

(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
2016 年 1 月 7 日(07.01.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/002787 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 8/44 (2006.01) *A61K 8/73* (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01) *A61Q 19/02* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/068846
- (22) 国際出願日: 2015 年 6 月 30 日(30.06.2015)
- (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 2014-134369 2014 年 6 月 30 日(30.06.2014) JP
- (71) 出願人: ロート製薬株式会社(ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 藤田 幸恵(FUJITA Sachie); 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). 升田 賢太(MASUDA Kenta); 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目 1 番 1 号丸の内 M Y P L A Z A (明治安田生命ビル) 9 階 創英国際特許法律事務所 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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, 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, 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:

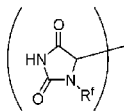
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: EXTERNAL PREPARATION

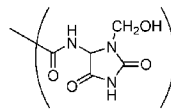
(54) 発明の名称: 外用剤



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: Provided is an external preparation containing (A) tranexamic acid or a salt thereof, (B) a saccharide, and (C) a compound represented by formula (I) or a salt thereof. (In formula (I), R^a indicates a C7-19 linear alkyl group or a group represented by -NR^dR^e, R^d and R^e each independently indicate a hydrogen atom or optionally substituted alkyl group, R^b and R^c each independently indicate a hydrogen atom, optionally substituted alkyl group, or group represented by formula (II). Here, R^b and R^c may bond to each other to form a ring. Substituents are a hydroxyl group, carboxy group, alkyl group, or group represented by formula (III). In formula (II), R^f indicates a hydrogen atom or an alkyl group optionally substituted by a hydroxyl group.

(57) 要約: (A) トラネキサム酸又はその塩と、(B) 糖類と、(C) 式 (I) で表される化合物又はその塩と、を含有する外用剤が提供される。[式 (I) 中、R^aは、炭素数 7 ~ 19 の直鎖アルキル基、又は -NR^dR^e で表される基を示し、R^d 及び R^e は、それぞれ独立に、水素原子、又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、R^b 及び R^c は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は式 (II) で表される基を示す。ここで、R^b 及び R^c は互いに結合して環を形成していてもよい。置換基は、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、又は式 (III) で表される基である。式 (III) 中、R^f は、水素原子、又は水酸基で置換されていてもよいアルキル基を示す。

WO 2016/002787 A1

明 細 書

発明の名称：外用剤

技術分野

[0001] 本発明は、外用剤に関する。

背景技術

[0002] トラネキサム酸には、色素沈着抑制作用などが知られており、美白などのために種々の化粧品に使用されている。一方、トラネキサム酸は日光暴露、高温などの条件下において、経時的に着色してしまうといった問題がある。また、トラネキサム酸を糖類と併用した場合にも着色が生じるといった問題がある。

[0003] トラネキサム酸を糖類と併用した場合の着色を抑制する手段として、例えば、特許文献1には、トラネキサム酸類と糖類とを含む組成物に、無機酸類又はそれらの塩、有機酸類又はそれらの塩、アルコール類、ビタミン類又はそれらの誘導体、キレート剤、並びに植物、海藻又は動物由来成分から選ばれる一種又は二種以上が配合されていることを特徴とする化粧料用組成物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2014-062077号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 特許文献1に記載の化粧料用組成物では、無機塩として主にピロ亜硫酸ナトリウムが用いられている。しかしながら、ピロ亜硫酸ナトリウムは経時的に不快な臭いを有する場合があります、無香料の製剤には適さなかった。また、この臭いは香料を用いても隠せないことがあった。

[0006] 本発明は、上記事情に鑑みてなされたものであり、トラネキサム酸と糖類とを含む外用剤において、時間経過による着色が抑制された外用剤を提供す

ることを目的とする。

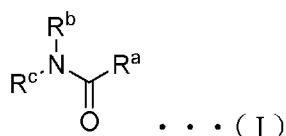
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、(A) トラネキサム酸（以下、「(A) 成分」ともいう。）と (B) 糖類（以下、「(B) 成分」ともいう。）とを含有する組成物に、更に (C) 式 (I) で表される化合物又はその塩（以下、「(C) 成分」ともいう。）を添加することで、組成物の着色を抑制できることを見出した。本発明は、これらの知見に基づくものである。

[0008] 本発明は、例えば、以下の [1] ～ [11] を提供する。

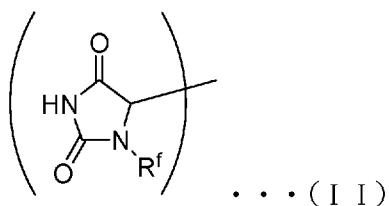
[1] (A) トラネキサム酸又はその塩と、(B) 糖類と、(C) 式 (I) で表される化合物又はその塩と、を含有する外用剤。

[化1]



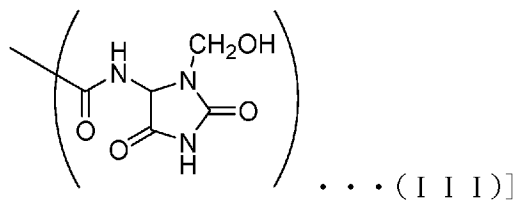
[式 (I) 中、R^aは、炭素数 7 ～ 19 の直鎖アルキル基、又は -N R^d R^e で表される基を示し、R^d 及び R^e は、それぞれ独立に、水素原子、又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、R^b 及び R^c は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は式 (II) で表される基を示す。ここで、R^b 及び R^c は互いに結合して環を形成していてもよい。前記置換基は、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、又は式 (III) で表される基である。

[化2]



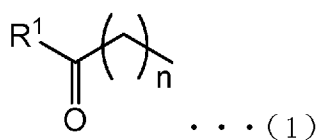
式 (II) 中、R^f は、水素原子、又は水酸基で置換されていてもよいアルキル基を示す。

[化3]



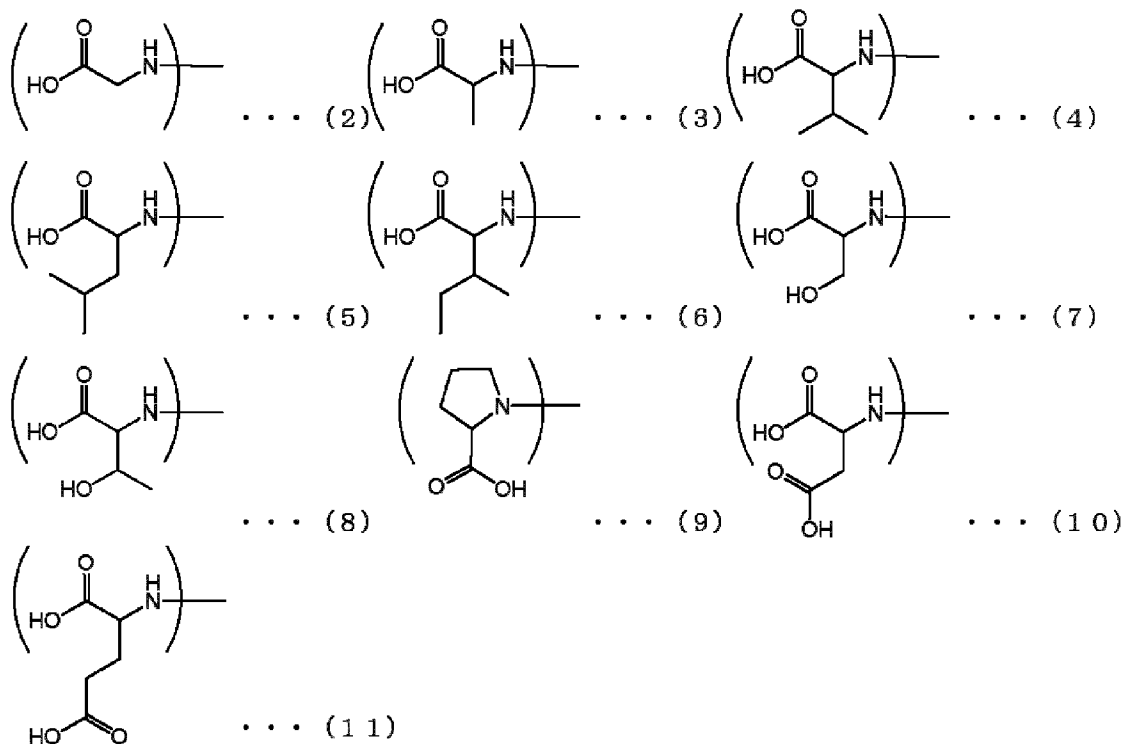
[2] 式(1)で表される化合物が、式(1)で表される化合物である、[1]に記載の外用剤。

[化4]

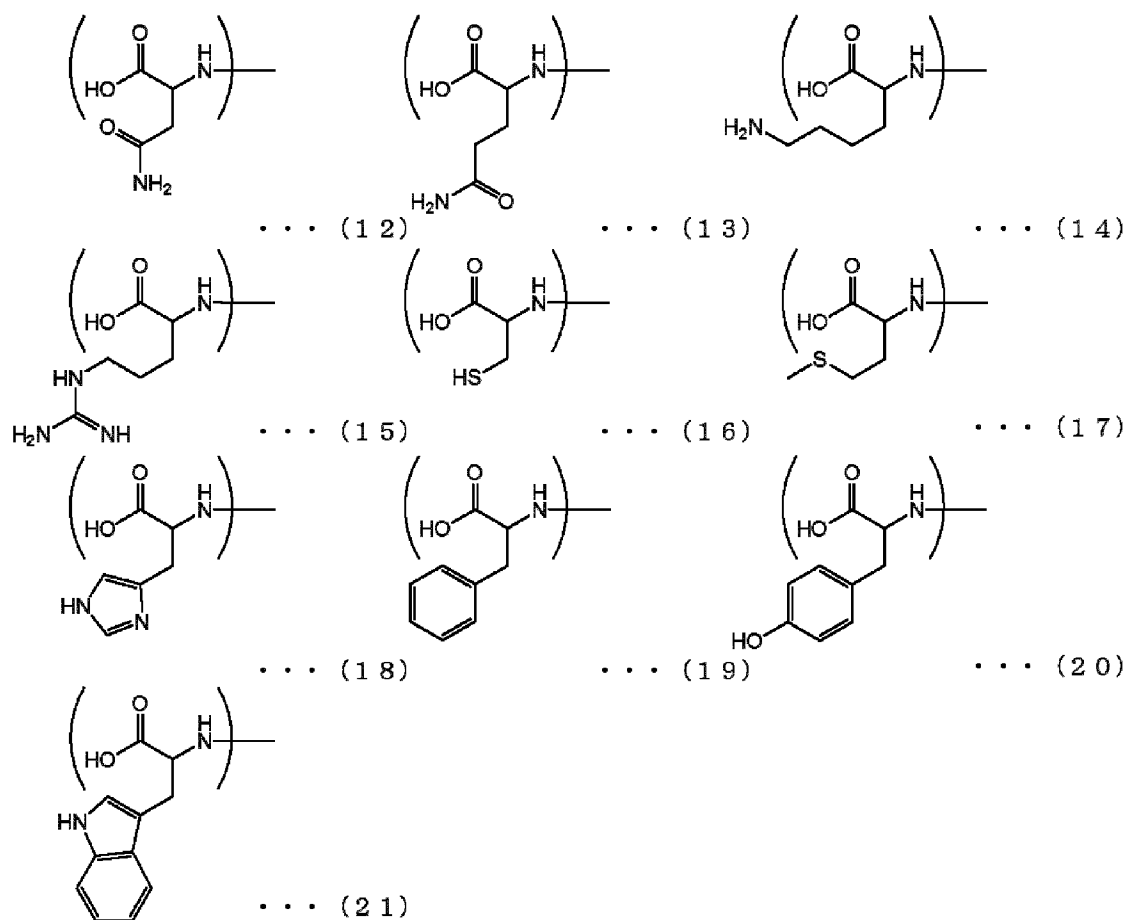


(式中、 R^1 は式(2)～(23)で表される基のいずれかを示し、 n は6～18の整数を示す。)

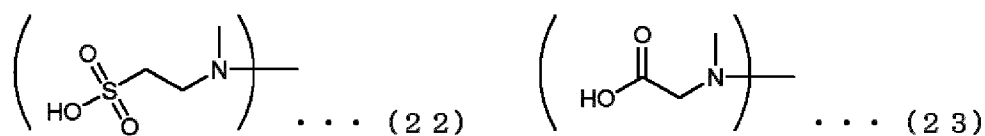
[化5]



[化6]

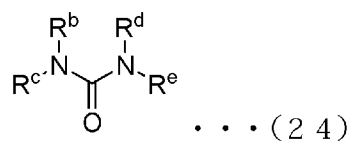


[化7]



[3] 式(1)で表される化合物が、式(24)で表される化合物である、
[1]に記載の外用剤。

[化8]



(式中、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、式(1)中の R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e と同義である。)

[4] (C)成分が、N-カプリロイルアシルグリシン、N-デカノイル-

Ｌ－プロリン、Ｎ－ステアロイル－Ｌ－グルタミン酸、アラントイン及びアルクロキサ、並びにこれらの塩からなる群から選択される少なくとも１種である、〔１〕に記載の外用剤。

〔５〕（Ｂ）成分が、単糖、二糖、オリゴ糖及び配糖体からなる群から選択される少なくとも１種である、〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の外用剤。

〔６〕美白、炎症の抑制若しくは改善、又は肌荒れの改善に使用するための外用剤であって、（Ａ）トラネキサム酸又はその塩と、（Ｂ）糖類と、（Ｃ）式（１）で表される化合物又はその塩と、を含有する、外用剤。

〔７〕美白、炎症の抑制若しくは改善、又は肌荒れの改善のための外用剤の使用であって、外用剤が（Ａ）トラネキサム酸又はその塩と、（Ｂ）糖類と、（Ｃ）式（１）で表される化合物又はその塩と、を含有する、使用。

〔８〕美白用、炎症の抑制用若しくは改善用、又は肌荒れの改善用薬剤を製造するための外用剤の使用であって、外用剤が（Ａ）トラネキサム酸又はその塩と、（Ｂ）糖類と、（Ｃ）式（１）で表される化合物又はその塩と、を含有する、使用。

〔９〕（Ａ）トラネキサム酸又はその塩と、（Ｂ）糖類と、（Ｃ）式（１）で表される化合物又はその塩と、を含有する外用剤を、皮膚に適用する工程を含む、美白方法、炎症を抑制若しくは改善する方法、又は肌荒れを改善する方法。

〔１０〕（Ａ）トラネキサム酸又はその塩と、（Ｂ）糖類と、（Ｃ）式（１）で表される化合物又はその塩と、を外用剤に含有させることにより、外用剤の着色を抑制する方法。

〔１１〕（Ａ）トラネキサム酸又はその塩と、（Ｂ）糖類と、（Ｃ）式（１）で表される化合物又はその塩と、を外用剤に含有させることにより、外用剤の着色及びｐＨの変化を抑制する方法。

発明の効果

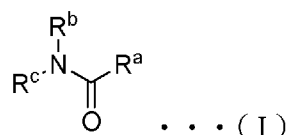
〔０００９〕 本発明によれば、トラネキサム酸と糖類とを含む外用剤において、熱又は時間経過による着色が抑制された外用剤を提供することが可能となる。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明を実施するための形態（以下、「本実施形態」という。）について詳細に説明する。なお、本発明は、以下の実施形態に限定されるものではない。

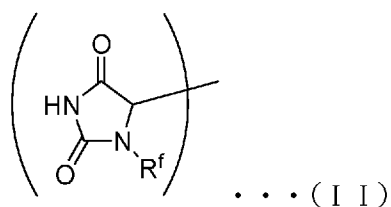
[0011] 本実施形態の外用剤は、（A）トラネキサム酸又はその塩と、（B）糖類と、（C）式（I）で表される化合物又はその塩を含有する。

[化9]



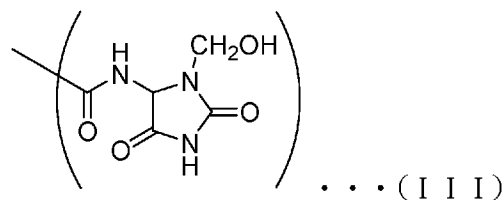
式（I）中、 R^a は、炭素数7～19の直鎖アルキル基、又は $-NR^dR^e$ で表される基を示し、 R^d 及び R^e は、それぞれ独立に、水素原子、又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、 R^b 及び R^c は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は式（II）で表される基を示す。ここで、 R^b 及び R^c は互いに結合して環を形成していてもよい。上記置換基は、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、又は式（III）で表される基である。

[化10]



式（II）中、 R^f は、水素原子、又は水酸基で置換されていてもよいアルキル基を示す。

[化11]



[0012] (A) トラネキサム酸又はその塩

トラネキサム酸は、trans-4-(アミノメチル)シクロヘキサノール-1-カルボン酸とも称される化合物であり、公知の方法により合成してもよく、市販品として入手することもできる。

[0013] トラネキサム酸の塩としては、外用剤として、薬理的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。トラネキサム酸の塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；亜鉛塩；鉄塩；アンモニウム塩；アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアミンとの塩などが挙げられる。トラネキサム酸の塩としては、中でも、ナトリウム塩、カリウム塩、トリエタノールアミン塩、アルギニン塩が好ましく、ナトリウム塩がより好ましい。

[0014] トラネキサム酸又はその塩は、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0015] 本実施形態の外用剤における（A）成分の含有量は、例えば、外用剤の全量を基準として、（A）成分の総含有量が、通常0.01～5重量%であることが好ましく、0.1～3重量%であることがより好ましく、0.5～2重量%であることが更に好ましい。（A）成分の含有量が上記範囲であると、本発明による効果をより一層高めることができる。（A）成分の含有量が上記範囲であると、本発明による効果に加え、トラネキサム酸又はその塩が有する美白、抗炎症、肌荒れ改善などの作用も得ることができる。

[0016] (B) 糖類

糖類としては、通常の皮膚外用組成物に用いられるものであれば特に限定されず、例えば、単糖、二糖、オリゴ糖、多糖、配糖体及び糖アルコールが挙げられる。

[0017] 単糖としては、例えば、D-エリツルロース、D-エリトロース、D-トレオースなどのテトロース類；D-アラビノース、L-アラビノース、D-

キシロース、D-リキソース、L-リキソース、D-リボースなどのアルドペントース類；D-キシルロース、L-キシルロース、D-リブロース、L-リブロースなどのケトペントース類；D-ガラクトース、L-ガラクトース、D-グルコース、D-タロース、D-マンノースなどのアルドヘキソース類；L-ソルボース、D-タガトース、D-プシコース、D-フルクトースなどのケトヘキソース類；D-アピオース、D-ハマメロースなどの分枝糖類；リボース、アラビノース、キシロースなどのペントース；グルコース、ガラクトース、フルクトースなどのヘキソース；グルコサミン、ガラクトサミンなどのアミノ糖；又はこれらの単糖の誘導体などが挙げられる。

[0018] 二糖、オリゴ糖及びその配糖体としては、上述した単糖又はその誘導体を、1種含むホモオリゴ糖、又は二種以上を含むヘテロオリゴ糖が挙げられる。ホモオリゴ糖としては、例えば、キシロビオース、キシロトリオース、キシロテトラオース、キシロペンタオースなどのキシロオリゴ糖類；アガロビオース、カラビオースなどのガラクトオリゴ糖類；マルトース、マルトトリオース、マルトテトラオース、マルトペンタオース、イソマルトース、ソホロース、セロビオース、セロトリオース、セロテトラオース、セロペンタオース、トレハロース、ネオトレハロース、イソトレハロースなどのグルコオリゴ糖類；マンノオリゴ糖類；イヌロビオース、イヌロトリオース、イヌロテトラオース、イヌロペンタオースなどのフルクトオリゴ糖類などが挙げられる。ヘテロオリゴ糖としては、ビシアノース、イソプリメベロース、サンブビオース、プリメベロース、リコテトラオース、ソラビオース、メリビオース、マンニノトリオース、ラクトース、リコビオース、リコトリオース、エピセロビオース、スクロース、ツラノース、マルツロース、イソケストース、エルロース、ケストース、ゲンチアノース、ラクツロース、エピゲンチビオース、イソリクノース、ウンベリフェロース、セサモース、ラフィノース、リクノース、ロビノビオース、シラノビオース、ルチノース、カコトリオース、ソラトリオース、 α -グルカンオリゴサッカリド（重合度が2～10のグルコースオリゴマー）などが挙げられる。

[0019] 多糖としては、キサンタンガム、セルロース、グアーガム、スターチ、プルラン、デキストラン、フルクタン、マンナン、寒天、カラギーナン、キチン、キトサン、ペクチン、アルギン酸、デンプン、グリコーゲン、ヒアルロン酸などの多糖類が挙げられる。多糖には、これらの糖がメチル基、エチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、アセチル基、ステアロキシ基、グリセロール、プロピレングリコールなどで置換された誘導体も含まれる。これらの置換基は、単独で又は複数の組合せで置換することができる。置換基を有する多糖としては、具体的には、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルグアーガム、ヒドロキシエチルスターチ、メチルセルロース、メチルグアーガム、メチルスターチ、エチルセルロース、エチルグアーガム、エチルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルグアーガム、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルグアーガム、ヒドロキシエチルメチルスターチ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルグアーガム、ヒドロキシプロピルメチルスターチ、ステアロキシヒドロキシプロピルメチルセルロース、アセチル化ヒアルロン酸、アルギン酸プロピレングリコール、ヒアルロン酸プロピレングリコールなどが挙げられる。

[0020] 配糖体としては、例えば、アルブチン、アスコルビン酸グルコシド、グルコシルセラミド、アントシアニン、ルチン、ヘスペリジン、ダイジンなどが挙げられる。

[0021] 糖アルコール類としては、例えば、キシリトール、トレハロース、マルチトール、マンニトール、ソルビトール、エリスリトール、アラビトール、リビトール、ガラクトール、グルシトール、エリトリトールが挙げられる。

[0022] これら糖類のうち、グルコース、アラビノース、ガラクトース、マンノース、マルトース、フルクトース、ラクトース、 α -グルカンオリゴサッカリド、カラギーナン、デキストリン、ペクチン、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、アセチルヒアルロン酸ナトリウム、加水分解ヒアルロン酸、ヒ

アルロン酸ヒドロキシプロピルトリアンモニウム、加水分解ヒアルロン酸亜鉛、ヒアルロン酸クロスポリマーナトリウム、ヒアルロン酸P G、コンドロイチン硫酸、可溶性コラーゲン、カードラン、キサンタンガム、カラギーナン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、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、カチオン化セルロース、アルギン酸塩、シクロデキストリン、デキストラン、プルラン、アルブチン、アスコルビン酸グルコシドなどが好ましい。糖類としては、グルコース、マルトース、フルクトース、ラクトース、 α -グルカンオリゴサッカリド、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、アセチルヒアルロン酸ナトリウム、加水分解ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリアンモニウム、加水分解ヒアルロン酸亜鉛、ヒアルロン酸クロスポリマーナトリウム、ヒアルロン酸P G、キサンタンガム、カラギーナン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、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、カチオン化セルロース、アルギン酸塩、アルブチン、アスコルビン酸グルコシドなどがより好ましい。糖類としては、グルコース、マルトース、フルクトース、ラクトース、 α -グルカンオリゴサッカリド、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸塩、メチルセルロース、アルブチン、アスコルビン酸グルコシドなどが更に好ましい。

[0023] 糖類は、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

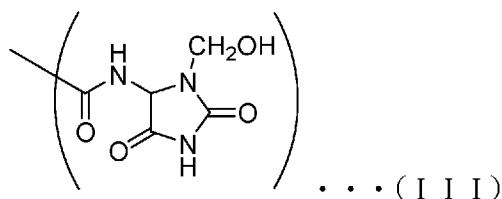
[0024] 本実施形態の外用剤における(B)成分の含有量は、(B)成分が総量で、0.01~7重量%であることが好ましく、0.05~5重量%であることがより好ましく、0.1~3重量%であることが更に好ましい。(B)成分の含有量が上記範囲であれば、本発明による効果をより一層高めることが

できる。

[0025] (C) 式 (I) で表される化合物又はその塩

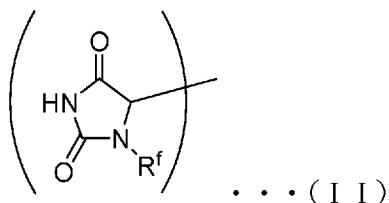
本実施形態に係る (C) 成分の式 (I) 中の R^a は炭素数 7 ~ 19 の直鎖アルキル基、又は $-NR^dR^e$ で表される基を示す。 R^d 及び R^e は、それぞれ独立に、水素原子又はアルキル基を示し、アルキル基は置換基を有していてもよい。当該置換基としては、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、又は式 (III) で表される基であってよく、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、又は式 (III) で表される基であることが好ましく、式 (III) で表される基であることがより好ましい。

[0026] [化12]



[0027] 式 (I) 中の R^b 及び R^c は、それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、又は式 (II) で表される基を示し、アルキル基は置換基を有していてもよい。当該置換基としては、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、又は式 (II) で表される基であってよく、水酸基、カルボキシ基、又はアルキル基であることが好ましい。 R^b 及び R^c は、互いに結合して環を形成していてもよい。

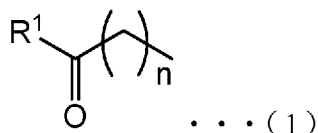
[0028] [化13]



式 (II) 中、 R^f は、水素原子又は水酸基で置換されていてもよいアルキル基を示す。

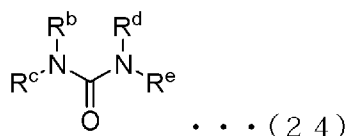
[0029] 式 (I) で表される化合物は、式 (1) 又は式 (24) で表される化合物であることが好ましい。

[0030] [化14]



式(1)中、 R^1 は式(2)～(23)で表される基のいずれかを示し、 n は6～18の整数を示す。

[0031] [化15]



式(24)中、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、上述したものである。

[0032] 式(1)中のR¹は、式(2)～(23)で示される基のいずれかであれば特に限定されない。本実施形態の外用剤が、(C)成分として式(1)で表される化合物を含有する場合、外用剤の着色を抑制するという効果に加えて、外用剤のpHの変化を抑制することもできる。外用剤のpHは、含まれる有効成分によっては外用剤の変色の原因になったり、外用剤の粘度に關与するため使用感又は性状の変化の原因となったりするため、変化しないことが好ましい。本実施形態の外用剤の着色及びpH変化をより抑制するという観点から、式(1)中のR¹は、式(2)、式(3)、式(9)、式(10)、式(11)、式(22)又は式(23)で示される基であることが好ましく、式(2)、式(9)、又は式(11)がより好ましい。式(1)で表される化合物中のnは6～18が好ましく、7～18がより好ましい。本実施形態の外用剤の着色及びpH変化をより一層抑制するという観点から、式(1)で表される化合物としては、例えば、N-カプリロイルアシルグリシン、N-デカノイル- γ -プロリン及びN-ステアロイル- γ -グルタミン酸が好ましい。

[0033] 本実施形態の外用剤の着色をより一層抑制するという観点から、式（24）で表される化合物としては、例えば、アラントイン（（2，5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル）尿素）若しくはその塩、又はイミダゾリジニル尿

素（N，N′－メチレンビス〔N′－（3－ヒドロキシメチル－2，5－ジオキソ－4－イミダゾリジニル）尿素〕）であることが好ましく、アラントイン又はその塩であることがより好ましい。

[0034] (C) 成分の塩としては、外用剤として、薬理学的に（製薬上）又は生理学的に許容されるものであれば、特に制限されない。（C）成分の塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ヒドロキシアルミニウム塩などのアルミニウム塩；亜鉛塩；鉄塩；アンモニウム塩；アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアミンとの塩などが挙げられる。（C）成分の塩としては、中でも、ナトリウム塩、カリウム塩、トリエタノールアミン塩、アルギニン塩が好ましく、ナトリウム塩がより好ましい。アラントインの塩としては、アルクロキサ（アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート）が好ましい。

[0035] (C) 成分は、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせで使用してもよい。

[0036] 本実施形態の外用剤における（C）成分の含有量は、例えば、外用剤の全量を基準として、（C）成分の総含有量が、通常、0.01～10重量%であることが好ましく、0.05～8重量%であることがより好ましく、0.1～5重量%であることが更に好ましい。（C）成分が、アラントイン、アルクロキサ、イミダゾリジニル尿素、又はその塩である場合、その含有量は、例えば、外用剤の全量を基準として、（C）成分の総含有量が、0.01～5重量%であることが好ましく、0.05～2重量%がより好ましく、0.1～1重量%が更に好ましい。（C）成分の含有量が上記範囲内であれば、本発明による効果をより一層高めることができる。

[0037] 本実施形態の外用剤における（C）成分の含有量は、使用する糖類によって（B）成分と（C）成分の配合比を適宜調節することができる。（C）成分の含有量は、（B）成分1重量部当たり、0.05～5重量部が好ましく

、0.1～4重量部がより好ましく、0.15～3.0重量部が更に好ましい。(C)成分が、(B)成分に対して上記範囲の割合で含有されていれば、本実施形態の外用剤の着色又はpH変化を十分に抑制することができ、着色反応に伴い発生する臭いも抑制できる傾向にある。

[0038] 式(1)で表される化合物の製造方法は、特に限定されるものではない。式(1)で表される化合物の製造方法は、例えば、アミノ基を有する化合物とカルボキシル基を有する化合物とを縮合することで誘導体を調製してもよい。式(1)で表される化合物の製造方法は、特に限定されるものではない。式(1)で表される化合物の製造方法は、例えば、アミノ酸のアミノ基と脂肪酸のカルボキシル基を縮合することで誘導体を調製してもよい。式(24)で表される化合物の製造方法は、特に限定されるものではない。式(24)で表される化合物の製造方法は、例えば、尿素を酸化処理することで誘導体を調製してもよい。

[0039] 本実施形態の外用剤は、医薬品、医薬部外品又は化粧品 of のいずれであってもよい。本実施形態の外用剤は、皮膚に適用される皮膚外用剤であることが好ましい。

[0040] 医薬品用に用いられる本実施形態の外用剤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、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などに従い製造することができる。外用剤の形態としては、中でも、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、ローション剤、及びエアゾール剤が好ましく、液剤、懸濁剤、クリーム剤、乳剤、及びゲル剤がより好ましい。

[0041] 医薬部外品又は化粧品用に用いられる外用剤とする場合も、上記の医薬品用の外用剤と同様の形態にすることができる。また、それ以外にも、外用剤の形態としては、スティック剤又は不織布に薬液を含浸させたシート剤などが挙げられる。医薬部外品又は化粧品用に用いられる外用剤の形態としては、中でも、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、ローション

剤及びシート剤が好ましく、液剤、懸濁剤、クリーム剤、乳剤及びゲル剤がより好ましい。

[0042] 本実施形態の外用剤が、クリーム剤及び乳剤のように油性基剤と水性基剤とを含む場合は、W/O型でもよく、O/W型でもよい。本実施形態の外用剤は、O/W型が好ましい。

[0043] 医薬部外品又は化粧品用の外用剤とする場合の用途としては、例えば、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、ボディークリームなどの基礎化粧料；洗顔料、メイク落とし、ひげそり剤、ボディーシャンプー、シャンプー、リンス、トリートメントなどの洗浄用化粧料；リップクリーム、口紅などの口唇用化粧料；ファンデーション、マスカラなどのメイクアップ化粧料；除毛剤；並びに浴用剤などが挙げられる。

[0044] 本実施形態の外用剤は上記成分のほか、医薬品、医薬部外品又は化粧品に通常使用される基剤又は担体を含有することができる。また、本実施形態の外用剤は、必要に応じて添加剤を含有することができる。

[0045] 本実施形態の外用剤が含有する基剤又は担体としては、例えば、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、軽質流動パラフィンなどの炭化水素；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、シリコーンレジンなどのシリコーン油；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、ベヘニルアルコールなどの高級アルコール；コレステロー

ル、フィトステロール、ヒドロキシステアリン酸フィトステリルなどのステロール類；ホホバ油、メドウフォーム油、ヒマワリ油、ブドウ種子油、椿油、スクワラン、シアバター、コメ胚芽油などの植物油；ラノリン、オレンジラフィー油、スクワラン、馬油などの動物油；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、カチオン化グアーガム、アセチル化ヒアルロン酸などの天然高分子誘導体；ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体などの合成高分子；カラギーナン、アルギン酸、セルロース、グアーガム、クインスシード、デキストラン、ジェランガム、ヒアルロン酸などの天然高分子；ポリビニルブチラート；ポリエチレングリコール；ジオキサン；ブチレングリコールアジピン酸ポリエステル；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、イソノナン酸イソノニル、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、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリルなどのエステル類；デキストリン、マルトデキストリンなどの多糖類；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；上記説明した炭素数２～６、水酸基数２～４の多価アルコール；上記説明したグリコールエーテル；コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、クエン酸などの有機酸；並びに水などの水系基剤などが挙げられる。本実施形態の外用剤が含有する基剤又は担体としては、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。

[0046] 本実施形態の外用剤の好ましい例として、基剤として多価アルコールを含む液剤、懸濁剤、クリーム剤、乳剤及びゲル剤が挙げられる。

[0047] 基剤又は担体は、１種を単独で使用してもよく、２種以上を組み合わせで使用してもよい。

[0048] 本実施形態の外用剤には、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を添加することができる。添加剤としては、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、清涼化剤、香料、パール
光沢付与剤などが挙げられる。

[0049] 酸化防止剤としては、例えば、ジブチルヒドロキシルエン、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、L-アスコルビン酸塩などが挙げられる。

[0050] 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、ペンター-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタンなどの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などの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）、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）、イソステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタンなどの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；セトステアリルグルコシドなどの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、ポリオキシエチレンベヘニルエーテルなどの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、オレイルアミンなどのアミン類；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、PEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコンなどのシリコン系界面活性剤；リン脂質、サーファクチン、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、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、ジ-2-エチルヘキシルアミンなどのアルキルアミン；ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラウリルヒドロキシス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。

[0051] 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、ヒアルロン酸、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、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、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、カルボキシエチルセルロースなどのセルロース系増粘剤などが挙げられる。

[0052] 防腐剤又は保存剤としては、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、グリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられる。

[0053] pH調整剤としては、例えば、無機酸（塩酸、硫酸、リン酸、ポリリン酸、ホウ酸など）、有機酸（乳酸、乳酸ナトリウム、酢酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、コハク酸ナトリウム、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、プロピオン酸、アスパラギン酸、イプシロンアミノカプロン酸、グルタミン酸、アミノエチルスルホン酸など）、グルコノラクトン、酢酸アンモニウム、無機塩基（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなど）、並びに有機塩基（モノエタノールアミン、トリエタノール

アミン、ジイソプロパノールアミン、リジン、トリイソプロパノールアミンなど）などが挙げられる。

[0054] 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、ブチルヒドロキシアニソールなどが挙げられる。

[0055] 刺激低減剤としては、例えば、甘草エキス、アルギン酸ナトリウム、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンなどが挙げられる。

[0056] キレート剤としては、例えば、エチレンジアミン4酢酸（エデト酸）、エチレンジアミン4酢酸塩（ナトリウム塩（エデト酸ナトリウム：日本薬局方、EDTA-2Naなど）、カリウム塩など）、フィチン酸、グルコン酸、ポリリン酸、メタリン酸などが挙げられる。キレート剤としては、中でも、エデト酸ナトリウムが好ましい。

[0057] 着色剤としては、例えば、無機顔料、天然色素などが挙げられる。

[0058] 清涼化剤としては、メントール、メントキシプロパンジオール、モノメンチルグリセリルエーテル、乳酸メンチル、カンフル、オイゲノール、ミント油、ハッカ油などが挙げられる。

[0059] パール光沢付与剤としては、例えば、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸エチレングリコール、ジステアリン酸トリエチレングリコールなどが挙げられる。パール光沢付与剤としては、中でも、ジステアリン酸エチレングリコールが好ましい。

[0060] 添加剤は、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0061] 本実施形態の外用剤は、本発明の効果を損なわない範囲で、その他の有効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、抗炎症成分、抗菌成分、ビタミン類、ペプチド又はその誘導体、アミノ酸又はその誘導体、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、紫外線防御成分（紫外線吸収成分、紫外線散乱成分）などが挙げられる。

[0062] 保湿成分としては、例えば、セラミド、コレステロール、リン脂質などの

脂質；カミツレエキス、クワエキス、ドクダミエキス、ニンジンエキス、ハマメリスエキス、ビルベリー葉エキス、チャエキス、シソエキスなどの植物抽出エキス；ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、アセチルヒアルロン酸、アセチル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、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどのムコ多糖；コラーゲン、エラスチン、ケラチン、キチン、キトサンなどの高分子化合物；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、及びジグリセリントレハロースなどの多価アルコール；アラニン、セリン、ロイシン、イソロイシン、スレオニン、グリシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、グルコサミン、アスパラギン酸、テアニン、アルギニンなどのアミノ酸；乳酸ナトリウム、尿素、ピロリドンカルボン酸ナトリウムなどの天然保湿因子；ソルビトールなどの糖アルコール；レシチン、水素添加レシチンなどのリン脂質；ポリグルタミン酸；MPCポリマー（例えば、LIPIDURE（登録商標）など）などのリン脂質極性基を有する高分子；ポリオキシプロピレンメチルグルコシド；トリメチルグリシン（ベタイン）；ヒドロキシエチルウレア；アクリル酸・アクリルアミド・塩化ジメチルジアリルアンモニウム共重合体などが挙げられる。保湿剤としては、中でも、使用感を考慮すると、セラミド、コレステロール、リン脂質などの脂質；クワエキス、ドクダミエキス、ニンジンエキス、ビルベリー葉エキスなどの植物抽出エキスが好ましい。

[0063] 抗炎症成分としては、例えば、植物（例えば、ブドウ、オタネニンジン、及びコンフリーなど）に由来する成分、アラントイン、グリチルリチン酸又はその誘導体、酸化亜鉛、塩酸ピリドキシン、サリチル酸又はその誘導体、及び ϵ -アミノカプロン酸、プロアントシアニジン、トコフェロール又はその誘導体、アスコルビン酸又はその誘導体、ヘスペリジン、グルコシルヘスペリジン、エルゴチオネイン、亜硫酸水素ナトリウム、エリソルビン酸又はその塩、フラボノイド、グルタチオン、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシドジ

スムターゼ、チオレドキシン、タウリン、チオタウリン、ヒポタウリンなどが挙げられる。

[0064] 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、1, 2-ペンタンジオールなどのアルカンジオール、グリセリン脂肪酸エステル、アゼライン酸、塩酸アルキルジアミノグリシン、グルコン酸クロルヘキシジン、パラフェノールスルホン酸亜鉛などが挙げられる。

[0065] 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など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 - δ -トコフェリルレチノエート、 α -トコフェリルレチノエート、 β -トコフェリルレチノエートなどのビタミンA類； β -カロチン、 α -カロチン、 γ -カロチン、 δ -カロチン、リコピン、ゼアキサンチン、クリプトキサンチン、エキネノンなどのプロビタミンA類； δ -トコフェロール、 d - α -トコフェロール、酢酸 d - α -トコフェロール、コハク酸 d - α -トコフェロール、コハク酸 d - α -トコフェロールカルシウム、ニコチン酸トコフェロールなどのビタミン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、リボフラビントトラニコチン酸エステルなどのビタミンB2類；ニコチン酸 d - α -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 β -ブトキシエチル、ニコチン酸1-(4-メチルフェニル)エチルなどのニコチン酸類；ステアリン酸アスコルビル、ジパルミチン酸L-アスコルビル、テトライソパルミチン酸アスコルビル（テトラ2-ヘキシルデカン

酸アスコルビル)、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、アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、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、コレカルシフェロールなどのビタミンD類;フィロキノン、ファルノキノンなどのビタミン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、チアミントリリン酸エステルモノリン酸塩などのビタミン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、塩酸ピリドキサミンなどのビタミンB6類;シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、デオキシアデノシルコバラミンなどのビタミンB12類;葉酸、プテロイルグルタミン酸などの葉酸類;ニコチン酸、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、パントテニルエチルエーテルなどのパントテン酸類;ビオチン、ビオチシンなどのビオチン類;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、アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウムなどのアスコルビン酸誘導体であるビタミンC類;γ-オリザノール、カルニチン、フェルラ酸、α-リポ酸、オロット酸などのビタミン様作用因子などが挙げられる。

[0066] 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、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、パルミトイルテトラペプチドなど）などが挙げられる。

[0067] アミノ酸又はその誘導体としては、例えば、ベタイン（トリメチルグリシン）、プロリン、ヒドロキシプロリン、アルギニン、リジン、セリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、 β -アラニン、スレオニン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、ヒスチジン、タウリン、 γ -アミノ酪酸、 γ -アミノ- β -ヒドロキシ酪酸、カルニチン、カルノシン、クレアチンなどが挙げられる。

[0068] 細胞賦活化成分としては、例えば、 γ -アミノ酪酸、 ε -アミノプ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、パントテン酸類などのビタミン類；グリコール酸、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；感光素301号などが挙げられる。

[0069] 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、メバロノラクトンなどが挙げられる。

[0070] 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、又はトウモロコシ）に由来する成分；グルコシルヘスペリジンなどが挙げられる。

[0071] 角質軟化成分としては、例えば、尿素、サリチル酸、グリコール酸、グルコン酸、フルーツ酸、フィチン酸、ラノリン、乳酸、乳酸塩、クエン酸、イオウなどが挙げられる。

[0072] 美白成分としては、例えば、アルブチン；ハイドロキノン；コウジ酸；エラグ酸；フィチン酸；ルシノール；カモミラET；アスコルビン酸又はその誘導体；ビタミンE又はその誘導体；パントテン酸又はその誘導体；美白作用を有する植物成分（例えば、植物エキス、又は精油）などが挙げられる。

[0073] 収斂成分としては、例えば、ミョウバン、クロロヒドロキシアルミニウム、塩化アルミニウム、アラントインアルミニウム塩、硫酸亜鉛、パラフェノールスルホン酸亜鉛、酸化亜鉛、硫酸アルミニウムカリウムなどの金属塩；タンニン酸、クエン酸、乳酸、コハク酸などの有機酸；メントール、エタノールなどが挙げられる。

[0074] 紫外線吸収成分としては、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、ジメトキシベンジリデンオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシル、2,4-ビス-[{4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ}-フェニル]-6-(4-メトキシフェニル)-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オ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及びその誘導体、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などが挙げられる。

[0075] 紫外線散乱成分としては、例えば、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化鉄、酸化セリウム、酸化ジルコニウム、ケイ酸チタン、ケイ酸亜鉛、無水ケイ酸、ケ

イ酸セリウム、含水ケイ酸などの無機化合物；これらの無機化合物を含水ケイ酸、水酸化アルミニウム、又はマイカ、タルクなどの無機粉体で被覆したもの；これらの無機化合物をポリアミド、ポリエチレン、ポリエステル、ポリスチレン又はナイロンなどの樹脂粉体に複合化したもの；これらの無機化合物をシリコーン油、脂肪酸アルミニウム塩などで処理したものなどが挙げられる。

[0076] 洗浄成分としては、例えば、ポリオキシアルキレンアルキル（又はアルケニル）エーテル硫酸塩、アルキル（又はアルケニル）硫酸塩、高級脂肪酸塩（パルミチン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸など）、エーテルカルボン酸塩、アミドエーテルカルボン酸塩、アルキルリン酸エステル塩、N-アシルアミノ酸塩（N-ラウロイルアスパラギン酸ナトリウム、水酸化カリウム／N-ヤシ油脂肪酸アシルグルタミン酸カリウム、ヤシ油脂肪酸アシルグリシンナトリウム、ミリストイルグルタミン酸など）、ポリオキシアルキレン脂肪酸アミドエーテル硫酸塩、アシル化イセチオン酸塩、アシル化タウレートなどのアニオン界面活性剤；アルキレンオキサイドが付加していてもよい、直鎖又は分岐鎖の長鎖アルキル基を有するモノ又はジ長鎖アルキル第4級アンモニウム塩などのカチオン界面活性剤；カルボベタイン、スルホベタイン、イミダゾリニウムベタイン（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、N-ヤシ油脂肪酸アシル-N-カルボキシメトキシエチル-N-カルボキシメチルエチレンジアミンナトリウムなど）、アミドベタインなどの両性界面活性剤が挙げられる。

[0077] その他の有効成分は、1種を単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0078] 本実施形態の外用剤は、容器詰めされた外用剤であってもよい。容器形状としては、例えば、ボトルタイプ、チューブタイプ、ジャータイプ、スポイドタイプ、ディスペンサータイプ、パウチ袋、チアパックなどを例示できる。また、容器材料としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリブ

ロピレン、ポリエチレン（HDPE、LDPE、及びLLDPEなど）、ABS樹脂、エチレンビニルアルコール樹脂、ポリスチレン、ガラス、金属（アルミなど）などを例示できる。また、これらの材料の強度、柔軟性、耐候性、容器に収容する成分の安定性などを考慮して、これらの材料を含む容器に各種コーティング処理を施したり、これらの材料を例えば混合するなどして組み合わせて容器材料としたり、これらの材料からなる層を積層して容器材料とすることができる。また、当業者であれば、容器からの製剤の吐出量を調節し、又は容器への製剤の付着を軽減するために、容器のノズル及び製剤の吐出部の口径、及び材質を適宜選択することができる。

[0079] 本実施形態の外用剤の使用方法としては、使用対象の皮膚の状態、年齢、性別などによって異なるが、例えば以下の方法が挙げられる。使用方法は、本実施形態の外用剤を1日数回（例えば、1～5回、好ましくは1～3回）、適量（例えば、0.05～5g）を皮膚に塗布すればよい。また、トラネキサム酸の1日使用量が、例えば0.00001～0.05g、好ましくは0.0001～0.02g、より好ましくは0.0002～0.01gとなるように外用剤を塗布すればよい。また、外用剤の塗布期間は、例えば1～6ヶ月間、好ましくは3～6ヶ月間とすればよい。

[0080] 本実施形態の外用剤は、トラネキサム酸の生理活性を期待して、肌のシミ、炎症などを有する人に好適に使用できる。本実施形態の外用剤は、その他、種々の皮膚疾患、又は皮膚トラブルを有する人にも好適に使用できる。また、皮膚トラブルの予防のため、本実施形態の外用剤は、正常な肌を有する人も好適な使用対象となる。

[0081] 本発明に係る外用剤は、トラネキサム酸の生理活性によって、美白、炎症の抑制若しくは改善、又は肌荒れの改善といった効果を有する。したがって、本発明は、下記の各実施形態に係る発明ととらえることもできる。

[0082] 本発明の一実施形態として、美白、炎症の抑制若しくは改善、又は肌荒れの改善に使用するための本発明の外用剤が提供される。

[0083] 本発明の一実施形態として、美白、炎症の抑制若しくは改善、又は肌荒れ

の改善のための本発明の外用剤の使用が提供される。

[0084] 本発明の一実施形態として、美白用、炎症の抑制用若しくは改善用、又は肌荒れの改善用薬剤を製造するための本発明の外用剤の使用が提供される。

[0085] 本発明の一実施形態として、本発明の外用剤を、皮膚に適用（塗布）する工程を含む、美白方法、炎症を抑制若しくは改善する方法、又は肌荒れを改善する方法が提供される。

[0086] また、本発明に係る外用剤は、熱又は時間経過による外用剤の着色が抑制されたものである。

[0087] したがって、本発明の一実施形態として、（A）トラネキサム酸又はその塩と、（B）糖類と、（C）式（I）で表される化合物又はその塩と、を外用剤に含有させることにより、該外用剤の着色を抑制する方法が提供される。

[0088] 更に、本発明に係る外用剤は、熱又は時間経過による外用剤の着色及びpHの変化が抑制されたものである。

[0089] したがって、本発明の一実施形態として、（A）トラネキサム酸又はその塩と、（B）糖類と、（C）式（I）で表される化合物又はその塩と、を外用剤に含有させることにより、該外用剤の着色及びpHの変化を抑制する方法が提供される。

[0090] 上記各実施形態における外用剤に含有される、必須成分、その他の添加剤、及びこれらの含有量は上述したとおりである。

実施例

[0091] 以下、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0092] [試験例1：外用剤の色差、臭い及びpH変化の測定]

（1）試験液調製

実施例及び比較例で使用した試験液は、各種試薬を表1～表3に示す配合比で混合し、調製した。

[0093] （2）試験方法

調製した試験液を20 mL容量のガラス製容器に充填し、下記に示す測定条件で25℃における試験液の色差、臭い、pHを測定した。その後、試験液を60℃の恒温槽に移し、1週間保温した。1週間後、60℃で保温していた試験液を取り出して25℃で恒温化し、再度各種測定を行った。

[0094] (色差測定)

試験液1 mLをガラスセル(CM-A97、厚さ2 mm)に入れ、色差を分光測色計CM-5(コニカミノルタ株式会社製)により測定した。測定値は、精製水をブランクとした時の Δb^* を用いた。色差の変化は下記の計算式により算出した。

(色差の変化量) = (60℃で保温後の試験液の測定値) - (保温前の試験液の測定値)

[0095] (臭いの評価)

試験液の臭いは以下のように評価した。

±: 60℃で保温した後でも、保温する前と臭いが変わらなかった。

+: 60℃で保温した後では、臭いがきつくなった。

[0096] (pHの評価)

試験液のpHは、pHメーター(HORIBA pH METER F-52、堀場製作所社製)で測定した。pHの変化は下記の計算式により算出した。

(pHの変化量) = (60℃で保温後の試験液のpH) - (保温前の試験液のpH)

[0097] (総合評価)

60℃で保温する前後で、試験液の色差、臭い及びpHを評価した結果を比較した結果を以下のように評価した。

◎: 対照となる比較例に対して、測定した評価の全てが良好だった。

○: 対照となる比較例に対して、測定した評価のうち2つが良好だった。

△: 対照となる比較例に対して、測定した評価のうち1つが良好だった。

×: 対照となる比較例に対して、測定した評価の1つも良好ではなかった。

なお、対照となる比較例とは、実施例 1 では比較例 1、実施例 2 では比較例 2、実施例 3 では比較例 3、実施例 4 では比較例 4、比較例 5～7 及び実施例 5～6 では比較例 3、実施例 7 では比較例 8 である。

[0098] (3) 試験結果

試験結果を表 1～表 3 に示す。(A) 成分と (B) 成分のみを含有する試験液 (比較例 1～4)、又は (C) 成分とは異なるアミノ酸などを含有する試験液 (比較例 5～7) と比較すると、(A) 成分と (B) 成分に加えて (C) 成分を含有している試験液 (実施例 1～6) では、試験液の色差及び pH 変化が顕著に抑制され、臭いの変化も抑制される傾向が見られた。また、(B) 成分として配糖体を用いた試験液 (比較例 8 及び実施例 7) でも (C) 成分を添加することで、試験液の色及び pH の変化を抑制することが分かる。

[0099] [表1]

単位(重量%)		比較例1	実施例1	比較例2	実施例2	比較例3	実施例3	比較例4	実施例4
(A)成分	トラネキサム酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(B)成分	グルカンオリゴサッカリド	0.1	0.1	0.5	0.5	1.0	1.0	2.0	2.0
(C)成分	N-カプリロイルアシルグリシン (リパサイドC8G)	—	0.3	—	0.3	—	0.3	—	0.3
	メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	精製水	97.7	97.4	97.3	97.0	96.8	96.5	95.8	95.5
評価	色の変化量	0.05	0.03	0.47	0.2	1.32	0.76	3.85	2.63
	臭いの変化	±	±	+	±	+	±	+	+
	pHの変化量	-0.25	0.02	-0.37	0.01	-0.5	0.04	-0.72	-0.02
	総合評価	—	△	—	◎	—	◎	—	○

[0100] [表2]

単位(重量%)		比較例3	比較例5	比較例6	比較例7	実施例5	実施例6
(A)成分	トラネキサム酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(B)成分	グルカンオリゴサッカリド	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	トリメチルグリシン	—	—	1.0	—	—	—
	グリシン	—	—	—	1.0	—	—
	カプリルヒドロキサム酸、 カプリルグリコール、グリセリンの混合物 (Spectrastat G)	—	0.3	—	—	—	—
	N-デカノイル-L-プロリンナトリウム液 (プロデュウP-DS-12)	—	—	—	—	1.0	—
(C)成分	N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム (アミノフトHS-11P)	—	—	—	—	—	0.3
	メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	精製水	96.8	96.5	95.8	95.8	95.8	96.5
評価	色の変化量	1.32	1.28	1.67	1.41	0.8	0.52
	臭いの変化	+	+	±	+	±	+
	pHの変化量	-0.5	-0.51	-0.5	-0.46	-0.4	-0.28
	総合評価	—	△	×	×	◎	○

[0101]

[表3]

単位(重量%)		比較例8	実施例7
(A)成分	トラネキサム酸	2.0	2.0
(B)成分	アルブチン	3.0	3.0
(C)成分	N-カプリロイルアシルグリシン (リパサイドC8G)	—	0.3
	メチルパラベン	0.2	0.2
	精製水	94.8	94.5
評価	色の変化量	0.8	0.2
	臭いの変化	—	—
	pHの変化量	-0.23	0
	総合評価	—	○

[0102] [試験例2 : 外用剤の色差の測定1]

(1) 試験液調製

表4に従って、各成分を秤量し、実施例8及び比較例9の試験液を調製した。実施例8の試験液は、比較例9の試験液に(C)成分のアラントインを添加したものに相当する。

[0103] 各成分は、それぞれ以下のものを用いた。

トラネキサム酸：(HUNAN DONGTING PHARMACEUTICAL社製)

グルカンオリゴサッカリド：BIOECOLIA(Solabia社製)

プルラン：(林原社製)

アラントイン：(パーマケム・アジア社製)

[0104] [表4]

		比較例9	実施例8
(A)成分	トラネキサム酸	1	1
(B)成分	グルカンオリゴサッカリド	—	—
	キサンタンガム	—	—
	プルラン	1	1
(C)成分	アラントイン	—	0.2
	精製水	98	97.8
	合計	100	100

[0105] (2) 試験方法：加速試験による着色の評価

調製した試験液を10mLずつ、20mL容量のガラス製容器に充填し、下記に示す測定条件で、25℃における試験液の色差を測定した。その後、

試験液を 70℃の恒温槽に移し、1週間保温した。1週間後、70℃で保温していた試験液を取り出して25℃で恒温化し、色差の測定及び着色の目視評価を行った。

[0106] (色差測定)

試験液 1 mL をガラスセル (CM-A 97、厚さ 2 mm) に入れ、色差を分光測色計 CM-5 (コニカミノルタ株式会社製) により、b 値を測定した。測定値は、精製水をブランクとした時の Δb^* を用いた。色差の変化は下記の計算式により算出した。

(色差の変化量 (Δb 値)) = (70℃で保温後の試験液の測定値 (加速試験後の b 値)) - (保温前の試験液の測定値 (加速試験前の b 値))

b 値は透明感を示す指標として利用されている。そのため、 Δb 値が小さいほど、着色が少ないことを示している。

[0107] (目視評価)

以下のスコアに従って、加速試験後の試験液の着色を目視により評価した。

- 1 : ほぼ着色なし
- 2 : やや着色
- 3 : 着色
- 4 : やや強い着色
- 5 : 強い着色

[0108] (3) 試験結果

試験結果を表 5 に示す。アラントインを含有する試験液 (実施例 8) は、アラントインを含有しない試験液 (比較例 9) と比較すると、 Δb 値が小さいことから、加速試験による試験液の着色が少ないことが示された。また加速試験後のアラントインを含有する試験液は、アラントインを含有しない試験液に比べ、目視評価でもその着色が少ないことが示された。

[0109]

[表5]

	比較例9	実施例8
b値(加速試験前)	2.34	2.68
b値(加速試験後)	15.69	12.61
Δ b値 (加速試験後-加速試験前)	13.35	9.93
加速試験後の目視評価	4	1

[0110] [試験例3：外用剤の色差の測定2]

(1) 試験液の調製

表6に従って、各成分を秤量し、実施例9及び比較例10の試験液を調製した。実施例9の試験液は、比較例10の皮膚外用組成物に(C)成分のアラントインを添加したものに相当する。

[0111] 各成分は、それぞれ以下のものを用いた。

トラネキサム酸：(HUNAN DONGTING PHARMACEUTICAL社製)

グルカンオリゴサッカリド：BIOECOLIA (Solabia社製)

アラントイン：(パーマケム・アジア社製)

[0112] [表6]

		比較例10	実施例9
(A)成分	トラネキサム酸	1	1
(B)成分	グルカンオリゴサッカリド	1	1
(C)成分	アラントイン	—	0.2
	精製水	98	97.8
	合計	100	100

[0113] (2) 試験方法：加速試験による着色の評価

調製した試験液を10mLずつ、20mL容量のガラス製容器に充填し、下記に示す測定条件で、25℃における試験液の色差を測定した。その後、試験液を60℃の恒温槽に移し、1週間保温した。1週間後、60℃で保温していた試験液を取り出して25℃で恒温化し、色差の測定及び着色の目視評価を行った。

[0114] (色差測定)

試験液1mLをガラスセル(CM-A97、厚さ2mm)に入れ、色差を分光測色計CM-5(コニカミノルタ株式会社製)により、b値を測定した

。測定値は、精製水をブランクとした時の Δb^* を用いた。色差の変化は下記の計算式により算出した。

(色差の変化量 (Δb 値)) = (60℃で保温後の試験液の測定値 (加速試験後の b 値)) - (保温前の試験液の測定値 (加速試験前の b 値))

[0115] (目視評価)

以下のスコアに従って、加速試験後の試験液の着色を目視により評価した。

- 1 : ほぼ着色なし
- 2 : やや着色
- 3 : 着色
- 4 : やや強い着色
- 5 : 強い着色

[0116] (3) 試験結果

試験結果を表7に示す。アラントインを含有する試験液(実施例9)は、アラントインを含有しない試験液(比較例10)と比較すると、 Δb 値が小さいことから、加速試験による試験液の着色が少ないことが示された。また加速試験後のアラントインを含有する試験液は、アラントインを含有しない試験液に比べ、目視評価でもその着色が少ないことが示された。

[0117] [表7]

	比較例10	実施例9
b値(加速試験前)	1.79	2.06
b値(加速試験後)	18.36	10.6
Δb 値 (加速試験後-加速試験前)	16.57	8.54
加速試験後の目視評価	4	2

[0118] 処方例 以下の処方に従って、外用剤が調製される。なお、処方例の各数値は重量%を示す。

[0119] 処方例1 (化粧水)

トラネキサム酸	2.0
グルコース・シヨ糖縮合物	1.0

N-カプリロイルアシルグリシン	0.3
1,3-ブチレングリコール	10.0
1,2-ペンタンジオール	3.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.1
加水分解コラーゲン末	0.01
ドクダミエキス	0.1
2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体	0.5
ヒドロキシエチルセルロース	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム	0.05
コハク酸	0.04
コハク酸二ナトリウム	0.06
防腐剤（パラオキシ安息香酸メチル、フェノキシエタノール）	適量
着香剤	適量
精製水	残量
合計	100重
量%	

[0120] 処方例2（乳液）

トラネキサム酸	2.0
アルブチン	0.1
N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム	0.25
ジプロピレングリコール	5.0
1,3-ブチレングリコール	8.0
濃グリセリン	3.0
1,2-ペンタンジオール	2.0
モノステアリン酸グリセリン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.2

キサンタンガム	0.05
メドウフォーム油	5.0
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	5.0
メチルポリシロキサン	1.0
トリエタノールアミン	0.1
ビルベリー葉エキス	0.1
エーデルワイスエキス	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム	0.2
キレート剤（エデト酸ナトリウム）	適量
着香剤	適量
精製水	残量
合計	100重
量%	

[0121] 処方例3（クリーム）

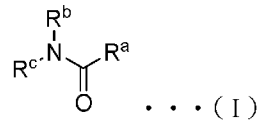
トラネキサム酸	1.0
アルブチン	3.0
デカノイルプロリンNa	1.0
1,3-ブチレングリコール	8.0
ジグリセリン	5.0
ヒドロキシエチルウレア	3.0
ポリオキシエチレンベヘニルエーテル	0.8
モノステアリン酸グリセリン	1.0
セトステアリルグルコシド・セトステアリルアルコール	1.5
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.2
メドウフォーム油	5.0
スクワラン	3.0
メチルポリシロキサン	3.0
ベヘニルアルコール	0.5

ステアリルアルコール	1. 0
セタノール	1. 0
Ｌ－アルギニン	0. 2
ニンジンエキス	0. 1
キレート剤（エデト酸ナトリウム）	適量
防腐剤（パラオキシ安息香酸メチル、フェノキシエタノール）	適量
着香剤	適量
精製水	残量
合計	1 0 0 重
量%	

請求の範囲

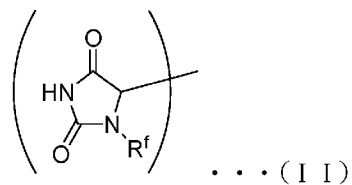
[請求項1] (A) トラネキサム酸又はその塩と、(B) 糖類と、(C) 式(1)で表される化合物又はその塩と、を含有する外用剤。

[化1]



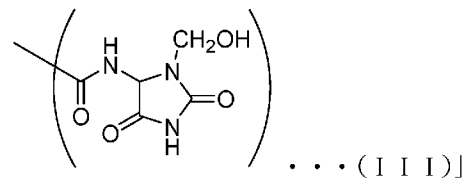
[式(1)中、R^aは、炭素数7～19の直鎖アルキル基、又は—N R^dR^eで表される基を示し、R^d及びR^eは、それぞれ独立に、水素原子、又は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、R^b及びR^cは、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、又は式(11)で表される基を示し、ここで、R^b及びR^cは互いに結合して環を形成していてもよく、前記置換基は、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、又は式(111)で表される基であり、

[化2]



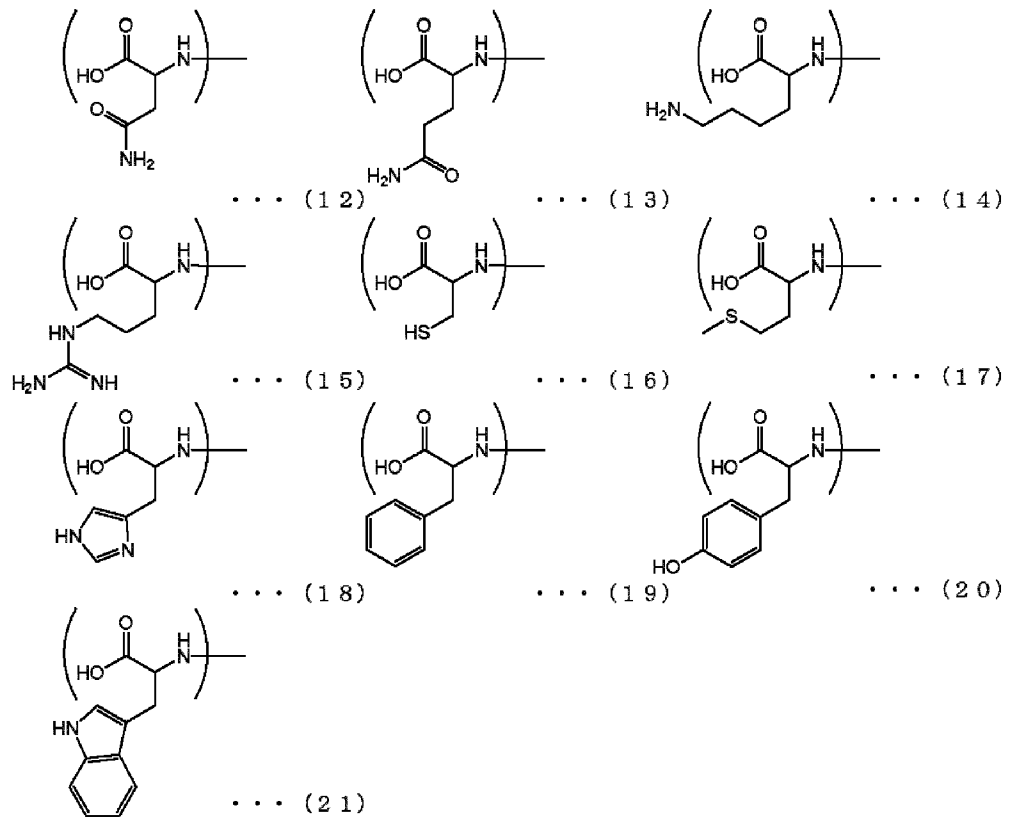
式(11)中、R^fは、水素原子、又は水酸基で置換されていてもよいアルキル基を示す。

[化3]

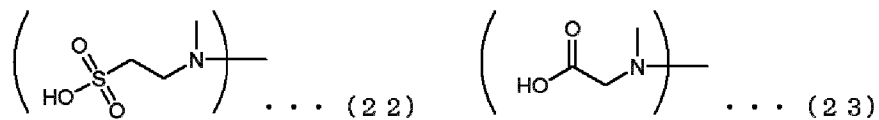


[請求項2] 前記式(1)で表される化合物が、式(1)で表される化合物である、請求項1に記載の外用剤。

[化6]



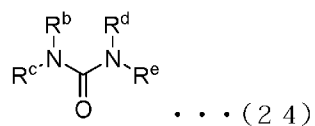
[化7]



[請求項3]

前記式(1)で表される化合物が、式(24)で表される化合物である、請求項1に記載の外用剤。

[化8]



(式中、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、式(1)中の R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e と同義である。)

[請求項4]

前記(C)成分が、N-カプリロイルアシルグリシン、N-デカノイル-ループロリン、N-ステアロイル-ループルタミン酸、アラントイン及びアルクロキサ、並びにこれらの塩からなる群から選択され

る少なくとも 1 種である、請求項 1 に記載の外用剤。

[請求項5] 前記（B）成分が、単糖、二糖、オリゴ糖、及び配糖体からなる群から選択される少なくとも 1 種である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の外用剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/068846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/44(2006.01)i, A61K8/60(2006.01)i, A61K8/73(2006.01)i, A61Q19/02(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)

A61K8/44, A61K8/60, A61K8/73, A61Q19/02

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2014-062077 A (Kyoei Chemical Co., Ltd.), 10 April 2014 (10.04.2014), claims; paragraph [0008]; examples (Family: none)	1-5
Y	JP 2002-167319 A (Asahi Kasei Corp.), 11 June 2002 (11.06.2002), claims; examples (Family: none)	1-5
Y	JP 2004-315384 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 11 November 2004 (11.11.2004), claims; examples (Family: none)	1-5



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

18 September 2015 (18.09.15)

Date of mailing of the international search report

06 October 2015 (06.10.15)

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/JP2015/068846

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 60-116616 A (Shiseido Co., Ltd.), 24 June 1985 (24.06.1985), page 1, right column, lines 8 to 11 (Family: none)	1-5
A	JP 2006-182655 A (Lion Corp.), 13 July 2006 (13.07.2006), entire text (Family: none)	1-5
A	JP 9-286726 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 04 November 1997 (04.11.1997), entire text (Family: none)	1-5
A	WO 99/16470 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 April 1999 (08.04.1999), entire text & US 2003/0069213 A1 & WO 1999/016470 A1 & EP 1020193 A1	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K8/44(2006.01)i, A61K8/60(2006.01)i, A61K8/73(2006.01)i, A61Q19/02(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 (I P C))

Int.Cl. A61K8/44, A61K8/60, A61K8/73, A61Q19/02

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 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)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2014-062077 A (共栄化学工業株式会社) 2014.04.10, 特許請求の範囲, [0008], 実施例 (ファミリーなし)	1-5
Y	JP 2002-167319 A (旭化成株式会社) 2002.06.11, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-5
Y	JP 2004-315384 A (協和醗酵工業株式会社) 2004.11.11, 特許請求の範囲, 実施例 (ファミリーなし)	1-5

☒ 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

1 8 . 0 9 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

0 6 . 1 0 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

岩下 直人

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 2 1

4 D

9 8 4 1

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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
Y	JP 60-116616 A (株式会社資生堂) 1985. 06. 24, 1 頁右欄 8 行～1 1 行 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 2006-182655 A (ライオン株式会社) 2006. 07. 13, 全文 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 9-286726 A (武田薬品工業株式会社) 1997. 11. 04, 全文 (ファミリーなし)	1-5
A	WO 99/16470 A1 (第一製薬株式会社) 1999. 04. 08, 全文 & US 2003/0069213 A1 & WO 1999/016470 A1 & EP 1020193 A1	1-5