

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2009年7月30日 (30.07.2009)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2009/093534 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/195 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61K 8/44 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)  
A61P 7/10 (2006.01)

(KAJIYA, Kentaro) [JP/JP]; 〒2368643 神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株式会社資生堂リサーチセンター(金沢八景)内 Kanagawa (JP). 田口江理子 (TAGUCHI, Eriko) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早瀬2-2-1 株式会社資生堂リサーチセンター(新横浜)内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/050580

(22) 国際出願日: 2009年1月16日 (16.01.2009)

(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2008-010675 2008年1月21日 (21.01.2008) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1048010 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 加治屋健太郎

(74) 代理人: 青木篤, 外(AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル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, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

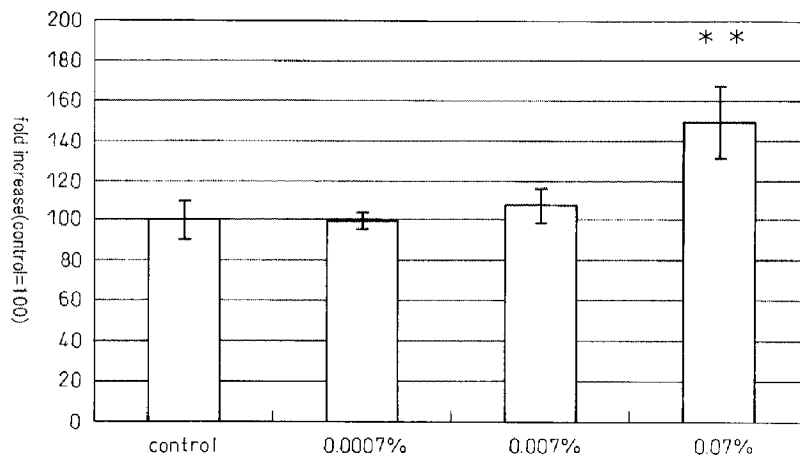
(54) Title: VEGFC PRODUCTION PROMOTER

(54) 発明の名称: VEGFC産生促進剤

[図1]

Fig.1

AA トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩のVEGFC発現促進効果



BB トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩

AA VEGFC EXPRESSION-PROMOTING EFFECT OF TRANEXAMIC ACID METHYLAMIDE HYDROCHLORIDE  
BB TRANEXAMIC ACID METHYLAMIDE HYDROCHLORIDE

(57) Abstract: Provided is a remedy for edema, a lymphatic channel activator and a VEGFC production promoter characterized by containing a tranexamic acid amide derivative and/or a salt thereof.

(57) 要約: トラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、むくみ改善剤、リンパ管活性化剤、及びVEGFC産生促進剤の提供。

WO 2009/093534 A1



(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, 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

## 明 細 書

### VEGFC産生促進剤

#### 技術分野

[0001] 本発明は血管内皮増殖因子C(VEGFC)発現を誘導し、リンパ管機能の活性化を促進することによる、むくみ、リンパ浮腫、しわ、または肥満改善剤に関する。

#### 背景技術

[0002] 皮膚脈管系は真皮中に存在し、血管とリンパ管から構成される。ホメオスタシスを保つためには、血管外に移動した組織液は、再び静脈に還流しなければならない。皮膚の静脈は、中枢へ効率良く血流を送る。しかし、静脈自体が組織液を取り込む能力は乏しい。このことから、組織液を取り込む組織、すなわちリンパ管が皮膚においても必須の構造であることが理解されてきた。

[0003] リンパ管は、皮膚中に存在する不要物や血管から恒常的に漏れ出す水分、たんぱく質の回収を行うことにより、細胞周囲の微小環境を一定の状態を保つために重要な役割を担っている。また、外界からの感染因子や外的因子に対してTリンパ球の輸送を介して抵抗する役割を担っていると考えられてきた。

[0004] リンパ管の機能不全の病態として、むくみやリンパ浮腫などの症状が知られている(非特許文献1:Jussila, L. & Alitalo, K. (2002) *Physiol Rev* 82, 673-700)。また、リンパ管の機能はむくみにとどまらず、紫外線に伴う皮膚の光老化(しわ形成)にも重要な役割を担っていることがわかっている(非特許文献2:Kajiya, K. & Detmar, M. (2006) *J Invest Dermatol* 126, 919-21)。

[0005] これまでの研究から、リンパ管に特異的に存在する膜貫通型受容体としてVEGFR-3が同定され、そのリガンドとしてVEGFC及びVEGFDが見つかっている。VEGFCはリンパ管に作用してリンパ管内皮細胞の増殖、遊走そして管腔形成を促進してリンパ管の機能を活性化する(非特許文献1:Jussila, L. & Alitalo, K. (2002) *Physiol Rev* 82, 673-700)。また、むくみの病的状態としての浮腫にVEGFCの導入による遺伝子治療の可能性が模索されている(非特許文献3:Saaristo, A., Tammela, T., Timonen, J., Yla-Herttuala, S., Tukiainen, E., Asko-Seljavaara, S. & Alitalo, K. (2004)

Faseb J 18, 1707-9)。

- [0006] また最近、リンパ管の機能異常をきたす遺伝子変異マウスが成熟すると肥満を呈することが知られている。リンパ管の形成及び機能の異常が肥満を呈するメカニズムについては、リンパ管を流れるリンパ液が前駆肥満細胞の脂肪への分化を促進するという知見が得られている(非特許文献4:Harvey, N.L.等, Nat Genet 2005, 37, 1072-81)。つまり、リンパ管の機能異常により、リンパ液がリンパ管外へ漏出し、それが脂肪の分化、ひいては肥満形成へとつながることが報告されている。従って、VEGFC促進剤は、リンパ管を機能的に新生する肥満予防の治療薬としても期待される。
- [0007] VEGFファミリー遺伝子はVEGF-A~Eが存在する。その中で、VEGFBとVEGFEは血管のみに作用する因子として同定されている。VEGFAは皮膚中に存在してリンパ管に働くが逆にリンパ管の機能を悪化させる因子であることが知られている(非特許文献5:Nagy, J. A., Vasile, E., Feng, D., Sundberg, C., Brown, L. F., Detmar, M. J., Lawitts, J. A., Benjamin, L., Tan, X., Manseau, E. J., Dvorak, A. M. & Dvorak, H. F. (2002) J Exp Med 196, 1497-506)。
- [0008] 皮膚では、VEGFDは真皮中に微量存在すると報告されているが、VEGFDのノックアウトマウスが全く皮膚リンパ管の形成及び機能に異常をきたさないことからVEGFDは皮膚のリンパ管形成に不可欠の因子ではないと考えられている(非特許文献6:Baldwin, M. E., Halford, M. M., Roufail, S., Williams, R. A., Hibbs, M. L., Grail, D., Kubo, H., Stacker, S. A. & Achen, M. G. (2005) Mol Cell Biol 25, 2441-9)。一方で、皮膚中のVEGFCは表皮に強く発現している。VEGFCを表皮で高発現したマウスは真皮中に存在するリンパ管の数が増加しており(非特許文献7:Jeltsch, M., Kaipainen, A., Joukov, V., Meng, X., Lakso, M., Rauvala, H., Swartz, M., Fukumura, D., Jain, R. K. & Alitalo, K. (1997) Science 276, 1423-5)、一方でVEGFCの受容体であるVEGFR-3の中和抗体を表皮で高発現して表皮にあるVEGFCの効果をブロックしたところ、真皮のリンパ管の数が極端に減少し、浮腫が形成する知見が得られている(非特許文献8:Makinen, T., Jussila, L., Veikkola, T., Karpanen, T., Kettunen, M. I., Pulkkanen, K. J., Kauppinen, R., Jackson, D. G., Kubo, H., Nishikawa, S., Yla-Herttuala, S. & Alitalo, K. (2001) Nat Med 7, 199-205)。これらのことから、皮膚

真皮内に存在するリンパ管の機能は表皮に発現するVEGFCによって制御されており、VEGFCが機能しなくなることでむくみ(浮腫)を呈することがわかっている。

[0009] そこで、リンパ管を活性化してむくみ等を解消する方法として、VEGFCの発現を促進する化合物のスクリーニングを行った。

[0010] 非特許文献1:Physiol Rev 82, 673-700(2002).

非特許文献2:J Invest Dermatol 126, 919-21(2006).

非特許文献3:Faseb J 18, 1707-9(2004).

非特許文献4:Nat Genet 37,1072-81(2005).

非特許文献5:J Exp Med 196, 1497-506(2002).

非特許文献6:Mol Cell Biol 25, 2441-9(2005).

非特許文献7:Science 276, 1423-5(1997).

非特許文献8:Nat Med 7, 199-205(2001).

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明の課題は、VEGFCの発現誘導によるリンパ管機能の活性化の観点から、新たなむくみ、リンパ浮腫、しわ形成、または肥満の予防もしくは制御に有効な薬剤を見出すことにある。

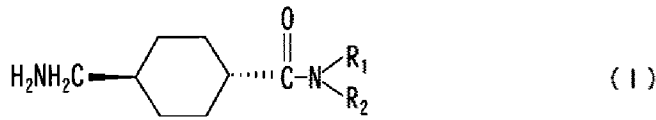
課題を解決するための手段

[0012] 本発明者は、多くの化合物のスクリーニングを行い、トラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩がVEGFCの発現を誘導することを見出した。つまり、VEGFCの発現を誘導するトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩は、リンパ管機能の活性化を促進し、むくみ、リンパ浮腫、紫外線を伴う皮膚の光老化によるしわの形成、または肥満を防止もしくは抑制するのに極めて有効であることを見出した。

[0013] 本発明の構成は次の通りである。

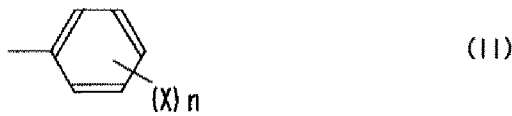
[a] 下記一般式(I)で表されるトラネキサム酸アミド誘導体

[化1]



(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は水素原子、炭素数1～18の直鎖状または分岐状アルキル基、炭素数5～8のシクロアルキル基、ベンジル基または下記一般式(II)を示し、

[化2]



ここで、Xは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、またはハロゲン原子を示し、 $n=0\sim 3$ であり、

$R_1$  及び  $R_2$  はそれぞれ同一であっても異なってもよい) 及び/またはその塩を含有することを特徴とする、むくみ改善剤。

[b] [a]に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、リンパ浮腫改善剤。

[c] [a]に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、しわ改善剤。

[d] [a]に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、肥満改善剤。

[e] [a]に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、リンパ管新生及び/又は機能促進剤。

[f] [a]に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、VEGFC産生促進剤。

[g] むくみを防止又は抑制する、[e]に記載のリンパ管新生及び/又は機能促進剤。

[h] むくみを防止又は抑制する、[f]に記載のVEGFC産生促進剤。

[i] リンパ浮腫を防止又は抑制する、[e]に記載のリンパ管新生及び/又は機能促進剤。

- [j] リンパ浮腫を防止又は抑制する、[f]に記載のVEGFC産生促進剤。
- [k] しわの形成を防止又は抑制する、[e]に記載のリンパ管新生及び／又は機能促進剤。
- [l] しわの形成を防止又は抑制する、[f]に記載のVEGFC産生促進剤。
- [m] 肥満を防止又は抑制する、[e]に記載のリンパ管新生及び／又は機能促進剤。
- [n] 肥満を防止又は抑制する、[f]に記載のVEGFC産生促進剤。
- [o] むくみを抑制するための方法であって、[e]に記載のリンパ管新生及び／又は機能促進剤を皮膚に塗布することを含んで成る方法。
- [p] むくみを抑制するための方法であって、[f]に記載のVEGFC産生促進剤を皮膚に塗布することを含んで成る方法。
- [q] しわの形成を抑制するための方法であって、[e]に記載のリンパ管新生及び／又は機能促進剤を皮膚に塗布することを含んで成る方法。
- [r] しわの形成を抑制するための方法であって、[f]に記載のVEGFC産生促進剤を皮膚に塗布することを含んで成る方法。

#### 図面の簡単な説明

- [0014] [図1]トラネキサムメチルアミド塩酸塩のVEGFC発現促進効果を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

- [0015] 定義:

本明細書における用語、「むくみ」とは、「浮腫」と同義で用いられ、組織液又はリンパ液がなんらかの原因により細胞内、細胞間隙、又は体腔内に貯留する状態であって、皮下組織においてみられる。更に本明細書における用語、「リンパ浮腫」とは、リンパ管の閉塞により、末梢の部分に組織液が貯留する状態をいう。

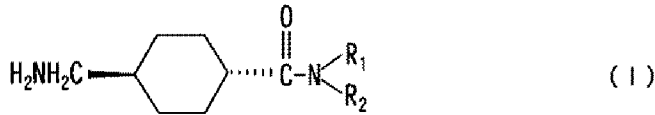
- [0016] リンパ管活性化因子であるVEGFCを誘導する薬剤のスクリーニングは、下記の実施例で詳細に記載した通り、ヒト表皮由来の培養細胞であるHaCat細胞株に各種候補薬物を作用させ、VEGFCの定量を行い、そのVEGFCの量をもってVEGFC誘導活性とし、VEGFC誘導活性を有する薬剤を有効薬剤として選定することで行った。

- [0017] その結果、トラネキサム酸アミド誘導体及び／またはその塩がVEGFCを誘導する

ことが見出された。

[0018] 本発明に係るトラネキサム酸アミド誘導体は以下の一般式(I)の化合物であり、

[化3]



式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は水素原子、炭素数1~18の直鎖状または分岐状アルキル基、炭素数5~8のシクロアルキル基、ベンジル基または下記一般式(II)を示し、

[化4]



ここで、Xは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、またはハロゲン原子を有し、 $n=0\sim3$ であり、

$R_1$  及び  $R_2$  はそれぞれ同一でも異なってもよい。

[0019] 本発明に係る一般式(I)で示されるトラネキサム酸アミド誘導体は公知の物質であり、公知の方法、例えば、ActaPharm. Suecica, 7, 441(1970)、J. Med. Chem., 15, 247(1972)等の方法により容易に合成することができる。すなわち、トラネキサム酸のアミノ基を適用な保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基等によって保護した後、該保護体または該保護体の反応性誘導体にアミン成分を反応させることによりトラネキサム酸保護体のアミド体が製造される。該保護体の反応性誘導体としては酸クロライド、酸ブロマイドのような酸ハライド、混合酸無水物等が好ましい。その後、該保護基を接触還元等により脱離し、トラネキサム酸のアミド誘導体が製造される。

[0020] また、本発明に係るトラネキサム酸アミド誘導体は公知の方法により無機塩又は有機塩とすることができる。本発明において用いられる塩としては、特に限定されないが、例えば、無機塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩

としては、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、アミノ酸塩等が挙げられる。好適には塩酸塩が用いられる。

[0021] 本発明に係るトラネキサム酸アミド誘導体及び／またはその塩は、リンパ管の形成及び機能を促進するのに極めて有効である。リンパ管の機能不全に伴う症状としては、むくみやリンパ浮腫などだけでなく、紫外線に伴う皮膚の光老化(しわ形成など)、及び肥満にもみられる。従って、本発明に係るトラネキサム酸アミド誘導体及び／またはその塩は、むくみやリンパ浮腫とともに紫外線に伴う皮膚の光老化、並びに肥満の防止、抑制に有効である。更に、トラネキサム酸アミド誘導体及び／またはその塩は、先天性リンパ浮腫の治療にも有効であると考えられる。

[0022] 皮膚の光老化とは、一般に日光に対する被曝が繰り返された結果として認められる皮膚の外見及び機能の変化を意味する。日光の構成要素である紫外線(UV)、特に中間UV(UVBと呼ばれる、波長290-320nm)が主として光老化を引き起こす。光老化を引き起こすのに必要なUVBの被曝量は現在のところ知られていない。しかしながら、紅斑や日焼けを引き起こすレベルでのUVBに対する繰り返しの被曝が、通常光老化に結びつく。臨床的には、光老化は肌荒れ、しわの形成、斑の着色、土色化、たるみの形成、毛細管拡張症の発症、ほくろの発生、紫斑病の発症、傷つき易くなる、萎縮、繊維症的色素除去領域の発生、前悪性腫瘍及び悪性腫瘍の発症等として特定され得る。光老化は普通、顔、耳、頭、首と手のような、日光に習慣的に曝される皮膚に起こる。

[0023] 本発明のむくみ改善剤、リンパ浮腫改善剤、しわ改善剤、肥満改善剤、リンパ管新生及び／又は機能促進剤、或いはVEGFC産生促進剤中のトラネキサム酸アミド誘導体及び／またはその塩は、薬剤全量中、20~0.001質量%配合し、好適には7~0.01質量%配合する。

[0024] また本発明のむくみ改善剤、リンパ浮腫改善剤、しわ改善剤、肥満改善剤、リンパ管新生及び／又は機能促進剤、或いはVEGFC産生促進剤には、上記必須成分以外に通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、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、アルコール類

、粉末成分、色剤、水性成分、水、各種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。

[0025] その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、パントテニルエチルエテール、カフェイン、タンニン、ベラパミル、甘草抽出物、グラブリジン、カリンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酵母抽出物、酢酸トロフェロール、グリチルリチン酸及びその誘導体又はその塩等の薬剤、アラントイン、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸、4-メトキシサリチル酸カリウム等の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等のビタミンA類、L-セリン、ヒアルロン酸およびその誘導体なども適宜配合することができる。

[0026] 本発明のむくみ改善剤、リンパ浮腫改善剤、しわ改善剤、肥満改善剤、リンパ管新生及び／又は機能促進剤、或いはVEGFC産生促進剤は、例えば、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等、従来皮膚外用剤に用いるものであればいずれでもよく、また、美容目的にも用いてよく、剤型は特に問わない。

### 実施例

[0027] ヒト表皮由来の培養細胞であるHaCaT細胞(German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany)を10%FBS含有のDMEMで培養し、24穴プレートに一穴あたり $15 \times 10^4$ になるように播種した。約24時間後、培地を無血清DMEMに換え、24時間培養した。その後、候補薬剤を7質量%になるように水中に溶解させたものを、培養液の1/100, 1/1000, 1/10000の容積量加えてさらに培養した。薬剤添加48時間後、培養上清を回収し、ELISA(R&Dsystems)のプロトコルに従い、培養上清中のVEGFC量を定量した。また、培養上清を回収した後の細胞にはアラマーブルー(TREK Diagnostic systems)を添加して、細胞量を蛍光強度(Ex 544nm, Em 590nm)として測定した。培養上清中のVEGFC量をアラマーブルーの蛍光値で割り算することで細胞あたりのVEGFC発現量とした。薬剤の代わりに溶媒である70%EtOHを細胞に添加したものをコントロールにしてその値を100とした。また、ポジティブコントロールとしては5%FBSを使用した。

[0028] 以上のスクリーニング結果から、トラネキサム酸アミド誘導体及び／またはその塩、特にトラネキサム酸メチルアミド塩酸塩は、用量依存的にコントロールを超えるVEGF C誘導活性を示した(図1)。

[0029] 処方例1 O/Wクリーム

処方	(質量%)
流動パラフィン	3
ワセリン	1
ジメチルポリシロキサン	1
ステアリルアルコール	1.8
ベヘニルアルコール	1.6
マカデミアナッツ油	2
パーム硬化油	3
スクワラン	6
ステアリン酸	2
ヒドロキシステアリン酸コレステリル	0.5
2-エチルヘキサン酸セチル	4
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	3
酢酸トコフェロール	0.1
レチノール	0.01
(ジメチコン/ビニルジメチコン)クロスポリマー (商品名:KSG-16, 信越化学工業(株))	3
4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	0.05
パラオキシ安息香酸エステル	適量
ジパラメトキシ桂皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル	0.05
水酸化カリウム	0.15
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05
トリメチルグリシン	2

グリセリン	8
ジプロピレングリコール	5
$\alpha$ -トコフェロール 2-L-アスコルビン酸リン酸ジエステルカリウム	1
(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー (商品名:Aristoflex AVC, Clariant社)	0.1
カノソウエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	1
L-セリン	0.1
バイオダインEMPP	0.1
エデト酸3ナトリウム	0.05
カルボキシビニルポリマー	0.05
鱗片状無機複合粉体 (タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	10
雲母チタン	0.1
色剤	適量
精製水	残余

## [0030] 処方例2

はり対応 W/Oクリーム

処方	(質量%)
ジメチルポリシロキサン	3
デカメチルシクロペンタシロキサン	13
ドデカメチルシクロヘキサシロキサン	5
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	1
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	1
Dow Corning 9040 Silicone Elastomer Blend (ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow Corning)	5

酢酸レチノール	0.1
パラオキシ安息香酸エステル	適量
L-メントール	適量
トリメチルシロキシケイ酸	2
エタノール	2
グリセリン	3
ジプロピレングリコール	5
ポリエチレングリコール6000	5
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05
酢酸トコフェロール	0.1
カフェイン	0.1
キョウニンエキス	0.1
トラネキサム酸エチルアミド塩酸塩	0.5
エリスリトール	0.1
ハマメリスエキス	0.1
ニンジンエキス	0.1
バイオダインEMPP	1
エデト酸三ナトリウム	0.05
ジモルホリノピリダジノン	0.01
トリメチルシロキシ桂皮酸メチルビス(トリメチルシロキシ)シリルイソペンチル	0.1
鱗片状無機複合粉体	5
(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	
黄酸化鉄	適量
チタン酸コバルト	適量
ジメチルジステアリルアンモニウムヘクトライト	1.5
ポリビニルアルコール	0.1
ヒドロキシエチルセルロース	0.1

アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体 0.1

(商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)

(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー 0.1

(商品名:Aristoflex AVC, Clariant社)

香料 適量

精製水 残余

[0031] 処方例3

シワ対応 O/Wクリーム

処方 (質量%)

流動パラフィン 8

ワセリン 3

ジメチルポリシロキサン 2

Dow Corning 9041 Silicone Elastomer Blend 0.1

(ジメチコンクロスポリマーのジメチルポリシロキサン配合物, Dow Corning社)

ステアリルアルコール 3

ベヘニルアルコール 2

グリセリン 5

ジプロピレングリコール 4

トレハロース 1

テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット 4

モノイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル 2

モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン 1

親油型モノステアリン酸グリセリン 2

クエン酸 0.05

クエン酸ナトリウム 0.05

水酸化カリウム 0.015

油溶性甘草エキス 0.1

メリロートエキス 0.1

トラネキサム酸プロピルアミド塩酸塩	2
アラントイン	0.1
パルミチン酸レチノール(100万単位)	0.25
酢酸トコフェロール	0.1
バイオダインEMPP	5
パラオキシ安息香酸エステル	適量
フェノキシエタノール	適量
ジブチルヒドロキシトルエン	適量
エデト酸三ナトリウム	0.05
4-t-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	0.01
パラメキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	0.1
$\beta$ -カロチン	0.01
ポリビニルアルコール	0.5
ヒドロキシエチルセルロース	0.5
カルボキシビニルポリマー	0.05
(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー (商品名:Aristoflex AVC, Clariant社)	5
精製水	残余
香料	適量

## [0032] 処方例4

保湿用 O/W クリーム

処方 (質量%)

流動パラフィン 10

ジメチルポリシロキサン 2

Dow Corning 9045 Silicone Elastomer Blend 3

(ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow Corning)

グリセリン 10

1, 3-ブチレングリコール	2
エリスリトール	1
ポリエチレングリコール1500	5
スクワラン	15
テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	5
水酸化カリウム	0.1
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05
酢酸トコフェロール	0.05
バイオダインEMPP	0.1
オドリコソウエキス	1
トラネキサム酸シクロヘキシルアミド塩酸塩	0.8
イソステアリン酸	0.01
パラオキシ安息香酸エステル	適量
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.3
ポリビニルアルコール	0.1
カルボキシビニルポリマー	0.2
アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体 (商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)	0.5
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体(ペミュレンTR-2)	0.1
鱗片状無機複合粉体 (タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	5
精製水	残余

## [0033] 処方例5 W/Oサンスクリーン

処方	(質量%)
ジメチルポリシロキサン	5
デカメチルシクロペンタシロキサン	10
トリメチルシロキシケイ酸	3

3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	5
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	3
(ジメチコン/ビニルジメチコン)クロスポリマー	30
(商品名:KSG-16, 信越化学工業(株))	
ジプロピレングリコール	3
2-エチルヘキサン酸セチル	1
シリコーン被覆微粒子酸化亜鉛(60nm)	10
タルク	1
シリコーン被覆微粒子酸化チタン(40nm)	7
バイオダインEMPP	1
ヒボタウリン	0.1
クララエキス	0.01
アデノシン三リン酸二ナトリウム	0.5
イリス根エキス	0.1
トラネキサム酸ベンジルアミド塩酸塩	0.5
酢酸レチノール(150万単位)	0.01
パラオキシ安息香酸エステル	適量
フェノキシエタノール	適量
エデト酸3ナトリウム	0.2
ジメチルジステアリルアンモニウムヘクトライト	1
ポリメチルメタクリル酸共重合体球状粉末	3
鱗片状無機複合粉体	1
(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	
雲母チタン	0.1
精製水	残余
香料	適量

[0034] 処方例6 O/Wクリーム

処方	(質量%)
グリセリン	3 質量%
デカメチルシクロペンタシロキサン	7
ジメチルポリシロキサン	5
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E. O.)	1
ポリエチレングリコール20000	0.5
ポリビニルアルコール	1
エタノール	5
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	3
トリメチルシロキシケイ酸	0.1
ジモルホリノピリダジノン	0.1
水酸化カリウム	0.12
雲母チタン	0.1
Dow Corning 9045 Silicone Elastomer Blend	20
(ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow Corning)	
(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー	2
(商品名:Aristoflex AVC, Clariant)	
アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体	0.1
(商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)	
カルボマー	0.01
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体(ペミュレンTR-2)	0.05
鱗片状無機複合粉体	5
(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバーリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	
酸化アルミニウム	0.01
キサンタンガム	0.1
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.05

バイオダインEMPP	5
トラネキサム酸イソプロピルアミド塩酸塩	0.4
サイコエキス	0.1
パルミチン酸レチノール(100万単位)	0.01
パラオキシ安息香酸エステル	適量
フェノキシエタノール	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

## [0035] 処方例7

## W/Oクリーム

処方	(質量%)
ジプロピレングリコール	1
デカメチルシクロペンタシロキサン	5
ジメチルポリシロキサン	1
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	2
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	0.1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E. O.)	0.05
ポリエチレングリコール9000	2
ポリビニルアルコール	0.5
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	5
ジモルホリノピリダジノン	0.1
水酸化カリウム	0.03
酸化アルミニウム	0.1
酸化チタン	1
Dow Corning 9041Silicone Elastomer Blend	40
(ジメチコンクロスポリマーのジメチルポリシロキサン配合物, Dow Corning社)	
(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー	0.1
(商品名:Aristoflex AVC, Clariant社)	

アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体 0.1

(商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)

カルボマー 0.01

アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体(ペミュレンTR-2) 0.05

タルク 1

鱗片状無機複合粉体 1

(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバーリーフAR-80, 触媒化成工業(株))

鱗片状無機複合粉体 1

(セリサイトに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバーリーフAR-20121M, 触媒化成工業(株))

球状ナイロン粉末 1

無水ケイ酸 1

ヒドロキシエチルセルロース 0.1

バイオダインEMPP 1

サンザシエキス 0.1

トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩 0.1

4-メトキシサリチル酸カリウム塩 0.1

パラオキシ安息香酸エステル 適量

フェノキシエタノール 適量

香料 適量

イオン交換水 残余

[0036] 処方例8 シワ・たるみ防止用O/Wクリーム

処方 (質量%)

グリセリン 5

デカメチルシクロペンタシロキサン 1

ドデカメチルシクロヘキサシロキサン 3

ジメチルポリシロキサン 5

メチルフェニルポリシロキサン	1
オクチルメトキシシンナメート	0.1
テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	1
モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E. O.)	0.1
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	1
(商品名:ポリエーテル変性シリコーンオイル KF-6018, 信越化学工業(株))	
大豆発酵エキス	3
ポリエチレングリコール6000	2
クエン酸	0.1
クエン酸ナトリウム	0.1
メタリン酸ナトリウム	0.05
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	0.1
(ジメチコン/ビニルジメチコン)クロスポリマー	10
(商品名:KSG-16, 信越化学工業(株))	
Dow Corning 9041Silicone Elastomer Blend	5
(ジメチコンクロスポリマーのジメチルポリシロキサン配合物, Dow Corning社)	
(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー	0.1
(商品名:Aristoflex AVC, Clariant)	
アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/Beheneth-25 メタクリレート クロスポリマー	0.05
(商品名:Aristoflex HMB, Clariant)	
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体(ペミュレンTR-2)	0.05
アクリル酸アミド/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体	0.5
(商品名:SIMULGEL 600, SEPPIC社)	
ポリアクリル酸アンモニウム	0.5
(商品名:SIMULGEL A, SEPPIC社)	
鱗片状無機複合粉体	1
(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバー	

リーフAR-80, 触媒化成工業(株))

鱗片状無機複合粉体	1
(セリサイトに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カ バーリーフAR-20121M, 触媒化成工業(株))	
(ジメチコン/ビニルジメチコン)クロスポリマー	1
(商品名 BY29-119, トウレ・ダウコーニング・シリコーン株式会社)	
バイオダインEMPP	1
キョウニンエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	1.2
アデノシントリフォスフェート	0.01
パラオキシ安息香酸エステル	適量
フェノキシエタノール	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

[0037] 処方例9

O/W乳液

処方	(質量%)
ジメチルポリシロキサン	3
デカメチルシクロペンタシロキサン	4
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	0.5
Dow Corning 9040 Silicone Elastomer Blend	0.5
(ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow C orning)	
エタノール	5
グリセリン	6
1, 3-ブチレンジグリコール	5
ポリオキシエチレンメチルグルコシド	3
ヒマワリ油	1

スクワラン	2
水酸化カリウム	0.1
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05
ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリン	0.1
グリチルリチン酸ジカリウム	0.05
ビワ葉エキス	0.1
L-グルタミン酸ナトリウム	0.05
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	2.5
ヒアルロン酸	0.001
ラベンダー油	0.1
ビタミンE	0.1
ジオウエキス	0.1
ヒボタウリン	0.01
チオタウリン	0.1
モルティエセラ油	0.5
アルブチン	3
アセチルヒアルロン酸ナトリウム	0.1
マジョラムエキス	0.1
バイオダインEMPP	0.1
ジモルホリノピリダジノン	0.1
キサントガム	0.1
カルボキシビニルポリマー	0.1
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体(ペミュレンTR-1)	0.1
(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー (商品名:Aristoflex AVC, Clariant社)	1
ベンガラ	適量
黄酸化鉄	適量
鱗片状無機複合粉体	1

(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))

雲母チタン	0.1
パラオキシ安息香酸エステル	適量
精製水	残余

[0038] 処方例10

O/W乳液

処方 (質量%)

ジメチルポリシロキサン	2
(ジメチコン/ビニルジメチコン)クロスポリマー (商品名:KSG-16, 信越化学工業(株))	15
ベヘニルアルコール	1
バチルアルコール	0.5
グリセリン	5
1, 3-ブチレングリコール	7
エリスリトール	2
バイオダインEMPP	5
シリカ被覆酸化亜鉛	0.1
カノソウエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	0.1
緑茶エキス	0.1
パーム硬化油	3
スクワラン	6
テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	2
イソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン	1
水酸化カリウム	適量
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05

フェノキシエタノール	適量
カルボキシビニルポリマー	0.1
アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体 (商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)	0.1
精製水	残余

## [0039] 処方例11

## O/W乳液

処方	(質量%)
流動パラフィン	7
ワセリン	3
デカメチルシクロペンタシロキサン	2
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	0.1
Dow Corning 9041 Silicone Elastomer Blend (ジメチコンクロスポリマーのジメチルポリシロキサン配合物, Dow Corning社)	3
ベヘニルアルコール	1
グリセリン	5
ジプロピレングリコール	7
ポリエチレングリコール1500	2
ホホバ油	1
イソステアリン酸	0.5
ステアリン酸	0.5
ベヘニン酸	0.5
テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	3
2-エチルヘキサン酸セチル	3
モノステアリン酸グリセリン	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン	1
水酸化カリウム	0.1
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05

グリチルレチン酸ステアリル	0.05
L-アルギニン	0.1
トリメチルグリシン	0.1
アスコビル-2-グルコシド	0.1
キシリトール	1
イリス根エキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	1
セイヨウバラエキス	0.1
酢酸トコフェノール	0.1
アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム	0.1
バイオダインEMPP	1
エデト酸三ナトリウム	0.05
4-t-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	0.1
パラメキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	0.1
カルボキシビニルポリマー	0.15
(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー (商品名:Aristoflex AVC, Clariant社)	0.5
鱗片状無機複合粉体 (タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	0.5
雲母チタン	0.1
パラオキシ安息香酸エステル	適量
精製水	残余
香料	適量

## [0040] 処方例12

W/O日中用乳液

処方 (質量%)

ジメチルポリシロキサン 2

デカメチルシクロペンタシロキサン	25
ドデカメチルシクロヘキサシロキサン	10
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	1.5
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	10
Dow Corning 9045 Silicone Elastomer Blend	5
(ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow Corning)	
トリメチルシロキシケイ酸	1
1, 3-ブチレングリコール	5
スクワラン	0.5
タルク	5
グリチルリチン酸ジカリウム	0.1
酢酸トコフェロール	0.1
バイオダインEMPP	0.1
L-セリン	1
ニンジンエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	0.7
ニンジンエキス	0.1
エデト酸三ナトリウム	0.05
4-t-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	1
パラメキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	5
ジパラメキシ桂皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル	1
シリコーン被覆微粒子酸化チタン(40nm)	4
ジメチルジステアリルアンモニウムヘクトライト	0.5
球状ポリエチレン末	3
アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体 (商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)	0.1
鱗片状無機複合粉体	1

(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名：カバーリーフAR-80, 触媒化成工業(株))

雲母チタン	0.1
フェノキシエタノール	適量
精製水	残余
香料	適量

[0041] 処方例13

化粧水

処方	(質量%)	
エチルアルコール	5	
グリセリン	1	
1, 3-ブチレングリコール	5	
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンデシルテトラデシルエーテル		0.2
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.03	
トリメチルグリシン	1	
ポリアスパラギン酸ナトリウム	0.1	
$\alpha$ -トコフェロール 2-L-アスコルビン酸リン酸ジエステルカリウム		0.1
チオタウリン	0.1	
サンザシエキス	0.1	
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	0.5	
アセンヤクエキス	0.1	
西洋ハッカエキス	0.1	
$\alpha$ -グルコシルヘスペリジン	0.01	
アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム		0.01
4-メトキシサリチル酸カリウム	1	
メリロートエキス	0.1	
バイオダインEMPP	0.01	
HEDTA3ナトリウム	0.1	

カルボキシビニルポリマー	0.05
アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体 (商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)	0.05
水酸化カリウム	0.02
フェノキシエタノール	適量
精製水	残余
香料	適量

## [0042] 処方例14

化粧水	
処方	(質量%)
エタノール	10
グリセリン	2
ジプロピレングリコール	1
イソステアリン酸	0.1
ポリ(オキシエチレン・オキシプロピレン)・メチルポリシロキサン共重合体	1
ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン	0.1
クエン酸	0.02
クエン酸ナトリウム	0.08
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.01
ヒポタウリン	0.1
オドリコソウエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	1
オウゴンエキス	0.1
バイオダインEMPP	1
ラベンダー油	0.001
(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー (商品名:Aristoflex AVC, Clariant社)	0.01
フェノキシエタノール	適量

活性水素水	1
精製水	残余
[0043] 処方例15	
パック	
処方	(質量%)
エタノール	10
1, 3-ブチレングリコール	6
ポリエチレングリコール4000	2
オリーブ油	1
マカデミアナッツ油	1
ヒドロキシステアリン酸フィトステリル	0.05
乳酸	0.05
乳酸ナトリウム	0.1
L-アスコルビン酸硫酸エステル2ナトリウム	0.1
$\alpha$ -トコフェロール 2-L-アスコルビン酸リン酸ジエステルカリウム	0.1
酢酸トコフェノール	0.1
メリロートエキス	0.1
トラネキサム酸エチルアミド塩酸塩	0.1
糖蜜エキス	1
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.1
バイオダインEMPP	3
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.2
ポリビニルアルコール	12
(アクロイルジメチルタウリンアンモニウム/VP)コポリマー	2
(商品名:Aristoflex AVC, Clariant社)	
アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体	0.1
(商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)	
Dow Corning 9041 Silicone Elastomer Blend	3

(ジメチコンクロスポリマーのジメチルポリシロキサン配合物, Dow Corning社)

パラオキシ安息香酸エステル	適量
精製水	残余
香料	適量

[0044] 処方例16

粉末固形ファンデーション

処方 (質量%)

ジメチルポリシロキサン	5
Dow Corning 9045 Silicone Elastomer Blend	5

(ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow Corning)

イソステアリン酸	0.5
リンゴ酸ジイソステアリル	3
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	1
セスキイソステアリン酸ソルビタン	1
球状PMMA被覆雲母	6
プリズムトーンパウダーYR	1
微粒子酸化亜鉛	0.5
微粒子酸化チタン	2
合成金雲母	2
金属石鹼処理タルク	8
球状無水ケイ酸	5
酢酸トコフェロール	0.1
$\delta$ -トコフェロール	0.1
キョウニンエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	2
バイオダインEMPP	0.1
パラオキシ安息香酸エステル	適量

トリメチルシロキシ桂皮酸メチルビス(トリメチルシロキシ)シリルイソペンチル	1
パラメチルシロキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	3
球状ポリアクリル酸アルキル粉末	6
メチルヒドロジェンポリシロキサン被覆タルク	残余
メチルヒドロジェンポリシロキサン被覆セリサイト	5
メチルヒドロジェンポリシロキサン被覆酸化チタン	15
鱗片状無機複合粉体	10
(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	
雲母チタン	1
メチルヒドロジェンポリシロキサン被覆顔料(色剤)	5

## [0045] 処方例17

粉末固形ファンデーション

処方	(質量%)
セレシン	0.5
ジメチルポリシロキサン	2
メチルフェニルポリシロキサン	1
(ジメチコン/ビニルジメチコン)クロスポリマー	10
(商品名:KSG-16, 信越化学工業(株))	
スクワラン	7
スクワラン(植物性)	1
セスキイソステアリン酸ソルビタン	1
グリセロール変性シリコン樹脂被覆焼成セリサイト	16
グリセロール変性シリコン樹脂被覆セリサイト	7
黄酸化鉄被覆雲母チタン	0.1
微粒子酸化チタン	5
タルク	10
酸化チタン被覆セリサイト	0.1

窒化ホウ素	2.5
ベンガラ被覆雲母チタン	0.1
フィトステロール	0.1
ジパルミチン酸アスコルビル	0.1
酢酸DL- $\alpha$ -トコフェロール	0.1
D- $\delta$ -トコフェロール	0.1
バイオダインEMPP	0.1
サンザシエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	0.5
パラオキシ安息香酸エステル	適量
パラメキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	1
球状ポリアクリル酸アルキル粉末	8
メチルハイドロジェンポリシロキサン被覆雲母	残余
メチルハイドロジェンポリシロキサン被覆酸化鉄酸化チタン焼結物	5
メチルハイドロジェンポリシロキサン被覆セリサイト	5
メチルハイドロジェンポリシロキサン被覆酸化チタン	4
メチルハイドロジェンポリシロキサン被覆薄片状酸化チタン	5
メチルハイドロジェンポリシロキサン被覆顔料(色剤)	5
香料	適量

## [0046] 処方例18

粉末固形ファンデーション

処方 (質量%)

 $\alpha$ -オレフィンオリゴマー 3

ワセリン 3

Dow Corning 9040 Silicone Elastomer Blend 3

(ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow Corning)

マカデミアナッツ油 0.1

セスキイソステアリン酸ソルビタン	1
アルキル変性シリコン樹脂被覆黄酸化鉄	2
アルキル変性シリコン樹脂被覆ベンガラ	1
アルキル変性シリコン樹脂被覆黒酸化鉄	0.5
黄酸化鉄被覆雲母チタン	5
合成金雲母	5
酸化チタン	1
酸化亜鉛	1
低温焼成酸化亜鉛	4
焼成セリサイト	10
金雲母	1
酸化アルミニウム	1
鱗片状無機複合粉体	15
(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	
タルク	残余
合成金雲母	5
架橋型シリコーン末(トレフィルE-506)	10
酢酸DL- $\alpha$ -トコフェロール	0.1
D- $\delta$ -トコフェロール	0.1
バイオダインEMPP	5
パラオキシ安息香酸エステル	適量
キョウニンエキス	0.1
トラネキサム酸メヘキシルアミド塩酸塩	0.5
パラメキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	1
アルギン酸カルシウム粉末	1
香料	適量

[0047] 処方例19

## 固形ファンデーション

処方	(質量%)
$\alpha$ -オレフィンオリゴマー	10
マイクロクリスタリンワックス	0.5
Dow Corning 9041 Silicone Elastomer Blend	3
(ジメチコンクロスポリマーのジメチルポリシロキサン配合物, Dow Corning社)	
セレシン	5
ジメチルポリシロキサン	15
メチルフェニルポリシロキサン	10
マカデミアナッツ油	0.1
カルナウバロウ	0.1
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	7
2-エチルヘキサン酸セチル	10
セスキイソステアリン酸ソルビタン	1.5
マイカ	0.5
ステアリン酸アルミニウム	1
架橋型シリコーン末(トレフィルE-506)	8
N-ラウロイル-L-リジン	0.1
D- $\delta$ -トコフェロール	適量
バイオダインEMPP	0.1
メリロートエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	0.3
ベンガラ	適量
黄酸化鉄	適量
アルギン酸カルシウム粉末	1
ナイロン末	残余
球状無水ケイ酸	1
酸化チタン	1

## [0048] 処方例20

乳化ファンデーション

処方	(質量%)
マイクロクリスタリンワックス	1
ジメチルポリシロキサン	15
デカメチルシクロペンタシロキサン	2
Dow Corning 9045 Silicone Elastomer Blend	3
(ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow Corning)	
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	0.5
1,3-ブチレングリコール	6
キャンデリラロウ	3
イソステアリン酸	1
エチレングリコール脂肪酸エステル	0.1
ラノリン脂肪酸オクチルドデシル	0.5
2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン	4
酸化チタン	7.5
硫酸バリウム	5
酸化チタン	7
タルク	3
無水ケイ酸	4
架橋型シリコーン末(トレフィルE-506)	0.1
メタリン酸ナトリウム	0.1
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	0.1
酢酸DL-α-トコフェロール	0.1
ハマメリス抽出液	0.1
シャクヤクエキス	0.1
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.1

ヒアルロン酸ナトリウム	0.1
バイオダインEMPP	0.1
オドリコソウエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	0.1
パラオキシ安息香酸エステル	適量
ベンガラ	適量
黄酸化鉄	適量
黒酸化鉄	適量
鱗片状無機複合粉体	1
(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	
キサントガム	0.1
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.1
アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体	0.5
(商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)	
フユベゴニアエキス	2
精製水	残余

## [0049] 処方例21

W/Oファンデーション

処方	(質量%)
ジメチルポリシロキサン	3
デカメチルシクロペンタシロキサン	10
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	3
ドデカメチルシクロヘキサシロキサン	5
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	0.1
(ジメチコン/ビニルジメチコン)クロスポリマー	5
(商品名:KSG-16, 信越化学工業(株))	
グリセリン	4

1 3-ブチレングリコール	5
パルミチン酸	0.5
塩化ジステアリルジメチルアンモニウム	0.2
金属石鹸処理タルク	2
架橋型シリコーン末(トレフィルE-506)	0.1
ベンガラ被覆雲母チタン	0.5
N-ラウロイル-L-リジン	2
L-グルタミン酸ナトリウム	2
酢酸トコフェロール	0.1
$\delta$ -トコフェロール	0.1
パラオキシ安息香酸エステル	適量
フェノキシエタノール	0.2
球状ナイロン末	1
球状ポリアクリル酸アルキル粉末	3
メリロートエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	2
バイオダインEMPP	5
精製水	残余
デキストリン脂肪酸処理タルク	3
デキストリン脂肪酸処理二酸化チタン	15
デキストリン脂肪酸処理黄酸化鉄	3
デキストリン脂肪酸処理黒酸化鉄	0.5

## [0050] 処方例22

O/Wファンデーション

処方 (質量%)

ジメチルポリシロキサン 8

Dow Corning 9040 Silicone Elastomer Blend 20

(ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow C

orning)

ベヘニルアルコール	0.5
バチルアルコール	0.5
1,3-ブチレングリコール	5
マカデミアナッツ油	0.1
イソステアリン酸	1.5
ステアリン酸	1
ベヘニン酸	0.5
2-エチルヘキサン酸セチル	5
モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン	1
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	1
黄酸化鉄被覆雲母チタン	2
酸化チタン	4
タルク	0.5
カオリン	3
合成金雲母	0.1
架橋型シリコーン末	0.1
無水ケイ酸	5
水酸化カリウム	0.2
トリエタノールアミン	0.8
酢酸DL- $\alpha$ -トコフェロール	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム	0.1
バイオダインEMPP	0.1
イリス根エキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	0.1
パラオキシ安息香酸エステル	適量
パラメキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	1
ベンガラ	適量

黄酸化鉄	適量
黒酸化鉄	適量
キサントガム	0.1
アクリル酸ナトリウム/2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸共重合体 1 (商品名:SIMULGEL EG, SEPPIC社)	1
ベントナイト	1
鱗片状無機複合粉体 (タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.1
精製水	残余
香料	適量

## [0051] 処方例23

ファンデーション

処方	(質量%)
ドデカメチルシクロヘキサシロキサン	15
デカメチルシクロペンタシロキサン	残余
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	5
Dow Corning 9041 Silicone Elastomer Blend (ジメチコンクロスポリマーのジメチルポリシロキサン配合物, Dow Corning社)	30
エタノール	10
イソステアリン酸	0.5
ミリスチン酸処理酸化亜鉛	0.5
パルミチン酸デキストリン被覆酸化チタン	10
パルミチン酸デキストリン被覆タルク	7
シリコーン表面処理酸化チタン(30nm)	5
架橋型シリコーン末	1
球状無水ケイ酸	2

リン酸L-アスコルビルマグネシウム	0.2
酢酸DL- $\alpha$ -トコフェロール	0.1
D- $\delta$ -トコフェロール	0.1
グルタチオン	0.1
カノコソウエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	0.1
サイコエキス	1
バイオダインEMPP	2
パラメキシ桂皮酸2-エチルヘキシル	5
パルミチン酸デキストリン被覆ベンガラ	適量
パルミチン酸デキストリン被覆黄酸化鉄	適量
パルミチン酸デキストリン被覆黒酸化鉄	適量
香料	適量

## [0052] 処方例24

化粧下地

処方

(質量%)

ジメチルポリシロキサン	5
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	0.1
Dow Corning 9045 Silicone Elastomer Blend	30
(ジメチコンクロスポリマーのデカメチルシクロペンタシロキサン配合物, 会社名Dow Corning)	
デカメチルシクロペンタシロキサン	残余
エチルアルコール	8
紺青被覆雲母チタン	0.5
鱗片状無機複合粉体	5
(タルクに酸化チタン、酸化アルミニウム、無水ケイ酸を被覆したもの、商品名:カバリーフAR-80, 触媒化成工業(株))	
メチルシロキサン網状重合体	5

架橋型シリコーン末(トレフィルE-506)	5
クエン酸	0.02
クエン酸ナトリウム	0.08
酢酸トコフェロール	0.1
$\delta$ -トコフェロール	0.1
ウコンエキス	0.01
カノコソウエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	3
バイオダインEMPP	0.1
精製水	1
ポリ(オキシエチレン・オキシプロピレン)・メチルポリシロキ酸共重合体	5

## [0053] 処方例25

化粧下地

処方

(質量%)

ジメチルポリシロキサン	5
3-トリス(トリメチルシロキシ)シリルプロピルカルバミド酸プルラン	1
(ジメチコン/ビニルジメチコン)クロスポリマー	15
(商品名:KSG-16, 信越化学工業(株))	
デカメチルシクロペンタシロキサン	25
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	3
グリセリン	1
1,3-ブチレングリコール	5
キシリット	0.5
イソステアリン酸	0.5
アルキル変性シリコン樹脂被覆無水ケイ酸	2
タルク	0.5
ステアリン酸アルミニウム	1
ベンガラ被覆雲母チタン	0.1

ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.05
グリチルリチン酸ジカリウム	0.1
L-セリン	0.1
オトギリソウエキス	0.1
酢酸DL- $\alpha$ -トコフェロール	0.2
チオタウリン	0.1
トゲナシエキス	0.1
シヤクヤクエキス	0.1
キョウニンエキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	0.1
リゾレシチン	0.01
アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム	0.1
ユキノシタエキス	0.1
バイオダインEMPP	0.1
パラオキシ安息香酸エステル	適量
フェノキシエタノール	適量
パルミチン酸デキストリン被覆黄酸化鉄	0.1
ジメチルジステアリルアンモニウムヘクトライト	1
精製水	残余
トリメチルシロキシケイ酸	1.5
球状無水ケイ酸	1
球状ポリエチレン末	5
香料	適量

## [0054] 処方例26

錠剤

処方

(質量%)

微結晶セルロース

35.0

精製白糖

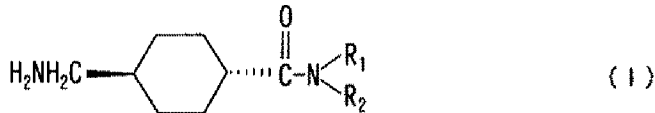
29.0

カルボキシメチルセルロース	10.0
トウモロコシ澱粉	10.0
タルク	10.0
ポリビニルピロリドン	5.0
イリス根エキス	0.1
トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩	1.0

## 請求の範囲

[1] 下記一般式(I)で表されるトラネキサム酸アミド誘導体

[化1]



(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は水素原子、炭素数1~18の直鎖状または分岐状アルキル基、炭素数5~8のシクロアルキル基、ベンジル基または下記一般式(II)を示し、

[化2]



ここで、Xは低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、またはハロゲン原子を示し、 $n=0\sim3$ であり、

$R_1$  及び  $R_2$  はそれぞれ同一でも異なってもよい) 及び/またはその塩を含有することを特徴とする、むくみ改善剤。

[2] 請求項1に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、リンパ浮腫改善剤。

[3] 請求項1に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、しわ改善剤。

[4] 請求項1に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、肥満改善剤。

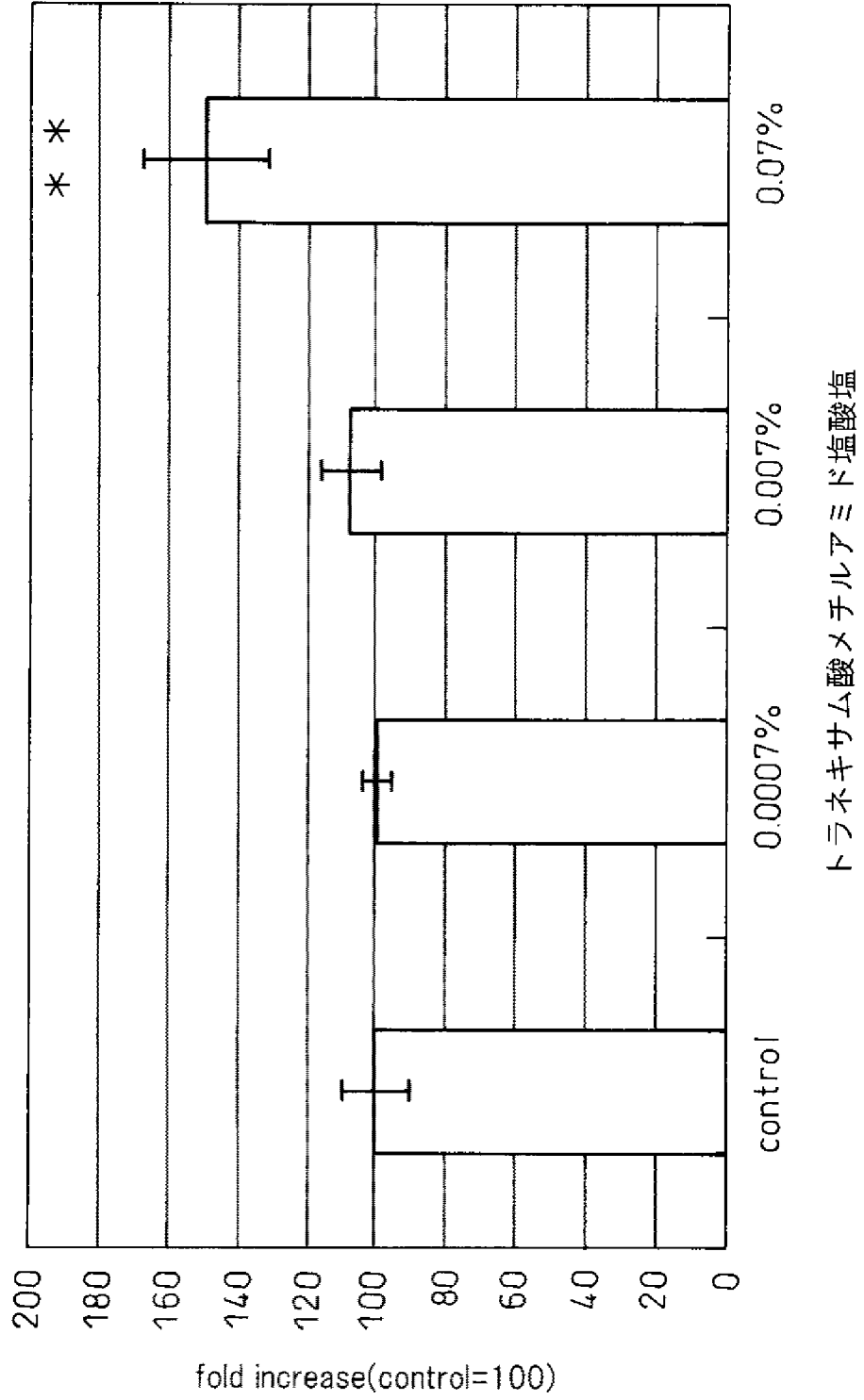
[5] 請求項1に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、リンパ管新生及び/又は機能促進剤。

[6] 請求項1に記載のトラネキサム酸アミド誘導体及び/またはその塩を含有することを特徴とする、VEGFC産生促進剤。

[図1]

Fig.1

トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩のVEGFC発現促進効果



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/050580

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/195(2006.01)i, A61K8/44(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q19/08(2006.01)i

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)

A61K31/195, A61K8/44, A61P3/04, A61P7/10, 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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2006-008550 A (SHISEIDO CO., LTD.), 12 January, 2006 (12.01.06), Full text; particularly, Claims 1, 3 (Family: none)	3, 5, 6 1, 2, 5, 6 4
X Y A	JP 09-255542 A (SHISEIDO CO., LTD.), 30 September, 1997 (30.09.97), Full text; particularly, Claim 1; Par. No. [0024] (Family: none)	1, 2, 5, 6 1, 2, 5, 6 4
Y A	JP 2005-029529 A (TENDO SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 03 February, 2005 (03.02.05), Full text; particularly, Par. Nos. [0026], [0028]; test example 1 (Family: none)	1, 2, 5, 6 4

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  
03 March, 2009 (03.03.09)

Date of mailing of the international search report  
10 March, 2009 (10.03.09)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/195(2006.01)i, A61K8/44(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P7/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q19/08(2006.01)i

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. A61K31/195, A61K8/44, A61P3/04, A61P7/10, A61P17/00, A61P43/00, A61Q19/08

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	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009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), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2006-008550 A (SHISEIDO CO LTD) 2006.01.12,	3, 5, 6
Y	全文、特に、請求項 1, 3	1, 2, 5, 6
A	(ファミリーなし)	4
X	JP 09-255542 A (SHISEIDO CO LTD) 1997.09.30,	1, 2, 5, 6
Y	全文、特に、請求項 1、段落【0024】	1, 2, 5, 6
A	(ファミリーなし)	4

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、一般的な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

03.03.2009

国際調査報告の発送日

10.03.2009

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)

大宅 郁治

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

3842

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
Y A	JP 2005-029529 A (TENDO SEIYAKU KK) 2005.02.03, 全文、特に、段落【0026】、【0028】、試験例1 (ファミリーなし)	1, 2, 5, 6 4