



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒト対象の頭皮における発毛を刺激する方法であって、

- a) 治療有効量のデュタステリド及び/若しくはフィナステリド、又はデュタステリド及び/若しくはフィナステリドの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、並びに薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所用組成物を用意するステップ、及び  
b) 該組成物を発毛を刺激するのに十分な量及び時間で頭皮に局所塗布するステップ  
を含み、  
発毛が、頭毛密度、毛径、又は頭皮被覆の増大を含む、方法。

10

## 【請求項 2】

ヒト対象が、アンドロゲン性脱毛症(AGA)、円形脱毛症、及び内分泌療法に起因する脱毛症(ETIA)からなる群から選択される状態に罹患している、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

ETIAが、乳がんのための内分泌療法に続発する毛髪脱落である、請求項2に記載の方法。

## 【請求項 4】

組成物が、頭皮の前頭、中心、頭頂領域、又はそれらの組合せを含む範囲の頭皮に塗布される、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

発毛が、改善された頭皮被覆及び改善された毛髪構造をさらに含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 6】

男性型多毛症に罹患していると診断されたヒト対象の顔面の発毛を低減する方法であって、

- a) 治療有効量のデュタステリド及び/若しくはフィナステリド、又はデュタステリド及び/若しくはフィナステリドの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、並びに薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所用組成物を用意するステップ、及び  
b) 該組成物を顔面の毛密度、顔面の毛径、又はその両方を減少させるのに十分な量及び時間で対象の顔面の発毛の部位における皮膚に局所塗布するステップ  
を含む方法。

30

## 【請求項 7】

顔面の発毛の低減が、顔面の毛径、標的範囲の毛数(TAHC)、顔面の毛幅(TAHW)、毛髪構造、及び顔面の毛密度(TAHD)のうちの少なくとも1つの減少を含む、請求項6に記載の方法。

## 【請求項 8】

多毛症に罹患していると診断されたヒト対象の顔面又は身体の過剰発毛を低減する方法であって、

- a) 治療有効量のデュタステリド及び/若しくはフィナステリド、又はデュタステリド及び/若しくはフィナステリドの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、並びに薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所用組成物を用意するステップ、及び  
b) 該組成物を顔面若しくは身体の毛密度、顔面若しくは身体の毛径、又はその両方を減少させるのに十分な量及び時間で対象の顔面又は身体の発毛の部位における皮膚に局所塗布するステップ  
を含む方法。

40

## 【請求項 9】

顔面又は身体の発毛の低減が、顔面又は身体の毛径、標的範囲の毛数(TAHC)、顔面又は身体の毛幅(TAHW)、毛髪構造、及び顔面又は身体の毛密度(TAHD)のうちの少なくとも1つの減少を含む、請求項8に記載の方法。

## 【請求項 10】

ヒト対象が、女性、男性、トランスジェンダー又はノンバイナリーである、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 1 1】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが、約0.001%～約1%(w/w)である、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 2】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが、約0.002%～約0.1%(w/w)である、請求項11に記載の方法。

## 【請求項 1 3】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが約0.075%(w/w)である、請求項12に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

局所用組成物が、界面活性剤、浸透促進剤、抗酸化剤、緩衝剤、保存剤、粘度改変剤、キレート剤、着色剤、香料、ポリマー、ゲル化剤、アルコール、液体若しくは半固体の油性成分、又はそれらのいずれかの組合せをさらに含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 5】

薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体が、エタノール、ポリプロピレングリコール、精製水、又はそれらの組合せを含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 6】

デュタステリド又はフィナステリドがナノ粒子の形態である、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 7】

局所用組成物が、溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、pH調整剤、浸透促進剤、コンディショニング剤、及びそれらの組合せのうち少なくとも1つをさらに含む、請求項1から16のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 8】

局所用組成物が、溶媒、保湿性溶媒、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、カチオン性乳化剤、乳化剤、非イオン性乳化剤、pH調整剤、浸透促進剤、コンディショニング剤、保存剤、粘稠化剤、粘度増強剤、及びそれらの組合せのうち少なくとも1つをさらに含む、請求項1から17のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 9】

治療有効量のミノキシジルをさらに含む、請求項1から18のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 2 0】

組成物が、ローション剤、セラム剤、フォーム剤、クリーム剤、ペースト剤、ゲル剤、エアロゾル剤、散剤、油剤、又は液剤の形態である、請求項1から19のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 2 1】

治療有効量のデュタステリド及び/若しくはフィナステリド、又はデュタステリド及び/若しくはフィナステリドの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、並びに薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所用組成物。

## 【請求項 2 2】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが、約0.001%～約1%(w/w)である、請求項21に記載の組成物。

## 【請求項 2 3】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが、約0.002%～約0.1%(w/w)である、請求項21に記載の組成物。

## 【請求項 2 4】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが約0.075%(w/w)である、請求項21に記載の組成物。

## 【請求項 2 5】

デュタステリド又はフィナステリドがナノ粒子の形態である、請求項21から24のいずれ

10

20

30

40

50

か一項に記載の組成物。

【請求項 26】

ローション剤、セラム剤、フォーム剤、クリーム剤、ペースト剤、ゲル剤、エアロゾル剤、散剤、油剤、又は液剤の形態である、請求項 21 から 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

治療有効量のミノキシジルをさらに含む、請求項 21 から 26 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

エチルアルコール、ポリプロピレングリコール、又はその両方を含有しない、請求項 21 から 27 のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項 29】

界面活性剤、共界面活性剤、浸透促進剤、抗酸化剤、緩衝剤、可溶化剤、保存剤、粘度改変剤、キレート剤若しくは錯化剤、着色剤、香料、ポリマー、ゲル化剤、アルコール、液体若しくは半固体の油性成分、又はそれらのいずれかの組合せをさらに含む、請求項 21 から 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

薬学的に許容される局所用担体が、パラフィン油、C<sub>8</sub>~C<sub>18</sub>有機酸のエステル、C<sub>8</sub>~C<sub>30</sub>脂肪アルコール、シリコン油、植物油、分画若しくは水素添加植物油、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、リン脂質、ジメチルイソソルビド、揮発性溶媒、N-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド;ジメチルスルホキシド、又はそれらのいずれかの組合せを含む親油性物質を含む、請求項 21 から 29 のいずれか一項に記載の組成物。 20

【請求項 31】

薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体が、エタノール、ポリプロピレングリコール、精製水、又はそれらの組合せを含む、請求項 21 から 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、pH調整剤、浸透促進剤、コンディショニング剤、及びそれらの組合せのうち少なくとも1つをさらに含む、請求項 21 から 31 のいずれか一項に記載の組成物。 30

【請求項 33】

カチオン性乳化剤、コンディショニング剤、軟化剤、乳化剤、保湿性溶媒、非イオン性乳化剤、浸透促進剤、pH調整剤、保存剤、溶媒、粘稠化剤、粘度増強剤、及びそれらのいずれかの組合せのうち少なくとも2つをさらに含む、請求項 21 から 32 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 34】

溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、及び浸透促進剤をさらに含む、請求項 21 から 33 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 35】

溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、pH調整剤、及び浸透促進剤をさらに含む、請求項 21 から 34 のいずれか一項に記載の組成物。 40

【請求項 36】

溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、及びコンディショニング剤をさらに含む、請求項 21 から 35 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、pH調整剤、浸透促進剤、及びコンディショニング剤をさらに含む、請求項 21 から 36 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 38】

溶媒、粘稠化剤、軟化剤、及び浸透促進剤をさらに含む、請求項 21 から 37 のいずれか一項に記載の組成物。 50

## 【請求項 39】

溶媒、粘度増強剤、軟化剤、及び浸透促進剤をさらに含む、請求項21から38のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 40】

中鎖トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、オレイルアルコール、無水アルコール、ベンジルアルコール、ラウレス-4、及びジメチルイソソルビドからなる群から選択される浸透促進剤をさらに含む、請求項21から39のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 41】

滅菌水、グリセリン、中鎖トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピレングリコール、オリーブ油、ヒマシ油、ヤシ油、軽油、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、ベンジルアルコール、シクロメチコン、PEG 400、無水アルコール、及びジメチルイソソルビドからなる群から選択される溶媒をさらに含む、請求項21から40のいずれか一項に記載の組成物。

10

## 【請求項 42】

ヒアルロン酸ナトリウム、グリセリン、ソルビトール溶液70%、及びメチルグルセス-20からなる群から選択される保湿剤をさらに含む、請求項21から41のいずれか一項に記載の組成物。

20

## 【請求項 43】

キサンタンガム、セテアリルアルコール、プロムルゲンD、カーボポール974P NFポリマー、ペミュレンTR-2、ペミュレンTR-1、クルセルHG Pharm、カーボポール980 NF、ポリマー、及びセピネオP 600からなる群から選択される粘稠化剤をさらに含む、請求項21から42のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 44】

メチルパラベン及びプロピルパラベンからなる群から選択される保存剤をさらに含む、請求項21から43のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 45】

オリーブ油、中鎖トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ヒマシ油、軽油、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ベンジルアルコール、PEG-35ヒマシ油、及びヤシ油からなる群から選択される軟化剤をさらに含む、請求項21から44のいずれか一項に記載の組成物。

30

## 【請求項 46】

ブリッジL4、アラセル165、ツイーン20、ブリッジS721、ブリッジS2、プロムルゲンD、ステアラルコニウムクロリド、ペミュレンTR-2、ペミュレンTR-1、モノステアリン酸ナトリウム、セピネオP 600、ラウレス-4、ポリソルベート20、及びPEG-35ヒマシ油からなる群から選択される乳化剤をさらに含む、請求項21から45のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 47】

NaOH及びHClの溶液からなる群から選択されるpH調整剤をさらに含む、請求項21から46のいずれか一項に記載の組成物。

40

## 【請求項 48】

ステアラルコニウムクロリド及びポリクオタニウム-10からなる群から選択されるコンディショニング剤をさらに含む、請求項21から47のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 49】

ラウレス-4をさらに含む、請求項21から48のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 50】

PEG 3350をさらに含む、請求項21から49のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 51】

50

少なくとも1種の油を含む油相中に溶解しているデュタステリド及び/若しくはフィナステリド、又はデュタステリド及び/若しくはフィナステリドの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、並びに薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所製剤。

【請求項52】

乳剤である、請求項51に記載の製剤。

【請求項53】

油相が中鎖トリグリセリド油を含む、請求項51又は52に記載の製剤。

【請求項54】

少なくとも1種の油がオリーブ油である、請求項51から53のいずれか一項に記載の製剤。

10

【請求項55】

油相が、オレイルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、及びそれらの組合せを含む、請求項51から54のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項56】

油相が、少なくとも2、3、4種、又は5種以上の油を含む、請求項51から55のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項57】

油相が、中鎖トリグリセリド油及びオリーブ油を含む、請求項51から56のいずれか一項に記載の製剤。

20

【請求項58】

油相が、少なくとも1種の溶媒をさらに含む、請求項51から57のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項59】

少なくとも1種の溶媒が、ベンジルアルコール、ジイソプロピルアセテート、パルミチン酸イソプロピル、及びそれらの組合せである、請求項58に記載の製剤。

【請求項60】

保湿剤、粘稠化剤、乳化剤、及び保存剤をさらに含む、請求項51から59のいずれか一項に記載の製剤。

30

【請求項61】

エチルアルコール、ポリプロピレングリコール、又はその両方を含有しない、請求項51から60のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項62】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが、約0.001%～約1%(w/w)である、請求項51から61のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項63】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが、約0.002%～約0.1%(w/w)である、請求項51から62のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項64】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが約0.075%(w/w)である、請求項51から63のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項65】

局所製剤を調製する方法であって、

第1のコンディショニング剤及び第1の保存剤と第1の溶媒とを混合して、コンディショニング溶液を形成するステップ、

デュタステリド又はフィナステリド、少なくとも1種の油、及び少なくとも1種の溶媒を混合して、デュタステリド/フィナステリド溶液を得るステップ、

第1の乳化剤及び第2の保存剤とデュタステリド/フィナステリド溶液とを混合して、デュタステリド/フィナステリド乳化剤溶液を得るステップ、

50

デュタステリド/フィナステリド乳化剤溶液とコンディショニング溶液とを混合して、合わせた溶液を得るステップ、

第2のコンディショニング剤及び溶媒を混合して、第2のコンディショニング溶液を形成するステップ、並びに

第2のコンディショニング溶液及び合わせた溶液を混合して、合わせたデュタステリド/フィナステリド溶液を形成するステップ

を含む方法。

【請求項66】

第1の保存剤がメチルパラベンである、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

第1のコンディショニング剤がステアラルコニウムクロリドである、請求項65又は66に記載の方法。

【請求項68】

第1の保存剤及び第2の保存剤がパラベンを含む、請求項65から67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項69】

第1の保存剤及び第2の保存剤がそれぞれ、メチルパラベン及びプロピルパラベンからなる群から独立して選択される、請求項65から68のいずれか一項に記載の方法。

【請求項70】

第1の溶媒が、水、グリセリン、又はそれらの組合せである、請求項65から69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

少なくとも1種の油が、オリーブ油、中鎖トリグリセリド、及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項65から70のいずれか一項に記載の方法。

【請求項72】

少なくとも1種の溶媒が、ベンジルアルコール、アジピン酸ジイソプロピル、又はそれらの組合せである、請求項65から71のいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

第1の乳化剤がプロムルゲンDである、請求項65から72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

第2のコンディショニング剤がポリクオタニウム-10である、請求項65から73のいずれか一項に記載の方法。

【請求項75】

第1のコンディショニング剤と第1の溶媒とを混合するステップが、70～75 まで加熱することを含む、請求項65から74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項76】

デュタステリド又はフィナステリド、少なくとも1種の油、及び少なくとも1種の溶媒を混合して、デュタステリド/フィナステリド溶液を得るステップが、70～75 まで加熱することを含む、請求項65から75のいずれか一項に記載の方法。

【請求項77】

第1の乳化剤及び第2の保存剤とデュタステリド/フィナステリド溶液とを混合して、デュタステリド/フィナステリド乳化剤溶液を得るステップが、70～75 まで加熱することを含む、請求項65から76のいずれか一項に記載の方法。

【請求項78】

デュタステリド/フィナステリド乳化剤溶液とコンディショニング溶液とを混合して、合わせた溶液を得るステップが、70～75 まで加熱し、均質化することを含む、請求項65から77のいずれか一項に記載の方法。

【請求項79】

合わせた溶液と第2のコンディショニング溶液とを混合した後、合わせたデュタステリド/フィナステリド溶液を約30 未満に冷却するステップをさらに含む、請求項65から78

10

20

30

40

50

のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 80】

約30 未満に冷却した後、合わせたデュタステリド/フィナステリド溶液に滅菌水を添加するステップをさらに含む、請求項65から79のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 81】

局所製剤を調製する方法であって、

保湿剤と水とを混合して、保湿剤溶液を形成するステップ、

粘稠化剤及び第1の溶媒を混合して、粘稠化剤溶液を形成するステップ、

粘稠化剤溶液と保湿剤溶液とを混合して、合わせた溶液を形成するステップ、

保存剤を合わせた溶液に混ぜ込んで、合わせた保存剤溶液を形成するステップ、

デュタステリド又はフィナステリド及び第2の溶媒を混合して、デュタステリド/フィナステリド溶液を形成するステップ、

少なくとも1種の油をデュタステリド/フィナステリド溶液に混ぜ込んで、デュタステリド/フィナステリド油混合物を形成するステップ、

少なくとも1種の乳化剤をデュタステリド/フィナステリド油混合物に混合して、第2のデュタステリド/フィナステリド油混合物を形成するステップ、並びに

容器中で、第2のデュタステリド/フィナステリド油混合物と合わせた保存剤溶液とを混合するステップ

を含む方法。

【請求項 82】

保湿剤を水と攪拌しながら混合して、保湿剤溶液を形成する、請求項81に記載の方法。

【請求項 83】

デュタステリド及び第2の溶媒を一緒に均質化しながら混合して、デュタステリド/フィナステリド溶液を形成する、請求項81又は82に記載の方法。

【請求項 84】

第2の溶媒及びデュタステリド又はフィナステリドを混合するステップが、約70～75に加熱することを含む、請求項81から83のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 85】

少なくとも1種の乳化剤及びデュタステリド/フィナステリド油混合物を混合して、第2のデュタステリド/フィナステリド油混合物を形成するステップが、加熱することを含む、請求項81から84のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 86】

約70～75 に加熱しながら、第2のデュタステリド/フィナステリド油混合物を合わせた保存剤溶液と混合する、請求項81から85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 87】

第2のデュタステリド/フィナステリド油混合物と合わせた保存剤溶液とを混合した後、容器を約30 未満に冷却するステップをさらに含む、請求項81から86のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 88】

保湿剤が、ヒアルロン酸ナトリウム及びグリセリンからなる群から選択される、請求項81から87のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 89】

粘稠化剤が、キサンタンガム及びセテアリルアルコールからなる群から選択される、請求項81から88のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 90】

保存剤が、パラベン、メチルパラベン、及びプロピルパラベンからなる群から選択される、請求項81から89のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

少なくとも1種の油が中鎖グリセリドである、請求項81から90のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 9 2】

少なくとも1種の乳化剤が、アラセル165、モノステアリン酸ナトリウム、及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項81から91のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9 3】

水性相中に溶解している治療有効量のデュタステリド及び/若しくはフィナステリド、又はデュタステリド及び/若しくはフィナステリドの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導體、並びに

薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所製剤。

## 【請求項 9 4】

乳剤である、請求項93に記載の製剤。

## 【請求項 9 5】

水性相が浸透促進剤をさらに含む、請求項93又は94に記載の製剤。

## 【請求項 9 6】

水性相が可溶化剤をさらに含む、請求項93から95のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 9 7】

水性相がアジピン酸ジイソプロピルをさらに含む、請求項93から96のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 9 8】

粘稠化剤、軟化剤、pH調整剤、保存剤、及びコンディショニング剤をさらに含む、請求項93から97のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 9 9】

油相をさらに含む、請求項93から98のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 1 0 0】

油相が中鎖トリグリセリドを含む、請求項99に記載の製剤。

## 【請求項 1 0 1】

油相が乳化剤をさらに含む、請求項99又は100に記載の製剤。

## 【請求項 1 0 2】

油相が、粘稠化剤及び保存剤をさらに含む、請求項99から101のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 1 0 3】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが、約0.001%～約1%(w/w)である、請求項93から102のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 1 0 4】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが、約0.002%～約0.1%(w/w)である、請求項93から102のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 1 0 5】

治療有効量のデュタステリド又はフィナステリドが約0.075%(w/w)である、請求項93から102のいずれか一項に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、発毛を調節するための局所用組成物、並びに様々なタイプの脱毛症、例えば、女性型及び男性型アンドロゲン性脱毛症(AGA)、円形脱毛症、乳がん患者における内分泌療法に続発する毛髪脱落(内分泌療法に起因する脱毛症又はETIA)、男性型多毛症(hirsutism)の処置に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

次に、本発明の背景を、本発明を理解するのに助けとして簡単に説明するが、本発明の先行技術を説明するものとも本発明の先行技術となるものとも認めない。

10

20

30

40

50

## 【0003】

毛髪脱落又は脱毛症は、多くの人々にとってよく見られる厄介な問題である。脱毛症の最も頻繁の高いタイプの1つは、男性と女性の両方でよく見られる形の毛髪脱落であるアンドロゲン性脱毛症である。男性において、この状態は、男性型禿頭症(male-pattern baldness)としても知られている。女性における毛髪脱落のパターンは、男性型禿頭症と異なる。女性において、頭部全面にわたって毛髪が菲薄化するが、生え際は必ずしも後退するとは限らない。研究者らは、この形の毛髪脱落がアンドロゲンと呼ばれるホルモン、特にジヒドロテストステロン(DHT)と呼ばれるアンドロゲンと関係づけられると決定した。

## 【0004】

よく見られる別の形の脱毛症は、乳がん患者における内分泌療法に続発する毛髪脱落(内分泌療法に起因する脱毛症又はETIA)である。現在、選択的エストロゲン受容体調節物質(SERM)及びアロマトラーゼ阻害剤(AI)は、早期の浸潤性若しくは非浸潤性及び/又は進行転移性のホルモン受容体陽性乳がん患者のアジュバント内分泌療法として重要な地位を占める。SERM、例えばタモキシフェンを長年使用する患者のかなりの割合が、毛髪脱落又は毛髪菲薄化を報告している。Gallicchio, L.ら、「Aromatase inhibitor therapy and hair loss among breast cancer survivors.」、Breast Cancer Res Treat (2013) 142: 435~43を参照のこと。乳がん患者に対する毛髪脱落についての回顧的質問により、内分泌療法を受けた患者の約34%が毛髪脱落又は菲薄化を経験していることが明らかになった。同上を参照のこと。がん治療によって生ずる脱毛症の心理社会的重要性を軽視することはできない。乳がんに対する処置を受けた女性の約58%は、脱毛症が処置中において最も外傷性の有害事象(AE)の1つであると述べ、8%は、この反応だけで処置を拒絶すると述べている。Saagar, V.ら、「Alopecia with Endocrine Therapies in Patients with Cancer.」、Oncologist (2013) 18(10): 1126~34を参照のこと。生活の質(QoL)、社会的活動、自尊心、及び身体像の低下はすべて毛髪脱落に関連している。Wang, J.ら、「Protection Against Chemotherapy-Induced Alopecia.」、Pharm Res. (2006) 23(11): 2505~14及びShapiro, J.、「Hair Loss in Women.」、N Engl J Med (2007) 357(16) 1620~30を参照のこと。これらの知見は、細胞毒性剤での処置中に発症する重度脱毛症に帰するものであった。内分泌剤での処置中に起こる内分泌療法に起因する脱毛症(ETIA)は、重症度が低いほうである。しかし、ETIAは、処置期間(典型的には、5~10年)続くおそれがあり、患者のQoLへの影響を強め、広げる。ETIAはQoLに著しいマイナスの影響を与え、うつ、外観に対する不安及び不満、並びに低い自尊心を生じさせることが多い。

## 【0005】

発毛の特性及びAGAの発症機序は、なぜSERM及びAIがETIAを引き起こすかを説明するのに役立つ。タモキシフェン負荷ゲルで処置された動物(マウス)モデルは発毛停止を経験し、この処置を中止した後でさえ成長しないことが続いた。Bhatia, A.ら、「Tamoxifen-loaded liposomal topical formulation arrests hair growth in mice.」、Br J Dermatol (2010) 163(2): 412~15を参照のこと。さらに、患部毛嚢は休止期に停止された。同上を参照のこと。タモキシフェンに関連した脱毛症は、女性型AGAのそれと同様の分布を表すことが示されており、主に頭頂部及び前頭部頭皮に影響する。Linder, J.ら、「Hair shaft abnormalities after chemotherapy and tamoxifen therapy in patients with breast cancer evaluated by optical coherence tomography.」、Br J Dermatol (2012) 167(6): 1272~78を参照のこと。AGAの男性も女性も、頭皮の前頭部内に位置している毛嚢におけるアロマトラーゼのレベルが低いほうである(Sawaya, M.及びPrice, V.、「Different Levels of 5 $\alpha$ -Reductase Type I and II, Aromatase, and Androgen Receptor in Hair Follicles of Women and Men with Androgenetic Alopecia.」、J Invest Dermatol (1997) 109(3): 296~300を参照のこと)。したがって、AIは、AGAにおいて典型的にみられる遺伝性欠損を模倣する可能性がある。

10

20

30

40

50

## 【0006】

円形脱毛症はよく見られる自己免疫障害であり、それによって、予測不可能な毛髪脱落が起こる。毛髪が、小片、例えば、25セント硬貨ぐらいの大きさで脱落することが多い。しかし、より極端な場合は、頭皮、さらには身体全体において完全な毛髪脱落を導くおそれがある。

## 【0007】

脱毛症に加えて、過剰な顔面及び/又は身体の発毛である男性型多毛症、特に女性における男性型多毛症は、別のよく見られる厄介な問題である。男性型多毛症は、女性において男性ホルモン(アンドロゲン)の割合が高すぎて女性及び男性ホルモンのレベルが不均衡になる場合に生じるおそれがある。

10

## 【0008】

研究者らは、様々な形の脱毛症及び男性型多毛症に取り組むためにいくつかの処置レジメンを試み、まちまちの結果を得た。例えば、脱毛症の処置のための、血管拡張薬、例えば、ミノキシジル及びミノキシジル誘導体、例えば、ジアミノピリミジンオキシドを含めてカリウムチャンネルアゴニスト、並びにテストステロンをDHTに変換する5 $\alpha$ -レダクターゼ酵素の阻害剤の経口製剤。そのような阻害剤のそのような経口製剤、例えば、経口フィナステリドの使用は、複雑な成功をもたらし、有害な副作用のリスクを伴った。

## 【0009】

Avodart(登録商標)(デュタステリド)は、広範囲にわたる非臨床試験と18年にわたる臨床使用から得られたデータとの両方から経口使用に安全で効果的であることが示されている。デュタステリドは、人体において最も強力な天然アンドロゲンであることが知られているDHTへのテストステロンの変換を担う1型及び2型の両方の5 $\alpha$ -レダクターゼアイソザイム(5 $\alpha$ -レダクターゼアイソエンザイム)を阻害することによってDHTの循環レベルを低減する。DHTは、毛嚢内のアンドロゲン感受性遺伝子の転写を強力に制御し、それによって発毛に影響を与えると考えられる。Jain, R.及びDe-Ekanumkul., 「Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia.」、Expert Opin Ther Targets (2014) 18(7): 787-086を参照のこと。したがって、抗5 $\alpha$ -レダクターゼ剤(例えば、経口Avodart(登録商標)(デュタステリド)軟ゼラチンカプセル剤、0.5mg)での特異的及び全身的処置は、男性及び女性の両方における頭皮の毛髪脱落を処置するということが示されている。先天性5 $\alpha$ -レダクターゼ酵素活性の欠如を伴う患者がAGAを発症することはまれであり(Herskovitz, I.及びTosti, A., 「Female Pattern Hair Loss.」、Int J Endocrinol Metab (2013) 11(4): e9860 (2013年10月21日オンラインで発行)を参照のこと)、5 $\alpha$ -レダクターゼ酵素阻害剤を使用する患者が毛髪脱落の著しい改善を得る(Olsen, E.ら、「The importance of dual 5 $\alpha$ -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: Results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride.」、J Am Acad Dermatol (2006) 55(6): 1014~23を参照のこと)という事実は、この提案された適応症の予備的な客観的証拠である。対照的に、これらの作用剤を服用した場合の全身性副作用を考えれば、局所用5 $\alpha$ -レダクターゼ酵素阻害剤は、頭皮皮膚に局所的に(特に前頭-側頭領域)又は全体的に塗布することができる。

20

30

40

## 【0010】

経口フィナステリド及び経口デュタステリドは、最も広く知られており、頻用されている今日入手可能な5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤のうちの2種である。両薬物とも、テストステロンのDHTへの変換を阻害するように設計されている。DHTは、AGAを起こす要因になっていることが知られているアンドロゲンである。経口フィナステリド及び経口デュタステリドはいくつかの重要な利点を共有しているが、共に若干異なる目的及び効果をもつ独特の薬物である。

## 【0011】

経口フィナステリドと経口デュタステリドの間では、経口フィナステリドは古いほうの

50

薬物である。経口フィナステリドは1970年代に開発され、1992年にBPHに対する処置薬としてFDAの承認を得た。経口フィナステリドは、最終的に、1997年に、高用量(5mg)の経口フィナステリドでのBPH処置バージョンより低用量(1mg)でAGA処置薬として使用することが承認された。一方、デュタステリドは1996年に特許を取得したばかりで、2001年に0.5mgの用量でBPHに対する経口処置薬としてFDAにより認可されることになった。

【0012】

経口デュタステリドは、いくつかの他の国ではAGAに対する処置薬として承認されているが、米国ではAGAに対する処置薬としてFDAの承認はまだ得られていない。

【0013】

被験者399名の研究において、研究者らは、経口フィナステリドが1日用量5mgで70.8 ± 18.3%のDHTを遮断(ブロック)したのと比べて、経口デュタステリドが同じ用量で98.4% ± 1.2%のDHTを遮断することを見出した。Clark, R.V.ら、「Marked Suppression of Dihydrotestosterone in Men with Benign Prostatic Hyperplasia by Dutasteride, a Dual 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor.」、J Clin Endocrinol Metab (2004) 89(5): 2179 ~ 84を参照のこと。この研究はBPHに罹患している人々について実施され、毛髪脱落を処置するのに使用された用量よりはるかに高用量の経口デュタステリド及び経口フィナステリドを使用したことを意味する。それでも、DHTを低下させるのに同じ重量で比較すると(milligram for milligram)、経口デュタステリドは経口フィナステリドより効果があることを示している。DHTを遮断するのに、経口デュタステリドは経口フィナステリドより一貫性があることも示している。経口デュタステリド群のばらつきのレベルは ± 1.2%であり、DHTがほぼ全消失していることを示し、患者間の変動は、経口フィナステリド群の ± 18.3%よりはるかに小さかった。研究のデータから、男性型AGAの人々において発毛を促進するのに、経口デュタステリドはフィナステリドより効果的であることも示される。

【0014】

2006年における男性416名についての研究から、12 ~ 24週間にわたって、経口デュタステリドは経口フィナステリドより良好な毛数の結果をもたらしたことが示される。Olson, E.ら、2006の上記を参照のこと。研究者らは、2種の薬物の効果を比較及び検討するために専門家パネル及び前後の違いを示す写真を使用した。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】Gallicchio, L.ら、「Aromatase inhibitor therapy and hair loss among breast cancer survivors.」、Breast Cancer Res Treat (2013) 142: 435 ~ 43

【非特許文献2】Saagar, V.ら、「Alopecia with Endocrine Therapies in Patients with Cancer.」、Oncologist (2013) 18(10): 1126 ~ 34

【非特許文献3】Wang, J.ら、「Protection Against Chemotherapy-Induced Alopecia.」、Pharm Res. (2006) 23(11): 2505 ~ 14

【非特許文献4】Shapiro, J.、「Hair Loss in Women.」、N Engl J Med (2007) 357(16) 1620 ~ 30

【非特許文献5】Bhatia, A.ら、「Tamoxifen-loaded liposomal topical formulation arrests hair growth in mice.」、Br J Dermatol (2010) 163(2): 412 ~ 15

【非特許文献6】Linder, J.ら、「Hair shaft abnormalities after chemotherapy and tamoxifen therapy in patients with breast cancer evaluated by optical coherence tomography.」、Br J Dermatol (2012) 167(6): 1272 ~ 78

【非特許文献7】Sawaya, M.及びPrice, V.、「Different Levels of 5 $\alpha$ -Reductase Type I and II, Aromatase, and Androgen Receptor in Hair Follicles of Women and Men with Androgenetic Alopecia.」、J Invest Dermatol (19

10

20

30

40

50

97) 109(3): 296 ~ 300

【非特許文献 8】Jain, R. 及び De-Ekanumkul., 「Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia.」、Expert Opin Ther Targets (2014) 18(7): 787-086

【非特許文献 9】Herskovitz, I. 及び Tosti, A., 「Female Pattern Hair Loss.」、Int J Endocrinol Metab (2013) 11(4): e9860 (2013年10月21日オンラインで発行)

【非特許文献 10】Olsen, E.ら、「The importance of dual 5 $\alpha$ -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: Results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride.」、J Am Acad Dermatol (2006) 55(6): 1014 ~ 23 10

【非特許文献 11】Clark, R.V.ら、「Marked Suppression of Dihydrotestosterone in Men with Benign Prostatic Hyperplasia by Dutasteride, a Dual 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitor.」、J Clin Endocrinol Metab (2004) 89(5): 2179 ~ 84

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本開示は、乳がん患者における内分泌療法に続発する毛髪脱落(内分泌療法に起因する脱毛症又はETIA)、アンドロゲン性脱毛症(AGA)、円形脱毛症、及び/又は男性型多毛症の処置のための5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド若しくはフィナステリド、又はそれらの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体の局所用組成物を提供する。本発明の範囲内に具体的に含まれるのは、実施例に記載されている組成物及び製剤である。 20

【課題を解決するための手段】

【0017】

一態様において、本開示は、治療有効量の5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド若しくはフィナステリド、又はそれらの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、及び適切な薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所用組成物を提供する。

【0018】

本発明の別の態様において、本開示は、実施例に記載される5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤(例えば、デュタステリド)製剤を調製する方法を提供する。 30

【0019】

別の態様において、本開示は、乳がん処置からの内分泌療法に起因する脱毛症に冒されたと疑われるヒト対象の頭皮における発毛を刺激する方法を提供する。本方法は、a)治療有効量の5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド若しくはフィナステリド、又はそれらの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、及び適切な薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所用組成物を用意するステップ、及びb)該組成物を発毛が望まれる範囲における及び/又はその範囲に隣接した対象の皮膚又は頭皮に局所塗布するステップを含む。無処置の個体と比較して局所用組成物を受けているヒト対象における頭毛密度、毛径、又は頭皮被覆の増大は、ヒト対象の頭皮における発毛の刺激を示す。 40

【0020】

別の態様において、本開示は、アンドロゲン性脱毛症に冒されていると疑われるヒト対象の頭皮における発毛を刺激する方法を提供する。本方法は、a)治療有効量の5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド若しくはフィナステリド、又はそれらの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、及び適切な薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所用組成物を用意するステップと、b)該組成物を発毛が望まれる範囲における及び/又はその範囲に隣接した対象の皮膚又は頭皮に局所塗布するステップを含む。無処置の個体と比較して局所用組成物を受けているヒト対象における頭毛密度、毛径 50

、又は頭皮被覆の増大は、ヒト対象の頭皮における発毛の刺激を示す。

【0021】

別の態様において、本開示は、男性型多毛症に冒されていると疑われるヒト対象の顔面の発毛を低減する方法を提供する。本方法は、a)治療有効量の5- レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド若しくはフィナステリド、又はそれらの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、及び適切な薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所用組成物を用意するステップ、及びb)該組成物を発毛の低減が望まれる範囲における及び/又はその範囲に隣接した対象の顔面又は身体の皮膚に局所塗布するステップを含む。無処置の個体と比較して局所用組成物を受けているヒト対象における顔面の毛密度、毛径、又は被覆の減少は、ヒト対象の顔面の発毛の低減を示す。

10

【0022】

別の態様において、本開示は、油相中に溶解している治療有効量のデュタステリド、又はその薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、及び薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所製剤を提供する。局所製剤は乳剤(エマルジョン)であり得る。油相は、少なくとも1種の油、又は少なくとも2種の油を含み得る。製剤は、保湿剤、粘稠化剤、乳化剤、及び保存剤をさらに含んでもよい。

【0023】

別の態様において、本開示は、油相中に溶解している治療有効量のデュタステリド、又はその薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、及び薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所製剤を提供する。製剤は、エチルアルコール及び/又はポリプロピレングリコールを含有しないことがある。

20

【0024】

別の態様において、本開示は、水性相中に溶解している治療有効量のデュタステリド、又はその薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体、及び薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体を含む局所製剤を提供する。局所製剤は乳剤であり得る。水性相は可溶化剤を任意選択により含んでもよい。水性相は浸透促進剤を任意選択により含んでもよい。製剤は、粘稠化剤、軟化剤、pH調整剤、保存剤、及び/又はコンディショニング剤をさらに含み得る。

【0025】

別の態様において、本開示は、局所製剤を調製する方法であって、コンディショニング剤と水とを混合して、コンディショニング溶液を形成するステップ、第1の乳化剤、第1の保存剤、及び溶媒を混合して、乳化剤溶液を得るステップ、デュタステリド、少なくとも1種の油、及び少なくとも1種の溶媒を混合して、デュタステリド溶液を得るステップ、デュタステリド溶液と乳化剤溶液とを混合して、合わせた溶液を得るステップ、合わせた溶液とコンディショニング溶液とを混合して、デュタステリドコンディショニング混合物を形成するステップ、並びに第2の乳化剤及び第2の保存剤をデュタステリドコンディショニング混合物に混ぜ込むステップを含む方法を提供する。

30

【0026】

別の態様において、本開示は、局所製剤を調製する方法であって、保湿剤と水とを混合して、保湿剤溶液を形成するステップ、粘稠化剤及び第1の溶媒を混合して、粘稠化剤溶液を形成するステップ、粘稠化剤溶液と保湿剤溶液とを混合して、合わせた溶液を形成するステップ、保存剤を合わせた溶液に混ぜ込んで、合わせた保存剤溶液を形成するステップ、デュタステリド及び第2の溶媒を混合して、デュタステリド溶液を形成するステップ、少なくとも1種の油をデュタステリド溶液に混ぜ込んで、デュタステリド油混合物を形成するステップ、少なくとも1種の乳化剤をデュタステリド油混合物に混合して、第2のデュタステリド油混合物を形成するステップ、並びに容器中で、第2のデュタステリド油混合物と合わせた保存剤溶液とを混合するステップを含む方法を提供する。

40

【0027】

上記の態様のいくつかの実施形態において、治療有効量のデュタステリドは約0.001%~約1%(w/w)である。いくつかの実施形態において、治療有効量の5- レダクターゼ阻害

50

剤、例えば、デュタステリド又はフィナステリドは約0.001%～約0.5%(w/w)である。いくつかの実施形態において、治療有効量の5-レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド又はフィナステリドは約0.002%～約0.1%(w/w)である。いくつかの実施形態において、治療有効量のデュタステリドは、約0.001%、0.005%、0.010%、0.025%、0.050%、0.075%、0.100%、0.150%、0.200%、0.250%、0.300%、0.350%、0.400%、0.500%、0.600%、0.700%、0.800%、0.900%又は約1%(w/w)である。いくつかの実施形態において、単回の局所塗布で投与される5-レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド又はフィナステリドの量は、約：0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、又は5mgである。いくつかの実施形態において、単回の局所塗布で投与される5-レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド又はフィナステリドの量は、約0.1～約3.0mg、又は約0.3mg～約2.5mg、又は約0.5mg～約2.5mg、又は約0.5mg～約2.0mg、又は約0.5mg～約1.5mg、又は約0.5mg～約1.0mgである。

10

#### 【0028】

いくつかの実施形態において、組成物のデュタステリドはナノ粒子の形態である。いくつかの実施形態において、ナノ粒子は、5-レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド又はフィナステリドでコーティングされる。いくつかの実施形態において、5-レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド又はフィナステリドは、局所用組成物がヒト対象の皮膚又は頭皮に塗布される場合、皮膚又は頭皮に徐放される。いくつかの実施形態において、ナノ粒子の直径は約25nm～約500nmである。いくつかの実施形態において、ナノ粒子の直径は約100nm～約500nmである。いくつかの実施形態において、ナノ粒子の直径は約500nmである。

20

#### 【0029】

上記の態様のいくつかの実施形態において、局所用組成物は、界面活性剤、共界面活性剤、浸透促進剤、抗酸化剤、緩衝剤、保存剤、粘度改变剤、キレート剤若しくは錯化剤、着色剤、香料、ポリマー、ゲル化剤、アルコール、液体若しくは半固体の油性構成要素、又はそれらのいずれかの組合せを含む。

#### 【0030】

いくつかの実施形態において、局所用組成物は、API(5-レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド又はフィナステリド)、カチオン性乳化剤、コンディショニング剤、軟化剤、乳化剤、保湿性溶媒、非イオン性乳化剤、浸透促進剤、pH調整剤、保存剤、溶媒、粘稠化剤、粘度増強剤、又はそれらのいずれかの組合せのうち少なくとも2つを含む。

30

#### 【0031】

いくつかの実施形態において、局所用組成物はクリーム剤であり、溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、及び浸透促進剤を含む。

#### 【0032】

いくつかの実施形態において、局所用組成物はローション剤であり、溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、及び浸透促進剤を含む。

40

#### 【0033】

いくつかの実施形態において、局所用組成物はローション剤であり、溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、pH調整剤、及び浸透促進剤を含む。

#### 【0034】

いくつかの実施形態において、局所用組成物はローションコンディショナー剤であり、溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、及びコンディショニング剤を含む。

#### 【0035】

いくつかの実施形態において、局所用組成物はローションセラム剤であり、溶媒、保湿剤、粘稠化剤、保存剤、軟化剤、乳化剤、pH調整剤、浸透促進剤、及びコンディショニング剤を含む。

50

## 【0036】

いくつかの実施形態において、局所用組成物はゲル剤であり、溶媒、粘稠化剤、軟化剤、及び浸透促進剤を含む。

## 【0037】

いくつかの実施形態において、局所用組成物はゲル剤であり、溶媒、粘稠化剤、及び浸透促進剤を含む。

## 【0038】

いくつかの実施形態において、局所用組成物はゲル剤及び/又はセラム剤であり、溶媒、粘度増強剤、軟化剤、及び浸透促進剤を含む。

## 【0039】

上記の態様のいくつかの実施形態において、薬学的に許容される局所用担体は、親水性、疎水性、親油性、若しくは両親媒性の担体、又はそれらの混合物である。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される担体は、パラフィン油、C<sub>8</sub>~C<sub>18</sub>有機酸のエステル、C<sub>8</sub>~C<sub>30</sub>脂肪アルコール、シリコン油、植物油、分画若しくは水素添加植物油、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、リン脂質、ジメチルイソソルビド、揮発性溶媒、N-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド;ジメチルスルホキシド、又はそれらのいずれかの組合せを含む疎水性又は親油性物質を含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される局所用賦形剤又は担体は、エタノール、ポリプロピレングリコール、精製水、又はそれらの組合せを含む。

10

## 【0040】

上記の態様のいくつかの実施形態において、局所用組成物は、フォーム剤、クリーム剤、ペースト剤、ゲル剤、エアロゾル剤、散剤、油剤、セラム剤、又は液剤の形態である。いくつかの実施形態において、局所用組成物は、治療有効量のフィナステリド、ミノキシジル、又はそれらの組合せをさらに含む。いくつかの実施形態において、フィナステリドの量は約0.01mg~約5mgとすることができる。いくつかの実施形態において、フィナステリドの量は、約：0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、又は5mgとすることができる。いくつかの実施形態において、ミノキシジルの量は、約：0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6.0mg、6.5mg、7.0mg、又は7.5mgとすることができる。いくつかの実施形態において、局所用組成物は噴射剤を含む。噴射剤の非限定例としては、ジクロロメタン、ジメチルエーテル、ブタン、プロパン、窒素、フルオロカーボン、及び二酸化炭素が挙げられる。

20

30

## 【0041】

いくつかの実施形態において、局所用組成物は、ヒト対象の皮膚又は頭皮に1日塗布される。いくつかの実施形態において、局所用組成物は、ヒト対象の皮膚又は頭皮に複数日塗布される。いくつかの実施形態において、局所用組成物は、約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、若しくは21日間、又はそれ以上の日数(22日間以上)の間、毎日塗布される。いくつかの実施形態において、局所用組成物は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週間、又はそれ以上の週間(17週間以上)、毎日塗布される。いくつかの実施形態において、5-レダクターゼ阻害剤の局所製剤は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、又はそれ以上の頻度(1日5回以上)で塗布される。いくつかの実施形態において、局所用組成物は、複数日又は複数週、又は複数月にわたって、毎日複数回塗布される。いくつかの実施形態において、皮膚は腹部皮膚である。いくつかの実施形態において、皮膚は、肢部、前頭部、咽頭部、又は背部の皮膚である。

40

## 【0042】

いくつかの実施形態において、発毛の刺激は毛数の増大を含む。いくつかの実施形態において、発毛の刺激は毛径増大を含む。いくつかの実施形態において、毛径増大は、ヒト対象の頭皮の前頭、中心、頭頂領域、又はそれらの組合せにおける増大を含む。いくつかの実施形態において、発毛の刺激は、改善された頭皮被覆及び改善された毛髪構造を含む。

50

## 【0043】

上記の態様のいくつかの実施形態において、ヒト対象は、男性又は女性とすることができる。いくつかの実施形態において、アンドロゲン性脱毛症に冒されていると疑われるヒト対象は男性である。いくつかの実施形態において、アンドロゲン性脱毛症に冒されていると疑われる男性は男性型禿頭パターン(male baldness pattern)を有する。

## 【0044】

本明細書においては、別段の記載がない限り、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」は複数形を含む。したがって、例えば、「タンパク質(a protein)」への言及は複数のタンパク質分子を含む。

## 【0045】

本明細書においては、数量的に「約」という用語はプラス又はマイナス10%を指す。例えば、「約3%」であれば、2.7~3.3%を包含し、「約10%」であれば、9~11%を包含する。さらに、「約」が本明細書で数量的用語に関連して使用される場合、プラス又はマイナス10%の値に加えて、数量的用語の厳密な値も意図し、記載することが理解される。例えば、用語「約3%」は、厳密に3%を明示的に意図し、記載し、含む。

10

## 【0046】

上記の本開示の概要は非限定的であり、開示された装置及び方法の他の特徴及び利点は、本開示の以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。製剤及び方法のいずれにおいても、他の5-レダクターゼ阻害剤、例えば、フィナスチリドをデュタステリドの代わりに使用してもよいことを理解すべきである。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0047】

【図1】デュタステリドの化学構造を示す図である。

【図2】デュタステリド/賦形剤の二成分相溶性研究の結果を示す図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0048】

本開示は、乳がん患者における内分泌療法に続発する毛髪脱落(内分泌療法に起因する脱毛症又はETIA)、アンドロゲン性脱毛症(AGA)、円形脱毛症(AA)、及び男性型多毛症の処置のための5-レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド若しくはフィナスチリド、又はそれらの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体の局所用組成物を対象にする。5-レダクターゼ阻害剤の局所用組成物は、5-レダクターゼ阻害剤のいずれの経口製剤より有利である。というのは、その局所用組成物は、有効成分の徐放、5-レダクターゼ阻害剤の治療有効量でのより良好な浸透、及び効果的であるために血流を介して移動する必要がなく、それによって全身性副作用のリスクが最小限に抑えられることによる改善された安全性プロファイルを可能とし得るからである。

30

## 【0049】

デュタステリドの化学名は、(5,17)-N-{2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}-3-オキソ-4-アザアンドロスタ-1-エン-17-カルボキサミドである。デュタステリドの実験式はC<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>であり、分子量528.53kDaを表し、図1に示す以下の構造式をもつ。デュタステリドは、テストステロンをDHTに変換する細胞内酵素である1型5-レダクターゼアイソザイムと2型5-レダクターゼアイソザイムの両方の選択的阻害剤である。その上、デュタステリドは1型5-レダクターゼアイソザイムと2型5-レダクターゼアイソザイムの両方を阻害するので、別の公知の1型5-レダクターゼ阻害剤のフィナスチリドより効果的であり得る。

40

## 【0050】

デュタステリドは、5-レダクターゼ酵素を阻害する際にフィナスチリドより強力であり得るが、両方とも有害作用を公表している。フィナスチリド及びデュタステリドの経口製剤は、アンドロゲン性脱毛症(AGA)を処置するのに効果的であることが研究者らによって示されており、乳がん患者における内分泌療法に続発する毛髪脱落(内分泌療法に起因する脱毛症又はETIA)に対する処置薬として提唱されている。経口デュタステリドは、

50

米国における脱毛症又は男性型多毛症のいずれの形の処置においても承認されていない。

【0051】

本発明は、乳がん患者における内分泌療法に続発する毛髪脱落(内分泌療法に起因する脱毛症又はETIA)、アンドロゲン性脱毛症(AGA)、及び男性型多毛症の処置のための5-レダクターゼ阻害剤、例えば、デュタステリド若しくはフィナステリド、又はそれらの薬学的に許容される塩、エステル、若しくは誘導体の局所製剤であって、有効成分の徐放; 5-レダクターゼ阻害剤の治療有効量でのより良好な浸透;及び効果的であるために血流を介して移動する必要がなく、それによって全身性副作用のリスクが最小限に抑えられることによる改善された安全性プロファイルを提供するので、安全で効果的である局所製剤を提供する。

10

【0052】

本明細書においては「発毛を調節する」という用語は、頭皮又は顔面における毛数、毛径、又は毛髪構造の増大又は減少を指す。

【0053】

本明細書においては「治療有効量」という用語は、疾患の症状(複数の症状を含む)の処置、予防、又は低減に寄与するのに十分な量である。症状(複数の症状を含む)(及びこの語句の文法的相当句)の低減は、症状(複数の症状を含む)の重症度若しくは頻度の減少、又は症状(複数の症状を含む)の消失を意味する。

【0054】

本明細書においては、デュタステリドの量は「%」として表される場合、別段の指示がない限り%(w/w)を指す。

20

【0055】

本明細書においては、「薬学的に許容される」という語句は、理にかなったベネフィット/リスク比に相応して、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしに、妥当な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触した使用に適している化合物、材料、組成物、及び/又は剤形に関連して使用される。

【0056】

本明細書においては、「浸透促進」又は「透過促進」という用語は、生体膜(すなわち、皮膚又は粘膜)の薬物に対する透過性が増大し、薬物が膜を通過して輸送される速度が上昇することを意味する。「透過促進剤」、「促進剤」、「浸透促進剤」、又は同様の用語は、そのような透過又は浸透の促進を達成する材料を意味し、促進剤の「有効量」は、選択された作用剤の皮膚又は粘膜を通じた浸透を所望の程度に促進するのに有効な量を意味する。

30

【0057】

本発明において使用することができる好適な浸透促進剤としては、以下に限定されないが、スルホキシド、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)及びデシルメチルスルホキシド(C<sub>10</sub>MSO);エーテル、例えば、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol I(登録商標)Pとして市販)及びジエチレングリコールモノメチルエーテル;1-置換アザシクロヘプタン-2-オン、例えば、1-n-ドデシル-シクラザシクロヘプタン-2-オン(1-n-dodecyl-cyclazacycloheptan-2-one);アルコール、例えば、プロパノール、オクタノール、ベンジルアルコールなど;脂肪酸、例えば、ラウリン酸、オレイン酸、及び吉草酸;脂肪酸エステル、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピオン酸メチル、及びオレイン酸エチル;ポリオールエステル、例えば、ブタンジオール及びポリエチレングリコールモノラウレート、アミド及び他の窒素化合物、例えば、尿素、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、及びトリエタノールアミン;テルペン及びテルピノイド;アルカノン;有機酸、例えば、サリチル酸及びサリチレート、クエン酸及びコハク酸など;並びにそれらのいずれかの混合物が挙げられる。好適な浸透促進剤としては、以下に限定されないが、中鎖トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピレング

40

50

リコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(登録商標)P)、オレイルアルコール、無水アルコール、ベンジルアルコール、ラウレス-4、セバシン酸ジエチル、及びジメチルイソソルビドも挙げられる。

【0058】

本発明において使用することができる好適な溶媒としては、以下に限定されないが、滅菌水、グリセリン、中鎖トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピレングリコール、オリーブ油、ヒマシ油、ヤシ油、軽油、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(登録商標)P)、セバシン酸ジエチル、ベンジルアルコール、シクロメチコン、PEG 400、無水アルコール、及びジメチルイソソルビドが挙げられる。

10

【0059】

本発明において使用することができる好適な保湿剤としては、以下に限定されないが、ヒアルロン酸ナトリウム、グリセリン、ソルビトール溶液70%、及びメチルグルセス-20(Glucam E20)が挙げられる。

【0060】

本発明において使用することができる好適な粘稠化剤としては、以下に限定されないが、キサンタンガム、セテアリアルアルコール、プロムルゲン(Promulgen)D、カーボポール(Carbopol)974P NFポリマー、ペミュレン(Pemulen)TR-2、ペミュレンTR-1、クルセル(Klucel)HG Pharm、カーボポール980 NF、ポリマー、及びセピネオ(Sepineo)P 600が挙げられる。

20

【0061】

本発明において使用することができる好適な保存剤としては、以下に限定されないが、メチルパラベン及びプロピルパラベンが挙げられる。

【0062】

本発明において使用することができる好適な軟化剤としては、以下に限定されないが、オリーブ油、中鎖トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ヒマシ油、軽油、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ベンジルアルコール、PEG-35ヒマシ油、及びヤシ油が挙げられる。

【0063】

本発明において使用することができる好適な乳化剤としては、以下に限定されないが、ブリッジ(Brij)L4、アラセル(Arlacel)165、ツイーン(Tween)20、ブリッジS721、ブリッジS2、プロムルゲンD、ステアラルコニウムクロリド、ペミュレンTR-2、ペミュレンTR-1、モノステアリン酸ナトリウム、セピネオP 600、ラウレス-4、ポリソルベート20、ソルビタンモノステアレート、及びPEG-35ヒマシ油が挙げられる。非イオン性乳化剤としては、以下に限定されないが、ブリッジL4、アラセル165、モノステアリン酸ナトリウム、ラウレス-4、ポリソルベート20、及びPEG-35ヒマシ油が挙げられる。カチオン性界面活性剤としては、以下に限定されないが、ステアラルコニウムクロリドが挙げられる。

30

【0064】

本発明において使用することができる好適なpH調整剤としては、以下に限定されないが、NaOH及びHClの溶液が挙げられる。

40

【0065】

本発明において使用することができる好適なコンディショニング剤としては、以下に限定されないが、ステアラルコニウムクロリド及びポリクオタニウム-10が挙げられる。

【0066】

本発明において使用することができる好適な可溶化剤としては、以下に限定されないが、ラウレス-4が挙げられる。

【0067】

本発明において使用することができる好適な粘度増強剤としては、以下に限定されないが、PEG 3350が挙げられる。

50

## 【実施例】

## 【0068】

## [実施例1]

デュタステリドを含む局所製剤

0.10% w/vの局所製剤を以下の通り調製し得る。

## 【0069】

## 【表1】

成分	最終濃度	30ml当たりの量
デュタステリド	0.10%	0.030 g
エチルアルコール(95%)	55.00% (v/v)	16.50 ml
ポリプロピレングリコール	5.00% (v/v)	1.50 ml
精製水	39.90% (v/v)	11.97 ml
合計	<b>100.00%</b>	<b>30.00 ml</b>

10

## 【0070】

## [実施例2]

デュタステリドを含む局所用クリーム製剤(油相中に溶解しているデュタステリド)

A. 0.05% w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。

20

## 【0071】

30

40

50

【表 2】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	100にする適量 (64.15)	100.00	溶媒
B	ヒアルロン酸ナトリウム	0.10	2.50	保湿剤
C	グリセリン	5.00	20.00	保湿剤 溶媒
	キサンタンガム	0.50	2.85	粘稠化剤
D	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
E	オリーブ油	3.00	27.75	軟化剤
	中鎖トリグリセリド	10.00	15.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	ミリスチン酸イソプロピル	10.00	50.30	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	ブリッジL4	1.00	5.22	乳化剤
	デュタステリド	0.05	N/A	API
F	アラセル165	4.00	7.50	乳化剤
	セテアリアルアルコール	2.00	12.00	粘稠化剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
合計		100.00		

10

20

30

## 【0072】

相Aの構成要素を主容器中で溶液が得られるまで混ぜ合わせた。高度攪拌しながら、主容器中に相Bを振りまき、均質なゲルが得られるまで混合した。相Cを別個の容器中で均一に分散されるまで予混合し、主容器に添加した。次いで、そのバッチを70~75 に加熱した。次いで、相Dを主容器に添加し、相Dが可溶化するまで混合した。相Eの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。次いで、相Fを別個の容器中の相Eに添加し、混合物が70~75 になるまで加熱した。

## 【0073】

主容器中の混合物及び相E+Fの混合物が共に70~75 になったら、相E+Fを主容器に添加し、均質化した。次いで、そのバッチを30 未満まで冷却した。

40

## 【0074】

界面活性剤分子の親水性部分と親油性部分のサイズ及び強度のバランスである親水性-親油性バランス(HLB)を計算した。

## 【0075】

50

【表 3】

成分	HLB	% w/w	成分	必要とされた HLB	% w/w
アラセル165	11.00	4.00	オリーブ油	7.70	3.00
ブリッジ4	9.70	1.00	MCT	10.00	10.00
			ミリスチン酸イソプロピル	11.50	10.00
			セテアリアルアルコール	15.50	2.00
全HLB/ 全%W/W	10.74	5.00	必要とされた全HLB/ 全%W/W	10.76	25.00

10

【0076】

B. 0.05% w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。(2019-045-31R)

【0077】

【表 4】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	100にする適量 (46.35)	100.00	溶媒
B	ヒアルロン酸ナトリウム	0.10	2.50	保湿剤
C	グリセリン	5.00	20.00	保湿剤 溶媒
	キサントガム	0.50	2.85	粘稠化剤
D	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
E	アジピン酸ジイソプロピル	20.00	20.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	中鎖トリグリセリド	15.00	15.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	パルミチン酸イソプロピル	7.30	7.30	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	ブリッジL4	2.00	5.22	非イオン性乳化剤
	デュタステリド	0.05	N/A	API
F	アラセル165	1.00	7.50	非イオン性乳化剤
	セテアリアルアルコール	2.50	12.00	粘稠化剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
合計		100.00		

20

30

40

【0078】

相Aの構成要素を主容器中で溶液が得られるまで混ぜ合わせた。高度攪拌しながら、主容

50

器中に相Bを振りまき、均質なゲルが得られるまで混合した。相Cを別個の容器中で均一に分散されるまで予混合し、主容器に添加した。次いで、そのバッチを70～75 に加熱した。次いで、相Dを主容器に添加し、相Dが可溶化するまで混合した。相Eの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。次いで、相Fを別個の容器中の相Eに添加し、混合物が70～75 になるまで加熱した。主容器中の混合物及び相E+Fの混合物が共に70～75 になったら、相E+Fを主容器に添加し、均質化した。次いで、そのバッチを30 未満まで冷却した。

【0079】

界面活性分子の親水性部分と親油性部分のサイズ及び強度のバランスである親水性-親油性バランス(HLB)を計算した。

10

【0080】

【表5】

成分	HLB	% w/w	成分	必要とされた HLB	% w/w
ブリッジL4	9.70	2.00	アジピン酸ジイソプロピル	9.00	20.00
アラセル165	11.00	1.00	中鎖トリグリセリド	10.00	15.00
			パルミチン酸イソプロピル	11.50	7.30
			セテアリルアルコール	15.50	2.50
全HLB/ 全%W/W	10.13	3.00	必要とされた全HLB/ 全%W/W	10.10	44.80

20

【0081】

[実施例3]

デュタステリドを含む局所用クリーム製剤(水相中に溶解しているデュタステリド)0.05% w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。

【0082】

30

40

50

【表 6】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	100にする適量 (63.55)	100.00	溶媒
	ツイーン20	1.00	15.00	乳化剤
B	プロピレングリコール	5.00	99.98	溶媒 浸透促進剤
	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
C	ブリッジS721	2.00	3.00	乳化剤
	ブリッジS2	2.00	5.00	乳化剤
	ヒマシ油	5.00	14.90	溶媒 軟化剤
	軽油	2.00	43.40	溶媒 軟化剤
	シクロメチコン	3.00	13.00	軟化剤
	セテアリルアルコール	1.00	12.00	粘稠化剤
D	セピネオP 600	0.20	4.00	粘稠化剤 乳化剤
E	Transcutol(登録商標) P	15.00	49.91	溶媒 浸透促進剤
	デュタステリド	0.05	-	API
合計		100.00		

10

20

30

## 【0083】

相Aの構成要素を主容器中で混ぜ合わせた。相Bの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。次いで、相Bを主容器に添加し、溶液が得られるまで混合した。次いで、主容器を70～75 に加熱した。相Cの構成要素を別個の容器中で混合し、70～75 に加熱した。次いで、相Cを均質化しながら主容器に添加した。主容器の内容物を油相が完全に一体化されるまで混合した。次いで、相Dを主容器に添加し、そのバッチの温度が60 になるまで均質化した。主容器を 30 まで冷却した。相Eを別個の容器中で溶液が得られるまで混ぜ合わせた。次いで、相Eを主容器に添加し、混合した。

40

## 【0084】

HLBを計算した。

## 【0085】

50

【表 7】

成分	HLB	% w/w	成分	必要とされた HLB	% w/w
ブリッジS2	4.90	2.00	ヒマシ油	14.00	10.00
ブリッジS721	15.50	2.00	軽油	10.00	5.00
ツイーン20	16.70	1.00	シクロメチコン	7.50	5.00
			セテアリルアルコール	15.50	1.00
<b>全HLB</b>	11.50	5.00	<b>必要とされた全HLB</b>	11.57	21.00

10

## 【0086】

## [実施例4]

デュタステリドを含む局所用ローション剤(「コンディショナー」)(油相中に溶解しているデュタステリド)

リーブインコンディショナー用の0.05%w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。

## 【0087】

【表 8】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	100にする適量 (50.00)	100.00	溶媒
	ステアラルコニウムクロリド	1.50	3.15	コンディショニング剤
	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
	グリセリン	5.00	20.00	保湿剤 溶媒
B	オリーブ油	3.00	27.75	軟化剤
	セバシン酸ジエチル	20.00	24.00	溶媒 軟化剤
	デュタステリド	0.05	-	API
C	プロムルゲンD	5.00	8.00	乳化剤 粘稠化剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
D	灌注用滅菌水	15.00	100.00	溶媒
	ポリクオタニウム-10	0.25	2.06	コンディショニング剤
合計		100.00		

20

30

40

## 【0088】

相Aの構成要素を70～75 に加熱しながら主容器中で混ぜ合わせた。構成要素を均一になるまで混合した。相Bの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。相Cの構成要素を70～75 まで加熱しながら相Bに添加した。混ぜ合わせた相B及びCを70～75 で加熱しながら主容器に添加し、均一になるまで混合した。次いで、主容器を40 に冷却した。相Dの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせた。次いで、相Dを主容器に添加し、次いで主容器を 30 に冷却した。

50

## 【 0 0 8 9 】

リーブインコンディショナー用の0.05% w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。(2019-045-34R)

## 【 0 0 9 0 】

## 【 表 9 】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	100にする適量 (44.55)	100.00	溶媒
	ポリクオタニウム-10	0.20	2.06	コンディショニング剤
B	ステアラルコニウムクロリド	0.50	3.15	カチオン性乳化剤 コンディショニング剤
	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
	グリセリン	5.00	20.00	保湿剤 溶媒
C	オリーブ油	9.00	27.75	軟化剤
	ベンジルアルコール	0.50	2.70	溶媒 軟化剤
	中鎖(Medium Train) トリグリセリド	15.00	15.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	アジピン酸ジイソプロピル	20.00	20.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	デュタステリド	0.05	-	API
D	プロムルゲンD	5.00	8.00	乳化剤 粘稠化剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
合計		100.00		

10

20

30

## 【 0 0 9 1 】

相Aの構成要素を70～75 に加熱しながら主容器中で混ぜ合わせた。構成要素を均一になるまで混合した。相Bの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。相Cの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。相Cの構成要素を70～75 まで加熱しながら相Bに添加した。混ぜ合わせた相B及びCを70～75 で加熱しながら主容器に添加し、均一になるまで混合した。次いで、主容器を40 に冷却した。相Dの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせた。次いで、相Dを主容器に添加し、次いで主容器を 30 に冷却した。

40

## 【 0 0 9 2 】

## [実施例5]

デュタステリドを含む局所用ローション製剤(水相中に溶解しているデュタステリド)塗布するための0.05% w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。

## 【 0 0 9 3 】

50

【表 1 0】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	100にする適量 (54.45)	100.00	溶媒
	プロピレングリコール	5.00	99.98	溶媒 浸透促進剤
	ソルビトール溶液70%	5.00	36.80	保湿剤
	デュタステリド	0.05	-	API
B	カーボポール974P NFポリマー	0.20	1.51	粘稠化剤
	ペミュレンTR-2	0.10	0.60	粘稠化剤 乳化剤
C	プロピレングリコール	5.00	99.98	溶媒 浸透促進剤
	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
D	シクロメチコン	3.00	13.00	溶媒 軟化剤
	ヒマシ油	5.00	14.90	溶媒 軟化剤
E	10%NaOH溶液	適量で pH6.5~7.0にする (5.00)	pH調整剤	pH調整剤
	灌注用滅菌水		100.00	溶媒
F	灌注用滅菌水	15.00	100.00	溶媒
	ポリクオタニウム-10	2.00	2.06	コンディショニング剤
合計		100.00		

10

20

30

## 【0094】

相Aの構成要素を主容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。相Bの構成要素を30分以下にわたって激しく混合しながら主容器中に振りまいた。相Cの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。相Cを主容器に添加し、均一になるまで混合した。相Dの構成要素を予混合し、次いで激しく混合しながら主容器に添加し、完全に一体化されるまで混合した。相Eを使用して、主容器中の混合物のpHをpH6.5~7.0に調整した。相Fの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合し、主容器に添加し、均一になるまで混合した。

40

## 【0095】

## [実施例6]

デュタステリドを含む局所用ローション製剤(2019-045-71)  
塗布するための0.05%w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。

## 【0096】

50

【表 1 1】

相	成分	%w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	43.20	100.00	溶媒
	グリセリン	3.00	20.00	保湿剤 溶媒
	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
B	カーボポール974Pポリマー	0.10	1.51	粘稠化剤
C	オレイルアルコール	4.00	10.00	浸透促進剤
	ミリスチン酸イソプロピル	20.45	35.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	セバシン酸ジエチル	24.00	24.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	デュタステリド	0.05	-	API
D	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
	ブリッジS2	1.50	5.00	非イオン性乳化剤
	ブリッジS721	2.00	3.00	非イオン性乳化剤
	セテアリルアルコール	1.00	12.00	粘稠化剤
E	灌注用滅菌水	0.50	100.00	溶媒
F	10%NaOH溶液	適量で pH5.5~6.0にする	pH調整	pH調整剤
G	灌注用滅菌水	100にする適量	100.00	溶媒
合計		100.00		

10

20

30

## 【0097】

相Aの構成要素を主製造容器中で混ぜ合わせ、必要なら70~75 に加熱して、メチルパラベンを溶解した。主容器中に相Bを振りまき、フィッシュアイが存在しなくなるまで混合した。次いで、主容器を75~80 になるまで加熱した。相Cの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで均質化した。相Cの構成要素を必要なら75~80 に加熱して、デュタステリドを溶解した。相Dの構成要素を75~80 に加熱しながら相Cに添加し、相Dが完全に溶解するまで混合した。相C+Dを75~80 で主製造容器に添加し、油相が完全に一体化されるまで均質化した。相Eを使用して、相C+Dの容器をすすいだ。主製造容器を 30 に冷却した。相Fを使用して、そのバッチをpH5.5~6.0に中和した。主製造容器に、総計が100%w/wになるように十分量の相Gを添加した。

40

## 【0098】

## [実施例7]

デュタステリドを含む局所用ローション製剤(2019-045-76)  
塗布するための0.05%w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。

## 【0099】

50

【表 1 2】

相	成分	%w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	45.65	100.00	溶媒
	ヒアルロン酸ナトリウム	0.10	2.50	保湿剤
B	グリセリン	5.00	20.00	保湿剤 溶媒
	キサンタンガム	0.20	2.85	粘稠化剤
C	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
D	アジピン酸ジイソプロピル	20.00	20.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	デュタステリド	0.05	-	API
E	中鎖トリグリセリド	15.00	20.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	パルミチン酸イソプロピル	7.30	7.30	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
F	アラセル165	3.00	7.50	非イオン性乳化剤
	モノステアリン酸ナトリウム	0.50	8.00	非イオン性乳化剤
	セテアリルアルコール	3.00	12.00	粘稠化剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
G	灌注用滅菌水	100にする適量	100.00	溶媒
合計		100.00		

10

20

30

## 【0100】

相Aの構成要素を高度攪拌しながら主製造容器中で均質なゲルが得られるまで混ぜ合わせた。相Bの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせた。相Bを主製造容器に添加し、均一に分散されるまで混合した。相Cを主製造容器に添加し、溶解されるまで混合した。次いで、主製造容器を70～75 に加熱した。相Dを別個の容器中で均質化しながら溶液が得られるまで混ぜ合わせた。その相を必要なら70～75 に加熱して、デュタステリドを溶解した。相Eの構成要素を相Dに一度に1つずつ添加し、溶液を得た。相Fの構成要素を70～75 に加熱しながら相D+Eに添加し、相Fを完全に溶解させた。相D+E+Fを70～75 で主製造容器に添加し、油相が完全に一体化されるまで均質化した。相Gを使用して、相D+E+Fの容器をすすいだ。主製造容器を 30 まで冷却した。

40

## 【0101】

[実施例8]

デュタステリドを含む局所用ローション(コンディショナー)製剤(2019-045-63)塗布するための0.05%w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。

## 【0102】

50

【表 1 3】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	35.55	100.00	溶媒
	ステアラルコニウムクロリド	0.50	4.20	カチオン性乳化剤 コンディショニング剤
	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
	グリセリン	5.00	20.00	保湿剤 溶媒
B	オリーブ油	9.00	27.75	軟化剤
	ベンジルアルコール	0.50	10.00	溶媒 保存剤 浸透促進剤
	中鎖トリグリセリド	15.00	20.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	アジピン酸ジイソプロピル	20.00	20.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	デュタステリド	0.05	-	API
C	プロムルゲンD	5.00	8.00	乳化剤 粘稠化剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
D	灌注用滅菌水	1.00	100.00	溶媒
E	灌注用滅菌水	8.00	100.00	溶媒
	ポリクオタニウム-10	0.20	2.06	コンディショニング剤
F	灌注用滅菌水	100にする適量	100.00	溶媒
合計		100.00		

10

20

30

40

50

## 【0103】

相Aの構成要素を主製造容器中で混ぜ合わせ、70～75 に加熱し、均一になるまで混合した。相Bの構成要素を別個の容器中で均質化しながら溶液が得られるまで混ぜ合わせた。相Bの構成要素を必要なら70～75 に加熱して、デュタステリドを溶解した。相Cの構成要素を70～75 に加熱しながら相Bに添加し、相Cが完全に溶解し、一体化するまで混合した。相B+Cを70～75 で主製造容器に均質化しながら添加し、油相が完全に一体化されるまで混合した。相Dを使用して、相B+Cの容器をすすいだ。主製造容器を40 に冷却した。相Eの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、次いで主製造容器に添加し、均一になるまで混合した。主製造容器を30 に冷却した。そのバッチに、総計が100% w/wになるように十分量の相Fを添加した。

## 【0104】

## [実施例9]

デュタステリドを含む局所用ローション「セラム」製剤(油相中に溶解しているデュタステリド)

50

塗布するための0.05%w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。

【0105】

【表14】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	100にする適量 (76.45)	100.00	溶媒
	グリセリン	5.00	20.00	保湿剤 溶媒
	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
B	カーボポール974Pポリマー	0.15	1.51	粘稠化剤
C	中鎖トリグリセリド	7.00	15.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	ミリスチン酸イソプロピル	3.00	50.30	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	セバシン酸ジエチル	3.00	24.00	溶媒 軟化剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
D	デュタステリド	0.05	-	API
E	ペミュレンTR-1	0.15	0.80	粘稠化剤 乳化剤
F	10%NaOH溶液	適量で pH5.5~6.0にする (5.00)	pH調整剤	pH調整剤
	灌注用滅菌水		100.00	溶媒
合計		100.00		

10

20

30

40

【0106】

相Aの構成要素を主容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。主容器中に、相Bの構成要素をフィッシュアイが存在しなくなるまで激しく混合しながら振りまいた。相Cの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。次いで、相Dの構成要素を相Cに添加し、溶液が得られるまで混合した。次いで、相Eを混ぜ合わせた相C+Dに分散した。次いで、混ぜ合わせた相C+D+Eを20~30分間激しくプロペラ混合しながら主容器に添加した。次いで、そのバッチを6,000rpmで1分間均質化した。相Fを使用して、そのバッチのpHをpH5.5~6.0に調整した。

【0107】

塗布するための0.05%w/wの局所用ローション(セラム)製剤を以下の通り調製し得る。(2019-045-25R)

【0108】

50

【表 1 5】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	灌注用滅菌水	100にする適量 (46.05)	100.00	溶媒
	グリセリン	5.00	20.00	保湿剤 溶媒
	メチルパラベン	0.18	0.50	保存剤
B	カーボポール974Pポリマー	0.10	1.51	粘稠化剤
C	オレイルアルコール	4.00	10.00	浸透促進剤
	ミリスチン酸イソプロピル	20.45	50.30	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	セバシン酸ジエチル	24.00	24.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	プロピルパラベン	0.02	5.25	保存剤
	デュタステリド	0.05	-	API
D	ペミュレンTR-2	0.15	0.80	粘稠化剤 アニオン性乳化剤
E	10%NaOH溶液	適量で	pH調整剤	pH調整剤
	灌注用滅菌水	pH5.5~6.0にする	100.00	溶媒
合計		100.00		

10

20

30

## 【0109】

相Aの構成要素を主容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。相Bの構成要素をフィッシュアイが存在しなくなるまで激しく混合しながら主容器中に振りまいた。相Cの構成要素を別個の容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。次いで、相Dの構成要素を相Cに添加し、溶液が得られるまで混合した。次いで、相Eを混ぜ合わせた相C+Dに分散した。次いで、混ぜ合わせた相C+D+Eを20~30分間激しくプロペラ混合しながら主容器に添加した。次いで、そのバッチを6,000rpmで1分間均質化した。相Fを使用して、そのバッチのpHをpH5.5~6.0に調整した。

## 【0110】

## [実施例10]

デュタステリドを含む局所用ゲル製剤

塗布するための0.05%w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。べたつきのない仕上がりの軽量ゲル剤は、頭皮/毛髪に塗布することができ、固まった後に残渣をあまり残さないことが有利である。

## 【0111】

40

50

【表 1 6】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	PEG 400	100にする適量 (63.45)	69.9	溶媒
	Transcutol(登録商標) P	15.00	49.91	溶媒 浸透促進剤
	アジピン酸ジイソプロピル	20.00	20.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
B	デュタステリド	0.05	-	API
C	クルセルHG Pharm	1.50	4.00	粘稠化剤
合計		100.00		

10

## 【0 1 1 2】

相Aの構成要素を主容器中で混ぜ合わせ、溶液が得られるまで混合した。相Bの構成要素を主容器に添加し、溶液が得られるまで混合した。相Cを主容器中に振りまき、均一なゲルが得られるまで混合した。

20

## 【0 1 1 3】

[実施例11]

デュタステリドを含む局所用ゲル製剤

塗布するための0.05% w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。(2019-045-53)

## 【0 1 1 4】

【表 1 7】

相	成分	%w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	無水アルコール	47.92	96.94	溶媒 浸透促進剤
	プロピレングリコール	50.00	99.98	溶媒 浸透促進剤
	デュタステリド	0.05	-	API
B	カーボポール980 NF、 ポリマー	2.03	1.40	粘稠化剤
C	無水アルコール	100にする適量	96.94	溶媒 浸透促進剤
合計		100.00		

30

40

## 【0 1 1 5】

相Aの構成要素を主製造容器中で溶液が得られるまで混ぜ合わせた。主製造容器に、相Bを混合しながらゆっくりと添加し、均質なゲルを得た。主製造容器に、総計が100% w/wになるように十分量の相Cを添加した。

## 【0 1 1 6】

50

塗布するための0.05% w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。

【0117】

【表18】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	無水アルコール	100にする適量 (46.45)	60.00	溶媒 浸透促進剤
	プロピレングリコール	50.00	99.98	溶媒 浸透促進剤
	デュタステリド	0.05	-	API
B	カーボポール980 NF、 ポリマー	3.50	3.50	粘稠化剤
合計		100.00		

10

【0118】

相Aの構成要素を主製造容器中で溶液が得られるまで混ぜ合わせた。主製造容器に、相Bを混合しながらゆっくりと添加し、均質なゲルを得た。

20

【0119】

[実施例12]

デュタステリドを含む局所用ゲル製剤

塗布するための0.05% w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。(2019-045-55)

【0120】

【表19】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	プロピレングリコール	100にする適量 (72.95)	99.98	溶媒 浸透促進剤
	Transcutol(登録商標) P	20.00	49.91	溶媒 浸透促進剤
	セバシン酸ジエチル	3.00	24.00	溶媒 軟化剤 浸透促進剤
	デュタステリド	0.05	-	API
B	セピネオP 600	4.00	4.00	粘稠化剤 乳化剤
合計		100.00		

30

40

【0121】

相Aの構成要素を主製造容器中で溶液が得られるまで混ぜ合わせた。相Bを均質化しながら主製造容器に添加し、均質なゲルが得られるまで混合した。

【0122】

[実施例13]

デュタステリドを含む局所用ゲル(セラム)製剤

50

塗布するための0.05% w/wの局所製剤を以下の通り調製し得る。(2019-045-61)

【0123】

【表20】

相	成分	% w/w	IID局所最大 (% w/w)	カテゴリー
A	PEG 400	100にする適量 (69.95)	99.98	溶媒
	Transcutol(登録商標) P	15.00	49.91	溶媒 浸透促進剤
	デュタステリド	0.05	-	API
B	PEG 3350	15.00	40.00	粘度増強剤
合計		100.00		

10

【0124】

相Aの構成要素を主製造容器中で溶液が得られるまで混ぜ合わせた。次いで、相Aを60～65 に加熱した。相Bを別個の容器に量り分け、60～65 に加熱した。次いで、主製造容器に、ゆっくりと相Bを添加し、均質なゲルが得られるまで、且つ温度が 30 にな

20

【0125】

[実施例14]

デュタステリド/賦形剤の二成分相溶性研究の分析

試料を量り分けた(40mLのVOAビンに約500mg～100mgの試料)。試料をボルテックスで5.0mLのヘキサン中に完全に分散させた。必要に応じて、超音波処理も使用して、試料を完全に分散させた。10mLの希釈剤(水/アセトニトリル：40/60)をVOAビンに添加し、ボルテックスで混合した。一定分量(アリコート)を0.45μmのPTFEフィルターで濾過して、オートサンプラーバイアルに入れ、HPLC分析を行った。標準として、希釈剤中10μg/mL～200μg/mLの範囲のデュタステリドで6点校正曲線を用意した。

30

【0126】

試料をHPLCにより以下のパラメータで分析した。

【0127】

40

50

【表 2 1】

カラム	Water Symmetry C18、3.5µm、3.0×150mm	
移動相A	水/アセトニトリル/TFA (480/520/0.25)	
移動相B	アセトニトリル	
注入量	10 µl	
カラム温度	35.0°C	
サンプラー温度	周囲温度	
流速	1.0 mL/分	
検出	シグナルA: 220 nm	
実行時間	22.0	
グラジエント	時間(分)	溶媒B(%)
	0.0	0
	20.0	0
	21.0	95
	24.0	95
	24.1	0
	28.0	0

10

20

## 【0128】

デュタステリドと賦形剤との様々な組合せを50 で貯蔵した後T=0日及びT=14日で試験して、それらの安定性並びにデュタステリドと異なる賦形剤との相溶性を決定した。研究の結果を図2に報告する。

## 【0129】

## [実施例15]

脱毛症に罹患しているヒト対象のデュタステリドの局所用組成物を用いた処置  
デュタステリドの局所用組成物、例えば、実施例1～13に記載されているものは、脱毛症に罹患しているヒト対象の頭皮に複数日間塗布することができる。

30

## 【0130】

2つの無作為化並行群間の比較研究を実施することができる。第1群:ヒト対象10名は、1 mL(1mg)の実施例1の局所製剤を頭皮に1日1回(qd)又は1日2回(b.i.d)、少なくとも4週間、又は少なくとも8週間、又は少なくとも12週間、又は少なくとも16週間塗布されて受けることができる。

## 【0131】

第2群は、デュタステリドなしのプラセボを頭皮に1日1回(qd)又は1日2回(b.i.d)、少なくとも4週間、又は少なくとも8週間、又は少なくとも12週間、又は少なくとも16週間塗布されて受けることができる。

40

## 【0132】

両群のそれぞれについて、毛径増大、標的範囲の毛数(TAHC)、発毛評価(HGA)、標的範囲の毛幅(TAHW)、頭皮被覆、毛髪構造、及び標的範囲の毛密度(TAHD)を2週間ごと、又は4週間ごと、又は8週間ごと、又は12週間ごとに測定することができる。

## 【0133】

第2群の個体と比較して第1群の個体における毛径、標的範囲の毛数(TAHC)、標的範囲の毛幅(TAHW)、頭皮被覆、毛髪構造、又は標的範囲の毛密度(TAHD)の増大は、脱毛症へのデュタステリドを用いた局所処置に対してポジティブな応答を示す。

50

## 【 0 1 3 4 】

## [実施例16]

男性型多毛症に罹患している女性のデュタステリドの局所用組成物を用いた処置  
2つの無作為化並行群間の比較研究を実施することができる。第1群:男性型多毛症に罹患している女性10名は、1mL(1mg)のデュタステリドの局所製剤、例えば、実施例1~13に記載されているものを顔面に1日1回(q.d.)又は1日2回(b.i.d)、少なくとも4週間、又は少なくとも8週間、又は少なくとも12週間、又は少なくとも16週間塗布されて受けることができる。

## 【 0 1 3 5 】

第2群は、デュタステリドなしのプラセボを顔面に1日1回(q.d.)又は1日2回(b.i.d)、少なくとも4週間、又は少なくとも8週間、又は少なくとも12週間、又は少なくとも16週間塗布されて受けることができる。 10

## 【 0 1 3 6 】

両群のそれぞれについて、毛径減少、標的範囲の毛数(TAHC)、発毛評価(HGA)、標的範囲の毛幅(TAHW)、毛髪構造、及び標的範囲の毛密度(TAHD)を2週間ごと、又は4週間ごと、又は8週間ごと、又は12週間ごとに測定することができる。

## 【 0 1 3 7 】

第2群と比較して第1群における女性の顔面の毛径、標的範囲の毛数(TAHC)、顔面の毛幅(TAHW)、毛髪構造、及び顔面の毛密度(TAHD)の減少は、男性型多毛症(hirsutism)へのデュタステリドを用いた局所処置に対してポジティブな応答を示す。 20

## 【 0 1 3 8 】

## [実施例17]

多毛症に罹患している男性のデュタステリドの局所用組成物を用いた処置  
2つの無作為化並行群間の比較研究を実施することができる。第1群:多毛症に罹患している男性10名は、1mL(1mg)のデュタステリドの局所製剤、例えば、実施例1~13に記載されているものを顔面に1日1回(q.d.)又は1日2回(b.i.d)、少なくとも4週間、又は少なくとも8週間、又は少なくとも12週間、又は少なくとも16週間塗布されて受けることができる。

## 【 0 1 3 9 】

第2群は、デュタステリドなしのプラセボを顔面に1日1回(q.d.)又は1日2回(b.i.d)、少なくとも4週間、又は少なくとも8週間、又は少なくとも12週間、又は少なくとも16週間塗布されて受けることができる。 30

## 【 0 1 4 0 】

両群のそれぞれについて、毛径減少、標的範囲の毛数(TAHC)、発毛評価(HGA)、標的範囲の毛幅(TAHW)、毛髪構造、及び標的範囲の毛密度(TAHD)を2週間ごと、又は4週間ごと、又は8週間ごと、又は12週間ごとに測定することができる。

## 【 0 1 4 1 】

第2群と比較して第1群における女性の顔面の毛径、標的範囲の毛数(TAHC)、顔面の毛幅(TAHW)、毛髪構造、及び顔面の毛密度(TAHD)の減少は、男性型多毛症(hirsutism)へのデュタステリドを用いた局所処置に対してポジティブな応答を示す。 40

## 【 0 1 4 2 】

## [実施例18]

乳がん患者における内分泌療法に続発する毛髪脱落に罹患している女性の処置  
2つの無作為化並行群間の比較研究を実施することができる。第1群:乳がん患者における内分泌療法に続発する毛髪脱落に罹患している女性20名は、局所製剤、例えば、実施例1~13に記載されているものにおけるデュタステリド0.5mgを頭皮の患部に1日1回(q.d.)又は1日2回(b.i.d)、少なくとも4週間、又は少なくとも8週間、又は少なくとも12週間、又は少なくとも16週間塗布されて受けることができる。

## 【 0 1 4 3 】

第2群は、デュタステリドなしのプラセボを頭皮の患部に1日1回(q.d.)又は1日2回(b.i. 50

d)、少なくとも1週間、又は12週間まで塗布されて受け得る。

【0144】

両群のそれぞれについて、毛径増大、標的範囲の毛数(TAHC)、発毛評価(HGA)、標的範囲の毛幅(TAHW)、頭皮被覆、毛髪構造、及び標的範囲の毛密度(TAHD)を測定することができる。

【0145】

第2群の個体と比較して第1群の個体における毛径、標的範囲の毛数(TAHC)、標的範囲の毛幅(TAHW)、頭皮被覆、毛髪構造、又は標的範囲の毛密度(TAHD)の増大は、脱毛症へのデュタステリドを用いた局所処置に対してポジティブな応答を示す。

【0146】

[実施例19]

脱毛症に罹患しているヒト対象のデュタステリドの局所用組成物を用いた処置

脱毛症に罹患している患者は、ある用量のデュタステリドの局所製剤を塗布し得る。デュタステリド局所製剤は、固形製剤、例えば、ローション剤、コンディショナー剤、セラム剤、ゲル剤、フォーム剤、クリーム剤、ペースト剤、散剤、油剤、又はゲル剤としてもよい。用量は0.5mg~1.5mgとし得る。デュタステリド局所製剤は、患部に1回、1時間ごと、1日2回、1日3回、1日4回、又は毎日(1日1回)、1日間、又は2日ごと、若しくは3日ごと、若しくは4日ごと、若しくは5日ごと、若しくは6日ごと、又は毎週、少なくとも4週間、若しくは少なくとも8週間、若しくは少なくとも12週間、若しくは少なくとも16週間投与し得る。

【0147】

[実施例20]

男性型多毛症に罹患している女性のデュタステリドの局所用組成物を用いた処置

男性型多毛症(hirsutism)に罹患している患者は、ある用量のデュタステリドの局所製剤を塗布し得る。デュタステリド局所製剤は、固形製剤、例えば、ローション剤、コンディショナー剤、セラム剤、ゲル剤、フォーム剤、クリーム剤、ペースト剤、散剤、油剤、又はゲル剤としてもよい。用量は0.5mg~1.5mgとし得る。デュタステリド局所製剤は、患部に1回、1時間ごと、1日2回、1日3回、1日4回、又は毎日(1日1回)、1日間、又は2日ごと、若しくは3日ごと、若しくは4日ごと、若しくは5日ごと、若しくは6日ごと、又は毎週、少なくとも4週間、若しくは少なくとも8週間、若しくは少なくとも12週間、若しくは少なくとも16週間投与し得る。

【0148】

[実施例21]

多毛症に罹患している男性のデュタステリドの局所用組成物を用いた処置

多毛症に罹患している患者は、ある用量のデュタステリドの局所製剤を塗布し得る。デュタステリド局所製剤は、固形製剤、例えば、ローション剤、コンディショナー剤、セラム剤、ゲル剤、フォーム剤、クリーム剤、ペースト剤、散剤、油剤、又はゲル剤としてもよい。用量は0.5mg~1.5mgとし得る。デュタステリド局所製剤は、患部に1回、1時間ごと、1日2回、1日3回、1日4回、又は毎日(1日1回)、1日間、若しくは2日ごと、若しくは3日ごと、若しくは4日ごと、若しくは5日ごと、若しくは6日ごと、又は毎週、少なくとも4週間、若しくは少なくとも8週間、若しくは少なくとも12週間、若しくは少なくとも16週間投与し得る。

【0149】

[実施例22]

乳がん患者における内分泌療法に続発する毛髪脱落に罹患している女性の処置

乳がん及び内分泌療法に続発する毛髪脱落に罹患している患者は、ある用量のデュタステリドの局所製剤を塗布し得る。デュタステリド局所製剤は、固形製剤、例えば、ローション剤、コンディショナー剤、セラム剤、ゲル剤、フォーム剤、クリーム剤、ペースト剤、散剤、油剤、又はゲル剤としてもよい。用量は0.5mg~1.5mgとし得る。デュタステリド局所製剤は、患部に1回、1時間ごと、1日2回、1日3回、1日4回、又は毎日(1日1回)

10

20

30

40

50

、1日間、又は2日ごと、若しくは3日ごと、若しくは4日ごと、若しくは5日ごと、若しくは6日ごと、又は毎週、少なくとも4週間、若しくは少なくとも8週間、若しくは少なくとも12週間、若しくは少なくとも16週間投与し得る。

【0150】

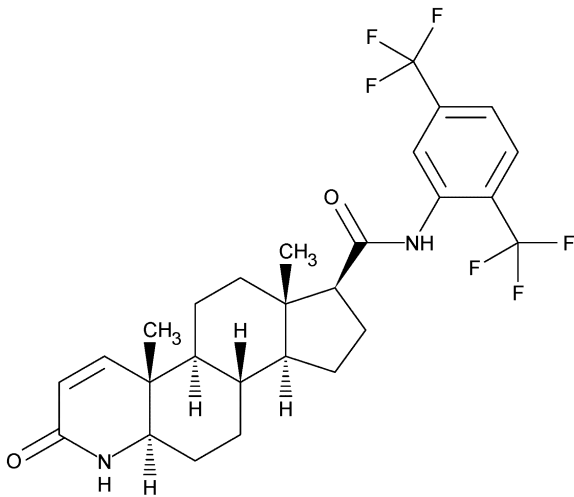
本発明を本明細書において広義にかつ一般的に記載してきた。一般的な開示の範囲内に入る狭義の種及び亜属グルーピングもそれぞれ本方法の一部となる。これは、本方法の一般的記載を含むが、属からいずれかの対象を除去するという条件又は消極的な限定を伴い、削除された材料が本明細書に具体的に記載されているか否かを問わない。

【0151】

他の実施形態は別添の特許請求の範囲内である。さらに、本方法の特徴又は態様がMarkush群によって記載されている場合、本発明はそれによって、Markush群のいずれか個々のメンバー又はメンバーのサブグループで記載されていることを当業者は認識するであろう。

【図面】

【図1】



【図2】

図2.デュタステリド/賦形剤の二成分相溶性研究

デュタステリドと混合した賦形剤	デュタステリドアッセイ (% w/w)	T=0			50°CでT=14日			
		RRT	関連ピーク面積%	全関連ピーク面積%	デュタステリドアッセイ (% w/w)	RRT	関連ピーク面積%	全関連ピーク面積%
プロピレングリコール	0.040	ND	ND	ND	0.040	ND	ND	ND
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	0.052	ND	ND	ND	0.052	ND	ND	ND
ラウレス4	0.059	ND	ND	ND	0.059	ND	ND	ND
ポリソルベート20	0.013	ND	ND	ND	0.012	ND	ND	ND
PEG-35ヒマシ油	0.008	ND	ND	ND	0.009	ND	ND	ND
ジメチルイソソルビド	0.038	0.14	2.54	6.00	0.033	0.35	0.17	9.49
		0.18	2.14			0.54	0.24	
		0.25	0.29			0.60	0.23	
		0.33	0.30			0.82	8.07	
		0.45	0.73			1.12	0.75	
ミリスチン酸イソプロピル	0.055	ND	ND	ND	0.055	ND	ND	ND
セバシン酸ジメチル	0.021	ND	ND	ND	< 0.005*	ND	ND	ND
メチルグルセス-20	0.008	ND	ND	ND	0.007	0.63	0.66	0.66
無水アルコール、200プルーフ	0.079	ND	ND	ND	0.079	ND	ND	ND
オリーブ油	0.006	ND	ND	ND	0.006	ND	ND	ND
ヤシ油	0.025	ND	ND	ND	0.025	ND	ND	ND
中鎖トリグリセリド	0.027	ND	ND	ND	0.027	ND	ND	ND
グリセリン	< 0.005	ND	ND	ND	< 0.005	ND	ND	ND
ヒマシ油	0.008	ND	ND	ND	0.009	ND	ND	ND

注記:ピークRRTは、不純物の検出を改善するための方法最適化によってT0からシフトした。  
\*抽出は複数の層(ACN/H2O層のみサンプリング)をもち、14日目におけるアッセイ値の低下に寄与した可能性がある。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US19/60194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC - A61K 31/473, 31/506, 38/48 (2019.01)  
CPC - A61K 31/473, 31/506, 38/48  
  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

10

B. FIELDS SEARCHED  
  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
See Search History document  
  
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
See Search History document  
  
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2014/0079686 A1 (BARMAN, SP et al) 20 March 2014; paragraphs [0046], [0115], [0119], [0125], [0337], [0348], [0371], [0400], [0403], [0747], [0769], [0848]	1-2, 4/1-2 --- 3, 4/3
X	US 2014/0322148 A1 (JACKSON, AJ) 30 October 2014; paragraphs [0027], [0038]-[0039], [0116], [0124]	21-24
X	US 2015/0216986 A1 (BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA) 6 August 2015; abstract; paragraphs [0001], [0020], [0044], [0061]; claims 48, 53	21-24, 25/21-24, 51-52, 53/51-52
X --- Y	US 2011/0212167 A1 (ALI, SM et al) 1 September 2011; abstract; paragraphs [0039], [0046], [0049], [0073], [0106], [0122]	93-94 --- 95/93-94
X	FARSHI, S et al. A randomized double blind, vehicle controlled bilateral comparison study of the efficacy and safety of finasteride 0.5 percent solution in combination with Intense pulsed light in the treatment of facial hirsutism. Journal of Cosmetic and Laser Therapy, Vol. 14, 2012, pages 193-199; abstract; page 194, first column, seventh paragraph; page 194, second column, third and fourth paragraphs; page 195, second column, second paragraph; page 195, table II	6-9
X --- Y --- A	US 2010/0048598 A1 (KANDAVILI, S et al) 25 February 2010; abstract; paragraphs [0016], [0026], [0031], [0042], [0045], [0123]-[0129], [0131]-[0138]	65-66 --- 6-9, 67/65-66, 95/93-94 --- 81-82, 83/81-82

20

30

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  
 "D" document cited by the applicant in the international application  
 "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 December 2019 (18.12.2019)	Date of mailing of the international search report <b>13 JAN 2020</b>
--	--

40

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer  Shane Thomas  Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300
---	--

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US19/60194

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: 5, 10-20, 26-50, 54-64, 68-80, 84-92, 96-105  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

20

30

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US19/60194

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FRANK, N. Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. In "Robinson's Current Therapy in EQUINE MEDICINE" by Sprayberry, KA and Robinson, NE, Editors. ELSVIER, 2015, St. Louis, Missouri, page 574 only; page 574, first column, second paragraph	8-9
Y	FREITES-MARTINEZ, A et al. Endocrine Therapy-Induced Alopecia in Patients With Breast Cancer. JAMA Dermatology, Vol. 154, No. 6, June 2018, pages 670-675; abstract	3, 4/3
Y	US 2003/0191035 A1 (VERBOOM, GM et al) 9 October 2003; paragraphs [0006], [0047]	67/65-66
A	US 2006/0204588 A1 (LIVERSIDGE, G et al) 14 September 2006; paragraphs [0160], [0168]	81-82, 83/81-82
A	WO 2018/013142 A1 (MEDICELL TECHNOLOGIES LLC) 18 January 2018; abstract; claim 117	81-82, 83/81-82

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 K 47/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/44 (2017.01)  
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 8/63 (2006.01)  
 A 6 1 Q 7/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 8/34 (2006.01)  
 A 6 1 K 8/86 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

## F I

A 6 1 K 47/10  
 A 6 1 K 47/14  
 A 6 1 K 47/44  
 A 6 1 P 17/14  
 A 6 1 K 8/63  
 A 6 1 Q 7/00  
 A 6 1 K 8/34  
 A 6 1 K 8/86  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

## テーマコード (参考)

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D  
 K,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),O  
 A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B  
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD  
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,  
 MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . B R I J

2 . T W E E N

3 . A r l a c e l

ト ス ト リ ー ト 4 0 4

(72)発明者 マグソンボル - カラーン , マリー アンジェリカ オバ

アメリカ合衆国 9 4 9 5 4 カリフォルニア州 , ペタルーマ , ノース マクダウェル ブールバード  
 1 0 3 1 - エー

F ターム (参考)

4C076 AA06 AA12 AA14 AA30 BB31 CC18 DD08F DD09F DD37A DD37R  
 DD38A DD41F DD45A DD46A DD47A DD59A EE10 EE12 EE23A EE27A EE30  
 EE37 EE53A  
 4C083 AA121 AA122 AC071 AC072 AC101 AC102 AC121 AC122 AC351 AC352  
 AC371 AC372 AC421 AC422 AC441 AC442 AC481 AC482 AD041 AD042 AD091  
 AD092 AD152 AD331 AD332 AD351 AD352 AD491 AD492 CC33 CC37 DD27  
 DD31 DD41 EE22  
 4C086 AA01 AA02 BC21 MA01 MA04 MA63 NA14 ZA92