

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006 年 11 月 9 日 (09.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 2006/118079 A1**

- (51) 国際特許分類:  
*A61K 8/35* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)  
*A61K 31/122* (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)  
*A61K 36/00* (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/308559
- (22) 国際出願日: 2006 年 4 月 24 日 (24.04.2006)
- (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2005-131799 2005 年 4 月 28 日 (28.04.2005) JP
- (71) 出願人 および  
(72) 発明者: 山崎 新 (YAMASAKI, Arata) [JP/JP]; 〒1650034 東京都中野区大和町 3-9-4 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 浅賀 三之助 (ASAKA, Sannosuke) [JP/JP]; 〒2490001 神奈川県逗子市久木 2 丁目 3-3 2 Kanagawa (JP). 駒井 功一郎 (KOMAI, Koichiro) [JP/JP]; 〒6038474 京都府京都市北区大宮薬師山東町 3 8 番地 2 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 I M P ビル青山特許事務所 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, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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: ANTIAGING AGNET FOR SKIN

(54) 発明の名称: 皮膚の老化防止剤

(57) Abstract: It is intended to provide a skin preparation for external use which contains, as the active ingredients, curcumenone, 4S-dihydrocurcumenone and/or curcarabranol. Since these compounds have effects of preventing hyaluronic acid from degradation and activating fibroblasts, the above skin preparation for external use is useful as an antiaging agent.

(57) 要約: 本発明により、クルクメノン、4S-ジヒドロクルクメノン、および/またはクルカラブラノール有効成分とする皮膚外用剤が提供される。これらは、ヒアルロン酸の断片化を抑制し、さらに線維芽細胞賦活作用を有するので、該皮膚外用剤は老化防止剤として有用である。

## 明 細 書

## 皮膚の老化防止剤

## 技術分野

- [0001] 近年、社会の高齢化に伴って老化に対する関心が非常に高くなっている。なかでも皮膚はいわゆる老化の徴候が顕著に表れる部分であるため、特に女性においてはシワ、たるみ等を防止してその美観を維持しようとする要求が極めて高い。本発明は、皮膚の張りを維持するために重要な成分であるヒアルロン酸の断片化を防ぐ一方、皮膚の細胞を賦活してその代謝を促進させ、シワやたるみを防止し若しくは改善するために使用される老化防止剤に関する。

## 背景技術

- [0002] ヒアルロン酸に代表されるムコ多糖類は皮膚の張りを維持するための重要な成分とされ、その断片化および／または低分子化により本来の機能が損なわれると考えられている。従って、ヒアルロン酸の断片化の防止は皮膚のシワの予防および皮膚の老化防止に有効とされ、特許文献1にはリュウタン、キキョウ、その他の植物抽出物がヒアルロン酸断片化抑制剤として化粧料に利用できることが開示されている。
- [0003] 一方、皮膚は常に紫外線や温度・湿度の変化によるストレスを受けており、その結果生じた肌荒れや、乾燥、炎症、小じわ等の表皮傷害は、加齢に伴う細胞機能の低下によって修復が極めて困難となる。そこで、細胞を賦活してその代謝を亢進させこのような傷害から回復または改善する細胞賦活剤が提案され、例えば特許文献2には、特定の植物、生薬および／または菌類の抽出物よりなる表皮細胞賦活剤が記載されている。また、特許文献3にはウコン属植物の抽出物よりなる真皮線維芽細胞賦活剤が開示されている。
- [0004] これらのヒアルロン酸断片化抑制剤または細胞賦活剤はいずれも、植物抽出物の段階に止まり、作用の有効成分を特定するには至っていないが、特許文献4にはウコン葉エキスをよりなる皮膚外用剤が開示され、クルジオンおよびクルクモールがその美白作用に重要な役割を果たしていることが記載されている。しかしながら、当該皮膚外用剤は老化に伴うシミ、ソバカスの低減、退色、消去により皮膚本来の色、艶をよ

みがえらせて美白、美肌を達成させることを目的とし、本発明のヒアルロン酸断片化阻害剤および／または細胞賦活剤としての老化防止剤とは異なる。

特許文献1:特開2001-122765号公報

特許文献2:特開2003-292432号公報

特許文献3:特開2004-75632号公報

特許文献4:特開2004-131498号公報

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0005] 上記のとおり、植物抽出物よりなるヒアルロン酸断片化抑制剤および細胞賦活剤が知られているがその作用は十分でなく、本発明は、更に新しいヒアルロン酸断片化抑制剤および／または細胞賦活剤を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

- [0006] 生薬でウコンと称される材料には、春ウコン(*Curcuma aromatica*)と秋ウコン(*C. longa*)、紫ウコン・白ウコン(*C. zedoria*)がありその根茎の切断面の色調差異により区別されている。これらウコンの根茎部はガンや生活習慣病予防効果を持つことから機能性食品として古くから利用されているが、地上部分は殆どの場合廃棄処分されているのが現状である。
- [0007] 本発明者らは、通常廃棄処分されているウコン葉の有効利用を探る研究の一環として、福岡県山門郡山川町で生産されている白ウコン葉部に含まれる有用成分を探索した結果、単離された特定のセスキテルペン類がヒアルロン酸断片化阻害作用および細胞賦活作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

### 発明の効果

- [0008] 本発明の有効成分であるセスキテルペン類はヒアルロン酸の断片化を抑制し、更には細胞の賦活作用を併せ持つので、皮膚の張りを維持する一方、皮膚の細胞の代謝を促進させ、シワやたるみを防止し若しくは改善するために使用される老化防止剤として有用である。
- [0009] 更に、これらセスキテルペン類はチロシナーゼ阻害活性を示すのみならず、実際に

メラニンの合成を抑制することが今回確認された。このことは、本発明の老化防止剤が美白効果も有することを示している。

### 図面の簡単な説明

[0010] [図1]ウコン葉抽出液のガスクロマトグラフィーの結果を示す。

### 発明を実施するための最良の形態

[0011] クルクメノン<sup>®</sup>は、ウコン (*Curcuma aromatica*) より、好ましくはその葉の部分から、ヘキサン、ジエチルエーテル等の有機溶媒を用いて抽出し単離することができる(特開平1-233217)。また、後記実施例の記載に基づいて、白ウコン乾燥葉より単離することもできる。さらに、使用目的に応じて、ウコン抽出物を適宜精製しクルクメノンとして用いることもできる。4S-ジヒドロクルクメノンおよび／またはクルカラブラノールも同様である。

[0012] 本発明の老化防止剤は皮膚外用剤として提供される。この場合、クルクメノン、4S-ジヒドロクルクメノンおよび／またはクルカラブラノールの配合量は皮膚外用剤に対して好ましくは0.0001%～5重量%、より好ましくは0.001%～1重量%の範囲である。また、本発明の効果を損なわない範囲内で、通常化粧品や医薬品の外用剤に用いられる成分、例えば、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、乳化剤、アルコール成分、色剤、着香剤、水性成分、皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

[0013] この皮膚外用剤は、クリーム剤、液剤、ローション剤、乳剤、ゲル剤、軟膏剤等、種々の剤形で提供され、特に限定はされない。また、その使用形態も任意であって、例えば、化粧水、乳液、クリーム、パック等のフェーシャル化粧料やファンデーションの他、メーキャップ化粧料、毛髪用化粧料、芳香化粧料、浴用剤、石けん等で使用することができるが、限定はされない。

本発明に係るセスキテルペン類はメラニンの合成を抑制する作用をも有するので、美白効果とあわせて、シワやたるみを防止し若しくは改善するための皮膚外用剤として特に好適に用いられる。

以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

## 実施例

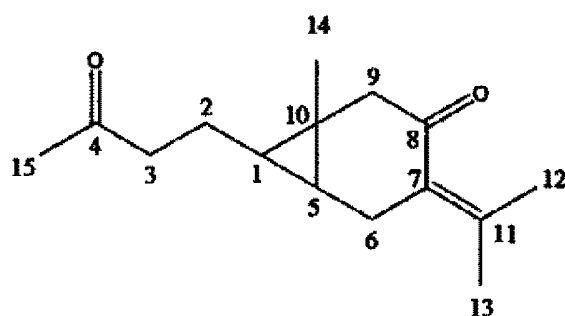
## [0014] セスキテルペン類の単離と同定

白ウコンの乾燥葉の水-エタノール系溶剤で得た抽出物30gを用いて活性成分の単離を実施した。該ウコン抽出物を蒸留水1Lに溶解後、ヘキサン1Lで2回分液し、ヘキサン可溶画分と水可溶画分とに分画した。それぞれの画分を減圧濃縮し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その結果、ヘキサン画分0.51g、水画分2.92gを得た。両成分についてチロシナーゼ阻害試験(例えば、特開平2004-131498号参照)およびヒアルロン酸断片化抑制試験(下記参照)にて活性を評価したところ、ヘキサン画分に高い活性が認められたのでこの画分に注目して成分の単離を実施した。

[0015] ヘキサン画分0.2gをシリカゲル(富士シリシア化学、BW-127ZH)を充填したカラムクロマトグラフィー(展開剤:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)に供し、単離を行った。その結果、フラクション1から5の画分を得た。各フラクションを濃縮したところ、フラクション1からクルクメノン(白色結晶、0.025g、収率0.125%)、フラクション3から4S-ジヒドロクルクメノン(油状、0.013g、収率0.065%)、フラクション4からクルカラブロール(油状、0.008g、収率0.04%)をそれぞれ得た。各成分はマスペクトル(GC-MS)、赤外吸収スペクトル(IR)および核磁気共鳴スペクトル(NMR)によった。

[0016] クルクメノン:

[化1]



mp.118.5-119.5°C

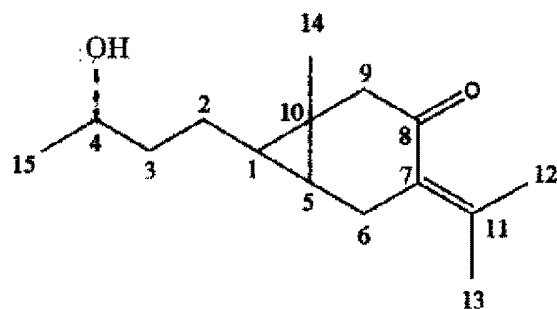
CI-MS;  $m/z=235[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  (ppm): 0.45(1H, dt,  $J=3.0, 6.0\text{Hz}$ , H-1), 0.67(1H, q,  $J=4.0\text{Hz}$ , H-5), 1.10(3H, s, H-14), 1.60(2H, m, H-2), 1.80(3H, s, H-12), 2.09(3H, s, H-13), 2.

12(3H, s, H-15), 2.48(2H, q, J=7.5Hz, H-9), 2.53(2H, d, J=3.0Hz, H-3), 2.82(2H, br.s, H-6)

[0017] 4S-ジヒドロクルクメノン

[化2]



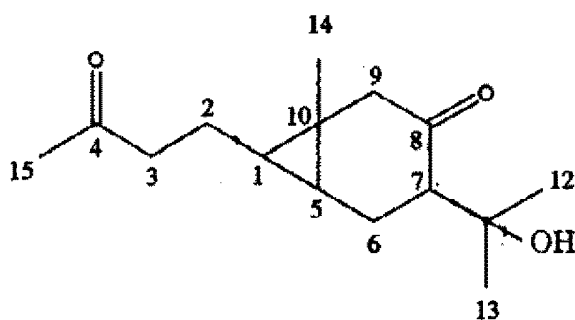
EI-MS;  $m/z=236(M^+)$ , 218( $M-18$ ), 68(base peak)

IR( $\text{cm}^{-1}$ ); 3436, 1678, 1053

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$  (ppm): 0.45(1H, H-1), 0.65(1H, H-5), 1.12(3H, H-14), 1.18(3H, H-15), 1.80(3H, H-12), 2.10(3H, H-13), 3.78(1H, H-4)

[0018] クルカラブラノール

[化3]



EI-MS;  $m/z=252(M^+)$

IR( $\text{cm}^{-1}$ ); 3494, 1752, 1713

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 0.44(1H, H-1), 0.58(1H, H-5), 1.62(2H, H-2), 2.16(3H, H-15), 2.52(2H, H-3), 1.08(3H, H-12), 1.20(3H, H-13), 1.13(3H, H-14), 4.22(OH, H-4)

[0019] ヒアルロン酸断片化抑制試験

微生物起源のヒアルロン酸ナトリウムを用いて、活性酸素(アスコルビン酸-鉄系)

によるヒアルロン酸の断片化に対する抑制作用の測定をした。

0.04%ヒアルロン酸ナトリウムを含む0.3Mリン酸緩衝液(pH5.3、0.45mL)に1%の試料溶液(0.05mL)と1mMアスコルビン酸(0.025mL)ならびに1mM塩化第二鉄水溶液(0.025mL)とを加え、37℃で24時間インキュベートした後、その反応液を取り出し、これに0.1%アルブミンを含む0.04M酢酸ナトリウム／0.08M酢酸緩衝液(pH3.75、2.0mL)を加えてよく攪拌した。5分後、生成したヒアルロン酸とアルブミンとの複合体の濁度(残存ヒアルロン酸量)を600nmにおける吸光度(Esr)として測定した。

[0020] 尚、本法で用いたヒアルロン酸の測定では、試料とアルブミンの間でも複合体を形成する可能性があるため、ブランクとしてヒアルロン酸ナトリウムのみを除いた時の濁度(Eb)を測定した。また、試験に供した元のヒアルロン酸量はアスコルビン酸－鉄系におけるヒアルロン酸の断片化操作を除いた場合のアルブミンとの複合体の濁度(Eso)を測定した。

[0021] ヒアルロン酸断片化抑制作用率(%)の算出は、前記の方法でヒアルロン酸の断片化を測定した。試験に供した元のヒアルロン酸量(Eso)に対するヒアルロン酸量(残存ヒアルロン酸量:Esr)の割合を下式より算出して求めた。

$$\text{ヒアルロン酸断片化抑制率}(\%) = (\text{Esr} - \text{Eb}) / (\text{Eso} - \text{Eb}) \times 100$$

陽性対照としては没食子酸を用いた。

結果を表1に示した。

[0022] [表1]

(μg/mL)	抑制率 (%)			
	化合物 (1)	化合物 (2)	化合物 (3)	没食子酸
40.0	100.0	85.0	95.0	91.0
80.0	100.0	98.5	100.0	100.0
120.0	100.0	100.0	100.0	100.0

化合物(1):クルクメノン

化合物(2):4S-ジヒドロクルクメノン

化合物(3):クルカラブラノール

[0023] 細胞賦活作用試験

ヒト新生児皮膚線維芽細胞(NB1RGB)を使用して、濃度 $2.5 \times 10^4$ セル/mLの細胞

液を5%FBS－MEM培地を用いて調製し、96ウェルプレートに播種した(200  $\mu$  L)。その後、CO<sub>2</sub> インキュベータ(37℃、5%CO<sub>2</sub>)で24時間培養した。

試料を0.5%FBS－MEM培地で溶解し濾過滅菌した。そして96ウェルプレートの培地を除いて代わりに0.5%FBS－MEM培地を添加した(100  $\mu$  L)。その後先に調製した試料溶液(100  $\mu$  L)を添加した。ここで、ブランクには0.5%FBS－MEM培地を、活性指標には5%FBS－MEM培地を添加した。その後、CO<sub>2</sub> インキュベータで7日間培養した。

[0024] 50  $\mu$  g/mLのニュートラルレッド(200  $\mu$  L)を5%FBS－MEM培地に加えた培地(19.8mL)を調製した。96ウェルプレートの培地を除いて代わりにニュートラルレッド含有培地(200  $\mu$  L)を添加しCO<sub>2</sub> インキュベータで2時間培養した。

培地を捨て、1%CaCl<sub>2</sub>、1%ホルマリン溶液(100  $\mu$  L)を添加して1分間攪拌した。その後、1%酢酸・50%エタノール溶液(100  $\mu$  L)を添加し15分間攪拌した。その後、マイクロプレートリーダーを用いて570nmの吸光度を測定した。

結果を表2に示した。コントロール(0.5%FBS含有MEM培地を用いて培養を行ったもの)を100として各検体の細胞増殖率を示している。陽性対照としてはアルブチンを用いた。

[0025] [表2]

( $\mu$ g/mL)	増殖率 (%)			
	化合物 ( 1 )	化合物 ( 2 )	化合物 ( 3 )	アルブチン
1. 0	148. 0	125. 5	107. 0	95. 0
10. 0	161. 0	131. 0	113. 0	148. 5
100. 0	113. 0	133. 5	120. 5	110. 0

化合物(1):クルクメノン

化合物(2):4S-ジヒドロクルクメノン

化合物(3):クルカラブラノール

[0026] メラニン合成抑制試験

MEM(SIGMA M4655)500mlにウシ胎児血清(FBS, GIBCO, Lot 3762782S)を最終濃度10%となるように添加し、抗生物質－抗菌剤(GIBCO, BRL 15240-096)を100  $\mu$  L加えた。また添加する供試サンプルによる培地のpH変動を防ぐために1M HEPE



S (SIGMA) 溶液を10mLとなるように添加し、10%FBS-MEM培地を作成した。

この10%FBS-MEM培地を用いて、B16メラノーマ細胞の濃度が $5 \times 10^4$  cell/mLとなるように細胞液を調製し、60mmディッシュに5mLずつ播種した(1サンプルにつき、4-5枚試験を行った)。その後、CO<sub>2</sub> インキュベータ(37°C、5%CO<sub>2</sub>)で24時間培養した。

[0027] サンプルをPBSで希釈し、濾過滅菌した。また、10%FBS-MEM培地100mLあたり4mLのテオフィリン溶液(テオフィリン0.18gを蒸留水で加熱溶解し、完全に溶けたのを確認した後20mLにメスアップして調製した)を添加した培地を調製した。そして、ディッシュの培地を除き、先に調製したテオフィリン入り培地を4.5mL添加した。その後、先に調製したサンプル溶液を500  $\mu$  L添加した。ここでブランクにはPBSを500  $\mu$  L添加した。その後、CO<sub>2</sub> インキュベータで3日間培養した。

[0028] 次に、合成されたメラニンの抽出を行った。トリプシン5mLで細胞を洗った後、トリプシン1mLを加えて37°CのCO<sub>2</sub> インキュベータで5分間処理を行った。細胞が完全に剥がれたら培地4mLを添加して15mL遠心管に移した。ディッシュに残った細胞はPBS1mLを加え洗って採取した。その後、250g (1500rpm) で10分間遠心分離し、上清を除去した。その後、エタノール:ジエチルエーテル=3:1溶液を1mL加えボルテックスミキサーで攪拌して、再度、250g (1500rpm) で10分間遠心分離し、上清を除去した。その後、ジエチルエーテル1mLで洗い、250g (1500rpm) で遠心分離し上清を除去した後、60°Cの乾熱滅菌機で1時間乾燥させた。乾燥した沈殿物を10%DMSO、1N NaOH溶液1mLを加え80-90°Cの湯につけて溶解した。その後、分光光度計で1N NaOHをブランクとして420nmの吸光度を測定した。

[0029] [表3]

( $\mu$ g/mL )	阻 害 率 ( % )		
	化 合 物 ( 1 )	化 合 物 ( 2 )	化 合 物 ( 3 )
1. 0	54. 0	72. 5	51. 5
10. 0	44. 5	66. 0	47. 0
100. 0	37. 5	40. 0	35. 0

化合物(1):クルクメノン

化合物(2):4S-ジヒドロクルクメノン

化合物(3):クルカラブラノール

## [0030] 実施例 1 : 美容液の製造

水	適量
グリセリン	10.000%
エタノール	5.000%
カルボキシビニルポリマー	0.100%
ヒドロキシエチルセルロース	0.050%
クルクメノン	0.001%
パラオキシ安息香酸メチル	0.150%
	100.000%

上記の各成分を常法に従って混合し、美容液を得る。

## [0031] 実施例 2 : 化粧油の製造

スクワラン	適量
ミリスチン酸オクチルドデシル	10.00%
クルクメノン	1.00%
パラオキシ安息香酸プロピル	0.10%
天然ビタミンE	0.02%
	100.000%

上記の各成分を常法に従って混合し、化粧油を得る。

## [0032] 実施例 3 : 保湿クリーム

水層	
水	適量
グリセリン	10.00%
パラオキシ安息香酸メチル	0.20%
油層	
スクワラン	10.00%
ミリスチン酸オクチルドデシル	7.00%
ステアリン酸グリセリル	7.00%
ステアリン酸	4.00%
ミツロウ	3.00%
クルクメノン	0.10%
パラオキシ安息香酸プロピル	0.10%
	100.00%

## [0033] 実施例 4 : 石けんの製造

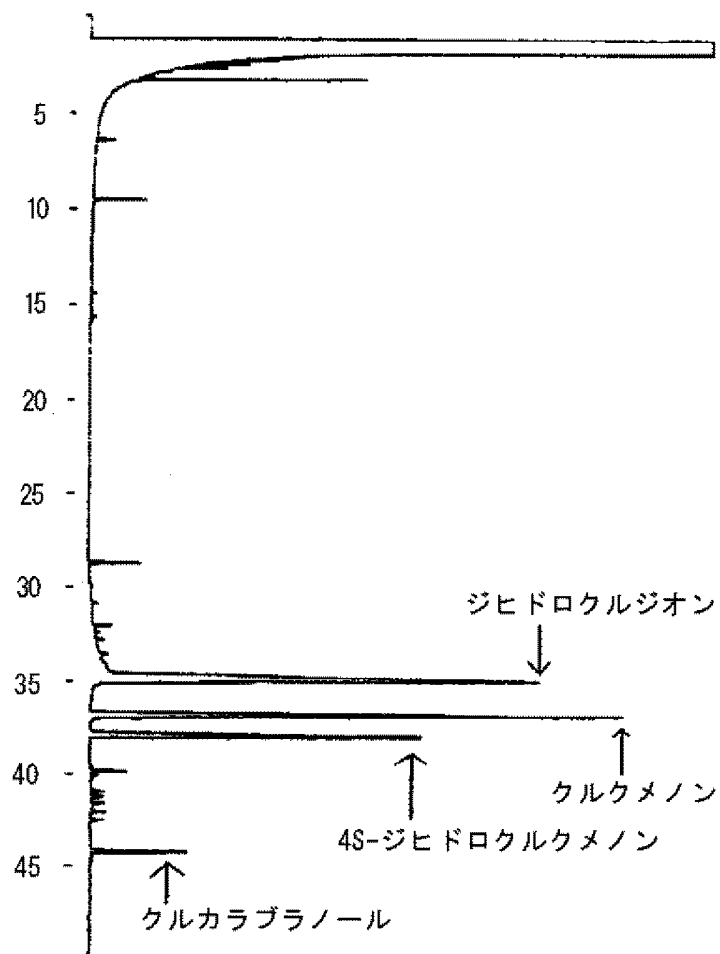
石けん素地	適量
クルクメノン	0.05%
エドト酸四ナトリウム	0.05%
	100.00%

上記の各成分を常法に従って混合し、石けんを得る。

## 請求の範囲

- [1] クルクメノン、4S-ジヒドロクルクメノンおよび／またはクルカラブラノールを有効成分とする、皮膚の老化防止剤。
- [2] ヒアルロン酸の断片化を阻害するために使用される、請求項1の老化防止剤。
- [3] 皮膚の細胞を賦活するために使用される、請求項1の老化防止剤。

[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308559

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K8/35** (2006.01), **A61K31/122** (2006.01), **A61K36/00** (2006.01),  
**A61P17/00** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **A61Q19/08** (2006.01)

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)

A61K8/35, A61K31/122, A61K36/00, A61P17/00, A61P43/00, A61Q19/08

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MATSUDA, H. et al., Inhibitors of nitric oxide production and new sesquiterpenes, 4-epi-curcumenol, neocurcumenol, gajutsulactones A and B, and zedoarolides A and B from Zedoariae Rhizoma, Heterocycles, 2001, Vol.55, No.5, pages 841 to 846	1-3
A	MATSUDA, H. et al., Hepatoprotective constituents from Zedoariae Rhizoma: absolute stereostructures of three new carabrane-type sesquiterpenes, curcumenolactones A, B, and C, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2001, Vol.9, No.4, pages 909 to 916	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

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

Date of the actual completion of the international search  
 09 May, 2006 (09.05.06)

Date of mailing of the international search report  
 16 May, 2006 (16.05.06)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/308559

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MATSUDA, H. et al., Medicinal foodstuffs. XXVIII. Inhibitors of nitric oxide production and new sesquiterpenes, zedoarofuran, 4-epicurcumenol, neocurcumenol, gajutsulactones A and B, and zedoarolides A and B, from Zedoariae Rhizoma, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2001, Vol.49, No.12, pages 1558 to 1566	1-3
A	YOSHIKAWA, M. et al., Absolute stereostructures of carabrane-type sesquiterpenes, curcumenone, 4S-dihydrocurcumenone, and curcarabranols A and B: vasorelaxant activity of zedoary sesquiterpenes, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1998, Vol.46, No.7, pages 1186 to 1188	1-3
A	JP 1-233216 A (TSUMURA & CO.), 19 September, 1989 (19.09.89), Full text (Family: none)	1-3
A	JP 1-233217 A (TSUMURA & CO.), 19 September, 1989 (19.09.89), Full text (Family: none)	1-3
A	WO 2003/51380 A2 (COUNCIL SCI & IND RES), 26 June, 2003 (26.06.03), Full text & EP 1453528 A2 & KR 2004073478 A & JP 2005-516930 A & CN 1615144 A	1-3
A	JP 2004-75632 A (NOEVIR KABUSHIKI KAISHA), 11 March, 2004 (11.03.04), Full text (Family: none)	1-3

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **A61K8/35** (2006.01), **A61K31/122** (2006.01), **A61K36/00** (2006.01), **A61P17/00** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **A61Q19/08** (2006.01)

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K 8/35, A61K 31/122, A61K 36/00, A61P 17/00, A61P 43/00, A61Q 19/08

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

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)

BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MATSUDA, H. et al., Inhibitors of nitric oxide production and new sesquiterpenes, 4-epi-curcumenol, neocurcumenol, gajutsulactones A and B, and zedoarolides A and B from Zedoariae Rhizoma, Heterocycles, 2001, Vol.55, No.5, pp.841-846	1-3
A	MATSUDA, H. et al., Hepatoprotective constituents from Zedoariae Rhizoma: absolute stereostructures of three new carabran-type sesquiterpenes, curcumenolactones A, B, and C, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2001, Vol.9, No.4, pp.909-916	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

09.05.2006

国際調査報告の発送日

16.05.2006

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)

清野 千秋

4C

3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MATSUDA, H. et al., Medicinal foodstuffs. XXVIII. Inhibitors of nitric oxide production and new sesquiterpenes, zedoarofuran, 4-epicurcumenol, neocurcumenol, gajutsulactones A and B, and zedoarolides A and B, from Zedoariae Rhizoma, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2001, Vol.49, No.12, pp.1558-1566	1-3
A	YOSHIKAWA, M. et al., Absolute stereostructures of carabrane-type sesquiterpenes, curcumenone, 4S-dihydrocurcumenone, and curcarabranols A and B: vasorelaxant activity of zedoary sesquiterpenes, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1998, Vol.46, No.7, pp.1186-1188	1-3
A	JP 1-233216 A (TSUMURA & CO) 1989.09.19, 全文 (ファミリーなし)	1-3
A	JP 1-233217 A (TSUMURA & CO) 1989.09.19, 全文 (ファミリーなし)	1-3
A	WO 2003/51380 A2 (COUNCIL SCI & IND RES) 2003.06.26, 全文 & EP 1453528 A2 & KR 2004073478 A & JP 2005-516930 A & CN 1615144 A	1-3
A	JP 2004-75632 A (NOEVIR KK) 2004.03.11, 全文 (ファミリーなし)	1-3