

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5897164号
(P5897164)

(45) 発行日 平成28年3月30日 (2016. 3. 30)

(24) 登録日 平成28年3月11日 (2016. 3. 11)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/727 (2006. 01)	A 6 1 K 31/727
A 6 1 K 31/4166 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4166
A 6 1 K 31/704 (2006. 01)	A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 31/19 (2006. 01)	A 6 1 K 31/19
A 6 1 P 17/02 (2006. 01)	A 6 1 P 17/02

請求項の数 15 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-9513 (P2015-9513)	(73) 特許権者	000186588
(22) 出願日	平成27年1月21日 (2015. 1. 21)		小林製薬株式会社
(65) 公開番号	特開2016-29025 (P2016-29025A)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目4番10号
(43) 公開日	平成28年3月3日 (2016. 3. 3)	(74) 代理人	100124431
審査請求日	平成27年9月4日 (2015. 9. 4)		弁理士 田中 順也
(31) 優先権主張番号	特願2014-148570 (P2014-148570)	(74) 代理人	100156845
(32) 優先日	平成26年7月22日 (2014. 7. 22)		弁理士 山田 威一郎
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100124039
早期審査対象出願			弁理士 立花 顕治
		(72) 発明者	長谷川 友美
			大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 小林製薬株式会社 中央研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A)ヘパリン類似物質、(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種、並びに(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防又は治療剤。

【請求項 2】

前記(A)成分100重量部当たり、前記(B-1)成分を5~10000重量部、及び前記(B-2)成分を5~10000重量部含む、請求項1に記載の予防又は治療剤。

【請求項 3】

前記(A)成分を0.01~5重量%含む、請求項1又は2に記載の予防又は治療剤。

【請求項 4】

前記(B-1)成分を0.01~5重量%、及び前記(B-2)成分を0.01~10重量%含む、請求項1~3のいずれかに記載の予防又は治療剤。

【請求項 5】

きず又はやけどのあとの皮ふのしこり、或いはきず又はやけどのあとの皮ふのつっぱり改善のために使用される、請求項1~4のいずれかに記載の予防又は治療剤。

【請求項 6】

(A)ヘパリン類似物質、(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種、並びに(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及

びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、肉芽組織の形成抑制剤。

【請求項7】

前記(A)成分100重量部当たり、前記(B-1)成分を5～10000重量部、及び前記(B-2)成分を5～10000重量部含む、請求項6に記載の肉芽組織の形成抑制剤。

【請求項8】

前記(A)成分を0.01～5重量%含む、請求項6又は7に記載の肉芽組織の形成抑制剤。

【請求項9】

前記(B-1)成分を0.01～5重量%、及び前記(B-2)成分を0.01～10重量%含む、請求項6～8のいずれかに記載の肉芽組織の形成抑制剤。

10

【請求項10】

きず又はやけどのあとの皮ふのしこり、或いはきず又はやけどのあとの皮ふのつっぱり
の改善のために使用される、請求項6～9のいずれかに記載の肉芽組織の形成抑制剤。

【請求項11】

(A)ヘパリン類似物質、(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種、並びに(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、外用組成物。

【請求項12】

前記(A)成分100重量部当たり、前記(B-1)成分を5～10000重量部、及び前記(B-2)成分を5～10000重量部含む、請求項11に記載の外用組成物。

20

【請求項13】

前記(A)成分を0.01～5重量%含む、請求項11又は12に記載の外用組成物。

【請求項14】

前記(B-1)成分を0.01～5重量%含む、請求項11～13のいずれかに記載の外用組成物。

【請求項15】

前記(B-2)成分を0.01～10重量%含む、請求項11～14のいずれかに記載の外用組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、肥厚性瘢痕及び/又はケロイドの予防又は治療剤に関する。また、本発明は、肉芽組織の形成を抑制する形成抑制剤に関する。更に、本発明は、肥厚性瘢痕及び/又はケロイドの予防又は治療効果や肉芽形成抑制作用に優れた外用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

肥厚性瘢痕及びケロイドは、創傷後に肉芽細胞の増殖と細胞外基質の蓄積が過剰になって、過度の組織修復反応が生じることにより、創面の盛り上がり(隆起)、赤み、つっぱり、しこり等の赤色隆起性病変が認められる皮膚組織の異常である。肥厚性瘢痕は、創傷部分を越えて病変が広がり難く、時間経過と共に色調の退色や盛り上がりの減少が認められるという特徴がある一方、ケロイドは、創傷部分を越えて病変が広がることもあり、時間経過によって色調の退色や盛り上がりの減少が認められ難いという特徴がある。但し、肥厚性瘢痕及びケロイドは、いずれも肉芽細胞の増殖と細胞外基質の蓄積が過剰になることに起因して生じる皮膚の赤色化を伴う隆起性病変である点で共通しており、その予防又は治療方策は、肉芽細胞の過剰な増殖の抑制、細胞外基質の過剰な蓄積の抑制、病変部の消炎等が有効であることが知られている。

40

【0003】

肥厚性瘢痕及びケロイドの治療には、従来、ステロイド剤やヘパリン類似物質等が使用

50

されている。しかしながら、ステロイド剤では、治療効果自体は優れているものの、皮膚萎縮や毛細血管拡張、易感染性等の副作用をもたらす可能性があり、使用量や使用期間等に注意が必要とされている。一方、ヘパリン類似物質は、肥厚性癬痕及びケロイドの治療目的で汎用されているが、その治療効果は十分に満足できるものではない。但し、ヘパリン類似物質には、ステロイド剤のような副作用を伴うことないため、ヘパリン類似物質による肥厚性癬痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果を向上できる製剤処方を開発できれば、肥厚性癬痕及び／又はケロイドで悩まされている患者に福音をもたらすことが期待される。

【0004】

従来、ヘパリン類似物質の薬効を向上させる製剤処方については種々検討されている。例えば、特許文献1には、ヘパリン類似物質とベタイン類を併用することにより、乾燥性皮膚疾患や炎症性皮膚疾患に伴う肌荒れに対して優れた治療効果が奏され得ることが開示されている。また、特許文献2には、ヘパリン類似物質と非ステロイド性抗炎症剤を併用することにより、乾燥性皮膚疾患や炎症性皮膚疾患に対して優れた治療効果が奏され得ることが開示されている。更に、特許文献3には、ヘパリン類似物質、アラントイン又はその誘導体、及びパントテン酸又はその誘導体を組み合わせることによって、表皮角化細胞の角層細胞への正常な分化を促進できることが開示されている。しかしながら、肥厚性癬痕及びケロイドは、真皮層における肉芽組織の再生異常が要因となっているため、特許文献1～3が示す薬理効果（即ち、皮膚表皮で生じる皮膚症状に対する薬理効果）では、肥厚性癬痕及び／又はケロイドに対する十分な治療効果は期待できない。

【0005】

このような従来技術を背景として、ヘパリン類似物質による肥厚性癬痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果を向上できる製剤処方の開発が望まれている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2000-143486号公報

【特許文献2】特開2000-38352号公報

【特許文献3】特開2011-231128号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、ヘパリン類似物質による肥厚性癬痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果、或いはヘパリン類似物質による肉芽組織の形成抑制作用を向上できる製剤処方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】

【0008】

本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意検討を行ったところ、(A)ヘパリン類似物質と、(B)アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及び／又はそれらの塩とを併用することによって、ヘパリン類似物質を単独で使用する場合に比べて、肉芽組織の形成抑制作用が高く、肥厚性癬痕及び／又はケロイドを効果的に予防又は治療できることを見出した。特に、(A)ヘパリン類似物質と、(B-1)アラントイン、及び／又はそれらの誘導体と、(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及び／又はそれらの塩とを組み合わせることによって、肉芽組織の形成抑制作用が著しく向上し、肥厚性癬痕及び／又はケロイドに対して格段に優れた予防又は治療効果を奏し得ることも見出した。本発明は、これらの知見に基づいて更に検討を重ねることにより完成したものである。

【0009】

即ち、本発明は、以下に掲げる態様の発明を提供する。

項1. (A)ヘパリン類似物質、並びに(B)アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレ

10

20

30

40

50

チン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防又は治療剤。

項2. 前記(B)成分として、少なくとも(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する、項1に記載の予防又は治療剤。

項3. 前記(B)成分として、(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種、並びに(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する、項1又は2に記載の予防又は治療剤。

項4. 前記(A)成分100重量部当たり、前記(B)成分を総量で10~20000重量部含む、項1~3のいずれかに記載の予防又は治療剤。

10

項5. 前記(A)成分100重量部当たり、前記(B-1)成分を5~10000重量部、及び前記(B-2)成分を5~10000重量部含む、項3又は4に記載の予防又は治療剤。

項6. 前記(A)成分を0.01~5重量%含む、項1~5のいずれかに記載の予防又は治療剤。

項7. 前記(B)成分を総量で0.01~15重量%含む、項1~6のいずれかに記載の予防又は治療剤。

項8. 前記(B-1)成分を0.01~5重量%、及び前記(B-2)成分を0.01~10重量%含む、項3~7のいずれかに記載の予防又は治療剤。

項9. きず又はやけどのあとの皮ふのしこり、或いはきず又はやけどのあとの皮ふのつっぱり改善のために使用される、請求項1~8のいずれかに記載の予防又は治療剤。

20

項10. (A)ヘパリン類似物質、並びに(B)アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、肉芽組織の形成抑制剤。

項11. 前記(B)成分として、少なくとも(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する、項10に記載の肉芽組織の形成抑制剤。

項12. 前記(B)成分として、(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種、並びに(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する、項10又は11に記載の肉芽組織の形成抑制剤。

項13. 前記(A)成分100重量部当たり、前記(B)成分を総量で10~20000重量部含む、項10~12のいずれかに記載の肉芽組織の形成抑制剤。

30

項14. 前記(A)成分100重量部当たり、前記(B-1)成分を5~10000重量部、及び前記(B-2)成分を5~10000重量部含む、項12又は13に記載の形成抑制剤。

項15. 前記(A)成分を0.01~5重量%含む、項10~14のいずれかに記載の肉芽組織の形成抑制剤。

項16. 前記(B)成分を総量で0.01~15重量%含む、項10~15のいずれかに記載の肉芽組織の形成抑制剤。

項17. 前記(B-1)成分を0.01~5重量%、及び前記(B-2)成分を0.01~10重量%含む、請求項12~16のいずれかに記載の肉芽組織の形成抑制剤。

項18. きず又はやけどのあとの皮ふのしこり、或いはきず又はやけどのあとの皮ふのつっぱり改善のために使用される、項10~17のいずれかに記載の肉芽組織の形成抑制剤。

40

項19. (A)ヘパリン類似物質、(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種、並びに(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、外用組成物。

項20. 前記(A)成分100重量部当たり、前記(B-1)成分を5~10000重量部、及び前記(B-2)成分を5~10000重量部含む、項19に記載の外用組成物。

項21. 前記(A)成分を0.01~5重量%含む、項19又は20に記載の外用組成物。

50

項 2 2 . 前記(B-1)成分を 0 . 0 1 ~ 5 重量%含む、項 1 9 ~ 2 1 のいずれかに記載の外用組成物。

項 2 3 . 前記(B-2)成分を 0 . 0 1 ~ 1 0 重量%含む、項 1 9 ~ 2 2 のいずれかに記載の外用組成物。

項 2 4 . 肥厚性癬痕及び / 又はケロイドの予防又は治療に使用される、項 1 9 ~ 2 3 のいずれかに記載の外用組成物。

項 2 5 . 肉芽組織の形成を抑制するために使用される、項 1 9 ~ 2 4 のいずれかに記載の外用組成物。

項 2 6 . きず又はやけどのあとの皮ふのしこり、或いはきず又はやけどのあとの皮ふのつっぱりの改善のために使用される、項 1 9 ~ 2 5 のいずれかに記載の外用組成物。

10

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、ヘパリン類似物質を単独で使用する場合に比べて、格段に優れた肥厚性癬痕及び / 又はケロイドの予防又は治療効果を奏することができる。また、本発明によれば、肉芽組織が過剰に形成されるのを抑制できるので、皮膚の盛り上がり、赤み、つっぱり、しこり等の、肉芽組織の過剰な形成によって生じる皮膚疾患や皮膚症状を効果的に予防又は治療することができる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】試験例 2 において、実施例 4 のクリーム剤を塗布した群の内、4 名の被験者について、患部及び健常皮膚の色を分光測色計で測定した結果を示す。

20

【図 2】試験例 2 において、比較例 2 のクリーム剤を塗布した群の内、4 名の被験者について、患部及び健常皮膚の色を分光測色計で測定した結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

1 . 肥厚性癬痕及び / 又はケロイドの予防又は治療剤

本発明の予防又は治療剤は、ヘパリン類似物質（以下、(A)成分と表記することもある）と、アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも 1 種（以下、(B)成分と表記することもある）を含有し、肥厚性癬痕及び / 又はケロイドの予防又は治療に使用されることを特徴とする。以下、本発明の予防 / 又は治療剤について詳述する。

30

【0013】

(A)成分

本発明の予防又は治療剤は、(A)成分としてヘパリン類似物質を含有する。ヘパリン類似物質とは、コンドロイチン多硫酸等の多硫酸化ムコ多糖であり、保湿作用や血流量増加作用等を有することが知られている公知の薬剤である。

【0014】

本発明で使用されるヘパリン類似物質の由来については、特に制限されないが、例えば、ムコ多糖類を多硫酸化することにより得られたもの、食用獣の組織（例えば、ウシやブタ等の気管軟骨を含む肺臓）から抽出したもの等が挙げられる。本発明の予防又は治療剤では、ヘパリン類似物質として、日本薬局方外医薬品規格に収載されているヘパリン類似物質が好適に使用される。

40

【0015】

本発明の予防又は治療剤における(A)成分の配合量については、該予防又は治療剤の製剤形態等に応じて適宜設定すればよいが、例えば 0 . 0 1 ~ 5 重量%、好ましくは 0 . 0 5 ~ 3 重量%、更に好ましくは 0 . 1 ~ 1 重量%が挙げられる。

【0016】

(B)成分

本発明の予防又は治療剤は、(B)成分として、アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも 1

50

種を含有する。このように、ヘパリン類似物質と前記(B)成分を組み合わせ使用することによって、ヘパリン類似物質が単独で有する肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防又は治療効果を飛躍的に向上させることが可能になる。

【0017】

アラントインは、5-ウレイドヒダントインとも称される化合物であり、抗炎症作用や鎮痒作用等を有することが知られている公知の薬剤である。

【0018】

アラントインの誘導体としては、薬学的に許容できることを限度として特に制限されないが、具体的には、アラントインクロルヒドロキシアルミニウム、アラントインヒドロキシアルミニウム等が挙げられる。これらのアラントインの誘導体は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

10

【0019】

グリチルリチン酸は、抗炎症作用や抗アレルギー作用等を有することが知られている公知の薬剤である。

【0020】

グリチルリチン酸の誘導体としては、薬学的に許容できることを限度として特に制限されないが、具体的には、グリチルリチン酸メチル、グリチルリチン酸ステアリル等が挙げられる。これらのグリチルリチン酸の誘導体は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

20

【0021】

グリチルリチン酸及びその誘導体の塩としては、薬理学的許容されるものである限り特に制限されないが、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩、二カリウム塩等のアルカリ金属塩；アンモニウム塩等が挙げられる。これらのグリチルリチン酸及びその誘導体の塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0022】

グリチルレチン酸は、抗炎症作用や抗アレルギー作用等を有することが知られている公知の薬剤である。

【0023】

グリチルレチン酸の誘導体としては、薬学的に許容できることを限度として特に制限されないが、具体的には、グリチルレチン酸ピリドキシン、グリチルレチン酸ステアリル、グリチルレチン酸グリセリル、グリチルレチン酸モノグルクロニド等が挙げられる。これらのグリチルレチン酸の誘導体は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

30

【0024】

グリチルレチン酸及びその誘導体の塩としては、薬理学的許容されるものである限り特に制限されないが、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；アンモニウム塩等が挙げられる。これらのグリチルレチン酸及びその誘導体の塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0025】

本発明の予防又は治療剤において、(B)成分として、アラントイン、アラントインの誘導体、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸の塩、グリチルリチン酸の誘導体、グリチルリチン酸の誘導体の塩、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸の塩、グリチルレチン酸の誘導体、及びグリチルレチン酸の誘導体の塩の中から、1種を選択して使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

40

【0026】

これらの(B)成分の内、アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種(以下、(B-1)成分と表記することもある)を使用する場合であれば、肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防又は治療効果をより一層向上させるという観点から、好ましくはアラントインが挙げられる。

【0027】

50

また、これらの(B)成分の内、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種(以下、(B-2)成分と表記することもある)を使用する場合であれば、肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防又は治療効果をより一層向上させるという観点から、好ましくはグリチルリチン酸、その誘導体、及び/又はそれらの塩、より好ましくはグリチルリチン酸及び/又はその塩、更に好ましくはグリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、特に好ましくはグリチルリチン酸二カリウムが挙げられる。

【0028】

これらの、(B)成分の中でも、より一層卓越した肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防又は治療効果を奏させるという観点から、好ましく(B-1)成分、更に好ましくは(B-1)成分と(B-2)成分の組み合わせが挙げられる。

10

【0029】

本発明の予防又は治療剤において、(A)成分と(B)成分の比率については、特に制限されないが、肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防又は治療効果をより一層向上させるという観点から、(A)成分100重量部当たり、(B)成分が総量で10~20000重量部、好ましくは30~7000重量部、更に好ましくは30~5000重量部、より一層好ましくは30~1600重量部、特に好ましくは50~700重量部が挙げられる。

【0030】

より具体的には、(B)成分として(B-1)成分を単独で使用する場合であれば、(A)成分100重量部当たり、(B-1)成分が5~10000重量部、好ましくは50~2000重量部、更に好ましくは30~700重量部、より一層好ましくは60~350重量部が挙げられる。(B)成分として(B-2)成分を単独で使用する場合であれば、(A)成分100重量部当たり、(B-2)成分が5~10000重量部、好ましくは50~5000重量部、更に好ましくは10~3000重量部、より一層好ましくは30~1000重量部、特に好ましくは60~350重量部が挙げられる。また、(B)成分として(B-1)成分及び(B-2)成分を組み合わせ使用する場合であれば、(A)成分100重量部当たり、(B-1)成分が5~10000重量部、好ましくは50~5000重量部、更に好ましくは50~2000重量部、更に好ましくは30~700重量部、より一層好ましくは60~350重量部、(B-2)成分が5~10000重量部、好ましくは50~5000重量部、更に好ましくは10~3000重量部、より一層好ましくは30~1000重量部、特に好ましくは60~350重量部が挙げられる。

20

30

【0031】

また、本発明の予防又は治療剤における(B)成分の配合量については、該予防又は治療剤の製剤形態、前述する(A)成分と(B)成分の比率等に応じて適宜設定すればよいが、例えば0.01~15重量%、好ましくは0.05~8重量%、更に好ましくは0.1~5重量%が挙げられる。

【0032】

より具体的には、(B)成分として(B-1)成分を単独で使用する場合であれば、(B-1)成分の配合量として、例えば0.01~5重量%、好ましくは0.05~3重量%、更に好ましくは0.05~2重量%、より一層好ましくは0.1~2重量%が挙げられる。(B)成分として(B-2)成分を単独で使用する場合であれば、(B-2)成分の配合量として、例えば0.01~10重量%、好ましくは0.05~5重量%、更に好ましくは0.05~3重量%、より一層好ましくは0.1~3重量%が挙げられる。また、(B)成分として(B-1)成分及び(B-2)成分を組み合わせ使用する場合であれば、(B-1)成分の配合量として、例えば0.01~5重量%、好ましくは0.05~3重量%、更に好ましくは0.05~2重量%、より一層好ましくは0.1~2重量%、(B-2)成分の配合量として、例えば0.01~10重量%、好ましくは0.05~5重量%、更に好ましくは0.05~3重量%、より一層好ましくは0.1~3重量%が挙げられる。

40

【0033】

その他の成分

50

本発明の予防又は治療剤は、前記(A)成分及び(B)成分の他に、必要に応じて、他の薬理成分を含有していてもよい。このような薬理成分としては、例えば、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等）、局所麻酔剤（プロカイン、テトラカイン、プピパカイン、メピパカイン、クロロプロカイン、プロパラカイン、メプリルカイン又はこれらの塩、オルソカイン、オキセサゼイン、オキシポリエントキシデカン、ロートエキス、ペルカミンパーゼ、テシットデシチン等）、抗炎症剤（インドメタシン、フェルピナク、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム等）、皮膚保護剤（コロジオン、ヒマシ油等）、血行促進成分（ノニル酸ワニルアミド、ニコチン酸ベンジルエステル、カプサイシン、トウガラシエキス等）、清涼化剤（メントール、カンフル等）、ビタミン類（ビタミンA等）、ムコ多糖類（コンドロイチン硫酸ナトリウム、グルコサミン等）等が挙げられる。

10

【0034】

また、本発明の予防又は治療剤は、所望の製剤形態にするために、必要に応じて、基材や添加剤が含まれていてもよい。このような基剤や添加剤については、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、水、低級アルコール（エタノール、イソプロパノール等）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）等の水性基剤；油類（オリーブ油、サフラワー油、大豆油、つばき油、とうもろこし油、なたね油、ひまわり油、綿実油、落花生油、ラード、スクワラン、魚油等）、鉱物油（流動パラフィン、パラフィン、ゲル化炭化水素、ワセリン等）、ワックス類・ロウ類（ミツロウ、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、セレシン、ライスワックス、マイクロクリスタリンワックス等）、エステル油（ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、オレイン酸エチル等）、脂肪酸アルキルエステル、脂肪酸（ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ベヘン酸、リノール酸、ラノリン等）、脂肪酸エステル（パルミチン酸セチル、パルミチン酸イソプロピル、リノール酸エチル等）、高級アルコール（ステアリルアルコール、セタノール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ラノリンアルコール等）、コレステロール、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、シリコーンオイル（ジメチルポリシロキサン、環状シリコーン等）等の油性基剤；POE（10～50モル）フィトステロールエーテル、POE（10～50モル）ジヒドロコレステロールエーテル、POE（10～50モル）2-オクチルドデシルエーテル、POE（10～50モル）デシルテトラデシルエーテル、POE（10～50モル）オレイルエーテル、POE（2～50モル）セチルエーテル、POE（5～50モル）ベヘニルエーテル、POE（5～30モル）ポリオキシプロピレン（5～30モル）2-デシルテトラデシルエーテル、POE（10～50モル）ポリオキシプロピレン（2～30モル）セチルエーテルなどのポリオキシエチレンアルキルエーテル、これらのリン酸・リン酸塩（POEセチルエーテルリン酸ナトリウムなど）、POE（20～60モル）ソルビタンモノオレート、POE（10～60モル）ソルビタンモノイソステアレート、POE（10～80モル）グリセリルモノイソステアレート、POE（10～30モル）グリセリルモノステアレート、POE（20～100モル）・ポリオキシプロピレン変性シリコーン、POE・アルキル変性シリコーン、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノパルミチン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ジラウリン酸ポリエチレングリコール、ジパルミチン酸ポリエチレングリコール、ジステアリン酸ポリエチレングリコール、ジオレイン酸ポリエチレングリコール、ジリシノレイン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（5～100）、ポリソルベート（20～85）、グリセリン脂肪酸エステル（モノステアリン酸グリセリン等）、水素添加大豆リン脂質、水素添加ラノリンアルコール等の界面活性剤；清涼化剤（メントール、カンフル、ボルネオール、ハッカ水、ハッカ油等）、防腐剤（メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸等）、着香剤（シトラール、1,8-シオネール、シトロネラール、ファルネソール等）、着

20

30

40

50

色剤（タール色素（褐色201号、青色201号、黄色4号、黄色403号等）、カカオ色素、クロロフィル、酸化アルミニウム等）、粘稠剤（カルボキシビニルポリマー、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、カラギーナン等）、pH調整剤（リン酸、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、トリスプロパノールアミン等）、湿潤剤（D-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液、D-ソルビトール液、マクロゴール等）、安定化剤（ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、DL-アラニン、グリシン、エリスリトール、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、クロロゲン酸、カテキン、ローズマリー抽出物等）、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、粘着剤、緩衝剤、溶解補助剤、可溶化剤、保存剤等の添加剤が挙げられる。

10

【0035】

製剤形態・用途

本発明の予防又は治療剤は、外用剤として、肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防が求められる皮膚部位、又は肥厚性癬痕及び/又はケロイドの病変部に適用して使用される。また、本発明の予防又は治療剤は、肥厚性癬痕及び/又はケロイドを効果的に予防又は治療できるので、例えば、傷・火傷の後の皮膚の変色（赤み、くすみ）、引きつれ（つっぱり）、しこり、弾力の低下等の改善目的で使用することができる。

【0036】

20

本発明の予防又は治療剤は、経皮適用できる剤型である限り、その製剤形態については、特に制限されず、液状、固形状、半固形状（ゲル状、軟膏状、ペースト状）等のいずれであってもよい。

【0037】

また、本発明の予防又は治療剤は、皮膚に適用されるものである限り、皮膚外用医薬品、化粧品、皮膚洗浄料等のいずれの製剤形態であってもよい。本発明の予防又は治療剤の製剤形態として、具体的には、クリーム剤、ローション剤、ジェル剤、乳液剤、液剤、貼付剤、エアゾール剤、軟膏剤、パック剤等の皮膚外用医薬品；軟膏、クリーム、乳液、化粧水、ローション、パック、ゲル等の化粧品；ボディシャンプー、ヘアシャンプー、リンス等の皮膚洗浄料等が挙げられる。これらの製剤形態の中でも、好ましくは皮膚外用医薬品、更に好ましくはクリーム剤、ローション剤、ジェル剤、乳液剤、パック剤が挙げられる。

30

【0038】

また、本発明の予防又は治療剤の用量については、製剤形態、適用する症状の程度等に応じて適宜設定すればよい。本発明の予防又は治療剤の用量の一例として、1回当たり、皮膚1cm²当たり、前記(A)成分の適用量換算で0.1~3mg程度となる量で、1日1~数回程度の頻度が挙げられるが、かかる範囲に限定されるものではない。

【0039】

2. 肉芽組織の形成抑制剤

本発明の肉芽組織の形成抑制剤は、(A)ヘパリン類似物質と、(B)アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有し、肉芽組織の形成を抑制するために使用されることを特徴とする。

40

【0040】

本発明の肉芽組織の形成抑制剤において、(A)成分及び(B)成分の種類、(B)成分の好ましいもの、(B)成分の好ましい組み合わせ態様、(A)成分及び(B)成分の配合量や比率等については、前記「1. 肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防又は治療剤」の場合と同様である。

【0041】

また、本発明の肉芽組織の形成抑制剤において、(A)成分及び(B)成分以外に配合できる

50

他の成分、製剤形態、用量等についても、前記「1．肥厚性癬痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤」の場合と同様である。

【0042】

本発明の肉芽組織の形成抑制剤は、肉芽組織の形成を抑制できるので、肥厚性癬痕、ケロイド、皮膚の盛り上がり、変色（赤み、くすみ）、つっぱり、しこり、弾力低下等の、肉芽組織の過剰な形成によって生じる皮膚疾患や皮膚症状の予防又は治療目的で使用できる。

【0043】

3．外用組成物

本発明の外用組成物は、(A)ヘパリン類似物質と、(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種と、(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種とを含有することを特徴とする。

10

【0044】

本発明の外用組成物において、(A)成分、(B-1)成分、及び(B-2)成分の種類、これらの好ましいもの、これらの配合量や比率等については、前記「1．肥厚性癬痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤」の場合と同様である。

【0045】

また、本発明の外用組成物において、(A)成分、(B-1)成分、及び(B-2)成分以外に配合できる他の成分、製剤形態、用量等についても、前記「1．肥厚性癬痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤」の場合と同様である。

20

【0046】

本発明の外用組成物は、肥厚性癬痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果や、肉芽組織の形成抑制作用が卓越しており、肥厚性癬痕、ケロイド、皮膚の盛り上がり、赤み、つっぱり、しこり等の皮膚疾患や皮膚症状の予防又は治療目的で好適に使用できる。

【実施例】

【0047】

以下に実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0048】

30

試験例1：肉芽組織の形成抑制作用の評価

7週齢（馴化期間1週間を含む）のSlc:Wistarラットの背部正中線上に小切開を加え、約30mgとなるように調整した滅菌済みコットンペレット（「リッチモンドコットンペレット」、株式会社アグサジャパン製）を1個挿入した後に、切開部を縫合した。縫合から6時間後、コットンペレット埋植部位の皮膚上に表1に示すジェル剤約1gを塗布（初回塗布）した。初回塗布から24時間間隔で、1日1回、合計6日間、コットンペレット埋植部位に表1に示すジェル剤約1gを塗布した。最終塗布の翌日に、ラット背部から、コットンペレットを取り巻いて形成された肉芽をコットンペレットと共に摘出した。摘出した肉芽を乾燥した後に重量を測定し、これを肉芽乾燥重量とした。また、コントロールとして、ジェル剤の塗布を行わないこと以外は、前記と同様の方法で、肉芽乾燥重量を求めた。肉芽乾燥重量から埋植したコットンペレットの重量を差し引いた値を肉芽重量とした。なお、本試験では、1群当たり10匹のラットを使用して肉芽重量の平均値を算出した。また、得られた肉芽重量から、以下の式に従って、肉芽形成抑制率（%）を算出した。

40

【数1】

$$\text{肉芽形成抑制率 (\%)} = 100 - \left\{ \left(\frac{\text{ジェル剤を塗布した場合の肉芽重量}}{\text{コントロールの肉芽重量}} \right) \times 100 \right\}$$

【0049】

各ジェル剤の塗布によって認められた肉芽形成抑制率を表1に示す。この結果から、へ

50

パリン類似物質及びアラントインを併用した場合（実施例 1 及び 2）では、ヘパリン類似物質単独の場合（比較例 1）に比して、肉芽形成抑制率が 1.7 倍以上にまで向上していることが確認された。更に、ヘパリン類似物質、アラントイン、及びグリチルリチン酸二カリウムを組み合わせた場合（実施例 3）には、肉芽形成抑制率の飛躍的な向上が認められた。以上の結果から、ヘパリン類似物質及びアラントインの併用、並びにヘパリン類似物質、アラントイン及びグリチルリチン酸二カリウムの併用は、肉芽組織の形成抑制作用が高く、肥厚性癬痕及び/又はケロイドの予防又は治療に有効であることが明らかとなった。

【 0 0 5 0 】

【表 1】

	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.3	0.3
アラントイン	—	0.2	1	1
グリチルリチン酸二カリウム	—	—	—	1
カルボキシビニルポリマー	0.6	0.6	0.6	0.6
トリスプロパノールアミン	0.8	0.8	0.8	0.8
エデト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100
肉芽形成抑制率 (%)	4.6	7.8	8.6	12.5

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

【 0 0 5 1 】

試験例 2：傷あとの治療効果の評価

皮膚の傷あと（擦り傷や切り傷のあと）に、盛り上がり、つっぱり、変色（赤み、くすみ）等が認められ、ケロイドや肥厚性癬痕の症状がある被験者 10 名によって、表 2 に示すクリーム剤の治療効果を評価した。具体的な試験方法及び試験結果は、以下の通りである。

【 0 0 5 2 】

1. 試験方法

投与方法

具体的には、被験者を 5 名ずつの 2 群に分け、一方の群では表 2 に示す実施例 4 のクリーム剤を患部に塗布し、他方の群では表 2 に示す比較例 2 のクリーム剤を患部に塗布した。なお、両群とも、クリーム剤の塗布は 0.2 g を 1 日 1 回の頻度で 1 カ月間行った。

【 0 0 5 3 】

10

20

30

【表 2】

	比較例 2	実施例 4
ヘパリン類似物質	0.3	0.3
アラントイン	—	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	—	1.0
プロピレングリコール	5.0	5.0
1, 3-ブチレングリコール	5.0	5.0
白色ワセリン	3.0	3.0
流動パラフィン	5.0	5.0
マイクロクリスタリンワックス	3.5	3.5
ジメチルポリシロキサン	0.2	0.2
ステアリルアルコール	5.5	5.5
ポリオキシエチレンベヘニルエーテル	2.0	2.0
ポリオキシエチレンステアリルエーテル	2.0	2.0
モノステアリン酸ソルビタン	1.0	1.0
キサントガム	0.5	0.5
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1	0.1
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.1	0.1
精製水	残部	残部
合計	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

【0054】

患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）の目視評価

各クリーム剤の塗布1ヶ月後に、患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）のそれぞれについて目視にて観察し、下記判定基準に従って治療効果を評点化し、各群の評点の平均値を求めた。なお、患部の盛り上がりの評価については、症状の認められた被験者についてのみ評価を行い、比較例のクリーム剤を塗布した群では2名、実施例のクリーム剤を塗布した群では1名の被験者について評価を行った。

<判定基準>

評点

3：クリーム剤の塗布前に比べて、著しく改善した

2：クリーム剤の塗布前に比べて、改善した。

1：クリーム剤の塗布前に比べて、僅かに改善した。

0：クリーム剤の塗布前に比べて、殆ど改善が認められなかった。

【0055】

皮膚弾力の評価

各クリーム剤の塗布前及び塗布1ヶ月後に、患部の弾力性指標（R7、純弾性）をキュートメーター（Cutometer MPA 580、株式会社インテグラル製）によって求めることにより、皮膚弾力の測定を行った。また、健常な皮膚部位についても同様に皮膚弾力の測定を行い、健常な皮膚部位における皮膚弾力を1とした場合の患部の皮膚弾力の相対値を求めた。なお、皮膚弾力の評価は、実施例4のクリーム剤を塗布した群の中から、無作為に抽出した3名の被験者に対して行った。

【 0 0 5 6 】

皮膚の色の評価

各クリーム剤の塗布前及び塗布1ヶ月後に、患部の色相（Hue）と明度（Value）を、分光測色計（分光測色計CM-700d、コニカミノルタ株式会社製）を用いて測定した。また、比較として、健常な皮膚部位における色相と明度についても測定した。本試験では、患部及び健常皮膚部の複数個所に対して測定を行った。なお、皮膚の色の評価は、1群当たり、無作為に抽出した4名の被験者に対して行った。

【 0 0 5 7 】

2. 試験結果

患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）を目視評価した結果を表3に示す。この結果から、ヘパリン類似物質、アラントイン及びグリチルリチン酸二カリウムを組み合わせ使用した場合（実施例4）には、ヘパリン類似物質単独（比較例2）に比べて、患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）の治療効果が高いことが確認された。特に、実施例4のクリーム剤による患部の盛り上がりの治療効果は、比較例2のクリーム剤の場合に比して格段に向上していた。

【 0 0 5 8 】

【表3】

	治療効果の評点（平均値）		
	盛り上がり	つっぱり	変色（赤み、くすみ）
比較例2	0.5	1.8	1.8
実施例4	3.0	2.2	3.0

【 0 0 5 9 】

また、皮膚弾力をキュートメーターで測定した結果を表4に示す。なお、健常皮膚における皮膚弾力を1とした場合の患部の皮膚弾力の相対値は、低い値になる程、弾力が小さくなり、高い値になる程、弾力が高くなる。表4から明らかなように、実施例4のクリーム剤の塗布前の患部は、健常皮膚に比べて弾力が低かったが、実施例4のクリーム剤の塗布後は、健常皮膚と同等又はそれ以上に弾力が高くなっており、患部の症状が効果的に改善していた。

【 0 0 6 0 】

【表4】

	健常皮膚における皮膚弾力を1とした場合の患部の皮膚弾力の相対値	
	実施例4のクリーム剤の塗布前	実施例4のクリーム剤の塗布1ヶ月後
被験者A1	0.68	1.23
被験者A4	0.84	1.11
被験者A5	0.82	1.06

【 0 0 6 1 】

更に、皮膚の色を分光測色計で測定した結果を図1及び2に示す。図1には、実施例4のクリーム剤の塗布した群の内、4名の被験者の結果を示し、図2には、比較例2のクリーム剤の塗布した群の内、3名の被験者の結果を示す。なお、図1及び2において、横軸は色相（Hue）を示しており、右に進むにつれて黄色に近くなり、左に進むにつれて赤色に近くなることを示している。また、図1及び2において、縦軸は、明度（Value）を示しており、値が大きくなるほど明るいことを示している。

【 0 0 6 2 】

図 1 に示されるように、実施例 4 のクリーム剤を塗布した場合には、患部の赤みが減少して明度も増しており、健常皮膚に近い色になっていた。一方、図 2 に示されているように、比較例 2 のクリーム剤を塗布した場合には、塗布前に比べて患部の色の変化は殆ど認められなかった。

【 0 0 6 3 】

以上の結果から、ヘパリン類似物質、アラントイン及びグリチルリチン酸二カリウムを組み合わせた場合には、患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）の治療効果が格段に優れており、ケロイドや肥厚性瘢痕を効果的に治療できることが明らかとなった。

【 0 0 6 4 】

製剤例

表 5 ~ 7 に示す組成のクリーム剤（実施例 5 ~ 1 9 ）、表 8 に示すローション剤（実施例 2 0 ~ 2 5 ）、表 9 に示すジェル剤（実施例 2 6 ~ 3 0 ）、及び表 1 0 ~ 1 2 に示す乳液剤（実施例 3 1 ~ 4 8 ）を調製した。これらの製剤は、いずれも、前記試験例 2 の場合と同様に、患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）の治療効果が格段に優れており、ケロイドや肥厚性瘢痕を効果的に治療できることが確認された。

【 0 0 6 5 】

【表 5】

クリーム剤

	実施例 5	実施例 6	実施例 7
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.3
アラントイン	0.2	0.2	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	1.0	1.0	1.0
プロピレングリコール	5.0	5.0	5.0
1, 3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0
白色ワセリン	3.0	3.0	2.0
流動パラフィン	8.0	5.5	6.0
マイクロクリスタリンワックス	2.0	3.5	4.0
ジメチルポリシロキサン	0.2	0.2	0.2
ステアシルアルコール	4.0	5.5	5.0
ポリオキシエチレンベヘニルエーテル	1.8	2.0	2.0
ポリオキシエチレンステアシルエーテル	1.8	2.0	2.0
モノステアリン酸ソルビタン	1.2	0.9	1.0
キサントガム	0.5	0.5	0.5
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1	0.1	0.1
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.1	0.1	0.1
精製水	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

【 0 0 6 6 】

10

20

30

40

【表 6】

クリーム剤

	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13
ヘパリン類似物質	0.1	0.3	1.0	0.1	0.3	1.0
アラントイン	0.05	0.2	2.0	2.0	0.2	0.2
グリチルレチン酸	0.05	0.3	3.0	3.0	1.0	0.1
プロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
1, 3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
白色ワセリン	3.0	3.0	-	-	-	5.0
流動パラフィン	6.0	8.0	11.0	8.0	8.0	5.0
マイクロクリスタリンワックス	2.0	2.0	2.0	5.0	3.0	2.0
ジメチルポリシロキサン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ステアリルアルコール	6.0	4.0	4.0	4.0	6.0	4.0
ポリオキシエチレンベヘニル エーテル	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
ポリオキシエチレンステアリ ルエーテル	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
モノステアリン酸ソルビタン	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
キサントガム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

10

20

30

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

【 0 0 6 7 】

【表 7】

クリーム剤

	実施例 1 4	実施例 1 5	実施例 1 6	実施例 1 7	実施例 1 8	実施例 1 9
ヘパリン類似物質	0.1	0.3	1.0	0.1	0.3	1.0
アラントイン	0.05	0.2	2.0	2.0	0.2	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	0.05	0.5	3.0	3.0	1.0	0.1
プロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
1, 3-ブチレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
白色ワセリン	3.0	3.0	-	-	-	5.0
流動パラフィン	6.0	8.0	11.0	8.0	8.0	5.0
マイクロクリスタリンワックス	2.0	2.0	2.0	5.0	3.0	2.0
ジメチルポリシロキサン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ステアリルアルコール	6.0	4.0	4.0	4.0	6.0	4.0
ポリオキシエチレンベヘニル エーテル	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
ポリオキシエチレンステアリ ルエーテル	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
モノステアリン酸ソルビタン	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
キサントガム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
パラオキシ安息香酸プロピル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

【 0 0 6 8 】

10

20

30

【表 8】

ローション剤

	実施例 2 0	実施例 2 1	実施例 2 2	実施例 2 3	実施例 2 4	実施例 2 5
ヘパリン類似物質	0.1	0.3	1.0	0.1	0.3	1.0
アラントイン	0.05	0.2	2.0	2.0	0.2	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	0.05	0.5	3.0	3.0	1.0	0.1
1, 3-ブチレングリコール	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0
グリセリン	5.0	5.0	5.0	3.0	3.0	3.0
ジプロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	3.0	3.0	3.0
オリーブ油	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0
スクワラン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
パルミチン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ステアリン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
オレイン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ベヘン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
コレステロール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1.9	1.95	1.9	1.95	1.9	1.95
水素添加大豆リン脂質	0.35	0.3	0.35	0.3	0.35	0.3
メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
キサントガム	0.05	0.1	0.15	0.05	0.1	0.15
水酸化ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

【 0 0 6 9 】

【表 9】

ジェル剤

	実施例 2 6	実施例 2 7	実施例 2 8	実施例 2 9	実施例 3 0
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
アラントイン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
プロピレングリコール	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.2	0.25	0.3	0.4	0.40
カルボキシビニルポリマー	1.2	1.2	1.0	1.0	1.00
トリイソプロパノールアミン	1.0	0.7	0.7	0.7	0.7
イソプロパノール	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 10】

乳液剤

	実施例 3 1	実施例 3 2	実施例 3 3	実施例 3 4	実施例 3 5	実施例 3 6
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
アラントイン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ブチレングリコール	7.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ジプロピレングリコール	—	—	—	4.0	3.0	6.0
流動パラフィン	12.0	15.0	15.0	12.0	14.0	14.0
ステアリルアルコール	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
コレステロール	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
トリ 2-エチルヘキサン酸 グリセリル	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ポリオキシエチレンベヘニル エーテル	1.6	1.8	2.0	1.6	1.8	2.0
ステアリン酸ソルビタン	1.0	1.2	1.4	1.0	1.2	1.4
ジブチルヒドロキシルエン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
カルボキシビニルポリマー (2%水溶液)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
キサントガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水酸化カリウム (10%水溶液)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

【 0 0 7 1 】

10

20

30

【表 1 1】

乳液剤

	実施例 3 7	実施例 3 8	実施例 3 9	実施例 4 0	実施例 4 1	実施例 4 2
ヘパリン類似物質	0.1	0.3	1.0	0.1	0.3	1.0
アラントイン	0.05	0.2	2.0	2.0	0.2	0.2
グリチルレチン酸	0.05	0.3	3.0	3.0	1.0	0.1
ブチレングリコール	7.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ジプロピレングリコール	—	—	—	4.0	3.0	6.0
流動パラフィン	12.0	15.0	15.0	12.0	14.0	14.0
ステアリルアルコール	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
コレステロール	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
トリ 2-エチルヘキサン酸 グリセリル	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ポリオキシエチレンベヘニル エーテル	1.6	1.8	2.0	1.6	1.8	2.0
ステアリン酸ソルビタン	1.0	1.2	1.4	1.0	1.2	1.4
ジブチルヒドロキシトルエン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
カルボキシビニルポリマー (2%水溶液)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
キサントガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水酸化カリウム (10%水溶液)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

【 0 0 7 2 】

10

20

30

【表 1 2】

乳液剤

	実施例 4 3	実施例 4 4	実施例 4 5	実施例 4 6	実施例 4 7	実施例 4 8
ヘパリン類似物質	0.1	0.3	1.0	0.1	0.3	1.0
アラントイン	0.05	0.2	2.0	2.0	0.2	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	0.05	0.5	3.0	3.0	0.5	0.1
ブチレングリコール	7.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ジプロピレングリコール	—	—	—	4.0	3.0	6.0
流動パラフィン	12.0	15.0	15.0	12.0	14.0	14.0
ステアリルアルコール	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
コレステロール	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
トリ 2-エチルヘキサン酸 グリセリル	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ポリオキシエチレンベヘニル エーテル	1.6	1.8	2.0	1.6	1.8	2.0
ステアリン酸ソルビタン	1.0	1.2	1.4	1.0	1.2	1.4
ジブチルヒドロキシトルエン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
カルボキシビニルポリマー (2%水溶液)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
キサントガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水酸化カリウム (10%水溶液)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

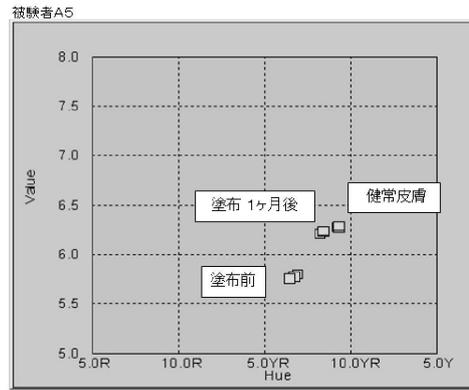
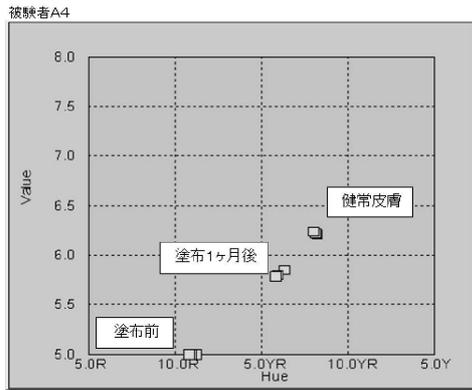
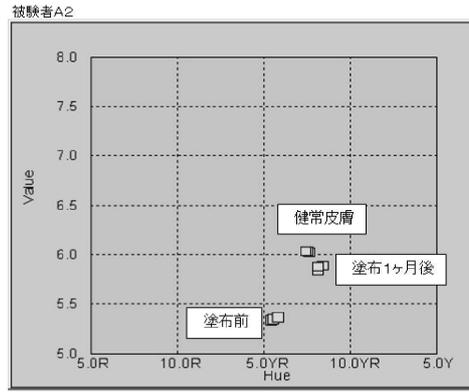
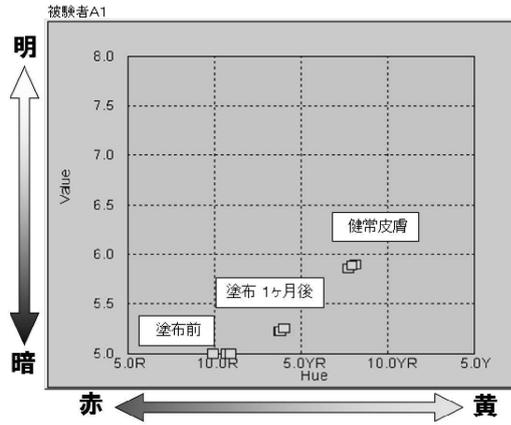
表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

10

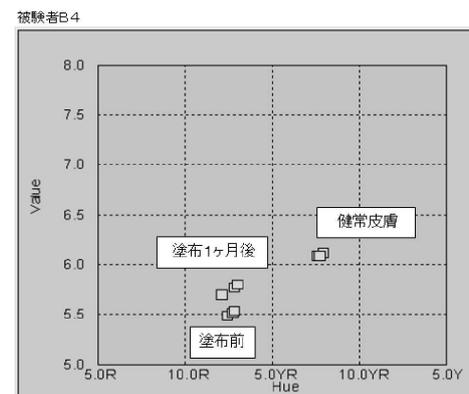
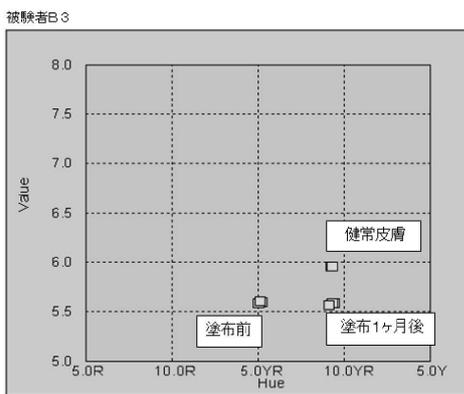
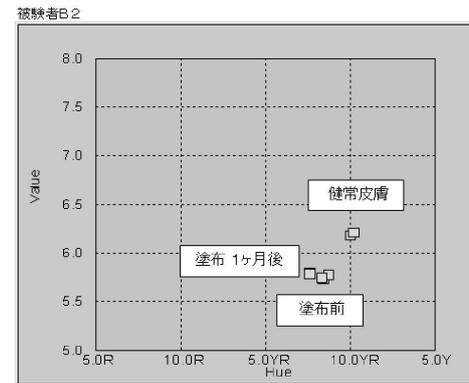
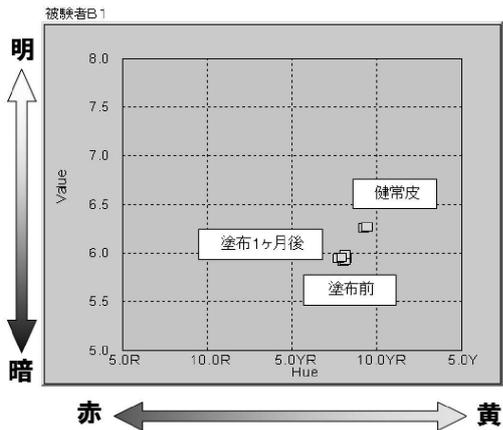
20

30

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/06 (2006.01) A 6 1 K 9/06

(72)発明者 金本 寛和
大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 小林製薬株式会社 中央研究所内

(72)発明者 中田 孝広
大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 小林製薬株式会社 中央研究所内

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 特開平10-330256(JP,A)
特開2000-143486(JP,A)
基礎と臨床, 日本, 1994年11月, Vol.28, No.12, pp.3905-3917
臨床医薬, 日本, 2001年7月, Vol.17, No.7, pp.1079-1087
in vivo, 2006年, Vol.20, No.2, pp.277-283

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 7 2 7
A 6 1 K 9 / 0 6
A 6 1 K 3 1 / 1 9
A 6 1 K 3 1 / 4 1 6 6
A 6 1 K 3 1 / 7 0 4
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 K 4 5 / 0 6

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)