(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6829196号
(P6829196)
(45)発行日　令和3年2月10日(2021.2.10)　(24)登録日　令和3年1月25日(2021.1.25)

(51)Int.Cl.　F I
A61K 8/41 (2006.01)　A61K 8/41
A61K 31/137 (2006.01)　A61K 31/137
A61P 17/14 (2006.01)　A61P 17/14
A61Q 90/00 (2009.01)　A61Q 90/00

請求項の数 13　(全 30 頁)

(21)出願番号　特願2017-526595(P2017-526595)
(86)(22)出願日　平成27年11月13日(2015.11.13)
(65)公表番号　特表2017-533953(P2017-533953A)
(43)公表日　平成29年11月16日(2017.11.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/060663
(87)国際公開番号　WO2016/077744
(87)国際公開日　平成28年5月19日(2016.5.19)
審査請求日　平成30年11月2日(2018.11.2)
(31)優先権主張番号　62/080,137
(32)優先日　平成26年11月14日(2014.11.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/099,830
(32)優先日　平成27年1月5日(2015.1.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　517165298
フォリア・インターナショナル
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２６１４、アーバイン、フィッチ・１７７８０、スイート・１９２
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉　道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森　一輝
(74)代理人　100137213
弁理士　安藤　健司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】脱毛症を予防するためのシステムおよび方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
牽引性脱毛症を治療または予防する方法に用いるための組成物であって、前記組成物が、治療上有効量のα１アドレナリン受容体アゴニストを含み、前記方法が、少なくとも１つの毛包を含む頭部の皮膚の一部に前記組成物を局所施用することを含む、組成物。
【請求項２】
前記少なくとも１つの毛包が張力下にある、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記皮膚の一部が牽引性脱毛症を発症するリスクがある、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記組成物が、シネフリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物であるα１アドレナリン受容体アゴニストを含み、前記シネフリンが４０重量％～６０重量％の濃度で前記組成物中に存在する、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記組成物が、Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールであるシネフリンのｌ－エナンチオマーを含み、１０重量％未満のシネフリンの他のエナンチオマーを有する、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールが２０重量％～４０重量％で前記組成物中に存在する、請求項５に記載の組成物。

【請求項７】
立毛筋の収縮を刺激することによって、毛包の脱毛に抵抗する反力を提供し、それによってブラッシング、梳きまたはシャワー中の毛髪脱落を低減する方法に用いるための組成物であって、前記組成物が、治療上有効量のα１アドレナリン受容体アゴニストを含み、前記方法が、少なくとも１つの毛包を含む頭部の皮膚の一部に前記組成物を局所施用することを含む、組成物。
【請求項８】
前記α１アドレナリン受容体アゴニストがブラッシングまたは梳きの前に前記皮膚に施用される、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
前記少なくとも１つの毛包が張力下にある、請求項７に記載の組成物。
【請求項１０】
前記組成物が、シネフリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物であるα１アドレナリン受容体アゴニストを含み、前記シネフリンが４０重量％～６０重量％の濃度で前記組成物中に存在する、請求項７に記載の組成物。
【請求項１１】
前記組成物が、Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールであるシネフリンのｌ－エナンチオマーを含み、１０重量％未満のシネフリンの他のエナンチオマーを有する、請求項７に記載の組成物。
【請求項１２】
Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールが２０重量％～４０重量％で前記組成物中に存在する、請求項１１に記載の組成物。
【請求項１３】
牽引性脱毛症を予防する方法に用いるための組成物であって、前記組成物が、治療上有効量のα１アドレナリン受容体アゴニストを含み、前記方法が、頭皮の、毛髪増加装置からの引っ張り力を受ける毛包の群を含む領域に、前記組成物を施用することと；前記毛髪増加装置を前記毛包の群に取り付けることとを含む、組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、毛髪の機械的引っ張りによって引き起こされる脱毛症および他の脱毛障害（必ずしもそれだけに限らないが、牽引性脱毛症を含む）を治療、低減または予防する方法、ならびにこのような方法において有用な組成物、装置およびキットに関する。
【背景技術】
【０００２】
牽引性脱毛症は、頭皮の毛髪に引張力を慢性的に印加することによって生じる（１）。この状態は、きついポニーテールの長時間の着用による脱毛を発症したグリーンランドの対象において、早くも１９０７年に報告された（２）。伝統的に、「牽引性脱毛症」という用語は、頭皮に対する張力を増加させる特定の髪型（例えば、ポニーテール、きつい編み込みを用いるアフロカリビアン髪型、またはシーク教の男性のきつく巻かれたターバン）に関連付けられてきた。これは女性バレリーナでも見られている。これは、髪自体の重量の累進的な増加を引き起こす、髪が宗教的服従で自発的には切られない文化的伝統においても見られている。牽引性脱毛症はアンドロゲン性ではなく、病因学的に機械的である。管理には、慢性的な牽引の休止が含まれる。しかし、これは、この状態をもたらす特定の髪型およびスタイリング技術を好む人々には受け入れられない。
【０００３】
牽引性脱毛症は、脱毛を隠すためまたは単に美容目的のために着用することができるヘアエクステンションおよびウィーブ（ｗｅａｖｅ）における実質的なリスクである。後者は、既存のヘアラインの下の頭の周りに編み込みを作ることを含み、これに長期間着用できるヘアピースまたはかつらが取り付けられる。編み込みの髪がまだ成長しているので、

頻繁なメンテナンスが要求され、これにはヘアピースを除去すること、自然の髪を再び編み込むこと、およびピースをぴったりと取り付け直すことが含まれる。きつい編み込みおよびぴったりしたヘアピースは、抜ける危険性が既にある髪に張力をもたらす。牽引性脱毛症は、アフリカ系アメリカ人女性の脱毛の最も一般的な原因の１つである。「牽引性脱毛症」は、ブロー、ストレートアイロン、ヘアカールおよび慢性的なブラッシングなどのヘアスタイルまたは機械的毛髪処置によって引き起こされる毛包に対する外傷性の力の増加による脱毛または毛髪脱落を含む。牽引性脱毛症はまた、抜毛症などの、自身の毛髪を絶えず引っ張る患者でも発症することがある。

【０００４】

牽引性脱毛症では、患部が障害の病因に依存するが、通常、脱毛は前頭および側頭の頭皮に局在する。アフリカ人女性の人口調査によると、牽引性脱毛症の有病率は、若年女性（６～２１歳）の１７．１％から高齢女性（１８～８６歳）の３１．７％まで変化する。牽引性脱毛症の臨床的特徴としては、頭皮のかゆみ、毛胞周囲の紅斑、鱗屑、毛包炎および膿疱が挙げられるが、他の症状を伴わずに脱毛が遅く始まることもある。主に、牽引性脱毛症は非瘢痕性であると考えられているが、過度の張力は毛包の物理的損傷による永続的な脱毛症を引き起こすおそれがある。毛包への長期間の力は、免疫細胞浸潤物の炎症性の変化をもたらし、線維化が起こり得る。そのため、この状態はまだ可逆性であるが、早期にこれを認識することが重要である。

【０００５】

牽引性脱毛症をもたらす髪型の人気、ならびに牽引性脱毛症を引き起こし得るヘアスタイリングおよびケア製品の使用の望ましさに照らして、この状態に関連する脱毛の治療および予防が必要である。

【発明の概要】

【０００６】

限定されないが、牽引性脱毛症を含む、少なくとも部分的には毛髪に引張力を繰り返し印加することによって引き起こされる脱毛障害を治療および予防するための組成物および方法が本明細書で開示される。このような障害は、限定されないが、α１アドレナリン受容体アゴニスト（Ａ１ＡＲアゴニスト）などの、立毛（ＡＰ）筋の収縮を誘導する化合物または薬剤の毛包または頭皮への施用によって治療または予防することができる。

【０００７】

添付の図面は、本発明の実施形態を例証し、説明と共に、本発明の原理を説明および例示するのに役立つ。図面は、代表的な実施形態の主要な特徴を図式的に例示することを意図している。図面は、実際の実施形態の全ての特徴も描かれた要素の相対的な寸法も示すことを意図しておらず、正確な縮尺率で描かれていない。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１ａ】弛緩状態の毛包および立毛筋の断面図である。

【図１ｂ】ぴんと張った状態の毛包および立毛筋の断面図である。

【図２】実施例３で報告される実験による機械的引っ張りによる脱毛を示す図である。

【図３】実施例３で報告される実験による機械的引っ張りによる脱毛を示す図である。

【図４】実施例３に記載される手順による局所フェニレフリン施用後の頭皮の毛包の脱毛力（ｅｐｉｌａｔｏｒｙ　ｆｏｒｃｅ）閾値を示す図である。

【図５】実施例３に記載される手順による局所フェニレフリン施用後の頭皮の毛包の脱毛力閾値を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

頭皮の各毛包は、収縮すると髪を立てる立毛筋を含む。立毛の平滑筋は、α１アドレナリン受容体（「Ａ１ＡＲ」）を発現している。毛髪への機械的ストレスまたは引っ張りに関連する障害を治療および予防する方法であって、１種または複数のＡ１ＡＲアゴニストを含む組成物を頭皮または毛包に局所投与することを含む方法が本明細書で開示される。

本明細書に示されるように、このようなアゴニストは、毛髪を除去するために必要な脱毛力の増加およびブラッシング後に除去される毛髪の数の減少によって示されるように脱毛または毛髪脱落から保護する。理論によって限定されることも拘束されることも意図するものではないが、出願人らは、Ａ１ＡＲアゴニストを介した立毛筋の収縮が、美容処置中および機械的ストレス下で毛髪を引き抜くために必要な力の閾値を増加させると仮定している。したがって、本発明で使用される化合物および薬剤は、ＡＰ筋の収縮を刺激し、それによって毛髪を除去するために必要な力を増加させることによって脱毛を減少させると考えられる。

【００１０】

毛髪運動効果を促進するためのＡ１ＡＲアゴニストの使用は、全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第４８５３２１６号明細書に記載されている。そこでは、Ａ１ＡＲアゴニストは、毛髪を起立させてより近接した剃毛を容易にする、または脱毛剤の効果を増強するために有用であると認識された。すなわち、Ａ１ＡＲアゴニストは、脱毛を予防するのとは対照的に、除毛を容易にする薬剤としてそこに記載された。

【００１１】

本開示は、脱毛に関して本明細書に記載される障害を治療および予防するのに有用な薬剤としてのＡ１ＡＲアゴニストを最も頻繁に具体的に指すが、平滑筋、特にＡＰ筋の収縮を刺激する任意の薬剤が本明細書に記載される組成物および方法で有用となり得ることを理解すべきである。すなわち、特に指示しない限り、Ａ１ＡＲアゴニストの使用または製剤化に関する開示は、ＡＰ筋収縮を刺激する他の薬剤を同様に指すと考えられるべきである。

【００１２】

本明細書で使用される場合、「牽引性脱毛症」という用語は、ヘアブラッシング、髪梳き、ストレートアイロン、エクステンションの着用、毛髪の編み込みおよびポニーテール髪型などの、毛髪を引っ張る機械的力に関連する脱毛症（脱毛または毛髪脱落）の形態を意味する。この定義の下では、毛髪の慢性的牽引が牽引性脱毛症につながり得るが、毛髪を引っ張る機械的力は、脱毛または過剰毛髪脱落をもたらすために必ずしも慢性である必要はない。

【００１３】

本明細書で使用される場合、「毛髪運動有効」という用語は、毛包に関連する立毛筋の収縮を刺激する薬剤または治療を指す。薬剤または治療の「毛髪運動有効量」は、立毛筋の収縮を刺激するのに十分な量である。

【００１４】

本明細書で使用される場合、「α１アドレナリン受容体アゴニスト」という用語は、平滑筋細胞上のα１アドレナリン受容体に結合し、平滑筋収縮を活性化するリガンドを指す。

【００１５】

本明細書で使用される場合、「予防する」または「予防」という用語およびこれらの単語の他の派生語は、脱毛症、例えば牽引性脱毛症に関連して使用される場合、所与の治療を受けている個体における、脱毛症のリスクがあるがその治療を受けていない同様の個体に対する脱毛症の見込みの低下を指す。よって、「予防する」および「予防」という用語は、所与の個体に関して他で期待されるよりも少ない程度の脱毛症、例えば牽引性脱毛症をもたらす治療を包含する。脱毛症、例えば牽引性脱毛症の予防についての有効性は、対象が、脱毛症を経験または示しそうなある部位（例えば、牽引性脱毛症については、長期間毛髪が引っ張られている部位）に治療薬（例えば、局所的治療薬）を投与されるが、同じ条件にさらされている別の部位には投与されない制御された試験を通して確立することができる。このような状況下で、局所治療で治療された部位が、治療されていない部位と比較して、例えば、少なくとも５％少ない、少なくとも１０％少ない、少なくとも１５％少ない、少なくとも２０％少ない、少なくとも２５％少ない、少なくとも３０％少ない、少なくとも３５％少ない、少なくとも４０％少ない、少なくとも４５％少ない、少なくと

も５０％少ない、またはそれより少ない、経時的に少ない脱毛を経験する場合、その治療は脱毛症、例えば、牽引性脱毛症の予防に有効である。他の形態の脱毛症の予防のための有効性も、同様の方法で、例えば、このような脱毛症に罹患しているまたは罹患しそうなある領域を治療するが、別の実質的に同様の領域（すなわち、脱毛症または脱毛症の可能性を引き起こす同じ条件を受けさせる）を治療しないことによって確立することができる。

【００１６】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」または「治療すること」という用語は、その目的が疾患または状態、例えば、牽引性脱毛症または他の形態の脱毛症の進行または重症度を逆戻りさせる、緩和する、緩解させる、阻害する、減速させるまたは停止させることである治療的処置を指す。「治療すること」という用語は、疾患または状態、例えば、牽引性脱毛症または他の形態の脱毛症の少なくとも１つの有害効果または症状を軽減または緩和することを含む。１つまたは複数の症状が軽減される場合、治療は一般的に「有効」である。あるいは、疾患の進行が低減または停止する場合、治療は「有効」である。すなわち、「治療」には、症状の改善だけでなく、治療の非存在下で予想されるものと比べた症状の進行または悪化の中断または少なくとも遅延も含まれる。有益なまたは望ましい臨床結果には、それだけに限らないが、（１または複数の）症状の緩和、疾患の程度の減少、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患進行の遅延もしくは緩徐化、疾患の状態の寛解もしくは緩和（部分的であろうと全体的であろうと）、および／または死亡率の低下が含まれる。例えば、脱毛の程度もしくは量が減少した場合、または脱毛の進行が減速もしくは停止した場合、治療は有効であるとみなされる。疾患の「治療」という用語はまた、疾患の症状または副作用からの救済を提供することを含む（緩和治療を含む）。

【００１７】

本明細書で使用される場合、「脱毛（ｅｐｉｌａｔｏｒｙ）」という用語は、毛髪の除去に関する。本明細書で使用される場合、「脱毛力を増加させる」は、毛髪を除去するのに必要な物理的力を増加させる任意の治療を指す。注記されるように、力の増加は、少なくとも立毛筋によって及ぼされる力による牽引力の部分的釣り合いとして見ることができる－立毛筋の収縮力のベクトル方向は、毛髪を除去するために必要な脱毛力を増加させるために必ずしも毛幹に対する牽引力と正反対である必要はないが、正味の効果は、毛髪を直接引き戻すにせよ、単に毛髪もしくは毛包をよりきつく固定するにせよ、筋肉が少なくとも牽引力に対する部分的な反作用力を提供するというものである。脱毛力の増加は、経験的に、継続したまたは進行中の牽引があるにもかかわらず、牽引性脱毛症の低減（例えば、脱毛の１０％以下の減少）を通す、または例えば、ミオグラフ、トリコチロメータ（ｔｒｉｃｈｏｔｉｌｏｍｅｔｅｒ）もしくは引張力を測定するために使用される装置を用いて、毛包に及ぼされる実際の力を測定することを通すことを含むいくつかの方法で測定することができる。

【００１８】

本明細書で使用される場合、組成物、方法等に関して使用される「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」という用語は、その方法または組成物中に存在する（１または複数の）成分または方法ステップを指すが、組成物、方法等が指定されていない要素を含むことも可能とする。

【００１９】

「からなる」という用語は、実施形態のその説明に列挙されていない要素を除く、本明細書に記載される組成物、方法、およびそのそれぞれの構成要素を指す。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「から本質的になる」という用語は、所与の実施形態に必要とされる要素を指す。この用語は、その実施形態の基本的および新規なまたは機能的な（１または複数の）特徴に実質的に影響を及ぼさない要素の存在を可能にする。

【００２１】

単数形の用語「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」および「この（ｔｈｅ）」は、文脈上別段の意味を有することが明らかな場合を除き、複数の指示対象を含む。同様に、「または」という単語は、文脈上別段の意味を有することが明らかな場合を除き、「および」を含むことが意図されている。本明細書に記載される方法および材料と類似または同等な方法および材料を本開示の実施または試験に使用することができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。「例えば（ｅ．ｇ．）」という略語は、ラテン語の例えば（ｅｘｅｍｐｌｉ　ｇｒａｔｉａ）に由来し、本明細書では非限定的な例を示すために使用される。よって、「例えば（ｅ．ｇ．）」という略語は、「例えば（ｆｏｒ　ｅｘａｍｐｌｅ）」という用語と同義である。

【００２２】

種々の態様では、本明細書に記載される技術は、牽引性脱毛症の予防に関する。牽引性脱毛症に現在利用可能な１つの予防的アプローチは、毛髪への牽引力の印加を除去、制限または回避することである。よって、毛髪を引っ張る髪型または他の因子（例えば、きつくフィットするヘルメット）は、牽引性脱毛症を予防するために通常避けるべきである。しかしながら、Ａ１ＡＲアゴニストを毛包または頭皮に施用するなどの本明細書に示されるアプローチを用いることにより、関与している進行中の牽引にもかかわらず、このような髪型または因子の牽引性脱毛症誘発効果を、本明細書でその用語が定義されているように、制限、低減または予防することができる。この予防的アプローチは、牽引関連の脱毛を実際に患うことなく、牽引性脱毛症を誘発するリスクが通常高いであろう髪型、ヘルメット等を着用することを可能にする。

【００２３】

本明細書に記載される技術の種々の態様は、毛髪運動刺激を含む。毛髪運動刺激の測定または検出は、毛幹の基部の領域を観察することにより、最も簡単に行うことができる－立毛筋収縮を誘導する薬剤または処理が毛包を「起立」させ、「鳥肌」と一般的に呼ばれる毛幹の周りの皮膚のパッカリングを引き起こす。したがって、薬剤が施用され、毛髪が起立し、鳥肌が立つ、またはその両方が起きた場合、薬剤は立毛筋を刺激した。必要であれば、その目的に適合させたミオグラフを介して、立毛筋収縮の強度の測定を行うことができる。例は、例えば、その各々が、全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｚｅｖｅｋｅ＆Ｇｌａｄｙｓｈｅｖａ、Ｂｕｌｌ．Ｅｘｐ．Ｂｉｏｌ．Ｍｅｄ．７１：１０２～１０５（１９７１）；Ｈｅｌｌｍａｎｎ，Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．１６９：６０３～６２０（１９６３）；Ｗｙｎｅｓｓ　ＬＡ、ＭｃＮｅｉｌｌ　Ｇ、Ｐｒｅｓｃｏｔｔ　ＧＬ．Ｔｒｉｃｈｏｔｉｌｌｏｍｅｔｒｙ：ｔｈｅ　ｒｅｌｉａｂｉｌｉｔｙ　ａｎｄ　ｐｒａｃｔｉｃａｌｉｔｙ　ｏｆ　ｈａｉｒ　ｐｌｕｃｋａｂｉｌｉｔｙ　ａｓ　ａ　ｍｅｔｈｏｄ　ｏｆ　ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ．Ｎｕｔｒ　Ｊ　２００７：６：９；およびＣｈａｓｅ　ＥＳ、Ｗｅｉｎｓｉｅｒ　ＲＬ、Ｌａｖｅｎ　ＧＴ、Ｋｒｕｍｄｉｅｃｋ　ＣＬ．Ｔｒｉｃｈｏｔｉｌｌｏｍｅｔｒｙ：ｔｈｅ　ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｈａｉｒ　ｐｌｕｃｋａｂｉｌｉｔｙ　ａｓ　ａ　ｍｅｔｈｏｄ　ｏｆ　ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ　ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ．Ａｍ　Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｎｕｔｒ　１９８１：３４（１０）：２２８０～２２８６に記載されている。立毛筋の強度を測定する他のシステムは、トリコチロメータまたは引張力を測定するために使用される装置を使用することができる。牽引性脱毛症は、毛髪に印加される引っ張り力によって主に引き起こされる脱毛症または徐々の脱毛の形態である。いくつかの異なる髪型およびヘアエクステンションが牽引性脱毛症を引き起こすまたは悪化させるおそれがある。例えば、ヘアラインを引っ張る一定のスタイルまたは編み込みパターンが牽引性脱毛症を引き起こすことが示されている。特にきつい編み込み、バレッタまたはヘアエクステンションの設置は、牽引性脱毛症を引き起こすのに十分な慢性的な力を毛包に及ぼし得る。一般に、牽引性脱毛症は、毛髪に対する力に基づく機械的起源を有する。例えば、毛包を慢性的に引っ張ると炎症を引き起こすことがある。最終的に、長期の引っ張りから毛包性瘢痕化および永続的な脱毛症が生じ得る。

【００２４】

したがって、毛根に対する引っ張り力の機械的歪みは毛根の毛包を損傷させる。さらに、図１Ａ～図１Ｂに示されるように、各毛包単位は、毛髪を表皮に固定する平滑筋を含有している。図１Ａに示されるように平滑筋が弛緩すると、筋肉は多くの拘束力を供給せず、毛包を容易に除去することができる。図１Ｂに示されるように平滑筋または立毛（ＡＰ）が収縮すると、毛包が起立し、主に真皮の周囲の結合組織ではなく平滑筋からのさらなる力によって制限される。したがって、平滑筋は、収縮した場合に毛髪を引っ張って毛包を取り除く力に反して、より多くの保持力を提供することができる。よって、立毛（ＡＰ）筋を収縮させることにより、毛根が皮膚の真皮内によりしっかりと接地され、機械的歪みが毛根および真皮に損傷を与えるのを防ぐ、すなわち毛包を除去するためにより大きな脱毛力を必要とする。これは、様々な髪型で観察される毛髪の引っ張りからの慢性的なストレスが毛根に大きな損傷を与えることを防止し、それによって牽引性脱毛症を発症するリスクを防止または低減するだろう。

【００２５】

よって、いくつかの態様では、本明細書に記載される技術が、毛根に及ぼされる力の減少に関する。実際には、この力の「減少」は、毛髪自体の牽引に対してより優れた平衡力を提供することに近似している－すなわち、本明細書に記載される治療は、毛髪の牽引量を必ずしも減少させるのではなく、立毛筋の収縮を刺激することによって、少なくとも部分的に牽引力または引っ張り力の効果に対抗する力を提供し、それによって牽引力の脱毛効果から毛根を保護する。

【００２６】

したがって、患者がヘアエクステンション、かつら、きつく編まれたもしくは引っ張る髪型を着用している、髪を梳いているまたは毛髪の毛包を引っ張る他の挙動を行っている間に平滑筋細胞または立毛筋を収縮させる方法が本明細書で開示される。Ａ１ＡＲアゴニストを含有する医薬組成物の施用、毛包の電気刺激などを含むＡＰ筋を収縮させるためのいくつかの方法が開示されている。

【００２７】

治療または予防される障害

本出願人は、本明細書において、ヒトの毛髪に対する機械的ストレスに関連する種々の状態を治療または予防する方法を開示している。一実施形態では、本発明は、治療上有効量のＡ１ＡＲアゴニストを、それを必要とする人に局所投与することを含む、牽引性脱毛症、男性型脱毛症（アンドロゲン性脱毛症としても知られている）、円形脱毛症および全身性脱毛症などの障害による脱毛、ならびにヘアブラッシング、梳き等による脱毛を治療、低減または予防することに関する。別の実施形態では、本発明は、毛根に及ぼされる力を減少させる方法であって、治療上有効量のＡ１ＡＲアゴニストを、それを必要とする人に局所投与することを含む方法に関する。別の実施形態では、毛髪脱毛力を増加させる方法であって、治療上有効量のＡ１ＡＲアゴニストを、それを必要とする人に局所投与することを含む方法に関する。別の実施形態では、本発明は、毛髪を立毛させるまたは毛髪を上げる美容方法であって、治療上有効量のＡ１ＡＲアゴニストを、それを必要とする人に局所投与することを含む方法に関する。

【００２８】

一態様では、投与される薬剤（Ａ１ＡＲアゴニストなど）の治療上有効量が毛髪運動有効量である。一態様では、Ａ１ＡＲアゴニストなどの治療剤が、少なくとも１つの毛包を含む頭皮の部分などの皮膚部分に施用される。さらなる実施形態では、少なくとも１つの毛包が張力下にある。

【００２９】

Ａ１ＡＲアゴニストを毛包または頭皮に投与して、ＡＰ筋の収縮を促進し、それによって、脱毛症および本明細書で論じる他の障害を軽減、治療または予防することができる。当技術分野で公知であるまたは本明細書に開示されるＡ１ＡＲアゴニストまたは他の平滑筋収縮アゴニストを、真皮を横切る薬剤の全身吸収を遅らせる薬剤と組み合わせて、毛包または頭皮に投与することができることが特に熟慮される。このようにして、不要な全身

効果を有する可能性がある薬剤を、このような全身副作用を回避しながら、本明細書で論じる脱毛症または他の障害を治療、軽減または予防するために使用することができる。全身吸収を回避する様式での局所投与のための薬剤の１つの製剤は、全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第２００９／００６８２８７号明細書に詳細に議論されている。

【００３０】

別の態様では、牽引性脱毛症を予防する方法であって、治療上有効量、例えば、毛髪運動有効量のＡ１ＡＲアゴニストを、頭皮の、毛髪増加装置からの引っ張り力を受ける毛包の群を含む領域に、施用することと；毛髪増加装置を毛包の群に取り付けることとを含む方法が本明細書に記載される。一実施形態では、毛髪増加装置が（１または複数の）ヘアエクステンションである。別の実施形態では、毛髪増加装置がウィーブである。別の実施形態では、毛髪増加装置がバレッタである。

【００３１】

別の態様では、ブラッシング、梳き、ウィービング、ストレートアイロン、シャワー、カール、ウィフ（ｗｉｆｔ）、ヘアエクステンションもしくはウィッグの取り付け、交換、ポニーテール、または美容処置の間に起こるような毛髪脱落を低減する方法であって、治療上有効量、例えば、毛髪運動有効量のＡ１ＡＲアゴニストを、少なくとも１つの毛包を含む皮膚の一部に局所施用することを含む方法が本明細書に記載される。一実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストが、後にＡ１ＡＲアゴニストなどの治療剤を投与するために使用され得るブラシまたは櫛の上に存在する。別の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストが、ブラッシングまたは梳きの前に皮膚に施用される。

【００３２】

別の態様では、美容処置がブラッシング、編み込み、ストレートアイロンおよびこれらの２つ以上の組み合わせからなる群から選択される。Ａ１ＡＲアゴニストなどの治療剤を、１日に１回、２回、またはそれ以上頻繁に局所施用することができる。別の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストを、１日２回皮膚に施用する。別の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストを美容処置の前に皮膚に施用する。

【００３３】

別の態様では、毛髪運動有効量のＡ１ＡＲアゴニストを少なくとも１つの毛包を含む皮膚の一部に局所施用することを含む、抜毛症を治療する方法が本明細書に記載される。

【００３４】

本開示はまた、本明細書に開示される方法による治療に対する感受性について個体を評価することに関する。一実施形態では、この方法は、（１）Ａ１ＡＲアゴニスト（例えば、限定されないが、シネフリン）を人の皮膚上の部位に施用することと；（２）施用した３０～６０分後に、その人の皮膚がその部位で鳥肌または立毛を示しているかどうかを観察し、立毛または鳥肌が観察された場合、その人が本明細書に記載される多くの治療または予防方法のいずれかについてα１アドレナリン受容体アゴニストの使用が成功する候補者である可能性が高いと診断することとを含む。この方法を、本明細書に記載される脱毛を治療または予防または低減する他の方法のいずれかと組み合わせて、記載される方法から利益を得る可能性が最も高い人々の初期診断を提供することができる。一実施形態では、皮膚に施用するステップが、α１アドレナリン受容体アゴニストでコーティングされた包帯またはパッチを人の腕または大腿に施用することであり得る。Ａ１ＡＲアゴニストを含む任意の組成物または方法の別の実施形態では、アゴニストがシネフリンまたはフェニレフリンである。

【００３５】

製剤

本明細書に記載され、本方法で使用される治療剤、特にＡ１ＡＲアゴニストは、当業者の知識に従って組成物に製剤化され得る。一実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストまたはＡＰ筋収縮の他の刺激剤が、局所的な徐放または持続放出のために製剤化される。ただの１つの例として、一実施形態では、ＡＰ刺激剤が、徐放のためにカプセル化され、ヘアエク

ステンションに組み込まれる。

【００３６】

別の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストまたはＡＰ筋収縮の他の刺激剤が、シャンプー（ヘアブラッシング中の毛髪脱落を減少させることができる）、フォーム、軟膏、スプレー、溶液、ゲル、徐放性カプセル、経口錠剤、または任意の類似の化合物もしくは送達ビヒクルもしくは方法論に製剤化される。局所施用が好ましい。一実施形態では、組成物が局所クリームに製剤化される。別の実施形態では、組成物が、スタイリングジェル、スタイリングフォームおよびヘアコンディショナーからなる群から選択されるヘアスタイリング製品に製剤化される。

【００３７】

別の実施形態では、組成物が、頭皮の表面の摩耗を促進するための剥離剤を含み得る。剥離剤の例としては、（１）無機および／金属粒子、例えば、体心立方形状の窒化ホウ素（Ｂｏｒａｚｏｎ（登録商標））；アルミノケイ酸塩（例えば、ネフェリン）；ジルコン；エメリーなどのアルミニウムの混合酸化物；酸化亜鉛；アルミナまたはコランダムなどの酸化アルミニウム；酸化チタン；酸化チタン被覆雲母；炭化物、特に炭化ケイ素（カーボランダム）；または他の金属酸化物；鉄ショット、鋼ショット、特にパーライトなどの金属および金属合金；ガラス、石英、砂またはバーミキュライトなどのケイ酸塩；炭酸カルシウム（例えば、ボラボラ砂またはローズデブリニョール（Ｒｏｓｅ ｄｅ Ｂｒｉｇｎｏｌｅ）砂）または炭酸マグネシウム；塩化ナトリウム；軽石；非晶質シリカ；ダイヤモンド；セラミックス、および（２）有機粒子、例えば果実石、特に杏仁、例えば、Ｓｃｒｕｂａｍｉ（登録商標）アプリコット；木材セルロース、例えば、粉砕した竹の茎；ヤシ殻、例えばヤシスクラブ剤；ポリアミド、特にナイロン－６；糖；プラスチックマイクロビーズ、例えばポリエチレンまたはポリプロピレン；粉砕したクルミ；粉砕した杏仁；粉砕した貝殻、および（３）有機および無機化合物を会合させた混合粒子、および上記化合物中に被覆された粒子が挙げられる。剥離剤は、剥離効果を有する最大寸法が５ミリメートル未満のマイクロビーズの形態であり得る。

【００３８】

一実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストを含む組成物を薬物として製剤化することができる。一実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストを含む組成物を化粧品として製剤化することができる。

【００３９】

別の実施形態では、ＡＰ筋を頭皮への電気刺激を介して収縮させることができる。刺激は、ヘアエクステンションに、または例えば、ヘアブラシもしくは櫛に埋め込まれた電池および制御装置によって制御することができる。制御装置は、対象または対象の毛髪の姿勢に基づいてＡＰ筋を収縮させる最適時間を検出するための加速度計を含むことができる。

【００４０】

組成物中に存在する治療剤の量は、公知の方法論を用いて当業者が決定することができる。一定の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストまたは他のＡＰ筋収縮刺激剤が、約０．２０重量％～０．３０重量％、または約０．２５重量％の濃度で組成物中に存在する。別の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストなどの治療剤が、約０．２５重量％、０．３３重量％、０．５重量％、１重量％、２重量％、２．５重量％または１０重量％の濃度で組成物中に存在する。

【００４１】

他の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストなどの治療剤が、約０．１重量％～３５重量％、約１．０重量％～３０重量％、約０．２重量％～３０重量％、約０．２重量％～２５重量％、約０．２重量％～２０重量％、約０．２重量％～１５重量％、約０．２重量％～１０重量％、約０．２重量％～５重量％、約０．２重量％～４重量％、約０．２重量％～３重量％、約０．２重量％～２重量％、約０．２重量％～１重量％、約１０．０重量％～３０重量％、約１５．０重量％～３０重量％、約２０．０重量％～３０重量％、約１０重量

％～２０重量％、約１０重量％～１５重量％、約１５重量％～２０重量％、約１５重量％～６０重量％、約２０重量％～６０重量％、約５０重量％～６０重量％、および約４５重量％～５５重量％の濃度で本明細書に開示される方法に使用するための局所組成物中に存在する。シネフリン（ラセミ混合物）などの一定の治療剤については、組成物の総重量の約２５重量％～６０重量％、３０重量％～５０重量％、３０重量％～６０重量％、２５重量％～３０重量％、４０重量％～５０重量％または５０重量％～５５重量％の濃度が望ましい。

【００４２】

一実施形態では、組成物が、約０．２５重量％、約０．３３重量％、約０．５重量％、約１重量％、約２重量％、約２．５重量％、約３．０重量％、約４．０重量％、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％または約２５重量％の濃度のＡ１ＡＲアゴニストを含む。

【００４３】

本開示で使用される組成物、特にＡ１ＡＲアゴニストを含有する組成物は、ＥＤＴＡ（製剤の０．１～０．５重量％）および／またはメタ重亜硫酸ナトリウム（製剤の０．１～０．５重量％）などの保存剤と共に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、組成物が、浸透促進剤、例えば、アルコール、グリコール、脂肪酸、脂肪エステル、脂肪エーテル、閉塞剤（ｏｃｃｌｕｓｉｖｅ　ａｇｅｎｔ）、表面活性剤、ジメチルアミノプロピオン酸誘導体、テルペン、スルホキシド、環状エーテル、アミドおよびアミンからなる群の１つまたは複数から選択される浸透促進剤を含む。本明細書で使用される製剤の他の成分は、水、増粘剤等を含む当技術分野で公知の美容的に承認された賦形剤から選択され得る。

【００４４】

組成物は、皮膚に施用するためのアプリケータを備えたキットに包装され得る。本発明はまた、Ａ１ＡＲアゴニストなどの治療剤の組成物と、アプリケータとを含むキット、およびＡ１ＡＲアゴニストなどの治療剤の組成物と、ヘアブラシまたは櫛、特に使用後にＡＰ筋への治療剤の浸透を促進する軽い擦過傷が存在するように、頭皮に剥離効果を与えるブラシまたは櫛とを含むキットに関する。一実施形態では、治療剤が、１回の投与当たり１ｍｌの局所組成物など、各投与で投与される一定体積の組成物を提供する定量アプリケータで提供される。

【００４５】

上および本明細書の全体にわたって記載される範囲が、これらの範囲内に含まれる単一の値を包含することも意図されることが理解されるだろう。例えば、１～５０％の間の範囲内の特定の成分を含む製剤については、５％または４９％の百分率もまた開示されることが意図されている。

【００４６】

治療剤

本開示の方法は、Ａ１ＡＲアゴニストまたはＡＰ筋の収縮を直接的もしくは間接的に引き起こす他の化合物で使用され得る。フェニレフリン、シラゾリン、デスベンラファキシン、エチレフリン、メタラミノール、メトキサミン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、プソイドエフリン（ｐｓｅｕｄｏｅｐｈｒｉｎｅ）、ｍ－シネフリン、ｐ－シネフリン、シネフリン、オクトパミン、ホルデニン、テトラヒドロゾリン、イソメテプテン、メタラミノール、ニセルゴリン、エルゴノビン、レボノルデフリン、フェンジメトラジン、メトキサミン、ミドドリン、クロニジン、ペルゴリド、キシロメタゾリン、ドロキシドパ、エピネフリン、メフェンテルミン、４－メトキシアンフェタミン、ベンズフェタミン、ナファゾリン、アプラクロニジン（Ａｐｒａｃｌｏｎｄｉｎｅ）、ブロモクリプチン、オキシメタゾリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、ジピベフリン、キシロメタゾリンおよびシトラス・アウランチウム（ｃｉｔｒｕｓ　ａｕｒａｎｔｉｕｍ）（例えば、ダイダイ抽出物）を含む、適切なＡ１ＡＲアゴニストを利用することができる。さらに、上記の化合物の誘導体を含む、Ａ１ＡＲアゴニストの誘導体を利用することができる。他の実施形態では、活性化されてＡ１ＡＲアゴニストになるプロドラッグを利用す

ることができる。例えば、ミドドリンは１種のこのようなプロドラッグである。特定のプロドラッグは、例えば、ヘアエクステンションを施用する位置に濾胞性炎症が存在する場合、カスパーゼ－１などの頭皮内の内因性酵素によって活性化され得る。一実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストがシネフリンである。一実施形態では、Ａ１ＡＲＡが、シネフリンの他のエナンチオマーを本質的に含まない、または組成物中に存在するシネフリンの３０重量％、２５重量％、２０重量％、１５重量％、１０重量％、１２重量％、５重量％、３重量％、１重量％または０．５重量％未満が他のエナンチオマーである、Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールであるシネフリンの１－エナンチオマーを含む組成物を含むフェニレフリンまたはシネフリンである。シネフリンエナンチオマーＲ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールは、天然ダイダイ抽出物から得ることができる。一実施形態では、治療剤が、ダイダイ、シトラス・アウランチウム（Ｃｉｔｒｕｓ　ａｕｒａｎｔｉｕｍ）に由来する、またはダイダイの抽出物、例えば、９５重量％、９６重量％、９７重量％、９８重量％、９０重量％、８０重量％、７０重量％、６０重量％、５０重量％、４０重量％、３０重量％、２０重量％、１０重量％、９重量％、８重量％、７重量％、６重量％、５重量％、４重量％、３重量％もしくは２重量％または５～１０％、１０～１５％、５～１５％、２０～２５％、１５～２０％、２５～３０％、３０～３５％、３５～４０％、４０～４５％、４５～５５％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％、８０～９０％、８５～９５％もしくは９０～９９％のシネフリンの１つのエナンチオマーであるＲ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールを含有するダイダイ抽出物である。ダイダイの抽出物は、高レベルのただ１種のシネフリンエナンチオマー、すなわち、Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールを含有し、本開示の本方法および組成物における使用に好ましい。一実施形態では、本発明の組成物が１０重量％、１１重量％、１２重量％、１３重量％、１４重量％、１５重量％、１６重量％、１７重量％、１８重量％、１９重量％、２０重量％、２１重量％、２２重量％、２３重量％、２４重量％、２５重量％、１６重量％、２７重量％、２８重量％、２９重量％、３０重量％または３１重量％のダイダイ抽出物、例えば、３～５％、５～１０％、６％、９％、１０～１５％、１５～２０％、２０～４０％、４０～６０％、６０～８０％または８０～９５％のシネフリンを含有する抽出物を含有する、あるいは組成物が５～１０重量％、１０～１５重量％、１５～２０重量％、２５～３０重量％または３０～４０重量％のダイダイ抽出物、例えば、３～５％、５～１０％、６％、９％、１０～１５％、１５～２０％、２０～３０％、３０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％、８０～９０％または８０～９９％のシネフリンを含有する抽出物を含有する。好ましい実施形態では、本発明の組成物が、１０重量％、１１重量％、１２重量％、１３重量％、１４重量％、１５重量％、１６重量％、１７重量％、１８重量％、１９重量％、２０重量％、２１重量％、２２重量％、２３重量％、２４重量％、２５重量％、１６重量％、２７重量％、２８重量％、２９重量％、３０重量％または３１重量％のダイダイ抽出物を含有し、抽出物が５０～９０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％、８０～９０％、８５～９５％または９０～９９％のシネフリンを含有し、抽出物中の実質的に全部のシネフリンがエナンチオマーＲ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールである。

【００４７】

一実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストが、０．２５重量％～４０重量％、０．２５重量％～２５重量％、または０．５重量％～２２．５重量％、または０．７５重量％～２０重量％、または１重量％～１７．５重量％、または１．５重量％～１５重量％、または２重量％～１４．５重量％、または２．５重量％～１４重量％、または５重量％～１３．５重量％、または７．５重量％～１２．５重量％、または８重量％～１２重量％、または８．５重量％～１１．５重量％、または９重量％～１１重量％、または９．２５重量％～１０．７５重量％、または９．５重量％～１０．５重量％、または９．６重量％～１０．４重量％、または９．７重量％～１０．３重量％、または９．８重量％～１０．２重量％、ま

たは９．９重量％～１０．１重量％、または９．９５重量％～１０．０５重量％、または９．９６重量％～１０．０４重量％、または９．９７重量％～１０．０３重量％、または９．９８重量％～１０．０２重量％、または９．９９重量％～１０．０１重量％の濃度の、組成物中のフェニレフリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である。

【００４８】

一実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストが、範囲の下限重量としての０．２５重量％、０．５重量％、０．７５重量％、１重量％、１．５重量％、２重量％、２．５重量、５重量％、７．５重量％、８重量％、８．５重量％、９重量％、９．２５重量％、９．５重量％、９．６重量％、９．７重量％、９．８重量％、９．９重量％、９．９５重量％、９．９６重量％、９．９７重量％、９．９８重量％または９．９９重量％～上限重量の１０．０１重量％、１０．０２重量％、１０．０３重量％、１０．０４重量％、１０．０５重量％、１０．１重量％、１０．２重量％、１０．３重量％、１０．４重量％、１０．５重量％、１０．７５重量％、１１重量％、１１．５重量％、１２重量％、１２．５重量％、１３．５重量％、１４重量％、１４．５重量％、１５重量％、１７．５重量％、２０重量％、２２．５重量％、２５重量％、３０重量％、３５重量％、４０重量％、４５重量％または５０重量％（例えば、０．２５％～１０．０１％、０．２５％～１０．０２％、０．５％～１０．０１％、０．５％～１０．０２％の範囲等）の範囲の濃度の、組成物中のフェニレフリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である。

【００４９】

一実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストが、０．２５重量％、または０．５重量％、または０．７５重量％、または１重量％、または１．５重量％、または２重量％、または２．５重量％、または５重量％、または７．５重量％、または８重量％、または８．５重量％、または９重量％、または９．２５重量％、または９．５重量％、または９．６重量％、または９．７重量％、または９．８重量％、または９．９重量％、または９．９５重量％、または９．９６重量％、または９．９７重量％、または９．９８重量％、または９．９９重量％、または１０重量％、または１０．０１重量％、または１０．０２重量％、または１０．０３重量％、または１０．０４重量％、または１０．０５重量％、１０．１重量％、または１０．２重量％、または１０．３重量％、または１０．４重量％、または１０．５重量％、または１０．７５重量％、または１１重量％、または１１．５重量％、または１２重量％、または１２．５重量％、または１３．５重量％、または１４重量％、または１４．５重量％、または１５重量％、または１７．５重量％、または２０重量％、または２２．５重量％、または２５重量％、または３０重量％、または４０重量％、または４５重量％、または５０重量％、または５５重量％の濃度の、組成物中のフェニレフリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である。

【００５０】

別の実施形態では、組成物が、シネフリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、あるいはシネフリンの１つのエナンチオマー、すなわち、Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールを含み、シネフリンの他の（１または複数の）エナンチオマーを実質的に含まないまたは異なるエナンチオマーとして組成物中に存在する３０重量％、２５重量％、２０重量％、１５重量％、１０重量％、１２重量％、５重量％、３重量％、１重量％または０．５重量％未満のシネフリンを有するＡ１ＡＲアゴニストを含み、ここではシネフリンが３０重量％～７０重量％、または３５重量％～６５重量％、または３７．５重量％～６２．５重量％、または４０重量％～６０重量％、または４２．５重量％～５７．５重量％、または４５重量％～５５重量％、または４５．５重量％～５４．５重量％、または４６重量％～５４重量％、または４６．５重量％～５３．５重量％、または４７重量％～５３重量％、または４７．５重量％～５２．５重量％、または４８重量％～５２重量％、または４８．２５重量％～５１．７５重量％、または４８．５重量％～５１．５重量％または４８．７５重量％～５１．２５重量％、または４９重量％～５１重量％、または４９．２５重量％～５０．７５重量％、または４９．５重量％～５０．５重量％、または４９．６重量％～５０．４重量％、または４９

．７重量％～５０．３重量％、または４９．８重量％～５０．２重量％、または４９．９重量％～５０．１重量％の濃度で組成物中に存在する。

【００５１】

別の実施形態では、組成物が、シネフリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、あるいはシネフリンの１つのエナンチオマー、すなわち、Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールを含み、シネフリンの他の（１または複数の）エナンチオマーを実質的に含まないまたは異なるエナンチオマーとして組成物中に存在する３０重量％、２５重量％、２０重量％、１５重量％、１０重量％、１２重量％、５重量％、３重量％、１重量％または０．５重量％未満のシネフリンを有するＡ１ＡＲアゴニストを含み、ここではシネフリンが２０重量％、または２５重量％、または３０重量％、または３５重量％、または３７．５重量％、または４０重量％、または４２．５重量％、または４５重量％、または４５．５重量％、または４６重量％、または４６．５重量％、または４７重量％、または４７．５重量％、または４８重量％、または４８．２５重量％、または４８．５重量％、または４８．７５重量％、または４９重量％、または４９．２５重量％、または４９．５重量％、または４９．６重量％または４９．７重量％、または４９．８重量％、または４９．９重量％～５０．１重量％、または５０．２重量％、または５０．３重量％、または５０．４重量％、または５０．５重量％、または５０．７５重量％、または５１重量％、または５１．２５重量％、または５１．５重量％、または５１．７５重量％、または５２重量％、または５２．５重量％、または５３重量％、または５３．５重量％、または５４重量％、または５４．５重量％、または５５重量％、または５７．５重量％、または６０重量％、または６２．５重量％、または６５重量％、または７０重量％の濃度で組成物中に存在する。

【００５２】

一実施形態では、組成物が、組成物中に２０重量％、または２１重量％、または２５重量％、または２６重量％、または３０重量％、または３５重量％、または３７．５重量％、または４０重量％、または４２．５重量％、または４５重量％、または４５．５重量％、または４６重量％、または４６．５重量％、または４７重量％、または４７．５重量％、または４８重量％、または４８．２５重量％、または４８．５重量％、または４８．７５重量％、または４９重量％、または４９．２５重量％、または４９．５重量％、または４９．６重量％、または４９．７重量％、または４９．８重量％、または４９．９重量％、または５０重量％、または５０．１重量％、または５０．２重量％、または５０．３重量％、または５０．４重量％、または５０．５重量％、または５０．７５重量％、５１重量％、または５１．２５重量％、または５１．５重量％、５１．７５重量％、または５２重量％、または５２．５重量％、または５３重量％、または５３．５重量％、または５４重量％または５４．５重量％、または５５重量％、または５７．５重量％、または６０重量％、または６２．５重量％、または６５重量％、または７０重量％の濃度の組成物中の、シネフリンの他のエナンチオマーを実質的に含まない（または２５％未満、２０％未満、１５％未満、１０％未満、５％未満、１％未満もしくは０．１％未満のシネフリンの他のエナンチオマーを有する）Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物であるＡ１ＡＲアゴニストを含む。

【００５３】

別の実施形態では、組成物が、シネフリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、あるいはシネフリンの１つのエナンチオマー、すなわち、Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールを含み、シネフリンの他の（１または複数の）エナンチオマーを実質的に含まないまたは異なるエナンチオマーとして組成物中に存在する３０重量％、２５重量％、２０重量％、１５重量％、１０重量％、１２重量％、５重量％、３重量％、１重量％または０．５重量％未満のシネフリンを有するＡ１ＡＲアゴニストを含み、ここではシネフリンが１０重量％～６０重量％、または１２．５重量％～５０重量％、または１０重量％～５０重量％、または１５重量％～４０重

量％、または２０重量％～３０重量％、または２０重量％～４０重量％、または１７．５重量％～３０重量％、または２０重量％～２５重量％、または２０．５重量％～２４．５重量％、または２１重量％～２４重量％、または２１．５重量％～２３．５重量％、または２１．７５重量％～２３．２５重量％、または２２重量％～２３重量％、または２２．１重量％～２２．９重量％、または２２．２重量％～２２．８重量％、または２２．３重量％～２２．７重量％、または２２．４重量％～２２．６重量％の濃度で組成物中に存在する。

【００５４】

別の実施形態では、組成物が、シネフリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、あるいはシネフリンの１つのエナンチオマー、すなわち、Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールを含み、シネフリンの他の（１または複数の）エナンチオマーを実質的に含まないまたは異なるエナンチオマーとして組成物中に存在する３０重量％、２５重量％、２０重量％、１５重量％、１０重量％、１２重量％、５重量％、３重量％、１重量％または０．５重量％未満のシネフリンを有するＡ１ＡＲアゴニストを含み、ここでは、シネフリンが１０重量％、または１２．５重量％、または１５重量％、または１７．５重量％、または２０重量％、または２０．５重量％、または２１重量％、または２１．５重量％、または２１．７５重量％、または２２重量％、または２２．１重量％、または２２．２重量％、または２２．３重量％または２２．４重量％～２２．６重量％、または２２．７重量％、または２２．８重量％、または２２．９重量％、または２３重量％、または２３．２５重量％、または２３．５重量％、または２４重量％、または２４．５重量％、または２５重量％、または３０重量％、または４０重量％、または５０重量％、または６０重量％の濃度で組成物中に存在する。

【００５５】

一実施形態では、組成物が、シネフリンの１つのエナンチオマー、すなわちＲ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールを含み、シネフリンの他の（１または複数の）エナンチオマーを実質的に含まないまたは異なるエナンチオマーとして組成物中に存在する３０重量％、２５重量％、２０重量％、１５重量％、１０重量％、１２重量％、５重量％、３重量％、１重量％または０．５重量％未満のシネフリンを有し、Ｒ－（－）－４－［１－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）エチル］フェノールが２０重量％～２５重量％の濃度で組成物中に存在する。

【００５６】

さらなる実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストが、０．０１重量％～２重量％、または０．０２重量％～１．７５重量％、または０．０３重量％～１．５重量％、または０．０４重量％～１．２５重量％、または０．０５重量％～１重量％、または０．１重量％～０．９重量％、または０．１５重量％～０．８５重量％、または０．２重量％～０．８重量％、または０．２５重量％～０．７５重量％、または０．３重量％～０．７重量％、または０．３５重量％～０．６５重量％、または０．４重量％～０．６重量％、または０．４１重量％～０．５９重量％、または０．４２重量％～０．５８重量％、または０．４３重量％～０．５７重量％、または０．４４重量％～０．５６重量％、または０．４５重量％～０．５５重量％、または０．４６重量％～０．５４重量％、または０．４７重量％～０．５３重量％、または０．４８重量％～０．５２重量％、または０．４９重量％～０．５１重量％の濃度の、組成物中のオキシメタゾリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である。

【００５７】

さらなる実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストが、０．０１重量％、または０．０２重量％、または０．０３重量％、または０．０４重量％、または０．０５重量％、または０．１重量％、または０．１５重量％、または０．２重量％、または０．２５重量％、または０．３重量％、または０．３５重量％、または０．４重量％、または０．４１重量％、０．４２重量％、０．４３重量％、または０．４４重量％、または０．４５重量％、または０．４６重量％、または０．４７重量％、または０．４８重量％、または０．４９重量％

～０．５１重量％、０．５２重量％、０．５３重量％、０．５４重量％、０．５５重量％、０．５６重量％、０．５７重量％、または０．５８重量％、または０．５９重量％、または０．６重量％、または０．６５重量％、または０．７重量％、または０．７５重量％、または０．８重量％、または０．８５重量％、または０．９重量％、または１重量％、または１．２５重量％、または１．５重量％、または１．７５重量％、または２重量％の濃度の、組成物中のオキシメタゾリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である。

【００５８】

さらなる実施形態では、Ａ１ＡＲＡが、０．０１重量％、または０．０２重量％、または０．０３重量％、または０．０４重量％、または０．０５重量％、または０．１重量％、または０．１５重量％、または０．２重量％、または０．２５重量％、または０．３重量％、または０．３５重量％、または０．４重量％、または０．４１重量％、０．４２重量％、０．４３重量％、または０．４４重量％、または０．４５重量％、または０．４６重量％、または０．４７重量％、または０．４８重量％、または０．４９重量％、または０．５重量％、または０．５１重量％、０．５２重量％、０．５３重量％、０．５４重量％、０．５５重量％、０．５６重量％、０．５７重量％、または０．５８重量％、または０．５９重量％、または０．６重量％、または０．６５重量％、または０．７重量％、または０．７５重量％、または０．８重量％、または０．８５重量％、または０．９重量％、または１重量％、または１．２５重量％、または１．５重量％、または１．７５重量％、または２重量％の濃度の、組成物中のオキシメタゾリンまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である。

【００５９】

いくつかの実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストを頭皮に送達するために最適化された担体または送達ビヒクルと共に製剤化されたＡ１ＡＲアゴニストが、本明細書で提供される。Ａ１ＡＲアゴニストは、時間放出、クリーム、軟膏、スプレー、カプセルまたは他の放出方法を含むいくつかの異なる製剤または放出方法を用いて放出され得る。例えば、使用者が毛髪をブラッシングすると、毛包がＡＰ筋によってしっかりと保持されて、ブラッシングが不必要に健康な毛髪を引き抜くのを防ぐように、Ａ１ＡＲアゴニストをシャワー中に使用するためにシャンプーに組み込むことができる。他の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストが皮膚にゆっくりと吸収され、平滑筋を刺激することができるように、これを頭皮に施用することができる軟膏または他の局所クリームに含めることができる。他の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストを、頭皮に施用される液体スプレーまたはエアゾール媒体に含めることができる。他の実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストを、化学物質または薬剤が頭皮の真皮中にゆっくりと放出されることを可能にするカプセルまたは他の徐放性ビヒクルに組み込むことができる。Ａ１ＡＲアゴニストをカプセル化するカプセルまたはビヒクルには、それだけに限らないが、リポソーム、非イオン性リポソーム、ニオソーム、ｎｏｖａｓｏｍｅ　Ｉ、エリスロマイシン－Ｚｎ複合体、ミクロスフェア、ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子およびナノエマルジョンが含まれ得る。いくつかの実施形態では、これには、頭皮に施用されるゲルまたはフォームが含まれ得る。Ａ１ＡＲアゴニストを、スタイリングジェル、スタイリングフォーム、ヘアコンディショナー、ヘアセラム、ヘアマスクなどのヘアケア製品に製剤化することができることが特に熟慮される。

【００６０】

上述のＡ１ＡＲアゴニストのいずれも、ヘアエクステンション装置または毛包に力を及ぼす他の装置もしくは状態の適用前に使用者によって施用され得る。あるいは、Ａ１ＡＲアゴニストを、このような装置が設置された後、日常的に（例えば、１日２回）使用することができる。Ａ１ＡＲアゴニストの日常的な使用は、ヘアエクステンション装置または毛包に力を及ぼす他の装置の使用者の牽引性脱毛症に対する予防措置として示されるだろう。

【００６１】

異なるＡ１ＡＲアゴニストを含むクリームまたは他の製剤は、使用者がヘアピースを利

用する前または毛髪をブラッシングする前に施用することができる。いくつかの実施形態では、ヘアピースまたはヘアエクステンションが、使用者の頭部に適用する前に施用されるフォームまたはクリーム中のＡ１ＡＲアゴニストを吸収することができるパッドまたは他の吸収材料を含有することができる。他の実施形態では、徐放性カプセルをヘアエクステンションもしくはヘアピースに組み込むことができる、またはバレッタに含めることができる。いくつかの実施形態では、バレッタが、Ａ１ＡＲアゴニストクリームまたは他のＡ１ＡＲアゴニスト局所製剤を施用するための吸収層を有するパッドを含む。

【００６２】

牽引性脱毛症を治療または予防するための治療の有効性は、対象の体の所与の領域、例えば、頭皮の所与の領域上の毛髪の密度を監視することによって決定することができる。脱毛の速度が、例えば、治療後に１０％以上減少する場合、治療は牽引性脱毛症の予防に有効である。同様に、牽引性脱毛症を引き起こすと通常予想される進行中の牽引にもかかわらず、毛髪密度が同じままであれば、この治療は牽引性脱毛症の予防に有効である。治療後および進行中の牽引にもかかわらず、毛髪密度が例えば５％以上、例えば１０％以上増加する場合も、治療は牽引性脱毛症の治療および／または予防に有効であるとみなされる。

【００６３】

上記のように、全ての形態の脱毛症が、本明細書に記載される技術から利益を得ることができることが熟慮される。例えば、本明細書に記載される技術は、男性型脱毛症を予防または治療するために適用可能であり得る。ＡＰ筋は、男性型脱毛症の過程で変性し（例えば、Ｔｏｒｋａｍａｎｉら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｔｒｉｃｈｏｌｏｇｙ　６：８８～９４（２０１４））；理論によって拘束されることを望むものではないが、ＡＰ筋収縮の規則的な刺激が筋肉の喪失を遅くするまたは減少させ、それによって男性型脱毛症の治療または予防に有益となり得ることが熟慮される。

【００６４】

本明細書に記載される技術が少なくとも１つの毛包が張力下にある任意の種類の状態に広く適用可能となり得ることも熟慮される。Ａ１ＡＲアゴニスト組成物または本明細書に記載されるＡＰ筋収縮を刺激する他の薬剤を使用して、このような条件下で毛髪脱落を制限または低減することができることが熟慮される。

【００６５】

一態様では、少なくとも１つの毛包が張力下にある状態がブラッシングまたは梳きである。したがって、本明細書に記載される技術は、ブラッシングまたは梳き中の毛髪脱落を低減する方法に関する。本明細書で使用される場合、「毛髪脱落を低減する」という用語は、対象からの毛髪脱落量が、本方法の非存在下で予想されるものと比較して、少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％またはそれ以上減少することを意味する。Ａ１ＡＲアゴニストまたはＡＰ筋収縮を刺激する他の薬剤は、ブラッシングまたは梳きのために使用されるブラシまたは櫛上に存在し得る。一実施形態では、Ａ１ＡＲアゴニストまたは他の薬剤を、例えば液体、ゲル、クリームまたはスプレーの形態で、ブラッシングまたは梳きの前にブラシまたは櫛に施用することができる。一実施形態では、ブラシまたは櫛がＡ１ＡＲＡまたは他の薬剤を分配することができる。

【００６６】

ＡＰ筋の収縮を促進する薬剤を、電界を用いてイオン剤または薬物の皮膚への通過を駆動するイオン泳動によって投与してもよい。ただの１つの例として、フェニレフリンなどの薬剤を皮膚に送達してＡＰ筋収縮を刺激するためにイオン泳動が使用されている（例えば、Ｓｉｅｐｍａｎｎら、Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　２０１２年４月２５日；７８（Ｍｅｅｔｉｎｇ　Ａｂｓｔｒａｃｔｓ　１）：Ｐ０５．１９７参照）。したがって、一実施形態では、ブラシまたは櫛が、Ａ１ＡＲＡまたは他の薬剤を分配することができ、かつ／または（１または複数の）薬剤の経皮送達に使用することができるイオン泳動装置を組み込むこ

とができる。イオン泳動装置は、１つまたは複数の金属接点を含むことができる。イオン泳動装置が、Ａ１ＡＲアゴニストまたは他の（１または複数の）薬剤を含有するための１つまたは複数の区画を含んでもよい。

【００６７】

別の態様では、少なくとも１つの毛包が張力下にある状態が、毛髪関連の美容処置である。したがって、本明細書に記載される技術は、毛髪関連の美容処置中に毛髪脱落を低減する方法に関する。毛髪関連の美容処置の例としては、それだけに限らないが、ブラッシング、編み込み、ストレートアイロンおよびこれらの組み合わせが挙げられる。

【００６８】

別の態様では、少なくとも１つの毛包が張力下にある状態が抜毛症、自身の毛髪を引き抜く強迫的な衝動を特徴とする障害である。したがって、毛髪を除去するのに必要な力を増加させることによってこの状態による脱毛に対抗するのを助けることができるという点で、本明細書に記載されるＡＰ筋収縮の刺激は、脱毛を低減する方法を提供することができる。

【００６９】

電気刺激

本発明の別の実施形態では、ＡＰ筋肉を頭蓋骨の頭皮または真皮に対する電気刺激を介して収縮させることができる。電気刺激は、例えば、ブラシもしくは櫛に含まれた、または例えば、ヘアエクステンションに埋め込まれた装置によって制御することができる。いくつかの実施形態では、制御装置が、対象または対象の毛髪の姿勢に基づいてＡＰ筋を収縮させる最適時間を検出するための加速度計を含むことができる。いくつかの実施形態では、ヘアエクステンションの一部に取り付けられた歪みまたは他の力ゲージが、患者の毛髪を引っ張る力を試験することができる。次いで、電気刺激装置は、一定時間に毛髪を引っ張る力の量に基づいて、印加される電気刺激の電流、電圧または他の成分の量を変化させて平滑筋収縮の強度を変化させることができるだろう。他の実施形態では、制御装置が、ＡＰ筋の収縮のための電気閾値に達するために、標準量の電流を毛髪に送達することができる。これにより、頭皮全体に印加されている電流量および電気量を有利に最小化することができる。したがって、電気刺激を利用して筋肉を収縮させることの１つの利点は、収縮の強度を適宜変化させることができることである。

【００７０】

ＡＰ筋を収縮させるために電気力を印加する例は、例えば、全体が参照により本明細書に組み込まれる、「毛髪運動効果刺激装置および方法」と題された２０１３年８月８日公開の米国特許出願公開第２０１３／０１９９３４８号明細書に記載されている。例えば、いくつかの実施形態では、頭皮に印加される信号の電圧または振幅が、３５～７５ボルト、２５～５０ボルト、１０～３０ボルトの範囲、または筋収縮の閾値に達する他の適切な範囲内にあり得る。本明細書に開示される装置によって頭皮に印加される電流は、いくつかの実施形態では、使用者の感電死を避けるために、好ましくはマイクロアンペア内とすることができる。１０ＫＨｚ～１５ＫＨｚの周波数、またはより低い周波数もしくはより高い周波数を印加することができる。いくつかの実施形態では、印加されるパルス長が、１～５０ミリ秒、１～１００ミリ秒もしくはＡＰ筋を収縮させるのに適した他の長さ、または任意の他の毛髪運動有効量の電流となる。いくつかの実施形態では、制御装置が、ＡＰ筋を比較的収縮状態に保つのに十分なランダムな間隔で電気刺激を自動的にパルスする。他の実施形態では、パルスが、ＡＰ筋がパルス間で弛緩することを可能にするのに十分に間隔を開けられる。

【００７１】

本開示はまた、毛髪増加装置と；毛髪増加装置に接続された電気刺激装置であって、電池と；メモリと；電気刺激発生器と；電気刺激を印加するために電気刺激発生器と電気連絡している頭皮プローブと；電池、メモリおよび電気刺激およびメモリと連絡しているコントローラとを含む電気刺激装置とを含み、コントローラが電気刺激発生器に毛髪運動有効量の電気刺激を出力するよう命令する、毛髪増加および牽引性脱毛症の予防のための装

置に関する。一定の実施形態では、毛髪運動有効量の電気刺激が１０～１００ボルトの間、または１０～１５ｋＨｚの間である。いくつかの実施形態では、毛髪運動有効量の電気刺激が１～１００ミリ秒間印加される。いくつかの実施形態では、毛髪運動有効量の電気刺激が、ＡＰ筋が刺激の間で弛緩するのを可能にするのに十分な長さの休止期間で周期的に印加される。他の実施形態では、毛髪運動有効量の電気刺激が、ＡＰ筋が刺激間で弛緩するのを防ぐのに十分に短い休止期間で周期的に印加される。毛髪増加装置は、毛髪に適用されると、毛髪に引っ張り力を及ぼす任意の製品であり得る。例えば、毛髪増加装置は、ヘアエクステンション、ウィーブまたはバレッタであり得る。

【００７２】

いくつかの実施形態では、プローブまたは電気プロングを、電荷を頭皮に送達するヘアエクステンションまたは他のヘアピースに取り付けることができる。いくつかの実施形態では、プローブをオンスイッチ、プロセッサ、および所望のパルスを送達するためのファームウェアもしくは他のソフトウェア命令を有するメモリを含む制御装置に接続することができる。異なる制御装置は、加速度計または力データを処理し、それに応じて電気刺激を変化させるためのより高度な回路およびアルゴリズムを含むことができる。いくつかの実施形態では、プローブを任意の適切な装置および方法を使用して、ヘアピースの任意の部分に接続することができる。

【００７３】

平滑筋を収縮する他の薬剤またはアプローチ

脱毛症、例えば、牽引性脱毛症を予防または治療するために、他の薬剤またはアプローチを使用して平滑筋を収縮させることができる。上記のように、ＡＰ筋収縮を刺激する任意の薬剤または治療は、本明細書に記載される脱毛症を治療、低減または予防する方法において潜在的に有用である。

【００７４】

一実施形態では、冷受容体を刺激または活性化することによって平滑筋を収縮させることができる。冷受容体は、例えば、ＴＲＰＭ８チャネルを活性化することによって刺激することができる。低受容体を刺激することができる代表的な薬剤としては、それだけに限らないが、メントールおよびイシリンが挙げられる。低受容体を刺激するための組成物および方法は、例えば、その内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第４０３４１０９号明細書に開示されている。

【００７５】

ＡＰ筋がノルアドレナリン作動性線維とコリン作動系の両方によって供されるまたは関連する場合、これらの系からの伝達物質の放出を刺激する薬剤を使用して、ＡＰ筋収縮を刺激することができる。よって、α１アドレナリンアゴニストだけでなく、コリンアゴニスト（それだけに限らないが、アセチルコリンおよび平滑筋収縮を刺激する他の神経伝達物質を含む）も、本明細書に記載される方法および組成物における使用のために熟慮される。

【００７６】

α１アドレナリン受容体は、Ｇタンパク質共役型受容体である。他のＧタンパク質共役型受容体（例えば、α２アドレナリン受容体）のアゴニストを使用して平滑筋の収縮を刺激することもできる。α２アドレナリン受容体アゴニストの例としては、それだけに限らないが、４－ＮＥＭＤ、７－Ｍｅ－マルサニジン、アグマチン、アプラクロニジン、ブリモニジン、クロニジン、デトミジン、デクスメデトミジン、ファドルミジン、グアナベンズ、グアンファシン、ロフェキシジン、マルサニジン、メデトミジン、メタンフェタミン、ミバゼロール、リルメニジン、ロミフィジン、タリペキソール、チザニジン、トロニジン、キシラジンおよびキシロメタゾリンが挙げられる。上記のように、これらまたは他の薬剤を全身投与することが不利になる限り、これらを真皮中のＡＰ筋による取り込みを許容するが全身摂取を制限する製剤で投与することができる。

【００７７】

一実施形態では、ハロスタキン（Ｎ－メチルフェニルエタノールアミンとしても知られ

ている）が、平滑筋収縮を刺激するための本明細書に記載される方法および組成物における治療剤としての使用について熟慮されている。

【００７８】

本明細書に記載されるアゴニストは、その無機塩または有機塩も包含することに留意すべきである。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩およびラウリルスルホン酸塩などが挙げられる。

【００７９】

上記の方法および薬剤の組み合わせを使用して平滑筋の収縮を促進することができることに留意すべきである。

【００８０】

ざ瘡の治療

本明細書に記載される組成物をざ瘡の治療に使用することもできる。ＡＰ筋の収縮が皮脂の分泌に関与することが知られている（Ｍａｈｆｏｕｚら、Ｊ．Ｅｇｙｐｔ　ｗｏｍ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．Ｓｏｃ．２００５、２、２５～２９参照）。組成物をローション、クリーム、スプレー、またはワイプの形態で施用することができる。組成物を過酸化ベンゾイルまたはざ瘡治療のための他の局所医薬品と組み合わせて使用することができる。

【００８１】

上記の種々の方法および技術は、本発明を実施するためのいくつかの方法を提供する。当然、必ずしも全ての記載される目的または利点を本明細書に記載される特定の実施形態によって達成することができるわけではないことを理解すべきである。よって、例えば、当業者は、本明細書で教示または示唆される他の目的または利点を必ずしも達成することなく、本明細書に教示される１つの利点または利点のグループを達成または最適化する様式で方法を実施することができることを認識するだろう。種々の代替が本明細書で言及されている。いくつかの実施形態が１つの、別の、またはいくつかの特徴を具体的に含み、他の実施形態が１つの、別の、またはいくつかの特徴を具体的に除き、さらに他の実施形態が１つの、別のまたはいくつかの有利な特徴を含めることによって特定の特徴を軽減することを理解すべきである。

【００８２】

さらに、当業者は、異なる実施形態からの種々の特徴の適用可能性を認識するだろう。同様に、上に論じられる種々の要素、特徴およびステップ、ならびにこのような各要素、特徴またはステップについての他の既知の同等物は、本明細書に記載される原理によって方法を実施するために当業者によって種々の組み合わせで使用され得る。種々の要素、特徴、およびステップの中には、様々な実施形態で具体的に含まれるものと、具体的に除外されるものとがある。

【００８３】

本出願を一定の実施形態および実施例の文脈で開示してきたが、本出願の実施形態が、具体的に開示される実施形態を超えて、他の代替実施形態および／または使用ならびにその修正物および同等物まで及ぶことが当業者によって理解されるだろう。

【００８４】

本明細書における値の範囲の列挙は、その範囲内に入る各個々の値に個別に言及する速記方法として役立つことが意図されているに過ぎない。本明細書中で特に指示しない限り、各個々の値は、あたかも本明細書に個々に列挙されているかのように、明細書に組み込まれる。本明細書中に記載される全ての方法は、本明細書中で特に指示しない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施され得る。本明細書の一定の実施形態に関して提供される任意のおよび全ての例、または例示的用語（例えば、「など」）の使用は、本出願をよりよく明らかにすることを意図しているに過ぎず、請求されている出願の範囲を限定するものではない。明細書中の用語は、本出願の実施に不可

欠な非請求要素を示すものと解釈されるべきではない。

【００８５】

本出願の一定の実施形態を本明細書に記載する。これらの実施形態の変形は、前記説明を読めば、当業者に明らかになるだろう。当業者は、このような変形を適切に使用することができ、本明細書に具体的に記載されている以外の方法で本出願を実施することができることが熟慮される。したがって、本出願の多くの実施形態は、適用法によって許容されるように、添付の特許請求の範囲に列挙される主題の全ての修正および同等物を含む。さらに、本明細書中で特に指示しない限り、または文脈によって明確に否定されない限り、その全ての可能な変形における上記要素の任意の組み合わせが、本出願に包含される。

【００８６】

本明細書中で参照される全ての特許、特許出願、特許出願の刊行物、および他の資料（論文、書籍、明細書、刊行物、文書、物など）は、これにより全ての目的のために全体が参照により本明細書に組み込まれるが、ただし、これらに関連する出願経過履歴、本明細書と一致しないまたは矛盾するこれらのいずれか、本明細書に現在または後に関連する特許請求の範囲の最も広い範囲に関して限定する影響を有し得るこれらのいずれかを除く。例として、組み込まれた資料のいずれかに関連する用語の説明、定義、および／または使用と、本明細書、本明細書中の用語の説明、定義および／または使用に関連するものとの間に不一致または矛盾が存在する場合、本明細書の用語の使用が優先する。

【００８７】

［実施例］

［実施例１］

０．１重量％、０．２重量％、０．５重量％のオキシメタゾリンＨＣｌ

毛髪の立毛筋の毛髪運動反射を誘発するのに必要な局所オキシメタゾリン溶液の投与量を評価するための試験を行った。５人の対象が試験に参加した。３種の製剤を使用した：製剤Ａ：０．１％局所オキシメタゾリン塩酸塩溶液；製剤Ｂ：０．２％局所オキシメタゾリン塩酸塩溶液；製剤Ｃ：０．５％局所オキシメタゾリン塩酸塩溶液。

【００８８】

試験を３日間にわたって行った。１日目に、対象に製剤Ａを腕に施用するよう指示した。２日目に、対象に製剤Ｂを腕に施用するよう指示した。３日目に、対象に製剤Ｃを腕に施用するよう指示した。各製剤０．１ｍＬを、定量投与ディスペンサを用いて各腕に施用した。表１は、この試験からの知見を要約している。

【表１】

対象番号	製剤A	製剤B	製剤C
1	NR	NR	R
2	NR	NR	R
3	NR	NR	R
4	NR	NR	R
5	NR	NR	R
R=応答、すなわち、鳥肌;NR=無応答			

表1:オキシメタゾリン試験

【００８９】

０．５％局所オキシメタゾリン溶液（製剤Ｃ）は全ての対象で臨床応答を誘発したが、０．１％および０．２％製剤（製剤ＡおよびＢ）は応答を誘発できなかった。０．５％局所オキシメタゾリン溶液では、約１時間以内に立筋－毛髪運動筋の収縮の応答が得られ、８時間にわたって持続した。

【００９０】
オキシメタゾリンの長期作用効果のために、毛包に脱毛力を及ぼし得る機械的処置の前に、１日１回、１日おきに、または必要に応じて施用することが有益となり得る。
【００９１】
［実施例２］
５．０重量％、７．５重量％、１０重量％のフェニレフリンＨＣｌ
毛髪の立毛筋の毛髪運動反射を誘発するのに必要な局所フェニレフリン溶液の投与量を評価するための試験を行った。５人の対象が試験に参加した。３種の製剤を使用した：製剤Ａ：５．０％局所フェニレフリン塩酸塩溶液；製剤Ｂ：７．５％局所フェニレフリン塩酸塩溶液；製剤Ｃ：１０．０％局所フェニレフリン塩酸塩溶液。
【００９２】
試験を３日間にわたって行った。１日目に、対象に製剤Ａを腕に施用するよう指示した。２日目に、対象に製剤Ｂを腕に施用するよう指示した。３日目に、対象に製剤Ｃを腕に施用するよう指示した。各製剤０．１ｍＬを、定量投与ディスペンサを用いて各腕に施用した。表２は、この試験からの知見を要約している。
【表２】

対象番号	製剤A	製剤B	製剤C
1	NR	NR	R
2	NR	NR	R
3	NR	NR	R
4	NR	NR	R
5	NR	NR	R
R=応答、すなわち、鳥肌;NR=無応答			

表2:フェニレフリン試験-1

【００９３】
１０．０％局所フェニレフリン溶液（製剤Ｃ）は全ての対象で臨床応答を誘発したが、５．０％および７．５％製剤（製剤ＡおよびＢ）は応答を誘発できなかった。１０．０％局所フェニレフリン溶液では、約２０～３０分以内に立筋－毛髪運動筋の収縮の応答が得られ、３時間にわたって持続した。
【００９４】
オキシメタゾリンと比較してフェニレフリンの作用効果持続が短いため、毛包に脱毛力を及ぼし得る機械的処置の前に必要に応じて施用することが有益となり得る。
【００９５】
［実施例３］
１０重量％のフェニレフリンＨＣｌ
別の試験では、１０．０％フェニレフリン塩酸塩を使用して、機械的引っ張りによる脱毛の予防／減少のための新規な薬物としての局所フェニレフリン塩酸塩溶液の使用を評価した。この試験に含めた参加者は、外傷性ヘアケア慣行（きつい編み込み、頭のスカーフ、ポニーテール、エクステンション、ヘアローラー、ヘアウィーブなど）および加熱するスタイリング器具（ブロードライヤー、ストレートアイロン、ヒートセッターおよびカーリングアイロンなど）を頻繁に使用する１８～６０歳の間の女性対象であった。除外された対象は、制御されていない高血圧を経験している者、妊娠もしくは授乳中の者、型脱毛と診断された者、または女性型脱毛と併せて他の脱毛を経験している者であった。全体として、２４～４０歳の１５人の女性対象が試験に参加した。
【００９６】

試験を４日間にわたって行った。１日目に、対象に毛髪を洗うよう指示した。２日目に、対象に、ビヒクルを含有するプラセボ溶液１ｍＬを施用し、３０分後に標的領域をブラッシングするよう指示した。８×１０ｃｍの大きさの通常のブラシを用いて前髪にブラッシングを行った。３日目に、対象に毛髪を洗うよう再度指示した。４日目に、対象に１０％フェニレフリン塩酸塩溶液１ｍＬを標的領域に施用し、３０分後にブラッシングするよう指示した。図２～図５は、この試験からの知見を要約している。

【００９７】

図２および図３は、１０％フェニレフリン塩酸塩溶液の施用が、ビヒクルを含有するプラセボ溶液と比較して、患者の８０％において毛髪脱落を低減し、平均減少率が約４２％であることを示している。図４および図５は、局所１０％フェニレフリン塩酸塩施用後に毛包を引き抜くための脱毛力閾値が約１７２％増加したことを示している。そのため、１０％フェニレフリン塩酸塩を局所施用した後に、機械的引っ張りからの有意な脱毛減少および脱毛力の増加がある。この新規の試験は、機械的美容処置から生じる牽引性脱毛症および過剰な脱毛の治療におけるα１－ＡＲアゴニストの有用性を証明している。

【００９８】

［実施例４］

４０重量％、５０重量％のシネフリンＨＣｌ

立毛筋の毛髪運動反射を誘発するのに必要な局所シネフリン溶液の投与量を評価するための試験を行った。５人の閉経前の対象がこの試験に参加した。２種の製剤を使用した：製剤Ａ：４０％局所シネフリン塩酸塩溶液；製剤Ｂ：５０％局所シネフリン塩酸塩溶液（両溶液中、シネフリンは、ほぼ（＋／－）シネフリンＨＣｌのラセミ混合物で存在していた）。

【００９９】

試験を２日間にわたって行った。１日目に、対象に製剤Ａを腕に施用するよう指示した。２日目に、対象に製剤Ｂを腕に施用するよう指示した。各製剤０．１ｍＬを、定量投与ディスペンサを用いて各腕に施用した。表３は、この試験からの知見を要約している。

【表３】

対象番号	製剤A	製剤B
1	NR	R
2	NR	R
3	NR	R
4	NR	NR
5	NR	R
R=応答、すなわち、鳥肌;NR=無応答		

表3:シネフリン試験

【０１００】

５０％局所シネフリン塩酸塩溶液（製剤Ｂ）は５人の対象のうち４人で臨床応答を誘発したが、製剤Ａは応答を誘発できなかった。

【０１０１】

［実施例５］

フェニレフリン

１８～４０歳の女性対象を採用して局所施用フェニレフリン、選択的α１－ＡＲアゴニストの、美容処置中の脱毛力および毛髪脱落に対する効果を試験した。盲検化試験では、対象の８０％が、プラセボ溶液を使用した日と比較して、フェニレフリンを使用した日に毛髪脱落の減少を示した。脱毛の平均減少率は約４２％であった。さらに、脱毛に必要な

力閾値が、局所フェニレフリン施用後に約１７２％増加した。本出願人らの知る限り、これは、化粧処置中の牽引性脱毛症および毛髪脱落の治療におけるα１－ＡＲアゴニストの有用性を証明する最初の試験である。

【０１０２】

方法：

患者：１８～４０歳の１５人の女性対象を試験に含めた。外傷性ヘアケア慣行（きつい編み込み、頭のスカーフ、ポニーテール、エクステンション、ヘアローラー、ヘアウィーブなど）および加熱するスタイリング器具（ブロードライヤー、ストレートアイロン、ヒートセッターおよびカーリングアイロンなど）の頻繁な使用に基づいて対象を採用した。制御されていない高血圧を有する対象、妊娠または授乳中の対象、型脱毛または女性型脱毛と併せて他の脱毛と診断された対象を試験から除外した。試験を開始する前に、１０％フェニレフリン溶液の有効性を、少量（５０μＬ）の溶液を３人の対象の前腕に施用することによって試験した。３０分後には、立毛や白化が目に見えるようになり、効果は約２～３時間続いた。

【０１０３】

毛髪脱落：美容処置中の脱毛を測定するために、４日間プロトコルを設計した。最初の日に、患者に髪を洗い、スタイリング製品および処置を通常しているように使用するよう指示した。２日目に、患者に、髪を洗わず、８×１０ｃｍ２の標的領域の頭皮の前面領域に、ビヒクルのみを含有するプラセボ溶液０．５ｍＬを施用するように指示した。患者に４５分間待つように指示し、その後、患者は新しいブラシを用いて頭皮の前面から頭の底部まで２０回毛をブラッシングした。手順の後、ブラシをプラスチックバッグに密封した。３日目に、患者に、髪を洗い、スタイリング製品および処置を通常しているように使用するよう指示した。４日目に、患者は２日目の手順を繰り返した；単に患者らは１０％フェニレフリン溶液０．５ｍＬを標的領域に施用した。各臨床手順の後、調査員が各ブラシ上に集められた毛髪を数えた。各手順に新しいブラシを使用した。

【０１０４】

脱毛力：

頭皮から毛髪を引き抜くのに必要な力に対する局所施用α１－ＡＲアゴニストの効果を評価するために、携帯バネ力量計または「トリコチロメータ」を使用した（８）。トリコチロメータは、頭皮から１本の毛髪を引き抜くのに必要な最大力閾値（グラム）を記録する；装置の性能および統計的分散は以前に報告されている（８～１０）。１０人の対象についてトリコチロメータを用いて力測定を行った。頭皮の前面領域を２つの８×１０ｃｍ２領域に分けた。右側にプラセボビヒクル０．５ｍＬを施用した。左側に１０％フェニレフリン溶液０．５ｍＬを施用した。４５分後、トリコチロメータを用いて標的領域の各々から１０本の毛髪を引き抜いた。

【０１０５】

結果：

毛髪脱落実験で試験した１５人の対象のデータ（表１）を集計した後、プラセボ溶液の施用後の標的領域の脱毛と比較して、１０％フェニレフリン溶液の施用後の標的領域において１５人の患者のうち１２人（８０％）で脱毛の減少が見られた。脱毛の減少は９％から１００％と様々であり、平均減少率は４２％であった。

【表４】

表1:

患者番号	ブラシで除去された毛髪の数		
	プラセボ	10% PE	減少率
1	35	16	54%
2	3	0	100%
3	10	10	0%
4	14	8	43%
5	28	17	39%
6	31	11	65%
7	3	2	33%
8	12	6	50%
9	5	2	60%
10	35	32	9%
11	28	8	71%
12	2	2	0%
13	7	7	0%
14	8	2	75%
15	7	5	29%
		平均	42%

表1. 10%フェニレフリン(10%PE)またはプラセボの
施用後にブラシで除去された毛髪の数。

【０１０６】

１０人の対象における脱毛力閾値の測定は同様の改善を示した（表２）。局所１０％フェニレフリン溶液の施用後、頭皮の毛包の脱毛力閾値は、平均して１７２％（範囲：５％～４６２％）増加した。

【表５】

表2:

患者番号	脱毛力(グラム)		
	プラセボ	10% PE	増加率
1	2.6 (2.6)	13.0 (6.6)	**400%**
2	16.6 (2.7)	24.8 (2.9)	**49%**
3	15.2 (2.4)	34.8 (2.9)	**129%**
4	6.8 (6.4)	26.0 (7.9)	**282%**
5	2.6 (1.5)	14.6 (4.8)	**462%**
6	18.0 (3.2)	23.6 (11.1)	**31%**
7	17.6 (4.4)	18.4 (2.3)	**5%**
8	14.6 (4.2)	20.4 (4.6)	**40%**
9	11.2 (5.9)	22.0 (5.5)	**96%**
10	9.4 (4.8)	30.2 (8.3)	**221%**
	平均		**172%**

表2. 10%フェニレフリン(10%PE)またはプラセボの施用後の
脱毛に必要な力のグラム。各データポイントは、
引き抜かれた10本の毛髪の平均である[平均(標準偏差)]。

【０１０７】

考察：

現在、多くの人々が種々の機械的毛髪処置を使用しており、それによって毛包に対する外傷性の力が増加し、牽引性脱毛症がもたらされている。ヒトの皮膚の各毛包は、α１アドレナリン受容体（α１－ＡＲ）を発現している立毛筋を含んでいる。α１－ＡＲアゴニストによる立毛筋の刺激は筋肉の収縮を引き起こし、毛包の脱毛に抵抗する反力を提供することができる。この実験では、フェニレフリン、選択的α１アゴニストの１０％溶液が頭皮の立毛を誘導することができ、それによって毛髪脱落を減少させ、脱毛のための閾値力を増加させることを証明した。本出願人らの知る限り、これは、美容処置から生じる牽引性脱毛症および過剰な毛髪脱落を治療するためのα１－ＡＲアゴニスト誘導性立毛の新規な機序を解明する最初の試験である。

【０１０８】

［実施例６］

ダイダイ抽出物

シトラス・アウランチウム（Ｃｉｔｒｕｓ　ａｕｒａｎｔｉｕｍ）からの高度精製（９０％超）天然ダイダイ抽出物を、ｐＨ５．２の緩衝溶液中２５％および１２．５％で、４人の対象の腕で試験して、立毛応答を判定した。１２．５％投与量は応答を誘発できなかった。２５％溶液は応答を誘発した。応答は約１５～３０分後に現れた。立毛は３～４時間続いた。

【０１０９】

参考文献：

１．Ｏｚｃｅｌｉｋ　Ｄ．Ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ　ｔｒａｃｔｉｏｎ　ａｌｏｐｅｃｉａ　ａｔｔｒｉｂｕｔａｂｌｅ　ｔｏ　ｐｏｎｙｔａｉｌ　ｈａｉｒｓｔｙｌｅ　ａｎｄ　ｉｔｓ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｗｉｔｈ　ｈａｉｒ　ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ．Ａｅｓｔｈｅｔｉｃ　Ｐｌａｓｔ　Ｓｕｒｇ　２００５：２９（４）：３２５－３２７．

2. Hjorth N. Traumatic marginal alopecia; a special type: alopecia groenlandica. Br J Dermatol 1957:69(9):319-322.
3. Khumalo NP, Jessop S, Gumedze F, Ehrlich R. Determinants of marginal traction alopecia in African girls and women. J Am Acad Dermatol 2008:59(3):432-438.
4. Hellmann K. The isolated pilomotor muscles as an in vitro preparation. J Physiol 1963:169:603-620.
5. Siepmann T, Gibbons CH, Illigens BM, Lafo JA, Brown CM, Freeman R. Quantitative pilomotor axon reflex test: a novel test of pilomotor function. Arch Neurol 2012:69(11):1488-1492.
6. Lewis T, Marvin HM. Observations upon a pilomotor reaction in response to faradism. J Physiol 1927:64(1):87-106.
7. Piascik MT, Perez DM. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. J Pharmacol Exp Ther 2001:298(2):403-410.
8. Wyness LA, McNeill G, Prescott GL. Trichotillometry: the reliability and practicality of hair pluckability as a method of nutritional assessment. Nutr J 2007:6:9.
9. Chase ES, Weinsier RL, Laven GT, Krumdieck CL. Trichotillometry: the quantitation of hair pluckability as a method of nutritional assessment. Am J Clin Nutr 1981:34(10):2280-2286.
10. Smelser DN, Smelser NB, Krumdieck CL, Schreeder MT, Laven GT. Field use of hair epilation force in nutrition status assessment. Am J Clin Nutr 1982:35:342-346.

【図１Ａ】

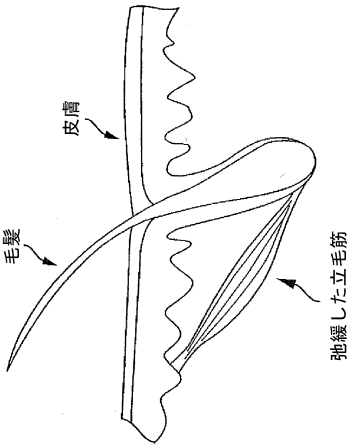


FIG. 1A

【図１Ｂ】

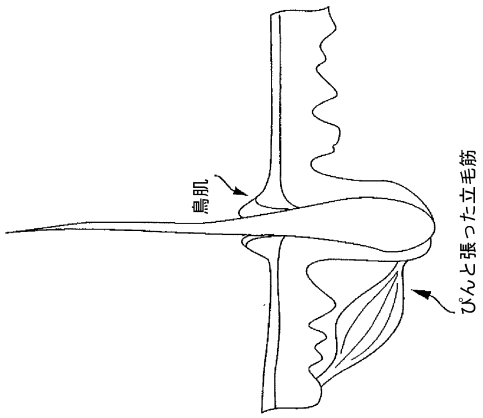
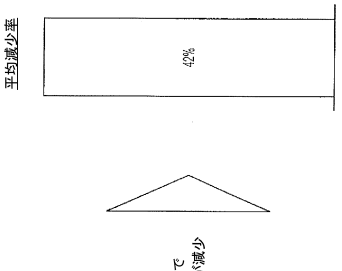


FIG. 1B

【図２】



患者ID	年齢	毛髪の数		変化%
		治療側	対照側	
2	25	0	3	100%
14	29	2	8	75%
11	24	8	28	71%
6	27	11	31	65%
9	32	2	5	60%
1	28	16	35	54%
8	28	6	12	50%
4	28	8	14	43%
5	35	17	28	39%
7	29	2	3	33%
15	28	5	7	29%
10	28	32	35	9%
3	35	10	10	0%
12	28	2	2	0%
13	40	7	7	0%

FIG. 2

【図３】

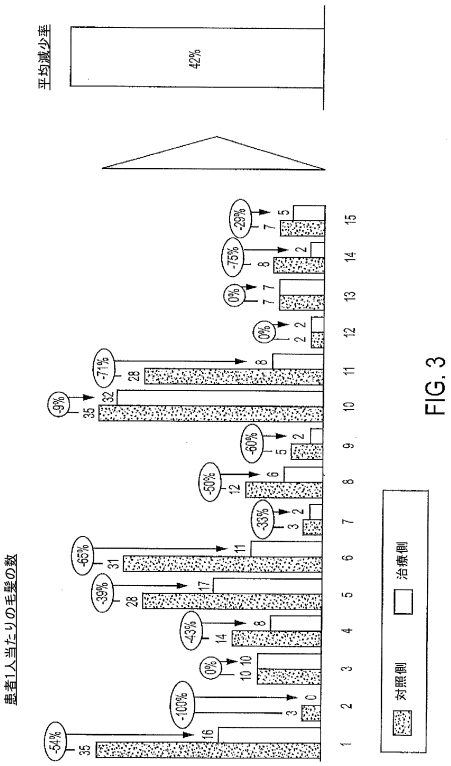


FIG. 3

【図４】

局所PE施用後の
頭皮の毛包の
脱毛力閾値が
約172%増加した。

患者#	力のグラム[平均(標準偏差)]		
	実験	対照	増加率
5	14.6 (4.8)	2.6 (1.5)	462%
1	13.0 (6.6)	2.6 (2.6)	400%
4	26.0 (7.9)	6.8 (6.4)	282%
10	30.2 (8.3)	9.4 (4.8)	221%
3	34.8 (2.9)	15.2 (2.4)	129%
9	22.0 (5.5)	11.2 (5.9)	96%
2	24.8 (2.9)	16.6 (2.7)	49%
8	20.4 (4.6)	14.6 (4.2)	40%
6	23.6 (11.1)	18.0 (3.2)	31%
7	18.4 (2.3)	17.6 (4.4)	5%

FIG. 4

【図５】

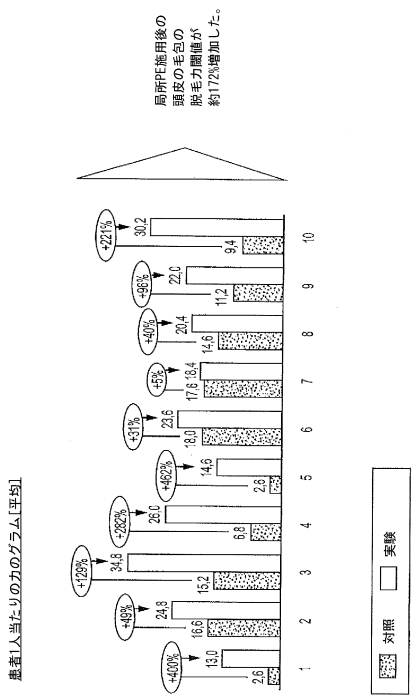


FIG. 5

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/213,355
(32)優先日 平成27年9月2日(2015.9.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/221,863
(32)優先日 平成27年9月22日(2015.9.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人 100196483
弁理士 川嵜 洋祐
(74)代理人 100203035
弁理士 五味渕 琢也
(74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
(74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
(74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩
(74)代理人 100182132
弁理士 河野 隆
(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
(72)発明者 ゴーレン, オフェル・エー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２６１４、アーバイン、フィッチ・１７７８０、スイート・１９２、アプライド・バイオロジー・インコーポレーティッド内
(72)発明者 マッコイ, ジョン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・９２６１４、アーバイン、フィッチ・１７７８０、スイート・１９２、アプライド・バイオロジー・インコーポレーティッド内

審査官 片山 真紀

(56)参考文献 特開２０１６－０４７８０６（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５４３８７６（ＪＰ，Ａ）
特開２００７－０２３４７０（ＪＰ，Ａ）
Hemodynamic Effects of Synephrine Treatment in Portal Hypertensive Rats, The Japanese Journal of Pharmacology, ２００１年, Vol.85 No.2, p.183-188, ＵＲＬ, https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjp/85/2/85_2_183/_pdf/-char/ja[retrieved on 2019-09-24]

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)

A61K 8/00-99、31/00-327
A61Q 1/00-90/00
A61P 17/14
CAplus/REGISTRY(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)