(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515591
(P2025-515591A)
(43)公表日　令和7年5月20日(2025.5.20)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ２３Ｌ	*33/105(2016.01)*	Ａ２３Ｌ	33/105		４Ｂ０１８
Ａ６１Ｐ	*19/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/08		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/7048(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7048		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/352(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/352		４Ｃ２０６

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全26頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-562367(P2024-562367)
(86)(22)出願日　令和5年5月16日(2023.5.16)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月22日(2024.10.22)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/063139
(87)国際公開番号　WO2023/222704
(87)国際公開日　令和5年11月23日(2023.11.23)
(31)優先権主張番号　22173752.1
(32)優先日　令和4年5月17日(2022.5.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　590002013
ソシエテ・デ・プロデュイ・ネスレ・エス・アー
スイス，１８００ ヴヴェイ，アヴェニュー ネスレ ５５
(74)代理人　100088155
弁理士　長谷川 芳樹
(74)代理人　100140453
弁理士　戸津 洋介
(74)代理人　100167597
弁理士　福山 尚志
(72)発明者　デ マルキ，ウンベルト
スイス連邦，１７２０ コルマンブフ，シャン‐ド‐ラ‐クロワ ４３
(72)発明者　ファイギ，ジェローム
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　軟骨変性における使用のための、オレウロペイン及びフィセチンの組み合わせを使用した組成物及び方法

(57)【要約】
本発明は、個体における関節の健康の維持又は関節障害の予防若しくは治療のための、有効量の、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む組成物の使用に関する。特に、本発明は、個体における軟骨変性の予防又は治療に使用するための、有効量の、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む組成物に関する。
【選択図】　なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
個体における軟骨変性の予防又は治療に使用するための、有効量の、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む組成物。
【請求項２】
前記オレウロペインの代謝産物が、オレウロペインアグリコン、ヒドロキシチロソール、エレノール酸、ホモバニリルアルコール、イソホモバニリルアルコール、これらのグルクロン酸抱合形態、これらの硫酸化形態、これらの誘導体、及びこれらの混合物からなる群から選択される、請求項１に記載の使用のための組成物。
【請求項３】
前記フィセチンの誘導体が、そのグルクロン酸抱合形態、その硫酸化形態、その誘導体、及びこれらの混合物からなる群から選択され、好ましくはゲラルドールである、請求項１又は２に記載の使用のための組成物。
【請求項４】
カルシウムをさらに含む、請求項１～３のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項５】
抗酸化剤、抗炎症化合物、グリコサミノグリカン、プレバイオティクス、繊維、プロバイオティクス、脂肪酸、酵素、ミネラル、微量元素、及び／又はビタミンからなる群から選択される少なくとも１つの化合物を更に含む、請求項１～４のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項６】
食品組成物、ダイエタリー・サプリメント、栄養組成物、経口栄養補助食品、医療用食品、ニュートラシューティカル、飲料、摂取前に水又はミルクで再構成される粉末栄養製剤、食品添加物、特別医療目的用食品（ＦＳＭＰ）、医薬品、ドリンク、ペットフード、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項１～５のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項７】
固体粉末、粉末スティック、カプセル、又は溶液の形態である、請求項１～６のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項８】
前記使用が、ｉ）老化の際の軟骨機能を含む関節機能を維持又は改善するため、ｉｉ）炎症性及び／又は侵害受容性疼痛を含む関節痛を減少させるため、のものである、請求項１～７のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項９】
前記使用が、前記個体の活動及び／又は可動性を改善するためのものである、請求項１～８のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項１０】
前記使用が、変形性関節症における軟骨変性を阻害又は減少させるためのものである、請求項１～９のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項１１】
前記個体が、中高年者、高齢者である、請求項１～１０のいずれかに記載の使用のための組成物。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれかに記載の使用のための栄養組成物を製造する方法であって、栄養組成物のための１つ以上の原材料と、オレウロペイン又はその代謝産物と、フィセチン及び／又は誘導体と、任意選択のさらなるカルシウムと、を用意する工程と、混合する工程と、を含む、方法。
【請求項１３】
１つ以上の容器中に、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又は誘導体との組み合わせの組み合わせを含む、キット。

【請求項１４】
前記１つ以上の容器が、前記オレウロペイン及び／又は代謝産物を、少なくとも１つの第２の容器中に保存される前記フィセチン及び／又は誘導体とは別に保存する、少なくとも１つの第１の容器を含み、前記キットが、前記オレウロペインを前記フィセチンと混合して単位剤形とするための指示書を更に含む、請求項１３に記載のキット。
【請求項１５】
前記１つ以上の容器が、それぞれ、前記オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又は誘導体との組み合わせの単位剤形を含む、請求項１３又は１４に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、関節の健康に関し、特に、関節障害の予防若しくは治療又は関節の健康の維持のための、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又はその代謝産物との組み合わせを含む組成物の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
変形性関節症（ＯＡ）は、重大な社会経済上の影響を有する有病率の高い疾患である。変形性関節症は、関節の関節軟骨の変性疾患であり、最も一般的な形態の関節炎であり、成人人口の１０％に影響を及ぼしている。ＯＡは、世界中で高齢者の身体障害及び医療費負担の主な原因である。関節軟骨の進行性の退化及び減少は、病理学の主要な特徴に属し、滑膜の増殖、軟骨下骨の硬化及び厚み（ｔｈｉｃｋｎｅｓｓ）、関節周囲での骨棘形成、靭帯弛緩、並びに筋萎縮（これら全てがＯＡの臨床症状の一因となる）などの、いずれもＯＡの臨床症状に寄与する、その他の関節構造の変化を伴う。これらの症状としては、重度の痛み、こわばり、関節運動の低下、及び障害が挙げられる。関節軟骨は、細胞外マトリックスの維持を、その常在細胞である軟骨細胞のみに依存しているため、軟骨細胞の機能及び生存が損なわれると、関節軟骨の機能不全につながる。
【０００３】
最近のｅｘ　ｖｉｖｏ研究により、ヒトＯＡ軟骨細胞におけるミトコンドリア機能不全が報告されており、これらの細胞におけるミトコンドリア電子伝達鎖活性の分析から、正常な軟骨細胞と比較して複合体Ｉ、ＩＩ及びＩＩＩの活性が低下していること、ならびに低ＡＴＰ産生であることが示された。このミトコンドリア機能不全は、酸化的ストレス、軟骨細胞生合成と増殖応答の不全、サイトカイン誘導性軟骨細胞炎症とマトリックス異化の増加、軟骨マトリックスの石灰化、並びに軟骨細胞アポトーシスの増加などの、軟骨変性に関与するいくつかの経路に影響を及ぼし得る（Ｂｌａｎｃｏ　ｅｔ　ａｌ．”Ｔｈｅ ｒｏｌｅ　ｏｆ　ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａ　ｉｎ　ｏｓｔｅｏａｒｔｈｒｉｔｉｓ” Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ．７，１６１－１６９（２０１１））。
【０００４】
ミトコンドリアは、哺乳動物細胞における有酸素エネルギー産生の主要な源であり、また、内膜を隔てて大きなＣａ２＋勾配を維持し、当該分子のシグナル伝達電位を提供する。更に、ミトコンドリアのＣａ２＋は、ミトコンドリアにおいてＡＴＰ生成の調節に働き、細胞の代謝恒常性のオーケストレーションに寄与している可能性がある。（Ｇｌａｎｃｙ，Ｂ．ａｎｄ　Ｒ．Ｓ．Ｂａｌａｂａｎ（２０１２）．”Ｒｏｌｅ　ｏｆ　ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ　Ｃａ2＋　ｉｎ　ｔｈｅ　ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｃｅｌｌｕｌａｒ　ｅｎｅｒｇｅｔｉｃｓ．”Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　５１（１４）：２９５９－２９７３）。
【０００５】
ＯＡに罹患している個体は増加しているが、治療法は未だ存在せず、現在の薬物療法は、依然として、症状の緩和に焦点を当てた対症療法しか存在しない。例えば、痛み及び炎症は、鎮痛剤（アセトアミノフェンなど）及び非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）を

使用して治療される。更に、これらの薬物の使用は、多くの場合、胃腸又は心血管のリスクなどの副作用を伴う。ＯＡに対する現在の治療は、ＯＡを予防又は治癒しないため、軟骨細胞アポトーシスは、軟骨変性を調節するための有効な標的である。

【発明の概要】

【０００６】

本発明者らは、驚くべきことに、オレウロペイン（又はオレウロペインアグリコン）とフィセチンとの組み合わせが、ミトコンドリアカルシウム上昇を介して、細胞レベルでミトコンドリア機能を相乗的に活性化することを実証した。

【０００７】

したがって、本発明の目的は、関節の健康の改善における使用のための組成物を提供することに関する。特に、本発明の目的は、軟骨変性を予防又は治療することによって関節の健康を改善し、胃腸及び／又は心血管のリスクなどの副作用に関する先行技術の上述の問題を解決する組成物を提供することである。

【０００８】

したがって、本発明の一態様は、個体における軟骨変性の予防又は治療に使用するための、有効量の、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又はその誘導体との組み合わせを含む組成物に関する。

【０００９】

本発明の別の態様は、本発明による使用のための組成物を製造する方法に関する。

【００１０】

最後の態様では、本発明は、１つ以上の容器中に、有効量の、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又はその誘導体との組み合わせを含むキットに関する。

【００１１】

更なる特徴及び利点が本明細書において記述されており、以下の図面、及び発明を実施するための形態から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

【図１】フィセチン（Ａ）及びオレウロペイン（Ｂ）の化学構造を表す。

【図２】ＨｅＬａ細胞におけるミトコンドリアＣａ２＋上昇を介するミトコンドリア活性化に対して、フィセチンとオレウロペインとの組み合わせの効果が、フィセチン又はオレウロペイン単独の効果よりも大きいことを示すグラフである。棒グラフは、１００μＭのヒスタミンにより惹起された統合ミトコンドリアカルシウム上昇（ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ ｃａｌｃｉｕｍ ｒｉｓｅ）に対する、オレウロペイン（３μＭ、黒色）、フィセチン（３μＭ、灰色）、及び３μＭのフィセチン＋３μＭのオレウロペインの組み合わせの効果を示す。結果は、ｎ＝６の実験の平均±ＳＥＭとして表す。＊は、ミトコンドリアカルシウムにおける測定値と理論値との差異に関しＰ＜０．０５（一元配置ＡＮＯＶＡ検定）での統計的有意差を示す。

【図３】フィセチンがオレウロペインと相乗作用して、ＨｅＬａ細胞におけるミトコンドリアＣａ２＋上昇を介してミトコンドリアを活性化することを示すグラフである。ミトコンドリア活性化に対するオレウロペインとフィセチンとの組み合わせの相乗効果を定量するために、予想される理論的効果（フィセチン効果とオレウロペイン効果との合計、図２のデータから抽出）と、この組み合わせの実際に測定された効果（フィセチン＋オレウロペイン、図２のデータから抽出）とを比較した。結果は、ｎ＝６の実験の平均±ＳＥＭとして表す。＊は、ミトコンドリアカルシウムにおける測定値と理論値との差異に関しＰ＜０．０５（スチューデントｔ検定）での統計的有意差を示す。

【図４】変形性関節症を模倣する軟骨細胞のモデル（ＳＷ１３５３細胞、インターロイキン－１βで処理）において、オレウロペイン（アグリコン型）がフィセチンと相乗作用して、ミトコンドリアＣａ２＋上昇を介してミトコンドリアを活性化することを示すグラフである。挿入図は、５ｍＭのカフェインにより惹起された統合ミトコンドリアカルシウム

上昇に対する、オレウロペイン（アグリコン型、１μＭ、灰色）、フィセチン（１０μＭ、黒色）、及び１μＭオレウロペインアグリコン＋１０μＭフィセチンの組み合わせの効果を示す。挿入図のデータは、３回の独立した実験からのｎ＝１１の細胞反復サンプルからの平均＋／－ＳＥＭである。挿入図において、＊は、ケルセチン＋フィセチンの組み合わせと、他のいずれかの示された条件とのＰ＜０．０５（一元配置ＡＮＯＶＡ検定）での統計的有意差を示す。挿入図のデータを使用して、主図における、予想される理論的効果（オレウロペインアグリコン効果とフィセチン効果との合計）と、この組み合わせの実際に測定された効果（オレウロペインアグリコン＋フィセチン）とを評価した。ＡＵＣは、曲線下面積である。結果を、各条件について、３回の独立した実験からのｎ＝１１の細胞反復サンプルからの平均＋／－ＳＥＭとして表す。＊は、ミトコンドリアカルシウムにおける測定値と理論値との差異に関しＰ＜０．０５（スチューデントｔ検定）での統計的有意差を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

定義

本発明を更に詳細に議論する前に、以下の用語及び一般技術常識を最初に定義する。

【００１４】

本発明の背景において、特に明記しない限り、言及されるパーセンテージとは、重量／重量パーセンテージである。

【００１５】

「Ｘ及び／又はＹ」の文脈で使用される用語「及び／又は」は、「Ｘ」又は「Ｙ」、又は「Ｘ及びＹ」として解釈すべきである。

【００１６】

本明細書で使用される数値の範囲には、明確に開示されるかどうかに関わらず、この範囲内に含まれるすべての数字及び数字の部分集合を含むことが意図されている。さらに、これらの数値の範囲は、この範囲内の任意の数字又は数字の部分集合を対象とする請求項へのサポートを提供すると解釈すべきである。例えば、１～１０という開示は、１～８、３～７、４～９、３．６～４．６、３．５～９．９などの範囲に対応するものと解釈されたい。

【００１７】

用語「予防する」及び「予防」とは、その状態の症状を何ら示していない対象に対して、その状態に関連する少なくとも１つの症状の発生を抑える又は予防するために本明細書に開示される組成物を投与することを意味する。更に、「予防」には、状態又は障害の危険性、発生率、及び／又は重症度の低減が含まれる。

【００１８】

本明細書で使用するとき、「有効量」とは、個体における、欠乏を治療若しくは予防する、疾患若しくは医学的状態を治療若しくは予防する、又は、更に一般的には、症状を低減する、疾患の進行を管理する、若しくは個体に対して栄養学的、生理学的若しくは医学的利益を提供する量である。

【００１９】

「動物」としては、限定されるものではないが、齧歯類；水棲哺乳動物；家庭内動物、例えば、イヌ、ネコ、及び他のペットなど；家畜、例えば、ヒツジ、ブタ、ウシ及びウマなど；並びにヒトを含むがこれらに限定されない、哺乳動物が挙げられる。「動物」、「哺乳動物」、又はこれらの複数形が使用される場合、これらの用語はまた、その文脈の状況により、例えば、ミトコンドリアカルシウム輸送の改善からの動物の受益により、示される又は意図する効果が示されることが可能な任意の動物にも適用される。用語「個体」又は「対象」は、本明細書において多くの場合にヒトを指すのに用いられるが、本開示はそのように限定されない。したがって、用語「個体」又は「対象」は、本明細書に開示される方法及び組成物から利益を得ることができる任意の動物、哺乳動物又はヒトを指す。

【００２０】

用語「ペット」とは、本開示により提供される組成物から恩恵を得られる、又はかかる組成物を堪能することのできる、任意の動物を意味する。例えば、ペットは、鳥類、ウシ科動物、イヌ科動物、ウマ科動物、ネコ科動物、ヤギ、オオカミ科動物、ネズミ、ヒツジ又はブタといった動物であってもよいが、ペットは任意の好適な動物であり得る。用語「コンパニオンアニマル」とは、イヌ又はネコを意味する。

【００２１】

「対象」又は「個体」は、哺乳動物、好ましくはヒトである。ヒトの文脈における用語「老齢」は、少なくとも６０歳、好ましくは６３歳超、より好ましくは６５歳超、最も好ましくは７０歳超の年齢を意味する。ヒトの文脈での「中高年者（ｏｌｄｅｒ　ａｄｕｌｔ）」という用語は、４５歳以上、好ましくは５０歳超、より好ましくは５５歳超の出生後年齢を意味し、高齢者を含む。ヒトの文脈での「中高年者（ｏｌｄｅｒ　ａｄｕｌｔ）」という用語は、４５歳以上、好ましくは５０歳超、より好ましくは５５歳超の出生後年齢を意味し、高齢者を含む。

【００２２】

「経口栄養補助食品」すなわち「ＯＮＳ」は、少なくとも１つの主要栄養素及び／又は少なくとも１つの微量栄養素を含む組成物であり、例えば、無菌（ｓｔｅｒｉｌｅ）の液体、半固体又は粉末の形態であり、食品からの栄養摂取などの他の栄養摂取を補うことを意図している。市販のＯＮＳ製品の非限定例としては、ＭＥＲＩＴＥＮＥ（登録商標）、ＢＯＯＳＴ（登録商標）、ＮＵＴＲＥＮ（登録商標）、及びＳＵＳＴＡＧＥＮ（登録商標）が挙げられる。いくつかの実施形態では、ＯＮＳは、液体を更に添加せずとも摂取され得る、例えば、液量が組成物の１サービング分である、液体形態の飲料とすることができる。

【００２３】

「キット」は、１つ以上の容器中で又は１つ以上の容器を伴って、キットの構成要素が、物理的に関連付けられ、そして、製造、配送、販売、又は使用のための１つのユニットとみなされることを意味している。入れ物としては、袋、箱、カートン、ボトル、任意の種類若しくは設計若しくは材料のパッケージ、上包装、シュリンク包装、添付された構成要素（例えば、ステープルで留められたもの、又は接着されたものなど）、又はこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２４】

特別の定めのない限り、又は言及された文脈によって相容れないものと明確に暗示されていない限り、本発明の単一の特徴又は単一の制限へのあらゆる言及は、それに対応する複数の特徴又は複数の制限を含むものとし、複数の特徴又は複数の制限へのあらゆる言及は、それに対応する単一の特徴又は単一の制限を含むものとする。

【００２５】

別段の定義がされていない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって通常理解されているものと同じ意味を持つ。

【００２６】

使用のための組成物

関節疾患は、程度の差はあるが、炎症を伴い得る。いくつかの疾患において、例えば関節リウマチ（ＲＡ）などにおいて、炎症は最も重要な要素である。他の疾患、例えばＯＡなどでは炎症はそれほど顕著に現れない。しかしながら、いずれの疾患も、異化作用を示す要素を有していることで関節軟骨が破壊される。

【００２７】

本発明者らは、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又は誘導体との組み合わせの提供が、例えば変形性関節症において変化したミトコンドリア機能を相乗的に改善することを示した。

【００２８】

すなわち、本発明は、第１の態様では、関節の健康を改善するために、例えば、個体における軟骨変性を予防又は治療するために使用するための、有効量の、オレウロペイン及

び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又はその誘導体との組み合わせを含む組成物に関する。

【００２９】

別の様式では、本発明のこの態様は、個体における軟骨変性の予防又は治療のための医薬の製造における、有効量の、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又はその誘導体との組み合わせの使用として記載することができる。

【００３０】

軟骨変性を予防又は治療するための使用は、軟骨変性を阻害又は減少させるための使用と同義である。

【００３１】

したがって、本発明の実施形態は、軟骨変性の予防又は治療に使用するための、有効量の、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又はその誘導体との組み合わせを含む組成物を含む。

【００３２】

本発明のさらなる実施形態は、本発明による使用のための組成物を含み、該組成物はカルシウムをさらに含む。

【００３３】

原材料　主要な生物活性化合物

オレウロペイン及びフィセチンは、本発明による主要な生物活性分子である。

【００３４】

オレウロペインは、モクセイ（Ｏｌｅａｃｅａｅ）科に属する植物、特にオリーブ（Ｏｌｅａ　ｅｕｒｏｐａｅａ）の、果実、根、幹、及びより具体的には葉に存在するポリフェノールである。

【００３５】

一実施形態において、オレウロペインの少なくとも一部は、抽出によって、例えば、モクセイ科に属する植物、好ましくは、オリーブ（オリーブツリー）、イボタノキ（Ｌｉｇｕｓｔｒｕｍ）属の植物、ハシドイ（Ｓｙｒｉｎｇａ）属の植物、トネリコ（Ｆｒａｘｉｍｕｓ）属の植物、ソケイ（Ｊａｓｍｉｎｕｍ）属の植物、モクセイ（Ｏｓｍａｎｔｈｕｓ）属の植物などのモクセイ科に属する植物の茎、葉、果実、又は核のうちの１つ以上などの植物からの抽出によって得られる。追加的に又は代替的に、オレウロペイン及び／又は代謝産物のうちの少なくとも一部分は、化学合成によって得ることができる。

【００３６】

オレウロペインの好適な代謝産物の非限定的な例としては、オレウロペインアグリコン、ヒドロキシチロソール、エレノール酸、ホモバニリルアルコール、イソホモバニリルアルコール、これらのグルクロン酸抱合形態、これらの硫酸化形態、これらの誘導体、及びこれらの混合物が挙げられる。

【００３７】

フィセチン（７，３’，４’－フラボン－３－オール）（図１参照）は、多くの植物に見られるポリフェノールであり、黄色／黄土色の着色剤として利用される。フィセチンはまた、イチゴ、リンゴ、カキ、ブドウ、タマネギ、及びキュウリなどの多くの果実及び野菜にも見られる。

【００３８】

一実施形態では、フィセチンのうちの少なくとも一部分は、例えば植物原料／野菜原料／果実原料からのフィセチンの抽出を例とする公知の手段によって得られる。追加的に又は代替的に、フィセチン及び／又はその代謝産物のうちの少なくとも一部分は、化学合成によって得ることができる。

【００３９】

フィセチンの適切な代謝産物の非限定的な例としては、そのグルクロン酸抱合形態、その硫酸化形態、その誘導体、及び混合物が挙げられる。好ましい実施形態において、誘導体は、ゲラルドール（ｇｅｒａｒｄｏｌ）である。

【００４０】
フィセチンは任意の好適な原料に由来するものであってよく、単離されても、及び／又は化学的に合成されてもよい。
【００４１】
好ましい実施形態では、オレウロペイン及びフィセチン並びに誘導体は、植物原料から得られる。例えば、オレウロペインは、オリーブ植物から得ることができる。例えば、フィセチンは、イチゴ、リンゴ、カキ、ブドウ、タマネギ、キュウリなどから得ることができる。
【００４２】
オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又はその誘導体の各々の有効量は、具体的な組成、服用者の年齢及び状態、並びに治療される具体的な障害又は疾患によって様々である。しかしながら、全般的な実施形態では、０．００１ｍｇ～１．０ｇ／日、好ましくは０．０１ｍｇ～０．９ｇ／日、より好ましくは０．１ｍｇ～７５０ｍｇ／日、より好ましくは０．５ｍｇ～５００ｍｇ／日、最も好ましくは１．０ｍｇ～２００ｍｇ／日を個体に投与することができる。更に、本発明者らは、組み合わせにおけるオレウロペイン又は誘導体の活性用量を、同等の有効性のために低減することができることを見出した。
【００４３】
いくつかの実施形態では、オレウロペイン又は代謝産物とフィセチン又は誘導体との組み合わせは、カルシウムをさらに含む組成物で投与される。カルシウムの少なくとも一部分は、酢酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、又はこれらの混合物など、１つ以上のカルシウム塩であってもよい。全般的な実施形態では、１日当たり０．１ｇ～１．０ｇのカルシウム、好ましくは１日当たり１２５ｍｇ～９５０ｇのカルシウム、より好ましくは１日当たり１５０ｍｇ～９００ｍｇのカルシウム、より好ましくは１日当たり１７５ｍｇ～８５０ｍｇのカルシウム、最も好ましくは１日当たり２００ｍｇ～８００ｍｇのカルシウムを、個体に投与する。
【００４４】
代替的な実施形態では、オレウロペインとフィセチンとの組み合わせを、カルシウムと別個の組成物で連続的に投与することができる。用語「連続的に」とは、第１の時間に、少なくとも１つのオレウロペイン又はその代謝産物を、カルシウムなしで投与し、第２の時間（第１の時間の前又は後）に、カルシウムを、オレウロペインとフィセチンとの組み合わせなしで投与するように、カルシウムと、少なくとも１つのオレウロペイン又はその代謝産物とを逐次的に投与することを意味する。連続投与間の時間は、例えば、同じ日に１秒若しくは数秒、数分、若しくは数時間；同じ月に１日若しくは数日、若しくは数週間；又は同じ年に１か月若しくは数か月であってもよい。
【００４５】
少なくとも１つのオレウロペイン又はその代謝産物、及びフィセチン又は誘導体は、特定の比率で製剤され得る。いくつかの実施形態では、製剤は、以下の例示的な比：１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、１：１０、１：２０でこれらの成分を含んでもよく、これらの比の各々は、いくつかの実施形態では、フィセチン：ＯＬＥであり得、他の実施形態では、ＯＬＥ：フィセチンであり得る。好ましくは、ＯＬＥ：フィセチンの比は、１：１～１：１０である。
【００４６】
いくつかの実施形態では、オレウロペイン又はその代謝産物とフィセチン又はその誘導体は、組成物中の唯一のポリフェノール及び／又は個体に投与される唯一のポリフェノールである。
【００４７】
組成物は、有効量の少なくとも１つのオレウロペイン又はその代謝産物を含んでもよい。例えば、組成物の１回分の供給又は投与には有効量を含むことができ、パッケージは１

回分以上の供給又は投与量を含むことができる。任意選択的に、組成物は、カルシウムを更に含んでもよい。

【００４８】

別の実施形態では、オレウロペイン及び／又は誘導体は、各々「Ｂｉｏｃｏｎｖｅｒｓｉｏｎ ｏｆ ｏｌｅｕｒｏｐｅｉｎ」及び「Ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｓｅｌｅｃｔｉｎｇ ａ ｐｒｏｂｉｏｔｉｃ」を発明の名称とする国際公開第２０１９／０９２０６８号パンフレット及び同第２０１９／０９２０６６号、並びに「Ｈｏｍｏｖａｎｉｌｙｌａｌｃｏｈｏｌ（ＨＶＡ），ＨＶＡ ｉｓｏｍｅｒ，ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ ｍａｋｉｎｇ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ ｓｕｃｈ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ ｕｓｉｎｇ ｓｕｃｈ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ」を発明の名称とする同第２０１９／０９２０６９号（各々参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）によって開示された組成物及び方法のいずれかによって提供することができる。

【００４９】

原材料　更なる生物活性化合物

本発明による使用のための組成物はまた、抗酸化剤、抗炎症化合物、グリコサミノグリカン、プレバイオティクス、繊維、プロバイオティクス、脂肪酸、酵素、ミネラル、微量元素及び／又はビタミンからなる群から選択される少なくとも１つの更なる生物活性化合物を含んでいてもよい。

【００５０】

「生物活性」という用語は、本出願の文脈において、その化合物が、基礎的な栄養要求を満足することを超えて、個体の健康に貢献する、又はヒトの身体に効果をもたらすことを意味する。

【００５１】

少なくとも１つの更なる生物活性化合物は、天然由来のものであってよい。つまり、化合物は植物、動物、魚、菌類、藻類、又は微生物発酵物の抽出物から得られてもよい。ミネラル類も、この定義内で天然由来のものとみなされる。

【００５２】

好ましい実施形態では、酵素は、例えば、トリプシンなどのプロテアーゼ、又はブロメラインなどの酵素抽出物であってもよい。

【００５３】

栄養組成物

本発明による使用のための組成物は、栄養組成物又は医薬組成物であってもよく、ヒト又は家畜に使用するためのものであってもよい。

【００５４】

したがって、好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物は、栄養組成物である。

【００５５】

「栄養組成物」とは、本出願の文脈において、個体に対する栄養源である組成物を意味する。

【００５６】

本発明の栄養製剤又は栄養組成物は、完全栄養源であってもよく、又は不完全栄養源であってもよい。

【００５７】

本明細書で使用するとき、「完全栄養」は、それが投与される動物の唯一の栄養資源とするのに十分な種類及びレベルの主要栄養素（タンパク質、脂肪、及び炭水化物）と、十分な微量栄養素とを含有する栄養製剤及び組成物を包含する。患者は、栄養必要量の１００％を、かかる完全栄養組成物から摂取できる。

【００５８】

本明細書で使用するとき、「不完全栄養」は、それが投与される動物の唯一の栄養源とするのに十分なレベルの主要栄養素（タンパク質、脂肪、及び炭水化物）又は十分な微量

栄養素を含有しない、栄養製剤又は組成物を包含する。部分的完全栄養組成物又は不完全栄養組成物は、栄養補助食品として使用することができる。

【００５９】

オレウロペインとフィセチンとの組み合わせを、ヒト及び／又は動物の摂取に好適な任意の組成物で投与することができる。好ましい実施形態では、かかる組み合わせは個体に経口投与又は経腸投与（例えば経管栄養法）される。例えば、かかる組み合わせは飲料、食品製品、カプセル、錠剤、散剤又は懸濁物として個体に投与することができる。

【００６０】

好適な組成物の非限定的な例としては、食品組成物、ダイエタリー・サプリメント、ダイエタリー・サプリメント（例えば、液体ＯＮＳ）、完全栄養組成物、飲料、医薬（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ）、経口栄養補助食品、医療用食品、ニュートラシューティカルズ、特別医療目的用食品（ＦＳＭＰ）、摂取前に水又はミルクで再構成される粉末栄養製剤、食品添加物、医薬品（ｍｅｄｉｃａｍｅｎｔ）、ドリンク、ペットフード、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【００６１】

栄養組成物の原材料

タンパク質源

一実施形態では、本発明による使用のための組成物は、タンパク質源を含む。このタンパク質源は、限定されるものではないが、動物タンパク質（乳タンパク質、肉タンパク質、又は卵タンパク質など）、植物タンパク質（大豆タンパク質、小麦タンパク質、米タンパク質、及びエンドウマメタンパク質など）、又はこれらの組み合わせなどを含む、食品タンパク質であってよい。一実施形態では、タンパク質は、ホエイ、鶏肉、トウモロコシ、カゼイネート、小麦、アマ、大豆、イナゴ豆、エンドウ豆、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【００６２】

炭水化物源

一実施形態では、本組成物は、炭水化物源を含む。任意の好適な炭水化物を本発明の組成物に使用してもよく、その例としては、限定するものではないが、デンプン、スクロース、ラクトース、グルコース、フルクトース、コーンシロップ固体、マルトデキストリン、変性デンプン、アミロースデンプン、タピオカデンプン、トウモロコシデンプン、キシリトール、ソルビトール、又はこれらの組み合わせが挙げられる。

【００６３】

脂肪源

一実施形態では、本組成物は、脂肪源を含む。脂肪源は、任意の好適な脂肪又は脂肪混合物を含み得る。例えば、脂肪源としては、限定するものではないが、植物性脂肪（例えば、オリーブ油、コーン油、ヒマワリ油、高オレイン酸ヒマワリ油、菜種油、キャノーラ油、ヘーゼルナッツ油、大豆油、パーム油、ココナッツ油、ブラックカラントシード油、ルリヂサ油、及びレシチンなど）、動物性脂肪（乳脂肪など）又はこれらの組み合わせが挙げられる。脂肪源はまた、上記の脂肪の粗精品（例えば、ポリフェノール含有のオリーブ油）であってよい。

【００６４】

香味料等

加えて、本発明による使用のための組成物はまた、天然又は人工フレーバー、例えば、バナナ、オレンジ、モモ、パイナップル若しくはラズベリーのような果実フレーバー、又はバニラ、ココア、コーヒーなどのような他の植物フレーバーを含んでもよい。

【００６５】

栄養組成物フォーマット

本発明の栄養組成物は、主要生物活性成分、及び任意の更なる生物活性成分、並びに所望によりタンパク質源、炭水化物源、及び脂肪源のうち１つ以上、の他に、例えば１つ以上の酸味料、追加の増粘剤、緩衝剤若しくはｐＨ調整剤、キレート剤、着色料、乳化剤、

添加物、香味料、ミネラル、浸透剤、製薬上許容できる担体、保存料、安定剤、糖類、甘味料、調質剤、及び／又はビタミンなど、従来の食品添加物（人工又は天然）を含む、任意の数の任意選択の追加の食物原材料を所望により含んでいてもよい。任意選択の原材料は、任意の好適な量で添加することができる。

【００６６】

本発明の栄養組成物は、任意の好適なフォーマットで提供されてよい。

【００６７】

本発明による使用のための組成物が供給され得る、栄養組成物のフォーマットの例としては、溶液、調製済み（ｒｅａｄｙ－ｆｏｒ－ｃｏｎｓｕｍｐｔｉｏｎ）組成物（例えば、レディ・トゥ・ドリンク組成物又はインスタント飲料）、液体食、ソフトドリンク、ジュース、スポーツドリンク、乳飲料、ミルクシェーク、ヨーグルト飲料、スープ等が挙げられる。

【００６８】

他の実施形態では、本栄養組成物は、濃縮物、粉末、又は顆粒（例えば発泡性顆粒）の形態で提供され、水又はその他の液体、例えば乳若しくはフルーツジュース等で希釈して調製済み組成物を作ることができてもよい。

【００６９】

栄養組成物のフォーマットとしては、更に、焼成製品、乳製品、デザート、菓子製品、シリアルバー、及び朝食用シリアルが挙げられる。乳製品の例としては、乳及び乳製品、ヨーグルト、並びにその他の発酵乳製品、アイスクリーム、及びチーズが挙げられる。焼成製品の例として、パン、ビスケット及びケーキが挙げられる。

【００７０】

一実施形態では、本発明による使用のための組成物はまた、ウェット形態、セミウェット形態又はドライ形態、特にビスケットの形態のいずれであるかを問わず、特にイヌ又はネコ用の、動物用食品として企画された多種多様なフォーマットでも入手可能となり得る。

【００７１】

投与経路

本開示の栄養組成物は、ヒトへの投与、特に消化管の任意の部位への投与に好適な任意の方法で投与されてよい。腸内投与、経口投与、及び管又はカテーテルを通しての投与は、本開示に全て含まれる。本発明の栄養組成物はまた、経口、経腸、舌下、唇下、バッカル、局所等から選択される方法によって投与されてよい。

【００７２】

本発明の栄養組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体、チュアブル、ソフトジェル、小袋、粉末、シロップ、懸濁液、エマルジョン、及び溶液を含む任意の既知の形態で、便利な剤形で投与されてよい。ソフトカプセルでは、活性原材料が、脂肪油、パラフィン油、又は液体ポリエチレングリコールなど好適な液体中に溶解又は懸濁されていることが好ましい。所望により、安定剤を加えてもよい。

【００７３】

本栄養組成物が経管栄養により投与される場合、栄養組成物は、短期経管栄養又は長期経管栄養に使用されてよい。

【００７４】

軟骨変性の阻害又は減少

軟骨変性は、病理（慢性又は急性のいずれか）、外傷、又はそれらの組み合わせの結果であり得る。

【００７５】

軟骨変性は、炎症によって支配される病状（例えば、関節リウマチ）及び炎症がそれほど顕著でない病状（例えば、変形性関節症）の両方において起こる。

【００７６】

外傷はまた、軟骨変性プロセスの開始をもたらし得る。例えば、膝における靭帯の断裂

は、膝関節の不安定化をもたらし、変性プロセスが開始される。

【００７７】

本出願の文脈における外傷は、例えば、落下又は車などによる衝撃などの外因によって生じる生理学的な損傷を指す。外傷は、経時的な小さな損傷の蓄積、いわゆる「損耗」であってもよい。

【００７８】

外科手術で外傷を治療することが好ましいことが多いが、一実施形態では、本発明は、外科手術によって、また本発明の組成物を投与することによって、外傷を治療する治療方法に関する。

【００７９】

したがって、本発明による使用の実施形態は、軟骨変性を阻害又は減少させるための使用を含み、軟骨変性は、病理又は外傷の結果である。

【００８０】

軟骨変性を含み、したがって本発明の組成物が有用であり得る病状の例としては、変形性関節症、関節リウマチ、痛風及び仮性痛風、敗血症性関節炎、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、スティル病、乾癬（乾癬性関節炎）、反応性関節炎、エーラス・ダンロス症候群、ヘモクロマトーシス、肝炎、ライム病、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む）、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、再発性発熱を伴う高ＩｇＤ症候群（Ｈｙｐｅｒｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎｅｍｉａ Ｄ ｗｉｔｈ ｒｅｃｕｒｒｅｎｔ ｆｅｖｅｒ）、サルコイドーシス、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群、ウェゲナー肉芽腫症（及び他の多くの血管炎症候群）、家族性地中海熱、全身性エリテマトーデスが挙げられる。

【００８１】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、ＲＡ及び／又はＯＡにおける軟骨変性を阻害又は減少させるために使用するためのものである。

【００８２】

さらに好ましい実施形態では、本発明の組成物は、ＯＡにおける軟骨変性を阻害又は減少させるために使用するためのものである。

【００８３】

さらに、理論に束縛されることを望むものではないが、炎症がしばしば関節における軟骨変性をもたらす一方で、軟骨変性は、炎症成分がはるかに少ない、おそらく無視さえできる状況でも生じることが観察されている。

【００８４】

例えば、関節への外傷は、例えばＲＡに存在する顕著な炎症成分なしで、軟骨変性を十分に開始し得る。外傷は、例えば、靭帯の断裂、又は関節（例えば、膝、指）への衝撃外傷を含み得る。

【００８５】

別の例において、ＯＡは、主に関節変性疾患であり、より少ない炎症成分を伴う。

【００８６】

したがって、本発明は、一実施形態では、軟骨変性を阻害又は減少させるための本発明による使用のための組成物であって、軟骨変性が、外傷又は例えばＯＡなどの炎症成分をほとんど又は全く伴わない病態との関連で生じる組成物に関する。

【００８７】

初期変性イベントに対抗するための使用

肥大は、正常な表現型ではない軟骨細胞の異化活性を示唆する。

【００８８】

したがって、本発明は、一実施形態では、軟骨の変性を示す１つの初期イベントである軟骨細胞の肥大を阻害又は減少させるために使用するための、オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又は誘導体との組み合わせを含む本発明による組成物に関する。

【００８９】
加齢に伴う可動性低下の治療又は予防
本発明による使用のための組成物は、タンパク質分解活性を阻害又は減少させることが示されている。
【００９０】
加齢は軟骨変性をもたらす。
【００９１】
したがって、本発明は、加齢に伴う軟骨変性を阻害又は減少させるために使用するための本発明の組成物に関する。
【００９２】
別の実施形態では、本発明は、加齢に関連する軟骨変性におけるコラーゲン変性を阻害又は減少させるための使用、例えば、加齢に関連する軟骨におけるコラーゲンＩＩ変性を阻害又は予防するための使用、のための本発明の組成物に関する。
【００９３】
軟骨の変性は、関節硬直及び関節の痛みに寄与し得、患者における可動性の減少をもたらす。
【００９４】
本発明による使用のための組成物は、他の実施形態では、ｉ）加齢の際の軟骨機能を含む関節機能を維持又は改善するため、ｉｉ）炎症性疼痛及び／又は侵害受容性疼痛を含む関節痛を減少させるため、に使用され得る。
【００９５】
さらなる実施形態では、本発明は、対象、例えば、成体又は高齢の哺乳動物における可動性を改善するための、本発明による使用のための組成物に関する。
【００９６】
したがって、好ましい実施形態では、本発明による組成物は、例えば、変形性関節症を予防若しくは治療することによって、及び／又は軟骨変性を阻害若しくは減少させることによって、個体の活動及び／又は可動性を改善するために使用するためのものであり得る。
【００９７】
他の好ましい実施形態は、本発明による使用のための組成物に関し、その使用は、軟骨変性を予防し、したがって健康な関節を維持するため、又は可動性を維持若しくは改善するため、関節痛（炎症性疼痛及び／又は侵害受容性疼痛）を予防若しくは減少させるためである。更なる実施形態では、本発明の組成物は、軟骨の状態を維持するために使用するものであり得る。
【００９８】
対象群
本発明による使用のための組成物の対象群は、例えば、本明細書で言及される軟骨変性を伴う病態のうちの１つ以上に罹患しているため軟骨変性を示す、任意の哺乳動物であり得る。軟骨変性は、Ｘ線撮影などの視覚的手段によって検出することができる。あるいは、軟骨の変性による産物が、体液中に検出され得る。例えば、（Ｃｏｌｌ２－１、Ｃｏｌｌ２－１　ＮＯ２、ＣＴＸ－ＩＩ）などの１つ以上のコラーゲンＩＩエピトープが、例えば、血漿試料又は尿試料などの試料中に検出され得る。
【００９９】
別の対象群は、軟骨変性をまだ示していないが、軟骨変性のリスクがある、例えば、ＯＡ、ＲＡ、又は本明細書で言及される軟骨変性を伴う病状のいずれかのリスクがある任意の哺乳動物であり得る。好ましい実施形態では、本発明は、軟骨の早期変性を阻害又は減少させるために使用するための、オレウロペイン又はその代謝産物とフィセチン又は誘導体との組み合わせを含む、本発明による組成物であって、この対象群に投与される組成物に関する。
【０１００】

本発明の特定の実施形態は、例えば変形性関節症を予防若しくは治療することによって、及び／又は高齢者若しくは高齢の個体における軟骨変性を阻害若しくは減少させることによって、個体の活動及び／又は可動性を改善するために使用するための組成物に関する。

【０１０１】

さらなる実施形態では、本発明による使用のための組成物は、ヒトなどの哺乳動物又はペットにおける使用のためのものであってもよい。ペットの例としては、ネコ、イヌ、及びウマが挙げられる。

【０１０２】

本発明は、多くの様々な年齢群において有用であり得るが、好ましい実施形態では、本発明による可動性を改善するために使用するための組成物は、老年人口、特に健康な老齢及び／又は高齢の哺乳動物を対象とする。

【０１０３】

本発明の栄養組成物の製造方法

本発明は、更なる態様において、本発明による使用のための栄養組成物を製造するための方法であって、

オレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又はその誘導体との組み合わせを含む栄養組成物のための原材料を用意する工程と、上記栄養組成物がオレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又はその誘導体との組み合わせを含むように混合する工程と、を含む方法に関する。

【０１０４】

使用のための医薬組成物

さらなる実施形態では、本発明は、本発明による軟骨変性を阻害又は予防するために使用するための組成物であって、医薬組成物である組成物に関する。

【０１０５】

医薬品とすることにより、栄養組成物とは異なり、ヒト又は動物における病気を予防、診断、緩和、治療又は治癒するために物質が薬剤で身体上に又は身体内に使用される、組成物を意味する。本発明によれば、本医薬品は、軟骨変性を抑制又は減少させるために使用することができる。

【０１０６】

医薬品は、ヒトによる使用のためのものであってもよい。あるいは、例えばイヌ、ネコ又はウマ、特にサラブレッドのウマに適した獣医学的組成物であってもよい。

【０１０７】

好ましい一実施形態では、本発明の医薬組成物は、オレウロペイン又はその代謝産物とフィセチン又は誘導体との組み合わせを含む。

【０１０８】

別の好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は、オレウロペイン又はその代謝産物と、フィセチン又は誘導体とを含む。

【０１０９】

本発明は更に、本発明の組成物の使用として本明細書に記載されるような、本発明による医薬品の使用に関する。

【０１１０】

オレウロペイン又はその代謝産物とフィセチン又は誘導体との組み合わせを、製薬上許容できる添加物からなる群から選択される少なくとも１種の添加物と組み合わせて含む、本発明による使用のための医薬組成物である。本発明による医薬組成物の調製のための手順は、当業者によって、例えばハンドブックＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍｉｄ．Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，ＵＳＡにおいて容易に見出すことができる。また、生理学的に許容できる添加物、ビヒクル及びアジュバントは、”Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，Ｓｅｃｏｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐ

ｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ，１９９４」と題するハンドブックに記載されている。本発明による医薬組成物を配合するために、当業者は、欧州薬局方又は米国薬局方（ＵＳＰ）の最新版を参照することが有利であろう。当業者は、特に、欧州薬局方の第４版「２００２」又は米国薬局方（Ｕ．Ｓ．Ｐｈａｒｍａｃｏｐｏｅｉａ）のＵＳＰ　２５－ＮＦ　２０版を参照することが有利であろう。

【０１１１】

有利なことに、上記で定義したような医薬組成物は、経口投与、非経口投与又は静脈内投与に適している。本発明による使用のための本医薬組成物が、少なくとも１つの製薬上許容できる又は生理学的に許容できる添加物を含む場合、特に、その添加物は、経口の経路による本組成物の投与に適しているか、又はその添加物は、非経口の経路による本組成物の投与に適している。

【０１１２】

本発明による使用のための医薬組成物は、固体又は液体の形態で区別なく利用可能である。経口投与には、タブレット、カプセル、又はゼラチンカプセルの形態の固形医薬組成物が好ましいであろう。

【０１１３】

液体の形態であれば、医薬組成物は、水性若しくは非水性の懸濁液の形態、又は油中水若しくは水中油のエマルジョンの形態が好適であろう。

【０１１４】

固体医薬形態は、ビヒクル、アジュバント又は添加物として、少なくとも１種の希釈剤、１種の香味料、１種の可溶化剤、１種の滑沢剤、１種の懸濁化剤、１種の結合剤、１種の崩壊剤及び１種のカプセル化剤を含み得る。かかる化合物は、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース系材料、カカオ脂などである。液体形態の組成物は、水を、場合によってはプロピレングリコール又はポリエチレングリコールとの混合物として含んでもよく、場合によっては着色剤、香料、安定剤及び増粘剤も含んでもよい。

【０１１５】

既知の治療との組み合わせ

このような、病気を修飾するＯＡ薬（ＤＭＯＡＤ）がない状況では、代替的な治療法、及びＯＡ予防を栄養物で実施することも可能である。

【０１１６】

組織学的データから、オレウロペインは、ＯＡスコアに対して、変性に主に影響を及ぼす化合物よりも大きな影響を有することが理解できる。したがって、オレウロペインの有効性は、炎症及び変性に対する複合効果によるものであり得る。したがって、好ましい実施形態では、変性を阻害又は減少させることが示されている本発明の組成物は、炎症を阻害又は減少させるための治療と組み合わせることができる。

【０１１７】

治療方法

本発明はまた、軟骨変性、例えば軟骨変性が生じる病状又は軟骨変性に関連する外傷の予防又は治療方法であって、有効量の本発明による組成物を、それを必要とする個体に投与することを含む方法に関する。例えば、本方法は、オレウロペイン又はその代謝産物とフィセチン又は誘導体との組み合わせを含む有効量の組成物を投与することを含む。

【０１１８】

本明細書で使用するとき、「有効量」とは、欠乏を予防する、個体の疾患若しくは医学的状態を治療する、又はより全般的には、症状を軽減させる、疾患の進行を管理する、又は個体に対して栄養学的、生理学的若しくは医学的利益をもたらす、量である。

【０１１９】

治療効果を達成するのに必要とされる本発明の組成物の有効量は、当然のことながら、具体的な組成物、投与経路、対象者の年齢及び状態、並びに治療する具体的な障害又は疾患によって異なり得る。

【０１２０】
本発明はさらに、例えばＯＡ又はＲＡなどの軟骨変性を伴う病状を予防又は治療する、軟骨変性を阻害又は減少させる、軟骨におけるコラーゲン変性を阻害又は減少させる、軟骨におけるコラーゲンＩＩ変性を阻害又は減少させる、方法を提供し、本方法は、本発明による使用のための組成物の有効量を個体に投与することを含む。
【０１２１】
一実施形態では、本発明による治療方法は、変形性関節症の予防又は治療に関する。
【０１２２】
本発明による治療方法は、哺乳動物、例えばヒト又はペット、例えばイヌ、ネコ及び／又はウマにおけるものであってよい。
【０１２３】
特定の実施形態では、治療方法において投与される本発明の組成物は、本発明の１つ以上の栄養組成物及び／又は本発明の医薬組成物であってもよい。
【０１２４】
キット
本開示はまた、１つ以上の容器中にオレウロペイン及び／又はその代謝産物とフィセチン及び／又は誘導体との組み合わせの組み合わせを含むキットを提供する。キットの実施形態では、１つ以上の容器は、オレウロペイン及び／又は代謝産物を、少なくとも１つの第２の容器中に保存されるフィセチン及び／又は誘導体とは別に保存する少なくとも１つの第１の容器を含み、キットは、オレウロペインをフィセチンと混合して単位剤形とするための指示書を更に含む。
【０１２５】
キットの一実施形態では、その組み合わせは、１つ以上の予めパッケージ化された単位剤形として一緒に提供されてもよく、例えば、各容器が予めパッケージ化された単位剤形を１つ含有するように、それぞれが乾燥粉末を含有する別個の容器として提供されてもよい。
【０１２６】
別の実施形態では、キットは、一緒に混合して本明細書に開示される組成物の１つ以上を形成するための、複数の組成物を含むことができる。例えば、キットは、互いに関係のある別々の容器中に２つ以上の乾燥粉末を収容することができ、この別々の粉末はそれぞれ、最終的な単位剤形の一部を含有する。このような実施形態の非限定的な例として、キットは、オレウロペインを収容する１つ以上の第１の容器を含むことができ、フィセチンを収容する１つ以上の第２の容器も含むことができる。第１の容器のうちの１つの内容物を第２の容器のうちの１つと混和して、組成物の単位剤形の少なくとも一部を形成することができる。
【０１２７】
上記の投与例は、間断のない連日投与を必要とするものではない。それよりむしろ、投与期間中の２～４日間の中断など、投与には何回かの短期間の中断があってもよい。本発明の組成物の理想的な投与継続期間は当業者により決定され得る。
【０１２８】
開示の組み合わせ
本発明の一態様の文脈で記載されている実施形態及び特徴は、本発明の他の態様にも当てはまることに注意が必要である。
【０１２９】
本発明による使用のための組成物は、本明細書において、異なるパラメータ、例えば、原材料、栄養組成物の形態、使用、対象とする集団などにおいて記載される。本発明による使用のための組成物のパラメータの１つの状況において記載される実施形態及び特徴はまた、明示的な記述がない限り、別のパラメータの状況において記載される他の実施形態及び特徴と組み合わせてもよいことに留意されたい。
【０１３０】

本出願に引用されている全ての特許文献及び非特許文献は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【０１３１】

本発明を、以下の非限定的な実施例により更に詳細に記載する。

【実施例】

【０１３２】

以下の非限定的な例は、本明細書に開示される組成物及び方法を裏付ける、実験データを示すものである。

【０１３３】

実施例１

生細胞におけるオレウロペイン（又はオレウロペインアグリコン）、フィセチン、及びこれらの組み合わせの効果を試験するために、本発明者らは、ＨｅＬａ細胞におけるミトコンドリアカルシウム上昇を測定した。ＨｅＬａ細胞は、ＡＴＣＣから購入した。ＨｅＬａ細胞を、最小必須培地（ＤＭＥＭ、Ｇｉｂｃｏ）、高グルコース、＋１０％ウシ胎児血清中、５００００個／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種した。ミトコンドリアカルシウム測定は、ミトコンドリアにおいて標的とされるカルシウムセンサーのミトコンドリア変性エクオリンを発現するアデノウイルスに感染させたＨｅＬａ細胞（Ｓｉｒｉｏｎｂｉｏｔｅｃｈ製）を使用して行った（Ｍｏｎｔｅｒｏ ｅｔ ａｌ．，２００４）。エクリオン再構成のために、感染の２４時間後、１μＭの野生型セレンテラジンを添加した標準培地（１４５ｍＭのＮａＣｌ、５ｍＭのＫＣｌ、１ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭの$CaCl_2$、１０ｍＭのグルコース、及び１０ｍＭのＨｅｐｅｓ、ｐＨ７．４）中、室温（２２±℃）で２時間、細胞をインキュベートした。処理の際、化合物を、測定の２時間前に細胞培養物又は筋管培養物に直接添加した。発光をＦＬＩＰＲ Ｔｅｔｒａ Ａｅｑｕｏｒｉｎ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）で測定した。ミトコンドリアカルシウムの上昇は、細胞を１００μＭヒスタミンで刺激することによって得た。前述のようなアルゴリズムを使用して、発光データのカルシウム濃度への変換（Ｃａｌｉｂｒａｔｉｏｎ）を行った（Ａｌｖａｒｅｚ＆Ｍｏｎｔｅｒｏ、２００２）。定量にはＥｘｃｅｌ（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ）及びＧｈａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ７．０２（ＧｒｈａｐｈＰａｄ）ソフトウェアに基づくカスタムモジュール分析を用いた。

【０１３４】

図２に示されるように、ＨｅＬａ細胞におけるミトコンドリアＣａ２＋上昇を介するミトコンドリア活性化に対して、オレウロペインとフィセチンとの組み合わせの効果は、フィセチン又はオレウロペイン単独の効果よりも大きい。また、図３は、フィセチンが、オレウロペインと相乗作用して、ＨｅＬａ細胞におけるミトコンドリアＣａ２＋上昇を介してミトコンドリアを活性化することを示す。

【０１３５】

実施例２

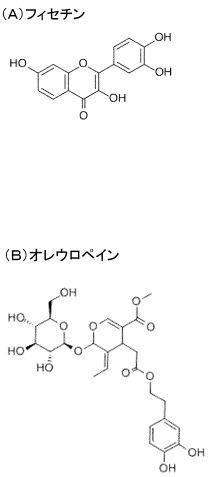
変形性関節症軟骨細胞（軟骨細胞）の細胞モデルに対するオレウロペイン（アグリコン型）＋フィセチンの組み合わせの相乗効果を検証するために、本発明者らは、炎症促進性サイトカインインターロイキン－１βで処理したＳＷ１３５３細胞におけるミトコンドリアカルシウムを測定した。ＳＷ１３５３細胞はＡＴＣＣから購入した。ＳＷ１３５３細胞を、１００ｍｍディッシュ中、１００００個／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種した。細胞を、１０％ウシ胎児血清及び１％ペニシリン－ストレプトマイシンを含む、高グルコースの最小必須培地（ＤＭＥＭ、Ｇｉｂｃｏ）中で培養した。ＳＷ１３５３細胞を、変形性関節症の模倣として、１０ｎｇ／ｍＬの炎症促進性サイトカインインターロイキン－１βで４８時間にわたって処理した。

【０１３６】

ＳＷ１３５３細胞中のミトコンドリアカルシウムの測定は、ＨｅＬａ細胞に使用したものと同じ手順で行った。変形性関節症軟骨細胞モデルにおけるオレウロペインアグリコンとフィセチンとの相乗効果を、ＨｅＬａ細胞について記載したように定量した。

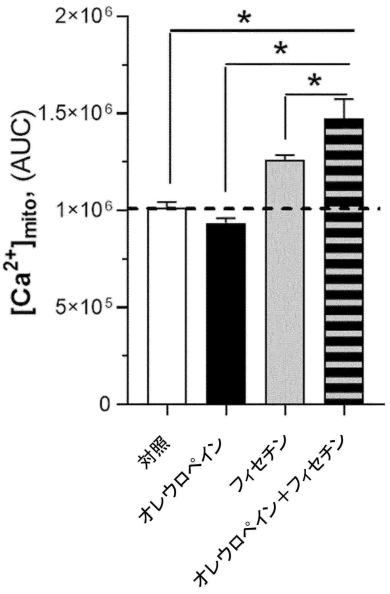
【０１３７】
結果
図４に示すように、記載した変形性関節症軟骨細胞の細胞モデル（ＩＬ－１βで処理されたＳＷ１３５３細胞）において、オレウロペインアグリコンは、フィセチンと相乗作用して、ミトコンドリアCa^{2+}上昇を介してミトコンドリアを活性化する。
【図面】
【図１】

FIG.1



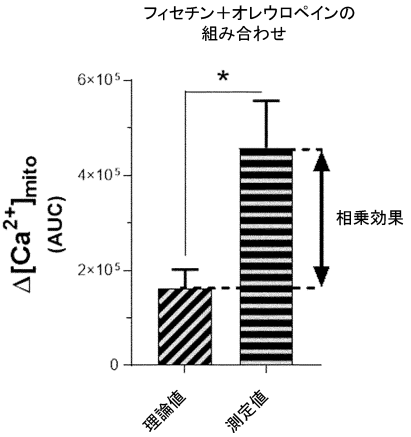
【図２】

FIG.2



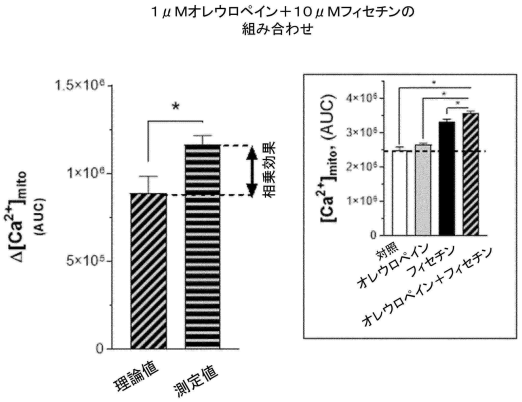
【図３】

FIG.3



【図４】

FIG 4



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P19/02
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)
A61P

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCALFO F. MEMBREZ ET AL: "Oleuropein, quercetin and curcumin prevent cartilage breakdown in bovine chondrocytes", OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE, vol. 22, 1 April 2014 (2014-04-01), page S169, XP093004534, AMSTERDAM, NL ISSN: 1063-4584, DOI: 10.1016/j.joca.2014.02.315 the whole document -----	1,6-15
Y	WO 2019/092068 A1 (NESTEC SA [CH]) 16 May 2019 (2019-05-16) cited in the application the whole document -----	1-15
	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[x] 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	Date of mailing of the international search report
23 August 2023	04/09/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Smalt, Rolf

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US National library of medicine: "Senolytic Drugs Attenuate Osteoarthritis-Related Articular Cartilage Degeneration: A Clinical Trial", , 26 December 2019 (2019-12-26), XP002808127, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210986 [retrieved on 2022-12-02] the whole document	1-15
X,P	WO 2022/106410 A1 (NESTLE SA [CH]) 27 May 2022 (2022-05-27) the whole document	1-15
A	WO 2020/099588 A1 (UNIV CLERMONT AUVERGNE [FR]; CENTRE NAT RECH SCIENT [FR] ET AL.) 22 May 2020 (2020-05-22) page 4, line 30 - page 5, line 10 page 7, line 11 - line 24	1
A	BLANCO FRANCISCO J. ET AL: "The role of mitochondria in osteoarthritis", NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY , vol. 7, no. 3 1 March 2011 (2011-03-01), pages 161-169, XP055851733, GB ISSN: 1759-4790, DOI: 10.1038/nrrheum.2010.213 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/nrrheum.2010.213.pdf cited in the application	1
A	WO 2010/048114 A1 (METAPROTEOMICS LLC [US]; BABISH JOHN G [US] ET AL.) 29 April 2010 (2010-04-29) table 1	1
A	WO 2020/229539 A1 (NESTLE SA [CH]) 19 November 2020 (2020-11-19)	1

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FACCHINI ANNALISA ET AL: "Hydroxytyrosol Prevents Increase of Osteoarthritis Markers in Human Chondrocytes Treated with Hydrogen Peroxide or Growth-Related Oncogene [alpha]", PLOS ONE, vol. 9, no. 10, 3 October 2014 (2014-10-03), page e109724, XP093003754, DOI: 10.1371/journal.pone.0109724	1
A	US 2019/015448 A1 (TZEGHAI GHEBRE EGZIABHER [US] ET AL) 17 January 2019 (2019-01-17) paragraphs [0076], [0133]; claims 1,6	1
A	Mével, Elsa: "Utilisation des procyanidines et de l'hydroxytyrosol dans la prévention nutritionnelle de l'arthrose", 4 December 2015 (2015-12-04), Université de Nantes Angers Le Mans, XP002808128,	1
A	BITLER ET AL: "Olive extract supplement decreases pain and improves daily activities in adults with osteoarthritis and decreases plasma homocysteine in those with rheumatoid arthritis", NUTRITION RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 27, no. 8, 1 August 2007 (2007-08-01) , pages 470-477, XP022183248, ISSN: 0271-5317, DOI: 10.1016/J.NUTRES.2007.06.003	1
A	ZHENG WENHAO ET AL: "Fisetin inhibits IL-1[beta]-induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes through activating SIRT1 and attenuates the progression of osteoarthritis in mice", INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, vol. 45, 16 February 2017 (2017-02-16), pages 135-147, XP055858228, NL ISSN: 1567-5769, DOI: 10.1016/j.intimp.2017.02.009	1
3 A	ZHENHAN DENG ET AL: "The role of sirtuin 1 and its activator, resveratrol in osteoarthritis", CELL DEATH AND DISEASE, vol. 39, no. 5, 10 May 2019 (2019-05-10), pages 1-11, XP055679391, ISSN: 0144-8463, DOI: 10.1042/BSR20190189	1
1	-/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/063139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MARTA VARELA-EIRíN ET AL: "Targeting of chondrocyte plasticity via connexin43 modulation attenuates cellular senescence and fosters a pro-regenerative environment in osteoarthritis", CELL DEATH & DISEASE, vol. 9, no. 12, 1 December 2018 (2018-12-01), XP055744963, DOI: 10.1038/s41419-018-1225-2	1
A	VISIOLI FRANCESCO ET AL: "Strategies to protect against age-related mitochondrial decay: Do natural products and their derivatives help?", FREE RADICAL BIOLOGY & MEDICINE, ELSEVIER INC, US, vol. 178, 8 December 2021 (2021-12-08), pages 330-346, XP086905454, ISSN: 0891-5849, DOI: 10.1016/J.FREERADBIOMED.2021.12.008 [retrieved on 2021-12-08]	1
A	WO 2009/144093 A1 (DSM IP ASSETS BV [NL]; LIU JIANKANG [US] ET AL.) 3 December 2009 (2009-12-03)	1
A	MAYTE MONTERO ET AL: "Direct activation of the mitochondrial calcium uniporter by natural plant flavonoids", BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 384, no. 1, 15 November 2004 (2004-11-15), pages 19-24, XP055235620, GB ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BJ20040990	1
A	WO 2014/191447 A1 (NESTEC SA [CH]) 4 December 2014 (2014-12-04)	1

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/063139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019092068 A1	16-05-2019	CA 3077790 A1	16-05-2019
		CN 111315386 A	19-06-2020
		EP 3706761 A1	16-09-2020
		JP 2021502327 A	28-01-2021
		JP 2023110016 A	08-08-2023
		US 2020360409 A1	19-11-2020
		US 2023131859 A1	27-04-2023
		WO 2019092068 A1	16-05-2019
WO 2022106410 A1	27-05-2022	CN 116348104 A	27-06-2023
		WO 2022106410 A1	27-05-2022
WO 2020099588 A1	22-05-2020	AU 2019382262 A1	24-06-2021
		BR 112021009243 A2	10-08-2021
		CA 3119519 A1	22-05-2020
		CN 113164654 A	23-07-2021
		EP 3880263 A1	22-09-2021
		FR 3088550 A1	22-05-2020
		JP 2022507372 A	18-01-2022
		US 2022008619 A1	13-01-2022
		WO 2020099588 A1	22-05-2020
WO 2010048114 A1	29-04-2010	AU 2009307753 A1	29-04-2010
		EP 2348868 A1	03-08-2011
		US 2010215782 A1	26-08-2010
		WO 2010048114 A1	29-04-2010
WO 2020229539 A1	19-11-2020	AU 2020274411 A1	14-10-2021
		CA 3140227 A1	19-11-2020
		CN 113677333 A	19-11-2021
		EP 3968973 A1	23-03-2022
		JP 2022532323 A	14-07-2022
		US 2022211750 A1	07-07-2022
		US 2022265705 A1	25-08-2022
		WO 2020229539 A1	19-11-2020
US 2019015448 A1	17-01-2019	NONE	
WO 2009144093 A1	03-12-2009	EP 2280695 A1	09-02-2011
		EP 2719379 A1	16-04-2014
		US 2011112201 A1	12-05-2011
		US 2014194531 A1	10-07-2014
		WO 2009144093 A1	03-12-2009
WO 2014191447 A1	04-12-2014	AU 2014273185 A1	05-11-2015
		BR 112015029611 A2	26-09-2017
		CA 2912957 A1	04-12-2014
		CN 105263505 A	20-01-2016
		CN 113101297 A	13-07-2021
		EP 3003339 A1	13-04-2016
		EP 4218743 A2	02-08-2023
		ES 2944868 T3	26-06-2023
		HK 1219659 A1	13-04-2017
		JP 6859313 B2	14-04-2021
		JP 2016524614 A	18-08-2016
		JP 2019110899 A	11-07-2019
		US 2016120891 A1	05-05-2016
		WO 2014191447 A1	04-12-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/063139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/05 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/05	
Ａ６１Ｋ	*31/351(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/351	
Ａ６１Ｋ	*47/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*47/42 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/42	
Ａ６１Ｋ	*47/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	
Ａ６１Ｋ	*47/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｋ	*38/43 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/43	
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スイス連邦，１０２３ クリシエ，シュマン ド ラ ボーム １０

(72)発明者 ホルカジャダ，マリー ノエル

フランス共和国，０１１７０ エシェネベ，ルー ド ラ ピエール １６８

Ｆターム（参考） 4B018 MD48 ME05 ME10 MF01

4C076 AA11 AA29 AA51 AA53 BB01 CC04 CC09 DD21 EE41 FF65

4C084 AA02 BA44 DC01

4C086 AA01 AA02 BA07 BA08 EA11 ZA96 ZC75

4C206 AA01 AA02 CA17 CA19