

(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2019-513799**(P2019-513799A)**(43) 公表日 **令和1年5月30日 (2019.5.30)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	4 C 0 8 3
A 6 1 K 38/08 (2019.01)	A 6 1 K 38/08	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	4 C 0 8 5
A 6 1 K 38/03 (2006.01)	A 6 1 K 38/03	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-554487 (P2018-554487)	(71) 出願人	518360634
(86) (22) 出願日	平成29年4月12日 (2017.4.12)		イラストリス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成30年12月7日 (2018.12.7)		、インク。
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/027275		アメリカ合衆国、94303 カリフォル
(87) 国際公開番号	W02017/180788		ニア州、パロ アルト、ユニット ビー、
(87) 国際公開日	平成29年10月19日 (2017.10.19)		4030 ファビアン ウェイ
(31) 優先権主張番号	62/321, 626	(74) 代理人	100104411
(32) 優先日	平成28年4月12日 (2016.4.12)		弁理士 矢口 太郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ウォー、ジェイコブ
			アメリカ合衆国、92625 カリフォル
			ニア州、コロナ デル マール、14 ポ
			イント ロマ ドライブ
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 化合物の局所適用を目的とした組成物

(57) 【要約】

【解決手段】 有効成分の経皮送達を目的とした組成物およびそのような組成物の使用法が本明細書に開示される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

組成物であって、

1 またはそれ以上の有効成分と、

約 2,000 ダルトン～約 60,000 ダルトンの平均分子量を有する、約 0.1 wt. %～約 5.0 wt. % の細胞外基質コンポーネントまたはそのフラグメントとを有する組成物。

【請求項 2】

請求項 1 記載の組成物において、前記デコイ分子は、ヒアルロン酸、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、レクチン、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される組成物。

10

【請求項 3】

請求項 2 記載の組成物において、前記コラーゲンは、I 型コラーゲン、II 型コラーゲン、III 型コラーゲン、IV 型コラーゲン、V 型コラーゲン、線維性コラーゲン、非繊維製コラーゲン、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される組成物。

【請求項 4】

請求項 1 記載の組成物であって、約 1 mg～約 1000 mg の前記細胞外基質コンポーネントまたはそのフラグメントを有する組成物。

【請求項 5】

請求項 1 記載の組成物であって、約 0.1 wt. %～約 25 wt. % の有効成分を有する組成物。

20

【請求項 6】

請求項 1 記載の組成物であって、約 1 mg～約 1000 mg の有効成分を有する組成物。

【請求項 7】

請求項 1 記載の組成物において、前記有効成分が鎮痛薬、抗菌薬、抗真菌薬、麻酔薬、ステロイド、レチノール、ガバペンチン、プレガバリン、ミノサイクリン、サリチル酸塩、アセチルサリチル酸、シクロスポリン、タクロリムス(FK506)、ヒドロコルチゾン、リドカイン、ピマトプロスト、ボツリヌス毒素、タダラフィル、抗体、抗体フラグメントから成る群から選択される組成物。

30

【請求項 8】

請求項 1 記載の組成物であって、さらに、希釈剤、充てん剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、界面活性剤、疎水性媒体、水溶性媒体、乳化剤、緩衝剤、湿潤剤、保湿剤、可溶化剤、保存料、着色料、可塑剤、担体、賦形剤、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される 1 またはそれ以上の医薬添加物を有する組成物。

【請求項 9】

請求項 1 記載の組成物であって、さらに、ビタミン、化粧品ペプチド、油量調整剤、その他のスキンケア剤、および水分補給組成物から成る群から選択される 1 またはそれ以上の化粧品添加物を有する組成物。

【請求項 10】

請求項 1 記載の組成物であって、さらに、UV 光子を吸収または反射する化合物を有する組成物。

40

【請求項 11】

請求項 1 記載の組成物において、前記組成物は、液体、クリーム、軟膏、ゲル、またはエアロゾルとして製剤化されるものである組成物。

【請求項 12】

請求項 1 記載の組成物であって、約 0.25 wt. %～約 2.0 wt. % の前記デコイ分子を有し、前記有効成分は、サリチル酸塩、リドカイン、日焼け止めクリーム、レチノール、ピマトプロスト、ステロイド、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される組成物。

50

【請求項 13】

請求項 1 記載の組成物であって、約 1.0 wt. % ~ 約 5.0 wt. % の前記デコイ分子を有し、前記有効成分は、抗生物質、抗真菌薬、生物製剤、抗体、高分子有効成分、ペプチド系治療薬、及びそれらの組み合わせから成る群から選択される組成物。

【請求項 14】

有効成分を送達する方法であって、

1 またはそれ以上の有効成分と、約 2,000 ダルトン ~ 約 60,000 ダルトンの平均分子量を有する、約 0.25 wt. % ~ 約 10 wt. % の細胞外基質コンポーネントまたはそのフラグメントとを有する組成物を被験者の表面組織に塗布する工程を有する方法。

【請求項 15】

10

請求項 13 記載の方法において、前記デコイ分子は、ヒアルロン酸、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、レクチン、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される方法。

【請求項 16】

請求項 13 記載の方法において、前記組成物は、約 1 mg ~ 約 1000 mg の前記細胞外基質コンポーネントまたはそのフラグメントを有する方法。

【請求項 17】

請求項 13 記載の方法であって、約 0.1 wt. % ~ 約 25 wt. % の有効成分を有する方法。

【請求項 18】

20

請求項 13 記載の方法であって、約 1 mg ~ 約 1000 mg の有効成分を有する方法。

【請求項 19】

請求項 13 記載の方法において、前記有効成分は、鎮痛薬、抗菌薬、抗真菌薬、麻酔薬、ステロイド、レチノール、ガバペンチン、プレガバリン、ミノサイクリン、サリチル酸塩、アセチルサリチル酸、シクロスポリン、タクロリムス (FK506)、ヒドロコルチゾン、リドカイン、ビマトプロスト、ボツリヌス毒素、タダラフィル、抗体、抗体フラグメントから成る群から選択される方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

30

関連出願書類の相互参照

本出願は、2016年4月12日に提出され、「化合物の局所適用を目的とした組成物」と題した米国仮出願第 62/321,626 号明細書の利益を請求するものであり、この参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】**【0002】**

40

薬物投与の局所経路は、非経口投与のリスクと不都合を回避することができる、経口投与に伴う様々な吸収および代謝を回避できる、薬物投与を連続的に行うことができるため、生物学的半減期の短い薬理学的に活性な薬物を使用することができる、多数の化合物に伴う消化管刺激を回避することができる、および疾患の皮膚症状を全身アプローチよりも効率的に治療することができるため望ましい。ほとんどの経皮および経粘膜送達系が、貫通促進媒体を使用することにより、貫通を達成する。そのような化合物または化合物の混合物は、「貫通促進因子」または「皮膚促進因子」として当該分野で既知である。文献における貫通促進因子は経皮吸収を亢進するが、一部は毒性と考えられる、一部は皮膚を刺激する、一部は長期的に使用すると皮膚を薄くする作用を有する、ほとんどは高分子量の医薬品および化粧品を送達することができない点で、特定の欠点も有する。明らかに、皮膚、粘膜、髪、爪、歯、および様々な他の表面へ広範な医薬品および化粧品を投与することができる、安全で効果的な経経皮送達組成物および系がまだ必要である。

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】**

50

【 0 0 0 3 】

本発明の様々な実施形態には、1若しくはそれ以上の有効成分および平均分子量約2,000ダルトン～約60,000ダルトンを有する、約0.1wt.%～約5.0wt.%の細胞外基質コンポーネントまたはそのフラグメントを含む組成物を含む。一部の実施形態では、前記デコイ分子がヒアルロン酸、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、レクチン、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されてもよく、特定の実施形態では、前記コラーゲンがI型コラーゲン、II型コラーゲン、III型コラーゲン、IV型コラーゲン、V型コラーゲン、線維性コラーゲン、非線維性コラーゲン、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されてもよい。

【 0 0 0 4 】

特定の実施形態では、前記組成物が約1mg～約1000mgの細胞外基質コンポーネントまたはそのフラグメントを含んでもよい。一部の実施形態では、前記組成物が約0.1wt.%～約25wt.%の有効成分を含んでもよく、一部の実施形態では、前記組成物が約1mg～約1000mgの有効成分を含んでもよい。様々な実施形態では、前記有効成分が鎮痛薬、抗菌薬、抗真菌薬、麻酔薬、ステロイド、レチノール、ガバペンチン、プレガバリン、ミノサイクリン、サリチル酸塩、アセチルサリチル酸、シクロスポリン、タクロリムス(FK506)、ヒドロコルチゾン、リドカイン、ピマトプロスト、ボツリヌス毒素、タダラフィル、抗体、抗体フラグメントなど、またはそれらの組み合わせから成る群から選択されてもよい。

【 0 0 0 5 】

前記実施形態の組成物は、液体、クリーム、軟膏、ゲル、またはエアロゾルとして製剤化してもよい。一部の実施形態では、前記組成物が、さらに、希釈剤、充てん剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、界面活性剤、疎水性媒体、水溶性媒体、乳化剤、緩衝剤、湿潤剤、保湿剤、可溶化剤、保存料、着色料、可塑剤、担体、賦形剤またはそれらの組み合わせから成る群から選択される1若しくはそれ以上の医薬添加物を含んでもよい。一部の実施形態では、前記組成物が、さらに、ビタミン、化粧品ペプチド、油量調整剤、その他のスキンケア剤、および水分補給組成物から成る群から選択される1若しくはそれ以上の化粧品添加物を含んでもよい。一部の実施形態では、前記組成物が、さらに、UV光子を吸収または反射する化合物を含んでもよい。

【 0 0 0 6 】

特定の実施形態では、前記組成物が約0.25wt.%～約2.0wt.%の前記デコイ分子を含んでもよく、前記有効成分は、サリチル酸塩、リドカイン、日焼け止めクリーム、レチノール、ピマトプロスト、ステロイド、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。特定の実施形態では、前記組成物が約1.0wt.%～約5.0wt.%の前記デコイ分子を含んでもよく、前記有効成分は、抗生物質、抗真菌薬、生物製剤、抗体、高分子有効成分、ペプチド系治療薬、またはそれらの組み合わせから成る群から選択される。

【 0 0 0 7 】

さらなる実施形態には、1若しくはそれ以上の有効成分および平均分子量約2,000ダルトン～約60,000ダルトンを有する、約0.25wt.%～約10wt.%の細胞外基質コンポーネントまたはそのフラグメントを有する組成物を被験者の表面組織に塗布する工程を含む、有効成分を送達する方法を含む。特定の実施形態では、前記デコイ分子がヒアルロン酸、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、レクチン、およびフラグメント、およびそれらの組み合わせから成る群から選択されてもよい。

【 0 0 0 8 】

特定の実施形態では、そのような方法の組成物が約1mg～約1000mgの細胞外基質コンポーネントまたはそのフラグメントを含んでもよい。一部の実施形態では、そのような方法の組成物が約0.1wt.%～約25wt.%の有効成分を含んでもよく、一部の実施形態では、そのような方法の組成物が約1mg～約1000mgの有効成分を含んでもよい。様々な実施形態では、前記有効成分が鎮痛薬、抗菌薬、抗真菌薬、麻酔薬、ス

10

20

30

40

50

テロイド、レチノール、ガバペンチン、プレガバリン、ミノサイクリン、サリチル酸塩、アセチルサリチル酸、シクロスポリン、タクロリムス（FK506）、ヒドロコルチゾン、リドカイン、ビマトプロスト、ボツリヌス毒素、タダラフィル、抗体、抗体フラグメントなど、またはそれらの組み合わせから成る群から選択されてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0009】

本発明の性質および利点をより十分に理解するため、添付の図と関連して以下の詳細な説明を参照する必要がある：

【図1A】図1A～1Bは、分子量10,000Da、20,000Da、40,000Da、60,000Da、または100,000Daのヒアルロン酸デコイ分子を有するペプチド組成物について、ペプチドのみの組成物からのペプチド流動に対するペプチド流動の割合を示したグラフであり、流量は角質層に傷がない皮膚（図1A）および角質層が剥離した皮膚（図1B）で測定し、各組成物は2回ずつ測定した（実線、破線）。

10

【図1B】図1A～1Bは、分子量10,000Da、20,000Da、40,000Da、60,000Da、または100,000Daのヒアルロン酸デコイ分子を有するペプチド組成物について、ペプチドのみの組成物からのペプチド流動に対するペプチド流動の割合を示したグラフであり、流量は角質層に傷がない皮膚（図1A）および角質層が剥離した皮膚（図1B）で測定し、各組成物は2回ずつ測定した（実線、破線）。

【図2】図2は、デコイ分子なしの組成物と比較し、サリチル酸塩および小分子量（5,000Da～10,000Da）、小～中分子量（10,000Da～20,000Da）、低～中分子量（20,000Da～30,000Da）、および中分子量（30,000Da～40,000Da）と指定されたヒアルロン酸デコイ分子の組成物からのサリチル酸塩流動の増加率を示した棒グラフである。

20

【図3】図3は、デコイ分子なしの組成物と比較し、ヒドロコルチゾンおよび極小分子量（5,000Da～10,000Da）、小分子量（10,000Da～20,000Da）、中分子量（20,000Da～40,000Da）、および高分子量（40,000Da～60,000Da）と指定されたヒアルロン酸デコイ分子の組成物からのヒドロコルチゾン流動の増加率を示した棒グラフである。

【図4】図4は、リドカインと極々小分子量（2,000Da～5,000Da）、極小分子量（5,000Da～10,000Da）、および小分子量（10,000Da～20,000Da）と指定されたエラスチンデコイ分子の組成物およびデコイ分子なしの組成物の局所塗布によるブタ皮膚のリドカイン率を示した棒グラフである。

30

【図5】図5は、デコイ分子なしの組成物と比較し、ミノサイクリンと分子量3,000Da、5,000Da、および10,000Daと指定されたヒアルロン酸デコイ分子を含む組成物からのブタ皮膚に局所塗布されたミノサイクリンの割合を示した棒グラフである。

【図6】図6は、皮膚におけるUV AおよびUV Bの吸収を示した棒グラフであり（4.0は100%に対応する）、バーは、市販の日焼け止めクリーム（Anthelios 60）にデコイ分子を加えた日焼け止めクリーム組成物と市販の日焼け止めクリーム（Anthelios 60）に対応する。

40

【図7A】図7A～7Bは、市販の日焼け止めクリーム（Anthelios 60）単独（図7A）および市販の日焼け止めクリーム（Anthelios 60）とデコイ分子（図7B）のUV吸収を波長の関数（nm）として示したグラフである。

【図7B】図7A～7Bは、市販の日焼け止めクリーム（Anthelios 60）単独（図7A）および市販の日焼け止めクリーム（Anthelios 60）とデコイ分子（図7B）のUV吸収を波長の関数（nm）として示したグラフである。

【図8】図8は、市販の日焼け止めクリーム（Anthelios 60）（実線）および市販の日焼け止めクリーム（Anthelios 60）とデコイ分子（破線）の皮膚へのUV吸収を波長の関数（nm）として示したグラフである。

【図9】図9は、ガバペンチンおよびヒアルロン酸ナトリウムの局所製剤およびガバペン

50

チンのみの局所製剤から、*in vitro*でブタ皮膚移植片に送達された組織のガバペンチン量 (μg ガバペンチン / g 組織) を示した棒グラフである。

【図10】図10は、パルミトイル - リジン - トレオニン - トレオニン - リジン - セリン (pal-KTTKS) とヒアルロン酸ナトリウムの局所製剤および pal-KTTKS のみの局所製剤から、ブタ皮膚移植片に送達された組織の pal-KTTKS 量 (μg pal-KTTKS / 50mg 組織) を示した棒グラフである。

【図11】図11は、サリチル酸塩とサリンの組成物と比較し、エラスチンのデコイ分子が前記組成物に含まれている場合に、ブタ粘膜組織からのサリチル酸送達の増加率を示した棒グラフである。

【図12】図12は、抗体のみと比較した、抗体および極々低分子量、極低分子量、および低分子量と指定されたヒアルロン酸デコイ分子から成る組成物の抗体流量の増加率を示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0010】

ここでは、様々な態様が以下により詳細に説明される。ただし、そのような態様は多数の異なる形態で実施してもよく、本明細書に示す実施形態に限定されるものと解釈すべきではなく、むしろ、これらの実施形態は本開示が十分で完全となるように提供され、当業者にその範囲が十分伝えられる。

【0011】

値の範囲が提供される場合、この範囲の上限と下限の間に入る各値および他の明記された、または明記された範囲に入る値は本開示に含まれることを意図する。例えば、 $1\mu\text{m}$ ~ $8\mu\text{m}$ の範囲が示されている場合、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $6\mu\text{m}$ 、および $7\mu\text{m}$ 、および $1\mu\text{m}$ 以上の値の範囲および $8\mu\text{m}$ 以下の値の範囲も明示的に開示されることは意図される。

【0012】

単数形の「a」、「an」、および「the」は、内容が明らかにそうでないことを示していない限り、複数の言及も含む。したがって、例えば、「ポリマー」の言及には、単数のポリマーおよび2若しくはそれ以上の同一または異なるポリマーを含み、「賦形剤」の言及には、単数の賦形剤および2若しくはそれ以上の同一または異なる賦形剤を含む。

【0013】

本開示の組成物は、開示されたコンポーネントを有する、基本的に開示されたコンポーネントから成る、または開示されたコンポーネントから成る可能性がある。

【0014】

他に明記のない限り、すべての割合、部分、および比率は前記局所組成物の総重量に基づいており、すべての測定は約25で行われる。

【0015】

本開示の内容がそうでないことを示していない限り、またはそのような解釈と一致しない限り、数値の直前にある場合の「約」の単語は、その値のプラスまたはマイナス10%を意味し、例えば、「約50」は45~55を意味し、「約25, 000」は22,500~27,500を意味する。例えば、「約49、約50、約55」などの数値のリストにおいて、「約50」は前後の値の間隔の半分未満にまで及ぶ範囲、例えば、49.5以上52.5未満を意味する。さらに、「約『値』未満」または「約『値』以上」の表現は、本明細書に提供される「約」の用語の定義を考慮して理解する必要がある。

【0016】

本明細書に用いる「投与する」、「投与している」、または「投与」の用語は、化合物(対象の薬物とも呼ぶ)または前記化合物(対象の薬物)の薬学的に許容される塩または組成物を被験者に直接投与することを指す。

【0017】

本明細書に用いる「担体」の用語は、担体、賦形剤、および希釈剤を含み、液体または固体充てん剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料などの材料、組成物、または媒体

10

20

30

40

50

を意味する、または医薬品、化粧品、またはその他の薬物を角質層または有棘層などの組織層に輸送または運搬することに関与する材料を含む。

【0018】

「病態」の用語は、本開示において、それ以外に明記のない限り、疾患、状態、または疾病を意味するために使用され、これらと同義的に使用される。

【0019】

「有効量」および「治療有効量」の用語は、本開示では同義的に使用され、被験者に投与した場合に、被験者の病態の症状を軽減することができる化合物の量を指す。「有効量」および「治療有効量」を有する実際の量は、これに限定されるものではないが、前記病態の重症度、患者のサイズおよび健康状態、および投与経路を含む多数の条件によって変化する。熟練の開業医は、医術において既知の方法により、適切な量を容易に決定することができる。

10

【0020】

「薬学的に許容される」の表現は、本明細書において、対象の薬物/化合物、塩、組成物、投与形態などを指し、これらは、適切な医学的判断の範囲でヒトおよび/または他の哺乳類組織と接触して使用するために適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題または合併症はなく、適切な利益/リスク比と見合っている。一部の態様では、「薬学的に許容される」は、連邦または州政府の規制当局により承認されているか、米国薬局方、または他の一般的に認識されている、哺乳類（例えば、動物）、特にヒトに使用される薬局方に掲載されていることを意味する。

20

【0021】

本明細書に使用される「塩」の用語は、一般的に使用される薬学的に許容される塩を含み、遊離酸のアルカリ金属塩を形成し、遊離塩基の付加塩を形成する。薬学的に許容される場合、前記塩の性質は重要ではない。「塩」の用語には、水和物などの付加塩の溶媒和物、および付加塩の多形体も含む。適切な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から調整することができる。そのような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸である。適切な有機酸は、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ビルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン酸、3-ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸、およびガラクトツロン酸など、カルボン酸およびスルホン酸を含む脂肪酸、脂環式酸、芳香酸、アリアル脂肪酸、およびヘテロシクリル酸から選択することができる。

30

【0022】

「患者」および「被験者」の用語は同義であり、本発明の化合物を投与することができるすべての生物を意味するために使用されてもよい。それ自体、「患者」および「被験者」の用語は、これに限定されるものではないが、ヒト以外の哺乳類、霊長類、またはヒトを含んでもよい。一部の実施形態では、前記「患者」および「被験者」は、マウス、ラット、その他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、またはヒトなどの哺乳類である。一部の実施形態では、前記患者または被験者が成人、小児、または乳児である。一部の実施形態では、前記患者または被験者がヒトである。

40

【0023】

「治療している」の用語は、本明細書では、例えば、皮膚病態または全身状態の治療法を参照して使用され、一般には、化合物または組成物を投与していない被験者と比較し、被験者の病態の症状の頻度を減少する、または発症を遅らせる前記化合物または組成物の投与を含む。これには、被験者の病態を改善または安定させるように、病態の症状、臨床徴候、および基礎病態を改善、抑制、または停止することを含むことができる。

50

【0024】

範囲に従ってまたは同様に請求することができる、グループ内の下位範囲または下位範囲の組み合わせを含む、そのようなグループの個々の要素を除外する権利を用意することで、いかなる理由においても、本開示の完全には満たない手段を請求することができる。さらに、その個々の置換基、類似体、化合物、リガンド、構造、またはグループ、または請求されるグループのすべての要素を除外する権利を用意することで、いかなる理由においても、本開示の完全には満たない手段を請求することができる。本開示全体で、様々な特許、特許出願書類、および出版物が参照される。これらの特許、特許出願、および出版物全体の開示は、本開示日時点で当業者に周知のとおり、当該分野の状態をより完全に説明するため、参照により本開示に組み込まれる。本開示は、前記特許、特許出願書類、および引用された出版物、および本開示に不一致がある場合に適用される。

10

【0025】

便宜上、本明細書に利用される特定の用語、実施例、および請求項をここに集める。それ以外に指定のない限り、本開示で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本開示が属する分野の当業者の1人に一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【0026】

本発明の様々な実施形態は、組織の再編成を起こすことができる有効成分およびデコイ分子を含む組成物に関し、細胞-細胞(すなわち、細胞間)および細胞-骨格接着を一時的に崩壊することにより、前記組成物が接触し、前記有効成分が細胞層を貫通することができ、前記有効成分の組織を経た細胞への受動的細胞内交差が可能となる。さらなる実施形態には、組織に有効成分およびデコイ分子を含む組成物を接触させることで、有効成分を投与方法を含む。本明細書に説明される組成物および方法は、小分子薬物、高分子薬物、生物製剤、抗体、キメラ抗体、ペプチド、抗酸化物質など、およびそれらの組み合わせを含むいかなる有効成分の投与にも利用することができる。前記組成物および方法は、診断の目的で、様々な組織からの診断用分子の流れを媒介するためにも用いることができる。前記組成物は、皮膚、粘膜、眼、耳、鼻腔内、口腔内、唇、尿道口、膣、肛門、舌、舌小帯、髪、歯などを含む表面組織に適用することができる。

20

【0027】

特定の実施形態では、前記デコイ分子は細胞外基質コンポーネントまたはそのフラグメントまたは前記細胞外基質と結合する受容体としてもよい。例えば、一部の実施形態では、前記デコイ分子をヒアルロン酸、エラスチン、コラーゲン、フィブロネクチン、レクチンなど、およびそれらの組み合わせとしてもよい。

30

【0028】

前記デコイ分子のサイズは細胞-細胞および細胞-骨格崩壊に影響してもよく、様々な実施形態において、前記デコイ分子の平均分子量は100,000ダルトン(「Da」)未満であってもよい。特定の実施形態では、前記デコイ分子の平均分子量は約2,000Da~約60,000Da、約2,000Da~約40,000Da、または約5,000Da~約40,000Daであってもよい。他の実施形態では、前記デコイ分子の平均分子量は約2,000Da~約5,000Da(「極小」分子量)、約5,000Da~約10,000Da(「小」分子量)、約10,000Da~約20,000Da(「小~中」分子量)、約20,000Da~約30,000Da(「低~中」分子量)、約30,000Da~約40,000Da(「中」分子量)、約40,000Da~約60,000Da(「高」分子量)、または約60,000Da~約100,000Da(「極高」分子量)であってもよい。前記デコイ分子は一般に細胞外基質コンポーネントのフラグメントを含むため、前記実施形態の組成物には、上記に特定された範囲内に入る、また前記「平均分子量」外にあるデコイ分子を含んでもよい。例えば、前記デコイ分子には、前記平均分子量が小~中分子量の場合、高分子量および極高分子量または極小分子量および小分子量の個々の分子を含んでもよい。

40

【0029】

前記組成物中のデコイの量は、崩壊の深さを調節することで、前記活性の浸透度を調節

50

することにより、細胞 - 細胞および細胞 - 骨格崩壊に影響してもよい。一般に、様々な実施形態の前記組成物に存在するデコイの量は、約 0.1 wt. % ~ 約 10 wt. % としてもよく、特定の実施形態では、そのような組成物のデコイの量は、約 0.1 wt. % ~ 約 20 wt. %、約 0.25 wt. % ~ 約 3.0 wt. %、約 0.5 wt. % ~ 約 5.0 wt. %、約 0.75 wt. % ~ 約 7.5 wt. %、またはこれらの例の範囲を含むいずれかの範囲または個々の濃度としてもよい。上記のとおり、デコイ分子の量は前記有効成分の浸透の深さを調節することができる。例えば、約 0.1 wt. % ~ 約 2.0 wt. % または約 0.25 wt. % ~ 約 1.0 wt. % など、比較的低濃度のデコイ分子は、前記組成物が局所投与された場合、部分的に表皮を通して、例えば顆粒層から有棘層に有効成分を輸送することができる。例えば、約 0.5 wt. % ~ 約 5.0 wt. % または約 0.5 wt. % ~ 約 3.0 wt. % など、より高濃度のデコイ分子は、前記組成物が局所投与された場合、すべてが表皮を通して、組織層の下にある基底膜、例えば真皮、皮下組織、および血流まで有効成分を輸送することができる。一部の実施形態では、組成物中のデコイ分子の量が約 1 mg ~ 約 1000 mg、約 1 mg ~ 約 900 mg、約 1 mg ~ 約 800 mg、約 1 mg ~ 約 700 mg、約 1 mg ~ 約 600 mg、約 1 mg ~ 約 500 mg、約 1 mg ~ 約 400 mg、約 1 mg ~ 約 300 mg、約 1 mg ~ 約 200 mg、約 1 mg ~ 約 100 mg、約 10 mg ~ 約 1000 mg、約 50 mg ~ 約 1000 mg、約 100 mg ~ 約 1000 mg、約 200 mg ~ 約 1000 mg、約 300 mg ~ 約 1000 mg、約 400 mg ~ 約 1000 mg、約 500 mg ~ 約 1000 mg、約 10 mg ~ 約 500 mg、約 50 mg ~ 約 500 mg、約 100 mg ~ 約 500 mg、約 10 mg ~ 約 300 mg、約 50 mg ~ 約 300 mg、約 100 mg ~ 約 300 mg、約 10 mg ~ 約 150 mg、約 50 mg ~ 約 150 mg、約 60 mg ~ 約 120 mg、約 50 mg ~ 約 120 mg、またはこれらの値のいずれか 2 つの間の範囲であってもよい。

【0030】

デコイ分子の濃度は前記有効成分の浸透の深さを調節することができるため、例えば、前記表皮を標的とする有効成分は、例えば、約 0.1 wt. % ~ 約 2.0 wt. % または約 0.25 wt. % ~ 約 1.5 wt. % の低濃度のデコイ分子を含む組成物に含めてもよく、例えば、真皮または皮下を標的とする有効成分は、例えば、約 1.0 wt. % ~ 約 5.0 wt. % または約 1.0 wt. % ~ 約 3.0 wt. % のより高濃度のデコイ分子を含む組成物に含めてもよい。同様に、前記有効成分のサイズは前記組成物の製剤に影響してもよい。例えば、高分子治療用または生物 / 治療用ペプチドなどの高分子有効成分には、前記表皮への投与を可能とするため、同濃度で血流から真皮または全身投与に小分子治療薬を投与することができたとしても、例えば約 0.5 wt. % ~ 約 5.0 wt. % または約 0.5 wt. % ~ 約 3.0 wt. % のより高濃度のデコイ分子が必要である。

【0031】

特定の実施形態では、前記デコイ分子はヒアルロン酸としてもよい。ヒアルロン酸は、例えば、CD44、ヒアルロン酸介在性運動受容体 (e c e p t o r f o r h y a l u r o n i c a c i d - m e d i a t e d m o t i l i t y : R H A M M)、および細胞間接着分子 - 1 (I C A M - 1) と相互作用することが知られている。CD44 は身体に広く分布し、ヒアルロン酸との細胞相互作用に介在する。I C A M - 1 はヒアルロン酸の代謝性細胞表面受容体であり、ヒアルロン酸の I C A M - 1 への結合は I C A M - 1 介在性炎症活性化の制御に寄与することができる。ヒアルロン酸は二糖類のポリマーである。理論に縛られることは望まないが、ヒアルロン酸の低分子量フラグメントは、細胞内相互作用を妨害し、および / または細胞傷害反応を誘発することで、細胞 - 細胞および細胞 - 骨格付着を崩壊させてもよく、細胞傷害反応は前記ヒアルロン酸デコイ分子と直接接触しない細胞間の細胞間相互作用を崩壊させてもよい。

【0032】

一部の実施形態では、前記デコイ分子はコラーゲンとしてもよい。コラーゲンは様々な形態で、多数の供給源から単離することができる。コラーゲンの例には、I 型コラーゲン、II 型コラーゲン、III 型コラーゲン、IV 型コラーゲン、または V 型コラーゲンが

含まれる。前記コラーゲンは線維性コラーゲンまたは非線維性コラーゲンとすることもできる。低分子量コラーゲンは、例えば加水分解により作成することができ、ヒアルロン酸のような低分子量コラーゲンは、細胞間相互作用を妨害する、および/または細胞傷害反応を誘発することにより細胞 - 細胞および細胞 - 骨格接着を崩壊してもよく、これは組織深部での細胞間の細胞間相互作用を崩壊してもよい。

【0033】

特定の実施形態では、前記デコイ分子はフィブロネクチンとしてもよい。フィブロネクチンはタンパク質ダイマーであり、1組のジスルフィド結合で結合したほぼ同一の2つの単量体から成る。フィブロネクチンはインテグリンと呼ばれる膜全域受容体タンパク質およびコラーゲン、フィブリン、ヘパリン硫酸プロテオグリカンなどの細胞外基質コンポーネントに結合する。ヒアルロン酸およびコラーゲン同様、フィブロネクチンフラグメントは、細胞間相互作用を妨害する、および/または細胞傷害反応を誘発することにより細胞 - 細胞および細胞 - 骨格接着を崩壊してもよく、これは組織深部での細胞間の細胞間相互作用を崩壊してもよい。

10

【0034】

一部の実施形態では、前記デコイ分子はエラスチンとしてもよい。エラスチンは、結合組織にみられるタンパク質であり、伸張および収縮後、身体の中の多くの組織を形状回復させることができる。ヒアルロン酸、コラーゲン、およびフィブロネクチン同様、エラスチンフラグメントは、細胞間相互作用を妨害する、および/または細胞傷害反応を誘発することにより細胞 - 細胞および細胞 - 骨格接着を崩壊してもよく、これは組織深部での細胞間の細胞間相互作用を崩壊してもよい。

20

【0035】

様々な実施形態の組成物には、全身または局所送達用の薬物を含め、ほぼすべての有効成分を含むことができる。有効成分の限定されない例には、生物製剤、治療用ペプチド、生体模倣ペプチド、および小分子および高分子鎮痛薬、抗真菌薬、抗菌薬、麻酔薬、およびステロイドを含む。

【0036】

実施形態に含まれる、生物製剤、治療用ペプチド、および生体模倣ペプチドには、これに限定されるものではないが、ボツリヌス毒素およびそのキメラまたは誘導体、抗体、抗体フラグメント、抗体誘導体、Rejuline、CG-Purilux、CG-Dermah Heal、CG Keramin 2、Prohairin - 4、CG-TGP2、CG-EDP3、CG-IDPなど、およびそれらの組み合わせを含む。さらなる実施例は、毛髪増殖を亢進させるペプチドと関連したUS2014/0309157、および抗酸化活性を有するペプチドについて説明したWO 2015/17601にみることができる。

30

【0037】

鎮痛薬、抗真菌薬、抗菌薬、麻酔薬、およびステロイドの制限されない例には、ガバペンチン、プレガバリン、ミノサイクリン、アセチルサリチル酸、シクロスポリン、タクロリムス(FK506)、ピマトプロストおよび他のPGE2阻害剤、タダラフィル、クリンダマイシン、コルチゾン、ミノキシジル、硫酸ミノキシジル、ナイアシンアミド、メチルサリチル酸塩、ガバペンチン、ヒドロコルチゾン、パルミトイル-KTTKSペプチド、フェニトイン、ビタミンB12、シクロベンザプリン、アナストロゾール、リドカイン、レチノイン酸、プロピオン酸レチニル、ミノサイクリン、硫酸ゲンタマイシン、ピマトプラスト、硫酸ミノキシジル、プロピオン酸クロベタゾール、アスコルビン酸、トラネキサム酸、サリチル酸(サリチル酸ナトリウム)、ヒドロキノン、Renokin(登録商標)、トルナフタート、クロトリマゾール、テルビナフィン、イソトレチノイン、トレチノイン、コウジ酸、プレドニゾン、ホモサレート、オクチサレート、オクトクリレン、またはアボベンゾンなどの日焼け止め、ヒドロコルチゾン、リドカイン、イキセキズマブtal t z、アミノレブリン酸(ALA)、バリシチニブ、トファシチニブ、アダリムマブ、コウスイガヤ油、3(N-ブチル-N-アセチル)アミノプロピオン酸エチルエステル

40

50

、サレサイクリン、D 3 類似体、カルシニューリン阻害剤、メクロレタミン、免疫抗原、イミキモド、イブプロフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、シルデナフィル、シクロピロックス、サレサイクリン、エストロゲン、抱合卵胞ホルモン (PREMARIN (登録商標)) など、およびそれらの組み合わせを含む。

【 0 0 3 8 】

様々な実施形態において、前記有効成分は以下の 1 若しくはそれ以上とすることができる：

- トコフェロール、
- カロテン、
- 2 - メルカプトベンゾチアゾール、アバカビル、アバタセプト、アブシキシマブ、サザンウッド (Abrota num)、ニガヨモギ (Absinthium)、アカシア、アカンプロセート、アカルボース、アセプトロール、マレイン酸アセプロマジン、アセタゲシク、アセトアミノフェン、アセタゾラミド、酢酸、アセトヒドロキサム酸、アセチルシステイン、アセチル - チロシン、リン酸酸性フッ化ナトリウム、アシトレチン、アクリジニウム、トリカプト、ヨウシュトリカプト、アクレモニウム・セファロスポリウム、バーンベリー、アシクロビル、アダリムマブ、アダパレン、アデニン、アデノシン、ヨウシュフクジュソウ、アドレナライナム、アーセキュラス、イヌニンジン、アフアチニブ、アフォキサネル、ベニテングダケ、セイヨウニンジンボク、エランサス・グランデュローザ、アクロミド、アラニン、アルベンダゾール、アルビグルチド、ヒトアルブミン、アルブテロール、アルカフタジン、アルクロメタゾン、アルデスロイキン、アレンドロネート、アレトリス・ファリノサ、アルファルファ、アルファキサロン、アルフェンタニル、アルフゾシン、アリロクマブ、アリスキレンヘミフマル酸塩、アリトレチノイン、アラントイン、アロプリロール、アルモトリブタン、ヨーロツパハンノキ、アロエ、アロセトロン、アルブラゾラム、アルプロスタジル、A l s t o n i a C o n s t r i c t a、アルテルナリア、アルトレノジスト、アルミニウム、アマンタジン、アンパーグリス、ブタクサ、アミカシン、アミロライド、アミノカプロン酸、アミノ馬尿酸、アミノレブリン酸、アミノペンタミド、アミノフィリン、アミノプロパジン、アミオダロン、アミトリブチリン、アムロジピン、アンモニア、アモバルビタール、アモキサピン、アモキシシリン、アンフェタミン、ンホマイシン、アムホテリシン B、アンピシリン、アンプロリウム、亜硝酸アミル、アカバナリリハコベ、アナグレリド、アナストロゾール、無水、アニデュラファンギン、アントラリン、アボモルヒネ、アブラクロニジン、アブラマイシン、アルガトロバン、アージェンタム・メタリカム、アルギニン、アリピプラゾール、アルモダフィニル、アルニカ、ヒ化物、ヒ素、ヒ素、アルテムエーテル、アルチカイン、アサフェティダ、オウシュウサイシン、ヤナギトウワタ、アスコルビン酸、アセナピンマレイン酸塩、アスパラギン酸、アスピリン、ベシル酸アトラクリウム、A t r i p l e x L e n t i f o r m i s、ベラドンナ、アトロピン、アタバルガイト、アウレオバシジウム プルランス、アウルム・プロマトウム、アウルム・イオダトウム、アウルム・メタリカム、アウルム・ムリアティカム、エンバク、アビバクタム、アビラマイシン、アボベンゾン、アボベンゾン、アキシチニブ、アザシチジン、アザペロン、アザチオプリン、アゼライン酸、アゼラスチン、アジスロマイシン、アズトレオナム、バシトラシン、バクロフェン、バディアガ、バルサラジド、バルサモヘラヒヤヌン、バンベルマイシン、バブティジア・ティンクトリア、バリウム、バライタ、バシリキシマブ、ベクロメタゾン、ベラタセプト、ベナゼプリル、ベンドロフルメチアジド、ベントクアタム、ベンザルコニウム、ベンゾカイン、ベンゾナテート、ベンゾフェノン、過酸化ベンゾイル、ベンズフェタミン、ベンズトロピン、ベンジルアルコール、ベラクタント、カロテン、アミノプロピオニトリル、ベタメタゾン、ベタキシロール、ベタネコール、ベキサロテン、ベズロトクスマブ、ピカルタミド、ピシサート、ピマトプロスト、ピオチン、ピサコジル、ビスマス (B i s m u t h u m M e t a l l i c u m)、ピソプロロールフマル酸塩、ピバリルジン、プレオマイシン、ボセブレビル、ボルデノン、ハウ砂、ハウ酸、ボスチニブ、灰色かび病菌 (B o t r y t i s C i n e r e a)、A 型ボツリヌス毒素、ウシソマトトロピン (S o m e t r i b o v e Z i n c)、プリモニジン、プリンゾラミド、プロダルマブ、プロムフェナク、臭素、プロモクリブチン、プデソニド、ブタルビタール、ブメタニド、ブピバカイン、ブブレノルフィン、バクイノレート、ブ

10

20

30

40

50

スピロン、ブタバルピタール、ブタカイン、ブタルピタール、ブタンベン、ブタミソール、
 ブテナフィン、ブトルファノール、ブチル、カバジタキセル、カベルゴリン、カラディ
 ウム・セグイヌム、カラミン、カルカレア・アーセニカ、*Calcareea Arseni*
cica、カルカレア・カーボニカ、カルカレア・カウスティカ、カルカレア・フロ
 リカ、カルカレア・フローリカ、カルカリア・アイオダータ、*Calcareea Mur*
iatica、*Calcareea Oxalica*、リン酸カルシウム (*Calcareea Phosphorica*)、*Calcareea Silicate*、*Calcareea*
Suflruica、カルカレア・サルファリカ、カルカリア・カーボニカ、リン酸
 カルシウム (*Calceria Phosphorica*)、カルシボトリオール、カル
 シボトリオール、カルシトリオール、カルシウム、*Calgest*、カンベンダゾール、
 カンファー、カナキヌマブ、カンデサルタン・シレキセチル、カンタリジン、カンタリジ
 ン、カベシタピン、カプロモレリン、カブサイシン、トウガラシ属、カプトブリル、カラ
 ミフェンエジシラート、カルバコール、カルバドックス、カルバマゼピン、カルバミド、
 カルビドバ、獣炭、カーボ・ベジタビリス、*Carbolicum Acidum*、カル
 ボマイシン、炭素、炭酸石灰、炭酸バリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、*Carb*
oneum、カルボプラチン、カルボプロストトロメタミン、カルボキシメチルセルロー
 ス、マリアアザミ、クエン酸カルフェンタニル、カリソプロドール、カルニダゾール、カ
 ルプロフェン、キャラウェイ、カルベジロール、カスカリラ、カゼイン、カスポファンギ
 ン、ヨーロッパアンチェストナット (*Castanea Vesca*)、カストリウム、ル
 イヨウボタン属、コースティカム、*Cedron*、セファクロル、セファドロキシル、
 セファゾリン、セフジニル、セフェピム、セフォタキシム、セフォテタン、セフォベシン、
 セフォキシチン、セフポドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフトロリンフォサミル
 、セフトジジム、セフトチオフル、セフトリアキソン、セフロキシム、セレコキシブ、アメ
 リカンマムシ (*Cenchris Contortrix*)、アメリカタニワタリノキ、
 セファレキシム、セファピリンB、セリチニブ、セチリジン、セチルピリジニウム、セビ
 メリン、ケタマカビ (*Chaetomium Globosum*)、クサノオウ (*Chelidonium Majus*)、ケノジオール、アメリカアリタソウ (*Chenopo*
dium Anthelminticum)、オオウメガサソウ (*Chimaphila Umbellata*)、チャイナ・ソーフリカム、キナノキ、*Chininum*、クロ
 フェダノール、クロラル、クロラミン、クロラムフェニコール、クロルシクリジン、ク
 ロルジアゼボキシド、クロルヘキシジン、塩素、*Chlorinum*、クロロブタノール
 、クロロプロカイン、クロロキン、クロロチアジド、クロロキシレノール、クロルフェネ
 シン、クロルフェニラミン、クロルプロマジン、クロルプロブアミド、クロルテトラサイ
 クリン、クロルタリドン、クロルゾキサゾン、コレカルシフェロール、コレステロール、
 コレスチラミン、コリオゴナドトロピン、絨毛性ゴナドトロピン、クロム酸塩、クロム
 、キモトリブシン、シクロピロックス、ドクゼリ、シラスタチン、シロスタゾール、シメ
 チジン、トコジラミ、ブラックコホシュ、*Cina*、シロタエギク、シプロフロキサシン
 、シサトラクリウム、シスプラチン、シスタス・カナディンシス、シタロブラム、クエン
 酸、クエン酸マグネシウム、クラドスポリウム・クラドスポリオイデス、クラドリピン、
 クラリスロマイシン、クラブラン酸塩、クレマスチン、クレマチス・エレクタ、クレンブ
 テロール、クリジニウム、クリンダマイシン、クリオキノール、クロベタゾール、クロコ
 ルトロン、クロドロン酸塩、クロファラビン、クロミフェン、クロミブラミン、クロナゼ
 パム、クロニジン、クロピドグレル、クロピドール、クロプロステノール、クロラゼブ酸
 、クロルスロン、クロトリマゾール、クロキサシリン、クロザピン、コバラミン、コバル
 ト、コビシスタット、コカイン、コデイン、コルヒチン、コルヒチン (*Colchicini*
um)、コレスチポール、コリスチメタン酸、コラゲナーゼSANTYL、コロイド状
 酸化第二鉄、コロイド硫黄、コロシント、化合物ベンゾイン、コンズランゴ、ドクニンジ
 ン、結合型エストロゲン、スズラン、コパイバ (*Copaiva Officinalis*)、銅、コルチコトロピン、コルチゾン、コシントロピン、クマホス、セイヨウサンザ
 シ (*Crataegus Oxyantha*)、クレゾール、クリゾチニブ、サフラン

(*Crocus Sativus*)、クロモリン、シンリンガラガラヘビ、クロタミトン、ハズ(*Croton Tiglium*)、クリブテコディニウムコニーDHAオイル、アオモジ(*Cubeba Officinalis*)、ククルビタ・キトルルス、アカイエカ(*Culex Pipiens*)、酸化第2銅、銅、*Curvularia Inaequalis*、イカ墨、シアノコバラミン、ヨーロッパシクラメン、シクリジン、シクロベンザプリン、シクロホスファミド、シクロセリン、シクロスポリン、シプロヘプタジン、システイン、シタラビン、シチオアート、ダビガトラン、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダクラタスビル、ダクリズマブ、ダイコン、ダルファムブリジン、ダルテパリン、ダナゾール、ダノフロキサシン、ダントロレン、ダバグリフロジン、ダブソン、ダブトマイシン、ダリフェナシン、ダサブビル、ダサチニブ、シロバナヨウシュチョウセンアサガオ、ダウノルピシン、デシタピン、デコキネート、デフェラシロクス、デフェロキサミン、デラビルジン、*Delphinium Staphisagria*種子、*DelSYM*、デメクロサイクリン、デラコキシブ、デスフルラン、デシブラミン、デシルジン、デスロラタジン、デスロレリン、デスモプレシン、デソゲストレル、デソニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルチコステロン、デスベンラファキシン、デキサメタゾン、デクスメドミジン、デクスラゾキサシ、デキストラン、デキストロメトルファン、デキストロアンフェタミン、D形グルコース、ジアトリゾ酸塩、ジアゼパム、ジアゾキシド、二塩基性、ジブカイン、ジクロロフェン、ジクロロボス、重クロム酸塩、ジクラズリル、ジクロフェナク、ジクロキサシリン、ジサイクロミン、ジダノシン、ジエチルカルバマジン、ジエチルプロピオン、ジフロラゾン、ジフロキサシン、ジフルニサル、ジギタリス・ブルブレア、ジゴキシシ、ジヒドロエルゴタミン、ジヒドロストレプトマイシン、ジルチアゼム、ジメンヒドリナート、ジメチコン、ジメチル、ジノプロストン、ワイルドヤム(*Dioscorea Villosa*)、*Dioscoreinum*、ジフェンヒドラミン、ジビペリジン、ジブレノルフィン、ジピリダモール、ジルロタピド、ジソピラミド、ジスルフィラム、ジチアザニン、ジバルプロエクス、ドブタミン、ドセタキセル、*Docone*、*Doconexant*、ドコサノール、ドフェチリド、*Dog Epithelia*、カミツレモドキ、ドラセトロン、*Dolichos Pruriens*、ドンペリドン、ドネベジル、ドーパミン、ドラメクチン、ドルゾラミド、ドキサブラム、ドキサゾシン、ドキセピン、ドキセルカルシフェロール、ドキソルピシン、ドキシサイクリン、*Drechslera Helminthosporium*、ドロナビノール、ドロネダロン、ドロベリドール、モウセンゴケ、ドロスピレノン、D-チアミン、デュラグルチド、ドゥルカマラ、デュロキセチン、デュレゾール、デュタステリド、ジクロニン、*Ecamsule*、ムラサキバレンギク、エコチオフエート、エコナゾール、エファビレンツ、エフィナコ

ナゾール、エフロルニチン、エフロトマイシン、サンゴヘビ(*Elaps Corallinus*)、エルバスビル、エレクトリブタン、アキニレ(*Elm Chinese*)、エルトロンボパグ・オラミン、*Embutramid*、エメダスチン、エモデブシド、エンパグリフロジン、エムトリシタピン、エナラブリラト、エンフビルチド、エノキサバリン、エンロフロキサシン、エンスリゾール、エンタカボン、エンテカビル、エンザルタミド、エフェドリン、エフェドリン、エピコッカム菌(*Epicoccum Nigrum*)、アメリカイワナシ、エピナスチン、エピネフリン、ブナヤドリギ、エビルピシン塩酸塩、エブレレノン、エポプロステノール、エプリノメクチン、エプロサルタン、エプシプランテル、エプチフィバチド、胸腺細胞ウマ免疫グロブリン、スギナ、トクサ、エルゴカルシフェロール、エルゴタミン酒石酸塩、ヒメムカシヨモギ、エルタペネム、ニオイアラセイトウ、エリスロマイシン、エスシタロブラム、*esium*、エスモロール、エソメブラゾール、エスタゾラム、エステル型、エストラジオール、エストロゲン、エストロン、エストロピベート、エスゾピクロン、エタクリン酸、エタンブトール、エチニルエストラジオール、エチオナミド、エトパベート、エトスクシミド、エチルアルコール、*Ethylisobutrazin*、エチノジオール、エチドロロン酸塩、エトドラク、エトミデート、エトノゲストレル、エトボシド、エトルフィン、フトモモ、オイゲノール、ホルトソウ

、エベロリムス、エキセメスタン、エキセナチド、アリサエマ・トリフィルム根抽出物、クレマティティス (*Aristolochia Clematitidis*) 抽出物、Arizona Ash 抽出物、アリゾナイトスギ (*Arizona Cypress*) 抽出物、ムラサキセンダイハギ (*Baptisia Tinctoria*) 根抽出物、ベニサンゴ (*Corallium Rubrum*) 抽出物、Abies Canadensis 抽出物、トウアズキ種子抽出物、カシューナッツ抽出物、Anacardium Orientale 抽出物、アナミルタ種子抽出物、アルテミシア・シナ開花前先端部抽出物、オウシュウヨモギ抽出物、アラム・トリファイラム抽出物、Ash Arizona 抽出物、ホワイト・アッシュ抽出物、アスパラガス抽出物、アスペン抽出物、アスペルギルス・フミガーツス抽出物、クロコウジカビ抽出物、オーストラリアンパイン抽出物、アボカド抽出物、インドセンダン抽出物、パヒアグラス抽出物、ラクウショウ抽出物、メギ抽出物、大麦食品抽出物、ヤマモモ (*Bayberry Wax Myrtle*) 抽出物、ハチ毒抽出物、ブナ抽出物、牛肉抽出物、ベラドンナリーフ抽出物、ベリス抽出物、Berberis Aquarius 抽出物、ヒイラギメギ抽出物、セイヨウメギ抽出物、セイヨウメギ抽出物、ギョウギシバ抽出物、ベチュラ・アルバ抽出物、Birch Black 抽出物、レッドリバーバーチ抽出物、ホワイトバーチ抽出物、ニガウリ抽出物、ブラックコホシュ抽出物、黒鉛抽出物、黒ニセアカシア抽出物、黒コショウ抽出物、クログルミ花粉抽出物、クロヤナギ抽出物、ワモンゴキブリ抽出物、トウヨウゴキブリ抽出物、チャバネゴキブリ抽出物、スズメノカタビラ抽出物、トネリコバノカエデ抽出物、ブラジルナッツ抽出物、ブロッコリー抽出物、ブロムグラス抽出物、プリオニア抽出物、ソバ抽出物、ブッシュマスター蛇毒抽出物、キンボウゲ抽出物、キャベツ抽出物、カクタス・グランディフロルス抽出物、カドミウム・スルフリウム抽出物、カフェイン抽出物、サケカルシトニン抽出物、キンセンカ抽出物、カリフォルニアライブオーク抽出物、コショウボク抽出物、カリフォルニア黒グルミ花粉抽出物、塩化第一水銀抽出物、Calotropis Gigantea 抽出物、カンジダ・アルビカンス抽出物、カンジダ・パラブシローシス抽出物、カンタローブ抽出物、ケアレスウィード抽出物、ニンジン抽出物、カバノキヒマシ油抽出物、カスター・エクウィ抽出物、ヒマシ油抽出物、ネコ体毛抽出物、ネコ皮抽出物、ウシ上皮抽出物、セアノサス・アメリカヌス抽出物、ニレ (*Cedar Elm*) 抽出物、シーダーマウンテン抽出物、赤杉抽出物、セロリ抽出物、カモミール植物抽出物、チェストツリー抽出物、サクランボ抽出物、鶏肉抽出物、アキニレ抽出物、Chionanthus Virginica 抽出物、キナノキ抽出物、シナモン抽出物、コロシントウリ果実抽出物、二枚貝抽出物、ヒカゲノカズラ抽出物、コールタール抽出物、Cocculus Cacti 抽出物、コキュラス・インディカス抽出物、オナモミ抽出物、挽いてないカカオ豆チョコレート抽出物、カカオバター抽出物、ココナッツ抽出物、タラ抽出物、コーヒー属抽出物、Collinsonia Canadensis 抽出物、Collinsonia Canadensis 根抽出物、コロイド状オートミール抽出物、コンフリー植物抽出物、コンフリー根抽出物、オウシュウヨモギ抽出物、ヤマヨモギ抽出物、糞人参抽出物、ドクニンジン抽出物、サンゴヘビ (*Micrurus Fulvius*) 免疫グロブリン抗毒素 (ウマ) 抽出物、トウモロコシ抽出物、コットンリンター抽出物、綿実抽出物、Cottonwood Eastern Common 抽出物、フレモントコットンウッド抽出物、ウェスタンコットンウッド抽出物、カニ抽出物、カンボク (*Crimp Bark*) 抽出物、キュウリ抽出物、コウイカ抽出物、アリゾナイトスギ抽出物、ラクウショウ抽出物、ヒナギク抽出物、タンボポ抽出物、Daphne Indica 抽出物、セイヨウオニシバリ皮抽出物、ベラドンナ抽出物、ヒメスイバ (*Dock Sour Sheep Sorrel*) 抽出物、イエロードッグ抽出物、アメリカはりぐわ (*Eastern Cottonwood Common*) 抽出物、エキナセア・アングスティフォリア抽出物、エキナセア・アングスティフォリア抽出物、卵白抽出物、卵黄抽出物、アメリカンエルム抽出物、Elm Cedar 抽出物、エロツズマブ抽出物、ヘラオオバコ (*English Plantain*) 抽出物、セイヨウグルミ抽出物、セイヨウグルミ花粉抽出物、ユーカリ抽出物、ユーカリオイル抽出物、フジバカマ抽出物、フジ

バカマ花頂抽出物、ユーパトリウム・ブルブレウム抽出物、コゴメグサ属抽出物、セイヨ
 ウニワトコ抽出物、ニセブタクサ外皮抽出物、ヒラメ抽出物、ニオイウルシ抽出物、アメ
 リカトネリコ抽出物、フレモントコットンウッド抽出物、淡水海綿抽出物、ヒナギク、フ
 クス・ベシクロスス抽出物、キントラノオ花頂抽出物、ガーデンルー抽出物、ニンク抽
 出物、カロライナジャスミン抽出物、カロライナジャスミン根抽出物、ゲラニウム・マク
 ラツム抽出物、チャパネゴキブリ抽出物、ショウガ抽出物、イチヨウ抽出物、山羊乳抽
 出物、アキノキリンソウ抽出物、ヒドラスチス抽出物、ホルトソウ抽出物、グレープフル
 ツ抽出物、グラファイト抽出物、生コーヒー抽出物、グリーンピース抽出物、モルモット
 上皮抽出物、エノキ抽出物、ヘイゼルナッツ花粉抽出物、メキシコドクトカゲ毒抽出物、
 ヘモグロビングルタミン酸 - 200 (ウシ) 抽出物、ミツバチ抽出物、蜜抽出物、ホップ
 抽出物、セイヨウトチノキ抽出物、ウマ上皮抽出物、馬の尾抽出物、インディアンムギセ
 ンノウ抽出物、トコン抽出物、トコン根抽出物、バージニア・ライブ・オーク抽出物、ジ
 ャーマンアイリス根抽出物、イタリアンライグラス抽出物、ヤラッパ抽出物、セイバンモ
 ロコシ抽出物、ベルシャグルミ抽出物、ウェスタンジュニパー抽出物、セイヨウネズ抽出
 物、サビナ葉付き小枝抽出物、エンピツビャクシン抽出物、ブッシュマスター抽出物、子
 羊抽出物、ライマメ抽出物、ロブスター抽出物、ハリエンジュ台木以外の抽出物、黒穂病
 こぼれ小麦抽出物、タイサンボク抽出物、アメリカハナノキ抽出物、かえで糖抽出物、マ
 ーキングナッツ抽出物、ニワトコ (Marshelder Burweed) 抽出物、ラ
 フマーシュエルダー抽出物、カモミール抽出物、ヒロハノウシノケグサ標準化グラス抽出
 物、コバノブラッシノキ花粉抽出物、シナガワハギ抽出物、レモンバーム抽出物、メキシ
 カン・ティー抽出物、マグネシア・ミルク抽出物、マリアアザミ抽出物、全乳抽出物、アル
 ニカ・モンタナ抽出物、シーダーマウンテン抽出物、マウンテンタバコ抽出物、マウス
 上皮抽出物、マウス上皮抽出物、ムーコル・シルシネロイデス F. Lusitanicus 抽出物、ム
 コール・ブランベウス抽出物、ムコール・ラセマサス抽出物、オウシュウ
 ヨモギ抽出物、レッドマルベリー抽出物、ホワイトマルベリー抽出物、からし種子抽出物
 、カリフォルニア・コースト・ライブ・オーク抽出物、レッドオーク抽出物、バージニア
 ・ライブ・オーク抽出物、ホワイトオーク抽出物、オート麦抽出物、オート麦わら抽出物
 、野生オート花粉抽出物、オートミール抽出物、オート麦わら抽出物、からし油抽出物、
 古いバルサム抽出物、オレアンダー抽出物、オリーブ抽出物、オリーブ花粉抽出物、玉ね
 ぎ抽出物、オレンジ抽出物、カモガ抽出物、オリス根抽出物、カキ抽出物、ココバーム女
 王ヤシ抽出物、スパニッシュフライ抽出物、パセリ抽出物、チャボトケイソウ抽出物、チャ
 ボトケイソウ先端部抽出物、パッションフラワー抽出物、モモ抽出物、ピーナッツ抽出
 物、西洋ナシ抽出物、ペカン抽出物、ペカン花粉抽出物、ペクチン抽出物、コショウボク
 抽出物、コワモンゴキブリ抽出物、ブラックスプルス (Picea Mariana) 樹脂抽出物、アオゲイトウ
 抽出物、ハリビュ抽出物、トクサバモクマオウ抽出物、ホワイ
 トパイン抽出物、イエローパイン抽出物、パイナップル抽出物、うずら豆インゲン豆抽出
 物、サトウマツ抽出物、ヨーロッパアカマツ抽出物、ピスタチオ抽出物、セイヨウオオバ
 コ抽出物、シャゼンシ抽出物、ヘラオオバコ抽出物、ブラム抽出物、ドクニンジン抽出物
 、ポイズン・アイビー抽出物、マチン抽出物、アメリカツタウルシ抽出物、モクヨクカイ
 メン骨格抽出物、ハクヨウ抽出物、豚肉抽出物、キンセンカ抽出物、ブレイリーセージ抽
 出物、オオバコ抽出物、火打ち石 (Pure Flint) 抽出物、ムラサキバレンギク
 抽出物、シバムギ抽出物、ケブラコ抽出物、女王ヤシココバーム抽出物、クエカス (Quercus
 glandium spiritus) 抽出物、ウサギ抽出物、ウサギ上皮
 抽出物、ブタクサモドキ (Ragweed False Bur) 抽出物、ブタクサ (Ragweed Short) 抽出物、
 ブタクサ (Ragweed Slender) 抽出物、ブタクサ (Ragweed Southern) 抽出物、オオブタクサ抽出物、
 ブタクサモドキ (Ragweed Western) 抽出物、腐りかけの牛肉抽出物、セイヨ
 ウキンボウゲ抽出物、生アヘン (Raw Opium Gum) 抽出物、赤杉抽出物、ア
 メリカハナノキ抽出物、レッドマルベリー抽出物、アカガシワ抽出物、赤タマネギ抽出物
 、コヌカグサ抽出物、セイヨウイソノキ抽出物、Rhododendron Chrys

10

20

30

40

50

anthumのキバナシャクナゲ葉抽出物、Rhodotorula Rubra抽出物、ルバーブ抽出物、リバーバーチ抽出物、ニセアカシア抽出物、Rough Marsh elder抽出物、アオゲイトウ(Rough Pigweed)抽出物、アオゲイトウ(Rough Pigweed Redroot)抽出物、スイバ抽出物、タンブルウィード抽出物、ヘンルーダ抽出物、ライ麦抽出物、ホソムギ抽出物、イタリアンライグラス抽出物、プレイリーセージ抽出物、ヤマヨモギ抽出物、サケ抽出物、塩生草類抽出物、セージ抽出物、ニワトコ属抽出物、サンギナリア・カナデンシス抽出物、サボンソウ根抽出物、サボンソウ種抽出物、キオン属抽出物、センナ抽出物、イカ墨抽出物、血清性腺刺激ホルモン抽出物、ゴマ種子抽出物、シャグパークヒッコリー抽出物、ブタクサ(Shorrt Ragweed)花粉アレルゲン抽出物、エビ抽出物、ブタクサ(Slender Ragweed)抽出物、ナス抽出物、アキノキリンソウ抽出物、アキノキリンソウ花頂抽出物、スイバ類ヒメスイバ抽出物、ブタクサ(Southern Ragweed)抽出物、ダイズ油抽出物、ハウレンソウ抽出物、ハリビユ抽出物、モクヨクカイメン骨格抽出物、カボチャ, 抽出物、St Ignatius Bean抽出物、セント・ジョーンズ・ワート抽出物、斑点病(Stemphylium Solani)抽出物、イラクサ抽出物、イチゴ抽出物、サヤマメ抽出物、タカラマメ(Strychnos Ignatii)種子抽出物、マチン(Strychnos Nux-Vomica)種子抽出物、サトウカエデ抽出物、スイートコーン抽出物、サツマイモ抽出物、標準化ハルガヤ抽出物、スイートガム抽出物、非系統スイートガム(Sweetgum Non Stock)抽出物、アメリカズカケノキ抽出物、ヒレハリソウ(Symphytum)抽出物、タレントュラ・キューベシス抽出物、Tarentula Hispana抽出物、ニオイヒバ(Thuja OCC)抽出物、タバコ葉抽出物、トマト抽出物、マグロ抽出物、ターキー肉抽出物、テレピン抽出物、テレピン油抽出物、クマコケモモ抽出物、カノコソウ抽出物、バニラ抽出物、木炭抽出物、シラゲガヤ抽出物、バイケイソウ抽出物、バイケイソウ根抽出物、ベラトラムバリッド抽出物、ピロードモウズイカ抽出物、バーベナ・ハスタータ抽出物、セイヨウカンボク抽出物、セイヨウカンボク根抽出物、ニオイスマレ抽出物、サンシキスマレ抽出物、クログルミ花粉抽出物、カリフォルニアクログルミ花粉抽出物、セイヨウグルミ花粉抽出物、アマランサス(Water Hemp)抽出物、スイカ抽出物、ウェスタンコットンウッド抽出物、ウェスタンジュニパー抽出物、ブタクサモドキ(Western Ragweed)抽出物、コムギ花粉抽出物、小麦黒穂病抽出物、アメリカリョウブ(White Alder)抽出物、ホワイット・アッシュ抽出物、シラカンバ抽出物、ホワイットシダー抽出物、ホワイットマルベリー抽出物、ホワイットオーク抽出物、白色酸化ヒ素抽出物、白色ワセリン抽出物、白色ワセリン鉱油抽出物、ホワイットパイン抽出物、ハクヨウ抽出物、ジャガイモ抽出物、グリーンシードレスグレープ抽出物、アルニカ全草抽出物、全卵抽出物、全粒抽出物、野生ホップ抽出物、ワイルドラベンダー抽出物、カラスムギ花粉抽出物、ブラックウィロー抽出物、アネモネ抽出物、アメリカマンサク抽出物、木クレオソート抽出物、ズルカマラ抽出物、駆虫草抽出物、糞人參(Wormwood Common Annual)抽出物、ウイスニア・ヘレニオイドス抽出物、ウイスニア・ヘレニオイドス根抽出物、出芽酵母(Saccharomyces Cerevisiae)抽出物、イエロードッグ抽出物、イエロージャスミン抽出物、イエローパイン抽出物、Protortonia Cacti抽出物、エゾガビン、ソバ、ファムシクロビル、ファモチジン、ファムフル、フェバンテル、牛胆汁(Fel Tauri)、フェルバメート、フェロジピン、フェンベンダゾール、フェノフィブラート、フェノフィブラート、フェノルドパム、フェノプロフェン、フェンブロスタレン、フェンタニル、鉄、ヒアリフマル酸第一鉄、フィッシュベリーフマル酸第一鉄、フェソテロジン、フェキソフェナジン、フィブリノーゲン、インドボダイジュ、綿馬根、フィナステリド、フィンゴリモド、フィロコキシブ、フラボン、フレカイニド、Florbetapir、フロルフェニコール、フルコナゾール、フルシトシン、フルダラビン、フルデオキシグルコース、フルドロコルチゾン、フルマゼニル、フルメタゾン、フルニソリド、フルニキシ

、フルオシノニド、フルオレセイン、フッ化物、フルオロメトロン、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルオキシメステロン、フルフェナジン、フルプロステノール、フルララネル、フルドロキシコルチド、フルラゼパム、フルルビプロフェン、フルタミド、フルチカゾン、フルバスタチン、フルボキサミン、フェネル (*Foeniculum Vulgare*)、葉酸、ホリトロピン、ホメビゾール、ホルムアルデヒド、ホルマリン、ギ酸、ヨーロッパアカヤマアリ (*Formica Rufa*)、ホルモテロール、フォサプレピタントジメグルミン、ホスカルネット、ホスホマイシントロメタミン、ホシノブリン、ホスフェニトイン、フロバトリブタン、フルベストラント、フラゾリドン、フロセミド、フザリウム、ガバペンチン、ガドベン酸塩、ガドジアミド、ガドテリドール、カドベルセタミド、ガラントミン、スノードロップ、没食子酸、ガリウム、*Gambogia*、*Gamithromycin*、ガンシクロビル、ガニレリクス、ガチフロキサシン、グアイフェネシン、ヒメコウジ、ゲフィチニブ、ゼラチン、ゲムシタピン、ゲムフィブロジル、ゲンタマイシン、ササリンドウ (*Gentiana Quinquiflora*)、グラチラマー、グレプトフェロン、グリメピリド、グリビジド、グロノイナム、グルカゴン、グルコノラクトン、グルタミン酸、グルタチオン、グリブリド、グリセリン、グリシン、グリコピロニウム、スペインカンゾウ、ハハコグサ、ゴールドデンシール根、ゴナドレリン、酢酸ゴナドレリン、ゴナドトロピン放出因子 - ジフテリア毒素結合体、ゴセレリン、*Gossypium Herbaceum*、グラミシジン、グラニセトロン、*Grapiplant*、*Gratiola Officinalis*、グラゾプレビル、グリセオフルビン、*Guaco*、グアイフェネシン、グアイアコール、ユソウボク、グアイフェネシン、グアイフェンシン、グアンファシン、乾燥ヘモフィルスb型ワクチン (髄膜炎菌タンパク質結合体)、*Hahnemanns Causticum*、ハルシノニド、ハロベタソール、*Halofuginone*、ハロペリドール、ハロタン、ハロキソン、マンサク、*Hedeoma Pulegioides*、ヘクララバ、ヒマワリ、*Heliox*、ヘリウム、コダチクリスマスローズ、ヘレボルス・ニゲル、*Helminthmucor*、ヘロニアス (*Helonias Dioica*)、ヘム鉄ポリペプチド、ヒヨス、エパー、ヘパリン、七水和物、ヘタシリン、ヘタスターチ、ヘキサクロロフェン、ヘキサアミノレブリン、ヒスタミン、ヒスチジン、ホマトロピン、ホモサレート、ヒトインスリン、9価ヒトパピローマウイルスワクチン、4価ヒトパピローマウイルス (6型、11型、16型、18型) ワクチン、ヒト組換え体、抗D (Rho) ヒト免疫グロブリン、ホップ、ヒアルロン酸塩、ヒアルロニダーゼ、ヒドロコルチゾン、ヒドララジン、アメリカノリノキ、ヒドラスチス (*Hydrastis Canadensis*)、塩酸塩、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロコルチゾン、ツボクサ葉 (*Hydrocotyle Asiatica*)、フッ化水素酸、水素、水添パーム核油、ヒドロモルフォン、ヒドロキノン、水和、ヒドロキシコバラミン、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシエチル、ヒドロキシウレア、ヒドロキシジン、ハイグロマイシンB、ヒヨスチアミン、ヒヨス、オトギリソウ属、ヒプロメロース、イバンドロネート、*Iberis amara*、イブプロフェン、イブチリド、イクチオラム、イコデキストリン、イコサベント、イダルビシン、イダルシズマブ、イホスファミド、イグナシア・アマーラ、*Ignatius Bean*、ブルーフラッグ、イロペリドン、イマチニブ、イミダクロプリド、イミドカルブ、イミペネム、イミプラミン、イミキモド、免疫グロブリン (ヒト)、不純物を含んだカルシウム、インコボツリヌストキソニア (*Incobotulinum toxina*)、インダカテロール、インダパミド、インディゴ、インジナビル、インジウム、インドメタシン、インフリキシマブ、インフルエンザウイルスワクチン、インフルエンザイナム (*Influenzinum*)、インゲノール、インスリン、インターフェロン、ヨードチンキ、ヨウ化カゼイン、ヨウ素、ヨージパミドメグルミン、ヨウ素、イオジキサノール、ヨードクロルヒドロキシキン、イオヘキソール、イオパミドール、イオタラミック酸塩、イオベルソール、イペカクアーナ、イピリムマブ、イブラトロピウム、イルベサルタン、イリジウム、イリノテカン、テナックス、ブルーフラッグ、鉄、イサブコナゾニウム、*Isodium*、イソフルブレドン、イソフルラン、イソロイシン、イソメテブテン、イソニアジド、イソ

プロパミド、イソプロピルアルコール、イソプロテレノール、イソソルビド、イソトレチ
 ノイン、イスラジピン、イトラコナゾール、イベルメクチン、イキサベピロン、イキセキ
 ズマブ、ジャカラダ・カロバ、シロタエギク、ジャスティシア・アダトダ、Kali
 Arsenicosum、Kali Arsenicum、Kali Bechroma
 te、Kali Bechromate バスラカラヤゴム、Kali Bechroma
 te 標準ケンタッキーブルーグラス(6月)、Kali Bechromate コキアフ
 アイヤーブッシュ、Kali Bechromate ラタニア根、Bechromat
 e レモン、Kali Bechromate セイヨウウサギギク、Kali Bechr
 omate レタス、カリ・ピクロミカム、Kali Bromatum (臭化カリウム)
 、Kali Carbonate (炭酸カリウム)、Kali Carbonicum (炭酸カリウム)、Kali Iodat
 um (ヨウ化カリウム)、Kali Muria
 ticum (塩化カリウム)、Kali Muriat
 icum (塩化カリウム)、シリ
 シア、Kali Nitricum、Kali Phosphoricum (リン酸カリ
 ウム)、Kali Phosphoricum (リン酸カリウム)、Kali Sulph
 uricum (硫酸カリウム)、Kali Phosphoricum (リン酸カリウ
 ム)、Magnesia Phosphorica (リン酸マグネシウム)、Natr
 um Phosphoricum (リン酸ナトリウム)、Kali Sulph (硫酸カリ
 ウム)、Kali Sulphuricum (硫酸カリウム)、アメリカシャクナゲ、カ
 ナマイシン硫酸塩、カボック、ケタミン、ケタミン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、
 ケトロラク、ケトチフェン、ケトチフェン、クレオソータム、ラベタロール、ラッカナイ
 ナム(犬の乳)、ラクデフロラタ(牛の乳)、ラックフェリナム(猫の乳)、Lac V
 accinum (牛乳)、Lachnanthes Tinctoria、ラコサミド、
 乳酸、Lacticum Acidum (乳酸)、ワイルドレタス、ラクツロース、ライ
 ドロマイシン、オドリコソウ、ラミブジン、ラモトリギン、ラノリン、ランレオチド、ラ
 ンソプラゾール、ラパチニブ、ラピス・アルプス、ゴボウ、ラサロシド、ラタノプロスト
 、グラスピー、クロゴケグモ、ラウリン酸、セイヨウバクチノキ、緩下剤、L-システイ
 ン、鉛、レシチン、イソツツジ属、イソツツジ、イソツツジ小枝、レフルノミド、コウキ
 クサ、ペルタンドラ・ウィルギニカ、レシヌラド、レトロゾール、ロイシン、ロイコボリ
 ン、ロイプロリド、レバルブテロール、レバミゾール、レベチラセタム、レボブノロー
 ル、レボカルニチン、レボドパ、レボフロキサシン、レボロイコボリン、レボメフォラート
 、レボミルナシبران、レボノルデフリン、レボノルゲストレル、レボルファノール、レ
 ボチロキシ、レブロー、リドカイン、オニユリ、リナクロチド、リナグリブチン、リ
 ンコマイシン、リンデン、リネゾリド、リノレン酸、リオチロニン、リラグルチド、リシ
 ノプリル、リチウム、リキシセナチド、コナカブトゴケ、ロベリア、ロドキサミドトロメ
 タミン、ロペラミド、ロピナビル、ロラタジン、ロラゼパム、ロサルタン、ロテブレドノ
 ール、ロバスタチン、ロキサピン、ルビプロストン、ルフェヌロン、トゲヘチマ、ルゴー
 ル液、ルリコナゾール、ルメファントリン、ルプロスチオール、ルテイン、ヒカゲノカズ
 ラ属、Lycopus Virginicus、リジン、スパニッシュフライ、Macr
 ocrystalline、マデュラマイシンアンモニウム、Mag Phos (リン酸
 マグネシウム)、マグネシウム、マラチオン、マンガン、マンガン、マンニトール、マブ
 ロチリン塩酸塩、マラビロク、マルボフロキサシン、マロピタント、マックスザイド、メ
 ベ
 ンダゾール、メプロフェニン、メカミルアミン、メカセルミン、メクロレタミン、メクリ
 ジン、メクロフェナム酸塩、メドトミジン、メドロキシプロゲステロン、メフェナム酸、
 メフロキン、メゲストロール、メラルソミン、メラトニン、酢酸メレンゲステロール、メ
 ロキシカム、メルファラン、メマンチン、セイヨウハッカ、メントール、ミツガシワ、メ
 ペンゾラート、メペリジン、Mephitis Mephitis、メビバカインH、
 メボリズマブ、メプロバメート、メラジマート、メルカプトプリン、Mercurius
 Corrosivus、Mercurius Dulcis (塩化水銀)、Mercurius Iodatus Flavus (重ヨウ化水銀)、Mercurius Io

datus Ruber (重ヨウカ水銀)、Mercurius Solubilis、
 水銀 (Mercurous)、水銀 (Mercury)、メロペネム、Mertiati
 de、メサラジン、メスナ、メスキート、メタキサロン、メトホルミン、メサドン、メタ
 ンフェタミン、メタゾラミド、メテナミン、チアマゾール、メチオニン、メトカルバモ
 ル、メトトレキサート、メトキサレン、メトキシボリエチレングリコール・エポエチンベ
 ータ、メトスコポラミン、メスクシミド、メチクロチアジド、サリチル酸メチル、メチル
 ドパ、メチレンブルー、マレイン酸メチルエルゴノビン、メチルフェニデート、メチルブ
 レドニゾロン、メチルブレドニゾロン、メチルサリチル酸塩、メチルテストステロン、メ
 トクロプラミド、メトラゾン、メトプロロール、メトセルペイト、メトロニダゾール、メ
 キシレチン、西洋オニシバリ、ミボレロン、ミカファンギン、ミコナゾール、ミダゾラム
 、ミグリトール、ミグルスタット、ミルベマイシンオキシム、セイヨウノコギリソウ、ミ
 ルナシبران、ミルリノン、ミノサイクリン、ミノキシジル、ミラベグロン、ミルタザピ
 ン、ミソプロストール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ミバクリウム、
 モダフィニル、モエキシプリル、モリブデン、モメタゾンフランカルボン酸エステル、モ
 ネンシン、一塩基性、一水和物、モンテルカスト、モランテル、モルヒネ、モルイン酸塩
 、ジャコウ、モキシデクチン、モキシフロキサシン、ムピロシン、Murex Purp
 urea、Muriatricum Acidum、ミコフェノール酸、トガリネズミ、シ
 ロヤマモモ、Myristica Sebi fer、ミリスチル、ナビロン、ナブメトン
 、ナドロール、ナファレリン、ナフシリン、ナフチフィン、Naja Tripudia
 ns、ナルブフィン、ナロルフィン、ナロキセゴール、ナロキソン、ナルトレキソン、ナ
 ンドロロン、ナファゾリン、ナフタリン、ナプロキセン、ナラシン、ナラトリブタン、P
 hos Nutmeg、ナタマイシン、ナテグリニド、ナトラム、ネビボロール、ネシツ
 ムマブ、ネドクロミル、ネファゾドン、ネララビン、ネオマイシン、ネオスチグミン、ネ
 パフェナク、ネクイネート、Neurospora Intermedia、天然フッ化
 ナトリウム、ネビラピン、ナイアシン、ナイカルバジン、ニカルジピン、ニッケル、ニコ
 チン、ニフェジピン、ニグロスボラ属、ニロチニブ、ニルタミド、ニモジピン、ニンテダ
 ニブ、ニソルジピン、ニテンピラム、硝酸、ニトロフラントイン、ニトロフラゾン、窒素
 、ニトログリセリン、ニトロミド、亜酸化窒素、ニボルマブ、ニザチジン、ノルエルゲス
 トロミン、ノルエピネフリン、ノルエチステロン、ノルゲスチマート、ノルゲストメット
 、ノルゲストレル、ノルトリブチリン、ノボピオシン、Nux Moschata (ナツ
 メグ)、ホミカ、ナイスタチン、カミメボウキ、オクティノクセイト、オクチサレート、
 オクラシチニブ、オクティノクセイト、オクチサレート、オクタベンゾン、オクトクリレ
 ン、オクトレオチド、オエナンテ・クロカタ、オフアツムマブ、オフロキサシン、オラン
 ザピン、オラパリブ、オララツマブ、オレイン酸ナトリウム、オルメサルタンメドキシミ
 ル、オロダテロール、オロパタジン、オルサラジン、オムビタスビル、オメブラゾール、
 オナボツリヌス毒素、オndanセトロン、Onosmodium Virginianu
 m (グラベルウィード)、Oophorinum、アヘン、センニンサボテン、オルピフ
 ロキサシン、オルゴテイン、オルリスタット、オルメトプリム、オルフェナドリンクエン
 酸塩、オセルタミビルリン酸塩、オシメルチニブ、Osmium Metallicum
 、オパトスタ、ジゴキシニン免疫Fabフラグメント (ヒツジ)、オキサシリン、Oxal
 icum Acidum、オキサリプラチン、オキサンドロロン、オキサプロジン、オキ
 サゼパム、オクスカルバゼピン、オクティノクセイト、オキシベンダゾール、オキシコナ
 ザール、酸化アルミニウム、オキシベンゾン、オキシブチニン、オキシコドン、酸素、オ
 キシメタゾリン、オキシモルホン、オキシキノリン、オキシテトラサイクリン、オキシト
 シン、パクリタキセル、パディメートO、オランダシャクヤク、バルボシクリブ、バリベ
 リドン、Palladium Metallicum、パマプロム、パミドロニ酸塩、パ
 ンクレリパーゼ、パンクロニウム、パノビノスタット、パントブラゾール、パントテン酸
 、パパベリン、パラフィン、Pareira Brava、バリカルシトール、クルマバ
 ックパネソウ、パリタプレビル、パロキセチン、パシレオチド、パゾパニブ、Peg - 3
 350、ペグアスパラガーゼ、ペグボビグラスチム、ペグインターフェロンアルファ - 2

10

20

30

40

50

a、ペグインターフェロンアルファ2b、ペグビソマント、ペムプロリズマブ、ペメトレキセド、ペンシクロピル、ペニシラミン、ペニシリンG、ペニシリンV、ペニシリウム・クリソゲナム、ペニシリウム・グラブラム、ペニシリウム・ロックフォルティ、5価、ペンタゾシン、ペントバルピタール、ペントスタチン、ペントキシフィリン、ペルフルトレン、ペルゴリドメシル酸塩、ペリンドブリルエルブミン、ペルメトリン、ペルフェナジン、ワセリン、石油、オランダゼリ属、*Phellandrium Aquaticum*、フェナゾピリジン、フェンジメトラジン、フェネルジン、マレイン酸フェニラミン、フェノバルピタール、フェノール、フェノチアジン、フェノキシベンザミン、フェナゾピリジン、フェンテルミン、フェントラミン、フェニレフリン、サリチル酸フェニル、フェニルアラニン、フェニルベンズイミダゾールスルホン酸、フェニルブタゾン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、フェニルトロキサミン、フェニトイン、*Phoma Herbarum*、リン、ホスメット、リン酸鉄(III)、リン含有炭水化物(*Phosphorated Carbohydrate*)、リン酸、リン、ホオズキ、カラバルマメ、アメリカヤマゴボウ根、ヨウシュヤマゴボウ、フィロキノン、ピクリン酸、*Picroicum Acidum*、ピロカルピン塩酸塩、ピロカルプス、ピメクロリムス、ピモベندان、ピンドロール、ピオグリタゾン、ピペラシリン、ピペラジン、ピペロニル、ピルリマイシン、ピロキシカム、下垂体黄体形成ホルモン、*Pix Liquida*、白金、プレリキサフォル、鉛、*Podofilox*、ポドフィルム、ポドフィラム樹脂、ポロキサレン、ポリエチレン、ポリミキシン、ポリオキシエチレン、ツガサルノコシカケ、ポリソルベート80、過硫酸化グリコサミノグリカン、ポリビニルアルコール、パナズリル、ボラクタントアルファ、ブタ、ボサコナゾール、カリウム、*Pothos Foetidus*、ポビドン、ブラドフロキサシン、塩化ブラリドキシム、ブラミペキソール、ブラムリントイド、プラモキシム、プラスゲレル、ブラバスタチン、ブラジカンテル、ブラゾシン、ブレドニカルバート、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、ブレガバリン、プリロカイン、プリマキン、プリミドン、イボタノキ、プロペルシド、プロカインアミド、プロクロラベラジン、プロゲステロン、プログアニル、プロリン、プロマジン、プロメタジン、プロパフェノン、プロピオプロマジン、プロボフォール、プロボキシフェン、プロブラノロール、プロピレン、プロピルヘキセドリン、プロピルチオウラシル、プロスタレン、プロトリブチリン、ポビドンヨード、スピノサスモモ、ブソイドエフェドリン、*Pullularia Pullulans*、オキナグサ属、ピランテル、ピラジナミド、ジョチュウギク、ピリドスチグミン、ピリドキシン、ピリルアミン、ピリメタミン、ジンクピリチオン、パイロジェン、クアシアアマラ木、クエチアピン、キナプリル、キニジン、ラバクフォサディン、ラベプラゾール、ラセピネフリン、ラクトバミン、ラジウム、ラロキシフェン、ラルテグラビル、ラミプリル、ラムシルマブ、ラニチジン、ハツカダイコン、ラサギリ、ラスブリカーゼ、ラタニア、インドジャボク、組換え体、レガデノソン、レバグリニド、レセルピン、レゾルシノール、レタパムリン、ダイオウ、ロジウム、*Rhus Glabra*、コメ、リバピリン、リボシクリブ、リボフラビン、トウゴマ、リファブチン、リファンピシン、リファベンチン、リルゾール、*Rimabotulinum toxin B*、リマンタジン、リメキソロン、リセドロニ酸塩、リスペリドン、リトナビル、リバスチグミン、リザトリブタン、ロベナコキシブ、ロベニジン、*Robinul*、ロクロニウム、ロフルミラスト、ロミフィジン、ロビニロール、ロビバカイン、ロシグリタゾンマレイン酸塩、ロスバスタチンカルシウム、ロキササルソン、風疹、ルビジウム、ヘンルーダ、サバジラ、ノコギリヤシ、サビナ、出芽酵母、乳糖、サクビトリル、サリチル酸、サリチルアミド、食塩水、サリノマイシン、アメリカボッキリヤナギ、サルメテロール、サルサラート、サマリウムSM 153レキシドロナム、サントニナム、サキナビルメシル酸塩、*Sarcolacticum Acidum*、サルグラモスチム、*Sarocladium Strictum*、サロラネル、ムラサキヘイシソウ、サルサバリラ、サクサグリブチン、シゾキトリウム属由来DHAオイル、スコバラミン、スコボラミン、セイヨウゴマノハグサ、バージニアスカルキャップ、麦角、セコバルピタール、セクキヌマブ、セラメクチン、セラン、セレギリン、セレニウム、セレノメチオニン、センデュラマイシン、セ

シンノシド、セリン、セルタコナゾール、セルトラリン、炭酸セベラマー、セボフルラン、
 サメ肝油、シルデナフィル、シリカ、シリコン、銀、シメチコン、シンバスタチン、*S i*
n a p i s N i g r a、シンカリド、シネカテキン、シロリムス、シタグリブチン、
S k a t o l u m、ナトリウム、ヒアリ、ソマトロピン、ソニデギブ、ソルビトール、ソ
 タロール、スペクチノマイシン、スピゲリア属、スピノサド、スピロノラクトン、*S p o*
n g i a T o s t a、第一すず、スタノゾロール、スタッフサグリア、デンプン、スタ
 ブジン、コハコベ、*S t i c t a P u l m o n a r i a*、トウモロコシヒゲ、朝鮮朝顔
 、ストレプトマイシン、ストレプトゾシン、ストロンチウム、*S t r o p h a n t h u s*
H i s p i d u s、スキサメトニウム、スクラルファート、スフェンタニル、スガマデ
 クス、スルバクタム、スルコナゾール、スルファプロモメタジン、スルファセタミド、
 スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファジメトキシ、スルファエトキシ
 ピリダジン、スルファメラジン、スルファメサジン、スルファメチゾール、スルファメト
 キサゾール、スルファニルアミド、スルファニトラン、スルファキノキサリン、サラゾス
 ルファピリジン、スルフィソキサゾール、スルホムチン、硫黄、スリンダク、硫化アンチ
 モン、硫黄、スマトリブタン、スマトリブタン、コハク酸、*S u m b u l*、スニチニブリ
 ンゴ酸塩、スポレキサント、*S y z y g i u m J a m b o l a n u m*、タバコ属、タバ
 コ属オオブタクサ、タクロリムス、タダラフィル、タルク、タリグルセラーゼアルファ、
 タモキシフェンクエン酸塩、タムスロシン塩酸塩、タンジー、タンニン酸、タペンタドール、
 セイヨウタンポポ、吐酒石、酒石酸、タウリン、タバボロール、タザロテン、タゾバ
 クタム、タゾバクタム、テクニチウム、テルビブジン、テリスロマイシン、*T e l l u r*
i
u m M e t a l l i c u m、テルミサルタン、テマゼパム、テモゾロミド、テムシロリ
 ムス、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テボキサリン、テラゾシン、テルピナフィ
 ン、テルブタリン、テルコナゾール、テレピンチナ、テリバラチド、テストステロン、破
 傷風、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラフルオロほう酸、テトラヒドロゾリン、
 テトラキス、キャットタイム、タリウム、タリウム、*T h a s p i u m A u r e u m*、
 チャノキ、テニウムクロシラート(*T h e n i u m C l o s y l a t e*)、テオフィリ
 ン、ヒメグモ属、チアベンダゾール、チアールバルビトン、チアミン、チアミン、チアミ
 ラール、チオペンタール、チオリダジン、*T h i o s i n a m i n u m*、チオストレプト
 ン、チオテパ、チオチキセン、*T h l a s p i B u r s a - P a s t o r i s*、トレオ
 ニン、ヒトロンピン、チモール、ヨウシュイブキジャコウソウ、サイロイダイナム、チ
 アガピン、チアムリン、チカグレロル、チカルシリン、チクロピジン、チゲサイクリン、
 チルジピロシン、チレタミン、セイヨウシナノキ、チルミコシン、チルドロン酸塩、チモ
 ロールマレイン酸塩、安息香チンキ、チニダゾール、チオコナゾール、チオプロニン、チ
 オキシダゾール、チプラナビル、チタン、チザニジン、*T l 2 0 1*、トブラマイシン、
 トセラニブ、トコフェリル酸(*T o c o p h e r y l A c i d*)、コハク酸塩、トファ
 シチニブ、トラザミド、トラゾリン、トルブタミド、トルカボン、トルメティン、トルナ
 フタート、トルテロジン、トルエン、トピラマート、トボテカン、トレミフェン、トラセ
 ミド、アメリカツタウルシ葉、トラマドール、トラメチニブ、トランドラブリル、トラネ
 キサム酸、トラニルシプロミン、トラボプロスト、トラゾドン、トレンボロン、トレチノ
 イン、トリアムシノロン、トリアムテレン、トリアゾラム、三塩基、トリカイン、トリク
 ロルホン、トリクロルホン、トリクロルメチアジド、トリクロロ酢酸、トリコフィトン属
 、トリクロカルバン、トリクロサン、トリエンチン、トリフルオペラジン、ムラサキツメ
 クサ、シロツメクサ、トリヘキシフェニジル、トリロスタン、トリメブラジン、トリメタ
 ジオン、トリメトプリム、トリベレナミン、トリブロリジン、トロラミン、トロメタミン
 、トロピカミド、トロスピウム、トリブシン、トリプトファン、ツラスロマイシン、チロ
 シン、チルパロシン、チロシン、ウメクリジニウム、ウンデシレン酸、*U r a n i u m*
N i t r i c u m、尿素、ウルソジオール、ヒメイラクサ、トウモロコシ黒穂菌、バラシ
 クロビル、バルガンシクロビル塩酸塩、バリリン、バルプロ酸塩、バルプロ酸、バルサルタ
 ン、バンコマイシン、バンデタニブ、バルデナフィル、バレニクリン、バソブレシン、ベ

クロニウム B、ベネトクラックス、ベンラファキシン、ピランテロール、ピラゾドン、ヒメツルニチニチソウ、ピンクリスチン、ピノレルピン、バージニアマイシン、ヤドリギ、ビタミン A、ビタミン B 6、ビタミン C、ビタミン D、ビタミン D 3、ビタミン E、ボラパキサール、ポリコナゾール、ポリノスタット、Wal - Zan、Wal - Zyr、ワルファリン、Xanthoxylum Fraxineum、X 線、キシラジン、ヨヒンビン、Yohimbium、ザフィルルカスト、ザレブロン、ザナミビル、Zavara、ゼラノール、ジドブジン、ジロートン、ジルパテロール、亜鉛、ショウガ、ジブラシドン、Ziv - Aflibercept、ゾアレ、ゾラゼパム、ゾレドロン酸、ゾルミトリプタン、ゾルピデム、ゾニサミド。

【 0 0 3 9 】

一部の実施形態では、前記有効成分を家畜への使用を目的としてもよい。そのような薬物には、これに限定されるものではないが、2 - メルカプトベンゾチアゾール、アセプロマジンマレイン酸塩、アセタゾラミドナトリウム、アセチルサリチル酸、アフォキシラネル、アクロミド、アルベンダゾール、サルブタモール硫酸塩、アルファキサロン、アルトレノジスト、アミカシン硫酸塩、アミノペンタミド硫酸水素塩、フマル酸アミノプロバジン、アミトラズ、塩化アンモニウム、アモキシシリン三水和物、アンホミシンカルシウム、無水アンピシリン、アンピシリンナトリウム、アンピシリン三水和物、アンブロリウム、硫酸アプラマイシン、アルセナミドナトリウム、アチパメゾール塩酸塩、アトロピン、アタバルジャイト、アピラマイシン、アザペロン、バシトラシンメチレンジサリチル酸塩、亜鉛バシトラシン、ペルーバルサム油、バンベルマイシン、 - アミノプロピオニトリル、ベタメタゾン吉草酸エステル、ベタメタゾン酢酸エステル、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ベタメタゾン吉草酸エステル、次炭酸ピスマス、ウンデシレン酸ボルデノン、ウシソマトトロピン (sometribove zinc)、塩酸ブナミジン、ブピバカイン、ブプレノルフィン、バクイノレート、硫酸ブタカイン、ブタミソール塩酸塩、ブトルファノール酒石酸塩、カンベンダゾール、カプロモレリン、エジシル酸カラミフェン (carami phen edisylate)、カルバドックス、カルボマイシン、二酸化炭素、クエン酸カルフェンタニル、カルニダゾール、カルプロフェン、ひまし油、セファドロキシル、セフォベシンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、結晶性遊離酸セフチオフル、セフチオフル塩酸塩、セフチオフルナトリウム、セファレキシン、セファピリンベンザチン、セファピリンナトリウム、抱水クロラール、クロラミン T・三水和物、クロラムフェニコール、クロラムフェニコールパルミチン酸エステル、クロルヘキシジン酢酸塩、クロルヘキシジン塩酸塩、クロロブタノール、リン酸クロロキン、クロロチアジド、クロルフェネシンカルバミン酸エステル、クロルテトラサイクリン、重硫酸クロルテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンカルシウム錯体、クロルテトラサイクリン塩酸塩、絨毛性ゴナドトロピン、キモトリプシン、クエン酸、クラブラン酸カリウム、クレンブテロール塩酸塩、クリンダマイシン塩酸塩、クロドロン酸塩、クロミブラミン塩酸塩、クロピドール、クロブロステノールナトリウム、クロルスロン、クロトリマゾール、クロキサシリンベンザチン、クロキサシリンナトリウム、コリスチンメタナトリウム、コロイド状酸化第二鉄、ナフテン酸銅、コルチコトロピン、クマホス、ビスグリシン銅 (II)、シクロスポリン、シクロスポリン経口液剤、シチオアート、ダノフロキサシン、デコキネート、デラコキシブ、デスロレリン酢酸塩、ピバリン酸デスオキシコルチコステロン、デトミジン塩酸塩、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、デキサメタゾン - 21 - イソニコチナート、デクスমেドトミジン、デクスメドトミジン塩酸塩、デキストロース、ジアトリゾ酸メグルミン、ジアトリゾ酸ナトリウム、ジブカイン塩酸塩、ジクロロフェン、ジクロルボス、ジクラズリル、ジクロフェナクナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム一水和物、ジエチルカルバマジンクエン酸塩、ジフロキサシン塩酸塩、ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩、ジメチルスルホキシド、ジノブロストトロメタミン、ジケトピペラジン硫酸塩、ジブレノルフィン塩酸塩、ジルロタピド、ヨウ化ジチアザニン、ドンペリドン、ドラメクチン、ドキサブラム塩酸塩、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、コハク酸ドキシラミン、ドロペリドール

10

20

30

40

50

ル、エフロトマイシン、embutramid、エモデブシド、エナラプリルマレイン酸塩、エンロフロキサシン、エプリノメクチン、エブシプランテル、エリスロマイシン、リン酸エリスロマイシン、エリスロマイシンチオシアン酸塩、エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオール吉草酸エステル、エストリオール、エトバベート、塩酸エチルイソブトラジン、エトドラク、エトルフィン塩酸塩、ファンファー、フェバンテル、フェンペンダゾール、フェンブロスタレン、フェンタニル、フェンタニルクエン酸塩、フェンチオン、フィロコキシブ、フロルフェニコール、フルメタゾン、酢酸フルメタゾン、フルニキシメグルミン、フルオシノロンアセトニド、フルオキシセチン塩酸塩、フルプロステノールナトリウム、フルララネル、濾胞刺激ホルモン、ホルマリン、フラゾリドン、フロセミド、ガミスロマイシン、ゼラチン、ゲンタマイシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩（USP）、グレプトフェロン、グリシン、グリコピロニウム、酢酸ゴナドレリン、ゴナドレリン酢酸塩四水和物、ゴナドレリン塩酸塩、性腺刺激ホルモン放出ホルモン-ジフテリアトキシイド結合体、グラビプラント、グリセオフルビン、グアイフェネシン、臭化水素酸ハロフジノン、ハロタン、ハロキソン、ヘリウム、ヘモグロビングルタマー-200（ウシ）、ヘタシリンカリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、塩酸塩、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコルチゾン、アセボン酸ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、過酸化水素、ハイグロマイシンB、イミダクロブリド、ジプロピオン酸イミドカルブ、ヨウ素化カゼインを、ヨードクロロヒドロキシキン、デキストラン鉄錯塩、イソフルブレドンアセタート、イソフルラン、ヨウ化イソプロバミド、イトリゾール、イベルメクチン、カナマイシン硫酸塩、ケタミン、ケタミン塩酸塩、ケトプロフェン、プロピオン酸ライドロマイシンカリウム、ラサロシド、ラサロシドナトリウム、レバミゾール、レバミゾール塩酸塩、レバミゾールリン酸塩、レバミゾール樹脂酸塩、レボチロキシナトリウム、リドカイン、リンコマイシン、リンコマイシン塩酸塩、リンコマイシン塩酸塩一水和物、リオチロニンナトリウム、ルフェヌロン、ルプロスチオール、マデュラマイシンアンモニウム、硫酸マグネシウム、マルボフロキサシン、マロピタント、メベンダゾール、メクロフェナム酸、メドトミジン塩酸塩、メディカルエアー、酢酸メゲストロール、メラルソミン二塩酸塩、メラトニン、酢酸メレンゲストロール、メロキシカム、塩酸メビバカイン、マンデル酸ヘキサミン、メトカルバモール、メチルブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン酢酸エステル、塩酸メトセルベイト、ミボレロン、ミコナゾール硝酸塩、ミルベマイシンオキシム、フランカルボン酸モメタゾン、無水フランカルボン酸モメタゾン、フランカルボン酸モメタゾン一水和物、モネンシン、モネンシンナトリウム、モネシン（USP）、酒石酸モランテル、モキシデクチン、ムピロシン、ミリストイル・ガンマー塩化ピコリニウム、塩酸ナロルフィン、ナルトレキソン塩酸塩、ナプロキセン、ナラシン、塩化n-ブチル、臭化n-ブチルスコポラミン、ネオマイシン、パルミチン酸ネオマイシン、ネオマイシン硫酸塩、ネオスチグミンメチル硫酸塩、ネクイネート、nf、ナイカルバジン、ニテンピラム、ニトロフラゾン、窒素、ニトロミド、亜酸化窒素、ノルゲストメット、ノボピオシン、ノボピオシンナトリウム、ナイスタチン、オクラシチニブ、オレイン酸ナトリウム、オメブラゾール、opAFP?GHc2 rDNA構成物、オルビフロキサシン、オルゴテイン、オルメトプリム、オクスフェンダゾール、オキシベンダゾール、酸素、オキシテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン（モノアルキルトリメチルアンモニウム塩）、オキシテトラサイクリン二水和物、オキシテトラサイクリン塩酸塩、オキシトシン、ペグボピグラスチム、ベンザシンベニシリンG、ベンジルベニシリンカリウム、ベニシリンGプロカイン塩、ベニシリンVカリウム塩、乳酸ペンタゾシン、ペントバルビタール、ペントバルビタールナトリウム、ペルゴリドメシル酸塩、フェノチアジン、フェニルブタゾン、塩酸フェニルプロパノールアミン、フェニトインナトリウム、ホスメット、ピモベンダン、クエン酸ピペラジン、ピペラジン二塩酸塩、ピペラジン塩酸塩、ピペラジン一塩酸塩、ピペラジンリン酸塩、ピペラジン-二硫化炭素錯体、ピルリマイシン塩酸塩、下垂体黄体形成ホルモン、ポロキサレン、ポリミキシNB硫酸塩、ポリオキシエチレン（23）ラウリルエーテル、過硫酸化グリコサミノグリカン、ボナズリル、ブタインスリン亜鉛、ブタ下垂体由来卵胞刺激ホルモン、ボサコナゾール、カリウム、クエン酸カリウム、

10

20

30

40

50

リン酸カリウム、ブラドフロキサシン、塩化ブラリドキシム、ブラジカンテル、ブレドニゾロン、ブレドニゾロン酢酸エステル、ブレドニゾロンリン酸エステルナトリウム、コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸ブレドニゾロン、ブレドニゾロン、ブリミドン、プロクロルペラジンマレイン酸塩、プロクロルペラジンエディシレート、プロクロルペラジンマレイン酸塩、プロゲステロン、プロマジン塩酸塩、塩酸プロバラカイン、プロピオニルプロマジン塩酸塩、プロボフォール、プロスタレン、ピランテルパモ酸塩、酒石酸ピランテル、マレイン酸ピリラミン、ピリメタミン、*rabacfosadine*、塩酸ラクトパミン、ロベナコキシブ、ロベニジン塩酸塩、ロミフィジン塩酸塩、ロキサルソン、サリノマイシンナトリウム、サロラネル、セコバルピタールナトリウム、セラメクチン、セレギリン塩酸塩、二硫化セレン、センデュラマイシンナトリウム、センデュラマイシンナトリウムバイオマス、血清性性腺刺激ホルモン、セボフルラン、スルファジアジン銀、塩化ナトリウム、亜セレン酸ナトリウム、スルファクロピロピラジンナトリウム一水和物、スルファクロルピリダジンナトリウム、スルファメタジンナトリウム、スペクチノマイシン、スペクチノマイシン二塩酸塩五水和物、スペクチノマイシン塩酸塩五水和物、スペクチノマイシン硫酸塩四水和物、スピノサド、スタノゾロール、ストレプトマイシン硫酸塩、スルファプロモメタジンナトリウム、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファジアジンナトリウム、スルファジメトキシ、スルファエトキシピリダジン、スルファメラジン、スルファメタジン、スルファメタジン重硫酸塩、スルファメチゾール、スルファニトラン、スルファキノキサリン、スルファキノキサリンナトリウム、スルフィソキサゾール、スルホムチン、テボキサリン、テルビナフィン、テストステロンプロピオン酸エステル、テトラカイン塩酸塩、テトラサイクリン、テトラサイクリン塩酸塩、テトラサイクリンリン酸塩、テニウムクロシラート、チアベンダゾール、チアールバルピトンナトリウム、チアミラルナトリウム、チオペンタールナトリウム、チオストレプトン、甲状腺刺激ホルモン、チアムリン、フマル酸水素チアムリン、チカルシリンナトリウム、チルジピロシン、チレタミン塩酸塩、チルミコシンリン酸塩、チルドロン酸二ナトリウム、チオキシダゾール、リン酸トセラニブ、トラゾリン塩酸塩、トルナフタート、トルエン、酢酸トレンボロン、トリウムシノロンアセトニド、トリカインメタンスルホナート、トリクロルホン、トリクロルメチアジド、塩酸トリフルプロマジン、トリロスタン、アリメマジン酒石酸塩、トリメトプリム、塩酸トリペレナミン、酢酸トリブトレリン、トリプシン、ツラスロマイシン、チロシン、リン酸チロシン、タイロシン酒石酸塩、チルパロシン、チルパロシン酒石酸塩、クロトリマゾール、バージニアマイシン、ビタミンE、キシラジン、キシラジン塩酸塩、ヨヒンビン塩酸塩、ゼラノール、ジルパテロール、塩酸ジルパテロール、グルコン酸亜鉛、ゾアレ、およびゾラゼパム塩酸塩を含む。

【0040】

様々な実施形態の組成物は、上記に同定されたいかなる有効成分またはそれらの組み合わせも有効量で含んでもよい。例えば、これに限定されるものではないが、溶液、粉末、乳濁液、懸濁液、固体、半固体、軟膏、ペースト、クリーム、ゲルおよびゼリー、泡、またはエアロゾルなど、そのような局所投与用組成物は、約0.01wt.%～約50wt.%の有効成分を含んでもよく、または一部の実施形態では、約0.1wt.%～約25wt.%の有効成分またはこれらの例の範囲に含まれるいかなる量を含んでもよい。当業者は、上記に同定された有効成分に関わる既知の因子を基に、前記用量を決定することができる。一部の実施形態では、前記治療有効量が約1mg～約1000mg、約1mg～約900mg、約1mg～約800mg、約1mg～約700mg、約1mg～約600mg、約1mg～約500mg、約1mg～約400mg、約1mg～約300mg、約1mg～約200mg、約1mg～約100mg、約10mg～約1000mg、約50mg～約1000mg、約100mg～約1000mg、約200mg～約1000mg、約300mg～約1000mg、約400mg～約1000mg、約500mg～約1000mg、約10mg～約500mg、約50mg～約500mg、約100mg～約500mg、約10mg～約300mg、約50mg～約300mg、約100mg～約300mg、約10mg～約150mg、約50mg～約150mg、約60mg～約1

10

20

30

40

50

20 mg、約50 mg～約120 mg、またはこれらの値のいずれか2つの間の範囲であってもよい。

【0041】

本発明に含まれる組成物の特定の実施例には、約2,000 Da～約60,000 Daの平均分子量を有する約0.1 wt. %～約2.0 wt. %のデコイ分子、およびサリチル酸塩、リドカイン、日焼け止めクリーム、レチノール、ピマトプロスト、様々なステロイドなどの有効成分、および同サイズの有効成分およびそれらの組み合わせを含む組成物を含む。本発明に含まれる組成物の他の実施例には、約2,000 Da～約60,000 Daの平均分子量を有する約0.5 wt. %～約5.0 wt. %のデコイ分子、および抗生物質、抗真菌薬、生物製剤、抗体、高分子有効成分、ペプチド系治療薬などの1若しくはそれ以上の有効成分、および同サイズの有効成分およびそれらの組み合わせを含む組成物を含む。

10

【0042】

一部の実施形態では、上述の組成物が、さらに、1若しくはそれ以上の薬学的に許容される希釈剤、充てん剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、界面活性剤、疎水性媒体、水溶性媒体、乳化剤、緩衝剤、湿潤剤、保湿剤、可溶化剤、保存料、着色料、可塑剤、担体、賦形剤など、およびそれらの組み合わせを含んでもよい。当業者は、実施形態の前記組成物および製剤中のそのような成分の量を決定する指針として、例えば、Modern Pharmaceuticals, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979) および Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co, New York (1980) など、様々な薬理学の参考資料を参照することができる。

20

【0043】

一部の実施形態では、上述の組成物は液体として製剤化してもよい。局所投与用の液体投与形態には、例えば、アルコール、グリコール、油、水などの希釈剤を含んでもよい。そのような組成物には、湿潤剤または乳化剤も含んでもよい。一部の実施形態では、実施形態の組成物が水中油型または油中水型エマルジョンとして製剤化されてもよい。クリームは、水相が油相に分散される油中水(w/o)型エマルジョンまたは油が水性基剤に分散される水中油(o/w)型エマルジョンとすることができる。軟膏は一般により粘性の高い水中油型クリームである。従来の軟膏基剤(すなわち、担体)には、炭化水素(石油、蜜ろうなど)植物油、脂肪アルコール(コレステロール、ラノリン、羊毛アルコール、ステアリルアルコールなど)、またはシリコンを含む。デンプン、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、またはタルクなどの不溶性固体は、軟膏およびクリームに使用することができる。上述の組成物のゲル型は、ポリマーまたはコロイド状固体粒子ネットワークに大量の水性または水性アルコール液が取り込まれて形成することができる。そのようなポリマーまたはコロイド(ゲル化剤または増粘剤)は、典型的には10% w/w未満の濃度で存在し、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ペクチン、トラガカント、カラギーン、寒天、粘土、ケイ酸アルミニウム、カルボマーなどを含む。

30

40

【0044】

皮膚の水分補給を助けるエモリエント剤または潤滑剤も使用することができる。ヒト皮膚に使用する水分補給組成物を調整するために適した基剤または媒体の例は、石油、石油+揮発性シリコン、ラノリン、コールドクリーム(USP)、および親水軟膏(USP)である。

【0045】

特定の実施形態では、上述の組成物を、前記組成物がジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体などの噴霧剤およびエタノール、アセトン、ヘキサデシルアルコールなどの共溶媒、およびそれらの組み合わせに溶解されるエアロゾルとして製剤化することができる。

50

【0046】

特定の実施形態では、様々な実施例の組成物を皮膚の性状を改善するために製剤化してもよく、さらに、ビタミン、化粧用ペプチド、油量調整剤、および他のスキンケア剤を含んでもよい。

【0047】

ビタミンには、例えば、ビタミンD、ビタミンK、ビタミンB（ナイアシンアミド、ニコチン酸、 C_{11-18} ニコチン酸エステル、およびニコチルアルコール；ピロキシジンなどのB⁶化合物；およびパンテノールまたは「pro-B5」などのB5化合物、ビタミンA（プロピオン酸レチニル、カロテノイド、および他の化合物などのレチノイドを含む）、ビタミンE（トコフェロールソルビン酸塩、その他のトコフェロールエステルを含む）、ビタミンC（脂肪酸アスコルビン酸エステル、およびアスコルビン酸誘導体、例えば、アスコルビルグルコシド、リン酸アスコルビルマグネシウム、アスコルビルリン酸ナトリウム、およびソルビン酸アスコルビルを含む）、およびそのすべての天然および/または合成類似体、およびそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、前記組成物は約0.0001wt.%～約50wt.%、約0.001wt.%～約10wt.%、約0.01wt.%～約5wt.%、または約10wt.%～約1wt.%、または前記組成物に含まれる各ビタミン個々の濃度または範囲を含んでもよい。

【0048】

ペプチドには、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-、およびヘキサ-ペプチド、その塩、異性体、誘導体、およびその混合物を含む。有用なペプチド誘導体の例には、これに限定されるものではないが、大豆タンパク質由来のペプチド、パルミトイル-リジン-トレオニン（pal-KT）、およびパルミトイル-リジン-トレオニン-トレオニン-リジン-セリン（MATRIXYL（登録商標））パルミトイル-グリシン-グルタミン-プロリン-アルギニン（RIGIN（登録商標））（これらの3つはフランスSederma社で販売されている）、およびCu-ヒスチジン-グリシン-グリシン（Cu-HGG、IAMIN（登録商標）としても知られる）、およびその天然および合成誘導体、およびそれらの組み合わせを含む。様々な実施形態において、前記組成物は約 1×10^{-7} wt.%～約20wt.%、約 1×10^{-6} wt.%～約10wt.%、約 1×10^{-5} wt.%～約5wt.%、または前記組成物に含まれる各ペプチド個々の濃度または範囲を含んでもよい。

【0049】

油量調整剤には、皮膚の油分、または皮脂産生を調節する、または油性肌の性状を改善するために有用な化合物を含む。油量調整剤の例には、例えば、サリチル酸、デヒドロ酢酸、過酸化ベンゾイル、ビタミンB3（例えば、ナイアシンアミド）など、その異性体、エステル、塩、および誘導体、およびその混合物を含む。そのような実施形態の組成物には、約0.0001wt.%～約15wt.%、約0.01wt.%～約10wt.%、約0.1wt.%～約5wt.%、および約0.2wt.%～約2wt.%、または前記組成物に含まれる各油量調整剤個々の濃度または範囲を含んでもよい。

【0050】

他のスキンケア剤には、レチノール、ステロイド、日焼け止めクリーム、サリチル酸塩、ミノサイクリン、抗真菌剤、ペプチド、抗体、リドカインなど、およびそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、他のスキンケア剤に、例えば、N-アシルフェニルアラニン、N-アシルチロシンなどを含むN-アシルアミノ酸化合物、DおよびL異性体、塩、誘導体を含むその異性体、およびその混合物を含む。適切なN-アシルアミノ酸の例はN-ウンデシルエノイル-L-フェニルアラニンであり、SEPIWHITEの商標名で市販されている。さらなるスキンケア剤については米国公開第2007/0020220A1号に開示されており、その成分/材料はこの参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0051】

上述の実施形態の組成物は、既知の局所有効成分の強度を高くすることで、治療有効量

10

20

30

40

50

を達成するために必要な用量を減量してもよい。例えば、一部の実施形態では、有効成分およびデコイ分子を含む組成物の強度が、標準的な局所製剤で送達される有効成分とほぼ同等～それよりも約80%または90%高くてもよい。他の実施形態では、有効成分およびデコイ分子を含む組成物の強度がほぼ同等～約75%高い、約1.0%～約80%高い、約1.0%～約75%高い、約1.0%～約50%高い、約1.0%～約25%高い、約2.0%～約80%高い、約2.0%～約75%高い、約2.0%～約50%高い、約2.0%～約25%高い、約5.0%～約50%高い、約5.0%～約25%高い、またはこれらの例の範囲に含まれるいずれかの範囲または個々の強度であってもよい。したがって、本明細書に説明される組成物は、標準用量と同等またはそれよりも約75%以上少ない、標準用量と同等またはそれよりも約50%以上少ない、標準用量と同等またはそれよりも約25%以上少ない、標準用量と同等またはそれよりも約10%以上少ない、標準用量よりも約1.0%～約75%少ない、標準用量よりも約1.0%～約50%少ない、標準用量よりも1.0%～約25%少ない、標準用量よりも1.0%～約10%少ない、標準用量よりも2.0%～約75%少ない、標準用量よりも2.0%～約50%少ない、標準用量よりも2.0%～約25%少ない、標準用量よりも2.0%～約10%少ない投与量、またはこれらの例の範囲に含まれるいずれかの範囲または個々の値で、既知の局所投与された有効成分と治療学的同等性を提供してもよい。

【0052】

広範な方法が上述の製剤を調整するために使用されてもよい。大まかに言えば、前記製剤は、本明細書で説明されるとおり、薬学的に許容される組成物を提供するために十分な温度および時間で前記製剤の成分を混合することで調製してもよい。例えば、一部の実施形態では、前記組成物の成分を治療される病態が軽減または回復する有効濃度で、特定の担体または媒体に溶解、懸濁、分散、またはそうでない場合は混合してもよい。

【0053】

さらなる実施形態は、上述の組成物を含む装置に関する。例えば、そのような組成物および製剤は、絆創膏にコーティングする、生体接着材と混合する、または創傷包帯に含めることができる。

【0054】

さらなる実施形態には、有効成分を送達する方法が含まれる。一部の実施形態には、表面組織に有効成分およびデコイ分子を同時投与する工程を含んでもよい。例えば、そのような方法には、有効成分およびデコイ分子を含む上述のような組成物または製剤を、被験者の表面組織に塗布する工程を含んでもよい。他の実施形態では、前記有効成分の局所投与前に、前記デコイ分子を前記表面組織に塗布してもよい。例えば、1若しくはそれ以上のデコイ分子を含む組成物を含むふき取り繊維を、表面組織にデコイ分子を塗布するために使用し、その後、前記表面組織に有効成分を局所投与してもよい。さらに他の実施形態では、前記有効成分を表面組織に塗布してから、前記表面組織にデコイ分子を塗布してもよい。

【0055】

上記に示すとおり、「表面組織」には、これに限定されるものではないが、皮膚、粘膜、眼、耳、鼻腔内、口腔内、唇、尿道口、膣、肛門、舌、舌小帯、髪、歯などのいかなる表面組織も含む。そのような実施形態の方法には、例えば、塗布部位などで表面組織を洗浄する工程を含む、様々な追加工程を含んでもよい。そのような実施形態では、前記組成物を毎日1回若しくはそれ以上前記表面組織に塗布することができ、塗布は少なくとも1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、6ヵ月、8ヵ月、または12ヵ月の期間実行することができる。

【0056】

そのような実施形態の方法は、ほぼすべての病態の治療に利用することができる。例えば、実施形態の方法は、ざ瘡、局所疼痛の軽減、局所真菌または細菌感染、皮膚癌、膿瘍、蜂巣炎などの様々な皮膚状態に利用することができる。他の実施形態では、前記方法が、例えば皮膚の厚み、弾性、弾力性、なめらかさ、緊張、質感、明るさ、透明度、外観、

堅さ、こわばり、柔軟性、変色、皮膚病変など、およびそれらの組み合わせを改善する、様々な審美的治療の投与に使用されてもよい。さらなる実施形態は、例えば、毛髪または歯の色または強度を向上するために利用することができる。さらに他の実施形態では、本発明の方法を、例えば、慢性疼痛の改善、癌、動揺病、慢性疾患など、およびその組み合わせなど、前記有効成分の経皮送達が好ましい多数の全身状態の治療に有効成分を投与するために利用することができる。

【実施例】

【0057】

本発明については、特定の好適な変形形態を参照してかなり詳細に説明したが、他の変形形態も可能である。したがって、添付の請求項の精神および範囲は、本明細書に含まれる説明および好適な変形形態に限定されるべきではない。本発明の様々な観点は、以下の制限されない例を参照して説明される。

10

【実施例1】

【0058】

ヒアルロン酸と生体模倣ペプチド

毛髪の成長を促すペプチド混合物を含む組成物を調整した。Renokin（登録商標）の商標名で販売されるペプチドには、デカペプチド - 10、オリゴペプチド - 54（CG-Nokkin）、デカペプチド - 18、アシルデカペプチド - 3、およびオリゴペプチド - 42を含む。前記ペプチド組成物は、分子量10,000ダルトン、20,000ダルトン、40,000ダルトン、60,000ダルトン、または100,000ダルトンを持つヒアルロン酸のデコイ分子と一緒に食塩水に前記ペプチドを混合することで調製した。対照製剤はペプチドのみと食塩水のみから成った。

20

【0059】

図1Aは、角質層に未処置の皮膚を用いて行った試験の結果を示す。これは、部分的に受動的な結合を示し、受容体を介した促進パターンが存在し、二峰性の特殊な促進が認められることを示しており、非特異的な水分促進がサイズが増すにつれて強化されているため、促進した貫通効果は特異的である。漸増する分子量を追加すると、壊死した皮膚があってもその利益は無効になる。

【0060】

図1Bは、テープ剥離法により角質層を剥離した皮膚を用いて行った試験の結果を示す。これは、能動的結合、角質層がない生存可能な皮膚層の受容体を介した促進パターン（すなわち、水分促進効果が全くない）、およびNMによる特異的な促進を示し、NMが大きいことで促進が無効になるだけでなく、表皮深部から真皮への貫通に障害がある、生存可能な皮膚層の細胞への貫通が遅くなる。

30

【0061】

ペプチドのみの組成物からのペプチド流動に対するペプチド流動率を各試験組成物について示す。各組成物を2回ずつ試験し、最初の試験を実線で、2回目の試験を破線で示した。分子量300,000Daまでのヒアルロン酸は皮膚を貫通できることが知られている（Essendoubi, M, et al, Skin Res. and Tech, 22: 55 - 62 (2016)）。図1A - 1Bのデータは、約40,000Da未満のヒアルロン酸分子を用いた前記ペプチドの送達が40,000Da以上のヒアルロン酸分子による送達とは異なる送達経路を介し、いずれの送達経路も純粋に水和効果と関係するわけではないことを示している。皮膚に角質層が存在する場合（図1A）、ペプチド送達のピークは20,000Daおよび60,000Daのヒアルロン酸を用いた組成物で認められる。皮膚から角質層を剥離した場合（図1B）、60,000Daのヒアルロン酸デコイ分子を用いて得られたピークは認められず、水和効果による皮膚透過の促進はデコイ分子の分子量が増加すると増加するため、ペプチド送達は水和効果のためのみではないことを証明している。さらに、100,000Daのヒアルロン酸は角質層を透過することが知られているため（Essendoubi, 2016）、本組成物で認められた送達が水和によるものであった場合、角質層の有無にかかわらず、100,000Daのヒアル

40

50

ロン酸デコイ分子が皮膚を透過する、組成物からのペプチド送達認められることが予想される。図1Bは、100,000Daのヒアルロン酸デコイ分子を有する組成物が分子量のヒアルロン酸分子を有する組成物よりもペプチド送達が少なかったことを示している。デコイ分子が40,000Daで、デコイ分子のない組成物からの送達と比較し、ペプチド送達の促進が少ない組成物である(図1A)。

【実施例2】

【0062】

ヒアルロン酸およびサリチル酸塩

1%サリチル酸塩および小分子量(5,000Da~10,000Da)、小~中分子量(10,000Da~20,000Da)、低~中分子量(20,000Da~30,000Da)、および中分子量(30,000Da~40,000Da)の4種類の分子量を有するヒアルロン酸のデコイ分子1%を含む組成物を調整した。サリチル酸塩のみを含む対照製剤も調整した。前記組成物は、皮膚が拡散セルのコンパートメントを仕切るフランチ拡散セルに入れた。一定時間後、前記拡散セルのレセプター側のサリチル酸塩濃度を測定し、結果を図2に示す。

10

【0063】

ヒアルロン酸のデコイ分子が10,000Da~20,000Daの組成物は、サリチル酸のみの組成物からのサリチル酸塩の流動と比較して、サリチル酸塩の流動が27%高くなった。20,000Da~30,000Daのデコイ分子は、サリチル酸のみの組成物からのサリチル酸塩の流動と比較して、サリチル酸塩の流動が約5%増加した。

20

【実施例3】

【0064】

ヒアルロン酸およびステロイド

1%ヒドロコルチゾンおよび小分子量(5,000Da~10,000Da)、小~中分子量(10,000Da~20,000Da)、低~中分子量(20,000Da~30,000Da)、および中分子量(30,000Da~40,000Da)の4種類の分子量を有するヒアルロン酸のデコイ分子1%を含む組成物を調整した。ヒドロコルチゾンのみを含む対照製剤も調整した。前記組成物は、皮膚が拡散セルのコンパートメントを仕切るフランチ拡散セルに入れた。一定時間後、前記拡散セルのレセプター側のサリチル酸塩濃度を測定し、結果を図3に示す。

30

【0065】

前記ヒアルロン酸デコイ分子を有する組成物は皮膚へのヒドロコルチゾンの送達を増加し、20,000Da~30,000Daの中分子量のデコイは前記デコイ分子のない組成物からのヒドロコルチゾン流動と比較し、ヒドロコルチゾンの流動を325%増加させた。分子量約10,000Da~20,000Daの小~中分子量のデコイ分子は、前記デコイ分子のない組成物からのヒドロコルチゾン流動と比較し、サリチル酸塩の皮膚流動を約250%増加させた。

【実施例4】

【0066】

エラスチンおよびリドカイン

リドカインの皮膚への送達は、エラスチンデコイ分子を含む組成物を用いて評価した。食塩水にリドカイン1wt.%およびエラスチンのデコイ分子0.5wt.%を含む組成物を調整し、分子量は極々小分子量(2,000Da~5,000Da)、極小分子量(5,000Da~10,000Da)、および小分子量(10,000Da~20,000Da)とした。

40

【0067】

生存可能なブタ皮膚を入手し、中サイズの皮膚移植片(0.045~0.055単位)の作成に用いた。前記移植片を経皮的流動装置に取り付けた。前記装置の流動は最低設定に維持し、すべてのレセプターの液体を毎回收集した(被験製剤および対照製剤それぞれn=8)。サンプルをドナー皮膚表面に貼付したまま流動を12~20時間続けた。各セ

50

ル（セルチャンバー）の皮膚を洗い、ホモジナイズした。スペクトロスコピーを用い、精製ホモジネート液およびサンプルへの流動のリドカイン含有量を測定した。12～20時間の透過期間後、皮膚のリドカイン濃度を測定した。結果は図4に投与されたりドカイン率（％）として示す。

【0068】

デコイ分子なしのリドカイン製剤は3％の透過を達成した。小分子量（10,000Da～20,000Da）を有するエラスチンデコイ分子の追加により、皮膚透過は約7倍促進した（透過の有意な改善、 $p = 0.0001$ ）。

【実施例5】

【0069】

ヒアルロン酸およびミノサイクリン

経口塩酸ミノサイクリンは非常に有効であるが、聴器毒性と耐性出現のため制限がある。大部分の医師はミノサイクリンを経口ではなく局所使用する。しかし、ミノサイクリンは効率的に皮膚を透過しないため、現在局所投与は経口投与よりも効果が低い。結果として、高濃度を使用する必要がある、このため皮膚が変色し、きめが変化する。

【0070】

*in vitro*におけるブタ皮膚へのミノサイクリンの送達を測定し、食塩水にミノサイクリンを溶解した組成物（すなわち、デコイ分子なし）からのミノサイクリンの送達と比較した。ミノサイクリン1wt.％および平均10,000Da、平均20,000Da、および平均30,000Daの3種類の分子量のヒアルロン酸のデコイ分子1％を含む組成物を調製した。食塩水に1wt.％ミノサイクリンを含む対照製剤も調整した。

【0071】

図5は前記試験の結果を示し、ミノサイクリンとヒアルロン酸ナトリウムの局所製剤からブタ皮膚移植片に送達される、組織中のミノサイクリンの量（ μg ミノサイクリン/g組織）を点で塗りつぶした棒グラフで示し、ヒアルロン酸ナトリウムを含まないミノサイクリン局所製剤から送達されるミノサイクリン量を塗りつぶしていない棒グラフで示した。ミノサイクリンはそのままでは透過が少ないが、多糖類のデコイにより透過が有意に（ $p = 0.0004$ ）促進した。これらの結果は、デコイによる戦略が局所ミノサイクリンの透過率を高めることができることを確認している。低分子量のデコイ分子は、基本的に非常に低いミノサイクリンの基礎透過率を、経口投与よりも組織濃度を高くすることができるレベルまで上昇させるが、変色および全身の副作用は回避できる。ミノサイクリンとデコイ分子を含む局所組成物は、蜂巣炎などの皮膚構造感染または病態の治療または改善に使用することができる。

【実施例6】

【0072】

UV-A/UV-B光から皮膚を保護する組成物

現在日焼け止めクリームに使用される化学物質は、基剤が濃いためにコンプライアンスが悪く、化粧品と適合せず、持続時間が短い。既存の薬物の機能を向上させることで、より効果的な日焼け止めクリーム、すなわち、落ちにくい日焼け止めクリーム、および/またはより望ましい製剤の使用感および（コンプライアンスを改善する）他の製剤との使用を開発することが可能になる。

【0073】

本試験では、UV-Aおよび/またはUV-B曝露から皮膚を保護する組成物を調製し、試験した。グループには、ドナーセルにA)1:10食塩水でスパイクしたLarocche Posay Anthelios 60 Sunblock ($n = 10$ 回)、またはB)分子量10,000の1％ヒアルロン酸ナトリウム（「強化Anthelios 60」）の1:10食塩液でスパイクしたLarocche Posay Anthelios 60 Sunblock ($n = 10$ 回)を入れたものが含まれる。流動は最低設定に維持し、すべてのレセプターの液体を毎回収集した。サンプルをドナー皮膚に貼付したまま流動を12～20時間続けた。各セル（各チャンバー）の皮膚を洗い、パンチ生検

10

20

30

40

50

を行い、96ウェルプレートに入れ、全範囲のUVスペクトルに利用した。1グループあたりのUV吸光度は、各グループの波長により測定し、適切な波長からUVAおよびUVB値を決定した。結果は図6、7A - 7B、および8に示す。

【0074】

図6に示すとおり、それ自体はUV吸収がないエンハンサーを追加することで、UVA ($P = 0.001$) およびUVB ($P = 0.001$) のいずれも統計学的に有意に遮断するUV遮断剤の市販混合物の性能が上昇した。グループごとの個々の波長結果を図8に示し、各グループの代表的スペクトル1つを図7Aおよび7Bに示す。

【0075】

デコイ分子あり、およびなしの組成物を試験し、皮膚のUV吸収を試験した。図6は、皮膚のUVAおよびUVB吸収を示した棒グラフであり(4.0は100%に対応する)、点線で塗りつぶした棒グラフはデコイ分子ありの日焼け止め組成物に対応し、白抜きの棒グラフは日焼け止めクリームのみである。

【0076】

図7A ~ 7Bは、市販の日焼け止めクリーム(Anthelios 60)(図7A) および市販の日焼け止めクリーム(Anthelios 60)とデコイ分子、すなわち強化Anthelios 60(図7B)のUV吸収を波長の関数(nm)として示したグラフである。

【0077】

図8は、市販の日焼け止めクリーム(Anthelios 60)(実線) および市販の日焼け止めクリーム(Anthelios 60)とデコイ分子、すなわち強化Anthelios 60(破線)の皮膚へのUV吸収率を波長の関数(nm)として示したグラフである。

【実施例7】

【0078】

ヒアルロン酸およびガバペンチン

ブタ皮膚移植片を用い、in vitroにおける皮膚へのヒアルロン酸を用いたガバペンチンの送達を測定し、食塩水にガバペンチンを溶解した組成物(すなわち、デコイ分子なし)からのガバペンチンの送達と比較した。グループは、ドナーセルにA) 1%ガバペンチン食塩液($n = 8$ 回)、B) 1%ガバペンチン + 1% 3,000Daのヒアルロン酸ナトリウムデコイ食塩液($n = 8$ 回)またはC) 食塩水のみ($n = 8$ 回)を入れたものから成った。

【0079】

生存可能なブタ皮膚は中サイズの皮膚移植片(0.045 ~ 0.055単位)を作成するために処理され、前記移植片は経皮流動装置に配置した。前記装置の流動は最低設定に維持し、すべてのレセプターの液体を毎回收集した(被験製剤および対照製剤それぞれ $n = 8$)。サンプルをドナー皮膚表面に貼付したまま流動を12 ~ 20時間続けた。各セル(各チャンバー)の皮膚を洗い、UPLC-質量分析法により、前記皮膚サンプル内のガバペンチン含有量の測定に利用した。簡単に述べると、組織を55で50%アセトニトリルの脱イオン水液0.5mLに入れ、攪拌しながら一晩インキュベートした。校正基準および組織抽出溶媒サンプルを脱イオン水に10倍希釈してから解析した。希釈した標準およびサンプルを1μLの注射量で解析した。濃度は組織中のガバペンチンμg/gとして報告した。

【0080】

図9は前記試験の結果を示し、ガバペンチンとヒアルロン酸ナトリウムの局所製剤およびヒアルロン酸ナトリウムを含まないガバペンチン製剤からブタ皮膚移植片に送達される、組織中のガバペンチンの量(μgガバペンチン/g組織)を示す。ガバペンチンのみでは食塩水と比較して有意な透過を生じなかったが($p = 0.99$)、前記デコイ存在下でのガバペンチンは、食塩水($p = 0.018$)およびガバペンチンのみ($p = 0.013$)と比較して有意な透過を達成した。具体的には、ガバペンチンのみでは組織1グラム当

たりのガバペンチン組織濃度が $0.09 \mu\text{g}$ となったが、デコイ分子を加えたガバペンチンでは、組織 1g 当たりのガバペンチン組織濃度が $174.01 \mu\text{g}$ となった。したがって、デコイ分子の追加により、皮膚への前記薬物の送達は $1,900$ 倍増加し、局所的にガバペンチンの透過が統計学的に有意に増加した。

【実施例 8】

【0081】

ヒアルロン酸およびパルミトイル - リジン - トレオニン - トレオニン - リジン - セリン

化粧品、パルミトイル - リジン - トレオニン - トレオニン - リジン - セリン (pal-KTTKS)、およびヒアルロン酸ナトリウム ($3,000 \text{Da}$) を含む局所組成物をデコイ分子として調整した。グループは、A) Olay ProX にスパイクした 1% Pal-KTTKS ($n = 8$ 回)、または B) Olay ProX にスパイクした 1% Pal-KTTKS + 1% ヒアルロン酸ナトリウムデコイ ($3,000 \text{Da}$) の食塩液 ($n = 8$ 回) から成った。

10

【0082】

生存可能なブタ皮膚は中サイズの皮膚移植片 ($0.045 \sim 0.055$ 単位) を作成するために処理され、前記移植片は経皮流動装置に配置した。装置内の流動は最低設定に維持し、すべてのレセプターの液体を毎回収集した。サンプルをドナー皮膚表面に貼付したまま流動を $12 \sim 20$ 時間続けた。各セル (セルチャンバー) の皮膚を洗い、ホモジナイズした。精製ホモジネート液およびサンプル中の流動を、UPLC - 質量分析法により、前記皮膚サンプル内の Pal-KTTKS 含有量の測定に利用した。

20

【0083】

図 10 は前記試験の結果を示し、Pal-KTTKS とヒアルロン酸ナトリウムデコイの局所製剤およびヒアルロン酸ナトリウムを含まない Pal-KTTKS の局所製剤から送達される、組織中の Pal-KTTKS の量 (μg Pal-KTTKS / g 組織) を示す。Pal-KTTKS のみの製剤 (デコイ分子なし) では、 $12 \sim 20$ 時間の透過期間後、約 $100 \mu\text{g}$ の pal-KTTKS / 50mg 組織が得られた。デコイ分子を追加することで、皮膚への前記薬物の透過が改善し、約 $450 \mu\text{g}$ の pal-KTTKS / 50mg 組織が得られた。したがって、デコイ分子を前記局所組成物に追加することで流動が約 422% 増加し、前記皮膚への薬物の送達は最適化 ($P < 0.01$) されなかった。したがって、追加の製剤変化がなくても、多糖類デコイは最も広く認識されている活性ペプチジルスキンケアの透過を実質的および有意に促進させた。

30

【実施例 9】

【0084】

デコイを含む組成物からの FITC - デキストランの眼への送達

眼窩全体に損傷がなく、未処理で生存可能な新鮮ブタ眼を入手した。視神経を結紮して上からつるし、一晚、眼の正中部まで処理溶液に入れた (水晶体を下にする)。組成物は、A) $5,000 \text{Da}$ の FITC - デキストラン食塩液 ($n = 2$ 回)、B) $5,000 \text{Da}$ の FITC - デキストランと 1% ヒアルロン酸ナトリウム ($3,000 \text{Da}$) の食塩液 ($n = 2$ 回)、C) $5,000 \text{Da}$ の FITC - デキストランと 0.5% 短鎖型エラスチンの食塩液 ($n = 2$ 回)、および D) 食塩水のみとして調整した。

40

【0085】

眼は食塩水で 5 回十分に洗い、急速凍結し、反射共焦点像システム (Vivascope 1500) で解析し、非侵襲的に画像化し、FITC - デキストランの透過を可視化した。共焦点顕微鏡では、水晶体内で肉眼的シグナルはほぼ認められないが、多糖類およびペプチジルデコイ分子はいずれも、前眼房および後眼房および毛様体を含む眼房水、毛様小帯および強膜を含む構造要素、および網膜含浸を含む硝子体液への FITC - デキストランマーカー (薬物モデル) の明らかな透過を提供することが示された。食塩水の対照では、FITC - デキストランが存在しないため、顆粒蛍光発光は示されず、薬物 (マーカー) の透過はなかった。

【0086】

50

この実験では、いずれのクラスのデコイと組み合わせた場合でも、5,000 Daの薬物マーカーが眼に透過することが確認される。150,000 MWでデキストランと抗体マーカーを用いた同様の実験でも両クラスのデコイで透過が確認され、150,000 MWと5,000 MWでは流動の大きさが異なったが、いずれも未処置の眼に局所投与した場合、透過を示した。

【実施例 10】

【0087】

デコイを含む組成物から爪ユニットへのFITC-デキストランの送達

1% 5,000 Da FITC-デキストランと1% 10,000 Da ヒアルロン酸ナトリウムの混合物を市販の爪基部に1:10希釈で加えた。前記材料を足指の爪に塗布し、3時間放置した。共焦点画像を利用し、爪体へのFITC-デキストランの透過を観察した。画像は7ミクロンの工程で撮像した。

10

【0088】

予想通り、爪表面に非常に高いレベルのシグナルが認められた。顆粒蛍光発光パターンから観察されるとおり、高レベルの5,000 Da FITC-デキストラン結合体が前記爪体の最深層に透過することが認められた。したがって、前記爪のほとんどの抗真菌および栄養成分は、小分子量デコイフラグメントを追加することで送達することができた。

【実施例 11】

【0089】

デコイ分子を含む組成物からのサリチル酸塩の粘膜送達

20

前記組成物は粘膜組織への薬物の送達が検討され、生存可能なブタ頬側組織を用いて試験を行い、エラスチンデコイ分子を有する組成物からのサリチル酸塩の粘膜透過を評価した。試験用に調整した組成物は、A) 1%サリチル酸ナトリウムの食塩液(n=4回)、またはB) 1%サリチル酸ナトリウム+0.5%短鎖型エラスチンフラグメント(デコイ)の食塩液(n=4回)であった。

【0090】

生存可能なブタ頬側組織を入手し、移植片を作製した。前記移植片を経皮流動装置に入れ、粘膜の透過を測定した。前記装置の流動は最低設定に維持し、すべてのレセプターの液体を毎回収集した(被験薬剤および対照薬剤それぞれn=8)。サンプルをドナー粘膜組織に貼付したまま流動を12~20時間続けた。12~20時間の試験期間後、各セルの組織を洗い、ホモジナイズした。吸光度によるサリチル酸塩含有量の測定において、精製ホモジネート液およびサンプル中の流動を利用した。エラスチンデコイを有する組成物およびデコイなしの組成物からのサリチル酸塩の皮膚透過を図11に示す。

30

【0091】

これらの結果は、前記組成物へのデコイ分子の追加により、サリチル酸塩の粘膜透過が350%増加したことを示している。

【実施例 12】

【0092】

デコイ分子を含む組成物からの抗体の送達

40

ドナーセルにA) アルカリホスファターゼ結合IgG抗体の食塩液25 μl(n=8回)、B) アルカリホスファターゼ結合IgG抗体+1%ヒアルロン酸ナトリウム(3,000 Da)の食塩液25 μl(n=8回)、C) アルカリホスファターゼ結合IgG抗体+1%ヒアルロン酸ナトリウム(5,000 Da)の食塩液25 μl(n=8回)、またはD) アルカリホスファターゼ結合IgG抗体+1%ヒアルロン酸ナトリウム(10,000 Da)の食塩液25 μl(n=8回)から成る組成物を調整した。

【0093】

生存可能なブタ皮膚は中サイズの皮膚移植片(0.045~0.055単位)を作成するために処理され、前記移植片は経皮流動装置に配置した。流動は最低設定に維持し、すべてのレセプターの液体を毎回収集した。サンプルをドナー皮膚に貼付したまま流動を12~20時間続けた。各セル(各チャンバー)の皮膚を洗い、サンプル中の流動を吸光度

50

によるアルカリホスファターゼ含有量の測定に利用した。結果は図 1 2 に示す。

【 0 0 9 4 】

抗体のみでは、アルカリホスファターゼ活性により流動を測定すると有意な透過を示さなかったが、デコイを介した透過ではかかった荷重の 2 % の透過を達成した。単純にデコイ分子を追加することで、透過の統計学的に有意な増加 ($P = 0.003$) が達成された。したがって、このアプローチでは、局所的な高分子療法の開発が可能となる高い割合の透過が可能である。この抗体はタグを付けたとおり 150 ~ 160 KD であることを考えると、ボツリヌス毒素およびその誘導体またはキメラなど同様の分子の送達と同じく、事実上すべての誘導体化抗体または抗体フラグメントの送達が可能である

【 実施例 1 3 】

【 0 0 9 5 】

機能的抗酸化力

ヒアルロン酸 (HA) およびエラスチン (E6) のデコイは、数種類の製剤からの抗酸化物の独自混合物の透過を増加させる。以下に詳細を示す数種類の媒体およびデコイの組み合わせを用い、同じ抗酸化物混合物を皮膚に適用した。過剰な機能的酸化ストレスに対して抵抗が増加した。

【 0 0 9 6 】

拡散チャンバー - 生存可能なブタ皮膚を真皮中層の厚さまで採皮し、意図する状態 1 種類につき $n = 6$ でパンチ生検を行った。変更した 6 ブロック拡散セルリングを用意し、流速 0.02 ml / 分に設定した。製剤 (各 200 μ l) を上 (ドナー側) 表面に塗布し、揉みこんだ。これらの実験の各セルでレセプター側の液体を 12 時間収集してから、この後食塩水で低温ホモジネートを行うため、皮膚を採取、洗浄、急速凍結した。

10

20

ブタ皮膚に塗布した製剤
食塩水
製剤 1
製剤 1 + 1% HA
製剤 1 + 0.5% E6 (VGVAPG)
製剤 2 製剤
製剤 2 + 1% HA
製剤 2 + 0.5% E6
製剤 3
製剤 3 + 1% HA
製剤 3 + 0.5% E6
製剤 3 + 1% HA + 0.5% E6

10

20

30

40

【 0 0 9 7 】

Invitrogen Amplex Redキット (Cat # A22188) : Amplex (登録商標) Red試薬 (10 - アセチル - 3 , 7 - ジヒドロキシフェノキサジン) をHRP存在下、化学量論 1 : 1 で H_2O_2 と反応させ、赤色蛍光発光酸化生成物のレソルフィンを形成する。反応性酸素種のベースライン測定として (キットがデザインされているとおり) 前記キットを利用し、異常なROSベースライン値がないことを確認する。続いて意図的に酸化ストレスを導入し、各流動サンプルの反応状態を観察する。溶液の調製と反応のセットアップについては、キットの指示に従った。

【 0 0 9 8 】

50

反応は30 で30分間インキュベートし、遮光し、(プレートリーダーで)5分おきに5秒ずつ混合した。260nm(正常性を確認する参照値)および560nm(レソルフィン)で吸光度を測定し、ベースライン(ストレス前)として値を記録する。スパイク後により迅速に測定できるようにするため(1サイクル約1分)、蛍光の代わりに吸光度を選択した。各点でゼロ-H₂O₂対照ウェルの平均から導出した値を引く(n=2)。

【0099】

0.1mM H₂O₂原液の20μLスパイクを各ウェルに急速に加え、260nmおよび560nmで吸光度を測定し、ストレス時間ゼロとして値を記録した。5サイクルまで連続的に動的サイクルを測定し(約5分)、10分および15分で再測定した。数回測定を行ったのは、前記スパイクからの過剰なH₂O₂のため、非吸収/蛍光発光状態まで

10

【0100】

製剤1製剤は、正常な対照皮膚(食塩水処理)で平均5.15%の抗酸化力を達成した。統計学的に有意ではないが(p>2)、製剤1処理皮膚の抗酸化力は食塩水を処理した皮膚よりも一貫して高かった。

【0101】

その後の製剤比較はすべて、参照抗酸化力として製剤1製剤と比較して行った。このようにして、個別の種を直接測定しなくても、現在の基剤に対する抗酸化力の上昇を評価することができる。

20

【0102】

HA製剤: HAは各基剤についてレセプター液の抗酸化力を上昇させたが、製剤によって著しい差があった。

製剤	未処理+HA	Sans1+HA	Sans2+HA
未処理製剤に対する 抗酸化力	200-210%	414%、ただし、約10 0%まで急速に低下	316%~360%
有為水準	P>0.2	*P=0.019	*P=0.029; *P=0.039

30

全体として、HAを製剤3の基剤に追加した場合に、有意に最高の抗酸化力上昇が認められた。

【0103】

E6は製剤1を使用した皮膚に対して抗酸化力を一貫して上昇させたが、サンプルサイズが小さく、上昇が小さかったため、p<0.05を達成したサンプルはなかった(ほとんどはp<0.08)。前記sans基剤はE6よりもHAの挙動についてデザインされたため、製剤間でE6の促進に有意な差はなかった。他の製剤基剤の他の有効成分についてこれまでに観察された挙動とは異なり、E6はHAで観察されたものと同等の抗酸化力の上昇は達成しなかった。

40

製剤	未処理+E6	Sans1+E6	Sans2+E6
未処理製剤に対する 抗酸化力	162%	165%	135%

【実施例14】

【0104】

FTIC-デキストラン共焦点皮膚解析

VivaScope(登録商標)1500を用い、ヒト被験者でリアルタイム共焦点顕

50

微鏡撮像を行い、体毛のある皮膚（前腕背側）および体毛のない皮膚（前腕掌側）を透過する150,000 Daまでの様々なサイズのFITC-デキストランを観察した。グループは食塩水に調整し、1% 5,000 DaのFITC-デキストランまたは1% 5,000 Da FITC-デキストラン+平均分子量5,000 Da~20,000 Daを有する1%ヒアルロン酸ナトリウム食塩液から成った。HAデコイの代わりに10,000 Da~20,000 Daの分子量を有する0.5%エラスチンフラグメント（E6）でも、同様の結果が得られた。

【実施例15】

【0105】

概要

実施例1~6、11、12は本明細書で検討されるデコイ分子の模範となるデコイ分子として、ヒアルロン酸を図示することは理解される。上述のとおり、コラーゲンおよびエラスチンのデコイ分子が検討され、前記デコイ分子の分子量は皮膚を透過する対象薬物の送達に合わせるように選択することができる。以下の表は、小分子化合物（例えば、分子量約850 Da未満の化合物）の経皮送達、高分子化合物（例えば、ペプチドまたはタンパク質）の経皮送達、局所投与で皮膚に透過するデコイ分子の程度、および前記デコイ分子による皮膚の水分含有量の増加に対するデコイ分子の効果を（例としてヒアルロン酸を用いて）前記効果の程度を反映した+記号によるスケールでまとめている。見てのとおり、前記デコイ分子の皮膚透過、前記デコイ分子による皮膚の水分補給、および前記化合物の前記皮膚への送達にずれがあり、皮膚送達の促進は前記デコイによる水分補給またはデコイ分子の存在のよるものではなく、皮膚における前記デコイ分子の活性によるものであることを示している。

デコイ分子ーヒアルロン酸	小分子化合物の送達	高分子化合物の送達	ヒアルロン酸の皮膚透過	皮膚における水分含有量の増加
二糖類(400 Da)	0	0	+++++	+++
分解5000 Da	-	-	++++	+++
3000 Da	+++	+	++++	+++
5000 Da	+	+	+++	++
10,000Da	+++	++	++	+
20,000 Da	++++	+++++	++	+
100,000 Da分解	++++	+++	+++	+
100,000 Da	0	0	+/-	+/-

【0106】

多数の典型的態様および実施形態を上記に考察したが、当業者は特定の変形態態、置換、追加、およびそれらの下位の組み合わせを認識するだろう。したがって、以下の添付の請求項およびその後紹介される請求項は、そのような変形態態、置換、追加、およびそれらの下位の組み合わせはこれらの真の精神および範囲に入るため、これらを含むと解釈さ

れることは意図される。

【実施例 16】

【0107】

以下の化合物を作成し、デコイ分子を含まない組成物と比較して流動の増加を試験する：

【0108】

コラーゲンおよびビタミン C

ビタミン C および A 1、B 1、C 1 と指定された 3 種類の分子量を有するコラーゲンのデコイ分子の食塩液を含む組成物を調整する。ビタミン C の食塩液から成る対照製剤も試験する。前記組成物は、皮膚が拡散セルのコンパートメントを仕切るフランチ拡散セルに入れる。一定時間後、前記拡散セルのレシーバー側のビタミン C 濃度を測定する。

10

【0109】

コラーゲンおよびジクロフェナク

ジクロフェナクおよび 3 種類の分子量 5,000 Da、15,000 Da、および 20,000 Da を有するコラーゲンのデコイ分子の食塩液を含む組成物を調整する。ジクロフェナクの食塩液から成る対照製剤も試験する。前記組成物は、皮膚が拡散セルのコンパートメントを仕切るフランチ拡散セルに入れる。一定時間後、前記拡散セルのレシーバー側のジクロフェナク濃度を測定する。

【0110】

エラスチンおよびナイアシンアミド

ナイアシンアミドおよび 3 種類の分子量 5,000 Da、15,000 Da、および 20,000 Da を有するエラスチンのデコイ分子の食塩液を含む組成物を調整する。ナイアシンアミドの食塩液から成る対照製剤も試験する。前記組成物は、皮膚が拡散セルのコンパートメントを仕切るフランチ拡散セルに入れる。一定時間後、前記拡散セルのレシーバー側のナイアシンアミド濃度を測定する。

20

【0111】

エラスチンおよびナプロキセン

ナプロキセンおよび 3 種類の分子量 5,000 Da、15,000 Da、および 20,000 Da を有するエラスチンのデコイ分子の食塩液を含む組成物を調整する。ナプロキセンの食塩液から成る対照製剤も試験する。前記組成物は、皮膚が拡散セルのコンパートメントを仕切るフランチ拡散セルに入れる。一定時間後、前記拡散セルのレシーバー側のナプロキセン濃度を測定する。

30

【0112】

毛髪成長に対するビマトプロストの局所投与

0.01% ビマトプロストおよび 3 種類の分子量 (650 Da、800 Da、および 2,000 Da) の 1 つを有する 0.5% エラスチンフラグメントのデコイ分子の食塩液を含む組成物を調整する。さらに、0.01% ビマトプロストおよび小分子量 (5,000 Da ~ 10,000 Da)、小 ~ 中分子量 (10,000 Da ~ 20,000 Da)、低 ~ 中分子量 (20,000 Da ~ 30,000 Da)、および中分子量 (30,000 Da ~ 40,000 Da) の 4 種類の分子量を有するヒアルロン酸のデコイ分子 1% を含む組成物を調整する。0.01% ビマトプロストのみおよび食塩水のみを含む対照製剤も調整する。前記組成物を、約 21 日前に化学療法 1 サイクルを最近終了し、頭毛のほぼ全脱毛が生じた被験者に塗布する。前記デコイのいずれかを含む組成物を投与した被験者は、同等の対照と比較して 1、2、および 4 週間でより速い速度で頭毛が成長すると予想される。さらに、頭毛の長さ、厚さ、および密度は、前記デコイを含む組成物を投与した被験者の方が大きいと予想される。

40

【0113】

デコイにより改善した毛幹カラートリートメント

市販の毛髪染料を含む組成物を低 ~ 中分子量 (20,000 Da ~ 30,000 Da) を有するヒアルロン酸の 1% デコイ分子でスパイクし、染料のみと比較する。前記組成物

50

を頭毛幹それぞれの半分に塗布し（被験者内対照）、30分後に取り除く。すすぎ後、1週間後、および4週間後に発色の深さを評価する。前記デコイを含む組成物で処理した毛幹は、発色の濃厚さ、深さ、および持続性が高くなると予想される。

【図1A】

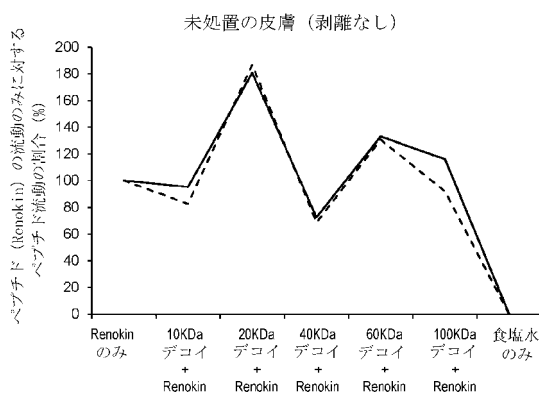


図1A

【図2】

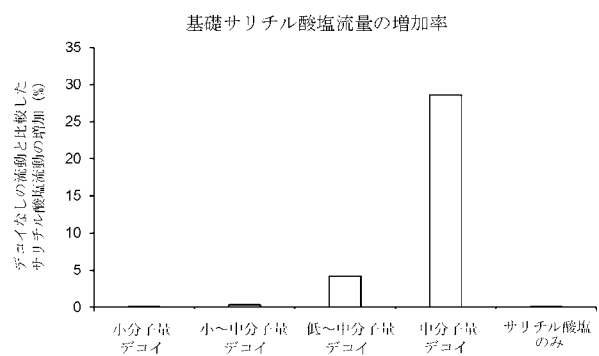


図2

【図1B】

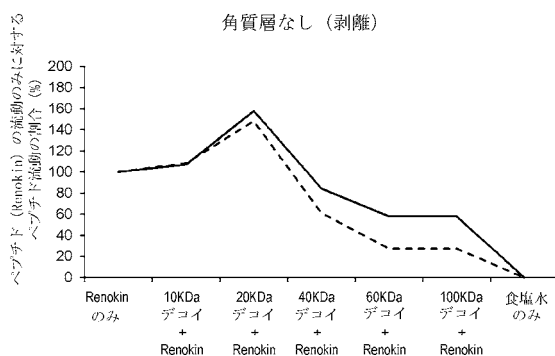


図1B

【図3】

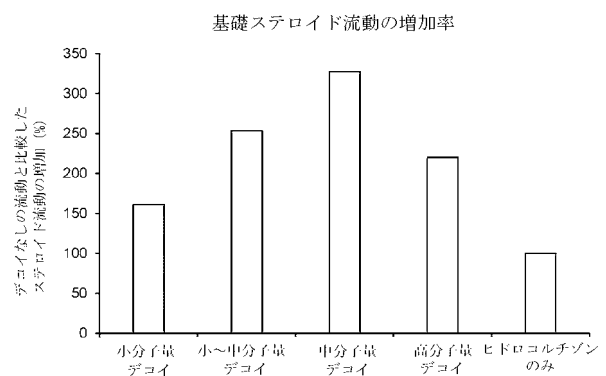


図3

【図 4】

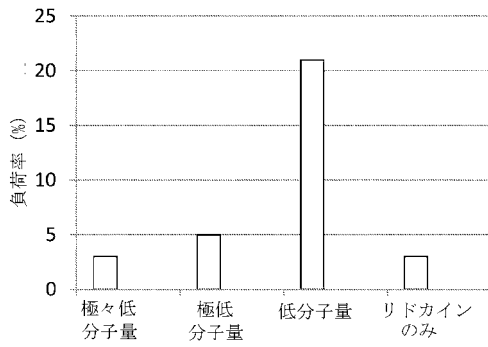


図 4

【図 5】

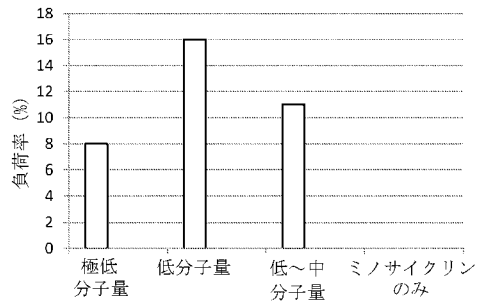


図 5

【図 6】

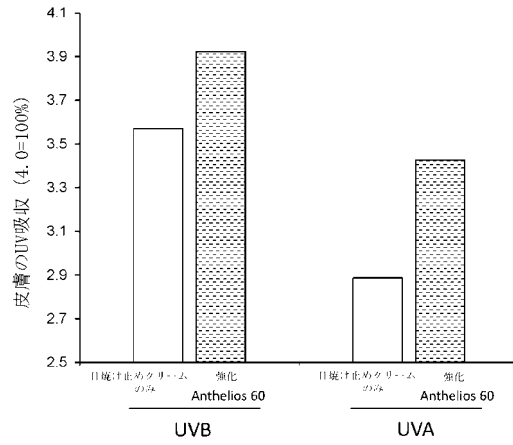


図 6

【図 7 A】

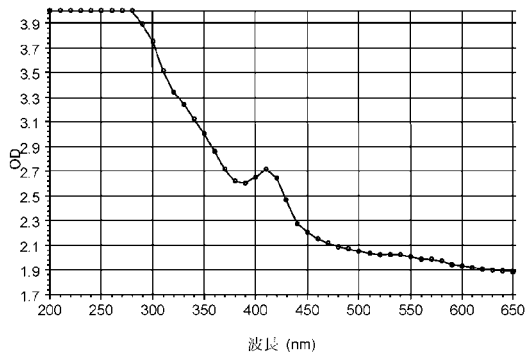


図 7 A

【図 8】

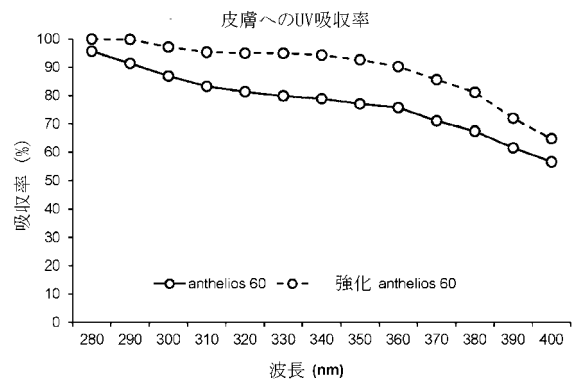


図 8

【図 7 B】

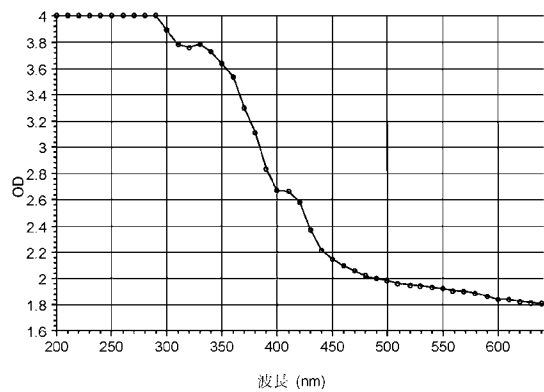


図 7 B

【図 9】

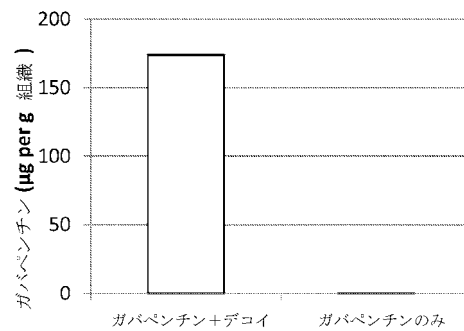


図 9

【図 10】

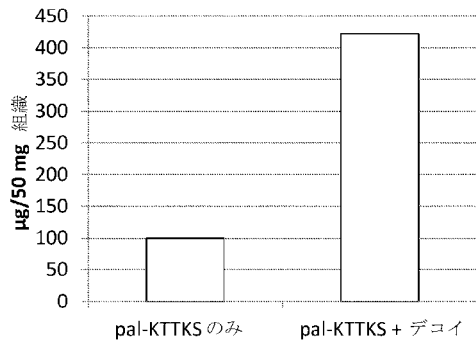


図 10

【図 12】

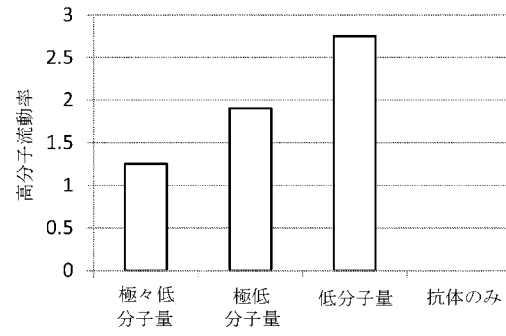


図 12

【図 11】

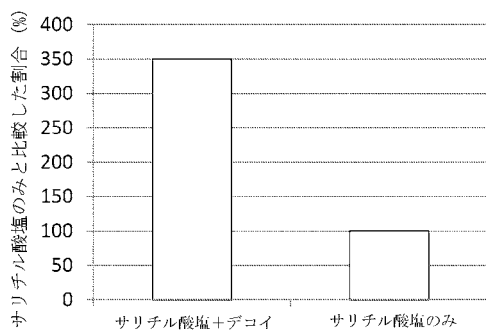


図 11

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US17/27275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 8/02, 8/18, 8/19, 33/00, 38/00, 45/00; A61P 17/18, A61Q 19/00; C07K 14/78 (2017.01)

CPC - A61K 8/02, 8/0216, 8/0241, 8/11, 8/18, 8/19, 8/65, 8/72, 8/96, 33/00, 45/00; A61Q 19/00, C07K 14/00, 14/78

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)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2016/0000834 A1 (VENTRIX, INC.) 7 January 2016; abstract; paragraphs [0028], [0031]-[0032], [0036], [0039]-[0041], [0072]-[0073], [0076], [0086]-[0089], [0096]-[0101], [0114]	1-4, 6-8, 10-16, 18-19 9
X	US 2010/0124573 A1 (NAUGHTON, GK et al.) 20 May 2010; abstract; paragraphs [0052], [0059]-[0060], [0174], claim 13	1, 5, 14, 17
Y	FR 2971711 A1 (ISP INVESTMENTS INC) 24 August 2012; abstract; page 7, paragraphs 3-7; page 9, paragraph 6; page 10, paragraph 6; claim 9	9
A	US 2010/0093686 A1 (CHAPPA, RA et al.) 15 April 2010; entire document	1-19
A	US 5,646,129 A (CALLEGARO, L et al.) 8 July 1997; entire document	1-19
A	US 2014/0236082 A1 (ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.) 21 August 2014; entire document	1-19
A	US 2015/0182554 A1 (PLUROGEN THERAPEUTICS, INC.) 2 July 2015; entire document	1-19

☐ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2017 (16.06.2017)

Date of mailing of the international search report

14 JUL 2017

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

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	31/60	(2006.01)	A 6 1 K	31/60	4 C 2 0 6	
A 6 1 K	31/573	(2006.01)	A 6 1 K	31/573		
A 6 1 K	38/17	(2006.01)	A 6 1 K	38/17		
A 6 1 K	31/65	(2006.01)	A 6 1 K	31/65		
A 6 1 P	5/44	(2006.01)	A 6 1 P	5/44		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	23/02	(2006.01)	A 6 1 P	23/02		
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04		
A 6 1 P	17/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/16		
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08		
A 6 1 K	31/197	(2006.01)	A 6 1 K	31/197		
A 6 1 K	31/721	(2006.01)	A 6 1 K	31/721		
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02		
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	M	
A 6 1 P	17/18	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	A	
A 6 1 K	31/375	(2006.01)	A 6 1 P	17/18		
A 6 1 K	31/455	(2006.01)	A 6 1 K	31/375		
A 6 1 K	31/196	(2006.01)	A 6 1 K	31/455		
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/196		
A 6 1 K	31/5575	(2006.01)	A 6 1 K	31/192		
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 K	31/5575		
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/10		
A 6 1 K	38/19	(2006.01)	A 6 1 P	3/02	1 0 2	
A 6 1 K	38/16	(2006.01)	A 6 1 P	3/02	1 0 4	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	38/19		
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	38/16		
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985		
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/08		
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/06		
A 6 1 Q	17/04	(2006.01)	A 6 1 K	9/107		
A 6 1 Q	5/00	(2006.01)	A 6 1 K	9/12		
A 6 1 Q	7/00	(2006.01)	A 6 1 Q	17/04		
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)	A 6 1 Q	5/00		
A 6 1 K	8/73	(2006.01)	A 6 1 Q	7/00		
A 6 1 K	8/65	(2006.01)	A 6 1 Q	19/00		
A 6 1 K	8/67	(2006.01)	A 6 1 K	8/73		
A 6 1 K	8/64	(2006.01)	A 6 1 K	8/65		
A 6 1 Q	3/02	(2006.01)	A 6 1 K	8/67		
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 K	8/64		
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 Q	3/02		
			A 6 1 P	17/00		
			A 6 1 K	39/395	D	
			A 6 1 K	39/395	P	
			A 6 1 K	45/00		

(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,R

O, 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, KH, 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

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA17 AA24 AA95 BB31 CC01 CC04 CC05
 CC07 CC10 CC18 CC22 CC23 CC24 CC32 EE30N EE41N EE42N
 EE43N FF12 FF16 FF33 FF34 FF51 FF57 FF61
 4C083 AD211 AD212 AD331 AD332 AD411 AD412 AD431 AD432 AD621 AD622
 AD631 AD632 AD641 AD642 BB46 BB47 BB48 CC02 CC19 CC28
 CC31 CC36 CC37 EE07 EE12 EE13 EE22 EE26
 4C084 AA02 AA03 BA01 BA03 BA08 BA16 BA17 DA01 DA11 DA33
 DC50 MA63 NA05 NA11 NA13 ZA89 ZA92 ZB08
 4C085 AA13 AA14 BB22 BB36 DD62 EE01 EE05 GG10
 4C086 AA01 AA02 BA18 BC19 CB09 DA02 DA10 DA17 DA29 EA20
 MA03 MA05 MA13 MA16 MA22 MA27 MA28 MA63 NA05 NA11
 NA13 ZA06 ZA08 ZA21 ZA29 ZB05 ZB08 ZB09 ZB11 ZB35
 ZC08 ZC23 ZC24
 4C206 DA22 FA31