

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5704809号
(P5704809)

(45) 発行日 平成27年4月22日 (2015. 4. 22)

(24) 登録日 平成27年3月6日 (2015. 3. 6)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 47/32 (2006. 01)

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/44 (2006. 01)

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/12 (2006. 01)

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/10 (2006. 01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 9/70 (2006. 01)

A 6 1 K 9/70

4 0 5

請求項の数 10 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-272876 (P2009-272876)
 (22) 出願日 平成21年11月30日 (2009. 11. 30)
 (65) 公開番号 特開2010-150251 (P2010-150251A)
 (43) 公開日 平成22年7月8日 (2010. 7. 8)
 審査請求日 平成24年7月6日 (2012. 7. 6)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-305696 (P2008-305696)
 (32) 優先日 平成20年11月28日 (2008. 11. 28)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 501401814
 グランメイト株式会社
 千葉県千葉市中央区祐光4丁目2番1号
 (74) 代理人 100088214
 弁理士 生田 哲郎
 (72) 発明者 阿部 道郎
 東京都品川区西五反田七丁目10番4号
 金剛ビル 富士フイルム・シミック ヘル
 スケア株式会社内
 (72) 発明者 松田 孝
 東京都品川区西五反田七丁目10番4号
 金剛ビル 富士フイルム・シミック ヘル
 スケア株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤及び掻痒感緩和剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

分子量 10 万以上の（アクリル酸ブチル／イソプロピルアクリルアミド／ジメタクリル酸 PEG - 18）クロスポリマーからなる温度感応性高分子化合物（A）と、不揮発性成分に対して 50 質量％以上 85 質量％以下の多価アルコール（B1）と、不揮発性成分に対して 2 質量％以上 8 質量％以下の油状成分（B2）と、を含むと共に、該不揮発性成分が 15 質量％以下である皮膚外用剤。

【請求項 2】

前記不揮発性成分に対する前記温度感応性高分子化合物（A）の含有量が 2 . 5 質量％以上 6 . 5 質量％以下である請求項 1 記載の皮膚外用剤。

【請求項 3】

前記油状成分（B2）が、油脂、ロウ、鉱物油、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、及びシリコン油からなる群より選択される 1 種以上を含む請求項 1 又は請求項 2 記載の皮膚外用剤。

【請求項 4】

前記多価アルコール（B1）が、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、ペンタンジオール、ヘキサンジオール、オクタンジオールからなる群より選択される 1 種以上を含む請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか 1 項記載の皮膚外用剤。

【請求項 5】

10

20

前記多価アルコール（Ｂ１）に対する前記油状成分（Ｂ２）の含有比が、１５質量％以下である請求項１～請求項４のいずれか１項記載の皮膚外用剤。

【請求項６】

増粘剤を更に含有し、該増粘剤が少なくとも１種の水溶性高分子化合物を含む請求項１～請求項５のいずれか１項記載の皮膚外用剤。

【請求項７】

アスタキサンチンを更に含む請求項１～請求項６のいずれか１項記載の皮膚外用剤。

【請求項８】

生薬成分を更に含有し、該生薬成分がオウバクエキスを含有する請求項１～請求項７のいずれか１項記載の皮膚外用剤。

10

【請求項９】

前記皮膚外用剤をガラス面に塗布し、この塗布面を対象面とする生体貼付用固定テープの剥離強度が５ｇ以上である請求項１～請求項８のいずれか１項記載の皮膚外用剤。

【請求項１０】

請求項１～請求項９のいずれか１項記載の皮膚外用剤からなる掻痒感緩和剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、皮膚外用剤及び掻痒感緩和剤に関する。

【背景技術】

20

【０００２】

現在、国内に人工透析をしている患者は約２７万人いると言われている。水分が不足しがちとなる透析患者の皮膚では角層のバリア機能が低下して外部の刺激に敏感になっている上に、乾皮症や皮脂欠乏症といった皮膚の乾燥が透析患者に大きな負担となっている。また、人工透析を要する患者では、尿として水分を排泄する機能が低下しているので、１回の人工透析で約３～５リットルもの水分を体外へ排出する。このため、人工透析の処置中にも強い掻痒感があり、「肌の痒み」は透析患者共通の悩みとなっている。

また、人工透析の患者だけでなく、アトピー性皮膚炎や老人性乾皮症の患者でも、皮膚における強い掻痒感が生じる。掻痒感が強いと、皮膚を掻きむしることによって全身に炎症が広がり、生活そのものに支障を来すこともある。

30

【０００３】

このような皮膚の掻痒感や皮膚の炎症を緩和するために、例えば、ワセリン製剤、尿素製剤及びヘパリン類似物質含有軟膏などの保湿剤、ステロイド性や非ステロイド性の抗炎症剤、生薬・植物成分などを含む皮膚外用剤（例えば、特許文献１及び２、非特許文献１参照。）が知られている。

特に透析患者の場合、透析は通常２～４時間程度の長時間にわたるため、保湿クリームを広範囲に塗布して、透析の間の肌の乾燥や掻痒感を抑えている。

【０００４】

しかしながら、透析を行うには皮膚に針を穿刺する必要があり、この針を長時間にわたって固定するため固定用テープが使用されているが、透析中での掻痒感や乾燥を抑えるためにグリセリンやワセリンが含まれる保湿クリーム等を用いると、固定用テープが剥がれるという問題点があった。特に、ワセリンを含有する保湿クリームを用いたときに、固定テープの剥がれが顕著であった。

40

【０００５】

また同様に、アトピー性皮膚炎や老人性乾皮症の患者にも傷の保護などにテープを使用することがあるが、グリセリンやワセリンなどを含む保湿剤を塗布した後では容易に剥がれてしまい、頻繁にテープを交換する必要がある。このように、一般に保湿目的や乾燥による掻痒感を抑制するためなどに保湿性の高いクリーム等を用いた場合には、角質損傷防止や損傷修復のためのテープ等の生体貼付用シートを十分に活用できなかった。

【０００６】

50

一方、LCST (Lower Critical Solutino Temperature) を有する温度感応性高分子化合物を用いた化粧料等が知られている (例えば、特許文献 3。)。このような温度感応性高分子化合物は、低温では水に溶解し、高温では多量の水を保持したヒドロゲルとなるため、温度に依存したこのゾル - ゲル転移を利用して、コスメティックパックやファンデーションなどの種々の用途での使用が提案されている (例えば、特許文献 4 ~ 6 参照。)。これらの技術はいずれも、温度に応じて変化する使用感に着目したものであって、塗布面に固定テープを使用するような用途を全く考慮していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

10

【特許文献 1】特開 2003 - 89658 号公報

【特許文献 2】特開 2004 - 224745 号公報

【特許文献 3】特許第 3121660 号公報

【特許文献 4】特許第 3585309 号公報

【特許文献 5】特許第 3403491 号公報

【特許文献 6】特開 2007 - 269713 号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献 1】「アレルギー臨床」、1998 年、第 34 巻第 12 号、第 1469 頁 ~ 第 1477 頁

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従って本発明の目的は、生体貼付用テープが剥がれることなく、良好な保湿効果及び掻痒感の緩和をもたらす皮膚外用剤及び掻痒感緩和剤を提供することである。

また本発明の他の目的は、皮膚における保湿効果及び掻痒感の緩和を同時に実現しながら長期間使用するための生体貼付用テープの使用方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は以下のとおりである。

30

[1] 0 より高く 37 より低い LCST を有する高分子部分 (a) と親水性高分子部分 (b) とが結合された分子量 10 万以上のブロック共重合体又はグラフト共重合体からなる温度感応性高分子化合物 (A) と、不揮発性成分に対して 50 質量%以上 85 質量%以下の多価アルコール (B1) と、不揮発性成分に対して 2 質量%以上 8 質量%以下の油状成分 (B2) と、を含むと共に、該不揮発性成分が 15 質量%以下である皮膚外用剤。

[2] 前記温度感応性高分子化合物 (A) が、ポリ N - アルキル置換アクリルアミド誘導体及びポリ N - アルキル置換メタアクリルアミド誘導体の少なくとも 1 種の構造単位と、親水性単量体に由来する構造単位と、疎水性単量体に由来する構造単位と、を含む共重合体である [1] 記載の皮膚外用剤。

40

[3] 前記不揮発性成分に対する前記温度感応性高分子化合物 (A) の含有量が 2 . 5 質量%以上 6 . 5 質量%以下である [1] 又は [2] 記載の皮膚外用剤。

[4] 前記油状成分 (B2) が、油脂、ロウ、鉱物油、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、及びシリコン油からなる群より選択される 1 種以上を含む [1] ~ [3] のいずれか 1 に記載の皮膚外用剤。

[5] 前記多価アルコール (B1) が、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、ペンタンジオール、ヘキサンジオール、オクタンジオールからなる群より選択される 1 種以上を含む [1] ~ [4] のいずれか 1 に記載の皮膚外用剤。

[6] 前記多価アルコール (B1) に対する前記油状成分 (B2) の含有比が、15

50

質量%以下である[1]～[5]のいずれか1に記載の皮膚外用剤。

[7] 増粘剤を更に含有し、該増粘剤が少なくとも1種の水溶性高分子化合物を含む[1]～[6]のいずれか1に記載の皮膚外用剤。

[8] アスタキサンチンを更に含む[1]～[7]のいずれか1に記載の皮膚外用剤。

[9] 生薬成分を更に含有し、該生薬成分がオウバクエキスを含む[1]～[8]のいずれか1に記載の皮膚外用剤。

[10] 前記皮膚外用剤をガラス面に塗布し、この塗布面を対象面とする皮膚貼付用固定テープの剥離強度が5 g以上である[1]～[9]のいずれか1に記載の皮膚外用剤。

10

【0011】

[11] 上記[1]～[10]のいずれか1に記載の皮膚外用剤からなる掻痒感緩和剤。

[12] 生体貼付用シートを、[1]～[10]のいずれか1に記載の皮膚外用剤の塗布面に貼付する生体貼付用シートの使用方法。

【発明の効果】

【0012】

本発明の皮膚外用剤及び掻痒感緩和剤によれば、生体貼付用テープが剥がれることなく、良好な保湿効果及び掻痒感の緩和をもたらすことができる。

また、本発明の生体貼付用シートの使用方法によれば、皮膚における保湿効果及び掻痒感の緩和を同時に実現しながら長期間使用することができる。

20

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、本発明の皮膚外用剤及び掻痒感緩和剤、更には、これを用いた生体貼付用シートの使用方法について、詳細に説明する。

【0014】

<皮膚外用剤>

本発明の皮膚外用剤は、0より高く37より低いLCSTを有する高分子部分(a)と親水性高分子部分(b)とが結合された分子量10万以上のブロック共重合体又はグラフト共重合体からなる温度感応性高分子化合物(A)と、不揮発性成分に対して50質量%以上85質量%以下の多価アルコール(B1)と、不揮発性成分に対して2質量%以上8質量%以下の油状成分(B2)と、を含むと共に、該不揮発性成分が15質量%以下である皮膚外用剤である。

30

【0015】

本発明によれば、上記の特定の温度感応性高分子化合物(A)と多価アルコール(B1)と油状成分(B2)とを含み、且つ、不揮発性成分の量、及びその不揮発性成分中の多価アルコール(B1)及び油状成分(B2)の量を各々上記の範囲とすることで、本皮膚外用剤の塗布面に生体貼付用シートを使用しても生体貼付用シートが容易に剥がれることなく、良好な保湿効果を有すると共に掻痒感の緩和をもたらすことができる。

ここで、本発明における「不揮発性成分」とは、加熱炉を用いて、常圧で120～160時間の加熱処理を行い、揮発成分を蒸発させたときに残留する成分を意味する。一般の皮膚外用剤に使用される化合物としては、粉体、ポリマー、界面活性剤、油脂(沸点120以上のもの)、多価アルコール(沸点120以上のもの)などが、この不揮発性成分に含まれる。

40

組成未知の皮膚外用剤の場合、これを、加熱炉を用いて、常圧で120～160時間の加熱処理を行い、残留する成分の量を測定することで、不揮発性成分の量を把握することができる。

【0016】

特定の理論に限定されないが、本発明の皮膚外用剤を皮膚へ塗布すると、肌上の温度(一般には32～34といわれている)によって組成物中の温度感応性高分子化合物がゲ

50

ル化して皮膜が形成され、これにより、皮膚からの水分の蒸散を防止して保湿を行い、掻痒感を緩和すると推測される。また、この形成された皮膜は、驚くべきことに、皮膚外用剤の塗布面に貼付した生体貼付用シートの貼付性を損なわず、この結果、生体貼付用シートが容易に剥がれないと推測される。

以下、本発明について説明する。

【0017】

〔温度感応性高分子化合物(A)〕

本発明で用いられる温度感応性高分子化合物は、0より高く37より低いLCSTを有する温度感応性高分子部分(ブロック)と、親水性高分子部分とが結合された分子量10万以上のブロック共重合体又はグラフト共重合体である。この温度感応性高分子化合物は、その水溶液又は水分散液が上記LCSTよりも高い温度では流動性の乏しいゲル状(ヒドロゲル)となり、一方、上記LCSTよりも低い温度ではゾル(ないし液状)となる特性を有する。

【0018】

本発明に用いられる「LCSTを有する温度感応性高分子」部分とは、水に対する溶解度温度係数が負を示す高分子化合物であり、低温にて生成する高分子化合物と水分子との水素結合に依存する水和物(オキソニウムヒドロキシド)が高温で分解し、脱水和により高分子化合物同士が凝集し沈澱する特徴を有する。従って、上記LCSTは、温度感応性高分子化合物の水溶液において示されるものである。

【0019】

本発明において、LCST(Lower Critical Solution Temperature)とは、高分子化合物の水和と脱水和の転移温度をいう(例えば、ヘスキンス(M. Heskins)らのJ. Macromol. Sci.-Chem., A2(8), 1441(1968)参照)。該温度感応性高分子部分はLCSTより低い温度では親水性で水に可溶性であるが、LCSTより高い温度では疎水性となって水中で不溶性であって沈澱し、この変化は可逆的である。本発明においては、前述した高分子化合物が生体表面の温度及び「これより低い温度」に速やかに対応した可溶性-不溶性の可逆的变化を与える点からは、上記温度感応性高分子部分のLCSTは0より高く37未満であることが好ましく、15以上37未満)であることが更に好ましい。

なお、本発明において、皮膚外用剤の使用環境又は体温における個体差に基づく肌表面温度に差異に応じて、いつでも誰でも適切に使用できる設計をするために、「LCSTを有する温度感応性高分子部分」が一分子中に複数存在する高分子化合物であることが好ましい。

【0020】

上記LCSTを有する限り、本発明においては上記温度感応性高分子として特に制限なく使用することが可能である。本発明に好適に使用可能な高分子化合物としては、例えば、ポリN-置換アクリルアミド誘導体、ポリN-置換メタアクリルアミド誘導体、これらの共重合体；ポリプロピレンオキサイド、プロピレンオキサイドと他のアルキレンオキサイドとの共重合体；ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルアルコール部分酢化物、ポリアルキレンオキサイド、メチルセルロース及びその誘導体、ポリエーテル類等が挙げられる。この中でも、一般に研究が行われているポリN-置換アクリルアミド誘導体、特にポリ-N-イソプロピルアクリルアミドを用いることが、世の中の情報が多く安全に使用できる。また、上記の高分子化合物は、単独重合体(ホモポリマー)であってもよく、また上記重合体を構成する単量体と、他の単量体との共重合体であってもよい。このような共重合体を構成する他の単量体としては、親水性単量体、疎水性単量体のいずれを用いることもできる。

これらの中でも、クリーム或いはジェル状の剤型への適用のし易さ、市販での入手のし易さの点から、温度感応性高分子化合物としては、ポリN-アルキル置換アクリルアミド誘導体及びポリN-アルキル置換メタアクリルアミド誘導体の少なくとも1種の構造単位と、親水性単量体に由来する構造単位と、疎水性単量体に由来する構造単位と、を含む共重合体であることが好ましい。

以下に、共重合体を用いるにあたっての、温度感応性高分子、親水性単量体、疎水性単量体の選定の考え方を示す。

【 0 0 2 1 】

本発明において好適な温度感応性高分子化合物における温度感応性高分子部分の化合物としては、ポリ - N - アクリロイルピペリジン；ポリ - N - n - プロピルメタアクリルアミド；ポリ - N - イソプロピルアクリルアミド；ポリ - N , N - ジエチルアクリルアミド；ポリ - N - イソプロピルメタアクリルアミド；ポリ - N - シクロプロピルアクリルアミド；ポリ - N - アクリロイルピロリジン；ポリ - N , N - エチルメチルアクリルアミド；ポリ - N - シクロプロピルメタアクリルアミド；ポリ - N - エチルアクリルアミドを挙げることができる。ポリ - N - イソプロピルアクリルアミドを基本化合物として使用することが、多く研究が行われており一般的であるが、これに限定されるものではない。

10

【 0 0 2 2 】

上記親水性単量体としては、N - ビニルピロリドン、ビニルピリジン、アクリルアミド、メタアクリルアミド、N - メチルアクリルアミド、ヒドロキシエチルメタアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルメタアクリレート、ヒドロキシメチルアクリレート、酸性基を有するアクリル酸、メタアクリル酸及びそれらの塩、ジメタクリル酸エチレングリコール、ジメタクリル酸トリエチレングリコール、ジメタクリル酸テトラエチレングリコール、ジメタクリル酸 1 , 3 - ブチレングリコール、ジメタクリル酸ポリエチレングリコール、ビニルスルホン酸、スチレンスルホン酸等、並びに塩基性基を有する N , N - ジメチルアミノエチルメタクリレート、N , N - ジエチルアミノエチルメタクリレート、N , N - ジメチルアミノプロピルアクリルアミド、及びそれらの塩等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【 0 0 2 3 】

一方、上記疎水性単量体としては、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ブチルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、グリシジルメタクリレート等のアクリレート誘導体及びメタクリレート誘導体、N - n - ブチルメタアクリルアミド等の N - 置換アルキルメタアクリルアミド誘導体、塩化ビニル、アクリロニトリル、スチレン、酢酸ビニル等が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【 0 0 2 4 】

一般的には、上記高分子化合物に、親水性単量体を共重合することにより、LCSTを上昇させることが可能となり、一方、疎水性単量体を共重合することにより、LCSTを下降させることが可能となる。従って、これらの共重合成分（親水性単量体及び/又は疎水性単量体）を選択することによっても、所望のLCSTを有する高分子化合物を得ることができる。

30

【 0 0 2 5 】

一方、本発明において温度感応性高分子化合物と結合させる親水性高分子部分（b）に相当する親水性高分子化合物としては、水に可溶な高分子化合物であれば特に制限はなく、例えば、デキストラン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルアルコール、ポリN - ビニルピロリドン、ポリビニルピリジン、ポリアクリルアミド、ポリメタアクリルアミド、ポリN - メチルアクリルアミド、ポリヒドロキシメチルアクリレート、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸及びそれらの塩、ポリN , N - ジメチルアミノエチルメタクリレート、ポリN , N - ジエチルアミノエチルメタクリレート、ポリN , N - ジメチルアミノプロピルアクリルアミド及びそれらの塩等が挙げられる。

40

【 0 0 2 6 】

このような構造の本発明における温度感応性高分子化合物としては、例えば、N - イソプロピルアクリルアミド、N - n - プロピルアクリルアミド、N - シクロプロピルアクリルアミド、N , N - ジエチルアクリルアミド、N - メチル - N - イソプロピルアクリルアミド、アクロイルモルフォリンなどで示される、アクリルアミド系の高分子化合物を基本

50

としたものがあり、その中でも、イソプロピルアクリルアミドを基本とするのが好ましく、（アクリル酸エチル／イソプロピルアクリルアミド）、（アクリル酸プロピル／イソプロピルアクリルアミド）（アクリル酸ブチル／イソプロピルアクリルアミド）、（アクリル酸エチル／イソプロピルアクリルアミド／ジメタクリル酸エチレングリコール）、（アクリル酸ブチル／イソプロピルアクリルアミド／ジメタクリル酸エチレングリコール）、（アクリル酸エチル／イソプロピルアクリルアミド／ジメタクリル酸PEG-18）クロスポリマー、（アクリル酸ブチル／イソプロピルアクリルアミド／ジメタクリル酸PEG-18）クロスポリマー等を好ましく例示することができる。

また、本発明における温度感応性高分子化合物としては、市販品を用いることもでき、該市販品として具体的には、一丸ファルコス株式会社製の「メビジェル-20」、「メビジェル-20(WD)」、「メビジェル-32」等が挙げられる。

【0027】

本発明に用いられる温度感応性高分子化合物における高分子部分(a)と親水性高分子部分(b)とを結合した共重合体の結合様式は特に制限されないが、例えば、aとbのブロック共重合体、或いは主鎖aに側鎖bが結合したグラフト共重合体、又は主鎖bに側鎖aが結合したグラフト共重合体等の様式が好適に使用可能である。

【0028】

LCS Tを有する高分子部分と親水性高分子部分とのブロック共重合体は、例えば、予め両者に反応活性な官能基（水酸基、カルボキシル基、アミノ基、イソシアネート基等）を複数導入し、両者を化学反応により結合させることによって得ることが可能である。

【0029】

また、一般にグラフト共重合体の合成法としては、1) 重合体の連鎖移動反応を利用する方法、2) 幹重合体に遊離基に分裂し得る官能基を導入し、該官能基から重合を開始する方法、3) 幹重合体からイオン重合を開始せしめる方法等が知られている。本発明に使用すべきグラフト共重合体をこれらの方法によって得ることもできるが、側鎖の重合度を制御するという観点からは、LCS Tを有する高分子部分中に1個の重合性官能基を導入し、親水性高分子部分を与える単量体と共重合させる；或いは、親水性高分子部分中に1個の重合性官能基を導入し、LCS Tを有する高分子部分を与える単量体と共重合させることで得ることが有利である。

【0030】

本発明の皮膚外用剤に用いられる温度感応性高分子化合物の分子量は特に制限されないが、分散系（エマルション、ディスパーション等）に用いた場合の分散の安定性の点からは、分子量が大きい程有利である。より具体的には、温度感応性高分子化合物の分子量が10万以上のものを少なくとも含むものが好ましく用いられる。ここに「分子量5万以上の高分子化合物」とは、該ゾル-ゲル転移温度より低い温度においてその水溶液（濃度：約1%）を分画分子量5万の限外濾過膜（アミコン社製）を用いて限外濾過した際に、実質的に濾過されないものをいう。ここに、「実質的に濾過されない」とは、原液の容量を1/3まで限外濾過濃縮した時、濾液中に検出される該高分子化合物の濃度が原液（濃縮前）中の該高分子化合物の濃度の1/10以下であることをいう。この「実質的に濾過されない」ことは、例えば、原液と濾液中の高分子化合物の濃度比をUV測定等により確認することが可能である。

【0031】

LCS Tを有する温度感応性高分子部分と親水性高分子部分との組成、両高分子部分の疎水性度、親水性度、及び／又はそれらの分子量を調整することによって上記高分子化合物のゾル-ゲル転移温度、即ち、本発明の皮膚外用剤のゾル-ゲル転移温度が0より高く、37より低くなるように制御することができる。また、該高分子化合物水溶液に添加される「他の成分」（例えば、尿素、グアニジン、チオグリコール酸塩、pH調整剤など）を含んでいても、該ゾル-ゲル転移温度を0より高く、37より低くなるように制御することができる。

【0032】

本発明の皮膚外用剤における温度感応性高分子化合物の含有量は、含水率、浸透圧作用又は皮膜形成度合い等に基づく観点から、0.1質量%以上15質量%以下であることが好ましく、1質量%以上10質量%以下であることがより好ましい。0.1質量%以上であれば、掻痒感緩和及び保湿効果と共に生体貼付用シートの使用時間延長に十分な効果を得ることができ、またテープかぶれも抑制できる。一方、15質量%以下であれば、皮膚外用剤としてのクリーム状、ジェル状の形状を保つための粘度にすることができ、それぞれ好ましい。

【0033】

本発明の皮膚外用剤における不揮発性成分中の温度感応性高分子化合物の含有量は、掻痒感緩和及び保湿効果に加え、皮膚に薄く延びるように塗布できる塗布性の観点から、2.5質量%以上6.5質量%以下であることが好ましく、3.5質量%以上5.0質量%以下であることがより好ましい。

【0034】

〔多価アルコール（B1）及び油状成分（B2）〕

本発明の皮膚外用剤では、不揮発性成分に対して50質量%以上85質量%以下の多価アルコール（B1）と、不揮発性成分に対して2質量%以上8質量%以下の油状成分（B2）と、を含む。

また、不揮発性成分に対する多価アルコール（B1）の含有量は、60質量%以上85質量%以下がより好ましく、70質量%以上80質量%以下が更に好ましい。多価アルコール（B1）の含有量が上記の範囲であると、しっかりと肌を保湿することができ、かつ、皮膚外用剤の塗布面に貼付した生体貼付用シート（固定テープ）の接着性を維持することができる。

一方、不揮発性成分に対する油状成分（B2）の含有量は、6質量%以下がより好ましく、4質量%以下が更に好ましい。また、不揮発性成分に対する油状成分（B2）の含有量の下限値としては、2.5質量%が好ましく、3質量%がより好ましい。油状成分（B2）の含有量が上記の範囲であると、しっかりと肌を保湿することができ、かつ、皮膚外用剤の塗布面に貼付した生体貼付用シート（固定テープ）の接着性を維持することができる。

つまり、上記のような範囲で、多価アルコール（B1）及び油状成分（B2）を用いることで、体温以上の温度で疎水的になった温度感応性高分子化合物の保水効果を補うことができる一方で、生体貼付用シートが剥がれることなく、本発明による使用時間の延長効果が得られる。

【0035】

更に、多価アルコール（B1）及び油状成分（B2）の総量としては、不揮発性成分に対して65質量%以上85質量%であることが好ましく、保湿及び掻痒感緩和の観点から、70質量%以上85質量%以下であることが好ましい。

多価アルコール（B1）及び油状成分（B2）の総量の不揮発性成分に対する含有量が85質量%を超えると、皮膚外用剤の塗布面に貼付した生体貼付用シートが剥がれる場合があり、本発明による使用時間の延長効果を損うことがある。また、多価アルコール（B1）及び油状成分（B2）の総量の不揮発性成分に対する含有量が65質量%未満であると、保湿の性能に問題が生じ、使用感が低下する可能性がある。

【0036】

また、多価アルコール（B1）に対する前記油状成分（B2）の含有比は、15質量%以下であることが好ましく、また、油状成分（B2）と多価アルコール（B1）との質量比が、2.5：100～10：100であることがより好ましく、2.5：100～8：100であることが更に好ましい。油状成分（B2）と多価アルコール（B1）との含有比が上記の範囲であると、しっかりと肌を保湿することができ、かつ、生体貼付用シート（固定テープ）の接着性を維持することができる。

【0037】

〔多価アルコール（B1）〕

本発明の皮膚外用剤における多価アルコール（Ｂ１）としては、以下に示すものが用いられる。

即ち、例えば、グリセリン、エタングリオール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール（分子量 200 ~ 100 万）、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、2 - アミノ - 2 - メチル - 1, 3 - プロパンジオール、1, 2 - プロパンジオール、1, 3 - プロパンジオール、ポリプロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、1, 2 - ブタンジオール、1, 3 - ブタンジオール、1, 4 - ブタンジオール、イソペンタンジオール、ペンチレングリコール、ヘキシレングリコール、1, 2 - ペンタンジオール、1, 3 - ペンタンジオール、1, 4 - ペンタンジオール、1, 5 - ペンタンジオール、1, 2, 3 - ペンタントリオール、2, 3, 4 - ペンタントリオール、1, 3, 4 - ペンタントリオール、1, 3, 5 - ペンタントリオール、1, 2 - ヘキサジオール、1, 3 - ヘキサジオール、1, 4 - ヘキサジオール、1, 5 - ヘキサジオール、1, 6 - ヘキサジオール、1, 2, 3 - ヘキサントリオール、1, 3, 4 - ヘキサントリオール、1, 3, 5 - ヘキサントリオール、1, 4, 6 - ヘキサントリオール、2 - エチル - 1, 3 - ヘキサジオールなど；エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジペンタエリスリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、ガラクトール、ソルビトール、マンニトール、ラクチトール、マルチトール、イノシトール、パンテノール、ラミニトール、バリエナミン、バリダミン、バリダトール；酸化エチレン、エチレングリコール、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ブチルエーテル、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、酸化プロピレン；並びに、これら 2 種以上の組み合わせなどを挙げるができる。これら化合物のうち、特に、保湿性及び生体貼付用シートの剥離防止の観点から、グリセリン、ポリエチレングリコール、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、1, 2 - ペンタンジオール、1, 2 - ヘキサジオール、2 - エチル - 1, 3 - ヘキサジオール（オクタンジオール）が好ましく、特に、グリセリンとその他の多価アルコールとを併用することが好ましい。

【 0 0 3 8 】

多価アルコールの 1 つであるグリセリンは、保湿成分として不揮発性成分質量の 0 . 5 質量 % 以上 1 0 質量 % 以下で使用することが好ましく、0 . 5 質量 % 以上 5 質量 % 以下で使用することがより好ましい。

また、多価アルコール（Ｂ１）の総量としては、保湿性の観点から組成物全質量の 0 . 5 質量 % 以上 1 5 質量 % 以下であることが好ましく、4 質量 % 以上 8 質量 % 以下で配合することがより好ましい。

【 0 0 3 9 】

〔油状成分（Ｂ２）〕

本発明の皮膚外用剤における油状成分（Ｂ２）としては、後述する、油脂、ロウ、鉱物油、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、シリコン油等が挙げられる。

油状成分（Ｂ２）の総量としては、保湿性の観点から不揮発性成分の質量に対し 2 質量 % 以上 8 質量 % 以下であることが好ましく、3 質量 % 以上 5 質量 % 以下で配合することがより好ましい。

【 0 0 4 0 】

本発明の皮膚外用剤は、保湿性の観点からクリーム又はジェル状であることが好ましい。クリーム又はジェル状の剤型にするために、本発明の皮膚外用剤は、増粘剤を好ましく含有することができる。増粘剤としては、目的とする皮膚外用剤の剤型によって異なるが、クリーム状又はジェル状として適当な粘度、例えば、1000 mPa・s 以上 20000 mPa・s 以下、好ましくは 5000 mPa・s 以上 100000 mPa・s 以下とするために、例えば、組成物全質量の 5 質量 % 以下とすることができ、0 . 001 質量 % 以上 2 質量 % 以下であることがより好ましい。

なお、本発明に皮膚外用剤の粘度は、ブルックフィールド製 モデル LV DV - E を用いて室温で測定することができる。

【 0 0 4 1 】

増粘剤としては、保湿性、掻痒感緩及び生体貼付用シートの剥離防止の観点から、親水性増粘剤であることが好ましい。代表的な増粘剤としては、ヒドロキシアルキルアクリレート系、ヒドロキシアルキルメタクリレート系、ヒドロキシアルキルセルロース系、ヒドロキシアルキルスターチ系の高分子化合物が挙げられるが、水溶性が高く粘度調整をしやすいことから、ヒドロキシアルキルアクリレート系、ヒドロキシアルキルメタクリレート系高分子化合物、及びその高分子を含む共重合体化合物であることが更に好ましい。

このようなヒドロキシアルキルアクリレート系、ヒドロキシアルキルメタクリレート系高分子化合物としては、アクリル酸ヒドロキシメチル、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、メタクリル酸ヒドロキシメチル、メタクリル酸ヒドロキシエチル、メタクリル酸ヒドロキシプロピルなどで表される高分子、及びその高分子を含む共重合体があり、分子量としては増粘効果があれば特に制限はなく、例えば一般に平均分子量 1 万 ~ 5 0 万のものをあげることができる。中でも、肌への刺激が少なく、かつ水溶性が高い素材を選定する観点から、アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル、(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリン Na) コポリマー、(アクリル酸ヒドロキシプロピル/アクリロイルジメチルタウリン Na) コポリマー、(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリルアミド) コポリマー、アクリル樹脂アルカノールアミン等を挙げることができ、更には生体貼付用シートの剥離防止の観点から、油状物質の量を増やすことなく適度な粘度に調整可能な(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリン Na) コポリマー、(アクリル酸ヒドロキシプロピル/アクリロイルジメチルタウリン Na) コポリマーを用いることがより好ましい。

【 0 0 4 2 】

その他の親水性増粘剤としては、他の水溶性高分子増粘剤、ガム類、中性多糖類、アニオン性多糖類、カチオン性多糖類などの糖類を挙げることができる。例えば、キサンタンガム、アラビアゴム、ベンゾインゴム、ダンマルゴム、グアヤク脂、アイルランド苔、カラヤゴム、トラガントゴム、キャロブゴム、クインシード、寒天、カゼイン、乳糖、果糖、ショ糖又はそのエステル、トレハロース又はその誘導体、デキストリン、ゼラチン、ペクチン、デンプン、カラギーナン、カルボキシメチルキチン又はキトサン、エチレンオキサイド等のアルキレン(C 2 ~ C 4) オキサイドが付加されたヒドロキシアルキル(C 2 ~ C 4) キチン又はキトサン、低分子キチン又はキトサン、キトサン塩、硫酸化キチン又はキトサン、リン酸化キチン又はキトサン、アルギン酸又はその塩、ヒアルロン酸又はその塩、コンドロイチン硫酸又はその塩、ヘパリン、エチルセルロース、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、カルボキシエチルセルロースナトリウム、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、ニトロセルロース、結晶セルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメタアクリレート、ポリアクリル酸塩、ポリエチレンオキサイドやポリプロピレンオキサイド等のポリアルキレンオキサイド又はその架橋重合体、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレンイミン、(アクリレーツ/アクリル酸アルキル(C 1 0 - 3 0)) クロスポリマー等を挙げることができる。中でも肌を弱酸性に保つ観点から、液性が酸性である(アクリレーツ/アクリル酸アルキル(C 1 0 - 3 0)) クロスポリマーが好ましい。

【 0 0 4 3 】

本発明の皮膚外用剤は、上記の他に通常の皮膚外用剤に使用可能な他の成分を所望の特性に応じて含有してもよい。他の成分を含有する場合には、生体貼付用シートの剥離防止の観点から、皮膚外用剤に使用可能な油状成分の特性によって異なるが一般に、油状成分(B 2)の含有量については低い方がよく、具体的には、油状成分(B 2)は、不揮発性成分中の含有量が、前述の範囲にて用いられることが好ましい。

以下、他の成分について説明する。

【 0 0 4 4 】

本発明には、上記保湿成分の他に、他のエモリエント成分を含むことができる。このよ

10

20

30

40

50

うなエモリエント成分としては、保湿性及び生体貼付用シートの剥離防止の観点から、組成物全体の5質量%以下であることが好ましく、0.01質量%以上3質量%以下であることがより好ましい。このようなエモリエント成分としては、スクワラン、マカデミアナッツ油、ホホバ油、ラウロイルグルタミン酸ジ(フィトステリル/オクチルドデシル)等を挙げることができる。

【0045】

本発明に皮膚外用剤には、掻痒感緩和の観点から生薬成分を含むものであってもよい。この目的で用いられる生薬成分は、上記油状成分の許容含有量の範囲内であれば通常用いられる範囲で使うことができ、例えば、組成物全質量の10質量%以下、生薬独特の臭みをできるだけ少なく配合し、かつ生薬は少量であっても効果を発揮する可能性があるという観点から、好ましくは0.01質量%以上5質量%以下で配合することができる。

10

【0046】

掻痒感緩和を目的として使用可能な生薬成分としては、掻痒感緩和効果があるものであればいずれのものも使用可能であり、中でも、トウキエキス、シャクヤクエキス、センキュウエキス、ジオウエキス、オウレンエキス、オウバクエキス、オウゴンエキス、クチナシエキス又はこれらの2種以上の組み合わせであることが好ましく、中でもオウバクエキスを少なくとも含むことがより好ましく、これら8種類すべてを含むものであることが更に好ましい。

【0047】

この他、本発明の皮膚外用剤に含有可能な他の成分としては、通常、化粧品、医薬品、食品等に配合される他の成分、例えば、アルキルサルフェート、ポリオキシエチレンアルキルサルフェート、 α -オレフィンアルキルサルフェート、スルホコハク酸ハーフアルキルエステル、アシル化グルタミン酸、モノアルキルリン酸、シリコン誘導体、エステル油、高級アルコール等の油脂類；消炎剤、抗フケ剤、殺菌剤、ビタミン類等の薬効剤；パラベン、尿素等の防腐剤；オキシベンゾン等の紫外線吸収剤；ジブチルヒドロキシトルエン、酢酸トコフェロール等の抗酸化剤；染料、顔料等の着色剤；カチオン性ポリマー等のコンディショニング剤；レシチン、非イオン性界面活性剤などの乳化剤；各種調合香料；その他、金属イオン封鎖剤、pH調整剤、清涼剤、安定化剤、創傷治癒剤、酵素などを挙げることができる。下記の成分を含めることによって、他の美容的効果の相加的又は相乗的向上が期待できる。

20

30

これらの他の成分は、いずれも各種成分について上記油状成分の許容含有量の範囲内であれば、通常用いられる含有量で、本発明に皮膚外用剤に含むことができる。

そのような他の成分の一例は以下のとおりである。

【0048】

(1) 各種油脂

アボガド油、アーモンド油、ウイキョウ油、エゴマ油、オリーブ油、オレンジ油、オレングラファ油、ゴマ油、カカオ脂、カミツレ油、カロット油、キューカンバー油、牛脂脂肪酸、ククイナッツ油、サフラワー油、シア脂、液状シア脂、大豆油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、パーシク油、ヒマシ油、綿実油、落花生油、タートル油、ミンク油、卵黄油、パーム油、パーム核油、モクロウ、ヤシ油、牛脂、豚脂、スクワレン、スクワラン、プリスタン又はこれら油脂類の水素添加物(硬化油等)等。

40

【0049】

(2) ロウ

ミツロウ、カルナバロウ、鯨ロウ、ラノリン、液状ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、カンデリラロウ、モンタンロウ、セラックロウ、ライスワックス等。

【0050】

(3) 鉱物油

流動パラフィン、パラフィン、ワセリン、オゾケライド、セレシン、マイクロクリスタンワックス等。

【0051】

50

(4) 脂肪酸類

ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、12 - ヒドロキシステアリン酸、ウンデシレン酸、トール油、ラノリン脂肪酸等の天然脂肪酸、イソノナン酸、カブロン酸、2 - エチルブタン酸、イソペンタン酸、2 - メチルペンタン酸、2 - エチルヘキサン酸、イソペンタン酸等の合成脂肪酸など。

【 0 0 5 2 】

(5) アルコール類

エタノール、イソピロパノール、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール、コレステロール、フィトステロール、フェノキシエタノール等の天然アルコール、2 - ヘキシルデカノール、イソステアリルアルコール、2 - オクチルドデカノール等の合成アルコール。

【 0 0 5 3 】

(6) エステル類

ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、酢酸ラノリン、モノステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸プロピレングリコール、ジオレイン酸プロピレングリコール等。

【 0 0 5 4 】

(7) 金属セッケン類

ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛等。

【 0 0 5 5 】

(8) 各種ビタミン類

ビタミン A 群：レチノール、レチナール（ビタミン A 1 ）、デヒドロレチナール（ビタミン A 2 ）、カロチン、リコピン（プロビタミン A ）、ビタミン B 群：チアミン塩酸塩、チアミン硫酸塩（ビタミン B 1 ）、リボフラビン（ビタミン B 2 ）、ピリドキシン（ビタミン B 6 ）、シアノコバラミン（ビタミン B 1 2 ）、葉酸類、ニコチン酸類、パントテン酸類、ピオチン類、コリン、イノシトール類、ビタミン C 群：ビタミン C 酸又はその誘導体、ビタミン D 群：エルゴカルシフェロール（ビタミン D 2 ）、コレカルシフェロール（ビタミン D 3 ）、ジヒドロタキステロール、ビタミン E 群：ビタミン E 又はその誘導体、ユビキノン類、ビタミン K 群：フィトナジオン（ビタミン K 1 ）、メナキノン（ビタミン K 2 ）、メナジオン（ビタミン K 3 ）、メナジオール（ビタミン K 4 ）、その他、必須脂肪酸（ビタミン F ）、カルニチン、フェルラ酸、γ - オリザノール、オロット酸、ビタミン P 類（ルチン、エリオシトリン、ヘスペリジン）、ビタミン U 等。

【 0 0 5 6 】

(9) 各種アミノ酸類

バリン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、グリシン、アラニン、アスパラギン、グルタミン、セリン、システイン、シスチン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、ヒドロキシリジン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジン等や、それらの硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、或いはピロリドンカルボン酸のごときアミノ酸誘導体等。

【 0 0 5 7 】

(1 0) 植物又は動物系原料由来の種々の添加物

これらは、添加しようとする製品種別、形態に応じて常法的に行われる加工（例えば、粉碎、製粉、洗浄、加水分解、醗酵、精製、圧搾、抽出、分画、ろ過、乾燥、粉末化、造

10

20

30

40

50

粒、溶解、滅菌、pH調整、脱臭、脱色等を任意に選択、組合わせた処理)を行い、各種の素材から任意に選択して供すればよい。

このような植物又は動物系原料としては、皮膚外用剤に使用可能であることが既知の植物(果実、葉、茎、樹皮、根、種子など);クロレラ等の緑藻類、ジャイアントケルプ等の褐藻類、テングサ等の紅藻類、スピルリナ等の藍藻類、シャジクモ属などの車軸藻類、ヒカリモ属などの黄色藻類のような藻類;鶏冠抽出物、胎盤抽出物、エラスチン又はエラスチン加水分解物、蛋白質又はその分解物、ヘモグロビン分解物、牛乳、カゼイン及びその分解物、ラクトフェリン、鶏卵成分、魚肉分解物、核酸関連物質などの動物由来物質;等を挙げることができる。これらは、遺伝子組換え体や細胞融合体由来のものであってもよく、細胞培養等によって得たものであってもよい。

10

【0058】

(11)微生物培養代謝物

酵母代謝物、酵母菌抽出エキス、細菌代謝物、細菌抽出エキス、カビ又は放線菌代謝物、カビ又は放線菌抽出エキス、納豆菌代謝物、納豆抽出エキス、米発酵エキス、米糠(赤糠、白糠)発酵エキス、ユーグレナ抽出物又はその分解物又はそれら水溶性誘導体、トレハロース又はその誘導体、生乳又は脱脂粉乳の乳酸発酵物、マメ科植物の乳酸菌発酵物、ココヤシ属植物の乳酸菌発酵物等。

【0059】

(12)海洋成分

深層水等の海水類、例えば、海水塩、海水乾燥物、死海又は大西洋又は太平洋の海より得た無機塩(塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化カリウム等)、海泥又は泥(ファンゴ)類、例えば、イタリアファンゴ、ドイツファンゴ、アイフェルファンゴ、フライブルグファンゴ等の各地の海泥又は泥(含有成分:二酸化珪素、二酸化チタン、酸化アルミニウム、酸化鉄、酸化マンガン、酸化ナトリウム、酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化ストロンチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、クロム、鉄、銅、ニッケル、亜鉛、鉛、マンガン、ヒ素、水)、聖徳石、黒耀石等。

20

【0060】

(13)α-ヒドロキシ酸類

グリコール酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸等。

【0061】

(14)無機顔料

無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、タルク、カオリン、ベントナイト、マイカ、雲母チタン、オキシ塩化ビスマス、酸化ジルコニウム、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、酸化チタン、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、黄酸化鉄、ベンガラ、黒酸化鉄、グンジョウ、酸化クロム、水酸化クロム、カーボンブラック、カラミン等。

【0062】

(15)紫外線吸収/遮断剤

ベンゾフェノン誘導体(2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン-スルホン酸ナトリウム、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン等)、パラアミノ安息香酸誘導体(パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチルアミノ安息香酸オクチル等)、メトキシ桂皮酸誘導体(パラメトキシ桂皮酸エチル、パラメトキシ桂皮酸イソプロピル、パラメトキシ桂皮酸オクチル、パラメトキシ桂皮酸2-エトキシエチル、パラメトキシ桂皮酸ナトリウム、パラメトキシ桂皮酸カリウム、ジパラメトキシ桂皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル等)、サリチル酸誘導体(サリチル酸オクチル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモメンチル、サリチル酸ジブロピレングリコール、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸ミリスチル、サリチル酸メチル等)、アントラニル酸誘導体(アントラニル酸メチ

40

50

ル等)、ウロカニン酸誘導体(ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル等)、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、ベンゾトリアゾール誘導体、テトラゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体、カンファー誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、核酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン酸誘導体、ビタミンB6誘導体、ウンベリフェロン、エスクリン、桂皮酸ベンジル、シノキサート、オキシベンゾン、ジオキシベンゾン、オクタベンゾン、スリソベンゾン、ベンゾレソルシノール、アルブチン、グアイアズレン、シコニン、バイカリン、バイカレイン、ベルベリン、ネオヘリオパン、エスカロール、酸化亜鉛、タルク、カオリン等。

【0063】

(16) 美白剤

10

パラアミノ安息香酸誘導体、サルチル酸誘導体、アントラニル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、ベンゾトリアゾール誘導体、テトラゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、ジオキサン誘導体、カンファー誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、核酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン酸誘導体、ビタミンC又はその誘導体(ビタミンCリン酸エステルマグネシウム塩、ビタミンCグルコシド等)、ビタミンE又はその誘導体、コウジ酸又はその誘導体、オキシベンゾン、ベンゾフェノン、アルブチン、グアイアズレン、シコニン、バイカリン、バイカレイン、ベルベリン、胎盤エキス、エラグ酸、ルシノール等。

【0064】

(17) チロシナーゼ活性阻害剤

20

ビタミンC又はその誘導体(ビタミンCリン酸エステルマグネシウム塩、ビタミンCグルコシド等)、ハイドロキノン又はその誘導体(ハイドロキノンベンジルエーテル等)、コウジ酸又はその誘導体、ビタミンE又はその誘導体、N-アセチルチロシン又はその誘導体、グルタチオン、過酸化水素、過酸化亜鉛、胎盤エキス、エラグ酸、アルブチン、ルシノール、シルク抽出物、植物エキス(カミツレ、クワ、クチナシ、トウキ、ワレモコウ、クララ、ヨモギ、スイカズラ、キハダ、ドクダミ、マツホド、ハトムギ、オドリコソウ、ホップ、サンザシ、ユーカリ、セイヨウノコギリソウ、アルテア、ケイヒ、マンケイシ、ハマメリス、カラグワ又はヤマグワ、延命草、桔梗、トシシ、続随子、射干、麻黄、センキュウ、ドクカツ、サイコ、ボウフウ、ハマボウフウ、オウゴン、牡丹皮、シャクヤク、ゲンノショウコ、葛根、甘草、五倍子、アロエ、ショウマ、紅花、緑茶、紅茶、阿仙薬)等。

30

【0065】

(18) メラニン色素還元/分解物質

フェニル水銀ヘキサクロロフェン、酸化第二水銀、塩化第一水銀、過酸化水素水、過酸化亜鉛、ハイドロキノン又はその誘導体(ハイドロキノンベンジルエーテル)等。

【0066】

(19) ターンオーバーの促進作用/細胞賦活物質

ハイドロキノン、乳酸菌エキス、胎盤エキス、霊芝エキス、ビタミンA、ビタミンE、アラントイン、脾臓エキス、胸腺エキス、酵母エキス、発酵乳エキス、植物エキス(アロエ、オウゴン、スギナ、ゲンチアナ、ゴボウ、シコン、ニンジン、ハマメリス、ホップ、ヨクイニン、オドリコソウ、センブリ、トウキ、トウキンセンカ、アマチャ、オトギリソウ、キュウリ、タチジャコウソウ、マンネンロウ、パセリ)等。

40

【0067】

(20) 収斂剤

コハク酸、アラントイン、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛、カラミン、パラフェノールスルホン酸亜鉛、硫酸アルミニウムカリウム、レゾルシン、塩化第二鉄、タンニン酸(カテキン化合物を含む)等。

【0068】

(22) 活性酸素消去剤

SOD、カタラーゼ、グルタチオンパーオキシダーゼ等。

50

【 0 0 6 9 】

(2 4) 抗酸化剤

ビタミンC又はその塩、ステアリン酸エステル、ビタミンE又はその誘導体、ノルジヒドログアセレン酸、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、ヒドロキシチロソール、パラヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、セサモール、セサモリン、ゴシポール、プロポリス、コエンザイムQ10、アスタキサンチン(ヘマトコッカス・プルビアリス油などのヘマトコッカス藻由来、及びオキアミ由来のもの等)等。これらの抗酸化剤としては、なかでも、抗酸化力が良好なアスタキサンチンが好ましい。

【 0 0 7 0 】

10

(2 3) 過酸化脂質生成抑制剤

β-カロチン、植物エキス(ゴマ培養細胞、アマチャ、オトギリソウ、ハマメリス、チョウジ、メリッサ、エンメイソウ、シラカバ、サルビア、マンネンロウ、南天実、エイジツ、イチヨウ、緑茶)等。

【 0 0 7 1 】

(2 4) 抗炎症剤

イクタモール、インドメタシン、カオリン、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸メチル、アセチルサリチル酸、塩酸ジフェンヒドラミン、d-カンフル、dl-カンフル、ヒドロコルチゾン、グアイアズレン、カマズレン、マレイン酸クロルフェニラミン、グリチルリチン酸又はその塩、グリチルレチン酸又はその塩、甘草エキス、シコンエキス、エイジツエキス、プロポリス等。

20

【 0 0 7 2 】

(2 5) 抗菌・殺菌・消毒薬

アクリノール、イオウ、グルコン酸カルシウム、グルコン酸クロルヘキシジン、スルファミン、マーキュロクロム、ラクトフェリン又はその加水分解物、塩化アルキルジアミノエチルグリシン液、トリクロサン、次亜塩素酸ナトリウム、クロラミンT、サラシ粉、ヨウ素化合物、ヨードホルム、ソルビン酸又はその塩、プロピオン酸又はその塩、サルチル酸、デヒドロ酢酸、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、ウンデシレン酸、チアミンラウリル硫酸塩、チアミンラウリル硝酸塩、フェノール、クレゾール、p-クロロフェノール、p-クロロ-m-キシレノール、p-クロロ-m-クレゾール、チモール、フェネチルアルコール、O-フェニルフェノール、イルガサンCH3565、ハロカルバン、ヘキサクロロフェン、クロロヘキシジン、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、2-フェノキシエタノール、1,2-ペンタンジオール、ジンクピリジオン、クロロブタノール、イソプロピルメチルフェノール、非イオン界面活性剤(ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル等)、カチオン界面活性剤(臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルロザニリン)、ホルムアルデヒド、ヘキサミン、ブリアントグリーン、マラカイトグリーン、クリスタルバイオレット、ジャーマル、感光素101号、感光素201号、感光素401号、N-長鎖アシル塩基性アミノ酸誘導体及びその酸附加塩、酸化亜鉛、ヒノキチオール、クジン、プロポリス等、銀イオン。

30

40

【 0 0 7 3 】

(2 6) 保湿剤

プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、トリカプリルカプリン酸グリセリン、グリコール酸(α-ヒドロキシ酸)、ヒアルロン酸又はその塩、コンドロイチン硫酸又はその塩、水溶性キチン又はその誘導体或いはキトサン誘導体、ピロリドンカルボン酸又はその塩、乳酸ナトリウム、尿素、ソルビトール、アミノ酸又はその誘導体(バリン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、グリシン、アラニン、アスパラギン、グルタミン、セリン、システイン、シスチン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスバラ

50

ギン酸、グルタミン酸、ヒドロキシリジン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジンや、それらの硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、或いはピロリドンカルボン酸)、油脂類、ロウ類、鉱物油、納豆菌代謝物、納豆抽出エキス、絹繊維抽出物、植物エキス(赤松樹液、アロエ、葛根、カミツレ、甘草、キュウリ、甘草、米又は米糠、紫根、白樺又は白樺樹液、センブリ、桑白皮、琵琶葉、ヘチマ、牡丹皮、蓬)等。

【0074】

(27) エラスターゼ活性阻害剤

フロオロリン酸ジイソプロピル、植物エキス(オウゴン、オトギリソウ、クララ、桑の葉、ケイヒ、ゲンノショウコ、コンフリー、サルビア、セイヨウニワトコ、ボダイジュ、ボタンビ)、海藻エキス等。

10

(28) 末梢血管血流促進剤

ビタミンE又はその誘導体、センブリエキス、ニンニクエキス、人参エキス、アロエエキス、ゲンチアナエキス、トウキエキス、セファランチン、塩化カルプロニウム、ミノキシジル等。

(29) 角質溶解剤

レゾルシン、サリチル酸、乳酸、尿素等。

【0075】

(30) 香料

ジャコウ、シベット、カストリウム、アンバーgris等の天然動物性香料、アニス精油、アンゲリカ精油、イランイラン精油、イリス精油、ウイキョウ精油、オレンジ精油、カンガ精油、カラウェー精油、カルダモン精油、グアヤクウッド精油、クミン精油、黒文字精油、ケイ皮精油、シンナモン精油、ゲラニウム精油、コパイババルサム精油、コリアンデル精油、シソ精油、シダーウッド精油、シトロネラ精油、ジャスミン精油、ジンジャーグラス精油、杉精油、スペアミント精油、西洋ハッカ精油、大茴香精油、チュベローズ精油、丁字精油、橙花精油、冬緑精油、トルーバルサム精油、パチュリー精油、バラ精油、パルマローザ精油、桧精油、ヒバ精油、白檀精油、プチグレン精油、ベイ精油、ベチバ精油、ベルガモット精油、ペルーバルサム精油、ボアドローズ精油、芳樟精油、マンダリン精油、ユーカリ精油、ライム精油、ラベンダー精油、リナロエ精油、レモングラス精油、レモン精油、ローズマリー(マンネンロウ)精油、和種ハッカ精油等の植物性香料、その他合成香料等。

20

30

【0076】

(31) 色素・着色剤

シアノコバラミン、ベルベリン、赤キャベツ色素、赤米色素、アカネ色素、アナトー色素、イカスミ色素、ウコン色素、エンジュ色素、オキアミ色素、柿色素、カラメル、金、銀、クチナシ色素、コーン色素、タマネギ色素、タマリンド色素、スピルリナ色素、ソバ全草色素、チェリー色素、海苔色素、ハイビスカス色素、ブドウ果汁色素、マリーゴールド色素、紫イモ色素、紫ヤマイモ色素、ラック色素、ルチン等。

【0077】

本発明の皮膚外用剤は、上記のように保湿及び掻痒感抑制と共に生体貼付用シートの剥離を抑制することができるものである。この結果、生体貼付用シートの使用期間の短縮を防止することができる。

40

ここで本発明において「生体貼付用シートが容易に剥がれることなく」との表現、又は「生体貼付用シートの剥離を抑制する」との表現は、皮膚外用剤の塗布面に生体貼付用シートを貼付した場合に、生体貼付用シートの接着力に基づいて期待された使用期間にわたって生体貼付用シートの貼付を維持することを意味する。このような皮膚外用剤は、例えば、皮膚外用剤をガラス面に塗布し、この塗布面を対象面とする生体貼付用固定テープの剥離強度が5g以上、好ましくは20g以上、更に好ましくは40g以上となるものとする。このときの剥離強度試験は、以下に従って行ったものとする。

【0078】

上記剥離強度については、空調を25℃設定(実測で22~26℃)、相対湿度40~60%

50

5 % R H) にした実験室において、日本電産シンボ株式会社製の一定速度引っ張り試験機「フォースゲージ F G X - 1 」を使用し、松浪硝子製スライドガラス (S - 1 1 1 2 、サイズ ; 7 6 m m × 2 6 m m) に被検品 0 . 5 ~ 1 g をまんべんなく塗布した後に、アセテートクロスサージカルテープ (ニチバン製「キープ (登録商標) シルク」 (1 2 m m × 9 m 、アセテートクロスにアクリル系粘着剤を塗布したテープ) を貼付し、引っ張り速度 2 m m / 秒の条件で行った値とする。なお、スライドガラスは上記と同等品であれば他のメーカーのものを使用してもよい。

また、ヒトの皮膚における生体貼付用シートの固定性を実際に評価するために、スライドガラスを設置する場所にヒトの上腕を固定して、ヒトの皮膚における剥離強度を測定することもできる。

10

【 0 0 7 9 】

本発明の皮膚外用剤の塗布面に貼付可能な生体貼付用シートとしては、通常、皮膚などの生体の表面に通常貼付することによって使用されているものであれば特に制限はない。例えば、織布、不織布、編物などを単層又はこれらの積層体として構成された基材を用いたものであってもよく、より具体的には、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリオレフィン等の合成繊維、絹、綿 (コットン) 、麻、レーヨン、コラーゲン、セルロース、アセテート等からなる天然繊維などの織布、又は不織布や、紙などを基材としたものを挙げることができる。また生体への接触面に、通常用いられる接着成分、例えばアクリル系接着剤が適用されたものであってもよい。このようなテープとしては、サージカルテープ、医療用の穿刺針固定テープ、止血用のテープ等を挙げることができ、場合によって、事務用テープを用いるときにも本発明による効果を得ることもできる。

20

また、基材を含まないヒドロゲルなどで構成されたものであってもよい。

【 0 0 8 0 】

このような生体貼付用シートとしては、医用に通常用いられる固定用テープなどや、シート状化粧料などを挙げることもできる。具体的には、カテーテル穿刺部固定用ドレッシング「カリテープ (登録商標) I . V . 」 (接着 6 0 m m × 8 0 m m 、観察部 3 4 m m × 3 9 m m 。ニチバン製) 、アセテートクロスサージカルテープ「キープ (登録商標) シルク」 (1 2 m m × 9 m 。ニチバン製) 、「インクジェクションパッド」 N o . 3 6 - A (ベージュ色、直径 3 6 m m 。ニチバン製) 、回路固定用テープ「カイロフィックス (登録商標) 」 N o . 1 8 M (1 8 m m × 7 6 m m 、ニチバン製) などが挙げられる。

30

【 0 0 8 1 】

本発明の生体貼付用シートの使用方法は、上記のような生体貼付用シートの使用方法に関するものであり、本発明の皮膚外用剤の塗布面に上記の生体貼付用シートを貼付することを含むものである。

上述したように本発明の皮膚外用剤は、皮膚に適用 (塗布) した後で生体貼付用シートを貼付しても、生体貼付用シートが剥がれることなく、良好な保湿効果及び掻痒感の緩和をもたらすことができるので、皮膚の表面の保湿、掻痒感を緩和しながら、生体貼付用シートも効果的に使用することができる。

40

【 0 0 8 2 】

また、本発明の皮膚外用剤は、上記のように生体貼付用テープが剥がれることなく、良好な保湿効果及び掻痒感の緩和をもたらすことができるので、掻痒感緩和剤として使用することができる。従って、本発明の掻痒感緩和剤は、上記皮膚外用剤からなるものである。

本発明の掻痒感緩和剤における配合可能な各成分及びその配合量については、各成分の具体的な例示化合物及び配合量について皮膚外用剤として上述した事項をそのまま適用することができる。

【 実施例 】

【 0 0 8 3 】

以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はその主旨を越えない限

50

り、以下の実施例に限定されるものではない。なお、特に断りのない限り、「部」及び「%」は質量基準である。

【 0 0 8 4 】

[実施例 1]

< 1 > 皮膚外用ジェルの処方

表 1 及び表 2 に示される各成分を、常法に従って配合し、ジェル A ~ F、比較品 1 ~ 3 を製造した。ジェル A ~ F の粘度は、回転型粘度計（ブルックフィールド製 モデル L V D V - E ）で室温にて測定したところ、いずれも $6900 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ であった。なおジェル A と B とでは主として、生薬成分の種類及び量が変更されている。

なお、ジェル A ~ F では、温度感応性高分子化合物（A）として、（アクリル酸ブチル / イソプロピルアクリルアミド / ジメタクリル酸 PEG - 18 ）クロスポリマーを含む、一丸ファルコス株式会社製の「メビジェル - 20（WD）」（分子量 30 万 ~ 50 万）を使用した。

10

また、表 1 及び表 2 における不揮発性成分は、前述した定義に従った成分であり、室温で固体の化合物、油状物質としてのスクワラン及びトコフェロール、多価アルコールとしてのグリセリン、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、1, 2 - ヘキサンジオールがこれに相当する。表 1 及び表 2 では、これらの成分を不揮発性成分であるとして含有割合を計算した。

【 0 0 8 5 】

【表 1】

成分	ジェルA	ジェルB	ジェルC	ジェルD	ジェルE	ジェルF
グリセリン	2.0%	2.0%	5.0%	2.0%	1.0%	0.5%
オキシベンゾナー4	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
キサンタンガム	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
ブチレングリコール	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%
メビジェル-20(WD) ; (アクリル酸ブチル/イソプロピルアクリルアミド/ジメタクリル酸PEG-18)クロスポリマー、ペンチレングリコール ※ポリマー5%、ペンチレングリコール5%、残量は水	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%
ヘマトコッカスプルビアリス油、BG ※BG5%未満、ヘマトコッカスプルビアリス油1%未満、残量は水	0.2%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa)コポリマー、スクワラン、ポリソルベート60 ※ポリマー35~40%、スクワラン23~28%、ポリソルベート3~8%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
(アクリレート/アクリル酸アルキル(C10-30))クロスポリマー アルギニン	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
ラウロイルグルタミン酸ジ(フィトステリル/オクチルドデシル)、水添レシチン、ラウリン酸ポリグリセリル-10、グリセリン、1,2-ヘキサングリオール、トコフェロール ※ラウロイルグルタミン酸ジ(フィトステリル/オクチルドデシル)10%、水添レシチン1.2%、ラウリン酸ポリグリセリル-10 0.8%、グリセリン2.5%、1,2-ヘキサングリオール2%、トコフェロール0.1%以下	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%	1.5%
エタノール、トウキエキス、シャクヤクエキス、センキュウエキス、ジオウエキス、オウレンエキス、オウバクエキス、オウゴンエキス、クチナシエキス ※生薬成分2%以下、エタノール40%以下、残量は水(約59%)	0.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
オウバクエキス ※オウバクエキス 2%以下、エタノール40%以下、残量は水(約59%)	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
カラメル 0.2%	3.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
加水分解コラーゲン、純銀微粒子 ※加水分解コラーゲン2%、純銀微粒子0.016%、残量は水	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
精製水	81.1%	80.2%	77.4%	80.4%	81.4%	81.9%
合計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
不揮発性成分の割合	7.2%	7.3%	10.3%	7.3%	6.3%	5.8%
温度感応性高分子化合物の割合	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
多価アルコールの割合	5.4%	5.4%	8.4%	5.4%	4.4%	3.9%
油状成分の割合	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
不揮発性成分に含まれる温度感応性高分子化合物の割合	4.1%	4.1%	2.9%	4.1%	4.8%	5.2%
不揮発成分に含まれる多価アルコールの割合	74.2%	73.5%	81.3%	73.6%	69.4%	66.7%
不揮発性成分に含まれる油状成分の割合	3.9%	3.9%	2.7%	3.9%	4.5%	4.9%
不揮発性成分に含まれる(多価アルコール+油状成分)の割合	78.2%	77.3%	84.0%	77.4%	73.9%	71.6%
温度感応性高分子化合物に対する(多価アルコール+油状成分)の割合	1883.7%	1883.7%	2883.0%	1883.0%	1549.7%	1383.0%
油状成分/多価アルコール 比	5.3%	5.3%	3.4%	5.2%	6.4%	7.3%

【 0 0 8 6 】

【表 2】

成分	比較品1	比較品2	比較品3
グリセリン	10.0%	0.1%	0.5%
オキシベンゾン-4	0.1%	0.1%	0.1%
キサンタンガム	0.1%	0.1%	0.1%
ブチレングリコール	3.0%	1.0%	0.5%
メビジェル-20(WD) ; (アクリル酸ブチル/イソプロピルアクリルアミド/ジメタクリル酸PEG-18)クロスポリマー、ペンチレングリコール ※ポリマー5%, ペンチレングリコール5%, 残量は水	6.0%	6.0%	6.0%
ヘマトコッカスプルビアリス油、BG ※BG5%未満、ヘマトコッカスプルビアリス油1%未満、残量は水	0.0%	0.0%	0.0%
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa)コポリマー、スクワラン、ポリソルベート60 ※ポリマー35~40%、スクワラン23~28%、ポリソルベート3~8%	1.0%	1.0%	1.0%
(アクリレート/アクリル酸アルキル(C10-30))クロスポリマー	0.2%	0.2%	0.2%
アルギニン	0.2%	0.2%	0.2%
ラウロイルグルタミン酸ジ(フィトステリル/ オクチルドデシル)、水添レシチン、ラウリン酸ポリグリセリル-10、グリセリン、1,2-ヘキサンジオール、トコフェロール ※ラウロイルグルタミン酸ジ(フィトステリル/ オクチルドデシル)10%、水添レシチン1.2%、ラウリン酸ポリグリセリル-10 0.8%、グリセリン2.5%、1,2-ヘキサンジオール2%、トコフェロール0.1%以下	1.5%	1.5%	1.5%
エタノール、トウキエキス、ジャクヤクエキス、センキュウエキス、ジオウエキス、オウレンエキス、オウバクエキス、オウゴンエキス、クチナシエキス ※生薬成分2%以下、エタノール40%以下、残量は水(約59%)	5.0%	5.0%	5.0%
オウバクエキス ※オウバクエキス 2%以下、エタノール40%以下、残量は水(約59%)	0.0%	0.0%	0.0%
カラメル 0.2%	0.0%	0.0%	0.0%
加水分解コラーゲン、純銀微粒子 ※加水分解コラーゲン2%、純銀微粒子0.016%、残量は水	0.5%	0.5%	0.5%
精製水	72.4%	84.3%	84.4%
合計	100.0%	100.0%	100.0%
不揮発性成分の割合	15.3%	4.4%	3.4%
温度感応性高分子化合物の割合	0.3%	0.3%	0.3%
多価アルコールの割合	13.4%	2.5%	1.5%
油状成分の割合	0.3%	0.3%	0.3%
不揮発性成分に含まれる温度感応性高分子化合物の割合	2.0%	6.8%	8.8%
不揮発成分に含まれる多価アルコールの割合	87.4%	43.2%	41.5%
不揮発性成分に含まれる油状成分の割合	1.8%	8.3%	8.5%
不揮発性成分に含まれる(多価アルコール+油状成分)の割合	89.2%	62.5%	51.5%
温度感応性高分子化合物に対する(多価アルコール+油状成分)の割合	4549.7%	916.3%	583.0%
油状成分/多価アルコール 比	2.1%	11.4%	19.2%

【0087】

< 2 > 評価1：保湿試験

実施例1で得られたジェルA及びBについて、皮膚塗布時の保湿性について、以下のようにして試験した。

10

20

30

40

50

健常な40歳の男性1名に対し、実施例1で得られたジェルA及びBをそれぞれポンプ式の化粧品容器に入れて1回プッシュして約0.1～0.3gを出し、左前腕皮膚に塗布してまんべんなく広げ、30分間放置した。このときの環境は、室温26～27℃、相対湿度55～60%であった。

また、比較品として、本発明の皮膚外用剤の範囲外である、ワセリン或いはグリセリンを含有する市販の保湿クリーム3種を用いた。具体的には、(比較品A)花王株式会社製キュレル薬用クリームF(医薬部外品)を、(比較品B)サンスター株式会社製アトピロジースキンケアクリームE(全身保湿用クリーム)を、(比較品C)日野薬品工業株式会社製アモリールJクリーム(クリーム)を用いた。各比較品A～Cの成分を表3に示す。これらの比較品A～Cについても、ジェルA及びBと同様に保湿性に関する試験を行った。

【0088】

【表3】

比較品Aの全成分表示	比較品Bの全成分表示	比較品Cの全成分表示
アラントイン(薬効成分)	水	水
精製水	ワセリン	BG
グリセリン	グリセリン	ワセリン
ヘキサデシロキシPGヒドロキシエチルヘキサデカナミド	海水	マルチトール
シクロジメチコン	ステアリン酸ポリグリセリル-10	シクロペンタシロキサン
トリシロキサン	セタノール	セタノール
スクワラン	ステアリン酸グリセリル	ポリグルタミン酸
イソステアリングリセリルエーテル	ジカプリン酸ネオペンチルグリコール	水添レシチン
ジイソステアリン酸ポリグリセリル	ステアリン酸	グリシン
ジカプリン酸ネオペンチルグリコール	ヨモギエキス	(アクリル酸ブチル/イソプロピルアクリルアミド/ジメタクリル酸PEG-18)クロスポリマー
長鎖二塩基酸ビス-3-メトキシプロピルアミド	セイヨウハッカエキス	ペンチレングリコール
ユーカリエキス	クララエキス	ポリアクリレート-13
イソステアリン酸コレステリル	ラウロイルグルタミン酸ジ(コレステリル/ペヘニル/オクチルドデシル)	ポリイソブテン
ジメチコン	ジメチコン	ポリソリベート20
ヘキサオキシステアリン酸ジベンタエリスリチル	水酸化K	メチルパラベン
ジメチルパルミチルポリシロキサン	BG	プロピルパラベン
硫酸Mg	メチルパラベン	
POE水添ヒマシ油	ブチルパラベン	
POE・ジメチコン共重合体		
パルミチン酸デキストリン		
BG		
コハク酸		
水酸化ナトリウム液		
パラベン		

【0089】

(1) 表面水分量

水分測定機器「モイスチャーチェッカー」(スカラ社製、モイスチャーチェッカーMY-808S)を塗布面に当てて表面水分量を測定し、7回測定した平均値を求めた。結果を表4に示す。

なお、表4には、何も塗布していない状態の表面水分量についても併記した。

【0090】

(2) 保湿評価 - 1

ジェルA、B、及び比較品A～C(市販品3種)のそれぞれについて、塗布前後での使用感を、1点「かさかさ」から5点「しっとり」までの5点法により評価した。結果を表5に示す。

【 0 0 9 1 】

(3) 保湿評価 - 2

健常な 6 0 歳代の男性 1 名に対し、前記 (2) と同様の使用感に関する評価を、実施例 1 で得られたジェル A ~ F、比較品 1 ~ 3 のそれぞれについて行った。その結果を表 6 に示す。

【 0 0 9 2 】

【表 4】

	塗布後の水分量[%]					
	なし	ジェルA	ジェルB	比較品A	比較品B	比較品C
平均	39.6	39.6	39.2	42.3	43.1	42.9

10

【 0 0 9 3 】

【表 5】

	塗布前／後の使用感				
	ジェルA	ジェルB	比較品A	比較品B	比較品C
塗付前	2	2	2	2	2
塗付後	4	4	4	4	4

【 0 0 9 4 】

【表 6】

	塗布前／後の使用感								
	ジェルA	ジェルB	ジェルC	ジェルD	ジェルE	ジェルF	比較品1	比較品2	比較品3
塗付前	2	2	2	2	2	2	2	2	2
塗付後	5	5	5	5	5	5	5	3	3

20

【 0 0 9 5 】

表 3 から、比較品 A 及び B は感温性高分子化合物を含まないものであり、ジェル A 及び B は、ワセリン・グリセリン・油脂類・脂肪酸エステル類の合計の配合量が比較品 A , B , C よりも少ないと考えられる。

30

また、表 4 及び表 5 に示されるように、温度感応性高分子化合物を含むジェル A 及び B は表面水分量が低いにもかかわらず、使用感としては良好で、比較品 A、B 及び C と差が認められなかった。

更に、表 6 に示されるように、ジェル A ~ F は、塗布後、しっとりとした使用感があって、保湿が良好であった。また、比較品 1 もグリセリンを多く含有するものであるため、保湿効果は充分であったのに対し、比較品 2、3 は、しっとりという使用感が十分に得られなかったことが分かった。

【 0 0 9 6 】

< 3 > 評価 2 : テープ剥がれ試験

(1) スライドガラスを用いた試験

40

空調を 2 5 設定 (実測で 2 2 ~ 2 6 , 相対湿度 4 0 ~ 6 5 % R H) にした実験室において、日本電産シンボ株式会社製の一定速度引っ張り試験機「フォースゲージ F G X - 1」を使用し、松浪硝子製スライドガラス (S - 1 1 1 2、サイズ ; 7 6 m m × 2 6 m m、重量 5 . 7 g) に、ジェル A、ジェル B、比較品 A ~ C を、それぞれ 0 . 0 5 ~ 0 . 1 g をまんべんなく塗布した後に、ドライヤーの熱風を 1 分送風して水分を蒸発させ、その後にアセートクロスサージカルテープ (ニチバン製「キープ (登録商標) シルク」 (1 2 m m × 9 m) 又は事務用テープ (3 M 製「スコッチ (登録商標) 透明美色」1 8 m m 幅) を 1 5 c m に切断したものを貼付し、3 0 秒後に、引っ張り速度 2 m m / 秒の条件で剥離試験を行った。結果を表 7 に示す。

【 0 0 9 7 】

50

(2) 皮膚を用いた試験 - 1

上記<2>と同様に、健常な40歳代の男性1名に対し、実施例1で得られたジェルA及びB、並びに比較品A、B及びCの各試料を、それぞれポンプ式の化粧品容器に入れて1回プッシュして約0.1~0.3gを出し、左前腕皮膚に塗布してまんべんなく広げ、30分間放置した後、上記(1)で使用したサージカルテープ又は事務用テープを貼付し、上記(1)と同様に剥離試験を行った。結果を表7に示す。

【0098】

(3) 皮膚を用いた試験 - 2

健常な60歳代の男性1名に対し、前記(2)と同様の剥離試験を、サージカルテープのみを使用して、実施例1で得られたジェルA~F、比較品1~3について行った。その結果を表8に示す。

なお、表8中の判定結果は、引っ張り応力10g以上であったものを「○」、引っ張り応力5g以上10g未満であったものを「△」、引っ張り応力5g未満であったものを「×」として表記した。

【0099】

【表7】

試料	引っ張り応力(g)			
	サージカルテープ		事務用テープ	
	スライドガラス	皮膚	スライドガラス	皮膚
なし	120	50	200	35
ジェルA	60	20	90	25
ジェルB	60	20	90	25
比較品A	0	0	0	0
比較品B	0	0	0	0
比較品C	0	0	0	0

【0100】

【表8】

	塗布後のサージカルテープ剥離試験の結果								
	ジェルA	ジェルB	ジェルC	ジェルD	ジェルE	ジェルF	比較品1	比較品2	比較品3
判定	○	○	○	○	○	○	△	×	×

【0101】

表7に示されるように、ジェルA及びBは、スライドガラス及び皮膚のいずれに塗布しても、塗布面に各テープを貼付した後では、剥がれにくいことが示された。

これに対して比較品のいずれも、テープの貼付力をまったく維持することができず、テープを貼付してもすぐに剥がれてしまった。

評価1及び評価2から明らかなように、本発明によるジェルA及びジェルBはいずれも保湿性が良好でテープの剥がれ防止に効果があることが示された。これに対して、比較品A、B、Cはいずれも保湿性を示すものの各テープの接着力を維持することができず、テープを使用する用途には不向きであることは明らかであった。

また、表8に示されるように、ジェルA~Fは、塗布後にテープが剥がれ難く、また、比較品1~3は、ジェルA~Fの場合よりもテープが剥がれ易いことが分かる。これらの結果と、前記表6に記載の結果とあわせると、ジェルA~Fは、保湿性とテープの接着力の維持とが両立できるものである一方、比較品1~3は、保湿性とテープの接着力の維持とを両立できるものではないことが分かった。

【0102】

[実施例2]

20歳以上の透析患者19人(男性11名:平均年齢52.3±7.6歳、女性8名:

平均年齢 52.0 ± 10.5 歳) に対して、実施例 1 で得られたジェル A 及びジェル B の有効性に関する評価を行った。被検者には対しては試験に先立ち試験の内容について十分に説明を行い、文書による試験参加の同意を得てから、試験を行った。なお、被験者群を、登録日の直前 3 日間の睡眠時の平均痒みスコアが 2 点以上の者、外来患者及び医師より参加が適当と認められた者で構成した。また試験は、多施設共同二重盲検クロスオーバー法を採用した。

【0103】

塗布方法は、睡眠時(入浴後)に、シャント固定側前腕部、シャント固定の反対側前腕部、右脛部、左脛部の 4 カ所の部位の痒いところに各々 1 プッシュ(約 $0.5 \sim 1$ g) 塗布し、まんべんなく広げ、そのまま放置することとした。

なお、平均痒みスコアは、白取の基準(臨床医薬、第 18 巻第 71 頁～第 86 頁(2002) 参照)に従って 5 段階で評価したものとし、痒みの VAS (Visual Analogue Scale) スコアは、Visual Dermatology, Vol.6, No.7, pp.716-719 (2007) に従って 100 段階で評価したものとした。結果を表 9 に示す。

【0104】

【表 9】

	塗布前	塗布後	
		ジェルA	ジェルB
平均痒みスコア	2.26 ± 0.45	1.46 ± 0.96	1.26 ± 0.97
痒みのVASスコア	41.5 ± 21.4	25.2 ± 22.6	23.2 ± 18.6

【0105】

表 9 に示されるように、平均痒みスコアは、ジェル A 及びジェル B とともに塗布前と比較して有意に改善されており(Wilcoxon 順位和検定)、また痒みの VAS スコアでも塗布前と比較していずれも有意に改善されていた(対応のある t 検定)。被験者に痒み抑制に関する有効性について聞いたところ、80% 以上で「やや有効」との回答があり、60% 以上で「有効」との回答であった。「不変」との回答は 20% であった。

【0106】

また、透析期間におけるシャント固定テープの密着性に関しては、ジェル A 及びジェル B を使用した状態でもシャントがしっかりと固定され、シャント固定テープが剥がれることはなかった。固定テープの密着性について聞いたところ、被験者全員から「満足」との回答を得た。

【0107】

なお、ジェル A 及びジェル B の使用期間を 1 週間毎に交代した場合には、いずれを先に使用しても同様の効果が得られた。

また、透析期間における皮膚水分率の変化を、実施例 1 の<2>(1)と同様に測定したところ、対象となった 4 カ所の部位のいずれにおいても、透析開始時と透析終了時とでは有意な変化は認められなかった。

【0108】

このように本発明にかかるジェル A 及びジェル B を使用することによって、良好な保湿及び掻痒感緩和が得られる。またこれと共に、シャント固定テープのような生体貼付用シートを使用しても剥がれることがなく、所望する期間にわたって固定テープを使用することができる。

【0109】

[実施例 3]

以下にその他の処方例を示す。各処方例は各製品の製造における常法により製造する。

なお、各処方例における温度感応性高分子には、実施例 1 及び 2 で使用したものと同一のものを使用した。

【0110】

(処方例 1) スプレー	質量 %	
アクリル酸オクチルアミド・アクリルヒドロキシプロピル ・メタクリル酸ブチルアミノエチル共重合体	3 . 0	
アクリル樹脂アルカノールアミン	0 . 5	
アミノメチルプロパノール	0 . 6	
カミツレエキス	1 . 0	
温度感応性高分子化合物	0 . 2	
マルチトール	0 . 5	
イノシトールデオキシ誘導体	0 . 1	
グレープフルーツエキス	0 . 5	10
精製水	2 . 0	
香料	適量	
エタノール	残量	
噴射剤 (L P G)	6 . 0	
【 0 1 1 1 】		
(処方例 2) スキンケアローション	質量 %	
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (6 0 E O)	0 . 5	
クエン酸トリエチル	2 . 0	
ジプロピレングリコール	1 . 0	
ジグリセリン	1 . 0	20
温度感応性高分子化合物	0 . 2	
γ - オリザノール	0 . 2	
アスパラギン酸	0 . 4	
アスパラギン	0 . 3	
混合果実エキス (レモン、リンゴ、モモ、オレンジ)	0 . 5	
混合植物エキス (アルニカ、オトギリソウ、カモミラ、シナノキ、スギナ、 ノコギリソウ、セージ、ゼニアオイ、トウキンセンカ)	0 . 5	
オタネニンジンエキス	0 . 1	
精製水	残量	30
【 0 1 1 2 】		
(処方例 3) スキンケアフォーム	質量 %	
アルキル変性オルガノポリシロキサン	2 . 0	
混合植物エキス (アルニカ、イラクサ、キュウリ、セイヨウキズタ、 ゼニアオイ、ニワトコ)	1 . 0	
オウゴンエキス	0 . 1	
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (6 0 E O)	0 . 5	
ポリオキシエチレンセチルエーテル (1 0 E O)	0 . 3	
温度感応性高分子化合物	0 . 5	40
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	0 . 5	
パンテノール	0 . 1	
コンドロイチン硫酸ナトリウム	1 . 0	
精製水	残量	
【 0 1 1 3 】		
(処方例 4) ミスト	質量 %	
温度感応性高分子化合物	0 . 2	
アミノグアニジン	0 . 2	
β - シトステロール	0 . 1	
スチグマステロール	0 . 1	50

甘草エキス	0 . 0 0 1	
緑茶エキス	0 . 1	
混合植物エキス		
（クララ、ショウキョウ、センキュウ、トウキ、 モモ、オタネニンジン）	0 . 5	
グリセリン	0 . 1	
エタノール	2 . 0	
ヘキシレングリコール	2 . 0	
精製水	残量	
【 0 1 1 4 】		10
（処方例 5）ウォーター	質量%	
ロベージエキス	0 . 5	
ポリオキシエチレン変性シリコーン	0 . 5	
ポリエチレングリコール	1 . 0	
1 , 3 - ブタンジオール	1 . 0	
温度感応性高分子化合物	0 . 2	
トコトリエノールニコチネート	0 . 1	
ノルジヒドログアセレン酸	0 . 1	
エチレングリコール	0 . 2	
塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	0 . 5	20
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	0 . 4	
ラウリルジメチルアミノキシド	0 . 2	
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	1 . 0	
メチルパラベン	0 . 3	
クエン酸ナトリウム	0 . 1	
ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム	0 . 1	
香料	適量	
エタノール	2 0 . 0	
精製水	残量	
【 0 1 1 5 】		30
（処方例 6）化粧水	質量%	
1 , 3 - ブチレングリコール	2 . 0	
グリセリン	3 . 0	
オレイルアルコール	0 . 1	
モノラウリン酸ポリオキシエチレン（ 2 0 ）ソルビタン	0 . 5	
ポリオキシエチレン（ 1 5 ）ラウリルエーテル	0 . 5	
エチルアルコール	1 0 . 0	
防腐剤	0 . 1	
香料	0 . 1	
温度感応性高分子化合物	0 . 2	40
精製水	残量	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 36/75 (2006.01) A 6 1 K 35/78 K
 A 6 1 P 17/00 (2006.01) A 6 1 P 17/00

- (72)発明者 境野 佳樹
 東京都品川区西五反田七丁目 1 0 番 4 号 金剛ビル 富士フイルム・シミック ヘルスケア株式会
 社内
 (72)発明者 藤田 百合子
 大阪府堺市中区深井清水町 3 3 8 3 - 2 ビューティードア株式会社内
 (72)発明者 室谷 典義
 千葉県千葉市若葉千城台西 1 - 5 - 9
 (72)発明者 西郷 健一
 千葉県千葉市中央区千葉港 7 - 4 - 1 5 0 1
 (72)発明者 佐藤 純彦
 千葉県千葉市若葉区若松町 2 1 3 8 - 1

審査官 光本 美奈子

- (56)参考文献 特開 2 0 0 8 - 2 4 7 8 5 2 (J P , A)
 特開 2 0 0 8 - 2 4 7 7 6 9 (J P , A)
 特開 2 0 0 8 - 2 3 9 5 9 0 (J P , A)
 特開 2 0 0 1 - 1 8 1 1 3 1 (J P , A)
 特開 2 0 0 7 - 2 1 7 3 4 8 (J P , A)
 特開 2 0 0 7 - 1 1 9 2 4 8 (J P , A)
 メビジェル - 3 2 , 化粧品・健康食品原料の製品案内, 2 0 0 9 年 1 月 2 7 日, U R L , <http://www.ichimaru-db.jp/detail.php?hb=58663d3225e74ee65cea825608556473>
 メビヴェール - 2 0 (W D) , 化粧品・健康食品原料の製品案内, 2 0 0 9 年 4 月 2 1 日, U
 R L , <http://www.ichimaru-db.jp/detail.php?hb=df749bc2c5a23aeb8a12444c360109f6>
 メビジェル - 2 0 , 化粧品・健康食品原呂の製品紹介, 2 0 0 9 年 4 月 2 1 日, U R L , <http://www.ichimaru-db.jp/detail.php?hb=9e2ed4fd04aa7d2623539d1ca37a1810>
 日本血液浄化技術学会会誌、19(2)、p.38-41 (2011)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 A 6 1 K 4 7 / 0 0 ~ 4 7 / 4 8
 A 6 1 K 9 / 7 0