

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5078397号  
(P5078397)

(45) 発行日 平成24年11月21日(2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int.Cl.

F 1

C 12 Q 1/68 (2006.01)  
G 01 N 33/74 (2006.01)  
C 12 N 15/09 (2006.01)C 12 Q 1/68  
G 01 N 33/74  
C 12 N 15/00A  
A

請求項の数 2 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2007-64376 (P2007-64376)  
 (22) 出願日 平成19年3月14日 (2007.3.14)  
 (65) 公開番号 特開2008-220287 (P2008-220287A)  
 (43) 公開日 平成20年9月25日 (2008.9.25)  
 審査請求日 平成21年12月14日 (2009.12.14)

(73) 特許権者 501075431  
 株式会社ライカ  
 東京都港区南青山3丁目18番20号  
 (74) 代理人 100106611  
 弁理士 辻田 幸史  
 (74) 代理人 100087745  
 弁理士 清水 善廣  
 (74) 代理人 100098545  
 弁理士 阿部 伸一  
 (72) 発明者 川上 正也  
 神奈川県相模原市上鶴間2-3-3  
 審査官 引地 進

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】男性型脱毛症に対するフィナステリドの長期間の投与による有効性を短期間の投与によって予測する方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

男性型脱毛症に対するフィナステリドの6ヶ月間以上の長期間の投与による有効性を短期間の投与によって予測する方法であって、対象者のアンドロゲン受容体遺伝子の第1エクソンに存在するCAG繰り返し領域とGGC繰り返し領域におけるそれぞれの繰り返し数の合計が38~42から選択される基準数以下かそれよりも多いかを調べるとともに、投与開始から25~35日間経過後の対象者から採取した血液中の遊離テストステロン、IGF-1から選択される少なくとも1種の成分の濃度を測定し、投与開始時の濃度と比較することで、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が基準数以下であって、IGF-1の濃度が治療開始時の濃度よりも減少している場合、長期間の投与による効果があるまたはその蓋然性が高いと予測し、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が基準数よりも多く、遊離テストステロンの濃度が治療開始時の濃度よりも増加している場合、長期間の投与による効果がないまたはその蓋然性が高いと予測することを特徴とする方法。

## 【請求項 2】

CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計の基準数を40とすることを特徴とする請求項1記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、男性型脱毛症に対するフィナステリドの長期間の投与による有効性を短期間の投与によって予測する方法に関する。

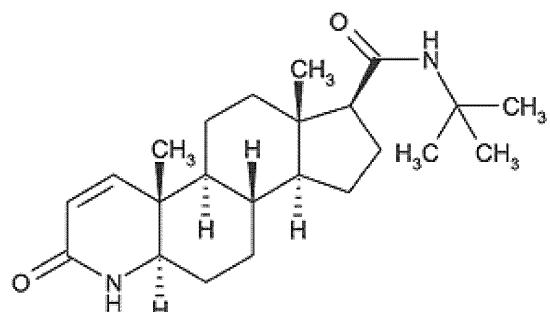
## 【背景技术】

【 0 0 0 2 】

男性型脱毛症 (Male Pattern Baldness: MPB) は、毛根に対する男性ホルモンの影響によって起こる、額部や頭頂部の頭髪が薄くなる疾患で、現代社会において悩みを抱えている男性が多いことは周知の通りである。男性型脱毛症に対する薬物治疗方法はいくつか存在するが、中でも下記の構造式で示されるフィナステリド (Finasteride) が有効であるとされている。

〔 0 0 0 3 〕

【化 1 】



10

20

〔 0 0 0 4 〕

男性型脱毛症に対する薬物治療は1週間や1ヶ月間といった短期間で効果が現れるものではない。従って、患者へのフィナステリドの投与も、通常、継続して6ヶ月間以上行われる。しかしながら、このような長期間の投与によっても効果が現れない患者が存在することが知られており、フィナステリドの有効性の程度は患者によって異なる場合が多い。そこで、本発明者は、これまでの研究成果として、アンドロゲン受容体遺伝子の第1エクソンに存在するCAG繰り返し領域とGGC繰り返し領域におけるそれぞれの繰り返し数の合計が少ない患者ほどフィナステリドが有効であるという関係を見出し、男性型脱毛症に対するフィナステリドの有効性を予測する方法として、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計をもとにして予測する方法を提案している（非特許文献1）。

30

【非特許文献1】Wakisaka et al., *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.*, 10: 293-294, 2005

## 【発明の開示】

### 【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

本発明者が提案した上記の方法は、長期間の投与を行わなくてもフィナステリドの有効性を予測することができるところから、個々の患者に対して効果的な治療を施すための指標として評価されている。しかしながら、時としてフィナステリドが有効であると予測された患者であるのに実際に治療を行うと有効でなかったといった場合も見受けられ、より精度よく予測する方法の開発が望まれていた。

40

そこで本発明は、男性型脱毛症に対するフィナステリドの長期間の投与による有効性をより正確に予測する方法を提供することを目的とする。

### 【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

本発明者は、上記の点に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計をもとにして予測する方法に加え、対象者へのフィナステリドの短期間の投与による血液中の特定の成分の濃度の変動を調べることで、その長期間の投与による有効性をより正確に予測することができるこを出した

【0007】

50

上記の知見に基づいてなされた本発明は、請求項 1 記載の通り、男性型脱毛症に対するフィナステリドの 6 ヶ月間以上の長期間の投与による有効性を短期間の投与によって予測する方法であって、対象者のアンドロゲン受容体遺伝子の第 1 エクソンに存在する C A G 繰り返し領域と G G C 繰り返し領域におけるそれぞれの繰り返し数の合計が 3 8 ~ 4 2 から選択される基準数以下かそれよりも多いかを調べるとともに、投与開始から 2 5 ~ 3 5 日間経過後の対象者から採取した血液中の遊離テストステロン、I G F - 1 から選択される少なくとも 1 種の成分の濃度を測定し、投与開始時の濃度と比較することで、C A G 繰り返し数と G G C 繰り返し数の合計が基準数以下であって、I G F - 1 の濃度が治療開始時の濃度よりも減少している場合、長期間の投与による効果があるまたはその蓋然性が高いと予測し、C A G 繰り返し数と G G C 繰り返し数の合計が基準数よりも多く、遊離テストステロン の濃度が治療開始時の濃度よりも増加している場合、長期間の投与による効果がないまたはその蓋然性が高いと予測することを特徴とする。10

また、請求項 2 記載の方法は、請求項 1 記載の方法において、C A G 繰り返し数と G G C 繰り返し数の合計の基準数を 4 0 とすることを特徴とする。10

#### 【発明の効果】

##### 【0 0 0 8】

本発明によれば、男性型脱毛症に対するフィナステリドの長期間の投与による有効性をより正確に予測する方法を提供することができる。20

##### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0 0 0 9】

本発明は、男性型脱毛症に対するフィナステリドの 6 ヶ月間以上の長期間の投与による有効性を短期間の投与によって予測する方法であって、対象者のアンドロゲン受容体遺伝子の第 1 エクソンに存在する C A G 繰り返し領域と G G C 繰り返し領域におけるそれぞれの繰り返し数の合計が 3 8 ~ 4 2 から選択される基準数以下かそれよりも多いかを調べるとともに、投与開始から所定期間経過後の対象者から採取した血液中の遊離テストステロン、5 - ジヒドロテストステロン、I G F - 1、T G F - 1 から選択される少なくとも 1 種の成分の濃度を測定し、投与開始時の濃度と比較することで、C A G 繰り返し数と G G C 繰り返し数の合計が基準数以下であって、5 - ジヒドロテストステロンおよび/または I G F - 1 の濃度が治療開始時の濃度よりも減少している場合、長期間の投与による効果があるまたはその蓋然性が高いと予測し、C A G 繰り返し数と G G C 繰り返し数の合計が基準数よりも多く、遊離テストステロンおよび/または T G F - 1 の濃度が治療開始時の濃度よりも増加している場合、長期間の投与による効果がないまたはその蓋然性が高いと予測することを特徴とするものである。30

##### 【0 0 1 0】

本発明において、対象者のアンドロゲン受容体遺伝子の第 1 エクソンに存在する C A G 繰り返し領域と G G C 繰り返し領域におけるそれぞれの繰り返し数の合計が 3 8 ~ 4 2 から選択される基準数以下かそれよりも多いかを調べる検査は、例えば前出の非特許文献 1 記載の方法に従い（必要であればさらに Ellis et al. J. Invest. Dermatol. 116: 452-456, 2001 を参照のこと）、検体として対象者から採取した血液細胞から抽出した D N A を用いてアンドロゲン受容体遺伝子の第 1 エクソンの P C R 反応を行った後、サンガーフラグメント法などの一般的な塩基配列決定法により行うことができる。C A G 繰り返し数と G G C 繰り返し数の合計の基準数は、例えば 4 0 とすればよく、この検査は、例えばフィナステリドの投与開始時に行えばよい。40

##### 【0 0 1 1】

投与開始から所定期間経過後の対象者から採取した血液中の遊離テストステロン、5 - ジヒドロテストステロン、I G F - 1、T G F - 1 から選択される少なくとも 1 種の成分の濃度を測定し、投与開始時の濃度と比較する操作は、例えば、フィナステリドの投50

与開始から25～35日後に行えばよい。なお、投与開始時と投与開始から所定期間経過後における血液中の各成分の濃度の測定は、免疫血清を用いたELISA法などの自体公知の測定法により行えばよい。

#### 【0012】

以上の2種類の検査によって、フィナステリドの投与開始からわずか例えは25～35日後に、以下の2種類の予測をすることができる。

(ア) CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が基準数以下であって、5-ジヒドロテストステロンおよび/またはIGF-1の濃度が治療開始時の濃度よりも減少している場合、長期間の投与による効果があるまたはその蓋然性が高い。

(イ) CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が基準数よりも多く、遊離テストステロンおよび/またはTGF-1の濃度が治療開始時の濃度よりも増加している場合、長期間の投与による効果がないまたはその蓋然性が高い。

10

#### 【実施例】

#### 【0013】

##### (実験方法)

48人の男性型脱毛症患者を対象に各患者に対して以下の実験を行った。

#### 【0014】

(1) フィナステリドの毎日1mgでの継続服用を開始するに際し、頭部の写真を撮影し、Hamilton-Norwoodの基準(必要であればNorwood, O.T., Male pattern baldness: classification and incidence. South Med. J. 68: 1359-1365, 1975を参考のこと)に独自の基準を追加して症状の判定を行い、その症状型を統計的処理を行うために下記の表1に従って1～9点の点数値に変換した。また、前出の非特許文献1記載の方法に従い、アンドロゲン受容体遺伝子の第1エクソンに存在するCAG繰り返し領域とGGC繰り返し領域におけるそれぞれの繰り返し数の合計を調べた。また、血液中の遊離テストステロン、5-ジヒドロテストステロン、IGF-1、TGF-1の各濃度を、免疫血清を用いたELISA法によって測定した。

20

#### 【0015】

##### (表1)

症状型	点数
I	1
II	2
II-V	3
III	4
III-V <sup>*)</sup>	5
IV	6
V	7
VI	8
VII	9

30

\*) 追加した独自基準。これ以外はHamilton-Norwoodの基準による

40

#### 【0016】

(2) フィナステリドの投与開始から1ヵ月後、血液中の遊離テストステロン、5-ジヒドロテストステロン、IGF-1、TGF-1の各濃度を、免疫血清を用いたELISA法によって測定した。

#### 【0017】

(3) フィナステリドの投与開始から6ヵ月後、再び頭部の写真を撮影し、上記の表1に従って症状型を点数値に変換し、6ヶ月間投与後の点数と投与開始時の点数との差をもつ

50

て症状の改善度を表現した。例えば、投与開始時の症状型がVIIであった患者がフィナステリドの投与によって症状型がVになった場合、点数値が9点から7点になったとみなし、改善度はその差である2点とした。

【0018】

(実験結果)

CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計とフィナステリドの6ヵ月間投与による症状の改善度との関係を図1に示す。図1から明らかなように、繰り返し数の合計が少ない患者ほどフィナステリドが有効(症状の改善度が高い)であった(点線は平均値の回帰線である)。

【0019】

CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が40以下の群と41以上の群に分けた患者のそれぞれの群のフィナステリドの投与開始時の血液中の遊離テストステロンの濃度の測定結果とフィナステリドの6ヵ月間投与による症状の改善度との関係を図2(a)に示す(測定結果は10pg/ml未満の群、10~15pg/mlの群、15pg/mlを超える群の3群に分けて表示)。また、フィナステリドの投与開始時に対する1ヶ月間投与した後の血液中の遊離テストステロンの増減とフィナステリドの6ヵ月間投与による症状の改善度との関係を図2(b)に示す(測定結果は増減が0pg/ml未満の群、0~3pg/mlの群、3pg/mlを超える群の3群に分けて表示)。図2(b)から明らかなように、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が41以上であって、血液中の遊離テストステロンの濃度がフィナステリドの投与開始時の濃度よりも3pg/mlを超えて増加している場合、フィナステリドを6ヵ月間投与しても効果が低いことがわかった。

【0020】

また、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が40以下の群と41以上の群に分けた患者のそれぞれの群のフィナステリドの投与開始時の血液中の5-ジヒドロテストステロンの濃度の測定結果とフィナステリドの6ヵ月間投与による症状の改善度との関係を図3(a)に示す(測定結果は0.5ng/ml未満の群、0.5~1ng/mlの群、1ng/mlを超える群の3群に分けて表示)。また、フィナステリドの投与開始時に対する1ヶ月間投与した後の血液中の5-ジヒドロテストステロンの増減とフィナステリドの6ヵ月間投与による症状の改善度との関係を図3(b)に示す(測定結果は増減が-0.3ng/ml未満の群、-0.3~0ng/mlの群、0ng/mlを超える群の3群に分けて表示)。図3(b)から明らかなように、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が40以下であって、血液中の5-ジヒドロテストステロンの濃度がフィナステリドの投与開始時の濃度よりも減少している場合、フィナステリドの6ヶ月間投与による効果が高いことがわかった。

【0021】

また、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が40以下の群と41以上の群に分けた患者のそれぞれの群のフィナステリドの投与開始時の血液中のIGF-1の濃度の測定結果とフィナステリドの6ヵ月間投与による症状の改善度との関係を図4(a)に示す(測定結果は190ng/ml未満の群、190~210ng/mlの群、210ng/mlを超える群の3群に分けて表示)。また、フィナステリドの投与開始時に対する1ヶ月間投与した後の血液中のIGF-1の増減とフィナステリドの6ヵ月間投与による症状の改善度との関係を図4(b)に示す(測定結果は増減が-20ng/ml未満の群、-20~0ng/mlの群、0ng/mlを超える群の3群に分けて表示)。図4(b)から明らかなように、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が40以下であって、血液中のIGF-1の濃度がフィナステリドの投与開始時の濃度よりも減少している場合、フィナステリドの6ヶ月間投与による効果が高いことがわかった。

【0022】

また、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が40以下の群と41以上の群に分けた患者のそれぞれの群のフィナステリドの投与開始時の血液中のTGF-1の濃度の

10

20

30

40

50

測定結果とフィナステリドの6ヶ月間投与による症状の改善度との関係を図5(a)に示す(測定結果は5ng/ml未満の群、5~8ng/mlの群、8ng/mlを超える群の3群に分けて表示)。また、フィナステリドの投与開始時に対する1ヶ月間投与した後の血液中のTGF-1の増減とフィナステリドの6ヶ月間投与による症状の改善度との関係を図5(b)に示す(測定結果は増減が0ng/ml未満の群、0~1ng/mlの群、1ng/mlを超える群の3群に分けて表示)。図5(b)から明らかのように、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計が41以上であって、血液中のTGF-1の濃度がフィナステリドの投与開始時の濃度よりも増加している場合、フィナステリドを6ヶ月間投与しても効果が低いことがわかった。

【産業上の利用可能性】

10

【0023】

本発明は、男性型脱毛症に対するフィナステリドの長期間の投与による有効性をより正確に予測する方法を提供することができる点において産業上の利用可能性を有する。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】実施例における、CAG繰り返し数とGGC繰り返し数の合計とフィナステリドの6ヶ月間投与による症状の改善度との関係を示す図である。

【図2】(a)はフィナステリドの投与開始時の血液中の遊離テストステロンの濃度の測定結果とフィナステリドの6ヶ月間投与による症状の改善度との関係を示す図であり、(b)はフィナステリドの投与開始時に対する1ヶ月間投与した後の血液中の遊離テストステロンの増減とフィナステリドの6ヶ月間投与による症状の改善度との関係を示す図である。

20

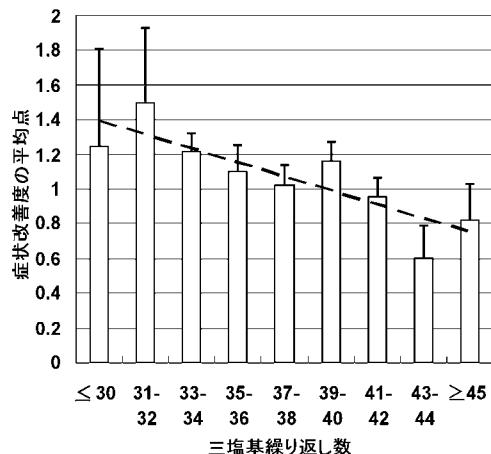
【図3】同、(a)はフィナステリドの投与開始時の血液中の5-ジヒドロテストステロンの濃度の測定結果との関係を示す図であり、(b)はフィナステリドの投与開始時に対する1ヶ月間投与した後の血液中の5-ジヒドロテストステロンの増減との関係を示す図である。

【図4】同、(a)はフィナステリドの投与開始時の血液中のIGF-1の濃度の測定結果との関係を示す図であり、(b)はフィナステリドの投与開始時に対する1ヶ月間投与した後の血液中のIGF-1の増減との関係を示す図である。

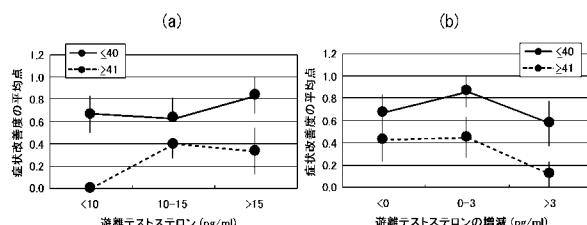
【図5】同、(a)はフィナステリドの投与開始時の血液中のTGF-1の濃度の測定結果との関係を示す図であり、(b)はフィナステリドの投与開始時に対する1ヶ月間投与した後の血液中のTGF-1の増減との関係を示す図である。

30

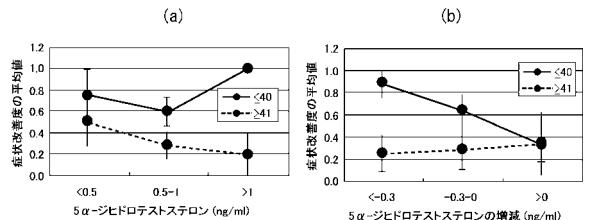
【図1】



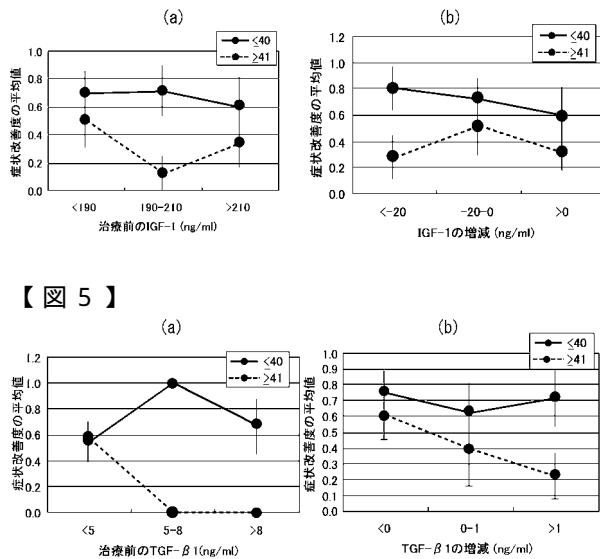
【図2】



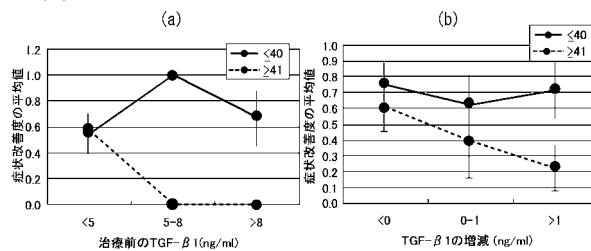
【図3】



【図4】



【図5】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. , 2005年, Vol.10, pp.293-294  
Skin Surgery , 2006年, Vol.15, No.2, pp.67-74  
日薬理誌 , 2006年, 第127巻, pp.495-502  
日老医誌 , 2004年, 第41巻, pp.598-600  
臨牀と研究 , 2003年, 第80巻、第10号 , pp.37-41

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 12 N 15 / 00 - 15 / 90  
C 12 Q 1 / 00 - 3 / 00  
C A P L U S / B I O S I S / M E D L I N E / W P I D S ( S T N )  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I )