

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02017/069113

発行日 平成30年8月30日 (2018. 8. 30)

(43) 国際公開日 平成29年4月27日 (2017. 4. 27)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|---------------------------|------------------|-----------------|
| A 6 1 K 31/713 (2006.01) | A 6 1 K 31/713 | 4 C 0 8 3 |
| A 6 1 P 17/14 (2006.01) | A 6 1 P 17/14 | 4 C 0 8 5 |
| A 6 1 K 31/444 (2006.01) | A 6 1 K 31/444 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/7088 (2006.01) | A 6 1 K 31/7088 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 P | 4 H 0 4 5 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 | | (全 24 頁) 最終頁に続く |

出願番号 特願2017-546549 (P2017-546549)
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2016/080815
 (22) 国際出願日 平成28年10月18日 (2016. 10. 18)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-205999 (P2015-205999)
 (32) 優先日 平成27年10月20日 (2015. 10. 20)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 504179255
 国立大学法人 東京医科歯科大学
 東京都文京区湯島 1-5-4 5
 (74) 代理人 100106297
 弁理士 伊藤 克博
 (72) 発明者 篠崎 昇平
 東京都文京区湯島一丁目5番45号 国立
 大学法人東京医科歯科大学内
 (72) 発明者 下門 顕太郎
 東京都文京区湯島一丁目5番45号 国立
 大学法人東京医科歯科大学内
 Fターム(参考) 4C083 AB00 AC521 AC522 AC851 AC852
 CC37 EE22
 4C085 AA14 BB22

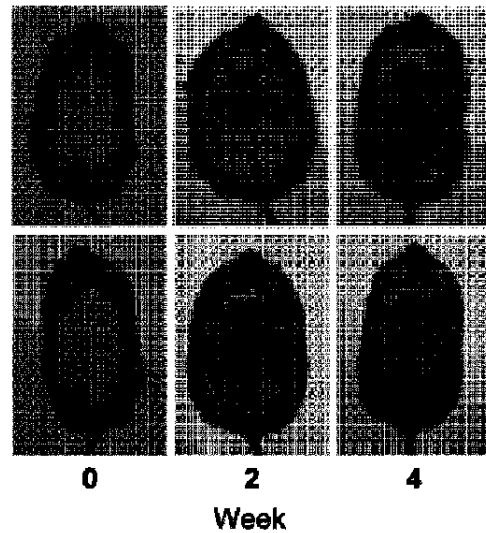
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 発毛促進組成物およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、新たな、発毛もしくは育毛を促進する組成物、または脱毛を予防する組成物を提供することに関する。より具体的には、iNOS阻害剤を有効成分として含有する組成物が提供される。iNOS阻害剤を有効成分として含有する組成物を哺乳動物に投与すると発毛もしくは育毛に対して有利な効果が得られる。iNOS阻害剤としては、低分子化合物、抗体、アンチセンスオリゴやsiRNAなどの核酸医薬を使用しうる。発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に有効な物質をスクリーニングするための方法も提供される。

Aminoguanidine



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための組成物であって、i N O S 阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

i N O S 阻害剤が 1 4 0 0 W、アミノグアニジン、B Y K 1 9 1 0 2 3、A M T 塩酸塩、A R - C 1 0 2 2 2 2、L - N I O、L - N I L、S - エチルイソチオ尿素、S - メチルイソチオ尿素、S - アミノエチルイソチオ尿素、2 - イミノピペリジン、プチルアミン、O N O - 1 7 1 4、L - N G - ニトロアルギニン、L - N G - モノメチルアルギニン、L - ニトロアルギニンメチルエステル、およびデキサメタゾンから成る群から選択される化合物である、請求項 1 記載の組成物。

10

【請求項 3】

i N O S 阻害剤がモノクローナル抗体またはその断片である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】

i N O S 阻害剤がアンチセンスオリゴヌクレオチドである、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】

i N O S 阻害剤が s i R N A である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】

医薬組成物である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 7】

美容用組成物である、請求項 1 記載の組成物。

20

【請求項 8】

美容サプリメントである、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】

経口剤である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 10】

注射剤である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 11】

外皮用剤である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 12】

哺乳動物における発毛もしくは育毛を促進または脱毛を予防するための方法であって、i N O S 阻害剤を該哺乳動物に投与することを含む、方法。

30

【請求項 13】

哺乳動物がヒトである、請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

哺乳動物がイヌ、ネコ、またはヒツジである、請求項 12 記載の方法。

【請求項 15】

哺乳動物における発毛もしくは育毛を促進または脱毛を予防するための方法であって、i N O S を阻害する工程を含む、方法。

【請求項 16】

発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための医薬の製造における、i N O S 阻害剤の使用。

40

【請求項 17】

発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に有効な物質をスクリーニングするための方法であって、

i) i n v i t r o で i N O S と試験物質とを接触させる工程、

i i) i N O S の活性を測定する工程、および

i i i) 該試験物質が i N O S の活性を低下させるか否かを決定する工程

を含む、方法。

【請求項 18】

50

i N O S の活性を増強する組成物を投与して i N O S の活性を増強する工程を含む、毛髪
の成長を阻害する方法。

【請求項 19】

N O を発生させる組成物を対象に投与する工程を含む、毛髪
の成長を阻害する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、発毛もしくは育毛を促進する組成物、脱毛を予防する組成物、または発毛も
しくは育毛を促進する物質および脱毛を予防する物質のスクリーニング方法に関する。よ
り具体的には、i N O S 阻害剤を含有する組成物、または i N O S の阻害活性を指標とす
るスクリーニング方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

毛髪
の成長は一般に、成長期(anagen)、退行期(catagen)、休止期(telogen)に分類され
る(非特許文献1)。ヒトの頭髪の場合、成長期が2~7年続いた後、退行期、休止期を
経て、脱毛する。

【0003】

毛髪
の主な機能としては、外傷や直射日光からの保護を提供すること、体温喪失の防止
などがあるが、毛髪は、社会的コミュニケーションを媒介する上でも重要であり、頭髪量
の減少は人々のQ O Lの低下も招きうる。

20

【0004】

脱毛
の原因は、男性型脱毛症、脂漏性脱毛症、老人性脱毛症、円形脱毛症、制癌剤の投
与などが原因の薬物脱毛症、瘢痕性脱毛症、出産後に起こる産後脱毛症などに分類する
ことができる。しかし、これらの脱毛への対処法は、今のところ十分に確立されていない。

【0005】

現在、医薬品として認可されている主な発毛・育毛剤には、ミノキシジルとフィナス
テリドがある。ミノキシジルは、当初、血管拡張を主作用とする経口の高血圧治療剤として
開発された医薬品であるが、高血圧治療剤による治療を受けている患者に適応したところ
、血管を拡張し、毛根の再生を促すなどの多毛症が認められたことから、医療用の外用発
毛剤として改めて開発された医薬品である。ミノキシジルはA T P 感受性Kチャネルの活
性化を介して血管拡張する。ミノキシジルの主な作用は、毛包の休止期から初期成長期へ
の移行を促進することで発毛を促す、毛包を成長させて毛髪を太い毛に成長させる、とい
ったものであると考えられている。D H T (ジヒドロテストステロン)は皮脂腺の受容体
と結びつき、毛の成長を阻害する作用をもつ。フィナステリドは、男性ホルモンテスト
ステロンをD H T へ変換する酵素である2型5-還元酵素を阻害し、D H T の生成を抑制
することによって作用する。男性ホルモンを原因とする前立腺肥大症の治療薬を男性型脱
毛症(A G A)の治療薬に応用して開発された医薬品である。

30

【0006】

これら
の医薬品が現在市販されているものの、脱毛対策に関しては、より有効な医薬品
が今なお求められている。

40

【0007】

一酸化窒素合成酵素(N O S、E C 1 . 1 4 . 1 3 . 3 9)は、窒素酸化物である一酸化
窒素(N O)の合成に関する酵素である。N O S は常時細胞内に一定量存在する構成
型N O S (c N O S)と、炎症やストレスにより誘導される誘導型N O S (i N O S、N
O S 2)に分類され、さらにc N O S は、神経型のn N O S (N O S 1)と血管内皮型の
e N O S (N O S 3)とに分類される(非特許文献2)。i N O S は、炎症性刺激として
知られるリポポリサッカライド(L P S)などによって誘導され、免疫系、心血管系、肺
などにおいて発現される。i N O S は、病原体に対する生体防御に関与することが知られ

50

ている。これまで、iNOS阻害剤は、抗炎症薬や抗がん剤としての使用、敗血症などの治療を目的として開発されてきたが、美容サプリメントや化粧品などを含め、治療に有効な薬剤の開発までには至っていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】K. S. Stenn and R. Paus, PHYSIOLOGICAL REVIEWS Vol. 81, No. 1, January 2001, pp.449-494

【非特許文献2】Patrick Vallance & James Leiper, Nature Reviews Drug Discovery Vol. 1, No. 12, December 2002, pp.939-950

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、新たな発毛もしくは育毛を促進する組成物、または脱毛を予防する組成物を提供することを目的の一つとする。また、本発明は、発毛もしくは育毛を促進する物質および脱毛を予防する物質の新たなスクリーニング方法を提供することを別の目的の一つとする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

発明者らは、炎症と糖尿病のつながりを解明する目的で作成したiNOS欠損ob/obマウスにおいて、発毛が促進されることを見出した。また、iNOS単独欠損マウスにおいても野生型と比較して発毛が促進されることを見出した。そして、既存の複数のiNOS阻害剤が発毛に対して効果を発揮することを確認した。本発明は、これらの知見を基礎とするものであり、具体的には以下の事項に関する。

20

【0011】

[1] 発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための組成物であって、iNOS阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする、組成物。

[2] iNOS阻害剤が1400W、アミノグアニジン、BYK191023、AMT塩酸塩、AR-C102222、L-NIO、L-NIL、S-エチルイソチオ尿素、S-メチルイソチオ尿素、S-アミノエチルイソチオ尿素、2-イミノピペリジン、ブチルアミン、ONO-1714、L-NG-ニトロアルギニン、L-NG-モノメチルアルギニン、L-ニトロアルギニンメチルエステル、およびデキサメタゾンから成る群から選択される化合物である、[1]記載の組成物。

30

[3] iNOS阻害剤がモノクローナル抗体またはその断片である、[1]記載の組成物。

[4] iNOS阻害剤がアンチセンスオリゴヌクレオチドである、[1]記載の組成物。

[5] iNOS阻害剤がsiRNAである、[1]記載の組成物。

[6] 医薬組成物である、[1]記載の組成物。

[7] 美容用組成物である、[1]記載の組成物。

[8] 美容サプリメントである、[1]記載の組成物。

40

[9] 経口剤である、[1]記載の組成物。

[10] 注射剤である、[1]記載の組成物。

[11] 外皮用剤である、[1]記載の組成物。

[12] 哺乳動物における発毛もしくは育毛を促進または脱毛を予防するための方法であって、iNOS阻害剤を該哺乳動物に投与することを含む、方法。

[13] 哺乳動物がヒトである、[12]記載の方法。

[14] 哺乳動物がイヌ、ネコ、またはヒツジである、[12]記載の方法。

[15] 哺乳動物における発毛もしくは育毛を促進または脱毛を予防するための方法であって、iNOSを阻害する工程を含む、方法。

[16] 発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための医薬の製造における、

50

i N O S 阻害剤の使用。

[1 7] 発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に有効な物質をスクリーニングするための方法であって、i) i n v i t r o で i N O S と試験物質とを接触させる工程、i i) i N O S の活性を測定する工程、および i i i) 該試験物質が i N O S の活性を低下させるか否かを決定する工程を含む、方法。

[1 8] i N O S の活性を増強する組成物を投与して i N O S の活性を増強する工程を含む、毛髪の成長を阻害する方法。

[1 9] N O を発生させる組成物を対象に投与する工程を含む、毛髪の成長を阻害する方法。

【図面の簡単な説明】

10

【 0 0 1 2 】

【図 1】 i N O S 欠損 o b / o b マウスおよび o b / o b マウスの発毛経過（6 週間）を示す図面である（上段と下段はそれぞれ別の個体）。

【図 2】 i N O S ノックアウトマウスおよび野生型マウスの発毛経過（4 週間）を示す図面である（上段と下段はそれぞれ別の個体）。

【図 3】 生理食塩水投与の o b / o b マウスの発毛経過（4 週間）を示す図面である（上段と下段はそれぞれ別の個体）。

【図 4】 i N O S 阻害剤（1 4 0 0 W）による発毛促進（4 週間）を示す図面である（上段と下段はそれぞれ別の個体）。

【図 5】 i N O S 阻害剤（L - N I L）による発毛促進（4 週間）を示す図面である（上段と下段はそれぞれ別の個体）。

20

【図 6】 i N O S 阻害剤（B Y K 1 9 1 0 1 3）による発毛促進（4 週間）を示す図面である（上段と下段はそれぞれ別の個体）。

【図 7】 i N O S 阻害剤（アミノグアニジン）による発毛促進（4 週間）を示す図面である（上段と下段はそれぞれ別の個体）。

【図 8】 i N O S 阻害剤による発毛スコアを示す図面である。

【図 9】 C 3 H マウスにおける、アミノグアニジン塗布（右側の上下 2 段）による発毛促進（1 6 日間）を示す図面である（上段と下段はそれぞれ別の個体）。左側の上下 2 段は対照のマウス。

【図 1 0】 C 5 7 B L / 6 マウスにおける、アミノグアニジン塗布（右側）による発毛促進（1 2 日間）を示す図面である。左側の写真は対照のマウス。

30

【図 1 1】 1 4 週齢の野生型マウスと o b / o b マウスを用いた、皮膚片における遺伝子発現量の分析結果を示す図面である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 3 】

以下に、本発明を詳細に説明する。発明者らは、炎症と糖尿病のつながりを解明する目的で作成した i N O S 欠損 o b / o b マウスにおいて、発毛が促進されることを見出した。また、i N O S 単独欠損マウスにおいても野生型と比較して発毛が促進されることを見出した。加えて、既存の i N O S 阻害剤が発毛に対して効果を発揮することを発見した。

【 0 0 1 4 】

40

発毛育毛促進組成物

本発明の実施形態の一つは、発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための組成物であって、i N O S 阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする組成物に関する。

【 0 0 1 5 】

i N O S

一酸化窒素合成酵素（N O S、E C 1 . 1 4 . 1 3 . 3 9）は、窒素酸化物である一酸化窒素（N O）の合成に参与する酵素である。N O S は常時細胞内に一定量存在する構成型 N O S（c N O S）と、炎症やストレスにより誘導される誘導型 N O S（i N O S、N O S 2）に分類され、さらに c N O S は、神経型の n N O S（N O S 1）と血管内皮型の

50

e NOS (NOS3) とに分類される。i NOS (induced Nitric Oxide Synthase) は炎症やストレスにより誘導される誘導型 NOS のうちの一つであり、免疫系、心血管系の組織や細胞、肺などで発現がみられ、病原体に対する生体防御に関与することが知られている。症性サイトカインや細菌毒素の刺激により誘導される i NOS は多量の NO を産生し、活性酸素と反応することにより周囲の細胞に対して毒性を発揮する。i NOS 由来の NO は、非自己の細胞に対してのみ毒性を発揮するのではない。たとえば、細菌毒素により血管平滑筋で誘導された i NOS 由来の多量の NO は、強力な血管拡張と過剰な透過性の亢進を生じ、エンドトキシンショックを誘発する。また、グリア細胞などで誘導された i NOS 由来の NO により中枢神経細胞の変性や脱落が生じることや I 型糖尿病などの自己免疫疾患でみられる細胞障害にも i NOS の関与が指摘されている。

10

【0016】

i NOS 阻害剤

i NOS 阻害剤は、i NOS の活性を阻害するものでも、発現を抑制するものでも良い。また、i NOS 阻害剤は、選択的 i NOS 阻害剤であっても、非選択的 NOS 阻害剤であっても良い。i NOS 阻害剤は、例えば、低分子化合物や、抗体、核酸などの高分子でありうる。

【0017】

低分子 i NOS 阻害剤

i NOS を阻害する低分子化合物としては、例えば、Tocris 社より市販されている選択的 i NOS 阻害剤である 1400W を使用することができる。1400W は、補酵素である NADPH の結合を阻害する。L-NIL は別の低分子阻害剤であり、基質であるアルギニンおよびチオシトルリンのアナログである。アミノグアニジンは、基質であるアルギニンおよびチオシトルリンのアナログであり、非可逆的な i NOS 阻害剤として働く。BYK190123 は、i NOS の二量体形成を阻害する (i NOS は二量体となることで NO を産生できる)。

20

【0018】

その他の選択的 i NOS 阻害剤としては、例えば、S-エチルイソチオ尿素、S-メチルイソチオ尿素、S-アミノエチルイソチオ尿素、2-イミノピペリジン、ブチルアミン、ONO-1714 (融合ピペリジン誘導体; (1S, 5S, 6R, 7R)-7-クロロ-3-イミノ-5-メチル-2-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタンヒドロクロリド)、AMT 塩酸塩 (2-アミノ-5, 6-ジヒドロ-6-メチル-4H-1, 3-チアジン塩酸)、AR-C102222 などがある。非選択的 NOS 阻害剤としては、L-N^G-ニトロアルギニン、L-N^G-モノメチルアルギニン、L-ニトロアルギニンメチルエステル、L-NIO などがある。i NOS 発現抑制剤としては、デキサメタゾンがある。これらの i NOS 阻害性低分子化合物は、薬学的に許容される塩または誘導体の形で用いることもできる。

30

【0019】

抗 i NOS 抗体

i NOS 阻害剤は、抗 i NOS 抗体であってもよい。抗 i NOS 抗体は、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体を使用できるが、モノクローナル抗体を用いることが好ましい。i NOS に対する阻害活性を有する抗体であれば、全長である必要はなく、抗体の断片であっても使用することができる。抗体の由来する哺乳動物は、特に限定されず、ヒト抗体、マウス抗体、ラット抗体、ウサギ抗体、ヒツジ抗体などを使用できる。ヒトに対して用いる場合、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体のいずれであっても使用することができるが、ヒト抗体であることが好ましい。また、抗体または抗体の断片は、ファージディスプレイ法等によるスクリーニングによって同定されたペプチド配列を含むものであってもよい。さらに、核酸により構成されるアプタマーも通常の抗体と同様に使用できる。

40

【0020】

抗 i NOS アンチセンスオリゴヌクレオチド

50

i N O S 阻害剤は、抗 i N O S アンチセンスオリゴヌクレオチドであってもよい。アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、例えば、10～50塩基のオリゴヌクレオチドを i N O S 遺伝子の塩基配列に基づき設計することができる。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、R N A、D N A、その他の修飾核酸を含みうる。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的配列に完全に相補的なものであっても、1もしくは複数のミスマッチを含むものであってもよい。i N O S 遺伝子の塩基配列は既知であり、例えば、G e n B a n k などのデータベースから入手することができる：

NOS2 nitric oxide synthase 2, inducible [Homo sapiens (human)]

Gene ID: 4843

mRNA: NM_000625.4

10

Nos2 nitric oxide synthase 2, inducible [Mus musculus (house mouse)]

Gene ID: 18126

mRNA: NM_001313921.1

【 0 0 2 1 】

s i R N A

i N O S 阻害剤は、i N O S を標的とした s i R N A であってもよい。i N O S 遺伝子の塩基配列は既知であり、例えば、G e n B a n k などのデータベースから入手することができる。s i R N A の設計法は当業者には既知である。

【 0 0 2 2 】

医薬組成物

20

本発明の実施形態の一つは、発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための医薬組成物であって、i N O S 阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物に関する。言い換えれば、本発明の実施形態の一つは、発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための医薬の製造における、i N O S 阻害剤の使用に関する。有効成分として働く i N O S 阻害剤としては、例えば、上記のような低分子化合物、抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、s i R N A などを使用できる。本発明に係る医薬組成物は、錠剤、粉末、液体、半固体などの任意の形態をとることができ、i N O S 阻害剤に加えて、適当な賦形剤、添加剤を含みうる。また、本発明に係る医薬組成物には、ミノキシジルやフィナスチドなどの他の活性成分が配合されていてもよい。各成分の配合量は、医薬として許容される範囲で適宜決定することができる。また、組成物の投与量は、使用する阻害剤の種類、投与する対象に応じて、適宜決定することができる。投与経路についても、使用する阻害剤の種類、投与する対象に応じて、適宜決定することができる。

30

【 0 0 2 3 】

本発明に係る医薬組成物は、脱毛症もしくは薄毛の治療もしくは予防に使用することができる。脱毛症の類型としては、男性型脱毛症、脂漏性脱毛症、老人性脱毛症、円形脱毛症、制癌剤の投与などが原因の薬物脱毛症、瘢痕性脱毛症、出産後に起こる産後脱毛症、精神疾患の抜毛症を挙げることができるが、これらに限定はされない。

【 0 0 2 4 】

美容用組成物

本発明の実施形態の一つは、発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための美容用組成物であって、i N O S 阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする美容用組成物に関する。有効成分として働く i N O S 阻害剤としては、例えば、上記のような低分子化合物、抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、s i R N A などを使用できる。本発明に係る美容用組成物は、液体、エマルジョン、ゲル、クリームなどの任意の形態をとりうる。i N O S 阻害剤の含有量は、使用する阻害剤の種類、適用する対象に応じて、適宜決定することができる。

40

【 0 0 2 5 】

美容サプリメント

本発明の実施形態の一つは、発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に有用な美容サプリメントであって、i N O S 阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする美容サ

50

プリメントに関する。有効成分として働く i N O S 阻害剤としては、例えば、上記のような低分子化合物、抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、s i R N A などを使用できる。本発明に係る美容サプリメントは、錠剤、粉末、液体などの任意の形態をとりうる。本発明に係る美容サプリメントは、例えば、1日1~3回、食前、食中、食後に経口摂取するものとして調製されうる。

【0026】

発毛育毛促進方法、脱毛予防方法

本発明の実施形態の一つは、哺乳動物における発毛もしくは育毛を促進または脱毛の予防するための方法に関する。このような方法は、i N O S を阻害する工程、より具体的には、例えば、i N O S 阻害剤を該哺乳動物に投与することを含みうる。哺乳動物としては、例えば、ヒト、サル、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、アルパカ、ウマ、ミンク、キツネ、テン、タヌキ、チンチラ、ラッコ、カワウソ、ビーバー、アザラシなどが含まれる。投与量は、使用する阻害剤の種類、投与する対象に応じて、適宜決定することができる。投与経路についても、使用する阻害剤の種類、投与する対象に応じて、適宜決定することができる。好ましい投与経路としては、例えば、液剤、ローション剤、クリーム剤の脱毛領域への塗布または噴霧、あるいは、液剤の皮下注射、固形剤、液剤の経口投与を挙げることができる。i N O S 阻害剤を含有する貼付剤を調製して皮膚に適用してもよい。

10

【0027】

スクリーニング方法

本発明の実施形態の一つは、発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に有効な物質をスクリーニングするための方法に関する。このようなスクリーニング方法は、以下の工程 i ~ i i i を含みうる：

20

- i) *in vitro* で i N O S と試験物質とを接触させる工程、
- i i) i N O S の活性を測定する工程、および
- i i i) 該試験物質が i N O S の活性を低下させるか否かを決定する工程。

【0028】

i N O S 活性の測定は、当業者に公知の任意の方法を用いて行うことができる。上記のスクリーニング方法によって同定された物質は、本発明に係る、発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための組成物の成分として有用である。また、本発明に係る、哺乳動物における発毛もしくは育毛を促進または脱毛の予防するための方法において、該哺乳動物に投与する物質としても有用である。

30

【0029】

毛髪の成長を阻害する方法

本発明の実施形態の一つは、i N O S の活性を増強する工程を含む、毛髪の成長を阻害する方法に関する。このような方法は、i N O S の活性を増強する組成物を投与する工程を含みうる。i N O S の活性は、例えば、細胞における i N O S の発現を誘導することによって増強しうる。i N O S の発現は、例えば、L P S やサイトカインにより誘導されることが既知であるが、これらに限られるものではなく、i N O S の発現を誘導する任意の物質が使用されうる。また、i N O S の活性自体を増強する物質または i N O S 自体（核酸もしくはタンパク質）も使用されうる。さらに、本発明の別の実施形態の一つとして、i N O S の活性を増強する物質を含む、毛髪の成長を阻害する組成物も含まれる。

40

【0030】

本発明の実施形態の一つは、NO を発生させる組成物（NO 供与剤、NO ドナーを含む組成物）を対象に投与する工程を含む、毛髪の成長を阻害する方法に関する。このような NO を発生させる薬剤として、具体的には S N A P、G S N O、C y s N O、N O R、および N O C が挙げられるが、これらに限定はされない。投与方法は、使用する薬剤の性質や利便性に基づき、適宜決定することができるが、例えば、液剤、ローション剤、クリーム剤の塗布または噴霧、あるいは、液剤の皮下注射、貼付剤の皮膚への適用などが挙げられる。さらに、本発明の別の実施形態の一つとして、NO を発生させる薬剤（NO 供与剤

50

、N Oドナー)を含む、毛髪成長を阻害するための組成物も含まれる。

【0031】

以下に、実施例を示して本発明を具体的に説明するが、これらにより本発明は何ら制限を受けるものではない。

【実施例】

【0032】

例1: iNOS欠損マウスを用いた発毛実験

Jackson Lab社から購入したiNOS-KOマウスおよびob/obマウスを交配し、iNOS-KO;ob/obマウスを作成した。対照群となるob/obマウスは交配の過程で得られたiNOS(+/+);ob(+/-)の個体を掛け合わせて生まれたob/obマウスを用いた。おのおの8週齢の雄性個体を用いて実験を開始した。ob/obマウスは麻酔下(塩酸ケタミン・塩酸キシラジン混合麻酔)で全マウスの背中を電気シェーバーで剃毛し、市販の除毛クリーム(クラシエ社製のエピラット除毛クリーム)で除毛した後、1ヶ月以上経過しても発毛が認められない。一方、iNOS-KO;ob/obマウスでは除毛後2週間で皮膚にメラニン色素の沈着が認められ、3週間後には広範囲に渡って発毛が確認され、6週間後にはほぼ元の状態に戻る(図1)。

10

【0033】

ob/obマウス交配の過程で得られる正常マウス(C57BL/6系統)では、除毛後一週間でメラニン色素の沈着が認められ、1ヵ月後にはほぼ元の状態に毛が生えそろう。一方、iNOS-KO;ob/obマウス交配の過程で得られるiNOS単独欠損マウスでは、正常マウスよりも発毛過程が促進されており、除毛後一週間で発毛が認められ、二週間後にほぼ元の状態にまで毛が生えそろう(図2)。

20

【0034】

これらのiNOSノックアウトマウスの観察結果は、iNOS活性の抑制により毛髪成長を促進しうることを示している。また、これらの結果は、遺伝子ノックアウトだけでなく、他の手法によるiNOS活性の抑制、例えば任意の低分子阻害剤を用いることによっても、同様な結果が得られることを示唆している。また逆に、これらの観察結果は、iNOS活性の増強により毛髪成長を抑制できることも示唆していると考えられる。

【0035】

例2: iNOS阻害剤を用いた発毛実験

この実験では、三協ラボより購入したob/obマウスを用いた。8週齢の時点で麻酔下(塩酸ケタミン/塩酸キシラジン混合麻酔)で全マウスの背中を電気シェーバーで剃毛し、市販の除毛クリーム(クラシエ社製のエピラット除毛クリーム)で除毛した。実験開始日より各iNOS阻害剤の投与あるいは塗布を行った。用いたiNOS阻害剤の用法、用量は以下のとおりである。選択的iNOS阻害剤である1400W、L-NIL、およびBYK191023はToCRIS社より購入し、生理食塩水に溶解し、それぞれ10mg/kg、20mg/kg、30mg/kgとなるように腹腔内投与した。コントロール群には生理食塩水を腹腔内投与した。月曜日から金曜日までの連続して5日間の投与を1ヶ月続けた。同じく選択的iNOS阻害剤であるアミノグアニジンは東京化成工業株式会社より購入し、10%(w/v)となるように生理食塩水に溶解し、除毛部に100μl塗布した。コントロール群には生理食塩水を用いた。月曜日から金曜日までの連続して5日間の塗布を1ヶ月続けた。1週間に1度、背面の写真撮影を行い、12週齢になるまで観察を続けた。投与開始日から7日毎に、刈毛部の発毛状態を、以下の発毛スコア基準を用いて採点した。

30

40

【0036】

(発毛スコア基準)

0 = 発毛無し

1 = 刈毛部の10%未満に発毛

2 = 刈毛部の10%以上、20%未満に発毛

3 = 刈毛部の20%以上、30%未満に発毛

50

- 4 = 刈毛部の30%以上、40%未満に発毛
- 5 = 刈毛部の40%以上、50%未満に発毛
- 6 = 刈毛部の50%以上、60%未満に発毛
- 7 = 刈毛部の60%以上、70%未満に発毛
- 8 = 刈毛部の70%以上、80%未満に発毛
- 9 = 刈毛部の80%以上、90%未満に発毛
- 10 = 刈毛部の90%以上に発毛

【0037】

これまでに知られているように（例えば、W02012/124614A1を参照）、ob/obマウスに生理食塩水のみを投与したコントロール群では発毛が認められなかった（図3）。1400W投与開始から2週間で皮膚にメラニン色素の沈着を認め、4週間で広範囲に渡って発毛が確認された（図4）。L-NILは1400Wと比較してややメラニン色素の沈着時期が遅れ、投与開始から3週間で沈着が確認され、4週間で発毛が確認された（図5）。同じく、BYK191023は投与開始から3週間で沈着が確認され、4週間で発毛が確認された（図6）。L-NILおよびBYK191023は1400Wと比較し発毛範囲がすくなく、アミノグアニジンは塗布開始より1週間で皮膚にメラニン色素の沈着を認め、2週間後には発毛が確認された。塗布開始3週間で広範囲に渡って発毛が確認され、4週間でほぼ元の状態と同じにまで戻った（図7）。各iNOS阻害剤投与群およびコントロール群の発毛スコアを図8に示す。

10

【0038】

これらのデータは、iNOSノックアウトマウスの観察結果から示唆されたように、複数の任意の低分子iNOS阻害剤によって、毛髪の成長を促進できることを示している。すなわち、iNOSを阻害する手法によらず、毛髪の成長を制御できると考えてよい。これらの結果は、低分子iNOS阻害剤だけでなく、抗体やアンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNAなどの他の阻害剤も同様な目的で使用可能であることを示唆している。

20

【0039】

例3：野生型マウスを用いた発毛実験

この実験では、C3HマウスおよびC57BL/6マウスを使用した点を除き、実施例2と同様な方法を用いた。8週齢の時点で麻酔下（塩酸ケタミン/塩酸キシラジン混合麻酔）で全マウスの背中を電気シェーバーで剃毛し、市販の除毛クリーム（クラシエ社製のエピラット除毛クリーム）で除毛した。実験開始日よりアミノグアニジンの塗布を行った。用いたアミノグアニジンの用法、用量は以下のとおりである。アミノグアニジンは東京化成工業株式会社より購入し、10%（w/v）となるように生理食塩水に溶解し、除毛部に100 μ l塗布した。コントロール群には生理食塩水を用いた。月曜日から金曜日までの連続して5日間の塗布を3週間続け、背面の写真撮影を毎日行った。

30

【0040】

結果として、アミノグアニジン塗布群では、コントロール群と比較して2～3日の休毛期の短縮が見られた（図9および10）。よって、ob/obマウスで観察されたiNOS阻害剤による毛髪の成長促進は、正常な野生型のマウスでも同様に生じることが示された。

40

【0041】

例4：皮膚片における遺伝子発現量の分析

この実験では、14週齢の野生型マウスとob/obマウスを用いた。背部除毛後に皮膚片を採取し、RNA精製キット（RNeasy Plus Universal Kit、キアゲン社）にてRNAを精製した後、cDNAを合成し（High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit、ABI社）、リアルタイムPCR法によりRNA量を定量した。サーマルサイクラーはTaKaRa社のThermal Cycler Dice(R) Real Time Systemを使用し、TaqMan probeはABI社TaqMan(R) Gene Expression Assay (NOS2: Mm_0040493_g1)を用いた。

【0042】

結果は、ob/obマウスにおいては、野生型と比較して約2.5倍のiNOS遺伝子

50

が発現されていることを示している（図 1 1）。

【 0 0 4 3 】

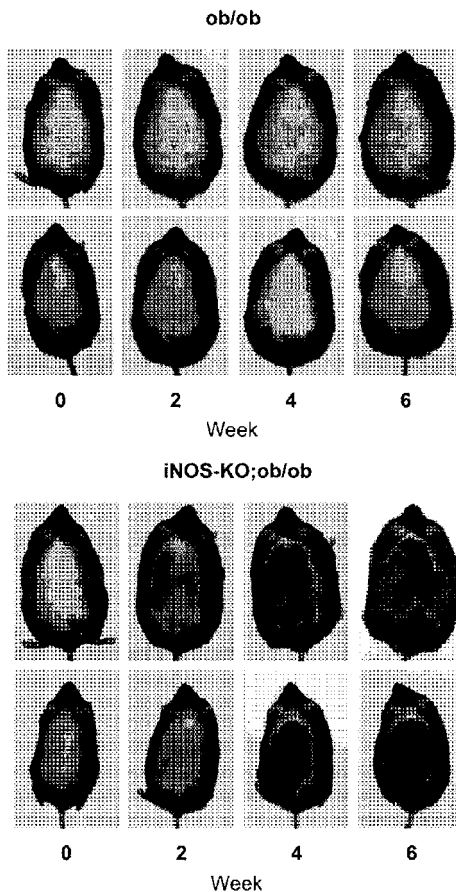
本明細書には、本発明の好ましい実施態様を示してあるが、そのような実施態様が単に例示の目的で提供されていることは、当業者には明らかであり、当業者であれば、本発明から逸脱することなく、様々な変形、変更、置換を加えることが可能であろう。本明細書に記載されている発明の様々な代替的实施形態が、本発明を実施する際に使用されることが理解されるべきである。また、本明細書中において参照している特許および特許出願書類を含む、全ての刊行物に記載の内容は、その引用によって、本明細書中に明記された内容と同様に取り込まれていると解釈すべきである。

【 産業上の利用可能性 】

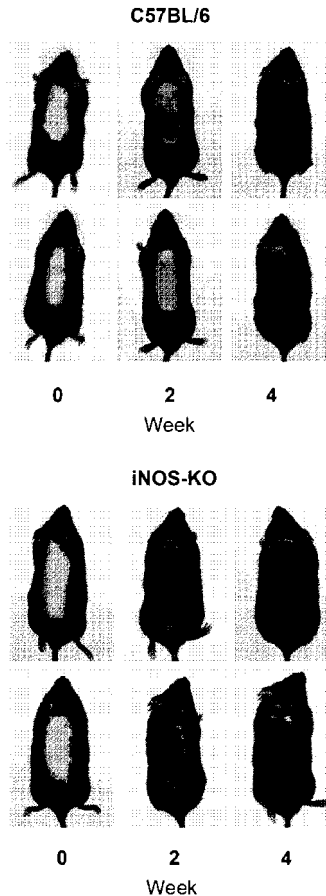
【 0 0 4 4 】

本発明に係る発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための組成物は、実施例において示されているように、顕著な発毛効果を有しており、異なる作用の i N O S 阻害剤（薬剤による阻害）とノックアウトマウス（遺伝的に i N O S を阻害）で効果が確認されている。発毛育毛剤は、既存薬が少なく、またその効果も十分ではないため、市場におけるニーズは高いと考えられる。

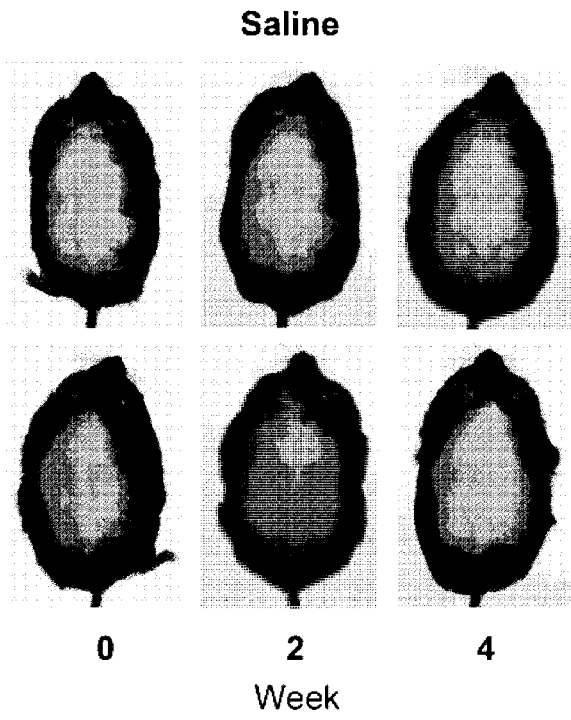
【 図 1 】



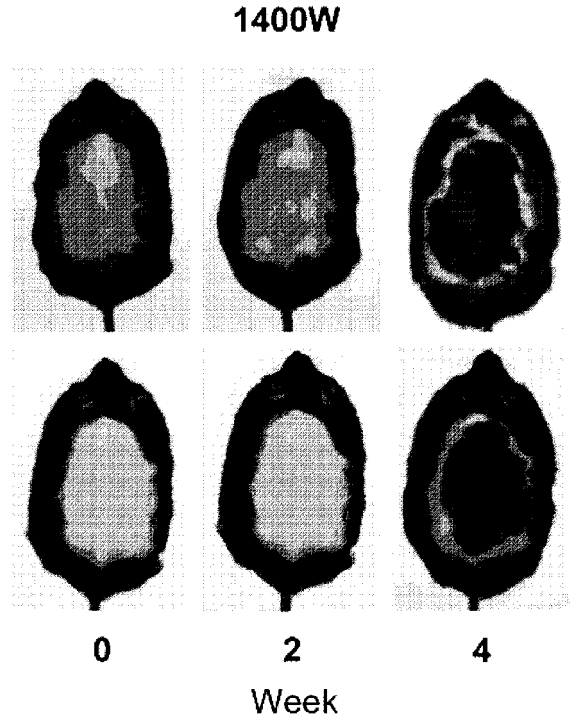
【 図 2 】



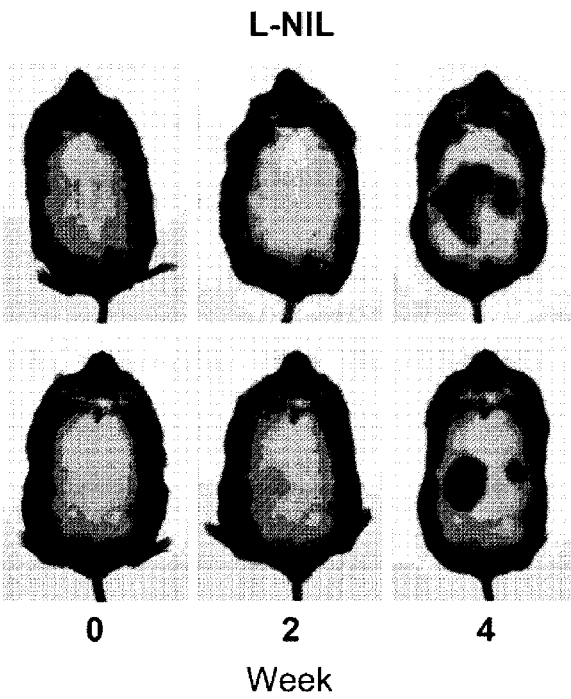
【 図 3 】



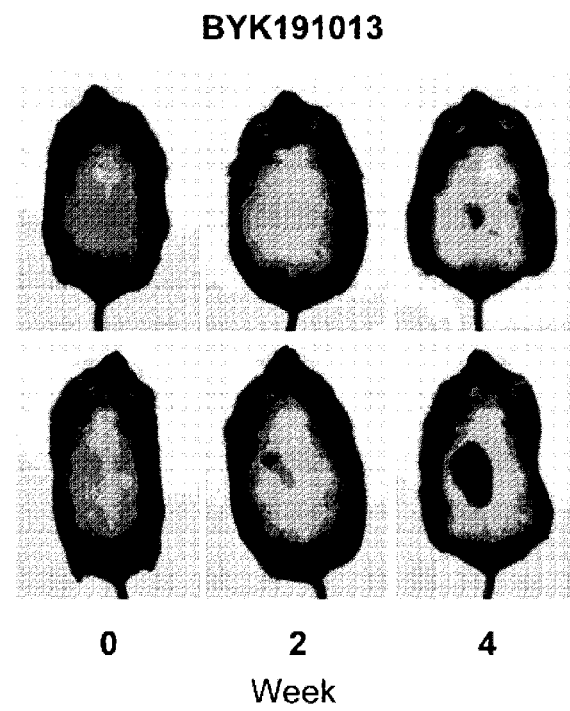
【 図 4 】



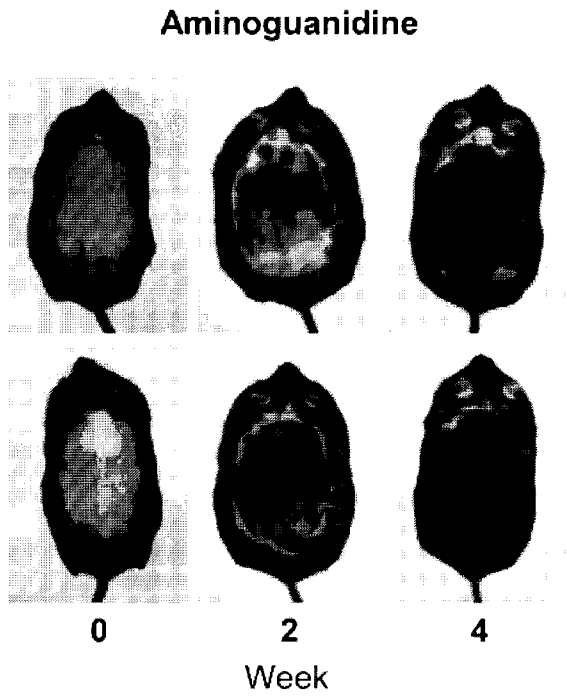
【 図 5 】



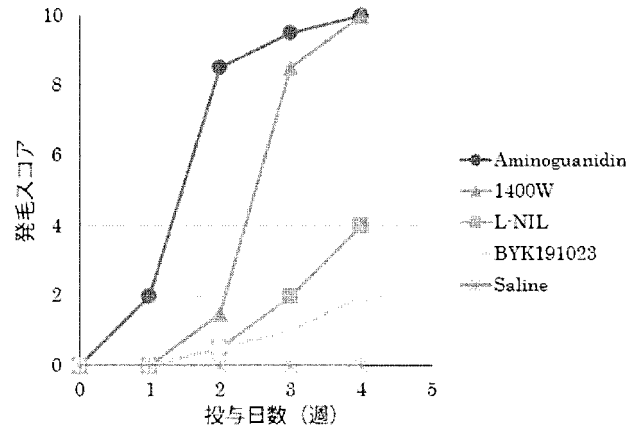
【 図 6 】



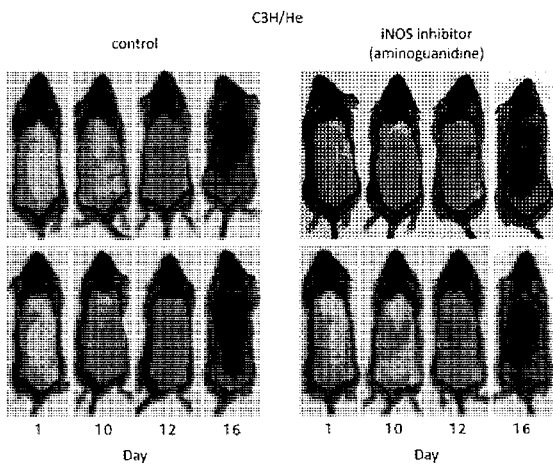
【 図 7 】



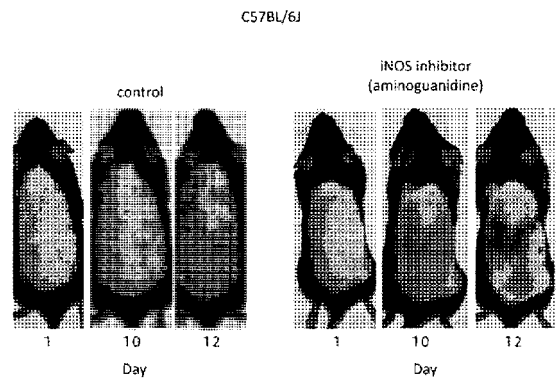
【 図 8 】



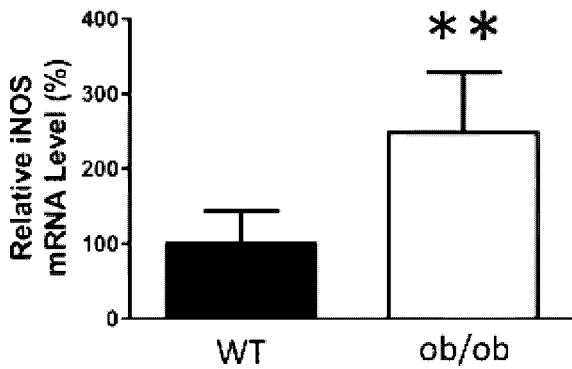
【 図 9 】



【 図 10 】



【 図 1 1 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成29年3月27日(2017.3.27)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための組成物であって、選択的 i N O S 阻害剤を有効成分として含有し、該選択的 i N O S 阻害剤が 1 4 0 0 W および B Y K 1 9 1 0 2 3 から成る群より選択されることを特徴とする、組成物。

【 請求項 2 】

i N O S 阻害剤が 1 4 0 0 W である、請求項 1 記載の組成物。

【 請求項 3 】

発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための組成物であって、選択的 i N O S 阻害剤を有効成分として含有し、該選択的 i N O S 阻害剤がモノクローナル抗体またはその断片であることを特徴とする、組成物。

【 請求項 4 】

発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための組成物であって、選択的 i N O S 阻害剤を有効成分として含有し、該選択的 i N O S 阻害剤がアンチセンスオリゴヌクレオチドであることを特徴とする、組成物。

【 請求項 5 】

発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に用いるための組成物であって、選択的 i N O S 阻害剤を有効成分として含有し、該選択的 i N O S 阻害剤が s i R N A であることを

特徴とする、組成物。

【請求項 6】

医薬組成物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 7】

美容用組成物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 8】

美容サプリメントである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 9】

経口剤である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 10】

注射剤である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 11】

外皮用剤である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 12】

(削除)

【請求項 13】

(削除)

【請求項 14】

(削除)

【請求項 15】

(削除)

【請求項 16】

(削除)

【請求項 17】

発毛もしくは育毛の促進または脱毛の予防に有効な物質をスクリーニングするための方法であって、

i) *in vitro*で*iNOS*と試験物質とを接触させる工程、

ii) *iNOS*の活性を測定する工程、および

iii) 該試験物質が*iNOS*の活性を低下させるか否かを決定する工程を含む、方法。

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/JP2016/080815 |
|--|---|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K45/00, A23L33/10, A61K8/41, A61K8/43, A61K8/44, A61K8/46, A61K8/49, A61K8/63, A61K8/64, A61K31/131, A61K31/155, A61K31/435, A61K31/4353, A61K31/444, A61K31/4458, A61K31/527, A61K31/54, A61K31/573, A61K31/7088, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | JP 7-316023 A (Shiseido Co., Ltd.), 05 December 1995 (05.12.1995), claims; paragraphs [0011], [0013], [0016], [0018], [0022] to [0040] (Family: none) | 1, 2, 6, 7, 11-16 2-5, 8-10, 17-19 |
| Y | | |
| X | KR 10-2014-0102558 A (KYUNGHEE UNIVERSITY, INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION), 22 August 2014 (22.08.2014), claims; examples 2, 7-2 (Family: none) | 1, 6-9, 11-16 2-5, 10, 17-19 |
| Y | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "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 09 November 2016 (09.11.16) | | Date of mailing of the international search report 29 November 2016 (29.11.16) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan | | Authorized officer Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/080815

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|--|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X Y | KR 10-2013-0069019 A (PUSAN NATIONAL UNIVERSITY, INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION), 26 June 2013 (26.06.2013), claims; paragraph [0043]; experimental examples 1, 2 (Family: none) | 1, 6, 7, 11-16 2-5, 8-10, 17-19 |
| X Y | SHARMA, Vinod Kumar and GUPTA, Somesh, Twice Weekly 5 mg Dexamethasone Oral Pulse in the Treatment of Extensive Alopecia Areata, The Journal of Dermatology, 1999, Vol. 26, p. 562-565, ISSN 1346-8138, particularly, Abstract | 1, 2, 6-9, 12-16 2-5, 10, 11, 17-19 |
| X | US 2002/0065222 A1 (ENCELLE, INC.), 30 May 2002 (30.05.2002), paragraphs [0031] to [0033]; table 1; paragraphs [0038], [0039]; examples 1, 2 & WO 2001/091773 A2 & CA 2410965 A1 | 1, 2, 6, 7, 10, 12-16 |
| Y | JP 2007-197330 A (Kabushiki Kaisha Seitai Shigen Kenkyusho), 09 August 2007 (09.08.2007), paragraphs [0001], [0033] to [0037] (Family: none) | 8-11 |
| Y | WO 01/72268 A1 (Toray Industries, Inc.), 04 October 2001 (04.10.2001), page 47, 2nd, 3rd paragraphs & US 2003/0083381 A1 paragraphs [0230], [0231] & EP 1186287 A1 & AU 4466901 A & CA 2374731 A1 & CN 1366458 A | 8-11 |
| Y | BRYANT, Clare E., et al., Suppression by Dexamethasone of Inducible Nitric Oxide Synthase Protein Expression In Vivo A POSSIBLE ROLE FOR LIPOCORTIN 1, Biochemical Pharmacology, 1998, Vol. 55, p. 279-285, ISSN 0006-2952, Abstract | 2-5, 17-19 |
| Y | KR 10-2014-0062249 A (PARK, Si Hyang), 23 May 2014 (23.05.2014), claims; paragraphs [0088] to [0092] (Family: none) | 2-5, 17-19 |
| Y | KR 10-2013-0040664 A (LIFETREE BIOTECH CO., LTD.), 24 April 2013 (24.04.2013), claims; paragraphs [0054] to [0078] (Family: none) | 2-5, 17-19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/080815

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | Makoto NODERA et al., "The role of zinc in rats (6)", Nippon Eiseigaku Zasshi, 2002.04, vol.57, no.1, page 199, ISSN 0021-5082, particularly, 3rd line from the bottom to the last line | 2-5,17-19 |
| Y | KAWANAKA, Yasufumi, et al., Design and Synthesis of Orally Bioavailable Inhibitors of Inducible Nitric Oxide Synthase. Identification of 2-Azabicyclo[4.1.0]heptan-3-imines, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 11, p. 1723-1743, ISSN 0968-0896, particularly, page 1723, lower right column, 2nd paragraph, Chart 1, Table 3 | 2 |
| Y | BOER, Rainer, et al., The Inhibitory Potency and Selectivity of Arginine Substrate Site Nitric-Oxide Synthase Inhibitors Is Solely Determined by Their Affinity toward the Different Isoenzymes, Molecular Pharmacology, 2000, Vol. 58, p. 1026-1034, ISSN 0026-895X, particularly, TABLE 1,2 | 2 |
| Y | PAIGE, Jeremy S. and JAFFREY, Samie R., Pharmacologic Manipulation of Nitric Oxide Signaling: Targeting NOS Dimerization and Protein-Protein Interactions, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2007, Vol. 7, p. 97-114, ISSN 1568-0266, particularly, Table 1-4 | 2 |
| Y | JP 10-501989 A (University of Pittsburgh of the Commonwealth System of Higher Education), 24 February 1998 (24.02.1998), claims; page 15, 1st, 2nd paragraphs & US 5658565 A & WO 1996/000006 A1 page 6, 1st to 3rd paragraphs; claims & EP 769903 A1 & CA 2193827 A1 | 18,19 |
| Y | MUSCARA, Marcelo N. and WALLACE John L., Nitric Oxide V. Therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors, American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, 1999, Vol. 276, No. 6, p. G1313-G1316, ISSN 0193-1857, page G1313, right column, 3rd paragraph to page G1314, right column, 1st paragraph | 19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/080815

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K45/00(2006.01)i, A23L33/10(2016.01)i, A61K8/41(2006.01)i,
A61K8/43(2006.01)i, A61K8/44(2006.01)i, A61K8/46(2006.01)i,
A61K8/49(2006.01)i, A61K8/63(2006.01)i, A61K8/64(2006.01)i,
A61K31/131(2006.01)i, A61K31/155(2006.01)i, A61K31/435(2006.01)i,
A61K31/4353(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/4458(2006.01)i,
A61K31/527(2006.01)i, A61K31/54(2006.01)i, A61K31/573(2006.01)i,
A61K31/7088(2006.01)i, A61K31/713(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i,
A61P17/14(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q7/00(2006.01)i,
G01N33/15(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61K31/713, A61K39/395, A61P17/14, A61P43/00, A61Q7/00, G01N33/15,
G01N33/50

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---------------------------------------|---------|--------------|--------------|-------------------------------|--|---------------------------------------|--|---|--|--------------------------|------------------|-----------------------------|--|
| 国際調査報告 | | 国際出願番号 PCT/JP2016/080815 | | | | | | | | | | | | | |
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照 | | | | | | | | | | | | | | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K45/00, A23L33/10, A61K8/41, A61K8/43, A61K8/44, A61K8/46, A61K8/49, A61K8/63, A61K8/64, A61K31/131, A61K31/155, A61K31/435, A61K31/4353, A61K31/444, A61K31/4458, A61K31/527, A61K31/54, A61K31/573, A61K31/7088, A61K31/713, A61K39/395, A61P17/14, A61P43/00, A61Q7/00, G01N33/15, G01N33/50 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table> | | | | 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | 日本国公開実用新案公報 | 1971-2016年 | 日本国実用新案登録公報 | 1996-2016年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994-2016年 | | | | |
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | | | | | | | | | | | | | | |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2016年 | | | | | | | | | | | | | | |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2016年 | | | | | | | | | | | | | | |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2016年 | | | | | | | | | | | | | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN) | | | | | | | | | | | | | | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 | | | | | | | | | | | | | |
| X Y | JP 7-316023 A (株式会社資生堂) 1995.12.05, 特許請求の範囲、段落 [0011]、[0013]、[0016]、[0018]、[0022] - [0040] (ファミリーなし) | 1, 2, 6, 7, 11-16 2-5, 8-10, 17-19 | | | | | | | | | | | | | |
| X Y | KR 10-2014-0102558 A (KYUNGHEE UNIVERSITY, INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 2014.08.22, 特許請求の範囲、実施例 2, 7-2 (ファミリーなし) | 1, 6-9, 11-16 2-5, 10, 17-19 | | | | | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>の日の後に公表された文献</td> </tr> <tr> <td>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table> | | | | * 引用文献のカテゴリー | の日の後に公表された文献 | 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの | 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの | 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの | 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの | 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) | 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの | 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 | 「&」同一パテントファミリー文献 | 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | |
| * 引用文献のカテゴリー | の日の後に公表された文献 | | | | | | | | | | | | | | |
| 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの | 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの | | | | | | | | | | | | | | |
| 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの | 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの | | | | | | | | | | | | | | |
| 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) | 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの | | | | | | | | | | | | | | |
| 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 | 「&」同一パテントファミリー文献 | | | | | | | | | | | | | | |
| 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 国際調査を完了した日 09.11.2016 | | 国際調査報告の発送日 29.11.2016 | | | | | | | | | | | | | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 金田 康平 | 4C 5373 | | | | | | | | | | | | |
| | | 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | | | | | | | | | | | | | |

| 国際調査報告 | | 国際出願番号 PCT/JP2016/080815 |
|-----------------------|---|--|
| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリ* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 |
| X Y | KR 10-2013-0069019 A (PUSAN NATIONAL UNIVERSITY, INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION) 2013.06.26, 特許 請求の範囲、段落 [0043]、実験例 1, 2 (ファミリーなし) | 1, 6, 7, 11-16 2-5, 8-10, 17- 19 |
| X Y | SHARMA, Vinod Kumar and GUPTA, Somesh, Twice Weekly 5 mg Dexamethasone Oral Pulse in the Treatment of Extensive Alopecia Areata, The Journal of Dermatology, 1999, Vol. 26, p. 562-565, ISSN 1346-8138, 特に Abstract | 1, 2, 6-9, 12- 16 2-5, 10, 11, 17 -19 |
| X | US 2002/0065222 A1 (ENCELLE, INC.) 2002.05.30, 段落 [0031]-[0033]、TABLE 1、[0038]、[0039]、Example 1, 2 & WO 2001/091773 A2 & CA 2410965 A1 | 1, 2, 6, 7, 10, 12-16 |
| Y | JP 2007-197330 A (株式会社生体資源研究所) 2007.08.09, 段落 [0 001]、[0033] - [0037] (ファミリーなし) | 8-11 |
| Y | WO 01/72268 A1 (東レ株式会社) 2001.10.04, 第47頁第2, 3段 落 & US 2003/0083381 A1 段落[0230]、[0231] & EP 1186287 A1 & AU 4466901 A & CA 2374731 A1 & CN 1366458 A | 8-11 |
| Y | BRYANT, Clare E., et al., Suppression by Dexamethasone of Inducible Nitric Oxide Synthase Protein Expression In Vivo A POSSIBLE ROLE FOR LIPOCORTIN 1, Biochemical Pharmacology, 1998, Vol. 55, p. 279-285, ISSN 0006-2952, Abstract | 2-5, 17-19 |
| Y | KR 10-2014-0062249 A (PARK, Si Hyang) 2014.05.23, 特許請求の 範囲、段落[0088]-[0092] (ファミリーなし) | 2-5, 17-19 |
| Y | KR 10-2013-0040664 A (LIFETREE BIOTECH CO., LTD.) 2013.04.24, 特許請求の範囲、段落[0054]-[0078] (ファミリーなし) | 2-5, 17-19 |
| Y | 野寺 誠, ほか, 生体における亜鉛の役割 (6), 日本衛生学雑誌, 2002.04, 第57巻、第1号, p. 199, ISSN 0021-5082, 特に下から 3行-最終行 | 2-5, 17-19 |

| 国際調査報告 | | 国際出願番号 PCT/JP2016/080815 |
|-----------------------|--|--------------------------|
| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 |
| Y | KAWANAKA, Yasufumi, et al., Design and Synthesis of Orally Bioavailable Inhibitors of Inducible Nitric Oxide Synthase. Identification of 2-Azabicyclo[4.1.0]heptan-3-imines, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 11, p. 1723-1743, ISSN 0968-0896, 特に第 1 7 2 3 頁右下欄第 2 段落、Chart 1、Table 3 | 2 |
| Y | BOER, Rainer, et al., The Inhibitory Potency and Selectivity of Arginine Substrate Site Nitric-Oxide Synthase Inhibitors Is Solely Determined by Their Affinity toward the Different Isoenzymes, Molecular Pharmacology, 2000, Vol. 58, p. 1026-1034, ISSN 0026-895X, 特に TABLE 1, 2 | 2 |
| Y | PAIGE, Jeremy S. and JAFFREY, Samie R., Pharmacologic Manipulation of Nitric Oxide Signaling: Targeting NOS Dimerization and Protein-Protein Interactions, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2007, Vol. 7, p. 97-114, ISSN 1568-0266, 特に Table 1-4 | 2 |
| Y | JP 10-501989 A (ユニヴァーシティ オヴ ピッツバーグ オヴ ザ コモンウェルス システム オヴ ハイアー エデュケーション) 1998.02.24, 特許請求の範囲、第 1 5 頁第 1, 2 段落 & US 5658565 A & WO 1996/000006 A1 第 6 頁第 1 - 3 段落、請求の範囲 & EP 769903 A1 & CA 2193827 A1 | 18, 19 |
| Y | MUSCARA, Marcelo N. and WALLACE John L., Nitric Oxide V. Therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors, American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology, 1999, Vol. 276, No. 6, p. G1313-G1316, ISSN 0193-1857, 第 G 1 3 1 3 頁右欄第 3 段落 - 第 G 1 3 1 4 頁右欄第 1 段落 | 19 |

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2016/080815

発明の属する分野の分類

A61K45/00(2006.01)i, A23L33/10(2016.01)i, A61K8/41(2006.01)i, A61K8/43(2006.01)i,
A61K8/44(2006.01)i, A61K8/46(2006.01)i, A61K8/49(2006.01)i, A61K8/63(2006.01)i,
A61K8/64(2006.01)i, A61K31/131(2006.01)i, A61K31/155(2006.01)i,
A61K31/435(2006.01)i, A61K31/4353(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/4458(2006.01)i, A61K31/527(2006.01)i, A61K31/54(2006.01)i,
A61K31/573(2006.01)i, A61K31/7088(2006.01)i, A61K31/713(2006.01)i,
A61K39/395(2006.01)i, A61P17/14(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, A61Q7/00(2006.01)i,
G01N33/15(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | | テーマコード(参考) |
|---------------------------------|---------|--------|------------|
| A 6 1 K 31/155 (2006.01) | A 6 1 K | 31/155 | |
| A 6 1 Q 7/00 (2006.01) | A 6 1 Q | 7/00 | |
| A 6 1 K 8/41 (2006.01) | A 6 1 K | 8/41 | |
| A 6 1 K 8/49 (2006.01) | A 6 1 K | 8/49 | |
| C 1 2 N 9/99 (2006.01) | C 1 2 N | 9/99 | |
| C 0 7 K 16/18 (2006.01) | C 0 7 K | 16/18 | |
| C 1 2 N 15/113 (2010.01) | C 1 2 N | 15/113 | 1 3 0 |
| G 0 1 N 33/15 (2006.01) | G 0 1 N | 33/15 | Z |

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, 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, DK, 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), OA(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, BB, 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, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, 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

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB05 EA16 MA01 MA04 MA52 MA63 MA66 NA14
 ZA92 ZC20
 4C206 AA01 AA02 HA10 KA01 MA01 MA04 MA72 MA83 MA86 NA14
 ZA92 ZC20
 4H045 AA11 AA30 DA76 EA20 FA74

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。