(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3957744号
(P3957744)
(45)発行日　平成19年8月15日(2007.8.15)　(24)登録日　平成19年5月18日(2007.5.18)

(51)Int.Cl.　F I
A61Q 7/02 (2006.01)　A61Q 7/02

請求項の数 5 (全 7 頁)

(21)出願番号　特願平7-523629
(86)(22)出願日　平成7年3月8日(1995.3.8)
(65)公表番号　特表平9-510210
(43)公表日　平成9年10月14日(1997.10.14)
(86)国際出願番号　PCT/US1995/002915
(87)国際公開番号　WO1995/024181
(87)国際公開日　平成7年9月14日(1995.9.14)
審査請求日　平成14年2月27日(2002.2.27)
審判番号　不服2005-6413(P2005-6413/J1)
審判請求日　平成17年4月11日(2005.4.11)
(31)優先権主張番号　212,012
(32)優先日　平成6年3月11日(1994.3.11)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　593093249
ザ　ジレット　カンパニー
アメリカ合衆国　０２１９９　マサチューセッツ州，ボストン，　プルデンシャル　タワー　ビルディング、（番地なし）
(74)代理人　100064285
弁理士　佐藤　一雄
(74)代理人　100091487
弁理士　中村　行孝
(74)代理人　100094640
弁理士　紺野　昭男
(72)発明者　シャンダー，ダグラス
アメリカ合衆国メリーランド州、ゲイザズバーグ、ハワード、ランディング、ドライブ、１６１１２

最終頁に続く

(54)【発明の名称】毛の成長抑制

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
哺乳類の毛の成長を抑制するための組成物であって、毛の成長を低下させるのに効果的な量として１～３０重量％の、６－フルオロ－２，５－ジアミノヘキサン酸、（Ｓ）－２－アミノ－４－アミノ－オキシ酪酸、及び３－アミノ－２，３－ジヒドロ安息香酸から選ばれるオルニチンアミノトランスフェラーゼの抑制物質と、皮膚科学的に許容される毒性のない賦形剤もしくはキャリアとを含む上記組成物。
【請求項２】
ゴールデンシリアハムスター評価法でテストした場合、組成物が毛の成長を少なくとも３０％低下させる、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
組成物が毛の成長を少なくとも５０％低下させる、請求項２に記載の組成物。
【請求項４】
組成物が毛の成長を少なくとも７０％低下させる、請求項２に記載の組成物。
【請求項５】
化粧用組成物である、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
本発明は、哺乳類に於ける不要な毛の成長を低下させる方法に関する。
哺乳動物の毛の主な機能は、動物を環境から守ることである。しかしながら、そのような機能は、人間に於いて殆ど失われてしまっている。人間の身体の様々な部分の毛は、実質

的には美容上の理由により、生やしたままにしたり、除去したりする。例えば、一般的には頭皮上に毛があるのが好ましく、顔にあるのは好ましくない。
不要な毛を除去する為に、シェービング、電気分解法、脱毛クリームやローション、ワックス塗布、引き抜き、及びその他の美容的処置、並びに抗男性ホルモン療法を含む様々な方法が用いられてきた。これらの従来からの方法には、通常、欠点が伴う。例えばシェービングの場合には、内部に毛が成長するだけではなく、剃り跡が付いたり切り傷ができたりすることがあり、その結果、炎症性の外傷が生じ、また毛の再成長率が増すような感じが助長されることもある。シェービングでは、剃り残しができることもある。一方、電気分解法の場合、処理した部分は長期にわたり毛のない状態に保たれるが、高価であり、痛みを伴い、また時には傷痕が残ることがある。脱毛クリームは非常に効果的ではあるが、刺激性が強いので、一般的には頻繁に使用することは勧められない。ワックス塗布や引き抜きは痛みや不快感を生じ、また短い毛は余り良く除去できないことがある。最後に、女性の多毛症の治療に用いられている抗男性ホルモンには、望ましくない副作用のあることがある。
或る種の酵素の阻害物質を皮膚に塗布することで、毛の成長率や成長の特性を変えられることが既に開示されている。これらの阻害物質には、５－アルファレダクターゼ、オルニチンデカルボキシラーゼ、Ｓ－アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ、ガンマ－グルタミルトランスペプチダーゼ、及びトランスグルタミナーゼの阻害物質が含まれる。例えば、Breuer等の米国特許第４，８８５，２８９号、Shanderの米国特許第４，７２０，４８９号、Ahluwaliaの米国特許第５，０９５，００７号、Ahluwalia等の米国特許第５，０９６，９１１号、Shander等の米国特許第５，１３２，２９３号、及びShander等の米国特許第５，１４３，９２５号各明細書を参照のこと。
酵素であるオルニチンアミノトランスフェラーゼは、オルニチンとアルファケトグルタレートの、デルター１－ピロリン－５－カルボキシレートとグルタメートへの可逆的な転換に対して触媒作用を及ぼす。ピロリン－５－カルボキシレートは、プロリンの中間前駆体である。
今般、哺乳類（ヒトを含む）の不要な毛の成長、特に男性ホルモンにより刺激された毛の成長が、オルニチンアミノトランスフェラーゼ（ＯＡＴ）阻害物質を含む組成物、毛の成長を低下させるのに効果的な量、皮膚に塗布することによって抑制可能なことが見出された。低下させる不要な毛の成長は、美容上低下させようとする正常な毛の成長であってもよいし、異常な、もしくは疾患のある状態による毛の成長であってもよい。
使用できるＯＡＴの阻害物質は、５－フルオロメチルオルニチン（６－フルオロ－２，５－ジアミノヘキサン酸、５－ＦＭＯｒｎ）、（Ｓ）－２－アミノ－４－アミノ－オキシ酪酸（カナリン）、及び３－アミノ－２，３－ジヒドロ安息香酸（ガバクリン）のような、ＯＡＴの非可逆的な阻害物質である。可逆的な阻害物質（競合性、及び非競合性）も使用できる。
ＯＡＴの阻害物質は、皮膚に塗るのに適した、皮膚科学的に許容される毒性のない賦形剤もしくはキャリアを含む、局所用組成物もしくは化粧用組成物に配合するのが好ましい。適当な賦形剤の例は、アセトン、アルコール、又は有効な化合物を効果的に導出させることのできるクリーム、ローション、もしくはジェルである。このような賦形剤の一つは、ＰＣＴ／ＵＳ出願第９３／０５０６８号明細書に開示されている。また、製剤の効果を更に高める為に、賦形剤に浸透増進剤を添加してもよい。
組成物中の阻害物質の濃度は、飽和溶液となる迄、広い範囲で変えることができるが、好ましくは０．１～３０重量％、もしくはそれ以上である。毛の成長は、皮膚の単位面積当たりの阻害物質の塗布量が増すに連れて低下する。効果的な最大塗布量は、阻害物質が皮膚に浸透する率によってのみ決まる。通常、効果的な量は、皮膚１平方センチメートル当たり１００～３，０００マイクログラム、もしくはそれ以上である。
組成物は、毛の成長を抑制しようとする身体の選ばれた部分に、局所的に塗布すべきである。例えば、組成物を顔、特に顔の髭の生える部分、すなわち頬、首、上唇、及び下顎に塗布することができる。組成物を足、腕、胴、もしくは腋の下に塗布することも可能であ

る。組成物は、多毛症の、もしくはその他の状態の女性に於ける不要な毛の成長を低下させるのに特に適している、ヒトの場合、毛の成長をはっきりと分かるように低下させる為には、組成物を一日に一回もしくは二回、又はそれ以上の頻度で、少なくとも三ヶ月間塗布すべきである。毛の成長の低下は、毛の除去（シェービング、毛抜きによる引き抜き、脱毛剤の使用、ワックス塗布）を行う頻度が減少するか、もしくは被験者が処理した部位の毛が少ないと感じるか、もしくは定量的には、シェービングにより除去した毛の重量（すなわち毛の質量）が減少することにより明らかになる。毛を除去する頻度が減少することの利点には、便利であることと、皮膚への刺激が少なくなることが含まれる。

雄の無傷のゴールデンシリアハムスターは、それぞれが長径約８ｍｍの卵形の側腹部器官を両側にそれぞれ一個づつ有していて、それがヒトの顎髭の毛に似た、太くて黒く、粗い毛を生やすので、ヒトの顎髭の成長のモデルにすることができると考えられている。この器官は、ハムスターの男性ホルモンに反応して毛を生やす。特定のＯＡＴ抑制物質の効果を評価する為に、それぞれのハムスター群の側腹部器官を、チオグリコレートをベースとした化学的な脱毛剤（サージェックス）を塗布して脱毛する。それぞれの動物の一方の器官に、賦形剤のみを一日に一回１０～２５μｌ塗布し、それぞれの動物のもう一方の器官に、ＯＡＴ抑制物質を含む賦形剤を同量塗布する。１３回塗布した後（一日に一回、一週間に五日塗布）、側腹部器官の毛を剃り、それぞれの器官から回収した毛の量（毛の質量）を測る。毛の成長の％低下を、賦形剤で処理した側の毛の質量（ｍｇ）の値から、テスト化合物で処理した側の毛の質量の値を引き、得られたデルタ値を賦形剤で処理した側の毛の質量の値で割り、得られた数に１００を掛けることにより求める。

上記の評価法を、以下、「ゴールデンシリアハムスター」評価法という。好ましい組成物は、ゴールデンシリアハムスター評価法でテストした場合、毛の成長を少なくとも約３５％、より好ましくは少なくとも約５０％、最も好ましくは少なくとも約７０％、抑制する。

幾つかのＯＡＴ抑制物質を、ゴールデンシリアハムスター評価法によりテストした。その結果を表Ｉに示す。テストした組成物に用いた賦形剤は、脱イオン水６８％、無水エタノール１６％、プロピレングリコール５％、ジプロピレングリコール５％、ベンゾイルアルコール４％、及び炭酸プロピレン２％である。

表 I
(平均±SEM)

処理法	(n)	処理	処理せず	% 抑制
5% 5-FMOrn	8	.616 ± .15	1.657 ± .15	66.02 ± 6.30
15% 5-FMOrn	8	.322 ± .07	2.065 ± .17	84.55 ± 2.47
10% ガバクリン	8	1.365 ± .14	2.381 ± .21	43.06 ± 2.72
25% ガバクリン	8	1.266 ± .11	2.556 ± .31	48.08 ± 5.00
2% カナリン		1.553 ± .20	1.996 ± .25	20.99 ± 7.70
10% カナリン		.790 ± .11	1.466 ± .20	44.50 ± 7.40
コントロール		2.294 ± .18	2.465 ± .25	2.65 ± 8.52

O'Donnell等の“Analytical Biochemistry”90, 41-46(1978)の方法に基づいた、ＯＡＴの作用についての下記の評価法を、毛包中のＯＡＴ測定に応用した。これは、ＯＡＴ抑制物質のＯＡＴの作用を低下させる効果を評価するのに用いることができる。

ＯＡＴの作用による生成物であるピロリン－５－カルボン酸（Ｐ５Ｃ）を、ジヒドロキナゾリウムイオン（ＤＨＱ）の逆相ＨＰＬＣ分析により測定した。ＤＨＱは、Ｐ５Ｃとｏ－アミノベンジルアルデヒド（ＯＡＢ）との反応生成物である。分析は、ウォーターズ４９０ＵＶ検出器を用いて行った。形成されたＤＨＱの量は、Ｐ５Ｃの濃度に正比例した。ウォーターズ４９０ＵＶ検出器の感度は、注入したＰ５Ｃ１００ピコモル以上であり、適当に直線的であった。

側腹部器官の毛包中のＯＡＴの作用についての初期評価は、飽和量のオルニチン（３５０ｍＭ）を用いて行った。ＯＡＴにより媒介されたオルニチルのＰ５Ｃへの転換を、Ｐ５Ｃのin vitroでの形成を測定することによりモニターしたが、それにより、時間と濃度に依存してＰ５Ｃが増加するという結果が得られた。

評価（初期評価を含む）は、切り取ったハムスターの側腹部器官の毛包を用いて行った。

切り取ったハムスターの毛包を評価用の緩衝液で希釈し（毛包二個／３００μｌ）、その後はさみで切り刻み、音波粉砕器で均一化した。得られたホモジネートを遠心分離器にかけて細胞質ゾルの上澄み液を得、それをＯＡＴについて評価した。サンプルを１ｍＭ、１００μＭ、１０μＭ、及び１μＭの濃度のガバクリン、Ｌ－カナリン、及び５－ＦＭＯｒｎのいずれかと共に１時間培養した。その後、Ｐ５Ｃの濃度を評価した。その結果は表ＩＩに示される通りである。ガバクリンは最も強力な抑制物質であり、濃度が１００μＭの時にＯＡＴを完全に抑制した。７５％の抑制は濃度が１０μＭの時に見られ、また濃度が１μＭの時には抑制は見られなかった。Ｌ－カナリンは、濃度が１ｍＭの時にＯＡＴを完全に抑制した。２５％の抑制は濃度が１００μＭの時に見られ、また濃度が１０μＭ、及び１μＭの時には抑制は見られなかった。５－ＦＭＯｒｎは、濃度が１ｍＭの時にＯＡＴを８３％抑制した。５－ＦＭＯｒｎの濃度が１００μＭ、１０μＭ、及び１μＭの時には、ＯＡＴは抑制されなかった。

表 II

化合物	最終濃度		パーセント抑制	形成されたPSC(nm)／毛包／1時間
ガバクリン	1 mM	pH=4.5	100	n.d.
	100 μM	(pH=7.5)	100	n.d.
	10 μM		74.268	5.057
	1 μM		0.089	19.637
L−カナリン	1 mM	pH=7.5	100	n.d.
	100 μM		25.653	14.612
	10 μM		抑制せず	24.096
	1 μM		抑制せず	29.859
5−FMOrn	1 mM	pH=7.5	83.036	3.334
	100 μM		0.471	19.562
	10 μM		抑制せず	29.327
	1 μM		抑制せず	31.419
コントロール			0.000	19.654

n. d. =検知不能

組成物及び条件の同等のパラメータの広い範囲内で、本発明の精神もしくは範囲、又は本発明のいずれかの態様からも逸脱しない限りにおいて、本発明を実施することができるということが、当業者に分かるであろう。

フロントページの続き

(72)発明者　フンクハウザー，マーガレット　ジー.
アメリカ合衆国バージニア州、アーリントン、サウス、ポラード、ストリート、１３２２

合議体
審判長　西川　和子
審判官　木村　敏康
審判官　天野　宏樹

(56)参考文献　特開平５－１９４１６３（ＪＰ，Ａ）
特開平２－１４３５（ＪＰ，Ａ）
特表昭６２－５００９３２（ＪＰ，Ａ）
特許第３２９９９６１（ＪＰ，Ｂ２）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61Q 7/02