

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-7375

(P2020-7375A)

(43) 公開日 令和2年1月16日(2020.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/17 (2006.01)	A 6 1 K 31/17	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/133 (2006.01)	A 6 1 K 31/133	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-190305 (P2019-190305)	(71) 出願人	000115991
(22) 出願日	令和1年10月17日 (2019.10.17)		ロート製薬株式会社
(62) 分割の表示	特願2018-36160 (P2018-36160)		大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
	の分割	(74) 代理人	110000729
原出願日	平成25年8月9日 (2013.8.9)		特許業務法人 ユニアス国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	特願2012-240104 (P2012-240104)	(72) 発明者	太田 経子
(32) 優先日	平成24年10月31日 (2012.10.31)		大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)		ロート製薬株式会社内
		Fターム(参考)	4C084 AA22 MA63 NA14 ZA89
			4C206 AA01 AA02 DA14 FA02 FA53
			HA27 MA03 MA04 MA83 NA14
			ZA89

(54) 【発明の名称】 皮膚外用組成物

(57) 【要約】

【課題】上腕外側部の症状、中でも上腕外側部の角質化、特に毛孔性苔癬の改善効果に優れた皮膚外用組成物を提供する。

【解決手段】 (A) 尿素、(B) 抗炎症剤、及び(C) アミノ酸、アルカノールアミン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有する、上腕外側部に適用するための皮膚外用組成物。この組成物は、特に、上腕外側部の角質を軟化させるため、中でも、毛孔性苔癬を予防、改善、又は治療するために好適に使用できる。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) 尿素、(B) 抗炎症剤、並びに(C) アミノ酸、アルカノールアミン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有する、上腕外側部に適用するための皮膚外用組成物(但し、医薬組成物である場合を除く)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品、医薬部外品、又は化粧品として使用される皮膚外用組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

毛孔性苔癬と呼ばれる二の腕の外側のぶつぶつ、ざらざらした症状は、若い女性に多くみられる症状であり、二の腕を露出する衣服を着用する際に、非常に気になる症状である。毛孔性苔癬は、上腕外側部の毛孔内が角質で充満し、角質が表皮まで盛り上がり丘疹をなした症状であり、思春期に多い症状であることが知られている。また、毛孔性苔癬の原因は未だ十分に解明されてはいないものの、家族性の発症が多いため遺伝的素因も一因として考えられている。

従来、毛孔性苔癬を治療する医薬としては、角層における水分保持作用を期待して尿素を有効成分として含有する軟膏や、角質軟化作用を期待してサリチル酸とワセリンを有効成分として含有する軟膏等が汎用されている。

20

しかし、毛孔性苔癬に満足できる改善効果を示す、更なる有用な皮膚外用組成物の開発が求められている。

【0003】

また、これまでに皮膚保湿、浸透補助、荒れ肌改善、皮膚軟化、又は細胞賦活化などの効果を期待して尿素を配合すると共に、グリチルリチン酸ジカリウム、及びグリシンを配合した、皮膚に対する刺激性がなく安全な乳化組成物も知られている(特許文献1)。しかし、特許文献1は、尿素による刺激感を抑えることを教えているだけであり、毛孔性苔癬には言及していない。

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特開2005-60230号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、上腕外側部の症状、中でも上腕外側部の角質化、特に毛孔性苔癬の改善効果に優れた皮膚外用組成物を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

40

本発明者は、上記課題を解決するために研究を重ね、(A) 尿素、(B) 抗炎症剤、並びに(C) アミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類を含む組成物が、皮膚の角質化の中でも、上腕外側部における角質化、特に上腕外側部の毛穴内が角質化した毛孔性苔癬において、角質水分量を増加させて、角質を軟化し、その改善に著効を示すことを見出した。

【0007】

本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、以下の皮膚外用組成物を提供する。

項1.(A) 尿素、(B) 抗炎症剤、並びに(C) アミノ酸、アルカノールアミン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有する、上腕外側部に適用す

50

るための皮膚外用組成物。

項 2 . 上腕外側部の角質を軟化させるために用いられる、項 1 に記載の皮膚外用組成物。

項 3 . 上腕外側部のざらざら、ぶつぶつ、又はぶつぶつした症状を予防、改善、又は治療するために用いられる、項 1 又は 2 に記載の皮膚外用組成物。

項 4 . 毛孔性苔癬を予防、改善、又は治療するために用いられる、項 1 ~ 3 のいずれかに記載の皮膚外用組成物。

項 5 . (B) 抗炎症剤が、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸ステアリル、アラントイン、イプシロンアミノカプロン酸、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 1 ~ 4 のいずれかに記載の皮膚外用組成物。

10

項 6 . (B) 抗炎症剤が、グリチルリチン酸、アラントイン及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 5 に記載の皮膚外用組成物。

項 7 . (C) 成分が、中性アミノ酸、酸性アミノ酸、炭素数 2 ~ 3 のアルカノールを 1 ~ 3 個有するアルカノールアミン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 1 ~ 6 のいずれかに記載の皮膚外用組成物。

項 8 . (C) 成分が、グリシン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 7 に記載の皮膚外用組成物。

項 9 . (A) 尿素の含有量が、組成物の全体に対して 5 重量%以上である、項 1 ~ 8 のいずれかに記載の皮膚外用組成物。

20

項 10 . (B) 抗炎症剤の含有量が、組成物の全体に対して 0 . 0 1 重量%以上である、項 1 ~ 9 のいずれかに記載の皮膚外用組成物。

項 11 . (C) アミノ酸、アルカノールアミン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも 1 種の含有量が、組成物の全体に対して 0 . 0 1 重量%以上である、項 1 ~ 10 のいずれかに記載の皮膚外用組成物。

項 12 . 水中油型乳化組成物である、項 1 ~ 11 のいずれかに記載の皮膚外用組成物。

【発明の効果】

【0008】

尿素、抗炎症剤、並びにアミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類を含む本発明の皮膚外用組成物は、皮膚の角質化の中でも、上腕外側部の角質化、特に、上腕部外側の毛穴内角質化した毛孔性苔癬の予防、改善、又は治療に著効を示す。具体的には、上腕外側部の角質の水分量を増大させて、角質を軟化させることができる。視覚的には、上腕外側部のぶつぶつ、ぶつぶつ、又はざらざらした状態の予防、改善、又は治療に効果的である。

30

【0009】

詳述すれば、尿素は保湿作用や皮膚軟化作用を有しているため皮膚の角質の軟化に有効である。また、抗炎症剤は、角質化に伴う炎症の改善効果が期待される。また、アミノ酸やアルカノールアミンは医薬の安定化剤としての作用も知られているので、尿素や抗炎症剤の効果に寄与することが期待される。ところが、ひじ、膝、かかとのような皮膚表面に広く肥厚した角層に対しては、尿素、抗炎症剤、並びにアミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類を併用しても、角質化改善に相乗効果は全く認められない。これに対して、上腕外側部の角質化に対しては、尿素、抗炎症剤、並びにアミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類を併用すると、水分量増大による角質化改善に著しい相乗効果が認められる。

40

このことは、ひじ、膝、かかと等の角質化と、上腕外側部の角質化とが大きく異なる状態であることを示すと共に、本発明の皮膚外用組成物が、上腕外側部の角質の軟化による改善、中でも毛孔性苔癬の予防、改善、又は治療に特に好適であることを示している。このため、本発明の皮膚外用組成物は、上腕外側部に使用するのに適している。

【図面の簡単な説明】

【0010】

50

【図 1】健常人の上腕外側部、及びかかとにおける角質水分量の測定結果を示すグラフである（実施例 1 及び比較例 1～3）。

【図 2】上腕外側部の毛孔性苔癬における角質水分量の測定結果を示すグラフである（実施例 1 及び比較例 1～3）。

【図 3】健常人の上腕外側部、及び膝における角質水分量の測定結果を示すグラフである（実施例 2 及び比較例 4～6）。

【図 4】健常人の上腕外側部、及び膝における角質水分量の測定結果を示すグラフである（実施例 3 及び比較例 7～8）。

【図 5】上腕外側部の毛孔性苔癬における角質水分量の測定結果を示すグラフである（実施例 2～3）。

【図 6】上腕外側部の毛孔性苔癬における隆起物の平均体積の測定結果を示すグラフである（実施例 2～3）。

【図 7】健常人の上腕外側部、及び膝における角質水分量の測定結果を示すグラフである（実施例 4 及び比較例 9～11）。

【図 8】健常人の上腕外側部、及び膝における角質水分量の測定結果を示すグラフである（実施例 5 及び比較例 12～14）。

【図 9】上腕外側部の毛孔性苔癬における角質水分量の測定結果を示すグラフである（実施例 5）。

【図 10】上腕外側部の毛孔性苔癬における隆起物の平均体積の測定結果を示すグラフである（実施例 5）。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の皮膚外用組成物は、(A)尿素、(B)抗炎症剤、及び(C)アミノ酸、アルカノールアミン、及びそれらの塩からなる群より選択される少なくとも1種を含む組成物であって、上腕外側部に適用するための組成物である。

【0012】

尿素

尿素の含有量は、組成物の全量に対して、5重量%以上が好ましく、7重量%以上がより好ましく、10重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、上腕部外側の角質化を十分に改善できる。

また、組成物中の尿素の含有量は、組成物の全量に対して、30重量%以下が好ましく、25重量%以下がより好ましく、20重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、刺激感が抑えられた組成物となる。

【0013】

抗炎症剤

抗炎症剤は、基本骨格の違いから、ステロイド性抗炎症剤と非ステロイド性抗炎症剤とに区別することができるが、本発明では、これらの何れも用いることができる。中でも、上記説明した本発明の効果をより確実に発揮できる点で、非ステロイド性抗炎症剤が好ましい。

【0014】

非ステロイド性抗炎症剤としては、特に限定されないが、例えば、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸ステアリル、アラントイン、イブシロンアミノカプロン酸、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、インドメタシン、フェルピナク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ケトプロフェン、プフェキサマク、フルフェナム酸ブチル、ベンダザック、ピロキシカム、スプロフェン、ウフェナマー、ヘパリン類似物質、アズレン、グアイアズレン、トラネキサム酸、及びそれらの塩等が挙げられる。

【0015】

抗炎症剤の塩は、薬学的又は生理学的に許容され得る塩であれば良く、例えば、無機塩

10

20

30

40

50

基との塩〔例えば、アンモニウム塩；アルカリ金属（ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）、アルミニウム等の金属との塩等〕；有機塩基との塩（例えば、メチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン、トリピリジン、ピコリン等の有機アミンとの塩等）；無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）；有機酸塩〔例えば、モノカルボン酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酪酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩等）、多価カルボン酸塩（フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩等）、オキシカルボン酸塩（乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、トシル酸塩等）等〕等が挙げられる。中でも、無機塩基、又は有機塩基との塩が好ましく、無機塩基との塩がより好ましく、アルカリ金属塩、又はアンモニウム塩がさらにより好ましく、カリウム塩、ナトリウム塩、又はアンモニウム塩がさらにより好ましく、カリウム塩が特に好ましい。

10

【0016】

また、非ステロイド性抗炎症剤は、例えばこれらの抗炎症剤を含有するカンゾウエキス、セージエキス、ローズマリーエキス等の植物エキスであってもよい。

【0017】

好ましい抗炎症剤の具体例として、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸ステアリル、アラントイン、及びイブシロンアミノカプロン酸、並びにそれらの塩が挙げられる。中でも、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸ステアリル、及びアラントイン、並びにそれらの塩が好ましく、グリチルリチン酸、及びアラントイン、並びにそれらの塩がより好ましく、グリチルリチン酸、及びその塩（例えば、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム等）が特に好ましい。

20

【0018】

抗炎症剤は1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

【0019】

抗炎症剤の含有量は、組成物の全量に対して、0.01重量%以上が好ましく、0.05重量%以上がより好ましく、0.1重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、上腕部外側の角質化を十分に改善できる。

また、組成物中の抗炎症剤の含有量は、組成物の全量に対して、5重量%以下が好ましく、2重量%以下がより好ましく、1重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲で、上腕部外側の角質化を十分に改善できる。

30

【0020】

また、抗炎症剤の含有量は、尿素の1重量部に対して、0.001重量部以上が好ましく、0.005重量部以上がより好ましく、0.01重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、上腕部外側の角質化を十分に改善できる。

また、抗炎症剤の含有量は、尿素の1重量部に対して、1重量部以下が好ましく、0.4重量部以下がより好ましく、0.2重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲で、上腕部外側の角質化を十分に改善できる。

【0021】

アミノ酸類・アルカノールアミン類

本発明の外用組成物は、アミノ酸、アルカノールアミン、及び/又はそれらの塩を含有する。なお、本明細書では、アミノ酸又はその塩を「アミノ酸類」と称することがあり、アルカノールアミン又はその塩を「アルカノールアミン類」と称することがある。

アミノ酸は、分子内にアミノ基とカルボキシル基とを含有する化合物の総称である。また、アルカノールアミンは、窒素原子に結合した炭化水素鎖の少なくとも一つがヒドロキシル基を有するアミンの総称である。

40

【0022】

アミノ酸の種類は、薬学的又は生理学的に許容され得る限り、特に制限されないが、具体的には、グリシン、アラニン、 β -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン、システイ

50

ン、シスチン、 アミノ酪酸、 アミノ ヒドロキシ酪酸、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシンのような中性アミノ酸；グルタミン酸、アスパラギン酸のような酸性アミノ酸；並びにリジン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチン、クレアチンのような塩基性アミノ酸等が例示される。

中でも、好ましくは、中性アミノ酸、及び酸性アミノ酸が挙げられ、より好ましくは、中性アミノ酸が挙げられ、さらにより好ましくは、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシンのような、水素原子又は低級アルキル基の側鎖を有する中性アミノ酸が挙げられ、さらにより好ましくはグリシンが挙げられる。

【0023】

アルカノールアミンの種類は、薬学的に又は生理学的に許容され得る限り、特に限定されないが、具体的には、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、2-アミノ-2-メチルプロパンジオール、ジイソプロパノールアミン等が例示される。

10

中でも、好ましくは、炭素数2~3のアルカノールを1~3個有するアルカノールアミン、例えば、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミンが挙げられ、より好ましくは、トリエタノールアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミンが挙げられ、さらにより好ましくはトリエタノールアミンが挙げられる。

【0024】

アミノ酸及びアルカノールアミンの塩は、薬学的又は生理学的に許容され得る塩であればよく、具体的には、上記で抗炎症剤について例示したものと同様の塩であり得る。

20

また、アミノ酸、アルカノールアミン及びそれらの塩は、溶媒和物（例えば、水和物）の形態であってもよく、更にd体、l体、dl体のいずれであってもよい。アミノ酸は、好ましくは、l体及びdl体であり、より好ましくはl体である。

アミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類は1種を単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。好ましくは、アミノ酸を含むのがよい。

【0025】

アミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類の含有量は、組成物の全量に対して、0.01重量%以上が好ましく、0.1重量%以上がより好ましく、0.5重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、上腕部外側の角質化を十分に改善できる。

30

また、組成物中のアミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類の含有量は、組成物の全量に対して、10重量%以下が好ましく、8重量%以下がより好ましく、5重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、上腕部外側の角質化を十分に改善することができる。

【0026】

また、アミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類の含有量は、尿素の1重量部に対して、0.001重量部以上が好ましく、0.005重量部以上がより好ましく、0.01重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、上腕部外側の角質化を十分に改善できる。

また、アミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類の含有量は、尿素の1重量部に対して、1重量部以下が好ましく、0.8重量部以下がより好ましく、0.5重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、上腕部外側の角質化を十分に改善できる。

40

【0027】

pH

本発明の組成物のpHは、5.5以上が好ましく、6以上がより好ましい。また、8.5以下が好ましく、8以下がより好ましい。上記範囲であれば、上腕部外側の角質化を十分に改善できると共に、尿素の分解に伴うアンモニア臭の発生を抑えることができる。

【0028】

製剤形態

本発明の外用組成物は、尿素、抗炎症剤、並びにアミノ酸類及び/又はアルカノールア

50

ミン類を、医薬品、医薬部外品、又は化粧品に通常使用され、薬学的又は生理学的に許容される基剤又は担体、及び必要に応じて外用組成物用の添加剤と共に混合して、医薬品、医薬部外品、又は化粧品用の皮膚外用組成物とすることができる。

【0029】

医薬品用、医薬部外品、又は化粧品用の皮膚外用組成物の形態は特に限定されず、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、及びエアゾール剤などが挙げられる。これらの製剤は、第16改正日本薬局方製剤総則に記載の方法等に従い、又は準拠して製造することができる。この他、スティック剤、及び不織布に薬液を含浸させたシート剤等の形態であってもよい。好ましくは、角質への浸透性が高く使用感にも優れる、液剤、乳剤、又はクリーム剤であり、より好ましくは、尿素の安定性に優れるクリーム剤である。

化粧品、医薬部外品の具体的な用途は特に限定されず、化粧水、乳液、ジェル、クリーム、美容液、日焼け止め用化粧料、パック、マスク、ハンドクリーム、ボディローション、ボディークリームのような基礎化粧料；洗顔料、メイク落とし、ボディシャンプー、シャンプー、リンス、トリートメントのような洗浄用化粧料；ファンデーション、各種カラーなどのメイクアップ化粧料；入浴剤などが挙げられる。

【0030】

基剤又は担体

基剤又は担体としては、流動パラフィン、スクワラン、ワセリン、ゲル化炭化水素（プラスチックベースなど）、オゾケライト、 α -オレフィンオリゴマー、及び軽質流動パラフィンのような炭化水素；メチルポリシロキサン、架橋型メチルポリシロキサン、高重合メチルポリシロキサン、環状シリコーン、アルキル変性シリコーン、架橋型アルキル変性シリコーン、アミノ変性シリコーン、ポリエーテル変性シリコーン、ポリグリセリン変性シリコーン、架橋型ポリエーテル変性シリコーン、架橋型アルキルポリエーテル変性シリコーン、シリコーン・アルキル鎖共変性ポリエーテル変性シリコーン、シリコーン・アルキル鎖共変性ポリグリセリン変性シリコーン、ポリエーテル変性分岐シリコーン、ポリグリセリン変性分岐シリコーン、アクリルシリコン、フェニル変性シリコーン、及びシリコーンレジンのようなシリコーン油；セタノール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、及びベヘニルアルコールのような高級アルコール；コレステロール、フィトステロール、及びヒドロキシステアリン酸フィトステリルのようなステロール類；ホホバ油、メドフォーム油、ヒマワリ油、ブドウ種子油、椿油、スクワラン、シアバター、及びコメ胚芽油のような植物油；ラノリン、オレンジラフィー油、スクワラン、及び馬油のような動物油；エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン化グアガム、及びアセチル化ヒアルロン酸のような天然高分子誘導体；ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、及びアクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体のような合成高分子；カラギーナン、アルギン酸、セルロース、グアガム、クインシード、デキストラン、ジェランガム、及びヒアルロン酸のような天然高分子；ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、イソノナン酸イソニル、テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット、ホホバ油、及びトリ（カプリル酸/カプリン酸）グリセリルのようなエステル類；デキストリン、及びマルトデキストリンのような多糖類；エタノール、及びイソプロパノールのような低級アルコール；エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノプロピルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル、及びジプロピレングリコールモノプロピルエーテルのようなグリコールエーテル；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン、イソプレングリコール、ジグリセリン、及びジプロピレングリコールなどの多価アルコール；並びに水などの水系基剤などが挙げられる。

10

20

30

40

50

中でも、多価アルコール、高級アルコール、炭化水素、エステル類、及びシリコーン油が好ましく、多価アルコールがより好ましい。多価アルコールの中では、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、イソプレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、及びジプロピレングリコールが好ましく、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、及びジグリセリンがさらに好ましい。

基剤又は担体は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

【0031】

本発明の皮膚外用組成物が水性基剤と油性基剤を含む場合、水中油型、又は油中水型の何れの乳化組成物であってもよいが、皮膚に適用した場合の使用感に優れる点で、水中油型乳化組成物であることが好ましい。本発明の組成物は、水分を多めに含む（例えば、製剤全体に対して50重量%以上、好ましくは55重量%以上含む）ような水中油型乳化組成物であっても、尿素を安定に配合できるので、不快なアンモニア臭の発生等を抑えることができる。

10

【0032】

添加剤

本発明の組成物には、本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、医薬部外品、又は化粧品に添加される公知の添加剤、例えば、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、保存剤、pH調整剤、安定化剤、刺激軽減剤、防腐剤、着色剤、香料、金属イオン封鎖剤等を添加することができる。

20

【0033】

酸化防止剤としては、例えば、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、ソルビン酸、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体、トコフェロール、トコフェロール誘導体、エリソルビン酸、及びL-システイン塩酸塩などが挙げられる。

【0034】

界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ペンタ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、及びテトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタンのようなソルビタン脂肪酸エステル類；モノステアリン酸プロピレングリコールのようなプロピレングリコール脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40（HCO-40）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50（HCO-50）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（HCO-60）、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80などの硬化ヒマシ油誘導体；モノラウリル酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート20）、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート60）、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート80）、及びイソステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタンのようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレンモノヤシ油脂肪酸グリセリル；グリセリンアルキルエーテル；アルキルグルコシド；ポリオキシエチレンセチルエーテルのようなポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ステアリルアミン、及びオレイルアミンのようなアミン類；ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体、ラウリルPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコン、及びPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコンのようなシリコーン系界面活性剤；リン脂質、サーファクチン、及びサポニンなどの天然界面活性剤；ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、及びステアリン酸ジエチルアミノプロピルアミドなどの脂肪酸アミドアミン；トリラウリルアミン、ジメチルステアリルアミン、及びジ-2-エチルヘキシルアミンなどのアルキルアミン；並びにステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、及びラウリルヒドロキシステルホベタインなどのベタイン系両性界面活性剤などが挙げられる。

30

40

【0035】

増粘剤としては、例えば、グアーガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、キサンタンガム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、

50

アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体、ポリエチレングリコール、ベントナイト、アルギン酸、マクロゴール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸、並びにセルロース系増粘剤（メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及びカルボキシエチルセルロースなど）などが挙げられる。

【0036】

防腐剤、保存剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、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、パラオキシ安息香酸ベンジル、パラオキシ安息香酸メチル、フェノキシエタノール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、ソルビン酸及びその塩、グルコン酸クロルヘキシジン、アルカンジオール、並びにグリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられる。

10

【0037】

pH調整剤としては、例えば、無機酸（塩酸、及び硫酸など）、有機酸（乳酸、乳酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、及びコハク酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化カリウム、及び水酸化ナトリウムなど）、並びに有機塩基（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、及びトリイソプロパノールアミンなど）などが挙げられる。

【0038】

安定化剤としては、例えば、ポリアクリル酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、及びビチルヒドロキシアニソールなどが挙げられる。

20

【0039】

刺激低減剤としては、甘草エキス、及びアルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0040】

着色料としては、法定色素ハンドブック（日本化粧品工業連合会編（2004））に記載された色素などが挙げられる。

【0041】

香料としては、ラベンダー油、ローズマリー油、クラリセージ油、タイム油、ベルガモット油、ユーカリ油等のハーブ系精油、ペパーミント油、スペアミント油、ハッカ油等のミント系精油、オレンジ油、レモン油、グレープフルーツ油等の柑橘系精油のような各種精油、調合香料等が挙げられる。

30

【0042】

金属イオン封鎖剤としては、EDTAなどが挙げられる。

【0043】

添加剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせで使用できる。

【0044】

その他の有効成分

本発明の皮膚外用組成物は、本発明の効果を損なわない範囲で、尿素、抗炎症剤、アミノ酸、及びアルカノールアミン以外の有効成分（生理活性成分又は薬理活性成分）を含むことができる。有効成分の具体例としては、例えば、保湿成分、抗菌又は殺菌成分、ビタミン類、ペプチド又はその誘導体、アミノ酸の誘導体、細胞賦活化成分、老化防止成分、血行促進成分、角質軟化成分、美白成分、収斂成分、及び紫外線防御成分などが挙げられる。

40

【0045】

保湿成分としては、例えば、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、及びジグリセリンのような多価アルコール；グルコース、マルトース、及びトレハロースのような糖類；ヒアルロン酸ナトリウム、ヘパリン類似物質、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、ケラチン、キチン、及びキトサ

50

ンのような高分子化合物；グリシン、アスパラギン酸、及びアルギニンのようなアミノ酸；乳酸ナトリウム、及びピロリドンカルボン酸ナトリウムのような天然保湿因子；セラミド、コレステロール、及びリン脂質のような脂質；並びにカミツレエキス、ハマメリスエキス、チャエキス、及びシソエキスのような植物抽出エキスなどが挙げられる。

【0046】

抗菌又は殺菌成分としては、例えば、クロルヘキシジン、サリチル酸、塩化ベンザルコニウム、アクリノール、イオウ、レゾルシン、エタノール、塩化ベンゼトニウム、アダパレン、過酸化ベンゾイル、クリンダマイシン、クレゾール、グルコン酸及びその誘導体、ポピドンヨード、ヨウ化カリウム、ヨウ素、イソプロピルメチルフェノール、トリクロカルバン、トリクロサン、感光素101号、感光素201号、パラベン、フェノキシエタノール、

10

【0047】

ビタミン類としては、例えば、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レチノール誘導体、レチナール、レチノイン酸、レチノイン酸メチル、レチノイン酸エチル、レチノイン酸レチノール、d - トコフェリルレチノエート、 - トコフェリルレチノエート、及び - トコフェリルレチノエート等のビタミンA類；d1 - トコフェロール、酢酸d1 - トコフェロール、コハク酸d1 - トコフェロール、及びコハク酸d1 - トコフェロールカルシウム等のビタミンE類；リボフラビン、フラビンモノヌクレオチド、フラビンアデニンジヌクレオチド、リボフラビン酪酸エステル、リボフラビントトラ酪酸エステル、リボフラビン5' - リン酸エステルナトリウム、及びリボフラビントラニコチン酸エステル等のビタミンB2類；ニコチン酸d1 - トコフェロール、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸メチル、ニコチン酸 - ブトキシエチル、及びニコチン酸1 - (4 - メチルフェニル)エチル等のニコチン酸類；アスコルビゲン - A、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、アスコルビン酸パルミチン酸エステル、及びジパルミチン酸L - アスコルビルなどのビタミンC類；メチルヘスペリジン、エルゴカルシフェロール、及びコレカルシフェロールなどのビタミンD類；フィロキノ、及びファルノキノ等のビタミンK類；ジベンゾイルチアミン、ジベンゾイルチアミン塩酸塩、チアミン塩酸塩、チアミンセチル塩酸塩、チアミンチオシアン酸塩、チアミンラウリル塩酸塩、チアミン硝酸塩、チアミンモノリン酸塩、チアミンリジン塩、チアミントリリン酸塩、チアミンモノリン酸エステルリン酸塩、チアミンモノリン酸エステル、チアミンジリン酸エステル、チアミンジリン酸エステル塩酸塩、チアミントリリン酸エステル、及びチアミントリリン酸エステルモノリン酸塩等のビタミンB1類；塩酸ピリドキシン、酢酸ピリドキシン、塩酸ピリドキサル、5' - リン酸ピリドキサル、及び塩酸ピリドキサミン等のビタミンB6類；シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、及びデオキシアデノシルコバラミン等のビタミンB12類；葉酸、及びプテロイルグルタミン酸等の葉酸類；ニコチン酸、及びニコチン酸アミドなどのニコチン酸類；パントテン酸、パントテン酸カルシウム、パントテニルアルコール(パンテノール)、D - パンテサイン、D - パンテチン、補酵素A、及びパントテニルエチルエーテル等のパントテン酸類；ピオチン、及びピオチン等のピオチン類；アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、デヒドロアスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム、及びアスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム等のアスコルビン酸誘導体のようなビタミンC類；並びにカルニチン、フェルラ酸、 - リポ酸、オロット酸、 - オリザノール等のビタミン様作用因子などが挙げられる。

20

30

40

【0048】

ペプチド又はその誘導体としては、例えば、ケラチン分解ペプチド、加水分解ケラチン、コラーゲン、魚由来コラーゲン、アテロコラーゲン、ゼラチン、エラスチン、エラスチン分解ペプチド、コラーゲン分解ペプチド、加水分解コラーゲン、塩化ヒドロキシプロピルアンモニウム加水分解コラーゲン、エラスチン分解ペプチド、コンキオリン分解ペプチ

50

ド、加水分解コンキオリン、シルク蛋白分解ペプチド、加水分解シルク、ラウロイル加水分解シルクナトリウム、大豆蛋白分解ペプチド、加水分解大豆蛋白、小麦蛋白、小麦蛋白分解ペプチド、加水分解小麦蛋白、カゼイン分解ペプチド、並びにアシル化ペプチド（パルミトイルオリゴペプチド、パルミトイルペンタペプチド、及びパルミトイルテトラペプチド等）などが挙げられる。

【0049】

アミノ酸の誘導体としては、例えば、ベタイン（トリメチルグリシン）、カルニチン、及びカルノシン等が挙げられる。

【0050】

細胞賦活化成分としては、例えば、 α -アミノ酪酸、及び β -アミノブロン酸などのアミノ酸類；レチノール、チアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、及びパントテン酸類などのビタミン類；グリコール酸、及び乳酸などの α -ヒドロキシ酸類；タンニン、フラボノイド、サポニン、アラントイン、並びに感光素301号などが挙げられる。

老化防止成分としては、例えば、パンガミン酸、カイネチン、ウルソール酸、ウコンエキス、スフィンゴシン誘導体、ケイ素、ケイ酸、N-メチル-L-セリン、及びメバロノラクトン等が挙げられる。

【0051】

血行促進作用成分としては、例えば、植物（例えば、オタネニンジン、アシタバ、アルニカ、イチヨウ、ウイキョウ、エンメイソウ、オランダカシ、カミツレ、ローマカミツレ、カロット、ゲンチアナ、ゴボウ、コメ、サンザシ、シイタケ、セイヨウサンザシ、セイヨウネズ、センキュウ、センブリ、タイム、チョウジ、チンピ、トウキ、トウニン、トウヒ、ニンジン、ニンニク、ブッチャーブルーム、ブドウ、ボタン、マロニエ、メリッサ、ユズ、ヨクイニン、ローズマリー、ローズヒップ、チンピ、トウキ、トウヒ、モモ、アンズ、クルミ、及びトウモロコシ）に由来する成分；並びにグルコシルヘスペリジンなどが挙げられる。

【0052】

角質軟化成分としては、例えば、サリチル酸、グリコール酸、フルーツ酸、フィチン酸、及びイオウなどが挙げられる。

美白成分としては、例えば、アスコルビン酸とその誘導体、アルブチン、トコフェロール、及びトラネキサム酸などが挙げられる。

収斂成分としては、例えば、パラフェノールスルホン酸亜鉛、酸化亜鉛、メントール、及びエタノールなどが挙げられる。

紫外線防御成分としては、例えば、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、2-[4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシルエステル、2,4,6-トリス〔4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ〕-1,3,5-トリアジン、*t*-ブチルメトキシジベンゾイルメタン、ジベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピロン酸エチルヘキシル、エトルヘキシルトリアゾリン、パラアミノ安息香酸およびその誘導体、パラジメチルアミノ安息香酸オクチル、サチリル酸エチレングリコール、ジヒドロキシベンゾフェノン、酸化チタン、及び酸化亜鉛などが挙げられる。

【0053】

その他の有効成分（生理活性成分又は薬理活性成分）は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせ使用できる。

【0054】

使用方法

本発明の皮膚外用組成物の使用方法は、使用対象の皮膚の状態、年齢、性別などによって異なるが、例えば以下の方法とすればよい。即ち、1日数回（例えば、約1～5回、好ましくは1～3回）、1回当たり適量（例えば、約0.05～1g）を皮膚に塗布すればよい。また、尿素の1日使用量が、例えば、約0.005～0.1gとなるように、炎症剤の1日使用量が、例えば、約0.001～0.01gとなるように、又はアミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類の1日使用量が、例えば、約0.001～0.01gと

10

20

30

40

50

なるように、組成物を適用（塗布、噴霧、貼付、入浴剤では接触など）すればよい。角質が柔らかくなる入浴後の皮膚に適用するのが効果的で特に好ましい。

また、適用期間は、例えば、数日（例えば、3日程度）～3ヶ月程度、好ましくは1週間程度～1ヶ月程度とすればよい。

【0055】

本発明の皮膚外用組成物は、上腕（二の腕）外側部に塗布、噴霧、又は貼付などの方法で適用するのに適している。そして、上腕部外側の角質の軟化、特に毛孔性苔癬の予防、改善、又は治療のために、或いは上腕部外側のざらざら、ぶつぶつ、又はぶつぶつした症状の予防、改善、又は治療のために、これらの症状を有する人に好適に使用できる。

【0056】

その他

本発明は、尿素、並びにアミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類を含む組成物に抗炎症剤を添加することにより、この組成物が有する上腕部外側の角質の軟化作用、特に毛孔性苔癬の改善作用を増強する方法を包含する。また、本発明は、尿素、並びにアミノ酸類及び/又はアルカノールアミン類を含む組成物に抗炎症剤を添加することにより、この組成物が有する上腕部外側の角質水分量の増大作用を増強する方法を包含する。

各成分の種類、含有量、組成物のpH、組成物の性状などは、上記説明した本発明の皮膚外用組成物と同じである。

【実施例】

【0057】

以下、本発明を、実施例を挙げてより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

(1) 健常肌の角質水分量の評価

まず、30歳台～50歳台の健常肌を有する被験者の上腕外側部、及びかかとを洗浄し、10分間順化した。次いで、各被験者の上腕外側部、及びかかとの角質水分量を、SKICON-200EX（アイ・ビー・エス株式会社製）を用いて、この機器に添付の説明書に従って測定した（初期値）。

その後、後掲の表1に組成を示す各試験製剤を、上腕外側部、及びかかとの2cm平方区画に10mgずつ塗布した。塗布30分後の上腕外側部、及びかかとの角質水分量を、初期値と同様にしてSKICON-200EXを用いて測定した。初期値を100%とした場合の各部位における水分量の増加率をそれぞれ算出した。

【0058】

10

20

30

【表 1】

単位：重量%

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	実施例 1
(A) 尿素	10	—	10	10
(B) グリチルリチン酸ジカリウム	—	0.5	0.5	0.5
(C) グリシン	1	1	—	1
軽質流動パラフィン	5	5	5	5
パルミチン酸イソプロピル	3	3	3	3
ステアリルアルコール	1.5	1.5	1.5	1.5
ポリソルベート 60	2.5	2.5	2.5	2.5
モノステアリン酸ソルビタン	1.5	1.5	1.5	1.5
濃グリセリン	2	2	2	2
1,3-ブチレングリコール	2	2	2	2
カルボキシビニルポリマー	0.3	0.3	0.3	0.3
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1	0.1
pH 調整剤	0.4	0.4	0.4	0.4
精製水	残量	残量	残量	残量
pH	約 7.0	約 7.0	約 7.0	約 7.0

10

20

【0059】

結果を図 1 に示す。

図 1 (B) より明らかなように、かかのような角化が特に著しく進んで角層が肥厚した部位では、尿素とグリシン（アミノ酸）が配合された比較例 1 の試験製剤、又は尿素とグリチルリチン酸ジカリウム（抗炎症剤）が配合された比較例 3 の試験製剤により、十分に高い角質水分量増加効果が認められ、尿素とグリチルリチン酸ジカリウムとグリシンの 3 成分を組み合わせることによる相乗効果は全く認められなかった。

一方、図 1 (A) に示されるように、上腕外側部に上記 3 成分を適用した場合には、全く予想外のことに、相乗的に高い角質水分量増加効果が発揮された。

30

このことから、尿素と抗炎症剤とアミノ酸との 3 成分を含む本発明の皮膚外用組成物が、角質の中でも上腕外側部の角質の水分量増大に特に効果があり、毛孔性苔癬のような上腕外側部の角化症状の予防、改善、又は治療に有用であることが分かる。

【0060】

(2) 毛孔性苔癬における角質水分量の評価

上腕外側部の毛孔性苔癬症状を有する 20 歳台の被験者の毛孔性苔癬の症状を呈する部分（患部）を洗浄し、10 分間順化した。次いで、毛孔性苔癬の症状を呈する患部の角質水分量を、(i) SKICON-200EX（アイ・ビー・エス株式会社製）と、(ii) 肌の奥のより深い深度 15 μm 程度まで水分量を測定できる Corneometer（株式会社インテグラル製）をそれぞれ用いて測定した（初期値）。

40

その後、表 1 に組成を示す各試験製剤を、1 週間にわたり、1 日 2 回適量（約 0.5 g）患部に塗布させた。1 週間後、毛孔性苔癬症状を呈する上腕外側部の患部に 2 cm 平方区画の印を付け、初期値の測定と同様に、(i) 及び (ii) の機器を用いて水分量を測定した。初期値を 100% とし、1 週間塗布後の患部における水分量の増加率（%）を算出した。

【0061】

結果を図 2 に示す。図 2 (A) 及び (B) から明らかなように、尿素と抗炎症剤とグリシンの 3 成分を含む本発明の皮膚外用組成物は、実際に、毛孔性苔癬に 1 週間適用することにより、角質水分を増加させた。また、3 成分を組み合わせることによる相乗効果が認められた。従って、本発明の皮膚外用組成物が、上腕外側部における毛孔性苔癬等の角

50

化症状の改善に非常に有用であることが分かる。

なお、本試験例では、嗅覚器（鼻）に比較的近い上腕外側部位に継続的に各試験製剤を塗布したが、本発明の実施例製剤は、尿素配合製剤に特有のアンモニア臭の発生が抑えられ、不快感の少ない良好な製剤であると評価が高かった。

【 0 0 6 2 】

（ 3 ） 健常肌の角質水分量の評価

まず、30歳台～50歳台の健常肌を有する被験者の上腕外側部、及びひざを洗浄し、10分間順化した。次いで、各被験者の上腕外側部、及びひざの角質水分量を、SKICON-200EX（アイ・ピー・エス株式会社製）を用いて、この機器に添付の説明書に従って測定した（初期値）。

その後、後掲の表2に組成を示す各試験製剤を、上腕外側部、及びひざの2cm平方区画に10mgずつ、3日間朝と晩に塗布した。塗布終了日に被験者の上腕外側部、及びひざを洗浄し、10分間順化した。順化後の上腕外側部、及びひざの角質水分量を、初期値と同様にしてSKICON-200EXを用いて測定した。初期値を100%とした場合の各部位における水分量の増加率をそれぞれ算出した。

【 0 0 6 3 】

【 表 2 】

単位：重量%

	比較例 4	比較例 5	比較例 6	実施例 2
(A) 尿素	20	—	20	20
(B) グリチルリチン酸ジカリウム	—	0.5	0.5	0.5
(C) ジイソプロパノールアミン	0.4	0.4	—	0.4
軽質流動パラフィン	7	7	7	7
パルミチン酸イソプロピル	3	3	3	3
ステアリルアルコール	1.2	1.2	1.2	1.2
セタノール	1.8	1.8	1.8	1.8
ジブチルヒドロキシルエン	0.1	0.1	0.1	0.1
ジメチルポリシロキサン	0.5	0.5	0.5	0.5
ポリソルベート60	1.85	1.85	1.85	1.85
モノステアリン酸ソルビタン	1.15	1.15	1.15	1.15
カルボキシビニルポリマー	0.25	0.25	0.25	0.25
濃グリセリン	3	3	3	3
1, 3-ブチレングリコール	3	3	3	3
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	残余	残余	残余	残余

【 0 0 6 4 】

結果を図3に示す。

図3（B）より明らかのように、かかとと同様に角化が著しく進み角層が肥厚した部位であるひざでは、尿素とグリチルリチン酸ジカリウム（抗炎症剤）とジイソプロパノールアミン（アルカノールアミン）との3成分を組み合わせることによる相乗効果は全く認められなかった。

一方、図3（A）に示されるように、上腕外側部に上記3成分を適用した場合には、前述の「（1）健常肌の角質水分量の評価」における結果と同様に、相乗的に高い角質水分量増加効果が発揮されることが確認できた。

【 0 0 6 5 】

（ 4 ） 健常肌の角質水分量の評価

まず、30歳台の健常肌を有する被験者の上腕外側部、及びひざを洗浄し、10分間順化し

た。次いで、各被験者の上腕外側部、及びひざの角質水分量を、SKICON-200EX（アイ・ピー・エス株式会社製）を用いて、この機器に添付の説明書に従って測定した（初期値）。

その後、後掲の表3に組成を示す各試験製剤を、上腕外側部、及びひざの2cm平方区画に10mgずつ塗布した。塗布30分後の上腕外側部、及びひざの角質水分量を、初期値と同様にしてSKICON-200EXを用いて測定した。初期値を100%とした場合の各部位における水分量の増加率をそれぞれ算出した。

【0066】

【表3】

単位：重量%

	比較例7	比較例8	実施例3
(A) 尿素	—	10	10
(B) アラントイン	0.2	0.2	0.2
(C) グリシン	1	—	1
軽質流動パラフィン	5	5	5
パルミチン酸イソプロピル	3	3	3
白色ワセリン	2	2	2
ステアリルアルコール	1.2	1.2	1.2
セタノール	1.8	1.8	1.8
ジブチルヒドロキシトルエン	0.1	0.1	0.1
ジメチルポリシロキサン	0.5	0.5	0.5
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル(20E.0.) (4P.0.)	1.9	1.9	1.9
ステアリン酸グリセリル	1.1	1.1	1.1
カルボキシビニルポリマー	0.3	0.3	0.3
濃グリセリン	3	3	3
1, 3-ブチレングリコール	3	3	3
エドト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05	0.05
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1
水酸化カリウム	0.12	0.12	0.12
精製水	残余	残余	残余

10

20

30

【0067】

結果を図4に示す。

図4(B)より明らかなように、角化が著しく進み角層が肥厚した部位であるひざでは、尿素とアラントイン（抗炎症剤）とグリシン（アミノ酸）との3成分を組み合わせることによる相乗効果は全く認められなかった。

一方、図4(A)に示されるように、上腕外側部に上記3成分を適用した場合には、前述の「(1) 健常肌の角質水分量の評価」及び「(3) 健常肌の角質水分量の評価」における結果と同様に、相乗的に高い角質水分量増加効果が発揮されることが確認できた。

40

【0068】

(5) 毛孔性苔癬における角質水分量の評価及びレプリカ解析

上腕外側部の毛孔性苔癬症状を有する20歳台の被験者の毛孔性苔癬の症状を呈する部分（患部）を洗浄し、10分間順化した。次いで、毛孔性苔癬の症状を呈する患部の角質水分量を、(i) SKICON-200EX（アイ・ピー・エス株式会社製）を用いて測定した（初期角質水分値）。別途、毛孔性苔癬の症状を呈する患部のレプリカ（初期状態のレプリカ）を、SILFLO（株式会社アミックグループ製）を用いて採取した。

その後、表2、3に組成を示す実施例2、3の試験製剤を、5日間にわたり、1日2回適量（約0.5g）患部に塗布させた。

50

塗布開始から5日後、毛孔性苔癬症状を呈する上腕外側部の患部に2cm平方区画の印を付け、初期角質水分値の測定と同様にして、(i)の機器を用いて水分量を測定した。初期角質水分値を100%として、5日間塗布後の患部における水分量の増加率(%)を算出した。

【0069】

また同じく製剤塗布開始から5日後に、試験開始前と同様にして、毛孔性苔癬症状を呈する上腕外側部の患部のレプリカをSILFLOにより採取した。採取したレプリカの解析は、非接触3D解析システムPRIMOS(GFM社製)を、隆起物の測定モードにて使用し、各腕について20個の隆起物の体積(mm³)を測定した。試験開始前の初期状態のレプリカにおける各隆起物の平均体積を100%として、5日間塗布後の患部から採取したレプリカにおける各隆起物の平均体積の減少率(%)を算出した。

10

【0070】

角質水分量の評価結果を図5に示す。図5から明らかなように、前述の「(2)毛孔性苔癬における角質水分量の評価」における実施例1の試験結果と同様に、(A)尿素と(B)抗炎症剤と(C)アミノ酸及び/又はアルカノールアミンとの3成分を含む本発明の皮膚外用組成物は、毛孔性苔癬に5日間適用することにより、角質水分を増加させることが確認された。

更に、レプリカ解析の評価結果を図6に示す。図6の結果から明らかなように、本発明の(A)~(C)の3成分を含む皮膚外用組成物を用いることにより、毛孔性苔癬の症状を呈する患部の隆起物の体積は減少し、患部のぶつぶつ・ぶつぶつ・ざらざらした症状を有効に改善できることが確認された。

20

従って、本発明の皮膚外用組成物が、上腕外側部における毛孔性苔癬等の角化症状の改善に非常に有用であることが分かる。

【0071】

(6) 健常肌の角質水分量の評価

まず、30歳台~50歳台の健常肌を有する被験者の上腕外側部、及びひざを洗浄し、10分間順化した。次いで、各被験者の上腕外側部、及びひざの角質水分量を、SKICON-200EX(アイ・ビー・エス株式会社製)を用いて、この機器に添付の説明書に従って測定した(初期値)。

その後、後掲の表4に組成を示す各試験製剤を、上腕外側部、及びひざの2cm平方区画に10mgずつ塗布した。塗布30分後の上腕外側部、及びひざの角質水分量を、初期値と同様にしてSKICON-200EXを用いて測定した。初期値を100%とした場合の各部位における水分量の増加率をそれぞれ算出した。

30

【0072】

【表 4】

単位：重量%

	比較例 9	比較例 10	比較例 11	実施例 4
(A) 尿素	10	—	10	10
(B) グリチルリチン酸モノアンモニウム	—	0.5	0.5	0.5
(C) トリエタノールアミン	0.2	0.2	—	0.2
軽質流動パラフィン	5	5	5	5
パルミチン酸イソプロピル	3	3	3	3
白色ワセリン	2	2	2	2
ステアリルアルコール	1.2	1.2	1.2	1.2
セタノール	1.8	1.8	1.8	1.8
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン セチルエーテル (20E.0.) (4P.0.)	1.9	1.9	1.9	1.9
ステアリン酸グリセリル	1.1	1.1	1.1	1.1
カルボキシビニルポリマー	0.3	0.3	0.3	0.3
濃グリセリン	3	3	3	3
1, 3-ブチレングリコール	3	3	3	3
エデト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05	0.05	0.05
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	残余	残余	残余	残余

10

20

【0073】

結果を図 7 に示す。

図 7 (B) より明らかなように、角化が著しく進み角層が肥厚した部位であるひざでは、尿素とグリチルリチン酸モノアンモニウム（抗炎症剤）とトリエタノールアミン（アルカノールアミン）との 3 成分を組み合わせることによる相乗効果は全く認められなかった。

一方、図 7 (A) に示されるように、上腕外側部に上記 3 成分を適用した場合には、前述の「(1) 健常肌の角質水分量の評価」、「(3) 健常肌の角質水分量の評価」、及び「(4) 健常肌の角質水分量の評価」における結果と同様に、相乗的に高い角質水分量増加効果が発揮されることが確認できた。

30

【0074】

(7) 健常肌の角質水分量の評価

まず、30歳台～50歳台の健常肌を有する被験者の上腕外側部、及びひざを洗浄し、10分間順化した。次いで、各被験者の上腕外側部、及びひざの角質水分量を、SKICON-200EX（アイ・ビー・エス株式会社製）を用いて、この機器に添付の説明書に従って測定した（初期値）。

その後、後掲の表 5 に組成を示す各試験製剤を、上腕外側部、及びひざの 2cm 平方区画に 10mg ずつ、4 日間朝と晩に塗布した。塗布終了日に被験者の上腕外側部、及びひざを洗浄し、10 分間順化した。順化後の上腕外側部、及びひざの角質水分量を、初期値と同様にして SKICON-200EX を用いて測定した。初期値を 100% とした場合の各部位における水分量の増加率をそれぞれ算出した。

40

【0075】

【表 5】

単位：重量%

	比較例 12	比較例 13	比較例 14	実施例 5
(A) 尿素	20	—	20	20
(B) グリチルリチン酸モノアンモニウム	—	0.5	0.5	0.5
(C) トリエタノールアミン	0.4	0.4	—	0.4
軽質流動パラフィン	7	7	7	7
パルミチン酸イソプロピル	3	3	3	3
ステアリルアルコール	1.2	1.2	1.2	1.2
セタノール	1.8	1.8	1.8	1.8
ジメチルポリシロキサン	0.5	0.5	0.5	0.5
ポリソルベート 60	1.85	1.85	1.85	1.85
モノステアリン酸ソルビタン	1.15	1.15	1.15	1.15
カルボキシビニルポリマー	0.25	0.25	0.25	0.25
濃グリセリン	3	3	3	3
1, 3-ブチレングリコール	3	3	3	3
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	残余	残余	残余	残余

10

20

【0076】

結果を図 8 に示す。

図 8 (B) より明らかのように、連用した場合でも、角化が著しく進み角層が肥厚した部位であるひざでは、尿素とグリチルリチン酸モノアンモニウム（抗炎症剤）とトリエタノールアミン（アルカノールアミン）との 3 成分を組み合わせることによる相乗効果は全く認められなかった。

一方、図 8 (A) に示されるように、上腕外側部に上記 3 成分を連用して適用した場合には、前述の「(1) 健常肌の角質水分量の評価」、「(3) 健常肌の角質水分量の評価」、「(4) 健常肌の角質水分量の評価」、及び「(6) 健常肌の角質水分量の評価」における結果と同様に、相乗的に高い角質水分量増加効果が発揮されることが確認できた。

30

【0077】

(8) 毛孔性苔癬における角質水分量の評価及びレプリカ解析

上腕外側部の毛孔性苔癬症状を有する 20 歳台の被験者の毛孔性苔癬の症状を呈する部分（患部）を洗浄し、10 分間順化した。次いで、毛孔性苔癬の症状を呈する患部の角質水分量を、(i) SKICON-200EX（アイ・ビー・エス株式会社製）を用いて測定した（初期角質水分値）。別途、毛孔性苔癬の症状を呈する患部のレプリカ（初期状態のレプリカ）を、SILFLO（株式会社アミックグループ製）を用いて採取した。

その後、表 5 に組成を示す実施例 5 の試験製剤を、4 日間にわたり、1 日 2 回適量（約 0.5 g）患部に塗布させた。

塗布開始から 4 日後、毛孔性苔癬症状を呈する上腕外側部の患部に 2 cm 平方区画の印を付け、初期角質水分値の測定と同様にして、(i) の機器を用いて水分量を測定した。初期角質水分値を 100% とし、4 日間塗布後の患部における水分量の増加率 (%) を算出した。

40

【0078】

また同じく製剤塗布開始から 4 日後に、試験開始前と同様に、毛孔性苔癬症状を呈する上腕外側部の患部のレプリカを SILFLO により採取した。採取したレプリカの解析は、非接触 3D 解析システム PRIMOS（GFM 社製）を、隆起物の測定モードにて使用し、各腕について 20 個の隆起物の体積 (mm^3) を測定した。試験開始前の初期状態のレプリカにおける各隆起物の平均体積を 100% とし、4 日間塗布後の患部から採取したレプリカにおける各隆起物の平均体積の減少率 (%) を算出した。

50

【0079】

角質水分量の評価結果を図9に示す。図9から明らかなように、前述の(2)及び(5)の毛孔性苔癬における角質水分量の評価における結果と同様に、(A)尿素と(B)抗炎症剤と(C)アミノ酸及び/又はアルカノールアミンとの3成分を含む本発明の皮膚外用組成物は、毛孔性苔癬に4日間適用することにより、角質水分を増加させることが確認された。

更に、レプリカ解析の評価結果を図10に示す。図10の結果から明らかなように、本発明の(A)~(C)の3成分を含む皮膚外用組成物を用いることにより、毛孔性苔癬の症状を呈する患部の隆起物の体積は減少し、患部のぶつぶつ・ぶつぶつ・ざらざらした症状を有効に改善できることが確認された。

10

従って、本発明の皮膚外用組成物が、上腕外側部における毛孔性苔癬等の角化症状の改善に非常に有用であることが分かる。

【0080】

以下に、本発明の外用組成物の処方例を示す。

< 配合例1 クリーム剤(水中油型) >

(1) イオン交換水	残余	
(2) 尿素	10重量%	
(3) グリセリン	10重量%	
(4) 1,3-ブチレングリコール	5重量%	
(5) グリチルリチン酸ジカリウム	1.0重量%	20
(6) パラベン	0.2重量%	
(7) エデト酸3ナトリウム	0.05重量%	
(8) カルボキシビニルポリマー	0.4重量%	
(9) トリエタノールアミン	0.5重量%	
(10) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5重量%	
(11) モノステアリン酸ソルビタン	0.5重量%	
(12) グリシン	1.0重量%	
(13) 流動パラフィン	10重量%	
(14) パルミチン酸イソプロピル	5.0重量%	
(15) セタノール	5.0重量%	30

【0081】

< 配合例2 クリーム剤(水中油型) >

(1) イオン交換水	残余	
(2) 尿素	20重量%	
(3) グリセリン	5重量%	
(4) 1,3-ブチレングリコール	5重量%	
(5) グリチルリチン酸ジカリウム	0.5重量%	
(6) パラベン	0.2重量%	
(7) エデト酸3ナトリウム	0.05重量%	
(8) カルボキシビニルポリマー	0.3重量%	40
(9) トリエタノールアミン	0.5重量%	
(10) ポリソルベート60	2.5重量%	
(11) モノステアリン酸ソルビタン	1.5重量%	
(12) グリシン	0.5重量%	
(13) 流動パラフィン	5重量%	
(14) パルミチン酸イソプロピル	3重量%	
(15) ステアリルアルコール	2重量%	

【0082】

< 配合例3 ジェル剤 >

(1) イオン交換水	残余	50
------------	----	----

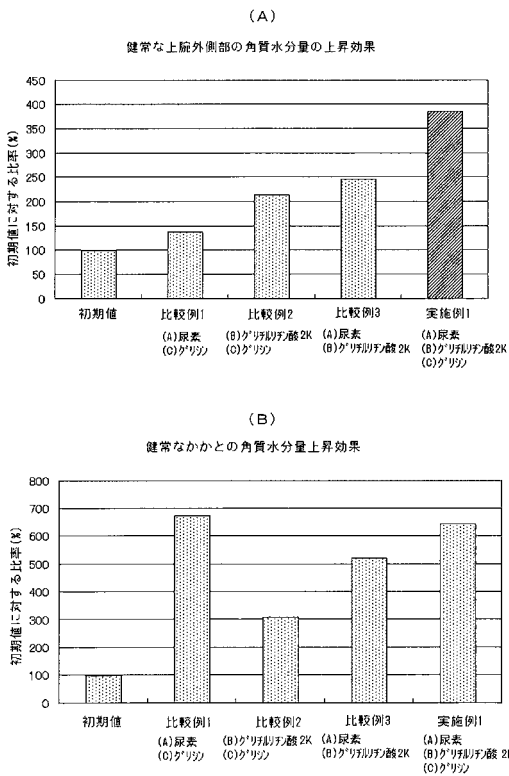
- (2) グリセリン 15重量%
- (3) 1,3-ブチレングリコール 5重量%
- (4) キサンタンガム 0.8重量%
- (5) パラベン 0.2重量%
- (6) エデト酸3ナトリウム 0.1重量%
- (7) カルボキシビニルポリマー 0.2重量%
- (8) ジメチルポリシロキサン 0.5重量%
- (9) トリエタノールアミン 0.3重量%
- (10) グリシン 1.0重量%
- (11) DL-アラニン 1重量%
- (12) 尿素 10重量%
- (13) グリチルリチン酸ジカリウム 0.5重量%

【産業上の利用可能性】

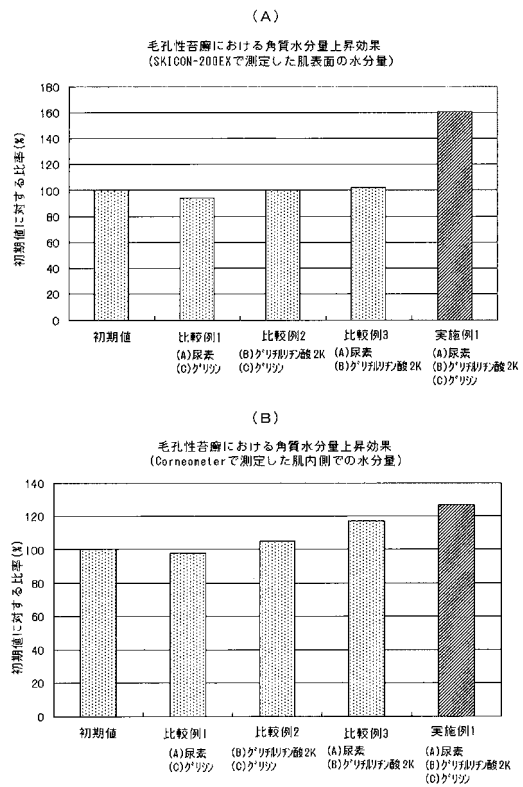
【0083】

本発明の組成物は、有効な医薬が少ない上腕部外側の角質化の改善に著効を示すため、商品価値が高いものである。

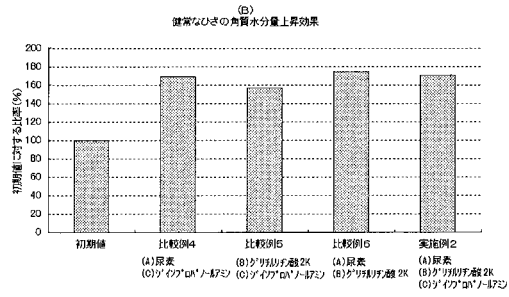
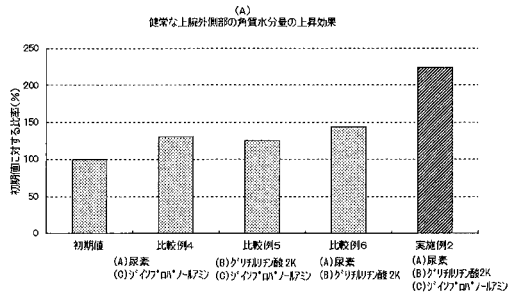
【図1】



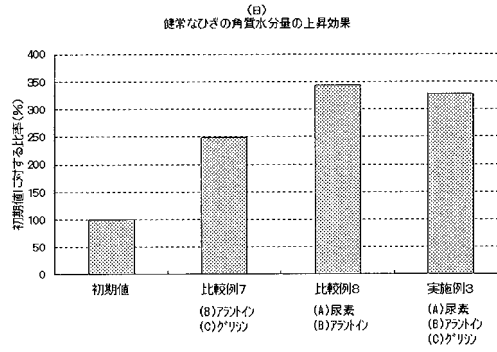
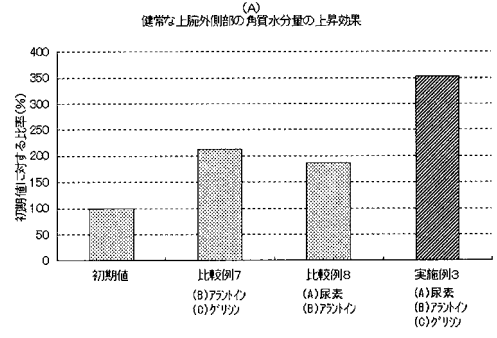
【図2】



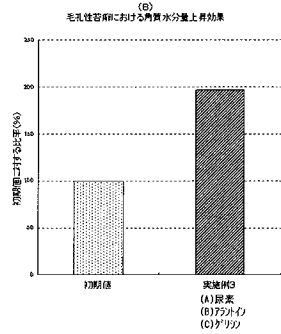
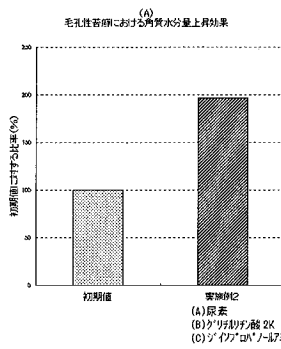
【図3】



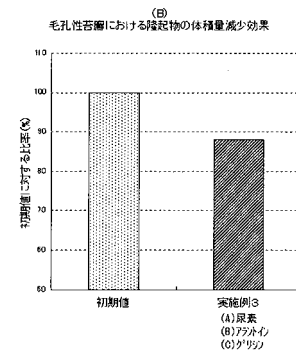
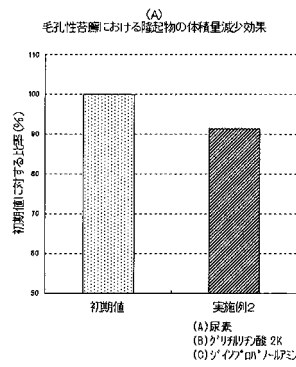
【図4】



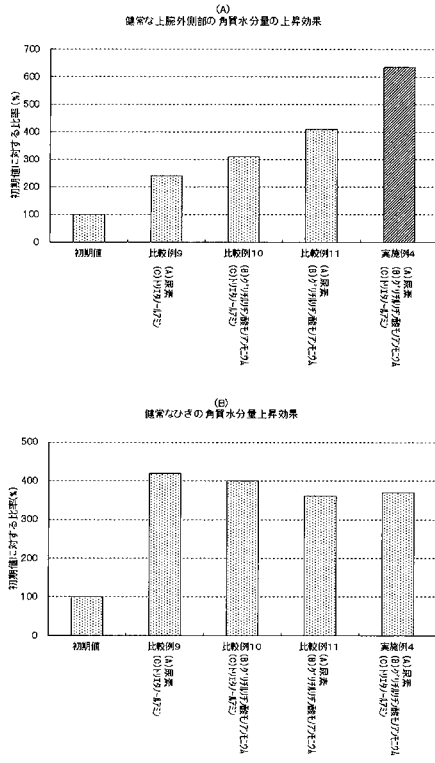
【図5】



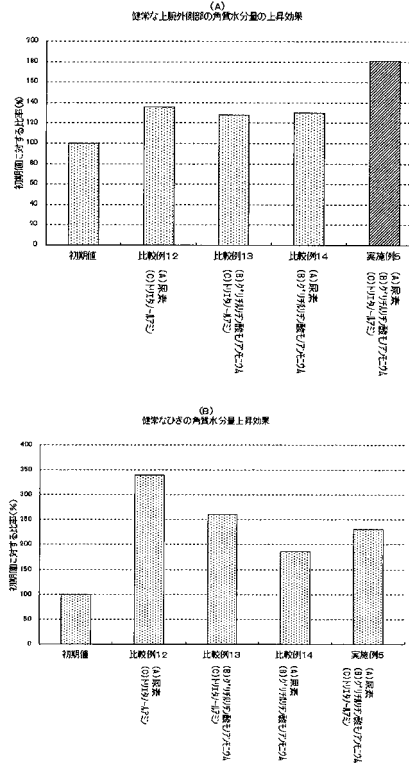
【図6】



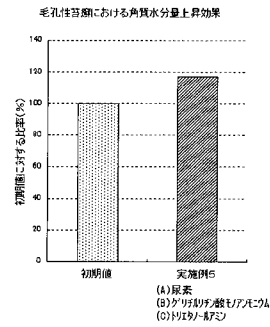
【図 7】



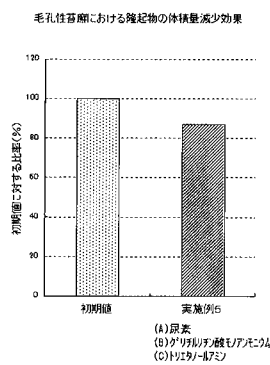
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 17/00

テーマコード(参考)