

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7644985号
(P7644985)

(45)発行日 令和7年3月13日(2025.3.13)

(24)登録日 令和7年3月5日(2025.3.5)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	6/20 (2020.01)	A 6 1 K	6/20
A 6 1 K	6/60 (2020.01)	A 6 1 K	6/60
A 6 1 K	38/08 (2019.01)	A 6 1 K	38/08
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	6/889(2020.01)	A 6 1 K	6/889
請求項の数 9 (全29頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-500829(P2022-500829)	(73)特許権者	515041284
(86)(22)出願日	令和2年7月9日(2020.7.9)		クレデンティス・アクチェンゲゼルシャ フト
(65)公表番号	特表2022-540439(P2022-540439 A)		C r e d e n t i s A G
(43)公表日	令和4年9月15日(2022.9.15)		スイス6300ツーク、グベルシュトラ ーセ24
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/069360	(74)代理人	100145403
(87)国際公開番号	WO2021/005153		弁理士 山尾 憲人
(87)国際公開日	令和3年1月14日(2021.1.14)	(74)代理人	100122301
審査請求日	令和5年7月7日(2023.7.7)		弁理士 富田 憲史
(31)優先権主張番号	19185523.8	(74)代理人	100170520
(32)優先日	令和1年7月10日(2019.7.10)		弁理士 笹倉 真奈美
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100221545
			弁理士 白江 雄介
		(72)発明者	リューゼク, ドミニクス アマデウス
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 空洞化龋蝕性病変の防止および処置における自己組織化ペプチド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 自己組織化ペプチド、ここで自己組織化ペプチドは配列番号6の配列からなるP11-4である、および

b) 歯科用シーラント、フッ化物ワニス、および歯科用結合剤からなる群から選択される歯科用薬剤

を含む組成物であって、ここで好ましくは組成物は医薬組成物である、組成物。

【請求項2】

歯科用薬剤が、以下：

(i) グラスアイオノマーセメントおよび樹脂修飾グラスアイオノマーセメントを含む群から選択されるグラスアイオノマーセメントベースのシーラント、および

(ii) ポリ酸修飾複合材料樹脂および樹脂ベースの複合材料を含む群から選択される樹脂ベースのシーラント

を含む群から選択される歯科用シーラントであり、ここで好ましくは歯科用シーラントが、グラスアイオノマーセメントベースのシーラントである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

歯科用薬剤がフッ化物ワニスである、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

歯科用薬剤が歯科用結合剤である、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

別の形式で、

a) 自己組織化ペプチド、ここで自己組織化ペプチドは配列番号 6 の配列からなる P 1 1 - 4 である、および

b) グラスアイオノマーセメントおよび樹脂修飾グラスアイオノマーセメントを含む群から選択されるグラスアイオノマーセメントベースの歯科用シーラントである歯科用薬剤を含むキットであって、ここで好ましくはキットは医薬キットである、キット。

【請求項 6】

歯科用薬剤が、フッ化物イオンを放出することができ、ここで好ましくは歯科用薬剤が、カルシウムイオンも放出することができる、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 5 に記載のキット。

【請求項 7】

歯科用薬剤がイオンに対して透過性である、請求項 1 ～ 4 または 6 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 5 ～ 6 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 8】

自己組織化ペプチドが、主にモノマーの形態である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 9】

自己組織化ペプチドが、主に組織化された形態である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物または請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、齲蝕処置、特に低侵襲性または非侵襲性の歯科虫歯処置の分野にある。それは、自己組織化ペプチド P 1 1 - 4 または P 1 1 - 8 などの自己組織化ペプチド、および歯科用薬剤、すなわち歯科用シーラント、例えばグラスアイオノマーセメントベースのシーラントなどのセメントベースのシーラント、または樹脂ベースのシーラント、フッ化物ワニスまたは結合剤、または他の歯科用修復材料を含む組成物およびキットに関する。本発明はさらに、齲蝕性病変、好ましくは空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための自己組織化ペプチドおよび歯科用薬剤を含む組成物およびキットに関する。齲蝕病変は、一次または二次齲蝕であることができる。一次齲蝕は以前の修復物とは関連しない。対照的に、二次齲蝕は、歯科修復物またはシーラントに関連する病変として定義される。本発明の文脈において、自己組織化ペプチドは、空洞化齲蝕の処置に使用される歯科用薬剤の失敗後の二次齲蝕を、特に歯科用薬剤での修復物と歯との間の失敗した界面の場合に防止する。本発明の組成物およびキットはまた、覆髄に使用されてもよい。

【背景技術】

【0002】

歯科齲蝕としても既知の虫歯は、世界で最も遍在する細菌感染症の 1 つである。これは、細菌の代謝物、主に細菌が歯の表面またはバイオフィルム内の食物の残骸または砂糖を分解する時に生成される酸による歯材料の分解である。これは、脱灰プロセスと再石灰化プロセスとの間の不均衡につながる。硬い歯の構造、すなわちエナメル質、象牙質、セメント質は、進行中の脱灰により損傷を受け、齲蝕性病変を引き起こし、最終的には齲蝕空洞の出現をもたらす。新しい齲蝕性病変の最も初期の兆候は、歯の表面に白亜質の白い斑点、いわゆる白斑病変（初期の齲蝕性病変とも呼ばれる）、すなわち表面下病変の出現である。脱灰が進行すると、病変の石灰化した表面が（部分的に）崩壊して壊れ、微小空洞または空洞、つまり歯の穴が現れる。これは、（部分的）空洞化齲蝕性病変または空洞化齲蝕性病変と呼ばれる。

【0003】

局所フッ化物療法およびくぼみおよび亀裂シーラントとしても既知の歯科用シーラントの適用を含む齲蝕防止アプローチが、記載されている。シーラントの適用は、齲蝕になりやすい歯のくぼみおよび／または亀裂中へのシーラントの導入を含む。現在市場にある主

10

20

30

40

50

なタイプのシーラント材料は、樹脂ベースのシーラントおよびガラスイオノマーセメントベースのシーラントである (Naaman et al., 2017, Dent J., 5, 34)。フッ化物放出の特性は、ガラスイオノマーセメントの利点の1つと考えられ (Sidhu and Nicholson, 2016, J Funct Biomater., 7, 16)、したがってこれは、フッ化物の再石灰化効果およびくぼみおよび亀裂に対するシーラントの保護効果を組み合わせる。

【0004】

今日まで、齲蝕の処置は通常、齲蝕性病変が空洞化されているか空洞化されていないかに依存する。非侵襲的アプローチは、非空洞化齲蝕性病変、すなわち表面下病変に対して提案されている。例えば、再石灰化は、局所フッ化物の適用により試みられる。

【0005】

さらに、エナメルマトリックス誘導体または自己組織化ペプチドは、表面下齲蝕性病変の再石灰化に効果的であることが示されている (Ruan et al., 2013. Acta Biomater. 9 (7): 7289-97; Ruan et al., 2014. J Vis Exp. 10 (89), doi 10.379151606; Schmidlin et al., 2016, J Appl Oral Sci. 24 (1), 31-36; Alkilzy et al., 2018, Adv Dent Res. 29 (1), 42-47; Brunton et al., 2013, Br Dent J, 215: E6; Kind et al., 2017, J Dent Res., 96 (7), 790-797; Kirkham et al., 2007, J Dent Res., 86, 426-430)。WO2014/027012A1において、齲蝕性病変を再石灰化することを目的とした、表面下歯病変への自己組織化ペプチドの標的化された送達のための方法が記載される。Alkilzyら (2018、上記) は、フッ化物単独の適用と比較して、フッ化物と組み合わせた初期の齲蝕性病変への自己組織化ペプチドであるP11-4の適用の追加の効果を見出した。

【0006】

歯の修復のためのアメロゲニンベースのバイオミネラリゼーションアプローチは、WO2017/123986A1、US2014/0186273A1、およびUS2017/0007737A1において、象牙質過敏症、歯の白化または漂白、および虫歯の処置の文脈において記載されている。

【0007】

WO2017/168183A1において、エラスチン様ペプチドに基づく生体模倣石灰化アパタイト構造が、歯科用修復材料として、特にエナメル質の再建のために、および歯科齲蝕などの歯科疾患の処置に使用するために記載される。

【0008】

さらに、カゼインベースの戦略は、エナメル質の再石灰化および虫歯または歯の酸蝕症の防止および／または処置のために開発されている (例えばWO00/06108A1およびWO2010/042754A2)。例えば、カゼインホスホペプチドアモルファスリン酸カルシウム複合体 (CPP-ACP) およびCPP安定化アモルファスフッ化カルシウムリン酸複合体は、WO02/094204A1において、再石灰化歯科用修復材料としてガラスイオノマーセメントと組み合わせて記載される。いくつかの研究はまた、虫歯の進行が、非空洞化齲蝕性病変に適用されると、シーラントの下で遅くなるかまたは停止することを示している (Griffin S. O. et al., 2008, J Dent Res., 87 (2), 169-174)。

【0009】

齲蝕性病変が空洞化しており、歯に穴が現れると、このステージでの再石灰化は非空洞化齲蝕性病変よりはるかに困難であるため、これまでに適用された一般的な処置は侵襲的である。虫歯になった材料は通常、例えば歯科用ハンドピース (「ドリル」) を使用して除去される。あるいは、レーザー、歯科用スプーン、または化学機械的システムが、歯科齲蝕を除去するために使用されてもよい。

10

20

30

40

50

【0010】

齲蝕性エナメル質の除去（すなわち、掘削）後、失われた歯の構造は、シーラント、アマルガム、歯科用複合材料、磁器または金などの歯科用修復材料を使用した歯科修復物を必要とする。空洞化齲蝕のこの従来の侵襲的処置は、いくつかの不利な点と関連する。

【0011】

まず第一に、虫歯になった歯科材料を除去するプロセスの間に健康な歯材料も除去されるため、自然の歯の構造はひどく損傷される。典型的に、齲蝕材料を除去するプロセスは、痛みおよび不安に関連し、これは通常、局所麻酔薬の適用により軽減される必要がある。さらに、齲蝕性エナメル質の除去により、隣接する歯の構造が影響を受ける。

【0012】

さらに、特にシーラントまたは複合材料での修復物はしばしば失敗し、最終的には充填をやり直す必要があり、その結果、歯の構造のさらなる損失がもたらされる。失敗は、歯と部分的または完全に脱落する修復物および／またはシーラントとの間のギャップの存在または形成により引き起こされてもよい。かかる失敗は、しばしば二次齲蝕（再発齲蝕またはCARS（修復物およびシーラントに隣接する齲蝕）とも呼ばれる）に関連する。充填物の部位は、さらなる虫歯の脆弱な部位として機能する（Burke and Luca rotti 2018. The ultimate guide to restoration longevity in England and Wales. Part 3: Glass ionomer restorations—time to next intervention and to extraction of the restored tooth. Br Dent J. 224 (10): 789–800; Nedeljkovic et al., 2015. Dental Materials 31 (11): e247–e277）。

【発明の概要】

【0013】

したがって、従来技術の方法の不利な点の少なくともいくつかを克服する、特に二次齲蝕の発症を防止する、空洞化齲蝕の改善された処置が必要である。この問題は、本発明、特に特許請求の範囲の主題により解決される。驚くべきことに、本発明の発明者らは、自己組織化ペプチドが、従来の歯科用薬剤、すなわち、歯科用シーラント、例えば、空洞化齲蝕性病変の有利な処置のためのグラスアイオノマーセメント、フッ化物ワニスまたは結合剤と組み合わせて効果的に使用できることを見出した。

【0014】

したがって、本発明は、（a）自己組織化ペプチド、および（b）歯科用シーラント、フッ化物ワニスおよび結合剤などの歯科用修復材料からなる群から選択される歯科用薬剤を含む組成物に関し、ここで好ましくは、歯科用薬剤は、歯科用シーラント、例えばセメントベースのシーラント、最も好ましくはグラスアイオノマーベースのシーラントである。組成物は、医薬組成物であってもよい。

【0015】

好ましくは、本発明の組成物において、自己組織化ペプチドおよび歯科用薬剤は、均一に混合された形態である。「均一に混合された」は、組成物がその成分の一貫した混合物であることを意味する。したがって、好ましくは、本発明による組成物は、任意の所与の試料全体にわたってその成分の本質的に同じ比率を有する。

【0016】

さらに、本発明は、（a）自己組織化ペプチド、および（b）歯科用薬剤がグラスアイオノマーベースのシーラントである歯科用薬剤を含むキットを提供する。キットは、医薬品キットであってもよい。

【0017】

キットは、本発明による組成物の成分を、別個の形態で、例えば、別個のバイアル、フラスコ、シリンジ、アプリーケーター、または他の容器中に含む。本発明によるキットにおいて、自己組織化ペプチドは、水および／または緩衝液などの溶媒をさらに含んでもよい

10

20

30

40

50

組成物に含まれてもよい。あるいは、非極性または極性有機溶媒は、使用されてもよい。本発明の文脈において、特に明記しない限り、「a」は「1つまたは複数」を意味すると解釈される。キットはまた、さらなる成分、例えば本明細書で定義される歯科用薬剤の2つ以上を含んでもよい。例えば、キットは、自己組織化ペプチドに加えて、複合体および複合体を結合するのに適した結合剤を含んでもよい。さらなる所望の成分は、例えば、カルシウム、フッ化物および／またはリン酸塩を可能にするまたは証明するエッチング剤および／または緩衝液である。

【0018】

本発明によるキットは、(a) 自己組織化ペプチドを含む組成物、および (b) 本明細書で定義される少なくとも1つの歯科用薬剤を含んでもよく、ここで組成物および歯科用薬剤は別個の形態である。あるいは、自己組織化ペプチドおよび水などの溶媒は、別個の形態、例えば、(例えば、Curodont (登録商標) Repair, credentis AG, Windisch, CHで市販される) 適用装置の別個の区画であってもよい。自己組織化ペプチドは、WO2014/027012に開示されるように、乾燥され、緩衝された形態であってもよい。

【0019】

自己組織化ペプチドを含む組成物またはキットは、組成物が、単一のタイプの自己組織化ペプチド、または3、4、または5など2以上の異なるタイプの自己組織化ペプチドを含有してもよいことを意味する。例えば、以下に詳細に記載するように、組成物は、組み合わせて自己組織化する2つの相補的ペプチドを含有してもよい。

【0020】

本明細書において使用される場合、「含む」なる語は、「からなる」なる意味を包含する。

【0021】

本発明はさらに、齲蝕性病変の処置に使用するための、(a) 自己組織化ペプチド、および (b) 本明細書で定義される歯科用薬剤を含む組成物またはキットを提供する。齲蝕性病変は、好ましくは空洞化齲蝕性病変、より好ましくは活性空洞化齲蝕性病変などの活性齲蝕性病変であり、ここで好ましくは組成物またはキットは、自己組織化ペプチドおよび歯科用シーラントを含むキットなどの本発明による組成物またはキットである。

【0022】

本発明はまた、空洞化齲蝕性病変の処置における歯科用薬剤の失敗後の二次齲蝕の防止に使用するための、(a) 自己組織化ペプチド、および (b) 歯科用シーラント、フッ化物ワニス、および歯科用結合剤からなる群から選択される歯科用薬剤を含む組成物またはキットを提供する。好ましくは、歯科用薬剤は、歯科用シーラント、好ましくはグラスアイオノマーセメントベースのシーラントである。

【0023】

本発明の文脈において、「齲蝕性病変」(または「齲蝕病変」)なる語は、食物炭水化物の細菌発酵からの酸性副産物による歯科硬組織の局所的破壊を指す。齲蝕は、歯の石灰化組織の微生物性疾患として定義することができ、無機部分の脱灰および歯の有機物質の破壊を特徴とする。この語は、例えば、エナメル質齲蝕、セメント齲蝕および象牙質齲蝕を含む。本発明の文脈において、典型的に、処置される病変は齲蝕性エナメル質病変である。齲蝕性病変は、非空洞化または表面下齲蝕性病変および空洞化齲蝕性病変に細分されてもよい。本発明において処置される齲蝕性病変は、一次または二次齲蝕性病変であってもよい。

【0024】

「空洞化齲蝕性病変」は、インタクトでない、すなわち、齲蝕性病変の領域における歯の構造の表面の少なくとも部分的破壊、例えば穴、例えば局所的なエナメル質の破壊が存在する、歯の表面をもたらした齲蝕性病変を指す。

【0025】

齲蝕性病変の重症度および活性をスコアリングするために歯科で使用される指標がある

。本発明の文脈において、好ましくは臨床スコアリングシステムICDAS（国際齲蝕検出および評価システム（International Caries Detection and Assessment System））、好ましくはICDAS-IIシステムが使用される。ICDAS-IIによる齲蝕性病変のスコアリングおよび活性基準に関する情報は、例えば、Dikmen（2015, J Istanbul Univ Fac Dent 49（3）：63-72）またはwww.icdas.orgに見出せる。概要として、ICDAS-IIステージは、歯科の状態を次のように記載する：ICDAS-IIステージ0：健康；ICDAS-IIステージ1：エナメル質における最初の視覚的变化；ICDAS-IIステージ2：エナメル質における明確な視覚的变化；ICDAS-IIステージ3：局所的なエナメル質の破壊（象牙質関与の臨床的視覚的兆候なし）；ICDAS-IIステージ4：象牙質からの下部にある暗い影；ICDAS-IIステージ5：可視の象牙質を有する明確な空洞；ICDAS-IIステージ6：可視の象牙質を有する広範囲の明確な空洞。ICDASシステムは、病変活性評価（LAA）にも使用され、典型的にこれは、病変の臨床的外観、病変がプラーク停滞領域にあるかどうか、およびボールエンド（ball-ended）WHOプローブが歯の表面全体にやさしく引き込まれる時の触覚に関する知識の組み合わせに基づいている。LAAに関するさらなる情報は、例えば、Ekstrandら（2007, Oper Dent. 32（3）：225-235）またはNyvad et al., 2018. Caries Res. 52（5）：397-405）に見出されてもよい。

【0026】

好ましい実施形態において、本発明に従って使用するための組成物またはキットは、ICDAS-IIステージ3、ICDAS-IIステージ4、ICDAS-IIステージ5またはICDAS-IIステージ6、好ましくはステージ3～5、さらにより好ましくはICDAS-IIステージ3～4などのICDAS-IIステージ3～6の齲蝕性病変の処置に使用するものである。好ましくは、齲蝕性病変は、活性齲蝕性病変である。

【0027】

齲蝕性病変の検出および評価は、従来の齲蝕の検出および評価方法により実施されてもよい。例えば、ボールエンドプローブなどのプローブにより支援される目視検査、または放射線写真法またはそれらの組み合わせが、広く使用される。本発明の文脈において、「空洞化齲蝕性病変」は、直径0.5mmを示す球でボールエンドされるプローブ（例えば、WHOプローブ）などのボールエンドプローブにより検出可能な齲蝕性病変であってもよい。歯科齲蝕性病変の診断および評価に関する情報は、例えば、Bragaら（2010, Dent Clin N Am 54：479-493）に見出せる。

【0028】

したがって、例えば、本発明は、（a）自己組織化ペプチド、および（b）例えばICDAS-IIステージ1、2、3、4、または5の齲蝕性病変、好ましくは空洞化齲蝕性病変、より好ましくはICDAS-IIステージ3、4、または5の齲蝕性病変、さらにより好ましくはICDAS-IIステージ3または4の齲蝕性病変の処置に使用するための本明細書で定義される歯科用薬剤を含む組成物を提供する。さらに、例えば、本発明は、（a）自己組織化ペプチド、および（b）空洞化齲蝕性病変、すなわち、ICDAS-IIステージ3、4、5、または6の齲蝕性病変、より好ましくはICDAS-IIステージ3、4、または5の齲蝕性病変、さらにより好ましくはICDAS-IIステージ3または4の齲蝕性病変の処置に使用するためのグラスイオノマーセメントベースの歯科用シーラントを含むキットを提供し、ここで好ましくは、齲蝕性病変は、活性である。

【0029】

空洞化齲蝕性病変の処置において歯科用薬剤の失敗後の二次齲蝕を防止することは、二次齲蝕の発生率を減らすことを意味する。典型的に、二次齲蝕は、修復物の下または縁に形成される。歯科用薬剤の失敗は、空洞化齲蝕性病変の修復に使用される歯科用薬剤間のギャップの存在または形成であることができる（部分的失敗）。それはまた、部分的または完全に摩耗または脱落している歯科用薬剤または修復物であることができる（完全な失

敗)。一実施形態において、本明細書に記載される処置は、歯科用薬剤の失敗後の二次齲蝕の発生率を低下させるだけでなく、歯科用薬剤の部分的または完全な失敗までの時間を増加させ、これはなぜなら、例えば修復物の縁における二次齲蝕もかかる失敗を引き起こすことができるためである。しかしながら、このことは必要でなく、歯科用薬剤の部分的または完全な失敗後の二次齲蝕が防止されることで十分である。

【0030】

典型的に、本明細書で定義される歯科用薬剤で古典的に作られる修復物は、比較的短時間で失敗し、このことは、当技術分野においてしばしば二次齲蝕に関連する。例えば、フッ化物ワニスは典型的に、咀嚼による摩耗を含め、口腔中に存在する条件下で最大3日間保持される。保護された領域において、ワニスはより長く維持されることもできる。典型的に、シーラント、例えばガラスアイオノマーベースのセメントシーラントは、2～10年の間にゆっくりと機能しなくなる。典型的に、結合剤は、複合材料またはクラウンなどの修復物を歯の表面に結合するために使用される。典型的に、結合剤の失敗および修復は関連している。歯科用薬剤の失敗までの期間は、材料に加えていくつかの要因、すなわち、患者（例えば、広範な歯科処置の病歴は高い失敗率に関連する）、衛生、歯科医師の技術的熟練度、場所などにも依存する。

【0031】

本発明の文脈において、本発明者らは、歯科用薬剤と自己組織化ペプチドの組み合わせが二次齲蝕を防止することを見出し、これはなぜなら、歯科用薬剤の失敗、例えば歯科用薬剤でのまたは歯科用薬剤が摩耗／脱落している修復物、または歯科用薬剤で歯に結合される修復物との間のギャップの形成の際、再石灰化を可能にする自己組織化ペプチドにより形成されるマトリックスが、二次齲蝕の発症から歯を保護するためである。自己組織化ペプチドにより形成されたマトリックスの再石灰化は、歯（すなわち、空洞）が自己組織化ペプチドと接触する時に、（例えば、歯科材料および／または唾液に由来する）イオンの利用可能性に応じて、歯科材料のカバー下で、すでに誘導されてもよい。いずれにせよ、歯科材料の失敗の際、例えば材料と歯との間のギャップが形成される時、自己組織化ペプチドにより形成されたマトリックスは、再石灰化され、二次齲蝕から歯を保護することができる。自己組織化ペプチドは、歯科材料での修復物の縁の周りで組織化し、これらの部位を保護することもでき、これはまた二次齲蝕の発症に対して非常に脆弱である。

【0032】

自己組織化ペプチドおよび歯科用薬剤が混合される場合、歯科用薬剤は、自己組織化ペプチドの遅延放りザーバーとしてさらに機能してもよい。

【0033】

自己組織化ペプチドによる前処理は、脱灰象牙質の結合強度を高めるために使用されている（Barbosa-Martins et al., 2018. J Mech Behav Biomed Mater 81:214-221）。修復物、特に複合材料の象牙質への結合は問題があることが、当技術分野で既知であり、これはなぜなら、エナメル質と比較して、コラーゲンは有機成分として存在し、エナメル質中よりも象牙質の含水量ははるかに高く、イオンの濃度ははるかに低いためである。Barbosa-Martinsらは、自己組織化ペプチドによる前処理により、Adper単結合（SB）およびClearfil SE結合（CSE）の2つの接着システムの結合が増加するかどうかをテストした。両方の薬剤は、樹脂ベースの複合材料である。SBとの結合には利点が見出されたが、CSEについては利点が見出されなかった。このことは、SBがリン酸でのエッチングを必要とするという事実によるものと考えられる。リン酸は自己組織化ペプチドの組織化を促進すると考えられる。対照的に、CSEはセルフエッチングシステムであり、pHの低下ははるかに少なくなる。象牙質表面とエナメル質表面の間には有意な差異があるため、この出版物では象牙質の病変についてのみ結論を出すことができ、エナメル質の病変については結論を出すことができない。エナメル質の病変は、本発明全体を通して好ましい。この出版物は、結果が複合材料以外の歯科用薬剤にも当てはまるかどうかについても何も示していない。本発明の一実施形態において、歯科用薬剤は樹脂ベースの複合

10

20

30

40

50

材料ではない。実際、本明細書に記載されるように、グラスアイオノマーセメントベースの歯科用シーラントなどの他の歯科用薬剤は、自己組織化ペプチドと組み合わせて有利な特性を有する。

【0034】

本明細書で定義される歯科用薬剤は、当業者に周知であり、典型的にそれらは市販される。歯科用薬剤は、歯科用シーラント、フッ化物ワニスなどの歯科用ワニス、および歯科用結合剤を含む。したがって、本発明は、上記のように、好ましくはICDAS-IESステージ1～6の齲蝕性病変の処置に使用するための、より好ましくはICDAS-IESステージ3、4、または5の齲蝕性病変などの空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための、特に二次齲蝕の防止に使用するための、(a) 自己組織化ペプチド、および(b) 歯科用シーラント、歯科用ワニス、および歯科用結合剤などの歯科用修復材料からなる群から選択される歯科用薬剤(キットの場合、グラスアイオノマーセメントベースのシーラント)を含む組成物またはキットを提供する。

10

【0035】

本発明において使用される歯科用薬剤は、アクリレートおよびメタクリレート、アイオノマー、ジオマー、オルモサー(登録商標)ならびに任意の他の適切なポリマーおよび/またはそれらのモノマーの形態を含む群から選択される酸性ポリマーを含んでもよい。好ましくは、歯科用薬剤は、例えば空洞化齲蝕性病変においてまたはかかる病変中に充填される前に、重合することができる成分を含む。したがって、歯科用薬剤の成分は、最初はモノマーの形態であってもよく、前記モノマーの成分の重合の際に修復物(特に、シーラントの場合)または保護層(特に、ワニスの場合)を形成してもよい。歯科用薬剤は、可視光で硬化するのに適した材料、自動重合材料、またはUV光で硬化するのに適した材料、好ましくは可視光で硬化するのに適した材料であってもよい。

20

【0036】

本発明の一実施形態において、歯科用薬剤は、フッ化物ワニスなどの歯科用ワニスである。フッ化物ワニスは、当業者に周知であり、市販される。一般に、従来のフッ化物ワニスは、速乾性アルコールおよび樹脂ベースの溶液などの接着溶液中に高濃度で塩またはシラン調製物としてフッ化物を含む。フッ化物の濃度、形態、分注方法は製造業者により異なる。典型的な濃度は、例えば、ポリウレタン、ポリアクリル酸、コロフォニウム、またはシェラックベース中の2.5%から5%のフッ化ナトリウムまたは約1%のジフルオロシランである。ワニスは、MI Varnish(GC, Japan)などのCPP-ACPを含んでもよい。さらに適切なフッ化物ワニスは、例えば、Duropa(登録商標) Suspension(Gaba Schweiz AG)、Profluoride VarnishおよびBifluorid 12(Voco, Cuxhaven, Germany)、Fluor Protector(Ivoclar/Vivadent, Amherst NY)、Duraflor(PharmaScience, Montreal, Canada)、Cavity Shield(OMNII Oral Pharmaceuticals, West Palm Beach, FL, USA)およびCarex(Voss, Norway)を含む。フッ化物ワニスに関する情報は、例えば、ChuおよびLo(Gen Dent. Jul-Aug 2006; 54(4): 247-253)に見出せる。

30

40

【0037】

好ましい実施形態において、歯科用薬剤は、歯科用シーラントである。くぼみおよび亀裂シーラントとしても既知の歯科用シーラントは、当業者に周知であり、歯科の分野で広く使用され、市販される。歯科用シーラントに関する情報は、例えば、Naamanら(Dent J. 2017, 5, 34)に見出せる。本発明の文脈において、歯科用シーラントは、グラスアイオノマーセメントベースのシーラント、樹脂ベースのシーラント、および修飾セラミック材料(例えば、Ormocer(登録商標))を含む群から選択されてもよい。グラスアイオノマーセメントベースのシーラントは、グラスアイオノマーセメ

50

ント、樹脂修飾グラスアイオノマーセメントを含む。樹脂ベースのシーラントは、「コンポマー」とも呼ばれる）ポリ酸修飾複合材料樹脂および、流動性複合材料樹脂などの（複合材料樹脂とも呼ばれる）樹脂ベースの複合材料を含む。

【0038】

好ましくは、歯科用シーラントは、セメントベースのシーラント、特にグラスアイオノマーセメントベースのシーラントである。したがって、一実施形態において、本発明は、（a）自己組織化ペプチド、および（b）グラスアイオノマーセメントベースのシーラント、例えば、樹脂修飾グラスアイオノマーセメント、グラスアイオノマーセメント、またはグラスアイオノマータイプの材料を含む組成物またはキットを提供する。前記組成物またはキットは、例えば、ICDAS-IIステージ1～6の齲蝕性病変の処置に使用するためのものであってもよい。典型的に、シーラントは、非空洞化齲蝕性病変の処置に使用され、この目的のために、混合形態またはキットの形態のいずれかで、P11-4などの自己組織化ペプチドと組み合わせて使用されてもよく、ここでペプチドは、最初の投与、続くシーラントの投与のためのものであってもよい。

【0039】

本発明はさらに、例えばICDAS-IIステージ3～5、特に3～4の空洞化齲蝕性病変をP11-4などの自己組織化ペプチドと組み合わせたグラスアイオノマーセメントベースのシーラントで処置する可能性を開く。利点は、自己組織化ペプチドと組み合わせて、二次齲蝕が防止される（または二次齲蝕の発生率が低下する）ことである。

【0040】

グラスアイオノマーセメントは、酸塩基セメントとして既知の材料のクラスに属し、歯科の分野で広く使用され、市販される。グラスアイオノマーセメントに関する情報は、例えば、SidhuおよびNicholson（J Funct Biomater. 2016, 7, 16）に見出せる。「グラスアイオノマーセメント」および「グラスアイオノマー」なる語は、同じ意味で使用される。歯科専門のグラスアイオノマーセメントに使用される別の語は、「グラスポリアルケノエートセメント」である。グラスアイオノマーセメントの主成分は、ポリマーの水溶性酸、塩基性（イオン浸出性）ガラス、および水である。グラスアイオノマーセメントにおいて一般に使用されるポリマーは、ポリアルケン酸である。グラスアイオノマーセメントに使用されるガラスは、塩基性であり、したがって酸と反応して塩を形成することができ、例えば、フッ化物およびリン酸塩を追加したアルミノケイ酸塩ガラスがしばしば使用される。典型的に、グラスアイオノマーセメントのための市販のガラスは、カルシウムまたはストロンチウム化合物に基づいており、フッ化物を含有する。典型的に、グラスアイオノマーセメントは、酸塩基反応による混合から2～3分以内に硬化し、ポリ酸分子のカルボン酸基と歯の表面のカルシウムイオンとの間に形成されるイオン結合による化学結合により歯の表面に付着する。

【0041】

本発明の文脈において、「Glass Carbomer（登録商標）」（GCP Dental, Netherlands）はまた、「グラスアイオノマーセメントベースのシーラント」なる語に包含される。これは、グラスアイオノマー処方にはしばしば含まれない物質、例えば、ポリジメチルシロキサンを含むシリコンオイルを含む、グラスアイオノマータイプの新規の市販の材料である。同様に、「Activa」は、ゴム引きグラスアイオノマーセメントベースのシーラントであり、「グラスアイオノマーセメントベースのシーラント」なる語にも包含される。

【0042】

樹脂修飾グラスアイオノマーセメントもまた、本発明において歯科用シーラントとして使用されてもよい。これらの材料は、従来のグラスアイオノマー（塩基性グラスアイオノマー、水、ポリ酸）と同じ必須成分を含有するが、モノマー成分および関連する開始剤システムをも含む。典型的に、モノマーは2-ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA）であり、開始剤はカンファーキノンまたは他の適切な光開始剤であることができる。

【0043】

別の実施形態において、樹脂ベースのシーラント、すなわち樹脂ベースの歯科用シーラントが、本発明の歯科用シーラントとして使用される。樹脂ベースのシーラントは、歯科分野で周知であり、典型的に、ビスフェノールA-グリシジルメタクリレート（bisGMA）、ウレタンジメタクリレート（UDMA）、または他のジメタクリレートモノマー（TEGMAまたはHDDMAなど）、または半結晶性ポリセラム（PEX）などの成分を含むオリゴマーマトリックスに基づいている。それらは、重合方法により決定される4つの世代に分類されてもよい。第1世代は紫外線の作用で重合した。第2世代は、自動重合樹脂ベースのシーラントまたは化学的に硬化したシーラントであった。この場合、第三級アミン（活性剤）が1つの成分に追加され、別の成分と混合される。これらの2つの成分間の反応により、樹脂シーラント材料の重合を開始するフリーラジカルが生成される。第3世代は、可視光重合樹脂ベースのシーラントを含み、したがって、典型的に、約470nmの波長領域の可視光が、シーラント材料に存在する光開始剤（例えば、本明細書において説明される）を活性化する。樹脂ベースのシーラントの第4世代は、フッ化物樹脂ベースのシーラントであり、これは従来の樹脂ベースのシーラント材料中へのフッ化物放出粒子の追加からもたらされる産物である。樹脂ベースのシーラントは、充填されても充填されなくてもよく、すなわち、樹脂ベースのシーラントは、例えば本明細書において樹脂ベースの複合材料について記載されるように、充填材料を含有してもよい。典型的に、充填されていない樹脂ベースのシーラント材料は、より低い粘度を示す。適切な市販の樹脂ベースのシーラントは、Clinpro（登録商標）（3M-ESPE, St. Paul, MN, USA）、Delton（登録商標）FS（Dentsply-De Trey, Konstanz, Germany）、Estiseal（登録商標）F（Heraeus-Kulzer, Hanau, Germany）、およびGuardian Seal（登録商標）（Kerr, Orange, CA, USA）を含む。したがって、一実施形態において、本発明は、（a）自己組織化ペプチド、および（b）例えば、齲蝕性病変の処置に使用するための樹脂ベースのシーラントを含む組成物またはキットを提供する。典型的に、樹脂ベースのシーラントは、非空洞化齲蝕性病変の処置に使用され、この目的のために、P11-4などの自己組織化ペプチドと組み合わせて使用されてもよい。

【0044】

本発明はさらに、例えばICDAS-IIステージ3～5、特に3～4の空洞化齲蝕性病変を、P11-4などの自己組織化ペプチドと組み合わせた樹脂ベースのシーラントで処置する可能性を開く。利点は、自己組織化ペプチドと組み合わせて、二次齲蝕が防止される（または二次齲蝕の発生率が低下する）ことである。

【0045】

本明細書において使用される場合、「樹脂ベースのシーラント」は、樹脂ベースの複合材料、好ましくは流動性樹脂ベースの複合材料（流動性樹脂複合材料としても既知である）も含む。したがって、樹脂ベースの複合材料、好ましくは流動性樹脂ベースの複合材料は、本発明において歯科用シーラントまたは防制的樹脂修復物として使用されてもよい。

「樹脂ベースの複合材料」および「複合材料樹脂」なる語は、本明細書では交換可能に使用される。樹脂ベースの複合材料は、修復材料、歯科用接着剤（adhesive）、シーラントとして歯科で広く使用される合成樹脂の一種である。従来の樹脂ベースの複合材料は、樹脂ベースのオリゴマーマトリックスおよび、例えばガラスまたはセラミック材料に基づく充填材料を含む。例えば、ビスフェノールA-グリシジルメタクリレート（bisGMA）、ウレタンジメタクリレート（UDMA）または他のジメタクリレートモノマー（TEGMAまたはHDDMAなど）、または半結晶性ポリセラム（PEX）は、樹脂ベースのオリゴマーマトリックスとして使用される。通常、ガラス充填剤は、結晶性シリカ、二酸化ケイ素、リチウム／バリウム－アルミニウムガラス、または亜鉛／ストロンチウム／リチウムを含有するホウケイ酸ガラスでできている。セラミック充填剤は、ジルコニアシリカおよび酸化ジルコニウムを含む。典型的に、複合材料樹脂は、光開始剤、例えばカンファーキノン、フェニルプロパジオン（PPD）およびルクリン（TPO）などの開始剤システムも含有する。これらの開始剤システムは、青色光が照射される時に樹脂

10

20

30

40

50

の重合反応を開始する。化学的に硬化した樹脂複合材料システム（「自動重合」樹脂ベースのシーラントとしても既知である）もあり、通常は２つのペーストシステム（基質および触媒）として提供され、基質および触媒が共に混合されると硬化し始める。種々の添加剤が追加されて、例えば、特定の流動性を達成するために追加されてもよいジメチルグリキソミンなどの歯科用複合材料樹脂の反応速度または物理的特性を制御してもよい。歯科用複合材料は、酸エッチングにより増加する微小機械的結合により歯の構造に接着する能力を示す。歯科用結合剤の追加適用で、歯の構造に対する非常に高い接着強度が達成できる。

【0046】

樹脂ベースの複合材料は、取り扱い特性に応じて「流動性」および「充填性」のカテゴリに分類されてもよい。典型的に、流動性樹脂複合材料は、約３５～５５体積％など、６０体積％未満の充填剤含有量を示す。典型的に、充填性樹脂複合材料は、例えば６０体積％を超える、より高い充填剤含有量を示す。一般に、流動性樹脂複合材料は、充填性樹脂ベースの複合材料と比較して、より低い粘度を示し、したがって良好な濡れ特性および取り扱いの容易さを示す。

【0047】

適切な市販の複合材料樹脂は、例えば、Metafil (Sun Medical, Moriyama, Japan)、Heliomolar (登録商標) (Ivoclar-Vivadent, Liechtenstein)、Solitaire (登録商標) (Heraeus Kulzer, Hanau, Germany)、Arabesk (Voco, Cuxhaven, Germany)、およびCharisma (登録商標) (Heraeus Kulzer, Hanau, Germany)を含む。適切な市販の流動性樹脂複合材料の例は、Admira (登録商標) Flow (Voco, Cuxhaven, Germany)、Filtek (登録商標) Supreme (3M-ESP, St. Paul, MN, USA)、FlowLine (Heraeus-Kulzer, Hanau, Germany)、Grandio (登録商標) Flow (Voco, Cuxhaven, Germany)、Point-4 (登録商標) Flowable (Kerr, Orange, CA, USA)、Premise (登録商標) Flowable (Kerr, Orange, CA, USA)、Revolution (登録商標) Formula 2 (Kerr, Orange, CA, USA)、およびX-Flow (登録商標) (Dentsply-De Trey, Konstanz, Germany)である。したがって、一実施形態において、本明細書に記載されるように、本発明は、好ましくは齲蝕性病変の処置に使用するための、より好ましくはICDAS-Ⅱステージ３、４または５の齲蝕性病変などの空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための、(a) 自己組織化ペプチド、および(b) 樹脂ベースの複合材料、好ましくは流動性樹脂ベースの複合材料を含む組成物またはキットを提供する。

【0048】

本明細書において使用される場合、樹脂ベースのシーラントは、ポリ酸修飾複合材料樹脂（「コンポマー」とも呼ばれる）も含む。したがって、本発明において使用される歯科用シーラントは、ポリ酸修飾複合材料樹脂（「コンポマー」とも呼ばれる）であってもよい。コンポマーは、硬化反応が典型的に付加重合であり、水を含有せず、成分の大部分が同一であるという点で、従来の複合材料樹脂に似ている。典型的に、これらは、ビスグリシジルエーテルジメタクリレート (bisGMA) またはその誘導体および／またはウレタンジメタクリレートなどのかさ高いマクロモノマーであり、トリエチレングリコールジメタクリレート (TEGDMA) などの粘度低下希釈剤とブレンドされる。これらのポリマーシステムは、石英またはケイ酸塩ガラスなどの非反応性無機粉末、例えばSrAlFSiO₄で充填される。これらの粉末は通常、硬化材料中の充填剤とマトリックスとの間の結合を促進するためにシランでコーティングされる。典型的に、コンポマーは、酸性官能基を含む従来の複合材料と異なる追加のモノマーを含有する。例えば、２-ヒドロキシエチルメタクリレートおよびブタンテトラカルボン酸 (TGB) のジエステルである。

10

20

30

40

50

硬化反応は通常光で開始されるが、それぞれがフリーラジカル開始剤システムの成分を含有する2つのペーストの混合の結果として硬化がもたらされるシステムもある。適切な市販のコンポマーの例は、Ana Compomer (Nordiska Dental, Sweden)、Dyract (登録商標) (Dentsply, Konstanz, Germany)、Compoglass (登録商標) (Ivoclar-Vivadent, Liechtenstein)、F2000 Compomer (3M-ESPE, St. Paul's, MN, USA)、Freedom (SDI, Bayswater, Victoria, Australia)、Hytac (登録商標) (3M-ESPE, Seefeld, Germany)、MagicFil (Zenith, Englewood, NJ, USA)、Twinky Star (Voco, Cuxhaven, Germany)を含む。したがって、一実施形態において、本明細書に記載されるように、本発明は、好ましくは齲蝕性病変の処置に使用するための、より好ましくはICDAS-IIステージ3、4または5の齲蝕性病変などの空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための、(a) 自己組織化ペプチド、および(b) ポリ酸修飾複合材料樹脂を含む組成物またはキットを提供する。

【0049】

別の実施形態において、本発明において使用される歯科用薬剤は、「象牙質結合剤」とも呼ばれる歯科用結合剤である。歯科用結合剤は歯科の分野で周知であり、典型的に、歯科用複合材料充填材料を象牙質およびエナメル質の両方にしっかりと接着させるために従来から使用される樹脂材料である。しばしば、歯科用結合剤は、アセトンまたはエタノール／水などの揮発性担体および溶剤を含むメタクリレートである。接着剤として、典型的に、BisGMAまたはTEGMAが使用される。歯科用薬剤の適用は、通常、リン酸、クエン酸／塩化カルシウム、シュウ酸／硝酸アルミニウムなどの腐食液(etchant)の使用、NTG-GMMA/BPDM、HEMA/GPDMまたは4METAなどのプライマーの使用を必要とする。必要な全ての成分を1つの組成物に組み合わせた歯科用結合剤システムが利用可能である。その他は、成分を個別に提供する。適切な市販の歯科用結合剤は、3M (登録商標) Scotchbond (登録商標) Universal Adhesive (3M ESPE, St. Paul, MN, USA)、ACE (登録商標) ALL-BOND (BISCO Dental Products, Schaumburg, IL, USA)、Admira Bond (VOCO, Cuxhaven, Germany)、BeautiBond 7th-generation adhesive (Shofu Dental Corporation, Ratingen, Germany)、CLEARFIL SE Bond 2 (Kuraray America Inc., Houston, TX, USA)、Futurabond U (VOCO, Cuxhaven, Germany)、G-Premio BOND (登録商標) (GC America Inc., Alisp, IL, USA)、およびPrelude (登録商標) (Zest Dental Solutions, Carlsbad, CA, USA)を含む。したがって、一実施形態において、本明細書に記載されるように、本発明は、好ましくは齲蝕性病変の処置に使用するための、より好ましくはICDAS-IIステージ3、4または5の齲蝕性病変などの空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための、(a) 自己組織化ペプチドおよび(b) 歯科用結合剤を含む組成物またはキットを提供する。

【0050】

本出願において、2つ以上のタイプの歯科用薬剤が、使用されてもよい。例えば、本出願によるキットは、グラスアイオノマーセメントベースの歯科用シーラント、およびフッ化物ワニスを含んでもよい。したがって、例えば、齲蝕性病変を処置するためにかかるキットを使用する場合、自己組織化ペプチドは、最初に、所望により洗浄および／または処置された歯の表面、例えば、齲蝕性病変表面(フッ化物ワニスの前またはフッ化物ワニスを有する1つの組成物中のいずれか)に適用されてもよく、グラスアイオノマーセメントは、フッ化物ワニスの適用後に適用されてもよい。

【0051】

本発明の一実施形態において、フッ化物ワニスは適用されない。

【0052】

本発明の文脈において、歯科用薬剤、例えば、グラスアイオノマーセメント、ケイ酸カルシウムベースのセメント、ポリ酸修飾複合材料樹脂、または樹脂ベースのシーラントは、フッ化物を放出することができることが好ましい。特に好ましい実施形態において、歯科用薬剤はカルシウムおよびフッ化物を放出することができる。例えば、グラスアイオノマーセメントは、カルシウムアルミノフルオロシリケートガラス粉末またはストロンチウムベースのガラスおよび酸、典型的にはポリアクリル酸に基づいているため、両方の特性を有する。歯科用薬剤はまた、またはあるいは、特に、歯に適用された後、例えば唾液からのイオンに対して透過性であってもよい。したがって、カルシウムまたはリン酸塩などの唾液中に存在する物質は、歯科用薬剤に浸透することができる。これらの2つの特徴は、歯科用薬剤が失敗する前にすでに、歯、特に空洞の表面の再石灰化を改善し、したがって保護を改善する。

10

【0053】

塩基性pHを有する歯科用シーラントなどの歯科用薬剤があり、中性または酸性のpHを有する歯科用シーラントなどの歯科用シーラントが存在する。歯科用薬剤のpHは、特に水性環境において、材料を硬化する前に決定できる。例えば、多くのセメント、例えばPortlandセメントは、塩基性である。本発明の文脈において、塩基性または中性または酸性の両方の歯科用薬剤は使用されてもよいが、以下にさらに詳細に説明するように、このことは、使用する自己組織化ペプチドのタイプに影響してもよい。

20

【0054】

Portlandセメントは、ケイ酸カルシウムベースのセメントの一例であり、本発明の文脈において使用されてもよい。好ましくは、それは、硬化時間が比較的長いこと、歯髄に近接した象牙質修復物に使用することが好ましい。例えば、ミネラルトリオキシドアグリゲート(MTA)、例えば約12分以内に硬化するBiodentine(Septodont, Saint Maur des Fosses, FR); Watson et al., 2014. Dental Mater. 30(1): 50-61)などの急速硬化性ミネラルトリオキシドアグリゲートが、使用できる。

【0055】

本発明において使用される自己組織化ペプチドは、三次元足場を形成し、それにより組織再生を促進することができるペプチドである。それらは、一次元で組織化して、ベータシートおよび、テープ様のアセンブリなどの高次のアセンブリを形成してもよい。リン酸カルシウムについて／に対して親和性を有する自己組織化タンパク質の三次元超分子構造が、形成されることができる。

30

【0056】

本発明の文脈において、自己組織化ペプチドは、例えば下記のペプチドP11-4、P11-8、P11-2、P11-5についての場合のように、それ自体で自己組織化することができてもよいが、あるいは、それらは、例えば下記のペプチドP11-13／P11-14およびP11-28／P11-29、P11-30／P11-31についての場合のように、2つの自己組織化ペプチドの組み合わせで自己組織化することができる。

40

【0057】

本発明の文脈において、全て参照により本明細書に完全に組み込まれるWO2004/007532A1、US10/521,628、US12/729,046、US13/551,878、US14/062,768、またはWO2014/027012A1において教示される自己組織化ペプチドは、好ましい。特に、pH7.5で+2または-2の正味電荷を有する自己組織化ペプチドは、モノマーのまたは組織化された形態で使用されてもよい。

【0058】

好ましくは、本発明において使用される自己組織化ペプチドは、式X1-X2-X1-X2-X1の配列を含み、ここでX1は酸性側鎖を有するアミノ酸であり、X2は疎水性

50

側鎖を有するアミノ酸である。例えば、本発明において使用される自己組織化ペプチドは、コンセンサス配列配列番号 1、 $X1-X2-X1-X2-X1$ を含み、ここで $X1$ は、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミンおよびオルニチンからなる群から独立して選択され、 $X2$ は、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンおよびグルタミン、またはそれらに対し少なくとも 80% の同一性を有するアミノ酸配列からなる群から独立して選択される。独立して選択されるということは、例えば、上記の配列の位置 1、3、または 5 の $X1$ が互いに異なることができることを意味する。もちろん、それらは同一であることもできる。

【0059】

好ましくは、本発明において使用される自己組織化ペプチドは、配列番号 2、 $X1-X2-X1-X2-X1$ を含み、ここで $X1$ は、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から独立して選択され、 $X2$ は、トリプトファンおよびフェニルアラニンからなる群から独立して選択される。

【0060】

さらなる実施形態において、本発明において使用される自己組織化ペプチドは、配列番号 3、 $X3-F-X1-W-X1-F-X1$ を含んでもよく、ここで $X1$ は、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から独立して選択され、 $X3$ は、アルギニン、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から選択され、ここで好ましくは $X3$ はアルギニンである。

【0061】

さらに、本発明において使用される自己組織化ペプチドは、配列番号 4 を含んでもよく、または好ましくは $X4-X4-X3-F-X1-W-X1-F-X1-X4-X4$ からなり、ここで $X1$ は、独立してグルタミン酸およびオルニチンからなる群から選択され、 $X3$ は、アルギニン、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から選択され、 $X4$ は、グルタミン、グルタミン酸、セリン、スレオニンおよびオルニチンからなる群から独立して選択される。好ましくは $X3$ はアルギニンである。独立して、好ましくは $X4$ はグルタミンである。

【0062】

本発明の自己組織化ペプチドは、配列番号 5 を含んでもよく、または好ましくは $Q-Q-R-F-X1-W-X1-F-X1-Q-Q$ からなり、ここで $X1$ は、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から独立して選択される。

【0063】

好ましくは、本発明において使用される自己組織化ペプチドは、以下の表 1 に列挙されるコンセンサス配列から選択される配列を含むか、またはそれからなる。

【0064】

最も好ましくは、前記ペプチドは、表 2 に列挙される特定のペプチドを含むか、またはそれらからなる。もちろん、例えば本明細書に開示されるように、別の自己組織化ペプチドと組み合わせて組織化する自己組織化ペプチドは、1つのキットまたは1つの組成物で処方されてもよい。

【0065】

配列番号 6、9、11、12、16 または 17 のペプチドは、特に有利であり、例えば、それらは比較的低濃度で利用できるため、細胞と非常に適合性であり、有益な電荷分布を有する。

【0066】

好ましくは、自己組織化ペプチドは、配列番号 6 の配列を含むか、またはそれからなる。配列番号 6 の配列からなるペプチドはまた、P11-4 と呼ばれ、本発明全体を通して好ましい。別の好ましい実施形態において、自己組織化ペプチドは、配列番号 9 の配列を含むか、またはそれからなる (P11-8)。

【0067】

本発明のキットまたは組成物はまた、配列番号 6 からなるペプチドに対して少なくとも 45% の配列同一性を有する少なくとも 1 つの自己組織化ペプチドを含んでもよい。好ま

10

20

30

40

50

しくは、ペプチドは、配列番号 6 からなるペプチドに対して少なくとも 54%、少なくとも 63%、少なくとも 72%、少なくとも 81% または少なくとも 90% の配列同一性を有するかまたは、前記ペプチドである。例えば、本発明のペプチドは、長さが 11 アミノ酸である。

【0068】

自己組織化ペプチドは、Ac-N末端および／またはNH₂-C末端、好ましくは両方を含む修飾ペプチド、または非修飾ペプチドであってもよい。ブロックされていない形態は脱アミノ化反応を開始する傾向があるため、配列番号 1 の全ての自己組織化ペプチドの末端は、安定性を高めるために好ましくはブロックされる。特に、配列番号 6、9、11、12、16 および 17 のペプチドは、Ac-N末端およびNH₂-C末端を含んでもよい。配列番号 18～29 は、本発明の修飾ペプチドに対応する。

【表 1】

表 1：好ましい自己組織化ペプチドのコンセンサス配列

配列番号	ペプチド名	西己タリ	例示的SAP
配列番号 1	コンセンサス配列 1	X1-X2-X1-X2-X1、 ここでX1は、グルタミン酸、アスパラギン酸、グルタミンおよびオルニチンからなる群から独立して選択され、X2は、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンおよびグルタミンからなる群から独立して選択される	P11-2, P11-4, P11-5, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-19, P11-20, P11-28, P11-29
配列番号 2	コンセンサス配列 2	X1-X2-X1-X2-X1、 ここでX1は、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から独立して選択され、 X2は、トリプトファンおよびフェニルアラニンからなる群から独立して選択される	P11-4, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-28, P11-29
配列番号 3	コンセンサス配列 3	X3-F-X1-W-X1-F-X1、ここでX1は、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から独立して選択され、 X3は、アルギニン、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から選択され、ここで好ましくはX3はアルギニンである	P11-4, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-28, P11-29
配列番号 4	コンセンサス配列 4	X4-X4-X3-F-X1-W-X1-F-X1-X4-X4、 ここでX1は、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から独立して選択され、 X3は、アルギニン、グルタミン酸、およびオルニチンからなる群から選択され、 X4は、グルタミン、グルタミン酸、セリン、スレオニン、およびオルニチンからなる群から独立して選択される。好ましくはX3はアルギニンである。独立して、好ましくはX4はグルタミンである。	P11-4, P11-8, P11-12, P11-13, P11-14, P11-17, P11-28, P11-29
配列番号 5	コンセンサス配列 5	Q-Q-R-F-X1-W-X1-F-X1-Q-Q、ここでX1は、グルタミン酸およびオルニチンからなる群から独立して選択される。	P11-4, P11-8

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：好ましい自己組織化ペプチド。位置X1は、下線が引かれる

配列番号	ペプチド名	配列（1つのレターコード）	P11-4に対する%アミノ酸同一性 (ClustalW (2.1,標準パラメータ))
配列番号 6	P11-4	QQRFE <u>W</u> E <u>F</u> EQQ	100
配列番号 7	P11-2	QQR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> EQQ	81.8
配列番号 8	P11-5	QQR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> QQQ	72.7
配列番号 9	P11-8	QQR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> EQQ	81.8
配列番号 10	P11-12	SSR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> ESS	45.4
配列番号 11	P11-13	EQEF <u>E</u> W <u>E</u> F <u>E</u> QE	72.7
配列番号 12	P11-14	QQO <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> QQQ	63.6
配列番号 13	P11-17	TTR <u>F</u> E <u>W</u> E <u>F</u> ETT	63.6
配列番号 14	P11-19	QQRQQQQQEQQ	54.5
配列番号 15	P11-20	QQRQEQEQQEQQ	72.7
配列番号 16	P11-28	QQO <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> QQO	45.4
配列番号 17	P11-29	QQEF <u>E</u> W <u>E</u> F <u>E</u> QQ	90.9
配列番号 30	P11-16	NNR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> ENN	45.4
配列番号 31	P11-18	TTR <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> ETT	45.4
配列番号 32	P11-26	QQOQQQQQQQQQ	36.4
配列番号 33	P11-31	SSO <u>F</u> Q <u>W</u> Q <u>F</u> OSS	27.3

【0069】

好ましくは、自己組織化ペプチドは、対象のエンドペプチダーゼに対する制限部位を有さない。それらはまた、細胞のための特別な認識モチーフを含む必要はない。

【0070】

一実施形態において、本発明によるキットまたは組成物において、自己組織化ペプチドは、主にモノマーの形態であり、例えば、自己組織化ペプチドの少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%は、モノマー状態で存在する。この目的のために、ペプチドが7.5以下のpHで組織化する場合、組成物のpHは、ペプチドが自己組織化を起こし始めるpH（例えば、P11-4の場合はpH7.5）、好ましくは前記pHより0.1から0.5pH単位高い、または前記pHより0.5pH単位を超えて高い。急速な凝集を避けるために、pHは、そのpHで緩衝されてもよい。齶蝕空洞への適用後すぐに凝集およびヒドロゲルの形成が始まる場合、それは有益であってもよい。したがって、pHは、緩衝することなく、ペプチドが自己組織化を受け始めるpHより0.1から0.5pH単位高くてもよい。一実施形態において、組成物は、例えばWO2014/027012に従って入手可能な乾燥ペプチドを含んでもよい。

【0071】

別の実施形態において、本発明によるキットまたは組成物は、主に組織化された形態、例えば少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%が組織化された形態、または本質的に組織化された形態の自己組織化ペプチド、および（組織化された形態を安定させるpHの）緩衝液を含む。典型的に、組織化された自己組織化ペプチドは、ヒドロゲルを形成する。

【0072】

タンパク質の組織化状態の選択は、いくつかの要因に依存する。自己組織化ペプチドの主にモノマーの形態は、脱灰エナメル質へのモノマーの拡散を改善し、より小さな空洞化病変、例えば、部分的空洞化病変または微小空洞を伴う病変（例えば、ICDAS1-3

）に特に有利であってもよい。主に組織化された形態は、ペプチドのより迅速な作用をもたらし、したがって、特により大きな空洞（例えば、ICDAS 4、5、または6）の機能を改善してもよい。自己組織化ペプチドおよび歯科用薬剤が混合される場合、典型的に、歯科用薬剤が硬化に必要なpHおよびイオン強度が、決定的である。歯科用薬剤および自己組織化ペプチドの両方を含む組成物の場合、それぞれのpHで、主にモノマーの自己組織化ペプチドまたは主にポリマーの自己組織化ペプチドのいずれかが使用されてもよい。

【0073】

相補的自己組織化ペプチド、例えばP11-4およびP11-8の組み合わせは、有意なより速い組織化時間を提供し、それらが互いに引き付け合うため、より速い適用および安定性をもたらす。

【0074】

例えば、本発明は、上記のように、例えばICDAS-IIIステージ4または5の齲蝕性病変などの空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための、（a）配列番号1によるコンセンサス配列、好ましくは配列番号2によるコンセンサス配列、より好ましくは配列番号3によるコンセンサス配列、さらにより好ましくは配列番号4によるコンセンサス配列、および最も好ましくは配列番号5によるコンセンサス配列などの配列番号1～5によるコンセンサス配列を含む自己組織化ペプチド、および（b）歯科用シーラント、好ましくはガラスアイオノマーセメントベースのシーラントなどの歯科用薬剤を含む組成物またはキットを提供する。特に、それは、二次齲蝕の防止のために使用されてもよい。

【0075】

好ましい実施形態において、本発明は、上記のように、好ましくは初期および進行性齲蝕性病変の両方の齲蝕性病変の処置に使用するための、より好ましくはICDAS-IIIステージ3～5の齲蝕性病変などの空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための、（a）配列番号6～17および30～33による配列から選択される配列またはそれに対して少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%の同一性を有する配列、好ましくは配列番号6による配列またはそれに対して少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、好ましくはそれからなる自己組織化ペプチド、および（b）歯科用シーラント、好ましくはガラスアイオノマーセメントベースのシーラントなどの歯科用薬剤を含む組成物またはキットを提供する。P-11は、本発明の文脈における使用に最も好ましい。特に、それは、二次齲蝕の防止のために使用されてもよい。

【0076】

特定の好ましい実施形態において、本発明は、上記のように、好ましくは齲蝕性病変の処置に使用するための、より好ましくはICDAS-IIIステージ3～5、例えば4または5の齲蝕性病変の処置に使用するための、（a）配列番号6による配列を含む、好ましくはそれからなる自己組織化ペプチド、および（b）ガラスアイオノマーセメントベースのシーラントを含む組成物またはキットを提供する。特に、それは、二次齲蝕の防止のために使用されてもよい。

【0077】

本発明の文脈において、使用される自己組織化ペプチドは、低pH、特に7.5未満のpH、例えば、P11-4で自己組織化を受けてもよい。典型的に、齲蝕性病変は、酸性pHを有し、病変内での自己組織化ペプチドの組織化を確実にする。低pH、特に7.5未満のpHで自己組織化を受ける好ましいペプチドは、P11-4である。

【0078】

自己組織化ペプチド（SAP）が7.5未満のpHで自己組織化するという語は、7.5未満のpHで自己組織化できることを意味する。イオン強度は、選択した自己組織化ペプチドの組織化状態にも影響する。好ましくは、本発明において使用される自己組織化ペプチドは、7.5未満のpHおよび少なくとも生理学的イオン強度で自己組織化することができる。7.5未満のpHおよび少なくとも生理学的イオン強度で自己組織化することができる自己組織化ペプチドは、例えば好ましいペプチド、P11-4の場合のように、前記pHで自己組織化を受け始めることができるが、それは必要ではない。それらはまた

10

20

30

40

50

、より高いかまたはより低い pH で自己組織化状態にあることができる。

【0079】

当業者は、溶液のイオン強度を決定および測定する方法を知っている。イオン強度 I は、一般に式

【数1】

$$I = \frac{1}{2} \sum z_i^2 b_i$$

に従って計算され、ここで z は原子価係数、 b_i は i 番目のイオン濃度のモル濃度 [$\text{mol} / \text{kg} \{ \text{H}_2\text{O} \}$] である。総和 Σ は、溶液中の全てのイオンに適用される。例えば、150 mM NaCl 溶液のイオン強度は約 $0.15 \text{ mol} / \text{L}$ である。これは、ほぼ血液のイオン強度でもある。口腔内に存在する唾液のイオン強度は、一般にはるかに低く、約 $0.04 \text{ mol} / \text{L}$ などである。本発明の文脈において、生理学的範囲のイオン強度は、 $0.15 \text{ mol} / \text{L}$ のイオン強度に対応すると見なされる。

【0080】

必要に応じて、機械的特性は、自己組織化ペプチドの濃度、さらには組成物に存在する分子およびイオンのタイプにより影響されることができる。本発明において使用される自己組織化ペプチドを含む組成物は、例えば、NaCl、および所望によりトリスなどの生物学的に適切な緩衝液を含んでもよい。

【0081】

一実施形態において、自己組織化ペプチドの組織化状態はまた、イオン強度により制御されてもよく、例えば、組織化は、カルシウム、リン酸塩および／またはフッ化物イオンを含んでもよい高イオン強度（例えば、 $0.15 \text{ mol} / \text{L}$ を超える）の緩衝液との組み合わせにより誘導されてもよい。

【0082】

病変中（または空洞化齲蝕性病変の表面と歯科用薬剤との間）の pH は、歯科用薬剤の pH により影響されてもよい。ほとんどの歯科用薬剤、例えばキトサンーアルギニンーアミドは、中性または酸性の pH を有する。

【0083】

あるいは、本発明の文脈において、使用される自己組織化ペプチドは、あるいは、高 pH、特に少なくとも 7.5 の pH で自己組織化を受けてもよい。この場合、典型的に、歯科用薬剤は、少なくとも 7.5 の pH を有し、例えば、Portland セメントまたは任意の水酸化カルシウムベースの材料である。高 pH、特に少なくとも 7.5 の pH で自己組織化を受ける好ましいペプチドは、P11-8 である。

【0084】

本発明の一態様は、上記の空洞化齲蝕性病変、好ましくはエナメル質の空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための、特に歯科用薬剤の失敗後の二次齲蝕の発生率の防止または低減に使用するための、本発明による組成物またはキットである。したがって、本発明の処置により二次齲蝕の発生率が低下する一次齲蝕性病変は処置されてもよい。典型的に、本発明の文脈における齲蝕性病変の処置は、歯科医師により実施される。

【0085】

処置は、(a) 歯の表面を洗浄すること、(b) 所望により歯の表面を乾燥させること、(c) 所望により歯の表面をエッチングすること、(d) キットの組成物または成分を齲蝕性病変に投与すること、および (e) 所望により硬化することを含んでもよく、ここで工程 (b) および (c) は存在する場合に任意の順序で実施されてもよい。

【0086】

典型的に、工程 (a) は、処置手順の工程 (b) から (e) に先行する。工程 (b) から (d) は、適用の順序がより柔軟であり、工程 (e) は通常、工程 (b) から (d) に続く。したがって、例えば、エッチング（適用される場合）は、乾燥の前または後、または工程 (d) などの間に実施されてもよく、通常、工程の順序および適用は、本発明にお

10

20

30

40

50

いて使用される歯科用薬剤のタイプに依存し、歯科用薬剤が自己組織化ペプチドなしで使用される場合、前記歯科用薬剤に対して典型的にとられる工程の順序および適用に対応する。例えば、樹脂ベースのシーラントを歯科用薬剤として使用する場合、樹脂ベースのシーラントの適用前に歯の表面をエッチングすることが有利である。樹脂ベースのシーラントは、ガラスイオノマーセメントよりも湿気に敏感である。したがって、樹脂ベースのシーラントの適用の場合、歯の表面を乾燥させることが有利である。好ましくは、この場合、歯は死なされかつエッチングされる。歯科医師は、異なる歯科用薬剤について推奨されることができる処置手順を知っている。

【0087】

工程(a)、「歯の表面を洗浄すること」は、少なくとも齲蝕性病変の表面が洗浄されることを意味する。すなわち、食物粒子、歯の沈着物、歯垢または歯科用フィルムなどの物質が、適切な方法により、歯の表面から、少なくとも齲蝕性病変の表面から除去される。かかる洗浄方法は、従来の歯ブラシによる処置、特定の歯科用ブラシ、例えば、歯垢の除去のためのブラシによる処置、歯科用スケーラーおよびカレットによる処置、例えば、抗菌性の洗口剤を使用する洗口剤の適用などを含んでもよい。好ましくは、洗浄は、プラークの除去を含む。洗浄はさらに、例えば、穿孔(d r i l l i n g)、空気研磨、またはレーザーアブレーションによる、スプーン掘削機の適用による、または化学機械的除去(例えば、Carisolv(登録商標)システムの使用)による、齲蝕性歯材料の部分的または完全な除去を含んでもよい。本発明の文脈において、齲蝕性歯材料の除去は、一般に必要ではなく、好ましくは穿孔は実施されない。

【0088】

それにもかかわらず、ICDAS-IIステージ3、4、5、および6の齲蝕性病変など、より進行した齲蝕ステージの齲蝕性病変の場合、虫歯になった歯材料を少なくとも部分的に除去することが有利であってもよい。齲蝕性歯材料の除去が実施される場合、齲蝕性歯材料は、穿孔ではなく、スプーン掘削機または化学機械的除去法を使用するなどの「穏やかな」方法により除去されることが好ましい。本発明者らは、(本明細書で好ましい)象牙質関与のないエナメル質病変の文脈において、齲蝕性材料を完全に除去する必要はないことを見出した。齲蝕性材料を除去するプロセスでインタクトな歯材料が除去されないことが特に好ましく、典型的にこのことは除去技術として穿孔が使用される場合に当てはまる。象牙質病変を有する病変の場合、好ましくは、齲蝕性材料は除去される。

【0089】

上記のように、工程(b)の適用、すなわち歯の表面を乾燥させることは、樹脂ベースのシーラント、歯科用結合剤、または樹脂ベースの複合材料などの特定の歯科用薬剤の適用に有利であってもよい。乾燥は、エッチング前(エッチングが実施される場合)、エッチング後、または工程(d)の文脈において、例えば自己組織化ペプチドの適用と歯科用薬剤の適用との間で実施されてもよい。通常、歯の表面を乾燥させることは、空気流を使用して実施される。

【0090】

さらに、工程(c)、すなわち歯の表面をエッチングすることは、樹脂ベースのシーラント、歯科用結合剤、または樹脂ベースの複合材料などの特定の歯科用薬剤の適用に有利であってもよい。エッチングは、歯科用シーリングの手順で従来から使用される一般的な手法である。「エッチング」は、自己組織化ペプチドおよび／または歯科用シーラント材料などの歯科用薬剤が流入できる歯の表面に微視的な多孔性を作り出すことを意味し、それにより保持を増加させ、表面領域を増加させ、歯科用薬剤と歯の表面との間の結合の強度を改善する。本発明の文脈において使用されてもよいエッチング剤は、マレイン酸、EDTA、クエン酸、酒石酸、リン酸、硝酸、およびポリアクリル酸を含む。特に好ましいエッチング剤は、リン酸であり、これはしばしばコンディショニング剤とも呼ばれる。典型的に、エッチング剤は、洗浄され、必要に応じて乾燥された歯の表面に、10から60秒の間、例えば15から30秒の間、適用される。エッチングの際、好ましくは、歯の表面は、例えば水ですすぐれる。適用される歯科用薬剤に応じて、歯の表面は、例えば樹

脂ベースのシーラントの場合、歯科用薬剤の適用前の所望のすすぎ工程の後に乾燥される。一実施形態において、エッチングは、自己組織化ペプチドの適用後、歯科用薬剤の適用前に実施される。

【0091】

工程(d)は、齲蝕性病変、好ましくは空洞化齲蝕性病変へのキットの組成物または成分の投与を含む。このことは、キットの組成物または成分が、歯科医師に既知である適切な技術により、例えば充填により、齲蝕性病変に投与されることを意味する。本発明のキットが齲蝕性病変の処置に使用される時、好ましくは、工程(d)は、(i)自己組織化ペプチドまたは自己組織化ペプチドを含む組成物(キットに含まれる)を齲蝕に投与すること、および次いで(ii)歯科用薬剤を齲蝕性病変に投与することを含む。典型的に、「歯科用薬剤の適用」は、例えば製造業者の指示に従って、歯科医師により専門的かつ従来通りに実施されるような適用を指す。自己組織化ペプチドは、例えば適切な緩衝液中の溶液として、投与されてもよい。自己組織化ペプチドは、任意の適切なアプリケーション、例えばシリンジ、スポンジなどにより齲蝕性病変に投与されてもよい。例えば、Curodont(登録商標)Repairにおいて使用される用途が、使用されてもよい。好ましくは、キットは、アプリケーションも含む。

10

【0092】

一実施形態において、工程(d)は、自己組織化ペプチドおよび歯科用薬剤の混合物を空洞化齲蝕性病変に投与することを含む。この混合物は、本発明による組成物、または投与前または投与時に混合される本発明のキットの成分であってもよい。混合物は、例えば製造業者の指示に従って、それぞれの歯科用薬剤のために歯科の分野で従来通りに実施されるように投与されてもよい。

20

【0093】

所望の工程(e)、つまり硬化することの適用は、使用する歯科用薬剤に依存する。ほとんどの歯科用薬剤は、ある種の硬化を必要とする。「硬化すること」なる語は、化学反応(重合など)または物理的作用(蒸発など)が発生し、より硬く、より強く、またはより安定した連結(結合など)または物質(硬化された樹脂など)がもたらされるプロセスを指す。歯科材料についての典型的な硬化は、化学的硬化、光の適用による硬化、熱硬化、またはそれらの組み合わせである。

【0094】

したがって、例えば、本発明は、上記のように、齲蝕性病変、好ましくはICDAS-IIIステージ3、4または5の齲蝕性病変などの空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための本発明による組成物またはキットを提供し、ここで齲蝕性病変の処置は、以下の工程を含む：(i)プラークを除去することを含む歯の表面を洗浄すること、特に齲蝕性病変の表面を洗浄することであって、所望により虫歯になった材料を部分的または完全に除去することを含み、ここで好ましくは穿孔が実施されない、洗浄すること、(ii)配列番号1~5によるコンセンサス配列を含む自己組織化ペプチド(例えば、P11-4)などの上記の自己組織化ペプチドを含む組成物を齲蝕性病変に投与すること、(iii)ガラスアイオノマーセメントベースのシーラントまたはフッ化物ワニスなどの歯科用薬剤を齲蝕性病変に投与すること、および(iv)例えば乾燥による、フッ化物ワニスを硬化すること、または例えば化学的硬化または化学的硬化および可視光による硬化の組み合わせによる、ガラスアイオノマーセメントベースのシーラントを硬化すること。工程の順序は、(i)から(iv)までであってもよい。

30

40

【0095】

本発明に従って使用するための組成物またはキットの別の例は、上記のように、齲蝕性病変、好ましくはICDAS-IIIステージ3、4または5の齲蝕性病変などの空洞化齲蝕性病変の処置に使用するための本発明による組成物またはキットであり、ここで齲蝕性病変の処置は、好ましくは製造業者の指示に従って、以下の工程を含む：(i)プラークを除去することを含む歯の表面を洗浄すること、特に齲蝕性病変の表面を洗浄することであって、所望により虫歯になった材料を部分的または完全に除去することを含み、ここで好ま

50

しくは穿孔が実施されない、洗浄すること、(i i) 所望により齲蝕性病変の表面を乾燥させること、(i i i) リン酸などのエッチング剤を齲蝕性病変の表面に適切な期間適用し、それにより齲蝕性病変を有する歯の表面をエッチングすること、(i v) 例えばすずぎによる、エッチング剤を除去すること、(v) 配列番号1～5によるコンセンサス配列を含む自己組織化ペプチド(例えば、P 1 1-4)などの上記の自己組織化ペプチドを含む組成物を齲蝕性病変に投与すること、(v i) 齲蝕性病変を有する歯の表面を乾燥させること、(v i i) 樹脂ベースのシーラントを投与すること、および(v i i i) 適切な硬化方法により樹脂ベースのシーラントを硬化すること。

【0096】

本発明の文脈における歯科用薬剤の選択は、処置される齲蝕性病変のタイプにより影響されてもよい。例えば、本発明は、任意のサイズの空洞化齲蝕性病変、または歯のくぼみおよび／または亀裂における咬合性齲蝕性病変のための歯科用シーラントの使用を有利に可能にする。

【0097】

さらに、本発明は、キットの成分または本発明の組成物を前記齲蝕性病変に投与することを含む、空洞化齲蝕性病変を処置するための方法を提供する。例えば、この方法は、齲蝕性病変の処置に使用するための組成物およびキットについて上記のように、上記の工程(a)から(e)、すなわち、(a) 歯の表面を洗浄すること、(b) 所望により歯の表面を乾燥させること、(c) 所望により歯の表面をエッチングまたは調整すること、(d) キットの組成物または成分を齲蝕性病変に投与すること、および(e) 所望により硬化

【0098】

本発明は、追加の技術的問題をさらに解決する。特に、齲蝕性病変の掘削中に、歯髄が露出するかまたはほとんど露出されてもよく、歯髄が歯科材料(シーラント、結合剤、充填剤、樹脂など…)に逆らって反応するため、歯髄炎または歯髄の収縮の危険性が高まる。驚くべきことに、本発明者らは、歯科修復物が歯髄に近づく時に歯髄が劣化するのを防止するために、歯科医が本発明のキットまたは組成物を使用できることを見出した。したがって、本発明は、覆髄に使用するための本発明による組成物またはキットを提供する。歯科材料は、歯科用シーラントまたは結合剤、または充填剤などの上記の歯科用薬剤であってもよい。それは、ガラスアイオノマーセメントおよび樹脂修飾ガラスアイオノマーセメントを含む群から選択されるガラスアイオノマーセメントベースのシーラント、またはポリ酸修飾複合材料樹脂および樹脂ベースの複合材料からなる群から選択される樹脂ベースのシーラントであってもよい。この文脈において、樹脂ベースの複合材料は、好ましい歯科材料である。

【0099】

例えば、例えば齲蝕性病変を洗浄する、特に掘削することの文脈において、歯髄が(当業者により認識されることができるよう、歯髄または歯髄炎の歯髄の収縮のリスクを高める程度まで)露出しているかまたはほぼ露出している場合、自己組織化ペプチド(例えば、P 1 1-4またはP 1 1-4およびP 1 1-8の混合物、好ましくはP 1 1-4)溶液は適用されて、歯髄を保護し、再石灰化を改善してもよく、次いで歯科材料、例えば歯科用シーラントが、適用される。

【0100】

あるいは、自己組織化ペプチド(例えば、P 1 1-4またはP 1 1-4およびP 1 1-8の混合物、好ましくはP 1 1-4)および歯科材料は、適用前に混合されてもよく、このことは歯科材料も歯髄と生体適合性である場合(例えば、MTA)、最も関連する。

【0101】

本発明の組成物またはキットは、覆髄に使用されてもよい。

【0102】

覆髄は、直接的または間接的な覆髄であってもよい。本発明の文脈において使用される自己組織化ペプチドにより改善することができる、間接的な覆髄のために残っている軟化

10

20

30

40

50

象牙質の薄層の再石灰化は、特に有利である。グラスアイオノマーまたは樹脂修飾グラスアイオノマーはまた、本発明の覆髓の文脈において、特に間接的な覆髓のために使用できる。必要に応じて、覆髓の上に異なる層の歯科用シーラントが適用されてもよい。

【0103】

自己組織化ペプチドは、歯髓の上に置かれ、歯科用充填材料の細胞毒性による収縮から歯髓を保護する場合、再石灰化のためのカルシウムイオンの1つの供給源は、歯髓であってもよい。覆髓の場合、再石灰化のためのイオンは歯髓から（または歯髓の血液供給を介して）発生し、再石灰化は配置直後に（充填の失敗または微小ギャップまたは微小漏洩の形成なしに／前に）開始できる。もちろん、フッ化物を含む追加のイオンは、歯科材料から発生してもよい。したがって、グラスアイオノマーセメントなどのフッ化物放出歯科材料も、この文脈において有利である。

10

【0104】

本発明は、以下の実施例により示されるが、限定されない。本明細書で引用される全ての参考文献は、本明細書に完全に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0105】

図の凡例

図1. 1 部分的空洞化齲蝕性病変（ICDASクラス3）の処置。

- A：部分的空洞化歯の断面；左側の部分的キャビテーション。
- B：歯の洗浄後、ここでは掘削なしに、主にモノマーの自己組織化ペプチド（例えば、P 1 1 - 4、片）溶液の歯の表面への適用。自己組織化ペプチドは、空洞に拡散し始める。
- C：自己組織化ペプチド、例えばP 1 1 - 4は、低いpHのために空洞中で組織化し、マトリックスを生成する。
- D：歯の表面が乾燥し、組織化されたP 1 1 - 4リボンおよびファイバーが病変内に残る
- E：溶液が空洞中に吸収された後、グラスアイオノマーセメント（GIC）などのシーラントが適用され、唾液およびグラスアイオノマーセメントから病変体へのイオン（カルシウムおよびリン酸塩）の拡散を可能にする。
- F：病変内の石灰化（六角形）は、失敗したシーラントを保護し、（シーラント、例えばGICにより保護される）病変の下に石灰化構造をもたらす。

20

GICの失敗後、完全に再生された歯の表面および構造が残る。

30

【0106】

図1. 2

- A：部分的空洞化歯の断面；左側の部分的キャビテーション。
- B：掘削された齲蝕病変
- C：充填剤と同時または順次の、モノマーのP 1 1 - 4（片）の適用。
- D：歯と充填剤との間の界面に充填剤（灰色）およびフィブリルP 1 1 - 4（長い片）を有する抜歯歯
- E：充填剤と歯との間の微小ギャップ内の石灰化作用（六角形）。リン酸カルシウム（Calcium Phosphate）は、充填剤（グラスアイオノマーセメントの場合）、唾液、またはパルプ（象牙質液を介して）のいずれかから供給される。

40

【0107】

図2 実施例2に記載される、齲蝕モデルにおける本発明の組成物による空洞化齲蝕性病変（ICDASクラス4）の処置。右および左の列に、2つの代表的な例が示される。

- A、B：人工虫歯の穿孔
- C、D：1滴のP 1 1 - 4、10mg/mL、pH8の適用
- E、F：グラスアイオノマーセメント（Aqual Ionofill Plus, VOCO）の適用

【0108】

図3 実施例3に記載される、齲蝕モデルにおける本発明のキットを用いた空洞化齲蝕性病変（ICDASクラス4）の処置。右および左の列において、2つの代表的な例が示

50

される。

A、B：人工空洞の穿孔。

C、D：1滴のP11-4、10mg/mL、pH8と混合されるグラスアイオノマーセメント（Aqual Ionofill Plus，VOCO）の適用。

【0109】

図4 ワニス、グラスアイオノマーセメント、およびParo-Amin Fluor Geléeからのモデル物質Congo RedおよびP11-4の放出プロファイル。実験は、実施例6および7に特定されるように行われた。放出は、記載されるように測定され、任意単位（AU）で特定される。図4Aは、ワニスDuraphat（試料A1）およびグラスアイオノマーセメントAqua Ionofill Plus（試料B1）からのCongo Redの放出を示し、図4Bは、paro Amin Fluor Gelée（試料2）からのCongo Redの放出を示す。図4Cは、ワニスDuraphat（試料AP）およびグラスアイオノマーセメントAqua Ionofill Plus（試料BP）からのモノマーのP11-4の放出を示す。

【0110】

実施例

実施例1

部分的空洞化病変（ICDASクラス3）を、洗浄する。それは、掘削されるか（図1.2）または掘削されない（図1.1）かのいずれかである。所望により掘削を含む洗浄後、自己組織化ペプチド（例えば、P11-4）を、洗浄された歯の表面、特に虫歯に適用する。自己組織化ペプチドは、空洞に拡散し始める。そこでは、自己組織化ペプチドが低pHのために組織化し、マトリックスを生成する。溶液が象牙質またはエナメル質に吸収された後（10秒から5分、例えば表面に依存し、エナメル質よりも象牙質におけるより迅速な吸収）、グラスアイオノマーセメントなどのシーラントが適用され、これはイオン（Caおよびリン酸塩）を唾液またはグラスアイオノマーから病変体へ移動させる。このことは、シーラントにより保護されるマトリックス中の石灰化の開始を可能にする。シーラントが歯から脱落した後、典型的には、数ヶ月または数年後、二次齲蝕がない状態で、完全に再生された歯の表面および構造が残る。

【0111】

実施例2

切除されたウシ切歯において穿孔することによって生成される人工ICDASクラス4病変を、製造業者の指示に従って、特に1滴のP11-4、10mg/mL、pH8、続くグラスアイオノマーセメント（Aqual Ionofill Plus，VOCO）の適用により、本発明のキットで処置した。簡単に言うと、ポリアクリル酸コンディショナーを10秒間適用し、すすぎ、軽く乾燥させ、グラスアイオノマーを適用し、仕上げ手順の前に材料を成熟させた。主な手順を図2に示す。P11-4と組み合わせずに適用される修復物と区別できない硬い修復物を生じるように硬化されるグラスアイオノマーセメント（データは示さず）。出願後1週間まで、差異は決定できなかった。

【0112】

実施例3

切除されたウシ切歯において穿孔することによって生成される人工ICDASクラス4病変を、本発明の組成物で処置した。製造業者の指示に従って、グラスアイオノマーセメント粉末（Aqual Ionofill Plus，VOCO）を調製した。100mgあたり1mgのP11-4を加え（1mLの粉末あたり10mg）、水と混合した。製造業者の推奨に従って、粉末を溶解した。溶液を、製造業者により推奨されるように、30秒間混合し、歯の表面に適用した（上記のように）。主な手順を図3に示す。

【0113】

P11-4と組み合わせずに適用される修復物と区別できない硬い修復物を生じるように硬化されるグラスアイオノマーセメント（データは示さず）。出願後1週間まで、差異は決定できなかった。

【0114】

実施例4－二次齲蝕の防止

切除されたウシ切歯において穿孔することによって生成される人工ICDASクラス4病変を有する歯を、以下の3つの異なるプロトコルに従って、P11-4の非存在下または存在下で、歯科用シーラント（例えば、グラスアイオノマー（例えば、Aqual Ionofill Plus, VOCO））で処置する。

1) 製造業者の指示に従って、歯科用シーラントを虫歯の洗浄された表面に適用する。

2) P11-4、10mg/mL、pH8の液滴を、空洞の表面がカバーされるように、空洞の洗浄された表面に適用する。溶液が歯の表面に本質的に吸収された後、製造業者の指示に従って、歯科用シーラントを空洞の洗浄された表面に適用する。

3) 製造業者の指示に従って、グラスアイオノマーセメント粉末（Aqual Ionofill Plus, VOCO）を調製する。100mgあたり1mgのP11-4を追加し（1mlの粉末あたり10mg）、水と混合する。製造業者の指示に従って、粉末を溶解させる。製造業者により推奨されるように、溶液を30秒間混合し、歯の表面に適用した（上記のように）。

【0115】

歯を、蒸留水中に24時間保存した。次いで、歯を、熱サイクル（500サイクル、5～55℃）し、塩基性フクシンに浸し、切片化し、実体顕微鏡を使用して色素の浸透および再石灰化について分析した（例えば、Hepdeniz et al., 2016, Eur J Dent. 10（2）：163－169に記載されるように）。

【0116】

微小ギャップまたは微小漏洩の形成および歯科用シーラントの収縮を経時的にモニターし、微小ギャップの場所における再石灰化を分析する。異なる群を比較する。

【0117】

実施例5－覆髄－血液供給からの歯髄およびリン酸カルシウムによる再石灰化。

歯科齲蝕のため歯髄を露出している空洞を、掘削する。製造業者の指示に従って、歯科用材料、例えば樹脂複合材料を置く（例えば、適切に、層への適用および光硬化）前に、歯髄を、P11-4溶液（例えば、100μl、10mg/mL、pH8）でカバーする。

【0118】

歯髄は症状がなく（つまり歯髄炎はなく）、1年後のフォローアップX線検査において、歯髄の収縮を評価する。

【0119】

実施例6－放出プロファイル。

当業者に周知であるように、薬剤、すなわちフッ化物または自己組織化ペプチドの放出プロファイルは、材料のマトリックスに依存する（Mousavinasab et al., 2009, Dent Res J (Isfahan) 6（2）：75－81）。以下の実験において、自己組織化ペプチドであるCongo Redを模倣したモデル物質の放出プロファイルを、歯科材料中への組み込み後に評価した。

【0120】

通常それぞれの産物の0.5～0.75mLの使用を記載する使用のための指示（IFU）に従って、材料を調製および適用した。唾液を模倣するために、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）を使用した。PBSは、人体の浸透圧およびイオン濃度に一致する－それは等張である。一定の唾液流束を模倣するために、適用された量を、約20mLである1時間の唾液流束に等しい溶液中に置いた。材料の拡散を、光度計を使用して500nmで評価した。

10

20

30

40

50

【表 3】

材料

名前	供給者	物品ID	ロット	試料ID
Duraphat (Duraphat (登録商標) 歯科懸濁液、ワニス)	Colgate	Na	227955	A
Aqua Ionofil Plus (グラスアイオノマー 修復材料)	Voco	1513	1827129	B
Paro-Amin Fluor Gelée	Esro	--	1919-1	2
PBS-Taps	Sigma	P4417		
水	Credentis	--	--	
オリゴペプチド -104	Bachem	E104	1000020803	--
Congo Red	Sigma	C6767	BCBR1055	
エタノール	Credentis	--	--	
シリンジ 1 mL	Codan	--	--	
天秤	Mettler Toledo	AE200	--	
UV Vis	Pharmacia	LKB Ultraspec II	--	
UV キュベット	Brand	--	--	
スバチュラ				
スライドガラス	VWR	--	--	
エッペンドルフチューブ 2mL	VWR	--	--	
50 mL 遠心管	VWR	--	--	

【0121】

放出プロファイル

a) ワニス (Duraphat) および paro Amin Fluor Gelée の調製

供給者 IFU によると、0.5～1 mL のワニスを齲蝕性部位に追加することが勧められる。Congo Red の濃度を、UV Vis において明確なシグナルを導くように選択した。

- －12 mg の Congo Red を 2 mL エッペンドルフチューブ中に置く
- －シリンジで 2 mL のワニスを直接チューブ中に追加する
- －含有量均一性に達するまで Congo Red およびワニスを激しく混合する
- －シリンジで産物をピックアップする
- －IFU で推奨されるように、0.5～0.75 mL の産物をスライドガラス上に薄膜として置く
- －IFU に従って、風乾する

b) Ionofil (グラスアイオノマー修復材料) の調製

- －12 mg の Congo Red を直接歯科用カップ中に置く
- －IFU に従って、スプーン 2 杯の Ionofil Plus を追加する
- －IFU に従って、2 滴の水を加え、混合する
- －産物の量をスライドガラス上に置く

c) インキュベーション

保存のための 1 % EtOH を含む PBS 溶液を調製する

- －スライドを 50 mL 遠心管中に置く
- －20 mL の PBS を追加する
- －回転ホイール上に置く

d) 測定および計算

- －1 mL の培養液を UV-Cell 中に直接デカントする

- 500 nm、対照／ブランク＝1% EtOHを含むPBSで測定する
- 測定値からCongo Redなしの対照を差し引く

【0122】

結果および考察

材料の処方に関係なく、産物中に容易に組み込まれるモデル物質。このことは、均一な赤／茶色の分散が可視であるため、含有量均一性の視覚的評価により示される。

【0123】

モデル物質は、3つのフッ化物含調製物全てから人工唾液中に拡散することもできる。処方に応じて、個々の処方の放出プロファイルは異なる。

【0124】

モデル物質であるCongo redは、ワニスDuraphatおよびグラスアイオノマーセメント（図4A）、ならびに比較に使用されるparo Amin Fluor Gelee（図4B）から放出された。ワニスからの放出は、グラスアイオノマーセメントからの放出よりも迅速であった。グラスアイオノマーセメントからの放出は、一定であり、時間とともに増加することがわかる。

【0125】

実施例7-P11-4の放出プロファイル。

実施例7を、本質的に実施例6として実施したが、他に記載されない限り、自己組織化ペプチドP11-4を用いた。モノマーの形態の12mgのP11-4（credentis AG）を、上記の量および条件下で、ワニスDuraphat（試料ID：AP）またはグラスアイオノマーセメントAqua Ionofil Plus（試料ID BP）のいずれかに追加した。インキュベーションを、室温で静的な方法で実施した。測定は280 nmであり、ペプチドを含まない緩衝液についての対照値を、測定値から差し引いた。

【0126】

結果を図4Cに示す。以前のデータを確認すると、実験は、テストされるマトリックス、つまりDuraphat（試料AP）またはAqua Ionofil Plus（BP）からのペプチドの驚くほど良好な拡散を示し、これはモデル物質で得られるデータを確認する。

【0127】

P11-4は、ワニスおよびグラスアイオノマーセメントの両方からゆっくりと実質的に一定に放出される。放出されるペプチドの量は、数日間測定された時間とともに増加する。ワニスからの放出は、グラスアイオノマーセメントからの放出より迅速である。したがって、処方に応じて、グラスアイオノマーセメントなどのシーラントを使用することによって遅い放出を、またはワニス、例えばコロフォニウム含有処方で「速い」放出を得ることができる。

【0128】

ワニス、例えばDuraphatで見られるような早い放出は、適用直後のペプチドの性能に有益な影響を有してもよく、このことは、例えばワニスによりカバーされる病変の再石灰化に、特に役立ってもよい。

【0129】

他方、より長い放出は、二次病変の防止または処置に特に有利であってもよく、これは、処置された（充填された）病変上のシーラントの下または端で、経時的にゆっくりと発達してもよい。薬剤はワニスからより長期間にわたってシーラント、例えばグラスアイオノマーセメントから放出されると結論付けるのが、妥当である。シーラント、例えばグラスアイオノマーセメントの歯上の平均時間もワニスについてより長いため、このことは適切である。さらに、充填物から放出される自己組織化ペプチドは、長期間その場に留まってもよい。

10

20

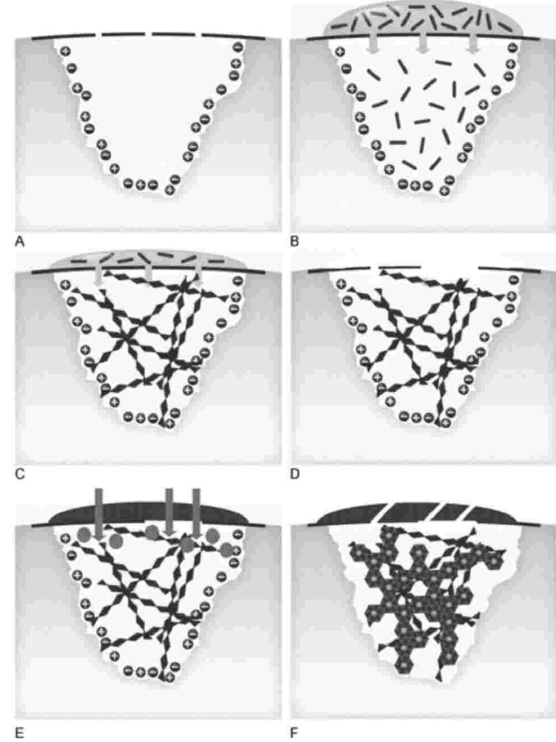
30

40

50

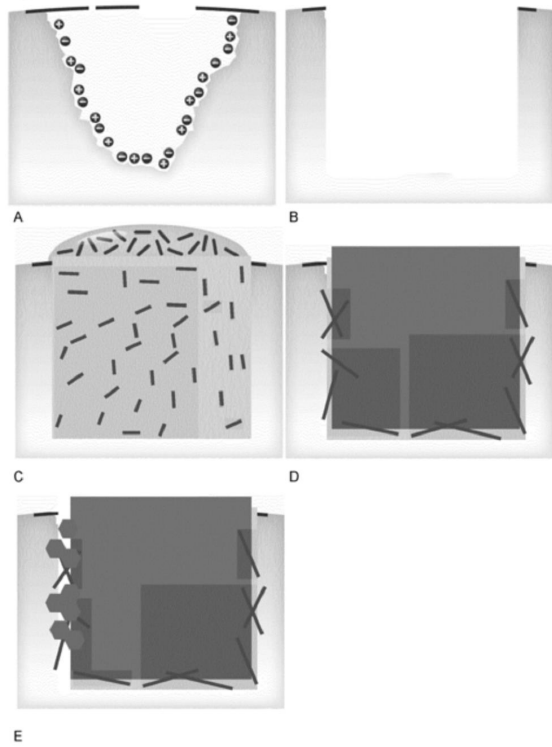
【図面】
【図 1 - 1】

Fig. 1.1



【図 1 - 2】

Fig. 1.2

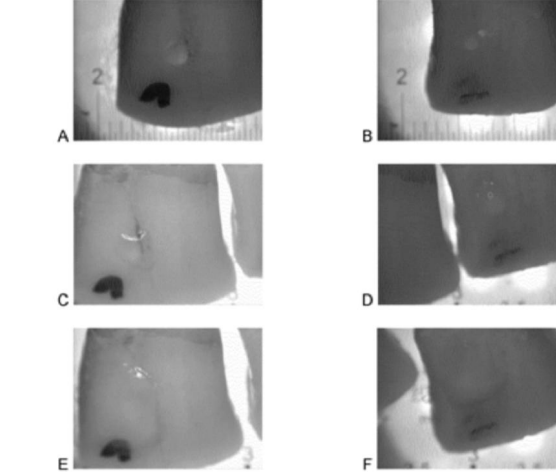


10

20

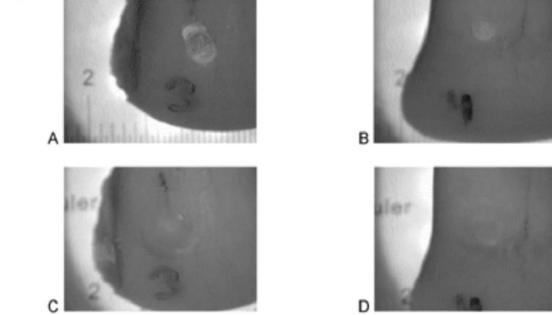
【図 2】

Fig. 2



【図 3】

Fig. 3

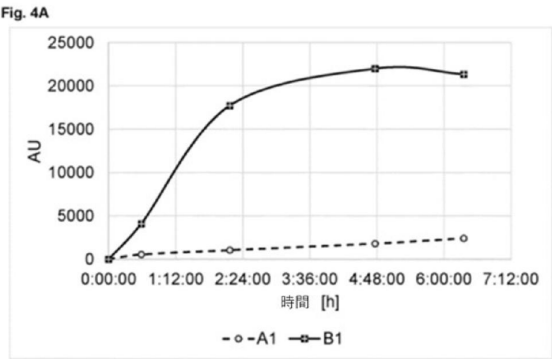


30

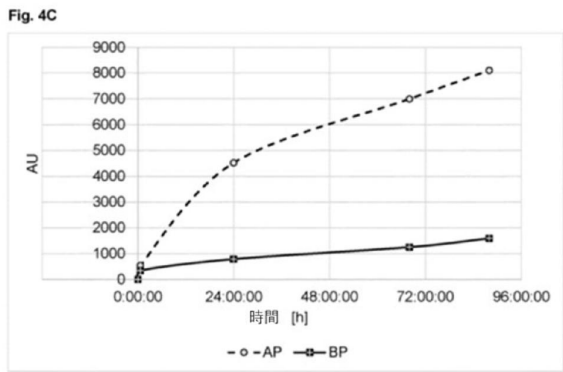
40

50

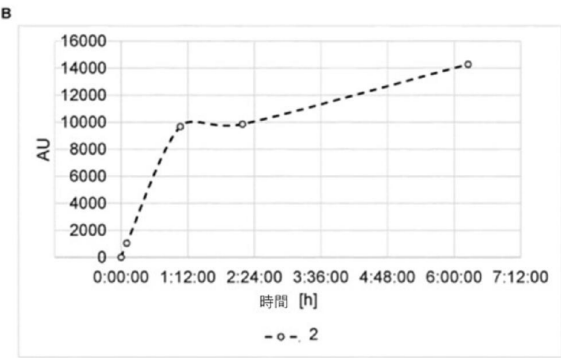
【図 4 - 1】



【図 4 - 2】



10



20

【配列表】

0007644985000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P **1/02 (2006.01)**
C 0 7 K **7/06 (2006.01)**

F I

A 6 1 P **1/02**
C 0 7 K **7/06** **Z N A**

スイス 5 2 1 0 ヴィンディシュ、ミュリガーシュトラッセ 1 6 テー

(72)発明者 フーク、ミヒャエル

スイス 4 8 0 0 ツォフィンゲン、リギヴェーク 1 1

(72)発明者 ノヴィ、ブライアン ビー

アメリカ合衆国 0 2 1 6 9 マサチューセッツ州クインシー、シー・アベニュー 8 9

審査官 渡邊 潤也

(56)参考文献 Journal of Dental Research, 2019年01月05日, 98(3), 347-354

Front Dent., 2019年01月20日, 16(1), 21-30

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)