

(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2月17日(17.02.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/034833 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 36/53 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61K 8/9789 (2017.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 36/235 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)  
A61K 36/738 (2006.01) C12Q 1/6876 (2018.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/028832

(22) 国際出願日: 2021年8月3日(03.08.2021)

(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 2020-135851 2020年8月11日(11.08.2020) JP

(71) 出願人: 株式会社 資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1040061 東京都中央区銀座7-5-5 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 入山 俊介 (IRIYAMA, Shunsuke); 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内 Tokyo (JP). 樋口 淑江 (HIGUCHI, Yoshie); 〒1040061 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内 Tokyo (JP).

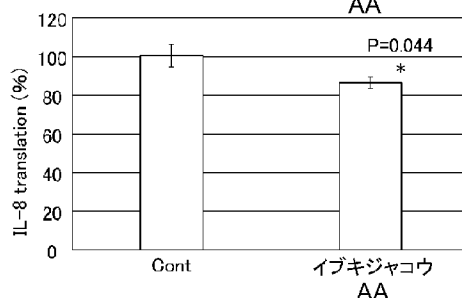
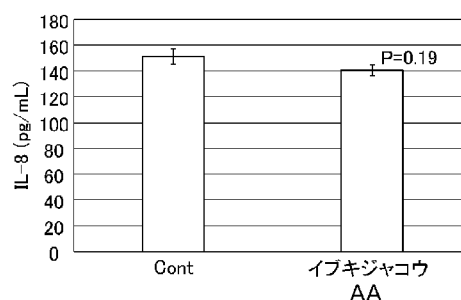
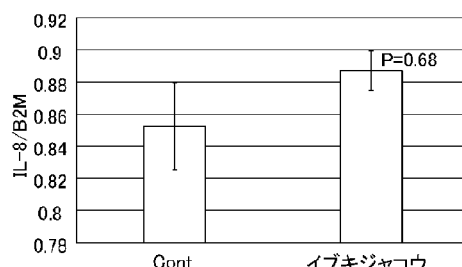
(74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門一丁目23番1号 虎ノ門ヒルズ森タワー 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,

(54) Title: IL-8 INHIBITOR, ANTI-AGING AGENT FOR SKIN, AND METHOD FOR CONTROLLING SKIN AGING USING SAME

(54) 発明の名称: IL-8抑制剤、皮膚抗老化剤、およびそれを用いて皮膚老化を抑制する方法

図6



CC イブキジャコウ抽出物

N=3, bar indicate S.D.,

\*p<0.05vs Control,

FF 検定方法: Student's t test.

AA Thyme

CC Thyme extract

FF Test method: Student's t test

(57) Abstract: Provided are an IL-8 inhibitor, an anti-aging agent for the skin, and a method for controlling skin aging that uses the same. Provided are an IL-8 inhibitor, an IL-8 translation inhibitor, and an anti-aging agent for skin that contain at least one selected from a thyme extract, a fennel extract, a rose extract, a marjoram extract, and a cabbage rose extract as an active ingredient. This anti-aging agent for skin successfully prevents skin aging via IL-8 inhibition.

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:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

(57) 要約: IL-8抑制剤、皮膚抗老化剤、およびそれを用いて皮膚老化を抑制する方法の提供。イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物の少なくともいずれかを有効成分として含む、IL-8抑制剤、IL-8翻訳抑制剤、皮膚抗老化剤を提供する。本願の皮膚抗老化剤は、IL-8抑制を介して皮膚の抗老化を達成される。

## 明 細 書

発明の名称：

IL-8 抑制剤、皮膚抗老化剤、およびそれを用いて皮膚老化を抑制する方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、IL-8抑制剤、皮膚抗老化剤、およびそれを用いて皮膚老化を抑制する方法に関する。

### 背景技術

[0002] 皮膚老化を抑制するために様々な方策が検討されている。老化にはSASP (senescence-associated secretory phenotype) と称される現象が関与することが報告されており、SASP因子としてIL-8, IL-6といったサイトカインが知られている（非特許文献1-3）。よって、IL-8を抑制する物質により皮膚老化を抑制できることが期待されている。

[0003] 例えば、特許文献1は、表皮細胞に側面方向から圧力負荷を加える工程を含み、該表皮細胞が放出するIL-8といった炎症性因子の活性を指標として、シワ形成抑制剤及び／又は抗炎症剤をスクリーニングする方法を開示する。

[0004] 皮膚細胞のIL-8を抑制する物質として、特許文献2は、プラシノコッカス目由来の微細藻類細胞から得ることができるゲル形成性多糖類を開示する。特許文献3は、IL-8といった炎症促進性遺伝子の発現を低減させるのに使用され、アトピー性皮膚炎等の炎症性障害及び／又は自己免疫障害及び／又はアレルギー障害の治療又は予防に使用するための、バクテロイデス・テタイオタオミクロン又はその生物型を含む組成物を開示する。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0005] 特許文献1：特開2014-171441号公報

特許文献2：特許第6270822号公報

特許文献3：特開2018-90591号公報

## 非特許文献

[0006] 非特許文献1: Juan C. Acosta, Ana Loghlen, Ana Banito, Selina Raguz & Jesus Gil (2008), "Control of senescence by CXCR2 and its ligands", Cell Cycle, 7:19, 2956-2959, DOI: 10.4161/cc.7.19.6780

非特許文献2: Francis Rodier and Judith Campisi, "Four faces of cellular senescence", J. Cell Biol. Vol. 192 No. 4, 547-556, doi/10.1083/jcb.201009094

非特許文献3: 原 英二, 「細胞老化の新局面」, 実験医学 Vol.37, No.11 (7月号) 2019, pp1728-1734

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、IL-8抑制剤、皮膚抗老化剤、およびそれを用いて皮膚老化を抑制する方法を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、鋭意検討の結果、IL-8を抑制、とりわけIL-8の翻訳を抑制する物質を探索し、IL-8抑制剤の適用により皮膚老化を抑制することに想到し、本発明を為すに至った。

[0009] 本願は下記の発明を包含する：

(1) イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物の少なくともいずれかを有効成分として含む、IL-8抑制剤。

(2) イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物の少なくともいずれかを有効成分として含む、IL-8翻訳抑制剤。

(3) (1) 又は (2) に記載の薬剤を含む、皮膚抗老化剤。

(4) 皮膚抗老化は皮膚幹細胞の増殖促進により達成される、(3) に記載の皮膚抗老化剤。

(5) 皮膚抗老化は皮膚老化細胞の増加抑制により達成される、(3) 又は(4)に記載の皮膚抗老化剤。

(6) 皮膚抗老化はIL-8による皮膚幹細胞の老化抑制により達成される、(3)～(5)のいずれか1項に記載の皮膚抗老化剤。

(7) (1)～(6)のいずれか1項に記載の薬剤の適用により皮膚老化を抑制する美容方法。

## 発明の効果

[0010] 本発明によれば、IL-8抑制剤の適用により皮膚老化の抑制に有効な剤および方法が提供される。

## 図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、実験1の結果であり、各年齢の被験者から得た皮膚細胞におけるIL-8量 (pg/100 $\mu$ g protein) を示す。

[図2]図2は、実験2の結果を示す。IL-8無添加 (cont : 左)、IL-8添加 (IL-8 : 中央)、及びIL-8及びSB225002添加 (IL-8+SB225002 : 右) の場合に形成された皮膚細胞コロニーを示す写真 (上図)、並びにそのコロニー数をカウントしたグラフ (下図) である。

[図3]図3は、実験3の結果を示す。IL-8無添加 (control : 左) 及びIL-8添加 (IL-8 : 右) の場合の皮膚角化細胞におけるLrig1の発現量 (LRIG1/B2M) を無添加の場合を100%とした割合として示す。

[図4]図4は、実験4の結果を示す。IL-8無添加 (cont : 左) 及びIL-8添加 (IL-8 : 右) の場合のSA- $\beta$ -Gal染色表皮角化細胞の写真 (上図)、並びにSA- $\beta$ -Gal陽性細胞の割合 (%) を示すグラフ (下図) である。

[図5]図5は、実験5の結果であり、表皮角化細胞数 (%) とリンパ管の面積 (%) を示すグラフである。

[図6]図6は、実験7の結果であり、イブキジャコウ抽出物のIL-8/B2M値 (左上)、IL-8タンパク質量 (pg/mL) (右上)、IL-8翻訳率 (IL-8 translation) (%) (左下) を示す。

[図7]図7は、実験7の結果であり、ウイキョウ抽出物のIL-8/B2M値 (左上)

、IL-8タンパク質量 (pg/mL) (右上)、IL-8翻訳率 (IL-8 translation) (%) (左下) を示す。

[図8]図8は、実験7の結果であり、バラ抽出物のIL-8/B2M値 (左上)、IL-8タンパク質量 (pg/mL) (右上)、IL-8翻訳率 (IL-8 translation) (%) (左下) を示す。

[図9]図9は、実験7の結果であり、マジョラム抽出物のIL-8/B2M値 (左上)、IL-8タンパク質量 (pg/mL) (右上)、IL-8翻訳率 (IL-8 translation) (%) (左下) を示す。

[図10]図10は、実験7の結果であり、セイヨウバラ抽出物のIL-8/B2M値 (左上)、IL-8タンパク質量 (pg/mL) (右上)、IL-8翻訳率 (IL-8 translation) (%) (左下) を示す。

### 発明を実施するための形態

[0012] 特許文献1および非特許文献1～3に記載のように、IL-8を抑制する物質により皮膚老化を抑制できることが期待されている。本発明者らは、加齢に伴い実際にIL-8量が増加すること、IL-8により皮膚幹細胞遺伝子の発現が減少し皮膚老化細胞が増加すること、IL-8により皮膚細胞の増殖能が低減するがIL-8を阻害すると増殖能力は回復することを確認した。

[0013] そこで、本発明者らは、IL-8を抑制、とりわけIL-8の翻訳を抑制することにより皮膚老化が抑制されることに想到し、IL-8抑制作用を有する新規物質を探索した。鋭意研究の結果、本発明者らは、イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物には高いIL-8抑制作用があることを発見した。

[0014] 本発明はかかる知見に基づき、IL-8抑制剤、IL-8翻訳抑制剤、および皮膚抗老化剤 (以降これらを総称して「本発明の剤」という場合がある。)、並びにそれを適用することにより皮膚老化を抑制する方法を提供する。本発明の方法は、美容を目的とする方法の場合があり、医師や医療従事者による治療ではないことがある。

[0015] IL-8抑制は、IL-8遺伝子の翻訳抑制を指す。IL-8遺伝子の翻訳抑制は、例

えば、本発明の剤を付与していない状態（コントロール）に比べて、本発明の剤を付与した場合に、IL-8遺伝子の発現により産生されるIL-8タンパク濃度又は量あるいは翻訳率（コントロールに対するIL-8タンパク質濃度又は量の割合／コントロールに対するIL-8遺伝子発現量の割合×100（%））が、例えば有意水準を5%とした統計学的有意差（例えば、Studentのt検定等）をもって減少していること、あるいは、例えば5%以上、10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%減少していることを意味し得る。

[0016] 1実施形態では、IL-8抑制は、IL-8遺伝子の発現抑制を含んでもよい。IL-8遺伝子の発現抑制は、例えば、本発明の剤を付与していない状態（コントロール）に比べて、本発明の剤を付与した場合に、IL-8遺伝子の発現が、例えば有意水準を5%とした統計学的有意差（例えば、Studentのt検定等）をもって減少していること、あるいは、例えば5%以上、10%以上、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、又は100%減少していることを意味し得る。

[0017] IL-8遺伝子の発現量は、例えば、実施例のように定量PCR法を用いて遺伝子発現量を測定してもよく、市販のキットを用いて測定してもよいがこれらに限定されず、任意の公知技術が使用できる。

[0018] IL-8タンパク濃度又は量は、例えば、抗体を用いて染色することにより測定してもよく、市販のキットを用いて測定してもよいがこれらに限定されず、任意の公知技術が使用できる。

[0019] 本明細書において、皮膚抗老化とは、IL-8が抑制されることにより角化細胞や線維芽細胞といった皮膚細胞の老化が抑制されることを指す。1実施形態では、皮膚抗老化は、皮膚幹細胞の増殖促進及び／又は皮膚老化細胞の増加抑制により達成される。また、本願発明者らは表皮幹細胞といった皮膚幹細胞の老化がIL-8により促進されることも発見した（データ示さず）。したがって、1実施形態では、皮膚抗老化は、IL-8による皮膚幹細胞の老化の抑制により達成される。

[0020] 皮膚幹細胞の増殖促進は、幹細胞数の計数、Lrig1、integrin  $\beta$ 1等の幹細胞マーカーの発現量の測定、皮膚細胞の増殖能の評価、例えば、皮膚細胞の形成コロニー数の計数等によって決定できる。皮膚老化細胞の増加抑制は、老化細胞数の計数、SA- $\beta$ -gal、X-gal等の老化細胞マーカーの発現量の測定、等によって決定できる。皮膚幹細胞の老化は、上記マーカーの二重染色といった上述の幹細胞及び老化細胞の評価基準を組み合わせにより決定できる。老化細胞は、増殖能力を失い、また他の表皮細胞の分化を抑制する因子を放出していることが明らかとなってきた。皮膚の幹細胞の増殖が促進される、老化細胞の増加が抑制される、及び／又は皮膚幹細胞の老化が抑制されることにより、ターンオーバーの促進、色素沈着といった好ましくない肌状態からの早期回復、上述のような分化抑制因子の低減等により皮膚抗老化に有効であることが期待される。

[0021] 本発明者らは、加齢により皮膚の幹細胞数およびリンパ管が減少すること、並びに皮膚の幹細胞数とリンパ管面積には相関関係があることを見出した。理論は明確ではないものの、リンパ管により回収しきれなかったIL-8が皮膚細胞の老化を促進している可能性、IL-8がリンパ管細胞に悪影響を及ぼすことによりリンパ管細胞が減少しそれによりリンパ管により回収しきれなかった各種老廃物が皮膚細胞の老化を促進している、あるいはその両方の可能性が考えられる。よって、皮膚老化は、IL-8増加によるリンパ管の減少といった機能低下のため老廃物の排出効率が悪化することによるものであり、IL-8抑制によりリンパ管機能低下が改善されることにより老廃物の排出が促進されることにより皮膚老化が抑制されるものであってもよい。本発明は、皮膚リンパ管機能低下を改善するためのIL-8抑制剤、皮膚リンパ管機能低下を改善することにより皮膚抗老化を達成する皮膚抗老化剤も提供する。皮膚リンパ管機能は、例えばLYVE-1やMCSPといったマーカーによる免疫染色を用いた発現量測定、画像解析によるリンパ管面積の測定等によって測定できる。

[0022] 本発明の剤は、イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、及び／又はセイヨウバラ抽出物からなってもよく、又は

有効成分として含有してもよい。

[0023] 本発明の剤は、上記の有効成分の何れか1種を単独で含有してもよく、2種類以上を任意の組み合わせ及び比率で含有してもよい。

[0024] イブキジャコウ（学名：Thymus Serpyllum、別名：ワイルドタイム、ヨウシュイブキジャコウソウ、百里花、英名：Creeping Thyme、Wild Thyme）は、シソ科の多年草である。イブキジャコウ抽出物は、プロフィラグリン、フィラグリン産生促進作用、バリア機能改善作用等が報告されている。イブキジャコウ抽出物は、イブキジャコウの地上部の抽出物が好ましいが、イブキジャコウの根、花、果実、果皮、種子等にも有効成分が含まれているので、これらのうちいずれか1又は2以上の抽出物を使用することもできる。

[0025] ウイキョウ（学名：Foeniculum vulgare、別名：フェンネル、英名：Fennel）は、セリ科の多年草である。健胃、去痰、駆風薬、鎮痛薬としての作用等が報告されている。ウイキョウ抽出物は、ウイキョウの果実の抽出物が好ましいが、イブキジャコウの根、葉、茎、花、種子等にも有効成分が含まれているので、これらのうちいずれか1又は2以上の抽出物を使用することもできる。

[0026] 本明細書において、バラ抽出物は、カニナバラの抽出物を指す。カニナバラ（学名：Rosa canina、別名：狗薔薇、イヌバラ、ローズヒップ、英名：Dog Rose、Brier Bush、Rose Hip）は、バラ科の落葉低木である。カニナバラは、ビタミンCを豊富に含有し、シミ改善、コラーゲン生成作用等が報告されている。バラ抽出物は、カニナバラの果実の抽出物が好ましいが、カニナバラの根、葉、茎、花、果皮、種子等にも有効成分が含まれているので、これらのうちいずれか1又は2以上の抽出物を使用することもできる。

[0027] マジョラム（学名：Origanum majorana、Majorana hortensis、別名：マヨナラ、ハナハッカ、マージョラム、英名：Sweet Marjoram）は、シソ科の多年草である。マジョラムは、フラバノンやフラボン、タンニン等を含有し、表皮ヒアルロン酸産生促進作用、Ⅰ型コラーゲン産生促進作用、ホスホリパーゼA2産生抑制作用等が報告されている。マジョラム抽出物は、マジョラム

の葉の抽出物が好ましいが、マジョラムの根、茎、花、果実、果皮、種子等にも有効成分が含まれているので、これらのうちいずれか1又は2以上の抽出物を使用することもできる。

[0028] セイヨウバラ（学名：Rosa centifolia、別名：バラ、センティフォリアバラ、英名：Cabbage Rose、Provance Rose）は、バラ科の品種である。セイヨウバラは、抗菌、消臭、抗ウイルス作用等が報告されている。セイヨウバラ抽出物は、セイヨウバラの花の抽出物が好ましいが、セイヨウバラの根、茎、葉、果実、果皮、種子等にも有効成分が含まれているので、これらのうちいずれか1又は2以上の抽出物を使用することもできる。

[0029] 上述の各種抽出物は、化粧品原料や健康食品材料として市販のものを使用してもよく、常法により得てもよい。抽出方法は特に限定されるものではないが、溶媒を用いた抽出法が挙げられる。抽出を行う際には、原料を抽出溶媒とともに常温又は加熱して浸漬または加熱還流した後、濾過し、濃縮して得ることができる。原料をそのまま使用することもできるが、顆粒状や粉末状に粉碎して抽出に供した方が、穏和な条件で短時間に高い抽出効率で有効成分の抽出を行うことができる。抽出温度は特に限定されるものではなく、粉碎物の粒径や溶媒の種類等に応じて適宜設定すればよい。通常は、室温から溶媒の沸点までの範囲内で設定される。また、抽出時間も特に限定されるものではなく、粉碎物の粒径、溶媒の種類、抽出温度等に応じて適宜設定すればよい。さらに、抽出時には、攪拌を行ってもよいし、攪拌せず静置してもよいし、超音波を加えてもよい。

[0030] 抽出溶媒としては、通常抽出に用いられる溶媒であれば任意に用いることができ、例えば、水性溶媒、例えば水、生理食塩水、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、あるいは有機溶媒、例えばエタノール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン等の低級アルコール類といった各種アルコール類又はそれらの含水アルコール類、クロロホルム、ジクロルエタン、四塩化炭素、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン等を、単独あるいは組み合わせて、例えば、水と1, 3-ブチレングリコールとの混合溶媒として用いること

ができる。

[0031] このような抽出操作により、有効成分が抽出され、溶媒に溶け込む。抽出物を含む溶媒は、そのまま使用してもよいが、滅菌、洗浄、濾過、脱色、脱臭等の慣用の精製処理を加えてから使用してもよい。また、必要により凍結乾燥などにより濃縮あるいは任意の溶媒で希釈してから使用してもよい。さらに、溶媒を全て揮発させて固体状（乾燥物）としてから使用してもよいし、該乾燥物を任意の溶媒に再溶解してから使用してもよい。

[0032] また、原料を圧搾することにより得られる圧搾液にも抽出物と同様の有効成分が含まれているので、抽出物の代わりに圧搾液を使用することもできる。

[0033] また、本願は、本発明の剤を含む組成物も提供する。本発明の組成物は、化粧品組成物又は食品組成物であってもよい。本発明の組成物は、例えば、IL-8を抑制作用を介して皮膚幹細胞の増殖促進及び／又は皮膚老化細胞の増加抑制及び／又はIL-8による皮膚幹細胞の老化抑制及び／又はリンパ管機能低下を改善することにより皮膚老化を抑制する組成物であってもよい。

[0034] 本発明の剤又は組成物を適用する対象は、例えば、炎症、肌のたるみ、ターンオーバーの滞り、幹細胞の減少、老化細胞の増加、リンパ管の減少といった客観的又は主観的な観点から皮膚老化の抑制が必要である対象であっても、予防的に皮膚老化の抑制を希望する対象であってもよい。

[0035] 本発明の剤又は組成物は、外用投与または経口投与など任意の経路により適用できるが、皮膚に直接適用することができる皮膚外用剤に配合することが好ましい。外用投与の形態としては、例えば、液状、乳液状、クリーム状、固形状、シート状、スプレー状、ゲル状、泡状、パウダー状等任意に選択することができる。乳液、クリーム、美容液、ローション、パック、洗顔料等の化粧品組成物であってもよい。経口投与の形態としては、例えば、錠剤、サプリメント、飲料、粉末など任意に選択することができる。本発明の剤又は組成物は、その効果を損なわない範囲で、化粧品や医薬品等の組成物に用いられる任意配合成分を、必要に応じて適宜配合することができる。前記

任意配合成分としては、例えば、賦形剤、担体、希釈剤、油分、界面活性剤、粉末、色材、水、アルコール類、増粘剤、キレート剤、シリコン類、酸化防止剤、紫外線吸収剤、保湿剤、香料、各種薬効成分、防腐剤、pH調整剤、中和剤などが挙げられる。さらに、例えば、皮膚幹細胞の活性化を促進する他の薬効成分などが含まれていてもよい。

[0036] また、投与頻度は、4週間に1回、2週間に1回、1週間に1回、3日に1回、2日に1回、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、都度投与等任意に選択できるがこれらに限定されない。

[0037] しかしながら、本発明の剤や組成物の採り得る形態は、上述の剤型や形態に限定されるものではない。

[0038] 本発明の剤又は組成物におけるイブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物の有効成分の配合量は、種類、目的、形態、利用方法などに応じて、適宜決めることができる。例えば、イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物の配合量は、本発明剤又は組成物の総重量当たり0.0001～100重量%、0.0001～90重量%、0.001～50重量%、0.001～5.0重量%、0.001～1.0重量%、0.01～1.0重量%、0.001～0.1重量%、0.01～0.1重量%、等とすることができるが、本発明の効果が発揮されれば限定されない。

[0039] また、本願は、IL-8抑制を介して、皮膚幹細胞の増殖促進、皮膚老化細胞の増加抑制、IL-8による皮膚幹細胞の老化抑制、リンパ管機能低下の改善等による皮膚老化抑制における使用のためのイブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物も提供する。

## 実施例

[0040] 次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。

[0041] <実験1：加齢による皮膚細胞IL-8量の変化>

各年齢由来の表皮角化細胞の調製：

KAC社から購入した0歳、21歳、62歳の皮膚由来表皮角化細胞は、primaria 75cm<sup>2</sup> flaskへ50万cells/flask/20mLで播種し、正常ヒト表皮角化細胞増殖用培地(HuMedia-KB2, KURABOU)を用いて培養した。サブコンフレントになるまで2日に1回培地交換を行い、トリプシンを用いて継代後、6well plateへ25万cells/wellで播種した。

[0042] ELISAアッセイによるIL-8量の測定：

播種から2日後に表皮角化細胞におけるELISAアッセイを行いIL-8量を測定した。6well plateで培養した各年齢由来の表皮角化細胞を、1mL PBSで洗浄し、RIPA Buffer (ナカライ社)で細胞を可溶化し、スクレイパーを用いて回収した。BCAアッセイにてタンパク質量を測定し、各サンプルのタンパク質濃度を500ug/mLに調整した。タンパク質濃度調整したサンプルは、Quantikine HS human IL-8 ELISA kit (R&D systems, HS800)を用いて定量解析した。

[0043] 結果：

結果を図1に示す。年齢が高いほどにより皮膚細胞におけるIL-8量は高くなっていた。この結果により加齢により皮膚細胞におけるIL-8量は増加することが示唆される。

[0044] <実験2：IL-8による皮膚細胞増殖への影響>

表皮角化細胞の調製：

ScienCell社から購入したHuman Epidermal Keratinocytes-fetalは、iMatrix-511でコートしたフラスコで、正常ヒト表皮角化細胞増殖用培地(HuMedia-KB2, KURABOU)を用いて培養した。一度継代した細胞にIL-8 (15ng/ml)を添加し、IL-8暴露下で三継代行った。IL-8無添加の場合、並びにIL-8 (15ng/ml)と共にIL-8阻害剤 (SB225002 : 40nM)を添加した場合をコントロールとした。継代後、下記のコロニー形成性能評価に用いた。

[0045] Feeder layerの作成：

Mouse 3T3細胞を175cm<sup>2</sup> flaskに $2.5 \times 10^5$ cells/flask, 10%FBS-DMEMで播種し、2日に1回培地交換した。サブコンフルエント後に、10μg/mL mitomycin

C medium (1mg/mL mitomycin C/PBS 200  $\mu$ L + 20mL 10%FBS-DMEM)で培地交換し、37度で3時間インキュベートした。その後20mLの10%FBS-DMEMで培地交換し一晩培養後にTrypsinで回収した。回収した細胞はセルバンカーIIで細胞凍結 ( $3.0 \times 10^6$  cells/mL/tube) した。

[0046] コロニー形性能の評価：

Mitomycin C処理3T3細胞( $3.0 \times 10^6$  cells/mL/tube)を、6well plateに、 $5 \times 10^5$  cells/wellで播種し、10%FBS-DMEMで一晩培養した。その後、上記の方法で継代した表皮角化細胞を $1.0 \times 10^3$  cells/wellで播種し、Humedia-KG2で培養した、2日おきに培地交換した。培養14日後に、マイルドホルム(10%ホルマリン)、室温、10分固定した。洗浄後、クリスタルバイオレット溶液 (0.2g クリスタルバイオレット, 20mL メタノール+80mL milliQ) を1ml/wellで加え、室温で30分静置させた。PBSで洗浄後、風乾させて写真を撮影し、win roofでコロニー数およびコロニーサイズを画像解析にて算出した。

[0047] 結果：

結果を図2に示す。IL-8を添加した場合は無添加の場合に比べてコロニー数が有意に減少したが、IL-8阻害剤を加えるとコロニー数の減少は抑制されていた。この結果によりIL-8により皮膚細胞の増殖能が減少するが、IL-8を阻害すると回復することが示唆される。

[0048] <実験3：IL-8による表皮幹細胞遺伝子発現への影響>

表皮角化細胞の調製：

実験2と同様、ScienCell社から購入したHuman Epidermal Keratinocytes-fetalは、iMatrix-511でコートしたフラスコで、正常ヒト表皮角化細胞増殖用培地(HuMedia-KB2, KURABOU)を用いて培養した。一度継代した細胞にIL-8 (15ng/ml) を添加し、IL-8暴露下で三継代行った。IL-8無添加の場合をコントロールとした。継体後、RNase Easy mini kitを用いてmRNAを抽出し、Super script VILO cDNA synthesis kitを用いてcDNAを調製しqPCR用サンプルとした。

[0049] qPCR：

上記の方法で調製したqPCR用サンプルを用い、StepOne (Applied Bioscience) にて、Platinum SYBER Green qPCR SuperMix-UDG (Invitrogen) と下記のプライマーを用いて定量解析を実施することにより幹細胞遺伝子であるLrig1の発現解析を行った。

B2M forward: 5' -GTGGGATCGAGACATGTAAGCA-3' (配列番号1)

B2M reverse: 5' -CAATCCAAATGCGGCATCT-3' (配列番号2)

LRIG1 forward: 5' -CTTGACCTGGGTTCTGGGTA-3' , (配列番号3)

LRIG1 reverse: 5' -GGCCAAAGGAACATTTGAAG-3' , (配列番号4)

[0050] 結果:

結果を図3に示す。IL-8を添加すると表皮角化細胞におけるLrig1の発現量が有意に低減していた。この結果によりIL-8は皮膚幹細胞の増殖能を低減させる作用があることが示唆される。

[0051] <実験4: IL-8による皮膚細胞の老化>

皮膚角化細胞の培養:

実験3の方法で培養した表皮角化細胞の一部を、本実験における老化細胞を検出するためのSA- $\beta$ -Gal assayに用いた。

[0052] SA- $\beta$ -Gal assay:

Senescence Detection Kit (ab65351, abcam)を用いて実施した。上記細胞をPBS 1mlで洗浄したのち、Fixative Solutionを加え15分RTでインキュベートした。Fixative solutionを除き、Staining solution mixを500  $\mu$ l加えて37°Cで一晩インキュベートした。核はヘキストで染色し、全細胞数およびSA- $\beta$ -Gal陽性細胞数をカウントし、全細胞数当たりのSA- $\beta$ -Gal陽性細胞の割合(= (SA- $\beta$ -Gal陽性細胞数/全細胞数)  $\times$  100)を算出した。

[0053] 結果:

結果を図4に示す。IL-8を添加するとSA- $\beta$ -Gal陽性細胞の数および割合が増加していた。この結果によりIL-8は皮膚細胞の老化を促進する作用があることが示唆される。

[0054] <実験5: 加齢による表皮角化幹細胞と皮膚リンパ管への影響>

ヒト頬皮膚ブロックの組織免疫染色：

健康な4名の20-30代（若齢群）および7名の70-80代（高齢群）のヒト頬から採取した皮膚はAMeXパラフィンブロックにしたものを用い、厚さ3 $\mu$ mの薄切切片を作製した。薄切切片は、キシレンによる脱パラフィン化し、EtOHによる浸水処理、PBS置換後、4℃にて一晩、一次抗体の反応を行った。一次抗体には、抗LYVE-1抗体（Rabbit IgG, ReliaTech）および抗MCSP抗体（Mouse IgG2a, Millipore）を使用した。また、抗体は12%BSA/PBSで100倍希釈し、染色を行った。PBSで3回洗浄後、各一次抗体の動物種に対応した蛍光（Alexa488、Alexa594）標識した二次抗体にて室温、一時間半、遮光条件にて反応させた。二次抗体は12%BSA/PBSで200倍希釈した。PBSで3回洗浄後、DAPI入り封入剤にて封入後に、蛍光観察を行った。表皮幹細胞は数を計数し全細胞数における割合(%)を算出した。リンパ管は染色された部位の面積を測定し全細胞面積における割合(%)を算出した。表皮幹細胞数とリンパ管面積の相関性をピアソンの積率相関係数により求めた。

[0055] 結果：

高齢群の表皮幹細胞数及びリンパ管面積のいずれもが若年群のものよりも低かった（データ示さず）。更に表皮幹細胞数とリンパ管面積は相関関係にあることが分かった（図5）。この結果により加齢により表皮幹細胞が減少しリンパ管機能が衰えることが示唆される。また、加齢によりIL-8が増加することと、皮膚細胞の老化とリンパ管の減少が何らかの関係があることも示唆される。理論は明確ではないものの、リンパ管により回収しきれなかったIL-8が皮膚細胞の老化を促進している可能性、あるいはIL-8がリンパ管細胞に悪影響を及ぼすことによりリンパ管機能が悪化することによりリンパ管により回収しきれなかった老廃物が皮膚細胞の老化を促進している可能性が考えられる。

[0056] 実験1-5の結果により、加齢によりIL-8が増加し、IL-8の増加により皮膚細胞の老化が加速されることが導かれる。したがって、IL-8を抑制することにより皮膚細胞の抗老化が達成できることが期待される。よって、以下の実

験によりIL-8を抑制する物質を探索した。

[0057] <実験6:IL-8抑制物質の探索>

試料の調製:

IL-8抑制作用の評価対象試料として以下を用いた。

[表1]

|            |                                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------|
| イブキジャコウ抽出物 | イブキジャコウ ( <i>Thymus serpyllum</i> ) 地上部<br>1,3-ブチレングリコール抽出物 |
| ウイキョウ抽出物   | ウイキョウ ( <i>Foeniculum vulgare</i> ) 果実<br>1,3-ブチレングリコール抽出物  |
| バラ抽出物      | カニナバラ ( <i>Rosa canina</i> ) 果実<br>1,3-ブチレングリコール抽出物         |
| マジョラム抽出物   | マジョラム ( <i>Origanum majorana</i> ) 葉<br>1,3-ブチレングリコール抽出物    |
| セイヨウバラ抽出物  | セイヨウバラ ( <i>Rosa centifolia</i> ) 花<br>1,3-ブチレングリコール抽出物     |

[0058] その他動植物の抽出物といった天然由来成分や合成成分を含め、合計168種類の候補試料を調製した。

[0059] 細胞培養:

正常ヒト胎児由来表皮角化細胞 (ScienCell社、Cat No.2120) を表皮角化細胞培養培地 (クラボウ社、KK-2150S) にて培養した。継代後に $2.5 \times 10^5$  cells/well/2mLになるように6well plateへ播種し、24時間後に薬剤を添加した。薬剤はあらかじめDMSOにて10%にしたものを1000倍希釈で培地に加え最終濃度0.01%とした。コントロールはDMSOを1000倍希釈で添加した。薬剤を添加24時間後にmRNAを回収した。またELISA法によるタンパク質解析では薬剤添加48時間後にタンパク質を回収した。

[0060] 1. 遺伝子発現解析に基づくIL-8発現抑制作用を有する物質の一次スクリーニング:

薬剤添加24時間後の細胞からRNAの回収は、Quiagen Rneasy mini Kit (Quiagen社) を用い、cDNAの合成はSuperScript VIL0 cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific社) にて行った。IL-8およびB2Mの遺伝子発現量は、Platinum SYBR Green qPCR superMix-UDG (Invitrogen Japan, Tokyo, Japan)

を用いてSyber Green法にて行った。使用したプライマーは以下の通りである。

B2M forward: 5' -GTGGGATCGAGACATGTAAGCA-3' (配列番号 1)

B2M reverse: 5' -CAATCCAAATGCGGCATCT-3' (配列番号 2)

IL-8 forward: 5' -GGGTACCCAGTTAAATTTTCATTTC-3' (配列番号 5)

IL-8 reverse: 5' -CAAGTTTCAACCAGCAAATTACT-3' (配列番号 6)

[0061] 一次スクリーニングはN=1、薬剤濃度0.01%で行った。一次スクリーニングでは、コントロールのIL-8/B2M値よりも有意に高いIL-8/B2M値を示さない物質をIL-8発現抑制作用を有する物質の候補として168品から82品選定した。

[0062] 2. タンパク質量解析に基づくIL-8翻訳抑制作用を有する物質の二次スクリーニング:

一次スクリーニングで選定された82品につき、薬剤濃度0.01%でN=3でIL-8タンパク質量に基づき、二次スクリーニングを行った。

薬剤添加48時間の細胞 (6well plate) を2mL PBSで1回洗浄後、RIPA Buffer (ナカライ社、Cat No.08714-04) にて細胞を溶解した。遠心機で不溶解タンパク質を沈殿させ、上清を回収し、タンパク質溶液とした。BCA法にてタンパク質量を補正し、IL-8 ELISA kit (abcam社、Cat No.ab46032) を用いて、IL-8濃度を測定した。

[0063] 二次スクリーニングの結果のタンパク質発現抑制効果に基づきIL-8翻訳抑制作用を有する物質の候補として82品から16品選定した。

[0064] 3. 薬剤濃度の違いによるタンパク質量の解析に基づく三次スクリーニング:

二次スクリーニングで選定された16品につき、薬剤濃度0.001%、0.01%、0.1%、各N=3で行った以外は一次、二次スクリーニングと同様の方法により遺伝子発現量IL-8/B2MおよびIL-8タンパク質濃度 (pg/mL) を測定した。遺伝子発現量IL-8/B2Mにつき、コントロールを100%としてコントロールに対する各薬剤添加群の発現量 (% of control) を算出した。同様にタンパク質濃度についてもコントロールに対する割合 (% of control) を算出した。翻訳率

を以下の式に従って算出しIL-8翻訳率に基づく三次スクリーニングを行った。  
。

[数1]

翻訳率(%) = (コントロールに対するIL-8タンパク濃度の割合 / コントロールに対するIL-8遺伝子発現量の割合) × 100

[0065] 三次スクリーニングの結果より濃度依存的にIL-8翻訳抑制作用を有する物質としてイブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物の5品を選定した。

[0066] <実験7：選択薬剤による皮膚細胞におけるIL-8翻訳への影響>

実験6で選定された5品について表皮角化細胞に対するIL-8抑制効果の再現性を確認した。

6well plateで培養した各年代由来の表皮角化細胞を、1mL PBSで洗浄し、RIPA Buffer（ナカライ社）で細胞を可溶化し、スクレイパーを用いて回収した。BCAアッセイにてタンパク質量を測定し、各サンプルのタンパク質濃度を500 μg/mLに調整した。タンパク質濃度調整したサンプルは、Quantikine HS human IL-8 ELISA kit (R&D systems, HS800)を用いて定量解析し、IL-8量 (pg/mL) 及びIL-8翻訳率 (IL-8 translation) (%)を実験6と同じ方法で算出した。

[0067] 結果：

結果を図6-10に示す。イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物のIL-8タンパク質濃度および翻訳率が低下しており、IL-8翻訳抑制効果が再現性をもって示された。

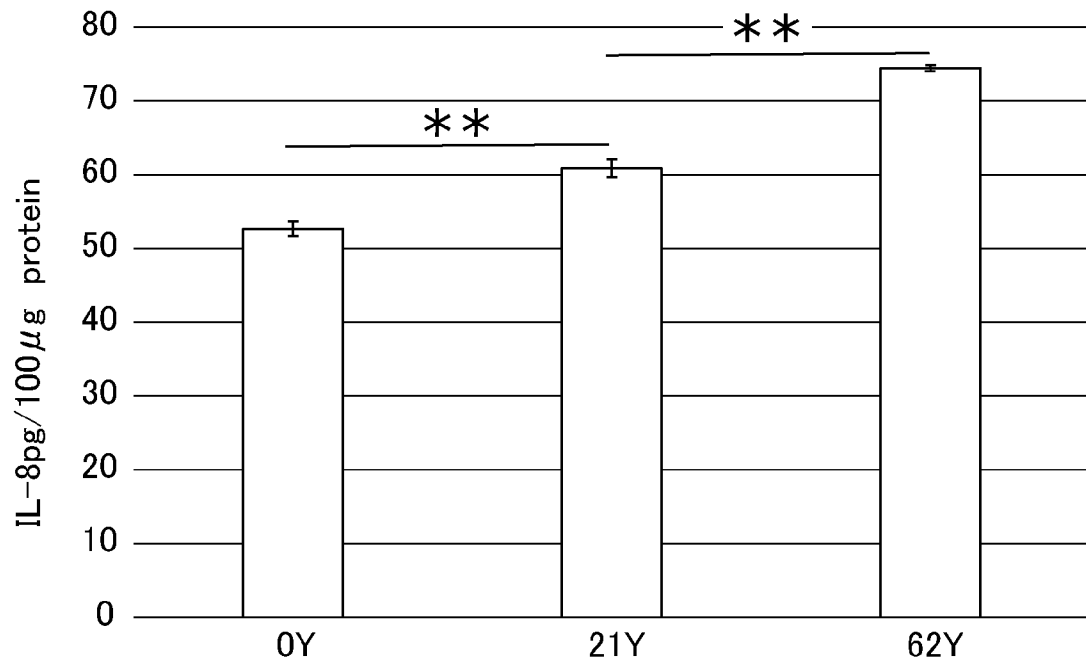
[0068] 以上の結果により、イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物には、IL-8の抑制、とりわけIL-8の翻訳抑制に有効であることがわかった。加齢によりIL-8は増加するが、IL-8を抑制することにより、皮膚幹細胞の増殖促進、皮膚老化細胞の増加抑制、皮膚幹細胞の老化抑制、ひいては皮膚の老化抑制に有効である。又、加齢におけるIL-8の増加と皮膚細胞老化とリンパ管減少との関連も示唆される。

### 請求の範囲

- [請求項1]           イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物の少なくともいずれかを有効成分として含む、IL-8抑制剤。
- [請求項2]           イブキジャコウ抽出物、ウイキョウ抽出物、バラ抽出物、マジョラム抽出物、セイヨウバラ抽出物の少なくともいずれかを有効成分として含む、IL-8翻訳抑制剤。
- [請求項3]           請求項1又は2に記載の薬剤を含む、皮膚抗老化剤。
- [請求項4]           皮膚抗老化は皮膚幹細胞の増殖促進により達成される、請求項3に記載の皮膚抗老化剤。
- [請求項5]           皮膚抗老化は皮膚老化細胞の増加抑制により達成される、請求項3又は4に記載の皮膚抗老化剤。
- [請求項6]           皮膚抗老化はIL-8による皮膚幹細胞の老化抑制により達成される、請求項3～5のいずれか1項に記載の皮膚抗老化剤。

[図1]

図1



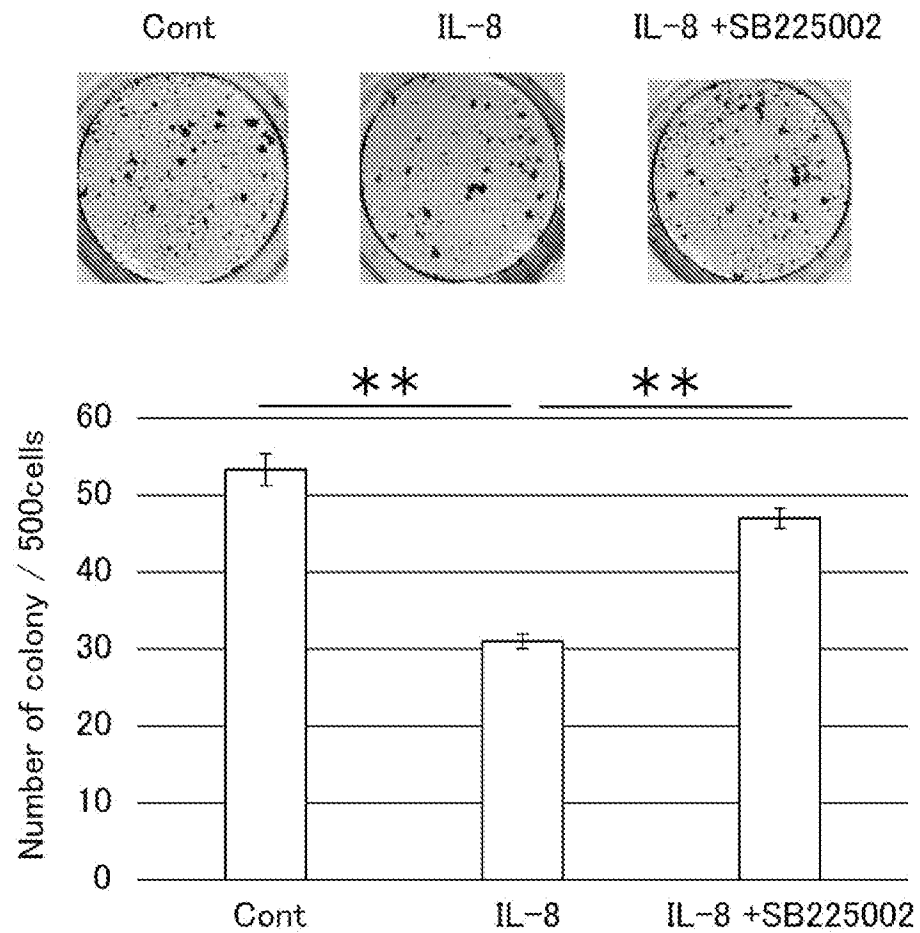
N=6, bar indicate S.D.

\*\*:P&lt;0.01

検定:Bonferroni's multiple comparison test

[図2]

図2



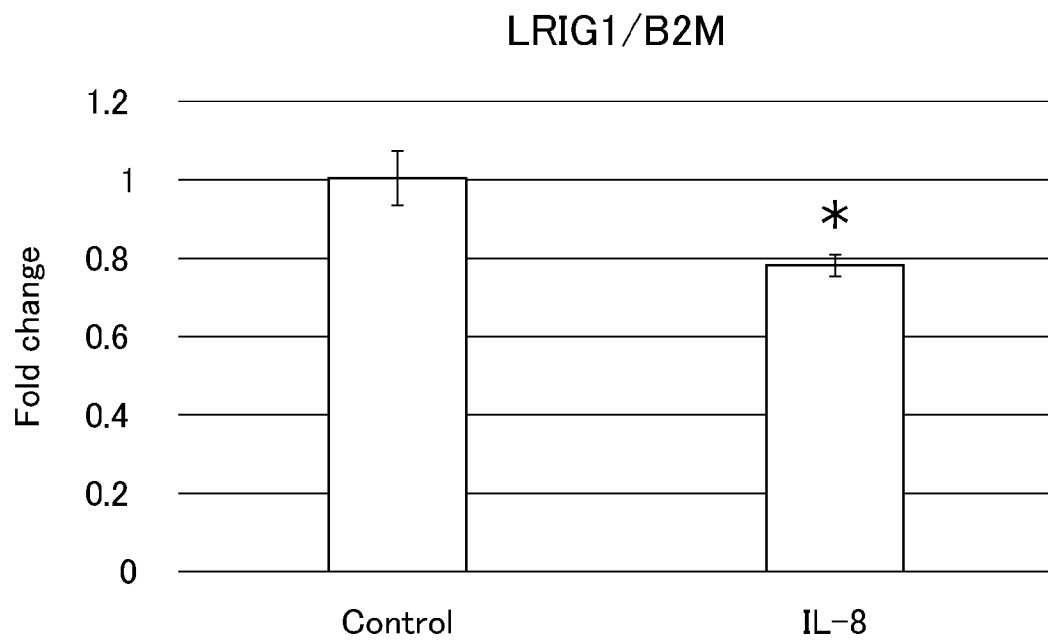
N=6, bar indicate S.D.

\*\*:P&lt;0.01

検定:Bonferroni's multiple comparison test

[図3]

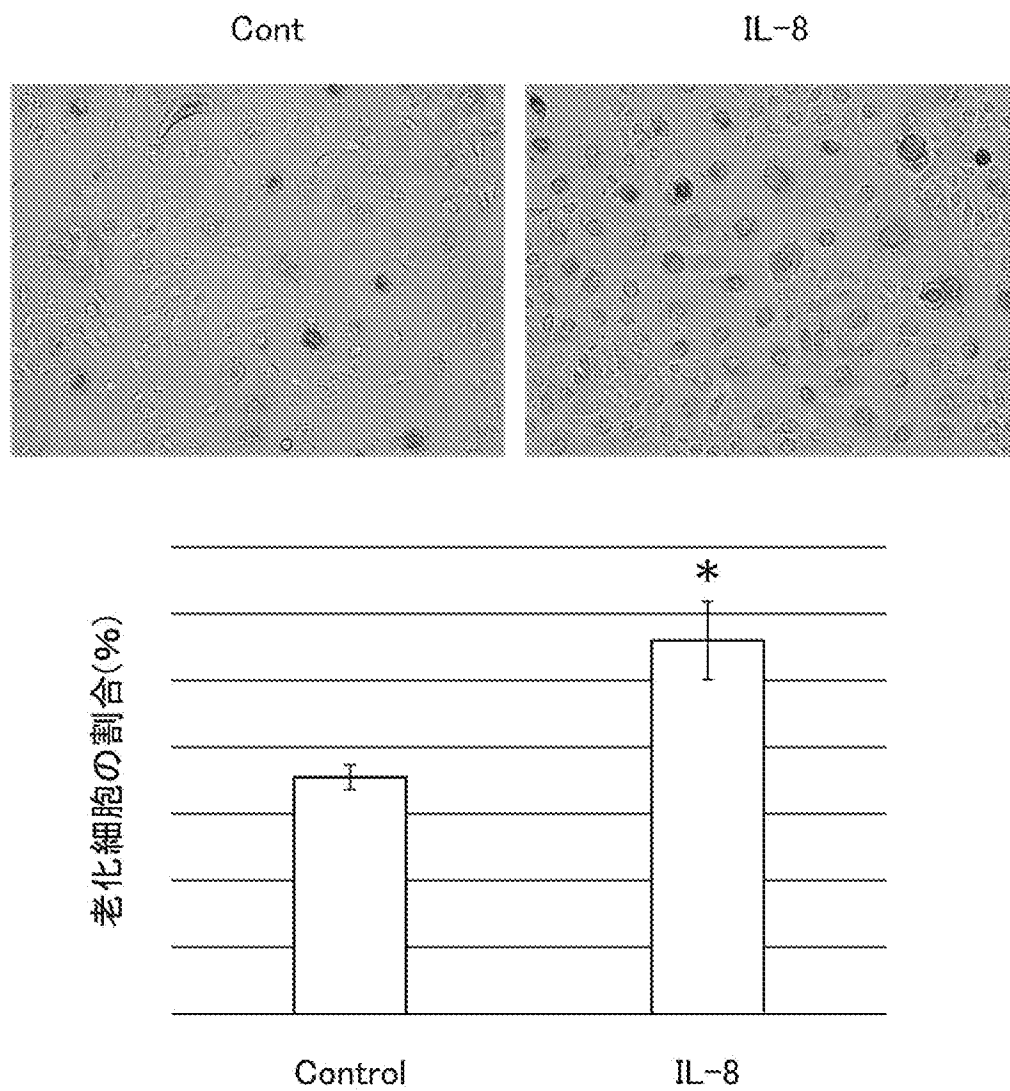
図3



N=3, bar indicate S.E.,  
\*p<0.05 vs Control,  
検定: Student's t test.

[図4]

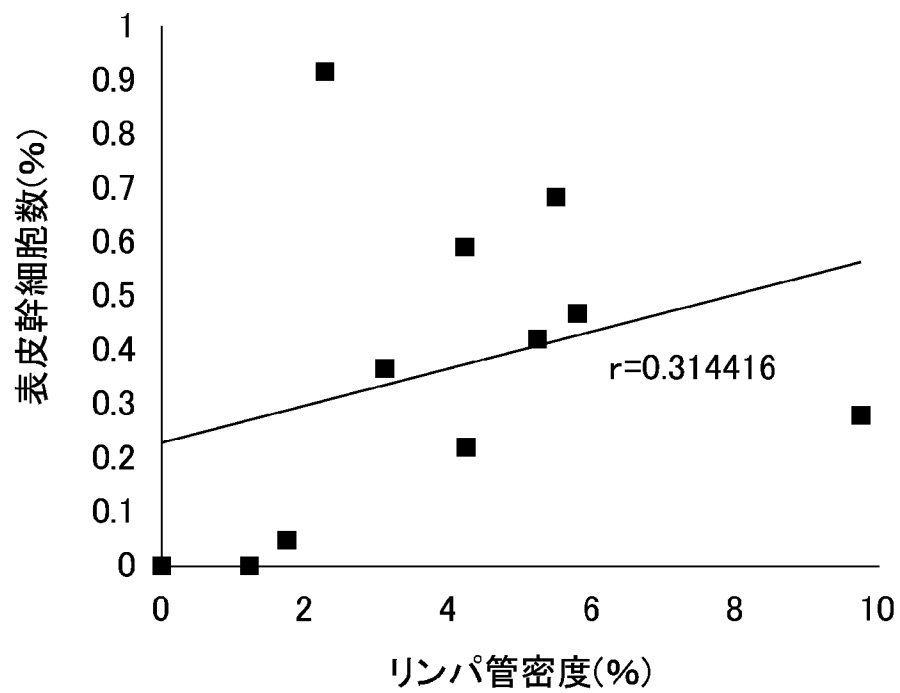
図4



N=4, bar indicate S.E.,  
\*p<0.05 vs Control,  
検定方法: Student's t test.

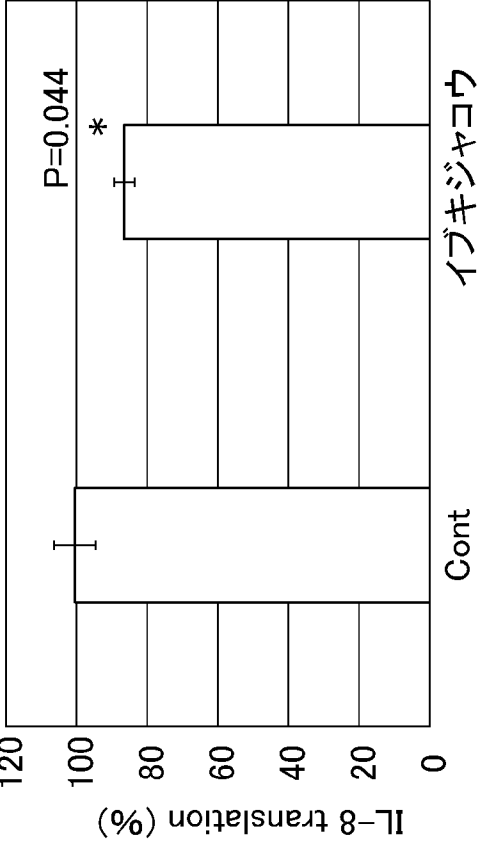
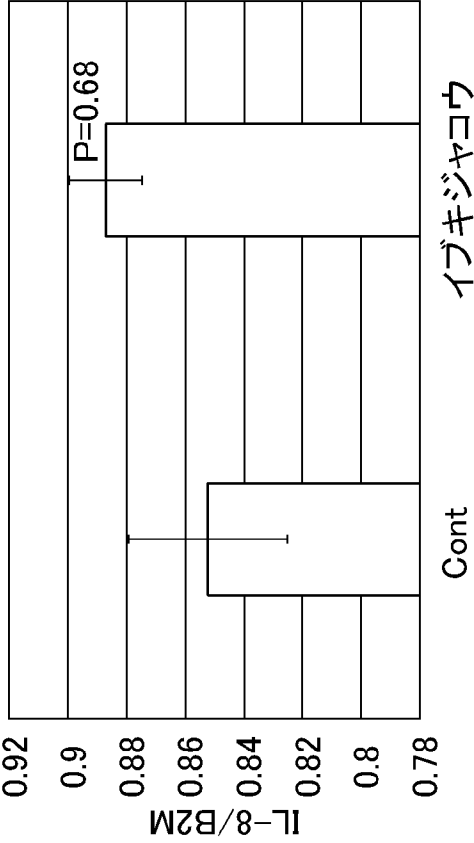
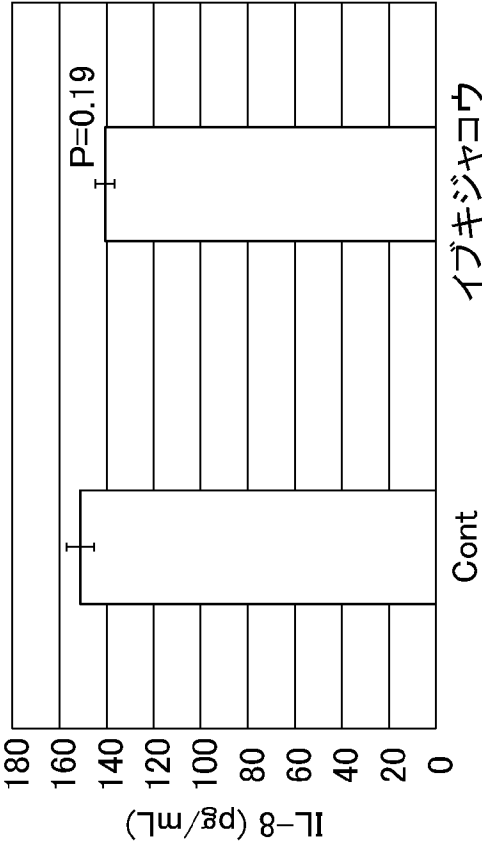
[図5]

図5



N=11, 検定方法: Pearson correlation coefficient

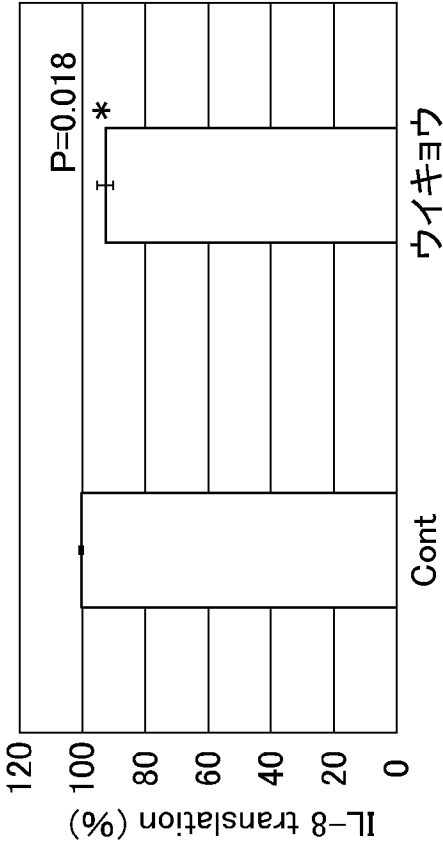
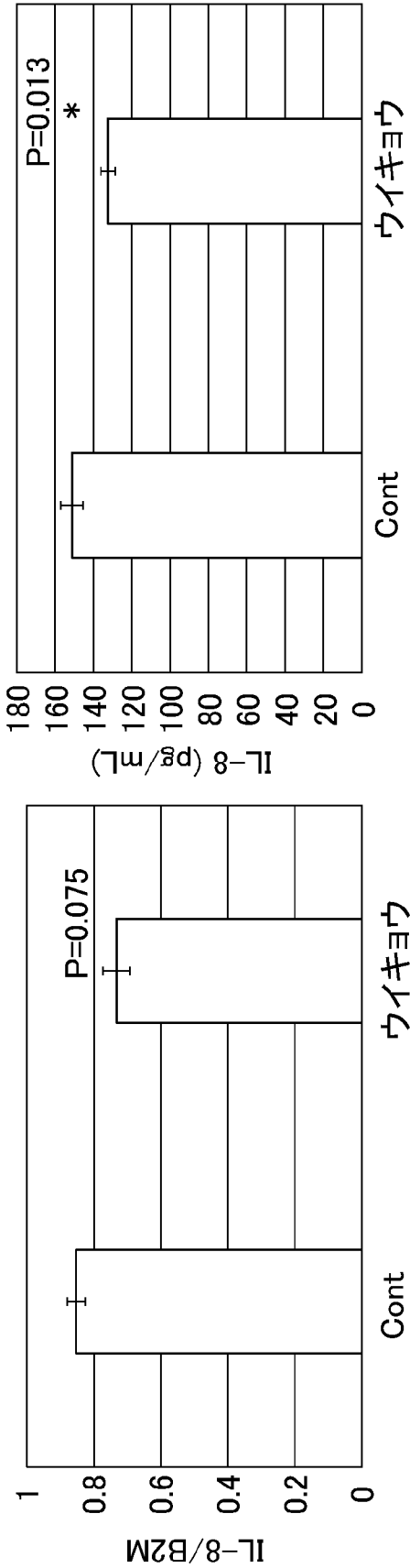
[図6]



イブキジャコウ抽出物  
N=3, bar indicate S.D.,  
\*p<0.05vs Control,  
検定方法: Student's t test.

[図7]

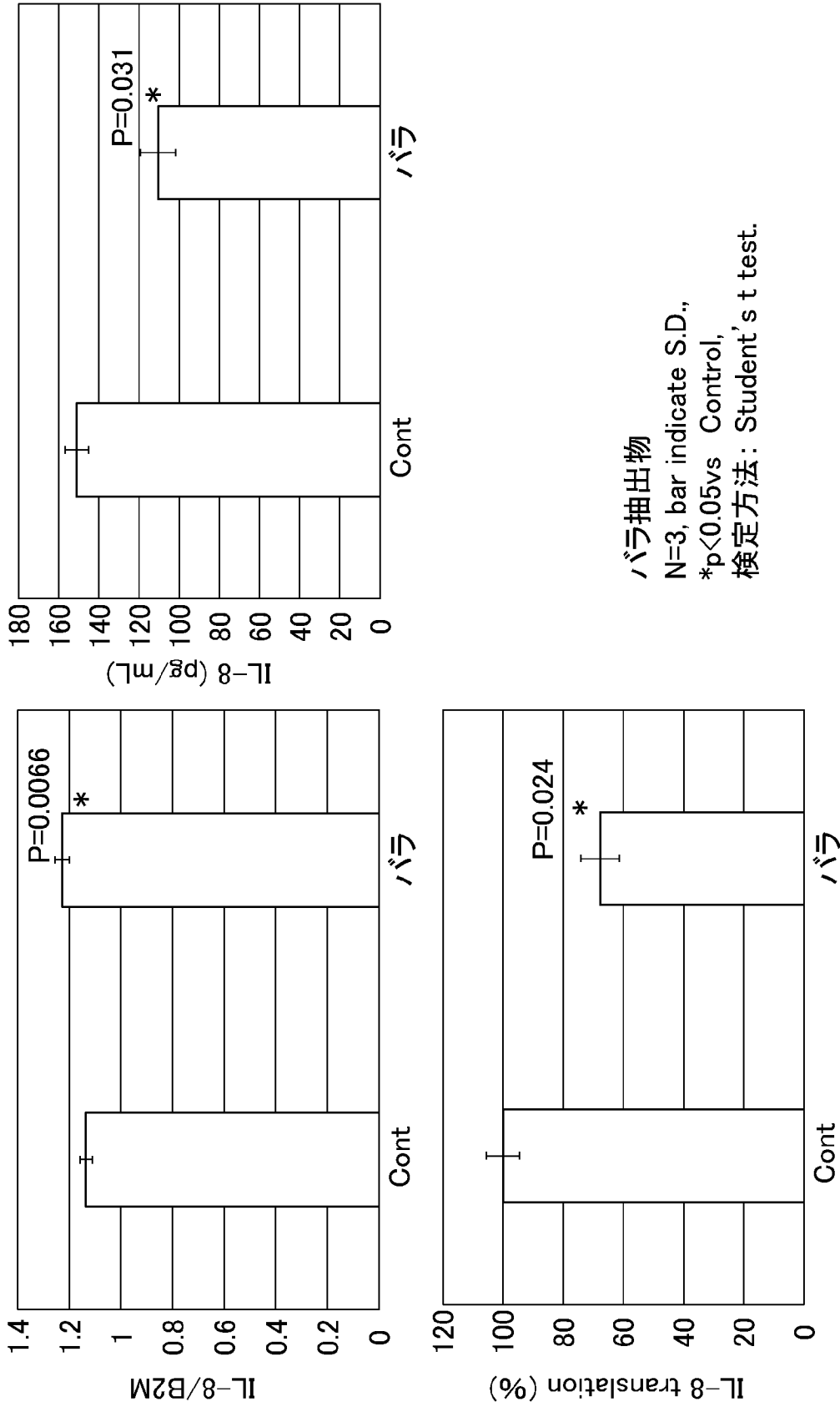
図7



ウイキョウ抽出物  
N=3, bar indicate S.D.,  
\*p<0.05vs Control,  
検定方法: Student's t test.

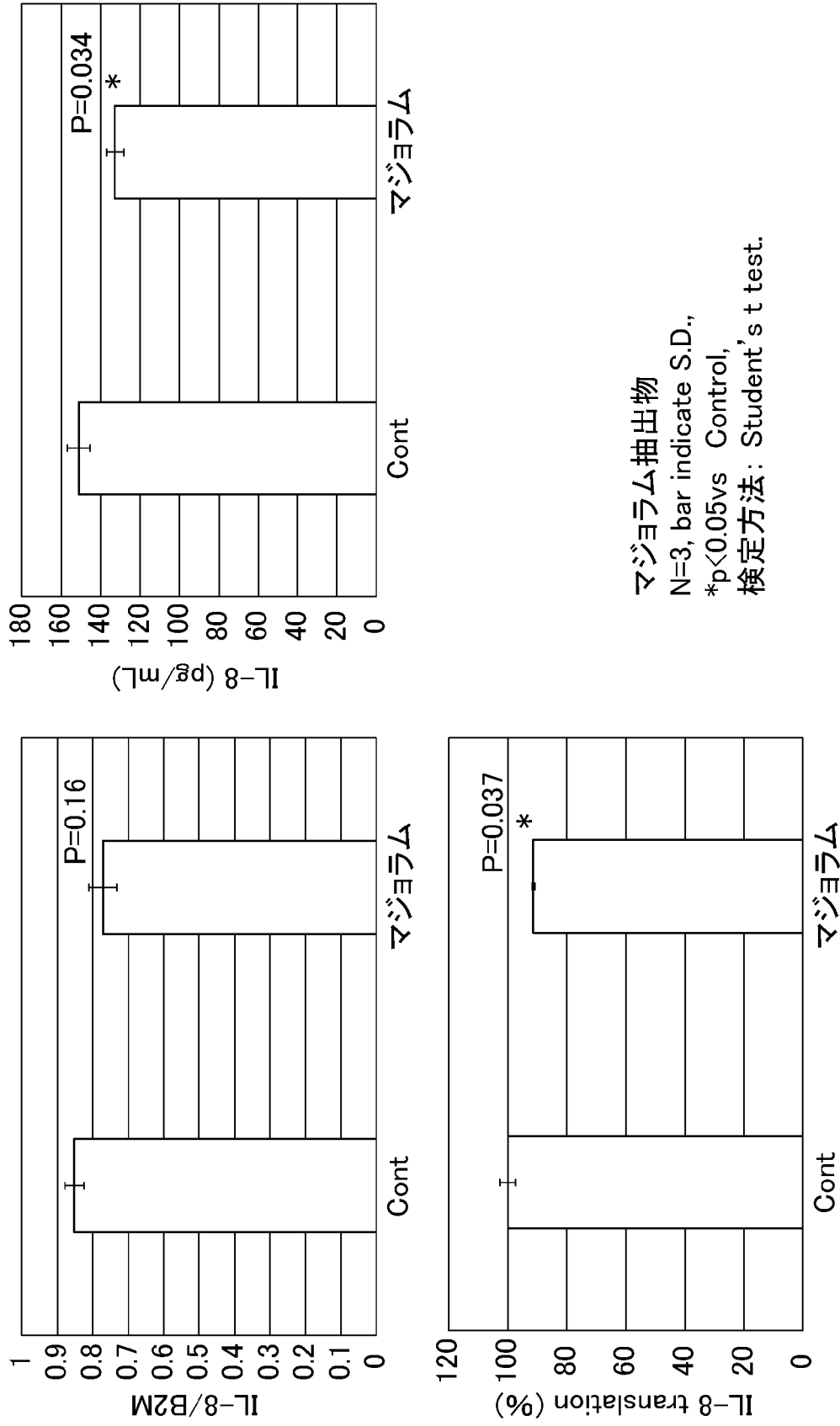
[図8]

図8

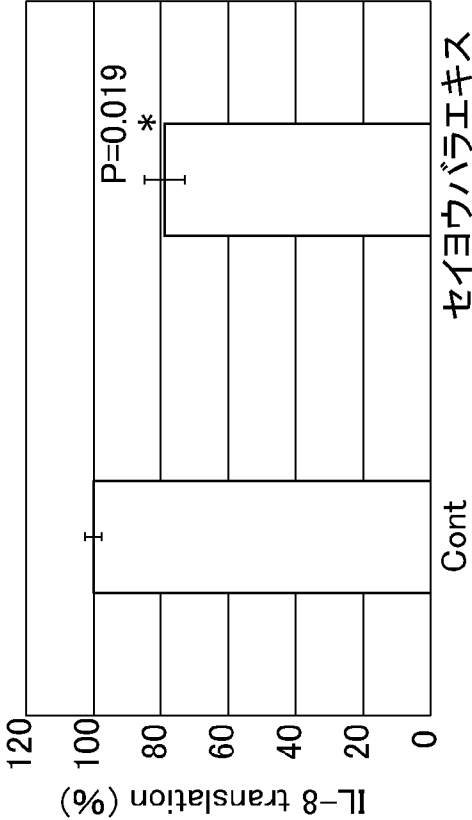
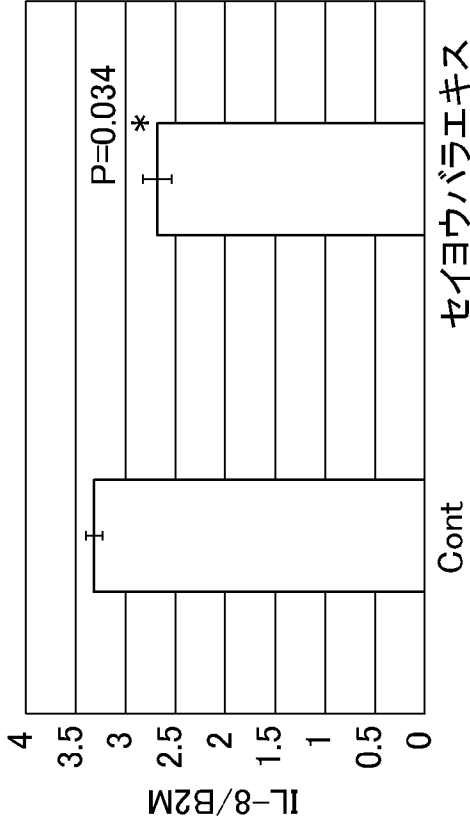
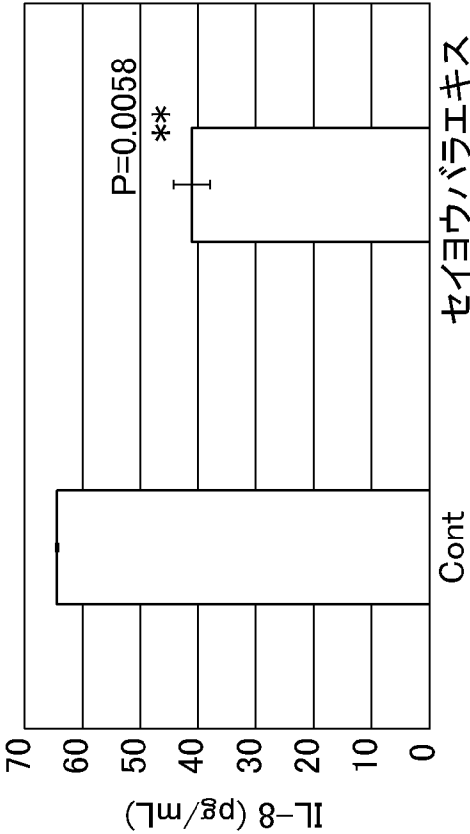


[図9]

図9



[図10]



セイヨウバラ抽出物  
N=3, bar indicate S.D.,  
\*p<0.05vs Control,  
検定方法: Student's t test.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/028832

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

**A61K 36/53**(2006.01)i; **A61K 8/9789**(2017.01)i; **A61K 36/235**(2006.01)i; **A61K 36/738**(2006.01)i; **A61P 17/00**(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i; **A61Q 19/08**(2006.01)i; **C12Q 1/6876**(2018.01)n  
 FI: A61K36/53; A61K36/235; A61K36/738; A61P43/00 111; A61P17/00; A61P43/00 105; A61K8/9789; A61Q19/08; C12Q1/6876 Z ZNA

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)

A61K36/53; A61K8/9789; A61K36/235; A61K36/738; A61P17/00; A61P43/00; A61Q19/08; C12Q1/6876

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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | JP 2001-097844 A (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.) 10 April 2001 (2001-04-10)<br>claims, paragraphs [0001], [0006], [0007], [0025], examples | 1-6                   |
| Y         |                                                                                                                                             | 1-6                   |
| X         | JP 11-079971 A (SHISEIDO CO., LTD.) 23 March 1999 (1999-03-23)<br>claims, paragraphs [0001], [0004]-[0006], [0026], examples                | 1-6                   |
| Y         |                                                                                                                                             | 1-6                   |
| X         | JP 2003-306438 A (SHISEIDO CO., LTD.) 28 October 2003 (2003-10-28)<br>paragraphs [0040], [0046], [0047]                                     | 1, 2                  |
| Y         |                                                                                                                                             | 1-6                   |

☒ 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

**13 October 2021**

Date of mailing of the international search report

**26 October 2021**

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/JP2021/028832

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | OH, TH. et al., Chemical composition and biological activities of Jeju Thymus quinquecostatus essential oils against Propionibacterium species inducing acne, J. Gen. Appl. Microbiol., 2009, vol. 55, issue 1, pp. 63-68 | 1, 2                  |
| Y         | in particular, pp. 64, 65, right column, fig. 1                                                                                                                                                                           | 1-6                   |
| X         | JP 2009-276245 A (SHISEIDO CO., LTD.) 26 November 2009 (2009-11-26)                                                                                                                                                       | 1, 2                  |
| Y         | paragraph [0034], fig. 6                                                                                                                                                                                                  | 1-6                   |
| A         | JP 2018-177702 A (NIHON KOLMAR CO., LTD.) 15 November 2018 (2018-11-15)                                                                                                                                                   | 1-6                   |
|           | claims, paragraphs [0027], [0028]                                                                                                                                                                                         |                       |
| A         | JP 2011-504922 A (LVMH RECHERCHE) 17 February 2011 (2011-02-17)                                                                                                                                                           | 1-6                   |
|           | claims, paragraphs [0168]-[0172]                                                                                                                                                                                          |                       |
| A         | WO 2019/078370 A1 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 April 2019 (2019-04-25)                                                                                                                                             | 1-6                   |
|           | claims, paragraph [0029], examples                                                                                                                                                                                        |                       |
| A         | JP 2010-208973 A (KAO CORP.) 24 September 2010 (2010-09-24)                                                                                                                                                               | 1-6                   |
|           | claims, examples                                                                                                                                                                                                          |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/028832

**Box No. I**      **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
  - a. ☒ forming part of the international application as filed:
    - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
    - ☐ on paper or in the form of an image file.
  - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
  - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
    - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
    - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

Document 6: JP 2018-177702 A (NIHON KOLMAR CO., LTD.)

15 November 2018, claims, paragraphs [0027], [0028]

(Family: none)

Document 7: JP 2011-504922 A (LVMH RECHERCHE)

17 February 2011, claims, paragraphs [0168]-[0172]

& US 2011/0002968 A1, claims, paragraphs [0182]-[0184]

& WO 2009/071855 A2 & EP 2214689 A2

Document 8: WO 2019/078370 A1 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)

25 April 2019, claims, paragraph [0029], examples

& CN 111246888 A

Document 9: JP 2010-208973 A (KAO CORP.)

24 September 2010, claims, examples

(Family: none)

Claims 1 and 2 include inventions pertaining to IL-8 inhibitors including five plant-derived extracts.

However, an IL-8 inhibitor including a plant-derived extract, and the matter that the extract is used for preventing skin aging are known as disclosed in documents 6-9, and the plant-derived extracts set forth in the claims are not considered to have common properties other than the aforementioned function. Therefore, the feature of simply being an IL-8 inhibitor including a plant-derived extract cannot be said to be a special technical feature under PCT Rule 13.2.

Accordingly, such a group of inventions cannot be considered to be a group of inventions linked so as to form a single general inventive concept, and the claims are classified into the following five inventions.

(Invention 1) Parts pertaining to a "thyme extract" in claims 1-6

(Invention 2) Parts pertaining to a "fennel extract" in claims 1-6

(Invention 3) Parts pertaining to a "rose extract" in claims 1-6

(Invention 4) Parts pertaining to a "marjoram extract" in claims 1-6

(Invention 5) Parts pertaining to a "rosa borboniana extract" in claims 1-6

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.: **Parts pertaining to a "thyme extract" in claims 1-6**

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2021/028832**

| Patent document<br>cited in search report |             |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s)                                                                      | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-------------|----|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| JP                                        | 2001-097844 | A  | 10 April 2001                        | (Family: none)                                                                               |                                      |
| JP                                        | 11-079971   | A  | 23 March 1999                        | (Family: none)                                                                               |                                      |
| JP                                        | 2003-306438 | A  | 28 October 2003                      | (Family: none)                                                                               |                                      |
| JP                                        | 2009-276245 | A  | 26 November 2009                     | (Family: none)                                                                               |                                      |
| JP                                        | 2018-177702 | A  | 15 November 2018                     | (Family: none)                                                                               |                                      |
| JP                                        | 2011-504922 | A  | 17 February 2011                     | US 2011/0002968 A1<br>claims, paragraphs [0182]-[0184]<br>WO 2009/071855 A2<br>EP 2214689 A2 |                                      |
| WO                                        | 2019/078370 | A1 | 25 April 2019                        | CN 111246888 A                                                                               |                                      |
| JP                                        | 2010-208973 | A  | 24 September 2010                    | (Family: none)                                                                               |                                      |

| <p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 36/53(2006.01)i; A61K 8/9789(2017.01)i; A61K 36/235(2006.01)i; A61K 36/738(2006.01)i;<br/> A61P 17/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61Q 19/08(2006.01)i; C12Q 1/6876(2018.01)n<br/> FI: A61K36/53; A61K36/235; A61K36/738; A61P43/00 111; A61P17/00; A61P43/00 105; A61K8/9789;<br/> A61Q19/08; C12Q1/6876 Z ZNA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                              |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|------------|-----|---|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|--|-----|---|---------------------------------------------------------------------------|-----|---|--|-----|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|--|-----|
| <p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K36/53; A61K8/9789; A61K36/235; A61K36/738; A61P17/00; A61P43/00; A61Q19/08; C12Q1/6876</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table 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> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                              | 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                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                              |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| <p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の<br/>カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する<br/>請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2001-097844 A（ポーラ化成工業株式会社）10.04.2001（2001-04-10）<br/>特許請求の範囲，段落[0001]，[0006]，[0007]，[0025]，実施例</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 11-079971 A（株式会社資生堂）23.03.1999（1999-03-23）<br/>特許請求の範囲，段落[0001]，[0004]-[0006]，[0026]，実施例</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2003-306438 A（株式会社資生堂）28.10.2003（2003-10-28）<br/>段落[0040]，[0046]，[0047]</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>OH, TH., et al., Chemical composition and biological activities of Jeju<br/>Thymus quinqueecostatus essential oils against Propionibacterium species<br/>inducing acne, J. Gen. Appl. Microbiol., 2009, vol.55, issue 1, p.63-68<br/>特にp.64, 65右欄, Fig. 1.</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                              | 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 | X          | JP 2001-097844 A（ポーラ化成工業株式会社）10.04.2001（2001-04-10）<br>特許請求の範囲，段落[0001]，[0006]，[0007]，[0025]，実施例 | 1-6        | Y           |            | 1-6 | X | JP 11-079971 A（株式会社資生堂）23.03.1999（1999-03-23）<br>特許請求の範囲，段落[0001]，[0004]-[0006]，[0026]，実施例 | 1-6 | Y |  | 1-6 | X | JP 2003-306438 A（株式会社資生堂）28.10.2003（2003-10-28）<br>段落[0040]，[0046]，[0047] | 1,2 | Y |  | 1-6 | X | OH, TH., et al., Chemical composition and biological activities of Jeju<br>Thymus quinqueecostatus essential oils against Propionibacterium species<br>inducing acne, J. Gen. Appl. Microbiol., 2009, vol.55, issue 1, p.63-68<br>特にp.64, 65右欄, Fig. 1. | 1,2 | Y |  | 1-6 |
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号                                                               |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | JP 2001-097844 A（ポーラ化成工業株式会社）10.04.2001（2001-04-10）<br>特許請求の範囲，段落[0001]，[0006]，[0007]，[0025]，実施例                                                                                                                                                        | 1-6                                                                          |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-6                                                                          |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | JP 11-079971 A（株式会社資生堂）23.03.1999（1999-03-23）<br>特許請求の範囲，段落[0001]，[0004]-[0006]，[0026]，実施例                                                                                                                                                              | 1-6                                                                          |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-6                                                                          |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | JP 2003-306438 A（株式会社資生堂）28.10.2003（2003-10-28）<br>段落[0040]，[0046]，[0047]                                                                                                                                                                               | 1,2                                                                          |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-6                                                                          |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OH, TH., et al., Chemical composition and biological activities of Jeju<br>Thymus quinqueecostatus essential oils against Propionibacterium species<br>inducing acne, J. Gen. Appl. Microbiol., 2009, vol.55, issue 1, p.63-68<br>特にp.64, 65右欄, Fig. 1. | 1,2                                                                          |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-6                                                                          |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                              |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と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</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                              |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| <p>国際調査を完了した日</p> <p>13.10.2021</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>国際調査報告の発送日</p> <p>26.10.2021</p>                                          |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |
| <p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)<br/>〒100-8915<br/>日本国<br/>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>池上 文緒 4U 3765</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p> |                 |                                   |                |            |                                                                                                  |            |             |            |     |   |                                                                                            |     |   |  |     |   |                                                                           |     |   |  |     |   |                                                                                                                                                                                                                                                         |     |   |  |     |

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| X               | JP 2009-276245 A (株式会社資生堂) 26.11.2009 (2009 - 11 - 26)                                      | 1, 2           |
| Y               | 段落[0034], 図 6                                                                               | 1-6            |
| A               | JP 2018-177702 A (日本コルマー株式会社) 15.11.2018 (2018 - 11 - 15)<br>特許請求の範囲, 段落[0027], [0028]      | 1-6            |
| A               | JP 2011-504922 A (エルプイエムエイチ レシエルシエ) 17.02.2011 (2011 - 02 - 17)<br>特許請求の範囲, 段落[0168]-[0172] | 1-6            |
| A               | WO 2019/078370 A1 (ロート製薬株式会社) 25.04.2019 (2019 - 04 - 25)<br>特許請求の範囲, 段落[0029], 実施例         | 1-6            |
| A               | JP 2010-208973 A (花王株式会社) 24.09.2010 (2010 - 09 - 24)<br>特許請求の範囲, 実施例                       | 1-6            |

## 第 I 欄          ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- ☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
- ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
- ☐ 紙形式又はイメージファイル形式 (PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

## 第Ⅲ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の国際調査機関は認めた。

- 文献6：JP 2018-177702 A（日本コルマー株式会社）  
2018.11.15，特許請求の範囲，段落[0027]，[0028]  
（ファミリーなし）
- 文献7：JP 2011-504922 A（エルブイエムエイチ レシエルシエ）  
2011.02.17，特許請求の範囲，段落[0168]-[0172]  
& US 2011/0002968 A1，特許請求の範囲，段落[0182]-[0184]  
& WO 2009/071855 A2 & EP 2214689 A2
- 文献8：WO 2019/078370 A1（ロート製薬株式会社）  
2019.04.25，特許請求の範囲，段落[0029]，実施例  
& CN 111246888 A
- 文献9：JP 2010-208973 A（花王株式会社）  
2010.09.24，特許請求の範囲，実施例  
（ファミリーなし）

請求項1及び2は、5種の植物由来の抽出物を含む、I L-8抑制剤に係る発明を包含するものである。

しかしながら、植物由来の抽出物を含むI L-8抑制剤や、当該抽出物を皮膚の老化防止に用いることは、文献6-9に記載されているように公知であり、また、請求項に記載された植物由来の抽出物が、該機能以外に共通の性質等を有しているとも認められないことから、単に植物由来の抽出物を含むI L-8抑制剤ということのみでは、P C T規則13.2における特別な技術的特徴であるとはいえない。

よって、これら一群の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとはいえず、請求の範囲は、以下の5つの発明に区分される。

- （発明1）請求項1-6のうち、「イブキジャコウ抽出物」に関する部分  
（発明2）請求項1-6のうち、「ウイキョウ抽出物」に関する部分  
（発明3）請求項1-6のうち、「バラ抽出物」に関する部分  
（発明4）請求項1-6のうち、「マジョラム抽出物」に関する部分  
（発明5）請求項1-6のうち、「セイヨウバラ抽出物」に関する部分

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項について作成した。
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項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項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項について作成した。  
請求項1-6のうち、「イブキジャコウ抽出物」に関する部分

追加調査手数料の異議の  
申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立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あったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

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/JP2021/028832

| 引用文献 |             |    | 公表日        | パテントファミリー文献                 | 公表日 |
|------|-------------|----|------------|-----------------------------|-----|
| JP   | 2001-097844 | A  | 10.04.2001 | (ファミリーなし)                   |     |
| JP   | 11-079971   | A  | 23.03.1999 | (ファミリーなし)                   |     |
| JP   | 2003-306438 | A  | 28.10.2003 | (ファミリーなし)                   |     |
| JP   | 2009-276245 | A  | 26.11.2009 | (ファミリーなし)                   |     |
| JP   | 2018-177702 | A  | 15.11.2018 | (ファミリーなし)                   |     |
| JP   | 2011-504922 | A  | 17.02.2011 | US 2011/0002968 A1          |     |
|      |             |    |            | 特許請求の範囲，段落<br>[0182]-[0184] |     |
|      |             |    |            | WO 2009/071855 A2           |     |
|      |             |    |            | EP 2214689 A2               |     |
| WO   | 2019/078370 | A1 | 25.04.2019 | CN 111246888                | A   |
| JP   | 2010-208973 | A  | 24.09.2010 | (ファミリーなし)                   |     |