

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-503961
(P2025-503961A)

(43)公表日 令和7年2月6日(2025.2.6)

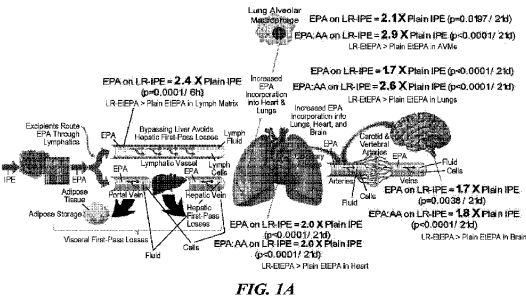
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/202 (2006.01)	A 6 1 K	31/202	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	31/201 (2006.01)	A 6 1 K	31/201	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/336 (2006.01)	A 6 1 K	31/336	4 C 2 0 6	
A 6 1 K	31/357 (2006.01)	A 6 1 K	31/357		
A 6 1 K	31/5575 (2006.01)	A 6 1 K	31/5575		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全135頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-544420(P2024-544420)	(71)出願人	514000406	アマリン ファーマシューティカルズ アイルランド リミテッド アイルランド国, ダブリン ディー 0 2 ディーケー 1 8, ダブリン 2, ハーコート ストリート 8 8	
(86)(22)出願日	令和5年1月26日(2023.1.26)	(74)代理人	100107456		
(85)翻訳文提出日	令和6年8月27日(2024.8.27)	(74)代理人	弁理士 池田 成人		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/011651	(74)代理人	100162352		
(87)国際公開番号	WO2023/146984	(74)代理人	弁理士 酒巻 順一郎	メイソン, リチャード, プレストン アメリカ合衆国, ニュージャージー州, ブリッジウォーター, ルート 2 2 4	
(87)国際公開日	令和5年8月3日(2023.8.3)	(74)代理人	100123995		
(31)優先権主張番号	63/303,365	(72)発明者	弁理士 野田 雅一		
(32)優先日	令和4年1月26日(2022.1.26)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			最終頁に続く	
(31)優先権主張番号	63/303,383				
(32)優先日	令和4年1月26日(2022.1.26)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(31)優先権主張番号	63/304,042			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 脂肪酸のリンパ放出組成物並びにリンパ組み込み及び全身疾患治療のためのその使用

(57)【要約】

提供されるのは、1つ以上の多価不飽和脂肪酸又はこれらの誘導体、リン脂質源、及び任意選択的に1つ以上の追加の乳化剤を含む組成物、並びにそれらを使用して様々な疾患を治療する方法である。いくつかの実施形態では、提供されるのは、エイコサペンタエン酸エチルエステルのリンパ放出組成物 (LR-E t EPA)、並びにそれを使用して、組織における EPA 取り込みを増加させ、心肺疾患、腎疾患、神経学的疾患、及びがんを含む様々な疾患を治療する方法である。

【選択図】 図 1 A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 少なくとも 15 重量%の 1 つ以上の多価不飽和脂肪酸 (P U F A) 又はそれらの誘導体と、

(b) 1 重量%～85 重量%のリン脂質源と、を含む、組成物。

【請求項 2】

(c) 1 重量%～20 重量%の 1 つ以上の乳化剤を更に含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記 1 つ以上の P U F A 又はそれらの誘導体が、リノール酸 (L A)、ガンマーリノール酸 (G L A)、ジホモガンマーリノール酸 (D G L A)、アラキドン酸 (A A)、アドレン酸 (A d A)、オメガ-6 ドコサペンタエン酸 (D P A 6)、アルファ-リネオレイン酸 (l i n e o l e i c a c i d) (A L A)、ステアリドン酸 (S D A)、オメガ-3 エイコサテトラエン酸 (E T A)、エイコサペンタエン酸 (E P A)、ドコサペンタエン酸 (D P A)、ドコサヘキサエン酸 (D H A)、L A 誘導体、G L A 誘導体、D G L A 誘導体、A A 誘導体、A d A 誘導体、D P A 6 誘導体、A L A 誘導体、S D A 誘導体、E T A 誘導体、E P A 誘導体、D P A 誘導体、及び D H A 誘導体からなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

P U F A 誘導体が、オキシリピンを含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 L A 誘導体が、9-ヒドロペルオキシ-オクタデカジエン酸 (9-H p O D E)、13-ヒドロペルオキシ-オクタデカジエン酸 (13-H p O D E)、9-ヒドロキシ-オクタデカジエン酸 (9-H O D E)、13-ヒドロキシ-オクタデカジエン酸 (13-H O D E)、9, 10, 13 トリヒドロキシ-オクタデセン酸 (9, 10, 13 T r i H O M E)、9, 12, 13 トリヒドロキシ-オクタデセン酸 (9, 12, 13 T r i H O M E)、9-オキソ-オクタデカジエン酸 (9-オキソ-O D E)、13-オキソ-オクタデカジエン酸 (13-オキソ-O D E)、9, 10-エポキシ-オクタデセン酸 (9, 10-E p O M E)、12, 13-エポキシ-オクタデセン酸 (12, 13-E p O M E)、9, 10-ジヒドロキシ-オクタデセン酸 (9, 10-D i H O M E)、及び 12, 13-ジヒドロキシ-オクタデセン酸 (12, 13-D i H O M E) からなる群から選択される、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記 G L A 誘導体が、6-ヒドロキシ-オクタトリエン酸 (6-H O T r E 又は 6-ヒドロキシ-G L A)、7-ヒドロキシ-オクタトリエン酸 (7-H O T r E 又は 7-ヒドロキシ-G L A)、9-ヒドロキシ-オクタトリエン酸 (9-H O T r E 又は 9-ヒドロキシ-G L A)、10-ヒドロキシ-オクタトリエン酸 (10-H O T r E 又は 10-ヒドロキシ-G L A)、12-ヒドロキシ-オクタトリエン酸 (12-H O T r E 又は 12-ヒドロキシ-G L A)、13-ヒドロキシ-オクタトリエン酸 (13-H O T r E 又は 13-ヒドロキシ-G L A)、6, 13-ジヒドロキシ-オクタジエン酸 (6, 13-D i H O D E 又は 6, 13-ジヒドロキシ-G L A)、及びトリヒドロキシ G L A 誘導体 (トリヒドロキシ-G L A) からなる群から選択される、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 D G L A 誘導体が、プロスタグランジン D 1 (P G D 1)、プロスタグランジン E 1 (P G E 1)、15-ヒドロキシ-P G E 1、19-ヒドロキシ-P G E 1、13, 14-ジヒドロキシ-P G E 1、13, 14-ジヒドロキシ-15-ケト-P G E 1、プロスタグランジン F 1 α (P G F 1 α)、6-ケト-P G F 1 α、15-ケト-P G F 1 α、13, 14-ジヒドロキシ-P G F 1 α、15, 19-ジヒドロキシ-P G F 1 α、13, 14-ジヒドロキシ-15-ケト P G F 1 α、プロスタサイクリン I 1 (プロスタ

10

20

30

40

50

グランジン I 1 又は P G I 1)、トロンボキサン A 1 (T X A 1)、トロンボキサン B 1 (T X B 1)、ロイコトリエン B 3 (L T B 3)、ロイコトリエン C 3 (L T C 3)、ロイコトリエン D 3 (L T D 3)、ロイコトリエン E 3 (L T E 3)、5-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸 (5-H p E T r E)、8-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸 (8-H p E T r E)、12-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸 (12-H p E T r E)、15-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸 (15-H p E T r E)、5-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (5-H E T r E)、8-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (8-H E T r E)、12-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (12-H E T r E)、15-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (15-H E T r E)、8, 9-エポキシ-エイコサジエン酸 (8, 9-E p E D E)、11, 12-エポキシ-エイコサジエン酸 (11, 12-E p E D E)、14, 15-エポキシ-エイコサジエン酸 (14, 15-E p E D E)、8, 9-ジヒドロキシ-エイコサジエン酸 (8, 9-D i H E D E)、11, 12-ジヒドロキシ-エイコサジエン酸 (11, 12-D i H E D E)、及び 14, 15-ジヒドロキシ-エイコサジエン酸 (14, 15-D i H E D E) からなる群から選択される、請求項 3 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

前記 A A 誘導体が、6-ケト-プロスタグランジン F 1 アルファ (6 k-P G F 1 a)、トロンボキサン B 2 (T X B 2)、11-デヒドロ-トロンボキサン B 2 (11-d T X B 2)、プロスタグランジン F 2 アルファ (P G F 2 a)、プロスタグランジン E 2 (P G E 2)、プロスタグランジン A 2 (P G A 2)、プロスタグランジン D 2 (P G D 2)、2, 3-ジノール 11 ベータ-プロスタグランジン F 2 アルファ (2, 3-ジノール 11 b P G F 2 a)、プロスタグランジン J 2 (P G J 2)、15-デオキシ-デルター 12, 14-プロスタグランジン J 2 (15 d-P G J 2)、ロイコトリエン B 4 (L T B 4)、20-ヒドロキシ-ロイコトリエン B 4 (20-O H-L T B 4)、ロイコトリエン C 4 (L T C 4)、ロイコトリエン D 4 (L T D 4)、ロイコトリエン E 4 (L T E 4)、5-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (5-H p E T E)、8-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (8-H p E T E)、9-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (9-H p E T E)、11-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (11-H p E T E)、12-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (12-H p E T E)、15-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (15-H p E T E)、5-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (5-H E T E)、8-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (8-H E T E)、9-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (9-H E T E)、11-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (11-H E T E)、12-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (12-H E T E)、15-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (15-H E T E)、18-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (18-H E T E)、19-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (19-H E T E)、20-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (20-H E T E)、5-オキソ-エイコサテトラエン酸 (5-オキソ-E T E)、8-オキソ-エイコサテトラエン酸 (8-オキソ-E T E)、11-オキソ-エイコサテトラエン酸 (11-オキソ-E T E)、12-オキソ-エイコサテトラエン酸 (12-オキソ-E T E)、15-オキソ-エイコサテトラエン酸 (15-オキソ-E T E)、リポキシン A 4 (L X A 4)、リポキシン A 5 (L X A 5)、ヘポキシリン A 3 (H x A 3)、ヘポキシリン B 3 (H x B 3)、トリオキシリン A 3 (T r x A 3)、トリオキシリン B 3 (T r x B 3)、エオキシリン A 4 (E x A 4)、エオキシリン C 4 (E x C 4)、エオキシリン D 4 (E x D 4)、エオキシリン E 4 (E x E 4)、5, 6-エポキシ-エイコサトリエン酸 (5, 6-E p E T r E 又は 5, 6-E E T)、8, 9-エポキシ-エイコサトリエン酸 (8, 9-E p E T r E 又は 8, 9-E E T)、11, 12-エポキシ-エイコサトリエン酸 (11, 12-E p E T r E 又は 11, 12-E E T)、14, 15-エポキシ-エイコサトリエン酸 (14, 15-E p E T r E 又は 14, 15-E E T)、5, 12-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (5, 12-D i H E T E)、5, 6-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (5, 6-D i H E T r E、又は 5, 6-D i H E T)、8,

9-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (8, 9-DiHETrE、又は8, 9-DiHET)、11, 12-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (11, 12-DiHETrE、又は11, 12-DiHET)、14, 15-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (14, 15-DiHETrE、又は14, 15-DiHET)、及び12-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸 (hydroxyheptadecatrenoic acid) (12-HHTrE) からなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。

【請求項9】

前記AdA誘導体が、ジホモ-プロスタグランジンE2 (ジホモ-PGE2)、ジホモ-プロスタグランジンD2 (ジホモ-PGD2)、ジホモ-プロスタグランジンF2 α (ジホモ-PGF2 α)、ジホモ-プロスタシクリンI2 (ジホモ-プロスタグランジンI2又はジホモ-PGI2)、ジホモ-トロンボキサンA2 (ジホモ-TXA2)、ジホモ-トロンボキサンB2 (ジホモ-TXB2)、7-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7-HpETE)、10-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-10-HpETE)、11-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-11-HpETE)、13-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-13-HpETE)、14-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-14-HpETE)、17-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-17-HpETE)、7-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7-HETE)、10-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-10-HETE)、11-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-11-HETE)、13-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-13-HETE)、14-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-14-HETE)、17-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-17-HETE)、7, 11-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7, 11-DiHETE)、7, 14-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7, 14-DiHETE)、7, 17-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7, 17-DiHETE)、10, 17-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-10, 17-DiHETE)、11, 17-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-11, 17-DiHETE)、13, 15-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-13, 15-DiHETE)、13, 17-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-13, 17-DiHETE)、16, 17-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-16, 17-DiHETE)、7, 8-エポキシドコサトリエン酸 (ジホモ-7, 8-EpETrE)、10, 11-エポキシドコサトリエン酸 (ジホモ-10, 11-EpETrE)、13, 14-エポキシドコサトリエン酸 (ジホモ-13, 14-EpETrE)、16, 17-エポキシドコサトリエン酸 (ジホモ-16, 17-EpETrE)、7, 8-ジヒドロキシドコサトリエン酸 (ジホモ-7, 8-DiHETrE)、10, 11-ジヒドロキシドコサトリエン酸 (ジホモ-10, 11-DiHETrE)、13, 14-ジヒドロキシドコサトリエン酸 (ジホモ-13, 14-DiHETrE)、16, 17-ジヒドロキシドコサトリエン酸 (ジホモ-16, 17-DiHETrE)、7, 16, 17-トリヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7, 16, 17-トリヒドロキシ-ETrE)、及び14-ヒドロキシ-7, 10, 12-ノナデカトリエン酸 (14-HNTrE) からなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。

【請求項10】

前記DPA6誘導体が、7-ヒドロペルオキシ-DPA6、8-ヒドロペルオキシ-DPA6、10-ヒドロペルオキシ-DPA6、11-ヒドロペルオキシ-DPA6、13-ヒドロペルオキシ-DPA6、14-ヒドロペルオキシ-DPA6、17-ヒドロペルオキシ-DPA6、7-ヒドロキシ-DPA6、8-ヒドロキシ-DPA6、10-ヒドロキシ-DPA6、11-ヒドロキシ-DPA6、13-ヒドロキシ-DPA6、14-ヒドロキシ-DPA6、17-ヒドロキシ-DPA6、4, 5-ジヒドロキシ-DPA6、7, 14-ジヒドロキシ-DPA6、7, 17-ジヒドロキシ-DPA6、8, 14-ジヒドロキシ-DPA6、10, 17-ジヒドロキシ-DPA6、13, 17-ジヒドロ

10

20

30

40

50

キシ-DPA 6、16, 17-ジヒドロキシ-DPA 6、4, 5, 17-トリヒドロキシ-DPA 6、7, 16, 17-トリヒドロキシ-DPA 6、及び10, 13, 17-トリヒドロキシ-DPA 6からなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。

【請求項11】

前記ALA誘導体が、9-ヒドロペルオキシ-オクタトリエン酸(9-HpOTE)、13-ヒドロペルオキシ-オクタトリエン酸(13-HpOTE)、9-ヒドロキシ-オクタトリエン酸(9-HOTE)、13-ヒドロキシ-オクタトリエン酸(13-HOTE)、9, 16-ジヒドロキシ-オクタトリエン酸(9, 16-DiHOTE)、9-オキソ-オクタトリエン酸(9-オキソ-OTE)、13-オキソ-オクタトリエン酸(13-オキソ-OTE)、9, 10-エポキシ-オクタジエン酸(9, 10-EpODE)、12, 13-エポキシ-オクタジエン酸(12, 13-EpODE)、15, 16-エポキシ-オクタジエン酸(15, 16-EpODE)、9, 10-ジヒドロキシ-オクタジエン酸(9, 10-DiHODE)、12, 13-ジヒドロキシ-オクタジエン酸(12, 13-DiHODE)、及び15, 16-ジヒドロキシ-オクタジエン酸(15, 16-DiHODE)からなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。

10

【請求項12】

前記SDA誘導体が、6-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(6-HpOTE又は6-ヒドロペルオキシ-SDA)、7-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(7-HpOTE又は7-ヒドロペルオキシ-SDA)、9-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(9-HpOTE又は9-ヒドロペルオキシ-SDA)、10-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(10-HpOTE又は10-ヒドロペルオキシ-SDA)、12-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(12-HpOTE又は12-ヒドロペルオキシ-SDA)、13-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(13-HpOTE又は13-ヒドロペルオキシ-SDA)、15-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(15-HpOTE又は15-ヒドロペルオキシ-SDA)、16-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(16-HpOTE又は16-ヒドロペルオキシ-SDA)、6-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(6-HOTE又は6-ヒドロキシ-SDA)、7-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(7-HOTE又は7-ヒドロキシ-SDA)、9-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(9-HOTE又は9-ヒドロキシ-SDA)、10-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(10-HOTE又は10-ヒドロキシ-SDA)、12-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(12-HOTE又は12-ヒドロキシ-SDA)、13-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(13-HOTE又は13-ヒドロキシ-SDA)、15-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(15-HOTE又は15-ヒドロキシ-SDA)、16-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(16-HOTE又は16-ヒドロキシ-SDA)、6, 13-ジヒドロキシ-オクタデカトリエン酸(6, 13-DiHOTE又は6, 13-ジヒドロキシ-SDA)、6, 16-ジヒドロキシ-オクタデカトリエン酸(6, 16-DiHOTE又は6, 16-ジヒドロキシ-SDA)、6, 7-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸(6, 7-DiHODE又は6, 7-ジヒドロキシ-SDA)、9, 10-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸(9, 10-DiHODE又は9, 10-ジヒドロキシ-SDA)、12, 13-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸(12, 13-DiHODE又は12, 13-ジヒドロキシ-SDA)、15, 16-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸(15, 16-DiHODE又は15, 16-ジヒドロキシ-SDA)、及びSDAの炭素C6、C7、C9、C10、C12、C13、C15又はC16間の任意の3つの位置にヒドロキシル基を担持するトリヒドロキシ-SDA(トリヒドロキシ-SDA)からなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。

20

30

40

【請求項13】

前記ETA誘導体が、 Δ 17, 18プロスタグランジンD1(Δ 17, 18 PGD1又は ω -3 PGD1)、 Δ 17, 18プロスタグランジンE1(Δ 17, 18 PGE1又は ω -3 PGE1)、及び Δ 17, 18プロスタグランジンF1 α (Δ 17, 18 PGF

50

1 α 又は ω -3 PGF1 α)、 Δ 17, 18プロスタシサイクリンI1 (Δ 17, 18 PGI1又は ω -3 PGE1)、 Δ 17, 18 12-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (Δ 17, 18 12-HpETE又は ω -3 12-HpETE)、 Δ 17, 18 15-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (Δ 17, 18 15-HpETE又は ω -3 15-HpETE)、 Δ 16, 17 18-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (Δ 16, 17 18-HpETE)、 Δ 17, 18 12-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (Δ 17, 18 12-HETE又は ω -3 12-HETE)、 Δ 17, 18 15-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (Δ 17, 18 15-HETE又は ω -3 15-HETE)、 Δ 16, 17 18-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (Δ 16, 17 18-HETE)、 Δ 17, 18 19-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (Δ 17, 18 19-HETE又は ω -3 19-HETE)、 Δ 17, 18 20-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (Δ 17, 18 20-HETE又は ω -3 20-HETE)、 Δ 17, 18 11, 12エポキシ-エイコサトリエン酸 (Δ 17, 18 11, 12-EpETE又は ω -3 11, 12-EpETE)、 Δ 17, 18 14, 15エポキシ-エイコサトリエン酸 (Δ 17, 18 14, 15-EpETE又は ω -3 14, 15-EpETE)、及び17, 18エポキシ-エイコサトリエン酸 (17, 18-EpETE)、 Δ 17, 18 11, 12ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (Δ 17, 18 11, 12-DiHETE又は ω -3 11, 12-DiHETE)、 Δ 17, 18 14, 15ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (Δ 17, 18 14, 15-DiHETE又は ω -3 14, 15-DiHETE)、及び17, 18ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (17, 18-DiHETE) からなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項14】

前記EPA誘導体が、6-ケト-プロスタグランジンF2アルファ (6k-PGF2a)、トロンボキサンB3 (TXB3)、11-デヒドロトロンボキサンB3 (11-dTXB3)、プロスタグランジンF3アルファ (PGF3a)、プロスタグランジンE3 (PGE3)、プロスタグランジンA3 (PGA3)、プロスタグランジンD3 (PGD3)、2, 3-ジノール11ベータ-プロスタグランジンF3アルファ (2, 3-ジノール11bPGF3a)、プロスタグランジンJ3 (PGJ3)、15-デオキシデルター12, 14-プロスタグランジンJ3 (15d-PGJ3)、ロイコトリエンB5 (LTB5)、20-ヒドロキシ-ロイコトリエンB5 (20-OH-LTB5)、ロイコトリエンC5 (LTC5)、ロイコトリエンD5 (LTD5)、ロイコトリエンE5 (LTE5)、5-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (5-HpEPE)、8-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (8-HpEPE)、9-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (9-HpEPE)、11-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (11-HpEPE)、12-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (12-HpEPE)、15-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (15-HpEPE)、18-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (18-HpEPE)、5-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (5-HEPE)、8-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (8-HEPE)、9-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (9-HEPE)、11-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (11-HEPE)、12-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (12-HEPE)、15-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (15-HEPE)、18-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (18-HEPE)、19-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (19-HEPE)、20-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (20-HEPE)、5-オキソ-エイコサペンタエン酸 (5-オキソ-EPE)、12-オキソ-エイコサペンタエン酸 (12-オキソ-EPE)、15-オキソ-エイコサペンタエン酸 (15-オキソ-EPE)、5, 6-エポキシ-エイコサテトラエン酸 (5, 6-EpETE)、8, 9-エポキシ-エイコサテトラエン酸 (8, 9-EpETE)、11, 12-エポキシ-エイコサテトラエン酸 (11, 12-EpETE)、14, 15-エポキシ-エイコサテトラエン酸 (14, 15-EpETE)、5, 6-ジヒドロキシ-エイコサテ

10

20

30

40

50

酸（10-HD_oHE）、11-ヒドロキシードコサヘキサエン酸（11-HD_oHE）、13-ヒドロキシードコサヘキサエン酸（13-HD_oHE）、14-ヒドロキシードコサヘキサエン酸（14-HD_oHE）、16-ヒドロキシードコサヘキサエン酸（16-HD_oHE）、17-ヒドロキシードコサヘキサエン酸（17-HD_oHE）、20-ヒドロキシードコサヘキサエン酸（20-HD_oHE）、21-ヒドロキシードコサヘキサエン酸（21-HD_oHE）、22-ヒドロキシードコサヘキサエン酸（22-HD_oHE）、7, 14-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸（7, 14-DiHD_oHE）、7, 17-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸（7, 17-DiHD_oHE）、8, 14-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸（8, 14-DiHD_oHE）、10, 17-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸（10, 17-DiHD_oHE）、10, 20-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸（10, 20-DiHD_oHE）、14, 20-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸（14, 20-DiHD_oHE）、14, 21-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸（14, 21-DiHD_oHE）、7-オキソードコサヘキサエン酸（7-オキソ-D_oHE）、4, 5-エポキシードコサペンタエン酸（4, 5-EpDPE）、7, 8-エポキシードコサペンタエン酸（7, 8-EpDPE）、10, 11-エポキシードコサペンタエン酸（10, 11-EpDPE）、13, 14-エポキシードコサペンタエン酸（13, 14-EpDPE）、16, 17-エポキシードコサペンタエン酸（16, 17-EpDPE）、19, 20-エポキシードコサペンタエン酸（19, 20-EpDPE）、4, 5-ジヒドロキシードコサペンタエン酸（4, 5-DiHDPE）、7, 8-ジヒドロキシードコサペンタエン酸（7, 8-DiHDPE）、10, 11-ジヒドロキシードコサペンタエン酸（10, 11-DiHDPE）、13, 14-ジヒドロキシードコサペンタエン酸（13, 14-DiHDPE）、16, 17-ジヒドロキシードコサペンタエン酸（16, 17-DiHDPE）、19, 20-ジヒドロキシードコサペンタエン酸（19, 20-DiHDPE）、4, 5-エポキシ-17-OH-ードコサヘキサエン酸、（4, 5-エポキシ-17-ヒドロキシ-DHA）、7, 8-エポキシ-17-OH-ードコサヘキサエン酸（7, 8-エポキシ-17-ヒドロキシ-DHA）、マレシン1（MaR1）、マレシン2（MaR2）、プロテクチン1（PD1）、プロテクチンX（PDX）、アスピリン誘発性PD1（AT-PD1）、レゾルビンD1（RvD1）、レゾルビンD2（RvD2）、レゾルビンD3（RvD3）、レゾルビンD4（RvD4）、レゾルビンD5（RvD5）、レゾルビンD6（RvD6）、アスピリン誘発性レゾルビンD1（AT-RvD1）、アスピリン誘発性レゾルビンD2（AT-RvD2）、アスピリン誘発性レゾルビンD3（AT-RvD3）、アスピリン誘発性レゾルビンD4（AT-RvD4）、アスピリン誘発性レゾルビンD5（AT-RvD5）、及びアスピリン誘発性レゾルビンD6（AT-RvD6）からなる群から選択される、請求項3に記載の組成物。

10

20

30

40

【請求項17】

前記1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体が、テトラコサテトラエン酸（TTE）、テトラコサペンタエン酸（TPA）、テトラコサヘキサエン酸（THA）、TTE誘導体、TPA誘導体、及びTHA誘導体からなる群から選択される、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項18】

前記1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体が、遊離酸形態のEPA、又はそれらの薬学的に許容されるエステル、コンジュゲート、若しくは塩を含む、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項19】

前記EPAが、エイコサペンタエン酸エチルエステル（EtEPA）である、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

前記EPA又はEtEPAが、前記組成物中に存在する全てのPUFAの少なくとも66重量%、75重量%、80重量%、90重量%、95重量%、又は96重量%を構成す

50

る、請求項 18 又は 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物が、前記組成物中に存在する全ての P U F A の 20 重量%以下の、以下、

(a) L A、G L A、D G L A、A d A、D P A 6、L A 誘導体、G L A 誘導体、D G L A 誘導体、A d A 誘導体、及び D P A 6 誘導体からなる群から選択される 1 つ以上のオメガー 6 P U F A 又はそれらの誘導体、

(b) A L A、S D A、E T A、D P A、A L A 誘導体、S D A 誘導体、E T A 誘導体、及び D P A 誘導体からなる群から選択される 1 つ以上のオメガー 3 P U F A 又はそれらの誘導体、並びに

(c) 1 つ以上のオキシリピン、のうちの 1 つ以上を含む、請求項 18 又は 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物が、約 500 mg ～ 約 1 g の前記 E P A 又は E t E P A を含む、請求項 18 ～ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記リン脂質源が、グリセロリン脂質、リゾリン脂質、又はそれらの混合物を含む、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記リン脂質源が、レシチンである、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記レシチンが、前記レシチンの最大 40 重量%、最大 60 重量%、最大 80 重量%、最大 90 重量%、最大 95 重量%、又は最大 97 重量%のホスファチジルエタノールアミン、及び前記レシチンの 10 重量%以下、5 重量%以下、4 重量%以下、3 重量%以下、2 重量%以下、又は 1 重量%以下のホスファチジルイノシトールを含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記レシチンが、

(a) 19 重量%～27 重量%のホスファチジルコリンと、

(b) 4 重量%以下のリゾホスファチジルコリンと、

(c) 16 重量%～22 重量%のホスファチジルエタノールアミンと、

(d) 11 重量%～18 重量%のホスファチジルイノシトールと、

(e) 1 重量%～9 重量%のホスファチジン酸と、を含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記 1 つ以上の P U F A 又はそれらの誘導体と前記リン脂質源との重量比が、約 5 : 1 ～ 約 1 : 5、約 3.75 : 1 ～ 約 1 : 5、又は約 1 : 1 ～ 約 1 : 5 の範囲である、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記 E P A 又は E t E P A と前記リン脂質源との重量比が、約 1 : 1 ～ 約 1 : 5 の範囲である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記 1 つ以上の乳化剤が、ポリソルベート 80、ポリオキシルー 35、又は両方を含む、請求項 2 ～ 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記 1 つ以上の乳化剤が、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、及びモノアシルグリセロールからなる群から選択される 1 つ以上のグリセロール誘導体を含む、請求項 2 ～ 28 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記グリセロール誘導体が、ヒマシ油である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】

10

20

30

40

50

前記グリセロール誘導体が、前記 P U F A を富化された、再エステル化トリグリセリド (r T G) である、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

(a) 1 つ以上の多価不飽和脂肪酸 (P U F A) 又はそれらの誘導体を含む第 1 の組成物と、

(b) リン脂質源を含む第 2 の組成物と、を含む、キット。

【請求項 3 4】

前記第 1 及び／又は第 2 の組成物が、1 つ以上の乳化剤を更に含む、請求項 3 3 に記載のキット。

【請求項 3 5】

前記 1 つ以上の P U F A 又はそれらの誘導体が、リノール酸 (L A) 、ガンマーリノール酸 (G L A) 、ジホモガンマーリノール酸 (D G L A) 、アラキドン酸 (A A) 、アドレン酸 (A d A) 、オメガー 6 ドコサペンタエン酸 (D P A 6) 、アルファリーネオレイン酸 (l i n e o l e i c a c i d) (A L A) 、ステアリドン酸 (S D A) 、オメガー 3 エイコサテトラエン酸 (E T A) 、エイコサペンタエン酸 (E P A) 、ドコサペンタエン酸 (D P A) 、ドコサヘキサエン酸 (D H A) 、L A 誘導体、G L A 誘導体、D G L A 誘導体、A A 誘導体、A d A 誘導体、D P A 6 誘導体、A L A 誘導体、S D A 誘導体、E T A 誘導体、E P A 誘導体、D P A 誘導体、及び D H A 誘導体からなる群から選択される、請求項 3 3 又は 3 4 に記載のキット。

【請求項 3 6】

前記 1 つ以上の P U F A 又はそれらの誘導体が、テトラコサテトラエン酸 (T T E) 、テトラコサペンタエン酸 (T P A) 、テトラコサヘキサエン酸 (T H A) 、T T E 誘導体、T P A 誘導体、及び T H A 誘導体からなる群から選択される、請求項 3 3 又は 3 4 に記載のキット。

【請求項 3 7】

P U F A 誘導体が、オキシリピンを含む、請求項 3 3 ～ 3 6 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 3 8】

前記 1 つ以上の P U F A 又はそれらの誘導体が、遊離酸形態の E P A 、又はそれらの薬学的に許容されるエステル、コンジュゲート、若しくは塩を含む、請求項 3 3 又は 3 4 に記載のキット。

【請求項 3 9】

前記 E P A が、エイコサペンタエン酸エチルエステル (E t E P A) である、請求項 3 8 に記載のキット。

【請求項 4 0】

前記 E P A 又は E t E P A が、前記第 1 の組成物中に存在する全ての P U F A の少なくとも 6 6 重量%、7 5 重量%、8 0 重量%、9 0 重量%、9 5 重量%、又は 9 6 重量%を構成する、請求項 3 8 又は 3 9 に記載のキット。

【請求項 4 1】

前記第 1 の組成物が、前記第 1 の組成物中に存在する全ての P U F A の 2 0 重量%以下の、以下、

(a) L A 、G L A 、D G L A 、A d A 、D P A 6 、L A 誘導体、G L A 誘導体、D G L A 誘導体、A d A 誘導体、及び D P A 6 誘導体からなる群から選択される 1 つ以上のオメガー 6 P U F A 又はそれらの誘導体、

(b) A L A 、S D A 、E T A 、D P A 、A L A 誘導体、S D A 誘導体、E T A 誘導体、及び D P A 誘導体からなる群から選択される 1 つ以上のオメガー 3 P U F A 又はそれらの誘導体、並びに

(c) 1 つ以上のオキシリピン、のうちの 1 つ以上を含む、請求項 3 8 又は 3 9 に記載のキット。

【請求項 4 2】

前記第 1 の組成物が、約 500 mg ～ 約 1 g の前記 EPA 又は EtEPA を含む、請求項 38 ～ 41 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 43】

前記リン脂質源が、グリセロリン脂質、リゾリン脂質、又はそれらの混合物を含む、請求項 33 ～ 42 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 44】

前記リン脂質源が、レシチンである、請求項 43 に記載のキット。

【請求項 45】

前記レシチンが、前記レシチンの最大 40 重量%、最大 60 重量%、最大 80 重量%、最大 90 重量%、最大 95 重量%、又は最大 97 重量% のホスファチジルエタノールアミン、及び前記レシチンの 10 重量% 以下、5 重量% 以下、4 重量% 以下、3 重量% 以下、2 重量% 以下、又は 1 重量% 以下のホスファチジルイノシトールを含む、請求項 44 に記載のキット。

【請求項 46】

前記レシチンが、

(a) 19 重量% ～ 27 重量% のホスファチジルコリンと、

(b) 4 重量% 以下のリゾホスファチジルコリンと、

(c) 16 重量% ～ 22 重量% のホスファチジルエタノールアミンと、

(d) 11 重量% ～ 18 重量% のホスファチジルイノシトールと、

(e) 1 重量% ～ 9 重量% のホスファチジン酸と、を含む、請求項 44 に記載のキット

。

【請求項 47】

前記 1 つ以上の PUFA 又はそれらの誘導体と前記リン脂質源との重量比が、約 5 : 1 ～ 約 1 : 5、約 3.75 : 1 ～ 約 1 : 5、又は約 1 : 1 ～ 約 1 : 5 の範囲である、請求項 33 ～ 46 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 48】

前記 EPA 又は EtEPA と前記リン脂質源との重量比が、約 1 : 1 ～ 約 1 : 5 の範囲である、請求項 40 に記載のキット。

【請求項 49】

前記 1 つ以上の乳化剤が、ポリソルベート 80、ポリオキシル-35、又は両方を含む、請求項 34 ～ 48 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 50】

前記 1 つ以上の乳化剤が、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、及びモノアシルグリセロールからなる群から選択される 1 つ以上のグリセロール誘導体を含む、請求項 34 ～ 48 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 51】

前記グリセロール誘導体が、ヒマシ油である、請求項 50 に記載のキット。

【請求項 52】

前記グリセロール誘導体が、前記 PUFA を富化された、再エステル化トリグリセリド (rTG) である、請求項 50 に記載のキット。

【請求項 53】

リンパ放出エイコサペンタエン酸エチルエステル (LR-EtEPA) 組成物であって、

(a) 少なくとも 15 重量% の EtEPA と、

(b) 1 重量% ～ 85 重量% のリン脂質源と、を含む、リンパ放出エイコサペンタエン酸エチルエステル (LR-EtEPA) 組成物。

【請求項 54】

(c) 1 重量% ～ 20 重量% の 1 つ以上の乳化剤を更に含む、請求項 53 に記載の LR-EtEPA 組成物。

【請求項 55】

10

20

30

40

50

前記 E t E P A が、前記組成物中に存在する全ての脂肪酸の少なくとも 66 重量%、75 重量%、80 重量%、90 重量%、95 重量%、又は 96 重量%を構成する、請求項 53 又は 54 に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 56】

前記組成物が、約 500mg ～ 約 1g の前記 E t E P A を含む、請求項 53 ～ 55 のいずれか一項に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 57】

前記リン脂質源が、グリセロリン脂質、リゾリン脂質、又はそれらの混合物を含む、請求項 53 ～ 56 のいずれか一項に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 58】

前記リン脂質源が、レシチンである、請求項 57 に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 59】

前記レシチンが、前記レシチンの最大 40 重量%、最大 60 重量%、最大 80 重量%、最大 90 重量%、最大 95 重量%、又は最大 97 重量%のホスファチジルエタノールアミン、及び前記レシチンの 10 重量%以下、5 重量%以下、4 重量%以下、3 重量%以下、2 重量%以下、又は 1 重量%以下のホスファチジリノシトールを含む、請求項 58 に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 60】

前記レシチンが、

(a) 19 重量% ～ 27 重量%のホスファチジルコリンと、

(b) 4 重量%以下のリゾホスファチジルコリンと、

(c) 16 重量% ～ 22 重量%のホスファチジルエタノールアミンと、

(d) 11 重量% ～ 18 重量%のホスファチジリノシトールと、

(e) 1 重量% ～ 9 重量%のホスファチジン酸と、を含む、請求項 58 に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 61】

前記 E t E P A と前記リン脂質源との重量比が、約 5 : 1 ～ 約 1 : 5、約 3.75 : 1 ～ 約 1 : 5、又は約 1 : 1 ～ 約 1 : 5 の範囲である、請求項 53 ～ 60 のいずれか一項に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 62】

前記 1 つ以上の乳化剤が、ポリソルベート 80、ポリオキシール 35、又は両方を含む、請求項 54 ～ 61 のいずれか一項に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 63】

前記 1 つ以上の乳化剤が、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、及びモノアシルグリセロールからなる群から選択される 1 つ以上のグリセロール誘導体を含む、請求項 54 ～ 61 のいずれか一項に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 64】

前記グリセロール誘導体が、ヒマシ油である、請求項 63 に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 65】

前記グリセロール誘導体が、前記 P U F A を富化された、再エステル化トリグリセリド (r T G) である、請求項 63 に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 66】

前記 E t E P A 及び前記リン脂質源が、同じ投薬単位で共製剤化されるか、又は別個の投薬単位で個々に製剤化される、請求項 53 ～ 65 のいずれか一項に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 67】

前記投薬単位が、カプセルである、請求項 66 に記載の L R - E t E P A 組成物。

【請求項 68】

疾患の治療又は予防を必要とする対象においてそれを行う方法であって、治療有効量の

10

20

30

40

50

請求項 1～3 2 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 3 3～5 2 のいずれか一項に記載のキット、又は請求項 5 3～6 7 のいずれか一項に記載の L R - E t E P A 組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 6 9】

前記疾患が、心血管疾患である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記心血管疾患が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症、冠動脈心臓疾患、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、不整脈、高血圧症、心筋梗塞、血管炎、心筋症（例えば、C O V I D - 1 9 に関連するものを含むウイルス性心筋症）、心膜炎、うっ血性心不全、心筋壊死症、血管虚血、心肺系を超える血管疾患、血栓性疾患、心筋梗塞後心筋リモデリング、巨大細胞動脈炎、結節性多発動脈炎、クリオグロブリン血症、発作性小静脈虚血（レイノー病）、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症、及び勃起不全からなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の方法。

10

【請求項 7 1】

前記対象が、約 1 3 5 m g / d L ～ 約 5 0 0 m g / d L の空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する、請求項 6 9 又は 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記対象が、約 2 0 0 m g / d L ～ 約 3 0 0 m g / d L のベースライン非高密度リポタンパク質コレステロール（H D L - C）値、約 2 5 0 m g / d L ～ 約 3 0 0 m g / d L のベースライン総コレステロール（T C）値、約 1 4 0 m g / d L ～ 約 2 0 0 m g / d L のベースライン超低密度リポタンパク質コレステロール（V L D L - C）値、約 1 0 m g / d L ～ 約 3 0 m g / d L のベースライン H D L - C 値、約 4 0 m g / d L ～ 約 1 0 0 m g / d L のベースライン低密度リポタンパク質コレステロール（L D L - C）値、及び約 2 m g / d L 以下のベースライン高感度 C - 反応性タンパク質（h s C R P）レベルのうちの 1 つ以上を有する、請求項 6 9 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7 3】

前記対象が、安定したスタチン療法を受けている、請求項 6 9 ～ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記安定したスタチン療法が、スタチン、及び任意選択的にエゼチミブを含む、請求項 7 3 に記載の方法。

30

【請求項 7 5】

前記スタチンが、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチンからなる群から選択される、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記疾患が、肺疾患である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記肺疾患が、市中肺炎、C O V I D - 1 9 肺炎、全身性炎症応答症候群（S I R S）、敗血症、S I R S、急性呼吸窮迫症候群（A R D S）、肺塞栓症、びまん性間質性肺炎、放射線性肺炎、胸膜炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、レフレル症候群、サルコイドーシス、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、反応性気道疾患、喘息、気管支拡張症、気管支炎、嚢胞性線維症、気管支カルチノイド、肺動脈性高血圧症、肺血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー病）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（C h u r g - S t r a u s s）、鼻咽頭炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン血症、全身性ループスエリテマトーデス（S L E）、全身性強皮症、及び抗リン脂質症候群からなる群から選択される、請求項 7 6 に記載の方法。

40

【請求項 7 8】

前記疾患が、神経学的疾患である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 9】

50

前記神経学的疾患が、ハンチントン病、睡眠障害、認知症、精神病、不安症、治療抵抗性うつ病、ニューロパシー性疼痛、統合失調症、双極性障害、ディスレクシア、ディスプラキシア、注意欠陥多動性障害（ADHD）、てんかん、自閉症、アルツハイマー病、パーキンソン病、老人性認知症、多発性硬化症、糖尿病誘導性ニューロパシー、黄斑変性、未熟児網膜症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、網膜色素変性症、脳性麻痺、筋ジストロフィー、神経学的がん、嚢胞性線維症、及び神経管異常からなる群から選択される、請求項78に記載の方法。

【請求項80】

前記疾患が、がんである、請求項68に記載の方法。

【請求項81】

前記がんが、モノクローナルB細胞リンパ球増加症、多発性骨髄腫、骨髄性新生物、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性／骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性期慢性骨髄性白血病（bcCML）、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、T細胞リンパ腫、及びB細胞リンパ腫からなる群から選択される血液学的悪性腫瘍である、請求項80に記載の方法。

【請求項82】

前記がんが、肺がん、乳がん、肝臓がん、胃（stomach）がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、腎臓がん、胃（gastric）がん、胆嚢がん、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、副腎がん、膀胱がん、及び神経膠腫からなる群から選択される固形腫瘍である、請求項80に記載の方法。

【請求項83】

前記疾患が、感染後糸球体腎炎、IgA腎症（バージャー病）、Henoch-Schönlein紫斑病、全身性IgA血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー病）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss）、多発動脈炎、特発性半月体形成性糸球体腎炎、抗GBM糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン関連糸球体腎炎、特発性膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）、C型肝炎関連糸球体腎炎、全身性ループスエリテマトーデス（SLE）関連糸球体腎炎、微小変化性疾患（nill疾患、リポイド腎症）、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、アミロイドーシス、糖尿病性腎症、HIV関連腎症、膜性増殖性糸球体腎症、浮腫緩和、慢性腎不全緩和、及び／又は重症の慢性腎臓疾患（CKD）／末期腎疾患（ESRD）における死亡／罹患率の緩和からなる群から選択される腎臓に関連付けられた疾患である、請求項68に記載の方法。

【請求項84】

前記疾患が、高血糖、前糖尿病、糖尿病（1型及び／又は2型）、及び膵炎からなる群から選択される膵臓に関連付けられた疾患である、請求項68に記載の方法。

【請求項85】

前記疾患が、慢性ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、及び胆石症からなる群から選択される肝臓に関連付けられた疾患である、請求項68に記載の方法。

【請求項86】

前記疾患が、胃食道逆流症（GERD）、胃炎、消化性潰瘍疾患、肥満、悪液質、腸アンギーナ、クローン病、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎、過敏性腸症候群、結腸がん、結腸ポリポーシス、及びカルチノイドからなる群から選択される腸に関連付けられた疾患である、請求項68に記載の方法。

【請求項87】

前記疾患が、鉄欠乏性貧血、慢性疾患貧血、溶血性貧血、サラセミア、真性多血症、鎌状赤血球貧血、鎌状赤血球疼痛、免疫血小板減少症、白血病、非ホジキンリンパ腫、及び

10

20

30

40

50

ホジキンリンパ腫からなる群から選択される血液細胞に関連付けられた疾患である、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 88】

前記疾患が、酸化ストレス、グルタチオン（GSH）枯渇、Nrf2 活性化、及び／又はヘム・オキシゲナーゼ活性化に関連付けられた疾患である、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 89】

前記疾患が、貧血、鎌状赤血球疾患、及び／又は糸球体腎炎である、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記方法が、N-アセチルシステイン（NAC）関連剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項 88 又は 89 に記載の方法。

【請求項 91】

前記 NAC 関連剤が、シスチン、メチオニン、N-アセチルシステイン、及び L-2-オキソチアゾリジン-4-カルボキシレートからなる群から選択される、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 92】

前記疾患が、粒子状物質の吸入によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 93】

前記疾患が、大気汚染への長期及び／又は短期の曝露によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 94】

約 1 g ～ 約 20 g の EtEPA の 1 日用量を提供するために、前記組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物が前記対象に投与される、請求項 68 ～ 93 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 95】

約 4 g の EtEPA の 1 日用量を提供するために、前記組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物が前記対象に投与される、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

前記組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物が、1 日当たり 1 回又は 2 回前記対象に投与される、請求項 68 ～ 95 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 97】

前記組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物が、食物の有無にかかわらず前記対象に投与される、請求項 68 ～ 96 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 98】

治療有効量の前記組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物が、前記対象に投与される、疾患の治療又は予防を必要とする対象においてそれを行う方法で使用するための、請求項 1 ～ 32 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 33 ～ 52 のいずれか一項に記載のキット、又は請求項 53 ～ 67 のいずれか一項に記載の LR-EtEPA 組成物。

【請求項 99】

前記疾患が、心血管疾患である、請求項 98 に記載の組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物。

【請求項 100】

前記心血管疾患が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症、冠動脈心臓疾患、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、不整脈、高血圧症、心筋梗塞、血管炎、心筋症（例えば、COVID-19 に関連するものを含むウイルス性心筋症）、心膜炎、うっ血性心不全、心筋壊死症、血管虚血、心肺系を超える血管疾患、血栓性疾患、心筋梗塞後心筋リモデリング、巨大細胞動脈炎、結節性多発動脈炎、クリオグロブリン血症、発作性小静脈虚血（レイノー病）、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症、及び勃起

10

20

30

40

50

不全からなる群から選択される、請求項 99 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 101】

前記対象が、約 135 mg / d L ~ 約 500 mg / d L の空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する、請求項 99 又は 100 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 102】

前記対象が、約 200 mg / d L ~ 約 300 mg / d L のベースライン非高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C) 値、約 250 mg / d L ~ 約 300 mg / d L のベースライン総コレステロール (TC) 値、約 140 mg / d L ~ 約 200 mg / d L のベースライン超低密度リポタンパク質コレステロール (VLDL-C) 値、約 10 mg / d L ~ 約 30 mg / d L のベースライン HDL-C 値、約 40 mg / d L ~ 約 100 mg / d L のベースライン低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) 値、及び約 2 mg / d L 以下のベースライン高感度 C-反応性タンパク質 (hsCRP) レベルのうちの 1 つ以上を有する、請求項 99 ~ 101 のいずれか一項に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 103】

前記対象が、安定したスタチン療法を受けている、請求項 99 ~ 102 のいずれか一項に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 104】

前記安定したスタチン療法が、スタチン、及び任意選択的にエゼチミブを含む、請求項 103 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 105】

前記スタチンが、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチンからなる群から選択される、請求項 104 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 106】

前記疾患が、肺疾患である、請求項 98 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 107】

前記肺疾患が、市中肺炎、COVID-19 肺炎、全身性炎症応答症候群 (SIRS)、敗血症、SIRS、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、肺塞栓症、びまん性間質性肺炎、放射線性肺炎、胸膜炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、レフレル症候群、サルコイドーシス、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、反応性気道疾患、喘息、気管支拡張症、気管支炎、嚢胞性線維症、気管支カルチノイド、肺動脈性高血圧症、肺血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー病)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss)、鼻咽頭炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン血症、全身性ループスエリテマトーデス (SLE)、全身性強皮症、及び抗リン脂質症候群からなる群から選択される、請求項 106 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 108】

前記疾患が、神経学的疾患である、請求項 98 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 109】

前記神経学的疾患が、ハンチントン病、睡眠障害、認知症、精神病、不安症、治療抵抗性うつ病、ニューロパシー性疼痛、統合失調症、双極性障害、ディスレクシア、ディスプラクシア、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、てんかん、自閉症、アルツハイマー病、パーキンソン病、老人性認知症、多発性硬化症、糖尿病誘導性ニューロパシー、黄斑変性、未熟児網膜症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、網膜色素変性症、脳性麻痺、筋ジストロフィー、神経学的がん、嚢胞性線維症、及び神経管異常からなる群から選択される、請求

10

20

30

40

50

項 1 0 8 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 1 1 0】

前記疾患が、がんである、請求項 9 8 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 1 1 1】

前記がんが、モノクローナル B 細胞リンパ球増加症、多発性骨髄腫、骨髄性新生物、骨髄異形成症候群 (MDS)、骨髄増殖性／骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病 (ALL)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性期慢性骨髄性白血病 (bcCML)、B 細胞急性リンパ性白血病 (B-ALL)、T 細胞急性リンパ性白血病 (T-ALL)、T 細胞リンパ腫、及び B 細胞リンパ腫からなる群から選択される血液学的悪性腫瘍である、請求項 1 1 0 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

10

【請求項 1 1 2】

前記がんが、肺がん、乳がん、肝臓がん、胃 (stomach) がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、腎臓がん、胃 (gastric) がん、胆嚢がん、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、副腎がん、膀胱がん、及び神経膠腫からなる群から選択される固形腫瘍である、請求項 1 1 0 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 1 1 3】

前記疾患が、感染後糸球体腎炎、IgA 腎症 (バージャー病)、Henoch-Schönlein 紫斑病、全身性 IgA 血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー病)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss)、多発動脈炎、特発性半月体形成性糸球体腎炎、抗 GBM 糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン関連糸球体腎炎、特発性膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN)、C 型肝炎関連糸球体腎炎、全身性ループスエリテマトーデス (SLE) 関連糸球体腎炎、微小変化性疾患 (nill 疾患、リポイド腎症)、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、アミロイドーシス、糖尿病性腎症、HIV 関連腎症、膜性増殖性糸球体腎症、浮腫緩和、慢性腎不全緩和、及び／又は重症の慢性腎臓疾患 (CKD)／末期腎疾患 (ESRD) における死亡／罹患率の緩和からなる群から選択される腎臓に関連付けられた疾患である、請求項 9 8 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

20

30

【請求項 1 1 4】

前記疾患が、高血糖、前糖尿病、糖尿病 (1 型及び／又は 2 型)、及び膵炎からなる群から選択される膵臓に関連付けられた疾患である、請求項 9 8 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 1 1 5】

前記疾患が、慢性ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、及び胆石症からなる群から選択される肝臓に関連付けられた疾患である、請求項 9 8 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 1 1 6】

前記疾患が、胃食道逆流症 (GERD)、胃炎、消化性潰瘍疾患、肥満、悪液質、腸アングイナ、クローン病、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎、過敏性腸症候群、結腸がん、結腸ポリポース、及びカルチノイドからなる群から選択される腸に関連付けられた疾患である、請求項 9 8 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

40

【請求項 1 1 7】

前記疾患が、鉄欠乏性貧血、慢性疾患貧血、溶血性貧血、サラセミア、真性多血症、鎌状赤血球貧血、鎌状赤血球疼痛、免疫血小板減少症、白血病、非ホジキンリンパ腫、及びホジキンリンパ腫からなる群から選択される血液細胞に関連付けられた疾患である、請求項 9 8 に記載の組成物、キット、又は L R - E t E P A 組成物。

【請求項 1 1 8】

50

前記疾患が、酸化ストレス、グルタチオン（GSH）枯渇、Nrf2活性化、及び／又はヘム－オキシゲナーゼ活性化に関連付けられた疾患である、請求項98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【請求項119】

前記疾患が、貧血、鎌状赤血球疾患、及び／又は糸球体腎炎である、請求項118に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【請求項120】

前記方法が、N-アセチルシステイン（NAC）関連剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項118又は119に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

10

【請求項121】

前記NAC関連剤が、シスチン、メチオニン、N-アセチルシステイン、及びL-2-オキソチアゾリジン-4-カルボキシレートからなる群から選択される、請求項120に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【請求項122】

前記疾患が、粒子状物質の吸入によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である、請求項98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【請求項123】

前記疾患が、大気汚染への長期及び／又は短期の曝露によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である、請求項98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

20

【請求項124】

約1g～約20gのEtEPAの1日用量を提供するために、前記組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が前記対象に投与される、請求項98～123のいずれか一項に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【請求項125】

約4gのEtEPAの1日用量を提供するために、前記組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が前記対象に投与される、請求項124に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

30

【請求項126】

前記組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が、1日当たり1回又は2回前記対象に投与される、請求項98～125のいずれか一項に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【請求項127】

前記組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が、食物の有無にかかわらず前記対象に投与される、請求項98～126のいずれか一項に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年1月26日出願の米国仮特許出願第63／303,365号、2022年1月26日出願の米国仮特許出願第63／303,383号、2022年1月28日出願の米国仮特許出願第63／304,042号、2022年4月22日出願の米国仮特許出願第63／334,065号、2022年4月22日出願の米国仮特許出願第63／334,071号、2022年5月10日出願の米国仮特許出願第63／340,292号、2022年5月10日出願の米国仮特許出願第63／340,304号、2022年5月16日出願の米国仮特許出願第63／342,509号、及び2022年6月3日出願の米国仮特許出願第63／348,908号の利益を主張する。これらの仮出願の

50

各々の内容は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【発明の概要】

【0002】

提供されるのは、1つ以上の多価不飽和脂肪酸又はそれらの誘導体、リン脂質源、及び任意選択的に1つ以上の追加の乳化剤を含む組成物、並びにそれらを使用して様々な疾患を治療する方法である。例えば、いくつかの実施形態では、提供されるのは、エイコサペンタエン酸エチルエステルのリンパ放出組成物（LR-EtEPA）、並びにそれを使用して、組織におけるEPA取り込みを増加させ、心肺疾患、腎疾患、神経学的疾患、及びがんを含む様々な疾患を治療する方法である。

【0003】

一態様では、提供されるのは、組成物であって、（a）少なくとも15重量%の1つ以上の多価不飽和脂肪酸（PUFA）又はそれらの誘導体と、（b）1重量%～85重量%のリン脂質源と、を含む、組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、（c）1重量%～20重量%の1つ以上の乳化剤を更に含む。

【0004】

いくつかの実施形態では、1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体は、リノール酸（LA）、ガンマーリノール酸（GLA）、ジホモガンマーリノール酸（DGLA）、アラキドン酸（AA）、アドレン酸（AdA）、オメガ-6ドコサペンタエン酸（DPA6）、アルファ-リネオレイン酸（linoleic acid）（ALA）、ステアリドン酸（SDA）、オメガ-3エイコサテトラエン酸（ETA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサペンタエン酸（DPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、LA誘導体、GLA誘導体、DGLA誘導体、AA誘導体、AdA誘導体、DPA6誘導体、ALA誘導体、SDA誘導体、ETA誘導体、EPA誘導体、DPA誘導体、及びDHA誘導体からなる群から選択される。

【0005】

いくつかの実施形態では、1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体は、テトラコサテトラエン酸（TTE）、テトラコサペンタエン酸（TPA）、テトラコサヘキサエン酸（THA）、TTE誘導体、TPA誘導体、及びTHA誘導体からなる群から選択される。

【0006】

いくつかの実施形態では、PUFA誘導体は、オキシリピンを含む。

【0007】

1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体は、遊離酸形態のEPA、又はそれらの薬学的に許容されるエステル、コンジュゲート、若しくは塩を含む。いくつかの実施形態では、EPAは、エイコサペンタエン酸エチルエステル（EtEPA）である。

【0008】

いくつかの実施形態では、EPA又はEtEPAは、組成物中に存在する全てのPUFAの少なくとも66重量%、75重量%、80重量%、90重量%、95重量%、又は96重量%を構成する。

【0009】

いくつかの実施形態では、組成物は、以下、（a）LA、GLA、DGLA、AdA、DPA6、LA誘導体、GLA誘導体、DGLA誘導体、AdA誘導体、及びDPA6誘導体からなる群から選択される1つ以上のオメガ-6PUFA又はそれらの誘導体、（b）ALA、SDA、ETA、DPA、ALA誘導体、SDA誘導体、ETA誘導体、及びDPA誘導体からなる群から選択される1つ以上のオメガ-3PUFA又はそれらの誘導体、並びに（c）1つ以上のオキシリピンのうちの1つ以上の、組成物中に存在する全てのPUFAを20重量%以下含む。

【0010】

いくつかの実施形態では、組成物は、約500mg～約1gのEPA又はEtEPAを含む。

【0011】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、リン脂質源は、グリセロリン脂質、リゾリン脂質、又はそれらの混合物を含む。

【0012】

いくつかの実施形態では、リン脂質源は、レシチンである。いくつかの実施形態では、レシチンは、レシチンの最大40重量%、最大60重量%、最大80重量%、最大90重量%、最大95重量%、又は最大97重量%のホスファチジルエタノールアミン、及びレシチンの10重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下、又は1重量%以下のホスファチジルイノシトールを含む。

【0013】

いくつかの実施形態では、レシチンは、(a) 19重量%~27重量%のホスファチジルコリン、(b) 4重量%以下のリゾホスファチジルコリン、(c) 16重量%~22重量%のホスファチジルエタノールアミン、(d) 11重量%~18重量%のホスファチジルイノシトール、及び(e) 1重量%~9重量%のホスファチジン酸を含む。

10

【0014】

いくつかの実施形態では、1つ以上のPUFA若しくはそれらの誘導体とリン脂質源との重量比は、約5:1~約1:5、約3.75:1~約1:5、若しくは約1:1~約1:5の範囲であるか、又はEPA若しくはEtEPAとリン脂質源との重量比は、約1:1~約1:5の範囲である。

【0015】

いくつかの実施形態では、1つ以上の乳化剤は、ポリソルベート80、ポリオキシラー35、又は両方を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の乳化剤は、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、及びモノアシルグリセロールからなる群から選択される1つ以上のグリセロール誘導体を含む。いくつかの実施形態では、グリセロール誘導体は、ヒマシ油である。いくつかの実施形態では、グリセロール誘導体は、PUFAを富化された、再エステル化トリグリセリド(rTG)である。

20

【0016】

別の態様では、提供されるのは、キットであって、(a) 1つ以上の多価不飽和脂肪酸(PUFA)又はそれらの誘導体を含む第1の組成物と、(b) リン脂質源を含む第2の組成物と、を含む。いくつかの実施形態では、第1及び/又は第2の組成物は、1つ以上の乳化剤を更に含む。

30

【0017】

別の態様では、提供されるのは、リンパ放出エイコサペンタエン酸エチルエステル(LR-EtEPA)組成物であって、(a) 少なくとも15重量%のEtEPAと、(b) 1重量%~85重量%のリン脂質源と、を含む、リンパ放出エイコサペンタエン酸エチルエステル組成物である。いくつかの実施形態では、LR-EtEPA組成物は、(c) 1重量%~20重量%の1つ以上の乳化剤を更に含む。

【0018】

別の態様では、提供されるのは、疾患の治療又は予防を必要とする対象においてそれを行う方法であって、本技術の様々な実施形態による、治療有効量の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物を対象に投与すること、を含む、方法である。

40

【0019】

別の態様では、提供されるのは、疾患の治療又は予防を必要とする対象においてそれを行う方法で使用するための、本技術の様々な実施形態による組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物であって、治療有効量の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が対象に投与される、組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物である。

【0020】

いくつかの実施形態では、疾患は、心血管疾患である。いくつかの実施形態では、心血管疾患は、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症、冠動脈心臓疾患、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、不整脈、高血圧症、心筋梗塞、血管炎、心筋症(例えば、COVID-19に関連するものを含むウイルス性心筋症)、心膜炎、うっ

50

血性心不全、心筋壊死症、血管虚血、心肺系を超える血管疾患、血栓性疾患、心筋梗塞後心筋リモデリング、巨大細胞動脈炎、結節性多発動脈炎、クリオグロブリン血症、発作性小静脈虚血（レイノー病）、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症、及び勃起不全からなる群から選択される。

【0021】

いくつかの実施形態では、対象は、約135mg/dL～約500mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する。

【0022】

いくつかの実施形態では、対象は、約200mg/dL～約300mg/dLのベースライン非高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）値、約250mg/dL～約300mg/dLのベースライン総コレステロール（TC）値、約140mg/dL～約200mg/dLのベースライン超低密度リポタンパク質コレステロール（VLDL-C）値、約10mg/dL～約30mg/dLのベースラインHDL-C値、約40mg/dL～約100mg/dLのベースライン低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）値、及び約2mg/dL以下のベースライン高感度C-反応性タンパク質（hsCRP）レベルのうちの1つ以上を有する。

【0023】

いくつかの実施形態では、対象は、安定したスタチン療法を受けている。いくつかの実施形態では、安定したスタチン療法は、スタチン、及び任意選択的にエゼチミブを含む。いくつかの実施形態では、スタチンは、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチンからなる群から選択される。

【0024】

いくつかの実施形態では、疾患は、肺疾患である。いくつかの実施形態では、肺疾患は、市中肺炎、COVID-19肺炎、全身性炎症応答症候群（SIRS）、敗血症、SIRS、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺塞栓症、びまん性間質性肺炎、放射線性肺炎、胸膜炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、レフレル症候群、サルコイドーシス、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、反応性気道疾患、喘息、気管支拡張症、気管支炎、嚢胞性線維症、気管支カルチノイド、肺動脈性高血圧症、肺血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー病）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss）、鼻咽頭炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン血症、全身性ループスエリテマトーデス（SLE）、全身性強皮症、及び抗リン脂質症候群からなる群から選択される。

【0025】

いくつかの実施形態では、疾患は、神経学的疾患である。いくつかの実施形態では、神経学的疾患は、ハンチントン病、睡眠障害、認知症、精神病、不安症、治療抵抗性うつ病、ニューロパシー性疼痛、統合失調症、双極性障害、ディスレクシア、ディスプラクシア、注意欠陥多動性障害（ADHD）、てんかん、自閉症、アルツハイマー病、パーキンソン病、老人性認知症、多発性硬化症、糖尿病誘導性ニューロパシー、黄斑変性、未熟児網膜症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、網膜色素変性症、脳性麻痺、筋ジストロフィー、神経学的がん、嚢胞性線維症、及び神経管異常からなる群から選択される。

【0026】

いくつかの実施形態では、疾患は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、モノクローナルB細胞リンパ球増加症、多発性骨髄腫、骨髄性新生物、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性／骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性期慢性骨髄性白血病（bcCML）、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、T細胞リンパ腫、及びB細胞リンパ腫からなる群から選択される血液学的悪性腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、肺がん、乳がん、肝臓がん、胃（stomach）がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、腎臓

10

20

30

40

50

がん、胃（g a s t r i c）がん、胆嚢がん、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、脾臓がん、皮膚がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、副腎がん、膀胱がん、及び神経膠腫からなる群から選択される固形腫瘍である。

【0027】

いくつかの実施形態では、疾患は、感染後糸球体腎炎、I g A腎症（バージャー病）、Henoch-Schonlein紫斑病、全身性I g A血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー病）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss）、多発動脈炎、特発性半月体形成性糸球体腎炎、抗GBM糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン関連糸球腎炎、特発性膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）、C型肝炎関連糸球体腎炎、全身性ループスエリテマトーデス（SLE）関連糸球体腎炎、微小変化性疾患（n i l l疾患、リポイド腎症）、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、アミロイドーシス、糖尿病性腎症、HIV関連腎症、膜性増殖性糸球体腎症、浮腫緩和、慢性腎不全緩和、及び／又は重症の慢性腎臓疾患（CKD）／末期腎疾患（ESRD）における死亡／罹患率の緩和からなる群から選択される腎臓に関連付けられた疾患である。

10

【0028】

いくつかの実施形態では、疾患は、高血糖、前糖尿病、糖尿病（1型及び／又は2型）、及び肺炎からなる群から選択される脾臓に関連付けられた疾患である。

【0029】

いくつかの実施形態では、疾患は、慢性ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、及び胆石症からなる群から選択される肝臓に関連付けられた疾患である。

20

【0030】

いくつかの実施形態では、疾患は、胃食道逆流症（GERD）、胃炎、消化性潰瘍疾患、肥満、悪液質、腸アンギーナ、クローン病、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎、過敏性腸症候群、結腸がん、結腸ポリポーシス、及びカルチノイドからなる群から選択される腸に関連付けられた疾患である。

【0031】

いくつかの実施形態では、疾患は、鉄欠乏性貧血、慢性疾患貧血、溶血性貧血、サラセミア、真性多血症、鎌状赤血球貧血、鎌状赤血球疼痛、免疫血小板減少症、白血病、非ホジキンリンパ腫、及びホジキンリンパ腫からなる群から選択される血液細胞に関連付けられた疾患である。

30

【0032】

いくつかの実施形態では、疾患は、酸化ストレス、グルタチオン（GSH）枯渇、Nrf2活性化、及び／又はヘム-オキシゲナーゼ活性化に関連付けられた疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、貧血、鎌状赤血球疾患、及び／又は糸球体腎炎である。いくつかの実施形態では、方法は、N-アセチルシステイン（NAC）関連剤を対象に投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、NAC関連剤は、シスチン、メチオニン、N-アセチルシステイン、及びL-2-オキソチアゾリジン-4-カルボキシレートからなる群から選択される。

40

【0033】

いくつかの実施形態では、疾患は、粒子状物質の吸入によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である。いくつかの実施形態では、疾患は、大気汚染への長期及び／又は短期の曝露によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である。

【0034】

いくつかの実施形態では、約1g～約20gのEtEPA、例えば、約4gのEtEPAの1日用量を提供するために、組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が対象に

50

投与される。

【0035】

いくつかの実施形態では、組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物は、食物の有無にかかわらず、1日に1回又は2回、対象に投与される。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1A】リンパ、心臓、肺、脳、及び肺肺胞マクロファージ（AVM）における組織EPA富化のためのEtEPAの、等用量のリンパ放出エイコサペンタエン酸エチルエステル（LR-EtEPA）対普通のEtEPAの比較を示す。各組織について、EPAレベル及びEPA：AA比について、普通のEtEPAと比較したLR-EtEPAの倍数等価を示す。

10

【図1B】EtEPAとのリンパ放出化合物（例えば、レシチン（LC）及び／又は乳化剤）の同時投与による、門脈を越えてリンパ系を通るEPAの好ましい経路決定を示し、それによって、内臓EPA損失（例えば、内臓脂肪EPA隔離及び肝臓一次通過EPA損失）を回避し、例えば、全身、並びに腎臓、空腸、及び脾臓における組織のEPAレベルを増加させる。例示的な組織の各々について、普通のEtEPAを上回るLR-EtEPAによるEPAレベル及びEPA：AA比のパーセンテージ増加を示す。

【0037】

【図2】LR-EtEPAは、単回用量後にEPAでリンパ液を富化する点で普通のEtEPAよりも優れており、リンパ放出化合物対EtEPA（LC：EtEPA）の相対比が、1：4～1：1に増加すると、そのような富化がより向上されることを示す。EtEPAとも称されるIPE、イコサペントエチル；FAME、脂肪酸メチルエステル、これは、測定された脂肪酸の総量の指数である（この場合、EPAである）。

20

【図3】LR-EtEPAは、わずか7日後に肺及び心臓における組織EPAレベルを増加させる点（図3）において、EtEPAよりも優れていることを示す。

【図4】LR-EtEPAは、わずか7日後に肺免疫細胞におけるEPA：AA比を改善する点（図4）において、EtEPAよりも優れていることを示す。

【図5】細胞組織における7日目の様々なリン脂質-EPA（PL-EPA）画分量（FrAmt、第100）についてのLR-EtEPA対EtEPAを示す。

【図6】様々な細胞PL-EPAを比較した、プールサイズに対するLR-EtEPA：EtEPAの比を示す。

30

【図7】7日目の肺（図7）における様々なPL-EPAを比較した、LR-EtEPA：EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図8】7日目のAVM（図8）における様々なPL-EPAを比較した、LR-EtEPA：EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図9】7日目の心臓（図9）における様々なPL-EPAを比較した、LR-EtEPA：EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図10】7日目の血液マトリックス（図10）における様々なPL-EPAを比較した、LR-EtEPA：EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図11】7日目の血液細胞（図11）における様々なPL-EPAを比較した、LR-EtEPA：EtEPA比のベクトルプロットを示す。

40

【図12】7日目の肝臓（図12）における様々なPL-EPAを比較した、LR-EtEPA：EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図13】細胞組織における7日目の様々なPL-EPA／ARA比画分量（FrAmt、第100）のLR-EtEPA対EtEPAを示す。

【図14】7日目の様々な細胞PL-EPA／ARA比を比較した、プールサイズに対するLR-EtEPA：EtEPA比を示す。

【図15】7日目の肺（図15）における様々なPL-EPA／ARA比を比較した、LR-EtEPA：EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図16】7日目の肺胞マクロファージ（図16）における様々なPL-EPA／ARA

50

比を比較した、LR-EtEPA:EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図17】7日目の心臓（図17）における様々なPL-EPA/ARA比を比較した、LR-EtEPA:EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図18】7日目の血液マトリックス（図18）における様々なPL-EPA/ARA比を比較した、LR-EtEPA:EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図19】7日目の血液細胞（図19）における様々なPL-EPA/ARA比を比較した、LR-EtEPA:EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図20】7日目の肝臓（図20）における様々なPL-EPA/ARA比を比較した、LR-EtEPA:EtEPA比のベクトルプロットを示す。

【図21】7日後及び21日後の肺免疫細胞におけるEPA:ARA比の改善において、LR-EtEPA（ $1 \times (\text{IPE} + \text{LC}4 : 1)$ ）が普通のEtEPA（IPE）よりも優れていることを示す。OA、オレイン酸；IPE、EtEPAとも称されるイコサペン

10

トエチル。
【図22】等用量でのLR-EtEPAが、ロングーエバンスラットのリンパ、肺、肺AVM、心臓、及び脳におけるEPAの増加において、7及び／又は21日間の複数回投与後に、普通のEtEPAよりも優れていることを示す要約プロット。

【0038】

【図23A】アテローム性動脈硬化症、肺疾患、腎疾患、及び損傷を含む疾患状態において示される異なる細胞タイプの潜在的な機序、並びにEPA（及びその由来するオキシリ

20

ピン）がこれらの疾患状態をどのように軽減し得るかを示す。
【図23B】アテローム性動脈硬化症、肺疾患、腎疾患、及び損傷を含む疾患状態において示される異なる細胞タイプの潜在的な機序、並びにEPA（及びその由来するオキシリ

ピン）がこれらの疾患状態をどのように軽減し得るかを示す。
【0039】

【図24A】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの肺組織における、EPA/AA（図24A～図24B）、酸素化プロモータ（EPA、GLA、及びDHAを含む、OX P）/AA（図24C～図24D）、及び薬用オキシリピン前駆体（DGLA、EPA、DPA、及びDHAを含む、MOP）/AA（図24E）比の用量応答プロットを示す。（1）オレイン酸（OA）、（2）EPA+GLA+DHA、普通のEtEPA（EtEPA又はIPE）、（3）普通のEtEPAに対して等モルのEtEPAを含むLR-EtEPA（EtEPA+レシチン（LC））（ $1 \times \text{LR-EtEPA}$ ）、及び（5）普通のEtEPAの1.5倍のモル用量のLR-EtEPA（ $1.5 \times \text{LR-EtEPA}$ ）。図24A及び図24Cは、「バイオリン」プロットであるが、図24B、図24D、及び図24Eは、非変換（上パネル）及び片対数（下パネル）プロットにおける積み上げ用量応答曲線を示す。ME、メチルエステル；FAME、目的の脂肪酸の総量を測定する脂肪酸メチルエステル；切片、interception；Rel. 効力、相対効力；シグマは、残差標準誤差を表す。

30

【図24B】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの肺組織における、EPA/AA（図24A～図24B）、酸素化プロモータ（EPA、GLA、及びDHAを含む、OX P）/AA（図24C～図24D）、及び薬用オキシリピン前駆体（DGLA、EPA、DPA、及びDHAを含む、MOP）/AA（図24E）比の用量応答プロットを示す。（1）オレイン酸（OA）、（2）EPA+GLA+DHA、普通のEtEPA（EtEPA又はIPE）、（3）普通のEtEPAに対して等モルのEtEPAを含むLR-EtEPA（EtEPA+レシチン（LC））（ $1 \times \text{LR-EtEPA}$ ）、及び（5）普通のEtEPAの1.5倍のモル用量のLR-EtEPA（ $1.5 \times \text{LR-EtEPA}$ ）。図24A及び図24Cは、「バイオリン」プロットであるが、図24B、図24D、及び図24Eは、非変換（上パネル）及び片対数（下パネル）プロットにおける積み上げ用量応答曲線を示す。ME、メチルエステル；FAME、目的の脂肪酸の総量を測定する脂肪酸メチルエステル；切片、interception；Rel. 効力、相対効力；シグマは、残差標準誤差を表す。

40

50

【図 2 4 C】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの肺組織における、EPA / AA (図 2 4 A ~ 図 2 4 B)、酸素化プロモータ (EPA、GLA、及び DHA を含む、OXP) / AA (図 2 4 C ~ 図 2 4 D)、及び薬用オキシリピン前駆体 (DGLA、EPA、DPA、及び DHA を含む、MOP) / AA (図 2 4 E) 比の用量応答プロットを示す。(1) オレイン酸 (OA)、(2) EPA + GLA + DHA、普通の EtEPA (EtEPA 又は IPE)、(3) 普通の EtEPA に対して等モルの EtEPA を含む LR-EtEPA (EtEPA + レシチン (LC)) (1 × LR-EtEPA)、及び (5) 普通の EtEPA の 1.5 倍のモル用量の LR-EtEPA (1.5 × LR-EtEPA)。図 2 4 A 及び図 2 4 C は、「バイオリン」プロットであるが、図 2 4 B、図 2 4 D、及び図 2 4 E は、非変換 (上パネル) 及び片対数 (下パネル) プロットにおける積み上げ用量応答曲線を示す。ME、メチルエステル; FAME、目的の脂肪酸の総量を測定する脂肪酸メチルエステル; 切片、interception; Rel. 効力、相対効力; シグマは、残差標準誤差を表す。

10

【図 2 4 D】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの肺組織における、EPA / AA (図 2 4 A ~ 図 2 4 B)、酸素化プロモータ (EPA、GLA、及び DHA を含む、OXP) / AA (図 2 4 C ~ 図 2 4 D)、及び薬用オキシリピン前駆体 (DGLA、EPA、DPA、及び DHA を含む、MOP) / AA (図 2 4 E) 比の用量応答プロットを示す。(1) オレイン酸 (OA)、(2) EPA + GLA + DHA、普通の EtEPA (EtEPA 又は IPE)、(3) 普通の EtEPA に対して等モルの EtEPA を含む LR-EtEPA (EtEPA + レシチン (LC)) (1 × LR-EtEPA)、及び (5) 普通の EtEPA の 1.5 倍のモル用量の LR-EtEPA (1.5 × LR-EtEPA)。図 2 4 A 及び図 2 4 C は、「バイオリン」プロットであるが、図 2 4 B、図 2 4 D、及び図 2 4 E は、非変換 (上パネル) 及び片対数 (下パネル) プロットにおける積み上げ用量応答曲線を示す。ME、メチルエステル; FAME、目的の脂肪酸の総量を測定する脂肪酸メチルエステル; 切片、interception; Rel. 効力、相対効力; シグマは、残差標準誤差を表す。

20

【図 2 4 E】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの肺組織における、EPA / AA (図 2 4 A ~ 図 2 4 B)、酸素化プロモータ (EPA、GLA、及び DHA を含む、OXP) / AA (図 2 4 C ~ 図 2 4 D)、及び薬用オキシリピン前駆体 (DGLA、EPA、DPA、及び DHA を含む、MOP) / AA (図 2 4 E) 比の用量応答プロットを示す。(1) オレイン酸 (OA)、(2) EPA + GLA + DHA、普通の EtEPA (EtEPA 又は IPE)、(3) 普通の EtEPA に対して等モルの EtEPA を含む LR-EtEPA (EtEPA + レシチン (LC)) (1 × LR-EtEPA)、及び (5) 普通の EtEPA の 1.5 倍のモル用量の LR-EtEPA (1.5 × LR-EtEPA)。図 2 4 A 及び図 2 4 C は、「バイオリン」プロットであるが、図 2 4 B、図 2 4 D、及び図 2 4 E は、非変換 (上パネル) 及び片対数 (下パネル) プロットにおける積み上げ用量応答曲線を示す。ME、メチルエステル; FAME、目的の脂肪酸の総量を測定する脂肪酸メチルエステル; 切片、interception; Rel. 効力、相対効力; シグマは、残差標準誤差を表す。

30

【0040】

40

【図 2 5 A】図 2 4 A ~ 図 2 4 E と同様に、図 2 5 A ~ 図 2 5 D は、5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの AVM における、EPA / AA (図 2 5 A ~ 図 2 5 B)、OXP / AA (図 2 5 C)、及び MOP / AA (図 2 5 D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA + GLA + DHA、(3) EtEPA、(4) 1 × LR-EtEPA、及び (5) 1.5 × LR-EtEPA。

【図 2 5 B】図 2 4 A ~ 図 2 4 E と同様に、図 2 5 A ~ 図 2 5 D は、5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの AVM における、EPA / AA (図 2 5 A ~ 図 2 5 B)、OXP / AA (図 2 5 C)、及び MOP / AA (図 2 5 D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA + GLA + DHA、(3) EtEPA、(4) 1 × LR-EtEPA、及び (5) 1.5 × LR-EtEPA。

50

【図25C】図24A～図24Eと同様に、図25A～図25Dは、5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットのAVMにおける、EPA/AA（図25A～図25B）、OXP/AA（図25C）、及びMOP/AA（図25D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA+DHA、（3）EtEPA、（4） $1 \times LR - EtEPA$ 、及び（5） $1.5 \times LR - EtEPA$ 。

【図25D】図24A～図24Eと同様に、図25A～図25Dは、5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットのAVMにおける、EPA/AA（図25A～図25B）、OXP/AA（図25C）、及びMOP/AA（図25D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA+DHA、（3）EtEPA、（4） $1 \times LR - EtEPA$ 、及び（5） $1.5 \times LR - EtEPA$ 。

10

【0041】

【図26A】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの心臓組織における、EPA/AA（図26A～図26B）、OXP/AA（図26C）、及びMOP/AA（図26D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA+DHA、（3）EtEPA、（4） $1 \times LR - EtEPA$ 、及び（5） $1.5 \times LR - EtEPA$ 。

【図26B】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの心臓組織における、EPA/AA（図26A～図26B）、OXP/AA（図26C）、及びMOP/AA（図26D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA+DHA、（3）EtEPA、（4） $1 \times LR - EtEPA$ 、及び（5） $1.5 \times LR - EtEPA$ 。

20

【図26C】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの心臓組織における、EPA/AA（図26A～図26B）、OXP/AA（図26C）、及びMOP/AA（図26D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA+DHA、（3）EtEPA、（4） $1 \times LR - EtEPA$ 、及び（5） $1.5 \times LR - EtEPA$ 。

【図26D】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの心臓組織における、EPA/AA（図26A～図26B）、OXP/AA（図26C）、及びMOP/AA（図26D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA+DHA、（3）EtEPA、（4） $1 \times LR - EtEPA$ 、及び（5） $1.5 \times LR - EtEPA$ 。

30

【0042】

【図27A】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの腎臓組織における、EPA/AA（図27A～図27B）、OXP/AA（図27C）、及びMOP/AA（図27D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA+DHA、（3）EtEPA、（4） $1 \times LR - EtEPA$ 、及び（5） $1.5 \times LR - EtEPA$ 。

【図27B】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの腎臓組織における、EPA/AA（図27A～図27B）、OXP/AA（図27C）、及びMOP/AA（図27D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA+DHA、（3）EtEPA、（4） $1 \times LR - EtEPA$ 、及び（5） $1.5 \times LR - EtEPA$ 。

40

【図27C】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの腎臓組織における、EPA/AA（図27A～図27B）、OXP/AA（図27C）、及びMOP/AA（図27D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA+DHA、（3）EtEPA、（4） $1 \times LR - EtEPA$ 、及び（5） $1.5 \times LR - EtEPA$ 。

【図27D】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの腎臓組織における、EPA/AA（図27A～図27B）、OXP/AA（図27C）、及びMOP/AA（図27D）比の用量応答プロットを示す。（1）OA、（2）EPA+GLA

50

+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【0043】

【図28A】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの脳組織におけるEPA/AA比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【図28B】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの脳組織におけるEPA/AA比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【0044】

【図29A】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの脾臓組織における、EPA/AA (図29A～図29B)、OXP/AA (図29C)、及びMOP/AA (図29D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【図29B】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの脾臓組織における、EPA/AA (図29A～図29B)、OXP/AA (図29C)、及びMOP/AA (図29D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【図29C】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの脾臓組織における、EPA/AA (図29A～図29B)、OXP/AA (図29C)、及びMOP/AA (図29D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【図29D】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの脾臓組織における、EPA/AA (図29A～図29B)、OXP/AA (図29C)、及びMOP/AA (図29D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【0045】

【図30A】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの空腸組織における、EPA/AA (図30A～図30B)、OXP/AA (図30C)、及びMOP/AA (図30D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【図30B】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの空腸組織における、EPA/AA (図30A～図30B)、OXP/AA (図30C)、及びMOP/AA (図30D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【図30C】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの空腸組織における、EPA/AA (図30A～図30B)、OXP/AA (図30C)、及びMOP/AA (図30D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

【図30D】5つの治療アームを左から右の順に提示した、投与されたラットの空腸組織における、EPA/AA (図30A～図30B)、OXP/AA (図30C)、及びMOP/AA (図30D) 比の用量応答プロットを示す。(1) OA、(2) EPA+GLA+DHA、(3) EtEPA、(4) 1×LR-EtEPA、及び(5) 1.5×LR-EtEPA。

10

20

30

40

50

P / A A (図 3 0 D) 比の用量応答プロットを示す。(1) O A、(2) E P A + G L A + D H A、(3) E t E P A、(4) 1 × L R - E t E P A、及び(5) 1.5 × L R - E t E P A。

【0046】

【図 3 1 A】デサチュラーゼ酵素によって速度制限されるが、またエロンガーゼ (e l o n g a s e) 酵素によって促進されるプロセスである、L C - P U F A を他の L C - P U F A に変換する重要な酵素の機能指数に、E t E P A がどのように影響を及ぼすかを示す。図 3 1 A は、A R A (20 : 4 ω - 6) をもたらす、ω - 6 L C - P U F A D G L A (20 : 3 ω - 6) の Δ 5 - 脱飽和に対する様々な治療の機能的影響を示す。産生物 / 前駆体比 A R A : D G L A は、ω - 6 での Δ 5 - 脱飽和指数 (Δ 5 D - I ω - 6) と呼ばれる。x 軸は、E t E P A 用量に比例する用量であり、0 ~ 4.7 m m o l E P A / k g / d の範囲である。例外として、3.1 m m o l E P A / k g / d では、普通の E t E P A は、左にわずかにオフセットされたが、L R - E t E P A は、オーバープリントを回避するために右にわずかにオフセットされている。示されるように、E t E P A は、E P A + G L A + D H A 及びオレイン酸 (O A) 対照と比較して、実質的に Δ 5 D - I ω - 6 を抑制する。

【図 3 1 B】デサチュラーゼ酵素によって速度制限されるが、またエロンガーゼ (e l o n g a s e) 酵素によって促進されるプロセスである、L C - P U F A を他の L C - P U F A に変換する重要な酵素の機能指数に、E t E P A がどのように影響を及ぼすかを示す。図 3 1 B は、D G L A (20 : 3 ω - 6) をもたらす、ω - 6 L C - P U F A エイコサジエン酸 (E D A 20 : 2 ω - 6) の Δ 8 - 脱飽和に対する様々な治療の機能的影響の対照的な上昇進行を示す。産生物 / 前駆体比 D G L A : E D A は、ω - 6 での Δ 8 - 脱飽和指数 (Δ 8 D - I ω - 6) と呼ばれる。示されるように、E t E P A は、E P A + G L A + D H A 及びオレイン酸 (O A) 対照と比較して、実質的に Δ 8 D - I ω - 6 を誘導する。

【図 3 1 C】デサチュラーゼ酵素によって速度制限されるが、またエロンガーゼ (e l o n g a s e) 酵素によって促進されるプロセスである、L C - P U F A を他の L C - P U F A に変換する重要な酵素の機能指数に、E t E P A がどのように影響を及ぼすかを示す。図 3 1 C は、重要な長鎖 P U F A 組成物 O x e p a (登録商標)、すなわち、O x e p a (登録商標) に D G L A 前駆体として含まれる G L A とは対照的に、E t E P A (I P E) が D G L A 動態を変化させ、したがって D G L A プールを上昇させる機序に関するデータを要約している概略図である。具体的には、O x e p a (登録商標) は、3 つの L C - P U F A : (1) E P A、(2) G L A、及び(3) D H A からなり、実験において、これら 3 つの L C - P U F A の組み合わせは、E P A + G L A + D H A と称される。[E P A + G L A + D H A] 中の総 L C - P U F A として等モル用量でロングエバンスラットに E t E P A を投与した後、E t E P A は、D G L A 動態を「行き来」しながら変化させ、これは、(1) Δ 8 - 脱飽和指数 ω - 6 (産生物 / 前駆体比 = D G L A / E D A) によって評価される、エイコサジエン酸 (E D A) の D G L A への変換を向上させることによって、E t E P A が D G L A 産生を促進させたこと、及び(2) Δ 5 - デサチュラーゼ指数 ω - 6 (産生物 / 前駆体比 = A R A / D G L A) によって評価される、D G L A のアラキドン酸 (A R A) への変換を抑制することによって、E t E P A が D G L A の異化を阻害したことを意味する。対照的に、データは、O x e p a (登録商標) に特徴的な E P A + G L A + D H A の G L A が、Δ 8 デサチュラーゼ又は Δ 5 - デサチュラーゼ酵素を実質的に変化させるのではなく、G L A から D G L A を産生するための基質を提供するために低減される、D G L A 動態を変化させる潜在性が限定されることを示唆している。I P E、E t E P A とともに称されるイコサペントエチル。

【図 3 1 D】デサチュラーゼ酵素によって速度制限されるが、またエロンガーゼ (e l o n g a s e) 酵素によって促進されるプロセスである、L C - P U F A を他の L C - P U F A に変換する重要な酵素の機能指数に、E t E P A がどのように影響を及ぼすかを示す。図 3 1 D は、より長いオメガ - 3 L C - P U F A D P A (22 : 5 ω - 3) をもたら

す、 ω -6 LC-PUFA エイコサペンタエン酸 (EPA、20:5 ω -6) の Δ 5 伸長に対する様々な治療の機能的影響の下降進行を示す。産生物／前駆体比 EPA: EPA は、 ω -3 での Δ 5 伸長指数 (Δ 5 D-I ω -3) と呼ばれる。示されるように、EtEPA は、EPA + GLA + DHA 及びオレイン酸 (OA) 対照と比較して、実質的に Δ 5 D-I ω -3 を抑制する。

【0047】

【図32A】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印 (←) が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親 LC-PUFA を示している。顕著なことに、EtEPA は、治療潜在性を有するとみなされるいくつかの EPA 由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA 由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン (LA、18:2 ω -6) も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン (すなわち、遊離／非エステル化プラス結合／エステル化オキシリピン) 及び遊離／非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離／非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合／エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離／非エステル化オキシリピンを10倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA 対普通の EtEPA 対 EPA + GLA + DHA から達成された組織 EPA の大幅な増加が、治療潜在性の EPA 由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだけでなく、EPA はまた、本明細書に示される DGLA 及び LA などの他の LC-PUFA に由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

【図32B】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印 (←) が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親 LC-PUFA を示している。顕著なことに、EtEPA は、治療潜在性を有するとみなされるいくつかの EPA 由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA 由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン (LA、18:2 ω -6) も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン (すなわち、遊離／非エステル化プラス結合／エステル化オキシリピン) 及び遊離／非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離／非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合／エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離／非エステル化オキシリピンを10倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA 対普通の EtEPA 対 EPA + GLA + DHA から達成された組織 EPA の大幅な増加が、治療潜在性の EPA 由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだけでなく、EPA はまた、本明細書に示される DGLA 及び LA などの他の LC-PUFA に由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

【図32C】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印 (←) が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親 LC-PUFA を示している。顕著なことに、EtEPA は、治療潜在性を有するとみなされるいくつかの EPA 由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA 由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン (LA、18:2 ω -6) も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン (すなわち、遊離／非エステル化プラス結合／エステル化オキシリピン) 及び遊離／非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離／非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合／エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離／非エステル化オキシリピンを10倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA 対普通の EtEPA 対 EPA + GLA + DHA から達成された組織 EPA の大幅な増

加が、治療潜在性のEPA由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだけでなく、EPAはまた、本明細書に示されるDGLA及びLAなどの他のLC-PUFAに由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

【図32D】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印(←)が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親LC-PUFAを示している。顕著なことに、EtEPAは、治療潜在性を有するとみなされるいくつかのEPA由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン(LA、18:2 ω -6)も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン(すなわち、遊離/非エステル化プラス結合/エステル化オキシリピン)及び遊離/非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離/非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合/エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離/非エステル化オキシリピンを10倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA対普通のEtEPA対EPA+GGLA+DHAから達成された組織EPAの大幅な増加が、治療潜在性のEPA由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだけでなく、EPAはまた、本明細書に示されるDGLA及びLAなどの他のLC-PUFAに由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

【図32E】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印(←)が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親LC-PUFAを示している。顕著なことに、EtEPAは、治療潜在性を有するとみなされるいくつかのEPA由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン(LA、18:2 ω -6)も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン(すなわち、遊離/非エステル化プラス結合/エステル化オキシリピン)及び遊離/非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離/非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合/エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離/非エステル化オキシリピンを10倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA対普通のEtEPA対EPA+GGLA+DHAから達成された組織EPAの大幅な増加が、治療潜在性のEPA由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだけでなく、EPAはまた、本明細書に示されるDGLA及びLAなどの他のLC-PUFAに由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

【図32F】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印(←)が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親LC-PUFAを示している。顕著なことに、EtEPAは、治療潜在性を有するとみなされるいくつかのEPA由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン(LA、18:2 ω -6)も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン(すなわち、遊離/非エステル化プラス結合/エステル化オキシリピン)及び遊離/非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離/非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合/エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離/非エステル化オキシリピンを10倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA対普通のEtEPA対EPA+GGLA+DHAから達成された組織EPAの大幅な増加が、治療潜在性のEPA由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだ

10

20

30

40

50

けでなく、EPAはまた、本明細書に示されるDGLA及びLAなどの他のLC-PUFAに由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

【図32G】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印(←)が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親LC-PUFAを示している。顕著なことに、EtEPAは、治療潜在性を有するとみなされるいくつかのEPA由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン(LA、18:2 ω -6)も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン(すなわち、遊離/非エステル化プラス結合/エステル化オキシリピン)及び遊離/非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離/非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合/エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離/非エステル化オキシリピンを10倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA対普通のEtEPA対EPA+GLA+DHAから達成された組織EPAの大幅な増加が、治療潜在性のEPA由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだけでなく、EPAはまた、本明細書に示されるDGLA及びLAなどの他のLC-PUFAに由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

10

【図32H】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印(←)が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親LC-PUFAを示している。顕著なことに、EtEPAは、治療潜在性を有するとみなされるいくつかのEPA由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン(LA、18:2 ω -6)も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン(すなわち、遊離/非エステル化プラス結合/エステル化オキシリピン)及び遊離/非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離/非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合/エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離/非エステル化オキシリピンを10倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA対普通のEtEPA対EPA+GLA+DHAから達成された組織EPAの大幅な増加が、治療潜在性のEPA由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだけでなく、EPAはまた、本明細書に示されるDGLA及びLAなどの他のLC-PUFAに由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

20

30

【図32I】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印(←)が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親LC-PUFAを示している。顕著なことに、EtEPAは、治療潜在性を有するとみなされるいくつかのEPA由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン(LA、18:2 ω -6)も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン(すなわち、遊離/非エステル化プラス結合/エステル化オキシリピン)及び遊離/非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離/非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合/エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離/非エステル化オキシリピンを10倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA対普通のEtEPA対EPA+GLA+DHAから達成された組織EPAの大幅な増加が、治療潜在性のEPA由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだけでなく、EPAはまた、本明細書に示されるDGLA及びLAなどの他のLC-PUFAに由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

40

50

【図 3 2 J】肺組織に存在するオキシリピンに対する様々な製剤に対する効果を示す。オキシリピンは、グラフタイトルに列挙されており、矢印（←）が、当該オキシリピンを得るために酸素化された親 LC-PUFA を示している。顕著なことに、EtEPA は、治療潜在性を有するとみなされるいくつかの EPA 由来のオキシリピンを上昇させただけでなく、DGLA 由来のオキシリピン及びリノール酸に由来するオキシリピン（LA、18:2 ω -6）も上昇させた。加水分解の有無にかかわらず、ラットからの肺オキシリピンをアッセイし、したがって、総オキシリピン（すなわち、遊離／非エステル化プラス結合／エステル化オキシリピン）及び遊離／非エステル化オキシリピンを得た。総オキシリピンから遊離／非エステル化オキシリピンを減算することによって、結合／エステル化オキシリピンを決定した。多くの場合、エステル化オキシリピンは、優勢な形態であり、時には遊離／非エステル化オキシリピンを 10 倍上回る。オキシリピン研究は、LR-EtEPA 対普通の EtEPA 対 EPA+GLA+DHA から達成された組織 EPA の大幅な増加が、治療潜在性の EPA 由来のオキシリピンの実質的な増加と同義であることを裏付ける。これによって、薬物動態効果が薬力学的効果と同義であることを再確信する。それだけでなく、EPA はまた、本明細書に示される DGLA 及び LA などの他の LC-PUFA に由来するオキシリピンに対する機能的効果を及ぼす。

10

【0048】

【図 3 3】組織灌流速度のスペクトルにわたって見られる高い相対効力（ θ ）が、典型的には最も低い灌流速度を有する組織（例えば、不活性筋肉及び脂肪）にまで及ぶかどうかを決定するためのモデルを示す。これをモデル化するために、左パネルは、x 軸上の健康なヒト成人の典型的な組織灌流スペクトルの下半分にある 5 つの組織についての線形回帰結果を示す。y 軸は、他の箇所で詳述されるように、用量応答モデル化によって決定した相対効力 θ である。最良適合ラインは、 R^2 当たり良好な適合を有した（ $p = 0.0153$ ）。この線の勾配及び y 切片は、グラフの上部に与えられる。この線を使用して、x 軸がより低い灌流組織を含む、右のパネルに示されるより低いレベルの組織灌流をモデル化した。90%信頼区間は、1 を除外し、 θ は、3 $\times$ に近いままであり、より低い灌流組織であっても、21 日間で、普通の EtEPA と比較して、LR-EtEPA について、およそ 3 倍の利点を呈する可能性が高いことが再確信される。信頼区間が 1 を含んでいた場合、より低い灌流組織において治療効果が現れるために 21 日を超える時間が必要とされ得ることを示すであろう。

20

30

【0049】

【図 3 4 A】EtEPA が、ヘム-オキシゲナーゼ 1 タンパク質（HO-1）を促進する HMOX-1 遺伝子をどのように誘導するか概略図を提示する。示されていないのは、HMOX-1 の上方調節が、核因子赤血球 2 関連因子 2（Nrf2）経路を通じて誘導されることである。LC-PUFA 及びそれらのオキシリピン、特に EPA 及びそのオキシリピンは、抗酸化応答因子（ARE）を誘導することによって酸化ストレスを調節する必須転写因子である Nrf2 を刺激する。ARE は、ひいては、HO-1 をもたらす HMOX1、NAD(P)H デヒドロゲナーゼ [キノン] 1 をもたらす NQO1、及びグルタチオン S-トランスフェラーゼをもたらす GST の産生を誘導する。これらの全ては、HO-1 の血管拡張、抗炎症、抗アポトーシス、抗血栓、及び血管新生作用によって例示される有益な効果を有し、一酸化炭素、抗酸化物質ビリバジン／ビリルビンに対する効果によって、及びフェリチンの抗酸化作用を介して媒介される。

40

【図 3 4 B】様々な組織からの内皮細胞が、EPA の不在下又は存在下で炎症性サイトカイン IL-6 に曝露された、プロテオミクス結果を用いた誘発炎症細胞培養研究からの結果を提示する。注目すべきことに、ヘム-オキシゲナーゼ 1 は、EPA の存在下で、肺、血管、及び脳内皮細胞からの内皮細胞において顕著に増加した。また興味深いことに、血管内皮細胞における関連する抗酸化フェリチンに關与するタンパク質の増加に關連する。最後に、脂肪酸デサチュラーゼ 1（FADS1）は、 $\Delta 5$ -デサチュラーゼ酵素をコードし、脂肪酸デサチュラーゼ 2（FADS2）は、 $\Delta 6$ -デサチュラーゼ酵素をコードする。FADS2 は、血管内皮細胞及び脳内皮細胞において顕著に抑制され、FADS1 は

50

、脳内皮細胞において顕著に抑制され、そのタンパク質抑制は、他の箇所でも考察されるロングエバンスラットからの機能的結果と一致し、特に、 $\Delta 5$ -デサチュラーゼの機能的抑制を示した。

【図34C】内皮一酸化窒素のバイオアベイラビリティが、eNOSカップリング効率に依存することを例解する。

【図34D】内皮一酸化窒素のバイオアベイラビリティが、eNOSカップリング効率に依存することを例解する。

【0050】

【図35】調節されたタンパク質の火山プロット：IL-6対EPA+IL-6（水平な線を上回る全ての点を有意とみなす（ $p < 0.05$ ））。

10

【図36】変調されたタンパク質の火山プロット：IL-6対DHA+IL-6（水平な線を上回る全ての点を有意とみなす（ $p < 0.05$ ））。

【図37】IL-6でチャレンジしたeNOSの相対発現レベル（ $\log_2$ 強度）に対するEPA及びDHAの効果を示す。グラフは、治療群（ $n = 3$ ）における各反復の正規化された強度値を示す。

【図38】大気汚染粒子状物質（PM）が、先天性及び適応性免疫応答の両方に関連付けられた多臓器損傷及び全身性血管炎症を引き起こすことを例解する。これらの血管変化は、心筋梗塞及び脳卒中を含む、心血管リスク及び虚血性損傷の増加をもたらす。

【0051】

【図39A】都市型粒子状物質（図39A）における粒径の分布を示す。

20

【図39B】微細粒子状物質（図39B）における粒径の分布を示す。

【0052】

【図40】プロテオミクス解析プロトコルの概略図。

【0053】

【図41A】微細PM対EPA+微細PMから検出された全てのタンパク質の火山プロット。

【図41B】都市型PM対EPA+都市型PMから検出された全てのタンパク質の火山プロット。

【0054】

【図42A】都市型PM及び微細PMでのチャレンジに続く、炎症性タンパク質CXCL6（図42A）の相対発現レベル（ $\log_2$ 強度）に対するEPAの影響を示す。

30

【図42B】都市型PM及び微細PMでのチャレンジに続く、HSP90B1（図42B）の相対発現レベル（ $\log_2$ 強度）に対するEPAの影響を示す。

【図42C】都市型PM及び微細PMでのチャレンジに続く、GSTP1（図42C）の相対発現レベル（ $\log_2$ 強度）に対するEPAの影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【0055】

本発明は、様々な形態で具体化することができるが、いくつかの実施形態の以下の説明は、本開示が本発明の例示とみなされるものであり、例解される特定の実施形態に本発明を限定することを意図したものではないことを理解して行われる。表題は、便宜上のためにのみ提供されており、いかなる様式でも本発明を限定するものと解釈されるべきではない。任意の表題の下で例解される実施形態は、任意の他の表題の下で例解される実施形態と組み合わせることができる。

40

【0056】

本出願で指定された様々な定量的値における数値の使用は、別途明示的に示されない限り、記載された範囲内の最小値及び最大値が両方とも「約」という語によって先行されるように、近似値として記載される。この様式で、記載された値からのわずかな変動を使用して、記載された値と実質的に同じ結果を達成することができる。また、範囲の開示は、列挙される最小値と最大値との間の全ての値、及びそのような値によって形成され得る任意の範囲を含む連続的な範囲として意図される。また本明細書に開示されるのは、開示さ

50

れる数値を任意の他の開示される数値に除算することによって形成され得る任意及び全ての比（及び任意のそのような比の範囲）である。したがって、当業者は、多くのそのような比、範囲、及び比の範囲が、本明細書に提示される数値から明確に導出され得、全ての場合において、そのような比、範囲、及び比の範囲は、本発明の様々な実施形態を表すことを理解するであろう。

【0057】

組成物

いくつかの実施形態では、提供されるのは、1つ以上の多価不飽和脂肪酸（PUFA）又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、1つ以上の追加の乳化剤を更に含み得る。これらの実施形態のうちのある特定のものでは、PUFA又はそれらの誘導体は、活性成分として機能し得、リン脂質及び／又は追加の乳化剤は、添加剤又は賦形剤と称され得る。

10

【0058】

いくつかの実施形態では、提供されるのは、1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体を含む第1の組成物と、リン脂質源を含む第2の組成物と、を含む、キットである。いくつかの実施形態では、第1及び／又は第2の組成物は、1つ以上の追加の乳化剤を更に含み得る。

【0059】

多価不飽和脂肪酸又はそれらの誘導体

いくつかの実施形態では、PUFA又はそれらの誘導体は、典型的には、少なくとも18個の炭素原子を有する脂肪酸である長鎖PUFA（LC-PUFA）、又はそれらの誘導体を含む。いくつかの実施形態では、PUFA又はそれらの誘導体は、典型的には、少なくとも24個の炭素原子を有する脂肪酸である超長鎖PUFA（VLC-PUFA）、又はそれらの誘導体を含む。

20

【0060】

組成物の1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体は、リノール酸（FA18:2 ω -6又はLA）、 γ -リノール酸（FA18:3 ω -6又はGLA）、ジホモ- γ -リノール酸（FA20:3 ω -6又はDGLA）、アラキドン酸（FA20:4 ω -6、AA、又はARA）、アドレニン酸（FA22:4 ω -6、又はドコサテトラエン酸若しくはDTAとしても知られているAdA）、及びオメガ-6ドコサペンタエン酸（FA22:5 ω -6又はDPA6）を含むオメガ-6脂肪酸、並びに α -リノール酸（FA18:3 ω 3又はALA）、ステアリドン酸（FA18:4 ω -3又はSDA）、オメガ-3-エイコサテトラエン酸（FA20:4 ω -3又はETA）、エイコサペンタエン酸（FA20:5 ω -3又はEPA）、ドコサペンタエン酸（FA22:5 ω -3又はDPA）、及びドコサヘキサエン酸（FA22:6 ω -3又はDHA）を含むオメガ3脂肪酸、並びにLA誘導体、GLA誘導体、DGLA誘導体、AA又はARA誘導体、AdA又はDTA誘導体、DPA6誘導体、ALA誘導体、SDA誘導体、ETA誘導体、EPA誘導体、DPA誘導体、及びDHA誘導体を含むそれらの誘導体からなる群から選択され得る。「AA」及び「ARA」という用語は、本開示において、アラキドン酸を指すために互換的に使用される。

30

40

【0061】

本明細書で使用される場合、「PUFA」、特に短縮形態で書かれたもの（例えば、EPA）は、分子のアシル基又は炭素鎖部分がそのままである限り、遊離酸形態、及び／又は薬学的に許容されるそのエステル、若しくはコンジュゲート、若しくは塩、又は前述のうちのいずれかの混合物でのPUFAを指す。本文脈における「薬学的に許容される」という用語は、問題の物質が、対象に対して許容できない毒性を生じさせない、又は組成物の他の構成成分との相互作用を生じさせないことを意味する。例えば、「EPA」という用語は、エイコサペンタエン酸及び薬学的に許容されるそのエステル、コンジュゲート、若しくは塩、又は前述のうちの任意の混合物を包含する。PUFAの「誘導体」は、分子のアシル基又は炭素鎖部分が1つ以上の修飾を有する分子を含む。

50

【0062】

いくつかの実施形態では、PUFA誘導体は、オキシリピンである。オキシリピンは、シクロオキシゲナーゼ（COX）、リポキシゲナーゼ（LOX）、及びシトクロムP450エポキシゲナーゼ（CYP）などの酵素によって、又は非酵素的プロセスによってPUFAの酸素化から生成される生体活性脂質である。オキシリピン、特にEPAに由来するものは、敗血症性及び高血圧性血管疾患からの保護を含む血管保護活性を有し得る。Newman et al., PLOS ONE (2014) 9:11を参照されたい。例えば、主なオキシリピンクラスとしては、プロスタサイクリン（強力な血管拡張剤）、トロンボキサン（強力な凝固促進剤及び血管収縮剤）、プロスタグランジン（血管拡張剤）、ロイコトリエン（炎症性メディエータ）、エポキシド（強力な血管拡張剤）、及びリゾルビン（強力な炎症解消剤）が挙げられる。PUFA由来のオキシリピンは、多くの生物学的条件におけるPUFAの効果を媒介すると考えられている。これらの実施形態のうちのある特定のものでは、PUFA誘導体は、少なくとも1つのヒドロキシル基、エポキシド基、非近接ジヒドロキシル基、近接ジヒドロキシル基、トリヒドロキシル基、及び／又はケトン基を有する。オキシリピン代謝産物及び潜在的治療用途の記載については、その全体が参照により組み込まれるGabbas et al., Adv. Nutr. (2015) 6:513-40を参照されたい。

10

【0063】

いくつかの実施形態では、LA誘導体は、9-ヒドロペルオキシオクタデカジエン酸（9-HpODE）、13-ヒドロペルオキシオクタデカジエン酸（13-HpODE）、9-ヒドロキシオクタデカジエン酸（9-HODE）、13-ヒドロキシオクタデカジエン酸（13-HODE）、9, 10, 13トリヒドロキシオクタデセン酸（9, 10, 13TriHOME）、9, 12, 13トリヒドロキシオクタデセン酸（9, 12, 13TriHOME）、9-オキソオクタデカジエン酸（9-オキソODE）、13-オキソオクタデカジエン酸（13-オキソODE）、9, 10-エポキシオクタデセン酸（9, 10-EpOME）、12, 13-エポキシオクタデセン酸（12, 13-EpOME）、9, 10-ジヒドロキシオクタデセン酸（9, 10-DiHOME）、及び12, 13-ジヒドロキシオクタデセン酸（12, 13-DiHOME）からなる群から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたLA誘導体は、血管拡張／動脈弛緩を促進し（例えば、1つ以上のHpODE、EpOME）、血小板凝集を阻害し（例えば、1つ以上のHODE）、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）を誘導し（例えば、1つ以上のHODE、オキソODE）、ロイコトリエン産生を阻害し（例えば、1つ以上のHODE）、トリグリセリド豊富なリポタンパク質（TRL）アセンブリ及び分泌を抑制し（例えば、1つ以上のHODE）、並びに／又は腫瘍細胞の接着若しくは増殖を抑制する（例えば、1つ以上のHODE、EpOME）ための治療薬として使用され得る。

20

30

【0064】

いくつかの実施形態では、GLA誘導体は、6-ヒドロキシオクタトリエン酸（6-HOTrE又は6-ヒドロキシGLA）、7-ヒドロキシオクタトリエン酸（7-HOTrE又は7-ヒドロキシGLA）、9-ヒドロキシオクタトリエン酸（9-HOTrE又は9-ヒドロキシGLA）、10-ヒドロキシオクタトリエン酸（10-HOTrE又は10-ヒドロキシGLA）、12-ヒドロキシオクタトリエン酸（12-HOTrE又は12-ヒドロキシGLA）、13-ヒドロキシオクタトリエン酸（13-HOTrE又は13-ヒドロキシGLA）、6, 13-ジヒドロキシオクタジエン酸（6, 13-DiHODE又は6, 13-ジヒドロキシGLA）、及びトリヒドロキシGLA誘導体（トリヒドロキシGLA）からなる群から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたGLA誘導体は、血管拡張を促進し（例えば、1つ以上のHOTrE、DiHODE、トリヒドロキシGLA）、反応性酸素種生成を抑制し（例えば、1つ以上のHOTrE、DiHODE、トリヒドロキシGLA）、神経変性状態を緩和する（例えば、1つ以上のHOTrE、DiHODE、トリヒドロ

40

50

キシ-GLA) ための治療薬として、並びに／又は、例えば、腫瘍壊死因子- α (TNF- α) の産生を低減し、好中球及びマクロファージの炎症部位への移動を低減し、個体におけるインターロイキン- 1β (IL- 1β) 産生を低減し、及び／若しくはマクロファージ遊走タンパク質-1 (MCP-1) を低減する (例えば、1つ以上のHOTrE、DiHODE、トリヒドロキシ-GLA) ための抗炎症治療薬として使用され得る。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第2007/0248586A1号を参照されたい。

【0065】

いくつかの実施形態では、DGLA誘導体は、プロスタグランジンD1 (PGD1)、プロスタグランジンE1 (PGE1)、15-ヒドロキシ-PGE1、19-ヒドロキシ-PGE1、13, 14-ジヒドロキシ-PGE1、13, 14-ジヒドロキシ-15-ケト-PGE1、プロスタグランジンF1 α (PGF1 α)、6-ケト-PGF1 α 、15-ケト-PGF1 α 、13, 14-ジヒドロキシ-PGF1 α 、15, 19-ジヒドロキシ-PGF1 α 、13, 14-ジヒドロキシ-15-ケト-PGF1 α 、プロスタサイクリンI1 (プロスタグランジンI1又はPGI1)、トロンボキサンA1 (TXA1)、トロンボキサンB1 (TXB1)、ロイコトリエンB3 (LTB3)、ロイコトリエンC3 (LTC3)、ロイコトリエンD3 (LTD3)、ロイコトリエンE3 (LTE3)、5-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸 (5-HpETrE)、8-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸 (8-HpETrE)、12-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸 (12-HpETrE)、15-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸 (15-HpETrE)、5-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (5-HETrE)、8-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (8-HETrE)、12-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (12-HETrE)、15-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (15-HETrE)、8, 9-エポキシ-エイコサジエン酸 (8, 9-EpEDE)、11, 12-エポキシ-エイコサジエン酸 (11, 12-EpEDE)、14, 15-エポキシ-エイコサジエン酸 (14, 15-EpEDE)、8, 9-ジヒドロキシ-エイコサジエン酸 (8, 9-DiHEDE)、11, 12-ジヒドロキシ-エイコサジエン酸 (11, 12-DiHEDE)、及び14, 15-ジヒドロキシ-エイコサジエン酸 (14, 15-DiHEDE) からなる群から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたDGLA誘導体は、肺高血圧を緩和するか若しくは末梢血流を向上させること (例えば、1つ以上のPG又は誘導体)、血小板凝集を阻害すること (例えば、1つ以上のPG又は誘導体、HETrE)、ニューロパシーを軽減すること (例えば、1つ以上のPG又は誘導体)、創傷治癒 (例えば、1つ以上のPG又は誘導体)、ロイコトリエン産生 (例えば、1つ以上のHETrE) を促進すること、及び／又は細胞過剰増殖を抑制すること (例えば、1つ以上のHETrE) を含む、血管拡張を促進するための治療薬として使用され得る。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第2007/0248586A1号を参照されたい。

【0066】

いくつかの実施形態では、AA又はARA誘導体は、6-ケト-プロスタグランジンF1アルファ (6k-PGF1a)、トロンボキサンB2 (TXB2)、11-デヒドロ-トロンボキサンB2 (11-dTXB2)、プロスタグランジンF2アルファ (PGF2a)、プロスタグランジンE2 (PGE2)、プロスタグランジンA2 (PGA2)、プロスタグランジンD2 (PGD2)、2, 3-ジノール11ベータ-プロスタグランジンF2アルファ (2, 3-ジノール11bPGF2a)、プロスタグランジンJ2 (PGJ2)、15-デオキシ-デルター-12, 14-プロスタグランジンJ2 (15d-PGJ2)、ロイコトリエンB4 (LTB4)、20-ヒドロキシ-ロイコトリエンB4 (20-OH-LTB4)、ロイコトリエンC4 (LTC4)、ロイコトリエンD4 (LTD4)、ロイコトリエンE4 (LTE4)、5-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (5-HpETE)、8-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (8-HpETE)、9-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (9-HpETE)、11-ヒドロペルオ

キシ-エイコサテトラエン酸 (11-HpETE)、12-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (12-HpETE)、15-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (15-HpETE)、5-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (5-HETE)、8-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (8-HETE)、9-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (9-HETE)、11-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (11-HETE)、12-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (12-HETE)、15-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (15-HETE)、18-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (18-HETE)、19-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (19-HETE)、20-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (20-HETE)、5-オキソ-エイコサテトラエン酸 (5-オキソ-ETE)、8-オキソ-エイコサテトラエン酸 (8-オキソ-ETE)、11-オキソ-エイコサテトラエン酸 (11-オキソ-ETE)、12-オキソ-エイコサテトラエン酸 (12-オキソ-ETE)、15-オキソ-エイコサテトラエン酸 (15-オキソ-ETE)、リポキシンA4 (LXA4)、リポキシンA5 (LXA5)、ヘポキシリンA3 (HxA3)、ヘポキシリンB3 (HxB3)、トリオキシリンA3 (TrxA3)、トリオキシリンB3 (TrxB3)、エオキシリンA4 (ExA4)、エオキシリンC4 (ExC4)、エオキシリンD4 (ExD4)、エオキシリンE4 (ExE4)、5, 6-エポキシ-エイコサトリエン酸 (5, 6-EpETE又は5, 6-EET)、8, 9-エポキシ-エイコサトリエン酸 (8, 9-EpETE又は8, 9-EET)、11, 12-エポキシ-エイコサトリエン酸 (11, 12-EpETE又は11, 12-EET)、14, 15-エポキシ-エイコサトリエン酸 (14, 15-EpETE又は14, 15-EET)、5, 12-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (5, 12-DiHETE)、5, 6-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (5, 6-DiHETE、又は5, 6-DiHET)、8, 9-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (8, 9-DiHETE、又は8, 9-DiHET)、11, 12-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (11, 12-DiHETE、又は11, 12-DiHET)、14, 15-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (14, 15-DiHETE、又は14, 15-DiHET)、及び12-ヒドロキシヘプタデカトレエン酸 (hydroxyheptadecatrenoic acid) (12-HHTE) からなる群から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたAA誘導体は、血管拡張／動脈弛緩を促進し (例えば、1つ以上のPG又は誘導体、HpETE、HETE、EpETE、DiHETE)、血管新生を促進し (例えば、1つ以上のHETE、EpETE、DiHETE)、頭蓋内若しくは腎内圧を低下させ (例えば、1つ以上のHETE)、再灌流後の筋細胞アポトーシスを減衰させ (例えば、1つ以上のEpETE)、血小板凝集を阻害し (例えば、1つ以上のPG及び誘導体、HpETE)、炎症を減衰させ (例えば、1つ以上のPG及び誘導体、HETE、リポキシン)、反応性酸素種生成／酸化損傷を抑制し (例えば、1つ以上のリポキシン)、PPARを誘導し (例えば、1つ以上のPG誘導体、HETE、DiHETE)、脂肪細胞分化を促進し (例えば、1つ以上のヘポキシリン)、がんを減衰させ (例えば、1つ以上のオキソ-ETE)、創傷治癒を促進し (例えば、1つ以上のHETE)、並びに／又はLOX活性を減衰させる (例えば、1つ以上のオキソ-ETE) ための治療薬として使用され得る。その全体が参照により組み込まれるGabbset al., Adv. Nutr. (2015) 6: 513-40を参照されたい。

【0067】

いくつかの実施形態では、AdA又はDTA誘導体は、ジホモ-プロスタグランジンE2 (ジホモ-PGE2)、ジホモ-プロスタグランジンD2 (ジホモ-PGD2)、ジホモ-プロスタグランジンF2 α (ジホモ-PGF2 α)、ジホモ-プロスタシクリンI2 (ジホモ-プロスタグランジンI2又はジホモ-PGI2)、ジホモ-トロンボキサンA2 (ジホモ-TXA2)、ジホモ-トロンボキサンB2 (ジホモ-TXB2)、7-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7-HpETE)、10-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-10-HpETE)、11-ヒドロペルオキシ-

ドコサテトラエン酸（ジホモ－１１－HpETE）、１３－ヒドロペルオキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１３－HpETE）、１４－ヒドロペルオキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１４－HpETE）、１７－ヒドロペルオキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１７－HpETE）、７－ヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－７－HETE）、１０－ヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１０－HETE）、１１－ヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１１－HETE）、１３－ヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１３－HETE）、１４－ヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１４－HETE）、１７－ヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１７－HETE）、７，１１－ジヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－７，１１－DiHETE）、
１０、１７－ジヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１０，１７－DiHETE）、
１１，１７－ジヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１１，１７－DiHETE）、
１３，１５－ジヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１３，１５－DiHETE）、
１３，１７－ジヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１３，１７－DiHETE）、
１６，１７－ジヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－１６，１７－DiHETE）、
７，８－エポキシードコサトリエン酸（ジホモ－７，８－EpETrE）、
１０，１１－エポキシードコサトリエン酸（ジホモ－１０，１１－EpETrE）、
１３，１４－エポキシードコサトリエン酸（ジホモ－１３，１４－EpETrE）、
１６，１７－エポキシードコサトリエン酸（ジホモ－１６，１７－EpETrE）、
７，８－ジヒドロキシードコサトリエン酸（ジホモ－７，８－DiHETrE）、
１０，１１－ジヒドロキシードコサトリエン酸（ジホモ－１０，１１－DiHETrE）、
１３，１４－ジヒドロキシードコサトリエン酸（ジホモ－１３，１４－DiHETrE）、
１６，１７－ジヒドロキシードコサトリエン酸（ジホモ－１６，１７－DiHETrE）、
７，１６，１７－トリヒドロキシードコサテトラエン酸（ジホモ－７，１６，１７－トリヒドロキシーETrE）、及び
１４－ヒドロキシー－７，１０，１２－ノナデカトリエン酸（１４－HNTrE）からなる群から選択される少なくとも１つである。潜在的利益の一例として、選択されたAdA誘導体は、特に腎臓における類似のオキシリピンからの血管拡張を促進する、及び／又は正味の血管収縮特性に対抗する（例えば、１つ以上のジホモ－PG又は誘導体、ジホモ－トロンボキサン、ジホモ－HETE、ジホモ－DiHETE、ジホモ－EpETrE）、
反応性酸素種生成を抑制する（例えば、１つ以上のジホモ－HETE、ジホモ－DiHETE）、
神経変性状態を緩和する（例えば、１つ以上のジホモ－HETE、ジホモ－DiHETE）ための治療薬として、並びに、例えば、腫瘍壊死因子－α（TNF－α）の産生を低減する、好中性球及びマクロファージの炎症部位への移動を低減する、
個体におけるインターロイキン－１β（IL－１β）産生を低減する、及び／又はマクロファージ遊走タンパク質－１（MCP－１）を低減する（例えば、１つ以上のジホモ－HETE、ジホモ－DiHETE）ための抗炎症治療薬として使用され得る。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第２００６／０２４１０８８Ａ１号を参照されたい。

10

20

30

40

50

【００６８】

いくつかの実施形態では、DPA6誘導体は、７－ヒドロペルオキシードPA6、８－ヒドロペルオキシードPA6、１０－ヒドロペルオキシードPA6、１１－ヒドロペルオキシードPA6、１３－ヒドロペルオキシードPA6、１４－ヒドロペルオキシードPA6、１７－ヒドロペルオキシードPA6、７－ヒドロキシードPA6、８－ヒドロキシードPA6、１０－ヒドロキシードPA6、１１－ヒドロキシードPA6、１３－ヒドロキシードPA6、１４－ヒドロキシードPA6、１７－ヒドロキシードPA6、４，５－ジヒドロキシードPA6、７，１４－ジヒドロキシードPA6、７，１７－ジヒドロキシードPA6、８，１４－ジヒドロキシードPA6、１０，１７－ジヒドロキシードPA6、
１３，１７－ジヒドロキシードPA6、１６，１７－ジヒドロキシードPA6、４，５，
１７－トリヒドロキシードPA6、及び１

0, 13, 17-トリヒドロキシ-DPA6 からなる群から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたDPA6誘導体は、血管拡張を促進し（例えば、1つ以上のヒドロキシ-DPA6、ジヒドロキシ-DPA6）、反応性酸素種生成を抑制し（例えば、1つ以上のヒドロキシ-DPA6、ジヒドロキシ-DPA6）、神経変性状態を緩和する（例えば、ヒドロキシ-DPA6、ジヒドロキシ-DPA6）ための治療薬として、並びに、例えば、腫瘍壊死因子- α (TNF- α) の産生を低減し、好中球及びマクロファージの炎症部位への移動を低減し、個体におけるインターロイキン-1 β (IL-1 β) 産生を低減し、及び／又はマクロファージ遊走タンパク質-1 (MCP-1) を低減する（例えば、1つ以上のヒドロキシ-DPA6、ジヒドロキシ-DPA6）ための抗炎症治療薬として使用され得る。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第2006/0241088A1号を参照されたい。

10

【0069】

いくつかの実施形態では、ALA誘導体は、9-ヒドロペルオキシ-オクタトリエン酸 (9-HpOTE)、13-ヒドロペルオキシ-オクタトリエン酸 (13-HpOTE)、9-ヒドロキシ-オクタトリエン酸 (9-HOTE)、13-ヒドロキシ-オクタトリエン酸 (13-HOTE)、9, 16-ジヒドロキシ-オクタトリエン酸 (9, 16-DiHOTE)、9-オキソ-オクタトリエン酸 (9-オキソ-OTE)、13-オキソ-オクタトリエン酸 (13-オキソ-OTE)、9, 10-エポキシ-オクタジエン酸 (9, 10-EpODE)、12, 13-エポキシ-オクタジエン酸 (12, 13-EpODE)、15, 16-エポキシ-オクタジエン酸 (15, 16-EpODE)、9, 10-ジヒドロキシ-オクタジエン酸 (9, 10-DiHODE)、12, 13-ジヒドロキシ-オクタジエン酸 (12, 13-DiHODE)、及び15, 16-ジヒドロキシ-オクタジエン酸 (15, 16-DiHODE) からなる群から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたALA誘導体は、血小板凝集を阻害し（例えば、1つ以上のDiHOTE）、炎症を減衰させ（例えば、1つ以上のHOTE）、脂肪細胞分化を促進し（例えば、1つ以上のオキソ-OTE）、COX活性を減衰させ（例えば、1つ以上のDiHOTE）、筋細胞における活動電位を低下させ（例えば、1つ以上のHpOTE）、及び／又はグルコース取り込みを増加させる（例えば、1つ以上のオキソ-OTE）ための治療薬として使用され得る。

20

【0070】

いくつかの実施形態では、SDA誘導体は、6-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (6-HpOTE又は6-ヒドロペルオキシ-SDA)、7-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (7-HpOTE又は7-ヒドロペルオキシ-SDA)、9-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (9-HpOTE又は9-ヒドロペルオキシ-SDA)、10-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (10-HpOTE又は10-ヒドロペルオキシ-SDA)、12-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (12-HpOTE又は12-ヒドロペルオキシ-SDA)、13-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (13-HpOTE又は13-ヒドロペルオキシ-SDA)、15-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (15-HpOTE又は15-ヒドロペルオキシ-SDA)、16-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (16-HpOTE又は16-ヒドロペルオキシ-SDA)、6-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸 (6-HOTE又は6-ヒドロキシ-SDA)、7-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸 (7-HOTE又は7-ヒドロキシ-SDA)、9-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸 (9-HOTE又は9-ヒドロキシ-SDA)、10-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸 (10-HOTE又は10-ヒドロキシ-SDA)、12-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸 (12-HOTE又は12-ヒドロキシ-SDA)、13-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸 (13-HOTE又は13-ヒドロキシ-SDA)、15-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸 (15-HOTE又は15-ヒドロキシ-SDA)、16-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸 (16-HOTE又は16-ヒドロキシ-SDA)、6, 13-ジヒドロキシ-オクタデカトリエン酸 (6, 13-DiHOTE又は6, 13-ジヒドロキシ-SDA)、6, 16-ジヒドロキシ-オクタ

30

40

50

デカトリエン酸（6，16-DiHOTrE又は6，16-ジヒドロキシ-SDA）、6，7-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸（6，7-DiHODE又は6，7-ジヒドロキシ-SDA）、9，10-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸（9，10-DiHODE又は9，10-ジヒドロキシ-SDA）、12，13-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸（12，13-DiHODE又は12，13-ジヒドロキシ-SDA）、15，16-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸（15，16-DiHODE又は15，16-ジヒドロキシ-SDA）、及びSDAの炭素C6、C7、C9、C10、C12、C13、C15又はC16間の任意の3つの位置にヒドロキシル基を担持するトリヒドロキシ-SDA（トリヒドロキシ-SDA）からなる群から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたSDA誘導体は、血管拡張を促進し（例えば、1つ以上のHOTE、DiHOTrE、DiHODE、トリヒドロキシ-SDA）、反応性酸素種生成を抑制し（例えば、1つ以上のHOTE、DiHOTrE、DiHODE、トリヒドロキシ-SDA）、神経変性状態を緩和する（例えば、1つ以上のHOTE、DiHOTrE、DiHODE、トリヒドロキシ-SDA）ための治療薬として、並びに、例えば、腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）の産生を低減し、好中球及びマクロファージの炎症部位への移動を低減し、個体におけるインターロイキン-1 β （IL-1 β ）産生を低減し、及び／又はマクロファージ遊走タンパク質-1（MCP-1）を低減する（例えば、1つ以上のHOTE、DiHOTrE、DiHODE、トリヒドロキシ-SDA）ための抗炎症治療薬として使用され得る。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第2007/0248586A1号を参照されたい。

10

20

【0071】

いくつかの実施形態では、ETA誘導体は、 Δ 17，18プロスタグランジンD1（ Δ 17，18 PGD1又は ω -3 PGD1）、 Δ 17，18プロスタグランジンE1（ Δ 17，18 PGE1又は ω -3 PGE1）、及び Δ 17，18プロスタグランジンF1 α （ Δ 17，18 PGF1 α 又は ω -3 PGF1 α ）、 Δ 17，18プロスタサイクリンI1（ Δ 17，18 PGI1又は ω -3 PGE1）、 Δ 17，18 12-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸（ Δ 17，18 12-HpETE又は ω -3 12-HpETE）、 Δ 17，18 15-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸（ Δ 17，18 15-HpETE又は ω -3 15-HpETE）、 Δ 16，17 18-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸（ Δ 16，17 18-HpETE）、 Δ 17，18 12-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（ Δ 17，18 12-HETE又は ω -3 12-HETE）、 Δ 17，18 15-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（ Δ 17，18 15-HETE又は ω -3 15-HETE）、 Δ 16，17 18-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（ Δ 16，17 18-HETE）、 Δ 17，18 19-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（ Δ 17，18 19-HETE又は ω -3 19-HETE）、 Δ 17，18 20-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（ Δ 17，18 20-HETE又は ω -3 20-HETE）、 Δ 17，18 11，12エポキシ-エイコサトリエン酸（ Δ 17，18 11，12-EpETrE又は ω -3 11，12-EpETrE）、 Δ 17，18 14，15エポキシ-エイコサトリエン酸（ Δ 17，18 14，15-EpETrE又は ω -3 14，15-EpETrE）、及び17，18エポキシ-エイコサトリエン酸（17，18-EpETrE）、 Δ 17，18 11，12ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸（ Δ 17，18 11，12-DiHETrE又は ω -3 11，12-DiHETrE）、 Δ 17，18 14，15ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸（ Δ 17，18 14，15-DiHETrE又は ω -3 14，15-DiHETrE）、及び17，18ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸（17，18-DiHETrE）から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたETA誘導体は、COXを阻害し、AAのPG及びトロンボキサンへの変換を抑制し（例えば、1つ以上の ω -3 HETE、 ω -3 DiHETrE）、並びに／又は血管拡張を促進するか、若しくはうっ血性心不全を緩和する（例えば、1つ以上の ω -3 HETE、 ω -3 EpETrE、 ω -3 DiHETrE）ための治療薬として使用され得る。

30

40

50

【0072】

いくつかの実施形態では、EPA誘導体は、6-ケト-プロスタグランジンF2アルファ（6k-PGF2a）、トロンボキサンB3（TXB3）、11-デヒドロ-トロンボキサンB3（11-dTXB3）、プロスタグランジンF3アルファ（PGF3a）、プロスタグランジンE3（PGE3）、プロスタグランジンA3（PGA3）、プロスタグランジンD3（PGD3）、2,3-ジノール11ベータ-プロスタグランジンF3アルファ（2,3-ジノール11bPGF3a）、プロスタグランジンJ3（PGJ3）、15-デオキシ-デルター12,14-プロスタグランジンJ3（15d-PGJ3）、ロイコトリエンB5（LTB5）、20-ヒドロキシ-ロイコトリエンB5（20-OH-LTB5）、ロイコトリエンC5（LTC5）、ロイコトリエンD5（LTD5）、ロイコトリエンE5（LTE5）、5-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸（5-HpEPE）、8-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸（8-HpEPE）、9-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸（9-HpEPE）、11-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸（11-HpEPE）、12-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸（12-HpEPE）、15-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸（15-HpEPE）、18-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸（18-HpEPE）、5-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸（5-HEPE）、8-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸（8-HEPE）、9-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸（9-HEPE）、11-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸（11-HEPE）、12-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸（12-HEPE）、15-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸（15-HEPE）、18-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸（18-HEPE）、19-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸（19-HEPE）、20-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸（20-HEPE）、5-オキソ-エイコサペンタエン酸（5-オキソ-EPE）、12-オキソ-エイコサペンタエン酸（12-オキソ-EPE）、15-オキソ-エイコサペンタエン酸（15-オキソ-EPE）、5,6-エポキシ-エイコサテトラエン酸（5,6-EpETE）、8,9-エポキシ-エイコサテトラエン酸（8,9-EpETE）、11,12-エポキシ-エイコサテトラエン酸（11,12-EpETE）、14,15-エポキシ-エイコサテトラエン酸（14,15-EpETE）、5,6-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（5,6-diHETE）、8,9-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（8,9-diHETE）、11,12-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（11,12-diHETE）、14,15-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（14,15-diHETE）、17,18-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸（17,18-diHETE）、17,18-エポキシ-エイコサテトラエン酸（17,18-EpETE）、リポキシンA5（LxA5）、リポキシンB5（LxB5）、15-エピ-リポキシンA4、レゾルビンE1（RvE1）、レゾルビンE2（RvE2）、レゾルビンE3（RvE3）、及びレゾルビンE4（RvE4）からなる群から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたEPA誘導体は、血管拡張／動脈弛緩を促進し（例えば、1つ以上のPG又は誘導体、リポキシン、HEPE、EpETE）、絶対的条件で若しくはAA由来のオキシリピンと比較して、血小板凝集を阻害し（例えば、1つ以上のPG及び誘導体、HpEPE、HEPE、EpETE、DiHETE）、炎症を減衰させ（例えば、1つ以上のPG及び誘導体、LT、HEPE、オキソ-EPE、EpETE、RvE）、脂肪細胞分化を促進する／アディポネクチンを上昇させる（例えば、1つ以上のPG及び誘導体、HEPE）、がんを減衰させ（例えば、1つ以上のPG又は誘導体）、COX活性を減衰させ（例えば、1つ以上のLT、HpEPE）、LOX活性を減衰させ（例えば、1つ以上のLT、HpEPE、HEPE）、及び／又はグルコース依存性インシュリン分泌を向上させる（例えば、1つ以上のHEPE）ための治療薬として使用され得る。

【0073】

いくつかの実施形態では、DPA誘導体は、7-ヒドロペルオキシドコサペンタエオン酸（docosapentaenoic acid）（7-ヒドロペルオキシ-DPA

)、10-ヒドロペルオキシードコサペンタエオン酸(10-ヒドロペルオキシ-DPA)
)、11-ヒドロペルオキシードコサペンタエオン酸(11-ヒドロペルオキシ-DPA)
)、13-ヒドロペルオキシードコサペンタエオン酸(13-ヒドロペルオキシ-DPA)
)、14-ヒドロペルオキシードコサペンタエオン酸(14-ヒドロペルオキシ-DPA)
)、16-ヒドロペルオキシードコサペンタエオン酸(16-ヒドロペルオキシ-DPA)
)、17-ヒドロペルオキシードコサペンタエオン酸(17-ヒドロペルオキシ-DPA)
)、7-ヒドロキシードコサペンタエオン酸(7-ヒドロキシ-DPA)、10-ヒドロ
 キシードコサペンタエオン酸(10-ヒドロキシ-DPA)、11-ヒドロキシードコサ
 ペンタエオン酸(11-ヒドロキシ-DPA)、13-ヒドロキシードコサペンタエオン
 酸(13-ヒドロキシ-DPA)、14-ヒドロキシードコサペンタエオン酸(14-ヒ
 ドロキシ-DPA)、16-ヒドロキシードコサペンタエオン酸(16-ヒドロキシ-D
 PA)、17-ヒドロキシードコサペンタエオン酸(17-ヒドロキシ-DPA)、7,
 17-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(7, 17-ジヒドロキシ-DPA)、8,
 14-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(8, 14-ジヒドロキシ-DPA)、10
 , 17-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(10, 17-ジヒドロキシ-DPA)、
 10, 20-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(10, 20-ジヒドロキシ-DPA)
)、13, 20-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(13, 20-ジヒドロキシ-D
 PA)、16, 17-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(16, 17-ジヒドロキシ
 -DPA)、13-オキソードコサペンタエオン酸(13-オキソ-DPA又は13-E
 FOX-D5)、MaR1n-3 DPA、MaR2n-3 DPA、MaR3n-3
 DPA、PD1n-3 DPA、PD2n-3 DPA、7, 13, 20-トリヒドロキ
 シー-n-3ードコサペンタエオン酸(レゾルビンT1又はRvT1)、7, 12, 13-
 トリヒドロキシ-n-3ードコサペンタエオン酸(レゾルビンT2又はRvT2)、7,
 8, 13-トリヒドロキシ-n-3ードコサペンタエオン酸(レゾルビンT3又はRvT
 3)、7, 16, 17-トリヒドロキシ-n-3ードコサペンタエオン酸(7, 16, 1
 7-トリヒドロキシ-DPA)、RvD1n-3 DPA、RvD2n-3 DPA、及
 びRvD2n-3 DPAからなる群から選択される少なくとも1つである。潜在的利益
 の例として、選択されたDPA誘導体は、血管拡張を促進し(例えば、1つ以上のヒドロ
 キシ-DPA、ジヒドロキシ-DPA)、反応性酸素種生成を抑制し(例えば、1つ以上
 のヒドロキシ-DPA、ジヒドロキシ-DPA)、神経変性状態を緩和する(例えば、ヒ
 ドロキシ-DPA、ジヒドロキシ-DPA)のための治療薬として、並びに、例えば、腫瘍
 壊死因子- α (TNF- α)の産生を低減し、好中球及びマクロファージの炎症部位への
 移動を低減し、個体におけるインターロイキン-1 β (IL-1 β)産生を低減し、及び
 /又はマクロファージ遊走タンパク質-1(MCP-1)を低減する(例えば、1つ以上
 のヒドロキシ-DPA、ジヒドロキシ-DPA)のための抗炎症治療薬として使用され得る
 。これらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Duan et al
 ., Front Physiol. (2021) 12:646491、米国特許出願第2
 006/0241088A1号を参照されたい。

【0074】

いくつかの実施形態では、DHA誘導体は、4-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン
 酸(4-HpDoHE)、7-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(7-HpDoH
 E)、8-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(8-HpDoHE)、10-ヒドロ
 ペルオキシードコサヘキサエン酸(10-HpDoHE)、11-ヒドロペルオキシード
 コサヘキサエン酸(11-HpDoHE)、13-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン
 酸(13-HpDoHE)、14-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(14-Hp
 DoHE)、16-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(16-HpDoHE)、1
 7-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(17-HpDoHE)、4-ヒドロキシ
 ードコサヘキサエン酸(4-HDoHE)、7-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(7-H
 DoHE)、8-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(8-HDoHE)、10-ヒドロキ
 シードコサヘキサエン酸(10-HDoHE)、11-ヒドロキシードコサヘキサエン酸

(11-HDOHE)、13-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(13-HDOHE)、14-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(14-HDOHE)、16-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(16-HDOHE)、17-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(17-HDOHE)、20-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(20-HDOHE)、21-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(21-HDOHE)、22-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(22-HDOHE)、7,14-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(7,14-DiHDOHE)、7,17-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(7,17-DiHDOHE)、8,14-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(8,14-DiHDOHE)、10,17-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(10,17-DiHDOHE)、10,20-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(10,20-DiHDOHE)、14,20-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(14,20-DiHDOHE)、14,21-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(14,21-DiHDOHE)、7-オキソードコサヘキサエン酸(7-オキソードコサヘキサエン酸)、4,5-エポキシードコサペンタエン酸(4,5-EpDPE)、7,8-エポキシードコサペンタエン酸(7,8-EpDPE)、10,11-エポキシードコサペンタエン酸(10,11-EpDPE)、13,14-エポキシードコサペンタエン酸(13,14-EpDPE)、16,17-エポキシードコサペンタエン酸(16,17-EpDPE)、19,20-エポキシードコサペンタエン酸(19,20-EpDPE)、4,5-ジヒドロキシードコサペンタエン酸(4,5-DiHDPE)、7,8-ジヒドロキシードコサペンタエン酸(7,8-DiHDPE)、10,11-ジヒドロキシードコサペンタエン酸(10,11-DiHDPE)、13,14-ジヒドロキシードコサペンタエン酸(13,14-DiHDPE)、16,17-ジヒドロキシードコサペンタエン酸(16,17-DiHDPE)、19,20-ジヒドロキシードコサペンタエン酸(19,20-DiHDPE)、4,5-エポキシ-17-OH-ドコサヘキサエン酸、(4,5-エポキシ-17-ヒドロキシ-DHA)、7,8-エポキシ-17-OH-ドコサヘキサエン酸(7,8-エポキシ-17-ヒドロキシ-DHA)、マレシン1(MaR1)、マレシン2(MaR2)、プロテクチン1(PD1)、プロテクチンX(PDX)、アスピリン誘発性PD1(AT-PD1)、レゾルビンD1(RvD1)、レゾルビンD2(RvD2)、レゾルビンD3(RvD3)、レゾルビンD4(RvD4)、レゾルビンD5(RvD5)、レゾルビンD6(RvD6)、アスピリン誘発性レゾルビンD1(AT-RvD1)、アスピリン誘発性レゾルビンD2(AT-RvD2)、アスピリン誘発性レゾルビンD3(AT-RvD3)、アスピリン誘発性レゾルビンD4(AT-RvD4)、アスピリン誘発性レゾルビンD5(AT-RvD5)、及びアスピリン誘発性レゾルビンD6(AT-RvD6)から選択される少なくとも1つである。潜在的利益の例として、選択されたDHA誘導体は、血管拡張／動脈弛緩を促進し(例えば、1つ以上のHDOHE、EpDPE、DiHDPE)、血小板凝集を阻害し(例えば、1つ以上のHDOHE、EpEPE、DiHDPE、PD)を減衰させ、炎症／炎症性疼痛を減衰させ(例えば、1つ以上のHDOHE、DiHDOHE、DiHDPE、PD、MaR、RvD、AT-RvD)、反応性酸素種の生成／酸化損傷を抑制し(例えば、1つ以上のHDOHE、PD)、PPARを誘導し(例えば、1つ以上のHDOHE)、COX活性を減衰させ(例えば、1つ以上のHDOHE)、LOX活性を減衰させ(例えば、1つ以上のPD)、インスリン感受性を改善し(例えば、1つ以上のPD)、及び／又は創傷治癒を促進する(例えば、1つ以上のDiHDOHE、PD)ための治療薬として使用され得る。

【0075】

いくつかの実施形態では、組成物のPUFA又はそれらの誘導体は、テトラコサテトラエン酸(TTE、4つの二重結合を有する24炭素オメガ-6VLC-PUFA)、テトラコサペンタエン酸(TPA、5つの二重結合を有する24炭素オメガ-3VLC-PUFA)、テトラコサヘキサエン酸(THA、6つの二重結合を有する24炭素オメガ-3VLC-PUFA)、又は別のVLC-PUFA若しくはそれらの誘導体を含み得る。

【0076】

いくつかの実施形態では、本技術の組成物は、活性成分としてEPAを含む。本明細書で使用される「EPA」という用語は、遊離酸形態のエイコサペンタエン酸（例えば、*all-cis*エイコサー5, 8, 11, 14, 17-ペンタエン酸）、及び／又は薬学的に許容されるそのエステル、コンジュゲート、若しくは塩、又は前述のうちの任意の混合物を指す。例えば、いくつかの実施形態では、EPAは、エイコサペンタエン酸を含む。他の実施形態では、EPAは、エイコサペンタエン酸エステル、例えば、エイコサペンタエン酸のC1-C5アルキルエステルの形態にある。一実施形態では、EPAは、エイコサペンタエン酸エチルエステル（本明細書では、エチルエイコサペンタエン酸、エイコサペンタエン酸エチル、イコサペンタエチル、エチル-EPA、EtEPA、IPE、EEPA、又はEPA-Eとも称される）を含む。別の実施形態では、EPAは、エイコサペンタエン酸メチルエステル、エイコサペンタエン酸プロピルエステル、又はエイコサペンタエン酸ブチルエステルを含む。別の実施形態では、EPAは、リチウムエイコサペンタエン酸、エイコサペンタエン酸のモノ、ジ、若しくはトリグリセリド、又はエイコサペンタエン酸の任意の他のエステル若しくは塩を含む。

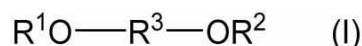
10

【0077】

いくつかの実施形態では、EPAは、EPAが、EPAの別の分子又は別の脂肪酸（又はそれらの誘導体）にコンジュゲートされているEPA脂肪酸コンジュゲートを含む。いくつかの実施形態では、EPA-脂肪酸コンジュゲートは、構造（I）に示されるように、EPAとEPAとの間、又はEPAと第2の脂肪酸（又はそれらの誘導体）との間に形成されるジエステルを含み、

20

【化1】



式中、

R1が、EPAに由来するアシル基であり、

R2が、任意選択的に、1つ以上のシス若しくはトランス二重結合を有する10～30個の炭素脂肪酸に由来するアシル基、又はそれらの誘導体であり、R2が、R1と同じか又は異なり得、

R3は、1つ以上の水素が、任意選択的に、アルキル基、ヒドロキシル基、エポキシ基、アリール基、リン酸基、又は小さい有機化合物で修飾されたリン酸基で置換されているアルキレン基である。

30

【0078】

これらの実施形態のうちのある特定のものでは、R1及びR2の両方が、EPA（すなわち、EPA-EPAコンジュゲート）に由来するアシル基であり得る。代替的に、R1は、EPAに由来し得、R2は、異なる脂肪酸又はそれらの誘導体（すなわち、EPA-脂肪酸コンジュゲート）、例えば、LA、GLA、DGLA、AA、AdA、及びDPA6などのオメガ-6脂肪酸、又はALA、SDA、ETA、DPA、及びDHAなどのオメガ-3脂肪酸、又はそれらの誘導体に由来し得る。

【0079】

ジエステルコンジュゲートの合成は、例えば、金属、金属塩化物、又は有機酸を触媒として使用すること、EPA-塩化物、LA-塩化物、コンジュゲートリノール酸塩化物（CLA-塩化物）、GLA-塩化物、DGLA-塩化物、AA-塩化物、AdA-塩化物、DPA6 ALA-塩化物、SDA-塩化物、ETA-塩化物、DPA-塩化物、及びDHA-塩化物などの脂肪酸塩化物を使用すること、並びに固定化酵素を触媒として使用することを含む、当該技術分野で周知の方法に従って達成することができる。

40

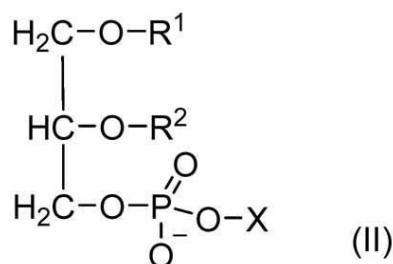
【0080】

いくつかの実施形態では、EPA-脂肪酸コンジュゲート（例えば、EPA-脂肪酸ジエステル）は、リン脂質分子のsn-1及び／又はsn-2位の脂肪酸がEPAで置き換えられているリン脂質-EPA（PL-EPA）コンジュゲートを含む。いくつかの実施形態では、構造（II）に示されるように、EPAに由来するアシル基、及びEPAに由

50

来する第 2 のアシル基、又は第 2 の脂肪酸（又はそれらの誘導体）は、リン脂質分子の $s_n - 1$ 及び $s_n - 2$ 炭素に結合しており、

【化 2】



10

式中、

R^1 及び R^2 の各々が、任意選択的に、1 つ以上のシス若しくはトランス二重結合を有する 10 ～ 30 個の炭素脂肪酸に由来するアシル基、又はそれらの誘導体であり、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも 1 つが、EPA に由来し、

X が、アニオン、コリン、エタノールアミン、グリセロール、イノシトール、及びセリンからなる群から選択される。

【0081】

これらの実施形態のうちのある特定のものでは、EPA-脂肪酸コンジュゲート（例えば、PL-EPA）は、組成物のリン脂質源としても機能し得る。特定の脂肪酸組成（例えば、EPA を富化された）を有するリン脂質（例えば、グリセロリン脂質）は、これらの各々の全容が参照により本明細書に組み込まれる、WO 2005 / 038037、Int. J. Mol. Sci. (2014) 15 : 15244-15258、及び J. Oleo Sci. (2017) 66 (11) : 1207-1215 に記載の方法に従って合成することができる。

20

【0082】

上で考察された実施形態における EPA は例解的であり、それらの実施形態における EPA は、本明細書に開示の別の PUFA 又はその誘導体、例えば、LA、GLA、DGLA、AA、AdA、及び DPA6 などのオメガ-6 脂肪酸、又は ALA、SDA、ETA、DPA、及び DHA などのオメガ-3 脂肪酸、又はそれらの誘導体で置き換えることができることが留意されるべきである。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の少なくとも 5 重量%の本明細書に開示の 1 つ以上の PUFA（例えば、「EPA」という用語が本明細書で定義され、例示されたとおりの EPA）又はそれらの誘導体、例えば、組成物の少なくとも 5 重量%、少なくとも 10 重量%、少なくとも 15 重量%、少なくとも 20 重量%、少なくとも 30 重量%、少なくとも 40 重量%、少なくとも 50 重量%、少なくとも 60 重量%、少なくとも 70 重量%、少なくとも 80 重量%、少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%、少なくとも 96 重量%、少なくとも 97 重量%、少なくとも 98 重量%、又は少なくとも 99 重量%の PUFA 又はそれらの誘導体を含む。

40

【0084】

いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に開示の 2 つ以上の PUFA 又はそれらの誘導体の混合物を含む。これらの実施形態のある特定のものでは、各 PUFA 又はそれらの誘導体は、組成物の少なくとも 5 重量%、例えば、組成物の少なくとも 5 重量%、少なくとも 10 重量%、少なくとも 15 重量%、少なくとも 20 重量%、少なくとも 30 重量%、少なくとも 40 重量%、又は約 50 重量%を構成する。

【0085】

いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の少なくとも 5 重量%の EPA（「EPA」という用語が本明細書で定義され、例示されたとおりの）又はその誘導体、例えば、組成物の少なくとも 5 重量%、少なくとも 10 重量%、少なくとも 15 重量%、少なくとも

50

10

20

40

50

50

25mg、約3150mg、約3175mg、約3200mg、約3225mg、約3250mg、約3275mg、約3300mg、約3325mg、約3350mg、約3375mg、約3400mg、約3425mg、約3450mg、約3475mg、約3500mg、約3525mg、約3550mg、約3575mg、約3600mg、約3625mg、約3650mg、約3675mg、約3700mg、約3725mg、約3750mg、約3775mg、約3800mg、約3825mg、約3850mg、約3875mg、約3900mg、約3925mg、約3950mg、約3975mg、約4000mg、約4025mg、約4050mg、約4075mg、約4100mg、約4125mg、約4150mg、約4175mg、約4200mg、約4225mg、約4250mg、約4275mg、約4300mg、約4325mg、約4350mg、約4375mg、約4400mg、約4425mg、約4450mg、約4475mg、約4500mg、約4525mg、約4550mg、約4575mg、約4600mg、約4625mg、約4650mg、約4675mg、約4700mg、約4725mg、約4750mg、約4775mg、約4800mg、約4825mg、約4850mg、約4875mg、約4900mg、約4925mg、約4950mg、約4975mg、又は約5000mgの量で組成物中に存在する。

【0089】

いくつかの実施形態では、組成物は、約1mg～約20,000mg、約25mg～約10,000mg、約50mg～約5000mg、約75mg～約2500mg、又は約100mg～約1000mg、例えば、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、約2000mg、約2025mg、約2050mg、約2075mg、約2100mg、約2125mg、約2150mg、約2175mg、約2200mg、約2225mg、約2250mg、約2275mg、約2300mg、約2325mg、約2350mg、約2375mg、約2400mg、約2425mg、約2450mg、約2475mg、約2500mg、約2525mg、約2550mg、約2575mg、約2600mg、約2625mg、約2650mg、約2675mg、約2700mg、約2725mg、約2750mg、約2775mg、約2800mg、約2825mg、約2850mg、約2875mg、約2900mg、約2925mg、約2950mg、約2975mg、約3000mg、約3025mg、約3050mg、約3075mg、約3100mg、約3125mg、約3150mg、約3175mg、約3200mg、約3225mg、約3250mg、約3275mg、約3300mg、約3325mg、約3350mg、約3375mg、約3400mg、約3425mg、約3450mg、約3475mg、約3500mg、約3525mg、約3550mg、約3575mg、約3600mg、約3625mg、約3650mg、約3675mg、約3700mg、約3725mg、約3750mg、約3775mg、約3800mg、約3825mg、約3850mg、約3875mg、約3900mg、約3925mg、約3950mg、

10

20

30

40

50

約 3 9 7 5 m g、約 4 0 0 0 m g、約 4 0 2 5 m g、約 4 0 5 0 m g、約 4 0 7 5 m g、
約 4 1 0 0 m g、約 4 1 2 5 m g、約 4 1 5 0 m g、約 4 1 7 5 m g、約 4 2 0 0 m g、
約 4 2 2 5 m g、約 4 2 5 0 m g、約 4 2 7 5 m g、約 4 3 0 0 m g、約 4 3 2 5 m g、
約 4 3 5 0 m g、約 4 3 7 5 m g、約 4 4 0 0 m g、約 4 4 2 5 m g、約 4 4 5 0 m g、
約 4 4 7 5 m g、約 4 5 0 0 m g、約 4 5 2 5 m g、約 4 5 5 0 m g、約 4 5 7 5 m g、
約 4 6 0 0 m g、約 4 6 2 5 m g、約 4 6 5 0 m g、約 4 6 7 5 m g、約 4 7 0 0 m g、
約 4 7 2 5 m g、約 4 7 5 0 m g、約 4 7 7 5 m g、約 4 8 0 0 m g、約 4 8 2 5 m g、
約 4 8 5 0 m g、約 4 8 7 5 m g、約 4 9 0 0 m g、約 4 9 2 5 m g、約 4 9 5 0 m g、
約 4 9 7 5 m g、約 5 0 0 0 m g、約 5 0 2 5 m g、約 5 0 5 0 m g、約 5 0 7 5 m g、
約 5 1 0 0 m g、約 5 1 2 5 m g、約 5 1 5 0 m g、約 5 1 7 5 m g、約 5 2 0 0 m g、
約 5 2 2 5 m g、約 5 2 5 0 m g、約 5 2 7 5 m g、約 5 3 0 0 m g、約 5 3 2 5 m g、
約 5 3 5 0 m g、約 5 3 7 5 m g、約 5 4 0 0 m g、約 5 4 2 5 m g、約 5 4 5 0 m g、
約 5 4 7 5 m g、約 5 5 0 0 m g、約 5 5 2 5 m g、約 5 5 5 0 m g、約 5 5 7 5 m g、
約 5 6 0 0 m g、約 5 6 2 5 m g、約 5 6 5 0 m g、約 5 6 7 5 m g、約 5 7 0 0 m g、
約 5 7 2 5 m g、約 5 7 5 0 m g、約 5 7 7 5 m g、約 5 8 0 0 m g、約 5 8 2 5 m g、
約 5 8 5 0 m g、約 5 8 7 5 m g、約 5 9 0 0 m g、約 5 9 2 5 m g、約 5 9 5 0 m g、
約 5 9 7 5 m g、約 6 0 0 0 m g、約 6 0 2 5 m g、約 6 0 5 0 m g、約 6 0 7 5 m g、
約 6 1 0 0 m g、約 6 1 2 5 m g、約 6 1 5 0 m g、約 6 1 7 5 m g、約 6 2 0 0 m g、
約 6 2 2 5 m g、約 6 2 5 0 m g、約 6 2 7 5 m g、約 6 3 0 0 m g、約 6 3 2 5 m g、
約 6 3 5 0 m g、約 6 3 7 5 m g、約 6 4 0 0 m g、約 6 4 2 5 m g、約 6 4 5 0 m g、
約 6 4 7 5 m g、約 6 5 0 0 m g、約 6 5 2 5 m g、約 6 5 5 0 m g、約 6 5 7 5 m g、
約 6 6 0 0 m g、約 6 6 2 5 m g、約 6 6 5 0 m g、約 6 6 7 5 m g、約 6 7 0 0 m g、
約 6 7 2 5 m g、約 6 7 5 0 m g、約 6 7 7 5 m g、約 6 8 0 0 m g、約 6 8 2 5 m g、
約 6 8 5 0 m g、約 6 8 7 5 m g、約 6 9 0 0 m g、約 6 9 2 5 m g、約 6 9 5 0 m g、
約 6 9 7 5 m g、約 7 0 0 0 m g、約 7 0 2 5 m g、約 7 0 5 0 m g、約 7 0 7 5 m g、
約 7 1 0 0 m g、約 7 1 2 5 m g、約 7 1 5 0 m g、約 7 1 7 5 m g、約 7 2 0 0 m g、
約 7 2 2 5 m g、約 7 2 5 0 m g、約 7 2 7 5 m g、約 7 3 0 0 m g、約 7 3 2 5 m g、
約 7 3 5 0 m g、約 7 3 7 5 m g、約 7 4 0 0 m g、約 7 4 2 5 m g、約 7 4 5 0 m g、
約 7 4 7 5 m g、約 7 5 0 0 m g、約 7 5 2 5 m g、約 7 5 5 0 m g、約 7 5 7 5 m g、
約 7 6 0 0 m g、約 7 6 2 5 m g、約 7 6 5 0 m g、約 7 6 7 5 m g、約 7 7 0 0 m g、
約 7 7 2 5 m g、約 7 7 5 0 m g、約 7 7 7 5 m g、約 7 8 0 0 m g、約 7 8 2 5 m g、
約 7 8 5 0 m g、約 7 8 7 5 m g、約 7 9 0 0 m g、約 7 9 2 5 m g、約 7 9 5 0 m g、
約 7 9 7 5 m g、約 8 0 0 0 m g、約 8 0 2 5 m g、約 8 0 5 0 m g、約 8 0 7 5 m g、
約 8 1 0 0 m g、約 8 1 2 5 m g、約 8 1 5 0 m g、約 8 1 7 5 m g、約 8 2 0 0 m g、
約 8 2 2 5 m g、約 8 2 5 0 m g、約 8 2 7 5 m g、約 8 3 0 0 m g、約 8 3 2 5 m g、
約 8 3 5 0 m g、約 8 3 7 5 m g、約 8 4 0 0 m g、約 8 4 2 5 m g、約 8 4 5 0 m g、
約 8 4 7 5 m g、約 8 5 0 0 m g、約 8 5 2 5 m g、約 8 5 5 0 m g、約 8 5 7 5 m g、
約 8 6 0 0 m g、約 8 6 2 5 m g、約 8 6 5 0 m g、約 8 6 7 5 m g、約 8 7 0 0 m g、
約 8 7 2 5 m g、約 8 7 5 0 m g、約 8 7 7 5 m g、約 8 8 0 0 m g、約 8 8 2 5 m g、
約 8 8 5 0 m g、約 8 8 7 5 m g、約 8 9 0 0 m g、約 8 9 2 5 m g、約 8 9 5 0 m g、
約 8 9 7 5 m g、約 9 0 0 0 m g、約 9 0 2 5 m g、約 9 0 5 0 m g、約 9 0 7 5 m g、
約 9 1 0 0 m g、約 9 1 2 5 m g、約 9 1 5 0 m g、約 9 1 7 5 m g、約 9 2 0 0 m g、
約 9 2 2 5 m g、約 9 2 5 0 m g、約 9 2 7 5 m g、約 9 3 0 0 m g、約 9 3 2 5 m g、
約 9 3 5 0 m g、約 9 3 7 5 m g、約 9 4 0 0 m g、約 9 4 2 5 m g、約 9 4 5 0 m g、
約 9 4 7 5 m g、約 9 5 0 0 m g、約 9 5 2 5 m g、約 9 5 5 0 m g、約 9 5 7 5 m g、
約 9 6 0 0 m g、約 9 6 2 5 m g、約 9 6 5 0 m g、約 9 6 7 5 m g、約 9 7 0 0 m g、
約 9 7 2 5 m g、約 9 7 5 0 m g、約 9 7 7 5 m g、約 9 8 0 0 m g、約 9 8 2 5 m g、
約 9 8 5 0 m g、約 9 8 7 5 m g、約 9 9 0 0 m g、約 9 9 2 5 m g、約 9 9 5 0 m g、
約 9 9 7 5 m g、約 1 0 , 0 0 0 m g、約 1 1 , 0 0 0 m g、約 1 2 , 0 0 0 m g、約 1
3 , 0 0 0 m g、約 1 4 , 0 0 0 m g、約 1 5 , 0 0 0 m g、約 1 6 , 0 0 0 m g、約 1

7,000mg、約18,000mg、約19,000mg、又は約20,000mgの一日用量のEPA（「EPA」という用語が本明細書で定義され、例示されるとおりの）を提供するのに十分な量で対象に投与するために製剤化される。

【0090】

いくつかの実施形態では、EPA（「EPA」という用語が本明細書で定義され、例示されるとおりの）は、組成物中に存在する全ての脂肪酸又はPUFAの少なくとも50重量%、例えば、少なくとも50重量%、少なくとも60重量%、少なくとも66重量%、少なくとも70重量%、少なくとも75重量%、少なくとも80重量%、少なくとも85重量%、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、少なくとも96重量%、少なくとも97重量%、少なくとも98重量%、少なくとも99重量%、又は100重量%の組成物中に存在する全ての脂肪酸又はPUFAを表す。

10

【0091】

いくつかの実施形態では、組成物は、超純粋EPAを含む。EPAに関して本明細書で使用される「超純粋」という用語は、組成物の少なくとも96重量%のEPA（「EPA」という用語が本明細書で定義され、例示されるとおりの）を含む組成物を指す。超純粋EPAは、更に高純度のEPA、例えば、組成物の少なくとも97重量%のEPA、少なくとも98重量%、又は少なくとも99重量%のEPAを含み得、EPAは、本明細書に記載の任意の形態のEPAである。

【0092】

いくつかの実施形態では、組成物は、組成物中に存在する総脂肪酸又はPUFAの20重量%以下、15重量%以下、10重量%以下、9重量%以下、8重量%以下、7重量%以下、6重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下、1重量%以下、0.6重量%以下、0.5重量%以下、0.4重量%以下、0.3重量%以下、0.2以下、又は0.1重量%のEPA以外の任意のPUFA又はそれらの誘導体を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物中に存在する総脂肪酸又はPUFAの20重量%以下、15重量%以下、10重量%以下、9重量%以下、8重量%以下、7重量%以下、6重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下、1重量%以下、0.6重量%以下、0.5重量%以下、0.4重量%以下、0.3重量%以下、0.2以下、又は0.1重量%以下のDHA（例えば、エチル-DHA又はEDHA）又はその誘導体を含む（存在する場合）。いくつかの実施形態では、組成物は、DHA（例えば、EDHA）又はその誘導体を実質的に含有しない。いくつかの実施形態では、組成物は、DHA（例えば、EDHA）又はその誘導体を含む。

20

30

【0093】

いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の、又は組成物中に存在する総脂肪酸又はPUFAの30重量%未満、20重量%未満、15重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%、又は0.25重量%未満のEPA以外の任意のPUFA又はその誘導体を含む。「EPA以外のPUFA又はその誘導体」の例解的な例としては、LA（例えば、エチル-LA）又はその誘導体、GLA（例えば、エチル-GLA）又はその誘導体、DGLA（例えば、エチル-DGLA）又はその誘導体、AA（例えば、エチル-AA）又はその誘導体、AdA（例えば、エチル-AdA）又はその誘導体、DPA6（例えば、エチル-DPA6）又はその誘導体、ALA（例えば、エチル-ALA）又はその誘導体、SDA（例えば、エチル-SDA）又はその誘導体、ETA（例えば、エチル-ETA）又はその誘導体、DPA（エチル-DPA）又はその誘導体、及びDHA（例えば、エチル-DHA又はEDHA）又はその誘導体が挙げられる。

40

【0094】

リン脂質

いくつかの実施形態では、組成物のリン脂質源は、グリセロリン脂質、リゾリン脂質、又はそれらの混合物を含み得る。

50

【0095】

いくつかの実施形態では、リン脂質源は、グリセロリン脂質を含む。グリセロリン脂質は、sn-3炭素に結合した極性ホスホジエステル基、並びにsn-1及びsn-2炭素に結合した2つの脂肪酸由来のアシル基を有するグリセロール骨格を特徴とするグリセロール系リン脂質である。グリセロリン脂質は、生体学的膜の主な構成成分である。グリセロリン脂質の非限定的な例としては、ホスファチジン酸又はホスファチデート（PA）、ホスファチジルコリン（PC）、ホスファチジルエタノールアミン（PE）、ホスファチジルグリセロール（PG）、ホスファチジルイノシトール（PI）、及びホスファチジルセリン（PS）が挙げられる。グリセロリン脂質は、クリル油から得られ、精製され、任意選択的にEPAなどの特定の脂肪酸を富化され得る。

10

【0096】

いくつかの実施形態では、リン脂質源は、リゾリン脂質（LPL）を含む。LPLは、1つのアシル鎖が欠如し、グリセロール骨格の1つのみのヒドロキシル基がアシル化されているグリセロリン脂質である。1-リゾリン脂質（1-LPL）は、アシル鎖をsn-2位に維持するが、2-リゾリン脂質（2-LPL）は、sn-1位でのみアシル化されている。したがって、LPLは、単一の炭素鎖及び極性頭部基を特徴とする小さい生体活性脂質分子である。LPLは、膜リン脂質及びスフィンゴ脂質のホスホリパーゼ媒介性加水分解から生成される生体活性シグナル伝達脂質である。LPLの非限定的な例としては、sn-1-アシル-グリセロール-3-ホスフェート、sn-2-アシル-グリセロール-3-ホスフェート、リゾホスファチジン酸（LPA又はリゾPA）、リゾホスファチジルコリン（LPC又はリゾPE）、リゾホスファチジルエタノールアミン（LPE又はリゾPE）、リゾホスファチジルグリセロール（LPG又はリゾPG）、リゾホスファチジルイノシトール（IPI又はリゾPI）、及びリゾホスファチジルセリン（LPS又はリゾPS）が挙げられる。

20

【0097】

これらの実施形態のうちのある特定のものでは、グリセロリン脂質又はLPLのアシル鎖は、任意の脂肪酸、例えば、10～30個の長鎖炭化水素（C10-C30）脂肪酸に由来し得る。これらの脂肪酸は、直鎖又は分岐、飽和又は不飽和（例えば、1つ以上のシス又はトランス二重結合を含有する）であり得る。いくつかの実施形態では、アシル鎖は、例えば、LA、GLA、DGLA、AA、AdA、DPA6、ALA、SDA、ETA、EPA、DPA、DHA、又はそれらの誘導体を含む、本明細書に記載のPUFA又はそれらの誘導体に由来し得る。

30

【0098】

いくつかの実施形態では、リン脂質源は、レシチンである。レシチンは、通常、PA、PC、PE、PG、PI、PS、及びLPLを含むグリセロリン脂質の混合物である。それは、低い水溶性を有するが、水溶液中で優れた乳化剤として機能し得る。レシチンは、異なる源、例えば、大豆、牛乳、卵黄、海洋性食品、菜種、綿実、及びヒマワリ油から得ることができ、（精製された及び／又は化学的に修飾された）大豆レシチンが、最も一般的な市販の形態である。いくつかの実施形態では、レシチンは、ダイズレシチン、例えば、Metarin（商標）P（Cargill, MN）である。

40

【0099】

いくつかの実施形態では、リン脂質源がグリセロリン脂質及び／又はLPL（例えば、レシチン）の混合物を含む場合など、混合物内の各グリセロリン脂質及び／又はLPLの含有量は変動し得る。理論に拘束されることを望まないが、ある特定のPUFAは、ある特定のリン脂質が優位である（例えば、EPAはPEが優位であり、AAはPIが優位である）ように、レシチン内のPE：PIの比は、特に重要であり得、したがって、レシチン内のPE：PIの相対含有量は、インビボでのPUFA構成成分のバイオアベイラビリティに影響を及ぼし得る。いくつかの実施形態では、リン脂質源（例えば、レシチン）におけるPE及びPIの重量比は、約5：1（PEが優位である）～1：5（PIが優位である）、例えば、約2：1（PEが優位である）～1：2（PIが優位である）の範囲で

50

ある。

【0100】

いくつかの実施形態では、リン脂質源（例えば、レシチン）は、PEを富化され、かつ／又はPIを制限される。いくつかの実施形態では、リン脂質源は、リン脂質源の最大40重量%、最大60重量%、最大80重量%、最大90重量%、最大95重量%、又は最大97重量%のPE、及びリン脂質源の5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下、又は1重量%以下のPIを含む。いくつかの実施形態では、リン脂質源（例えば、レシチン）は、リン脂質源の最大40重量%、最大60重量%、最大80重量%、又は最大85重量%のPE、及びリン脂質源の10重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下、又は1重量%以下のPIを含む。PEを富化され、かつ／又はPIを制限されたリン脂質源は、天然源に由来し得るか、又は例えば、密度及び化学沈殿による分離を含む、当業者に既知の化学プロセスによって得られ得る。

10

【0101】

いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の1重量%～85重量%のリン脂質源（例えば、レシチン）、例えば、組成物の少なくとも1重量%、少なくとも2重量%、少なくとも3重量%、少なくとも4重量%、少なくとも5重量%、少なくとも10重量%、少なくとも15重量%、少なくとも20重量%、少なくとも25重量%、少なくとも30重量%、少なくとも35重量%、少なくとも40重量%、少なくとも45重量%、少なくとも50重量%、少なくとも55重量%、少なくとも60重量%、少なくとも65重量%、少なくとも70重量%、少なくとも75重量%、少なくとも80重量%、又は85重量%のリン脂質源を含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の85重量%以下、80重量%以下、75重量%以下、70重量%以下、65重量%以下、60重量%以下、55重量%以下、50重量%以下、45重量%以下、40重量%以下、35重量%以下、30重量%以下、25重量%以下、20重量%以下、15重量%以下、10重量%以下、5重量%、又は1重量%以下のリン脂質源を含有する。

20

【0102】

乳化剤

いくつかの実施形態では、組成物は、任意選択的に、1つ以上の追加の乳化剤を更に含む。乳化剤の非限定的な例には、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、スクロース脂肪酸エステル、及びレシチンが挙げられる。一実施形態では、乳化剤は、ポリソルベート80、ポリオキシル-35、又は両方である。

30

【0103】

いくつかの実施形態では、乳化剤は、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、及びモノアシルグリセロールからなる群から選択される1つ以上のグリセロール誘導体を含む。一実施形態では、グリセロール誘導体は、ヒマシ油である。グリセロール誘導体はまた、組成物のPUFA（例えば、EPA）を富化された再エステル化トリグリセリド（rTG）であり得る。本明細書で使用される場合、「再エステル化トリグリセリド」は、化学的に合成されたトリグリセリドである。EPAを富化された再エステル化トリグリセリドは、例えば、J. Agric. Food Chem. (2018) 66(1): 218-227に開示の方法に従って合成され得る。天然魚油から抽出されたトリグリセリドでは、オメガ-3PUFAは、主にグリセロール分子のsn-2位に見出される。各トリグリセリド分子に平均して1つの余分なn-3脂肪酸を付加する再エステル化プロセスでは、グリセリド分子中のEPA及び／又はDHAの位置はランダムである。したがって、sn-1/3及びsn-2位は、グリセロール分子中のEPA及びDHAによって等しくエステル化される。

40

【0104】

いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の1重量%～20重量%の1つ以上の乳化剤、例えば、組成物の少なくとも1重量%、少なくとも2重量%、少なくとも3重量%、

50

少なくとも4重量%、少なくとも5重量%、少なくとも6重量%、少なくとも7重量%、少なくとも8重量%、少なくとも9重量%、少なくとも10重量%、少なくとも11重量%、少なくとも12重量%、少なくとも13重量%、少なくとも14重量%、少なくとも15重量%、少なくとも16重量%、少なくとも17重量%、少なくとも18重量%、少なくとも19重量%、又は20重量%の1つ以上の乳化剤を含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の20重量%以下、15重量%以下、10重量%以下、9重量%以下、8重量%以下、7重量%以下、6重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%、又は1重量%以下の1つ以上の乳化剤を含有する。

【0105】

いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の1重量%～85重量%の添加剤（例えば、リン脂質及び／又は乳化剤）、例えば、組成物の少なくとも1重量%、少なくとも2重量%、少なくとも3重量%、少なくとも4重量%、少なくとも5重量%、少なくとも10重量%、少なくとも15重量%、少なくとも20重量%、少なくとも25重量%、少なくとも30重量%、少なくとも35重量%、少なくとも40重量%、少なくとも45重量%、少なくとも50重量%、少なくとも55重量%、少なくとも60重量%、少なくとも65重量%、少なくとも70重量%、少なくとも75重量%、少なくとも80重量%、又は85重量%の添加剤を含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の85重量%以下、80重量%以下、75重量%以下、70重量%以下、65重量%以下、60重量%以下、55重量%以下、50重量%以下、45重量%以下、40重量%以下、35重量%以下、30重量%以下、25重量%以下、20重量%以下、15重量%以下、10重量%以下、5重量%、又は1重量%以下の添加剤を含有する。

【0106】

いくつかの実施形態では、組成物は、固定用量のPUFA（例えば、EPA）又はそれらの誘導体とともに、PUFA又はそれらの誘導体と比較して、変動する用量のリン脂質源及び変動する用量の乳化剤を含有する。いくつかの実施形態では、組成物中のPUFA又はそれらの誘導体とリン脂質源との間の重量比は、約20：1（PUFA又はそれらの誘導体が優位である）～約1：5（リン脂質源が優位である）、例えば、約5：1（PUFA又はそれらの誘導体が優位である）～約1：5（リン脂質源が優位である）、約3：1（PUFA又はそれらの誘導体が優位である）～約1：5（リン脂質源が優位である）、又は約1：1～約1：5（リン脂質源が優位である）の範囲である。いくつかの実施形態では、組成物中のPUFA又はそれらの誘導体と乳化剤との間の重量比は、10：1（PUFA又はそれらの誘導体が優位である）～1：1の範囲である。

【0107】

好ましい実施形態では、提供されるのは、本明細書に記載のリン脂質とエイコサペンタエン酸エチルエステル（EtEPA、エチル-EPA、E-EPA、EPA-E、又はIPEとも称される）を共製剤化することによる、リンパ放出（LR）EPA製剤（本明細書では「LR-EtEPA」と示される）である。組成物は、任意選択的に、1つ以上の乳化剤、例えば、ポリソルベート80、ポリオキシル-35、又は両方を更に含み得る。本明細書に例解され、実行実施例に実証されるように、EtEPAとリン脂質及び／又は乳化剤（一緒に添加剤又は賦形剤と称される）との共製剤化は、投与時のエステル化EPA基質のインビボ形成を促進し、したがって、EPAをリン脂質に結合して吸収させ、EPAを標的組織に送達するためにリンパ系に再度送ることを引き起こす。したがって、LR-EtEPA製剤中のリン脂質及び／又は乳化剤は、LR化合物とも称され得る。一例では、リン脂質源は、レシチン、例えば、ダイズレシチン（例えば、Metarin（商標）P）である。上の実施形態による代表的な組成物は、その全容が参照により本明細書に組み込まれる欧州特許出願第3023098A1号及び本開示の実施例1に開示されている。

【0108】

上で考察された実施形態におけるLR-EtEPA組成物は例解的であり、同様のリンパ放出組成物は、本明細書に開示の別のPUFA又はその誘導体、例えば、LA、GLA

、DGLA、AA、AdA、及びDPA6などのオメガー6脂肪酸、又はALA、SDA、ETA、DPA、及びDHAなどのオメガー3脂肪酸、又はそれらの誘導体とともに製剤化され得ることが留意されるべきである。

【0109】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の様々な実施形態による、1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体、リン脂質源、及び任意選択的に1つ以上の追加の乳化剤を含む組成物は、1つ以上の投薬単位として製剤化され得る。「投薬単位」という用語は、治療効果を提供するための単回投与に好適な量の治療剤を含有する薬学的組成物の一部分を指す。「組成物」及び「薬学的組成物」という用語は、互換的に使用される。そのような投薬単位は、1日当たり1回～複数回（すなわち、2、3、4、5回以上）、又は治療応答を誘発するのに必要な回数投与され得る。

10

【0110】

いくつかの実施形態では、組成物は、経口送達可能であるか、又は経口投与に好適な形態にある。「経口送達可能な」又は「経口投与」という用語は、組成物が飲み込まれるかどうかにかかわらず、組成物が対象の口内に配置される、対象への薬学的組成物の任意の形態の送達を含む。いくつかの実施形態では、投薬単位は、カプセルであり、すなわち、組成物は、1つ以上のカプセル、例えば、軟質ゼラチンカプセル内に製剤化される。1つ以上のカプセルは、ブリスターパック又は容器（例えば、ボトル）内に包装され得る。

【0111】

いくつかの実施形態では、PUFA（例えば、EtEPA）又はそれらの誘導体、及びリン脂質源（例えば、レシチン）（及び任意選択的に1つ以上の追加の乳化剤）は、同じ投薬単位で共製剤化され得るか、又は別個の投薬単位で個々に製剤化され得る。非限定的な例では、EtEPA及びリン脂質源（例えば、レシチン）は、同じカプセル内で共製剤化され得るか、又は個々に別個のカプセル内で製剤化され得る。後者については、EtEPAを含有するカプセル及びリン脂質源（例えば、レシチン）を含有するカプセルは、別個のボトル又はブリスターパック内に包装され得るか、代替的に、同じボトル又はブリスターパック内に包装され得る。

20

【0112】

いくつかの実施形態では、組成物は、単独で、又は食物とともに投与するために製剤化される。

30

【0113】

別の実施形態では、組成物は、投与経路に応じて、注射用製剤、凍結乾燥製剤、又は液体製剤を有する。いくつかの実施形態では、組成物は、注射及び／又は注入、例えば、静脈内注射、腹腔内注射、腫瘍間注射、骨髄注射、リンパ節注射、皮下注射、及び脳脊髄液注射のための様々な製剤を有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、SIRS、敗血症、及び／又はARDSを治療するための集中治療室（ICU）設定における腸溶性使用のために、すぐに吊るすことができる製剤で提供され得る。

【0114】

治療方法

いくつかの実施形態では、提供されるのは、リンパ液中のPUFAのレベルを向上させるか、又はリンパをPUFAで富化することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態による1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。本明細書で使用される場合、「リンパ液」は、リンパの非細胞及び細胞構成成分の両方を包含すると理解されるべきである。リンパの細胞区画は、主にリンパ球であるので、これらの実施形態はまた、免疫細胞をPUFA又はそれらの誘導体で富化することに関与し得、それによってリンパ球に影響を及ぼす状態を包含する。

40

【0115】

「治療有効量」という用語は、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与される場合、本明細書に定義される治療をもたらすのに十分である量を指す。治療有効量は、治療さ

50

れている対象及び疾患状態、苦痛の重症度及び投与様式に応じて変動し、当業者によって日常的に決定され得る。

【0116】

EPAのような長鎖脂肪酸は、門脈経路及びリンパ管経路の2つの経路によって循環に入ることができる。図1Aに示されるように、EPAが腸内に吸収されると、EPA循環は2つに分岐される、すなわち、リンパ管を通過し、肝臓及び内臓脂肪を完全にバイパスし得るか、又は(1)内臓脂肪がEPAを隔離し得、(2)肝臓がEPAを占有し、脂肪酸を酸化、修飾、若しくは通過させ得る門脈を通過し得るかのいずれかであり得る。門脈を移動するEPAは、顕著な脂肪隔離及び肝臓一次通過損失を受け、生じるEPAの循環が減少する。リンパ管を移動するEPAは、内臓及び肝臓の一次通過損失を回避し、遭遇する最初の組織床、すなわち肺へのEPAの送達の向上が生じる。脂溶性薬物の肺への送達は、肺が心拍出量の100%を得るので、高い灌流速度の恩恵を受ける。肺の後、EPAは、大動脈を通過して循環し、大動脈は、冠動脈及び頸動脈、並びに身体の他の部分に血液及び栄養素を供給する。内臓脂肪及び肝臓(及び任意の関連付けられた一次通過損失)をバイパスするEPAは、冠動脈、頸動脈、及び椎骨動脈を含む心肺及び脳血管EPA取り込みを向上させる。

10

【0117】

組成物中の脂肪酸(例えば、EtEPA)とともにリン脂質(例えば、レシチン)及び/又は乳化剤を含めることは、リンパ系を通る好ましい経路決定、並びに組織及び細胞レベルでの活性成分のバイオアベイラビリティの改善を含む、本発明の方法での異なる利点を有すると考えられる。例えば、理論に拘束されることを望まないが、EtEPAとリン脂質との同時投与は、エステル化EPA基質のインビボ形成を生じ、したがって、リン脂質としてのEPAの送達を引き起こす。本技術の組成物が小腸に入ると、EPAとリン脂質分子の脂肪酸構成成分との間で交差エステル化プロセスが起こり、PLEPAが生じると考えられる。当該EPA-リン脂質化合物は、リン脂質マトリックス中にあるので、腸細胞などの細胞による取り込みに対して最適化される。したがって、EPAは、リン脂質及び/又はトリグリセリドに結合されている腸細胞から分泌される。投与されたリン脂質からの過剰なリン脂質基質の存在は、普通のEtEPAと比較して、LREtEPAにおけるリン脂質-EPAとしての腸細胞分泌リポタンパク質への組み込みを向上させると予想される。したがって、リン脂質の提供は、腸細胞による吸収及び取り込みを向上させるだけでなく、エステル化されたEPAのリン脂質への再組み立ても促進し、細胞取り込み及び細胞膜への組み込みを最適化する。それだけでなく、リン脂質はまた、腸細胞によるカイロミクロン及び/又は腸の超低密度リポタンパク質(EVLDL)の組み立て及び分泌を促進する。カイロミクロン及びEVLDLは、主にリンパへと分泌されるので、本技術の組成物は、EPAのカイロミクロン/EVLDLへの再経路決定、それによってリンパへの再経路決定を促進し、それによって、門脈経路に関連付けられた肝臓及び脂肪一次通過内臓損失を回避する。この経路決定は、一次通過臓器として心臓及び肺に位置し、したがって、様々な組織(例えば、肺、心臓、脳、腎臓、腸、及び脾臓)におけるEPA濃度及びEPA/AA比を増加させる(図1B)。

20

30

【0118】

典型的には、内臓脂肪は、門脈に提示される脂肪酸の約50%を捕捉する。EPAを含む長鎖多価不飽和脂肪酸(LC-PUFA)は、一般に、皮下脂肪の研究から、脂肪組織によって取り込まれることが知られている。内臓脂肪は、より多くの量の栄養形態のEPAに曝露されるので、皮下脂肪よりも更により容易にEPAを組み込むことが予想される。したがって、不確定な量の時間の間保管するか、又はインサイチュでのベーター酸化によって異化することのいずれかによって、内臓脂肪は、門脈に存在するEPAのうちの約半分を迂回させ得る。内臓脂肪捕捉をバイパスする脂肪酸のうちの50%が、肝臓に存在する。肝臓は、典型的には、門脈によってその血液のうちの約75%、肝動脈からは25%のみを受け取る。門脈を介して肝臓に存在する栄養EPAは、一次通過代謝を施され、一次通過代謝は、他のLC-PUFAを形成するための伸長及び不飽和、オキシリピンを

40

50

形成するための酸素化、又は代謝燃料としての使用のためのペーター酸化を含み得る。内臓脂肪捕捉と肝臓一次通過損失との間で、栄養EPAのかなりの部分は、門脈をシャントするときに失われるか、又は迂回されることが予想される。レシチン及び賦形剤が一般にリンパ静脈を通じて栄養EPAをシャントする限り、内臓損失及び迂回が回避され、心肺系を通過した後に、より多くのEPAが全身組織へ利用可能なままである。

【0119】

実行実施例に示されるように、本技術のリンパ放出E t EPA組成物(L R-E t EPA)は、等モル用量のE t EPA(図1A)で与えられた普通のE t EPA組成物と比較して、2倍超(2.4倍)のリンパEPAレベルを有する。L R-E t EPAはまた、E t EPAと比較して、一次通過臓器である肺(1.7倍)及び心臓(2.0倍)、並びに脳(1.7倍)におけるEPAレベルを顕著に増加させる。空気感染する病原体及び組織損傷に対する肺セーフガードにおける主な免疫細胞である肺肺胞マクロファージ(AVM)においても増加が観察され(2.1倍)、敗血症及びARDSのような状態において活発な炎症性カスケードに重要な役割を果たす。したがって、L R-E t EPAに続くEPA取り込みは、等モル用量のE t EPAで投与された場合、E t EPA単独よりも優れていることが見出され、L R-E t EPAが、特定の組織におけるEPAレベル及び／又は結果を上昇させるのに等モル用量でE t EPAよりも強力であり、普通のE t EPAと同じ量の組織EPAを達成するのにより少ない用量のL R-E t EPAを必要とすることを示唆している。EPA/A A比もまた、L R-E t EPAによって同じ組織／臓器において増加し、例えば、肺では普通のE t EPAからのレベルの2.6倍、心臓では2.0倍、脳については1.8倍、及びAVMでは2.9倍が挙げられる。

【0120】

本明細書に記載の前臨床実験は、L R-E t EPAが、3つの循環血液細胞タイプ及び2つの広範な免疫細胞タイプにおいて細胞EPA取り込みを達成する点で、E t EPAよりも優れていることを裏付けている。E t EPAとグリセロリン脂質との同時投与は、Tリンパ球、Bリンパ球、及びナチュラルキラー(NK)細胞で主に構成されるリンパ細胞におけるEPAの取り込みの増加を生じた。EPA取り込みの速度は、肺胞マクロファージにおいて向上され、EPA取り込みの増加は、肺胞の常駐マクロファージにおいても観察された。当業者は、冠動脈マクロファージ又は頸動脈マクロファージのEPA取り込みが同様に加速することを予想する。

【0121】

普通のE t EPAと比較して、L R-E t EPAによるEPAの細胞取り込みの向上は、肺、心臓、脳、腎臓、脾臓、空腸、及び肝臓の細胞を含むいくつかの高密度組織でも観察された。注目すべきことに、優れた細胞取り込みは、血漿などの無細胞血液の一貫した差を伴わず、L R-E t EPAが、普通のE t EPAと同等の無細胞血液／血漿EPAレベルを生じる場合でさえも、EPAを組織に送達し、組織／細胞レベルのEPAバイオアベイラビリティを増加させることに優れていることを示唆している。

【0122】

まとめると、E t EPA単独の投与と比較して、リンパ放出EPA製剤(L R-E t EPA)中のE t EPAとのリン脂質及び／又は乳化剤の同時投与は、門脈ではなくリンパ系にEPAをシャントさせる。その際、内臓／肝臓一次通過損失が低減され、より効率的な薬物送達を生じる。その高い灌流及び減少した一次通過損失に起因して、リンパ経路によって薬物を送達することは、特に、肺、心臓、及び脳の組み込みを向上させる。肺及び心臓が本質的に一次通過臓器になり、これは、組成物が、心肺疾患を治療するために特に有利であることを意味する。組成物はまた、冠動脈、頸動脈、及び椎骨動脈による、したがって心臓及び脳、並びに身体の他の臓器／組織へのEPA送達及び取り込みを向上させる。

【0123】

更に、添加剤(例えば、リン脂質及び／又は乳化剤)の量を増加させることは、顕著により多くのEPAのリンパへの送達を生じるようである(図2)。添加剤に対するE t E

PAの比を4:1 (EtEPAが優位である) から1:1 (すなわち、等しい部のEtEPA及び添加剤) に変更することによって、EPAの累積リンパ送達は、より少ない添加剤製剤と比較して、顕著に高く、EPA取り込みの増加が延長され、リン脂質の量とリンパに送達されるEPAの量との間の堅牢な用量依存的効果を示している。組成物及びその添加剤のリンパ放出効果、並びにリンパにおける対応する改善されたバイオアベイラビリティ、並びに組織への向上された薬物送達は、他のPUFA及びそれらの誘導体に適用されると予想される。したがって、本技術は、PUFA及びそれらの誘導体を身体の様々な組織及び細胞に送達するための優れた製剤を提供し、これは、多様な疾患に対する大きい治療潜在性を提示する。

【0124】

脂肪酸の腸吸収及びその後のリンパへの送達は、不連続的であり得るので、組成物のリン脂質は、脂肪酸構成成分と同じ速度で投与される必要はないことが留意されるべきである。したがって、ある特定の医学的状況では、脂肪酸よりも長期間にわたってリン脂質を提供することが有利であり得る。これはまた、組成物の体積負荷をより良好に分散させるのに役立つであろう。

【0125】

心肺、心血管、及び脳血管疾患

いくつかの実施形態では、提供されるのは、本技術の組成物を対象に投与することによって、心肺、心血管、及び／又は脳血管疾患の治療及び／又は予防を必要とする対象においてそれを行う方法である。上で説明したように、本技術の組成物、例えば、リンパ放出EPA製剤 (LR-EtEPA) は、EPAをリンパ系に再経路決定し、心臓、肺、及び脳を含む組織及び細胞にEPAを送達することに優れている。注目すべきことに、LR-EtEPAは、EPAによる冠動脈の向上においてEtEPA単独よりも優れており、一般に、冠動脈、頸動脈、椎骨動脈、及び脳血管系に影響を及ぼすアテローム性動脈硬化症及び血管炎などの疾患におけるその治療潜在性を示唆している。EPAの治療効果に起因して、本技術の組成物は、EPAを標的組織及び細胞に送達し、心臓、肺、及び脳に関連付けられたものを含む疾患を治療するのに特に有用であると考えられる。

【0126】

所与の疾患又は障害に関連する「治療」又は「治療すること」という用語は、限定されないが、疾患若しくは障害を抑制すること、例えば、疾患若しくは障害の進行を停止すること；疾患若しくは障害を緩和すること、例えば、疾患若しくは障害の退行を引き起こすこと；又は疾患若しくは障害によって引き起こされる若しくは疾患若しくは障害に起因する状態を緩和すること、例えば、疾患若しくは障害の症状を緩和、予防、若しくは治療すること、を含む。所与の疾患又は障害に関連する「予防」又は「予防すること」という用語は、何も起こっていない場合は疾患発症の開始を予防すること、障害若しくは疾患に罹患しやすい素因を有し得るが、まだ障害若しくは疾患を有すると診断されていない対象において疾患若しくは障害が起こるのを予防すること、及び／又はすでに存在する場合、更なる疾患／障害の発症を予防することを含む。

【0127】

いくつかの実施形態では、提供されるのは、心血管及び／若しくは脳血管疾患を治療及び／若しくは予防すること、又は心血管及び／若しくは脳血管疾患のリスクを低減することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態による1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【0128】

「心血管疾患」という用語は、心臓 (心疾患又は障害) 又は血管 (血管疾患又は障害) の任意の疾患若しくは障害、又はそれらの任意の症状を指す。心血管疾患の非限定的な例としては、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症、冠動脈心臓疾患、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、不整脈、高血圧症、心筋梗塞、血管炎、心筋症 (例えば、COVID-19に関連するものを含むウイルス性心筋症)、心膜炎、うっ

10

20

30

40

50

血性心不全、心筋壊死症、血管虚血、心肺系を超える血管疾患、血栓性疾患、心筋梗塞後心筋リモデリング、巨大細胞動脈炎、結節性多発動脈炎、クリオグロブリン血症、発作性小静脈虚血（レイノー病）、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症、勃起不全、及び他の心血管又は関連疾患が挙げられる。

【0129】

本明細書で使用される場合、「心肺系を超える血管疾患」は、頸動脈及び椎骨動脈、及びそれからの分岐を含む心肺系の外側の血管炎、並びに末梢動脈に影響を及ぼす血管炎（例えば、大動脈炎、腎血管炎）、並びに頸動脈、椎骨動脈、及びそれらからの末梢動脈及び分岐を含む心肺系の外側のアテローム性動脈硬化症を含む。「血栓性疾患」としては、播種性血管内凝固、過剰な血小板活性化を伴う他の疾患、静脈血栓症、及び重大な有害心血管事象に関連する血栓性事象が挙げられる。

10

【0130】

いくつかの実施形態では、提供されるのは、心血管及び／又は脳血管事象の開始を遅延させることを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態による、PUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。「心肺及び／又は脳血管事象の開始」は、心血管及び／又は脳血管の兆候及び／又は症状の最初の出現を指す。いくつかの実施形態では、心血管及び／又は脳血管事象の開始を遅延させることは、対象が心血管及び／若しくは脳血管事象を経験すること、並びに／又は心血管及び／若しくは脳血管事象の任意の更なる症状を発症することを予防する。心血管及び／又は脳血管事象の非限定的な例としては、非致命的な心筋梗塞、脳卒中、心血管死、不安定狭心症、冠動脈血管再建術、頸動脈血管再建術、末梢血管再建術、脳血管事故、一過性虚血性付着、及び不安定狭心症による入院が挙げられる。

20

【0131】

いくつかの実施形態では、心肺、心血管、及び／又は脳血管疾患を治療される対象は、約135mg/dL～約500mg/dL、例えば、約135mg/dL～500mg/dL未満、約150mg/dL～500mg/dL未満、約200mg/dL～500mg/dL未満、又は約200mg/dL～約499mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベル（又は対象群の場合、中央空腹時ベースライントリグリセリドレベル）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、約135mg/dL、約140mg/dL、約145mg/dL、約150mg/dL、約155mg/dL、約160mg/dL、約165mg/dL、約170mg/dL、約175mg/dL、約180mg/dL、約185mg/dL、約190mg/dL、約195mg/dL、約200mg/dL、約205mg/dL、約210mg/dL、約215mg/dL、約220mg/dL、約225mg/dL、約230mg/dL、約235mg/dL、約240mg/dL、約245mg/dL、約250mg/dL、約255mg/dL、約260mg/dL、約265mg/dL、約270mg/dL、約275mg/dL、約280mg/dL、約285mg/dL、約290mg/dL、約295mg/dL、約300mg/dL、約305mg/dL、約310mg/dL、約315mg/dL、約320mg/dL、約325mg/dL、約330mg/dL、約335mg/dL、約340mg/dL、約345mg/dL、約350mg/dL、約355mg/dL、約360mg/dL、約365mg/dL、約370mg/dL、約375mg/dL、約380mg/dL、約385mg/dL、約390mg/dL、約395mg/dL、約400mg/dL、約405mg/dL、約410mg/dL、約415mg/dL、約420mg/dL、約425mg/dL、約430mg/dL、約435mg/dL、約440mg/dL、約445mg/dL、約450mg/dL、約455mg/dL、約460mg/dL、約465mg/dL、約470mg/dL、約475mg/dL、約480mg/dL、約485mg/dL、約490mg/dL、約495mg/dL、又は約500mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベル（又は対象群の場合、中央空腹時ベースライントリグリセリドレベル）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、約135m

30

40

50

g / d L 以上、約 150 mg / d L 以上、約 200 mg / d L 以上の空腹時ベースライントリグリセリドレベル（又は対象群の場合、中央空腹時ベースライントリグリセリドレベル）を有する。

【0132】

いくつかの実施形態では、対象は、約 500 mg / d L 以上の空腹時ベースライントリグリセリドレベル（又は対象群の場合、中央空腹時ベースライントリグリセリドレベル）を有する。

【0133】

いくつかの実施形態では、対象は、約 200 mg / d L ~ 約 300 mg / d L のベースライン非高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）値、約 250 mg / d L ~ 約 300 mg / d L のベースライン総コレステロール（TC）値、約 140 mg / d L ~ 約 200 mg / d L のベースライン低密度リポタンパク質コレステロール（VLDL-C）値、約 10 mg / d L ~ 約 30 mg / d L のベースラインHDL-C値、約 40 mg / d L ~ 約 100 mg / d L のベースライン低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）値、及び／又は約 2 mg / d L 以下のベースライン高感度C-反応性タンパク質（hsCRP）レベルのうちの1つ以上を有する。

【0134】

いくつかの実施形態では、対象は、安定したスタチン療法、例えば、スタチン（エゼチミブとともに又は伴わずに）を投与される。いくつかの実施形態では、スタチン療法は、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチンのうちの1つ以上を含み得る。いくつかの実施形態では、スタチン療法は、スタチン及びエゼチミブの投与を含む。いくつかの実施形態では、スタチン療法は、エゼチミブを伴わないスタチンの投与を含む。

【0135】

いくつかの実施形態では、組成物の投与時に、対象は、以下のうちの1つ以上を呈する：

- （a）ベースライン又は対照と比較したトリグリセリドレベルの低減；
- （b）ベースライン又は対照と比較した血圧レベルの低減；
- （c）ベースライン又は対照と比較したインシュリン抵抗性の低減；
- （d）ベースライン又は対照と比較した、血管内皮増殖因子（VEGF）、腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）、単球走化性タンパク質-1（MCP-1）、インターロイキン-1 β （IL-1 β ）、可溶性細胞間接着分子-1（sICAM-1）、可溶性血管細胞接着分子-1（sVCAM-1）、高感度反応性タンパク質（hsCRP）、リポタンパク質関連ホスホリパーゼA2（Lp-PLA2）、及び循環単球レベルからなる群から選択される炎症バイオマーカのレベルの低減；

- （e）ベースライン又は対照と比較した、総コレステロール、VLDL-C、残留リポタンパク質コレステロール、LDL-C、小／高密度LDL-C、HDL-C、非HDL-C、HDL-C機能性、アポリポタンパク質B（ApoB）、インターロイキン-6（IL-6）、アポリポタンパク質A-1（ApoA-1）、及びインスリン抵抗性のホメオスタシスモデル評価（HOMA2-IRを含むHOMA-IR）の改善、定量的インスリン感受性チェック指数（QUICKI）、改訂版定量的インスリン感受性チェック指数（rQUICKI）、空腹時インスリン抵抗性指数（FIRI）、ベネット指数、空腹時インスリン、インスリン対グルコース比、インスリン感受性（Si）、及びベーター細胞機能のホメオスタシスモデル評価（HOMA2-Bを含むHOMA-B）からなる群から選択される代謝バイオマーカのレベルの低減；

- （f）ベースライン又は対照と比較した、脂質酸化、脂質過酸化、脂質ヒドロ過酸化、マロンジアルデヒド、プロスタグランジン-2アルファ（PGF-2 α ）、血小板由来増殖因子（PDGF）、及び抗酸化能からなる群から選択される酸化バイオマーカのレベルの低減；並びに

- （g）ベースライン又は対照と比較した、心血管死；非致死性心筋梗塞；一過性脳虚血

発作；非致死性脳卒中；致死性脳卒中；冠動脈血管再建術；頸動脈血管再建術；末梢血管再建術；不安定狭心症（例えば侵襲的又は非侵襲的試験によって心筋虚血によって引き起こされたと決定され、かつ入院を必要とする不安定狭心症）；心停止；インターベンション、血管形成術、バイパス手術、又は動脈瘤修復を必要とする末梢心血管疾患；死；突然の心臓死；及び新たなうっ血性心不全の開始のうちの1つ以上のリスクの低減。

【0136】

本明細書に記載のパラメータは、臨床的に許容される方法論に従って測定され得る。例えば、トリグリセリド、総コレステロール、HDL-C、空腹時血糖は、血清から試料採取され、標準的な測光技法を使用して分析され得る。VLDL-TG、LDL-C、及びVLDL-Cは、分取超遠心分離による血清リポタンパク質分画、及びその後の屈折率測定又は分析超遠心分離法による定量的分析を使用して計算又は決定され得る。ApoA-1、ApoB、及びhsCRPは、標準的な比濁技法を使用して血清から決定され得る。小／高密度LDL-C及び残留コレステロールは、高速タンパク質電気泳動、超遠心法、又は免疫標識法によって決定され得る。これらの技法は、標準的な教本、例えば、Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th Ed. (Burtis, Ashwood and Bortner Eds.), W B Saunders Companyに詳述されている。

10

【0137】

敗血症、SIRS、及び／又はARDSを含む肺疾患

いくつかの実施形態では、提供されるのは、肺疾患を治療及び／又は予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態による、PUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。

20

【0138】

「肺疾患」としては、限定されないが、以下のタイプの疾患：急性炎症性又は血栓性疾患を含む肺の柔組織疾患（例えば、市中肺炎、COVID-19肺炎、敗血症、SIRS、ARDS、肺塞栓症、びまん性間質性肺炎、放射性肺炎、胸膜炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、レフレル症候群）；慢性肺疾患（例えば、サルコイドーシス、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、反応性気道疾患、喘息、気管支拡張症、気管支炎、嚢胞性線維症、気管支性カルチノイド）；肺の血管疾患（例えば、肺動脈性高血圧症、肺血管炎、顕微鏡的多発性血管炎、多発性血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー病）、好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss））；上気道状態（例えば、鼻腔炎）；及び肺-腎血管炎（例えば、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン血症、全身性ループスエリテマトーデス（SLE）、全身性硬化症、気管症候学的症候群、ルクリブリン症候群、抗リン脂質症候群）が挙げられる。

30

【0139】

上で説明したように、本技術のリンパ放出組成物は、送達が灌流速度に依存し、肺が体内で最も高い灌流速度を有するので、脂肪酸などの脂溶性薬物を肺に送達するのに優れており、リンパ放出組成物が、肺疾患の治療に特に有用であり得ることを示唆している。

【0140】

更に、長鎖PUFA（LC-PUFA）は、炎症性カスケードの最も初期のステップの1つとして細胞膜リン脂質内のLC-PUFAが遊離されるので、組織損傷応答に密接に関与している。本明細書で使用される場合、LC-PUFAは、少なくとも18個の炭素原子を有する脂肪酸である。膜リン脂質から遊離されると、LC-PUFA、特に18又は20炭素長であるLC-PUFAは、いくつかの酵素によって酸化され、オキシリピンとして知られる多様な生体活性代謝産物をもたらす。18、20、及び22炭素LC-PUFA酸素化を促進する酵素としては、シクロオキシゲナーゼ（COX）、リポキシゲナーゼ（LOX）、及びシトクロムP450エポキシゲナーゼ（CYP）が挙げられる。このプロセスの最も知られている例は、アラキドン酸（AA又はARA、オメガ-6エイコサテトラエン酸としても知られる）であり、4つの二重結合を担持する20炭素LC-P

40

50

UFAであり、最後の二重結合がオメガー6位にある。AAの場合、酸化酵素は、一連のプロスタノイド（例えば、プロスタグランジン及びプロスタサイクリン）、トロンボキサン、ロイコトリエン、並びにモノー、ジー、及びトリールアルコール、エポキシド、ケトン、及び関連化合物の増殖を含む、後の炎症性、血栓性、血管収縮性、及び気管支収縮性応答に影響を与える多数の生体活性化合物をもたらす。AAの一見優勢な役割は、網羅的オキシリピノミクススクリーニング下で、18炭素PUFA（オクタデコサノイド）の酸素化代謝物が、典型的には、オキシリピンの大部分を構成するにもかかわらず、「エイコサノイド」カスケードとも呼ばれているこの酸素化カスケードに寄与し、20炭素LC-PUFAとの強い関連性を指している。実際、他のLC-PUFAも、22炭素PUFA（ドコサノイド）の酸素化代謝物を含む、これらの同じ酵素によって同程度又はそれ未満の程度まで酸化される。しかしながら、親脂肪酸の外因性投与の不在下では、AAに匹敵するレベルで存在するものはほとんどない。重要なことに、他のLC-PUFAの酸化代謝産物は、AAからのものと比較して、同じか又はいずれかの生物学的効果を有しない場合がある。また、酸素化酵素作用の差に起因して、親脂肪酸のレベルからそれらのレベルを容易に予測することもできない。AA由来のオキシリピンの炎症誘発性、血栓誘発性、血管収縮性、及び気管支収縮性の役割を考慮すると、これらの他のオクタデコサノイド、エイコサノイド、及びドコサノイドがAAを置き換える限り、当業者は、これが炎症性、血栓性、血管収縮性、及び気管支収縮性応答を抑制する際の治療上の利点を提供することができることを理解するであろう。これは、SIRS、敗血症、又はARDSのような過剰な炎症の状態で起こるように、エイコサノイド／オキシリピンカスケードの過剰な活性化によって媒介される状態で生じ得る。また、血管収縮を伴う播種性血管内凝固（DIC）、又は重大なアテローム性動脈硬化性血管事象（MACE）、又は脳血管事象などの、トロンボキサン過剰産生からの過剰な血小板活性化の状態でも生じ得る。過度のロイコトリエン活性化は、気管支痙攣及び他の病理学的プロセスに悪影響を及ぼし、多様な疾患がエイコサノイドカスケードによって影響されることを示唆している。

10

20

30

40

50

【0141】

AAを置き換える潜在的な候補の中で、EPAは、明確な治療上の利点を理由として特に強力な候補である。単なるLC-PUFAではなく、EPAは、AAのような20炭素PUFAであり、1つ以上の二重結合を有する限り、分子の末端に向かっていくこと（すなわち、AAにおけるオメガー6位に対してオメガー3位で）のみ後者と異なる。したがって、EPAは、AAを酸化する同じ一連の酵素と相互作用し、その代謝副産物（例えば、オキシリピン）は、AAのものに類似している。同時に、EPA由来の代謝産物の形状は、末端に「余分な」二重結合が存在することによってAAのものとは異なる。結果として、EPAから形成されるオキシリピンは、AAから形成されるオキシリピンと比較して、生体活性が変動する。例えば、EPAに由来するトロンボキサンは、より低い血栓性であり、したがって、手に負えない血栓症を広げる可能性が低い。同様に、EPAに由来するプロスタノイドは、炎症性及び血管収縮性カスケード、並びにそれに伴う虚血を刺激する傾向が低い。SIRS、敗血症、及び／又はARDSなどの急性炎症性肺疾患にとって特に重要な、EPAに由来するロイコトリエンは、炎症性及び気管支痙攣性／気管支収縮性カスケードを刺激する傾向が低い。したがって、これらの状態を媒介する組織内のEPAのレベルを、AAと競合するように上昇させることができる場合、AAからのエイコサノイドカスケードの過剰に活発な刺激の有害な結果が減衰されることが予想される。これは、SIRS、敗血症、及び／又はARDSの基礎となる下流サイトカインストーム、DIC及びMACEの血栓誘発状態、気管支痙攣／気管支収縮などの手に負えない炎症状態を緩和するであろう。

【0142】

AAを置き換える他の潜在的な候補としては、DPA（5つの二重結合を有する22炭素LC-PUFA）、DHA（6つの二重結合を有する22炭素LC-PUFA）、及びDGLA（3つの二重結合を有する20炭素LC-PUFA）が挙げられる。重要なことに、脂肪酸は、酸素化酵素に対する親和性の観点からかなり変動し得る。したがって、D

P A 及び D H A は、A A よりも多くの二重結合を有するだけでなく、P U F A 鎖内に 2 つの追加の炭素を有する。この点において、D H A は、A A と比較して「余分な」炭素及び 2 つの「余分な」二重結合に起因して、E P A よりも遠く離れている。したがって、D P A 及び D H A からの酸素化代謝産物の組の全体は、A A 活性化の炎症誘発作用を緩和する可能性が低いと予想される。A A 及び E P A のように、D G L A は、20 個の炭素を特徴とし、A A よりも 1 つ少ない二重結合を有する。その前駆体である G L A (3 つの二重結合を有する 18 炭素 L C - P U F A) は、経口投与することができ、ある特定の食品 (例えば、ボラージ油) に豊富である。逆に、D G L A 自体は、インビボで A A に変換される。これは、G L A / D G L A アプローチが、インビボで A A レベルを増加させることによって、それ自体の有効性を損なう可能性を上昇させる。逆に、E P A は、代謝の一部として A A に変換されないため、E P A は、この問題を共有しない。むしろ、E P A は、A A と並行して酸化される可能性が高く、また、D P A 及び D H A へと伸長され得る。

10

【0143】

D P A 及び D H A が A A 化学物質及び代謝からより分岐し、D G L A 自体が A A になることを考慮すると、E P A は、その効果が回避される化合物への変換を回避するが、A A を酸化させる酵素と競合することができるほど十分に同様なままである、独自の位置を占める。E P A 自体は、単純な競合阻害を超えて A A 酸素化を阻害し得る。これらの化学的考慮事項は、臨床的結果研究からの限定的な経験と一致する。例えば、E P A と D H A との組み合わせは、食品、すなわち、魚油にも見出される。海洋性 E P A 及び D H A を特徴とする組み合わせは、アテローム性動脈硬化性 M A C E 事象のリスクが高い患者の M A C E 事象を予防することを目的として投与されている。興味深いことに、エチルエステルとして精製された E P A を特徴とする 2 つの大規模な結果研究は、E P A ベースの介入を受けなかった対照群と比較して、E P A をランダムに割り当てられた患者が、より少ない M A C E 事象を有したことを実際に示した。一方で、D H A と混合された E P A を特徴とする大規模な結果研究では、そのような利点を有しなかった。これは、一般に、D H A が A A から遠く離れすぎて、悪影響に対する有意義な保護を提供することができないという見解と一致する。同様に、海洋性油と組み合わせたボラージ油の研究は、ヒトの研究では混合された結果であるにもかかわらず、炎症状態での全体的な利益を示唆している。繰り返すが、ボラージ油からの G L A が、D G L A に変換され、それによって、A A に変換されることを考慮すると、この選択肢は、それ自体の有効性を損ない得る。

20

30

【0144】

(1) G L A が A A を上昇させ得るという特定の懸念、(2) A A に対する D P A 及び D H A の相対的な相違、並びに (3) 類似の代謝及び酵素の競合の観点からの A A に対する E P A の相対的な同一性を考慮すると、高純度の E P A を有する組成物は、S I R S、敗血症、及び A R D S などの状態で見られる過剰に活発な A A 酸素化及び活性化の悪影響を、脂肪酸の混合物を用いる他の薬学的組成物よりも優れた様式で緩和することが予想される。O x e p a (登録商標) は、多様な賦形剤及び脂肪酸の混合物 (例えば、E P A、G L A、及び D H A) を含有する敗血症及び A R D S を治療するために使用されるそのような 1 つの薬学的組成物であり、そのうちのいくつかは、インビボで A A に変わり、したがって、A A レベルを上昇させ、身体の炎症性カスケードに寄与し得る (図 31C)。O x e p a (登録商標) はまた、A A のオキシリピンの悪影響の緩和において、製品の影響を「希釈」し得る他の多数の脂肪酸を含有する。すなわち、O x e p a (登録商標) 中の他の脂肪酸は、輸送、特に細胞膜及び組織送達における滞留に関して、G L A、E P A、及び D H A と自然に競合するであろう。対照的に、L R - E t E P A は、競合する脂肪酸を提供することによって、その有効性を希釈することを回避するために、食物脂肪負荷に対抗して投与される。他の脂肪酸からの混入が実質的にない高純度 E P A の組成物は、インビボでは A A レベルを上昇させず、代わりに、その炎症作用を緩和するために A A と競合する可能性が高い。

40

【0145】

これは、E t E P A、エチル - G L A (E t G L A)、及びエチル - D H A (E t D H

50

A) の組み合わせ (以下、「EPA+GLA+DHA」又は「E+G+D」アーム) を含む、本明細書に記載の複数日用量のロングーエバンスラット実験のアームを含めることを想起させた。これらの3つの脂肪酸は、Oxepa (登録商標) 中の脂肪酸の混合物の中に存在する。これら3つの脂肪酸の総合計は、実験の普通のEteEPA及びLR-EteEPAアームにおけるEteEPAの用量と等モルであった。したがって、純粋なEteEPAアームとこのE+G+Dアームとの間の差は、E+G+DのGLA+DHA部分をEteEPAで「置き換える」ことに帰する。E+G+Dの組み合わせは、この組み合わせがARDSに罹患している重症患者の酸素化及び換気を改善することが示されているので、医学的に重要である。したがって、これら3つの脂肪酸の相対的な部分を実験で使用し、LC-PUFAの全体的な用量は、ARDSを治療するために使用されたものと同様であった。これらの酸素化プロモータの医学的意義を考慮すると、このアームは、図及び以下の考察では「OXP」とも称される。一貫した知見は、普通のEteEPA及びLR-EteEPAが、E+G+Dと比較して、AAをオフセット／抑制することにおいて典型的にはより強力であることであった。ARDSを超えて、我々はまた、多様な疾患のための医学的使用を提案されているLC-PUFAのわずかにより大きい組を組み立てた。これらは、それら又はそれらの脂肪酸代謝産物が、代謝産物がAAと競合するオキシリピン前駆体 (以降、それらは、薬効オキシリピン前駆体 (MOP) と称され、DGLA、EPA、DPA、及びDHAからなる) である範囲まで、薬効があると考えられている。これは、比: (1) EPA/AA、(2) OXP/AA = [DGLA+EPA+DHA]/AA、及び (3) MOP/AA = [DGLA+EPA+DPA+DHA]/AAとして、AAに対して脂肪酸の組を比較するための3つの方式をもたらす。これらの中でも、後者の2つである、OXP/AA及びMOP/AAは、分子が治療効果を発揮することを意図した3つの脂肪酸を含有するので、研究アームをE+G+Dと比較するのに最も適切である。一般に、LR-EteEPAは、等モル用量の普通のEteEPAと比較して、3つ全ての比を上昇させるのに優れており、典型的には、両方のEteEPA製剤は、等モル用量のE+G+Dよりも優れていた。重要なことに、予想されるように、E+G+D自体は、多くの場合、参照療法である等モル量のオレイン酸 (OA) よりも優れており、したがって、E+G+Dは、OXPを含む脂肪酸を上昇させることによって、AAを置き換えることにおける有効性を実証した。したがって、そもそも治療薬としてのEPA+GLA+DHAの開発を動機づけた機序、すなわち、OXP由来のオキシリピン (すなわち、EPA、DGLA、及びDHAからのオキシリピン) を増加させて、それによってARDSを改善する、すなわち、オキシリピンが炎症性、血栓性、血管収縮性、及び最も具体的には気管支収縮性が低い脂肪酸に有利な組織AAレベルを減少させることによる機序が、実験によって確認された。したがって、普通のEteEPA、特にLR-EteEPAの優位性は、これらがEPA+GLA+DHA、及びLR-EteEPAの場合、薬効オキシリピン前駆体によるAA置き換えの数倍の改善によって改善されることを暗示している。

10

20

30

40

50

【0146】

理論に拘束されることを望まないが、EPAは、それぞれ、DGLA合成を促進し、オメガ-6 PUFA経路でAAをもたらすその後の異化を抑制する、 $\Delta 8$ -デサチュラーゼ (D8D) 及び $\Delta 5$ -デサチュラーゼ (D5D) 酵素を変化させることによって、AAレベルを更に減少させることができる (図2)。EPAは、D8D (及びDGLA) を促進し、5D5 (及びAA) を阻害するその二重機能を通じて、AAレベルを効果的に低減し、AAと競合する代謝産物を増加させることができる。加えて、(Oxepa (登録商標) に見出されるように) EPA以外の脂肪酸は、EPAの抗炎症作用を「希釈」するだけでなく、組成物のリン脂質との交差エステル化プロセスでEPAと競合し得、それによって、リンパ及び組織レベルでのEPAの吸収及びバイオアベイラビリティを低減する。したがって、本技術のリンパ放出EPA組成物 (LR-EteEPA) は、肺経路を通じたAA由来のオキシリピンからの炎症、血管収縮、及び気管支収縮を伴う疾患を治療するために特に価値があり、かつ有用であり、普通のEteEPAを上回る利点を有し、両方が、Oxepa (登録商標) などの脂肪酸の混合物の組成物を上回る利点を有することが企図さ

れる。

【0147】

したがって、いくつかの実施形態では、提供されるのは、SIRS、敗血症、及び／又はARDSを治療及び／又は予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態によるPUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【0148】

神経学的疾患

リン脂質及び／又は追加の乳化剤を含む添加剤とのPUFA（例えば、EtEPA）の同時投与は、リン脂質コンジュゲートの形態での脂肪酸のインビボ吸収を促進する。リン脂質が細胞膜の主な構成成分であるので、そのような化合物は、細胞による取り込みに最適であるだけでなく、血液脳関門（BBB）を通過し、それによって、組成物の活性成分である脂肪酸を脳に送達するので、より高い効率を有することも予想される。BBBは、薬学的薬剤が脳内の治療標的にアクセスするか、又は脳内で十分なレベルに達するための障害であり得る。したがって、本技術のリンパ放出製剤は、それらが、多様な神経学的疾患及び障害の治療に有用な抗炎症、認知誘発、及び／又は他の神経保護効果を発揮するために、BBBを通過して脂肪酸を送達するための新規の戦略及びプラットフォームを提供し得る。

【0149】

理論に拘束されることを望まないが、EPAを含むPUFAは、リン脂質のsn-2位置からの脂肪酸の切断を触媒する酵素であり、PUFA及びオキシリピン経路に関与する、ホスホリパーゼA2（PLA2）の調節において重要である。PLA2は、中枢神経系（CNS）に存在し、炎症応答におけるその役割に起因する神経変性疾患に関連付けられる。EPAは、PLA2を阻害し、炎症誘発性エイコサノイドの産生を予防することができる。加えて、上で考察されたΔ5-デサチュラーゼ及びΔ5-エロンガーゼに対するEPAの阻害効果は、CNSの多様な病理学的状態におけるその抗炎症機能にも寄与し得る。

【0150】

したがって、いくつかの実施形態では、提供されるのは、神経学的疾患を治療及び／又は予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態による、PUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【0151】

いくつかの実施形態では、神経学的疾患は、舞蹈病／ハンチントン病、睡眠障害、認知症、精神病、不安症、治療抵抗性うつ病、ニューロパシー性疼痛、（特に、遅発性ジスキネジアを有する患者における）統合失調症、双極性障害、ディスレクシア、ディスプラクシア、注意欠陥多動性障害（ADHD）、てんかん、自閉症、アルツハイマー病、パーキンソン病、老人性認知症、多発性硬化症、糖尿病誘発性ニューロパシー、黄斑変性、未熟児網膜症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、網膜色素変性症、脳性麻痺、筋ジストロフィー、神経学的がん、嚢胞性線維症、及び／又は神経管異常を含む。

【0152】

がん

EPAは、現在、結腸直腸がんを含むがんの治療のための臨床試験中である（NCT01070355を参照されたい）。本技術の組成物、例えば、LR-EtEPA製剤は、様々な組織におけるより多くのEPA取り込みを生じ、したがって、がん治療の好ましい選択肢を提示し得る。

【0153】

したがって、いくつかの実施形態では、提供されるのは、がんを治療及び／又は予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態による、PUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成

10

20

30

40

50

物を対象に投与することを含む、方法である。

【0154】

いくつかの実施形態では、がんは、血液学的悪性腫瘍である。非限定的な例示的な血液学的悪性腫瘍としては、モノクローナルB細胞リンパ球増加症、多発性骨髄腫、骨髄性新生物、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性／骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性期慢性骨髄性白血病(bcCML)、B細胞急性リンパ性白血病(B-ALL)、T細胞急性リンパ性白血病(T-ALL)、T細胞リンパ腫、及びB細胞リンパ腫が挙げられる。

【0155】

いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍である。非限定的な例示的な固形腫瘍としては、肺がん、乳がん、肝臓がん、胃(stomach)がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、腎臓がん、胃(gastric)がん、胆嚢がん、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、副腎がん、膀胱がん、及び神経膠腫が挙げられる。

【0156】

腎臓、膵臓、肝臓、腸、血液細胞、リンパ、及び筋骨格系に関連付けられた疾患

いくつかの実施形態では、提供されるのは、組織又は臓器に関連付けられた疾患を治療及び／又は予防する方法を必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態によるPUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含み、組織又は臓器が、腎臓、内分泌系、膵臓、肝臓、腸、血液細胞、及び筋骨格系からなる群から選択される、方法である。

【0157】

実行実施例に実証されるように、本技術のリンパ放出組成物は、脂肪酸(例えば、EPA)を腎臓、膵臓、及び腸を含む身体の様々な組織に送達することに優れており、脂肪酸(例えば、EPA)は、有害なオキシリピンを置き換えるか、それらと競合するか、又はそれらを低減することによって、炎症、血管収縮、気管支痙攣、及び／又は血栓症からの損傷を潜在的に緩和することができる。加えて、EPA及びそのオキシリピンは、ステロイドに対して非常に相補的であり、両方が、オキシリピンの産生を制限することによって機能する。代替的に、EPAは、ステロイド減量剤として使用され得る。ステロイド自体は、多くの有害事象を有するが、EPAは、既知の有害事象をほとんど有しない。

【0158】

いくつかの実施形態では、腎臓に関連付けられた疾患は、感染後糸球体腎炎、IgA腎症(バージャー病)、Henoch-Schönlein紫斑病、全身性IgA血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症(ウェゲナー病)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss)、多発動脈炎、特発性半月体形成性糸球体腎炎、抗GBM糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン関連糸球腎炎、特発性膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)、C型肝炎関連糸球体腎炎、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)関連糸球体腎炎、微小変化性疾患(nill疾患、リポイド腎症)、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、アミロイドーシス、糖尿病性腎症、HIV関連腎症、膜性増殖性糸球体腎症、浮腫緩和、慢性腎不全緩和、及び／又は重症の慢性腎臓疾患(CKD)／末期腎疾患(ESRD)における死亡／罹患率の緩和を含む。

【0159】

いくつかの実施形態では、内分泌系に関連付けられた疾患は、下垂体機能低下症、甲状腺炎、及び／又はパジェット病を含む。

【0160】

いくつかの実施形態では、膵臓に関連付けられた疾患は、高血糖、前糖尿病、糖尿病(1型及び／又は2型)、及び／又は膵炎を含む。

【0161】

いくつかの実施形態では、肝臓に関連付けられた疾患は、慢性ウイルス性肝炎、自己免

10

20

30

40

50

疫性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、及び／又は胆石症を含む。

【0162】

いくつかの実施形態では、腸に関連付けられた疾患は、消化器疾患を含み、胃食道逆流症（GERD）（オキシリビン作用を介して食道逆流を緩和することによる）、胃炎、消化性潰瘍疾患、肥満（満腹感を誘導することによって肥満を緩和する）、及び悪液質（炎症を制限することによって緩和する）が挙げられ、腸疾患状態としては、腸アングーナ、炎症性腸疾患（例えば、クローン病、潰瘍性大腸炎）、抗生物質関連大腸炎、過敏性腸症候群、結腸がん、結腸ポリポース、及び／又はカルチノイドが挙げられる。

【0163】

いくつかの実施形態では、血液細胞に関連付けられた疾患は、鉄欠乏性貧血、感性的疾患貧血、溶血性貧血、サラセミア、真性多血症、鎌状赤血球疾患貧血、及び鎌状赤血球疼痛／危機を含み、血小板障害としては、免疫血小板減少症、及び血栓誘発性状態が挙げられ、白血球疾患としては、白血病、非ホジキンリンパ腫、及び／又はホジキンリンパ腫が挙げられる。

【0164】

いくつかの実施形態では、リンパに関連付けられた疾患は、リンパ浮腫を含む。

【0165】

いくつかの実施形態では、筋骨格系に関連付けられた疾患は、筋肉状態を含み、スタチン筋症、横紋筋融解症、リウマチ性多発筋痛症、多発性軟骨炎、及びベーチェット症候群が挙げられ、骨状態としては、痛風性関節炎、ピロリン酸カルシウム沈着、関節リウマチ、スティル病、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、及び反応性関節炎が挙げられ、全身性疾患としては、全身性エリテマトーデス（SLE）、抗リン脂質症候群、全身性硬化症（強皮症）、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、及びIgG4関連疾患が挙げられる。

【0166】

酸化ストレス及び／又はグルタチオン（GSH）枯渇に関連付けられた疾患

いくつかの実施形態では、提供されるのは、酸化ストレス、グルタチオン（GSH）枯渇、Nrf2活性化、及び／又はヘム-オキシゲナーゼ活性化（細胞溶解、溶血、他の血液細胞溶解、又は組織損傷中の遊離ヘムへの曝露を伴う状態を含む）に関連付けられた疾患又は障害を治療及び／又は予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態によるPUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【0167】

内皮一酸化窒素（NO）は、L-アルギニンの酸化を分子酸素の還元とカップリングするNO合成酵素（eNOS）二量体によって産生される（図34C～図34D）。その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Forstermann and Sessa, Euro Heart J. (2011) 33: 829-837を参照されたい。疾患様条件及び増加した酸化ストレス（すなわち、高グルコース、喫煙、高血圧）下で、NOと反応して、細胞傷害性ラジカルである過酸化亜硝酸塩（ONOO⁻）を形成するスーパーオキシド（O₂⁻）の産生を優先するeNOS「アンカップリング」が存在する。[NO]／[ONOO⁻]の比は、eNOSカップリング効率の重要な指数であるが、NOバイオアベイラビリティの損失は、アテローム性血栓症リスクに関連付けられる。EPAは、DHAと比較して、血管内皮細胞（EC）におけるeNOSカップリングに好ましい効果を有することが知られている。EPAの利点は、改善されたEPA／AA比に関連付けられた。その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Sherratt et al., Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. (2021) 173を参照されたい。NO放出に対するEPAの効果は、高強度スタチンとの組み合わせで向上した。その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Mason et al., Biomed Pharmacother. (2018) 103

10

20

30

40

50

：1231-1237を参照されたい。EPAによるeNOS機能の改善の機序は、完全には理解されていないが、DHAと比較して、eNOS発現の増加及び反応性酸素種（ROS）の産生の低減に関連付けることができる。

【0168】

イコサペントエチル（IPE）として投与されるEPAは、最大に忍容されるスタチン療法のアドオンとして、トリグリセリドレベルが上昇した患者間の心血管リスクを低減する最初のFDA及びEMA承認薬物である。REDUCE-IT試験は、高用量IPE（4g／日）による治療が、ベースライントリグリセリドレベルが上昇したスタチン治療患者において、複合心血管事象を25%低減させることを示した。その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Bhatt et al., N Engl J Med. (2019) 380:11-22を参照されたい。IPEの利点は、ベースライントリグリセリドレベルとは独立していたが、EPAの血漿レベルと正に相関していた。撮像試験は、アテローム性血栓性疾患を有する患者において、スタチン単独と比較して、IPEによるプラーク体積及び組成の顕著な退縮を示した。それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Budoff et al., Euro Heart J. (2020) 41:3925-3932、Watanabe et al., J Cardiol. (2017) 70:537-544を参照されたい。IPE治療とは対照的に、混合オメガ3脂肪酸を使用した試験の結果は、心血管事象を低減させることができなかった。これは、製剤、並びにEPAに独自の潜在的な多面的利点及び膜相互作用における違いに起因し得る。それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Sherratt et al., Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. (2021) 173、Mason et al., Metab Clin. (2022) 130:155161、Sherratt et al., J Lipid Res. (2021) 62、Mason et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. (2020) 40:1135-1147を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0169】

n-3脂肪酸の向上されたeNOSカップリング及びNOバイオアベイラビリティの機序を解明するために、炎症中のヒトECにおけるeNOS及び反応性酸素種（ROS）を調節するタンパク質の発現に対するEPA及びDHAの効果を比較している（実施例5を参照されたい）。

【0170】

GSHは、ROS、フリーラジカル、過酸化物、及び重金属などの源によって引き起こされる重要な細胞構成成分に対する損傷を予防することができる、抗酸化物質である。実施例5に示されるように、グルタチオンレダクターゼ（GSR）のタンパク質は、EPAによって顕著に増加した。ヘムオキシゲナーゼ-1（HO-1）に加えて、抗酸化応答因子（ARE）は、グルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）を誘導し得る。GSR活性は、GSTのmRNA発現を使用して評価することができる。GSR及びGSTの両方の誘導によって、GSHの抗酸化効果を補助することができる。したがって、GSHは、独立して調節される2つの別個のタンパク質によって影響され得る。

【0171】

GSRに対するEPAの効果を理由として、EPAを含む本技術の組成物は、GSH代謝を向上させることによって、全体的な抗酸化効果に対して特に堅牢な効果を呈し得る。組成物は、限定されないが、肺炎症、貧血、鎌状赤血球疾患、及び糸球体腎炎を含む疾患によって引き起こされる組織損傷の治療又は予防に対する広範な効果を示し得る。組成物はまた、クワシオルコル、発作、アルツハイマー病、パーキンソン病、肝臓疾患、嚢胞性線維症、貧血、鎌状赤血球疾患、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染／後天性免疫不全症候群（AIDS）、がん、心臓発作、脳卒中、及び糖尿病などのGSH欠乏に関連する疾患／状態を治療することができる。

【0172】

したがって、いくつかの実施形態では、提供されるのは、肺炎症、貧血、鎌状赤血球疾患、及び／又は糸球体腎炎を治療及び／又は予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態によるPUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。

【0173】

いくつかの実施形態では、提供されるのはGSH枯渇に関連付けられた疾患又は障害を治療及び／又は予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態による、PUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。

10

【0174】

いくつかの実施形態では、GSH枯渇に関連付けられた疾患又は障害は、神経変性障害、肺疾患、免疫疾患、心血管疾患、腎疾患、肝臓疾患、内分泌疾患、赤血球疾患、胃腸疾患、リウマチ性及び／又は筋骨格系疾患、皮膚疾患、産科疾患及び／又は婦人科疾患、並びに加齢関連障害からなる群から選択される少なくとも1つである。

【0175】

いくつかの実施形態では、神経変性障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、及び／又はフリードライヒ運動失調症を含む。

【0176】

いくつかの実施形態では、肺疾患は、市中肺炎、敗血症、SIRS、ARDS、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、肺血管炎(例えば、多発血管炎性肉芽腫症(GP)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)、顕微鏡的多発血管炎(MPA))、肺-腎血管炎(例えば、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン血症、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、全身性硬化症、抗リン脂質症候群)、肺炎症、非小細胞性肺がん(特に、COX-2過剰発現がん)、及び／又は慢性／突発性溶血性貧血(例えば、遺伝性球状赤血球症、サラセミア、他の疾患からの二次的溶血、及び輸血反応)を含む。

20

【0177】

いくつかの実施形態では、免疫疾患は、自己免疫疾患及び／又はHIV感染/AIDSである。非限定的な例示的な自己免疫疾患としては、1型糖尿病、ループス、全身性ループスエリテマトーデス、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、アジソン病、グレーブス病、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性血管炎、悪性貧血、及びセリアック病が挙げられる。

30

【0178】

いくつかの実施形態では、心血管疾患は、高血圧、心筋梗塞、及び／又はコレステロール酸化を含む。

【0179】

いくつかの実施形態では、腎疾患は、腎血管炎(例えば、バージャー病)、タンパク質尿症、慢性腎臓疾患(CKD)、及び／又は末期腎疾患(ESRD)を含む。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、肝臓疾患は、非アルコール性脂肪肝疾患を含む。

【0181】

いくつかの実施形態では、内分泌疾患は、高血糖、前糖尿病、及び／又はパジェット病を含む。

【0182】

いくつかの実施形態では、赤血球疾患は、貧血及び／又は鎌状赤血球疾患を含む。

【0183】

いくつかの実施形態では、胃腸疾患は、膵炎、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、肥満、

50

悪液質、食道逆流症、及び／又は胆汁性肝硬変を含む。

【0184】

いくつかの実施形態では、リウマチ性及び／又は筋骨格障害は、スタチン筋症を含む。

【0185】

いくつかの実施形態では、皮膚疾患は、アレルギー性皮膚炎、全身性皮膚炎、更年期ホットフラッシュ、及び／又は医薬品ホットフラッシュを含む。

【0186】

いくつかの実施形態では、産科及び／又は婦人科疾患は、過多月経、子癇前症、及び／又は月経困難症を含む。

【0187】

いくつかの実施形態では、加齢関連障害は、白内障、黄斑変性、聴覚障害、及び／又は緑内障を含む。

【0188】

いくつかの実施形態では、方法は、GSHを上昇させることができるN-アセチルシステイン(NAC)関連剤を対象に投与することを更に含む。NAC関連剤の非限定的な例としては、シスチン、メチオニン、N-アセチルシステイン、及びL-2-オキシチアゾリジン-4-カルボキシレートが挙げられる。EPAを含む本開示の組成物とともにこれらのNAC関連剤のうちの1つを使用することによって、GSH上昇を更に強化することができる。

【0189】

いくつかの実施形態では、組成物の投与時に、対象は、GSR活性の増加を呈する。

【0190】

いくつかの実施形態では、組成物の投与時に、対象は、GST活性の増加を呈する。

【0191】

大気汚染によって誘導される炎症及び疾患

大気汚染への長期及び／又は短期の曝露は、身体の炎症応答、並びに心血管の疾患及び障害の病因に寄与する。大気汚染は世界中で年間700万人の死亡を引き起こし、死亡の半分超は心血管疾患又は障害の進行又は発達に起因すると推定されている。EPAの既知の抗炎症作用、並びに特に心肺系に対する本技術のリンパ放出製剤の優れた組織送達能力を考慮すると、本技術の組成物は、大気汚染に関連付けられた疾患を治療するのに有用であることが企図される。

【0192】

したがって、いくつかの実施形態では、提供されるのは、粒子状物質の吸入によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症を治療及び／又は予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態によるPUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。「粒子状物質」という用語は、多数の放出源から生成された種の混合物を指す。粒子状物質は、すす、煙、及び／又は粉塵の形態で直接大気中に放出され得る。粒子状物質は、限定されないが、一酸化窒素(NOx)、硫黄酸化物(SOx)、反応性有機ガス(ROG)、及び／又はアンモニアを含むガスの反応から大気中で形成され得る。

【0193】

本明細書で使用される場合、「酸化ストレス」という用語は、罹患した人における反応性酸素化種(ROS)の形成の増加及び／又は抗酸化能(すなわち、ROSの生成を低減又は損なう能力)の減少を指す。「内皮機能不全」という用語は、限定されないが、高血圧、高血糖レベル、及び／又は血中脂質レベルの増加を含む多数の要因によって引き起こされる、内皮内膜の損傷又は劣化を指す。次いで、内皮機能障害は、内皮依存性血管拡張、凝固誘発、及び炎症誘発性応答における機能の低減につながり得る。動脈の「狭窄」という用語は、例えば、動脈壁内のプラークの形成から生じる、及び／又は動脈壁の腫れを引き起こす炎症の結果として、罹患した人の標的組織及び臓器への血流及び酸素輸送の減

10

20

30

40

50

少又は完全な減少を特徴とする状態を指す。血管の閉塞（すなわち、遮断）は、十分な血流を妨げ、それにより、標的組織及び臓器への酸素輸送を妨げ、それは、限定されないが、低酸素症、心筋梗塞、脳卒中、及び／又は肺塞栓症など広範囲の病気につながり得る。本明細書における動脈の「肥厚」という用語は、動脈壁の実際の肥厚（すなわち、動脈の半径に対する壁の厚さの比の増加）及び／又は動脈壁の実際の拡大（すなわち、拡張）を指す。動脈壁の肥厚は、動脈壁の弱体化及び狭小化につながり得、時間の経過とともに、不規則な血流及び酸素輸送を引き起こし得る。場合によっては、動脈壁の肥厚は、壁の実際の破裂をもたらし、血流と酸素の輸送を妨げ得る。血流及び標的組織への酸素輸送の部分的及び完全な遮断の両方が、その後の器官及び組織の損傷及び／又は死を生じ得る。動脈壁の狭窄及び肥厚は、互いに独立して、又は依存して発生し得る。

10

【0194】

「炎症」という用語は、個々の組織（例えば、肺）及び／又は全身性の炎症を指す。例えば、肺の炎症は、肺系の炎症を特徴とし、罹患した人の気道の狭窄に起因して、酸素流の制限が生じる。「肺系」という用語は、酸素を身体に取り込み、かつ／又は二酸化炭素を身体から排出することを担う臓器及び／又は構造を指す。臓器及び／又は構造としては、限定されないが、鼻、咽頭、及び喉頭の通路、気管、気管支、細気管支、並びに／又は肺胞に関連付けられたものが挙げられる。一実施形態では、肺において肺胞が炎症を起こし、肺胞を通じた血流への酸素の追従を減少させ得る。この気道の狭窄は、突発的な呼吸困難、咳、及び／又は喘鳴を引き起こし、これらの全ては、喘息に関連付けられ、重症の場合、死を引き起こす。全身性炎症は、罹患した人の体全体に広がる炎症によって特徴付けられる。全身性炎症は、筋肉、心臓、肝臓などの重要な臓器の構造及び機能の両方の劣化を引き起こし、免疫系を危険にさらし、また、多臓器不全及び死を引き起こす。

20

【0195】

いくつかの実施形態では、提供されるのは、大気汚染への長期及び／又は短期の曝露によって誘導された酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症を治療及び／又は予防することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態によるPUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。本文脈における「長期」という用語は、1年以上の期間の大気汚染への曝露を指す。「短期」という用語は、1年未満の期間の大気汚染への曝露を指す。

30

【0196】

いくつかの実施形態では、提供されるのは、アテローム性動脈硬化性心血管疾患を治療及び／若しくは予防すること、又はアテローム性動脈硬化性心血管疾患のリスクを低減することを必要とする対象においてそれを行う方法であって、本明細書に開示の様々な実施形態による、PUFA又はそれらの誘導体と、リン脂質源と、を含む、治療有効量の組成物を対象に投与することを含む、方法である。「アテローム性動脈硬化性心血管疾患」という用語は、血管壁のプラークの蓄積及び血管炎症を特徴とする任意の状態を指す。

【0197】

汚染された空気は、粒子状物質を含有し、粒子状物質は、変動するサイズの粒子の混合物であり得る。粒子状物質の様々なサイズは、粗い、微細、及び超微細に分類される。いくつかの実施形態では、粗い粒子状物質は、体積ベースで約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 未満かつ約 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 超の平均直径又は中央直径を有する粒子（PM_{2.5}～10）を指す。いくつかの実施形態では、微細粒子状物質は、体積ベースで約 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ の平均直径又は中央直径を有する粒子（PM_{2.5}）を指す。いくつかの実施形態では、超微細粒子状物質は、体積ベースで約 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 未満の平均直径又は中央直径を有する粒子（PM_{0.1}）を指す。本明細書の実施形態のうちのいずれかに記載の粒子状物質は、直径約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 未満かつ約 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 超、直径約 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 以下、又は直径約 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 未満であり得る。

40

【0198】

いくつかの実施形態では、本明細書の実施形態のうちのいずれかで本明細書に記載の組成物の組成物を投与すると、対象は、投与後に心拍数及び／又は心臓リズムにおいて有益

50

な効果を呈し得る。いくつかの実施形態では、有益な効果としては、不整脈抑制レベル、心室性不整脈率、若しくは心拍数の低減、又は心拍数変動性の増加が挙げられる。

【0199】

別の実施形態では、本開示は、粒子状物質の吸入によって引き起こされる肺における炎症応答を抑制する方法を提供する。いくつかの実施形態では、炎症応答は、肺だけでなく、限定されないが、脳、心臓、冠動脈、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、及び腸を含む他の臓器でも観察される。

【0200】

本明細書に開示の上の実施形態のうちのいずれかでは、本技術の組成物の治療有効用量は、1日当たり1mg～20gのEPA（「EPA」という用語は、本明細書で定義され、例示されるとおりの）例えば、1日当たり約50mg、約100mg、約500mg、約750mg、約1g、約2g、約3g、約4g、約5g、約6g、約7g、約8g、約9g、約10g、約11g、約12g、約13g、約14g、約15g、約16g、約17g、約18g、約19g、又は約20gのEPAである。いくつかの実施形態では、治療有効用量は、1日当たり2g～12gのEPAである。いくつかの実施形態では、治療有効用量は、1日当たり4g～6gのEPAである。別の実施形態では、治療有効用量は、1日当たり4gのEPAである。

【0201】

いくつかの実施形態では、約1mg～約20,000mg、約25mg～約10,000mg、約50mg～約5000mg、約75mg～約2500mg、又は約100mg～約1000mg、例えば、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1125mg、約1150mg、約1175mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、約2000mg、約2025mg、約2050mg、約2075mg、約2100mg、約2125mg、約2150mg、約2175mg、約2200mg、約2225mg、約2250mg、約2275mg、約2300mg、約2325mg、約2350mg、約2375mg、約2400mg、約2425mg、約2450mg、約2475mg、約2500mg、約2525mg、約2550mg、約2575mg、約2600mg、約2625mg、約2650mg、約2675mg、約2700mg、約2725mg、約2750mg、約2775mg、約2800mg、約2825mg、約2850mg、約2875mg、約2900mg、約2925mg、約2950mg、約2975mg、約3000mg、約3025mg、約3050mg、約3075mg、約3100mg、約3125mg、約3150mg、約3175mg、約3200mg、約3225mg、約3250mg、約3275mg、約3300mg、約3325mg、約3350mg、約3375mg、約3400mg、約3425mg、約3450mg、約3475mg、約3500mg、約3525mg、約3550mg、約3575mg、約3600mg、約3625mg、約3650mg、約3675mg、約3700mg、約3725mg、約3750mg、約3775mg、約3800mg、約3825mg、約3850

10

20

30

40

50

mg、約3875mg、約3900mg、約3925mg、約3950mg、約3975	
mg、約4000mg、約4025mg、約4050mg、約4075mg、約4100	
mg、約4125mg、約4150mg、約4175mg、約4200mg、約4225	
mg、約4250mg、約4275mg、約4300mg、約4325mg、約4350	
mg、約4375mg、約4400mg、約4425mg、約4450mg、約4475	
mg、約4500mg、約4525mg、約4550mg、約4575mg、約4600	
mg、約4625mg、約4650mg、約4675mg、約4700mg、約4725	
mg、約4750mg、約4775mg、約4800mg、約4825mg、約4850	
mg、約4875mg、約4900mg、約4925mg、約4950mg、約4975	
mg、約5000mg、約5025mg、約5050mg、約5075mg、約5100	10
mg、約5125mg、約5150mg、約5175mg、約5200mg、約5225	
mg、約5250mg、約5275mg、約5300mg、約5325mg、約5350	
mg、約5375mg、約5400mg、約5425mg、約5450mg、約5475	
mg、約5500mg、約5525mg、約5550mg、約5575mg、約5600	
mg、約5625mg、約5650mg、約5675mg、約5700mg、約5725	
mg、約5750mg、約5775mg、約5800mg、約5825mg、約5850	
mg、約5875mg、約5900mg、約5925mg、約5950mg、約5975	
mg、約6000mg、約6025mg、約6050mg、約6075mg、約6100	
mg、約6125mg、約6150mg、約6175mg、約6200mg、約6225	
mg、約6250mg、約6275mg、約6300mg、約6325mg、約6350	20
mg、約6375mg、約6400mg、約6425mg、約6450mg、約6475	
mg、約6500mg、約6525mg、約6550mg、約6575mg、約6600	
mg、約6625mg、約6650mg、約6675mg、約6700mg、約6725	
mg、約6750mg、約6775mg、約6800mg、約6825mg、約6850	
mg、約6875mg、約6900mg、約6925mg、約6950mg、約6975	
mg、約7000mg、約7025mg、約7050mg、約7075mg、約7100	
mg、約7125mg、約7150mg、約7175mg、約7200mg、約7225	
mg、約7250mg、約7275mg、約7300mg、約7325mg、約7350	
mg、約7375mg、約7400mg、約7425mg、約7450mg、約7475	
mg、約7500mg、約7525mg、約7550mg、約7575mg、約7600	30
mg、約7625mg、約7650mg、約7675mg、約7700mg、約7725	
mg、約7750mg、約7775mg、約7800mg、約7825mg、約7850	
mg、約7875mg、約7900mg、約7925mg、約7950mg、約7975	
mg、約8000mg、約8025mg、約8050mg、約8075mg、約8100	
mg、約8125mg、約8150mg、約8175mg、約8200mg、約8225	
mg、約8250mg、約8275mg、約8300mg、約8325mg、約8350	
mg、約8375mg、約8400mg、約8425mg、約8450mg、約8475	
mg、約8500mg、約8525mg、約8550mg、約8575mg、約8600	
mg、約8625mg、約8650mg、約8675mg、約8700mg、約8725	
mg、約8750mg、約8775mg、約8800mg、約8825mg、約8850	40
mg、約8875mg、約8900mg、約8925mg、約8950mg、約8975	
mg、約9000mg、約9025mg、約9050mg、約9075mg、約9100	
mg、約9125mg、約9150mg、約9175mg、約9200mg、約9225	
mg、約9250mg、約9275mg、約9300mg、約9325mg、約9350	
mg、約9375mg、約9400mg、約9425mg、約9450mg、約9475	
mg、約9500mg、約9525mg、約9550mg、約9575mg、約9600	
mg、約9625mg、約9650mg、約9675mg、約9700mg、約9725	
mg、約9750mg、約9775mg、約9800mg、約9825mg、約9850	
mg、約9875mg、約9900mg、約9925mg、約9950mg、約9975	
mg、約10,000mg、約11,000mg、約12,000mg、約13,000	50

mg、約14,000mg、約15,000mg、約16,000mg、約17,000mg、約18,000mg、約19,000mg、又は約20,000mgの1日用量のEPA（「EPA」という用語は、本明細書で定義され、例示されるとおりの）を提供するのに十分な量で対象に投与される組成物。

【0202】

いくつかの実施形態では、組成物は、約3日～約1年、例えば、約3日、約4日、約5日、約6日、約1週間、約1.5週間、約2週間、約2.5週間、約3週間、約1か月、約2か月、約3か月、約4か月、約5か月、約6か月、約7か月、約8か月、約9か月、約10か月、約11か月、又は約1年の期間の間対象に投与される。

【0203】

いくつかの実施形態では、組成物は、1日1回、1日2回、1日3回、又は1日4回、約3日、約5日、約7日、約10日、約2週間、約3週間、約4週間、約1か月、約2か月、約3か月、約4か月、約5か月、約6か月、約7か月、約8か月、約9か月、約10か月、約11か月、約1年、約1.25年、約1.5年、約1.75年、約2年、約2.25年、約2.5年、約2.75年、約3年、約3.25年、約3.5年、約3.75年、約4年、約4.25年、約4.5年、約4.75年、約5年、又は約5年超の期間の間対象に投与される。

【0204】

いくつかの実施形態では、組成物は、1日1回以上（例えば、2回、3回、4回以上）対象に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、毎日、隔日、3日毎、毎週、隔週（すなわち、1週間おき）、3週間毎、毎月、隔月、又は3か月毎に対象に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、1回以上のサイクルで、連続的又は断続的に投与され得る。それらの実施形態では、各サイクル内で、組成物は、上記の様々な長さ及び／又は頻度で投与され得る。

【0205】

いくつかの実施形態では、組成物は、所定の時間にわたって投与され得る。代替的に、組成物は、特定の治療ベンチマークに達するまで投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、限定されないが、脂質バイオマーカ、代謝バイオマーカ、炎症バイオマーカ、がんバイオマーカなどの生物学的試料中の1つ以上の治療ベンチマークを評価して、組成物の投与を継続するかどうかを決定するステップを含む。

【0206】

いくつかの実施形態では、組成物は、目的の兆候に好適であると当業者によって決定される、様々な経路で投与され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、経口若しくは腸内投与、静脈内注射、腹腔内注射、腫瘍間注射、骨髄注射、リンパ節注射、皮下注射、及び／又は脳脊髄液注射によって投与される。

【0207】

いくつかの実施形態では、組成物は、食物とともに、又は食物なしで投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、12時間、8時間、4時間、又は2時間前にいづれの食物も摂取していない空腹状態で、対象に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、食事摂取の2時間、1時間、45分、又は30分以内の摂取状態で、対象に投与される。

【実施例】

【0208】

実施例1：例示的なリンパ放出（LR）EtEPA（LR-EtEPA）組成物

この実施例は、EtEPAが活性成分であり、ダイズレシチンがリン脂質源である1gの軟質ゼラチンカプセルとして製剤化されている例示的なLR-EtEPA組成物を提供する。乳化剤として、ポリソルベート80及びポリオキシル-35（ヒマシ油から精製された）が含まれる。各構成成分の含有量を、表1に列挙する。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. 例示的な L R - E t E P A 製剤

	組成%	mg/cap	MW	モル	役割
EtEPA	77.12	800	330.512	0.002420487	活性
ダイズレシチン (Metarin(商標)P)	4.55	47.15	643.9	7.32276E-05	添加剤
ポリソルベート 80	8.41	87.23	1310	6.65877E-05	添加剤
ポリオキシシル-35	8.41	87.23	172.0099	0.000507121	添加剤
水	1.52	15.72	18.02	0.000872203	添加剤
合計	100.00	1037.33			

10

【0209】

ダイズレシチン (Metarin (商標) P) は、リン脂質の混合物であり、その各々の最小／最大含有量を、表 2 に指定する。

【表 2】

表 2. Metarin (商標) P 製剤

リン脂質	最小	最大
ホスファチジルコリン	19%	27%
リゾホスファチジルコリン		4%
ホスファチジルエタノールアミン	16%	22%
ホスファチジルイノシトール	11%	18%
ホスファチジン酸	1%	9%

20

【0210】

EtEPA とレシチンとの相対重量比は、以下の表 3 に従って、上の製剤から更に調節され得る。

30

【表 3】

表 3. EtEPA とレシチン (LC) との相対重量比

EtEPA:LC	LC:EtEPA	製剤	リンパマトリックス中の EPA 質量(mg)	倍数×[参照]
15:1	1:15 (0.067)	4:1 EtEPA:Excip	10	1X [ref]
3.75:1	1:3.75 (0.267)	1:1 EtEPA:Excip	17	1.7X
1:1	1:1	1:1 LC:EtEPA	42	4.2X
1:2	2:1	2:1 LC:EtEPA	77.67	77.7X
1:5	5:1	5:1 LC:EtEPA	182.67	183X

40

【0211】

このモデルは、EtEPA に対するレシチン比の更なる増加が、リンパに送達される EPA の量を増加させ続ける可能性が高いことを示しており、これは、非常に大きい体積のカイロミクロン及び腸内 VLDL が脂肪の大きいボラスに対応することと一致している。したがって、単回用量実験（すなわち、1 : 3.75 の LC : EtEPA）で与えられる EtEPA : 賦形剤の 1 : 1 比は、LR-EtEPA が、リンパで、それによって肺、心臓、及び脳組織、並びに全身組織で EPA を富化する潜在性の低端を表す可能性が高い。

【0212】

50

実施例 2：単回用量の等モル E t E P A 及び L R - E P A の比較

本実験は、等モル用量のエICOSAPENTAエン酸エチルエステル (E t E P A) 及びリンパ放出 E t E P A 製剤 (L R - E t E P A) を S p r a g u e - D a w l e y ラットに投与して、投与後の様々な組織におけるそれらのバイオアベイラビリティを比較した単回用量研究であった。投与日中に試料採取するために、ラットの腸間膜リンパ管及び門脈にカテーテルを配置した。ラットを回復させ、投与日に、1.55 mg / 体重 k g の等モル用量の E t E P A を強制投与した。それらを、3つの E t E P A 投与群：(1) 純粋な E t E P A (n = 12)、(2) 4 : 1 重量比の E t E P A 及び低用量リンパ放出 (L R) 化合物 (すなわち、1部 L R 化合物当たり4部 E t E P A) (n = 12)、並びに (3) 1 : 1 重量比の E t E P A 及び高用量 L R 化合物 (すなわち、1部 L R 化合物当たり1部 E t E P A) (n = 12) にランダムに割り当てた。この実験で使用した L R 化合物 (すなわち、リン脂質及び／又は乳化剤) を実施例 1 に示す。投与前、次いで6時間の間毎時間にリンパ及び門脈血液を収集し、その際に動物を犠牲にし、他の組織を収集した。非パラメトリック薬物動態 (P K) パラメータによって結果を分析し、群間の主な比較は、増分 (すなわち、正味) 曲線下面積 (i n c A U C) であった。研究した脂質のタイプに対して最適化した質量分析プロトコルによって、目的の E P A 及び他の脂肪酸のレベルを決定した。U P L C - Q o a d r u p o l e / O r b i t r a p Q E x a c t i v e M S によって、リン脂質エステルをアッセイした。タンデム M S (L C - M S / M S) によって、コレステリルエステルをアッセイした。G C - 高分解能 M S によって、トリアシルグリセロールエステルをアッセイした。G C - M S によって、脂肪酸メチルエステルをア

10

20

【0213】

図 1 A に示されるように、投与後6時間にわたって、E t E P A を上回る L R - E t E P A のリンパ液中の総 E P A 遊離酸レベルの好ましい 140 % の増加がある。この結果は、非常に統計的に有意である。

【0214】

治療群間で E t E P A 用量を等モルに維持し、添加剤 (例えば、リン脂質及び／又は乳化剤) の量のみを変動させると、E P A 及び添加剤の 1 対 1 重量混合物と 4 対 1 重量の混合物との間の差はまた、0.002 の p 値で統計的に有意であった (図 2)。E t E P A と比較して添加物の量を増加させることは、リンパ液を通じた取り込みを向上させる。

30

【0215】

腸細胞による E P A 放出が等しいと仮定すると、L R - E t E P A 対 E t E P A からのリンパ E P A の増加の全てのモルは、添加物によって静脈系から迂回したモルを示す。そうであるだけでなく、これはまた、用量応答様式で生じたので、E t E P A 用量を一定に保持し、添加剤単独の用量を増加させることが、より高いリンパ E P A レベルをもたらした。したがって、リンパ系への迂回は、リン脂質 (例えば、レシチン) 及び／又は乳化剤の用量応答効果によって更に支持される。

【0216】

実施例 3：複数回用量の等モル E t E P A 及び L R - E P A の比較

この実験は、曝露の長さを変動させた2つのコホート：(1) 7日間の曝露、及び (2) 21日間の曝露、における、強制投与によるロングーエバン斯拉ットの複数日投与からなった。以下の治療群にラットをランダム化して、等モル量の介入的な以下の脂肪酸 (3.1265 mmol F A / k g / 日) を与えた：

40

1. エチルオレイン酸 (O A) : 3.1265 mmol O A / k g / 日、
2. エチル - G L A、エチル - E P A、及びエチル - D H A (G L A + E P A + D H A 又は G + E + D) : 3.1265 mmol F A / k g / 日、
3. エチル - E P A (E t E P A、E - E P A、又は I P E) : 3.1265 mmol E P A / k g / 日、
4. 4 : 1 重量比 (E P A + L C 4 : 1、L R - E t E P A、又は 1 × L R - E t E P A) でのエチル - E P A + レシチン (L C) : 3.1265 mmol E P A / k g / 日、

50

並びに

5. 1. 5 × (4 : 1 重量比でのエチル-E P A + L C) (1. 5 × (E P A + L C 4 : 1) 又は 1. 5 × L R - E t E P A) : 4. 6 8 9 7 5 m m o l E P A / k g / 日。

【0217】

参照として、ロング-エバンスラットにおける 1. 0 3 3 g の I P E / k g / 日の用量は、ヒトにおける 1 0 g / 日の用量に匹敵する。V a s c e p a (登録商標) (> 9 6 % I P E) は、臨床的に 4 g / 日で投与されるので、これは典型的な用量の 2. 5 倍である。S I R S、敗血症、及び A R D S を含む疾患の治療とみなすのに妥当な用量として、この用量を選択した。投与期間の終了時に犠牲にする際に、いくつかの組織を収集した。E P A 及び他の脂肪酸のレベルを、実験 2 で上記の同じ方法によって決定した。この実験で使用した L R 化合物 (すなわち、リン脂質及び / 又は乳化剤) を実施例 1 に示す。

10

【0218】

図 3 ~ 4 に示されるように、L R - E t E P A は、等モル用量の I P E での E P A による肺及び心臓組織の富化において、普通の E t E P A よりも優れていた。肺では、強制投与による毎日の投与の 7 日後に、統計学的に有意である (図 3) L R - E t E P A が優位である総 E P A に 7 6 % の増加があり、E P A 対アラキドン酸 (A A) の比に 4 1 % の増加がある (データは示さず)。心臓は、E P A 取り込みにおいて統計学的に有意な 1 9 % の増加を有し (図 3)、E P A 対 A A 比に 3 0 % の増加があった (データは示さず)。L R - E t E P A はまた、等モル用量の普通の E t E P A と比較して、肺肺泡マクロファージ (A V M) における E P A / A A 比を上昇させた (図 4)。したがって、リンパ液を通じた取り込みの向上は、ひいては、E P A の心臓及び肺取り込みを向上させる。

20

【0219】

マクロファージは、肺における重要な免疫細胞であり、限定されないが、S I R S、敗血症、A R D S、間質性肺疾患、及び肺炎を含む炎症性疾患において重要な役割を果たす。L R - E t E P A は、7 日後に、免疫細胞における E P A 対 A A 比を堅牢に増加させた (図 4)。E P A レベルはわずかに減少したが、A A においてはるかに大きい減少があった。理論に拘束されることを望まないが、E P A は、免疫細胞からの A A を置き換えて、より高い E P A 対 A A の比を生じるようである。当業者は、この結果が、S I R S、敗血症、A R D S、及び肺炎などの肺の炎症性疾患の治療に非常に好ましいことを予想するであろう。

30

【0220】

リン脂質-E P A (P L - E P A) 組成物は、哺乳動物の細胞膜におけるリン脂質のうちで最も豊富な 2 つであるホスファチジルコリン及びホスファチジルエタノールアミンを含む、6 つの古典的なタイプに従ってリン脂質レベルに細分化され得る。取り込みのほとんどは、膜におけるリン脂質としてである。データを、「ヒートマップ」 (図 5) に表す。ヒートマップは、色の強度を使用して、L R - E t E P A 対 E t E P A のより大きい差を表現している。図 5 は、L R - E t E P A の増加又は減少のパーセントを表し、ヒートマップの第 2 の列は、p 値を見ている。最も堅牢な所見は、両方の列で最も暗い色を有する。肺において、パーセント差及び非常に堅牢な p 値として L R - E t E P A の堅牢な数値的增加が示されている。注目すべきことに、ホスファチジルコリン (P C) は、7 日間で他のものよりも遅れているようである。これは、P C が 2 1 日目に「追いつく」場合であり得る。例えるならば、P C は、リン脂質タイプの最大の「プール」であり、当業者は、P C が遅れることを予想するであろう。P C の大きいプールは、プールのターンオーバー速度が遅くなることを意味する。同様に、図 1 3 に提示される P L - E P A 対 A A (又は A R A) 比のヒートマップ。

40

【0221】

肺内の肺泡マクロファージ中の P L - E P A レベルを分析した。リン脂質タイプのいくつかは、数及び p 値の両方で増加した。心臓組織で同様の結果が観察された。P C は 7 日目では遅れていたが、他のリン脂質については、堅牢な増加が見られた。また、肺におけるリン脂質タイプのいくつかについても顕著な増加がある。血液の細胞構成成分は、パー

50

セントの変化及びp値によって証明されるように、ヒートマップに従ってEPAリン脂質において非常に堅牢な増加を有した。比較すると、血液の非細胞部分（すなわち、血漿）で生じる顕著な変化は、まばらであり、細胞対非細胞組織に対するより堅牢な効果と一致する。顕著な例外として、ホスファチジルエタノールアミン（PE）は、無細胞血液マトリックスにおいて堅牢に増加した。PEの増加は、生物学的な有意性を有し、特に、血液PEが細胞及び細胞膜に送達されると、PE部分が内側細胞膜に見出される可能性がより高く、したがって、PEは、ホスホリパーゼによって遊離される構成成分脂肪酸を有する可能性がより高いので、EPAを富化されたPEは、AA由来のオキシリピンの悪影響を相殺するために、EPAを富化されたPCよりも有効である可能性が高い。

【0222】

図6では、5つのタイプの細胞PL-EPAをベクトルプロットに表した。具体的には、5つの細胞PL-EPAタイプは、肺-PL、AVM-PL、心臓-PL、血液細胞-PL、及び肝臓-PLである。LR-EtEPA対EtEPAの比を、y軸上にプロットした。比が1.25超である場合、LR-EtEPAの生物学的優位性の証拠とみなす。比が0.8~1.25である場合、LR-EtEPAは、非劣性であるとみなす。ほとんどのリン脂質は、分析的優位性の範囲内にある。7日目には、ホスファチジルコリンが遅れている。対照的に、ホスファチジルエタノールアミンは、5つ全ての組織／細胞-PLタイプにおいて、LR-EtEPAとして優れていた。図7~図12も参照されたい。

【0223】

図14は、EPA対AA（又はARA）の比を例解するベクトルプロットである。プロットは、多様な細胞に対するLR-EtEPAの生物学的優位性が優位である非常に堅牢な利点を実証する。7日目には、PCは遅れているが、リン脂質のプールサイズ間の強い関係に起因して、PCが最終的に7日後に「追いつく」ことが予想され得る。図15~図20も参照されたい。

【0224】

図21に示されるように、21日目の肺AVMにおけるEPA:ARA比は、LR-EtEPAではIPE単独と比較して数倍高く、7日目と比較して更に高く、特許請求される組成物／方法の優れた治療効果を支持する。重要なことに、曝露期間を3倍にすると、LR-EtEPA群におけるAVMのEPA:ARAが増加することが示されている（1×及び1.5×）。1×用量（等モルのEPA対IPE群）では、AVMのEPA:ARAは、7日目の0.3から21日目の0.64になった。同様に、1.5×用量（1.5×EPA対IPE群）では、AVMのEPA:ARAは、7日目の0.53から21日目の1.0／＝になった。これは、EPAを細胞、特に肺／心臓系の細胞に移動させるLR-EtEPAの能力を実証する。結果は、より長い曝露が、通常のターンオーバー速度でEPAがAVMに統合するためのより多くの時間を提供することを更に示す。

【0225】

図22は、ラットにおいてEtEPAに対してLR-EtEPAを比較して、（i）両方の薬物の血漿及び組織への送達経路を理解し、（ii）普通のEtEPAと比較して、LR-EtEPAの優れた細胞／組織取り込みを裏付ける、研究の結果を要約する。等モル用量でEPAを投与しているにもかかわらず、LR-EtEPAは、一般に、肺、肺胞マクロファージ、心臓、及び脳によってEPAを倍増させることを示している。

【0226】

まとめると、本明細書で提供されるデータは、EPA取り込みを達成するための薬学的組成物として、LR-EtEPAが、EtEPAよりも生物学的に優れていることを実証している。生物学的優位性は、本明細書では、FDA分析基準によって評価される。2つの製剤を比較すると、分析的劣性は、低端の0.8~高端の1.25の比として定義される。90%信頼区間が、その範囲外である場合、結果は、分析的優位性又は劣性のいずれかを支持する。90%信頼区間が、その範囲内である場合、結果は、分析的劣性のみを支持する。これらの分析基準によって、LR-EtEPAは、EPAを富化された組織及び細胞の標的化において、EtEPAよりも優れている。結果として、LR-EtEPA

10

20

30

40

50

は、図 2 3 A ~ 図 2 3 B に示される機序を含む、E P A 更新の向上から利益を受ける疾患の治療において E t E P A よりも優れていることを当業者は予想するであろう。

【0 2 2 7】

普通の E t E P A と比較した L R - E t E P A 製剤の相対効力も、図 2 4 A ~ 図 3 0 D に示されるように、用量応答プロットにおいて調べた。これら及び 5 つ全ての治療アーム：(1) O A、(2) E P A + G L A + D H A、(3) E t E P A、(4) 普通の E t E P A に対して等モルの E t E P A を含む L R - E t E P A ($1 \times$ L R - E t E P A)、及び(5) 普通の E t E P A のモル用量の 1.5 倍の L R - E t E P A ($1.5 \times$ L R - E t E P A) を含むその後の図は、左から右へ同じ順序で製剤を提示している。重要なことに、L C - P U F A のモル量は、治療 (1) ~ (4) について等モルであり、治療 (5) のみが異なる用量 (1.5 倍) を有する。後者は、L R - E t E P A の用量 / 応答を測定するために、例えば、21 日間の治療後、更なる用量応答がより高い用量で利用可能であり得るかどうかを理解するために行われ、典型的には、更なる用量応答性が確認された。

10

【0 2 2 8】

各「バイオリン」プロット (例えば、肺組織についての図 2 4 A) では、各バイオリン内側の長方形は、四分位範囲 (I Q R、第 2 5 及び第 7 5 パーセンタイル) のボックスプロットを表し、I Q R 内の無色のドットとして中央値を表す。ボックスプロットのひげは、第 1 0 及び第 9 0 のパーセンタイルを表し、ボックスプロットの右側のドットは、個々の対象の応答である。ボックスプロットの外側の湾曲領域は、分布の密度 (カーネル密度プロット) を表す。x 軸は、与えられた E t E P A 用量に比例するので、O A は、ゼロであり、 $1.5 \times$ L R - E t E P A 1 は、 $4.7 \text{ mmol EPA/kg/day}$ であり、他の治療は、適切な距離でその間に入る。普通の E t E P A 及び L R - E t E P A は、オーバープリントしないように、 $3.1 \text{ mmol EPA/kg/day}$ からわずかにオフセットさせていることに留意されたい。重要なことに、これらの治療は、同一量の投与された E t E P A を伴うので、帰無仮説は、L R - E t E P A が普通の E t E P A とは異なる場合、それらがオーバープリントされるべきである。

20

【0 2 2 9】

したがって、これらのバイオリンプロットからの一次知見は、L R - E t E P A 及び普通の E t E P A が区別可能であるかどうかである。x 軸はまた、用量を連続変数として表すので、バイオリンプロットも用量応答プロットである。重要な二次所見は、結果が、左から右に変化しているかどうかであり、そうであれば、これは用量応答の証拠である。重要な三次所見は、用量応答が連続的であるかどうかに対して不連続性があるかどうかである。y 軸は、ロングエバンスラット肺組織における、21 日間の強制投与による毎日の治療後の E P A : A R A 比である。所見は、以下のように解釈される：(1) L R - E t E P A 及び普通の E t E P A は、完全に区別され、それらの実際の分布が、重複していないことを意味する (すなわち、L R - E t E P A 群の最小値は、普通の E t E P A 群の最大値よりも高い)、(2) E t E P A の用量を上昇させながら肺組織における E P A : A R A が増加するような、陽性用量応答の強い証拠がある、(3) 全体的な用量応答関係は、 $3.1 \text{ mmol EPA/kg/day}$ の用量で大きい不連続性を特徴とし、この断絶が、L R - E t E P A 及び普通の E t E P A の重複していない分布を反映する。

30

40

【0 2 3 0】

これら 3 つの特徴は、不連続性を含むこの「断絶した」用量応答関係の正式なモデル化を動機づけるほど、実験からの典型的なデータであった。3 つの統計的モデルを評価した：(1) 直線的、(2) 指数関数的、及び (3) E - M a x (シグモイド曲線又は H i l l 関数)。調べた全ての組織の線形モデルが、最良であることが証明された。これは、結果が、基礎となる用量応答曲線の線形領域上にあることを暗示している (すなわち、最大 $4.7 \text{ mmol EPA/kg/day}$ ではプラトーの証拠はなかった)。したがって、全ての用量応答曲線を、線形としてモデル化した。通常、線形関数は、 $y = m x + b$ としてモデル化され、y が、結果であり、m が、勾配であり、x が、E t E P A 用量であり、b が、y 切片である。不連続性をモデル化することは、単に、リンパ放出製剤 (λ) に対して

50

のみ作用する勾配に対する乗数を含むことを伴う。O A、E P A + G L A + D H A、及び普通のE t E P Aについては、 $\lambda = 0$ である一方で、 $1 \times L R - E t E P A$ 及び $1.5 \times L R - E t E P A$ については、 $\lambda = 1$ である。勾配を乗算する勾配係数は、シータ (θ 、又は相対効力) と称される。したがって、モデル化された等式は、

$$y = m \times \theta^\lambda + b \text{ である。}$$

【0231】

係数 θ は、他の3つの製剤のものを超える多重変化又は倍数変化として、リンパ放出製剤の相対効力を表す。したがって、帰無仮説は、 $\theta = 1$ であり、 $L R - E t E P A$ が、O A、E P A + G L A + D H A、及び普通のE t E P Aの「1倍」の効力であることを意味する（すなわち、 $L R - E t E P A$ は、良好でも悪くもなく、非劣性でもない）。 θ が顕著に < 1 であった場合、結果は、 $L R - E t E P A$ によって顕著に減少することを意味する。最後に、 θ が顕著に > 1 であることは、 $L R - E t E P A$ が、E t E P Aの普通の／純粋な製剤に対して結果を上昇させることを意味する。

【0232】

線形モデルで θ を推定した後、用量応答曲線を、調べた各組織についての対応する用量応答曲線（例えば、肺組織からの図24B）に再度割り当て、実際の用量の代わりにI P E等価E P A用量（ $\text{mmol} / \text{kg} / \text{日}$ ）を提示する。普通の脂肪酸を有する3つの製剤（すなわち、O A、E P A + G L A + D H A、及びE t E P A）については、実際の用量が与えられるが、しかしながら、 $L R - E t E P A$ 製剤については、用量は、普通のE t E P Aの等価用量である。E t E P Aの実際の用量は同一であるので、利点がない場合（すなわち、 $\theta = 1$ ）、 $1 \times L R - E t E P A$ 用量は、普通のE t E P A用量と重複するであろう。 $\theta > 1$ の場合、 $L R - E t E P A$ は、普通のE t E P Aから分離され、2つの間の距離は、倍数の観点で普通のE t E P Aを上回る係数 θ を反映する。

【0233】

したがって、図24Bは、21日間の治療後の肺組織E P A / A R Aについて以下のよう解釈される：（1）強い線形用量応答があり、 $y = m \times \theta^\lambda + b = 0.037 \cdot [\text{用量}] \cdot 3.264^\lambda$ によって記載され、式中、普通のE t E P A製剤については $\lambda = 0$ であり、リンパ放出製剤については $\lambda = 1$ である。重要なことに、 θ は、広いマージンによって1を除外する95%信頼区間（C I）（95% C I 2.777 ~ 3.867）によって示して、顕著に > 1 である。3.264の θ は、所与の用量の普通のE t E P Aでは、 $L R - E t E P A$ は、結果であるE P A / A R A（図中のE P A / A A）に対して、E t E P Aの効果の約3.3倍を達成することを意味する。簡単に言えば、 $L R - E t E P A$ 1×群のE P A / A R Aの同じ増加を達成するには、普通のE t E P Aの用量の約3 1 / 3を投与する必要があるであろう。純粋に例解目的では、これは、グラフ上のV a s c e p a（登録商標）カプセルによって実証されている。V a s c e p a（登録商標）の通常のヒト用量は、1日4カプセルである。再び、ただの例解として、E P A / A R Aを上昇させるために4カプセルの $L R - E t E P A$ 1×を摂取した場合、E P A / A R Aを同じ量上昇させるには、普通のE t E P Aカプセルでその量の約3.3倍を摂取する必要があるであろう。このように、 $4 \times 3.264^{1/3}$ カプセルが示されるので、読者は、4カプセルの新しい製剤と比較することができる。ラットが受けたヒト等価用量は、描画されるより多くのカプセルを生じるので、典型的なヒト用量をここに示す（例えば、A R D Sを治療するのに最適であろうL C - P U F Aの用量は、普通のE t E P Aでは33カプセルに対して $L R - E t E P A$ では10カプセル）。別の方式で記載すれば、4カプセルの $L R - E t E P A$ を摂取することは、E P A / A R Aを同じ量上昇させるのに、33カプセルの普通のE t E P Aを摂取することと等価である。

【0234】

実際の用量と等価用量との間にそのような驚異的な差を有することは、2つの方式で医学的に有益であり得る：（1）おそらく、E P A / A R Aを適度に上昇させることから利益を得る条件として、それほど多くの用量は必要でないか、又は（2）「通常の」用量のより強力な製剤を摂取することによって、E P A / A R Aのより大きい上昇を達成するこ

とができる。もちろん、これは、状態、及び結果が状態に利益をもたらす程度に応じて変動するであろう。重要なことに、複数倍することによって、所与の結果に対する普通の E t E P A の有効性を向上させる能力はそれ自体顕著であるが、選択された賦形剤の量を増加させることによって、これらの効果を拡張する余地が大きい。例えば、実施例 2 に示されるように、1 : 1 混合物を使用し、それによって、等量の E t E P A 及び賦形剤を使用した。図 2 によると、E t E P A の混合物を 4 : 1 ~ 1 : 1 に変更することによって、リンパ液中の E P A の量が大幅に増加した。他の組織にまで拡張させると、賦形剤の量を増加させることはまた、有効性を向上させ、特に、リン脂質組成物を増加及び／又は改良するであろう。

【0235】

以下の表 4 は、E P A / A R A 、O X P / A R A (すなわち、[E P A + D G L A + D H A] / A R A)、及び M O P / A R A (すなわち、[E P A + D P A + D G L A + D H A] / A R A) によって評価した、いくつかの組織の相対効力 (θ) を示す。これらの各々は、A R A と比較して、炎症、血栓症、血管収縮、及び／又は気管支収縮を悪化させる傾向が低いオキシリピンをもたらす、L C - P U F A の比の指数を提供する。したがって、より高い比は、A R A 由来のオキシリピンの有害な影響を相殺する可能性が高いことを示す。

【表 4】

表 4. 様々な組織における脂肪酸の上昇における L R - E t E P A の相対効力

パラメータ	組織	相対効力(θ)	95%Conf.Int.
EPA/ARA	肺	3.264	(2.777, 3.867)
EPA/ARA	肺胞マクロファージ	2.877	(2.510, 3.300)
EPA/ARA	心臓	3.376	(2.789, 4.220)
EPA/ARA	腎臓	4.406	(3.594, 5.423)
EPA/ARA	脳	2.743	(2.193, 3.514)
EPA/ARA	脾臓	3.61	(2.704, 4.822)
EPA/ARA	空腸	2.838	(2.105, 3.850)
OXE/ARA	肺	2.586	(2.221, 3.056)
OXE/ARA	肺胞マクロファージ	2.551	(2.132, 3.098)
OXE/ARA	心臓	1.955	(1.313, 3.994)
OXE/ARA	腎臓	3.403	(2.706, 4.503)
OXE/ARA	脾臓	2.829	(2.125, 3.873)
OXE/ARA	空腸	2.457	(1.827, 3.505)
MOP/ARA	肺	2.32	(2.049, 2.647)
MOP/ARA	肺胞マクロファージ	2.364	(2.030, 2.777)
MOP/ARA	心臓	1.8	(1.446, 2.353)
MOP/ARA	腎臓	3.118	(2.543, 3.954)
MOP/ARA	脾臓	2.635	(1.972, 3.631)
MOP/ARA	空腸	2.359	(1.879, 3.023)

【0236】

驚くべきことに、相対効力は、肺、AVM、心臓、腎臓、脳、脾臓、及び空腸を含む調べた全ての組織について、常に1を良好に上回り、多くの場合、普通のEtEPA製剤に対して、及びARAと比較したLC-PUFAのいくつかの構成に対して数倍の勾配であった。脳におけるEPA/ARAの相対効力は、ほぼ3倍であり、LR-EtEPAと同じだけ脳EPA/ARAを上昇させるには、LR-EtEPAの3倍の用量の普通のEtEPAを摂取する必要があることを示している。脳OXP/ARA及びMOP/ARAの場合のように、線は、用量応答に適合することができるとは限らないことに留意されたい（データは示さず）。

【0237】

ここに示される6つの組織は、それらが組織灌流のスペクトルを表すので選択された。脂肪酸は、様々な臓器の組織灌流速度に従って分布されるので、灌流速度の範囲にわたって試料採取することによって、LR-EtEPAが異なる組織でどのように作用するかを理解し、モデル化することが可能になる。驚くべきことに、組織灌流速度の範囲にわたって、相対効力は、1よりもかなり高いままであった。実際、最低は1.8であり、これは依然として、普通のEtEPAの相対効力のほぼ2倍である。このリストでは、典型的には、70kgの成人男性における組織mL当たり0.5mL/分を摂取した脳は、灌流スペクトルの低端に向かっている。Derendorf and Schmidt, eds., Rowland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications (5th Ed. 2020 Wolters Kluwer, Philadelphia)を参照されたい。組織mL当たり10mL/分を摂取した肺は、灌流スペクトルの他端を表す。実際、肺は、体内で最も灌流された臓器であり、柔組織において心拍出量の100%を受け、また、上で考察されたように、EPA/ARAに対して高い相対効力、 $\theta = 3.264$ を有した。また、スペクトルの上端では、腎臓は、組織mL当たり4mL/分で非常に良好に灌流され、EPA/ARAについては $\theta = 4.406$ (95% CI 3.594~5.423)で最高の相対効力を有した。これは、炎症性腎臓疾患、又は血管活性刺激に感受性のある腎臓疾患を含むオキシリピンのより好ましい混合物から利益を得る腎臓疾患では、LR-EtEPA製剤は、普通のEtEPAとして摂取される同量のEtEPAの4倍以上EPA/ARAを上昇させることができることを意味する。普通のEtEPAを上回って倍数変化する相対効力をもたらし組織灌流速度の広い範囲を考慮すると、LR-EtEPA製剤は、健康な成人男性における組織mL当たり0.01mL/分~組織mL当たり>10mL/分の灌流速度の範囲である組織に好適である。したがって、LR-EtEPAは、オキシリピンを詳述する上のセクションで言及されている炎症、血栓症、血管収縮、及び組織特異的利益の軽減から利益を得ることができる状態の中で、OXP/ARA及びMOP/ARAではない場合、この範囲の組織にわたってEPA/ARAを上昇させるのに好適である。組成物のリンパ放出特性がいくつかのLC-PUFA及び酸素化LC-PUFAに適用される限り、技術は、EPA療法自体を超えて好適であろう。

【0238】

最も低い灌流組織が1超の相対効力(θ)を有することも確信するために、回帰モデル化を使用して、すでに灌流範囲の下半分にあった組織（すなわち、腎臓、脾臓、心臓、脳、及び空腸）の測定された組織灌流と θ との間の関係をモデル化し、EPA/ARA、OXP/ARA、及びMOP/ARAを同時に回帰させ、各結果に対して別個の勾配を用いて、各結果に適切な等式を指定した。EPA/ARAの結果を、図33に示す（左パネル）。最良の適合ラインは、 $y = 0.386x + 2.908$ 、 $R^2 = 0.82$ 及び $p = 0.0153$ であり、非常に強い適合性の良好性を示した。次に、皮膚、脂肪、及び不活性な筋肉により適しているであろうより低い灌流速度をモデル化した（図33、右パネル）。これは、これらの低い灌流組織でさえ、21日間の療法後に約3の相対効力を達成するであろうことを暗示している。重要なことに、90% CIは、1を除外し、広いマージンに

10

20

30

40

50

よって、組織灌流（例えば、疾患中又は低い灌流臓器の場合）の変動が、普通の E t E P A と比較して、L R - E t E P A の相対効力の利点を「消去する」可能性が低いことが再確信される。あまり強く灌流されていない組織は、一般に、定常状態に達するまでにより長い時間を必要とし、その場合、負荷用量が存在しない場合、最大効果を得るために 21 日超の療法が必要であるので、これはモデル化に重要であった。このモデルは、L R - E t E P A が普通の E t E P A の倍数である相対効力に達するには、21 日間で十分である可能性が高いことが再確信される。要約すると、灌流－相対効力関係は強く、より低い灌流組織のモデル化が可能であり、当該組織はまた、21 日以内に L R - E t E P A の効力利点を明らかにする可能性が高いことを示している。

【0239】

本研究の別の態様は、脂肪酸由来の中間体及びオキシリピンを含む、脂肪酸代謝が、炎症、血管収縮、気管支痙攣、及び／又は血栓症を含む多様な生物学的プロセスにおいて重要であり得るので、それらに対する異なる治療アームの効果に注目した。D G L A は、評価した脂肪酸のうちの 1 つであった。驚くべきことに、肺泡マクロファージ及び心組織において、等モル量の E t E P A を含有する製剤は、D G L A に対するそれらの効果において E + G + D とは異なっていなかった（データは示さず）。E + G + D は、D G L A 前駆体 G L A を含んでいたもので、これは予想外であり、したがって、E + G + D は、D G L A を上昇させることにおいて E t E P A よりも優れていることが証明されることが予想される。これは、純粋な E t E P A 自体が、D G L A と比較して、少なくとも E + G + D に一致することを暗示している。更により驚くべきことに、肺組織において、等モルの E t E P A 製剤は、実際に E + G + D よりも優れており、E t E P A 製剤が G L A を欠いているにもかかわらず、E + G + D よりも D G L A を顕著に上昇させたことを意味する。これは、E P A が、D G L A の動態を変化させていることを示唆している。これを試験するために、産生物／前駆体の比は、A A への D G L A 変換の成功の指数（すなわち、上に提示された比の逆数）である。高い A A / D G L A は、D G L A のその娘分子 A A への効率的な変換を示す。D G L A の A A への変換は、 $\Delta 5$ -デサチュラーゼ酵素（例として、F A D S 1、脂肪酸デサチュラーゼ 1 遺伝子）によって促進される。L C - P U F A が他の P U F A に変換されるとき、これは、伸長（炭素単位の付加）及び不飽和（すなわち、新しい二重結合の付加）の両方によって生じる。これらのプロセスのうち、不飽和は、速度制限ステップ対伸長を表す。したがって、脂肪酸の変換は、大きくは、一連のデサチュラーゼ酵素の活性の問題である。したがって、A A / D G L A 比は、これらの ω -6 脂肪酸の機能的 $\Delta 5$ -デサチュラーゼ指数（ $\Delta 5 D - I - \omega 6$ ）である。 $\Delta 5$ -デサチュラーゼの機能的指数として見ると、E P A が $\Delta 5$ -デサチュラーゼを抑制する場合、結果は、D G L A からの A A の効率的な合成が低下し、結果として、 $\Delta 5$ -デサチュラーゼ指数が顕著に低下する。実際、この方式で見ると、A A / D G L A 比は、D G L A 動態に対する E P A の影響を見るためのより直感的な方式を提供する（図 3 1 A）。 $\Delta 5 D - I - \omega 6$ によって表される機能的アッセイによれば、誘発性炎症チャレンジ（I L - 6 投与による）を伴う別個の実験において、E P A は、内皮細胞において、 $\Delta 5$ -デサチュラーゼ、すなわち、脂肪酸デサチュラーゼ 1（F A D S 1）のタンパク質産生を強く抑制した（図 3 4 B）。同様に、E P A は、内皮細胞における $\Delta 6$ -デサチュラーゼ、すなわち、脂肪酸デサチュラーゼ 2（F A D S 2）のタンパク質産生を強く抑制した（図 3 4 B）。これらの結果によって、デサチュラーゼ酵素の機能的試験が、デサチュラーゼのタンパク質レベルの減少を伴うことが確認され、 $\Delta 5$ -デサチュラーゼの場合、 $\Delta 5 D - I - \omega 6$ によってアッセイされるように、この酵素を抑制する E P A の能力が確認される（図 3 1 A）。単離された E t E P A 製剤による $\Delta 5 D - I - \omega 6$ の実質的な抑制は、E P A が D G L A の異化を阻害することによって D G L A 動態を変化させていることを示す。これは、ひいては、D G L A プールサイズを上昇させる。特に、肺組織は、O x e p a（登録商標）としての D G L A 投与（すなわち、A R D S を治療するための）のための療法の標的であるので、E t E P A が、D G L A プールを増加させるために G L A を投与する臨床アプローチを実際に上回ることができることは、新規かつ驚くべきことである。変化した D G L A 合成を

10

20

30

40

50

除外するために、 $\Delta 8$ -デサチュラーゼ酵素（例として、FADS2、脂肪酸デサチュラーゼ2遺伝子）が重要である。 $\Delta 8$ -デサチュラーゼ酵素は、前駆体エイコサジエン酸（EDA、2つの二重結合を有する20炭素オメガ-6 LC-PUFA）からのDGLA合成を触媒する。 $\Delta 5$ D-I- $\omega 6$ のように、これらのオメガ-6脂肪酸の $\Delta 8$ -デサチュラーゼ指数（ $\Delta 8$ D-I- $\omega 6$ ）は、酵素活性の機能的指数である。また驚くべきことに、単離されたEPA製剤は、実際に $\Delta 8$ D-I- $\omega 6$ を上昇させ、DGLA合成を上昇させるのに十分な誘導と一致する（図31B）。したがって、EPAは、DGLAプールを「行ったり来たり」上昇させることができ、DGLA合成を促進し、AAへの変換によってその異化を抑制することを意味する。AAの供給が、オキシリピン前駆体として減少されるだけでなく、より大きいDGLAプールは、あまり有害ではない競合するオキシリピンを提供するであろうことを理由として、これは、有害なAAオキシリピンの病理学的レベルを伴う状態を治療するための恩恵となるであろう。酸素化酵素のDGLAによる基質競合によってAAを不利にすることを超えて、特定のDGLAオキシリピンは、AAをオキシリピン（例えば、PGE1及び15-HETE）へと酸素化するCOX及びLOX酵素を阻害する。DGLA動態に対するIPE及びOxepa（登録商標）の見かけの効果を、図31Cに示す。 $\Delta 5$ D-I- $\omega 6$ 及び $\Delta 8$ D-I- $\omega 6$ を介してDGLAプール及び動態を上昇させるEtEPAの能力の重要性は、これが、GLAの投与の現在の慣行と比較して、EtEPAがまったく不利ではないことを暗示することである。対照的に、これらの結果は、EtEPAが、肺においてDGLAを上昇させるのに優れていることを裏付けている。

10

20

【0240】

再び、肺においてDGLAを上昇させることは、（1）DGLAに由来する、有害性が低い（すなわち、炎症性が低い、血栓性が低い、気管支収縮性が低い）オキシリピンを上昇させること、及び（2）EPA由来のオキシリピンのようにDGLA由来のオキシリピンが、酵素（合成）及び受容体（機能）を酸素化することについて競合することによって、ARA由来のオキシリピンを相殺することができる限り、有益であることが予想される。EPAがDGLAを上昇させるという考え自体は驚くべきことであったが、更により予想外だったのは、誘発されていない肺組織においてさえ、DGLA由来のオキシリピンがEPAに対して用量応答性の関係にあるという観察であった（図32F～図32H）。誘発されていない肺組織において、総オキシリピン、非エステル化オキシリピンとして、及びエステル化オキシリピンとして、DGLA-オキシリピン15-HETEを評価した。総15-HETEは、E+G+D（ $p=0.0289$ ）及び普通のEtEPA（ $p=0.0619$ ）と比較して、LR-EtEPAによって実質的に増加した。この分析は、主研究の対象の半分のみを含んでいたもので、試料の半分からの統計的力の損失は、普通のEtEPAと比較すると、境界p値を説明する可能性が高い。更に、エステル化15-HETEはまた、E+G+D（ $p=0.0007$ ）及び普通のEtEPA（ $p=0.0094$ ）と比較して、LR-EtEPAにおいても実質的に高かった。同様に、総及びエステル化12-HETEは、DGLAに由来し、総及びエステル化12-HETEは、E+G+Dよりも顕著に高く、普通のEtEPAと比較した。これらの結果は、LR-EtEPAからの予想外の上昇したDGLAが、DGLAに由来する上昇したオキシリピンにも変換されることを再確信させ、一般に、これらが、これらのオキシリピン及びDGLAからのオキシリピンの好ましい特性に関連する機能的差を伴うことを暗示している。

30

40

【0241】

これは、普通のEtEPA及びLR-EtEPAの両方が、ARDSの現在の慣行のアプローチとは区別され、現在のアプローチを上回ることを意味する。これらの結果は、例えば、E+G+DがARDSを治療する作用機序により広範に関連しているので、LR-EtEPAが普通のEtEPAよりもどのように優れているかを理解するには、OXP/AA及びMOP/AAなどのより説得力のある結果に目を向ける必要がある。実際、E+G+Dに対して普通のEtEPAは、肺におけるOXP/AA（すなわち、[EPA+DGLA+DHA]/AA）の上昇に優れている。重要なことに、ひいては、普通のEtE

50

PAに対してLR-EtEPAは、等モル用量でのOXPA/Aの上昇に約2倍有効であった(図24C~図24D)。LR製剤の相対有効性は、普通のEtEPAの2.6倍(95%CI 2.2~3.1)と推定された。これは、同じモル用量のLR-EtEPAと競合するためだけに、普通のEtEPAの2.6倍の用量を投与しなければならないことを暗示する。この格差は、E+G+Dでは更に大きく、これは、再び、慣行のアプローチと同時投与される競合する多数の脂肪酸を留保することによって、この実験においても利点を与えた。同様の結果が、肺の主な免疫細胞AVMにおいて見られた(図25C)。したがって、ARDSの治療において、OXPA/A指数は、Oxepa(登録商標)の作用機序を駆動するLC-PUFAを上昇させる点で、LR-EtEPAが普通のEtEPA及びE+G+Dの両方よりも優れていることを示す。ARDS療法から踏み出すと、MOP/A指数は、肺系外の疾患を含む、いくつかの他の疾患に対して広範に適用可能である。ここで、MOPは、薬用オキシリピン前駆体：EPA+DGLA+DPA+DHAとして医学的に有益であることが提唱されている、いくつかのLC-PUFAを組み込む。したがって、MOP/A比は、当該オキシリピンを調節することができないことによって悪化する状態において、AA及びその有害なオキシリピンからの「損傷」を制限することによって治療効果を発揮する、E+G+D、普通のEtEPA、及び特にLR-EtEPAの能力を示す。肺において、MOP/A比は、E+G+Dに対して普通のEtEPAにおいてより高く、より重要なことに、LR-EtEPAは、普通のEtEPAよりも優れていた(図24E)。LR製剤の相対効力は、肺組織(図24E)では普通のEtEPAの2.3倍であり(95%CI 2.1~2.6)、肺胞マクロファージ(図25D)では2.4倍であった(95%CI 2.0~2.8)。これらのデータは、ARDSを治療するためのOxepa(登録商標)を上回るいくつかの利点を示している。これらとしては、(1)他の「競合する」脂肪酸を特徴とする食事とは反対のタイミング投与によって脂肪酸を薬用オキシリピン前駆体に制限する能力、したがって、MOPの利点は、当該脂肪酸によって希釈されないこと、(2)DGLAを留保することによって、DGLAのAAへの有害な変換を制限する能力、(3)図3に示される賦形剤対EtEPAの1:1比などの、特に、重篤なケア用途のためにレシチン部分を増加させる能力、これは、EPAを顕著にかつ非常に迅速に(すなわち、最初の/唯一の用量の数時間以内に)上昇させること、(4)速度制限Δ5-デサチュラーゼ酵素の堅牢な抑制、及び速度制限Δ8-デサチュラーゼ酵素の堅牢な誘導に依存する能力、それによって、DGLA前駆体基質の食事前投与に依存するのではなく、その動態を堅牢に変更させることによってAAを犠牲にしてDGLAを上昇させることが挙げられる。特に、Oxepa(登録商標)及びARDSに関連して、LR-EtEPAが、OXPA/A(及びその点ではMOP/A)及びE+G+Dを上昇させる点で普通のEtEPAよりも非常に優れているという観察は、LR-EtEPAのより高い有効性を暗示する。

10

20

30

40

50

【0242】

更に、LC-PUFAの投与は、多くの場合、1つのLC-PUFAのその正規代謝産物LC-PUFAへの変換を促進するある特定の酵素の抑制を生じる。これらの変換は、2つの広範なカテゴリーの酵素：(1)二重結合を付加する(LC-PUFAをより低い飽和/より多く脱飽和にする)デサチュラーゼ酵素、及び(2)エロンガーゼ酵素(通常は2つの炭素単位によってLC-PUFAをより長くする)によって促進される。これらの酵素ファミリーのうち、デサチュラーゼは、速度制限ステップを触媒すると考えられている。一例として、EPAは、オメガ-3エイコサテトラエン酸(ETA、4つの二重結合を有する20炭素のオメガ-3LC-PUFA)から合成され、その変換は、Δ5-デサチュラーゼによって触媒される。ひいては、EPAは、オメガ-3ドコサペンタエン酸(DPA、5つの二重結合を有する22炭素オメガ-3LC-PUFA)に変換され、その変換は、Δ5-エロンガーゼ(ELOVL遺伝子ファミリーの因子によって調節される)によって触媒される。EPAのDPAへの変換の効率の機能的指数は、産生物/前駆体比、オメガ-3のΔ5-エロンガーゼ指数(Δ5EI-ω3)である。より効率的な反応は、産生を上昇させ、かつ/又は前駆体を低下させ、より高い比をもたらし得る。逆に

、効率の低い反応は、絶対的又は互いに対して相対的のいずれかで、産生物を低下させ、かつ／又は前駆体を上昇させ得る。驚くべきことに、EPAとΔ5E ω 3抑制との間には強い用量応答関係があるようである。これは、産生物／前駆体比の実質的な抑制、すなわち、DPA／EPA比の急激な低下として明らかであった（図31D）。この効果は、調べたいいくつかの組織間で非常に一貫していた。具体的には、LR-EtEPAは、普通のEtEPA及びE+G+Dと比較して、一貫して抑制されており、より広範には、図の左から右への5つの群によって表されるEtEPAの上昇する用量にわたって、予想外の場合、紛れもない用量応答傾向がある。他の多くの結果と同様に、LR-EtEPAと普通のEtEPAとの間の差は、両方が、所与の同じモル用量のEtEPAを伴うにもかかわらず生じ、したがって、Δ5E ω 3の差は、LR-EtEPAの異なる組成に起因するはずである。Δ5-エロンガーゼ抑制の重要性は、これが、組織、例えば、細胞膜のLC-PUFAリザーバにおいてEPAの量を増加させる傾向があることである。これは、細胞損傷が生じたときに所与の組織においてより大きいリザーバが手元にあるので、細胞膜におけるEPA保持を促進する可能性が高い。細胞損傷の場合、より多くのEPAが、オキシリピン産生の基質として利用可能であり、ARAから生じる有害なオキシリピンと比較して、より多くのEPA由来のオキシリピンをもたらす。要約すると、LR-EtEPAによる見かけのΔ5-エロンガーゼ抑制は、製剤の予想外の追加の利点である。

10

【0243】

実施例4：組織ヘムオキシゲナーゼ発現に対するイコサペントエチルの影響を解明する誘発性炎症モデル

20

イコサペントエチル（IPE、エチル-EPA、EtEPA、E-EPA、又はEPA-Eとも称される）は、エイコサペンタエン酸のエチルエステルであり、1日のグラム用量は、脂質異常症を改善し、重大なアテローム性動脈硬化性血管疾患事象を予防する。現在、高度に精製された形態のIPE、Vascepa（登録商標）は、高トリグリセリド血症を治療し、重大なアテローム性動脈硬化性血管事象（MACE）を予防するために使用される。前の実施例は、ダイズレシチン、ポリソルベート80、及びポリオキシル35を特徴とする少量の賦形剤の混合物とともにIPEを同時投与することが、循環におけるEPAの出現を促進することを示した。予備的な結果は、賦形剤が、循環までの前循環経路を変化させ、それに応じて組織を選択するためのEPA組織分布を増加させることによってこれを達成することができることを示唆している。特に、ラットでは、賦形剤は、急性投与時にリンパ系へのEPA送達を向上させ、それによって、毎日の投与時に肺及び心臓組織におけるEPAレベルを顕著に増加させた。

30

【0244】

別個に、ヘムオキシゲナーゼ1遺伝子（HMOX1）は、Nr ω 2調節遺伝子であり、酵素ヘムオキシゲナーゼ1（HO-1）をコードする。HO-1は、血管細胞及び組織において重要な抗酸化、抗炎症、抗アポトーシス、及び免疫調節作用を有し、それによってHO-1は、有害な組織損傷応答を緩和することができる。これらの効果は、オキシリピンからの有益な効果とは異なり、LC-PUFAに由来する脂肪酸産生物によって直接媒介されるのではなく、遺伝子発現Nr ω 2によって誘導されたタンパク質産生物によって媒介される。したがって、HO-1及び／又は他のNr ω 2誘導性抗酸化物質からの血管細胞及び他の組織における抗酸化、抗炎症、抗アポトーシス、及び免疫調節作用は、オキシリピンからの有益な効果とは異なり、別個の作用機序を構成する。したがって、HO-1及び共調節抗酸化遺伝子産物の抗酸化作用は、細胞損傷を和らげ、それによって疾患を改善するEtEPA及びそれからの誘導体とは異なる機序を含む。重要なことに、限定されないが、EPA及びそのオキシリピンを含むLC-PUFA及びそれらのオキシリピンの送達を向上させることは、細胞損傷を緩和するためにHO-1及び共調節抗酸化遺伝子産物を利用する能力を改善するであろう。これは、HO-1が遊離ヘムからの毒性を制限することが周知であるので、細胞溶解の状態、特に溶血及び損傷した組織に遊離ヘムを放出する他の組織損傷に特に重要である。したがって、溶血、腫瘍溶解、又は虚血、並びにSIRS、敗血症、及びARDSからの細胞損傷は、LC-PUFAが遊離ヘム毒性、並

40

50

びにH O - 1 自体及びN r f 2 によって必要に応じて共調節される他の抗酸化物質からの抗酸化作用から保護する能力によって修復されることが予想される。実際、いくつかのL C - P U F A 及びそれらのオキシリピンは、D H A などのE P A 以外の他のオメガ-3 L C - P U F A を含む、N r f 2 を活性化することによって、この損傷応答を促進する可能性が高い。そのような全てのL C - P U F A は、P L - E P A の細胞膜への迅速な組み込みによって支援される、リンパ放出製剤で起こるような、当該L C - P U F A を細胞損傷の部位に送達することにおける複数倍の改善から利益を得るであろう。様々なL C - P U F A 間の異なる選択肢間のこの目的のためのE P A に限定されことなく、複数のL C - P U F A がN r f - 2 を活性化し、H O - 1 及び関連する抗酸化物質から堅牢な応答を引き起こす場合、最適な選択肢は、A R A 由来のオキシリピンの悪影響と最も良好に競合する一連のオキシリピンを産生するL C - P U F A であり得る。これは、遊離ヘムからの損傷を含む細胞損傷が、炎症及び血栓促進カスケードを伴うことが理由である。したがって、E P A は、(1) $\Delta 5$ -デサチュラーゼを阻害することによってA R A 合成を強く抑制する能力、(2) $\Delta 5$ -デサチュラーゼを阻害すること、並びに $\Delta 8$ -デサチュラーゼによってD G L A 産生を誘導することによって、D G L A プール及びその付随するオキシリピンを向上させる能力、並びに(3) $\Delta 5$ -エロンガーゼを阻害することによるE P A の損失/D P A への変換を制限することによる能力、並びに(4) L A からのH O D E などの他のL C - P U F A からのオキシリピンの産生を促進することによる能力に起因するH O - 1 の利点を活用するための優れた位置に良好にあり得、これらの全ては、(1) A R A 合成を抑制すること、(2) 酵素の酸素化についてA R A と競合する基質を導入すること、及び(3) 酸素化酵素を阻害するオキシリピンを産生することによって、A R A 由来のオキシリピンの悪影響を制限するであろう。前に記載されるように、E P A 及びD G L A は、20炭素構造に起因して、A R A と競合するのに特に良好に適しているが、より長いL C - P U F A は、より遠く離れている場合があり、より限定的な多様なオキシリピンを産生し得る。すなわち、22炭素D H A と比較して、E P A は、A R A 、プロスタサイクリン、及びプロスタグランジンからのトロンボキサンに対して、プロスタノイド、特に、血栓症を引き起こす傾向が低いトロンボキサンを豊富な量で産生するので、より多くの抗血栓性オキシリピンの補体を有する。更に、E P A は、A R A からのロイコトリエンの悪影響を相殺することができるロイコトリエンを産生する。これらの一連の「薬用」オキシリピンは、D H A が欠けている。したがって、全てのものが等しい場合、E P A は、H O - 1 及び関連する抗酸化物質を促進する能力を保存しながら、A R A の悪影響を相殺する利点を有し得る。とはいえ、L C - P U F A を細胞損傷部位に送達することにおけるL R - E t E P A の利点は、E P A が好ましい実施形態であっても、E P A に制限される必要はない。

10

20

30

40

50

【0245】

古典的には、H M O X 1 は、多様な細胞損傷及び他の刺激によって誘導された、H O - 1 をコードする誘導性遺伝子である。他の実験は、E P A 遊離酸がH M O X 1 及びH O - 1 を上方制御することができることを示唆している(図34A)。I P E もH M O X 1 を誘導する限り、これ自体が、特にM A C E を予防するためのI P E の利点のうちのいくつかを媒介し得る。更に、リンパ放出I P E 製剤が、肺、心臓、脳、腎臓、脾臓、及び空腸内のE P A レベルを向上させる限り、L R - E t E P A は、M A C E 及び肺疾患を含むこれらの臓器に影響を及ぼす疾患、並びに他の血液細胞の溶血若しくは溶解、又は臓器梗塞若しくはがんに関連付けられた溶解を含む細胞溶解を伴う任意の疾患において特に有用であり得る。

【0246】

H M O X 1 とは対照的に、ヘムオキシゲナーゼ2遺伝子(H M O X 2)は、異なる調節因子を有する別個の遺伝子であり、タンパク質ヘムオキシゲナーゼ-2(H O - 2)をコードする。重要なことに、H M O X 2 は、構成的に産生され则认为られており、その発現を変化させる分子はほとんど見出されていない。これに対する顕著な例外は、H M O X 2 がコルチコステロイドによって誘導されることである。ステロイド誘導は、C O X 及び

L O Xを抑制することによって媒介され得、それによって、アラキドン酸（A A）酸化を強く抑制し、ひいては、正規のステロイド効果である、生体活性A A由来のオキシリピンへの曝露を制限する。同様に、L R-E t E P Aは、A Aを抑制し、E P A及びE P A/A Aを上昇させ、A A酸化を減少させるための正味の効果である限り、効果がステロイドの効果に類似する。これは、E P Aが、アラキドン酸と競合し、その多くが抗炎症作用を有する異なる類似のオキシリピンに代謝されることによって達成される。言い換えれば、大用量I P Eは、コルチコステロイド効果の重篤な態様に類似するオキシリピン代謝産物を介して抗炎症作用を有することが予想される。したがって、I P Eは、H M O X 2を誘導するためのステロイドの代替物を提供し得るか、又はステロイド減量剤（s p a r i n g a g e n t）として作用し得る。

10

【0247】

他の遺伝子は、同じ抗酸化応答因子（A R E）：N Q 0 1及びG S TによってH O - 1と密接に同時調節される。C O X 2は、E P Aを生物活性オキシリピンに変換することに関与する酵素であり、A A由来の類似のオキシリピンと比較して、炎症性が低い場合がある。アンジオテンシン変換酵素（A C E）は、肺で産生され、アンジオテンシンIを血管収縮性アンジオテンシンI Iに調節し、それによって血圧に影響を及ぼす。未公開のプロテオミクス研究において、A C Eは、E P Aによって阻害された（図34B）。

【0248】

一連の組織培養実験では、細胞をI L - 6で誘発して炎症性及び細胞損傷応答を誘導し、E P Aを添加して、それが損傷応答に関与するタンパク質を和らげるかどうかを決定した。注目すべきことに、E P Aは、肺内皮細胞（I L - 6単独に対してE P A + I L - 6では1.9倍、 $p = 2.8 \times 10^{-32}$ ）、血管内皮細胞（I L - 6単独に対してE P A + I L - 6では2.2倍、 $p = 7.9 \times 10^{-50}$ ）、及び脳内皮細胞（I L - 6単独に対してE P A + I L - 6では1.5倍、 $p = 4.70 \times 10^{-16}$ ）において炎症を誘発する際に、H O - 1を増加させた（図35～図36を参照されたい）。注目すべきことに、血管及び脳内皮細胞において、E P Aを添加すると、 $\Delta 6$ -デサチュラーゼをコードする遺伝子である脂肪酸デサチュラーゼ2（F A D S 2）、及び $\Delta 5$ -デサチュラーゼをコードする遺伝子である脂肪酸デサチュラーゼ1（F A D S 1）が顕著に低下した。したがって、プロテオミクス結果によって、E P AがH O - 1を促進する能力を確認するだけでなく、E P Aが $\Delta 5$ -及び $\Delta 6$ -デサチュラーゼを阻害する能力が確認され、例えば、E t E P Aが $\Delta 5$ -デサチュラーゼ指数を抑制する前述の能力を裏付ける。

20

30

【0249】

H O - 1及び関連する抗酸化物質の向上から特に利益を得るであろう状態の例として、S I R S、敗血症、及びA R D Sが考慮される。参照として、ロングーエバンスラットにおける1.033 gのI P E / k g / 日の用量は、ヒトにおける10 g / 日の用量に匹敵する。V a s c e p a（登録商標）は、臨床的に4 g / 日で投与されるので、これは、典型的な用量の2.5倍である。S I R S、敗血症、及びA R D Sの治療とみなすのに妥当な用量として、この用量を選択した。この実験からのデータは、E t E P A、及び特にL R-E t E P Aは、（1）A A由来のオキシリピンに対して有害性が低いオキシリピンを含むオキシリピン前駆体のレベル向上の尺度として、E P A / A A、O X P / A A、又はM O P / A Aを上昇させることによる、（2）F A D S 2及び $\Delta 5$ -デサチュラーゼを抑制することによってD G L AからのA Aの合成を阻害することによる、（3）F A D S 1及び $\Delta 8$ -デサチュラーゼを誘導することによってD G L Aの合成を促進することによる、（4）上の（2）及び（3）の両方からA A由来のオキシリピンを減少させること、並びに／又はD G L A由来のオキシリピンを強化することによる、（5）A A由来のオキシリピンを減少させること、及び豊富な量のE P A、特にこのセクションのH O - 1の例を提供することによってE P A由来のオキシリピンを強化することによる、（6）抗酸化応答因子、並びにH M O X 1及び／又はH M O X 2、N Q 0 1、G S T、及びG H Sを誘導する他の経路を誘導することによる、いくつかの点において、細胞損傷応答を変化させることによってA R D Sを改善するという概念を支持する。

40

50

【0250】

実施例5：EPAは、炎症中の酸化ストレスに対する細胞応答に関連付けられた内皮一酸化窒素合成酵素（eNOS）レベル及びタンパク質を増加させた

この研究の目的は、炎症状態下でのヒト血管ECにおけるeNOSレベル及びROSを調節するタンパク質の発現に対するEPA及びDHAの効果を測定及び比較することである。

【0251】

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を、Clonetics（San Diego, California）によって女性ドナーからの一次培養物中に単離し、増殖細胞として購入した。全ての細胞培養物ドナーは健康であり、妊娠又は出生前合併症はなかった。培養細胞を37℃の95%空気／5%CO₂中でインキュベートし、酵素（トリプシン）手順によって継代した。コンフルエント細胞（4～5×10⁵細胞／35mm皿）を、3mMのL-アルギニン及び0.1mMのBH₄〔（6R）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピオプテリン〕を含有する最小必須培地とともに配置した。実験使用の前に、（第2又は第3継代からの）細胞を、1.8mMのCaCl₂を含むTyrode-HEPES緩衝液で2回すすいだ。

【0252】

EPA及びDHAは、Sigma-Aldrich（St. Louis, MO）から購入し、最初に再蒸留エタノール中で調製した。一次及び二次ストック溶液を調製し、-20℃の窒素下で保存した。

【0253】

HUVECをビヒクル、EPA、又はDHA（10μM）で2時間処理し、次いでIL-6（12ng/mL）で24時間チャレンジした。インキュベーション後、細胞をペレット化し、プロテオミクス分析が実施されるまで-80℃で凍結させた。

【0254】

様々な処理間の相対的なタンパク質発現レベルを、LC/MSプロテオミクス技法を使用して測定した。タンパク質消化に続いて、ペプチドを逆相カラムで分離し、次いで、それらの質量に基づいて同定した。

【0255】

細胞ペレットを、メタノール／クロロホルム抽出を使用して溶解させた。タンパク質を変性させ、還元し、アルキル化し、トリプシン消化させた。次いで、タンデム質量タグ（TMT）10plex標識化のために試料を調製した。各試料に対してビシンコニン酸（BCA）アッセイを実施して、各試料中の総タンパク質を定量化し、これは、等量の各試料が多重試料に添加されていることを確認するのに重要である。試料中の各ペプチドに、独自の低分子量（典型的には、126～130Da）を与え、次いで試料を合わせた。

【0256】

次いで、各多重化試料を画分して、高pH逆相画分を使用して全体的なタンパク質カバレッジを増加させ、Q-Exactive/Lumos Orbitrap Mass SpectrometerとタンデムのDionex Ultimate 3000 RSLCを使用するLC/MSによって分析した。クロマトグラフィーは、50℃に設定したThermo Pepmap C18カラム（100Å孔径、3.0μm粒径、100μm×150mm）で2時間の勾配を使用して実施した。移動相Aは、0.1%のギ酸を含む水であり、移動相Bは、0.1%のギ酸を含むアセトニトリルであった。

【0257】

関連する比較のために倍数変化>1.0及びp<0.05を示したタンパク質を有意であるとみなし、更に分析した。バイオインフォマティクスパッケージを、プロテオミクスデータの差次的エンリッチメント分析（DEP）として知られる全ての質量分析強度データに適用して、プロテオミクスデータを処理した（図35～図37）。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5. EPA及びDHAによる重要なタンパク質変化の要約

タンパク質	EPA	DHA
eNOS	1.1 倍増加、 $p=0.014$	n.s.
DDAH-1	1.1 倍増加、 $p=0.010$	n.s.
DDAH-2	1.1 倍増加、 $p=0.0009$	n.s.
TXN	1.2 倍増加、 $p=1.35\times 10^{-5}$	1.2 倍増加、 $p=4.95\times 10^{-6}$
GSR	1.1 倍増加、 $p=0.0008$	1.2 倍増加、 $p=3.32\times 10^{-6}$
PRDX1	1.1 倍増加、 $p=0.0004$	1.1 倍増加、 $p=0.005$
PRDX2	1.1 倍増加、 $p=0.047$	n.s.
PRDX3	n.s.	1.1 倍増加、 $p=0.0004$
PRDX4	n.s.	1.5 倍増加 $p=2.14\times 10^{-7}$
PRDX5	1.1 倍増加、 $p=0.032$	1.1 倍増加、 $p=0.006$
PRDX6	n.s.	1.3 倍減少 $p=0.0002$

10

【0258】

要約すると、EPA及びDHAは、それぞれ、IL-6単独と比較して、544／472及び864／767個のタンパク質の発現を顕著に刺激又は抑制した。具体的には、EPAは、DHAと比較して、eNOSの発現を1.1倍（ $p=0.014$ ）増加させた。DHAではなく、EPAは、内因性eNOS阻害剤を加水分解する酵素であるジメチルアルギニンジメチルアミノヒドロラーゼ（DDAH-1）及びDDAH-2レベルを増加させた。加えて、EPA及びDHAは、グルタチオンレダクターゼ（GSR）、チオレドキシン（TXN）、及びペルオキシレドキシン（PRDX）種を含む、酸化ストレスを制限するタンパク質を増加させた。

20

【0259】

したがって、本発明者は、炎症状態下で、EPAが、血管内皮細胞において、DHAと比較して、eNOS、及びROSを還元するタンパク質の発現を顕著に増加させたことを示した。炎症中のタンパク質発現のこれらの変化は、動脈機能の保存及び心血管リスクの低減に寄与し得る。

30

【0260】

実施例6：EPAは、大気汚染粒子物質への曝露後の肺内皮細胞における炎症性タンパク質の発現を調節する

図38に例解されるように、大気汚染は、世界的な死亡率及び心血管疾患を含む様々な慢性疾患の主な原因である。その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Rajagopalan et al., J. Am. Coll. Cardiol. (2018) 72:2054-2070を参照されたい。大気汚染における微細粒子状物質（PM）（平均直径で $\leq 2.5 \mu\text{m}$ ）への曝露は、浸透及び毒性化学成分の結果として、急性及び慢性的組織損傷の両方を引き起こす。その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Franklin et al., Curr. Probl. Cardiol. (2015) 40:207-2382を参照されたい。肺内皮細胞において、PMは、一酸化窒素（NO）合成酵素（eNOS）切り離しを引き起こし、機能の損失、アポトーシス、及び異常な免疫応答を生じる。それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Cherng et al., Environ. Health Perspect. (2011) 119:98-103、Hansen et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. (2007) 219:24-32、Pope et al., Circ. Res. (2016) 119:1204-1214、及びCourtis et al., Environ. Health Perspect. (2008) 116:1294-1299。全身性炎症性損傷は、好中球脱顆粒の増加によって

40

50

証明されるように、PM曝露にも関連付けられる。それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Lacy, Allergy Asthma Clin. Immunol. (2006) 2:98、Hoenderdos et al., Thorax. (2016) 71:1030-1038を参照されたい。炎症誘発性刺激でチャレンジすると、内皮細胞は、そのような好中球脱顆粒を誘導するシグナル(IL-8)を産生する。その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Gill et al., FASEB J. (1998) 12:673-684を参照されたい。最後に、NO依存性血管運動制御の損失は、PM曝露のヒト及び動物モデルにおいて報告されている。それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Courtois et al., Environ. Health Perspect. (2008) 116:1294-1299、Nurkiewicz et al., Environ. Health Perspect. (2004) 112:1299-1306、Brook et al., Circulation (2002) 105:1534-1536を参照されたい。

10

【0261】

イコサペントエチル(IPE)として投与されるEPAは、最大に忍容されるスタチン療法のアドオンとして、トリグリセリドレベルが上昇した患者の心血管リスクを低減する最初のFDA承認薬物である。REDUCE-IT試験は、高用量IPE(4g/日)による治療が、ベースライントリグリセリドレベルが上昇したスタチン治療患者において、複合心血管事象を25%低減させることを示した。その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Bhatt et al., N. Engl. J. Med. (2019) 380:11-22を参照されたい。IPEの利点は、ベースライントリグリセリドレベルとは独立していたが、EPAの血漿レベルと正に相関していた。撮像試験は、アテローム性血栓性疾患を有する患者において、スタチン単独と比較して、IPEによるプラーク体積及び組成の顕著な退縮を示した。それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Budoff et al., Euro. Heart J. (2020) 41:3925-3932、Watanabe et al., J. Cardiol. (2017) 70:537-544を参照されたい。IPE治療とは対照的に、混合オメガ3脂肪酸を使用した試験の結果は、心血管事象を低減させることができなかった。これは、製剤、並びにEPAに独自の潜在的な多面的利点及び膜相互作用における違いに起因し得る。それらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Mason et al., Metab. Clin. (2022) 130:155161、Sherratt et al., Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acid (2021) 173、Sherratt et al., J. Lipid Res. (2021) 62、Mason et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. (2020) 40:1135-1147を参照されたい。

20

30

【0262】

この実施例は、異なるサイズの大気汚染PMへの曝露後の肺内皮細胞における好中球脱顆粒を含む、炎症性タンパク質の発現及び関連経路を調節するEPAの能力を評価した。

40

【0263】

一次ヒト肺微小血管内皮細胞(HMVEC-L、PEC)は、Lonza(Manasas, VA)から購入した。細胞を完全な内皮細胞成長培地中で培養し、37℃の95%空気/5%CO₂加湿インキュベータ内で維持した。細胞に新鮮な培地を1日おきに供給し、酵素(トリプシン)手順によって増殖させた。細胞培養培地はまた、脂肪酸処理を促進するために2%のFBSを含有した。

【0264】

EPAは、Sigma-Aldrich(Saint Louis, MO)から購入し、窒素雰囲気下で再蒸留エタノールに溶解させ、-20℃で保存した。

【0265】

50

都市型大気中粒子状物質及び微細粒子状物質は、Sigma-Aldrich (SRM 1648a)、カタログ番号：NIST1648a3110及びNIST27863110から購入した。平均粒子直径は、それぞれ、5.85及び2.8 µmであった。

【0266】

図39A～図39Bは、それぞれ、水中で10分間及び1時間の超音波処理後のSRM 1648a及びSRM2786の粒径分布を示す。実線は、体積を%で表す(NIST分析証明書、SRM1648a及びNIST分析証明書、SRM2786を参照されたい)。

【0267】

PECを、2%FBS含有培地中で2時間の間、EPA(40 µM)で前処理し、次いで都市型粒子状物質(50 µg/mL)で2時間チャレンジした。2時間後、培地を洗い流し、HBSS緩衝液を添加した。インキュベーション後、細胞をペレット化し、プロテオミクス分析が実施されるまで-80℃で凍結させた。様々な処理間の相対的なタンパク質発現レベルを、LC/MSプロテオミクス技法を使用して測定した(図40)。

【0268】

細胞ペレットを、メタノール/クロロホルム抽出を使用して溶解させた。次いで、タンパク質を変性させ、還元し、アルキル化し、トリプシン消化させた。試料をタンデム質量タグ(TMT)10plex標識化によって標識して、試料を多重化し、注入、LC、及びMSの条件が各試料に対して同一であることを確実にした。ビシンコニン酸(BCA)アッセイを実施して、各試料中の総タンパク質を定量化した。試料中の各ペプチドに、独自の低分子量(典型的には、126～130 Da)を与え、次いで試料を合わせた。

【0269】

次いで、各多重化試料を画分して、高pH逆相画分を使用して全体的なタンパク質カレッジを増加させ、Q-Exactive/Lumos Orbitrap Mass SpectrometerとタンデムのDionex Ultimate 3000 RSLCを使用してLC/MSによって分析した。

【0270】

関連する比較のために倍数変化>1.0及びp<0.05を示したタンパク質を有意であるとみなし、更に分析した。バッチ効果を補正するために、全ての質量分析強度データにComBat関数を適用した。バイオインフォマティクスパッケージプロテオミクスデータの差次的エンリッチメント分析(DEP)を使用して、プロテオミクスデータを処理し、図を生成した。

【0271】

本研究では、発明者らは以下の結果を発見した。

【0272】

第1に、図41A～図41Bに示されるように、EPAは、それぞれ、微細PM及び都市型PMに対して、205及び347個のタンパク質の発現を顕著に調節した。

【0273】

図42A～図42Cは、治療群(N=3)における各反復の正規化された強度値を示す。CXCL6、-X-Cモチーフケモカイン6；HSP90B1、ヒートショックタンパク質90-β、GSTP1、グルタチオンS-トランスフェラーゼP。§p=0.015対微細PM；fp=0.011対都市型PM；tp=0.030対微細PM；*p=8.88×10⁻⁹対対照；**p=3.79×10⁻⁷対対照；‡p=0.0008対都市型PM；p=0.036対都市型PM。

【0274】

第2に、以下の表6に要約されるように、両方のPMによって調節される経路の中に、好中球脱顆粒があり(Gene Ontology ID:0043312)、微細及び都市型PMは、それぞれ、36及び13個のタンパク質を調節した。それぞれ、C-X-Cモチーフケモカイン6の1.5倍及び1.3倍の増加を含む微細PM及び都市型PMに共通していたのは、8つのタンパク質であった。

【表 6】

表 6. 好中球脱顆粒経路の変化の概要 (GO: 0043312)

比較	治療によって発現が増加したタンパク質の数	治療によって発現が減少したタンパク質の数	経路調整済み p 値
対照対微細 PM	8	28	1.62×10^{-10}
対照対都市型 PM	6	7	0.071
微細 PM 対 EPA+微細 PM	11	11	2.08×10^{-6}
都市型 PM 対 EPA+都市型 PM	16	19	4.43×10^{-9}

タンパク質の増加／減少は、治療効果（すなわち、各比較における第 2 の治療）に基づいて決定される。

10

【0275】

第 3 に、EPA 治療は、それぞれ、微細及び都市型 PM に対して、好中球脱顆粒に関連付けられる 22 及び 35 個のタンパク質を調節した。

【0276】

第 4 に、微細 PM に対して、EPA は、ヒートショックタンパク質 90-β の発現を増加させ、インターロイキンエンハンサー結合因子 2 の発現を減少させた。

【0277】

第 5 に、都市型 PM と比較して、EPA は、C-X-C モチーフケモカイン 6 の発現を減少させ、グルタチオン S-トランスフェラーゼ P の発現を増加させた。

20

【0278】

要約すると、EPA は、複数の大気汚染 PM への曝露中の肺 EC において、様々な細胞保護性並びに炎症性タンパク質の発現を好ましく調節した。これらの知見は、大気汚染 PM によって引き起こされる炎症状態下での EPA の潜在的な心臓血管の利益を支持する。

【0279】

本技術は、限定されないが、以下の特定の実施形態を含む。

【0280】

1. (a) 少なくとも 15 重量%の 1 つ以上の多価不飽和脂肪酸 (PUFA) 又はそれらの誘導体と、(b) 1 重量%～85 重量%のリン脂質源と、を含む、組成物。

30

【0281】

2. (c) 1 重量%～20 重量%の 1 つ以上の乳化剤を更に含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0282】

3. 1 つ以上の PUFA 又はそれらの誘導体が、リノール酸 (LA)、ガンマーリノール酸 (GLA)、ジホモガンマーリノール酸 (DGLA)、アラキドン酸 (AA)、アドレン酸 (AdA)、オメガ-6 ドコサペンタエン酸 (DPA6)、アルファ-リネオレイン酸 (linoleic acid) (ALA)、ステアリドン酸 (SDA)、オメガ-3 エイコサテトラエン酸 (ETA)、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサペンタエン酸 (DPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、LA 誘導体、GLA 誘導体、DGLA 誘導体、AA 誘導体、AdA 誘導体、DPA6 誘導体、ALA 誘導体、SDA 誘導体、ETA 誘導体、EPA 誘導体、DPA 誘導体、及び DHA 誘導体からなる群から選択される、実施形態 1 又は 2 に記載の組成物。

40

【0283】

4. PUFA 誘導体が、オキシリピンを含む、実施形態 1～3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0284】

5. LA 誘導体が、9-ヒドロペルオキシ-オクタデカジエン酸 (9-HpODE)、13-ヒドロペルオキシ-オクタデカジエン酸 (13-HpODE)、9-ヒドロキシ-

50

オクタデカジエン酸（9-HODE）、13-ヒドロキシ-オクタデカジエン酸（13-HODE）、9, 10, 13トリヒドロキシ-オクタデセン酸（9, 10, 13 TriHOME）、9, 12, 13トリヒドロキシ-オクタデセン酸（9, 12, 13 TriHOME）、9-オキソ-オクタデカジエン酸（9-オキソ-ODE）、13-オキソ-オクタデカジエン酸（13-オキソ-ODE）、9, 10-エポキシ-オクタデセン酸（9, 10-EpOME）、12, 13-エポキシ-オクタデセン酸（12, 13-EpOME）、9, 10-ジヒドロキシ-オクタデセン酸（9, 10-DiHOME）、及び12, 13-ジヒドロキシ-オクタデセン酸（12, 13-DiHOME）からなる群から選択される、実施形態3に記載の組成物。

【0285】

10

6. GLA誘導体が、6-ヒドロキシ-オクタトリエン酸（6-HOTrE又は6-ヒドロキシ-GLA）、7-ヒドロキシ-オクタトリエン酸（7-HOTrE又は7-ヒドロキシ-GLA）、9-ヒドロキシ-オクタトリエン酸（9-HOTrE又は9-ヒドロキシ-GLA）、10-ヒドロキシ-オクタトリエン酸（10-HOTrE又は10-ヒドロキシ-GLA）、12-ヒドロキシ-オクタトリエン酸（12-HOTrE又は12-ヒドロキシ-GLA）、13-ヒドロキシ-オクタトリエン酸（13-HOTrE又は13-ヒドロキシ-GLA）、6, 13-ジヒドロキシ-オクタジエン酸（6, 13-DiHODE又は6, 13-ジヒドロキシ-GLA）、及びトリヒドロキシGLA誘導体（トリヒドロキシ-GLA）からなる群から選択される、実施形態3に記載の組成物。

【0286】

20

7. DGLA誘導体が、プロスタグランジンD1（PGD1）、プロスタグランジンE1（PGE1）、15-ヒドロキシ-PGE1、19-ヒドロキシ-PGE1、13, 14-ジヒドロキシ-PGE1、13, 14-ジヒドロキシ-15-ケト-PGE1、プロスタグランジンF1 α （PGF1 α ）、6-ケト-PGF1 α 、15-ケト-PGF1 α 、13, 14-ジヒドロキシ-PGF1 α 、15, 19-ジヒドロキシ-PGF1 α 、13, 14-ジヒドロキシ-15-ケトPGF1 α 、プロスタサイクリンI1（プロスタグランジンI1又はPGI1）、トロンボキサンA1（TXA1）、トロンボキサンB1（TXB1）、ロイコトリエンB3（LTB3）、ロイコトリエンC3（LTC3）、ロイコトリエンD3（LTD3）、ロイコトリエンE3（LTE3）、5-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸（5-HpETrE）、8-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸（8-HpETrE）、12-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸（12-HpETrE）、15-ヒドロペルオキシ-エイコサトリエン酸（15-HpETrE）、5-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸（5-HETrE）、8-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸（8-HETrE）、12-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸（12-HETrE）、15-ヒドロキシ-エイコサトリエン酸（15-HETrE）、8, 9-エポキシ-エイコサジエン酸（8, 9-EpEDE）、11, 12-エポキシ-エイコサジエン酸（11, 12-EpEDE）、14, 15-エポキシ-エイコサジエン酸（14, 15-EpEDE）、8, 9-ジヒドロキシ-エイコサジエン酸（8, 9-DiHEDE）、11, 12-ジヒドロキシ-エイコサジエン酸（11, 12-DiHEDE）、及び14, 15-ジヒドロキシ-エイコサジエン酸（14, 15-DiHEDE）からなる群から選択される、実施形態3に記載の組成物。

30

40

【0287】

8. AA誘導体が、6-ケト-プロスタグランジンF1アルファ（6k-PGF1a）、トロンボキサンB2（TXB2）、11-デヒドロ-トロンボキサンB2（11-dTXB2）、プロスタグランジンF2アルファ（PGF2a）、プロスタグランジンE2（PGE2）、プロスタグランジンA2（PGA2）、プロスタグランジンD2（PGD2）、2, 3-ジノール11ベータ-プロスタグランジンF2アルファ（2, 3-ジノール11bPGF2a）、プロスタグランジンJ2（PGJ2）、15-デオキシ-デルター12, 14-プロスタグランジンJ2（15d-PGJ2）、ロイコトリエンB4（LTB4）、20-ヒドロキシ-ロイコトリエンB4（20-OH-LTB4）、ロイコトリ

50

エン C 4 (L T C 4)、ロイコトリエン D 4 (L T D 4)、ロイコトリエン E 4 (L T E 4)、5-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (5-H p E T E)、8-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (8-H p E T E)、9-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (9-H p E T E)、11-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (11-H p E T E)、12-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (12-H p E T E)、15-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸 (15-H p E T E)、5-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (5-H E T E)、8-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (8-H E T E)、9-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (9-H E T E)、11-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (11-H E T E)、12-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (12-H E T E)、15-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (15-H E T E)、18-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (18-H E T E)、19-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (19-H E T E)、20-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (20-H E T E)、5-オキソ-エイコサテトラエン酸 (5-オキソ-E T E)、8-オキソ-エイコサテトラエン酸 (8-オキソ-E T E)、11-オキソ-エイコサテトラエン酸 (11-オキソ-E T E)、12-オキソ-エイコサテトラエン酸 (12-オキソ-E T E)、15-オキソ-エイコサテトラエン酸 (15-オキソ-E T E)、リポキシニン A 4 (L X A 4)、リポキシニン A 5 (L X A 5)、ヘポキシリン A 3 (H x A 3)、ヘポキシリン B 3 (H x B 3)、トリオキシリン A 3 (T r x A 3)、トリオキシリン B 3 (T r x B 3)、エオキシニン A 4 (E x A 4)、エオキシニン C 4 (E x C 4)、エオキシニン D 4 (E x D 4)、エオキシニン E 4 (E x E 4)、5, 6-エポキシ-エイコサトリエン酸 (5, 6-E p E T r E 又は 5, 6-E E T)、8, 9-エポキシ-エイコサトリエン酸 (8, 9-E p E T r E 又は 8, 9-E E T)、11, 12-エポキシ-エイコサトリエン酸 (11, 12-E p E T r E 又は 11, 12-E E T)、14, 15-エポキシ-エイコサトリエン酸 (14, 15-E p E T r E 又は 14, 15-E E T)、5, 12-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (5, 12-D i H E T E)、5, 6-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (5, 6-D i H E T r E、又は 5, 6-D i H E T)、8, 9-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (8, 9-D i H E T r E、又は 8, 9-D i H E T)、11, 12-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (11, 12-D i H E T r E、又は 11, 12-D i H E T)、14, 15-ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸 (14, 15-D i H E T r E、又は 14, 15-D i H E T)、及び 12-ヒドロキシヘプタデカトレエン酸 (12-H H T r E) からなる群から選択される、実施形態 3 に記載の組成物。

10

20

30

【0288】

9. AdA 誘導体が、ジホモ-プロスタグランジン E 2 (ジホモ-P G E 2)、ジホモ-プロスタグランジン D 2 (ジホモ-P G D 2)、ジホモ-プロスタグランジン F 2 α (ジホモ-P G F 2 α)、ジホモ-プロスタシサイクリン I 2 (ジホモ-プロスタグランジン I 2 又は ジホモ-P G I 2)、ジホモ-トロンボキサン A 2 (ジホモ-T X A 2)、ジホモ-トロンボキサン B 2 (ジホモ-T X B 2)、7-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7-H p E T E)、10-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-10-H p E T E)、11-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-11-H p E T E)、13-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-13-H p E T E)、14-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-14-H p E T E)、17-ヒドロペルオキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-17-H p E T E)、7-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7-H E T E)、10-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-10-H E T E)、11-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-11-H E T E)、13-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-13-H E T E)、14-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-14-H E T E)、17-ヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-17-H E T E)、7, 11-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7, 11-D i H E T E)、7, 14-ジヒドロキシドコサテトラエン酸 (ジホモ-7, 14-D i H E T E)、7, 17-ジヒドロキシドコサ

40

50

10

20

30

40

50

50

12. SDA 誘導体が、6-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (6-HpOTE 又は 6-ヒドロペルオキシ-SDA)、7-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (7-HpOTE 又は 7-ヒドロペルオキシ-SDA)、9-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (9-HpOTE 又は 9-ヒドロペルオキシ-SDA)、10-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (10-HpOTE 又は 10-ヒドロペルオキシ-SDA)、12-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (12-HpOTE 又は 12-ヒドロペルオキシ-SDA)、13-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸 (13-HpOTE 又は

13-ヒドロペルオキシ-SDA)、15-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(15-HpOTE又は15-ヒドロペルオキシ-SDA)、16-ヒドロペルオキシ-オクタテトラエン酸(16-HpOTE又は16-ヒドロペルオキシ-SDA)、6-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(6-HOTE又は6-ヒドロキシ-SDA)、7-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(7-HOTE又は7-ヒドロキシ-SDA)、9-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(9-HOTE又は9-ヒドロキシ-SDA)、10-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(10-HOTE又は10-ヒドロキシ-SDA)、12-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(12-HOTE又は12-ヒドロキシ-SDA)、13-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(13-HOTE又は13-ヒドロキシ-SDA)、15-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(15-HOTE又は15-ヒドロキシ-SDA)、16-ヒドロキシ-オクタテトラエン酸(16-HOTE又は16-ヒドロキシ-SDA)、6,13-ジヒドロキシ-オクタデカトリエン酸(6,13-DiHOTRE又は6,13-ジヒドロキシ-SDA)、6,16-ジヒドロキシ-オクタデカトリエン酸(6,16-DiHOTRE又は6,16-ジヒドロキシ-SDA)、6,7-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸(6,7-DiHODE又は6,7-ジヒドロキシ-SDA)、9,10-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸(9,10-DiHODE又は9,10-ジヒドロキシ-SDA)、12,13-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸(12,13-DiHODE又は12,13-ジヒドロキシ-SDA)、15,16-ジヒドロキシ-オクタデカジエン酸(15,16-DiHODE又は15,16-ジヒドロキシ-SDA)、及びSDAの炭素C6、C7、C9、C10、C12、C13、C15又はC16間の任意の3つの位置にヒドロキシル基を担持するトリヒドロキシ-SDA(トリヒドロキシ-SDA)からなる群から選択される、実施形態3に記載の組成物。

10

20

【0292】

13. ETA誘導体が、 Δ 17,18プロスタグランジンD1(Δ 17,18 PGD1又は ω -3 PGD1)、 Δ 17,18プロスタグランジンE1(Δ 17,18 PGE1又は ω -3 PGE1)、及び Δ 17,18プロスタグランジンF1 α (Δ 17,18 PGF1 α 又は ω -3 PGF1 α)、 Δ 17,18プロスタシクリンI1(Δ 17,18 PGI1又は ω -3 PGE1)、 Δ 17,18 12-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸(Δ 17,18 12-HpETE又は ω -3 12-HpETE)、 Δ 17,18 15-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸(Δ 17,18 15-HpETE又は ω -3 15-HpETE)、 Δ 16,17 18-ヒドロペルオキシ-エイコサテトラエン酸(Δ 16,17 18-HpETE)、 Δ 17,18 12-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸(Δ 17,18 12-HETE又は ω -3 12-HETE)、 Δ 17,18 15-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸(Δ 17,18 15-HETE又は ω -3 15-HETE)、 Δ 16,17 18-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸(Δ 16,17 18-HETE)、 Δ 17,18 19-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸(Δ 17,18 19-HETE又は ω -3 19-HETE)、 Δ 17,18 20-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸(Δ 17,18 20-HETE又は ω -3 20-HETE)、 Δ 17,18 11,12エポキシ-エイコサトリエン酸(Δ 17,18 11,12-EpETE又は ω -3 11,12-EpETE)、 Δ 17,18 14,15エポキシ-エイコサトリエン酸(Δ 17,18 14,15-EpETE又は ω -3 14,15-EpETE)、及び17,18エポキシ-エイコサトリエン酸(17,18-EpETE)、 Δ 17,18 11,12ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸(Δ 17,18 11,12-DiHETE又は ω -3 11,12-DiHETE)、 Δ 17,18 14,15ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸(Δ 17,18 14,15-DiHETE又は ω -3 14,15-DiHETE)、及び17,18ジヒドロキシ-エイコサトリエン酸(17,18-DiHETE)からなる群から選択される、実施形態3に記載の組成物。

30

40

【0293】

14. EPA誘導体が、6-ケト-プロスタグランジンF2アルファ(6k-PGF2

50

a)、トロンボキサンB3 (TXB3)、11-デヒドロトロンボキサンB3 (11-dTXB3)、プロスタグランジンF3アルファ (PGF3a)、プロスタグランジンE3 (PGE3)、プロスタグランジンA3 (PGA3)、プロスタグランジンD3 (PGD3)、2,3-ジノール11ベータ-プロスタグランジンF3アルファ (2,3-ジノール11bPGF3a)、プロスタグランジンJ3 (PGJ3)、15-デオキシデルター-12,14-プロスタグランジンJ3 (15d-PGJ3)、ロイコトリエンB5 (LTB5)、20-ヒドロキシ-ロイコトリエンB5 (20-OH-LTB5)、ロイコトリエンC5 (LTC5)、ロイコトリエンD5 (LTD5)、ロイコトリエンE5 (LTE5)、5-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (5-HpEPE)、8-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (8-HpEPE)、9-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (9-HpEPE)、11-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (11-HpEPE)、12-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (12-HpEPE)、15-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (15-HpEPE)、18-ヒドロペルオキシ-エイコサペンタエン酸 (18-HpEPE)、5-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (5-HEPE)、8-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (8-HEPE)、9-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (9-HEPE)、11-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (11-HEPE)、12-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (12-HEPE)、15-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (15-HEPE)、18-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (18-HEPE)、19-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (19-HEPE)、20-ヒドロキシ-エイコサペンタエン酸 (20-HEPE)、5-オキソ-エイコサペンタエン酸 (5-オキソ-EPE)、12-オキソ-エイコサペンタエン酸 (12-オキソ-EPE)、15-オキソ-エイコサペンタエン酸 (15-オキソ-EPE)、5,6-エポキシ-エイコサテトラエン酸 (5,6-EpETE)、8,9-エポキシ-エイコサテトラエン酸 (8,9-EpETE)、11,12-エポキシ-エイコサテトラエン酸 (11,12-EpETE)、14,15-エポキシ-エイコサテトラエン酸 (14,15-EpETE)、5,6-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (5,6-diHETE)、8,9-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (8,9-diHETE)、11,12-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (11,12-diHETE)、14,15-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (14,15-diHETE)、17,18-ジヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (17,18-diHETE)、17,18-エポキシ-エイコサテトラエン酸 (17,18-EpETE)、リボキシニンA5 (LxA5)、リボキシニンB5 (LxB5)、15-エプーリボキシニンA4、レゾルビンE1 (RvE1)、レゾルビンE2 (RvE2)、レゾルビンE3 (RvE3)、及びレゾルビンE4 (RvE4) からなる群から選択される、実施形態3に記載の組成物。

【0294】

15. DPA誘導体が、7-ヒドロペルオキシドコサペンタエオン酸 (7-ヒドロペルオキシ-DPA)、10-ヒドロペルオキシドコサペンタエオン酸 (10-ヒドロペルオキシ-DPA)、11-ヒドロペルオキシドコサペンタエオン酸 (11-ヒドロペルオキシ-DPA)、13-ヒドロペルオキシドコサペンタエオン酸 (13-ヒドロペルオキシ-DPA)、14-ヒドロペルオキシドコサペンタエオン酸 (14-ヒドロペルオキシ-DPA)、16-ヒドロペルオキシドコサペンタエオン酸 (16-ヒドロペルオキシ-DPA)、17-ヒドロペルオキシドコサペンタエオン酸 (17-ヒドロペルオキシ-DPA)、7-ヒドロキシドコサペンタエオン酸 (7-ヒドロキシ-DPA)、10-ヒドロキシドコサペンタエオン酸 (10-ヒドロキシ-DPA)、11-ヒドロキシドコサペンタエオン酸 (11-ヒドロキシ-DPA)、13-ヒドロキシドコサペンタエオン酸 (13-ヒドロキシ-DPA)、14-ヒドロキシドコサペンタエオン酸 (14-ヒドロキシ-DPA)、16-ヒドロキシドコサペンタエオン酸 (16-ヒドロキシ-DPA)、17-ヒドロキシドコサペンタエオン酸 (17-ヒドロキシ-DPA)、7,17-ジヒドロキシドコサペンタエオン酸 (7,17-ジヒドロキシ

-DPA)、8, 14-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(8, 14-ジヒドロキシ-
 -DPA)、10, 17-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(10, 17-ジヒドロ
 キシードPA)、10, 20-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(10, 20-ジヒ
 ドロキシードPA)、13, 20-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(13, 20-
 ジヒドロキシードPA)、16, 17-ジヒドロキシードコサペンタエオン酸(16, 1
 7-ジヒドロキシードPA)、13-オキソードコサペンタエオン酸(13-オキソード
 PA又は13-EFOX-D5)、Mar1n-3 DPA、Mar2n-3 DPA、
 Mar3n-3 DPA、PD1n-3 DPA、PD2n-3 DPA、7, 13, 2
 0-トリヒドロキシードコサペンタエオン酸(レゾルビンT1又はRvT1)、
 7, 12, 13-トリヒドロキシードコサペンタエオン酸(レゾルビンT2又は
 RvT2)、7, 8, 13-トリヒドロキシードコサペンタエオン酸(レゾルビ
 ンT3又はRvT3)、7, 16, 17-トリヒドロキシードコサペンタエオン
 酸(7, 16, 17-トリヒドロキシードPA)、RvD1n-3 DPA、RvD2n
 -3 DPA、及びRvD2n-3 DPAからなる群から選択される、実施形態3に記
 載の組成物。

10

【0295】

16. DHA誘導体が、4-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(4-HpDoHE)、7-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(7-HpDoHE)、8-ヒドロペ
 ルオキシードコサヘキサエン酸(8-HpDoHE)、10-ヒドロペルオキシードコサ
 ヘキサエン酸(10-HpDoHE)、11-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(
 11-HpDoHE)、13-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(13-HpDo
 HE)、14-ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(14-HpDoHE)、16-
 ヒドロペルオキシードコサヘキサエン酸(16-HpDoHE)、17-ヒドロペルオキ
 シードコサヘキサエン酸(17-HpDoHE)、4-ヒドロキシードコサヘキサエン酸
 (4-HDoHE)、7-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(7-HDoHE)、8-ヒ
 ドロキシードコサヘキサエン酸(8-HDoHE)、10-ヒドロキシードコサヘキサエ
 ン酸(10-HDoHE)、11-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(11-HDoHE
)、13-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(13-HDoHE)、14-ヒドロキシード
 コサヘキサエン酸(14-HDoHE)、16-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(1
 6-HDoHE)、17-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(17-HDoHE)、20-
 ヒドロキシードコサヘキサエン酸(20-HDoHE)、21-ヒドロキシードコサヘ
 キサエン酸(21-HDoHE)、22-ヒドロキシードコサヘキサエン酸(22-HD
 oHE)、7, 14-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(7, 14-DiHDoHE)
 、7, 17-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(7, 17-DiHDoHE)、8, 1
 4-ジヒドロキシードコサヘキサエン酸(8, 14-DiHDoHE)、10, 17-ジ
 ヒドロキシードコサヘキサエン酸(10, 17-DiHDoHE)、10, 20-ジヒド
 ロキシードコサヘキサエン酸(10, 20-DiHDoHE)、14, 20-ジヒドロキシ
 ードコサヘキサエン酸(14, 20-DiHDoHE)、14, 21-ジヒドロキシード
 コサヘキサエン酸(14, 21-DiHDoHE)、7-オキソードコサヘキサエン酸
 (7-オキソードDoHE)、4, 5-エポキシードコサペンタエン酸(4, 5-EpDP
 E)、7, 8-エポキシードコサペンタエン酸(7, 8-EpDPE)、10, 11-エ
 ポキシードコサペンタエン酸(10, 11-EpDPE)、13, 14-エポキシードコ
 サペンタエン酸(13, 14-EpDPE)、16, 17-エポキシードコサペンタエン
 酸(16, 17-EpDPE)、19, 20-エポキシードコサペンタエン酸(19, 2
 0-EpDPE)、4, 5-ジヒドロキシードコサペンタエン酸(4, 5-DiHDPE
)、7, 8-ジヒドロキシードコサペンタエン酸(7, 8-DiHDPE)、10, 11-
 ジヒドロキシードコサペンタエン酸(10, 11-DiHDPE)、13, 14-ジヒ
 ドロキシードコサペンタエン酸(13, 14-DiHDPE)、16, 17-ジヒドロキ
 シードコサペンタエン酸(16, 17-DiHDPE)、19, 20-ジヒドロキシード
 コサペンタエン酸(19, 20-DiHDPE)、4, 5-エポキシ-17-OH-ドコ

20

30

40

50

サヘキサエン酸、(4,5-エポキシ-17-ヒドロキシ-DHA)、7,8-エポキシ-17-OH-ドコサヘキサエン酸(7,8-エポキシ-17-ヒドロキシ-DHA)、マレシン1(MaR1)、マレシン2(MaR2)、プロテクチン1(PD1)、プロテクチンX(PDX)、アスピリン誘発性PD1(AT-PD1)、レゾルビンD1(RvD1)、レゾルビンD2(RvD2)、レゾルビンD3(RvD3)、レゾルビンD4(RvD4)、レゾルビンD5(RvD5)、レゾルビンD6(RvD6)、アスピリン誘発性レゾルビンD1(AT-RvD1)、アスピリン誘発性レゾルビンD2(AT-RvD2)、アスピリン誘発性レゾルビンD3(AT-RvD3)、アスピリン誘発性レゾルビンD4(AT-RvD4)、アスピリン誘発性レゾルビンD5(AT-RvD5)、及びアスピリン誘発性レゾルビンD6(AT-RvD6)からなる群から選択される、実施形態3に記載の組成物。

10

【0296】

17. 1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体が、テトラコサテトラエン酸(TTE)、テトラコサペンタエン酸(TPA)、テトラコサヘキサエン酸(THA)、TTE誘導体、TPA誘導体、及びTHA誘導体からなる群から選択される、実施形態1又は2に記載の組成物。

【0297】

18. 1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体が、遊離酸形態のEPA、又はそれらの薬学的に許容されるエステル、コンジュゲート、若しくは塩を含む、実施形態1又は2に記載の組成物。

20

【0298】

19. EPAが、エイコサペンタエン酸エチルエステル(EtEPA)である、実施形態18に記載の組成物。

【0299】

20. EPA又はEtEPAが、組成物中に存在する全てのPUFAの少なくとも66重量%、75重量%、80重量%、90重量%、95重量%、又は96重量%を構成する、実施形態18又は19に記載の組成物。

【0300】

21. 組成物が、組成物中に存在する全てのPUFAの20重量%以下の、以下、(a) LA、GLA、DGLA、AdA、DPA6、LA誘導体、GLA誘導体、DGLA誘導体、AdA誘導体、及びDPA6誘導体からなる群から選択される1つ以上のオメガ-6 PUFA又はそれらの誘導体、(b) ALA、SDA、ETA、DPA、ALA誘導体、SDA誘導体、ETA誘導体、及びDPA誘導体からなる群から選択される1つ以上のオメガ-3 PUFA又はそれらの誘導体；並びに(c) 1つ以上のオキシリピンのうちの1つ以上の、組成物中に存在する全てのPUFAを20重量%以下含む、実施形態18又は19に記載の組成物。

30

【0301】

22. 組成物が、約500mg～約1gのEPA又はEtEPAを含む、実施形態18～21のいずれか1つに記載の組成物。

【0302】

23. リン脂質源が、グリセロリン脂質、リゾリン脂質、又はそれらの混合物を含む、実施形態1～22のいずれか1つに記載の組成物。

40

【0303】

24. リン脂質源が、レシチンである、実施形態23に記載の組成物。

【0304】

25. レシチンが、レシチンの最大40重量%、最大60重量%、最大80重量%、最大90重量%、最大95重量%、又は最大97重量%のホスファチジルエタノールアミン、及びレシチンの10重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下、又は1重量%以下のホスファチジルイノシトールを含む、実施形態24に記載の組成物。

50

【0305】

26. レシチンが、(a) 19重量%～27重量%のホスファチジルコリン、(b) 4重量%以下のリゾホスファチジルコリン、(c) 16重量%～22重量%のホスファチジルエタノールアミン、(d) 11重量%～18重量%のホスファチジリンイノシトール、及び(e) 1重量%～9重量%のホスファチジン酸を含む、実施形態24に記載の組成物。

【0306】

27. 1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体とリン脂質源との重量比が、約5:1～約1:5、約3.75:1～約1:5、又は約1:1～約1:5の範囲である、実施形態1～26のいずれか1つに記載の組成物。

【0307】

28. EPA又はEtEPAとリン脂質源との重量比が、約1:1～約1:5の範囲である、実施形態20に記載の組成物。

【0308】

29. 1つ以上の乳化剤が、ポリソルベート80、ポリオキシシルー35、又は両方を含む、実施形態2～28のいずれか1つに記載の組成物。

【0309】

30. 1つ以上の乳化剤が、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、及びモノアシルグリセロールからなる群から選択される1つ以上のグリセロール誘導体を含む、実施形態2～28のいずれか1つに記載の組成物。

【0310】

31. グリセロール誘導体が、ヒマシ油である、実施形態30に記載の組成物。

【0311】

32. グリセロール誘導体が、PUFAを富化された、再エステル化トリグリセリド(rTG)である、実施形態30に記載の組成物。

【0312】

33. (a) 1つ以上の多価不飽和脂肪酸(PUFA)又はそれらの誘導体を含む第1の組成物と、(b) リン脂質源を含む第2の組成物と、を含む、キット。

【0313】

34. 第1及び／又は第2の組成物が、1つ以上の乳化剤を更に含む、実施形態33に記載のキット。

【0314】

35. 1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体が、リノール酸(LA)、ガンマーリノール酸(GLA)、ジホモガンマーリノール酸(DGLA)、アラキドン酸(AA)、アドレン酸(AdA)、オメガ-6ドコサペンタエン酸(DPA6)、アルファ-リネオレイン酸(lineoleic acid)(ALA)、ステアリドン酸(SDA)、オメガ-3エイコサテトラエン酸(ETA)、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサペンタエン酸(DPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、LA誘導体、GLA誘導体、DGLA誘導体、AA誘導体、AdA誘導体、DPA6誘導体、ALA誘導体、SDA誘導体、ETA誘導体、EPA誘導体、DPA誘導体、及びDHA誘導体からなる群から選択される、実施形態33又は34に記載のキット。

【0315】

36. 1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体が、テトラコサテトラエン酸(TTE)、テトラコサペンタエン酸(TPA)、テトラコサヘキサエン酸(THA)、TTE誘導体、TPA誘導体、及びTHA誘導体からなる群から選択される、実施形態33又は34に記載のキット。

【0316】

37. PUFA誘導体が、オキシリピンを含む、実施形態33～36のいずれか1つに記載のキット。

【0317】

38. 1つ以上のPUFA又はそれらの誘導体が、遊離酸形態のEPA、又はそれらの

10

20

30

40

50

薬学的に許容されるエステル、コンジュゲート、若しくは塩を含む、実施形態 33 又は 34 に記載のキット。

【0318】

39. EPA が、エイコサペンタエン酸エチルエステル (EtEPA) である、実施形態 38 に記載のキット。

【0319】

40. EPA 又は EtEPA が、第 1 の組成物中に存在する全ての PUFA の少なくとも 66 重量%、75 重量%、80 重量%、90 重量%、95 重量%、又は 96 重量% を構成する、実施形態 38 又は 39 に記載のキット。

【0320】

41. 第 1 の組成物が、第 1 の組成物中に存在する全ての PUFA の 20 重量% 以下の、以下、(a) LA、GLA、DGLA、AdA、DPA6、LA 誘導体、GLA 誘導体、DGLA 誘導体、AdA 誘導体、及び DPA6 誘導体からなる群から選択される 1 つ以上のオメガ-6 PUFA 又はそれらの誘導体、(b) ALA、SDA、ETA、DPA、ALA 誘導体、SDA 誘導体、ETA 誘導体、及び DPA 誘導体からなる群から選択される 1 つ以上のオメガ-3 PUFA 又はそれらの誘導体；並びに (c) 1 つ以上のオキシリピンを含む、実施形態 38 又は 39 に記載の組成物。

【0321】

42. 第 1 の組成物が、約 500 mg ~ 約 1 g の EPA 又は EtEPA を含む、実施形態 38 ~ 41 のいずれか 1 つに記載のキット。

【0322】

43. リン脂質源が、グリセロリン脂質、リゾリン脂質、又はそれらの混合物を含む、実施形態 33 ~ 42 のいずれか 1 つに記載のキット。

【0323】

44. リン脂質源が、レシチンである、実施形態 43 に記載のキット。

【0324】

45. レシチンが、レシチンの最大 40 重量%、最大 60 重量%、最大 80 重量%、最大 90 重量%、最大 95 重量%、又は最大 97 重量% のホスファチジルエタノールアミン、及びレシチンの 10 重量% 以下、5 重量% 以下、4 重量% 以下、3 重量% 以下、2 重量% 以下、又は 1 重量% 以下のホスファチジルイノシトールを含む、実施形態 44 に記載のキット。

【0325】

46. レシチンが、(a) 19 重量% ~ 27 重量% のホスファチジルコリン、(b) 4 重量% 以下のリゾホスファチジルコリン、(c) 16 重量% ~ 22 重量% のホスファチジルエタノールアミン、(d) 11 重量% ~ 18 重量% のホスファチジルイノシトール、及び (e) 1 重量% ~ 9 重量% のホスファチジン酸を含む、実施形態 44 に記載のキット。

【0326】

47. 1 つ以上の PUFA 又はそれらの誘導体とリン脂質源との重量比が、約 5 : 1 ~ 約 1 : 5、約 3.75 : 1 ~ 約 1 : 5、又は約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の範囲である、実施形態 33 ~ 46 のいずれか 1 つに記載のキット。

【0327】

48. EPA 又は EtEPA とリン脂質源との重量比が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の範囲である、実施形態 40 に記載のキット。

【0328】

49. 1 つ以上の乳化剤が、ポリソルベート 80、ポリオキシラー 35、又は両方を含む、実施形態 34 ~ 48 のいずれか 1 つに記載のキット。

【0329】

50. 1 つ以上の乳化剤が、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、及びモノアシルグリセロールからなる群から選択される 1 つ以上のグリセロール誘導体を含む、実施形態 34 ~ 48 のいずれか 1 つに記載のキット。

10

20

30

40

50

【0330】

51. グリセロール誘導体が、ヒマシ油である、実施形態50に記載のキット。

【0331】

52. グリセロール誘導体が、PUFAを富化された、再エステル化トリグリセリド (rTG) である、実施形態50に記載のキット。

【0332】

53. リンパ放出エイコサペンタエン酸エチルエステル (LR-EtEPA) 組成物であって、(a) 少なくとも15重量%のEtEPAと、(b) 1重量%~85重量%のリン脂質源と、を含む、リンパ放出エイコサペンタエン酸エチルエステル (LR-EtEPA) 組成物。

10

【0333】

54. (c) 1重量%~20重量%の1つ以上の乳化剤を更に含む、実施形態53に記載のLR-EtEPA組成物。

【0334】

55. EtEPAが、組成物中に存在する全ての脂肪酸の少なくとも66重量%、75重量%、80重量%、90重量%、95重量%、又は96重量%を構成する、実施形態53又は54に記載のLR-EtEPA組成物。

【0335】

56. 組成物が、約500mg~約1gのEtEPAを含む、実施形態53~55のいずれか1つに記載のLR-EtEPA組成物。

20

【0336】

57. リン脂質源が、グリセロリン脂質、リゾリン脂質、又はそれらの混合物を含む、実施形態53~56のいずれか1つに記載のLR-EtEPA組成物。

【0337】

58. リン脂質源が、レシチンである、実施形態57に記載のLR-EtEPA組成物。

【0338】

59. レシチンが、レシチンの最大40重量%、最大60重量%、最大80重量%、最大90重量%、最大95重量%、又は最大97重量%のホスファチジルエタノールアミン、及びレシチンの10重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、2重量%以下、又は1重量%以下のホスファチジルイノシトールを含む、実施形態58に記載のLR-EtEPA組成物。

30

【0339】

60. レシチンが、(a) 19重量%~27重量%のホスファチジルコリン、(b) 4重量%以下のリゾホスファチジルコリン、(c) 16重量%~22重量%のホスファチジルエタノールアミン、(d) 11重量%~18重量%のホスファチジルイノシトール、及び(e) 1重量%~9重量%のホスファチジン酸を含む、実施形態58に記載のLR-EtEPA組成物。

【0340】

61. EtEPAとリン脂質源との重量比が、約5:1~約1:5、約3.75:1~約1:5、又は約1:1~約1:5の範囲である、実施形態53~60のいずれか1つに記載のLR-EtEPA組成物。

40

【0341】

62. 1つ以上の乳化剤が、ポリソルベート80、ポリオキシル-35、又は両方を含む、実施形態54~61のいずれか1つに記載のLR-EtEPA組成物。

【0342】

63. 1つ以上の乳化剤が、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、及びモノアシルグリセロールからなる群から選択される1つ以上のグリセロール誘導体を含む、実施形態54~61のいずれか1つに記載のLR-EtEPA組成物。

【0343】

50

64. グリセロール誘導体が、ヒマシ油である、実施形態63に記載のLR-EtEPA組成物。

【0344】

65. グリセロール誘導体が、PUFAを富化された、再エステル化トリグリセリド (rTG) である、実施形態63に記載のLR-EtEPA組成物。

【0345】

66. EtEPA及びリン脂質源が、同じ投薬単位で共製剤化されるか、又は別個の投薬単位で個々に製剤化される、実施形態53～65のいずれか1つに記載のLR-EtEPA組成物。

【0346】

67. 投薬単位が、カプセルである、実施形態66に記載のLR-EtEPA組成物。

【0347】

68. 疾患の治療又は予防を必要とする対象においてそれを行う方法であって、治療有効量の実施形態1～32のいずれか1つに記載の組成物、実施形態33～52のいずれか1つに記載のキット、又は実施形態53～67のいずれか1つに記載のLR-EtEPA組成物を対象に投与することを含む、方法。

【0348】

69. 疾患が、心血管疾患である、実施形態68に記載の方法。

【0349】

70. 心血管疾患が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症、冠動脈心臓疾患、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、不整脈、高血圧症、心筋梗塞、血管炎、心筋症（例えば、COVID-19に関連するものを含むウイルス性心筋症）、心膜炎、うっ血性心不全、心筋壊死症、血管虚血、心肺系を超える血管疾患、血栓性疾患、心筋梗塞後心筋リモデリング、巨大細胞動脈炎、結節性多発動脈炎、クリオグロブリン血症、発作性小静脈虚血（レイノー病）、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症、及び勃起不全からなる群から選択される、実施形態69に記載の方法。

【0350】

71. 対象が、約135mg/dL～約500mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する、実施形態69又は70に記載の方法。

【0351】

72. 対象が、約200mg/dL～約300mg/dLのベースライン非高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C) 値、約250mg/dL～約300mg/dLのベースライン総コレステロール (TC) 値、約140mg/dL～約200mg/dLのベースライン超低密度リポタンパク質コレステロール (VLDL-C) 値、約10mg/dL～約30mg/dLのベースラインHDL-C値、約40mg/dL～約100mg/dLのベースライン低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) 値、及び約2mg/dL以下のベースライン高感度C-反応性タンパク質 (hsCRP) レベルのうちの1つ以上を有する、実施形態69～71のいずれか1つに記載の方法。

【0352】

73. 対象が、安定したスタチン療法を受けている、実施形態69～72のいずれか1つに記載の方法。

【0353】

74. 安定したスタチン療法が、スタチン、及び任意選択的にエゼチミブを含む、実施形態73に記載の方法。

【0354】

75. スタチンが、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチンからなる群から選択される、実施形態74に記載の方法。

【0355】

76. 疾患が、肺疾患である、実施形態68に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0356】

77. 肺疾患が、市中肺炎、COVID-19肺炎、全身性炎症応答症候群（SIRS）、敗血症、SIRS、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺塞栓症、びまん性間質性肺炎、放射線性肺炎、胸膜炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、レフレル症候群、サルコイドーシス、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、反応性気道疾患、喘息、気管支拡張症、気管支炎、嚢胞性線維症、気管支カルチノイド、肺動脈性高血圧症、肺血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー病）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss）、鼻咽頭炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン血症、全身性ループスエリテマトーデス（SLE）、全身性強皮症、及び抗リン脂質症候群からなる群から選択される、実施形態76に記載の方法。

10

【0357】

78. 疾患が、神経学的疾患である、実施形態68に記載の方法。

【0358】

79. 神経学的疾患が、ハンチントン病、睡眠障害、認知症、精神病、不安症、治療抵抗性うつ病、ニューロパシー性疼痛、統合失調症、双極性障害、ディスレクシア、ディスプラクシア、注意欠陥多動性障害（ADHD）、てんかん、自閉症、アルツハイマー病、パーキンソン病、老人性認知症、多発性硬化症、糖尿病誘導性ニューロパシー、黄斑変性、未熟児網膜症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、網膜色素変性症、脳性麻痺、筋ジストロフィー、神経学的がん、嚢胞性線維症、及び神経管異常からなる群から選択される、実施形態78に記載の方法。

20

【0359】

80. 疾患が、がんである、実施形態68に記載の方法。

【0360】

81. がんが、モノクローナルB細胞リンパ球増加症、多発性骨髄腫、骨髄性新生物、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性／骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性期慢性骨髄性白血病（bcCML）、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、T細胞リンパ腫、及びB細胞リンパ腫からなる群から選択される血液学的悪性腫瘍である、実施形態80に記載の方法。

30

【0361】

82. がんが、肺がん、乳がん、肝臓がん、胃（stomach）がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、腎臓がん、胃（gastric）がん、胆嚢がん、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、副腎がん、膀胱がん、及び神経膠腫からなる群から選択される固形腫瘍である、実施形態80に記載の方法。

【0362】

83. 疾患が、感染後糸球体腎炎、IgA腎症（バージャー病）、Henoch-Schönlein紫斑病、全身性IgA血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー病）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss）、多発動脈炎、特発性半月体形成性糸球体腎炎、抗GBM糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン関連糸球体腎炎、特発性膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）、C型肝炎関連糸球体腎炎、全身性ループスエリテマトーデス（SLE）関連糸球体腎炎、微小変化性疾患（nihil疾患、リポイド腎症）、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、アミロイドーシス、糖尿病性腎症、HIV関連腎症、膜性増殖性糸球体腎症、浮腫緩和、慢性腎不全緩和、及び／又は重症の慢性腎臓疾患（CKD）／末期腎疾患（ESRD）における死亡／罹患率の緩和からなる群から選択される腎臓に関連付けられた疾患である、実施形態68に記載の方法。

40

【0363】

84. 疾患が、高血糖、前糖尿病、糖尿病（1型及び／又は2型）、及び膵炎からなる

50

群から選択される膵臓に関連付けられた疾患である、実施形態 68 に記載の方法。

【0364】

85. 疾患が、慢性ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、及び胆石症からなる群から選択される肝臓に関連付けられた疾患である、実施形態 68 に記載の方法。

【0365】

86. 疾患が、胃食道逆流症 (GERD)、胃炎、消化性潰瘍疾患、肥満、悪液質、腸アンギーナ、クローン病、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎、過敏性腸症候群、結腸がん、結腸ポリポーシス、及びカルチノイドからなる群から選択される腸に関連付けられた疾患である、実施形態 68 に記載の方法。

10

【0366】

87. 疾患が、鉄欠乏性貧血、慢性疾患貧血、溶血性貧血、サラセミア、真性多血症、鎌状赤血球貧血、鎌状赤血球疼痛、免疫血小板減少症、白血病、非ホジキンリンパ腫、及びホジキンリンパ腫からなる群から選択される血液細胞に関連付けられた疾患である、実施形態 68 に記載の方法。

【0367】

88. 疾患が、酸化ストレス、グルタチオン (GSH) 枯渇、Nrf2 活性化、及び／又はヘム-オキシゲナーゼ活性化に関連付けられた疾患である、実施形態 68 に記載の方法。

20

【0368】

89. 疾患が、貧血、鎌状赤血球疾患、及び／又は糸球体腎炎である、実施形態 88 に記載の方法。

【0369】

90. 方法が、N-アセチルシステイン (NAC) 関連剤を対象に投与することを更に含む、実施形態 88 又は 89 に記載の方法。

【0370】

91. NAC 関連剤が、シスチン、メチオニン、N-アセチルシステイン、及び L-2-オキソチアゾリジン-4-カルボキシレートからなる群から選択される、実施形態 90 に記載の方法。

30

【0371】

92. 疾患が、粒子状物質の吸入によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である、実施形態 68 に記載の方法。

【0372】

93. 疾患が、大気汚染への長期及び／又は短期の曝露によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である、実施形態 68 に記載の方法。

【0373】

94. 約 1 g ~ 約 20 g の EtEPA の 1 日用量を提供するために、組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物が対象に投与される、実施形態 68 ~ 93 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0374】

95. 約 4 g の EtEPA の 1 日用量を提供するために、組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物が対象に投与される、実施形態 94 に記載の方法。

【0375】

96. 組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物が、1 日当たり 1 回又は 2 回対象に投与される、実施形態 68 ~ 95 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0376】

97. 組成物、キット、又は LR-EtEPA 組成物が、食物の有無にかかわらず対象に投与される、実施形態 68 ~ 96 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【0377】

98. 治療有効量の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が、対象に投与される、疾患の治療又は予防を必要とする対象においてそれを行う方法で使用するための、実施形態1～32のいずれか1つに記載の組成物、実施形態33～52のいずれか1つに記載のキット、又は実施形態53～67のいずれか1つに記載のLR-EtEPA組成物。

【0378】

99. 疾患が、心血管疾患である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0379】

100. 心血管疾患が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、混合型脂質異常症、冠動脈心臓疾患、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、不整脈、高血圧症、心筋梗塞、血管炎、心筋症（例えば、COVID-19に関連するものを含むウイルス性心筋症）、心膜炎、うっ血性心不全、心筋壊死症、血管虚血、心肺系を超える血管疾患、血栓性疾患、心筋梗塞後心筋リモデリング、巨大細胞動脈炎、結節性多発動脈炎、クリオグロブリン血症、発作性小静脈虚血（レイノー病）、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症、及び勃起不全からなる群から選択される、実施形態99に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0380】

101. 対象が、約135mg/dL～約500mg/dLの空腹時ベースライントリグリセリドレベルを有する、実施形態99又は100に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0381】

102. 対象が、約200mg/dL～約300mg/dLのベースライン非高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）値、約250mg/dL～約300mg/dLのベースライン総コレステロール（TC）値、約140mg/dL～約200mg/dLのベースライン超低密度リポタンパク質コレステロール（VLDL-C）値、約10mg/dL～約30mg/dLのベースラインHDL-C値、約40mg/dL～約100mg/dLのベースライン低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）値、及び約2mg/dL以下のベースライン高感度C-反応性タンパク質（hsCRP）レベルのうちの1つ以上を有する、実施形態99～101のいずれか1つに記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0382】

103. 対象が、安定したスタチン療法を受けている、実施形態99～102のいずれか1つに記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0383】

104. 安定したスタチン療法が、スタチン、及び任意選択的にエゼチミブを含む、実施形態103に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0384】

105. スタチンが、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチンからなる群から選択される、実施形態104に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0385】

106. 疾患が、肺疾患である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0386】

107. 肺疾患が、市中肺炎、COVID-19肺炎、全身性炎症応答症候群（SIRS）、敗血症、SIRS、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、肺塞栓症、びまん性間質性肺炎、放射線性肺炎、胸膜炎、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、レフレル症候群、サルコイドーシス、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、反応性気道疾患、喘息、気管支拡張症、気管支炎、嚢胞性線維症、気管支カルチノイド、肺動脈性高血圧症、

10

20

30

40

50

肺血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー病）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss）、鼻咽頭炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン血症、全身性ループスエリテマトーデス（SLE）、全身性強皮症、及び抗リン脂質症候群からなる群から選択される、実施形態106に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0387】

108．疾患が、神経学的疾患である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0388】

109．神経学的疾患が、ハンチントン病、睡眠障害、認知症、精神病、不安症、治療抵抗性うつ病、ニューロパシー性疼痛、統合失調症、双極性障害、ディスレクシア、ディスプラクシア、注意欠陥多動性障害（ADHD）、てんかん、自閉症、アルツハイマー病、パーキンソン病、老人性認知症、多発性硬化症、糖尿病誘導性ニューロパシー、黄斑変性、未熟児網膜症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、網膜色素変性症、脳性麻痺、筋ジストロフィー、神経学的がん、嚢胞性線維症、及び神経管異常からなる群から選択される、実施形態108に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0389】

110．疾患が、がんである、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0390】

111．がんが、モノクローナルB細胞リンパ球増加症、多発性骨髄腫、骨髄性新生物、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性／骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性期慢性骨髄性白血病（bcCML）、B細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）、T細胞急性リンパ性白血病（T-ALL）、T細胞リンパ腫、及びB細胞リンパ腫からなる群から選択される血液学的悪性腫瘍である、実施形態110に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0391】

112．がんが、肺がん、乳がん、肝臓がん、胃（stomach）がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、腎臓がん、胃（gastric）がん、胆嚢がん、小腸がん、食道がん、黒色腫、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、甲状腺がん、副腎がん、膀胱がん、及び神経膠腫からなる群から選択される固形腫瘍である、実施形態110に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0392】

113．疾患が、感染後糸球体腎炎、IgA腎症（バージャー病）、Henoch-Schönlein紫斑病、全身性IgA血管炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー病）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss）、多発動脈炎、特発性半月体形成性糸球体腎炎、抗GBM糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、クリオグロブリン関連糸球体腎炎、特発性膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）、C型肝炎関連糸球体腎炎、全身性ループスエリテマトーデス（SLE）関連糸球体腎炎、微小変化性疾患（nil疾患、リポイド腎症）、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、アミロイドーシス、糖尿病性腎症、HIV関連腎症、膜性増殖性糸球体腎症、浮腫緩和、慢性腎不全緩和、及び／又は重症の慢性腎臓疾患（CKD）／末期腎疾患（ESRD）における死亡／罹患率の緩和からなる群から選択される腎臓に関連付けられた疾患である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0393】

114．疾患が、高血糖、前糖尿病、糖尿病（1型及び／又は2型）、及び膵炎からなる群から選択される膵臓に関連付けられた疾患である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0394】

115. 疾患が、慢性ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性肝臓疾患、非アルコール性脂肪性肝臓疾患、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎、及び胆石症からなる群から選択される肝臓に関連付けられた疾患である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0395】

116. 疾患が、胃食道逆流症（GERD）、胃炎、消化性潰瘍疾患、肥満、悪液質、腸アンギーナ、クローン病、潰瘍性大腸炎、抗生物質関連大腸炎、過敏性腸症候群、結腸がん、結腸ポリポシス、及びカルチノイドからなる群から選択される腸に関連付けられた疾患である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0396】

117. 疾患が、鉄欠乏性貧血、慢性疾患貧血、溶血性貧血、サラセミア、真性多血症、鎌状赤血球貧血、鎌状赤血球疼痛、免疫血小板減少症、白血病、非ホジキンリンパ腫、及びホジキンリンパ腫からなる群から選択される血液細胞に関連付けられた疾患である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0397】

118. 疾患が、酸化ストレス、グルタチオン（GSH）枯渇、Nrf2活性化、及び／又はヘム-オキシゲナーゼ活性化に関連付けられた疾患である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0398】

119. 疾患が、貧血、鎌状赤血球疾患、及び／又は糸球体腎炎である、実施形態118に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0399】

120. 方法が、N-アセチルシステイン（NAC）関連剤を対象に投与することを更に含む、実施形態118又は119に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0400】

121. NAC関連剤が、シスチン、メチオニン、N-アセチルシステイン、及びL-2-オキソチアゾリジン-4-カルボキシレートからなる群から選択される、実施形態120に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0401】

122. 疾患が、粒子状物質の吸入によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0402】

123. 疾患が、大気汚染への長期及び／又は短期の曝露によって誘導された、酸化ストレス、内皮機能不全、動脈の狭窄及び／若しくは肥厚、並びに／又は炎症である、実施形態98に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0403】

124. 約1g～約20gのEtEPAの1日用量を提供するために、組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が対象に投与される、実施形態98～123のいずれか1つに記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0404】

125. 約4gのEtEPAの1日用量を提供するために、組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が対象に投与される、実施形態124に記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0405】

126. 組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が、1日当たり1回又は2回対象に投与される、実施形態98～125のいずれか1つに記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【0406】

10

20

30

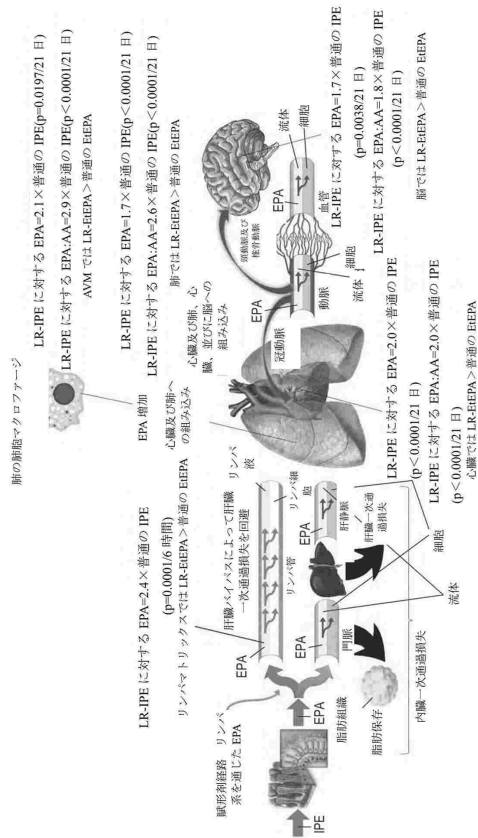
40

50

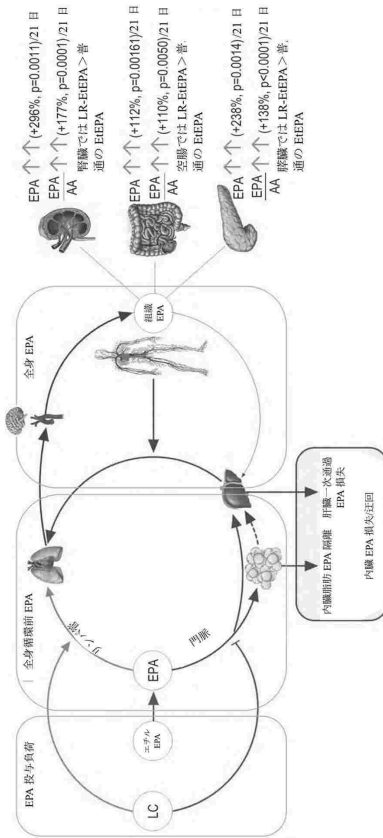
127. 組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物が、食物の有無にかかわらず対象に投与される、実施形態98～126のいずれか1つに記載の組成物、キット、又はLR-EtEPA組成物。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

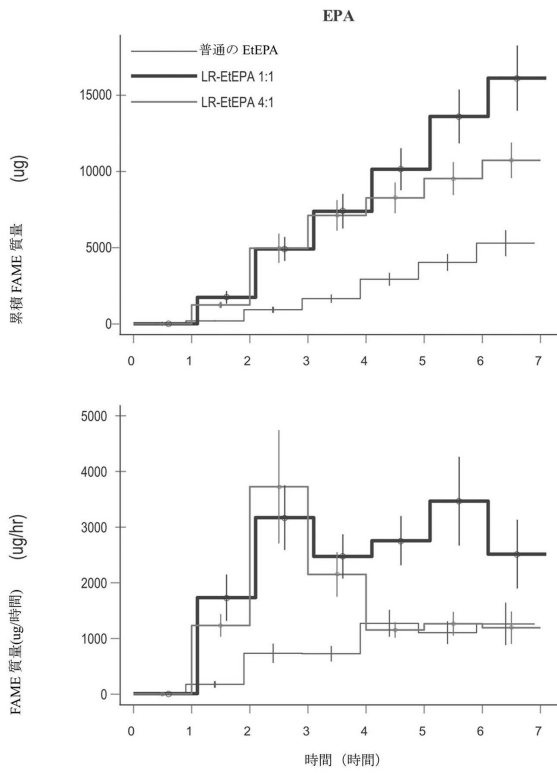
20

30

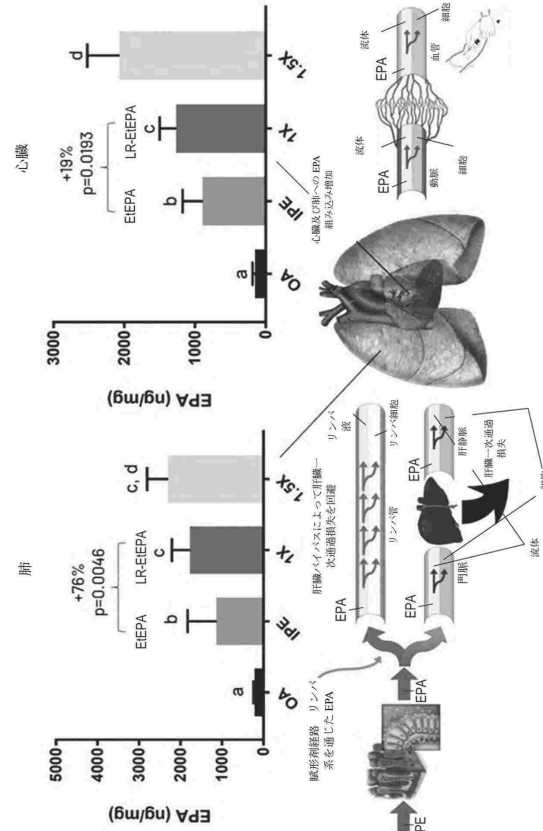
40

50

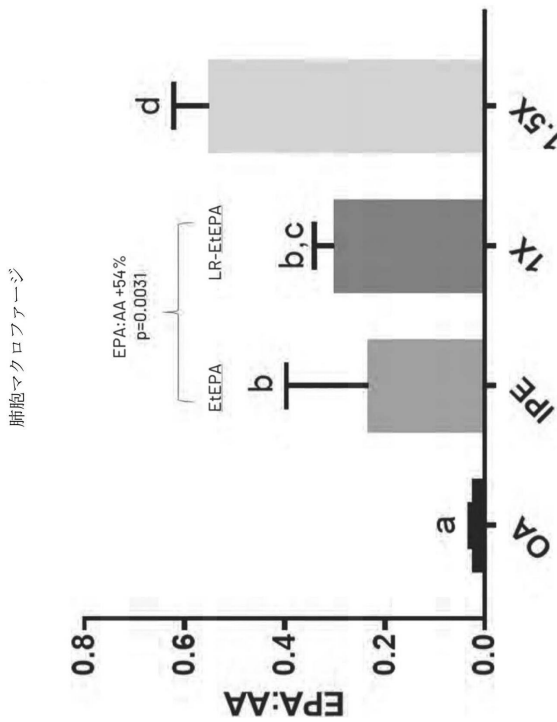
【図 2】



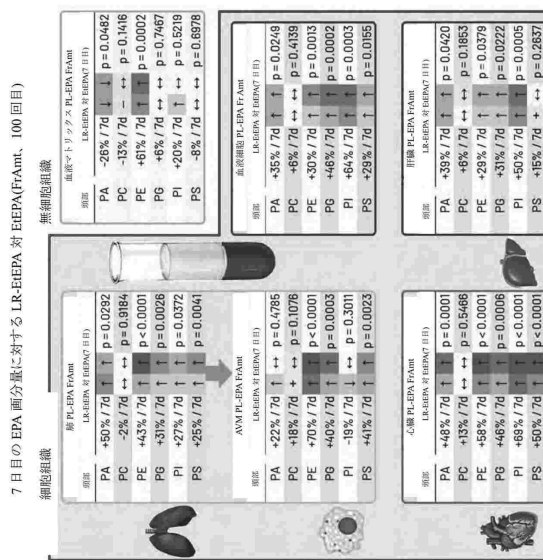
【図 3】



【図 4】



【図 5】



リン脂質代謝基についての略語一覧：

- ホスファチジン酸
- ホスファチジルコリン
- ホスファチジルエタノールアミン
- ホスファチジルグリセロール
- ホスファチジイルノシトール
- ホスファチジルセリン

10

20

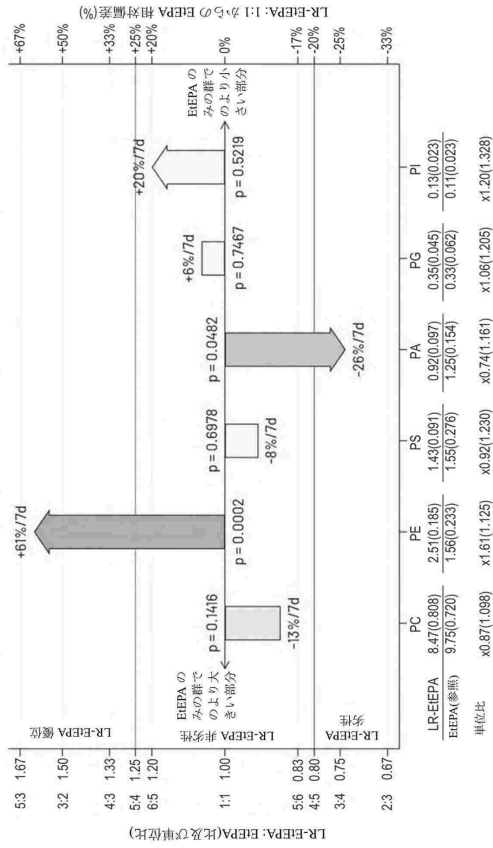
30

40

50

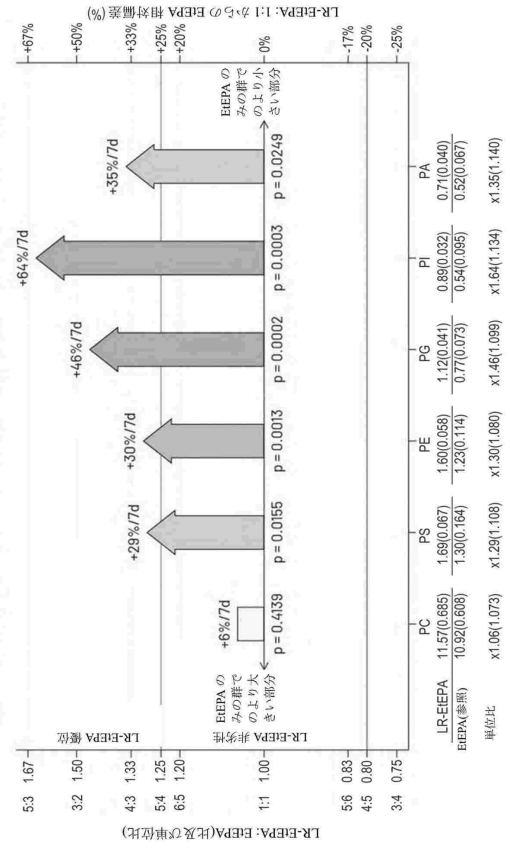
【図 10】

7 目の LR-EIPA: EIPA 比のベクトルプロット、血液マトリックス PL-EIPA と比較



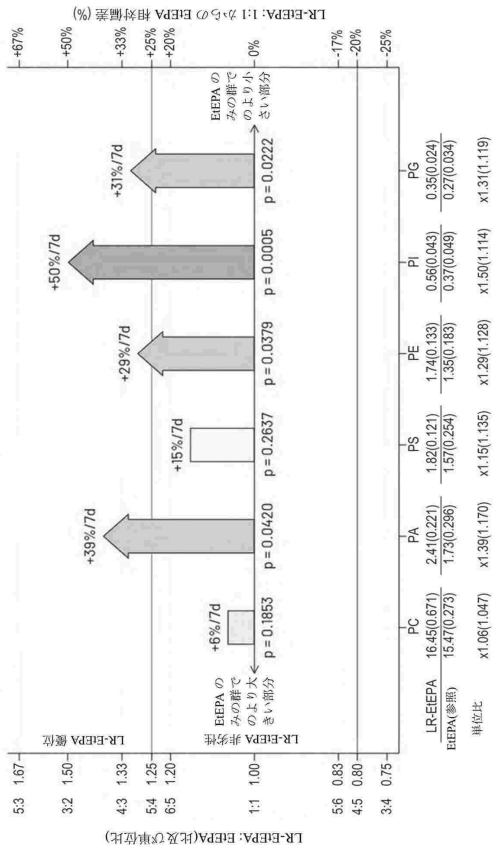
【図 11】

7 目の LR-EIPA: EIPA 比のベクトルプロット、血液細胞 PL-EIPA と比較



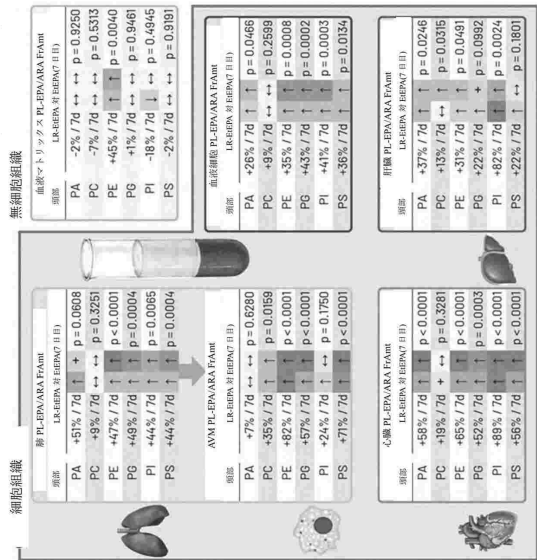
【図 12】

7 目の LR-EIPA: EIPA 比のベクトルプロット、肝臓 PL-EIPA と比較



【図 13】

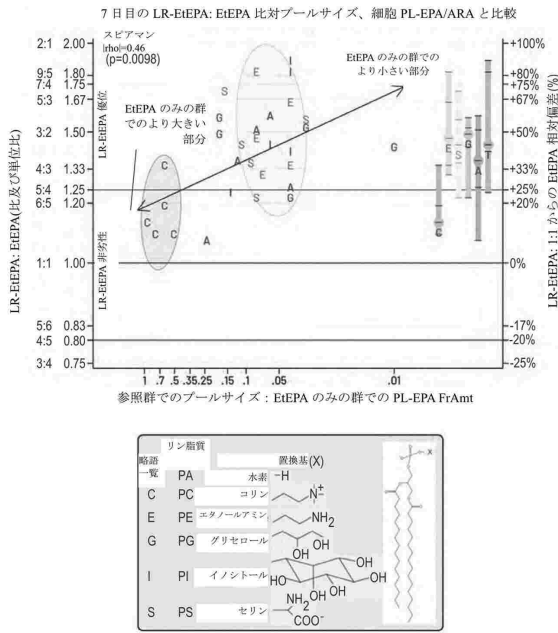
7 目の EPA 1 対 ARA 比画分量に対する LR-EIPA 対 EIPA (FrAmt, 100 回目)



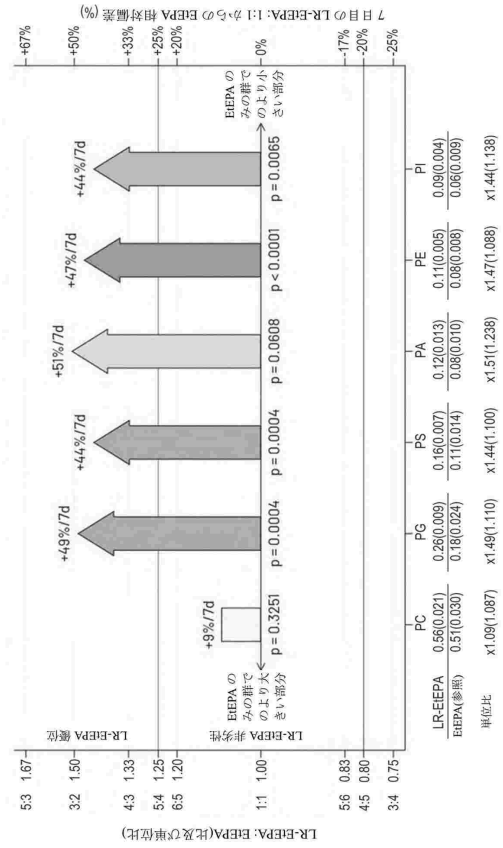
リン脂質頭部基についての略語一覧

- ホスファチジン酸
- ホスファチジルコリン
- ホスファチジルエタノールアミン
- ホスファチジルグリセロール
- ホスファチジルイノシトール
- ホスファチジルセリン

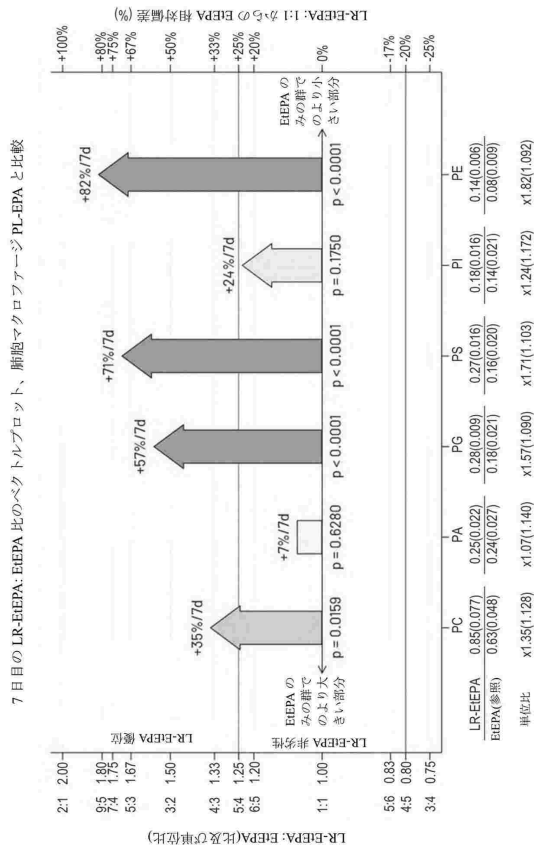
【圖 14】



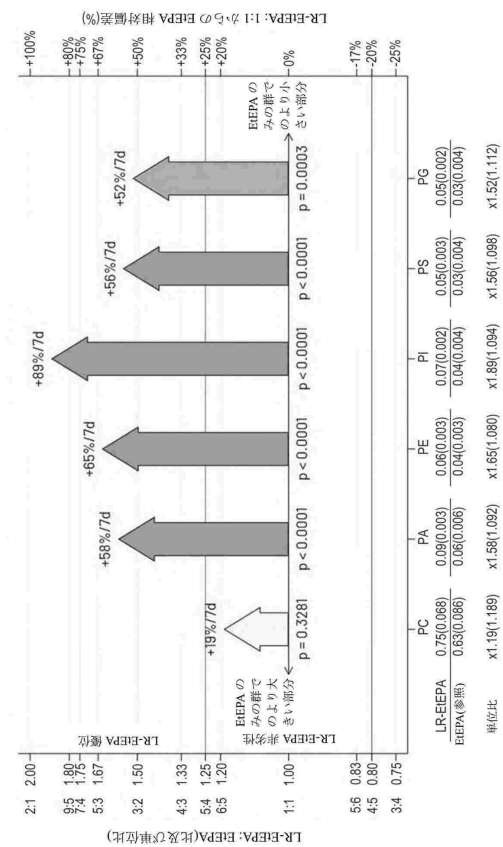
【圖 15】



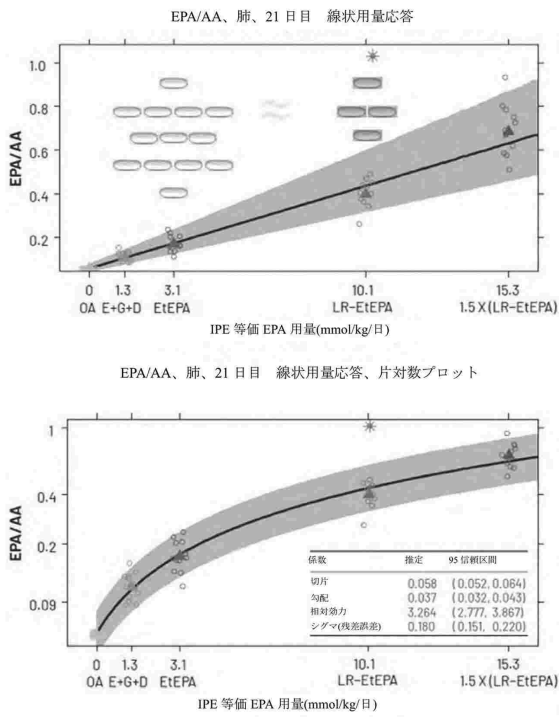
【図 16】



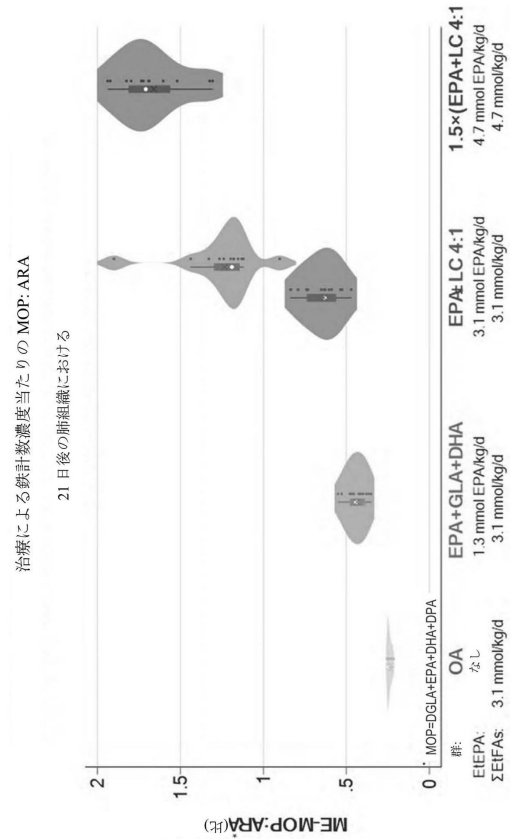
【圖 17】



【図 2 4 B】



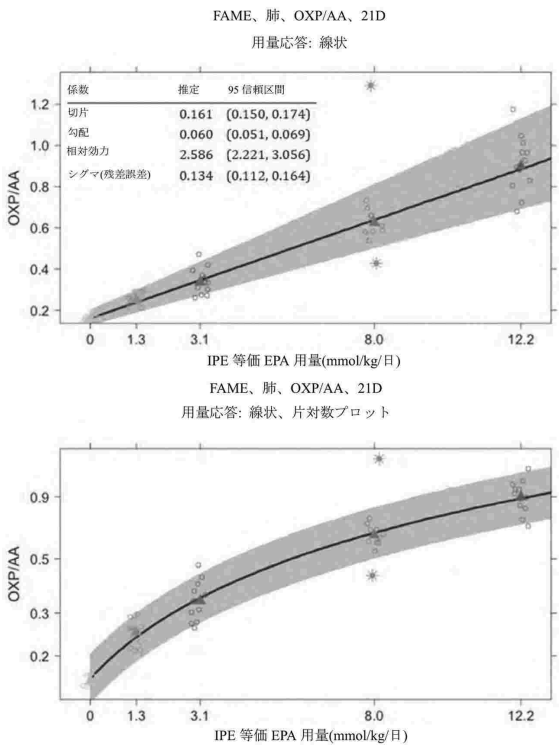
【図 2 4 C】



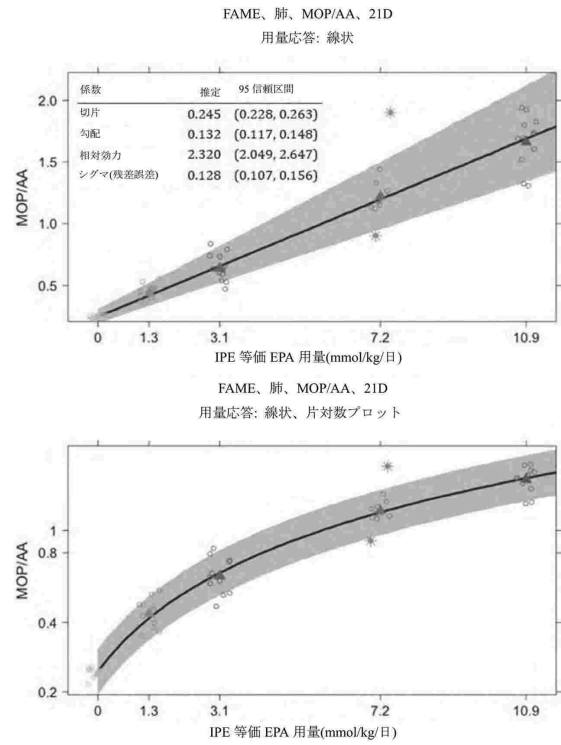
10

20

【図 2 4 D】



【図 2 4 E】

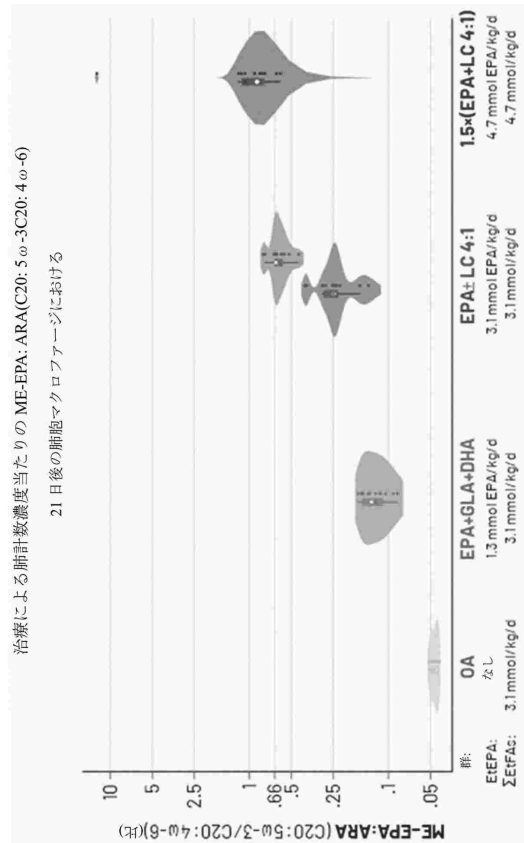


30

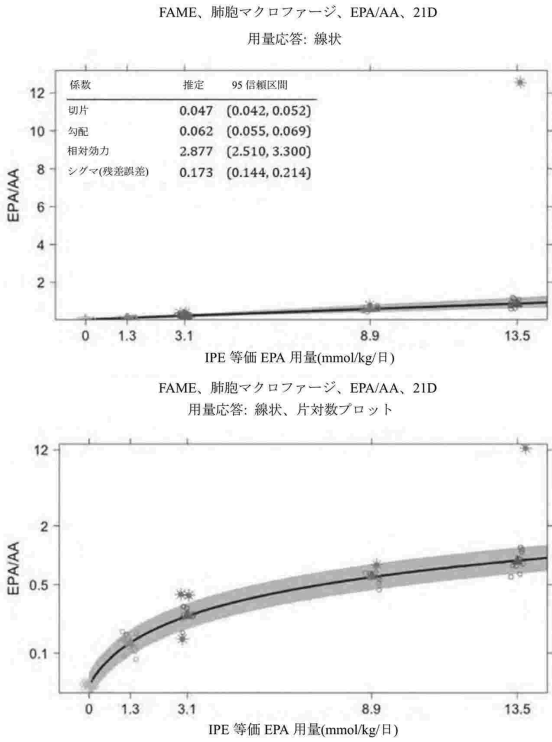
40

50

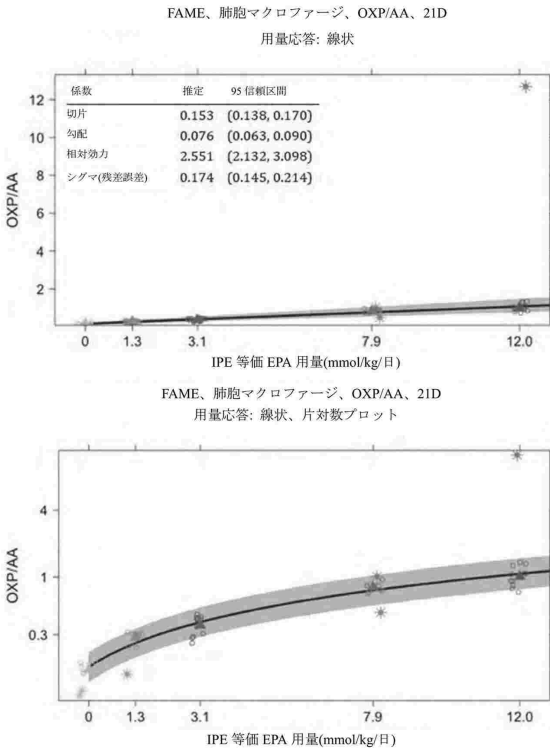
【図 2 5 A】



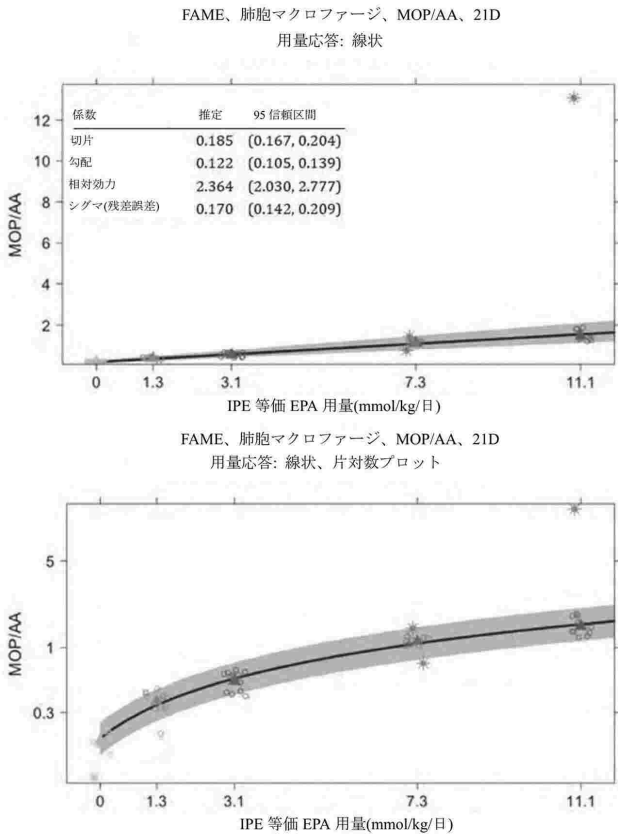
【図 2 5 B】



【図 2 5 C】



【図 2 5 D】



10

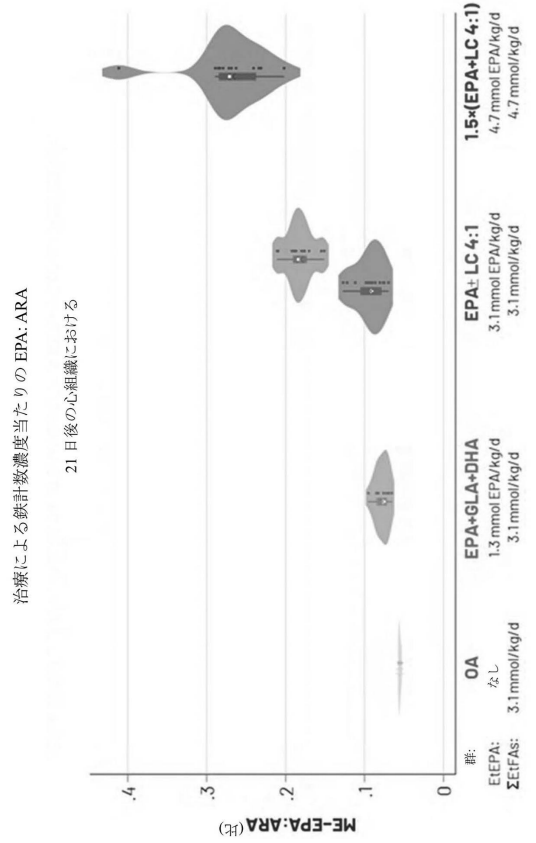
20

30

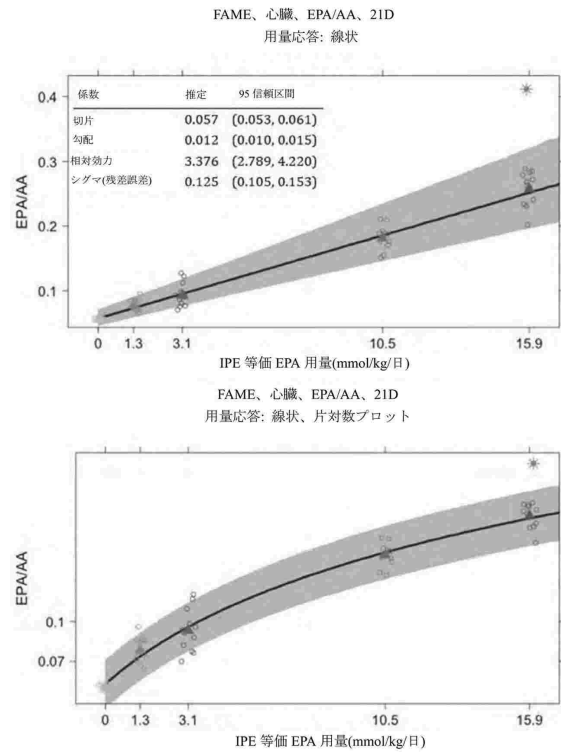
40

50

【図 2 6 A】



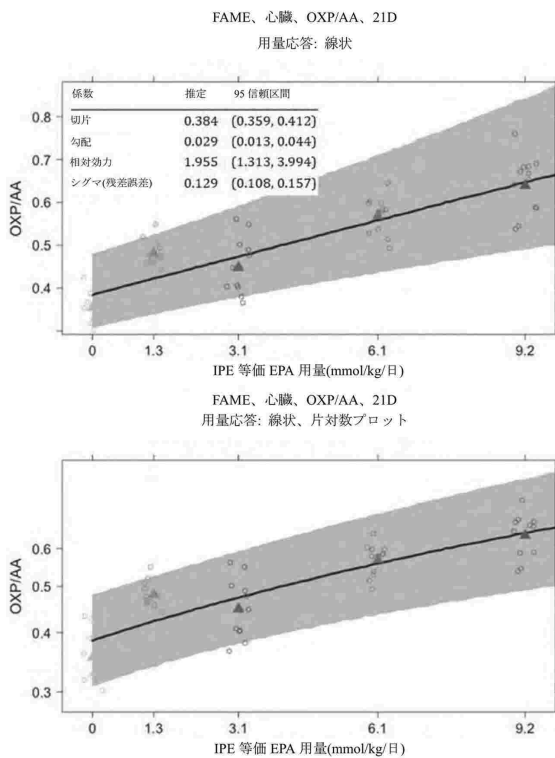
【図 2 6 B】



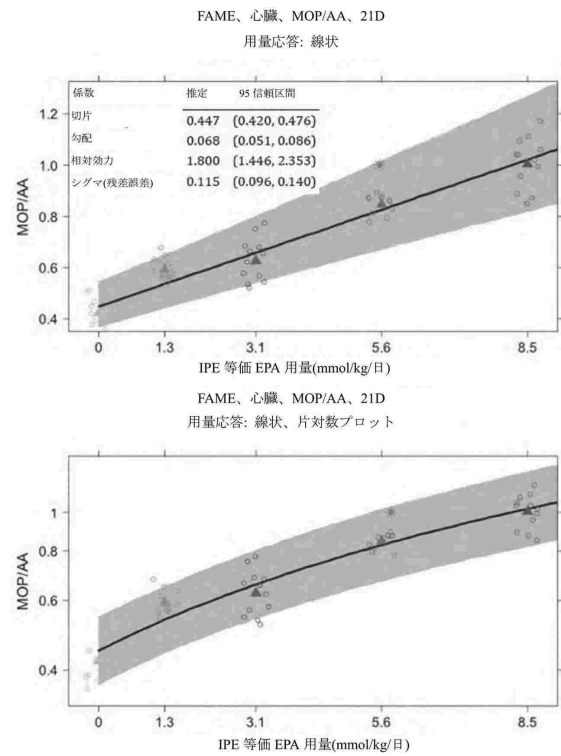
10

20

【図 2 6 C】



【図 2 6 D】

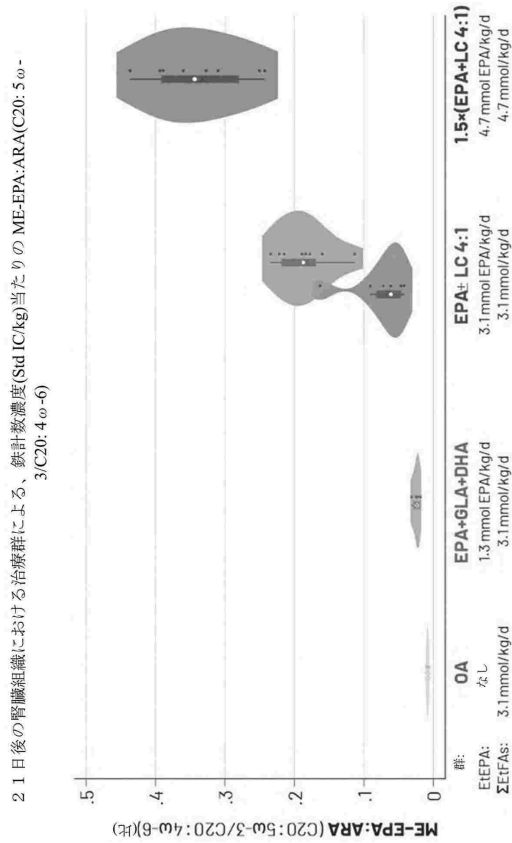


30

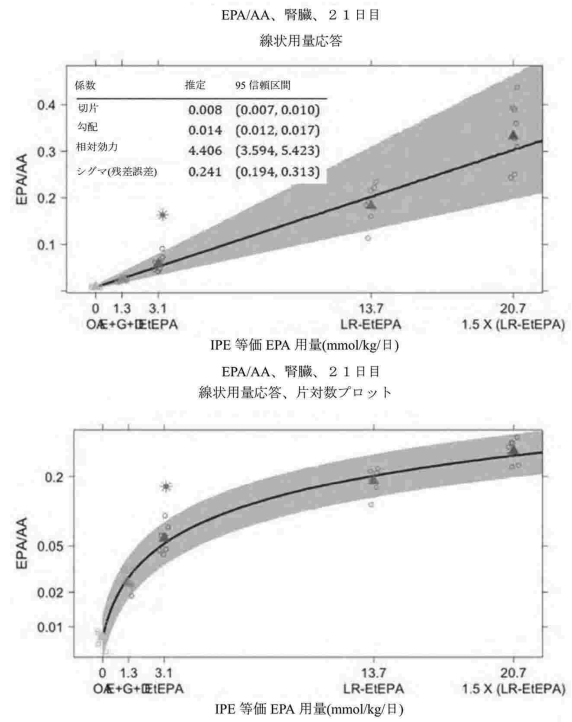
40

50

【図 27 A】



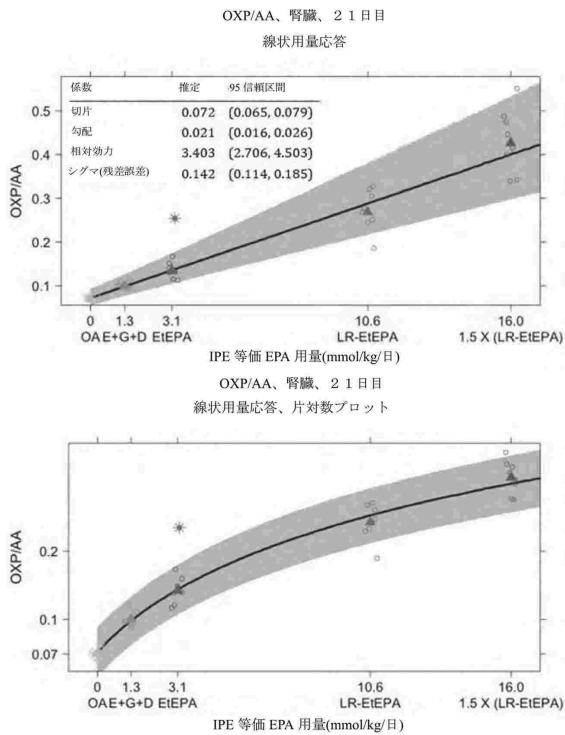
【図 27 B】



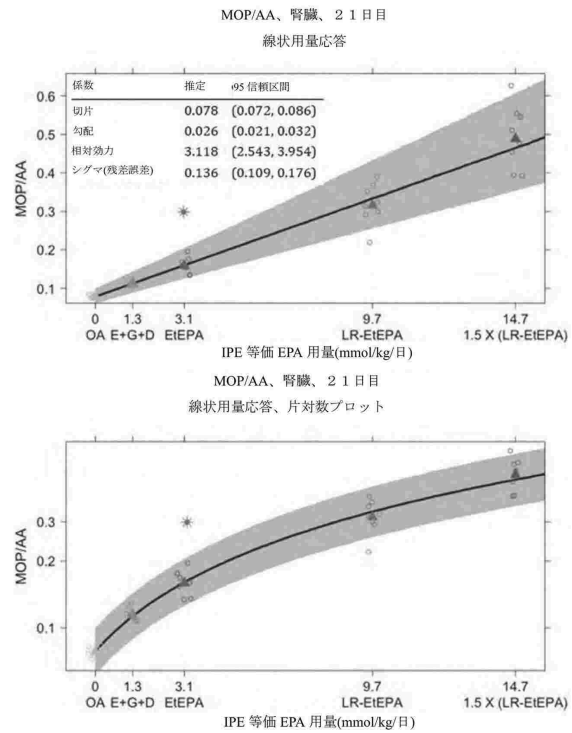
10

20

【図 27 C】



【図 27 D】

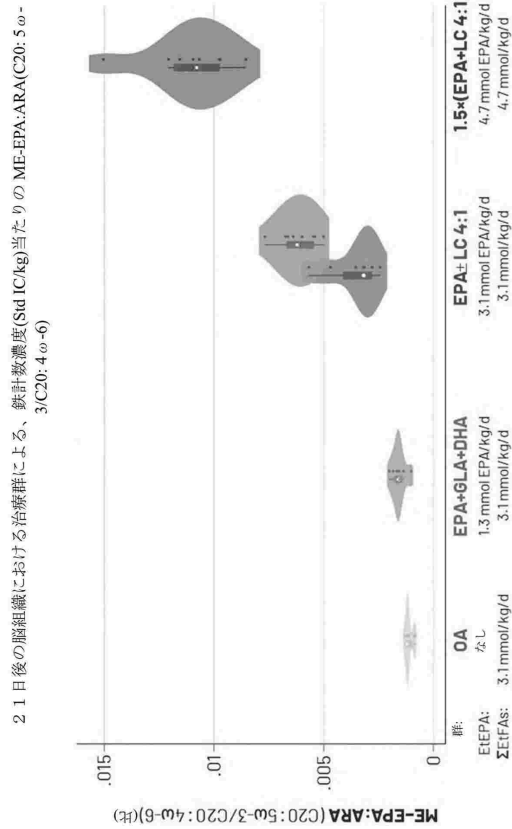


30

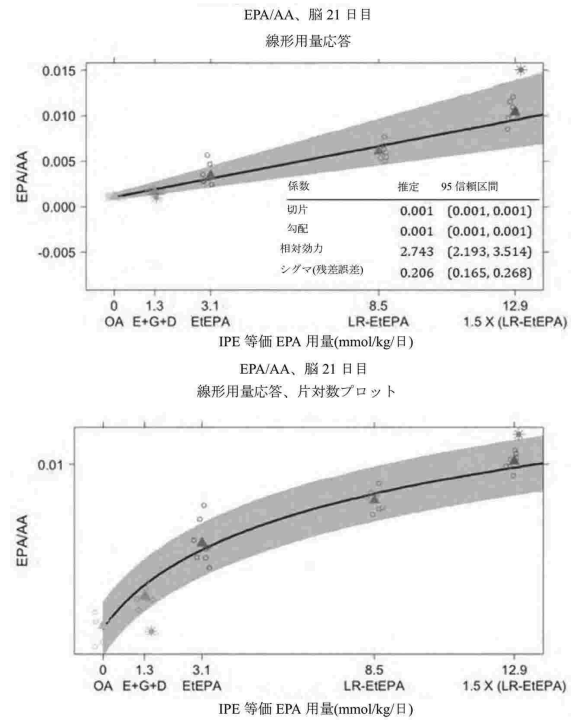
40

50

【図 28 A】



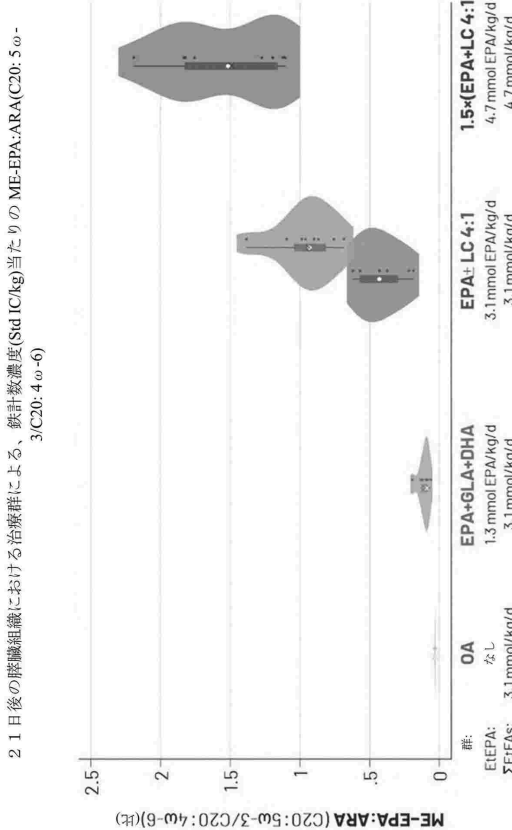
【図 28 B】



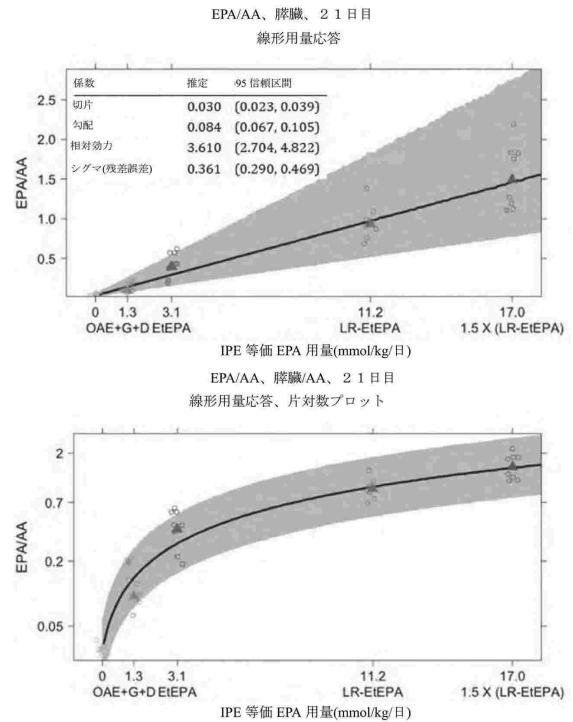
10

20

【図 29 A】



【図 29 B】

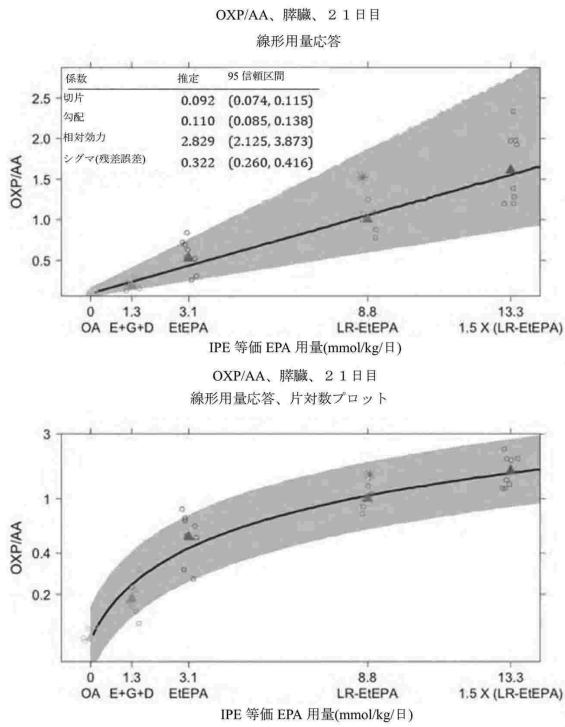


30

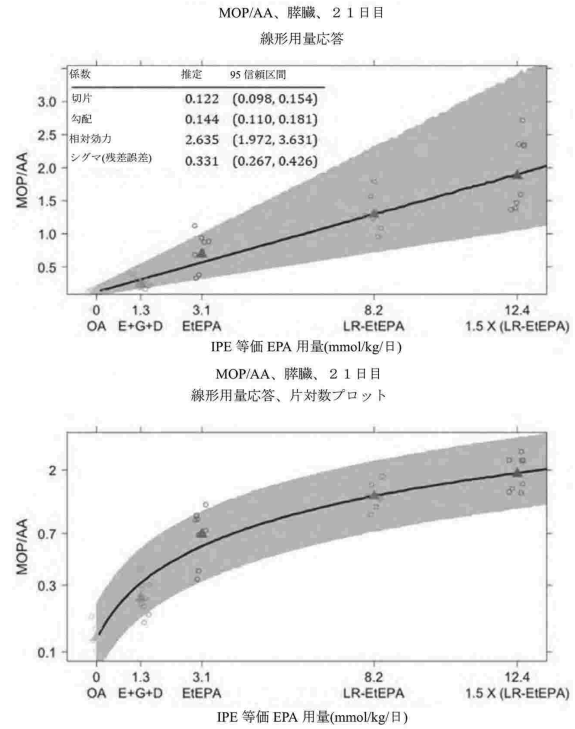
40

50

【図 29 C】



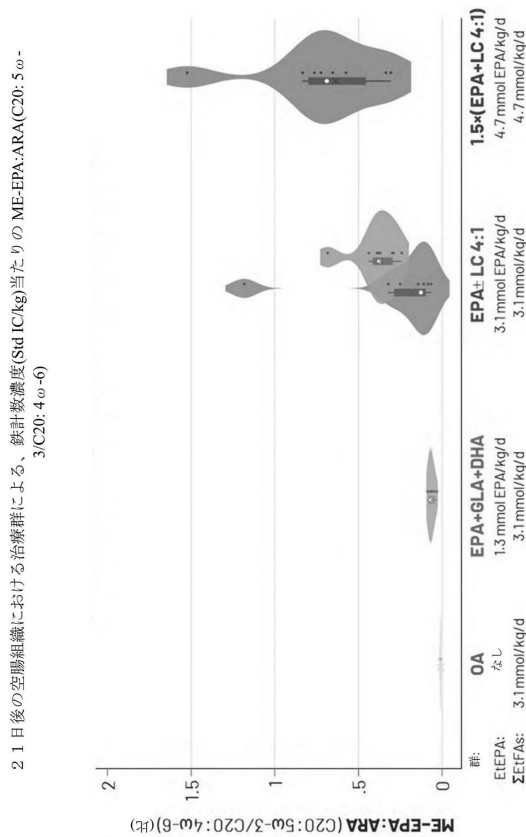
【図 29 D】



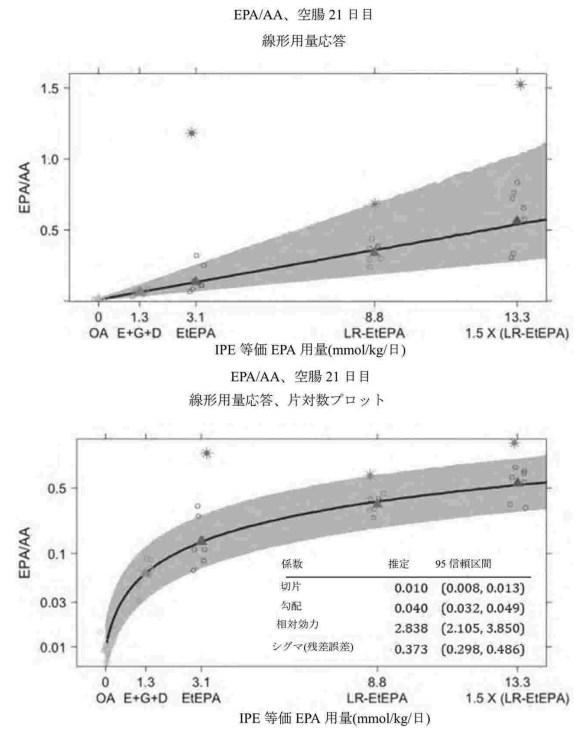
10

20

【図 30 A】



【図 30 B】

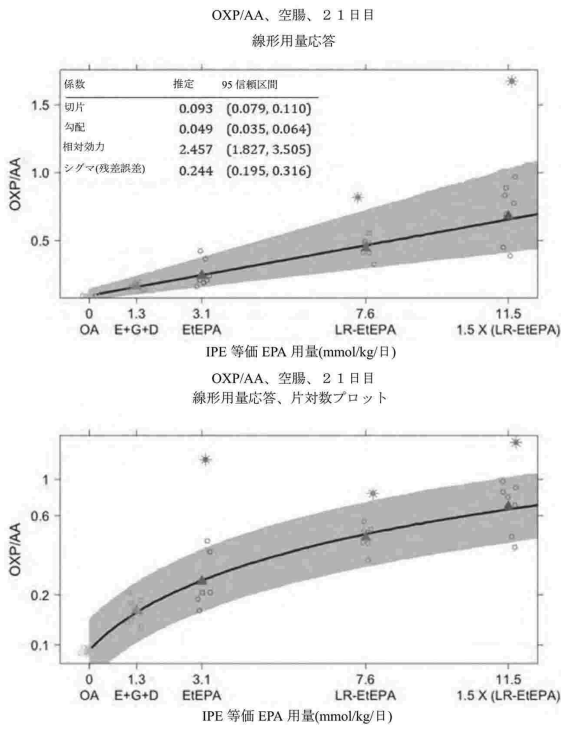


30

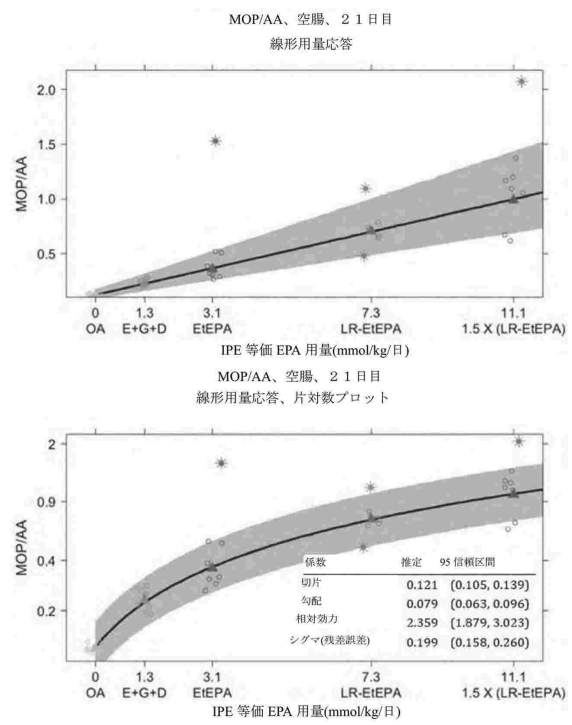
40

50

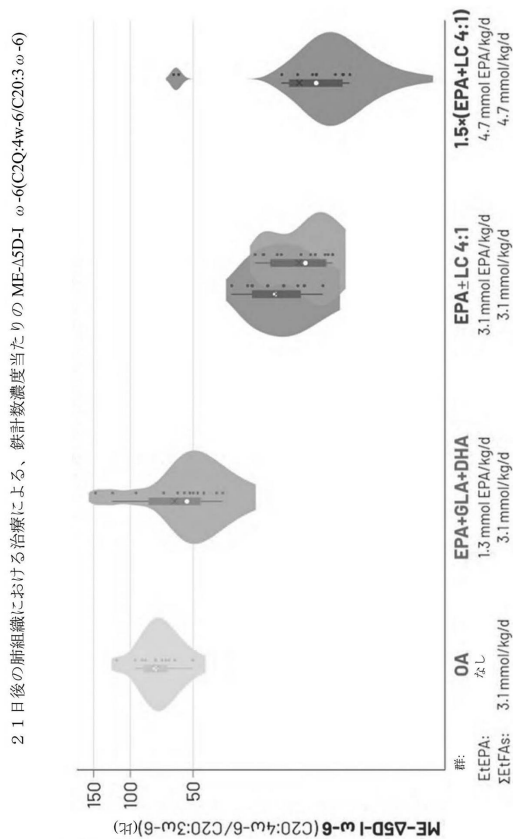
【図 3 0 C】



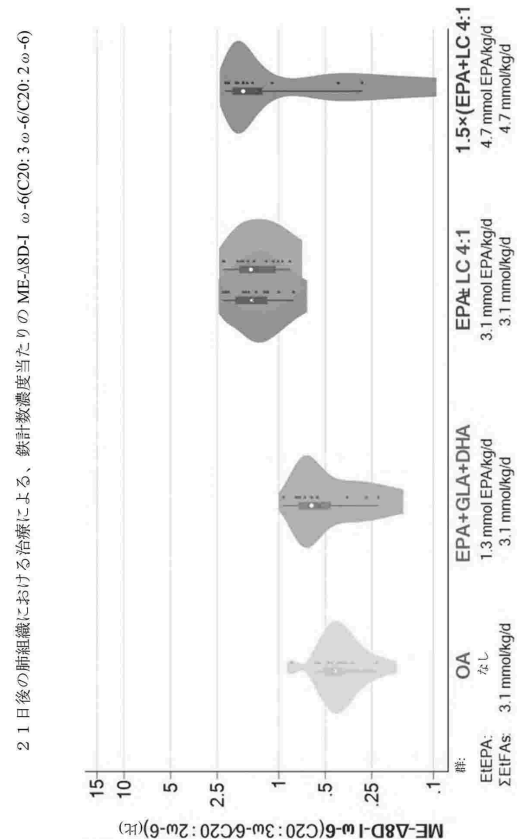
【図 3 0 D】



【図 3 1 A】



【図 3 1 B】



10

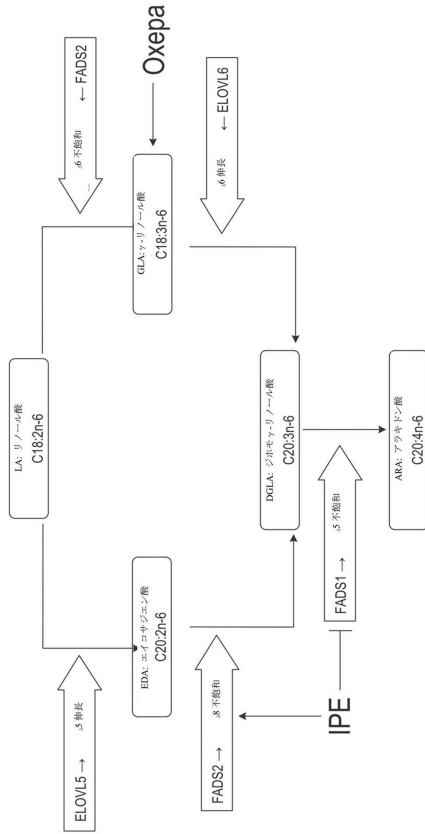
20

30

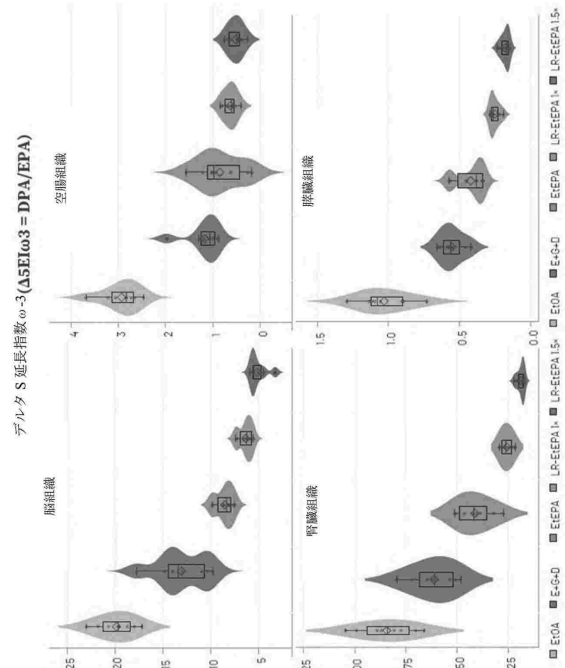
40

50

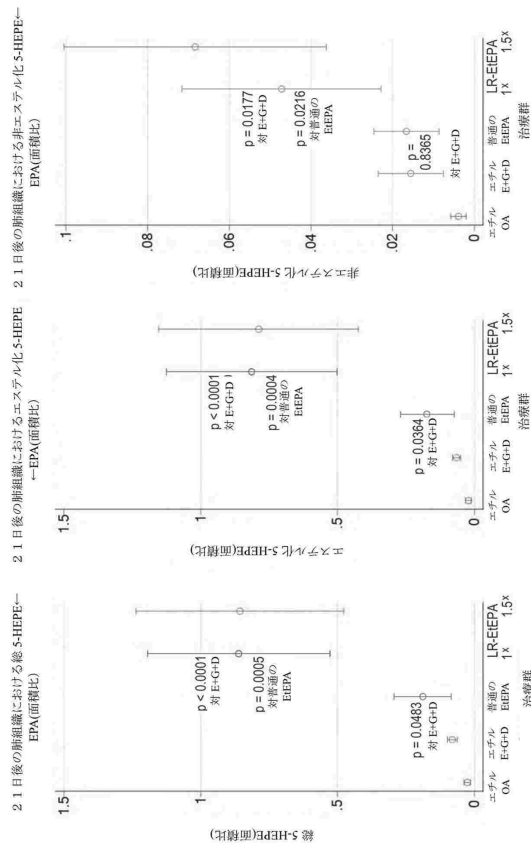
【 図 3 1 C 】



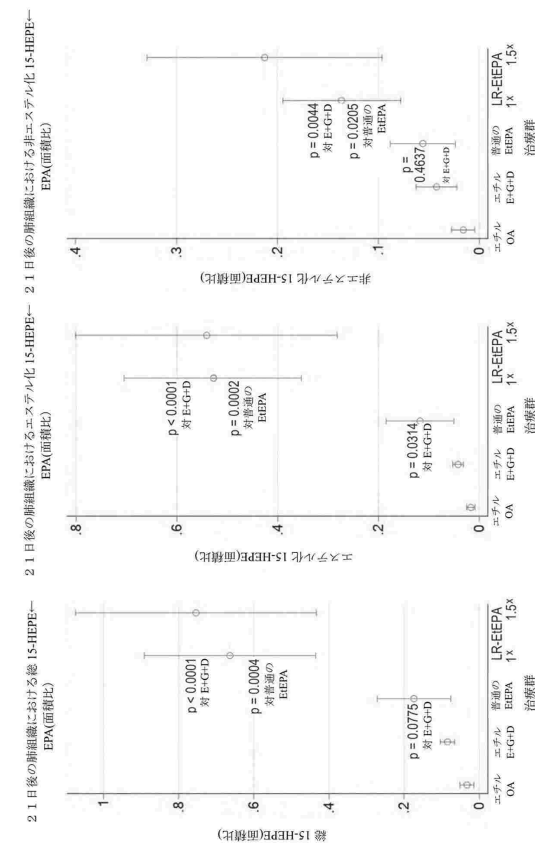
【図 3 1 D】



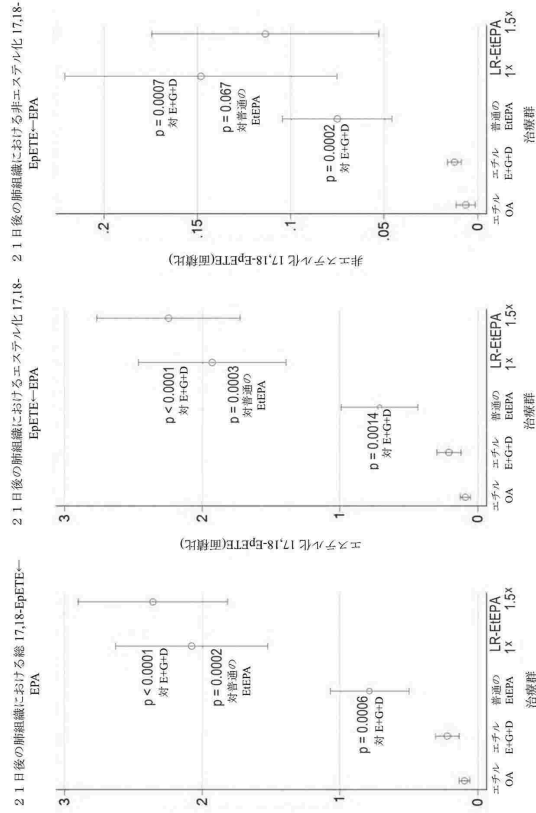
【図 3 2 A】



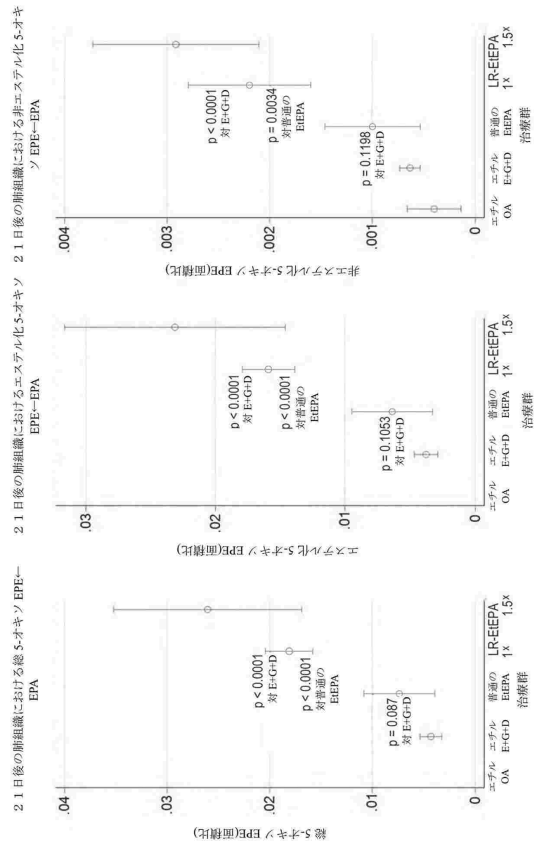
【圖 3 2 B】



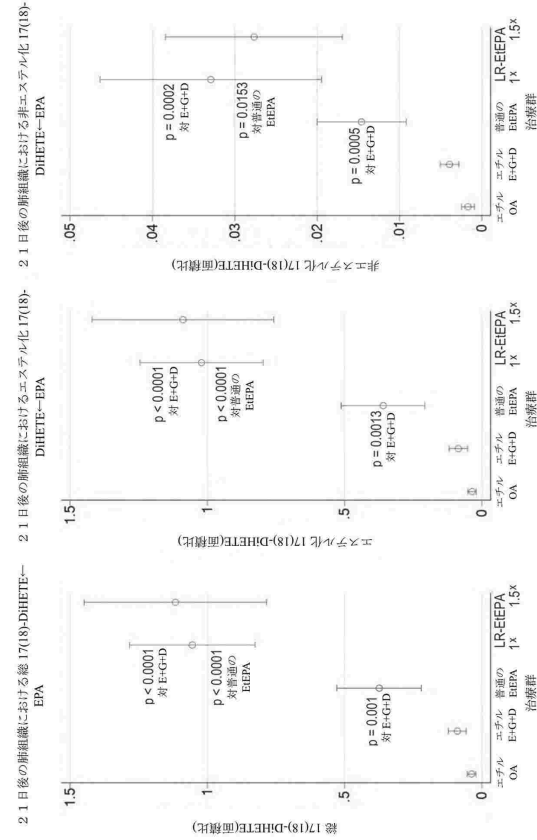
【図 3 2 C】



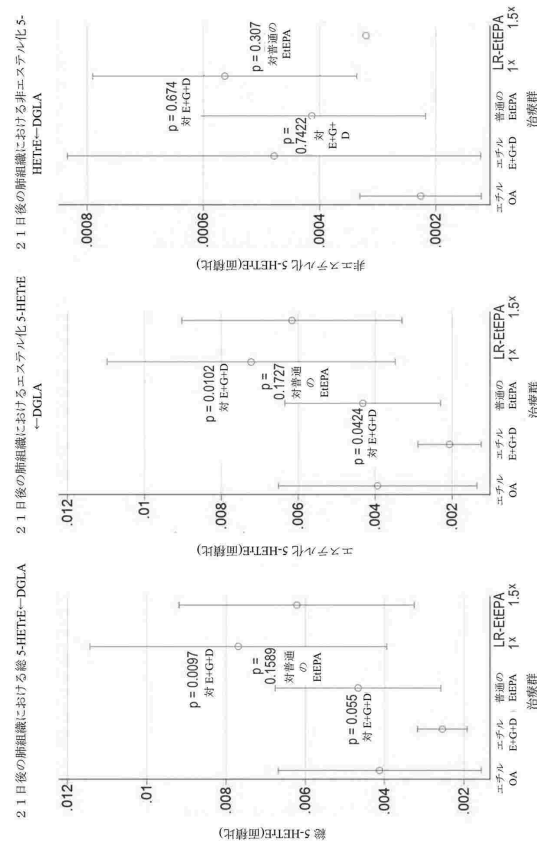
【図 3 2 E】



【図 3 2 D】



【図 3 2 F】



10

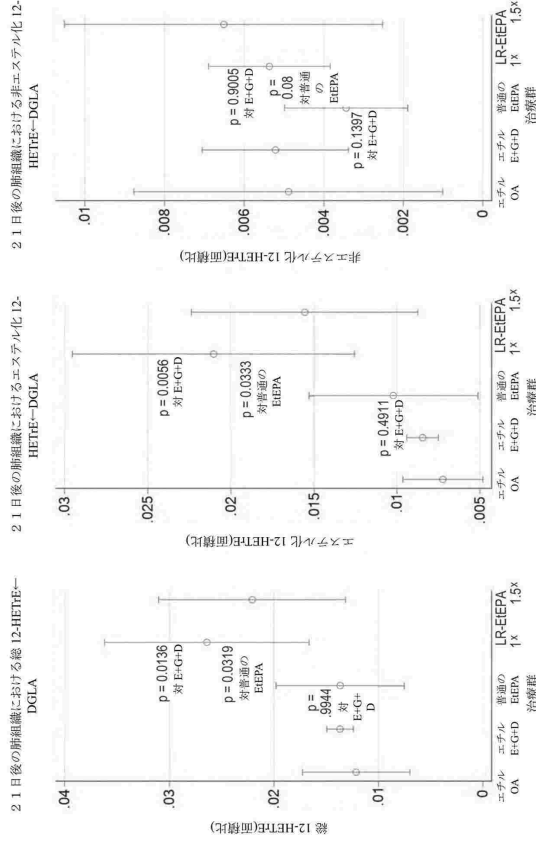
20

30

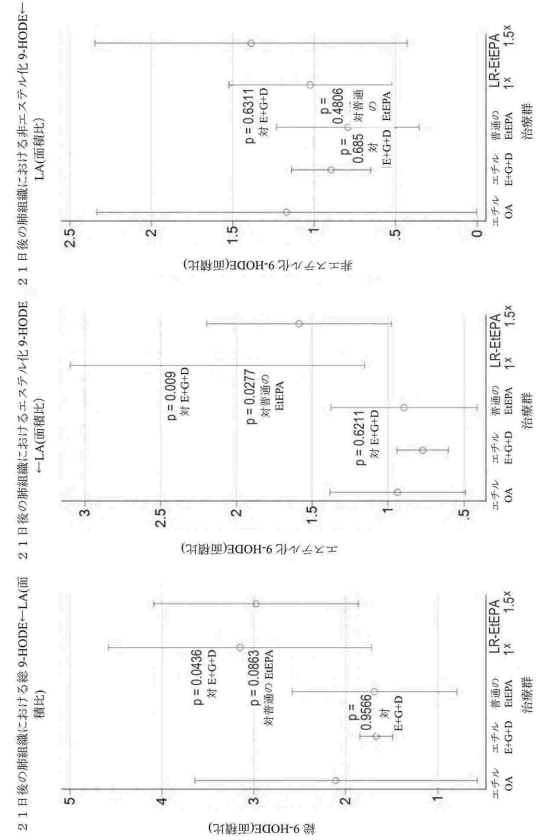
40

50

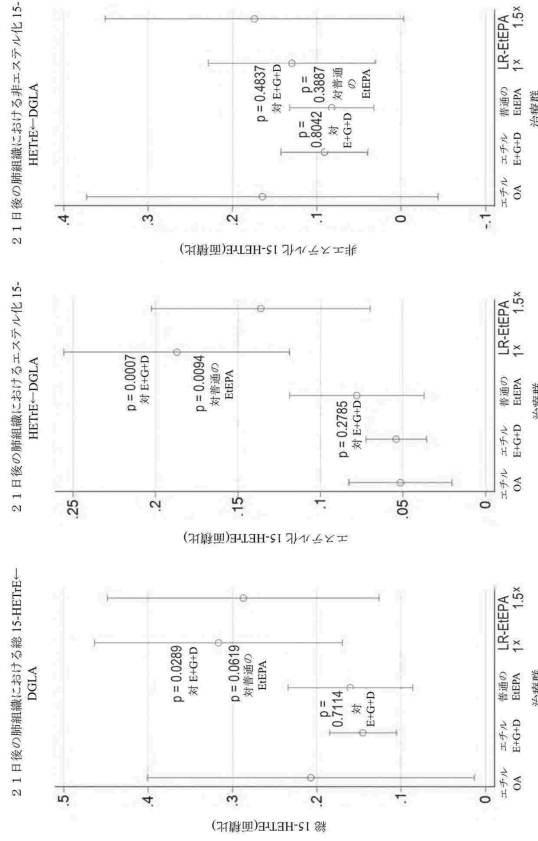
【図 3 2 G】



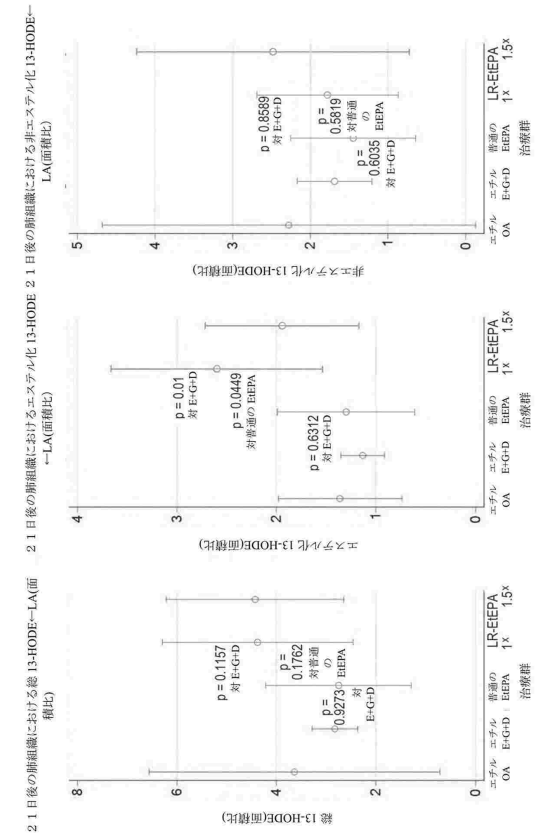
【図 3 2 I】



【図 3 2 H】



【図 3 2 J】



10

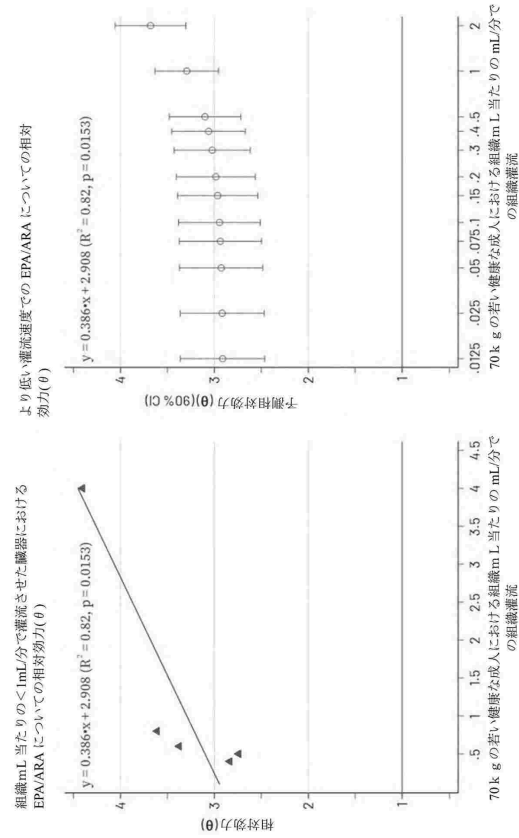
20

30

40

50

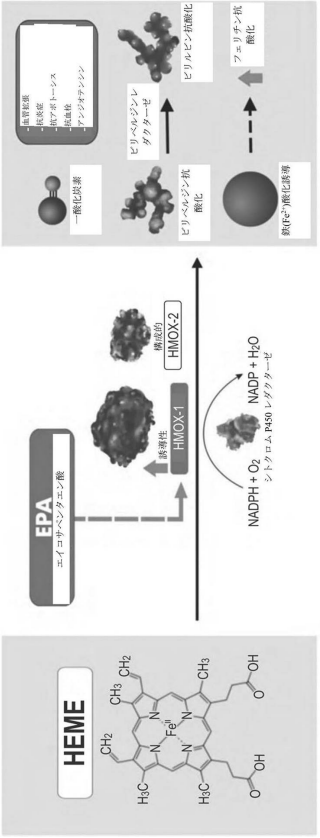
【図 3 3】



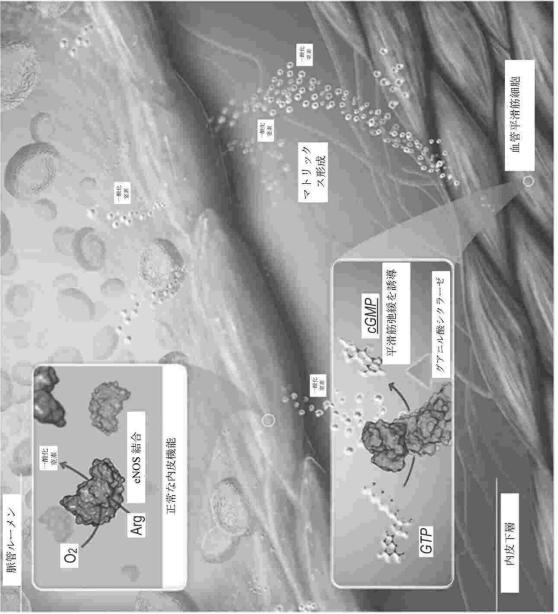
【図 3 4 B】

脂 EC において IL-6 単独と比較して、EPA 治療によって顕著に調節されたタンパク質			
タンパク質	EPA による効果対 IL-6 による効果	FC (p 値)	
ヘムオキシゲナーゼ-1	増加	1.5 (4.70 × 10 ⁻¹⁶)	
脂肪酸デサチュラーゼ 2	減少	2.6 (1.28 × 10 ⁻¹⁰³)	
脂肪酸デサチュラーゼ 1	減少	1.4 (1.18 × 10 ⁻⁶)	
プロトロンビン	減少	1.3 (2.10 × 10 ⁻²⁴)	
血管 EC において IL-6 単独と比較して、EPA 治療によって顕著に調節されたタンパク質			
タンパク質	EPA による効果対 IL-6 による効果	FC (p 値)	
ヘムオキシゲナーゼ-1	増加	2.2 (7.9 × 10 ⁻⁶⁶)	
フェリチン重鎖	増加	1.2 (4.0 × 10 ⁻⁴)	
フェリチン軽鎖	増加	1.4 (0.0002)	
タンパク質キナーゼ LYN	増加	1.2 (0.003)	
脂肪酸デサチュラーゼ 2	減少	1.6 (1.3 × 10 ⁻¹⁶)	
肺 EC において IL-6 単独と比較して、EPA 治療によって顕著に調節されたタンパク質 (全て IL-6 治療後)			
タンパク質	EPA による効果対 IL-6 による効果	FC (p 値)	
ヘムオキシゲナーゼ-1	増加	1.9 (2.8 × 10 ⁻³²)	

【図 3 4 A】



【図 3 4 C】



10

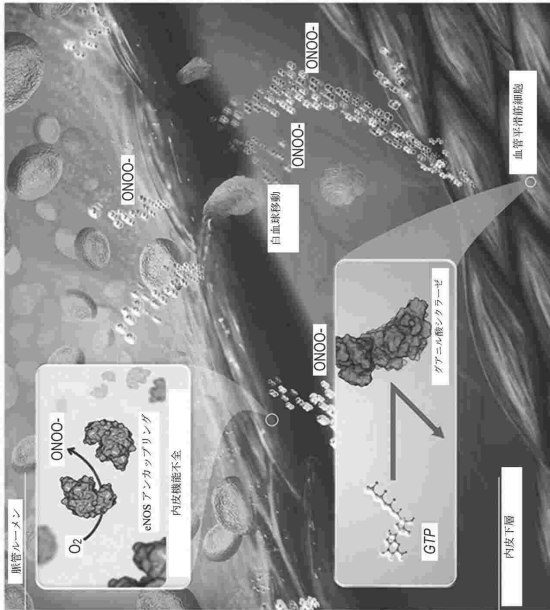
20

30

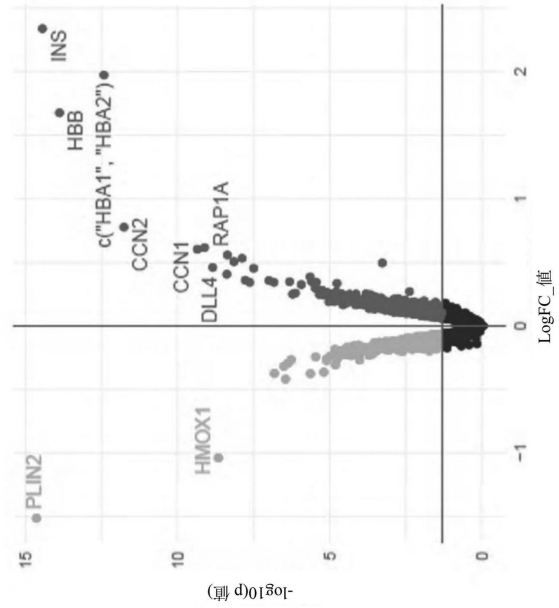
40

50

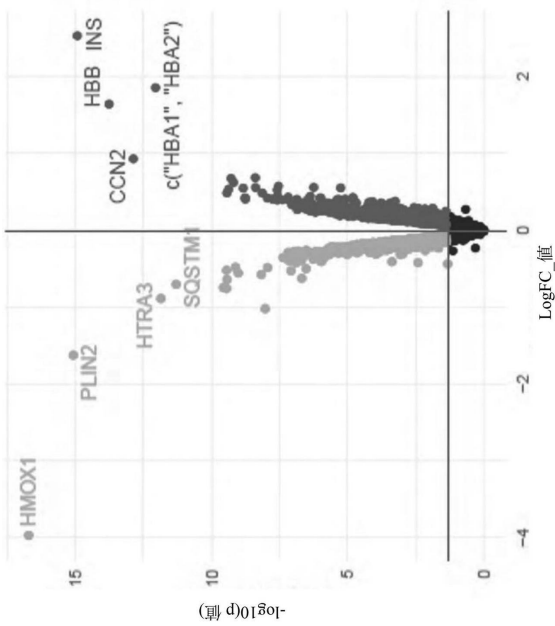
【図 3 4 D】



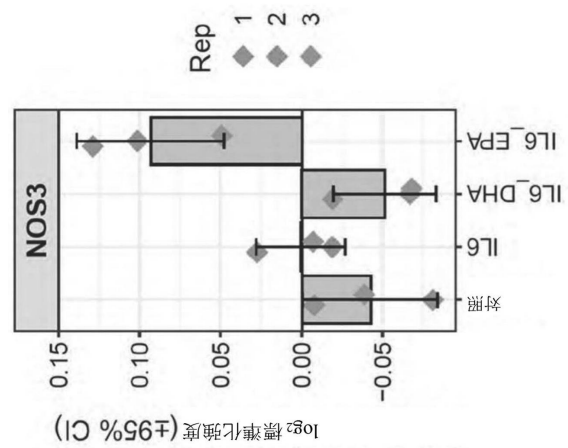
【圖 3 5】



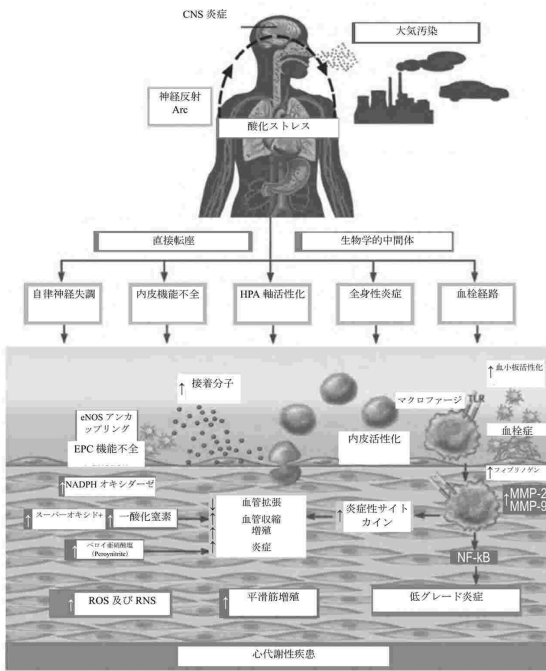
【図 3 6】



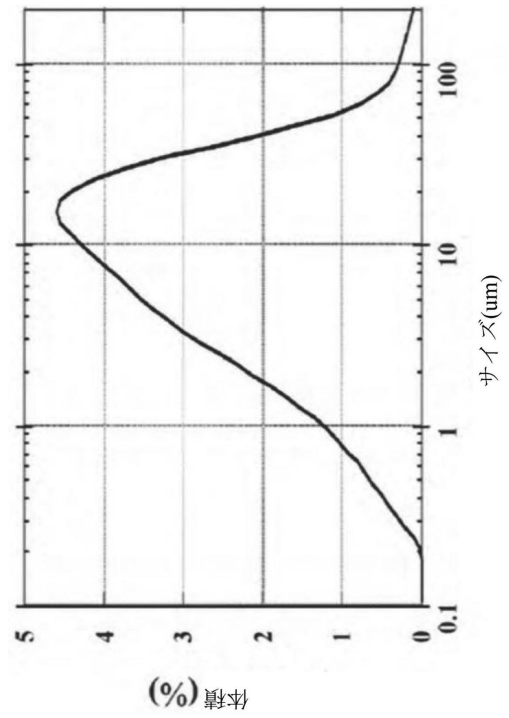
【圖 37】



【図 3 8】



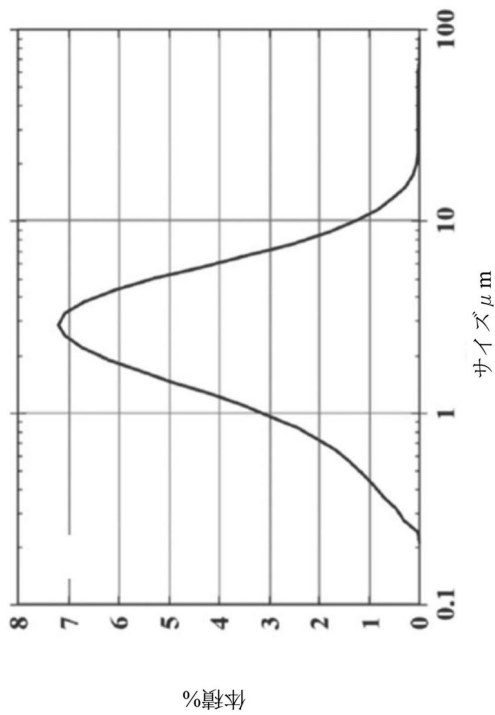
【図 3 9 A】



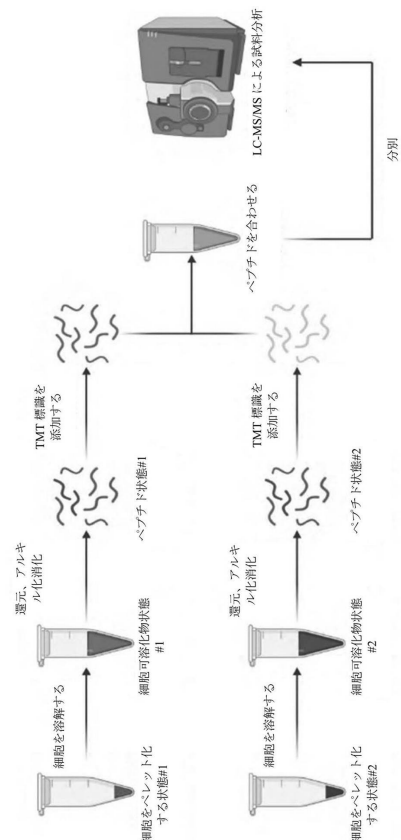
10

20

【図 3 9 B】



【図 4 0】

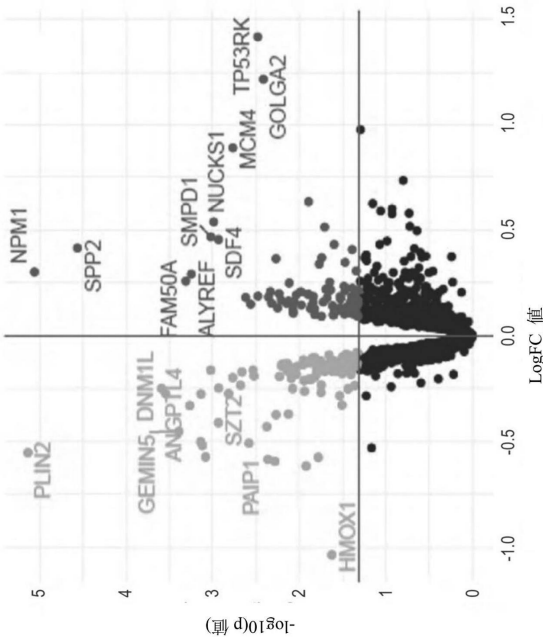


30

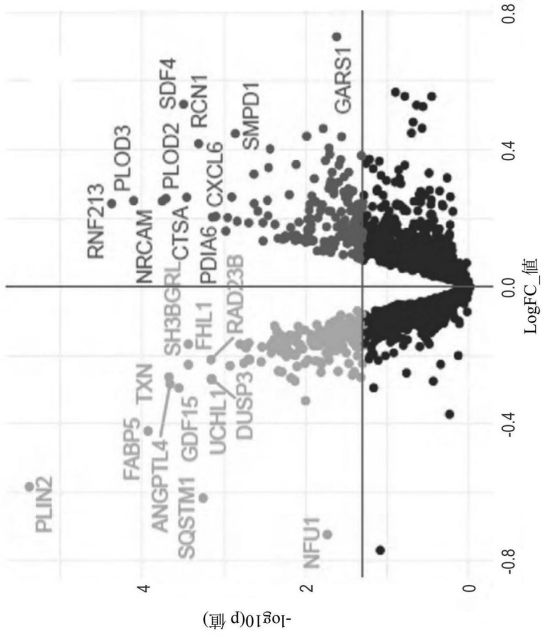
40

50

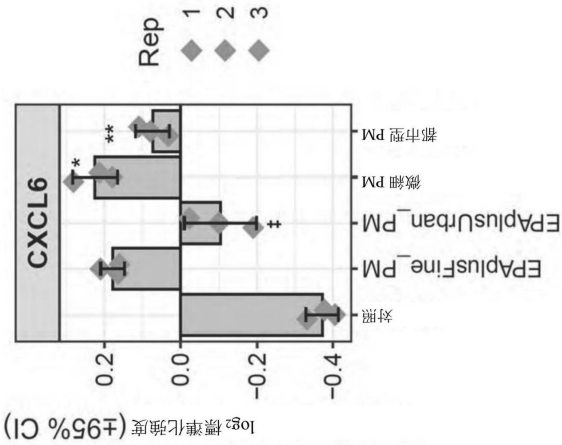
【 図 4 1 A 】



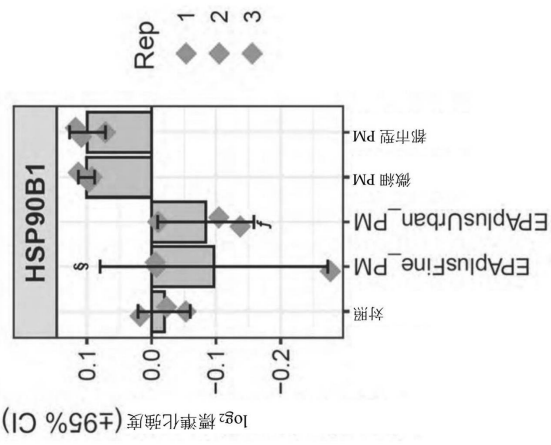
【 図 4 1 B 】



【 図 4 2 A 】



【 図 4 2 B 】



10

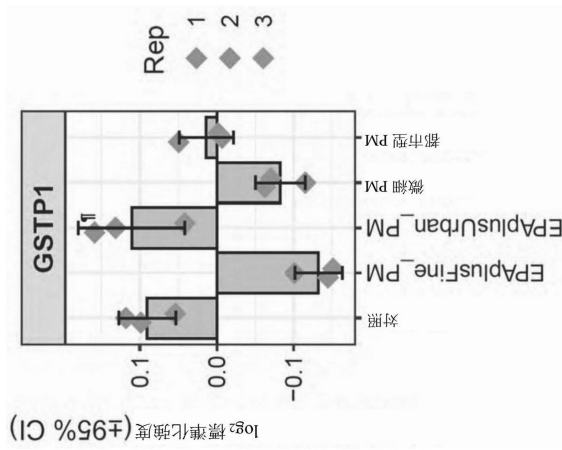
20

30

40

50

【図 4 2 C】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 23/11651
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A23L 33/12, A61K 31/201, A61K 31/202, A61K 31/5575 (2023.01) ADD. A23J 7/00, A61K 31/685 (2023.01) CPC - INV. A23L 33/12, A61K 31/201, A61K 31/202, A61K 31/5575, A61K 31/557, C07F 9/10, A61K 9/1617 ADD. A23J 7/00, A61K 8/553, A61K 31/685 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	US 2006/0165735 A1 (ABRIL et al.) 27 July 2006 (27.07.2006); the entire document, and more specifically: para [0001], [0007], [0009], [0025]-[0027]; abstract; title	1-2
X	US 2008/0020033 A1 (KAWASHIMA et al.) 24 January 2008 (24.01.2008); the entire document, and more specifically: para [0001], [0034], [0036], [0042], [0106]-[0107]; Producing Example 2; Table 2; abstract; title	1,3 and 17
X — Y	US 2011/0118351 A1 (BERL) 19 May 2011 (19.05.2011); the entire document, and more specifically: para [0012], [0018], [0030], [0068], [0070], [0106], [0175]-[0176], [0198], [0209]; abstract; title	1,3 and 18-19 9-11 and 13-15
X — Y	US 2007/0042008 A1 (KANE et al.) 22 February 2007 (22.02.2007); the entire document, and more specifically: para [0017]-[0018], [0020], [0023], [0038], [0072], [0078]; abstract; title	1, 3, 33-35 5, 7-8
X — Y	WO 1988/002221 A1 (KABIVITRUM AB) 7 April 1988 (07.04.1988); the entire document, and more specifically: pg 4, ln 26-28; pg 8, ln 15-25; example 8; abstract; title	1 and 3 6 and 12
X	US 2015/0139973 A1 (F. HOLZER GMBH) 21 May 2015 (21.05.2015); the entire document, and more specifically: para [0026], [0037], [0138]-[0139], [0141], [0149], [0168], [0179], [0189];	33, 36 and 38-39
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 23 May 2023		Date of mailing of the international search report JUN 27 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/11651

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,077,525 A (VANDERHOEK) 20 June 2000 (20.06.2000); the entire document, and more specifically: col 1, ln 3-7; col 2, ln 68-67; col 3, ln 1-36; abstract; title	5
Y	US 2007/0248586 A1 (ARTERBURN et al.) 25 October 2007 (25.10.2007); the entire document, and more specifically: para [0020]-[0021], [0051], [0054]-[0055], [0072], [0077]; abstract; title	6, 12 and 16
Y	US 2010/0112066 A1 (KAMIYA et al.) 6 May 2010 (06.05.2010); the entire document, and more specifically: para [0006], [0017], [0039]; abstract; title	7
Y	US 5,262,168 A (LENK et al.) 16 November 1993 (16.11.1993); the entire document, and more specifically: col 1, ln 21-24 and ln 49-58; col 4, ln 7-11; col 5, ln 62-66; abstract; title	8
Y	US 5,262,437 A (CHAN) 16 November 1993 (16.11.1993); the entire document, and more specifically: col 1, 10-15; col 4, ln 62-68; col 5, ln 1-39; col 6, ln 51-58; abstract; title	9
Y	RGD, "Ontology Browser, [10(S),17(S)-dihydroxy-omega 6-docosapentaenoic acid]"; Rat Genome Database (RGD); online database, date created: November 2019, pg 1-4 (pg 1, para 2) URL: https://rgd.mcw.edu/rgdweb/ontology/view.html?acc_id=CHEBI:138674&offset=154	10
Y	DEVASSY, "Effect of dietary soy protein and oils containing omega-3 fatty acids on disease and renal oxylipins in polycystic kidney disease"; Thesis for partial fulfillment of the requirement for the degree of doctor of philosophy in the University of Manitoba; 2016, pg i-xxiii and 1-276 (pg i; pg 13, para 2; pg 39; pg 43; tables 2.5 and 2.7)	11 and 16
Y	FERDOUSE, "Effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids and sex on the heart and brain oxylipin profiles in healthy rats"; Thesis for partial fulfillment of the requirement for the degree of master of science in the University of Manitoba; 2018, pg i-xvii and 1-176 (pg i; pg 83, para 2)	13
Y	US 3,598,858 A (BERGSTROM et al.) 10 August 1971 (10.08.1971); col 1, ln 21-37; col 3, ln 1-10; abstract; title	14

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/11651

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4, 20-32, 37, 40-52 and 57-127
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: claims (1-3, 5-19) (in part), 33-36 and 38-39, directed to a kit with a first composition comprising one or more polyunsaturated fatty acids (PUFAs) or derivatives thereof, and a second composition comprising a source of phospholipid.

Group II: claims (1-3, 5-19) (in part), and 53-55, directed to a lymph-releasing eicosapentaenoic acid ethyl ester (LR-EIEPA) composition.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

****please see the continuation at the end of this form****

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-3, 5-19, 33-36 and 38-39.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US 23/11651

continuation of Box III (Lack of Unity of Invention)

Special Technical Features:

Group I requires a kit; and the combination of a first and a second composition, not required by group II.

Group II requires a lymph-releasing eicosapentaenoic acid ethyl ester (LR-EIEPA) composition, not required by group I.

Common Technical Features:

Groups I and II share the technical feature of a composition comprising: (a) at least 15%, by weight, one or more polyunsaturated fatty acids (PUFAs) or derivatives thereof; and (b) 1% to 85%, by weight, a source of phospholipid.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is being anticipated by US 2007/0042008 A1 to Kane et al. (hereinafter Kane). Kane teaches a composition (abstract; The invention discloses pharmaceutical compositions comprising a phospholipid formulation that is fluidized with an oil composition containing a pre-determined ratio of omega 6 and omega 3 fatty acids.) comprising: (a) at least 15%, by weight, one or more polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (para [0023], [0018]; The invention as described herein provides pharmaceutical compositions containing one or more phospholipids fluidized with a pre-determined amount of an oil composition containing a balanced ratio of omega 6 and omega 3 essential oils. In another embodiment, the oil composition is about 20% and the phosphatidylcholine is about 80% of total weight of the pharmaceutical composition.); and (b) 1% to 85%, by weight, a source of phospholipid para [0023], [0018]; The invention as described herein provides pharmaceutical compositions containing one or more phospholipids fluidized with a pre-determined amount of an oil composition containing a balanced ratio of omega 6 and omega 3 essential oils. In another embodiment, the oil composition is about 20% and the phosphatidylcholine is about 80% of total weight of the pharmaceutical composition.).

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common technical features that would otherwise unify the groups. Therefore, Groups I-II lack unity under PCT Rule 13.

Note 1 - Regarding Box 4: Claims 4, 20-32, 37, 40-52, and 56-127 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Note 2 - In claim 3, the term "alpha-linoleic acid" appears to have a typo. In order to complete this ISR, the term has been modified to "alpha-linoleic acid".

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/341 (2006.01)	A 6 1 K	31/341		
A 6 1 K	31/557 (2006.01)	A 6 1 K	31/557		
A 6 1 K	31/232 (2006.01)	A 6 1 K	31/232		
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06		
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00		
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1	
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06		
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12		
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/10		
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/04		
A 6 1 K	31/5585(2006.01)	A 6 1 P	15/10		
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	31/5585		
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/24		
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/26		
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/10		
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	47/14		
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/48		
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/06		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/02		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/14		
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/16		
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/18		
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/22		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/24		
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/08		
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/02		
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/04		
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/02		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/12		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	39/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	39/06		
A 6 1 K	31/198 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
		A 6 1 K	31/198		

(32)優先日 令和4年1月28日(2022.1.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/334,065

(32)優先日 令和4年4月22日(2022.4.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/334,071

(32)優先日 令和4年4月22日(2022.4.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/340,292

(32)優先日 令和4年5月10日(2022.5.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/340,304

(32)優先日 令和4年5月10日(2022.5.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/342,509

(32)優先日 令和4年5月16日(2022.5.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/348,908

(32)優先日 令和4年6月3日(2022.6.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

40, スイート 300

(72)発明者 ダンバー, リチャード ルイス

アメリカ合衆国, ニュージャージー州, ブリッジウォーター, ルート 22 440, スイート 300

Fターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC03 CC04 CC09 CC10 CC11 CC14 CC15 CC16
CC17 CC21 CC27 DD08F DD09F DD46F DD63

4C086 AA01 AA02 BA02 BA03 BA14 DA01 DA02 DA03 DA06 MA02
MA03 MA05 NA05 ZA02 ZA06 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA33 ZA36
ZA45 ZA55 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA94 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27
ZC33 ZC35 ZC41

4C206 AA01 AA02 DA04 DA05 DA07 DB09 FA53 MA02 MA03 MA05
NA05 ZA02 ZA06 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA33 ZA36 ZA45 ZA55
ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA94 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27 ZC33 ZC35
ZC41