

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 10 月 27 日 (27.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/099731 A1

(51) 国際特許分類: **A61K 35/78**, 7/00, A61P 17/04, 31/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/013360

(22) 国際出願日: 2004 年 9 月 14 日 (14.09.2004)

(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2004-106920 2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小林製薬株式会社 (KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418507 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 3 番 6 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 下尾 克也 (SHI-MOO, Katsuya) [JP/JP]; 〒5670057 大阪府茨木市豊川一丁目 3 0 番 3 号 小林製薬株式会社中央研究所内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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: ANTIBACTERIAL AGENT DERIVED FROM GALENICAL AND COMPOSITION FOR EXTERNAL APPLICATION CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: 生薬由来の抗菌剤及びこれを含有する外用組成物

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a highly safe antibacterial agent having high antibacterial activity against Propionibacterium acnes which is a causative bacterium of pimples. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] There is provided an antibacterial agent against Propionibacterium acnes, comprising banksia extract as an active ingredient.

(57) 要約: 【課題】 ニキビの原因菌であるプロピオニバクテリウム アクネスに対して高い抗菌作用を有し、安全性に優れた抗菌剤を提供する。 【解決手段】 モッコウエキスを有効成分とするプロピオニバクテリウム アクネスに対する抗菌剤。



WO 2005/099731 A1

明 細 書

生薬由来の抗菌剤及びこれを含有する外用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、モッコウエキスを有効成分とする抗菌剤及びこれを含有する外用組成物に関する。

背景技術

[0002] ニキビ(尋常性ざ瘡)は、皮膚の毛嚢脂腺系を中心とした毛孔におこる表在性の慢性炎症状態を指し、思春期の男女に多く見られる。ニキビの原因は、まだ不明な点が多いが、その原因の1つとして、皮膚に常在するプロピオニバクテリウム アクネス(*Propionibacterium acnes*)が関与していると考えられている。

[0003] プロピオニバクテリウム アクネスは、皮膚の毛孔内に存在し、脂質(皮脂)を分解して遊離脂肪酸を生成する。この遊離脂肪酸には、面皰形成作用、炎症惹起作用があることが知られている。思春期に性ホルモン等の影響によって皮脂分泌が活発になると、遊離脂肪酸が過剰に生成され、その結果ニキビを発症するとされている。

[0004] 従来、ニキビ治療剤として、プロピオニバクテリウム アクネスに対する抗菌作用をはじめ、皮脂分泌抑制作用、角質溶解作用を有するものが広く用いられてきた。

[0005] しかしながら、これら既存のニキビ治療剤には、種々の副作用を伴う。例えば、皮脂分泌抑制作用を有する女性ホルモン剤、及び抗菌作用を有するエリスロマイシン、テトラサイクリン等の抗生物質等は、胃腸障害を引き起こすことが知られている(非特許文献1)。また、角質溶解作用を有するイオウ、カンフル、サルファ剤等は、度重なる塗布による患部周辺の皮膚に対する刺激が強く、かさつき等が問題となっている。

[0006] なお、上記の他に、ゲレップ、蘇方木、矢車の実、ログウッド等から得られた植物エキスを有効成分とするニキビ治療剤も知られている(例えば、特許文献1参照)。

特許文献1:特開平3-93710

非特許文献1:今日の治療薬2003 解説と便覧 南江堂

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明は、ニキビの原因菌であるプロピオニバクテリウム アクネスに対して高い抗菌作用を有し、皮膚刺激等の副作用の少ない安全性に優れた抗菌剤及びこれを含む外用組成物を提供することを主な目的とする。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者らは、モッコウエキ스가プロピオニバクテリウム アクネスに対して高い抗菌作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

- [0009] 本発明は、以下の抗菌剤及びこれを含む外用組成物を提供する。

項1. モッコウエキスを有効成分とするプロピオニバクテリウム アクネスに対する抗菌剤。

項2. 項1に記載の抗菌剤を含む外用組成物。

項3. 抗ニキビ用である項2に記載の外用組成物。

- [0010] 本発明の抗菌剤の有効成分であるモッコウエキスは、モッコウ(木香)と呼ばれるキク科の大形多年草から得られる。モッコウエキスとしては、モッコウの根から得られるものが好ましいが、プロピオニバクテリウム アクネスに対する抗菌効果が得られるものであれば、モッコウの植物体全体(全草)又は根以外の任意の部分(例えば、葉、根茎、茎、根皮等)から抽出されたものを用いてもよい。

- [0011] 本発明で用いるモッコウエキスの製造方法としては、従来公知の方法を使用することができ、例えば、モッコウ又はモッコウの乾燥物を水又は熱水抽出、あるいは有機溶媒で抽出し、濾過する方法等があげられる。抽出の条件としては、一般的に植物抽出に用いられるものであれば特に限定されない。さらに、抽出、濾過の後、必要に応じて該エキスを濃縮してもよい。濃縮の方法としては、エバポレーター等の常法を用いることができる。また、市販のモッコウエキスをを用いてもよい。

- [0012] 抽出に用いる溶媒としては、公知のものを用いればよく、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、イソプレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセリン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、アセトン等の有機溶媒を用いることができ、水、エタノールが好ましい。これらの抽出溶媒から、1種を単独で

、又は2種以上を混合して使用する。

- [0013] この様にして得られた抽出物は、本発明の抗菌剤としてそのまま用いることもできるし、また、本発明の効果を失わない範囲内で脱臭、脱色等の精製操作を加えることもできる。さらに、本発明の抗菌剤は、上記の抽出物から抽出溶媒を蒸発、乾固させて粉末状で用いることもでき、又は水、エタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン等の溶媒に再溶解して用いることもできる。
- [0014] 本発明の抗菌剤は、上記抽出物又はその組成物からなるものであってもよいが、さらに賦形剤、担体、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤等を含んでいてもよい。また、他の抗菌剤を含んでいてもよい。
- [0015] 本発明の抗菌剤は、後述する実施例1で示すように、特にプロピオニバクテリウムアクネス(*Propionibacterium acnes*)に対して良好な抗菌活性を有している。その有効量は、モッコウエキスとして、該エキス1gあたり、局方記載の「モッコウ」の乾燥重量4gから抽出される量の抽出成分を含むものを使用する場合であれば、本発明の抗菌剤におけるモッコウエキスの有効量は、該剤の総量に対して、例えば1重量%程度以上、好ましくは5重量%程度以上、更に好ましくは10重量%程度以上が例示される。
- [0016] また、本発明の抗菌剤100g中に、乾燥重量4g程度以上の局方記載の「モッコウ」から水又はエタノールで抽出される量の抽出成分を含んでいることが望ましく、好ましくは20g程度以上、さらに好ましくは40g程度以上の「モッコウ」から得られる該抽出成分を含むことが望ましい。
- [0017] ゆえに、本発明の抗菌剤は、例えば、抗ニキビを目的とする外用組成物の抗菌成分として有効に用いることができる。また、本発明の抗菌剤に、他の抗菌剤及び抗菌作用を有する化合物(エタノール等)を加える場合は、上記よりも少ない量で抗菌効果を得ることができる。よって、該有効量の範囲は、モッコウエキスとして1重量%程度以上に限定されない。
- [0018] 従って、本発明は、さらに、上記の抗菌剤を含有する外用組成物、特に抗ニキビ用の外用組成物を提供する。なお、本発明において抗ニキビとは、ニキビの予防及び／又は治療を目的として用いることを指す。

- [0019] 本発明の外用組成物は、上記本発明の抗菌剤を1成分として、製造過程の任意の段階で配合することによって調製することができる。本発明の抗菌剤を含有する外用組成物の剤型は、該抗菌剤の効果が得られるものであれば特に限定されず、例えば、軟膏、液剤、クリーム、貼付剤、パップ剤、ローション剤、エアゾール剤、石鹸、浴用剤、洗浄剤、パック剤、化粧水、乳液、スキンコンディショナー、クリーム、下地化粧料、ファンデーション、コンシーラー等の医薬品、医薬部外品、化粧料等に広く使用され得る。
- [0020] 特に、本発明の外用組成物の有効成分であるモッコウエキ스는、ニキビの原因菌であるプロピオニバクテリウム アクネスに対する抗菌作用を有することから、抗ニキビ組成物として使用することができる。
- [0021] モッコウエキスとして、該エキス1gあたり、局方記載の「モッコウ」の乾燥重量4gから抽出される量の抽出成分を含むものを使用する場合であれば、本発明の抗菌剤におけるモッコウエキスの有効量は、該剤の総量に対して、例えば0.5～100重量%程度以上、好ましくは1～100重量%程度以上、さらに好ましくは10～100重量%程度以上が例示される。
- [0022] また、例えば、本発明の抗菌剤100g中に、乾燥重量2～400g程度の局方記載の「モッコウ」から水又はエタノールで抽出される量の抽出成分を含んでいることが望ましく、好ましくは4～400g程度、より好ましくは40～400g程度の「モッコウ」から得られる該抽出成分を含むことが望ましい。
- [0023] 抗ニキビ組成物以外の外用組成物として本発明の抗菌剤を用いる場合には、当業者であれば、上記の例を参考に容易に配合量等を決定することができる。
- [0024] また、本発明の組成物には、必要に応じて、化粧料、医薬部外品、医薬品に一般的に用いられる各種成分、水性成分、油性成分、保湿成分、賦形剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、pH調整剤、担体、香料、色剤、薬剤等を単独又は2種以上を混合して用いてもよい。
- [0025] 本発明の外用組成物として、本発明の効果を損なわない範囲内で、公知の抗菌剤、角質軟化剤及び消炎剤を含んでもよい。
- [0026] 抗菌剤としては、イオウ、ヒノキチオール、トリクロサン、トリクロロカルバニリド、ハロカ

ルパン、クロロフェネシン、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、イソプロピルメチルフェノール、安息香酸、チモール、ヘキサクロロフェン、ベルベリン、レゾルシン、塩化セチルピリジニウム及びこれらの誘導体等があげられる。

[0027] 角質軟化剤としては、イオウ、サリチル酸、レゾルシン、尿素等があげられる。

[0028] 消炎剤としては、ケトプロフェン、イブプロフェンピコノール、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸、インドメタシン、ジクロフェナック、ピロキシカム、プラノプロフェン、フルルビプロフェン、ロキソプロフェン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、フェルビナク等があげられる。

[0029] 上記の抗菌剤、角質軟化剤及び消炎剤を用いる場合、単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。本発明の抗菌剤と併用することにより、その良好な抗菌活性に基づいて、副作用が問題となっている既知の殺菌剤、角質軟化剤、消炎剤の量を減じることも可能であり、外用組成物としての安全性を高めることが期待される。

発明の効果

[0030] 本発明によれば、ニキビの原因菌であるプロピオニバクテリウム アクネスに対して高い抗菌作用を有し、かつ生薬成分であるモッコウ抽出物を有効成分とすることから安全性の高い抗菌剤を提供することができる。また、該抗菌剤を含有する外用組成物、特に抗ニキビ用外用組成物を提供することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0031] 以下、実施例をあげて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

実施例 1

[0032] 試験方法

ペーパーディスク法による阻止円径の測定により抗菌力を評価した。

[0033] プロピオニバクテリウム アクネスを、GAM寒天培地に塗布し、35℃にて24時間、嫌気培養を行い、増菌させた後、滅菌生理食塩水にMacfaland0.5になるように懸

濁させた。

[0034] シヤーレ中のGAM寒天培地上に、この懸濁液0.05mlをコンラージ棒で均一に塗布し、その上にペーパーディスク(直径8mm)を置いて試料(モッコウエキス又はオウゴンエキス)0.1mlを含浸させた。これを35℃にて48時間嫌気培養後、阻止円の有無とその直径を測定した。比較例として、プロピオニバクテリウム アクネスに対する抗菌効果が公知である、オウゴンエキスを使用した。

[0035] 試験結果

モッコウエキスは、オウゴンエキスと比較して同等以上の阻止円径を示し、プロピオニバクテリウム アクネスに対する抗菌剤として有用であることがわかった。

[0036] ペーパーディスク法による測定結果を表1に示す。

[0037] [表1]

検体	比較例 1	比較例 2	実験例 1	実験例 2
オウゴンエキス	1 0 重量%	1 0 0 重量%	0 重量%	0 重量%
モッコウエキス	0 重量%	0 重量%	1 0 重量%	1 0 0 重量%
精製水	9 0 重量%	0 重量%	9 0 重量%	0 重量%
合計	1 0 0 重量%	1 0 0 重量%	1 0 0 重量%	1 0 0 重量%
阻止円径	—	9. 5 mm	1 1 mm	1 9 mm

(—：阻止円無形成)

実施例 2

[0038] 以下、モッコウエキスを用いた製剤の処方例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0039] [処方例1]

軟膏	[g]
モッコウエキス	10
グリチルリチン酸ジカリウム	0. 5
ベントナイト	20
カオリン	20

グリセリン	10
プロピレングリコール	5
精製水	34. 5

合計	100
----	-----

[0040] [処方例2]

軟膏	[g]
モッコウエキス	10
イオウ	2
グリチルリチン酸ジカリウム	0. 5
ベントナイト	20
カオリン	20
グリセリン	10
プロピレングリコール	5
精製水	32. 5

合計	100
----	-----

[0041] [処方例3]

液剤	[g]
モッコウエキス	10
ポリオキシエチレンオレイルエーテル	1
エタノール	10
パラベン	0. 1
精製水	78. 9

合計	100
----	-----

[0042] [処方例4]

エアゾール	[g]
-------	-----

モッコウエキス	5
イソプロピルメチルフェノール	0. 1
エタノール	20
精製水	24. 9
液化石油ガス	50

合計	100
----	-----

請求の範囲

- [1] モッコウエキスを有効成分とするプロピオニバクテリウム アクネスに対する抗菌剤。
- [2] 請求項1に記載の抗菌剤を含む外用組成物。
- [3] 抗ニキビ用である請求項2に記載の外用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K35/78, 7/00, A61P17/04, 31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K35/78, 7/00, A61P17/04, 31/04

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)

CA, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE/STN, JICST/JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 6-227960 A (Yakult Honsha Co., Ltd.), 16 August, 1994 (16.08.94), (Family: none)	2
X	JP 2001-322940 A (Kao Corp.), 20 November, 2001 (20.11.01), (Family: none)	2
A	JP 2000-136141 A (Sumitomo Forestry Co., Ltd.), 16 May, 2000 (16.05.00), (Family: none)	1, 3
A	JP 2003-335696 A (JAKWANG CO., LTD.), 25 November, 2003 (25.11.03), & US 2002/155175 A1 & KR 2002069379 A & KR 413215 B	1, 3

☐ 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
29 September, 2004 (29.09.04)Date of mailing of the international search report
19 October, 2004 (19.10.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K35/78, 7/00, A61P17/04, 31/04

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. Cl⁷ A61K35/78, 7/00, A61P17/04, 31/04

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, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE/STN, JICST/JOIS

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
X	JP 6-227960 A(株式会社ヤクルト本社)1994. 08. 16(ファミリーなし)	2
X	JP 2001-322940 A(花王株式会社)2001. 11. 20(ファミリーなし)	2
A	JP 2000-136141 A(住友林業株式会社)2000. 05. 16(ファミリーなし)	1, 3
A	JP 2003-335696 A(JAKWANG CO., LTD.)2003. 11. 25& US 2002/155175 A1&KR 2002069379A&KR 413215 B	1, 3

☐ 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

29. 09. 2004

国際調査報告の発送日

19.10.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

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)

鶴見 秀紀

4C

8415

電話番号 03-3581-1101 内線 3452