、1つ以上のオイルを含み得る。オイルは、皮膚に迅速に浸透し、本発明の組成物中に存在する他の成分の輸送を助ける浸透性経皮担体として作用することができる。利用可能なオイルの例は、アーモンドオイル、アニスオイル、アプリコットカーネルオイル、アプリコットオイル、アボカドオイル、パームミントオイル、バジルオイル、ピーパーンオイル、ベルガモット、ベルガモットオイル、バーチオイル、ビターアーモンドオイル、ビターオレンジオイル、キャラウェイオイル、カルダモンオイル、ヒマシオイル、シダーウッドオイル、シナモンオイル、クレイオイル、クローブオイル、クローブリーフオイル、ココナッツオイル、分画ココナッツオイル、綿実オイル、ヒノキオイル、ユーカリオイル、イブニングプリムローズオイル、フェネルオイル、クチナシオイル、ゼラニウムオイル、ジンジャーオイル、グレープフルーツオイル、グレープシードオイル、ヘーゼルナッツオイル、ホップオイル、ヒプチオイル、インディゴブッシュオイル、ジャスミンオイル、ホホバオイル、ジュニパーオイル、キウイオイル、ククイナッツオイル、ローレルオイル、ラベンダーオイル、レモンオイル、レモングラスオイル、リンデンオイル、アマニオイル、ラベージオイル、マカダミアナッツオイル、トウモロコシオイル、マトリカリアオイル、ムスクローズオイル、ネロリオイル、ナツメグオイル、オリバナム、オリーブオイル、オレンジフラワーオイル、オレンジオイル、パームオイル、パチョリオイル、ピーチカーネルオイル、ピーナッツオイル、ペカンオイル、ペニーロイヤルオイル、ペパーミントオイル、パーシクオイル、パインオイル、パインタールオイル、ポピーシードオイル、ナタネオイル、ローズオイル、ローズヒップオイル、ローズマリーオイル、ルーオイル、セージオイル、サンブカスオイル、ビャクダンオイル、サッサfrasオイル、セサミオイル、シルバーモミオイル、ダイズオイル、スペアミントオイル、ヒマワリオイル、スイートアーモンドオイル、スイートマジヨラムオイル、スイートバイオレットオイル、タールオイル、ティーツリーオイル、タイムオイル、コムギ胚芽オイル、ワイルドミントオイル、ノコギリソウオイル、イランイランオイル、ウォルナットオイル、トールオイル、アザミシードオイル、硬化植物オイル、又は何れかその他の適切なオイルを含む。

10

20

30

40

50

#### 【0053】

当該組成物は、エッセンシャルオイル、抽出物、及びそれらの組み合わせを含み得る。エッセンシャルオイルは通常、植物由来の揮発性芳香化合物を含む濃縮液である。エッセンシャルオイルは、揮発性オイル、エーテル性オイル、アエテオレア (aetherolea)、又は単にそれらが抽出されたオイルとも呼ばれ得る。オイルは通常、植物の香りのエッセンス、つまりそれが由来する植物の特徴的な香りを含んでいるという意味で「エッセンシャル」である。

#### 【0054】

樹皮、液果、花、果実、葉、皮、樹脂、根茎、根、種子、及び/又は木部等の様々な植物のセクション又は部位を使用して、エッセンシャルオイル及び抽出物を得ることができる。エッセンシャルオイルは、蒸留 (例えば、蒸気を使用)、圧搾、溶媒抽出、無水オイル抽出、レジントッピング、及び/又はコールドプレス等の様々な工程によって得ることができる。

#### 【0055】

本開示に適した抽出物を得るために、いくつかの異なる抽出方法を用いることができる。これらの抽出方法は、限定されないが、Rana et al. の米国特許第7,897,184号に開示される内容を含む。これは、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。記載された抽出溶媒は、エタノールに具体的に言及しているが、イロプロピルアルコール、エチルアルコール、及び/又はメチルアルコール等の限定されない他のアルコールをエタノールに加えて、又はエタノールの代用として使用できることを理解されたい。例示的なアルコール性溶媒は、限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、及びブタノール等のC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコール；ハイドロアルコール又はアルコールと水の混合物 (ハイドロエタノールを含む)；ポリエチレングリコール及びブチレングリコール等の多価アルコール；及び脂肪アルコールを含む。これらの何

れかのアルコール溶媒も使用され得る。限定されないが、アセトン等の他の溶媒も抽出溶媒として使用され得る。溶媒 - 水のブレンド、例えば、何れかの比率のアルコール - 水及び / 又はアセトン - 水のブレンドも使用することができる。様々な実施形態において、溶媒は、得られる抽出物及び / 又はそれに続く形態（例えば、抽出物粉末）が摂取に適した形態である。例えば、溶媒は、水又はエタノールである。

【0056】

一実施例において、抽出物は、有機溶媒抽出技術を使用して取得され得る。他の実施例において、溶媒逐次分画を使用して抽出物を得ることができる。トータルハイドロエタノール性抽出技術（Total hydro-ethanolic extraction technique）も、抽出物を得るために使用することができる。一般に、これは、一括抽出と呼ばれる。この工程で生成された抽出物は、脂肪や水溶性の植物科学物質を含む抽出された材料に含まれる広い範囲の様々な植物化学物質が含まれる。抽出液の回収後、溶媒は蒸発し、抽出物が得られる。

10

【0057】

トータルエタノール抽出も使用され得る。この手法は、溶媒としてエタノールを使用する。この抽出技術は、水溶性化合物に加えて、脂溶性及び / 又は親油性化合物を含み得る抽出物を生成する。トータルメタノール抽出も同様の方法で使用でき、同様の結果をえることができる。

【0058】

抽出物を得るために使用できる抽出技術の他の例は、超臨界流体二酸化炭素抽出（SFE）である。この抽出手順では、抽出される材料は、何れかの有機溶媒に曝されない。むしろ、抽出溶媒は、超臨界条件（例えば、 $> 31.3$  及び  $> 73.8 \text{ bar}$ ）での調節剤の有無にかかわらず、二酸化炭素（ $\text{CO}_2$ ）である。当業者は、抽出物の最も良い収量のための温及び圧力条件を変えることができることを理解するだろう。この技術は、トータルヘキサン及び酢酸エチル抽出技術と同様に（これもまた使用され得る）、脂溶性及び / 又は親油性化合物の抽出物を生成する。

20

【0059】

上記の抽出方法のそれぞれは、当該技術分野で周知の1つ以上の追加の処理工程を含む、及び / 又はそれらと組み合わせて利用され得る。例えば、植物材料は、粉碎、破砕、摩砕等に従事され得る。また、例えば、セルロース性 / 繊維状材料又は他の固体材料を除去するために、1つ以上の濾過工程に従事する場合がある。また、例えば、特定の成分及び / 又は汚染物質を除去するために1つ以上の精製工程に従事する場合がある。そのような精製は、例えば、蒸留、蒸発、遠心分離等によって達成され得る。水及び / 又は他の揮発性物質、例えば、アルコール、より軽い化合物、VOC等を除去するための1つ以上の濃縮工程及び / 又は乾燥工程にも従事する場合がある。さらに、酸及び / 又は延期を加えて、pHを調整又は中和することも可能である。最後の / 最終抽出物の所望の形態に応じて、スクリーニング、プレス、製粉、摩砕、混合、分散等の当該技術分野で公知の様々な追加のステップも利用することができる。これらの追加の処理ステップを重複する及び / 又は異なる順序で組み合わせられることを意図することも理解されたい。また、本開示の方法は、芳香成分中に、又は芳香成分として利用される場合、エッセンシャルオイル又は抽出物を得る特定の方法に限定されないことも理解されたい。

30

40

【0060】

使用され得るエッセンシャルオイルの例は、限定されないが、アガーオイル又はオードオイル、アガーウッドオイル、アジョワンオイル、オールスパイスオイル、アンジェリカオイル、アニスオイル、アプリコットカーネルオイル、アサフェティダオイル、バームミントオイル、バルサムコパイバオイル、バルサムオイル、バジルオイル、ベイローレルオイル、ベイオイル、ベンゾインオイル、ベルガモットオイル、バーチオイル、ブラックペッパーオイル、ブラッドオレンジオイル、ブーチュオイル、カラモジンオイル又はカラマンシオイル、カラムスオイル、カンファーオイル、カンナビスオイル、キャラウェイシードオイル、カルダモンシードオイル、キャロットオイル、キャロットシードオイル、カッ

50



シアオイル、キャットニップオイル、シダーオイル又はシダーウッドオイル、セロリオイル、センテラオイル、カモミールオイル、シナモンオイル、シトロネラオイル、クラリーセージオイル、クローブオイル、ココナッツオイル、コーヒーオイル、コパイバオイル、コリアンダーオイル、コスマリーオイル又はバイブルリーフオイル、コスタスルートオイル、クランベリーシードオイル、クベバオイル、クミンオイル又はブラックシードオイル、カレーリーフオイル、サイプレスオイル、シプリオールオイル、ダバナオイル、ディルオイル、エレカンバンオイル、エレミオイル、ユーカリオイル、フェネルオイル、フェヌグリークオイル、ファーニードルオイル、アマオイル、フランキンセンスオイル、ガランガルオイル、ガルバナムオイル、ゼラニウムオイル、ジンジャーオイル、ゴールドенロッドオイル、グレープフルーツオイル、グアバオイル、ヘリクリサムオイル、ヒッコリーナッツオイル、ホップオイル、ホースラディッシュオイル、ヒソップオイル、ジャスミンオイル、ジュニパーベリーオイル、ラブダナムオイル、ローラスノビリスオイル、ラベンダーオイル、レダムオイル、レモンオイル、レモングラスオイル、ライムオイル、リナロールオイル、リトシーキュベバオイル、ロータスオイル、マグノリアオイル、マンダリンオイル、マヌカオイル、マジョラムオイル、メラルーカオイル、メリッサオイル又はレモンバームオイル、ハッカオイル、ミントオイル、モリンガオイル、マウンテンセイボリーオイル、ヨモギオイル、マスタードオイル、ミルラオイル、マートルオイル、ニームオイル、ネロリオイル、ニアウリオイル、ナツメグオイル、オリーブオイル、オレンジオイル、オレガノオイル、オリスオイル、バルマローザオイル、パロサントオイル、パセリオイル、パチョリオイル、ペラルゴニウムオイル、ペニーロイヤルオイル、ペパーミントオイル、シソオイル、プチグレインオイル、パインオイル、ブルメリアオイル、ラジアータオイル、ラベンサラオイル、レッドシダーオイル、ロマンカモミールオイル、ローズオイル、ローズヒップオイル、ローズマリーオイル、ローズウッドオイル、セージオイル、サンダルウッドオイル、サッサfrasオイル、セイボリーオイル又はサチュレヤオイル、シサンドラオイル、スペアミントオイル、スパイカナードオイル、スブルースオイル、スターアニスオイル、スイートアニーオイル、タンジェリンオイル、タンジーオイル、タラゴンオイル、ティーツリーオイル、タイムオイル、ターメリックオイル、バレリアンオイル、パーベナオイル、ベチパーオイル又はクスオイル、ワリオニアオイル、ウィンターグリーンオイル、ワームウッドオイル、ノコギリソウオイル、イランイランオイル、ゼドアリーオイル、及びそれらの組み合わせ、を含み得る。

# 【 0 0 6 1 】

使用され得る抽出物の例は、限定されないが、アカシア抽出物、アルファルファ抽出物、藻類抽出物、アーモンド抽出物、アロエバルバデンシス抽出物、アロエ抽出物、アルテア抽出物、アニス抽出物、アップル抽出物、アプリコット抽出物、アルニカ抽出物、アルニカモンタナ抽出物、アーティチョーク抽出物、アサフォエティダ抽出物、アボカド抽出物、アズレン抽出物、バームミント抽出物、バームミント抽出物、バンブー抽出物、バナナ抽出物、オオムギ抽出物、ベアベリー抽出物、ミツバチ花粉抽出物、ビート抽出物、ビルベリー抽出物、バーチリーフ抽出物、ブラックコホッシュ抽出物、ブラックカラント抽出物、ブラックウォルナット抽出物、ブラックベリー抽出物、ブラックベリーリーフ抽出物、ブラダーラック抽出物、ブルーベリー抽出物、ルリジサ抽出物、植物抽出物、ソバ抽出物、ゴボウ抽出物、パーネット抽出物、ブッチャーズブルーム抽出物、カレンデュラ抽出物、カメリアシネンシス抽出物、カモミール抽出物、ケイパー抽出物、トウガラシ抽出物、カラギーナン抽出物、キャロット抽出物、チェリモヤ抽出物、サクラ樹皮抽出物、チェリー抽出物、シンコナ抽出物、キジムシロ抽出物、シトラス花抽出物、クローバー花抽出物、フキタンポポ抽出物、ハンゴンソウ抽出物、コーンシルク抽出物、ヤグルマギク抽出物、コンフリー抽出物、カウチグラス抽出物、クラテガス抽出物、クラテガスモノギナ抽出物、キュウリ抽出物、ヒノキ抽出物、タンポポ抽出物、ドッグローズヒップ抽出物、エルダーフラワー抽出物、エウテロコッカス抽出物、ニレ樹皮抽出物、イングリッシュオーク抽出物、ユーカリ抽出物、エパーラスティング抽出物、フェネル抽出物、フェヌグリーク抽出物、シダ抽出物、イチジク抽出物、クチナシ抽出物、ニンニク抽出物、リンド

ウ抽出物、ショウガ抽出物、ギンコ・ピローバ抽出物、イチヨウ抽出物、イチヨウ抽出物、  
、チョウセンニンジン抽出物、グレープ抽出物、グレープリーフ抽出物、グレープシード  
抽出物、グレープスキン抽出物、ゴジベリー抽出物、ガラナ抽出物、ハワイアンジンジャー  
抽出物、ヘイフラワー抽出物、ヘリクリサム抽出物、ヘナ抽出物、ハイビスカス抽出物  
、ホップ抽出物、セイヨウトチノキ抽出物、トクサ抽出物、オトギリソウ抽出物、インデ  
アंकレス抽出物、アイビー抽出物、ジョブズティア抽出物、ホホバオイル、ナツメ抽  
出物、ジュニパー抽出物、トショウ抽出物、カライト抽出物、ケルブ抽出物、キウイ抽出  
物、クラメリアトリアンドラ抽出物、レディースマントル抽出物、ラミナリアデジタタ抽  
出物、ラミナリア抽出物、ラベンダー抽出物、レモンバーム抽出物、レモン抽出物、レモ  
ンピール抽出物、レタス抽出物、リコリス抽出物、リンデン抽出物、セイヨウムラサキ抽  
出物、アカネ抽出物、アオイ抽出物、マンゴー抽出物、マシュマロ抽出物、マトリカリア  
抽出物、メロン抽出物、ミルフォイル抽出物、ミモザテヌイフロラ樹皮抽出物、ヤドリ  
ギ抽出物、モンクフルーツ抽出物、マッシュルーム抽出物、ミルラ抽出物、イラクサ抽出  
物、オークルート抽出物、オート抽出物、オレオレジン、タマネギ抽出物、オレンジプロ  
ッサム抽出物、オレンジフラワー抽出物、オイスターシェル抽出物、バンジー抽出物、パ  
セリ抽出物、パパイヤ抽出物、パッションフルーツ抽出物、モモ抽出物、ペリトリー抽出  
物、ペニーロイヤル抽出物、ペパーミント抽出物、ツルニチニチソウ抽出物、松葉抽出物  
、パイナップル抽出物、ピスタチオ抽出物、オオバコ抽出物、花粉抽出物、キラヤサボナ  
リア抽出物、マルメロシード抽出物、ラズベリー抽出物、ラウオルフィア抽出物、レスタ  
ロウ抽出物、ラタニー抽出物、ルバーブルート抽出物、米ぬか抽出物、ローズヒップ抽出  
物、ローズマリー抽出物、セージ抽出物、サンブカス抽出物、サンギナリアルート抽出物  
、サボナリア抽出物、海藻抽出物、ソープワート抽出物、ダイズ抽出物、スペアミント抽  
出物、セントジョンズワート抽出物、イラクサ抽出物、ストロベリー抽出物、サトウキビ  
抽出物、ヒマワリ抽出物、スイートクローバー抽出物、ティー抽出物、アザミ抽出物、タ  
イム抽出物、トマト抽出物、トルメンチル抽出物、バレリアン抽出物、バニラ抽出物、バ  
イオレット抽出物、ウォルナット抽出物、クレソン抽出物、コムギブラン抽出物、コムギ  
胚芽抽出物、白イラクサ抽出物、ホワイトオーク樹皮抽出物、ホワイトウィローバーク抽  
出物、ワイルドインディゴ抽出物、ウィローバーク抽出物、ウィッチヘーゼル抽出物、ノ  
コギリソウ抽出物、及びそれらの組み合わせ、を含む。

10

20

30

**【0062】**

当該組成物は、1つ以上の皮膚保護剤を含み得る。利用可能な適切な皮膚保護剤の例は  
、アラントイン、アロエベラジェル、アニス抽出物、アボカドオイル不鹸化物、カルボキ  
シメチルキチン、コンドロイチン硫酸、コラーゲン、コラーゲンアミノ酸、胚抽出物、リ  
シノール酸グリセリル、加水分解動物エラスチン、加水分解乳タンパク質、加水分解植物  
タンパク質、リノール酸（及び）リノレン酸（及び）アラキドン酸、リポソーム、パーフ  
ルオロポリメチルイソプロピルエーテル、ブランクトン抽出物、及び脊椎骨髄抽出物を含  
む。

**【0063】**

当該組成物は、1つ以上の原薬を含み得る。組成物への原薬の組み込みは、様々な皮膚  
疾患の予防又は治療のために、又は経皮吸収のための有効的に局所投与される原薬を皮膚  
に送達するために有用であり得る。原薬は、原薬がヒトに有益な効果をもたらす可能性の  
ある何れかの化合物又はその混合物であり得る。原薬は、ヒトを含む哺乳動物において局  
所的又は全身的効果を生じる生理学的又は薬理学的な物質であり得る。利用可能な適切な  
原薬の例は、抗炎症化合物、鎮痛剤、精神安定剤、強心配糖体、麻薬拮抗薬、抗パーキン  
ソニズム薬、抗うつ剤、抗腫瘍剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗生物質、食欲抑制剤、  
抗嘔吐剤、抗ヒスタミン剤、抗片頭痛剤、冠動脈、脳又は末梢血管拡張剤、抗狭心症剤、  
カルシウムチャネル遮断剤、ホルモン剤、避妊薬、抗血栓薬、降圧剤、化学物質依存薬、  
局所麻酔薬、コルチコステロイド、外皮用剤及び同様のもの、オールトランスレチノール  
、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、プロピオン酸レチノール、ベータカロチン  
、オヒョウ肝油、サメ肝油等のビタミンA様ビタミン類、チアミン酸塩、ベンフォチアミ

40

50

ン、ビスベンチアミン、ビスブチアミン、ビシブチアミン、塩酸ベトイアミン、塩酸セトチアミン、コカルボキシラーゼ、シコチアミン、フルスルチアミン等のビタミン B<sub>1</sub>、リボフラビン、リボフラビントラブチレート、フラビンアデニンジヌクレオチド等のビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン B<sub>6</sub>、コバラミン、B<sub>12</sub>、TAM、コバマミド、シアノコバラミン、メコバラミン、その他の B 群のビタミン等のビタミン B<sub>12</sub>、アスコルビン酸等のビタミン C、エルゴカルシフェロール (ビタミン D<sub>2</sub>) 等のビタミン D、コレカルシフェロール (ビタミン D<sub>3</sub>)、カルシフェジオール、カルシトリオール、アルファカルシトリオール、ジヒドロタキステロール、アルファカルシドール、カルシフェジオール、カルシトリオール、コレカルシフェロール、タラ肝油、ジヒドロタキステロール、エルゴカルシフェロール、ビタミン E、アルファトコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、トコフェリルキノン、コムギ胚芽オイル、フィトメナジオン、メナジオールニリン酸ナトリウム、メナジオン等のビタミン K、ビタミン P、スクラルファート、スクロースオクタサルフェート及びその塩、エステル及び錯体等のスクロース硫酸エステル、フェノキシエタノール等の抗菌剤、又はその他何れかの原薬を含む。

#### 【0064】

組成物は、1つ以上の鎮痛化合物を含み得る。利用可能な適切な鎮痛化合物の例は、アロエベラ、MSM、エミューオイル、メントール、グルコサミン、コンドロイチン、カプサイノシド、アルニカ抽出物、コリアンダーオイル、ローマカモミールオイル、ヤナギ樹皮抽出物、ナツシロギク抽出物、セントジョンズワート抽出物、カバカバ抽出物、イラクサの葉、アセチルサリチル酸、バラ (Bala)、ブラックコホッシュ、ブラックスネークルート (black snakeroot)、バグベイン (bugbane)、スクウォールルート (squawroot)、ブプレラム、カレンデュラ、カンファー、カイエン、デビルズクロールート、イブニングプリムローズオイル、ジンジャー、ゴツコラ、イチョウ、ジュニパー、ラベンダーオイル、リコリス、マジョラム、シモツケソウ、メントール、パッションフラワー、ケルセチン、サリシナム、ワイルドヤム、ウィンターグリーン、ウッドベトニー、ヨモギ、又は何れか他の鎮痛剤を含む。

#### 【0065】

組成物は、1つ以上の抗炎症化合物を含み得る。利用可能な適切な抗炎症化合物の例は、アロエベラ、MSM、エミューオイル、コンドロイチン、グルコサミン、カプサイノシド、アルニカ抽出物、グレープシードオイル、コリアンダーオイル、マリーゴールド抽出物、イラクサの葉抽出物、ローマカモミールオイル、ブルーボートル抽出物、セントジョンズワート抽出物、ヤナギ樹皮抽出物、ウィッチヘーゼル抽出物、ナツシロギク抽出物、バーレイグラス、ブラックコホッシュ、ブラックスネークルート、バグベイン、スクウォールルート、ボスウェリア、ルリジサ、プロメライン、ゴボウ、カレンデュラ、カイエン、タンポポ、デビルズクロールート、DHEA (デヒドロエピアンドロステロン)、エキナセア、エルダーフラワー、イブニングプリムローズオイル、アマニ、イチョウ、ジンジャー、チョウセンニンジン、ホーソン、ケンフェロール、リコリス、ライフルート、ゴールドンセネキオ、スコウィード、ゴールドングラウンセル、コカッシュウィード、コフウィード、ラグワート、ゴールドンラグワート、グランディースワロー、リンデン、マジョラム、メドウスウィート、NDGA、ニーム、パドマ 28、ケルセチン、シアバター、ターメリック、ワイルドヤム、ヨモギ、ユッカ、ピサボロール、スクラルファート、リパサイド (LIPACIDE)、ガウアイアズレン、必須脂肪酸、植物種子オイル及び他の植物ソース由来の多価不飽和脂肪酸誘導体、又は他の何れかの抗炎症剤を含む。必須脂肪酸 (EFA) は、リノレン酸及びアルファリノレン酸等のオメガ - 3 及びオメガ - 6 脂肪酸を含む場合がある。さらに、EFA を含む何れかの既知のハーブ又は様々な化合物を組成物に含めることができる。そのようなハーブの例はアマニ及びイブニングプリムローズオイルを含む。

#### 【0066】

組成物は、1つ以上の抗神経痛性化合物を含み得る。抗神経痛性作用を有する化合物は、一般に、神経の並びに沿って、又は神経の分布領域において、痛み又は不快感を軽減す

10

20

30

40

50

る。利用可能な適切な抗神経痛剤は、カプサイシノイド、ローマカモミールオイル、コリアンダーオイル、又は何れか他の抗神経痛性化合物が含まれる。

#### 【0067】

組成物は、1つ以上の抗酸化剤を含み得る。抗酸化活性を有する化合物は、一般に、組織の損傷又は劣化を防ぐ。利用可能な適切な抗酸化剤の例は、コンドロイチン、アスコルビン酸、ビタミンC、ココアバター、グレープシードオイル、セントジョンズワート抽出物、コリアンダーオイル、システイン、バーレイグラス、ビルベリー、エキナセア、ニンニク、ジンジャー、イチョウ、チョウセンニンジン、グレープシードプロアントシアニジン抽出物、グリーンティー、ホーソン、レモンバーム、ミルクシスル、オレガノ、ペパーミント、ザクロジュース、スベリヒユ、ピクノジェノール、赤ワイン、ローズマリー、シザンドラ、朝鮮五味子、ウレンチュン(wurenchun)、トリリノレイン、サンチ、酒石酸、ターメリック、-トコフェロール又は他の何れかのトコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエンブチルヒドロキシアニソール、又はその他何れかの抗酸化剤を含む。

10

#### 【0068】

組成物は、1つ以上の血液循環促進剤を含み得る。血液循環促進剤は、一般に、組成物が適用される領域への血液循環を増加させる。利用可能な適切な血液循環促進剤の例は、MSM(メチルスルホニルメタン)、アルニカ抽出物、ローマカモミールオイル、イラクサ抽出物、マリーゴールド抽出物、グレープシード抽出物、ブルーボタル抽出物、コリアンダーオイル、ライムツリー抽出物、マリーゴールド抽出物、ナツシロギク抽出物、セントジョンズワート抽出物、ウィッチヘーゼル抽出物、アルジュナ、バラ、ベンゾイン、ビルベリー、ブラックペッパー、ブルーガムユーカリ、ブルーヴァーヴァイン、ボルネオール、ブッチャーズブルーム、カイエン、イトスギ、ゼラニウム、ジンジャー、イチョウ、グレープシードプロアントシアニジン抽出物、ホーソン、L-アルギニン、レモン、レモングラス、リンデンフラワー、ニアウリ、エンバクわら、オレンジブロッサム、パッションフラワー、ペルーバルサム、パイン、サンショウ樹皮、ローズオイル、ローズマリー、スペインセージ、スプルー、チェンチーチョウセンニンジン(Tienchi ginseng)タイム、パイオレット、ホワイチパーチ、ヨヒンベ、又はその他何れかの血液循環促進剤を含む。

20

#### 【0069】

組成物は、抗うつ剤、抗不安剤、又は抗ストレス活性を有する1つ以上の化合物を含み得る。利用可能な適切な抗うつ剤、抗不安剤、又は抗ストレス化合物の例は、MSM、カバカバ抽出物、ローマカモミール抽出物、ナツシロギク抽出物、セントジョンズワート抽出物、ミツバチ花粉、ベルガモット、ブラックコホッシュ、ブラックホースハウンド、ブグルウィード、カリフォルニアポピー、クラリーセージ、カウスリップ、ダミアナ、DHEA(デヒドロエピアンドロステロン)、ゼラニウム、チョウセンニンジン、ゴツコラ、グレープフルーツ、ヒソップ、ジャマイカハナミズキ、レディーススリッパー、ラベンダー、レモンバーム、リコリス、リンデン、ロベリア、メート、ヤドリギ、モスワート、ヨモギ、エンバクわら、パッションフラワー、ペパーミント、ローズマリー、スカルキャップ、パレリアンルート、ヴァーヴァイン、ワイルドレタス、ウッドベトニー、又は他の何れかの抗うつ剤、抗不安剤、抗ストレス剤を含む。

30

40

#### 【0070】

組成物は、何れかの鎮痛剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血液循環促進剤、抗うつ剤、又は抗ストレス型のハーブをさらに含み得る。利用可能な適切なハーブの例は、アルジュナ、バラ、バーレイグラス、ミツバチ花粉、ベンゾイン、ベルガモット、ビルベリー、ブラックコホッシュ、ブラックホースハウンド、ブラックペッパー、ブルーガムユーカリ、ブルーヴァーヴァイン、ルリジサ、ボルネオール、ボスウェリア、プロメライン、ブグルウィード、ミシマサイコ、ゴボウ、ブッチャーズブルーム、カリフォルニアポピー、カンファー、カイエン、クラリーセージ、コカッシュウィード、カウスリップ、コフウィード、イトスギ、ダミアナ、タンポポ、デビルズクロール、DHEA、エキナセア、エルダーフ

50

ラワー、イブニングプリムローズオイル、アマニ、ニンニク、ゼラニウム、ジンジャー、イチョウ、チョウセンニンジン、ゴールドングラウンセル、ゴールドンラグワート、ゴールドンセネキオ、ゴツコラ、グレープフルーツ、グレープシードプロアントシアニン抽出物、グリーンティー、グランディースワロー、ホーソン、ヘザー、ヒソップ、ジャマイカハナミズキ、ジュニパー、ケンフェロール、L-アルギニン、レディーススリッパ、ラベンダー、レモン、レモンバーム、レモングラス、リコリス、ライフルート、リンデン、ロベリア、マジョラム、メート、メドウスイート、ミルクシスル、ヤドリギ、モスワート、ヨモギ、NDGA（ノルジヒドログアイアレチン酸）、ニーム、ニアウリ、エンバクわら、オレンジプロッサム、オレガノ、パドマ28、パッションフラワー、ペパーミント、ペルーバルサム、パイン、ザクロジュース、サンショウ樹皮、スベリヒユ、ピクノジェノール、ケルセチン、ラグワート、赤ワイン、ローズオイル、ローズマリー、サリシナム、シザンドラ、シャープソレル、スカルクアップ、スペインセージ、スブルース、スクウォーウィード、チェンチーチョウセンニンジン、タイム、トリリノレイン、ターメリック、バレリアンルート、ヴァーヴァイン、バイオレット、ホワイターチ、ワイルドレタス、ワイルドヤム、ウィンターグリーン、ウッドベトニー、ヨモギ、ヨヒンベ、ユッカ、又は何れか他の鎮痛剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血液循環促進剤、抗うつ剤、抗不安剤、又は抗ストレス型のハーブを含む。

10

#### 【0071】

組成物は、1つ以上の薬用抽出物を含み得る。薬用抽出物は、様々な薬効を有し得る。利用可能な適切な薬用抽出物は、アロエ抽出物、カンドック抽出物、ニンジン抽出物、シンコナ抽出物、クローブ抽出物、コモンフェネル抽出物、ヤグルマギク抽出物、クリーピングサキシフラゲ（*creeping saxifrage*）抽出物、キュウリ抽出物、ヘチマ抽出物、ユーカリ抽出物、スギナ抽出物、ハマメリス抽出物、シャクヤク（*herbaceous peony*）抽出物、セイヨウトチノキ抽出物、ドクダミ抽出物、アイリス根茎抽出物、レモン抽出物、リコリスルート抽出物、ムラサキ抽出物、メリロット抽出物、メリッサ抽出物、マルベリー抽出物、ピーチ抽出物、ピーチリーフ抽出物、フェロンデンドロンアムレンセルブル抽出物、ブラセンタ抽出物、プリムローズ抽出物、ラズベリー抽出物、ローズ抽出物、アカヤジオウ抽出物、セージ抽出物、海藻抽出物、シルク抽出物、ソープワート抽出物、ソフォラアングスティフォリア抽出物、ティー抽出物、タイム抽出物、胸腺抽出物、ホワイテッドイラクサ抽出物、又は何れか他の薬用抽出物を含む。

20

30

#### 【0072】

組成物に含まれ得る薬物及び薬効成分は、上記の成分によって限定されない。目的に応じて、薬物及び薬効成分を単独で組成物に配合することができ、又は2つ以上のタイプの薬効成分を組み合わせることができ及び適宜製剤化され得る。さらに、薬物及び薬効成分は、遊離形態で使用されるだけでなく、塩を形成できる場合は酸又は塩基性の塩の形態で、又はカルボン酸基を有する場合エルテルの形態で組成物に製剤化され得る。

#### 【0073】

組成物は、1つ以上のサンスクリーンを含み得る。利用可能な適切なサンスクリーンの例は、アラントイン、PABA、p-アミノベンゾエート、ベンゾフェノン-2、ベンゾフェノン-6、ベンゾレゾルシノール、サリチル酸ベンジル、シノキサート、ジオキシベンゾン、エスクロシド、エチル4-ビス（ヒドロキシプロピル）アミノベンゾエート、エチルヘキシルp-メトキシケイヒ酸、エトクリレン、グリセリルアミノベンゾエート、ホモサレート、サリチル酸メチル、アントラニル酸メチル、メチルオイゲノール、3-（4-メチルベンジリデン）ボラン-2-オン、メキセノン、オクタベンキソン、オクトクリレン、オキシベンゾン、パジメート、2-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホン酸、スルイソベンゾン、3-ベンジリデンカンファー、コーヒー抽出物、サリチル酸エチル、PABAグリセリル、ホモサレート、サリチル酸イソプロピルベンジル、アントラニル酸メンチル、ナイロン-12（及び）二酸化チタン、オクチルジメチルPABA、オクチルメトキシシンナメート、サリチル酸オクチル、オクチルトリアゾン、オリザノ

40

50

ール、PEG-25PABA、TEA-サリチル酸、二酸化チタン、酸化亜鉛、ベンゾフェノン-1、ベンゾフェノン-3、ベンゾフェノン-4、ベンゾフェノン-8、ベンゾフェノン-9、ベンゾフェノン-11、ベンゾフェノン-12、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、4-イソプロピルジベンゾイルメタン、アボカジン、アーガナオイル、DEA-メトキシシンナメート、ドロマトリゾール、エチルジヒドロキシプロピルp-アミノ安息香酸、エトクリレン、イソプロピルメトキシシンナメート、3-(4-メチルベンジリデン)-カンファー、オクトクリレン、オクチゾール、オクチルジメチルPABA、オクチルメトキシシンナメート、サリチル酸オクチル、オクチルトリアゾン、PABA、シアバター、TEA-サリチル酸、トリ-PABA-パンテノール、又は何れか他の3スクリーンを含む。

10

**【0074】**

組成物は、1つ以上の防虫剤を含み得る。利用可能な適切な防虫剤の例は、ブトピロノキシル、ブチルエチルプロパンジオール、フタル酸ジブチル、ジエチルトルアミド、フタル酸ジメチル、エトヘキサジオール、シトロネラ、カンファー、又は何れか他の防虫剤を含む。

**【0075】**

組成物は、1つ以上の防腐剤を含み得る。利用可能な適切な防腐剤の例は、グレープシード抽出物、ココアバター、メチルパラベン、プロピルパラベン、ジアゾリンジニルウレア、ソルビン酸、フェノキシエタノール、エチルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム、カプリリルグリコール、デヒドロ酢酸、又は何れか他の防腐剤を含む。組成物は、防腐剤を含んでも含まなくてもよく、複数の防腐剤を含んでもよい。防腐剤は、望ましくない細菌及び真菌が組成物中に発生することを防ぐことに役立ち得る。防腐剤は、組成物の貯蔵寿命を延ばすことができる。貯蔵寿命は、組成物が産生される際及び組成物が皮膚表面に塗布される際の間の時間を指す場合がある。防腐剤は、当業者に知られている様々な目的に役立ち得る。

20

**【0076】**

組成物は、糖（例えば、白糖、ブラウンシュガー等）、又は糖同等物、又は他の角質除去剤、又は角質除去を補助する粒状材料をさらに含み得る。利用可能な適切な角質除去剤の例は、プムス、アプリコットミール、グラウンドエンバク、クルミ殻粉、及びグラウンドアーモンドミールを含む。組成物の一実施形態は、白糖を含む。

30

**【0077】**

組成物は、1つ以上の香料及び/又は着色料（例えば、顔料、染料等）を含み得る。フローラル、ハーバル又はフルーティーフレグランス等の何れかのタイプの天然又は合成の香料が利用可能である。香料の使用は、化粧品業界及び一般用医薬品製剤の分野でよく知られており、多くの適切な香料が当該技術分野で知られている。組成物の安定性及び機能は一般に、香料の存在又は不存在によって変化しない。フリージアエッセンシャルオイルは、天然の香料として使用され得る。他のエッセンシャルオイルも天然の香料として使用され得る。香料は取り除くことができ、組成物が、感受性の高い個人又は香料に対してアレルギー反応を起こす可能性のある個人への使用が意図されている状況では、香料を除くことが望ましい場合がある。FD&CブルーNo. 1等の何れかのタイプの天然又はFD&C着色料が使用され得る。必要に応じて、組成物は無色であってもよく、又は組成物中に存在する1つ以上の化合物によって提供される色を呈してもよい。

40

**【0078】**

組成物は、化粧品又は医薬組成物に通常使用されるもの等の、医薬上又は化粧品上許容される様々な賦形剤又は添加剤をさらに含み得る。賦形剤又は添加剤は、pH調整剤、安定剤、着色剤、発泡剤、粘度調整剤、アルブチン等の美白剤、アルギン酸塩及びCarbomer-940等の充填剤又は増粘剤、展着剤、真珠光沢剤、水、大気、及び塩、顔料、脂肪、エステル等の固体表面上の侵襲的な物質から皮膚を保護する薬剤、キトサン、塩、ワックス、及び長鎖アルコール等の保護剤であり得る。他の添加剤は、乳酸、クエン酸、グリコール酸、コハク酸、酒石酸、d-リンゴ酸、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム

50

、炭酸水素アンモニウム、及び他の pH 調整剤が含まれる。前述の添加剤の様々な組み合わせが、本開示の組成物において利用され得ることが理解されるだろう。さらに、組成物は、そのような成分を実質的に含まないか、又は完全に含まなくてもよい。

#### 【0079】

組成物は、化粧品として許容される担体（又はビヒクル）を含むように製剤化され得る。化粧品として許容される担体の例は、限定されないが、水、グリセリン、ワックス、エタノール等の様々なアルコール、プロピルアルコール、ベジタブルオイル、ミネラルオイル、シリコンオイルなどのシリコン、脂肪酸エステル、脂肪酸アルコール、グリコール、ポリグリコール、又はそれら何れかの組み合わせを含む。さらなる例は、上記任意の添加剤に記載される。

10

#### 【0080】

本開示の組成物は、当該技術分野で理解されている様々な方法を用いて調製され得る。組成物の調製の一実施例において、当該調製方法は、微生物の集団の少なくとも1つ及び微生物の集団から得られた成分を任意に、上記1つ以上の追加の成分（例えば担体及び/又は添加剤）と共に組み合わせ、組成物を得るステップを含む。成分は、従来の製造方法及び装置、例えば、ミキサー、ブレンダー等を使用して組み合わせられ得る。

#### 【0081】

完成した組成物は、限定されないが、エアロゾルスプレー、ゲル、クリーム、分散液、エマルジョン、フォーム、液体、ローション、保湿剤、ムース、バッチ、ボマード、パウダー、ポンプスプレー、固体、溶液、スティック、スエープ、又はタオルなどの皮膚への局所塗布に適した何れかの形態であり得る。エマルジョンは、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン、及びシリコン中水型エマルジョンを含む。様々な実施形態において、組成物は、医薬品、準医薬品、又は化粧品の形態で使用され得る。それは、ローション、クリーム、軟膏、パウダー、ジェル、エアロゾル、泡、洗顔剤、バーム、ジェル、シャンプー、コンディショナー、ウォッシュ、リンス、タオル、美容液、パック、マスク、メイクアップ、ファンデーション、スクラブ、角質除去剤、石鹸、リップスティック、ヘア化粧品、ボディ化粧品、又は何れか他の体の外表面への塗布に適した形態の形態を取り得る。ただし、組成物が取り得る形態はこれらに限定されない。特定の実施形態において、組成物は、局所用組成物の形態、任意に、局所用ローション、局所用洗顔剤、局所用クリーム、局所用バー、局所用スティック、又はそれらの組み合わせの形態である。

20

30

#### 【0082】

産業上の利用可能性

この開示は、皮膚マイクロバイオーーム、具体的にはコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティ s p p . の組成物をポストバイオティクス及び/又はプロバイオティクスで調製することに有用である。皮膚上のコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティ s p p . の存在量は、皮膚の炎症（臨床的に見えるか、又は無症状の何れか）を獲得又は有する可能性の診断マーカーとしても使用され得る。

#### 【0083】

本開示の方法及び組成物を例示する以下の実施例は、本発明を例示することを意図しており、本発明を限定することを意図していない。

40

#### 【実施例】

#### 【0084】

2つの断面観察研究が実施された。第1の研究において、495人の対象が観察された。この研究は、ミシガン州中部、初秋に実施されたウォークイン自発的な断面研究であった。対象は、10～70歳超の範囲であった。マイクロバイオーームのスワブサンプリングは、前額部、頭皮、前腕、鼻、及び口の5つの身体部位で行われた。各対象で300以上の変数が収集された。第2の研究においては、155人の対象が、ミシガン州中部、春の終わりに観察された。

#### 【0085】

図を参照すると、図1は、第1の研究の対象の人口統計を示す円グラフである。図2は

50

、第 1 の研究の対象の人口統計をさらに示す棒グラフである。

【 0 0 8 6 】

図 3 は、シャノン指数で推定された各部位での最近の多様性を示すパネルである。グラフの各ポイントは、サンプルの多様性スコアを表す。図 4 は、サンプル間の細菌の微生物組成の類似性を示す序数である。ポイントは、部位ごとに色分けされた個々のマイクロバイオームを表す。

【 0 0 8 7 】

図 5 は、コリネバクテリウム（未分類）の前額部の種レベルを分析する箱ひげ図である。図 6 は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティの前額部の種レベルの分析を示す箱ひげ図である。オリゴタイピングパイプラインは、コリネバクテリウム属内の種レベルの変動を識別するために用いられた。種レベルの変動は、年齢（ $x$  軸）に応じて相対存在量（ $y$  軸）がどのように変化するかを視覚化することにより、コリネバクテリウム（未分類）及びコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティと関連付けられた。コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティは、中年成人（40～49 歳）のコリネバクテリウム（未分類）を、それらの高い共排除によって追い払うような傾向があった。図 7 は、コリネバクテリウム（未分類）とコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティが相互に排他的であることを示す散布図である。

【 0 0 8 8 】

図 8 は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティがしわ及びシミとどのように相関するかを示すヒートマップである。また、図示されているように、コリネバクテリウム（未分類）は、しわ及びシミと相関が低いか全くない。図 9 は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティの存在量の関数として発赤スコアの分布を示す箱ひげ図である。図 10 は、皮膚の発赤の視覚的な等級付けスケールを示す一連の写真であり、左側が、発赤が少ない／なし（1 として定める）から右側が、発赤が高い（5 として定める）までの範囲である。

【 0 0 8 9 】

驚くべきことに、コリネバクテリウム（未分類）は、若者に関連し、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティは、高齢者に関連していることが発見された。加えて、コリネバクテリウム（未分類）及びコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティは、相互に排他的であることが発見された。一方が存在する場合、もう一方は存在しない（つまり共存しない）。驚くべきことに、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティが皮膚の発赤と有意に関連していることが発見された（ $r^2 > 0.4$ 、図 9 参照）。コリネバクテリウム（未分類）及びコリネバクテリウム・クロッペンシュテッティは相互に排他的であるため、コリネバクテリウム（未分類）は、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティを調整するためのツールとしても使用可能である（例えば、培養上清を介して及び／又は微生物自体と共に）。

【 0 0 9 0 】

以下の追加の実施形態が提供され、ここで、これらの番号付けは、重要度のレベルを指定するものとして記載するものではない。

【 0 0 9 1 】

追加の実施形態

実施形態 1 は、皮膚のマイクロバイオームを改変する方法に関し、当該方法は、局所組成物を対象の皮膚に投与することを含み、ここで、前記局所用組成物は、微生物の集団、微生物の集団から得られる成分、又はそれらの組み合わせを含み；前記微生物の集団は、コリネバクテリウム種であり；及び前記コリネバクテリウム種は、16S rRNA 配列（配列番号 1）と少なくとも約 90%、任意に少なくとも約 97% の配列同一性を含む。

【 0 0 9 2 】

実施形態 2 は、前記局所組成物が、微生物の集団を含む、実施形態 1 に関する。

【 0 0 9 3 】



実施形態 3 は、前記局所組成物が、前記微生物の集団から得られる成分を含む、実施形態 1 又は 2 に関する。

【0094】

実施形態 4 は、前記成分が、前記微生物の集団から得られた上清及び / 又はその派生物を含む、実施例 3 に関する。

【0095】

実施形態 5 は、前記微生物の集団及び前記微生物の集団から得られる成分の少なくとも 1 つが、前記対象の少なくとも 1 つの皮膚の病状を低減、遅延、及び / 又は予防するための治療有効量で前記局所組成物中に存在する、先行する実施形態の何れか 1 つに関する。

【0096】

実施形態 6 は、前記対象の皮膚の病状が、炎症、発赤、色素沈着過剰、しわ、又はそれらの組み合わせを含む、実施形態 5 に関する。

【0097】

実施形態 7 は、前記局所用組成物が、局所用医薬組成物又は局所用化粧品組成物の形態である、先行する実施形態の何れか 1 つに関する。

【0098】

実施形態 8 は、前記局所用組成物が、少なくとも 1 つの化粧品として許容される担体、賦形剤、添加剤、又はそれらの組み合わせをさらに含む、先行する実施形態の何れか 1 つに関する。

【0099】

実施形態 9 は、前記対象がヒトであり、少なくとも 18 歳であり、任意に約 30 ~ 約 80 歳である、先行する実施形態の何れか 1 つに関する。

【0100】

実施形態 10 は、前記対象の皮膚が、前記局所用組成物を投与する前の微生物の在来集団を有し、前記微生物の在来集団が、前記対象の皮膚に投与される前記局所用組成物に関連する前記微生物の集団とは異なる、先行する実施形態の何れか 1 つに関する。

【0101】

実施形態 11 は、前記微生物の在来集団が、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティを含み、ここで、任意に、コリネバクテリウム・クロッペンシュテッティが、参照 16 S rRNA 配列（配列番号 2）に対し、少なくとも約 90 %、任意に少なくとも約 97 % の配列同一性を有する、実施形態 10 に関する。

【0102】

実施形態 12 は、前記局所用組成物が、前記対象の皮膚に手で塗布され、任意に前記局所用組成物が、前記対象の皮膚に擦り付けられ及び / 又は揉みこまれる、先行する実施形態の何れか 1 つに関する。

【0103】

実施形態 13 は、前記対象の皮膚が、前記対象の顔の皮膚としてさらに定義され、任意に、前記対象の前額部の皮膚としてさらに定義される、先行する実施形態の何れか 1 つに関する。

【0104】

実施形態 14 は、対象の皮膚のマイクロバイームを改変する局所用組成物に関し、前記局所用組成物が、以下の：微生物の集団、微生物の集団から得られた成分、又はそれらの組み合わせを含み、ここで、前記微生物の集団が、コリネバクテリウム種であり；前記コリネバクテリウム種が、16 S rRNA 配列（配列番号 1）に対し、少なくとも約 90 %、任意に少なくとも約 97 % の配列同一性を有する、局所用組成物に関する。

【0105】

実施形態 15 は、前記局所用組成物が、前記微生物の集団を含む、実施形態 14 に関する。

【0106】

実施形態 16 は、前記局所用組成物が、前記微生物の集団から得られた前記成分を含む

10

20

30

40

50

、実施形態 14 又は 15 に関する。

【0107】

実施形態 17 は、前記成分が、前記微生物の集団から得られた上清及び / 又はその派生物を含む、実施形態 16 に関する。

【0108】

実施形態 18 は、前記微生物の集団及び前記微生物の集団から得られる前記成分の少なくとも 1 つが、前記対象の少なくとも 1 つの皮膚の病状を低減、遅延、及び / 又は予防するための治療有効量で前記局所用組成物中に存在する、実施形態 14 ~ 17 の何れか 1 つに関する。

【0109】

実施形態 19 は、前記局所用組成物が、局所用医薬組成物又は局所用化粧品組成物の形態である、実施形態 14 ~ 18 の何れか 1 つに関する。

【0110】

実施形態 20 は、前記局所用組成物が、少なくとも 1 つの化粧品上許容される担体、賦形剤、添加剤、又はそれらの組み合わせをさらに含む、実施形態 14 ~ 19 の何れか 1 つに関する。

【0111】

実施形態 21 は、対象の皮膚への実施形態 14 ~ 20 の何れか 1 つによる前記局所用組成物の使用に関する。

【0112】

実施形態 22 は、炎症、発赤、色素沈着過剰、しわ、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される皮膚の病状に対処するための実施形態 14 ~ 20 の何れか 1 つによる前記局所用組成物の使用に関する。

【0113】

用語「含む (comprising)」又は「含む (comprise)」は、本明細書において、「含む (including)」、「含む (include)」、「から本質的になる」、及び「からなる」という概念を意味する及び包含するためにその最も広い意味で使用される。例示的な例を列挙するための「例えば (for example)」、「例えば (e.g.)」、「例えば (such as)」、及び「含む」の使用は、列挙された例のみに限定されない。従って、「例えば (for example)」又は「例えば (such as)」は、「例えば、これらに限定されない」又は「等、これらに限定されない」を意味し、他の類似又は同等の例を包含する。本明細書で使用される「約」という用語は、機器分析によって、又はサンプル処理の結果として測定された数値の小さな変動を合理的に包含する又は説明することに役立つ。そのような小さな変動は、数値の  $\pm 0 \sim 10$ 、 $\pm 0 \sim 5$ 、 $\pm 0 \sim 2.5\%$  のオーダーである可能性がある。さらに、「約」という用語は、値の範囲に関連付けられている場合、両方の数値に適用される。さらに、「約」という用語は、明示的に述べられていなくとも、数値に適用される場合がある。

【0114】

一般的に、本明細書で使用される場合、値の範囲内のハイフン「-」又はダッシュ「-」は、「から (to)」又は「から (through)」であり；「>」は、「超 (above)」又は「より大きい (greater - than)」であり；「 $\geq$ 」は、「少なくとも (at least)」又は「以上 (greater - than or equal to)」であり；「<」は、「未満 (below)」又は「未満 (less - than)」であり；及び「 $\leq$ 」は、「最大 (at most)」又は「以下 (less - than or equal to)」である。個別に、特許に関する前述の各出願、特許、及び / 又は特許出願公開は、1 つ以上の非限定的な実施形態において、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0115】

添付の特許請求の範囲は、詳細な説明に記載された化合物、組成物、又は方法に限定されず、添付の特許請求の範囲に含まれる特定の実施形態間で異なり得ることが理解される

10

20

30

40

50

べきである。様々な実施形態の特定の特徴又は態様を説明するために本明細書に依拠した何れかのマーカッシュグループに関して、他の全てのマーカッシュメンバーから独立したそれぞれのマーカッシュグループの各メンバーから、異なる、特別の、及び／又は予期しない結果が得られる場合があることを理解されたい。マーカッシュグループの各メンバーは、個別に又は組み合わせて依拠することができ、添付の特許請求の範囲内の特定の実施形態に対して適切なサポートを提供する。

【 0 1 1 6 】

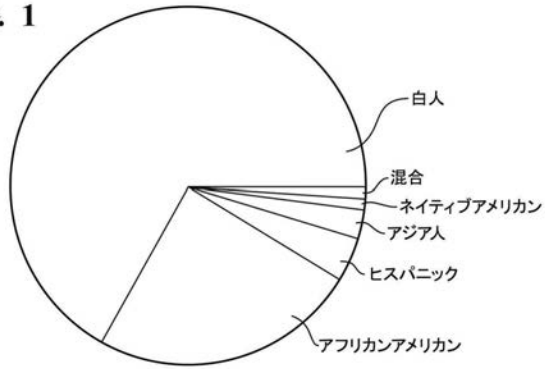
また、本発明の様々な実施形態を説明する際に依拠する範囲及び部分範囲は、独立的に及び集合的に添付の特許請求の範囲内にあり、そのような値が明細書中に明確に記載されていない場合でも全体及び／又は分数の値を含む全ての範囲を記載する及び企図すると理解される。当業者は、列挙された範囲及び部分範囲が、本発明の様々な実施形態を十分に説明し、実施可能であることを容易に認識することができ、そのような範囲及び部分範囲は、関連する半分、 $1/3$ 、 $1/4$ 、 $1/5$ 等にさらに詳しく記述することができる。ほんの一例として、「 $0.1 \sim 0.9$ 」の範囲は、さらに、下3分の1、すなわち、 $0.1 \sim 0.3$ 、中3分の1、すなわち $0.4 \sim 0.6$ 、及び上3分の1、すなわち $0.7 \sim 0.9$ に記載されてもよく、これは、独立的に及び集合的に添付の特許請求の範囲内にあり、独立的に及び集合的に依拠し、添付の特許請求の範囲内の特定の実施形態に対するサポートを提供する。加えて、「少なくとも」、「より大きい」、「未満」、「以下」等の範囲を定義する又は変更する言語に関して、そのような言語は、部分範囲及び／又は上限又は下限を含むことを理解されたい。他の実施例として、「少なくとも10」の範囲には、本質的に少なくとも10～35、少なくとも10～25の部分範囲、25～35の部分範囲等が含まれ、各部分範囲は、独立的に及び集合的に依拠することができ、添付の特許請求の範囲内の特定の実施形態に対する適切なサポートを提供する。最終的に、開示された範囲内の独立した数は、それに依拠することができ、添付の特許請求の範囲内の特定の実施形態に対する適切なサポートを提供する。例えば、「1～9」の範囲には、3等の様々な独立した整数、及び $4.1$ 等の小数点（又は分数）を含む独立した数値が含まれ、これは、添付の特許請求の範囲内の特定の実施形態に依拠し、適切なサポートを提供することができる。

【 0 1 1 7 】

本発明は、本明細書において例示的な方法で説明されており、使用されている用語は、限定ではなく説明の用語の性質を意図していることを理解されたい。上記教示に照らして、本発明の多くの改変及び変更が可能である。本発明は、添付の特許請求の範囲内で具体的に説明されたものとは別の方法で実施することができる。独立及び従属請求項の全ての組み合わせの主題は、単一及び複数従属の両方で、本明細書中に明確に企図されている。

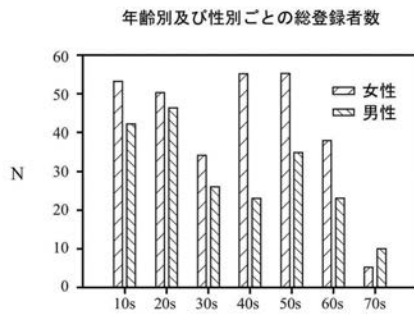
【図 1】

FIG. 1



【図 2】

FIG. 2



【図 4】

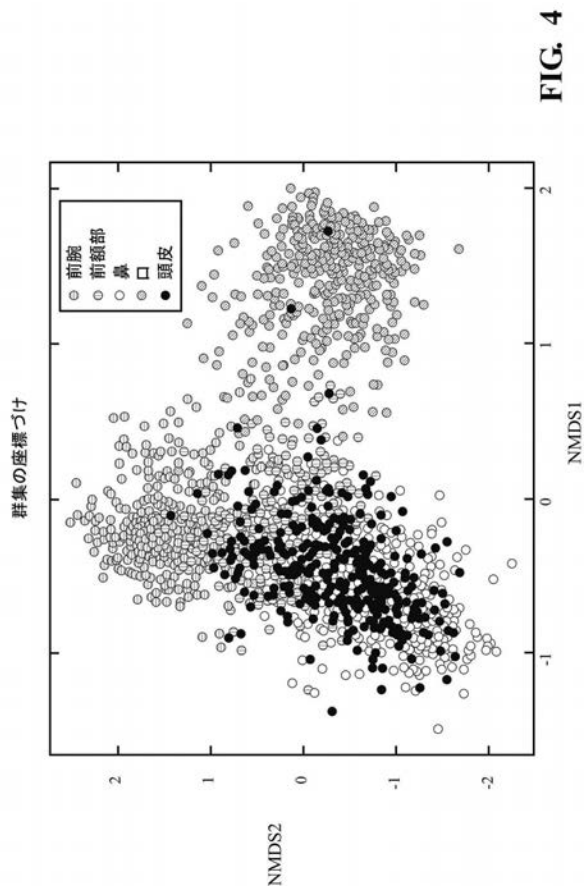


FIG. 4

【図 3】

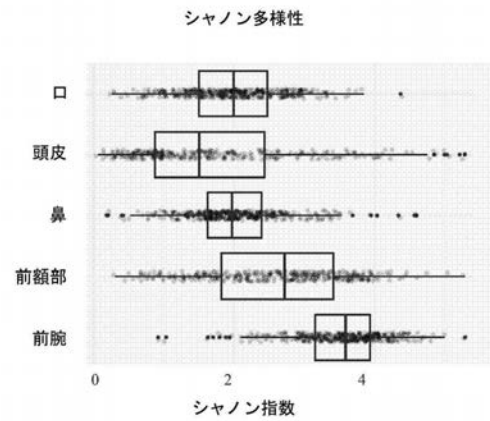


FIG. 3

【図 5】

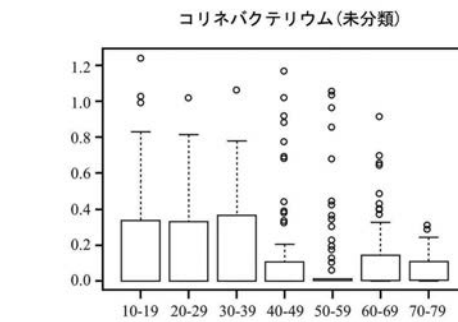


FIG. 5

【図 6】

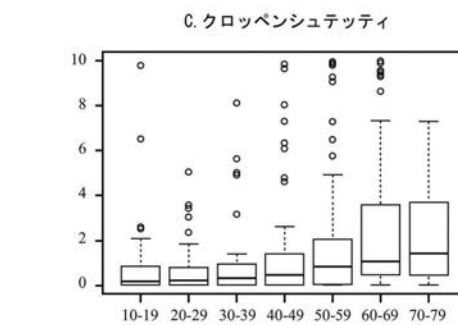
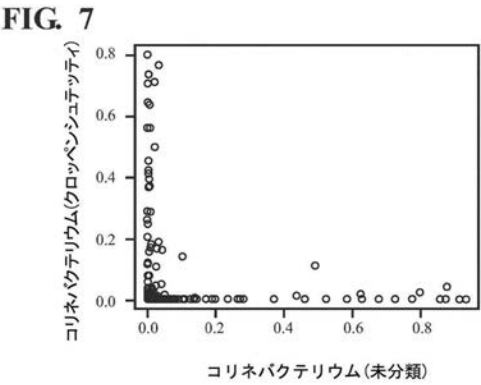
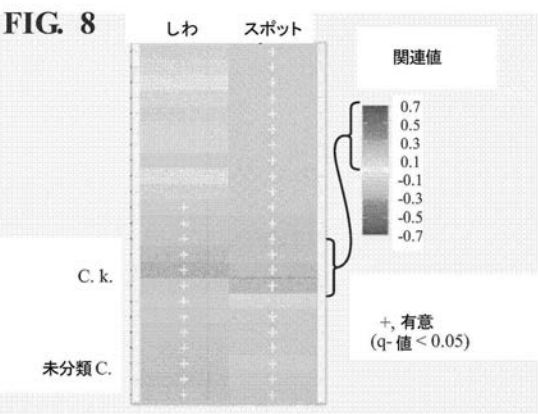


FIG. 6

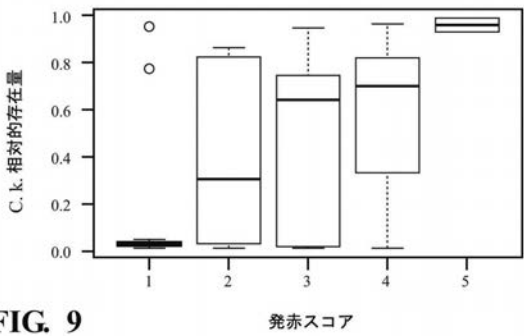
【 図 7 】



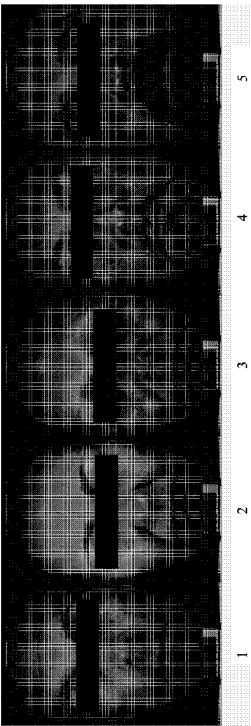
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



**FIG. 10**

【配列表】

2021504390000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/062938

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K8/99 A61Q19/08  
ADD.

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)

A61Q A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, EMBL, INSPEC, CHEM ABS Data, SCISEARCH

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/119827 A1 (KOVARIK JOSEPH E [US]) 4 May 2017 (2017-05-04) paragraphs [0016] - [0028]; claims	1-22
X	WO 2009/018447 A2 (UNIV NEW YORK [US]; BLASER MARTIN J [US]; GAO ZHAN [US]) 5 February 2009 (2009-02-05) paragraphs [0011], [0012], [0016] - [0040], [0079] - [0083]; claims; examples	1-22
X	WO 2016/172196 A1 (PÄTZOLD BERNHARD [DE]; GÜELL MARC [US]) 27 October 2016 (2016-10-27) pages 1-5; claims; examples	1-22
	----- -/--	

☒ 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2019

Date of mailing of the international search report

27/02/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steffen, Pierre

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/062938

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2016/109758 A2 (SYMBIOTA LLC [US]; SYMBIOTA INC [US]; SAMAYOA PHILLIP; VON MALTZAHN GE) 7 July 2016 (2016-07-07) page 140, paragraphs 7-11, 216-224; table 3; sequence 4	14-20
A	----- NAKAKO SHIBAGAKI ET AL: "Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 7, no. 1, 5 September 2017 (2017-09-05), XP055554307, DOI: 10.1038/s41598-017-10834-9 the whole document	1-22
A	----- ALISA WILANTHO ET AL: "Diversity of bacterial communities on the facial skin of different age-group Thai males", PEERJ, vol. 5, 21 November 2017 (2017-11-21), page e4084, XP055554320, DOI: 10.7717/peerj.4084 the whole document	1-22
A	----- SOMBOONNA NARAPORN ET AL: "Bacterial communities on facial skin of teenage and elderly Thai females", ARCHIVES OF MICROBIOLOGY, SPRINGER BERLIN HEIDELBERG, BERLIN/HEIDELBERG, vol. 199, no. 7, 8 April 2017 (2017-04-08), pages 1035-1042, XP036293781, ISSN: 0302-8933, DOI: 10.1007/S00203-017-1375-0 [retrieved on 2017-04-08] the whole document	1-22
T	----- R. JUGÉ ET AL: "Shift in skin microbiota of Western European women across aging", JOURNAL OF APPLIED MICROBIOLOGY., vol. 125, no. 3, 29 June 2018 (2018-06-29), pages 907-916, XP055554331, GB ISSN: 1364-5072, DOI: 10.1111/jam.13929 the whole document	1-22



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/062938

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2017119827 A1	04-05-2017	US 2017119827 A1	04-05-2017
		US 2019038680 A1	07-02-2019
-----		-----	
WO 2009018447 A2	05-02-2009	EP 2184997 A2	19-05-2010
		US 2009035329 A1	05-02-2009
		US 2012171193 A1	05-07-2012
		WO 2009018447 A2	05-02-2009
-----		-----	
WO 2016172196 A1	27-10-2016	CA 3021690 A1	27-10-2016
		EP 3285872 A1	28-02-2018
		US 2018142202 A1	24-05-2018
		WO 2016172196 A1	27-10-2016
-----		-----	
WO 2016109758 A2	07-07-2016	AU 2015373978 A1	17-08-2017
		BR 112017014230 A2	06-03-2018
		CA 2972904 A1	07-07-2016
		CN 108271339 A	10-07-2018
		EP 3240391 A2	08-11-2017
		RU 2017127214 A	01-02-2019
		US 2018020677 A1	25-01-2018
		WO 2016109758 A2	07-07-2016
-----		-----	

## フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

１．ブルロニック

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 グレグ ヒルブランド

アメリカ合衆国, ミシガン 4 9 4 6 1, ホワイトホール, サウス ミアーズ アベニュー 3 2 4

(72)発明者 ブランドン アイカー

アメリカ合衆国, ミシガン 4 9 5 0 6, グランド ラピッズ, ベイツ ストリート サウス イースト 1 4 2 8

(72)発明者 ペドロ ディミトリウ

カナダ国, プリティッシュコロンビア ブイ6イー 1エイチ8, バンクーバー, ネルソン ストリート 1 0 3 6

(72)発明者 ウィリアム モーン

カナダ国, プリティッシュコロンビア ブイ6アール 2ジェイ4, バンクーバー, ウェスト テンズ アベニュー 9 0 1 - 4 6 6 5

(72)発明者 カウサー マリク

アメリカ合衆国, グランド ラピッズ, ホワイトウッド ファームズ コート ノース イースト 1 0 6 8

F ターム(参考) 4B065 AA24X BA22 CA44

4C083 AA031 AA032 CC02 EE13

4C087 AA01 AA02 BC30 NA14 ZA89