

(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28日(28.01.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/013551 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4166 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/070741
- (22) 国際出願日: 2015年7月21日(21.07.2015)
- (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 2014-148570 2014年7月22日(22.07.2014) JP
- (71) 出願人: 小林製薬株式会社(KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目4番10号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 長谷川 友美(HASEGAWA, Tomomi); 〒5670057 大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 Osaka (JP). 金本 寛和(KANEMOTO, Hirokazu); 〒5670057 大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 Osaka (JP). 中田 孝広(NAKATA, Takahiro); 〒5670057 大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 Osaka (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: TOPICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 外用組成物

(57) Abstract: [Problem] The purpose of the present invention is to provide a pharmaceutical formulation with which it is possible to improve the prophylactic or therapeutic effect of heparinoids on hypertrophic scars and/or keloids. [Solution] (A) Heparinoids and (B) allantoin, glycyrrhizic acid, glycyrrhetinic acid, derivatives thereof, and/or salts thereof are jointly used, whereby the inhibitory effect on the formation of excess granulation tissue is higher than when heparinoids are used alone, and hypertrophic scars and/or keloids can be prevented or treated effectively.

(57) 要約: 【課題】 本発明の目的は、ヘパリン類似物質による肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果を向上できる製剤処方を提供することを提供することである。【解決手段】 (A)ヘパリン類似物質と、(B)アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及び／又はそれらの塩とを併用することによって、ヘパリン類似物質を単独で使用する場合に比べて、過剰な肉芽組織の形成抑制作用が高く、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドを効果的に予防又は治療できる。



WO 2016/013551 A1

明 細 書

発明の名称： 外用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤に関する。また、本発明は、肉芽組織の形成を抑制する形成抑制剤に関する。更に、本発明は、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果や肉芽形成抑制作用に優れた外用組成物に関する。

背景技術

[0002] 肥厚性瘢痕及びケロイドは、創傷後に肉芽細胞の増殖と細胞外基質の蓄積が過剰になって、過度の組織修復反応が生じることにより、創面の盛り上がり（隆起）、赤み、つっぱり、しこり等の赤色隆起性病変が認められる皮膚組織の異常である。肥厚性瘢痕は、創傷部分を越えて病変が広がり難く、時間経過と共に色調の退色や盛り上がりの減少が認められるという特徴がある一方、ケロイドは、創傷部分を越えて病変が広がることもあり、時間経過によって色調の退色や盛り上がりの減少が認められ難いという特徴がある。但し、肥厚性瘢痕及びケロイドは、いずれも肉芽細胞の増殖と細胞外基質の蓄積が過剰になることに起因して生じる皮膚の赤色化を伴う隆起性病変である点で共通しており、その予防又は治療方策は、肉芽細胞の過剰な増殖の抑制、細胞外基質の過剰な蓄積の抑制、病変部の消炎等が有効であることが知られている。

[0003] 肥厚性瘢痕及びケロイドの治療には、従来、ステロイド剤やヘパリン類似物質等が使用されている。しかしながら、ステロイド剤では、治療効果自体は優れているものの、皮膚萎縮や毛細血管拡張、易感染性等の副作用をもたらす可能性があり、使用量や使用期間等に注意が必要とされている。一方、ヘパリン類似物質は、肥厚性瘢痕及びケロイドの治療目的で汎用されているが、その治療効果は十分に満足できるものではない。但し、ヘパリン類似物質には、ステロイド剤のような副作用を伴うことないため、ヘパリン類似物

質による肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果を向上できる製剤処方を開発できれば、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドで悩まされている患者に福音をもたらすことが期待される。

[0004] 従来、ヘパリン類似物質の薬効を向上させる製剤処方については種々検討されている。例えば、特許文献1には、ヘパリン類似物質とベタイン類を併用することにより、乾燥性皮膚疾患や炎症性皮膚疾患に伴う肌荒れに対して優れた治療効果が奏され得ることが開示されている。また、特許文献2には、ヘパリン類似物質と非ステロイド性抗炎症剤を併用することにより、乾燥性皮膚疾患や炎症性皮膚疾患に対して優れた治療効果が奏され得ることが開示されている。更に、特許文献3には、ヘパリン類似物質、アラントイン又はその誘導体、及びパントテン酸又はその誘導体を組み合わせることによって、表皮角化細胞の角層細胞への正常な分化を促進できることが開示されている。しかしながら、肥厚性瘢痕及びケロイドは、真皮層における肉芽組織の再生異常が要因となっているため、特許文献1～3が示す薬理効果（即ち、皮膚表皮で生じる皮膚症状に対する薬理効果）では、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドに対する十分な治療効果は期待できない。

[0005] このような従来技術を背景として、ヘパリン類似物質による肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果を向上できる製剤処方の開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特開2000-143486号公報
特許文献2：特開2000-38352号公報
特許文献3：特開2011-231128号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、ヘパリン類似物質による肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防

又は治療効果、或いはヘパリン類似物質による肉芽組織の形成抑制作用を向上できる製剤処方を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意検討を行ったところ、(A)ヘパリン類似物質と、(B)アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及び／又はそれらの塩とを併用することによって、ヘパリン類似物質を単独で使用する場合に比べて、肉芽組織の形成抑制作用が高く、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドを効果的に予防又は治療できることを見出した。特に、(A)ヘパリン類似物質と、(B-1)アラントイン、及び／又はそれらの誘導体と、(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及び／又はそれらの塩とを組み合わせることによって、肉芽組織の形成抑制作用が著しく向上し、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドに対して格段に優れた予防又は治療効果を奏し得ることをも見出した。本発明は、これらの知見に基づいて更に検討を重ねることにより完成したものである。

[0009] 即ち、本発明は、以下に掲げる態様の発明を提供する。

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

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

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

項4. 前記(A)成分100重量部当たり、前記(B)成分を総量で10～2000重量部含む、項1～3のいずれかに記載の予防又は治療剤。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

項 14. 前記(A)成分 100 重量部当たり、前記(B-1)成分を 5～10000 重量部、及び前記(B-2)成分を 5～10000 重量部含む、項 12 又は 13

に記載の形成抑制剤。

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

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

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

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

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

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

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

項 22. 前記(B-1)成分を0.01～5重量%含む、項19～21のいずれかに記載の外用組成物。

項 23. 前記(B-2)成分を0.01～10重量%含む、項19～22のいずれかに記載の外用組成物。

項 24. 肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療に使用される、項19～23のいずれかに記載の外用組成物。

項 25. 肉芽組織の形成を抑制するために使用される、項19～24のいずれかに記載の外用組成物。

項 26. きず又はやけどのあとの皮ふのしこり、或いはきず又はやけどのあとの皮ふのつっぱりの改善のために使用される、項 19～25 のいずれかに記載の外用組成物。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、ヘパリン類似物質を単独で使用する場合に比べて、格段に優れた肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果を奏することができる。また、本発明によれば、肉芽組織が過剰に形成されるのを抑制できるので、皮膚の盛り上がり、赤み、つっぱり、しこり等の、肉芽組織の過剰な形成によって生じる皮膚疾患や皮膚症状を効果的に予防又は治療することができる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]試験例2において、実施例4のクリーム剤を塗布した群の内、4名の被験者について、患部及び健常皮膚の色を分光測色計で測定した結果を示す。
[図2]試験例2において、比較例2のクリーム剤を塗布した群の内、4名の被験者について、患部及び健常皮膚の色を分光測色計で測定した結果を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 1. 肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤

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

[0013] (A)成分

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

[0014] 本発明で使用されるヘパリン類似物質の由来については、特に制限されないが、例えば、ムコ多糖類を多硫酸化することにより得られたもの、食用獣の組織（例えば、ウシやブタ等の気管軟骨を含む肺臓）から抽出したもの等が挙げられる。本発明の予防又は治療剤では、ヘパリン類似物質として、日本薬局方外医薬品規格に収載されているヘパリン類似物質が好適に使用される。

[0015] 本発明の予防又は治療剤における(A)成分の配合量については、該予防又は治療剤の製剤形態等に応じて適宜設定すればよいが、例えば0.01～5重量%、好ましくは0.05～3重量%、更に好ましくは0.1～1重量%が挙げられる。

[0016] (B)成分

本発明の予防又は治療剤は、(B)成分として、アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する。このように、ヘパリン類似物質と前記(B)成分を組み合わせる使用することによって、ヘパリン類似物質が単独で有する肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果を飛躍的に向上させることが可能になる。

[0017] アラントインは、5-ウレイドヒダントインとも称される化合物であり、抗炎症作用や鎮痒作用等を有することが知られている公知の薬剤である。

[0018] アラントインの誘導体としては、薬学的に許容できることを限度として特に制限されないが、具体的には、アラントインクロルヒドロキシアリミニウム、アラントインヒドロキシアリミニウム等が挙げられる。これらのアラントインの誘導体は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0019] グリチルリチン酸は、抗炎症作用や抗アレルギー作用等を有することが知られている公知の薬剤である。

[0020] グリチルリチン酸の誘導体としては、薬学的に許容できることを限度として特に制限されないが、具体的には、グリチルリチン酸メチル、グリチルリ

チン酸ステアリル等が挙げられる。これらのグリチルリチン酸の誘導体は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0021] グリチルリチン酸及びその誘導体の塩としては、薬理学上許容されるものである限り特に制限されないが、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩、二カリウム塩等のアルカリ金属塩；アンモニウム塩等が挙げられる。これらのグリチルリチン酸及びその誘導体の塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0022] グリチルレチン酸は、抗炎症作用や抗アレルギー作用等を有することが知られている公知の薬剤である。

[0023] グリチルレチン酸の誘導体としては、薬学的に許容できることを限度として特に制限されないが、具体的には、グリチルレチン酸ピリドキシン、グリチルレチン酸ステアリル、グリチルレチン酸グリセリル、グリチルレチン酸モノグルクロニド等が挙げられる。これらのグリチルレチン酸の誘導体は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0024] グリチルレチン酸及びその誘導体の塩としては、薬理学上許容されるものである限り特に制限されないが、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；アンモニウム塩等が挙げられる。これらのグリチルレチン酸及びその誘導体の塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0025] 本発明の予防又は治療剤において、(B)成分として、アラントイン、アラントインの誘導体、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸の塩、グリチルリチン酸の誘導体、グリチルリチン酸の誘導体の塩、グリチルレチン酸、グリチルレチン酸の塩、グリチルレチン酸の誘導体、及びグリチルレチン酸の誘導体の塩の中から、1種を選択して使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0026] これらの(B)成分の内、アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種（以下、(B-1)成分と表記することもある）を使用する場合であれば、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果をより一層

向上させるという観点から、好ましくはアラントインが挙げられる。

[0027] また、これらの(B)成分の内、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種（以下、(B-2)成分と表記することもある）を使用する場合であれば、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果をより一層向上させるという観点から、好ましくはグリチルリチン酸、その誘導体、及び／又はそれらの塩、より好ましくはグリチルリチン酸及び／又はその塩、更に好ましくはグリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、特に好ましくはグリチルリチン酸二カリウムが挙げられる。

[0028] これらの、(B)成分の中でも、より一層卓越した肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果を奏させるという観点から、好ましくは(B-1)成分、更に好ましくは(B-1)成分と(B-2)成分の組み合わせが挙げられる。

[0029] 本発明の予防又は治療剤において、(A)成分と(B)成分の比率については、特に制限されないが、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果をより一層向上させるという観点から、(A)成分100重量部当たり、(B)成分が総量で10～20000重量部、好ましくは30～7000重量部、更に好ましくは30～5000重量部、より一層好ましくは30～1600重量部、特に好ましくは50～700重量部が挙げられる。

[0030] より具体的には、(B)成分として(B-1)成分を単独で使用する場合であれば、(A)成分100重量部当たり、(B-1)成分が5～10000重量部、好ましくは50～2000重量部、更に好ましくは30～700重量部、より一層好ましくは60～350重量部が挙げられる。(B)成分として(B-2)成分を単独で使用する場合であれば、(A)成分100重量部当たり、(B-2)成分が5～10000重量部、好ましくは50～5000重量部、更に好ましくは10～3000重量部、より一層好ましくは30～1000重量部、特に好ましくは60～350重量部が挙げられる。また、(B)成分として(B-1)成分及び(B-2)成分を組み合わせ使用する場合であれば、(A)成分100重量部当たり、(B-1)成分が5～10000重量部、好ましくは50～5000重量部、更

に好ましくは50～2000重量部、更に好ましくは30～700重量部、より一層好ましくは60～350重量部、(B-2)成分が5～10000重量部、好ましくは50～5000重量部、更に好ましくは10～3000重量部、より一層好ましくは30～1000重量部、特に好ましくは60～350重量部が挙げられる。

[0031] また、本発明の予防又は治療剤における(B)成分の配合量については、該予防又は治療剤の製剤形態、前述する(A)成分と(B)成分の比率等に応じて適宜設定すればよいが、例えば0.01～15重量%、好ましくは0.05～8重量%、更に好ましくは0.1～5重量%が挙げられる。

[0032] より具体的には、(B)成分として(B-1)成分を単独で使用する場合であれば、(B-1)成分の配合量として、例えば0.01～5重量%、好ましくは0.05～3重量%、更に好ましくは0.05～2重量%、より一層好ましくは0.1～2重量%が挙げられる。(B)成分として(B-2)成分を単独で使用する場合であれば、(B-2)成分の配合量として、例えば0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%、更に好ましくは0.05～3重量%、より一層好ましくは0.1～3重量%が挙げられる。また、(B)成分として(B-1)成分及び(B-2)成分を組み合わせる場合であれば、(B-1)成分の配合量として、例えば0.01～5重量%、好ましくは0.05～3重量%、更に好ましくは0.05～2重量%、より一層好ましくは0.1～2重量%、(B-2)成分の配合量として、例えば0.01～10重量%、好ましくは0.05～5重量%、更に好ましくは0.05～3重量%、より一層好ましくは0.1～3重量%が挙げられる。

[0033] その他の成分

本発明の予防又は治療剤は、前記(A)成分及び(B)成分の他に、必要に応じて、他の薬理成分を含有していてもよい。このような薬理成分としては、例えば、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等）、局所麻酔剤（プロカイン、テトラカイン、ブピパカイン、メピパカイン、クロロプロカイン、プロパラカイン、メプリルカイン又はこれらの塩、オル

ソカイン、オキセサゼイン、オキシポリエントキシデカン、ロートエクス、ペルカミンパーゼ、テシットデシチン等)、抗炎症剤(インドメタシン、フェルビナク、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム等)、皮膚保護剤(コロジオン、ヒマシ油等)、血行促進成分(ノニル酸ワニリルアミド、ニコチン酸ベンジルエステル、カプサイシン、トウガラシエキス等)、清涼化剤(メントール、カンフル等)、ビタミン類(ビタミンA等)、ムコ多糖類(コンドロイチン硫酸ナトリウム、グルコサミン等)等が挙げられる。

[0034] また、本発明の予防又は治療剤は、所望の製剤形態にするために、必要に応じて、基材や添加剤が含まれていてもよい。このような基剤や添加剤については、薬学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、水、低級アルコール(エタノール、イソプロパノール等)、多価アルコール(グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等)等の水性基剤; 油類(オリーブ油、サフラワー油、大豆油、つばき油、とうもろこし油、なたね油、ひまわり油、綿実油、落花生油、ラード、スクワラン、魚油等)、鉱物油(流動パラフィン、パラフィン、ゲル化炭化水素、ワセリン等)、ワックス類・ロウ類(ミツロウ、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、セレシン、ライスワックス、マイクロクリスタリンワックス等)、エステル油(ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、オレイン酸エチル等)、脂肪酸アルキルエステル、脂肪酸(ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ベヘン酸、リノール酸、ラノリン等)、脂肪酸エステル(パルミチン酸セチル、パルミチン酸イソプロピル、リノール酸エチル等)、高級アルコール(ステアリルアルコール、セタノール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ラノリンアルコール等)、コレステロール、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、シリコーンオイル(ジメチルポリシロキサン、環状シリ

コーン等)等の油性基剤; POE (10~50モル) フィトステロールエーテル、POE (10~50モル) ジヒドロコレステロールエーテル、POE (10~50モル) 2-オクチルドデシルエーテル、POE (10~50モル) デシルテトラデシルエーテル、POE (10~50モル) オレイルエーテル、POE (2~50モル) セチルエーテル、POE (5~50モル) ベヘニルエーテル、POE (5~30モル) ポリオキシプロピレン (5~30モル) 2-デシルテトラデシルエーテル、POE (10~50モル) ポリオキシプロピレン (2~30モル) セチルエーテルなどのポリオキシエチレンアルキルエーテル、これらのリン酸・リン酸塩 (POEセチルエーテルリン酸ナトリウムなど)、POE (20~60モル) ソルビタンモノオレート、POE (10~60モル) ソルビタンモノイソステアレート、POE (10~80モル) グリセリルモノイソステアレート、POE (10~30モル) グリセリルモノステアレート、POE (20~100モル) ・ポリオキシプロピレン変性シリコーン、POE・アルキル変性シリコーン、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノパルミチン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ジラウリン酸ポリエチレングリコール、ジパルミチン酸ポリエチレングリコール、ジステアリン酸ポリエチレングリコール、ジオレイン酸ポリエチレングリコール、ジリシノレイン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (5~100)、ポリソルベート (20~85)、グリセリン脂肪酸エステル (モノステアリン酸グリセリン等)、水素添加大豆リン脂質、水素添加ラノリンアルコール等の界面活性剤; 清涼化剤 (メントール、カンフル、ボルネオール、ハッカ水、ハッカ油等)、防腐剤 (メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸等)、着香剤 (シトラール、1, 8-シオネール、シトロネラール、ファルネソール等)、着色剤 (タール色素 (褐色201号、青色201号、黄色4号、黄色403号等)、カカオ色素、クロロフィル、酸化アルミニウム等)、粘稠剤 (カルボキシビニルポリマー、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、エチルセ

ルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、カラギーナン等)、pH調整剤(リン酸、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン等)、湿潤剤(D-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液、D-ソルビトール液、マクロゴール等)、安定化剤(ジブチルヒドロキシルエーテル、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、D-アラニン、グリシン、エリスリトール酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、クロロゲン酸、カテキン、ローズマリー抽出物等)、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、粘着剤、緩衝剤、溶解補助剤、可溶化剤、保存剤等の添加剤が挙げられる。

[0035] 製剤形態・用途

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

[0036] 本発明の予防又は治療剤は、経皮適用できる剤型である限り、その製剤形態については、特に制限されず、液状、固形状、半固形状(ゲル状、軟膏状、ペースト状)等のいずれであってもよい。

[0037] また、本発明の予防又は治療剤は、皮膚に適用されるものである限り、皮膚外用医薬品、化粧品、皮膚洗浄料等のいずれの製剤形態であってもよい。本発明の予防又は治療剤の製剤形態として、具体的には、クリーム剤、ローション剤、ジェル剤、乳液剤、液剤、貼付剤、エアゾール剤、軟膏剤、パック剤等の皮膚外用医薬品；軟膏、クリーム、乳液、化粧水、ローション、パック、ゲル等の化粧品；ボディーシャンプー、ヘアシャンプー、リンス等の皮膚洗浄料等が挙げられる。これらの製剤形態の中でも、好ましくは皮膚外

用医薬品、更に好ましくはクリーム剤、ローション剤、ジェル剤、乳液剤、パック剤が挙げられる。

[0038] また、本発明の予防又は治療剤の用量については、製剤形態、適用する症状の程度等に応じて適宜設定すればよい。本発明の予防又は治療剤の用量の一例として、1回当たり、皮膚1 cm²当たり、前記(A)成分の適用量換算で0.1～3 mg程度となる量で、1日1～数回程度の頻度が挙げられるが、かかる範囲に限定されるものではない。

[0039] 2. 肉芽組織の形成抑制剤

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

[0040] 本発明の肉芽組織の形成抑制剤において、(A)成分及び(B)成分の種類、(B)成分の好ましいもの、(B)成分の好ましい組み合わせ態様、(A)成分及び(B)成分の配合量や比率等については、前記「1. 肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤」の場合と同様である。

[0041] また、本発明の肉芽組織の形成抑制剤において、(A)成分及び(B)成分以外に配合できる他の成分、製剤形態、用量等についても、前記「1. 肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤」の場合と同様である。

[0042] 本発明の肉芽組織の形成抑制剤は、肉芽組織の形成を抑制できるので、肥厚性瘢痕、ケロイド、皮膚の盛り上がり、変色（赤み、くすみ）、つっぱり、しこり、弾力低下等の、肉芽組織の過剰な形成によって生じる皮膚疾患や皮膚症状の予防又は治療目的で利用できる。

[0043] 3. 外用組成物

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

[0044] 本発明の外用組成物において、(A)成分、(B-1)成分、及び(B-2)成分の種類、これらの好ましいもの、これらの配合量や比率等については、前記「1. 肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤」の場合と同様である。

[0045] また、本発明の外用組成物において、(A)成分、(B-1)成分、及び(B-2)成分以外に配合できる他の成分、製剤形態、用量等についても、前記「1. 肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤」の場合と同様である。

[0046] 本発明の外用組成物は、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療効果や、肉芽組織の形成抑制作用が卓越しており、肥厚性瘢痕、ケロイド、皮膚の盛り上がり、赤み、つっぱり、しこり等の皮膚疾患や皮膚症状の予防又は治療目的で好適に使用できる。

実施例

[0047] 以下に実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0048] 試験例 1：肉芽組織の形成抑制作用の評価

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

率（％）を算出した。

[数1]

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

[0049] 各ジェル剤の塗布によって認められた肉芽形成抑制率を表1に示す。この結果から、ヘパリン類似物質及びアラントインを併用した場合（実施例1及び2）では、ヘパリン類似物質単独の場合（比較例1）に比して、肉芽形成抑制率が1.7倍以上にまで向上していることが確認された。更に、ヘパリン類似物質、アラントイン、及びグリチルリチン酸二カリウムを組み合わせた場合（実施例3）には、肉芽形成抑制率の飛躍的な向上が認められた。以上の結果から、ヘパリン類似物質及びアラントインの併用、並びにヘパリン類似物質、アラントイン及びグリチルリチン酸二カリウムの併用は、肉芽組織の形成抑制作用が高く、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療に有効であることが明らかとなった。

[0050] [表1]

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

表中、各成分の配合量の単位は「重量％」である。

[0051] 試験例2：傷あとの治療効果の評価

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

験方法及び試験結果は、以下の通りである。

[0052] 1. 試験方法

投与方法

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

[0053] [表2]

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

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

[0054] 患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）の目視評価

各クリーム剤の塗布1ヶ月後に、患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）のそれぞれについて目視にて観察し、下記判定基準に従って治療効果を評点化し、各群の評点の平均値を求めた。なお、患部の盛り上

がりの評価については、症状の認められた被験者についてのみ評価を行い、比較例のクリーム剤を塗布した群では2名、実施例のクリーム剤を塗布した群では1名の被験者について評価を行った。＜判定基準＞評点 3：クリーム剤の塗布前に比べて、著しく改善した 2：クリーム剤の塗布前に比べて、改善した。 1：クリーム剤の塗布前に比べて、僅かに改善した。 0：クリーム剤の塗布前に比べて、殆ど改善が認められなかった。

[0055] 皮膚弾力の評価

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

[0056] 皮膚の色の評価

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

[0057] 2. 試験結果

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

ーム剤の場合に比して格段に向上していた。

[0058] [表3]

	治療効果の評点（平均値）		
	盛り上がり	つっぱり	変色（赤み、くすみ）
比較例 2	0. 5	1. 8	1. 8
実施例 4	3. 0	2. 2	3. 0

[0059] また、皮膚弾力をキュートメーターで測定した結果を表 4 に示す。なお、健常皮膚における皮膚弾力を 1 とした場合の患部の皮膚弾力の相対値は、低い値になる程、弾力が小さくなり、高い値になる程、弾力が高くなる。表 4 から明らかなように、実施例 4 のクリーム剤の塗布前の患部は、健常皮膚に比べて弾力が低かったが、実施例 4 のクリーム剤の塗布後は、健常皮膚と同等又はそれ以上に弾力が高くなっており、患部の症状が効果的に改善していた。

[0060] [表4]

	健常皮膚における皮膚弾力を 1 とした場合の患部の皮膚弾力の相対値	
	実施例 4 のクリーム剤の塗布前	実施例 4 のクリーム剤の塗布 1 ヶ月後
被験者 A 1	0. 6 8	1. 2 3
被験者 A 4	0. 8 4	1. 1 1
被験者 A 5	0. 8 2	1. 0 6

[0061] 更に、皮膚の色を分光測色計で測定した結果を図 1 及び 2 に示す。図 1 には、実施例 4 のクリーム剤の塗布した群の内、4 名の被験者の結果を示し、図 2 には、比較例 2 のクリーム剤の塗布した群の内、3 名の被験者の結果を示す。なお、図 1 及び 2 において、横軸は色相（H u e）を示しており、右に進むにつれて黄色に近くなり、左に進むにつれて赤色に近くなることを示している。また、図 1 及び 2 において、縦軸は、明度（V a l u e）を示しており、値が大きくなるほど明るいことを示している。

[0062] 図 1 に示されるように、実施例 4 のクリーム剤を塗布した場合には、患部

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

[0063] 以上の結果から、ヘパリン類似物質、アラントイン及びグリチルリチン酸二カリウムを組み合わせた場合には、患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）の治療効果が格段に優れており、ケロイドや肥厚性瘢痕を効果的に治療できることが明らかとなった。

[0064] 製剤例

表5に示す組成のクリーム剤（実施例5～7）、表6に示すローション剤（実施例8～13）、表7に示すジェル剤（実施例14～18）、及び表8に示す乳液剤（実施例19～24）を調製した。これらの製剤は、いずれも、前記試験例2の場合と同様に、患部の盛り上がり、つっぱり、及び変色（赤み、くすみ）の治療効果が格段に優れており、ケロイドや肥厚性瘢痕を効果的に治療できることが確認された。

[0065]

[表5]

クリーム剤

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

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

[0066]

[表6]

ローション剤

	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13
ヘパリン類似物質	0.1	0.3	1.0	0.1	0.3	1.0
アラントイン	0.05	0.2	2.0	2.0	0.2	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	0.05	0.5	3.0	3.0	1.0	0.1
1, 3-ブチレングリコール	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0
グリセリン	5.0	5.0	5.0	3.0	3.0	3.0
ジプロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	3.0	3.0	3.0
オリーブ油	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0
スクワラン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
パルミチン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ステアリン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
オレイン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ベヘン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
コレステロール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1.9	1.95	1.9	1.95	1.9	1.95
水素添加大豆リン脂質	0.35	0.3	0.35	0.3	0.35	0.3
メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
キサンタンガム	0.05	0.1	0.15	0.05	0.1	0.15
水酸化ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

[0067] [表7]

ジェル剤

	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
アラントイン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
プロピレングリコール	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.2	0.25	0.3	0.4	0.40
カルボキシビニルポリマー	1.2	1.2	1.0	1.0	1.00
トリイソプロパノールアミン	1.0	0.7	0.7	0.7	0.7
イソプロパノール	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

[0068]

[表8]

乳液剤

	実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
アラントイン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
グリチルリチン酸二カリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ブチレングリコール	7.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ジブロピレングリコール	—	—	—	4.0	3.0	6.0
流動パラフィン	12.0	15.0	15.0	12.0	14.0	14.0
ステアリルアルコール	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
コレステロール	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
トリ 2-エチルヘキサン酸 グリセリル	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ポリオキシエチレンベヘニル エーテル	1.6	1.8	2.0	1.6	1.8	2.0
ステアリン酸ソルビタン	1.0	1.2	1.4	1.0	1.2	1.4
ジブチルヒドロキシトルエン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
カルボキシビニルポリマー (2%水溶液)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
キサントガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
エデト酸ナトリウム水和物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
水酸化カリウム (10%水溶液)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表中、各成分の配合量の単位は「重量%」である。

請求の範囲

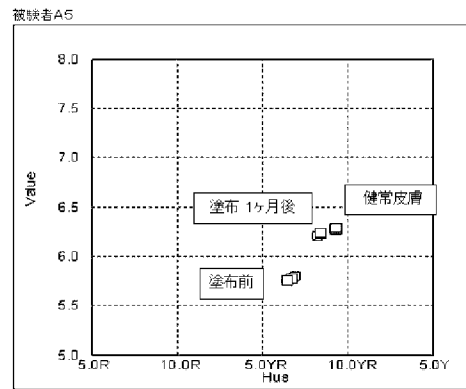
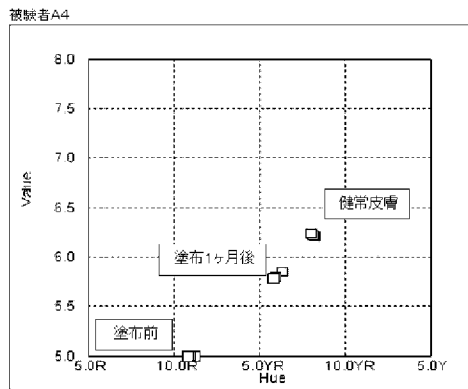
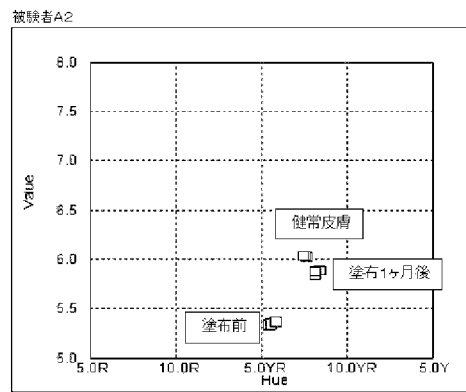
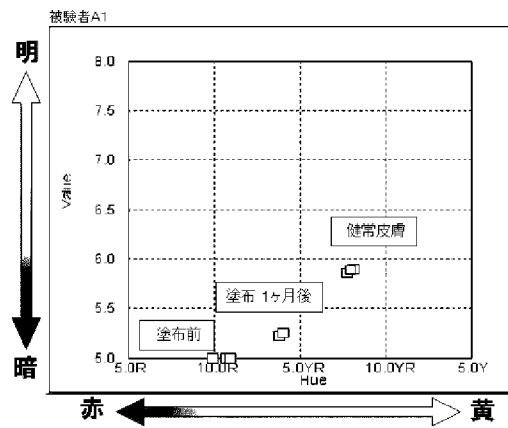
- [請求項1] (A)ヘパリン類似物質、並びに(B)アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、肥厚性瘢痕及び／又はケロイドの予防又は治療剤。
- [請求項2] 前記(B)成分として、少なくとも(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する、請求項1に記載の予防又は治療剤。
- [請求項3] 前記(B)成分として、(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種、並びに(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する、請求項1又は2に記載の予防又は治療剤。
- [請求項4] 前記(A)成分100重量部当たり、前記(B)成分を総量で10～20000重量部含む、請求項1～3のいずれかに記載の予防又は治療剤。
- [請求項5] 前記(A)成分100重量部当たり、前記(B-1)成分を5～10000重量部、及び前記(B-2)成分を5～10000重量部含む、請求項3又は4に記載の予防又は治療剤。
- [請求項6] 前記(A)成分を0.01～5重量%含む、請求項1～5のいずれかに記載の予防又は治療剤。
- [請求項7] 前記(B)成分を総量で0.01～15重量%含む、請求項1～6のいずれかに記載の予防又は治療剤。
- [請求項8] 前記(B-1)成分を0.01～5重量%、及び前記(B-2)成分を0.01～10重量%含む、請求項3～7のいずれかに記載の予防又は治療剤。
- [請求項9] きず又はやけどのあとの皮ふのしこり、或いはきず又はやけどのあとの皮ふのつっぱりの改善のために使用される、請求項1～8のいづ

れかに記載の予防又は治療剤。

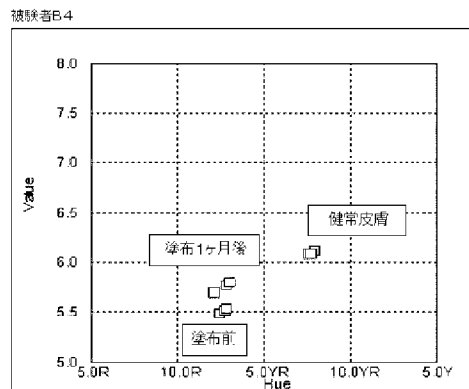
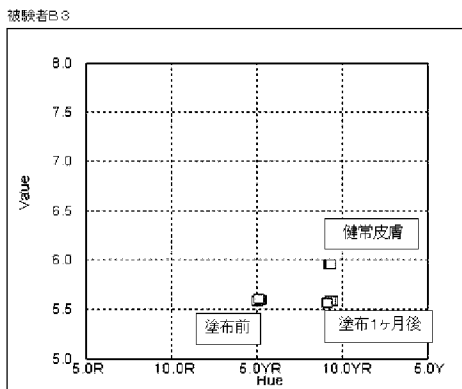
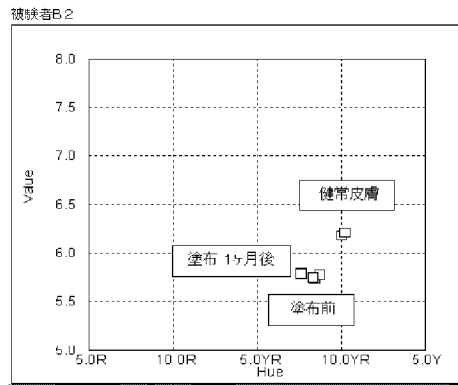
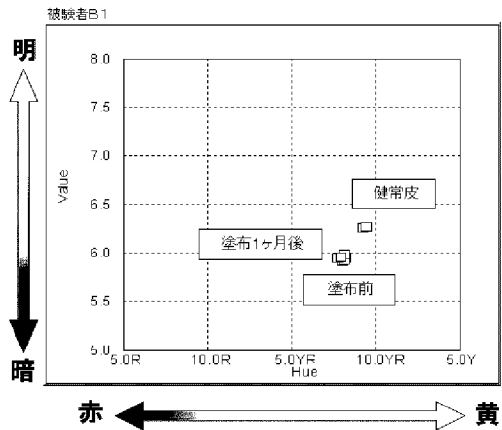
[請求項10] (A)ヘパリン類似物質、並びに(B)アラントイン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、肉芽組織の形成抑制剤。

[請求項11] (A)ヘパリン類似物質、(B-1)アラントイン及びその誘導体よりなる群から選択される少なくとも1種、並びに(B-2)グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有することを特徴とする、外用組成物。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/070741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4166(2006.01)i, A61K31/19(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P17/02(2006.01)i, A61P43/00(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)

A61K31/4166, A61K31/19, A61K45/00

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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Mitsuhiro OSADA et al., "Hikosei Hankon Oyobi Keloid ni Taisuru Besoften Lotion (Heparin Ruiji Busshitsu Lotion-zai) no Rinsho Koka", Clinical Report, 1994.11., vol.28, no.12, pages 3905 to 3917, page 3906, left column to page 3908, left column, 'Taisho to Hoho' (particularly, '1. Taisho', '3. Shiken Yakuzai'), page 3915, 'Matome', table 5	1-10

☒ 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
14 October 2015 (14.10.15)

Date of mailing of the international search report
27 October 2015 (27.10.15)

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/JP2015/070741

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Yoshio OSHIMA et al., "Hikosei Hankon Oyobi Keloid ni Taisuru M105101 no Yuyosei no Kento", Journal of clinical therapeutics & Medicines, 19 July 2001 (19.07.2001), vol.17, no.7, pages 1079 to 1087, page 1080, left column to page 1082, right column, 'Shiken Hoho' (particularly, '1. Taisho', '3. Shiken Yakuzai'), page 1086, right column to page 1087, left column, 'Matome', table 9	1-10
Y	Beuth, J., et al., "Safety and Efficacy of Local Administration of ContractubexR to Hypertrophic Scars in Comparison to Corticosteroid Treatment. Results of a Multicenter, Comparative Epidemiological Cohort Study in Germany", in vivo, 2006., Vol.20, No.2, pp.277-283, Abstract, page 279, left column to right column, 'Results', page 280, left column, 2nd line from the bottom to right column, line 1, tables I, II	1-10
Y	JP 10-330256 A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 15 December 1998 (15.12.1998), claims; paragraphs [0012], [0020], [0042] (Family: none)	1-10
X	JP 2000-143486 A (Lion Corp.), 23 May 2000 (23.05.2000), examples 1 to 3, 5 to 9; table 1 (Family: none)	11

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/4166(2006.01)i, A61K31/19(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K31/4166, A61K31/19, A61K45/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	長田光博 外 20 名, “肥厚性瘢痕およびケロイドに対するビーソフテンローション（ヘパリン類似物質ローション剤）の臨床効果”, 基礎と臨床, 1994. 11., Vol. 28, No. 12, pp. 3905-3917 第 3906 頁左欄—第 3908 頁左欄『対象と方法』欄（特に『1. 対象』、『3. 試験薬剤』）、第 3915 頁『まとめ』欄、表 5	1-10

☒ 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 4 . 1 0 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

2 7 . 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）

中尾 忍

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

3 9 5 5

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	大島良夫 外 2 名, “肥厚性瘢痕およびケロイドに対する M105101 の有用性の検討”, 臨床医薬, 2001. 07. 19, Vol. 17, No. 7, pp. 1079-1087 第 1080 頁左欄－第 1082 頁右欄『試験方法』欄 (特に『1. 対象』、『3. 試験薬剤』)、第 1086 頁右欄－第 1087 頁左欄『まとめ』欄、表 9	1-10
Y	Beuth, J., et al., “Safety and Efficacy of Local Administration of ContractubexR to Hypertrophic Scars in Comparison to Corticosteroid Treatment. Results of a Multicenter, Comparative Epidemiological Cohort Study in Germany”, in vivo, 2006., Vol. 20, No. 2, pp. 277-283 Abstract、第 279 頁左欄－同頁右欄『Results』欄、第 280 頁左欄下から 2 行目－同頁右欄第 1 行目、Table I, II	1-10
Y	JP 10-330256 A (呉羽化学工業株式会社) 1998. 12. 15, 特許請求の範囲、段落 [0012], [0020], [0042] (ファミリーなし)	1-10
X	JP 2000-143486 A (ライオン株式会社) 2000. 05. 23, 実施例 1-3, 5-9、表 1 (ファミリーなし)	11