

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-530223

(P2014-530223A)

(43) 公表日 平成26年11月17日 (2014. 11. 17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 35/54 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 35/54	4 B 0 1 8
<b>A 6 1 P 25/04 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 25/04	4 B 0 4 2
<b>A 6 1 P 43/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 8 3
<b>A 6 1 P 17/06 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 17/06	4 C 0 8 7
<b>A 6 1 P 25/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 25/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-534970 (P2014-534970)	(71) 出願人	514087924
(86) (22) 出願日	平成24年5月18日 (2012. 5. 18)		オヴィヴィティ グループ, エス. エル.
(85) 翻訳文提出日	平成26年5月27日 (2014. 5. 27)		スペイン国 エー08017 バルセロナ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/059251		, カレール アングリ, 66, トーレ
(87) 国際公開番号	W02013/053503	(74) 代理人	100109726
(87) 国際公開日	平成25年4月18日 (2013. 4. 18)		弁理士 園田 吉隆
(31) 優先権主張番号	11184990.7	(74) 代理人	100101199
(32) 優先日	平成23年10月13日 (2011. 10. 13)		弁理士 小林 義敦
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	クニール アイクセラ, フアン
			スペイン国 エー08017 バルセロナ
			, カレール アングリ, 66, トーレ
		F ターム (参考)	4B018 MD72 ME08 ME14 MF01
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 再生性、鎮痛性および／または抗炎症性を有する卵調製物

## (57) 【要約】

18時間から36時間の間に含まれる期間インキュベートされた受精卵から抽出された卵黄および卵白の混合物を含む卵調製物であって、卵黄および卵白の混合物は、卵白量が卵黄の体積に対して2体積%から40体積%の間に含まれる比率であり、再生剤、鎮痛剤および／または抗炎症剤として有用な卵調製物ならびにその調製方法を含む。また、卵調製物を含有する、機能性食品、栄養補助食品および医薬組成物または獣医学組成物に関する。また、卵調製物を含む化粧品組成物およびそのスキンケア剤または毛髪もしくは毛皮ケア剤としての使用に関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

18 時間から 36 時間の間に含まれる期間インキュベートされた受精卵から抽出された卵黄および卵白の混合物を含む卵調製物であって、卵黄および卵白の混合物は、卵白量が卵黄の体積に対して 2 体積 % から 40 体積 % の間に含まれる比率である、卵調製物。

**【請求項 2】**

卵白量が、卵黄の体積に対して 5 体積 % から 30 体積 % の間に含まれる、請求項 1 に記載の卵調製物。

**【請求項 3】**

卵白量が、卵黄の体積に対して 10 体積 % である、請求項 1 または 2 に記載の卵調製物。

10

**【請求項 4】**

卵白が、内水様卵白である、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項に記載の卵調製物。

**【請求項 5】**

卵調製物における内水様卵白、外水様卵白および濃厚卵白の合計が、卵黄および総卵白体積の合計に対して最大 99 体積 % までであるような量で、外水様卵白および / または濃厚卵白をさらに含む、請求項 4 に記載の卵調製物。

**【請求項 6】**

(a) 受精卵を 18 時間から 36 時間の間に含まれる期間インキュベートすること、

(b) 前のステップで得られたインキュベートされた受精卵のうちのある量の卵黄およびある量の卵白を回収し、卵白量が卵黄の体積に対して 2 体積 % から 40 体積 % の間に含まれる比率で、卵黄および卵白を混合すること、

20

(c) ステップ b) で得られた卵黄および卵白の混合物をホモジナイズすること、ならびに

(d) ステップ c) で得られた卵調製物をクエンチすること

を含む、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の卵調製物を調製するための方法。

**【請求項 7】**

ステップ a) で得られたインキュベートされた卵を冷蔵する追加的なステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

クエンチするステップが、凍結させるステップまたは凍結乾燥させるステップを含む、請求項 6 または 7 に記載の方法。

30

**【請求項 9】**

請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の卵調製物を含む機能性食品。

**【請求項 10】**

請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の卵調製物を含む栄養補助食品。

**【請求項 11】**

請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の有効量の卵調製物を、1 種または複数種の医薬賦形剤または担体と共に含む医薬組成物。

**【請求項 12】**

請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の有効量の卵調製物を、1 種または複数種の獣医学的賦形剤または担体と共に含む獣医学組成物。

40

**【請求項 13】**

請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の有効量の卵調製物を、1 種または複数種の化粧品賦形剤または担体と共に含む化粧品組成物。

**【請求項 14】**

疼痛に関連している状態における急性または慢性疼痛の治療に鎮痛剤として使用するための、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の卵調製物。

**【請求項 15】**

疼痛に関連している状態が、線維筋痛症である、請求項 14 に記載の使用のための卵調

50

製物。

【請求項 16】

変性状態の治療に再生剤として使用するための、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の卵調製物。

【請求項 17】

疼痛に関連している状態が、乾癬、多発性硬化症およびフリードライヒ失調症から選択される、請求項 16 に記載の使用のための卵調製物。

【請求項 18】

炎症状態の治療に抗炎症剤として使用するための、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の卵調製物。

10

【請求項 19】

状態が、がんである、請求項 18 に記載の卵調製物。

【請求項 20】

スキンケア剤としての、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の卵調製物の、化粧品的使用。

【請求項 21】

毛髪または毛皮ケア剤としての、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項に記載の卵調製物の、化粧品的使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、受精卵を含有する調製物およびその調製方法に関する。本発明はまた、再生剤、鎮痛剤および/または抗炎症剤としてのその治療的使用ならびにその化粧品的使用に関する。本発明はまた、本発明の卵調製物を含有する、機能性食品、栄養補助食品、医薬組成物または獣医学組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

炎症は、病原体、損傷した細胞または刺激原などの有害な刺激に対する脈管組織の複雑な生物学的反応の一部である。炎症は、有害刺激を除去し、治癒過程を開始する、有機体による保護攻撃である。

30

【0003】

炎症は、微小血管系の穿孔、間質腔への血液成分の漏出および炎症を起こした組織への白血球の遊走を特徴とする。肉眼的レベルでは、これは通常、紅斑、浮腫、痛覚過敏および疼痛というよく知られた臨床的徴候を伴う。

【0004】

炎症がなければ、創傷および感染は、決して治癒しない。同様に、組織の進行性破壊は、有機体の生存を危うくする。しかし、花粉症、アテローム性動脈硬化、関節リウマチなどの慢性炎症も、多くの疾患に至る可能性があり、がんまでも引き起こし得る（例えば、胆嚢癌）。炎症が身体によって通常は厳密に調節されているのは、そのためである。

【0005】

40

L. Coussensらは、「Inflammation and cancer」, Nature 2002, 420巻, 860～867頁中に、がんは炎症に関連している状態であると記載している。最近のデータは、炎症が腫瘍進行の必須の要素であるという概念を発展させている。多くのがんは、感染、慢性刺激および炎症の部位から起こる。炎症細胞によって広く組織化されている腫瘍微環境は、新生物形成の過程、増殖の助長、生存および遊走に關与するのに不可欠であることが、今や明らかになっている。

【0006】

要するに、炎症反応は、身体的な不快感の多くを引き起こし、これが、結果として種々の疾患および外傷と関係するようになる。炎症反応の身体的な不快感を軽減する薬物の投与が知られている。抗炎症薬は、広範囲の障害の治療に使用され、同じ薬物が、しばしば

50

異なる疾患の治療に使用される。抗炎症薬を用いた治療は、疾患に対するものではなく、ほとんどの場合、症状に対するものである。

【0007】

卵、特に鶏卵は、その人間栄養における重要性およびそのタンパク質源としての重要性ゆえに、数十年間、化学、生化学および食品技術研究の主題となっている。炎症に関係するいくつかの障害の治療のための、卵製品の使用も知られている。

【0008】

EP0904090は、自然食品中、特に卵製品中で生成される抗炎症組成物を記載している。卵の卵黄および卵白の両方から単離された画分において、抗炎症活性が見出された。

10

【0009】

CA2197050は、がんの治療および予防における、受精されインキュベートされた殻付き卵の使用を記載している。

【0010】

WO0191777は、卵黄および卵白ならびに松脂ロジンまたは松葉油を含有する混合物の加熱、沈殿および精製を含む方法を使用して得られた活性タンパク質化合物からなる薬物、ならびに結核、種々のがんおよび他の炎症性疾患の治療におけるその使用を記載している。

【0011】

最後に、WO2009115429は、胚抽出物を含有する食品調製物および医薬組成物および炎症に関連しているいくつかの障害におけるその使用を記載しており、特に、皮膚乾燥の予防、脱毛の予防、イヌおよびネコにおける感染症または寄生虫疾患と闘うのに必要とされる防衛機構の刺激、がんの治療のためのその使用、ならびに再生剤、抗変性剤または抗炎症剤としてのその使用を記載している。

20

【0012】

当技術分野において知られている事柄から、卵調製物などの自然製品の使用は、炎症と関係する障害を治療する医薬の分野において、大きな関心対象となっていることが導き出される。それ故に、炎症に関連しているいくつかの障害を治療するための改良された卵調製物の提供は、当業界において、今後もなお大きな関心対象となる。

【発明の概要】

30

【0013】

本発明者らは、短期間インキュベートされた受精卵から抽出された卵黄および卵白の混合物を含む卵調製物が、鎮痛性および/または抗炎症性を有することを見出した。それが再生性を有することも見出した。本発明の調製物は、結果として他の卵調製物よりも有効であり、他の既知の再生剤、鎮痛剤および/または抗炎症剤に対して、それは毒性がなく副作用を生じないことを暗示する天然由来の調製物であるという利点を有する。

【0014】

18から36時間の間に含まれる期間インキュベートされた卵からの、特定の比率の卵黄および卵白の混合物を含む卵調製物が、その調製物に、本発明の卵調製物に見出される優れた再生性、鎮痛性および/または抗炎症性を付与し得ることを示唆するものは、当技術分野において存在しない。

40

【0015】

加えて、本発明者らは、本発明の卵調製物が、スキンケア剤および毛髪または毛皮ケア剤としても有用であることを見出した。

【0016】

よって、本発明の第1の態様は、18時間から36時間の間に含まれる期間インキュベートされた受精卵から抽出された卵黄および卵白の混合物を含む卵調製物であって、卵黄および卵白の混合物は、卵白量が卵黄の体積に対して2体積%から40体積%の間に含まれる比率である、卵調製物に関する。

【0017】

50

本発明の第２の態様は、（ａ）受精卵を１８時間から３６時間の間に含まれる期間インキュベートすること、（ｂ）前のステップで得られたインキュベートされた受精卵のうちのある量の卵黄およびある量の卵白を回収し、卵白量が卵黄の体積に対して２体積％から４０体積％の間に含まれる比率で、卵黄および卵白を混合すること、（ｃ）ステップｂ）で得られた卵黄および卵白の混合物をホモジナイズすることならびに（ｄ）ステップｃ）で得られた卵調製物をクエンチすることを含む、上記で定義されているような卵調製物を調製するための方法に関する。

【００１８】

本発明の調製物を、栄養組成物食品の一部として使用することは可能である。この前記機能性食品は、人の健康に好ましい効果を及ぼす。それ故に、本発明の第３の態様は、本発明の卵調製物を含む機能性食品を指す。本発明の調製物を、栄養補助食品の一部として使用することも可能である。それ故に、本発明の第４の態様は、本発明の卵調製物を含む栄養補助食品を指す。

10

【００１９】

本発明の第５の態様は、上記で定義されているような卵調製物を、医薬的賦形剤または担体と共に含む医薬組成物を指す。好ましくは、医薬組成物は、上記で定義されているような有効量の卵調製物を、１種または複数種の医薬的賦形剤または担体と共に含む。

【００２０】

本発明の第６の態様は、上記で定義されているような卵調製物を、獣医学的賦形剤または担体と共に含む獣医学組成物を指す。好ましくは、獣医学組成物は、上記で定義されているような有効量の卵調製物を、１種または複数種の獣医学的賦形剤または担体と共に含む。

20

【００２１】

本発明の第７の態様は、上記で定義されているような有効量の卵調製物を、１種または複数種の化粧品的賦形剤または担体と共に含む化粧品組成物を指す。

【００２２】

本発明の調製物が優れた鎮痛性を示すという事実は、疼痛に関連している状態における急性または慢性疼痛の治療のために、それを使用するのに有利である。その結果として、本発明の第８の態様は、疼痛に関連している状態における急性または慢性疼痛の治療に鎮痛剤として使用するための、上記で定義されているような調製物に関する。

30

【００２３】

本発明の調製物が優れた再生性を示すという事実は、それを組織再生剤として使用することを可能にする。卵黄および卵白は、タンパク質を含む。それらの中には、成長因子が含まれる。成長因子は、胚成長を制御する。多数の成長因子が記載されており、中でも例えば、ＩＧＦ（インスリン成長因子）、ＦＧＦ（線維芽細胞成長因子）、ＮＦＧ（神経成長因子）、ＥＧＦ（上皮細胞成長因子）などが挙げられる。種々の発生段階における種々の成長因子の発現パターンは変化し、それは卵黄および卵白において変化する。本発明者らは、細胞増殖活性を有する成長因子の、それらの活性が最大となる時点での抽出を達成した。それ故に、この因子は、本発明の調製物の優れた再生性に寄与している。

40

【００２４】

アポトーシスは、変性疾患に関わっている。本発明のサンプルは、アポトーシスを阻害した。したがって、この阻害活性は、抗変性性をもたらす。したがって、本発明の第９の態様は、変性状態の治療に再生剤として使用するための、上記で定義されているような調製物に関する。

【００２５】

さらに、本発明の調製物が優れた抗炎症性を示すという事実は、炎症状態の治療のために、それを抗炎症剤として使用するのに有利である。したがって、本発明の第１０の態様は、炎症状態の治療に抗炎症剤として使用するための、上記で定義されているような卵調製物に関する。

50

【００２６】

最後に、本発明の卵調製物は、皮膚および毛髪または毛皮のケアにも有用であるため、本発明の第11の態様は、スキンケア剤としての、上記で定義されているような卵調製物の、化粧品的使用を指し、本発明の第12の態様は、毛髪または毛皮ケア剤としての、上記で定義されているような卵調製物の、化粧品的使用を指す。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】種々の比較サンプルである、胚抽出物(1)、インキュベートされていない卵(3)、不受精卵(6)および酵素対照(4)ならびに本発明によるサンプルである卵黄抽出物(2)についての、HMECにおける細胞生存百分率を示すグラフである。サンプルを0.5%(白棒)および1%(黒棒)に希釈した。

10

【図2】本発明によるサンプルである卵黄抽出物(2)ならびに比較サンプル：胚抽出物(1)、インキュベートされていない卵(3)、不受精卵(6)および水対照(7)を含む、異なるサンプルを給餌されたラットによって摂取された飼料の平均量を(グラム単位で)示すグラフである。

【図3】本発明によるサンプルである卵黄抽出物(2)ならびに比較サンプル：胚抽出物(1)、インキュベートされていない卵(3)、不受精卵(6)および水対照(7)を含む、異なるサンプルを給餌された雄ラット(黒棒)および雌ラット(白棒)についての1日体重増加率を、百分率で示すグラフである。

【図4】サンプルの百分率pAKT免疫反応性/媒質対照の百分率pAKT免疫反応性によって表された、pAKT免疫反応性を示すグラフである。種々のサンプルは、比較サンプル：胚抽出物(1)、インキュベートされていない卵(3)、酵素対照(4)、媒質対照(5)、不受精卵(6)および本発明によるサンプルである卵黄抽出物(2)である。

20

【図5】サンプルの百分率p70S6K免疫反応性/媒質対照の百分率p70S6K免疫反応性によって表された、p70S6K免疫反応性を示すグラフである。種々のサンプルは、比較サンプル：胚抽出物(1)、インキュベートされていない卵(3)、酵素対照(4)、媒質対照(5)、不受精卵(6)および本発明によるサンプルである卵黄抽出物(2)である。

【図6】サンプルの百分率カスパーゼ3免疫反応性/媒質対照の百分率カスパーゼ3免疫反応性によって表された、カスパーゼ3免疫反応性を示すグラフである。種々のサンプルは、比較サンプル：胚抽出物(1)、インキュベートされていない卵(3)、酵素対照(4)および媒質対照(5)ならびに本発明によるサンプルである卵黄抽出物(2)である。

30

【図7】実験的自己免疫性脳炎(EAE)動物モデル(D群：未処置動物；E群：不受精卵(6)での処置；およびF群：(本発明の卵調製物である卵黄抽出物(2)での処置)の結果を示すグラフである。図7Aは、臨床症状の開始日を示すグラフである。図7Bは、ピーク相における最も高い臨床スコアを示すグラフである。図7Cは、慢性相における最も低い臨床スコアを示すグラフである。

【図8】軸索切断モデルを対象としたニューロン再生の結果を示すグラフである。試験動物は、以下の群：軸索切断に供しない対照動物：A群(未処置)、B群(不受精卵(6)での処置)およびC群(卵黄抽出物(2)での処置)ならびに軸索切断動物：D群(不受精卵(6)での処置)およびE群(卵黄抽出物(2)での処置)に分けた。図8Aは、A群、B群およびC群の動物のフルオロゴールド陽性ニューロンの定量化を示すグラフであり、白棒：左側および黒棒：右側である。図8Bは、軸索切断に供しない動物(B群およびC群)のフルオロゴールド陽性ニューロンの定量化ならびに軸索切断動物(D群およびE群)における病変を来していない対側のフルオロゴールド陽性ニューロンの定量化を示すグラフである。図8Cは、軸索切断動物(D群およびE群)における同側のフルオロゴールド陽性ニューロンの定量化を示すグラフである。400を超える水平線は、通常とは異なる再生度を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0028】

50

上述のように、本発明の態様は、１８時間から３６時間の間に含まれる期間インキュベートされた受精卵から抽出された卵黄および卵白の混合物を含む卵調製物であって、卵黄および卵白の混合物は、卵白量が卵黄の体積に対して２体積％から４０体積％の間に含まれる比率である、卵調製物に関する。好ましい実施形態では、卵調製物は、１８時間から３６時間の間に含まれる期間インキュベートされた受精卵から抽出された卵黄および卵白の混合物からなり、卵黄および卵白の混合物は、卵白量が卵黄の体積に対して２体積％から４０体積％の間に含まれる比率である。

【００２９】

本発明の調製物は、卵白が５％に等しいまたはそれより高い百分率で存在する場合に、より活性である。したがって、好ましい実施形態では、卵白量は、卵黄の体積に対して５体積％から４０体積％の間に含まれる。別の好ましい実施形態では、卵白量は、卵黄の体積に対して５体積％から３０体積％の間に含まれる。別のより好ましい実施形態では、卵白量は、卵黄の体積に対して７体積％から１５体積％の間に含まれる。さらに別のより好ましい実施形態では、卵白量は、卵黄の体積に対して１０体積％である。

10

【００３０】

卵には、２つのタイプの卵白が存在し、水様卵白および濃厚卵白である。特に、卵白は、いくつかの部分によって構成されており、水様卵白（本明細書において外水様卵白と名付けられている）を含有する外側部分、卵黄を取り囲むことによって卵黄に付着している水様卵白（本明細書において内水様卵白と名付けられている）を含有する内側部分および２つの水様卵白部分の間に位置する濃厚卵白部分（本明細書において濃厚卵白と名付けられている）である。

20

【００３１】

好ましい実施形態では、本発明の卵調製物における卵白は、水様卵白である。より好ましい実施形態では、本発明の卵調製物における卵白は、内水様卵白である。

【００３２】

本発明者らは、内水様卵白が、卵黄の体積に対して約４０体積％であることを見出した。卵調製物が、内水様卵白および外水様卵白および／または濃厚卵白を含有するように、卵調製物が、より高い百分率の卵白を含む場合、追加的な卵白は、内水様卵白が持つ有利な性質を有さないため、卵調製物は、より薄くなるが、卵調製物は、それらの治療的性質および化粧品的性質をなお維持する。それ故に、特定の実施形態では、本発明の卵調製物は、卵調製物における内水様卵白、外水様卵白および濃厚卵白の合計が、卵黄および総卵白体積の合計に対して最大９９体積％までであるような量で、外水様卵白および／または濃厚卵白をさらに含む。

30

【００３３】

本明細書において使用される「インキュベートされた」という用語は、卵のインキュベーション温度を一定に維持することを指す。好ましい実施形態では、インキュベーション温度は、３４ から４１ の間に含まれる。より好ましい実施形態では、インキュベーション温度は、３５．５～３７ の間に含まれる。さらにより好ましい実施形態では、インキュベーション温度は、３５．５～３６．８ の間に含まれる。これらの特定の温度条件は、ニワトリの胚発生を不可能にする。特定の実施形態では、温度は、以下の温度、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１ から選択される。

40

【００３４】

上述のように、インキュベーション期間は、１８時間から３６時間の間に含まれ、この期間は、原腸期を含む。

【００３５】

本明細書において使用される「原腸期」という用語は、鳥類の胚発生における初期相を指し、この間に、一層の胞胚が、原腸胚として知られている三層構造の中に再編成される。これらの３つの胚は、外胚葉、中胚葉および内胚葉として知られている。ヒナ原腸形成は、２４時間から２８時間のインキュベーション後に終わる。

【００３６】

50

そのような１８時間から３６時間の間の期間インキュベートされた卵は、前原腸胚段階、原腸胚段階および後原腸胚段階において、再生剤、抗炎症剤および鎮痛剤として使用するための本発明の調製物を使用する最適濃度において、種々の成長因子の発現パターンを示す。

【００３７】

好ましい実施形態では、使用される卵は、鳥類の卵である。より好ましい実施形態では、使用される卵は、卵を産ませるために飼育された鳥、例えばニワトリ、ガチョウ、アヒル、ウズラ、シチメンチョウ、ダチョウ、キジ、ハトのものである。特定の実施形態では、卵は鶏卵である。

【００３８】

本発明の卵調製物は、（ａ）受精卵を１８時間から３６時間の間に含まれる期間インキュベートすること、（ｂ）前のステップで得られたインキュベートされた受精卵のうちのある量の卵黄およびある量の卵白を回収し、卵白量が卵黄の体積に対して２体積％から４０体積％の間に含まれる比率で、卵黄および卵白を混合すること、（ｃ）ステップｂ）で得られた卵黄および卵白の混合物をホモジナイズすることならびに（ｄ）ステップｃ）で得られた卵調製物をクエンチすることを含む方法によって調製される。

【００３９】

好ましい実施形態では、期間は、２０から２８時間の間に含まれる。別の好ましい実施形態では、期間は、２２から２６時間の間に含まれる。より好ましい実施形態では、期間は２４時間である。

【００４０】

別の好ましい実施形態では、ステップａ）は、以下の温度、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１から選択される温度で、２２から２６時間の間に含まれる期間実施される。

【００４１】

卵調製物中のタンパク質、例えば成長因子は、不安定であり、数ある物理的特徴の中でも、高温でタンパク質の変性が起こり得る。それ故に、好ましい実施形態では、方法は、ステップａ）で得られたインキュベートされた卵を冷蔵する追加的なステップをさらに含む。

【００４２】

クエンチするステップ（ｄ）は、方法を停止し、ステップｃ）で得られた卵調製物の性質を保存するために実施される。クエンチするステップは、温度を、３４未満に、より好ましくは０未満に、より好ましくは約－１８に低下させることを含む。好ましい実施形態では、クエンチするステップは、凍結させるステップである。別の好ましい実施形態では、クエンチするステップは、凍結乾燥させるステップである。

【００４３】

場合によって、卵調製物は、外水様卵白および／または濃厚卵白をさらに含み、方法は、外水様卵白および／または濃厚卵白の特定の量を混合するステップをさらに含む。

【００４４】

本発明の卵調製物はまた、上記で定義されている方法によって得られうる卵調製物と定義され得る。それ故に、卵白量が卵黄の体積に対して２体積％から４０体積％の間に含まれる比率で卵黄および卵白の混合物を含み、以下のステップ、（ａ）受精卵を１８時間から３６時間の間に含まれる期間インキュベートするステップ、（ｂ）前のステップで得られたインキュベートされた受精卵のうちのある量の卵黄およびある量の卵白を回収し、卵白量が卵黄の体積に対して２体積％から４０体積％の間に含まれる比率で、卵黄および卵白を混合するステップ、（ｃ）ステップｂ）で得られた卵黄および卵白の混合物をホモジナイズするステップならびに（ｄ）ステップｃ）で得られた卵調製物をクエンチするステップを含む調製方法によって得られうる卵調製物はまた、本発明の一部を形成する。好ましい実施形態は、上記で定義されている方法のうちの任意の好ましい実施形態によって得られうる卵調製物である。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 4 5 】

上記で定義されているような、本発明の方法「によって得られうる」卵調製物は、それを得るための方法による卵調製物を定義するために、本明細書において使用され、上記で定義されているようなステップ a)、b)、c) および d) を含む調製方法によって得られうる卵調製物を指す。本発明の目的のために、「得られうる」、「得られた」という表現および等価な表現は、相互に交換可能に使用され、いずれの場合にも、「得られうる」という表現は、「得られた」という表現を包含する。

## 【 0 0 4 6 】

本発明の卵調製物を含む機能性食品または栄養補助食品および上記で定義されているような卵調製物を含む医薬組成物または獣医学組成物も、本発明の一部を形成する。

10

## 【 0 0 4 7 】

本明細書において使用される「機能性食品」という用語は、本明細書の卵製品が加えられている食品を指す。一般に、機能性食品は、個体がそれらの健康を増進するために摂取し得るおよび/またはそれらの疾患の重荷を軽減するのに寄与し得る、製品の連続体の一部である。

## 【 0 0 4 8 】

本明細書において使用される「栄養補助食品」という用語は、食事を補い、ビタミン、ミネラル、繊維、脂肪酸またはアミノ酸などの、人の食事で不足し得るまたは十分な量が摂取され得ない栄養素を与えることを意図した調製物を指す。栄養補助食品という用語は、当分野において一般に使用される用語、例えば、栄養補給食品または強化サプリメント

20

## 【 0 0 4 9 】

いずれの添加剤、賦形剤または担体がなくても、本発明の調製物の投与は可能である。

## 【 0 0 5 0 】

あるいは、本発明の卵調製物は、追加的な化合物、例えば添加剤を含み得る。添加剤の例は、ビタミンCなどの酸化防止剤、グルタミン酸などの着香剤、ローズマリー抽出物などの保存剤または寒天もしくはペクチンなどの安定化剤を含む。

## 【 0 0 5 1 】

好ましい実施形態では、本発明の卵調製物は、ヒトを含む哺乳動物に投与される。

## 【 0 0 5 2 】

本発明の卵調製物は、経口剤形であり得る。好ましい実施形態では、経口剤形は、液剤である。好ましい実施形態では、卵調製物の投与は、舌下投与である。

30

## 【 0 0 5 3 】

別の好ましい実施形態では、本発明の卵調製物は、固体乾燥形態、特に粉末形態である。粉末形態の卵調製物は、凍結乾燥形態であり得る。凍結乾燥された調製物は、他の化合物、例えば、添加剤と容易に混合することができ、その製造、パッケージ、運搬および貯蔵を容易にする貯蔵寿命を有する。

## 【 0 0 5 4 】

好ましい実施形態では、本発明の調製物は、カプセル剤またはパール剤中に担持される。

40

## 【 0 0 5 5 】

別の好ましい実施形態では、本発明の調製物は、ミセル中に担持される。

## 【 0 0 5 6 】

本発明の卵調製物はまた、局所投与によっても適用され得る。本発明の局所組成物は、限定されないが、液剤、エアゾール式および非エアゾール式スプレー剤、フェイシャルマスク、シェービングクリーム、散剤、ムース剤、ローション剤、ジェル剤、スティック剤、軟膏剤、ペースト、クリーム剤、シャンプー、リンスクリーム、ヘアコンディショナー、シャワージェル、ボディウォッシュまたはフェイシャルウォッシュを含むいくつかの形態で配合することができる。一般に、局所組成物は、組成物の総体積に対して、本発明の卵調製物の体積に対して1体積%から15体積%まで含み得る。

50

## 【 0 0 5 7 】

本発明の局所組成物は、最先端の技術においてよく知られている方法に従って、調製することができる。適切な賦形剤および／または担体ならびにそれらの量は、調製される製剤のタイプに従って、当業者によって容易に決定することができる。

## 【 0 0 5 8 】

上述のように、本発明は、上記で定義されているような有効量の卵調製物を、1種または複数種の医薬的、獣医学的または化粧品的な賦形剤または担体と共に含む、医薬組成物、獣医学組成物および化粧品組成物に関する。

## 【 0 0 5 9 】

本発明の目的のために、「有効量」という用語は、期待されている効果を得るのに十分な量を意味する。医薬組成物および獣医学組成物の場合には、有効量は、「治療有効量」であり、投与した場合に、治療される障害、疾患または状態の1つまたは複数の症状の発症を予防したり、それらの症状をある程度緩和したりするのに十分な、化合物の量を指す。本発明に従って投与される化合物の特定の用量は、言うまでもなく、投与される化合物、投与経路、治療される特定の状態および同様の考慮すべき事柄を含めた、その症例を取り巻く特定の状況によって決定される。

10

## 【 0 0 6 0 】

「薬学的にまたは獣医学的に許容される賦形剤または担体」という表現は、医療用途を有する組成物を調製するための医薬品製造技術または獣医学的技術において使用するための、薬学的にまたは獣医学的に許容される物質、組成物または媒体を指す。各成分は、医薬または獣医学組成物の他の材料と適合性であるという意味で、薬学的にまたは獣医学的に許容されなければならない。それはまた、ヒトまたは動物の組織または器官と接触して使用するのに適しており、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性または他の問題もしくは合併症がなく、妥当な利益／リスク比に見合うものでなければならない。

20

## 【 0 0 6 1 】

「化粧品的に許容される賦形剤または担体」という表現は、動物またはヒトの皮膚と接触して使用するのに適しており、中でも過度の毒性、不適合性、不安定性、アレルギー反応がない賦形剤または担体を指す。

## 【 0 0 6 2 】

医薬組成物および獣医学組成物は、好ましくは経口投与用であり、液剤、散剤、錠剤、コート錠またはカプセル剤として提示され得る。好ましい実施形態では、医薬組成物、獣医学組成物および化粧品組成物は、経口投与用であり、液剤、散剤、錠剤、コート錠、カプセル剤またはパール剤として提示され得る。別の好ましい実施形態では、医薬組成物、獣医学組成物および化粧品組成物は、局所投与用である。

30

## 【 0 0 6 3 】

上述のように、疼痛に関連している状態における急性または慢性疼痛の治療に使用するための、すなわち鎮痛剤として使用するための卵調製物は、本発明の一部である。本発明のこの態様はまた、疼痛に関連している状態における急性または慢性疼痛の治療のための医薬品を調製するための、本発明の卵調製物の使用としても明確に述べることができる。本発明はまた、急性または慢性疼痛に悩まされている、ヒトを含む哺乳動物の治療方法であって、ヒトを含む前記哺乳動物に、本発明の治療有効量の卵調製物を、許容される賦形剤または担体と共に投与することを含む方法に関する。

40

## 【 0 0 6 4 】

好ましくは、治療は、コアジュバント治療である。それ故に、本発明の卵調製物は、他の既知の鎮痛剤と組み合わせて投与することができる。

## 【 0 0 6 5 】

好ましい実施形態では、卵調製物の用量は、5～30 mLまでから選択される。別の好ましい実施形態では、用量は、5～15 mLまでから選択される。特定の実施形態では、用量は、以下の5 mL、10 mL、15 mL、20 mL、25 mLおよび30 mLの卵調製物から選択される。

50

## 【0066】

一般に、医薬分野または獣医学分野における治療目的のために使用される卵調製物の、哺乳動物のための日用量は、3～48mLまでであり、上述のような、薬学的にまたは獣医学的に許容される賦形剤または担体と共に投与することができる。より好ましい実施形態では、日用量は、5～30mLである。さらにより好ましい実施形態では、日用量は、5～15mLである。特定の実施形態では、用量は、以下の3mL、5mL、6mL、9mL、10mL、12mL、15mL、18mL、20mL、21mL、24mL、25mL、27mL、30mL、36mL、42mLおよび48mLの卵調製物から選択される。投与される具体的な用量は、ヒトを含む哺乳動物のタイプ、その体重および症状の重症度などの、いくつかの因子によって決まる。

10

## 【0067】

上述のように、本発明の卵調製物は、いずれの添加剤、賦形剤もしくは担体がなくても、または医薬組成物、獣医学組成物もしくは化粧品組成物の形で、ヒトを含む哺乳動物に投与することができる。一般に、化粧品目的のために使用される用量は、治療目的のために使用される投与量よりも低い。

## 【0068】

本明細書において使用される「鎮痛剤」という用語は、急性または慢性疼痛を緩和することを目的とした薬剤を指す。慢性疼痛とは、急性疼痛をもたらした組織の損傷が回復した後に現れ、6か月間続く疼痛を意味する。

## 【0069】

好ましい実施形態では、疼痛に関連している状態は、関節炎、関節症および背部痛から選択される。別の好ましい実施形態では、疼痛に関連している状態は、慢性疲労症候群である。より好ましい実施形態では、疼痛に関連している状態は、線維筋痛症である。

20

## 【0070】

変性状態の治療に使用するための、すなわち抗変性剤として使用するための卵調製物も、本発明の一部である。本発明のこの態様はまた、変性状態の治療のための医薬品を調製するための、本発明の卵調製物の使用としても明確に述べることができる。本発明はまた、変性状態に悩まされている、ヒトを含む哺乳動物の治療方法であって、ヒトを含む前記哺乳動物に、本発明の治療有効量の卵調製物を、許容される賦形剤または担体と共に投与することを含む前記方法に関する。

30

## 【0071】

好ましくは、治療は、コアジュバント治療である。それ故に、本発明の卵調製物は、他の既知の再生剤と組み合わせて投与することができる。

## 【0072】

本明細書において使用される「再生剤」という用語は、組織の形成または再生を促進するための薬剤を指す。

## 【0073】

好ましい実施形態では、変性状態は、皮膚の老化である。より好ましい実施形態では、状態は、乾癬である。別の好ましい実施形態では、状態は、多発性硬化症である。別の好ましい実施形態では、状態は、脊椎椎間板ヘルニアである。別の好ましい実施形態では、状態は、関節リウマチである。別の好ましい実施形態では、状態は、フリードライヒ失調症である。別の好ましい実施形態では、状態は、神経変性疾患である。そのような神経変性疾患の例には、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、老人性認知症およびアミロイド側索硬化症（ALS）が含まれる。

40

## 【0074】

別の実施形態では、本発明の卵調製物は、瘢痕、熱傷および擦過傷の治療に使用される。

## 【0075】

上述のように、炎症状態の治療に使用するための、すなわち抗炎症剤として使用するための卵調製物は、本発明の一部である。本発明のこの態様はまた、炎症に関連している状

50

態の治療のための医薬品を調製するための、本発明の卵調製物の使用としても明確に述べることができる。本発明はまた、炎症状態に悩まされている、ヒトを含む哺乳動物の治療方法であって、ヒトを含む前記哺乳動物に、本発明の治療有効量の卵調製物を、許容される賦形剤または担体と共に投与することを含む前記方法に関する。

【0076】

好ましくは、治療は、コアジュバント治療である。それ故に、本発明の卵調製物は、他の既知の抗炎症剤と組み合わせて投与することができる。

【0077】

本明細書において使用される「抗炎症剤」という用語は、炎症を軽減することを目的とした薬剤を指す。

【0078】

好ましい実施形態では、炎症状態は、がんである。別の好ましい実施形態では、状態は、慢性閉塞性肺疾患である。別の好ましい実施形態では、状態は、多発性硬化症である。

【0079】

本開示の目的のために、「治療」という用語は、生理的機能障害の補償を意味し、より一般には、その発症が特にこの機能障害の帰結である望ましくない障害の軽減を意味し、または消失までも意味する。

【0080】

別の好ましい実施形態では、本発明の卵調製物は、ネコ、イヌおよびウマに投与される。イヌの場合には、挫傷、関節炎または関節症などの筋骨格障害の治療において、炎症、疼痛および運動性の改善による有効性が示されており、ならびに炎症性疾患（例えば、ウイルスによって引き起こされる髄膜炎または脊髄の障害を伴う椎間板ヘルニア）などの神経系疾患の治療において、炎症、神経再生および機能性の改善による有効性が示されている。ネコでは、免疫抑制に悩まされている動物において、有効性が特に示されている。

【0081】

ウマの場合には、関節炎、弾性の喪失および腱の石灰化などの、年齢関連または後天性の変性疾患によって引き起こされる、急性または慢性の跛行および運動性の問題の治療において、有効性が示されている。筋肉、腱、骨、軟骨または構造関連の関節における問題に起因する、急性または慢性の跛行および他の障害の治療において、ウマ科の蹄の障害または関節の問題以外の障害の治療においても、有効性が示されている。それはまた、外科手術からの回復および固定化からの回復などの回復期間に、鎮痛薬および/または抗炎症薬と組み合わせたコアジュバント治療として、ならびに栄養不良および競走および競技能力不足の場合におけるコアジュバント治療として使用することができる。本発明の卵調製物は、馬術競技後または高いエネルギー消費もしくは代謝量を伴う状況後の、能力向上および回復のためにも使用することができる。神経変性疾患、血管疾患、医原性疾患、外傷性疾患、先天性障害、代謝性疾患、免疫障害および特発性疾患の治療にも有用であり得る。

【0082】

上述のように、本発明の卵調製物は、化粧品目的のためにも使用することができる。それ故に、本発明はまた、スキンケア剤としての、上記で定義されているような卵調製物の、化粧品的使用に関する。スキンケアは、以下の症状、荒れ、かさつき、乾燥、張り、ひびおよび弾力性の欠如のうちの少なくとも1つを改善することを含み得る。ヒトを含む哺乳動物のスキンケアのための化粧品的方法であって、ヒトを含む前記哺乳動物に、上記で定義されているような有効量の卵調製物を、許容される賦形剤または担体と共に投与することを含む方法も、本発明の一部を形成する。

特に、ヒトを含む哺乳動物は、以下の症状、荒れ、かさつき、乾燥、張り、ひびおよび弾力性の欠如のうちの少なくとも1つに悩まされているまたは悩まされ易い可能性がある。

【0083】

さらに、本発明はまた、毛髪または毛皮ケア剤としての、上記で定義されているような卵調製物の、化粧品的使用に関する。毛髪または毛皮ケアは、毛髪もしくは毛皮構造およ

10

20

30

40

50

び／または毛髪もしくは毛皮の物理・光学的性質を改善することを含み得る。毛髪または毛皮の物理・光学的性質の例には、光沢、乾燥、滑らかさおよび柔軟性が含まれる。好ましい実施形態では、毛髪もしくは毛皮の脱毛を予防することおよび／または毛髪もしくは毛皮の成長を促進することを含む。ヒトを含む哺乳動物の毛髪または毛皮ケアのための化粧品的方法であって、ヒトを含む前記哺乳動物に、上記で定義されているような有効量の卵調製物を、許容される賦形剤または担体と共に投与することを含む方法も、本発明の一部を形成する。特に、毛髪または毛皮ケアは、毛髪もしくは毛皮構造および／または毛髪もしくは毛皮の物理・光学的性質を改善すること、毛髪もしくは毛皮の脱毛を予防することおよび／または毛髪もしくは毛皮の成長を促進することを含む。

【0084】

「化粧品的」という用語は、主に審美的効果および／または慰め効果を提供すること、特に、皮膚の外観、特に、皮膚の性質を改善することを意図した使用を意味することを意図する。

【0085】

本説明および請求項の全体にわたって、「含む」という語およびその語の変形物は、他の技術的な特徴、添加物、成分またはステップを除外することを意図するものではない。その上、「含む」という語は、「からなる」という場合を包含する。本発明の追加的な目的、利点および特徴は、当業者には記述の調査時に明らかになり、本発明の実施によって学習され得る。以下の例および図面は、例証として提供されており、それらは、本発明を限定することを意図するものではない。その上、本発明は、本明細書において記載されている特定のおよび好ましい実施形態のすべての可能な組合せを包含する。

【実施例】

【0086】

以下の例に記載されているインキュベートされたサンプルは、受精鶏卵を36.8の温度で24時間インキュベートし、指定量の卵黄および卵白を吸引採取およびホモジナイズし、混合物を-18で凍結させることによって得られた。

【0087】

実施例1：急性経口毒性アッセイ

比較サンプル1、胚抽出物(1)。受精鶏卵を24時間後にインキュベーターから取り出した。殻を割った後に得られる、卵黄および卵白によって形成されている内容物を、滅菌トレイ上に載せた。胚が背中央部に位置するまで、トレイを揺り動かすことによって卵黄を振盪させた。次いで、前記位置で、前記胚の吸引採取を実施した。ある量の卵黄または卵白を吸引採取することができた。

【0088】

サンプル2、卵黄抽出物(2)。受精鶏卵を24時間後にインキュベーターから取り出した。殻を割った後に得られる、卵黄および卵白によって形成されている内容物を、滅菌トレイ上に載せ、卵黄5.5mLおよび卵白0.5mLを吸引採取した。

【0089】

比較サンプル3、インキュベートされていない卵(3)。インキュベートされていない受精鶏卵を割り、卵黄および卵白を滅菌トレイ上に載せ、卵黄5.5mLおよび卵白0.5mLを吸引採取した。

【0090】

比較サンプル4、酵素対照(4)：ペプシンおよびリパーゼ。

【0091】

比較サンプル5、媒質対照(5)：培養液。

【0092】

比較サンプル6、不受精卵(6)：不受精鶏卵を割り、卵黄および卵白を滅菌トレイ上に載せ、卵黄5.5mLおよび卵白0.5mLを吸引採取した。

【0093】

比較サンプル7、水対照(7)：水6.0mL。

10

20

30

40

50

## 【0094】

これらのサンプルをインビボおよびインビトロ毒性アッセイに使用した。インビトロおよびインビボアッセイに使用した対照を以下に記載する。

## 【0095】

インビトロ急性毒性アッセイ。細胞生存率アッセイ

サンプル（比較胚抽出物（1）、卵黄抽出物（2）、比較インキュベートされていない卵（3）、比較不受精卵（6）および比較酵素対照（4））の酵素消化（ペプシン200 mg/mL、37、pH 1.5、1時間およびリパーゼ14 mg/mL、37、pH 7.5、1.5時間）を実施した。サンプルをろ過（0.45 μm）し、培養液中で、0.5体積%および1.0体積%の濃度に希釈した。

10

## 【0096】

HMEC（ヒト微小血管内皮細胞）の細胞生存率を、クリスタルバイオレット法によって評価した。このアッセイでは、色素が細胞のDNAを染色する。色素の量は、培養物中の生細胞の数に比例する。

## 【0097】

図1は、その結果を示している。本発明の卵調製物（サンプル（2））と、酵素対照を含む比較サンプルとの間に、細胞生存率における著しい差は全くない。

## 【0098】

インビボ急性経口毒性アッセイ

Sprague Dawley雄および雌ラットを、6/4の比率で使用した。ラットは4週齢であった。動物は個別に飼育された。給餌については、通常の実験齧歯動物用飼料（Harlan 2014）を使用し、飲水を自由に与えた。サンプル（比較胚抽出物（1）、卵黄抽出物（2）、比較インキュベートされていない卵（3）、比較不受精卵（6）および比較水対照（7））を、口胃チューブによって強制投与した。死亡率を評価するために、すべての動物を14日間まで追跡した。

20

## 【0099】

動物は、1回に1匹ずつ、単一の順序投与量進行で（5 mg/kg、50 mg/kg、300 mg/kgおよび2000 mg/kg）、最低48時間の間隔を空けて投与された。最初の動物は、5 mg/kgの用量を受けた。動物が生存しているため、2番目の動物の用量は、50 mg/kgであった。動物が生存しているため、3番目の動物の用量は、300 mg/kgであった。最後に、4番目の動物の用量は、2000 mg/kgであった。

30

## 【0100】

いずれのサンプルにおける（上記で定義されているようなサンプル1、サンプル2およびサンプル3）いずれの用量についても、毒性はない。

## 【0101】

上記で定義されているようなサンプルの急性経口投与は、投与24時間後に、最大用量の2000 mg/kgに至るまで、急性毒性を誘発せず、死亡を誘発するいずれの徴候も見られなかった。

## 【0102】

さらに、摂取および動物の成長は、図2に示すように、異なるサンプルを給餌される動物において同様である。特に、この図は、動物によって摂取された飼料の平均量を（グラム単位で）示している。図3は、雄ラット（黒棒）および雌ラット（白棒）についての1日体重増加率を、百分率で示している。この体重増加率は、日中に測定される最後の体重値に関して、増加の平均として算出され、それが百分率で表されている。ラットは、サンプル投与後2日間隔で、体重を測定した。

40

## 【0103】

実施例2：細胞モデルHMECにおける種々のサンプルの影響

前の結果に基づいて、インスリン成長因子シグナル伝達経路を試験するためのアッセイを実施した。種々のサンプルにおける、タンパク質pAKTおよびp70S6Kの発現を

50

モニターした。これらのサンプルは、比較胚抽出物（１）、卵黄抽出物（２）、比較インキュベートされていない卵（３）、比較不受精卵（６）、比較酵素対照（４）および比較媒質対照（５）であった。

【０１０４】

タンパク質 p A K T および p 7 0 S 6 K を検出するために使用した分析技術は、ウェスタンブロットであった。

【０１０５】

図４および図５は、その結果を示している。サンプル２は、p 7 0 S 6 K および p A K T の最も高い活性化を示す。

【０１０６】

実施例３：アポトーシスの阻害

アポトーシスまたはプログラム細胞死は、幅広い種類の生理的過程に関与する、重要な細胞機構である。

【０１０７】

細胞抽出物を使用して、カスパーゼ活性化アッセイを実施した。細胞を、T N F （腫瘍壊死因子）2 0 n g / m L、シクロヘキサミド 3 0 マイクロ g / m L およびサンプル 1、2、3、4 および 5 を用いて、4 時間処理した。カスパーゼ 3 レベルを決定した。

【０１０８】

図６は、サンプルのカスパーゼ 3 の免疫反応性を示している。本発明のサンプルであるサンプル２は、他のサンプルよりも高量で、アポトーシスを阻害した。

【０１０９】

実施例４～１０：臨床使用

実施例４～１０は、本発明の調製物の臨床使用に関してである。実施例４～１０において、投与量は以下の通りであった。

【０１１０】

用量 A：3 m L のサンプル２。

用量 B：6 m L のサンプル２または 6 m L のサンプル 8（受精鶏卵を 2 4 時間後にインキュベーターから取り出した。卵黄 3 . 6 m L および卵白 2 . 4 m L を吸引採取した）。サンプル２またはサンプル 8 を、無作為モデルで与えた。

【０１１１】

投与量は凍結貯蔵されていた。摂取 1 0 分前に、投与量を室温で解凍した。食餌 1 時間前に、摂取を実施した。舌下投与した。

【０１１２】

実施例 4

患者：4 6 歳女性。麻薬常用癖なし。ペニシリウムアレルギー患者。

【０１１３】

病歴：扁桃結石除去、靱帯過弛緩、両膝蓋大腿部症候群、線維嚢胞性乳腺症、交通外傷性全身障害および帯状疱疹

【０１１４】

内科的障害：線維筋痛（I I I 度）、慢性疲労症候群（I I 度）、適応抑うつ症候群（a d a p t i v e d e p r e s s i v e s y n d r o m e）、副甲状腺機能低下症、粘膜乾燥症および靱帯過弛緩。

【０１１５】

2 0 0 9 年以来、患者は疲労が増加し、労働不可能となった。2 0 1 0 年 1 1 月 2 2 日に、患者は腰痛、脊柱側彎症、頸部および腰部関節症、ここ数年にわたる全身的な重症疼痛、軽微な活動後の筋肉疲労、筋拘縮、不眠、不感症、運動不安定症を患った。患者は、記憶および集中力にも影響が及んでいた。患者は運転できなくなっている。

【０１１６】

分析方法によって、低レベルの副甲状腺ホルモン（P T H）および低レベルのビタミン D が検出された。甲状腺刺激ホルモンは、それほど高くはなかった（3 , 7 4）。E M G

10

20

30

40

50

(筋電図)正常。脊椎X線では、L4/L5およびL5/S1レベルに変性徴候ならびに脊椎間の空間の高さに減少が見られた。頸椎X線では、C3/C4に骨棘の存在が明らかになった。腎臓および膀胱の超音波は正常であった。骨密度測定では、骨減少症を示した。

【0117】

治療：Lyrica 75 (プレガバリン)、Valdoxan (アゴメラチン)、Naprosyn (ナプロキセン)、Myolastan (テトラゼパム)、Alprazolam (トリアゾロベンゾジアゼピン)、Duphalax (ラクツロース)、Condrosan (コンドロイチン硫酸)、Hidroferol (カルシフェジオール)、Optonovte B12 (シアノコバラミン)、Viscofresh (カルメロースナトリウム) メラトニン。

10

【0118】

患者は、2011年5月の2週目に、朝食前にBを2用量での治療を開始し、1か月間継続した。次いで、患者は、朝食および昼食前にBを4用量服用した。8月中、患者は、Bを5用量、すなわち朝食前に2用量、昼食前に2用量および夕食前に1用量を服用した。

【0119】

4か月後、筋肉痛および疲労は減少した。患者は、身体的活動および良好な気分を回復した。患者は、うつ状態の気分、集中力、記憶、性生活および睡眠が改善した。

【0120】

20

これらの結果は、本発明の卵調製物が、線維筋痛および慢性疲労症候群によって失われたホメオスタシスを元に戻す、いくつかの必須栄養素を含むことを示している。

【0121】

実施例 5

患者：32歳女性。内科的障害：滴状乾癬および甲状腺機能低下症、ストレスおよび抑うつ症状。

【0122】

病歴：アレルギー反応の症状、鎮痛剤およびラクタム系抗生物質にアレルギー性の患者

【0123】

30

治療：抗ヒスタミン薬およびコルチゾン

【0124】

2010年6月に、患者は、Aを4用量、すなわち朝食前に2用量、昼食前に2用量での治療を開始し、4か月間継続した。次いで、患者は、Bを3用量、すなわち朝食前に2用量および昼食前に1用量を服用した。現在、患者は朝食前にBを2用量服用している。

【0125】

2か月目の後に、乾癬およびアレルギー症状が改善した。

【0126】

これらの結果は、損傷した組織が再生されたことを示している。本発明の卵調製物は、皮膚の自然な抗原性機構を刺激することができる活性が高いという点で、多数の成長因子を含む。

40

【0127】

実施例 6

患者：62歳女性。内科的障害：単クローン性免疫グロブリン血症。

【0128】

病歴：2001年に乳がん。2つの乳腺を摘出した。

【0129】

2010年5月に、患者は、朝食前にAを2用量での治療を開始した。次いで、患者は、Bを3用量、すなわち朝食前に2用量および昼食前に1用量を服用した。

【0130】

50



2011年7月に、単クローン性免疫グロブリン血症は消失した。

【0131】

実施例7

患者：55歳男性。内科的障害：1989年以来の多発性硬化症。最初の発症は1985年。最初の分析では、中枢神経系の脱髄性多巣性障害を示した。頸部に体感覚性誘発電位（SEP）の異常。脳幹聴性誘発電位（AEP）は隆起を示した。

【0132】

病歴：1989年に、患者は神経外科に受診、6年前に、患者は右足から突然崩れて転倒し、次第に悪化を示したが、治療せず、後に改善した。1985年に、患者は、限られた期間、複視症状の出現を示した。その後、患者は対側の下肢側面に脱力感を示した。神経学的検査において、残存前庭症候群、右眼外側に水平性回転性眼振の存在およびそれに伴って左側屈折率の湾曲が確認された。ロンベルグ陽性。腹壁皮膚反射および足裏皮膚の通常の反射も消滅。患者は、前頭優位型および左後頭部の多発性脱髄性脳室周囲病変、左内包後脚（back arm of internal left capsule）にもう一か所ならびに脳および躯幹に小結節性外傷を示した。脊髄の外傷は確認されなかった。

10

【0133】

2011年1月に、患者は、多発性硬化症、便秘、尿失禁を示し、患者は、膀胱留置カテーテルをつけ、褥瘡性潰瘍を有し、movicol（マクロゴール）に不耐性であり、患者は、麻薬常用癮を有さず、アレルギーを有さず、食物に不耐性ではなく、運動性を有さず、患者は、運動には車いすを使用し、患者には意識があった。疾患の変性が進展していく25年間の生活の質は、精神状態に影響を伴う種々の状態を示した。口頭での意思疎通は、損われているものの、患者は、非常に低レベルの音、不安を感じるレベルに対して意思疎通を図る努力を実感した。患者は、週1回のホメオパシー治療および物理療法を実感した。

20

【0134】

2011年2月に、患者は、Bを5用量、すなわち朝食前に3用量および昼食前に2用量での治療を開始し、3か月間継続した。次いで、患者は、Aを2用量およびBを5用量、すなわち朝食前にAを2用量およびBを2用量、昼食前にBを2用量ならびに夕食前にBを1用量服用した。

30

【0135】

治療後、理学療法士は、患者が下肢に力が生じていることに気付いた。患者は足指および手指の随意運動を示し、患者は深部感覚を感じた。治療後、排便は正常であり、鼓腸もなかった。

【0136】

実施例8

患者：55歳男性。内科的障害：極度に重篤な両軸索外傷L5-S1を伴う椎間板ヘルニアに対して、馬尾症候群が生じた。2004年以来、神経再支配の徴候は出現しなかった。

【0137】

病歴：患者は、持続性腰痛に悩まされている。2004年に、下半身の麻痺に至った。坐骨神経痛と診断された。疼痛が3日続いた後、椎間板ヘルニアと診断された。患者は診療所で外科手術を受けた。手術後、患者はリハビリテーションを開始した。リハビリテーションは4か月に及んだ。リハビリテーション後、患者は左脚に運動性を示した。患者は起立した。患者は激しい腰痛を経験した。患者は右脚の感覚および運動性を失った。ぎこちない歩行。

40

【0138】

2011年4月に、患者は、Bを8用量、すなわち朝食前に4用量および夕食前に4用量での治療を開始し、5か月間継続した。

【0139】

50

3週間後、患者はより元気になっていた。4週間後、患者は腰痛を感じなかった。患者は右脚の感覚があり、足指を持ち上げた。

【0140】

2011年8月に、左腓腹筋における神経再支配の最初の徴候が見られた。前左脛骨筋の側枝神経再支配が次第に増加した。

【0141】

#### 実施例9

患者：20歳女性。内科的障害：いくつかの症状、例えば腕および脚における筋脱力を有するフリードライヒ失調症、患者は、歩行困難を有し、独りで歩くことは不可能であった。

10

【0142】

病歴：患者は、幹細胞治療を受けていた。

【0143】

2011年5月に、患者は、朝食前にBを1用量での治療を開始した。3か月の間に、Bを6用量、すなわち昼食前に3用量および夕食前に3用量まで用量を増加した。

【0144】

治療によって、患者は活力を取り戻した。患者は、身体的努力により耐性を示すようになった。患者は脚の感覚が改善した。患者は下肢の協調性が改善した。

【0145】

#### 実施例10

20

患者：76歳男性。内科的障害：慢性閉塞性肺疾患（COPD）グレードIV、II型糖尿病、心房細動、下肢深部静脈血栓症、低換気、重症急性呼吸器症候群。

【0146】

病歴：酸素療法および抗生物質による永続的治療。

【0147】

2005年に、患者は肺気腫を患った。患者は喫煙歴があった。患者は60歳までずっと喫煙していた。2009年に、患者は頻脈、胸部疼痛を患った。患者は発作性上室性を患った。在宅酸素。2010年に、患者は両側静脈炎をsintromで治療した。ピホスホネート療法。T7に病理学的圧挫。患者は、目まいを伴う嗜眠および徐脈を患った。

30

【0148】

2011年5月に、患者は、Bを3用量、すなわち朝食前に2用量および昼食前に1用量での治療を開始した。1か月後、Bを6用量、すなわち朝食前に2用量、昼食前に2用量および夕食前に2用量まで用量を増加した。

【0149】

治療後、患者は具合がより良くなり、治療によって、患者は活力を取り戻した。患者は胃炎の問題が改善した。患者はCOPDの症状が改善した。再発性呼吸クリーゼが消失した。在宅酸素は必要ではなくなった。患者が治療を開始してから3か月後、患者は酸素を必要としなくなった。

【0150】

#### 実施例11

40

#### 実験的自己免疫性脳炎試験

実験的自己免疫性脳炎（EAE）は、多発性硬化症（MS）を試験するために使用される動物モデルである。このEAEのモデルを対象に、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質（MOG）で免疫することによって、免疫系の活性化が誘発された。MOGで免疫した後、約10日（開始相）に、動物は運動障害を患い始め、徐々に増加し、20～21日後にそのピークに到達した（ピーク相）。後日、動物は、30日目に慢性相へ進行する前までに、寛解を経験した。動物の中には、慢性相に到達せず、ピーク相の期間中に死亡したものもいた。

【0151】

6実験群の雌C57BL/6マウスを使用して、二重盲検試験を行った。

50

- ・ A 群：E A E を誘発させない対照動物、未処置群（ $n = 4$ ）。
- ・ B 群：E A E を誘発させない対照動物、プラセボ（比較サンプル 6、不受精卵（6））での処置群（ $n = 4$ ）。
- ・ C 群：E A E を誘発させない対照動物、本発明の卵調製物（卵黄抽出物（2））での処置群（ $n = 4$ ）。
- ・ D 群：E A E 誘発動物、未処置群（ $n = 10$ ）。
- ・ E 群：E A E 誘発動物、プラセボ（比較サンプル 6、不受精卵（6））での処置群（ $n = 10$ ）。
- ・ F 群：E A E 誘発動物、本発明の卵調製物（卵黄抽出物（2））での処置群（ $n = 10$ ）。

10

#### 【0152】

E A E 誘発は、不活化ヒト型結核菌を含有する完全フロイントアジュバント中の M O G<sub>35-55</sub>（ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質の脳炎誘発性ペプチド）のエマルジョンを用い、背部領域における皮下免疫によって行った。その上、マウスは免疫直後および 48 時間後に、百日咳毒素の投与を受けた。免疫日から屠殺日まで 43 日間、毎日同時刻に、種々の処置を施した。経口投与を使用した。動物を、隔離ケージ中で 2 時間、処置物に接近させた。動物が全用量を摂取しなかった場合には、シリンジを使用してこれを投与した。投与した用量は、動物 1 匹当たり、0.5 mL / 日であった。試験中、動物を制御された温度および湿度条件下に保ち、水および飼料を自由に与えた。

20

#### 【0153】

動物の体重および臨床症状を毎日記録した。臨床症状は、以下の臨床スコアテストを使用して評価した。0：臨床症状なし；0.5：尾の緊張の部分的喪失；1：尾の麻痺；2：後肢の不全対麻痺；3：後肢の完全麻痺；4：四肢不全麻痺および 5：四肢麻痺。

#### 【0154】

結果

1) 本発明の卵調製物（卵黄抽出物（2））の、E A E を誘発させない対照動物（C 群）への投与は、対照群 A および B において観察されるものに匹敵し、体重および臨床症状に変化はなかった。

#### 【0155】

2) 本発明の卵調製物（卵黄抽出物（2））の E A E 誘発動物（F 群）への投与は、D 群および E 群と比較して、有益な効果を示した。特に、体重減少は、F 群の動物において部分的に避けられた。

30

#### 【0156】

3) 本発明の卵調製物（卵黄抽出物（2））の E A E 誘発動物（F 群）への投与は、D 群および E 群に対して、E A E の臨床経過において大きな変化も誘発した。それ故に、F 群の動物は、疾患の臨床経過において、より低い概括重症度を示した（図 7）。開始相の期間中に差異が観察され、F 群の動物は、D 群および E 群の動物に対して、症状の開始日に遅延を示した（図 7 A）。F 群の動物についての、ピーク相における最も高い臨床スコア値（3 付近）は、D 群および E 群の動物のうちの 1 例よりも低かった（ある場合には、スコア 4 の四肢不全麻痺にさえも到達した）（図 7 B）。慢性相の期間中に、F 群の動物は、より低い臨床スコア値である 1.5 付近で慢性になった。対照的に、D 群の動物は、より多くのばらつきを示し、異なる程度の臨床的関与に到達した（図 7 C）。

40

#### 【0157】

4) 最後に、D 群の動物と比較して、F 群の動物に、死亡率の著しい減少が観察された。特に、F 群の動物のうちの 20% が死亡したが、一方、D 群の動物のうちの 45% が死亡した。

#### 【0158】

ニューロン再生モデル

軸索切断は、ニューロン再生を試験するために使用されるニューロン外傷モデルである。このモデルにおいて、右顔面神経を、孔のレベルで横に切開した（軸索切断）。軸索切

50

断は、切断されたすべての軸索のウォーラー変性に至り、同側の脳幹顔面神経核に位置する、重要な多くの運動ニューロンにおける逆行性変性に至る。それらの軸索を再生することができる顔面神経核のそれらのニューロンだけが、生存することができることが知られている。病変を来たしていない対側の顔面神経核を、対照として使用することができる。

#### 【0159】

5 実験群の C 5 7 B L / 6 マウスを使用して、試験を行った。

- ・ A 群：軸索切断に供しない対照動物、未処置群。
- ・ B 群：軸索切断に供しない対照動物、プラセボ（比較サンプル 6、不受精卵（6））での処置群（ $n = 4$ ）。
- ・ C 群：軸索切断に供しない対照動物、本発明の卵調製物（卵黄抽出物（2））での処置群（ $n = 4$ ）。
- ・ D 群：軸索切断動物、プラセボ（比較サンプル 6、不受精卵（6））での処置群（ $n = 8$ ）。
- ・ E 群：軸索切断動物、本発明の卵調製物（卵黄抽出物（2））での処置群（ $n = 10$ ）。

10

#### 【0160】

軸索切断日から屠殺日まで、毎日同時刻に、種々の処置を施した。投与した用量は、動物 1 匹当たり、 $0.5 \text{ mL / 日}$ であった。動物を、隔離ケージ中で 2 時間、処置物に接近させた。動物が全用量を摂取しなかった場合には、シリンジを使用してこれを投与した。試験中、動物を制御された温度および湿度条件下に保ち、水および飼料を自由に与えた。

20

#### 【0161】

軸索再生の分析は、フルオロゴールドを用い、顔面神経核に逆行性に標識された運動ニューロンの定量化によって実施した。この逆行性標識は、軸索切断後 35 日目に、両側の（同側および対側の）鼻毛のレベルで皮下注入した。この時、生存ニューロンは、元のそれらの標的組織の方へ軸索を再生することができた。

#### 【0162】

フルオロゴールドを注入した部位に到達した、顔面神経核におけるニューロンの再生された軸索は、それをニューロン細胞体に取り込み、逆行性に輸送して、適切な波長で強い蛍光を放った（ $385 \text{ nm}$ ）。

#### 【0163】

生存からさらなる 7 日後、すなわち軸索切断から 42 日後に、種々の群の動物を麻酔し、 $0.1 \text{ M}$  リン酸緩衝液  $\text{pH} 7.4$  中、 $4\%$  パラホルムアルデヒドで心臓灌流によって屠殺し、病理組織学的検査用に都合良く処理した。この目的のために、それぞれの脳は、 $30\%$  スクロース中に保存後、イソペンタン中で凍結させ、クライオスタットを使用して切片を作製し、 $30 \text{ ミクロン}$  の厚さで得られたすべての切片を、ゼラチンコートスライドガラス上に回収した。それぞれの動物の同側および対側の顔面神経核を含有するすべての切片の写真を、落射蛍光顕微鏡を用いて撮影した後、定量化した。蛍光ニューロンのプロフィール（フルオロゴールドで標識されている）を、得られた写真上で計数し、その後アバークロンビーコレクション（*Abercrombie correction*）を適用して、それぞれの顔面神経核における標識ニューロンの実際の数を立体解析学的に評価した。得られたデータを、ANOVA およびスチューデントの T 検定によって、統計学的に分析した。

30

40

#### 【0164】

結果

1) 軸索切断に供しない処置動物（B 群および C 群）において、フルオロゴールドで標識されたニューロンの数に、有意差は全く認められなかった（図 8 A）。このことは、本発明の卵調製物を用いた 42 日以内の継続投与での処置（C 群）は安全であり、この試験の対象である顔面神経核において、いずれのタイプの神経変性も生じないことを示している。

#### 【0165】

50

2) 処置された軸索切断動物 (D 群および E 群) においておよび軸索切断に供しない処置動物 (B 群および C 群) において、フルオロゴールドで標識されたニューロンの数は同様であった (図 8 B)。このことによって、D 群および E 群の対側を、定量試験に対照として使用することの妥当性を確認した。

【 0 1 6 6 】

3) D 群および E 群において、顔面神経の軸索切断が、顔面神経核における有意な割合のニューロンの変性を誘発し (図 8 C)、このことが、同側を対側と比較した場合に、フルオロゴールドで標識されたニューロンの数がより少ない結果をもたらした。しかし、本発明の卵調製物での処置 (サンプル 2) (E 群) は、軸索切断動物の有意な割合の固体群において、有益な効果を発揮した。これは、通常とは異なるより高い再生度によって示され、期待された再生の平均値の 50 % よりも高い軸索再生度と称された。図 8 C において、400 を超える水平線は、通常とは異なる再生度を示す。E 群の動物のうちのおよそ 38 % および D 群の動物のうちのおよそ 14 % のみが、フルオロゴールドで標識されたニューロンが通常とは異なる高い数であることを示した。

10

【 図 1 】

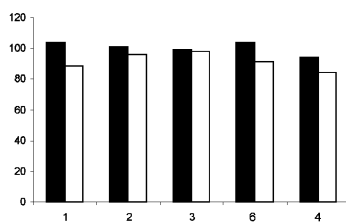


FIG. 1

【 図 3 】

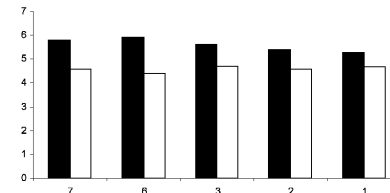


FIG. 3

【 図 2 】

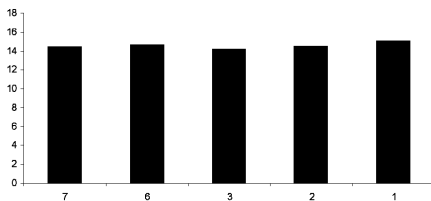


FIG. 2

【 図 4 】

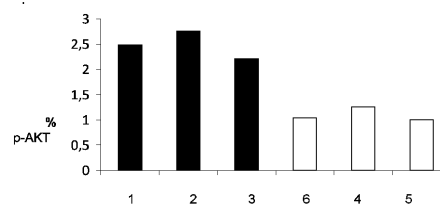


FIG. 4

【 図 5 】

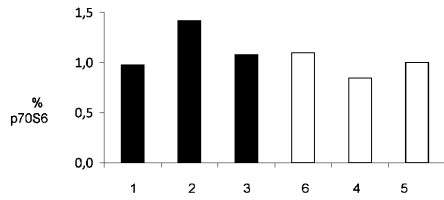


FIG.5

【 図 6 】

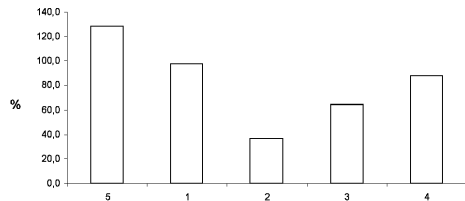


FIG.6

【 図 7 A 】

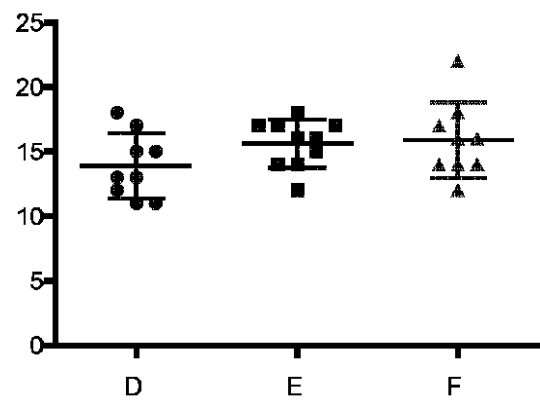


FIG. 7A

【 図 7 B 】

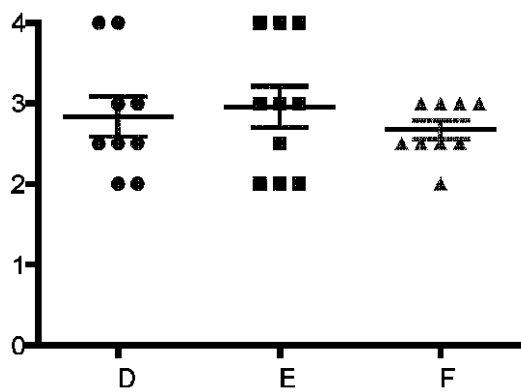


FIG. 7B

【 図 7 C 】

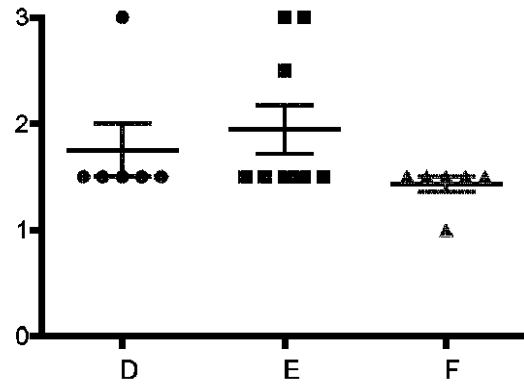


FIG. 7C

【 図 8 A 】

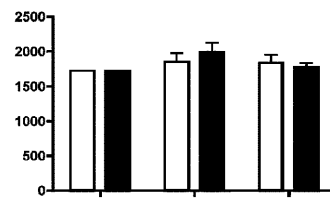


FIG. 8A

【 図 8 B 】

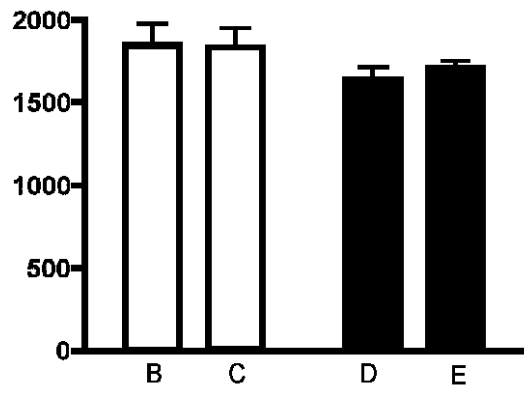


FIG. 8B

【 図 8 C 】

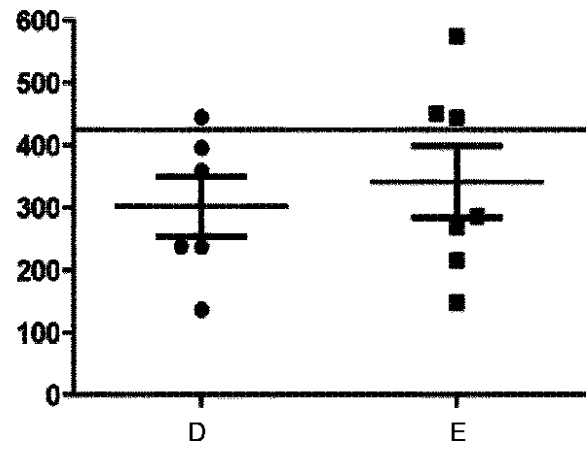


FIG. 8C

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/059251

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A23L1/29 A23L1/30 A23L1/32 A61K35/00  
ADD.

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)

A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, FSTA, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/35595 A1 (DCV BIOLOG LP [US]) 2 October 1997 (1997-10-02) cited in the application the whole document -----	1-21
A	CA 2 197 050 A1 (MPS CORP [CA]) 7 August 1998 (1998-08-07) cited in the application the whole document -----	1-21
A	WO 01/91777 A1 (SO MOO CHUL [KR]; SO SUNG GUEN [KR]; SO MOO SUNG [KR]) 6 December 2001 (2001-12-06) cited in the application the whole document ----- -/--	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 June 2012

Date of mailing of the international search report

22/06/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Adechy, Miriam



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/059251

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WALKER ET AL: "Distribution of chemicals injected into fertile eggs and its effect upon apparent toxicity", TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY, ACADEMIC PRESS, US, vol. 10, no. 2, 1 March 1967 (1967-03-01), pages 290-299, XP024882526, ISSN: 0041-008X, DOI: 10.1016/0041-008X(67)90111-1 [retrieved on 1967-03-01] the whole document</p> <p>-----</p>	1-21

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/059251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9735595	A1	02-10-1997	AU 2332997 A 17-10-1997
			CA 2249448 A1 02-10-1997
			CN 1226830 A 25-08-1999
			DE 69737191 T2 08-11-2007
			EP 0904090 A1 31-03-1999
			HK 1022623 A1 16-09-2005
			JP 4316012 B2 19-08-2009
			JP 2001526629 A 18-12-2001
			KR 20000004990 A 25-01-2000
			NZ 504132 A 28-03-2002
			WO 9735595 A1 02-10-1997
-----			
CA 2197050	A1	07-08-1998	NONE
-----			
WO 0191777	A1	06-12-2001	AU 6433901 A 11-12-2001
			KR 20010107474 A 07-12-2001
			WO 0191777 A1 06-12-2001
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
<b>A 6 1 P</b>	<b>29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>29/00</b>	
<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	
<b>A 6 1 K</b>	<b>8/98</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>8/98</b>	
<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/00</b>	
<b>A 6 1 Q</b>	<b>5/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 Q</b>	<b>5/00</b>	
<b>A 2 3 L</b>	<b>1/30</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 2 3 L</b>	<b>1/30</b>	<b>A</b>
<b>A 2 3 L</b>	<b>1/32</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 2 3 L</b>	<b>1/32</b>	<b>Z</b>

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

F ターム (参考) 4B042 AC04 AD40 AG07 AH09 AP14 AP18  
 4C083 AA071 CC02 CC31  
 4C087 AA01 AA02 BB61 CA06 MA02 NA05 NA14 ZA02 ZA08 ZA89  
 ZB11 ZB26