(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6562932号
(P6562932)
(45)発行日　令和1年8月21日(2019.8.21)　(24)登録日　令和1年8月2日(2019.8.2)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 8/34 (2006.01)　　A61K 8/34
A61Q 7/02 (2006.01)　　A61Q 7/02

請求項の数 12　(全 14 頁)

(21)出願番号　特願2016-550742(P2016-550742)
(86)(22)出願日　平成27年2月6日(2015.2.6)
(65)公表番号　特表2017-505332(P2017-505332A)
(43)公表日　平成29年2月16日(2017.2.16)
(86)国際出願番号　PCT/FR2015/050283
(87)国際公開番号　WO2015/118272
(87)国際公開日　平成27年8月13日(2015.8.13)
審査請求日　平成30年2月5日(2018.2.5)
(31)優先権主張番号　14/50922
(32)優先日　平成26年2月6日(2014.2.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
フランス(FR)

(73)特許権者　506377259
ロベルテ　ソシエテ　アノニム
フランス　グラース　アヴェニュ　シディ　ブライム　３７
(74)代理人　110001210
特許業務法人ＹＫＩ国際特許事務所
(72)発明者　ペガール　アンソニー
フランス　グラース　ブールバール　パストゥール　２５
審査官　田中　雅之

最終頁に続く

(54)【発明の名称】毛髪再生を阻止するトイレタリー化合物の新規使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
毛髪再生を減少させる、４種から７種のテルペンアルコールの組合せであって、前記４種から７種のテルペンアルコールは、少なくとも４種のセスキテルペンアルコールを含み、前記４種のセスキテルペンアルコールが、セドレノール、セドロール、ネロリドールおよびビサボロールαである、４種から７種のテルペンアルコールの組合せ。
【請求項２】
請求項１に記載の組合せであって、前記テルペンアルコールが、ゲラニオール、ビサボロール、シトロネロール、ネロール、テルピネオール、リナロール（linalol）、メントール、プレゴール、カルベオール、ピノカンフェオール、ミルセノール、イソプレゴール、ファルネソール、ランセオール、サンタロール、ベティベロール（vetiverol）、ビリジフロロール、バレリアノール、ツメロール（tumerol）、パチュロール、オッシドール、ヌートカトール、ジンコヘレモール、ハナミオール、グアヤコール（guaicol）、ゲルマクラジエノール、ホキエノール、オイデスモール、カジノール、またはこれらの分子の立体異性体から選択される物質を含むことを特徴とする組合せ。
【請求項３】
請求項１に記載の組合せであって、５％のセドレノール、２０％のセドロール、５０％のネロリドールおよび２５％のビサボロールαを含み、百分率が、前記組合せの重量に対する重量で表されることを特徴とする組合せ。
【請求項４】

請求項１から２のいずれか１項に記載の組合せであって、前記４種から７種のテルペンアルコールは、ゲラニオール、ネロールおよびシトロネロールを含むことを特徴とする組合せ。

【請求項５】

請求項４に記載の組合せであって、３．３％のセドレノール、１３．１％のセドロール、３２．８％のネロリドール、１６．４％のビサボロールα、１６．４％のゲラニオール、１６．４％のネロールおよび１．６％のシトロネロールを含むことを特徴とする組合せ。

【請求項６】

請求項１に記載の組合せを含むことを特徴とする化粧用組成物であって、前記セスキテルペンアルコールが、以下の量：前記組成物の総重量に対して少なくとも０．５ｐｐｍのセドレノール、少なくとも２ｐｐｍのセドロール、少なくとも５ｐｐｍのネロリドールおよび少なくとも２．５ｐｐｍのビサボロールαで存在し、前記組成物が、特に匂いのある化合物、抗酸化剤および／または有機溶媒から選択される少なくとも１つの他の化合物を含むことを特徴とする化粧用組成物。

【請求項７】

請求項１から５のいずれか１項に記載の組合せまたは請求項６に記載の組成物を含む化粧用製剤であって、薬学的および皮膚科学的に許容しうる賦形剤をさらに含むことを特徴とする化粧用製剤。

【請求項８】

請求項７に記載の化粧用製剤であって、０．４ｐｐｍから１０％の間の、請求項１から５のいずれか１項に記載の組合せ、または０．１％から１０％の間の、請求項６に記載の組成物を含み、百分率が、製剤の総重量に対して表されることを特徴とする化粧用製剤。

【請求項９】

請求項７または８に記載の化粧用製剤であって、ローション、ゲル、クリーム、ポマード、またはフォームの形態であることを特徴とする化粧用製剤。

【請求項１０】

請求項１から５のいずれか１項に記載の組合せ、請求項６に記載の組成物、または請求項７から９のいずれか１項に記載の化粧用製剤の化粧的使用であって、好ましくは除毛後に毛髪再生を減少させるためであることを特徴とする化粧的使用。

【請求項１１】

毛髪再生を減少させる方法であって、毛髪再生の減少が望まれる皮膚領域を選択すること、および請求項７から９のいずれか１項に記載の化粧用製剤を、毛髪再生を減少させるのに十分な量で、前記領域に塗布することを含むことを特徴とする方法。

【請求項１２】

請求項１１に記載の方法であって、前記皮膚領域が、顔、脚、恥骨、胸、腕または腋窩に位置することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明の目的は、哺乳動物における毛髪再生に対する、特に化粧目的の組合せ、および前記毛髪の再生を減少するためのその使用である。

【背景技術】

【０００２】

ヒトにおいて、我々は、本質的に化粧の理由で、体の様々な部分における毛髪再生を排除または減少することを求める。

【０００３】

毛剃り、電気分解、除毛剤クリームまたはローション、ワックス処理、脱毛および治療用抗アンドロゲン薬を含め、種々の処理が、望ましくない毛髪を除去するために使用されてきている。

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
これらの従来の処理は、それらに関連した欠点を一般的に有する。例えば、毛剃りは、切り傷およびかき傷を引き起こす可能性があり、毛髪再生の速度における増大の知覚を残す可能性がある。他方、電気分解は、処置された領域を長期間、毛髪なしのままに保つことができるが、高価で、痛みがある可能性があり、しばしば傷痕を残す。非常に有効ではあるが、除毛剤クリームは、それらの潜在的な刺激が高いため、頻繁な使用については一般的に推奨されない。ワックス処理および引き抜きは、疼痛、不快および短い長さの毛髪の除去を乏しくすることを引き起こす可能性がある。最後に、女性の多毛症を処置するために使用されてきた抗アンドロゲン薬は、有害な副作用を有する可能性がある。
【発明の効果】
【０００５】
驚くべきことに、４種から７種のテルペンアルコールの相乗的組合せであって、４種のセスキテルペンアルコールを含む相乗的組合せは、特に除毛後に毛髪再生に対する相乗的作用をもたらすことが分かった。
【図面の簡単な説明】
【０００６】
【図１】実施例１の試験結果を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【０００７】
本発明の目的は、望ましくない毛髪の再生に対する相乗的組合せ、および特に除毛後の相乗的組合せの使用である。
【０００８】
本発明による組合せは、テルペンアルコールの組成物である。それは、４種から７種のテルペンアルコールからなり、有効成分として、少なくとも４種のセスキテルペンアルコールを含む。
【０００９】
本発明による組合せは、少なくとも４種、少なくとも５種、少なくとも６種、少なくとも７種のテルペンアルコールを含む。
【００１０】
本発明による組合せのテルペンアルコールは、モノテルペン、セスキテルペンまたはジテルペンアルコールから選択され、これらは、イソプレン単位を含む化合物であり、それらが含有するイソプレノイド単位の数に基づいて分類されうる。例えば、モノテルペンアルコールは、２つのイソプレン単位（Ｃ１０）、セスキテルペンアルコールは３つ（Ｃ１５）、およびジテルペンアルコールは４つ（Ｃ２０）からなる。テルペンアルコールは、香料に使用される抽出物（例えば、エッセンシャル油、花香油（concrete）、レジノイド、アブソリュート；香気成分、アロマまたは薬剤として使用される超臨界または化学的に合成されたCO_2抽出物）中に存在する有機化合物の部類と特に定義される。
【００１１】
純粋なまま使用されるか、または天然の抽出物に含有されるテルペンアルコールの中で、発明者らは、セドレノール、セドロール、ゲラニオール、ネロリドール、ビサボロール、シトロネロール、ネロール、テルピネオール、リナロール、メントール、プレゴール、カルベオール、ピノカンフェオール、ミルセノール、イソプレゴール、ファルネソール、ランセオール、サンタロール、ベティベロール（vetiverol）、ビリジフロロール、バレリアノール、ツメロール（tumerol）、パチュロール、オッシドール、ヌートカトール、ジンコヘレモール、ハナミオール、グアヤコール（guaicol）、ゲルマクラジエノール、ホキエノール、オイデスモール、カジノール、またはこれらの分子の光学異性体もしくは立体異性体を見出している。
【００１２】

特定の実施態様では、組合せは、以下の４種のセスキテルペンアルコール：セドレノール、セドロール、ネロリドールおよびビサボロールαを含む。

【００１３】

例えば、組合せは、組合せの総重量に対して、５％のセドレノール、２０％のセドロール、５０％のネロリドールおよび２５％のビサボロールαを含みうる。

【００１４】

別の実施態様では、本発明の組合せは、セドレノール、セドロール、ネロリドール、ビサボロールα、ゲラニオール、ネロールおよびシトロネロールからなる。

【００１５】

特定の方式では、本発明の組合せは、３．３％のセドレノール、１３．１％のセドロール、３２．８％のネロリドール、１６．４％のビサボロール　アルファ、１６．４％のゲラニオール、１６．４％のネロールおよび１．６％のシトロネロールからなる。

【００１６】

本発明の目的は、本発明による組合せ、ならびに少なくとも別の化合物、例えば少なくとも１つの匂いのある化合物、少なくとも１つの抗酸化剤および／または少なくとも１つの有機溶媒を含む化粧用組成物でもある。

【００１７】

匂いのある化合物は、美容術の分野の当業者に周知である。

【００１８】

これらの化合物は、多様な化合物の部類で存在するが、一般的に、水に不溶性の揮発性化合物である。これらの匂いのある化合物は、植物抽出物、例えばエッセンシャル油、アブソリュート、レジノイド、CO_2抽出物または合成製品に配置される。これらの化合物は、消費者により認識されうる心地よい匂いを提供するのに十分な量で組成物中に存在する。

【００１９】

使用されるのに適当な溶媒も、当業者に周知であり、例として、ＤＰＧ、エタノール、ミリスチン酸イソプロピル、安息香酸ベンゾイル、クエン酸トリエチルまたはフタル酸ジエチルを挙げることができる。

【００２０】

使用されるのに適当な抗酸化剤も、当業者に周知であり、例として、トコフェロール、ＢＨＴ、Ｔｒｏｌｏｘ（登録商標）を挙げることができる。

【００２１】

本発明の特定の実施態様によれば、組成物は、組成物の総重量に対して、０．５ｐｐｍのセドレノール、２ｐｐｍのセドロール、５ｐｐｍのネロリドールおよび２．５ｐｐｍのビサボロールを含む。

【００２２】

本発明の特定の実施態様では、組成物は、組成物の総重量に対して４００ｐｐｍから１００％の組合せ、好ましくは１％から３５％の組合せを含む。

【００２３】

本発明の別の実施態様によれば、組成物は、特定の実施態様で３．３％のセドレノール、１３．１％のセドロール、３２．８％のネロリドール、１６．４％のビサボロールα、１６．４％のゲラニオール、１６．４％のネロールおよび１．６％のシトロネロールを含有する、少なくとも３０．５重量％のテルペンアルコールの組合せを含む。

【００２４】

本発明は、本発明による組合せまたは本発明による組成物を含み、皮膚科学的にもしくは化粧用として許容しうる賦形剤をさらに含む化粧用製剤にも関する。

【００２５】

皮膚科学的にまたは化粧用として許容しうる賦形剤は、当業者に周知である。

【００２６】

本発明による化粧用製剤は、例えば、ポマード、ローション、フォーム、クリーム、ゲ

ル、溶液、水中油型または油中水型エマルジョン、軟膏、ボディーオイルなどの形態で、化粧品または皮膚科学製品でもよい。

【００２７】

化粧用製剤は、髭剃り製剤または髭剃り後ローションの形態でもよい。

【００２８】

本発明による化粧用製剤は、本発明による組成物が封入された形態のローションまたは溶液の形態も取りうる。本発明による組成物は、リポソーム、グリコスフェア（glycosphere）、シクロデキストリン型ベクターに、カイロミクロン、マクロ－、ミクロ－、ナノ－粒子ならびにマクロ－、ミクロ－およびナノカプセルに組み込まれうる他、さらに、粉末化された有機重合体、タルク、ベントナイトおよび他の鉱物支持体に吸着されることもありうる。

【００２９】

本発明による化粧用製剤は、適切な賦形剤、例えばセルロースエステルまたは他のゲル化剤（例えばカーボポール、（ポリアクリレート）セピノブ、グアーガムなど）を含むゲルの形態を取りうる。

【００３０】

本発明による化粧用製剤は、０．１％から２０％の間の本発明による組成物を含む。

【００３１】

本発明の別の態様では、本発明による化粧用製剤は、０．４ｐｐｍから１０％の間、好ましくは０．１％から３％の間、さらに好ましくは０．１％から１．５％の間の本発明１～６による組合せ、または０．１％から１０％の間、好ましくは０．１％から３％の間、さらに好ましくは０．１％から１．５％の間の本発明による組成物を含み、その百分率は、製剤の総重量に対して表される。

【００３２】

例えば、本発明の特定の実施態様では、化粧用製剤は、本発明によるテルペンアルコールの組合せおよび溶媒、例えばＤＰＧ（ジプロピレングリコール）、エタノール、ミリスチン酸イソプロピル、安息香酸ベンゾイル、クエン酸トリエチルまたはフタル酸ジエチルを含む１％の組成物を含む乳液である。

【００３３】

化粧用製剤は、テルペンアルコールの透過を促進する成分を任意選択で含み得る。透過改善剤の例は、尿素、ポリオキシエチレン（例えば、Ｂｒｉｊ－３０およびＬａｕｒｅｔｈ－４）、３－ヒドロキシ－３，７，１１－トリメチル－１，６，１０－ドデカトリエン、ｃｉｓ－脂肪酸（例えば、オレイン酸、パルミトレイン酸）、アセトン、ラウロカプラム、ジメチルスルホキシド、２－ピロリドン、オレイル（ｏｌｅｙｌ）アルコール、グリセリル－３－ステアレート（glyceryl-3-stearate）、プロパン－２－オール、ミリスチン酸イソプロピルエステル、コレステロールおよびプロピレングリコールを含む。

【００３４】

透過促進剤は、例えば、０．１重量％から２０重量％、好ましくは０．５重量％から５重量％の濃度で、添加されうる。

【００３５】

本発明による化粧用製剤は、美容術における最近の使用の添加剤またはアジュバント、例えば、抗微生物剤も、さらに抽出または合成脂質、ゲル化および増粘（viscosifying）重合体、界面活性剤および乳化剤、水溶性または脂溶性の有効成分、植物抽出物、組織抽出物、海洋抽出物、合成活性剤も含有しうる。

【００３６】

本発明による化粧用製剤は、それらの作用に基づいて、例えば、痩身効果、抗セルライト効果、ファーミング効果、保湿効果、アンチエイジング効果、抗微生物活性、抗酸化剤活性、ヒーリング効果、引締め効果、抗しわ効果、キレート化活性、錯体化および封鎖活性、鎮静効果、コンシーラー効果、抗発赤効果、皮膚軟化活性、除毛剤活性、細胞再生に寄与する活性、炎症反応を調節する活性、または顔の長円形の維持に寄与する活性から、

さらに日焼け保護、抗刺激活性、細胞栄養摂取、細胞呼吸、抗脂漏処置、抗再生活性または皮膚の色合いについて選択される他の追加の有効成分も含みうる。

【００３７】

本発明による化粧用製剤が、追加の有効成分を含有する場合、これらは、それらの活性を行いうるように十分に高い濃度で一般的に存在する。

【００３８】

本発明による化粧用製剤は、好ましくは毎日使用され、日に１回または数回塗布される。

【００３９】

実際に、本発明の目的は、好ましくは除毛後、毛髪再生を減少させるための、上述の化粧用製剤または組成物の化粧的使用でもある。

【００４０】

特に、本発明の１つの態様によれば、化粧的使用は、本発明の相乗的組合せの０．１％から１０％、好ましくは化粧用組合せの０．１％から３％、好ましくは１重量％を含む製剤の使用に対応し、百分率は、製剤の総重量に対して表される。

【００４１】

本発明の目的は、毛髪再生を減少させる方法であって、毛髪再生の減少が望ましい皮膚領域の選択、および毛髪再生を減少するのに十分な量で、上述の化粧用製剤のまたは組成物の前記領域への塗布を含む方法でもある。

【００４２】

皮膚領域は、特に、顔、脚、恥骨、胸、腕または腋窩にありうる。

【００４３】

使用者により受け入れうる結果が得られるまで、この使用を更新しうる。

【００４４】

本発明による製剤は、非常に十分に耐容性があり、毒性を示さず、皮膚に塗布した場合、長期間の間、全身作用を示さない。

【００４５】

本発明は、以下の実施例により非限定的に例示される。

【実施例１】

【００４６】

［実施例１］

テルペンアルコールの存在下で細胞により産生されるＶＥＧＦの量の研究

試験原理

試験は、ヒト毛乳頭細胞（ＨＦＤＰＣ）に対して試験された製品の効果の研究に基づく。

【００４７】

この研究は、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦアルファ）の量を評価することを可能にする。このサイトカインは、その血管新生作用について主に知られている。このサイトカインは、血管透過性を増大させ、それにより組織の灌注を増大させ、毛髪再生を生じる（ヤノ（Yano）ら，"Control of hair growth and follicle size by VEGF mediated angiogenesis"，J. Clin. Invest. 2001，107，p. 409-417）。

【００４８】

ＶＥＧＦは、毛細組織の血液灌注を増大させることにより、毛乳頭（follicle）の基部の栄養摂取をよりよくする。発毛にＶＥＧＦを関連付ける観察が多い。

【００４９】

プロトコール

細胞を、１２ウエルプレートで培養する。実験を３回反復する。１シリーズ３個の未処置のウエルは、対照として役割を果たす（ＤＰＧ１％）。種々の濃度の試験製品を、集密した細胞に施し、２４時間インキュベートしておく。

【００５０】

インキュベーション時間の終了時に細胞により産生されるＶＥＧＦの量は、培養培地中のＥＬＩＳＡキット（Ｈｕｍａｎ ＶＥＧＦ ＥＬＩＳＡ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｋｉｔ、Ｐｒｏｍｏｋｉｎｅ）により適量に分けられる。

【００５１】

捕捉抗体を、ＰＢＳ緩衝液で、０．５μｇ／ｍｌの濃度で希釈する。すぐに、発明者らは、１００μｌのこの抗体を、ＥＬＩＳＡプレートの各ウエルに、添加する。プレートを密閉し、その後室温で一夜インキュベートする。

【００５２】

その後、プレートを、４回、洗浄緩衝液で洗浄し、その後３００μｌの遮断緩衝液を添加する。プレートを１時間インキュベートする。

【００５３】

ＶＥＧＦ標準曲線を達成するために、ゼロ時点での２ｎｇ／ｍｌの基準の希釈は行われる。

【００５４】

他のウエルで、ウエル当たり１００μｌの試料を沈殿させ、これを３点用意する。プレートを室温で２時間インキュベートする。

【００５５】

４回洗浄後、１００μｌの検出抗体を、１μｇ／ｍｌで各ウエルに添加し、２時間インキュベートする。

【００５６】

次のステップは、接合されたアビジン－ＨＲＰを入れることにある。

【００５７】

３０分間のインキュベーションおよび洗浄の後、ウエル当たり１００μｌのＡＢＴＳ基質を添加し、ＥＬＩＳＡマイクロプレート読取り装置を使用し、４０５ｎｍの波長で、色の出現を測定する。

【００５８】

結果

試験の結果は、図１に示される。

【００５９】

種々のテルペンアルコールを、単独で、様々な濃度で試験し（セドレノール、セドロール、ネロリドールおよびビサボール）、組合せ（「カクテル」）も試験した。「カクテル」は、ネロリドール、ビサボロール、セドロールおよびセドレノールの組合せからなり、その組合せを、カクテルが最終濃度で５ｐｐｍのネロリドール、２．５ｐｐｍのα－ビサボロール、２ｐｐｍのセドロールおよび０．５ｐｐｍセドレノールを含むように、希釈した。

【００６０】

縦座標に表される値は、処置された細胞により分泌されるＶＥＧＦの量と「対照」細胞により分泌される量（ＤＰＧ１％）との間の比に対応する。

【００６１】

提示された結果は、処置された細胞により分泌されるＶＥＧＦの量、すなわち毛髪再生に対するカクテルの相乗効果を示す。

【００６２】

［実施例２］

インビトロで得られたこれらの結果を確認するために、２０名の集団に対して、インビボで試験を行った。それは、本発明による組成物を含有する乳液の効果を、それを含有しない乳液のものと比較する。志願者らは、テルペンアルコールの組合せを含んだ組成物１％を含む乳液（化粧用製剤）の抗再生効果を試験した（ランダム化二重盲検で２０名の志願者らで行われた臨床試験）。

【００６３】

６３日の期間かけて２０名の志願者で試験を行った。

【００６４】
試験される製品は、以下のものである：
－　プラセボ（６２５プラセボ）、水性相（水：７７．５％、グリセリン（ｃｏｄｅｘ　ｇｌｙｃｅｒｉｎｅ－ＡＭＩ）３％）、脂肪相（ステアリン酸グリセリル（ｃｕｔｉｎａ　ＧＭＳ　Ｖ－ＡＭＩ）：２％、セテアリル（Ｃｅｔｅａｒｙｌ）アルコールおよびセテアリル（ｃｅｔｅａｒｙｌ）グルコシド（ｍｏｎｔａｎｏｖ６８Ｅ－Ｓｅｐｐｉｃ）：３％、カプリル酸／カプロン酸トリグリセリド（ｍｙｒｉｔｏｌ　３１８－ＡＭＩ）：３％、オクチルドデカノール（ｅｕｔａｎｏｌ　Ｇ－ＡＭＩ）：５％、Ｐｏｌｙｓｏｒｂａｔｅ８０（ｅｕｍｕｌｇｉｎ　ＳＭＯ２０－ＡＭＩ）：１％）、保存剤（フェノキシエタノール－エチルヘキシルグリセリン（ｅｕｘｙｌ　ＰＥ９０１０－Ｓｃｈｕｌｋｅ）：１％）、増粘剤（ポリアクリルアミドおよびＣ１３～１４イソパラフィンおよびｌａｕｒｅｔｈ－７（ｓｅｐｉｇｅｌ　３０５－Ｓｅｐｐｉｃ）：１．５％）を含む乳液；
－　化粧用製剤（表中「７４９」とも表示される）：化粧用組成物を１％含有するプラセボと同じ乳液であって、その化粧用組成物は、３．３％のセドレノール、１３．２％のセドロール、３３％ネロリドール、１６％のビサボロール、１６．５％のゲラニオール、１６％のネロールおよび２％のシトロネロールからなるテルペンアルコールの組合せを、３０．５％の量で含有する。
【００６５】
試験手順
試験計画
Ｄ－２１に（有効な試験の２１日前）
志願者は、前日の夜から、脚になんの製品も塗布せずに実験室を訪れた。
【００６６】
志願者らは、情報シート（製品使用についての指示およびその研究に対する制限）および二通の同意書を読み、署名し、日付を入れた。これらの書類は、同意書を収集する担当の者によっても署名され、日付を入れられる。志願者らは、その写しを受け取る。
【００６７】
試験に責任のある技術者は、算入および不算入の基準を確認する。
【００６８】
エステティシャンが、実験室でワックスを用いて脚の半分の脱毛を行う。
【００６９】
毎日の追跡シートが、志願者らに配布される。
【００７０】
志願者らは、以下の指示により自宅で区分される：
－　次の予約まで、脚から脱毛も毛剃りもしないこと、
－　次の予約まで、脚になんらのケア製品も塗布しないこと。
【００７１】
Ｄ０に（試験の開始を示す日）
志願者らは、Ｄ－２１の日から脚になんらのケア製品も塗布することなく、実験室を訪れた。最後の脱毛は、実験室への最後の訪問の日（２１日前）である。志願者らは、毎日の追跡シートをその研究に責任のある技術者に提示した。
【００７２】
各脚での研究領域を画定し（処置される領域および未処置の領域）、Ｖｉｄｅｏｍｉｃｒｏｓｃｏｐｅ　Ｈｉｒｏｘ（登録商標）でその領域の各々の画像の収集を進める。
【００７３】
エステティシャンは、実験室でワックスを用いて脚の半分の脱毛を続行する。
【００７４】
毎日の追跡シートおよび研究される製品を、分配する。
【００７５】
志願者らは、指示で彼らの家で分けられる：

－　次の予約まで、脚から脱毛も毛剃りもしないこと、
－　研究される製品を（計画されたランダム化に従って）１日２回（朝晩）脚に塗布すること。
【００７６】
Ｄ２１およびＤ４２に（それぞれ、試験の開始から２１日後および４２日後）
志願者らは、研究の当日朝に脚になんらのケア製品も塗布することなく実験室に訪れた。最後の脱毛は、実験室への最後の訪問日（２１日前）である。志願者らは、毎日の追跡シートをその研究に責任のある技術者に提示した。
【００７７】
エステティシャンが、実験室でワックスを用いて脚の半分の脱毛を行う。
【００７８】
志願者らは、以下の指示により自宅で区分される：
－　次の予約まで、脚から脱毛も毛剃りもしないこと、
－　研究される製品を（計画されたランダム化に従って）１日２回（朝晩）脚に塗布すること。
【００７９】
Ｄ６３に（試験の開始から２３日後）
志願者らは、研究の当日朝に脚になんらのケア製品も塗布することなく実験室に訪れた。最後の脱毛は、実験室への最後の訪問日（２１日前）である。
【００８０】
志願者らは、毎日の追跡シートならびに残りの製品を、その研究に責任のある技術者に提示した。
【００８１】
再配置層を使用してＤ－２１に画定した領域を識別し、Ｖｉｄｅｏｍｉｃｒｏｓｃｏｐｅ　Ｈｉｒｏｘ（登録商標）でその領域の各々の画像の収集を進める。
【００８２】
志願者らは、主観的評価質問表を完了した。
【００８３】
研究の原理：
研究される領域は、ビデオ顕微鏡を使用して可視化する。それは、１０倍対物レンズを備え、画像収集コンピュータシステムと連結された可動式光学ファイバー・可変式対物レンズの顕微鏡である。
【００８４】
対物レンズは、接触することなく、研究される領域の正面に直接設置される。１６００万色の画像を、コンピュータスクリーンで見ることができる。
【００８５】
達成された画像収集は、およそ１４ｃｍ^{2}の領域を網羅しうる。この画像の加工は、Ｐｈｏｔｏｓｈｏｐ（登録商標）ソフトウエアにより達成される。
【００８６】
各研究について、正確な研究される表面を決定するために使用される標準画像（standard picture）（グラフ用紙）を使用して較正を行う。
【００８７】
評価されるパラメーターは、毛髪密度（ｃｍ^{2}当たりの毛髪の総数）、毛髪再生の速度（日当たりｍｍで）および以下の尺度に従った評点による、毛髪の濃さ変化（Ｄ６３およびＤ０の間）である。
【表１】

❑	❑	❑
-1	0	+1
より薄い毛髪	同じ毛髪の濃さ	より濃い毛髪

【００８８】
データ分析
データ分析：
分析されるパラメーターは、
－　毛髪密度（数／ｃｍ^2）、
－　再生の速度（ｍｍ／日で）、
－　毛髪の濃さ変化（評点）
である。
【００８９】
計算式
研究された種々のパラメーターの総変化（Ａ）および百分率（Ａ％）表示の平均は、以下の式：
ΔＺＴ＝（ＺＴ$_{ti}$－ＺＴ$_{t0}$）およびΔＺＮＴ＝（ＺＮＴ$_{ti}$－ＺＮＴ$_{t0}$）
【数１】

$$\Delta\% = \frac{(ZTti - ZTt0) - (ZNTti - ZNTt0) \times 100}{ZTt0 + (ZNTti - ZNTt0)}$$

を使用して計算された。
ここで：
ＺＴ：処置された領域で得られる値、
ＺＮＴ：未処置の領域で得られる値、
ｔ０：塗布前、
ｔｉ：塗布後の様々な測定時間。
【００９０】
注釈：
変化百分率（Δ％）は、未処置の領域の変化（ＺＮＴ$_{ti}$－ＺＮＴ$_{t0}$）と比べた処置された領域の変化（ＺＴ$_{ti}$－ＺＴ$_{t0}$）の百分率を表す：
（ＺＴ$_{ti}$－ＺＴ$_{t0}$）－（ＺＮＴ$_{ti}$－ＺＮＴ$_{t0}$）
【００９１】
これらの変化は、処置と無関係に、ｔ０とｔｉの間の可能性のあるドリフトで補正した初期値ＺＴ$_{t0}$（塗布前）に加重される。
このドリフトは、未処置の領域における変化（ＺＮＴ$_{ti}$－ＺＮＴ$_{t0}$）で評価される：
ＺＴ$_{t0}$＋（ＺＮＴ$_{ti}$－ＺＮＴ$_{t0}$）
【００９２】
したがって、この表現（Δ％）は、未処置の領域の変動（処置と無関係）を考慮しながら、初期状態（ＺＴ$_{t0}$）に比べた処置された各領域の変化率（％）を示す。
【００９３】
測定された値は、総量値の表に要約される。これらの表は、記述統計：平均、中央値、最小、最大、平均値の標準誤差（ＳＥＭ）および９５％信頼区間（ＩＣ９５％）も表す。
【００９４】
同様に、総変化、変化率、記述統計量および統計結果（ｐ）は、変化の表で表される。
【００９５】
統計学的方法
統計学的分析は、試験された製品の作用下での変化の有意性を決定することを可能にする。
【００９６】
比較は、様々な評価時間で、処置された領域および未処置の領域で得られる値の塗布前の値との比較に焦点を当てる。
【００９７】

使用される検定は、対データに関するＳｔｕｄｅｎｔのｔ検定である。適用の条件は、標本のランダム性および簡潔性ならびにその差の母集団の正規性である。

【００９８】

検定の原理は、処置された領域および未処置の領域に対する平均作用間に差がない（ｄ＝０）というゼロ仮説（Ｈ０）、ならびにその両領域間に差（ｄ＜＞０）があるとする代替仮説Ｈ１（発明者らの研究仮説）を立てることである。

【００９９】

次いで、発明者らは、ゼロ仮説が真実である場合に観察されたものと少なくとも同程度に大きい、時間同士の間の偏差を観察する確率ｐを決定する。

【０１００】

－　ｐ≦５％である場合、発明者らはゼロ仮説を拒絶する。その後、発明者らは、その領域の間の有意差に関する代替仮説Ｈ１を受け入れる。

【０１０１】

－　ｐ＞５％である場合、発明者らはゼロ仮説を受け入れる。データは、その領域の間の有意差を示すことは可能でなかった。

【０１０２】

結果

毛髪の抗再生効果

個々の結果は、以降の表に表される。

【０１０３】

研究されるパラメーターは、

－　毛髪密度（数／面積）

－　発毛の速度（ｍｍ／日）

－　毛髪の濃さ（評点）

である。

【０１０４】

これらのパラメーターの少なくとも１つの減少は、毛髪再生の減少に対する製品の効果を特徴づける。

【０１０５】

結果の要約が、以降に表される。

【０１０６】

毛髪密度の評価

【表２】

毛髪密度の変化(毛髪の数/面積)

				Student の t 検定		
製品	動態	Δ 平均 ± SEM	Δ %	p	有意性	毛髪数の減少を示す志願者の百分率(%)
625	Δ D63-J0	-2.5 ± 3.3	8%b	0.455	あり	55%
749	Δ D63-J0	-6.5 ± 2.1	-19%	0.007	あり	75%
製品の比較	Δ D63-J0	4.0 ± 2.9	15%	0.192	なし	

【０１０７】

この研究の条件下で：

－　製品「６２５プラセボ」は、毛髪密度の有意でない減少（ｐ＝０．４５５）を平均で－８％まで誘発した。志願者らの５５％で減少が観察された。

－　本発明の相乗的組合せを含む化粧用製剤（製品「７４９」）は、毛髪密度の有意な

減少（ｐ＝０．００７）を平均で－１９％まで誘発した。志願者らの７５％で減少は観察された。

【０１０８】

毛髪再生の速度の評価

【表３】

毛髪再生の速度の変化(mm/日)

				Student の t 検定		
	動態	Δ 平均 ± SEM	Δ %	p	有意性	発毛の速度の減少を示す志願者の百分率(%)
製品 625	Δ D63-J0	-0.007 ± 0.008	-7.0%	0.37474	なし	45%
製品 749	Δ D63-J0	-0.010 ± 0.009	-8.6%	0.27344	なし	50%
製品の比較	Δ D63-J0	0.002 ± 0.008	2.4%	0.77338	なし	

【０１０９】

この研究の条件下では、製品「６２５プラセボ」および本発明の相乗的組合せを含む化粧用製剤（「７４９」）は、毛髪再生の速度における有意な減少を誘発しなかった。

【０１１０】

毛髪の濃さの評価

【表４】

毛髪の濃さの変化(評点)

			Wilcoxon 試験		
製品	動態	Δ 平均 ± SEM	p	有意性	毛髪の濃さの減少を示す志願者の百分率(%)
625	Δ D63-J0	-0.2 ± 0.2	0.388	なし	40%
749	Δ D63-J0	0.1 ± 0.1	0.727	なし	15%

【０１１１】

凡例：

－１：薄い毛髪

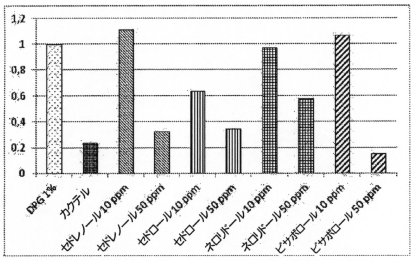
０：同じ毛髪の濃さ

＋１：濃い毛髪

【０１１２】

この研究の条件下では、製品「６２５：プラセボ」および本発明の相乗的組合せを含む化粧用製剤（「７４９」）は、毛髪の濃さにおける有意な減少を誘発しなかった。

【図１】


1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
DMSO
カプチル
セドレノール10 ppm
セドレノール50 ppm
セドロール10 ppm
セドロール50 ppm
ネロドール10 ppm
ネロドール50 ppm
ビサボロール10 ppm
ビサボロール50 ppm

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平０８－１３３９３６（ＪＰ，Ａ）
特開２００５－０１５４０８（ＪＰ，Ａ）
特開平０８－０８１３３６（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０６１３２７５６（ＵＳ，Ａ）
特開２００７－１４５７３８（ＪＰ，Ａ）
特開平１１－１０６３２１（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－１３５８２１（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－３３６０１７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　８／００－ ８／９９
Ａ６１Ｑ　１／００－９０／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ／ＫＯＳＭＥＴ（ＳＴＮ）
Ｍｉｎｔｅｌ　ＧＮＰＤ