

(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
2018年12月20日(20.12.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/230733 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/726 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61P 17/08 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/023034

(22) 国際出願日: 2018年6月15日(15.06.2018)

(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 2017-118898 2017年6月16日(16.06.2017) JP

(71) 出願人: マルホ株式会社(MARUHO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目5番22号 Osaka (JP). 学校法人川崎学園 (KAWASAKI GAKUEN EDUCATIONAL

FOUNDATION) [JP/JP]; 〒7010192 岡山県倉敷市松島577番地 Okayama (JP).

(72) 発明者: 青山 裕美(AOYAMA Yumi); 〒7010192 岡山県倉敷市松島577番地 学校法人川崎学園内 Okayama (JP). 土肥 孝彰(DOI Takaaki); 〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目5番22号 マルホ株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 西口 涼子, 外(NISHIGUCHI Ryoko et al.); 〒6008815 京都府京都市下京区中堂寺栗田町93番地 マルホ株式会社内 Kyoto (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, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN

(54) 発明の名称: 皮膚外用剤

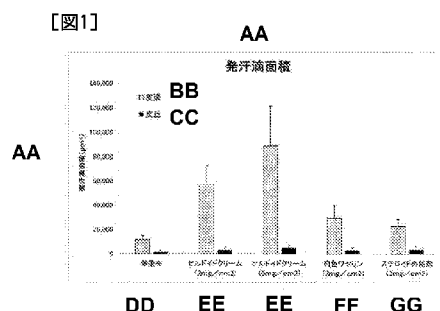


FIG. 1:

AA Area of sweat droplet
BB Sulcus cutis
CC Crista cutis
DD Without application
EE Hirudoid cream
FF White vaseline
GG Steroid preparation for external application

(57) Abstract: [Problem] The main purpose of the present invention is to provide an external preparation for the skin, characterized by being able to enhance insensible perspiration that is a type of perspiration which can moisturize the skin. [Solution] As an embodiment of the present invention, an external preparation for the skin can be mentioned, which is characterized by containing oversulfated chondroitin sulfate as an active ingredient and capable of being administered to the skin to enhance insensible perspiration.

(57) 要約: 【課題】本発明の目的は、主として、皮膚の保湿を目的とする発汗である不感発汗を促進することを特徴とする皮膚外用剤を提供することにある。【解決手段】本発明としては、例えば、多硫酸化コンドロイチン硫酸を有効成分として含有し、皮膚に投与することで不感発汗を促進することを特徴とする皮膚外用剤を挙げることができる。

[続葉有]

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, 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:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：皮膚外用剤

技術分野

[0001] 本発明は、皮膚外用剤に関する。

背景技術

[0002] 汗は、汗腺を通り汗孔から分泌される液体で、体温調節や皮膚の保湿に関与している。

[0003] 汗孔は、皮膚の皮丘及び皮溝に分布しているが、運動や入浴などによる温熱負荷による体温上昇に対する体温調節のための発汗（温熱性発汗）は、主に皮丘の汗孔から分泌される。

一方、皮膚の保湿を目的とする発汗は、室温での安静時など体温上昇が起きない状態において皮溝の汗孔から微量に分泌されており、不感発汗と呼ばれている。不感発汗は、発汗量が微量であることから、べたつき等、温熱性発汗により生じる不快感はなく、発汗していることを感じないが角層への水分供給に寄与しており、皮膚の保湿に重要である。

[0004] 不感発汗が不足すると、皮膚角層の水分量が減少し皮膚の乾燥を来し、掻破行動につながる。掻破行動は皮膚バリア機能を低下させ、炎症性皮膚疾患を引き起こす要因の一つであることが知られている。発汗障害を伴う炎症性皮膚疾患であるアミロイド苔癬や痒疹では、発汗促進による治療が報告されている（非特許文献１、２）。

[0005] しかし、非特許文献１及び２では、外用剤の塗布部位に密封療法が行われており、温熱負荷により発汗が促進している。温熱負荷により促進される発汗は体温調節を目的とした温熱性発汗であり、皮膚の保湿を目的とした不感発汗に比べ多量の汗が分泌され不快感を伴うことがある。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1: British Journal of Dermatology (2017) 176, 1308-1315

非特許文献2: 臨床皮膚科 71 巻 5 号 2017 年増刊号 109-113

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、皮膚の保湿を目的とした皮溝からの発汗である不感発汗のみを促進するための皮膚外用剤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、鋭意検討した結果、多硫酸化コンドロイチン硫酸を含有する皮膚外用剤により上記の課題が解決できることを見出し、本発明を完成した。

[0009] 本発明としては、例えば、以下のものを挙げることができる。

(1) 多硫酸化コンドロイチン硫酸を有効成分として含有する、不感発汗促進のための皮膚外用剤（以下、「本発明皮膚外用剤」という）。

(2) 温熱負荷をかけることなく発汗が促進される、上記(1)記載の皮膚外用剤。

(3) 剤形がクリーム剤、軟膏剤、硬膏剤、貼付剤、ローション剤、ゲル剤又はフォーム剤である、上記(1)又は(2)記載の皮膚外用剤。

(4) クリーム剤が水中油型クリーム剤である、上記(3)記載の皮膚外用剤。

(5) 炎症性皮膚疾患を予防するための、上記(1)～(4)のいずれかに記載の皮膚外用剤。

(6) 炎症性皮膚疾患の予防が再発予防である、上記(5)記載の皮膚外用剤。

(7) 炎症性皮膚疾患が、慢性痒疹、皮膚炎、アミロイド苔癬及び／又は乾

癬である、上記（５）又は（６）に記載の皮膚外用剤。

（８）慢性痒疹が、結節性痒疹、多形慢性痒疹、及び／又は慢性単純性痒疹である、上記（７）に記載の皮膚外用剤。

（９）皮膚炎が、アトピー性皮膚炎、皮脂欠乏性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ビダール苔癬及び／又は尋常性湿疹である、上記（７）に記載の皮膚外用剤。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図１は、皮溝又は皮丘における外用剤塗布による発汗滴の面積の変化を表す。縦軸は発汗滴面積（ μm^2 ）を、横軸は塗布した外用剤及び塗布量を表す。

[図2]図２は、外用剤塗布による角層水分量の変化を表す。縦軸は角層水分量（ μS ）、横軸は塗布した外用剤及び塗布量を表す。

[図3]図３は、皮溝又は皮丘における外用剤塗布による発汗滴数の変化を表す。縦軸は発汗滴数（個／ cm^2 ）、横軸は塗布した外用剤及び塗布量を表す。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明に係る皮膚外用剤は、多硫酸化コンドロイチン硫酸を有効成分とする。

多硫酸化コンドロイチン硫酸とは、N－アセチル－D－ガラクトサミンとD－グルクロン酸からなる二糖単位あたり、硫酸エステル残基が２～４個程度、好ましくは２～３個程度含まれるポリマーである。

[0012] 多硫酸化コンドロイチン硫酸は、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸（A、C、D、E）等のコンドロイチン成分とクロロ硫酸、濃硫酸、三酸化硫黄－ピリジン錯体等の硫酸化剤を反応させる公知の方法により容易に製造できる。

[0013] 好ましい多硫酸化コンドロイチン硫酸としては、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例示される。

物理化学的性質として次の値を示す。

a) 硫酸基含量：25.8～37.3%

b) 極限粘度：0.09～0.18

[0014] 多硫酸化コンドロイチン硫酸は、硫酸残基に由来する遊離の酸の形態で用いてもよいが、通常は、塩基塩を用いる。

[0015] 該塩基塩としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。

[0016] 本発明に係る皮膚外用剤は、上述した多硫酸化コンドロイチン硫酸を有効成分として含み、不感発汗を促進することで皮膚角層の水分量が増加し皮膚が正常な状態に保たれるため、炎症性皮膚疾患の予防に有効である。

炎症性皮膚疾患としては、皮膚バリア機能の低下により引き起こされる炎症を伴う皮膚疾患であれば特に限定されないが、例えば、慢性痒疹、皮膚炎、アミロイド苔癬及び乾癬を挙げることができる。

[0017] 慢性痒疹としては、例えば、結節性痒疹、多形慢性痒疹、慢性単純性痒疹を挙げることができる。

[0018] 皮膚炎としては、例えば、アトピー性皮膚炎、皮脂欠乏性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ビダール苔癬、尋常性湿疹を挙げることができる。それらの中で、特にアトピー性皮膚炎及び皮脂欠乏性皮膚炎が好ましい。

[0019] 本発明皮膚外用剤中の多硫酸化コンドロイチン硫酸の濃度は、0.1～2.0重量%程度が好ましく、0.2～1.5重量%程度がより好ましく、0.3～0.9重量%が最も好ましい。多硫酸化コンドロイチン硫酸は安全性が高いため、上記濃度では副作用は殆ど生じない。

[0020] 本発明皮膚外用剤は、1日1～数回投与することにより、不感発汗を促進し皮膚が正常な状態に保たれ、炎症性皮膚疾患に対する予防効果を発揮する。特に、抗炎症剤等の投与による炎症性皮膚疾患治療後の再発予防に効果的である。例えば、アトピー性皮膚炎は、寛解状態の患者皮膚は見かけ上は正常皮膚と大きな違いは認められないが、皮膚表面の皮膚紋理が乱れ皮溝からの発汗である不感発汗が低下している。そのため、皮膚角層が慢性的に乾燥状態になっており、症状の悪化（再発）と治療剤による寛解が繰り返されるが

、寛解状態において本発明皮膚外用剤を塗布することで不感発汗が促進され、再発を予防できる。

[0021] 本発明皮膚外用剤の投与量は、年齢、体重及び症状に応じて適宜選択されるが、通常、薬効を発揮する量として、多硫酸化コンドロイチン硫酸として1回につき100cm²当たり0.2～40mgに該当する量を経皮投与すればよい。

[0022] 本発明皮膚外用剤は、当業者に自明な方法により、構成成分を適宜混合し調製することができる。

[0023] 本発明皮膚外用剤の剤形は、特に限定されないが、水中油型又は油中水型のクリーム剤、軟膏剤、硬膏剤、貼付剤、ローション剤、ゲル剤、フォーム剤等を挙げることができる。それらの中で、水中油型クリーム剤が好ましい。

[0024] 本発明に係る水中油型又は油中水型クリーム剤に配合される添加剤としては、油溶性物質、水溶性物質、保湿剤、乳化剤等が挙げられる。油溶性物質に高級炭化水素、油脂類、ロウ類、脂肪酸、高級アルコール、エステル類等を用いることができる。高級炭化水素としては、例えば、スクワラン、合成パラフィン、流動パラフィン、形質流動パラフィン、ワセリン、白色ワセリン、黄色ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等が挙げられ、油脂類としては、例えば、オリーブ油、ホホバ油、ゴマ油、ダイズ油、カカオ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、鶏油、トリアセチン、硬化ヒマシ油等が挙げられ、ロウ類としては、例えば、ミツロウ、サラシミツロウ、ラノリン、セレシン等が挙げられ、脂肪酸としては、例えば、ステアリン酸、オレイン酸等が挙げられ、高級アルコールとしては、例えば、ラノリンアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、コレステロール等が挙げられ、エステル類としては、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ステアリル、中鎖脂肪酸トリグリセリド等が挙げられる。

[0025] 水溶性物質としては、水、溶剤、増粘剤、pH調節剤、保存剤等を用いることができる。溶剤としては、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロ

パノール等の低級アルコールが挙げられ、増粘剤としては、例えば、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース等が挙げられ、pH調節剤としては、例えば、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、L-アルギニン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸、酒石酸、DL-リンゴ酸、乳酸、クエン酸、氷酢酸等が挙げられ、保存剤としては、例えば、チモール、ジブチルヒドロキシルエン、エデト酸ナトリウム水和物、フェノキシエタノール、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0026] 保湿剤としては、例えば、ワセリン、白色ワセリン、黄色ワセリン、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等が挙げられ、乳化剤としては、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等が挙げられる。

[0027] 水中油型クリーム剤としては、高級炭化水素、高級アルコール、乳化剤及び水を含む水中油型クリーム剤が好ましく、高級炭化水素、高級アルコール、脂肪酸、溶剤、pH調節剤、保存剤、保湿剤、乳化剤及び水を含む水中油型クリーム剤がより好ましく、白色ワセリン、ラノリンアルコール、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、ステアリン酸、イソプロパノール、水酸化カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、グリセリン、セトステアリルアルコール・セトステアリル硫酸ナトリウム混合物及び水を含む水中油型クリーム剤が特に好ましい。

[0028] 油中水型クリーム剤としては、高級炭化水素、ロウ類、保存剤、保湿剤、乳化剤及び水を含む油中水型クリーム剤が好ましく、スクワラン、形質流動パラフィン、白色ワセリン、セレシン、サラシミツロウ、ジブチルヒドロキシルエン、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、グリセリン、グリセリン脂肪酸エステル及び水を含む油中水型クリーム剤が特に好ましい。

[0029] 本発明に係る軟膏剤に配合される添加剤としては、基剤、保湿剤、増粘剤等

が挙げられる。基剤に高級炭化水素、油脂類、ロウ類、脂肪酸、高級アルコール、エステル類等を用いることができる。高級炭化水素としては、例えば、スクワラン、合成パラフィン、流動パラフィン、形質流動パラフィン、ワセリン、白色ワセリン、黄色ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等が挙げられ、油脂類としては、例えば、オリーブ油、ホホバ油、ゴマ油、ダイズ油、カカオ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、鶏油、トリアセチン、硬化ヒマシ油等が挙げられ、ロウ類としては、例えば、ミツロウ、サラシミツロウ、ラノリン、セレシン等が挙げられ、脂肪酸としては、例えば、ステアリン酸、オレイン酸等が挙げられ、高級アルコールとしては、例えば、ラノリンアルコール、セトステアリルアルコール等が挙げられ、エステル類としては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ステアリル、中鎖脂肪酸トリグリセリド等が挙げられる。

[0030] 保湿剤としては、例えば、グリセリン、1, 3-ブチレングリコール等が挙げられ、増粘剤としては、例えば、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース等が挙げられる。

[0031] 硬膏剤ないし貼付剤に配合される添加剤としては、増粘剤、保湿剤、充填剤、架橋剤、溶解剤、乳化剤等が挙げられる。具体的には、増粘剤としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム等が挙げられ、保湿剤としては、例えば、グリセリン等が挙げられ、充填剤としては、例えば、カオリン、二酸化チタン、亜鉛華等が挙げられ、架橋剤としては、例えば、アセトアルデヒド、ジメチルケトン、硫酸アルミニウム等が挙げられ、溶解剤としては、例えば、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類等が挙げられ、乳化剤としては、陰イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等が各々例示される。

[0032] 本発明に係るローション剤に配合される添加剤としては、油溶性物質、水溶性物質、保湿剤、乳化剤等が挙げられる。油溶性物質に高級炭化水素、油脂類、ロウ類、脂肪酸、高級アルコール、エステル類等を用いることができる。

。高級炭化水素としては、例えば、スクワラン、合成パラフィン、流動パラフィン、形質流動パラフィン、ワセリン、白色ワセリン、黄色ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等が挙げられ、油脂類としては、例えば、オリーブ油、ホホバ油、ゴマ油、ダイズ油、カカオ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、鶏油、トリアセチン、硬化ヒマシ油等が挙げられ、ロウ類としては、例えば、ミツロウ、サラシミツロウ、ラノリン、還元ラノリン、セレシン等が挙げられ、脂肪酸としては、例えば、ステアリン酸、オレイン酸等が挙げられ、高級アルコールとしては、ラノリンアルコール、セチルアルコール、セトステアリルアルコール等が挙げられ、エステル類としては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ステアリル等が挙げられる。

[0033] 水溶性物質としては、水、増粘剤、pH調節剤、保存剤等を用いることができる。増粘剤としては、例えば、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース等が挙げられ、pH調節剤としては、例えば、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、レーアルギニン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸、酒石酸、d-ラーリンゴ酸、乳酸、クエン酸、氷酢酸等が挙げられ、保存剤としては、例えば、チモール、ジブチルヒドロキシルエン、エデト酸ナトリウム水和物、フェノキシエタノール、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0034] 保湿剤としては、例えば、ワセリン、白色ワセリン、黄色ワセリン、グリセリン、1,3-ブチレングリコール等が挙げられ、乳化剤としては、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等が挙げられる。

[0035] ローション剤としては、高級炭化水素、ロウ類、高級アルコール、増粘剤、pH調節剤、保存剤、保湿剤、乳化剤及び水を含むローション剤が好ましく、スクワラン、白色ワセリン、還元ラノリン、セチルアルコール、カル

ボキシビニルポリマー、ジイソプロパノールアミン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、グリセリン、ポリオキシエチレンセチルエーテル、グリセリン脂肪酸エステル及び水を含むローション剤が特に好ましい。

[0036] ゲル剤に配合される添加剤としては、基剤、増粘剤、pH調節剤、保存剤等を用いることができる。基剤には、例えば、水、イソプロパノール、プロピレングリコール等が挙げられ、増粘剤としては、例えば、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース等が挙げられ、pH調節剤としては、例えば、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、L-アルギニン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸、酒石酸、DL-リンゴ酸、乳酸、クエン酸、氷酢酸等が挙げられ、保存剤としては、例えば、チモール、ジブチルヒドロキシルエーテル、エデト酸ナトリウム水和物、フェノキシエタノール、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0037] フォーム剤に配合される添加剤としては、基剤、起泡剤、pH調節剤、保存剤等を用いることができる。基剤には、例えば水、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、プロピレングリコール、D-ソルビトール、ポリエチレングリコール、トリアセチン、2-エチルヘキサノール、イソステアリルアルコール、オレイン酸オレイル、ミリスチン酸イソプロピル、オクチルドデカノール、ミリスチン酸オクチルドデシル、ヘキシルデカノール、イソステアリン酸、トリイソオクタン酸グリセリン、ヒマシ油、オリーブ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、オレイルアルコール、オレイン酸、2-エチルヘキサン酸セチル、イソステアリルパルミテート、2-エチルヘキサン酸セチル、スクワラン、軽質流動パラフィン、流動パラフィン、スクワレン、白色ワセリン、ゲル化炭化水素等が挙げられ、起泡剤としては、例えば、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキ

シプロピレングリコール、ステアリン酸グリセリル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トリオレイン酸デカグリセリル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット、ショ糖ステアリン酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシシプロピレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンソルビットミツロウ、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸デカグリセリル、モノステアリン酸デカグリセリル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンベヘニルエーテル、ラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ショ糖ラウリン酸エステル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸カリウム、ステアリン酸アルギニン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸カリウム、セチル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンラウリル硫酸トリエタノールアミン、ラウロイルサルコシンナトリウム、N-ステアロイル-N-メチルタウリンナトリウム、N-ミリストイル-N-メチルタウリンナトリウム、モノステアリルリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレンステアリルエーテルリン酸ナトリウム、ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム、ジ-2-エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム、N-ラウロイルグルタミン酸モノナトリウム、N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム、N-ステアロイル-L-グルタミン酸アルギニン、N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、N-ミリストイル-L-グルタミン酸ナトリウム等が挙げられ、pH調節剤としては、例えば、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、L-アルギニン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸、酒石酸、DL-リンゴ酸、乳酸、クエン酸、氷酢酸リン酸二水素カリウム、エデト酸ナトリウム等が挙げられ、保存剤としては、例えば、チモール、ジブチルヒドロキシルエン、エデト酸ナトリウム水和物、フェノキシエタノー

ル、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0038] 本発明において上記の各製剤で利用できる陽イオン性界面活性剤の具体例としては、例えば、セチルトリメチルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、ジオクタデシルジメチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。

[0039] 陰イオン性界面活性剤としては、例えば、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ヤシアルコールエトキシ硫酸ナトリウム、 α -オレフィンスルホン酸ナトリウム、乳化セトステアリルアルコール（セトステアリルアルコール・セトステアリル硫酸ナトリウム混合物）等が挙げられる。

[0040] 非イオン性界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ステアリン酸ポリオキシル、グリセリン脂肪酸エステル、ジグリセリン脂肪酸エステル等が例示できる。

[0041] 両イオン性界面活性剤としては、例えば、N-アルキル-N, N-ジメチルアンモニウムベタイン、イミダゾリン型両性界面活性剤等が挙げられる。

[0042] 上記界面活性剤は、単独又は組み合わせて使用することができる。

[0043] 本発明皮膚外用剤を皮膚に適用する場合、温熱性発汗は不要であり、密封療法や足浴等の温熱負荷は必要ない。不感発汗のみが促進されるため、発汗による不快感なく必要な水分を角層に供給し皮膚が保湿され、皮膚を正常な状態に保つことができ、炎症性皮膚疾患の再発予防や寛解状態の維持にも有効である。

実施例

[0044] 以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0045] [実施例]

健康成人8名の前腕を対象に4か所の外用塗布部位を設定した。試験製剤は、多硫酸化コンドロイチン硫酸を含む水中油型クリーム（ヒルドイド（登録商標）クリーム0.3%；以下、単にヒルドイドクリームと称する）、白色ワセリン（保湿剤）、ステロイド外用剤（アンテベート（登録商標）軟膏0.05%、有効成分：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）とし、ヒルドイドクリームの1回塗布量は外用剤の塗布量の目安とされる 2 mg/cm^2 又はその3倍量の 6 mg/cm^2 、白色ワセリンとステロイド外用剤の1回塗布量は外用剤の塗布量の目安とされる 2 mg/cm^2 とした。上記の規定塗布量を1日2回（午前、夜入浴後）、7日間繰り返し塗布した。試験製剤塗布前及び塗布7日目の翌日（塗布8日目の午前の塗布前）に、Clin Auto Res（2002）12：20-23記載の試験法（impression mold technique（以下、IMT）により、皮膚からの微量発汗を観察した。また、同時に角層水分量を皮表角層水分測定装置（SKICON-200EX）を用いて電気伝導度を指標に測定した。なお、発汗測定及び角層水分量測定時は、いずれも実施30分以上前に、 $22-23^{\circ}\text{C}$ 、 $40-50\%\text{RH}$ の環境下にて馴化させ、温熱性発汗が生じない条件下にて実施した。

[0046] ヒルドイドクリームは、製剤1g中に、有効成分として多硫酸化コンドロイチン硫酸（ヘパリン類似物質）を3.0mg含む。その他の添加物は、グリセリン、ステアリン酸、水酸化カリウム、白色ワセリン、ラノリンアルコール、セトステアリルアルコール、セトステアリルアルコール・セトステアリル硫酸ナトリウム混合物、ミリスチルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、イソプロパノール及び水である。

[0047] ステロイド外用剤（アンテベート（登録商標）軟膏0.05%）は、製剤1g中に、有効成分としてベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルを0.5mg含む。その他の添加物は、スクワラン、ゲル化炭化水素、パラフィン及び白色ワセリンである。

[0048] [試験例1] 発汗滴面積

試験製剤塗布前（無塗布）及び塗布7日後の 1 cm^2 当たりの皮溝又は皮丘からの発汗滴の面積を測定した。結果を表1に示す。不感発汗部位である皮溝では、ヒルドイドクリーム塗布により発汗滴の面積に有意な増加が認められた。一方、温熱性発汗部位である皮丘では、試験製剤塗布による発汗滴の面積の増加は僅かであった。発汗滴の面積は発汗量を反映しており、発汗を感じない皮溝からの発汗量に比べても皮丘からの発汗量は微量で体温調節といった生理的な効果もなく、ヒルドイドクリームの塗布により皮膚保湿を目的とする不感発汗は促進されるが、温熱負荷がなければ温熱性発汗は実質的に促進されない。

[表1]

(a) 皮溝					
試験製剤 (10g塗布量)	無塗布	ヒルドイドクリーム (2mg/cm ²)	ヒルドイドクリーム (6mg/cm ²)	白色ワセリン (2mg/cm ²)	ステロイド外用剤 (2mg/cm ²)
発汗滴面積(μm ²)	17,086	26,279	29,221	29,558	25,808
標準偏差	3,021	15,648	22,802	10,000	5,751

(b) 皮丘					
試験製剤 (10g塗布量)	無塗布	ヒルドイドクリーム (2mg/cm ²)	ヒルドイドクリーム (6mg/cm ²)	白色ワセリン (2mg/cm ²)	ステロイド外用剤 (2mg/cm ²)
発汗滴面積(μm ²)	1,899	2,178	2,884	3,071	3,205
標準偏差	1,173	2,621	2,738	2,222	3,023

[0049] [試験例2] 角層水分量

試験製剤塗布前（無塗布）及び塗布7日後の 1 cm^2 当たりの角層水分量を測定した。結果を表2に示す。表1の皮溝からの発汗量に応じ角層水分量が増加しており、ヒルドイドクリームの塗布による不感発汗の促進が、皮膚の保湿を意味する角層水分量の増加に効果的である。

[表2]

試験製剤 (10g塗布量)	ヒルドイドクリーム (2mg/cm ²)		ヒルドイドクリーム (6mg/cm ²)		白色ワセリン (2mg/cm ²)		ステロイド外用剤 (2mg/cm ²)	
	塗布前	塗布7日後	塗布前	塗布7日後	塗布前	塗布7日後	塗布前	塗布7日後
角層水分量(μg)	38.6	189.7	40.3	252.4	41.0	202.8	38.9	72.9
標準偏差	7.2	81.6	10.4	122.4	7.7	28.7	9.0	13.5

[0050] [試験例3] 発汗滴数

試験製剤塗布前（無塗布）及び塗布7日後の 1 cm^2 当たりの皮溝又は皮丘からの発汗滴数を測定した。結果を表3に示す。表1で示された発汗量の増加に比例し発汗滴数も増加しており、特定の汗孔から多量の汗が発汗されて

いるわけではなく、多くの汗孔から均一に発汗されていることが分かる。局所的な発汗量の増加は、皮膚全体の保湿に有効ではないが、ヒルドイドクリーム塗布による不感発汗の促進では皮膚全体が保湿されている。

[表3]

(a) 皮膚					
試験開始 (15時30分)	試験布	ヒルドイドクリーム (2mg/cm ²)	ヒルドイドクリーム (8mg/cm ²)	白色ワセリン (2mg/cm ²)	スチロイド外用剤 (2mg/cm ²)
発汗量	40.9	184.9	241.5	193.9	14.0
経血流量	8.5	34.2	70.9	28.5	18.6

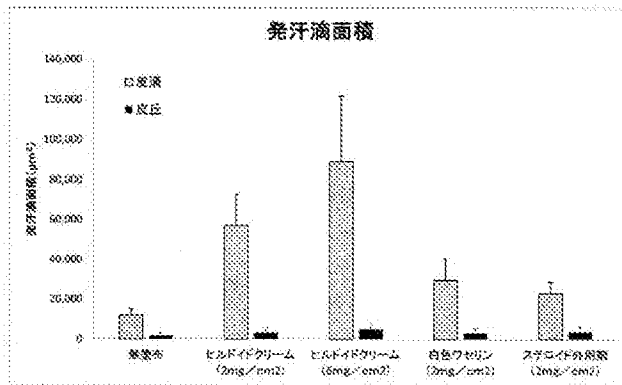
(b) 皮膚					
試験開始 (15時30分)	試験布	ヒルドイドクリーム (2mg/cm ²)	ヒルドイドクリーム (8mg/cm ²)	白色ワセリン (2mg/cm ²)	スチロイド外用剤 (2mg/cm ²)
発汗量	8.1	10.8	17.8	13.5	14.1
経血流量	6.1	7.5	7.4	10.2	5.4

[0051] なお、この臨床研究期間中、ヒルドイドクリームを含めすべての外用剤において塗布による副作用は観察されなかった。

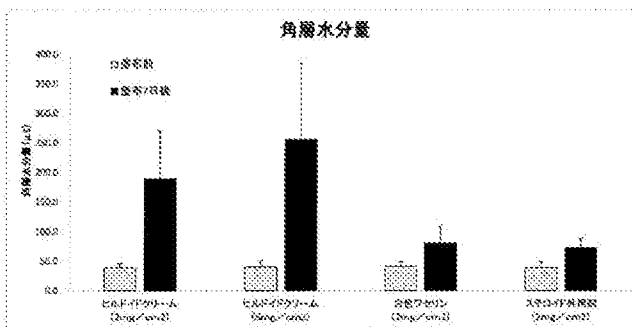
請求の範囲

- [請求項1] 多硫酸化コンドロイチン硫酸を有効成分として含有する、不感発汗促進のための皮膚外用剤。
- [請求項2] 温熱負荷をかけることなく発汗が促進される、請求項1記載の皮膚外用剤。
- [請求項3] 剤形がクリーム剤、軟膏剤、硬膏剤、貼付剤、ローション剤、ゲル剤又はフォーム剤である、請求項1又は2記載の皮膚外用剤。
- [請求項4] クリーム剤が水中油型クリーム剤である、請求項3記載の皮膚外用剤。
- [請求項5] 炎症性皮膚疾患を予防するための、請求項1～4のいずれか1項に記載の皮膚外用剤。
- [請求項6] 炎症性皮膚疾患の予防が再発予防である、請求項5記載の皮膚外用剤。
- [請求項7] 炎症性皮膚疾患が、慢性痒疹、皮膚炎、アミロイド苔癬及び／又は乾癬である、請求項5又は6に記載の皮膚外用剤。
- [請求項8] 慢性痒疹が、結節性痒疹、多形慢性痒疹及び／又は慢性単純性痒疹である、請求項7記載の皮膚外用剤。
- [請求項9] 皮膚炎が、アトピー性皮膚炎、皮脂欠乏性皮膚炎、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ビダール苔癬及び／又は尋常性湿疹である、請求項7記載の皮膚外用剤。

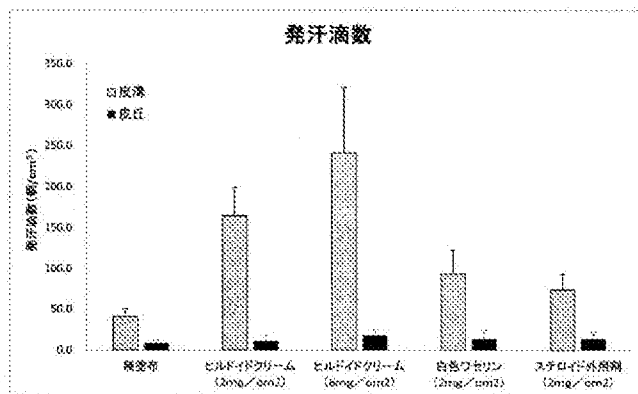
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/023034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. See extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61K31/00-33/44, A61K8/00-8/99, A61K9/00-9/72, A61P17/00, A61P29/00, A61P37/00, A61Q1/00-90/00

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	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/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 Y	JP 11-180821 A (MARUHO CO., LTD.) 06 July 1999, claim 5, paragraphs [0055], [0057], [0061], [0066], [0077]-[0085], fig. 1 (Family: none)	1-4 4-9
X Y	JP 2009-096807 A (MARUHO CO., LTD.) 07 May 2009, claims 1, 2, paragraphs [0007]-[0009], [0015], [0022]-[0035] (Family: none)	1-3, 5-7, 9 4-7, 9

☒ 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

"I" 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

25 July 2018 (25.07.2018)

Date of mailing of the international search report

07 August 2018 (07.08.2018)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/023034

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2013-018709 A (MARUHO CO., LTD.) 31 January 2013, paragraphs [0014], [0021]-[0023], [0044]-[0051] (Family: none)	1-8 4-9
X Y	JP 9-286731 A (TODA, Kenichi) 04 November 1997, paragraphs [0019]-[0029] (Family: none)	1-7 4-7, 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/023034

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/726(2006.01)i, A61K8/73(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i,
A61K9/08(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K9/12(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
A61P17/08(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

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. A61K31/00-33/44, A61K8/00-8/99, A61K9/00-9/72, A61P17/00, A61P29/00, A61P37/00, A61Q1/00-90/00

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	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
 Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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 請求項の番号
X Y	JP 11-180821 A (マルホ株式会社) 1999.07.06, 請求項5、段落 [0055]、[0057]、[0061]、 [0066]、[0077] ~ [0085]、図1 (ファミリーなし)	1-4 4-9
X Y	JP 2009-096807 A (マルホ株式会社) 2009.05.07, 請求項1、2、段落 [0007] ~ [0009]、 [0015]、[0022] ~ [0035] (ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9 4-7, 9

☒ 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

25.07.2018

国際調査報告の発送日

07.08.2018

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)

新熊 忠信

4C

6113

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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 請求項の番号
X	JP 2013-018709 A (マルホ株式会社)	1-8
Y	2013.01.31, 段落 [0014]、[0021] ~ [0023]、 [0044] ~ [0051] (ファミリーなし)	4-9
X	JP 9-286731 A (戸田憲一)	1-7
Y	1997.11.04, 段落 [0019] ~ [0029] (ファミリーなし)	4-7, 9

発明の属する分野の分類

A61K31/726(2006.01)i, A61K8/73(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i,
A61K9/107(2006.01)i, A61K9/12(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P17/08(2006.01)i, A61P17/16(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i