(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-503174
(P2024-503174A)
(43)公表日　令和6年1月25日(2024.1.25)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07C 323/59	*(2006.01)*	C07C	323/59	4C076
A61K 31/198	*(2006.01)*	A61K	31/198	4C083
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	4C084
A61P 31/00	*(2006.01)*	A61P	31/00	4C206
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	37/02	4H006

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全41頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-507990(P2023-507990)
(86)(22)出願日　令和3年8月5日(2021.8.5)
(85)翻訳文提出日　令和5年3月15日(2023.3.15)
(86)国際出願番号　PCT/IL2021/050955
(87)国際公開番号　WO2022/029785
(87)国際公開日　令和4年2月10日(2022.2.10)
(31)優先権主張番号　63/062,292
(32)優先日　令和2年8月6日(2020.8.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/165,390
(32)優先日　令和3年3月24日(2021.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　510126427
イッサム リサーチ ディベロップメント カンパニー オブ ザ ヘブライ ユニバーシティー オブ エルサレム リミテッド
ＹＩＳＳＵＭ ＲＥＳＥＡＲＣＨ ＤＥＶＥＬＯＰＭＥＮＴ ＣＯＭＰＡＮＹ ＯＦ ＴＨＥ ＨＥＢＲＥＷ ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ ＯＦ ＪＥＲＵＳＡＬＥＭ ＬＴＤ．
イスラエル国 エルサレム ９１３９００２，キヴァト ラム，エドモンド ジェイ．サフラキャンパス，ハイ テック パーク，ピー．オー．ボックス ３９１３５
(74)代理人　110001302
弁理士法人北青山インターナショナル
(72)発明者　ベニタ，サイモン
最終頁に続く

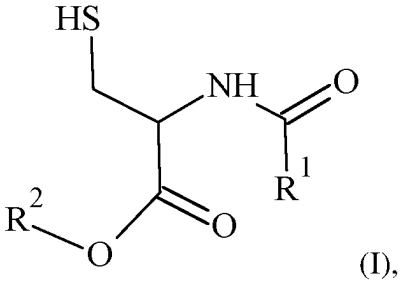
(54)【発明の名称】　オレイルシステインアミドまたはその誘導体及び治療におけるその使用

(57)【要約】
本出願の技術主題は、活性薬剤としてのオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）及びＯＣＡ誘導体に関する。
【選択図】　なし

10

20

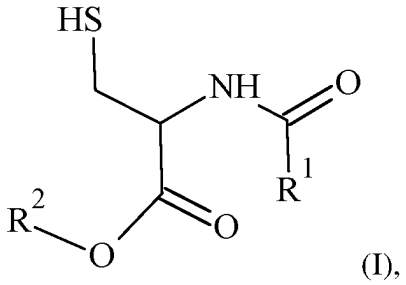
【特許請求の範囲】
【請求項１】
哺乳類における障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防する際に有効医薬品成分（ＡＰＩ）として使用するためのオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）又はその誘導体若しくは類似体であって、
前記ＯＣＡ、又はその誘導体若しくは類似体が治療的又は美容的に活性な薬剤に結合せず、前記誘導体又は類似体が一般構造（Ｉ）：



(I),

であり、
式中、Ｒ１及びＲ２のそれぞれが、独立して、－Ｈ、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択され、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨでないことを条件とする
ＯＣＡ、又はその誘導体若しくは類似体。
【請求項２】
Ｒ２がＨであり、Ｒ１が、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択される、請求項１に記載のＯＣＡ。
【請求項３】
Ｒ２がＨであり、Ｒ１が－Ｃ１－Ｃ２５アルキル又は－Ｃ２－Ｃ２５アルケニルである、請求項１又は２に記載のＯＣＡ。
【請求項４】
前記障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態が炎症を含む、請求項１に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項５】
前記の障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態又は前記炎症が、微生物感染症をさらに含む、請求項１～４のいずれか一項に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項６】
前記の障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防することが、前記障害又は前記臨床的若しくは亜臨床的状態に対する抗炎症効果を発揮することを含む、請求項１に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項７】
前記の前記障害又は前記臨床的若しくは亜臨床的状態に対する抗炎症効果を発揮することが、他の治療薬の非存在下で起こる、請求項６に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項８】
免疫応答を調節する請求項１に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項９】
少なくとも１つの担体と結合する請求項１に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項１０】
前記少なくとも１つの担体が、ナノ担体又はマイクロ担体である、請求項９に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項１１】

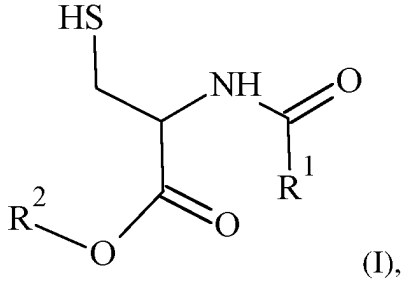
前記ナノ担体又は前記マイクロ担体が、ポリマー材料から構成される、請求項１０に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項１２】
前記ポリマー材料がポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）である、請求項１１に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項１３】
有効医薬品成分（ＡＰＩ）として治療有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）又はその誘導体若しくは類似体を含む医薬組成物であって、前記ＯＣＡ、その誘導体又は類似体が治療的又は美容的に活性な薬剤に結合せず、前記誘導体又は類似体が一般構造（Ｉ）：



(I),

であり、
式中、Ｒ１及びＲ２のそれぞれが、独立して、－Ｈ、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択され、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨでないことを条件とする
医薬組成物。
【請求項１４】
前記ＯＣＡ又は前記誘導体又は前記類似体が、免疫応答を調節する、請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記ＯＣＡ又は前記誘導体又は前記類似体が、少なくとも１つの担体と結合する、請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記少なくとも１つの担体が、ナノ担体又はマイクロ担体である、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記ナノ担体又は前記マイクロ担体が、ポリマー材料から構成される、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記ポリマー材料がポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
経口、経腸、頬、経鼻、局所、経上皮、直腸、膣内、エアロゾル、経粘膜、表皮、経皮、皮膚、眼、肺内、皮下、皮内及び／又は非経口投与に適合された請求項１３～１８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記哺乳類がヒトである、請求項１に記載のＯＣＡ又は誘導体又は類似体。
【請求項２１】
少なくとも１つの追加治療薬をさらに含む請求項１～１９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】

哺乳類における障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防する方法であって、有効医薬品成分（ＡＰＩ）として治療有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）又はその誘導体若しくは類似体を前記哺乳類に投与することを含み、前記ＯＣＡ、その誘導体又は類似体が治療的又は美容的に活性な薬剤に結合せず、そこにおいて、前記誘導体又は類似体が一般構造（Ｉ）：

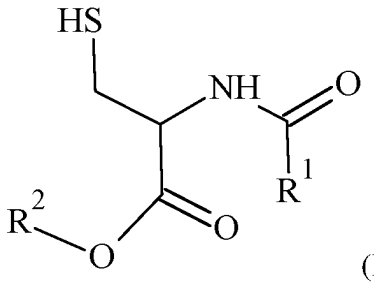


(I),

であり、
そこにおいて、Ｒ１及びＲ２のそれぞれが、独立して、－Ｈ、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択され、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨでないことを条件とする
方法。

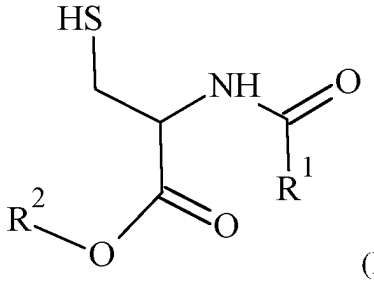
【請求項２３】
前記障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態が、炎症を含む、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態又は前記炎症が、微生物感染症をさらに含む、請求項２２又は２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記ＯＣＡ又は前記誘導体又は前記類似体が、免疫応答を調節する、請求項２２に記載の方法。
【請求項２６】
前記ＯＣＡ又は前記誘導体又は前記類似体が、少なくとも１つの担体と結合する、請求項２２に記載の方法。
【請求項２７】
前記少なくとも１つの担体が、ナノ担体又はマイクロ担体である、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記ナノ担体又は前記マイクロ担体が、ポリマー材料から構成される、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記ポリマー材料がポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）である、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記哺乳類における前記の障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防することが、前記哺乳類における免疫応答を調節することを含む、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記の前記哺乳類における免疫応答を調節することが、前記哺乳類における前記免疫応答を誘発又は増強することを含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記の前記哺乳類における免疫応答を調節することが、炎症を低減又は抑制することを含む、請求項３０に記載の方法。

【請求項３３】
前記の前記哺乳類における免疫応答を調節することが、少なくとも１つのサイトカイン又はサイトカインモジュレーターの産生及び／又は分泌を調節することを含む、請求項３０～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記少なくとも１つのサイトカイン又はサイトカインモジュレーターが、インターフェロンγ（ＩＮＦ－γ）、腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）、インターロイキン６（ＩＬ－６）及びインターロイキン１β（ＩＬ－１β）から選択される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３５】
前記ＯＣＡ又は前記誘導体又は前記類似体の前記投与が、前記ＯＣＡ又は前記誘導体又は前記類似体の経口、経腸、頬、経鼻、局所、経上皮、直腸、膣内、エアロゾル、経粘膜、表皮、経皮、皮膚、眼、肺内、皮下、皮内及び／又は非経口投与の少なくとも１つである、請求項２２に記載の方法。
【請求項３６】
前記哺乳類に少なくとも１つの追加治療薬を投与することをさらに含む、請求項２２に記載の方法。
【請求項３７】
前記哺乳類がヒトである、請求項２２に記載の方法。
【請求項３８】
哺乳類における障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療するための医薬品の製造における有効医薬品成分（ＡＰＩ）としてのオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）又はその誘導体若しくは類似体の使用であって、前記ＯＣＡ、その誘導体又は類似体が治療的又は美容的に活性な薬剤に結合せず、前記誘導体又は類似体が一般構造（Ｉ）：



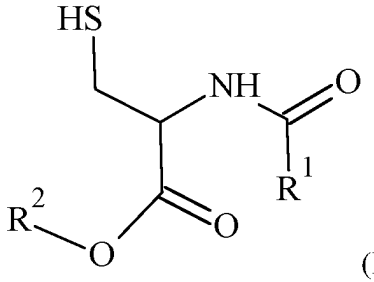
(I),

であり、
式中、Ｒ１及びＲ２のそれぞれが、独立して、－Ｈ、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択され、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨでないことを条件とする
使用。
【請求項３９】
有効成分として有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）又はその誘導体若しくは類似体を含む化粧品組成物であって、前記ＯＣＡ、その誘導体又は類似体が治療的又は美容的に活性な薬剤に結合せず、前記誘導体又は類似体が一般構造（Ｉ）：



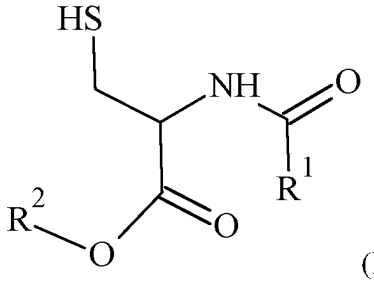
(I),

であり、
式中、Ｒ１及びＲ２のそれぞれが、独立して、－Ｈ、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択され、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨでないことを条件とする
化粧品組成物。
【請求項４０】
美白及び／又は皮膚への美容抗酸化効果に使用するための化粧品組成物であって、有効成分として有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）又はその誘導体若しくは類似体を含み、前記ＯＣＡ、その誘導体又は類似体が治療的又は美容的に活性な薬剤に結合せず、前記誘導体又は類似体が一般構造（Ｉ）：



(I),

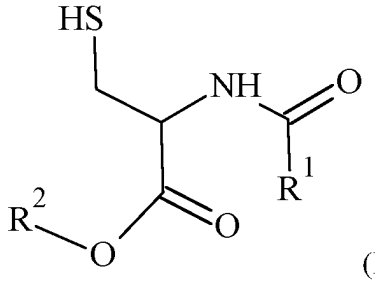
であり、
式中、Ｒ１及びＲ２のそれぞれが、独立して、－Ｈ、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択され、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨでないことを条件とする
化粧品組成物。
【請求項４１】
対象における美白及び／又は皮膚への美容抗酸化効果のための方法であって、有効成分として有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）又はその誘導体若しくは類似体を含む組成物を、前記対象に局所及び／又は経皮投与することを含み、前記ＯＣＡ、その誘導体又は類似体が治療的又は美容的に活性な薬剤に結合せず、前記誘導体又は類似体が一般構造（Ｉ）：



(I),

であり、
式中、Ｒ１及びＲ２のそれぞれが、独立して、－Ｈ、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択され、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨでないことを条件とする
方法。
【請求項４２】
（ｉ）オレイルシステインアミド（ＯＣＡ）、（ｉｉ）ＯＣＡの誘導体又は類似体、（ｉｉｉ）ＯＣＡ又はその誘導体若しくは類似体と結合したナノ担体、及び（ｉｖ）ＯＣＡ

又はその誘導体若しくは類似体と結合したマイクロ担体から選択される有効医薬品成分（ＡＰＩ）であって、前記ＡＰＩが治療的又は美容的に活性な薬剤に結合せず、前記ＯＣＡの誘導体又は類似体が一般構造（Ｉ）：



(I),

であり、
式中、Ｒ１及びＲ２のそれぞれが、独立して、－Ｈ、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択され、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨでないことを条件とする
ＡＰＩ。
【請求項４３】
固体製剤又は液体製剤の形態である、請求項４２に記載のＡＰＩ。
【請求項４４】
凍結乾燥された固体粉末製剤の形態である、請求項４２に記載のＡＰＩ。
【請求項４５】
すぐに液体担体に再溶解できる形態である、請求項４４に記載のＡＰＩ。
【請求項４６】
前記液体担体が水性担体又は無水担体である、請求項４５に記載のＡＰＩ。
【請求項４７】
請求項４２に記載のＡＰＩ及び再溶解液体担体を含む、キット。
【請求項４８】
請求項４４及び４６のいずれか一項に記載のＡＰＩ及び少なくとも１つの液体担体を含む再溶解された製剤。
【請求項４９】
前記担体が水性である、請求項４８に記載の製剤。
【請求項５０】
即時使用又は４～２８日の期間内に使用するための請求項４８に記載の製剤。
【請求項５１】
長期使用又は保存のための請求項４８に記載の製剤。
【請求項５２】
注射用若しくは点眼薬として構成された眼科製剤である、又は点耳薬として構成された請求項４８に記載の製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は全体として、新規なアジュバント及び抗炎症剤並びにその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
免疫療法は、がん、感染性疾患、炎症性疾患、及び自己免疫疾患を含む、多様な疾患の予防及び治療に効果的な戦略として登場してきた。がん及び感染性疾患の治療では、免疫応答の活性化のために免疫賦活療法（immunostimulatory therapy）が用いられて、非自己抗原を検出及び排除し、これらの疾患に対するメモリー効果を確立させる必要が

ある。逆に、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ（ＲＡ）、糖尿病、肥満、及び移植といった疾患における過剰な免疫応答に対しては、免疫反応をダウンレギュレーションし、ある一定の免疫寛容を生み出すために免疫抑制療法が必要とされる。哺乳類の免疫環境は、多様な免疫細胞、サイトカイン、及び酵素によって調節され、免疫関連の障害及び疾病を制御及び予防することが示されている。多くの免疫療法は、様々な疾患の治療において素晴らしい成果を達成してきているが、免疫調節剤の性能は、不良な溶解性、高い免疫媒介毒性、及び長期循環後の生物活性喪失によって悪い影響を受ける可能性がある。

【０００３】

ナノ送達系に組み込まれた免疫調節剤及び薬剤は、治療効果を向上させると同時に、不十分な免疫刺激、標的外の副作用、循環中の免疫剤の生物活性の喪失など、他の治療法が直面する多くの障害を克服することが示されている。近年、研究者は新しい構造、特性、及び機能をもつナノマテリアルを継続的に開発している。がん免疫療法において、ナノ系は免疫細胞の活性化と腫瘍微小環境の調節に不可欠な役割を果たすことが示されている。感染性疾患では、ウイルス感染症及び細菌感染症に対するナノマテリアルワクチンを使用することによる有望な成果が多数報告されている。さらに、ナノ粒子は、炎症性及び自己免疫疾患の治療のために免疫抑制性の免疫細胞の効果を高めることが示されている。

【０００４】

オレイルシステインアミド（ＯＣＡ）は、様々な活性薬剤を粒子担体の表面領域に結合させるためのリンカー部分として使用されてきた。ＯＣＡをリンカー部分として使用することより、活性薬剤の送達効率が増加した。ＯＣＡ自体にも、ＯＣＡ関連粒子にも、測定可能な効果は示されなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

［１］国際公開第１２１０１６３８号

［２］国際公開第１２１０１６３９号

【発明の概要】

【０００６】

理論的には、我々の免疫系は、ウイルス、細菌、及びがん細胞を外来抗原として迅速に識別し、免疫細胞によって排除できる自然な（natural）「免疫監視」によって、様々な病気から我々を守ることができる。しかし、実際には、病原体は、食作用を阻害すること、抗原提示を阻むこと、又は免疫細胞を直接殺傷することによって、免疫クリアランスを回避するための様々な効果的なメカニズムを発達させることに成功してきた。さらに悪いことに、がん細胞は免疫抑制性の免疫細胞を動員し、一連の抑制性サイトカイン、酵素、及びチェックポイント分子を発現させることによって、腫瘍の微小環境を高度に免疫が抑制された状態に変化させ、したがって、腫瘍の免疫回避を促進しうる。これらの障壁は自然免疫応答の効率及び強度を妨げる。それどころか、免疫細胞の異常な活性化は、制御不能な炎症を引き起こし、炎症性疾患、自己免疫疾患、又はアレルギー疾患を生じさせる可能性がある。また、異常な炎症は移植拒絶反応を来たし、組織及び臓器の再生を妨げる可能性もある。

【０００７】

したがって、一方では、自然免疫系の落とし穴を助け、克服するために（assist and overcome the pitfalls of the natural immune system）、外からの免疫調節剤の使用が必要である。他方では、それらの使用は、免疫系の恒常性及び機能を維持するように、注意深い制御及び適応性が求められる。

【０００８】

多くの合成誘導体、有機及び無機化合物、並びに天然由来の物質が、免疫応答を抑制、調節、又は増強することができる。免疫調節剤は、化学的に明らかにされているものもあれば、複雑な製剤もあり、非常に多様な構造及び免疫薬理学的特性を示す。基本的に、これらの分子は宿主自身の免疫系に作用し、上記のようながんなどの免疫低下状態と戦う。

【０００９】
本発明は、分子の化学的な状況に応じて、免疫応答の抑制と増強の両方を可能にする多能性免疫調節剤の驚くべき知見に基づいている。
【００１０】
免疫調節剤そのものがオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）である。それ自体で、担体（例えば、ポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）ナノ粒子）に結合したとき、いかなる活性な薬物も部分もなしに、様々なサイトカインが関与する一連の免疫応答を誘発及び調節する。重要なことには、ＯＣＡ単独又は担体に結合したときの免疫調節効果は、特定のサイトカインを増強又は抑制する能力の点で本質的に異なり、したがって、様々な臨床的状態の状況において、宿主の免疫応答を、差異をもって（differential）調節するための驚くほど簡単で単純明快なツールを提供する。
【００１１】
より具体的には、実施例１～５は、いかなる薬剤も含まないＯＣＡ－担体（例えば、ＰＬＧＡナノ粒子、ＰＬＧＡ－ＮＰ）の二成分系が、ＣＤ４０Ｌ－ＮＰと比較して、ＰＬＧＡ－ＮＰを投与されたマウスの血清インターフェロン－γ（ＩＮＦ－γ）レベルが上昇したことから、より強い免疫応答を誘導したことを今般（presently）示している。ＣＤ４０ＬはＩＮＦ－γの既知の刺激因子である（図１）。
【００１２】
ＯＣＡ－ＰＬＧＡ－ＮＰ投与マウス又は未投与マウスと比較して、ＯＣＡ－ＰＬＧＡ－ＮＰ投与マウスではリンパ球及び単球の集団が増加し、好中球の集団が減少することが全血球計算（ＣＢＣ）で示されたように、ＯＣＡ－担体系はさらに特定の免疫細胞集団の増殖を誘発した（図４）。言い換えれば、ＩＮＦ－γサイトカインの産生増加において生体内で明らかになったＯＣＡ－担体の免疫活性化効果は、さらに免疫細胞の特定の集団の産生の増加と他の集団の抑制を伴った。
【００１３】
対照的に、ＯＣＡで処理した細胞では、未処理の対照と比較して、ＴＮＦ－α及びＩＬ－６の産生が減少したように、ＯＣＡ単独は遊離分子として、インビトロのＬＰＳ誘発マクロファージモデルにおいていくつかの炎症性サイトカインの産生を阻害した（図２～３）。効果は特異的で、且つ投与量依存的であり、ある特定のＯＣＡ濃度ではデキサメタゾン（ＤＥＸ）に匹敵した。
【００１４】
さらに、サイトカイン産生を抑制するＯＣＡの能力は、ヒト角化細胞の生体外系でさらに再現され、ＯＣＡゲルの局所適用は、未処理対照とは対照的に、ＩＬ－１β及びＩＬ－６の産生を、ＤＥＸ処理細胞に匹敵するレベル、さらにはそれ未満のレベルにさえ減少させた（図６～７）。この効果は、ＯＣＡの投与量の増加と、ＬＰＳ誘発角膜炎モデルの２つの典型的な炎症マーカーであるＩＬ－６及び角化細胞化学誘引物質（ＫＣ）のレベルの低下との相関関係により、特異的で、且つ投与量依存的であった（図５Ａ～５Ｂ）。
【００１５】
ＯＣＡをヒト角化細胞の生体外モデルに適用することに成功したことは、ＯＣＡが局所又は眼球への適用に有効な免疫調節剤となりうることを示唆するので、特に興味を惹かれる。その固有の両親媒性の性質により、ＯＣＡは皮膚や角膜などの親水性であり、且つ親油性バリアを透過する可能性の高い候補物質である。
【００１６】
より一般的には、ＯＣＡの免疫調節剤としての機能性は、厳密にその構造の状況に依存しており、ＯＣＡ－担体として、免疫増強物質として作用する一方で、ＯＣＡ単独で抗炎症剤に特徴的な活性を示すことが今般証明されている。全体的に見て、ＯＣＡは、宿主の免疫応答を微調整できる新しいタイプの免疫療法へのアクセスを可能にする。
【００１７】
ＯＣＡの局所適用をさらに検討した。実施例６は、美白剤としてのＯＣＡの驚くべき、新しい局所適用を示している。利用しやすい肌美白は皮膚科学において満たされていない

重要なニーズである。現在のところ、コウジ酸、甘草エキス及びビタミンＣを含む、処方箋なしで買える（over-the-counter）様々な薬剤が入手可能である。これらの薬剤の多くは、表皮のメラニン細胞におけるメラニン生合成（メラニン形成）の鍵となる酵素の１つであるチロシナーゼの活性を阻害することによって色素脱失を達成している。コウジ酸（５－ヒドロキシメチル－４Ｈ－ピラン－４－オン）は、アスペルギルス属及びペニシリウム属の種に由来する親水性真菌誘導体であり、比較的効率的な美白剤であるが、だんだん賛否が分かれてきている。コウジ酸は銅と結合し、チロシナーゼ活性を阻害することによってメラニンの生成を抑制する。その安全性が疑問視され、大きな懸念が出ており、そのため、例えばアジアの一部では禁止されている。言い換えれば、より安全で、より効率的な美白剤が差し迫って必要とされている。

【００１８】

驚くべきことに、無細胞アッセイにおけるチロシナーゼ活性の比較投与量反応プロット及びＩＣ５０推定値から、ＯＣＡはコウジ酸と同程度にチロシナーゼ活性を阻害する可能性を示した（図８と表１）。

【００１９】

全体的に見て、結果から、ＯＣＡは免疫調節剤又は美白剤のいずれかとして、親水性及び親油性の局所製剤に含まれる有望で、且つ潜在的に（potentially）安全な候補であることが示唆される。

【図面の簡単な説明】

【００２０】

次に、主題をよりよく理解し、実際にどのように実行できるかを例示するために、以下の図面を参照して、非限定的な例によって実施形態を説明する。

【図１】図１は二成分ＯＣＡ－担体系の免疫増強効果を示す。図は、リンパ腫細胞をＩＶ注射し、ＯＣＡ－ＰＬＧＡ－ＮＰを投与した２９日後のマウスの、ＥＬＩＳＡで測定した血清ＩＦＮ－γレベルを示す。

【図２】図２はＯＣＡ単独の免疫抑制効果を示す。図は、ＬＰＳで誘発した後、様々な濃度のＯＣＡ（１及び２．５μｇ／ｍｌ）及びデキサメタゾン（ＤＥＸ、５μｇ／ｍｌ）で処理したＲＡＷマクロファージ２６４．７細胞の、生存率（％）に対して正規化したＩＬ－６レベルを示す。

【図３】図３は、同じ系及び濃度の活性剤を使用して、ＴＮＦ－αの例で同様の効果を示す。

【図４】図４は、免疫細胞の特定の集団の増殖に対するＯＣＡ－ＰＬＧＡ－ＮＰの効果を示す。図は、ＰＬＧＡ－ＮＰ及びＰＬＧＡ－ＯＣＡ－ＮＰを週１回投与したマウス（計３回投与）の末梢血中のリンパ球、単球及び好中球の数を示す。

【図５】図５Ａ～５Ｂは、ＬＰＳ誘発角膜炎モデルにおけるＯＣＡ投与量（０．１％、０．２５％、０．５％及び１％）と、ＩＬ－６及び角化細胞化学誘引物質（ＫＣ）の濃度との関係を示す。

【図６】図６は、細胞外ＬＰＳ誘発ヒト皮膚モデルにおけるＩＬ－１βの産生に対するＯＣＡの局所適用の免疫抑制効果を示す。図は、ＯＣＡゲル（１％）、ＤＥＸ（５μｇ／ｍｌ）で処理した皮膚用調製物及び未処理調製物を示す。ＬＰＳで誘発した未処理の皮膚に対して結果を正規化した（＊ｐ＜０．０５）。

【図７】図７は、同じ系及び濃度の活性剤を使用して、ＩＬ－６の例で同様の効果を示す（＊ｐ＜０．０２、＊＊ｐ＜０．０１）。

【図８】図８は、美白剤としてのＯＣＡの効果を示す。図は、無細胞系における、未処理対照（％）に対して正規化したチロシナーゼ活性と、様々な濃度のＯＣＡ及びコウジ酸や、システイン、アスコルビン酸などの他の既知の美白剤との比較（comparative）投与量応答を示す。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

本発明は、本質的に、ＯＣＡ自体にもＯＣＡ結合粒子にも測定可能な生物学的効果がな

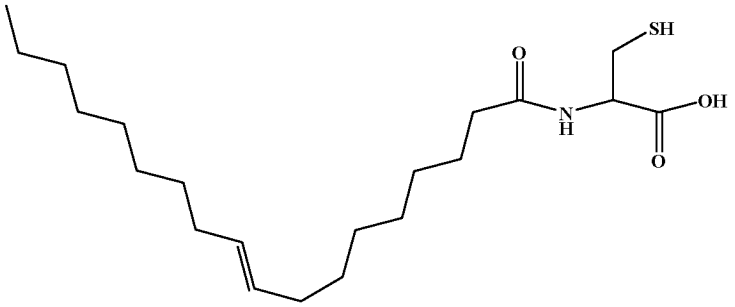
く、粒子担体の表面領域に様々な活性薬剤を結合するための不活性リンカー部分として従来認識されていたオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）を中心とする。この発明により、ＯＣＡ自体、及びＯＣＡ結合粒子自体が、他の治療薬の非存在下で効果的な有効医薬品成分（ＡＰＩ）であることが証明され、したがって、哺乳類及びヒトにおける様々な種類の障害及び臨床的又は亜臨床的状態の治療に適用できる可能性がある。

【００２２】

本明細書において「有効医薬品成分（ＡＰＩ）」という用語は、世界保健機関（ＷＨＯ）による定義、すなわち、「薬理活性を付与する、又はその他の方法で疾患の診断、治癒、緩和、治療、若しくは予防に直接の効果を有する、又はヒトの生理機能の回復、修正若しくは改変に直接の効果を有することを意図する物質」を意味する。本明細書で繰り返し述べるように、本発明のＡＰＩは、ＯＣＡ、ＯＣＡ誘導体、又はＯＣＡに結合するナノ粒子若しくはマイクロ粒子である。ＡＰＩという用語は、いずれの治療的又は美容的に既知の活性物質を包含しない。

【００２３】

オレイルシステインアミド（ＯＣＡ）は以下の構造：



を有し、

式中、二重結合は、シス配置でもよく、又はトランス配置でもよい。

【００２４】

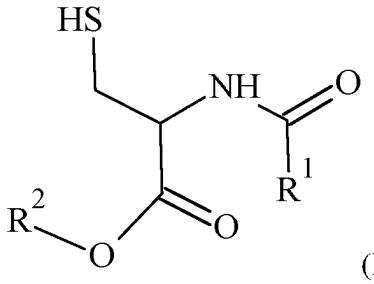
特定の実施形態では、本発明は、ＯＣＴ誘導体又は類似体を使用することができる。

【００２５】

「誘導体」という用語は、従来の定義のもとに、ある原子が他の原子又は原子団に置き換えられた場合に、類似の化合物から形成される化合物、又は他の化合物から生じると想像できる化合物を包含するものとして使用される。「類似体」という用語（本明細書では「同族体」ともいう）は、本明細書において、他の化合物の構造と類似した構造を有するが、特定の成分に関しては異なる化合物（構造類似体又は化学類似体ともいう）を包含する。

【００２６】

特定の実施形態では、ＯＣＴ誘導体又は類似体は一般構造（Ｉ）：



(I),

を有することができ、

式中、Ｒ１及びＲ２のぞれぞれは、他から独立して（independently of the other）、親油性部分又はＨであり、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨではないことを条件とする

。
【００２７】
いくつかの実施形態では、Ｒ１及びＲ２のぞれぞれは、独立して、－Ｈ、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択することができ、ただし、Ｒ１とＲ２両方ともはＨではないことを条件とする。
【００２８】
いくつかの実施形態では、Ｒ２はＨである。
【００２９】
いくつかの実施形態では、Ｒ１はＨとは異なる。
【００３０】
いくつかの実施形態では、Ｒ２はＨであり、Ｒ１はＨとは異なる。
【００３１】
いくつかの実施形態では、Ｒ２はＨであり、Ｒ１は、－Ｃ１－Ｃ２５アルキル、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニル、－Ｃ２－Ｃ２５アルキニル、－Ｃ６－Ｃ１０アリール及びＣ３－Ｃ１０ヘテロアリールから選択される。
【００３２】
いくつかの実施形態では、Ｒ２はＨであり、Ｒ１は－Ｃ１－Ｃ２５アルキル又は－Ｃ２－Ｃ２５アルケニルである。
【００３３】
本明細書で使用される場合、基－Ｃ１－Ｃ２５アルキルは、１～２５個の炭素原子を有する、置換又は非置換、直鎖又は分岐状の脂肪族（アルキル又はアルキレン）基を意味する。そのような基の非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコサニルなどが挙げられる。
【００３４】
いくつかの実施形態では、Ｒ１は、１つ又は複数の二重結合を含む基であり、したがって、－Ｃ２－Ｃ２５アルケニルの形態である。二重結合は、鎖に沿って配置されていても、末端に配置されていてもよく、シスでもトランスでもよい。２つ以上の二重結合が存在する場合、それらはともに鎖に沿って配置されていてもよく、１つが末端に配置されていてもよい。それらはともに、シスでもよく、若しくはトランスでもよく、又は２つの配置の混合であってもよい。
【００３５】
いくつかの実施形態では、部分Ｒ１－Ｃ（＝Ｏ）－は飽和又は不飽和の酸及び脂肪酸に由来し、式中、Ｒ１は脂肪鎖であり、－Ｃ（＝Ｏ）は酸部分のカルボニル基を指し示す。飽和又は不飽和脂肪酸（saturated or unsaturated or fatty acid）は、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘネイコシル酸、ベヘン酸、トリコシル酸、リグノセリン酸、ペンタコシル酸、オクテン酸、デセン酸、デカジエン酸、ラウロレイン酸、ラウロリノール酸、ミリストバクセン酸、ミリストリノール酸、ミリストリノレン酸、パルミトリノレン酸、パルミチドン酸、α－リノレン酸、ステアリドン酸、ジホモ－α－リノレン酸、エイコサテトラエン酸、エイコサペンタエン酸、クルパノドン酸、ドコサヘキサエン酸、９，１２，１５，１８，２１－テトラコサペンタエン酸、６、９、１２、１５、１８、２１－テトラコサヘキサエン酸、ミリストレイン酸、パルミトバクセン酸、α－エレオステアリン酸、β－エレオステアリン酸、プニカ酸、７，１０，１３－オクタデカトリエン酸、９，１２，１５－エイコサトリエン酸、β－エイコサテトラエン酸、８－テトラデセン酸、１２－オクタデセン酸、リノール酸、リノールレイン酸、γ－リノレン酸、カレンジン酸、ピノレン酸、ジホモ－リノール酸、ジホモ

－γ－リノレン酸、アラキドン酸、アドレン酸、オスボンド酸、パルミトレイン酸、ワクセン酸、ルーメン酸、パウリン酸、７，１０，１３－エイコサトリエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルボン酸及び８，１１－エイコサジエン酸などから選択することができる。

【００３６】

いくつかの実施形態では、部分Ｒ２Ｏ－は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、ヘキシル、３－メチル－３－ペンチル、１－ヘプチル、カプリル、ペラルゴニル、デシル、カプリル、ウンデシル、ラウリル、トリデシル、ミリスチル、ペンタデシル、セチル、パルミトレイル、ヘプタデシル、ステアリル、オレイル、ノナデシル、アラキジル、ヘネイコシル、ベヘニル、エルシル、及びリグノセリルアルコールなどから選択されるアルコール又は脂肪アルコールに由来する。

【００３７】

Ｒ２がＨであり、Ｒ１がオレイルである構造（Ｉ）の化合物では、その化合物はＯＣＡである。

【００３８】

いくつかの実施形態では、Ｒ２はＨであり、Ｒ１は、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘネイコシル酸、ベヘン酸、トリコシル酸、リグノセリン酸、ペンタコシル酸、オクテン酸、デセン酸、デカジエン酸、ラウロレイン酸、ラウロリノール酸、ミリストバクセン酸、ミリストリノール酸、ミリストリノレン酸、パルミトリノレン酸、パルミチドン酸、α－リノレン酸、ステアリドン酸、ジホモ－α－リノレン酸、エイコサテトラエン酸、エイコサペンタエン酸、クルパノドン酸、ドコサヘキサエン酸、９，１２，１５，１８，２１－テトラコサペンタエン酸、６、９、１２、１５、１８、２１－テトラコサヘキサエン酸、ミリストレイン酸、パルミトバクセン酸、α－エレオステアリン酸、β－エレオステアリン酸、プニカ酸、７，１０，１３－オクタデカトリエン酸、９，１２，１５－エイコサトリエン酸、β－エイコサテトラエン酸、８－テトラデセン酸、１２－オクタデセン酸、リノール酸、リノールレイン酸、γ－リノレン酸、カレンジン酸、ピノレン酸、ジホモ－リノール酸、ジホモ－γ－リノレン酸、アラキドン酸、アドレン酸、オスボンド酸、パルミトレイン酸、ワクセン酸、ルーメン酸、パウリン酸、７，１０，１３－エイコサトリエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ゴンドイン酸、エルカ酸、ネルボン酸及び８，１１－エイコサジエン酸のいずれか１つであり、そこにおいて、前述のグループのそれぞれは、本発明の個別の実施形態を構成する。

【００３９】

いくつかの実施形態では、ＯＣＡ又は誘導体又は類似体は、少なくとも１つの担体と結合することができる。

【００４０】

さらなる実施形態では、少なくとも１つの担体は、ナノ担体又はマイクロ担体であることができる。

【００４１】

より具体的に、本発明のＡＰＩは、ＯＣＡ、ＯＣＡ誘導体若しくは定義されたその類似体、又は定義された少なくとも１つの（ナノ若しくはマイクロ）担体に結合したＯＣＡからなる。担体又はＯＣＡ若しくは誘導体若しくは類似体のいずれかが別の活性薬剤に結合している、ＯＣＡ－又はＯＣＡ誘導体／類似体－担体化合物は除外される。また、担体が別の活性薬剤を含む、又は含有する、又はカプセル被包する化合物も除外される。

【００４２】

典型的には、ナノ担体又はマイクロ担体はナノ粒子又はマイクロ粒子である。ヒト又は動物への使用が認可された材料から構成される粒子が、特に本発明に適用可能であり、例えば、連邦食品・医薬品・化粧品法のセクション２０１（ｓ）及び４０９のもと、一般に

安全と認められる（ＧＲＡＳ）として列挙され、マイクロ粒子系での使用が認可されている材料などである。

【００４３】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子又はマイクロ粒子はポリマー材料から構成される。

【００４４】

いくつかの実施形態では、ポリマー材料は、ポリ（乳酸）（ＰＬＡ）、ポリ（ラクト－コ－グリコリド）（ＰＬＧ）、ポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）、ポリ（ラクチド）、ポリグリコール酸（ＰＧＡ）、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（ヒドロキシブチレート）及びそれらの共重合体から選択される。

【００４５】

いくつかの実施形態では、ポリマー材料は、ＰＬＡ、ＰＧＡ及びＰＬＧＡから選択することができる。

【００４６】

いくつかの実施形態では、ポリマー材料は、ＰＬＧＡであることができる。

【００４７】

ＰＬＧＡポリマーは、ポリ乳酸（ＰＬＡ）とポリグリコール酸（ＰＧＡ）共重合体であり、いくつかの実施形態では、共重合体は、ブロック共重合体、ランダム共重合体及びグラフト共重合体のなかから選択される。

【００４８】

いくつかの実施形態では、共重合体はランダム共重合体である。

【００４９】

いくつかの実施形態では、ＰＬＧＡは、２，０００～１００，０００Ｄａの平均分子量を有することができる。他の実施形態では、ＰＬＧＡは、２，０００～７，０００Ｄａの平均分子量を有することができる。他の実施形態では、ＰＬＧＡは、２，０００～５，０００Ｄａの平均分子量を有することができる。よりさらなる実施形態では、ＰＬＧＡは、４，０００～２０，０００Ｄａ、又は４，０００～１０，０００Ｄａ、又は４，０００～５，０００Ｄａの平均分子量を有することができる。さらに他の実施形態では、ＰＬＧＡは、約２，０００、約４，５００、約５，０００、約７，０００、約１０，０００、約５０，０００又は約１００，０００Ｄａの平均分子量を有することができる。

【００５０】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、約１０ｎｍ～１０００ｎｍ、具体的には、約１０～１００ｎｍ、１００～２００ｎｍ、２００～３００ｎｍ、３００～４００ｎｍ、４００～５００ｎｍ、５００～６００ｎｍ、６００～７００ｎｍ、７００～８００ｎｍ、８００～９００ｎｍ　及び９００～１０００ｎｍである平均直径を有することができる。

【００５１】

いくつかの実施形態では、マイクロ粒子は、約１０μｍ～１０００μｍ、具体的には、約１０～１００μｍ、１００～２００μｍ、２００～３００μｍ、３００～４００μｍ、４００～５００μｍ、５００～６００μｍ、６００～７００μｍ、７００～８００μｍ、８００～９００μｍ及び９００～１０００μｍである平均直径を有することができる。

【００５２】

本発明によれば、ＯＣＡ又は誘導体又は上記の類似体は、哺乳類及びヒトの様々な種類の障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防する際にＡＰＩとして使用することができる。

【００５３】

多くの実施形態において、前記（said）障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態は炎症を含む。

【００５４】

他の実施形態では、前記障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態又は炎症は、微生物による感染症をさらに含むことができる。本明細書において「微生物による」という用語は、細菌による、ウイルスによる、真菌による及び他の寄生虫による感染症を包含する。

【００５５】
いくつかの実施形態では、前記「障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防すること」は、障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態に対して抗炎症効果を発揮することを含みうる。
【００５６】
いくつかの実施形態では、前記の障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態に対して抗炎症効果を発揮することは、ＯＣＡ又は誘導体又は類似体及び上記のそれらの表面結合担体を除いて、他の治療薬の非存在下で起こる。
【００５７】
言い換えれば、本発明によれば、ＡＰＩは、次の少なくとも１つである：（１）ＯＣＡ；（２）本明細書で定義されるＯＣＡ誘導体若しくは本明細書で定義される類似体；又は（３）ＯＣＡと表面結合した担体（例えば、ナノ粒子／マイクロ粒子）。
【００５８】
いくつかの実施形態では、ＯＣＡ又は誘導体又は類似体及びそれらの担体は、免疫応答を調節することができる。ここで「調節する」という用語は、免疫応答の減少若しくは抑制、又は代替として、免疫応答の増加若しくは増強を包含する。本発明が適用できる可能性がある臨床的状態及び障害は、さらに詳しく後述される。
【００５９】
本発明の別の目的は、ＡＰＩとしてＯＣＡ又はその誘導体若しくは類似体の治療有効量を含む医薬組成物を提供することである。いくつかの実施形態では、そのような組成物中のＯＣＡ又は誘導体又は類似体は、少なくとも１つの担体と結合する。
【００６０】
いくつかの実施形態では、前記少なくとも１つの担体が、ナノ担体又はマイクロ担体である。
【００６１】
いくつかの実施形態では、ナノ担体又はマイクロ担体が、ポリマー材料から構成される。
【００６２】
いくつかの実施形態では、ポリマー材料がポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）である。
【００６３】
多くの実施形態において、ＯＣＡ又は誘導体又は類似体及びそれらの担体は、免疫応答を調節することができる。
【００６４】
多くの実施形態において、本発明の医薬組成物は、様々な投与モード：経口、経腸、頬、経鼻、局所、経上皮、直腸、膣内、エアロゾル、経粘膜、表皮、経皮、皮膚、眼、肺内、皮下、皮内及び／又は非経口投与に適したように適合又は製剤化することができる。
【００６５】
いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、ＯＣＡ又はＯＣＡ誘導体若しくは類似体と併用又は混合して、少なくとも１つの追加治療薬を含むことができる。少なくとも１つの追加治療薬は、任意の治療的又は美容的活性薬剤であることができる。そのような本発明によるＡＰＩと少なくとも１つの追加活性薬剤との併用では、ＯＣＡ、その誘導体若しくはその同族体又は担体結合均等物は、担体としてではなく、むしろ活性薬剤として使用される。したがって、そのような併用は常に、本発明のＡＰＩと追加活性薬剤の間に結合が存在しない混合物である。活性薬剤がＯＣＡに共有結合的に結合する、又はＯＣＡと結合している担体と結合する若しくはそれに含有されるＯＣＡ結合活性薬剤は、本発明から除外されることが強調されるべきである。
【００６６】
多くの実施形態において、少なくとも１つの追加治療薬は、ビタミン、タンパク質、酸化防止剤、ペプチド、ポリペプチド、脂質、炭水化物、ホルモン、抗体、モノクローナル

抗体、ワクチン及び他の予防薬、診断用薬、造影剤、核酸、栄養補助剤、低分子（分子量１，０００Ｄａ未満又は５００Ｄａ未満）、電解物、薬物、免疫薬及びそれらの任意の組み合わせから選択することができる。

【００６７】

本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含むことができる。

【００６８】

同じアプローチにより、本発明は、化粧品組成物、コスメシューティカル又はデルモコスメティック組成物を提供する。このタイプの組成物は通常、他の様々な有効投与量の活性剤、すなわちＯＣＡ又はＯＣＡ誘導体若しくは類似体を含むはずである。

【００６９】

「有効量」又は「有効用量」という用語は、美容的又は皮膚科学的状態の所望のレベルの生理的又は望ましい効果又は改善をもたらすために必要な本発明のＡＰＩの量に広義に（broadly）関連する。

【００７０】

本発明の別の目的は、ＡＰＩとして治療有効量のＯＣＡ又はその誘導体若しくは類似体を、哺乳類又はヒトに投与する主要なステップを含む、哺乳類及びヒトにおける障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防するための一連の方法を提供することである。

【００７１】

「治療有効量」（薬理学的、薬学的、又は生理学的有効量とも）という用語は、所望のレベルの生理的又は臨床的に測定可能な応答をもたらすために必要なＡＰＩの量に広義に関連している。類似の用語は、「治療投与量」又は「治療有効投与量」であり、障害、疾患又は状態の少なくとも１つの症状の改善／減少をもたらすことができる、医薬組成物又は剤形中のＡＰＩの投与量に関連する。

【００７２】

多くの実施形態において、本発明の方法は、炎症を含む障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態に適用可能である。

【００７３】

多くの実施形態において、本発明の方法は、微生物感染症に関連する、それによって媒介される、又はそれを含む障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態及び炎症に適用可能である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、少なくとも１つの担体と結合するＯＣＡ又は誘導体又は類似体を投与するものである。

【００７５】

いくつかの実施形態では、前記少なくとも１つの担体は、ナノ担体又はマイクロ担体である。

【００７６】

いくつかの実施形態では、ナノ担体又はマイクロ担体は、ポリマー材料から構成される。

【００７７】

いくつかの実施形態では、ポリマー材料はポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）である。

【００７８】

多くの実施形態において、ＯＣＡ又は誘導体又は類似体及びそれらの担体は、免疫応答を調節することができる。

【００７９】

本発明の組成物及び方法が適用可能である障害及び状態に対して、特別な注意が払われるべきである。そのような状態の一群が、様々な炎症性、感染性及び自己免疫障害である。本発明に関連する炎症性疾患（本明細書において炎症又は炎症性の状態とも呼ばれる）

の非限定的な例としては、慢性炎症性疾患及び急性炎症性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８０】

炎症性疾患の例としては、過敏症に伴う炎症性疾患、自己免疫疾患、感染性疾患、移植片拒絶反応疾患、アレルギー疾患及びがん性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８１】

過敏症に伴う炎症性疾患

過敏症の例としては、Ｉ型、ＩＩ型、ＩＩＩ型、及びＩＶ型過敏症、さらに即時型過敏症、抗体媒介過敏症、免疫複合体媒介過敏症、Ｔリンパ球媒介過敏症及びＤＴＨが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８２】

喘息などのＩ型又は即時型過敏症。

【００８３】

ＩＩ型過敏症としては、限定されないが、リウマチ性疾患、リウマチ性自己免疫疾患、関節リウマチ（Ｋｒｅｎｎ Ｖ．ｅｔ ａｌ．，Ｈｉｓｔｏｌ Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌ ２０００ Ｊｕｌ；１５（３）：７９１）、乾癬性関節炎（ＰＡ）、脊椎炎、強直性脊椎炎（Ｊａｎ Ｖｏｓｗｉｎｋｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓ ２００１；３（３）：１８９）、全身性疾患、全身性自己免疫疾患、ｓｙｓｔｅｍｉｃ ｌｕｐｕｓ ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｕｓ（Ｅｒｉｋｓｏｎ Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｓ １９９８；１７（１－２）：４９）、硬化症、全身性強皮症（Ｒｅｎａｕｄ ｉｎｅａｕ Ｙ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｄｉａｇｎ Ｌａｂ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９９ Ｍａｒ；６（２）：１５６）；Ｃｈａｎ ＯＴ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｖ １９９９ Ｊｕｎ；１６９：１０７）、腺疾患、腺性自己免疫疾患、膵自己免疫疾患、糖尿病、Ｉ型糖尿病（Ｚｉｍｍｅｔ Ｐ．Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｒｅｓ Ｃｌｉｎ Ｐｒａｃｔ １９９６ Ｏｃｔ；３４ Ｓｕｐｐｌ：Ｓ１２５）、甲状腺疾患、自己免疫性甲状腺疾患、バセドウ病（Ｏｒｇｉａｚｚｉ Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ Ｃｌｉｎ Ｎｏｒｔｈ Ａｍ ２０００ Ｊｕｎ；２９（２）：３３９）、甲状腺炎、特発性自己免疫性甲状腺炎（Ｂｒａｌｅｙ－Ｍｕｌｌｅｎ Ｈ．ａｎｄ Ｙｕ Ｓ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０００ Ｄｅｃ １５；１６５（１２）：７２６２）、橋本病甲状腺炎（Ｔｏｙｏｄａ Ｎ．ｅｔ ａｌ．，Ｎｉｐｐｏｎ Ｒｉｎｓｈｏ １９９９ Ａｕｇ；５７（８）：１８１０）、粘液水腫、特発性粘液水腫（Ｍｉｔｓｕｍａ Ｔ．Ｎｉｐｐｏｎ Ｒｉｎｓｈｏ．１９９９ Ａｕｇ；５７（８）：１７５９）；自己免疫性生殖器疾患、卵巣疾患、卵巣自己免疫（Ｇａｒｚａ ＫＭ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｒｅｐｒｏｄ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９８ Ｆｅｂ；３７（２）：８７）、自己免疫性抗精子不妊症（Ｄｉｅｋｍａｎ ＡＢ．ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｒｅｐｒｏｄ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０００ Ｍａｒ；４３（３）：１３４）、反復性胎児喪失（Ｔｉｎｃａｎｉ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｐｕｓ １９９８；７ Ｓｕｐｐｌ ２：Ｓ１０７－９）、神経変性疾患、神経疾患、神経性自己免疫疾患、多発性硬化症（Ｃｒｏｓｓ ＡＨ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ ２００１ Ｊａｎ １；１１２（１－２）：１）、アルツハイマー病（Ｏｒｏｎ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｅｕｒａｌ Ｔｒａｎｓｍ Ｓｕｐｐｌ．１９９７；４９：７７）、重症筋無力症（Ｉｎｆａｎｔｅ ＡＪ．Ａｎｄ Ｋｒａｉｇ Ｅ，Ｉｎｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９９；１８（１－２）：８３）、運動ニューロパチー（Ｋｏｒｎｂｅｒｇ ＡＪ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０００ Ｍａｙ；７（３）：１９１）、ギラン・バレー症候群、ニューロパチー及び自己免疫性ニューロパチー（Ｋｕｓｕｎｏｋｉ Ｓ．Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｓｃｉ．２０００ Ａｐｒ；３１９（４）：２３４）、筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群（Ｔａｋａｍｏｒｉ Ｍ．Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｓｃｉ．２０００ Ａｐｒ；３１９（４）：２０４）、腫瘍随伴性神経疾患、小脳萎縮、傍腫瘍性小脳萎縮症、非傍腫瘍性スティフマン症候群、小脳萎縮症、進行性小脳萎縮症、脳炎、ラスムッセン脳炎、筋萎縮性側索硬化症、シデアム舞踏病、ジ

ル・ド・ラ・トゥレット症候群、多腺性内分泌障害、自己免疫性多腺性内分泌障害（Ａｎｔｏｉｎｅ ＪＣ．ａｎｄ Ｈｏｎｎｏｒａｔ Ｊ．Ｒｅｖ Ｎｅｕｒｏｌ（Ｐａｒｉｓ）２０００ Ｊａｎ；１５６（１）：２３）；神経障害、免疫不全（ｄｙｓｉｍｍｕｎｅ）ニューロパチー（Ｎｏｂｉｌｅ－Ｏｒａｚｉｏ Ｅ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｌｅｃｔｒｏｅｎｃｅｐｈａｌｏｇｒ Ｃｌｉｎ Ｎｅｕｒｏｐｈｙｓｉｏｌ Ｓｕｐｐｌ １９９９；５０：４１９）；神経筋強直症、後天性神経筋緊張症、先天性多発性関節拘縮症（Ｖｉｎｃｅｎｔ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｎ Ｙ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．１９９８ Ｍａｙ １３；８４１：４８２）、心血管疾患、心血管自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症（Ｍａｔｓｕｕｒａ Ｅ．ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｐｕｓ．１９９８；７ Ｓｕｐｐｌ ２：Ｓ１３５）、心筋梗塞（Ｖａａｒａｌａ Ｏ．Ｌｕｐｕｓ．１９９８；７ Ｓｕｐｐｌ ２：Ｓ１３２）、血栓症（Ｔｉｎｃａｎｉ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｐｕｓ １９９８；７ Ｓｕｐｐｌ ２：Ｓ１０７－９）、肉芽腫症、ウェゲナー肉芽腫症、動脈炎、高安動脈炎及び川崎病（Ｐｒａｐｒｏｔｎｉｋ Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｗｉｅｎ Ｋｌｉｎ Ｗｏｃｈｅｎｓｃｈｒ ２０００ Ａｕｇ ２５；１１２（１５－１６）：６６０）；抗第ＶＩＩＩ因子自己免疫疾患（Ｌａｃｒｏｉｘ－Ｄｅｓｍａｚｅｓ Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｍｉｎ Ｔｈｒｏｍｂ Ｈｅｍｏｓｔ．２０００；２６（２）：１５７）；血管炎、壊死性小血管炎、顕微鏡的多発血管炎、チャーグ・ストラウス症候群、糸球体腎炎、微量免疫（ｐａｕｃｉ－ｉｍｍｕｎｅ）型巣状壊死性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎（Ｎｏｅｌ ＬＨ．Ａｎｎ Ｍｅｄ Ｉｎｔｅｒｎｅ（Ｐａｒｉｓ）２０００ Ｍａｙ；１５１（３）：１７８）；抗リン脂質症候群（Ｆｌａｍｈｏｌｚ Ｒ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ａｐｈｅｒｅｓｉｓ １９９９；１４（４）：１７１）；心不全、心不全におけるアゴニスト様βアドレナリン受容体抗体（Ｗａｌｌｕｋａｔ Ｇ．ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ．１９９９ Ｊｕｎ １７；８３（１２Ａ）：７５Ｈ）、血小板減少性紫斑病（Ｍｏｃｃｉａ Ｆ．Ａｎｎ Ｉｔａｌ Ｍｅｄ Ｉｎｔ．１９９９ Ａｐｒ－Ｊｕｎ；１４（２）：１１４）；溶血性貧血、自己免疫性溶血性貧血（Ｅｆｒｅｍｏｖ ＤＧ．ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋ Ｌｙｍｐｈｏｍａ １９９８ Ｊａｎ；２８（３－４）：２８５）、消化器疾患、消化管の自己免疫疾患、腸疾患、慢性炎症性腸疾患（Ｇａｒｃｉａ Ｈｅｒｏｌａ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ Ｈｅｐａｔｏｌ．２０００ Ｊａｎ；２３（１）：１６）、セリアック病（Ｌａｎｄａｕ ＹＥ．ａｎｄ Ｓｈｏｅｎｆｅｌｄ Ｙ．Ｈａｒｅｆｕａｈ ２０００ Ｊａｎ １６；１３８（２）：１２２）、筋肉組織の自己免疫疾患、筋炎、自己免疫性筋炎、シェーグレン症候群（Ｆｅｉｓｔ Ｅ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ａｒｃｈ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０００ Ｓｅｐ；１２３（１）：９２）；平滑筋自己免疫疾患（Ｚａｕｌｉ Ｄ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍｅｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ １９９９ Ｊｕｎ；５３（５－６）：２３４）、肝疾患、肝自己免疫疾患、自己免疫性肝炎（Ｍａｎｎｓ ＭＰ．Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ ２０００ Ａｕｇ；３３（２）：３２６）並びに原発性胆汁性肝硬変（Ｓｔｒａｓｓｂｕｒｇ ＣＰ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ Ｈｅｐａｔｏｌ．１９９９ Ｊｕｎ；１１（６）：５９５）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８４】

ＩＶ型又はＴ細胞媒介過敏症としては、リウマチ性疾患、関節リウマチ（Ｔｉｓｃｈ Ｒ，ＭｃＤｅｖｉｔｔ ＨＯ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １９９４ Ｊａｎ １８；９１（２）：４３７）、全身性疾患、全身性自己免疫疾患、全身性エリテマトーデス（Ｄａｔｔａ ＳＫ．，Ｌｕｐｕｓ １９９８；７（９）：５９１）、腺疾患、腺性自己免疫疾患、膵臓疾患、膵自己免疫疾患、１型糖尿病（Ｃａｓｔａｎｏ Ｌ．ａｎｄ Ｅｉｓｅｎｂａｒｔｈ ＧＳ．Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．８：６４７）；甲状腺疾患、自己免疫性甲状腺疾患、バセドウ病（Ｓａｋａｔａ Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ １９９３ Ｍａｒ；９２（１）：７７）；卵巣疾患（Ｇａｒｚａ ＫＭ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｒｅｐｒｏｄ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９８ Ｆｅｂ；３７（２）：８７）、前立腺炎、自己免疫性前立腺炎（Ａｌｅｘａｎｄｅｒ ＲＢ．ｅｔ ａｌ．，Ｕｒｏｌｏｇｙ １９９７ Ｄｅｃ；５０（６）：８９３）、多腺性

症候群、自己免疫性多腺性症候群、Ｉ型自己免疫性多腺性症候群（Ｈａｒａ　Ｔ．ｅｔａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．１９９１　Ｍａｒ　１；７７（５）：１１２７）、神経疾患、自己免疫性神経疾患、多発性硬化症、神経炎、視神経炎（Ｓｏｄｅｒｓｔｒｏｍ　Ｍ．ｅｔａｌ．，Ｊ　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ　１９９４　Ｍａｙ；５７（５）：５４４）、重症筋無力症（Ｏｓｈｉｍａ　Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，ＥｕｒＪ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１９９０　Ｄｅｃ；２０（１２）：２５６３）、スティッフマン症候群（Ｈｉｅｍｓｔｒａ　ＨＳ．ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　ＳｃｉＵＳＡ　２００１　Ｍａｒ　２７；９８（７）：３９８８）、心血管疾患、シャーガス病における心臓自己免疫（Ｃｕｎｈａ－Ｎｅｔｏ　Ｅ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔ　１９９６　Ｏｃｔ　１５；９８（８）：１７０９）、自己免疫性血小板減少性紫斑病（Ｓｅｍｐｌｅ　ＪＷ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　１９９６　Ｍａｙ　１５；８７（１０）：４２４５）、抗ヘルパーＴリンパ球自己免疫（Ｃａｐｏｒｏｓｓｉ　ＡＰ．ｅｔ　ａｌ．，Ｖｉｒａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１９９８；１１（１）：９）、溶血性貧血（Ｓａｌｌａｈ　Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｎ　Ｈｅｍａｔｏｌ　１９９７　Ｍａｒ；７４（３）：１３９）、肝疾患、肝自己免疫疾患、肝炎、慢性活動性肝炎（Ｆｒａｎｃｏ　Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｐａｔｈｏｌ　１９９０　Ｍａｒ；５４（３）：３８２）、胆汁性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変（Ｊｏｎｅｓ　ＤＥ．Ｃｌｉｎ　Ｓｃｉ（Ｃｏｌｃｈ）１９９６　Ｎｏｖ；９１（５）：５５１）、腎疾患、腎性自己免疫疾患、腎炎、間質性腎炎（Ｋｅｌｌｙ　ＣＪ．Ｊ　Ａｍ　Ｓｏｃ　Ｎｅｐｈｒｏｌ　１９９０　Ａｕｇ；１（２）：１４０）、結合組織疾患、耳疾患、自己免疫性結合組織疾患、自己免疫性耳疾患（Ｙｏｏ　ＴＪ．ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１９９４　Ａｕｇ；１５７（１）：２４９）、内耳の病気（Ｇｌｏｄｄｅｋ　Ｂ．ｅｔ　ａｌ．，Ａｎｎ　Ｎ　Ｙ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　１９９７　Ｄｅｃ　２９；８３０：２６６）、皮膚（skin）疾患、皮膚（cutaneous）疾患、皮膚（dermal）疾患、水疱性皮膚疾患、尋常性天疱瘡、水疱性天疱瘡及び落葉状天疱瘡が挙げられるが、これらに限定されない。なお、同じ疾患が、それら疾患の多様性（heterogeneity）のために、異なる型の過敏症に分類される場合がいくつかあることに留意されたい。

【００８５】

遅延型過敏症の例としては、接触皮膚炎及び薬疹が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８６】

過敏症を媒介するタイプの例としては、ヘルパーＴリンパ球及び細胞傷害性Ｔリンパ球が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８７】

ヘルパーＴリンパ球媒介過敏症の例としては、Ｔｈ１リンパ球媒介過敏症及びＴｈ２リンパ球媒介過敏症が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８８】

自己免疫疾患

自己免疫疾患は、心血管疾患、リウマチ性疾患、腺疾患、消化器疾患、皮膚疾患、肝疾患、神経疾患、筋疾患、腎疾患、生殖に関連する疾患、膠原病及び全身性疾患を含むが、これらに限定されない。

【００８９】

自己免疫性心血管疾患の例としては、アテローム性動脈硬化症（Ｍａｔｓｕｕｒａ　Ｅ．ｅｔ　ａｌ．，Ｌｕｐｕｓ．１９９８；７　Ｓｕｐｐｌ　２：Ｓ１３５）、心筋梗塞（Ｖａａｒａｌａ　Ｏ．Ｌｕｐｕｓ．１９９８；７　Ｓｕｐｐｌ　２：Ｓ１３２）、血栓症（Ｔｉｎｃａｎｉ　Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｌｕｐｕｓ　１９９８；７　Ｓｕｐｐｌ　２：Ｓ１０７－９）、ウェゲナー肉芽腫症、高安病動脈炎、川崎病症候群（Ｐｒａｐｒｏｔｎｉｋ　Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｗｉｅｎ　Ｋｌｉｎ　Ｗｏｃｈｅｎｓｃｈｒ　２０００　Ａｕｇ　２５；１１２（１５－１６）：６６０）、抗第ＶＩＩＩ因子自己免疫疾患（Ｌａｃｒｏｉｘ－Ｄｅｓｍａｚｅｓ　Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｍｉｎ　Ｔｈｒｏｍｂ　Ｈｅｍｏｓｔ．

２０００；２６（２）：１５７）、壊死性小血管炎、顕微鏡的多発血管炎、チャーグ・ストラウス症候群、微量免疫（ｐａｕｃｉ－ｉｍｍｕｎｅ）型巣状壊死性及び半月体形成性糸球体腎炎（Ｎｏｅｌ ＬＨ．Ａｎｎ Ｍｅｄ Ｉｎｔｅｒｎｅ（Ｐａｒｉｓ）２０００ Ｍａｙ；１５１（３）：１７８）、抗リン脂質症候群（Ｆｌａｍｈｏｌｚ Ｒ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ａｐｈｅｒｅｓｉｓ １９９９；１４（４）：１７１）、抗体誘発性心不全（Ｗａｌｌｕｋａｔ Ｇ．ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ．１９９９ Ｊｕｎ １７；８３（１２Ａ）：７５Ｈ）、血小板減少性紫斑病（Ｍｏｃｃｉａ Ｆ．Ａｎｎ Ｉｔａｌ Ｍｅｄ Ｉｎｔ．１９９９ Ａｐｒ－Ｊｕｎ；１４（２）：１１４；Ｓｅｍｐｌｅ ＪＷ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ １９９６ Ｍａｙ １５；８７（１０）：４２４５）、自己免疫性溶血性貧血（Ｅｆｒｅｍｏｖ ＤＧ．ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋ Ｌｙｍｐｈｏｍａ １９９８ Ｊａｎ；２８（３－４）：２８５；Ｓａｌｌａｈ Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ Ｈｅｍａｔｏｌ １９９７ Ｍａｒ；７４（３）：１３９）、シャーガス病における心臓自己免疫（Ｃｕｎｈａ－Ｎｅｔｏ Ｅ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １９９６ Ｏｃｔ １５；９８（８）：１７０９） 及び抗ヘルパーＴリンパ球自己免疫（Ｃａｐｏｒｏｓｓｉ ＡＰ．ｅｔ ａｌ．，Ｖｉｒａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９８；１１（１）：９）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９０】

自己免疫性リウマチ性疾患の例としては、関節リウマチ（Ｋｒｅｎｎ Ｖ．ｅｔ ａｌ．，Ｈｉｓｔｏｌ Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌ ２０００ Ｊｕｌ；１５（３）：７９１；Ｔｉｓｃｈ Ｒ，ＭｃＤｅｖｉｔｔ ＨＯ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ｕｎｉｔｓ ＳＡ １９９４ Ｊａｎ １８；９１（２）：４３７）及び強直性脊椎炎（Ｊａｎ Ｖｏｓｗｉｎｋｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓ ２００１；３（３）：１８９）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９１】

自己免疫性腺疾患の例としては、膵疾患、Ｉ型糖尿病、甲状腺疾患、バセドウ病、甲状腺炎、特発性自己免疫性甲状腺炎、橋本病甲状腺炎、特発性粘液水腫、卵巣自己免疫、自己免疫性抗精子不妊症、自己免疫性前立腺炎及びＩ型自己免疫性多腺性症候群が挙げられるが、これらに限定されない。疾患としては、脾臓の自己免疫疾患、１型糖尿病（Ｃａｓｔａｎｏ Ｌ．ａｎｄ Ｅｉｓｅｎｂａｒｔｈ ＧＳ．Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．８：６４７；Ｚｉｍｍｅｔ Ｐ．Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｒｅｓ Ｃｌｉｎ Ｐｒａｃｔ １９９６ Ｏｃｔ；３４ Ｓｕｐｐｌ：Ｓ１２５）、自己免疫性甲状腺疾患、バセドウ病（Ｏｒｇｉａｚｚｉ Ｊ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ Ｍｅｔａｂ Ｃｌｉｎ Ｎｏｒｔｈ Ａｍ ２０００ Ｊｕｎ；２９（２）：３３９；Ｓａｋａｔａ Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ １９９３ Ｍａｒ；９２（１）：７７）、特発性自己免疫性甲状腺炎（Ｂｒａｌｅｙ－Ｍｕｌｌｅｎ Ｈ．ａｎｄ Ｙｕ Ｓ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０００ Ｄｅｃ １５；１６５（１２）：７２６２）、橋本病甲状腺炎（Ｔｏｙｏｄａ Ｎ．ｅｔ ａｌ．，Ｎｉｐｐｏｎ Ｒｉｎｓｈｏ １９９９ Ａｕｇ；５７（８）：１８１０）、特発性粘液水腫（Ｍｉｔｓｕｍａ Ｔ．Ｎｉｐｐｏｎ Ｒｉｎｓｈｏ．１９９９ Ａｕｇ；５７（８）：１７５９）、卵巣自己免疫（Ｇａｒｚａ ＫＭ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｒｅｐｒｏｄ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９８ Ｆｅｂ；３７（２）：８７）、自己免疫性抗精子不妊症（Ｄｉｅｋｍａｎ ＡＢ．ｅｔ ａｌ．，Ａｍ Ｊ Ｒｅｐｒｏｄ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０００ Ｍａｒ；４３（３）：１３４）、自己免疫性前立腺炎（Ａｌｅｘａｎｄｅｒ ＲＢ．ｅｔ ａｌ．，Ｕｒｏｌｏｇｙ １９９７ Ｄｅｃ；５０（６）：８９３）及びＩ型自己免疫性多腺性症候群（Ｈａｒａ Ｔ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ．１９９１ Ｍａｒ １；７７（５）：１１２７）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９２】

自己免疫性消化器疾患の例としては、慢性炎症性腸疾患（Ｇａｒｃｉａ Ｈｅｒｏｌａ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ Ｈｅｐａｔｏｌ．２０００ Ｊａｎ；２３（１）：１６）、セリアック病（Ｌａｎｄａｕ ＹＥ．ａｎｄ Ｓｈｏｅｎｆｅｌｄ

Ｙ．Ｈａｒｅｆｕａｈ ２０００ Ｊａｎ １６；１３８（２）：１２２）、大腸炎、回腸炎及びクローン病が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９３】

自己免疫性皮膚疾患の例としては、限定されないが、尋常性天疱瘡や、水疱性類天疱瘡、落葉状天疱瘡などの自己免疫性水疱性皮膚疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９４】

自己免疫性肝疾患の例としては、肝炎、自己免疫性慢性活動性肝炎（Ｆｒａｎｃｏ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｐａｔｈｏｌ １９９０ Ｍａｒ；５４（３）：３８２）、原発性胆汁性肝硬変（Ｊｏｎｅｓ ＤＥ．Ｃｌｉｎ Ｓｃｉ（Ｃｏｌｃｈ）１９９６ Ｎｏｖ；９１（５）：５５１；Ｓｔｒａｓｓｂｕｒｇ ＣＰ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ Ｈｅｐａｔｏｌ．１９９９ Ｊｕｎ；１１（６）：５９５）及び自己免疫性肝炎（Ｍａｎｎｓ ＭＰ．Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ ２０００ Ａｕｇ；３３（２）：３２６）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９５】

自己免疫性神経疾患の例としては、多発性硬化症（Ｃｒｏｓｓ ＡＨ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ ２００１ Ｊａｎ １；１１２（１－２）：１）、アルツハイマー病（Ｏｒｏｎ Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｅｕｒａｌ Ｔｒａｎｓｍ Ｓｕｐｐｌ．１９９７；４９：７７）、重症筋無力症（Ｉｎｆａｎｔｅ ＡＪ．Ａｎｄ Ｋｒａｉｇ Ｅ，Ｉｎｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ（１９９９）１８（１－２）：８３；Ｏｓｈｉｍａ Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ（１９９０）２０（１２）：２５６３）、神経障害、運動ニューロパチー（Ｋｏｒｎｂｅｒｇ ＡＪ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．（２０００）７（３）：１９１）；ギラン・バレー症候群及び自己免疫性神経障害（Ｋｕｓｕｎｏｋｉ Ｓ．Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｓｃｉ．（２０００）３１９（４）：２３４）、筋無力症、ランバート・イートン筋無力症候群（Ｔａｋａｍｏｒｉ Ｍ．Ａｍ Ｊ Ｍｅｄ Ｓｃｉ．（２０００）３１９（４）：２０４）；腫瘍随伴性神経疾患、小脳萎縮、傍腫瘍性小脳萎縮症及びスティッフマン症候群（Ｈｉｅｍｓｔｒａ ＨＳ．ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ｕｎｉｔｓ ＳＡ（２００１）９８（７）：３９８８）；非傍腫瘍性スティフマン症候群、進行性小脳萎縮症、脳炎、ラスムッセン脳炎、筋萎縮性側索硬化症、シデナム舞踏病、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群及び自己免疫性多腺性内分泌障害（Ａｎｔｏｉｎｅ ＪＣ．ａｎｄ Ｈｏｎｎｏｒａｔ Ｊ．Ｒｅｖ Ｎｅｕｒｏｌ（Ｐａｒｉｓ）２０００ Ｊａｎ；１５６（１）：２３）；免疫不全（dysimmune）ニューロパチー（Ｎｏｂｉｌｅ－Ｏｒａｚｉｏ Ｅ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｌｅｃｔｒｏｅｎｃｅｐｈａｌｏｇｒ Ｃｌｉｎ Ｎｅｕｒｏｐｈｙｓｉｏｌ Ｓｕｐｐｌ １９９９；５０：４１９）；後天性神経筋緊張症、先天性多発性関節拘縮症（Ｖｉｎｃｅｎｔ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ ＮＹ Ａｃａｄ Ｓｃｉ．１９９８ Ｍａｙ １３；８４１：４８２）、神経炎、視神経炎（Ｓｏｄｅｒｓｔｒｏｍ Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ １９９４ Ｍａｙ；５７（５）：５４４）並びに神経変性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９６】

自己免疫性筋疾患の例としては、筋炎、自己免疫性筋炎及び原発性シェーグレン症候群（Ｆｅｉｓｔ Ｅ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ａｒｃｈ Ａｌｌｅｒｇｙ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０００ Ｓｅｐ；１２３（１）：９２）及び平滑筋自己免疫疾患（Ｚａｕｌｉ Ｄ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｍｅｄ Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ １９９９ Ｊｕｎ；５３（５－６）：２３４）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９７】

自己免疫性腎疾患の例としては、腎炎及び自己免疫性間質性腎炎（Ｋｅｌｌｙ ＣＪ．Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ １９９０ Ａｕｇ；１（２）：１４０）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９８】
生殖に関連する自己免疫疾患の例としては、反復性胎児喪失（Ｔｉｎｃａｎｉ Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｐｕｓ １９９８；７ Ｓｕｐｐｌ ２：Ｓ１０７－９）が挙げられるが、これらに限定されない。
【００９９】
自己免疫性膠原病の例としては、耳疾患、自己免疫性耳疾患（Ｙｏｏ ＴＪ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９９４ Ａｕｇ；１５７（１）：２４９）及び内耳の自己免疫疾患（Ｇｌｏｄｄｅｋ Ｂ．ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ ＮＹ Ａｃａｄ Ｓｃｉ １９９７ Ｄｅｃ ２９；８３０：２６６）が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１００】
自己免疫性全身性疾患の例としては、全身性エリテマトーデス（Ｅｒｉｋｓｏｎ Ｊ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｓ １９９８；１７（１－２）：４９）及び全身性強皮症（Ｒｅｎａｕｄｉｎｅａｕ Ｙ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｄｉａｇｎ Ｌａｂ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９９ Ｍａｒ；６（２）：１５６）；Ｃｈａｎ ＯＴ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｖ １９９９ Ｊｕｎ；１６９：１０７）が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１０１】
さらに、多くの実施形態において、本発明の組成物及び方法は、全身及び局所の状態及び障害を治療、緩和及び予防するために適用できる可能性がある。
【０１０２】
いくつかの実施形態では、それらは、慢性肉芽腫性疾患、骨粗しょう症、フリードライヒ運動失調症、中等度から重度のアトピー性皮膚炎、肺線維症又は硬皮症の治療又は予防に適用できる可能性がある。
【０１０３】
いくつかの実施形態では、それらは、皮膚疾患又は皮膚の状態の治療又は予防に適用できる可能性がある。
【０１０４】
いくつかの実施形態では、それらは、肝炎及び結核の治療又は予防に適用できる可能性がある。
【０１０５】
いくつかの実施形態では、それらは、様々なタイプのがんの治療又は予防に適用できる可能性がある。
【０１０６】
いくつかの実施形態では、それらは、がん免疫療法用のアジュバントとして適用できる可能性がある。
【０１０７】
いくつかの実施形態では、それらは、化学療法用のアジュバントとして適用できる可能性がある。
【０１０８】
いくつかの実施形態では、それらは、ワクチン療法用のアジュバントとして適用できる可能性がある。
【０１０９】
いくつかの実施形態では、それらは、とりわけ、免疫が抑制された患者の侵襲性真菌感染症に適用できる可能性がある。
【０１１０】
言い換えれば、多くの実施形態において、本発明の組成物及び方法は、免疫応答の調節を必要とする障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態の治療及び予防に適用できる可能性がある。
【０１１１】
特定の実施形態では、前記免疫応答を調節することは、免疫応答を誘発又は増強するこ

とを含む。そのような状態の例は、がん、感染性疾患、炎症性疾患、及び自己免疫疾患であり、これらの疾患に対して、非自己抗原を検出及び排除し、メモリー効果を確立するために、免疫賦活療法が必要である。他の実施形態では、哺乳動物における前記免疫応答を調節することは、炎症を軽減又は抑制することを含む。そのような状態の例は、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ（ＲＡ）、糖尿病、肥満、及び移植のような疾患における過剰な免疫応答であり、免疫反応をダウンレギュレーションし、一定の免疫寛容を生み出すために、免疫抑制療法が必要である。

【０１１２】

哺乳類又はヒトの免疫環境は、様々なサイトカインによって調節されて、免疫関連の障害又は状態を適切に制御及び予防することができる。多くの実施形態において、本発明の組成物及び方法は、少なくとも１つのサイトカイン又はサイトカインモジュレーターの産生及び／又は分泌を調節することによって免疫応答を調節することができる。

【０１１３】

さらなる実施形態では、前記少なくとも１つのサイトカイン又はサイトカインモジュレーターは、インターフェロンγ（ＩＮＦ－γ）、腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）、インターロイキン６（ＩＬ－６）及びインターロイキン１β（ＩＬ－１β）から選択される。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物及び方法は、ＩＮＦ－γである少なくとも１つのサイトカインの産生及び／又は分泌を増加又は増強するために、ＯＣＡ－ＰＬＧＡ－ＮＰ（ナノ粒子）などの二成分系ＯＣＡ－担体を使用する。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物及び方法は、ＴＮＦ－α、ＩＬ－６又はＩＬ－１βでありうるサイトカインの少なくとも１つの産生及び／又は分泌を低減又は抑制するためにＯＣＡを単独で使用する。

【０１１６】

多くの実施形態において、本発明の組成物及び方法は、経口、経腸、頬、経鼻、局所、経上皮、直腸、膣内、エアロゾル、経粘膜、表皮、経皮、皮膚、眼、肺内、皮下、皮内及び／又は非経口投与を含む様々な投与経路を介して適用することができる。

【０１１７】

多くの実施形態において、本発明の組成物及び方法は、少なくとも１つの追加治療薬を含むことができる。

【０１１８】

本発明は、哺乳類における障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療するための医薬品の製造における、ＡＰＩとしてのＯＣＡ又は誘導体又は類似体及び上記の担体の使用という観点から、さらに明確にすることが可能である。

【０１１９】

本発明のさらに別の目的は、化粧品組成物、コスメシューティカル又はデルモコスメティック組成物及び方法を提供することである。

【０１２０】

この態様では、本発明は、有効成分としてオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）又はその誘導体若しくは類似体の有効量を含む化粧品組成物を提供する。

【０１２１】

ＯＣＡ、ＯＣＡ誘導体若しくは類似体又は本明細書で定義されるＯＣＡ結合担体、を、早期分解又はエステル解離から保護するために、これらのＡＰＩは、それ自体そのまま保持及び保存でき、要求に応じて液体担体にすぐに再溶解できる凍結乾燥固体粉末製剤に形成することができる。液体担体は、ある適用（特に即時使用のもの、例えば眼科での使用）では、水性担体であることができ、他のある適用、特に長い保存期間が必要な場合では、シリコーンをベースとする担体など無水担体（水を含まない）であることができる。あるいは、固体粉末は、そのまま非液状又は製剤化状態で使用することができる。いくつかの実施形態では、乾燥粉末は、任意選択で、サイクロデキストリン、ＰＶＡ、スクロース

、トレハロース、グリセリン、デキストロース、ポリビニルピロリドン、マンニトール、キシリトールなどから選択される少なくとも１つの凍結保護物質をさらに含む。凍結乾燥は、少なくとも１つの凍結保護物質の存在下で実施してもよく、その存在なしに実施してもよい。

【０１２２】

したがって、開示の本発明のＡＰＩを含む、すぐに再溶解できる粉末もまた、本明細書において企図される。粉末は上記の液体担体に再溶解されて、数週間又は治療レジメンを画定する期間にわたって安定であることができるナノエマルションを形成することができる。典型的には、そのような製品は眼又は耳用の製品として使用される。

【０１２３】

本発明によるＡＰＩを含む再溶解製剤がさらに提供され、それはまた、少なくとも１つの液体担体も含む。前述のように、液体担体は水性担体であることができる。

【０１２４】

製剤は、直ちに使用するためのものでも、又は４～２８日の間の期間内、若しくは医師（medical practitioner）が処方する期間内に使用するためのものでもよい。いくつかの実施形態では、製剤は、長期使用又は保存に向けたものである。

【０１２５】

本発明のＡＰＩを使用して製造できる多くの種類の製剤のうち、いくつかの実施形態では、そのような製剤は、注射用若しくは点眼薬として構成された眼科製剤、又は耳科製剤、例えば点耳薬として構成されたものに適している。

【０１２６】

別の態様では、本発明のＡＰＩ又はそれを含む組成物は、皮膚の美白に適している。

【０１２７】

特定の実施形態では、そのような組成物は、皮膚に化粧品としての美容抗酸化効果をもたらすために使用することができる。そのような組成物は、皮膚の上に局所適用され、言い換えれば、局所投与又は経皮投与に適合すべきである。これらの、また本発明の治療組成物は、生体適合性のある水溶液又は脂質溶液中で投与することができる。その溶液には、生理食塩水、水又は薬学的に許容される有機媒体が含まれうるが、それらに限定されない。

【０１２８】

美容に関する態様は、有効成分として有効量のＯＣＡ又は誘導体又は類似体の含む組成物を対象に局所及び／又は経皮投与することを含む、対象の皮膚に対する美白効果及び／又は美容抗酸化効果のための方法としてさらに明確にすることができる。

【実施例】

【０１２９】

本発明の実施又は試験に、本明細書に記載のものと類似又は均等の任意の方法及び材料を使用することができる。次に、本発明のいくつかの実施形態をそれぞれの図を参照しながら、例として説明する。

【０１３０】

実施例１：ＯＣＡ－ＰＬＧＡ　ＮＰ結合体は生体内ＩＮＦ－γの産生を増強する

方法

血清インターフェロン－γ（ＩＦＮ－γ）レベルは、市販のサンドイッチＥＬＩＳＡキット（ＰｅｐｒｏＴｅｃｈ、ロッキー・ヒル、ニュージャージー州、アメリカ合衆国）を使用して、製造元の取扱説明書に従って測定した。結果は、プレートリーダー（Tecan Lifesciences）を使用して４５０ｎｍの光学密度で定量した。ＮＯＤ／ＳＣＩＤマウスから、図に示されている投与を施した２９日目に採血し、５ｕｌの血清をＩＦＮ－γレベルについてアッセイした。

【０１３１】

結果から、ＰＬＧＡ－ＮＰなどの二成分系ＯＣＡ－担体は、いずれの薬物薬剤（drug agent）も存在しない状態で、ＩＮＦ－γの血清レベルの上昇よって明らかに示される

強い免疫応答を生体内で誘発できることが示された（図１）。その効果は、ＯＣＡをシステインアミノ酸などの親水性部分と結合させたときには認められなかった（データ示さず）。

【０１３２】

実施例２：ＯＣＡは単独で、インビトロでのＩＬ－６及びＴＮＦ－αの産生を抑制する

ＯＣＡナノエマルションの調製

ＯＣＡナノエマルションを、確立されている溶媒置換法（Ｆｅｓｓｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．，１９８９，５５：Ｒ１－Ｒ４）によって様々な濃度で調製した。手短に言えば、ＯＣＡ（１０／２５／５０／１００ｍｇ）、ひまし油（５０ｍｇ）及び界面活性剤ツイーン８０（３５ｍｇ）をアセトン（１０ｍＬ）に溶かした。次いで、有機相は、クレモフォール（登録商標）ＲＨ４０（５０ｍｇ）を含有する水相に注いだ。有機相と水相の間の体積比は１：２（体積／体積）であった。コロイド分散液を９００ｒｐｍで１５分間撹拌し、減圧蒸発によって１０ｍＬに濃縮した。２．５％グリセリン（重量／体積）を最終製剤に加えて等張ナノエマルションを得て、それをさらに０．２２μｍＰＶＤＦフィルターで濾過した後、局所適用した。

【０１３３】

サイズ及びＰＤＩの特性評価

２５℃で、マルバーンのゼータサイザー計測器（Ｎａｎｏシリーズ、Ｎａｎｏｓ－ＺＳ）でＮＥの平均直径及び粒度分布を測定した。製剤（１０μＬ）を水（９９０μＬ）に希釈し、３連で測定した。サイズ及びＰＤＩは、４つの試験濃度でそれぞれ１１０±５ｎｍ及び０．０８±０．０１と類似した状態に保たれていた。

【０１３４】

細胞の維持と培養

アメリカンタイプカルチャーコレクション（ＡＴＣＣ、アメリカ合衆国）から購入したＲＡＷ　２６４．７マウスマクロファージ細胞株を、１０％（体積／体積）の加熱不活性化ウシ胎児血清並びに１％の抗生物質（１００Ｕ／ｍＬペニシリン及び１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン）を補充したＲＰＭＩ１６４０培地（biological industries、イスラエル）で培養し、３７℃で５％ＣＯ２の湿式インキュベーターでインキュベートした。８０％コンフルエントに達した細胞を植え継いで（subcultured）、さらなる実験に使用した。細胞剥離の過程は、トリプシン酵素（Biological Industries、イスラエル）を用いてトリプシナイゼーションするものである。

【０１３５】

アッセイプレートの調製

その手順は、ＲＡＷ２６４．７細胞を９６ウェルプレートに１００００細胞／ウェルの密度で播種するものであった。翌日、細胞がコンフルエントに達した時点で、異なる濃度のＯＣＡ（１及び２．５μｇ／ｍＬ）及びデキサメタゾン（５μｇ／ｍＬ）で細胞を処理した。すべての処理ウェル及び未処理ウェルに、０．１μｇ／ｍＬのＬＰＳ（シュードモナス・エルギノーサ、シグマ）を加えて炎症を誘発した。ＬＰＳを含まない未処理ウェルを対照群として残した。２４時間のインキュベーション後、培養培地を集め、ＥＬＩＳＡによって炎症誘発性サイトカインであるＩＬ６及びＴＮＦ－αの産生量をアッセイして測定した。

【０１３６】

炎症誘発性サイトカイン産生、ＩＬ６及びＴＮＦ－αの測定

炎症誘発性サイトカインを、処理した細胞から集めた上清を使用してＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄシステム）を用いて定量し、プロトコールは購入したキットに付属のマニュアルに基づいた。サイトカインのレベルの測定は、集めた細胞培養上清を、キットに付属の各サイトカインに対する捕捉抗体がコーティングされた９６ウェルプレートに、４回に分けて移すものであった。マイクロプレート分光光度計を使用することによって４５０ｎｍの吸光度でプレートを読んだ。

【０１３７】

結果から、未処理対照とは対照的に、ＯＣＡで処理したＬＰＳ誘発マクロファージでは、ＯＣＡは単独で遊離分子として、インビトロでのＴＮＦ－α及びＩＬ－６の産生を阻害することが示された。この効果は特異的、且つ投与量依存的であり、特定のＯＣＡ濃度ではデキサメタゾン（ＤＥＸ）に匹敵した（図２～３）。

【０１３８】

実施例３：ＯＣＡ－ＰＬＧＡ ＮＰは、生体内で免疫細胞の特定の集団の増殖を誘発する方法

マウスにＰＬＧＡ－ＮＰ及びＰＬＧＡ－ＯＣＡ－ＮＰを週１回投与し（合計３回投与）、３回目の投与の翌日に、標準的な手法でマウスの顔面静脈から末梢静脈血を得て、自動血液分析器ＢＣ－２８００（Mindray）又は自動Abacus Junior Vet（Diatron）を製造元の取扱説明書に従って使用して分析した。

【０１３９】

結果から、ＯＣＡ－ＰＬＧＡ－ＮＰ結合体は、免疫細胞の特定の集団、具体的にはリンパ球及び単球の増殖を誘発することができ、好中球とは対照的にＯＣＡ－ＰＬＧＡ－ＮＰ投与群に特異的にであったが、ＰＬＧＡ－ＮＰ投与群にも、未投与対照にも特異的にではなかったことが示された（図４）。

【０１４０】

実施例４：ＯＣＡナノエマルションは、生体内角膜炎モデルにおける炎症マーカーを抑制する

ＬＰＳ誘発角膜炎マウスモデル－プロトコール

マウスを病原体の無い状態で維持し、自由に餌及び飲料水を摂取させた。動物を５つの異なる試験群に無作為に割り当てた。毎回、１０匹のマウスを無作為に３つの群（ｎ＝３／４）に分けて、異なる投与がＬＰＳによって誘発される炎症を減少させる効力を評価した。４つの併用実験の結果を示す。マウスの眼に適用した投与はすべて、２．５％（重量／体積）グリセリンによって等張になるように調整した。８週齢のメスＣ５７ＢＬ／６野生型マウスを用いた。０．５μｇのシュードモナス・エルギノーサＬＰＳを０．５μｌのＰＢＳに溶解して、すべての動物に実質内注射した。ＬＰＳ注射の直後及び１時間後に、マウスに各種製剤を２μＬずつ局所投与した。実質内注射の２４時間後に、マウスを安楽死させ、角膜を単離し、サイトカインを分析した。

【０１４１】

投与群には以下が含まれる。

滅菌水中の２．５％グリセリン（等張のビヒクル）を投与したＬＰＳ注射群

０．１％ＯＣＡナノエマルション（ＮＥ）と２．５％グリセリン

０．２５％ＯＣＡナノエマルション（ＮＥ）と２．５％グリセリン

０．５％ＯＣＡナノエマルション（ＮＥ）と２．５％グリセリン

１％ＯＣＡ ＮＥと２．５％グリセリン

【０１４２】

結果から、ＯＣＡ ＮＥの濃度の増加（０．１％～１％）が、２つ典型的な炎症マーカーであるＩＬ－６及び角化細胞化学誘引物質（ＫＣ）の濃度の減少に相関することが示された（図５Ａ～５Ｂ）。

【０１４３】

実施例５：ＯＣＡの局所適用は、生体外角膜炎モデルにおいてＩＬ－６及びＩＬ－１βを抑制する

ペミュレン基剤中での１％（重量／重量）ＯＣＡの調製

皮膚（生体外）へのＬＰＳ曝露後のサイトカインレベルに対するＯＣＡの効果を調べるために、カーボポールをベースとするゲル製剤（ペミュレン）を調製した／基剤ゲルを調製するためには０．２５％（重量／体積）ペミュレンを使用した。簡単に言えば、５０ｍｇのペミュレンを２０ｍｌのＤＤＷに分散させ、オーバーヘッドスターラーで混合し、さらに３５μｌの１Ｍ ＮａＯＨを加え、ゲルを得た。１グラムのペミュレンゲル基剤に、２５μｌのエタノールに溶かした１０ｍｇのＯＣＡを加え、撹拌して均一なゲルを得て、

新鮮なＯＣＡ１％ゲルを調製した。

【０１４４】

ゲル生体外ＬＰＳ誘発炎症皮膚モデルに対する局所的に適用したＯＣＡの効果

選択的形成外科手術（腹壁形成術）から得られた新鮮な正常ヒト皮膚を、その下にある脂肪から遊離させ、０．５＊０．５ｃｍの小片に切断して、７０％エタノールに１分間浸すことによって滅菌した。皮膚外植片を、炎症を誘発するためのＬＰＳ［５μｇ／ｍＬ（大腸菌、サンタクルーズ）］を補充した培養培地（０．３５ｍＬ）に浸した真皮とともに、２４－ウェルプレートで培養した。

【０１４５】

空気に曝らされた表皮に、１～２ｍｇ／ｃｍ^{2}の適用重量に相当する試験製剤の薄層を塗り付けた。１％ゲル調製物では、この量は１ｃｍ^{2}当たり１０～２０μｇの活性物質を含んでいた。この実験では、皮膚小片の表面は０．２５ｃｍ^{2}であり、２．５～５μｇの活性物質がサンプルに局所的に適用されたことを意味する。５μｇ／ｍＬのデキサメタゾンを０．３５ｍＬの培地に溶かした陽性対照には、１試料あたり１．７５μｇの薬物が入っていた。陰性対照として、ＬＰＳなしの未処理小片を残した。その結果は、１名のドナーからのもので、５～６回の反復で行った。２４時間処理した後、細胞培養液を集め、炎症誘発性サイトカインであるＩＬ－１β及びＩＬ－６のレベルをＥＬＩＳＡ特異的キット（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ）でアッセイした。

【０１４６】

結果は、ある特定の条件及び投与量のもとで、ＯＣＡはＤＥＸに匹敵する免疫調節効果をもたらすことを示した（図６～７）。全体的に見て、この結果から、その両親媒性の性質及び細胞膜を透過する潜在能力に起因して、ＯＣＡは、様々な組織で炎症を抑制する有効な薬剤をもたらしうることが示唆された。

【０１４７】

実施例６：インビトロでチロシナーゼを阻害する美白剤としてのＯＣＡ

方法

チロシナーゼ活性をＤＯＰＡオキシダーゼ活性の関数として無細胞アッセイで試験した。そのアッセイは、以前に記述されたアッセイを改変したものである（Ｏｈ　ｅｔ　ａｌ，Ａｎｎ　Ｄｅｒｍａｔｏｌ．，２０１４，２６（６）：６８１－７）。１０μＬの試料（９６－ウェルプレート内）に、１０μｇ／ｍＬのマッシュルームチロシナーゼ（Ｗｏｒｔｈｉｎｇｔｏｎ、レイクウッド、ニュージャージー州、アメリカ合衆国、５０５Ｕ／ｍｇ）が入った９５μｌのリン酸緩衝生理食塩水を加えた。室温で１０分間インキュベートした後、１ｍＭのＬ－ＤＯＰＡが入った９５μｌのリン酸緩衝生理食塩水を加えることによって酵素反応を開始させた。３７℃のインキュベーション温度で、ＥＬＩＳＡリーダーを使用して４７５ｎｍで５分毎に４０分間吸光度を測定した。反応混合物中で形成されたドーパクロムの量を、ＥＬＩＳＡリーダーで４７５ｎｍのブランク（酵素を含まない溶液）に対して測定し、未処理対照ウェルに対して正規化し、曲線の直線部分で測定した酵素活性の傾きとして表した。

【０１４８】

ＯＣＡの脱色素剤としての有効性を評価するために、チロシナーゼ活性に対する比較投与量依存性応答（図８）及びチロシナーゼ活性に対するＩＣ$_{50}$推定値を用いて、システインや、コウジ酸（５－ヒドロキシメチル－４Ｈ－ピラン－４－オン）、アスコルビン酸などの既知の美白剤と比較した（表１）。

表1．チロシナーゼ活性に対するIC$_{50}$（μg／mL）の計算値

OCA	コウジ酸	システイン	アスコルビン酸
33.8	25.12	2.41	5.39

【０１４９】

結果から、ＯＣＡはチロシナーゼの阻害という点で、コウジ酸と同様の美白効果を有することが示された。全体的に見て、ＯＣＡは、局所皮膚製剤に含まれる、潜在的に安全な、新しい美白剤をもたらすことができる。

【図面】

【図１】

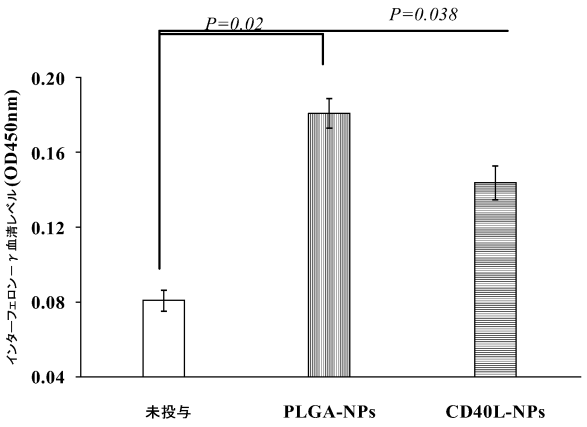


Fig. 1

【図２】

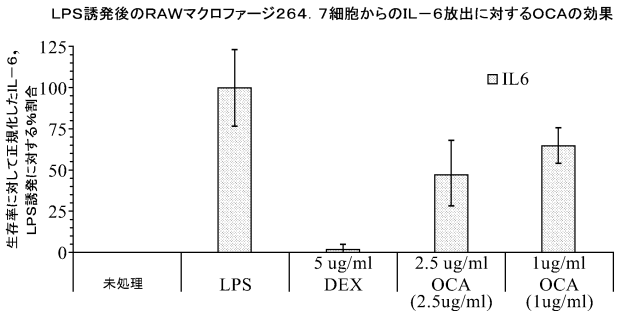


Fig. 2

【図３】

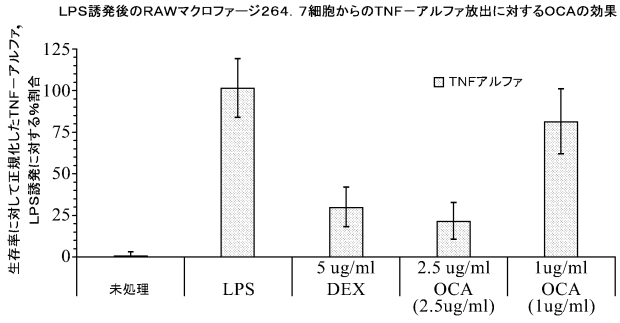


Fig. 3

【図４】

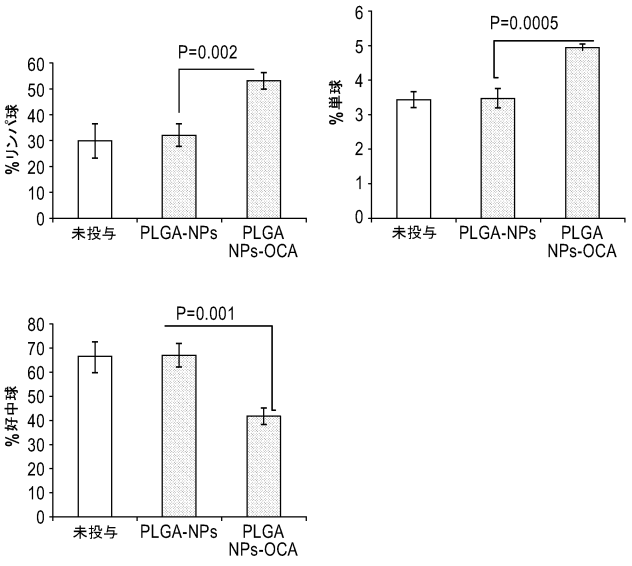


Fig. 4

【図５】

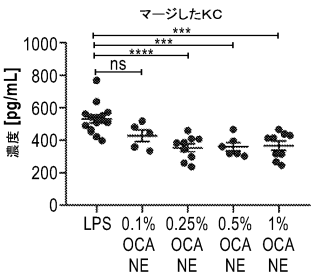


Fig. 5A

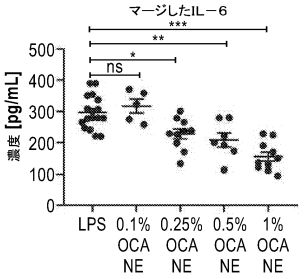


Fig. 5B

【図６】

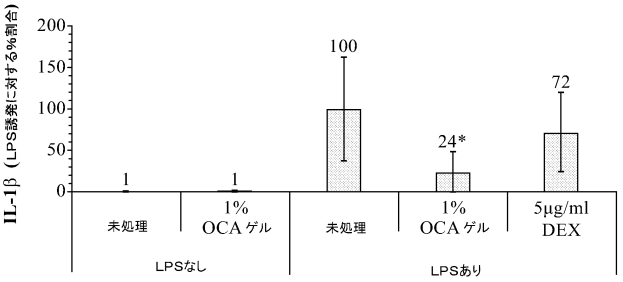


Fig. 6

【図７】

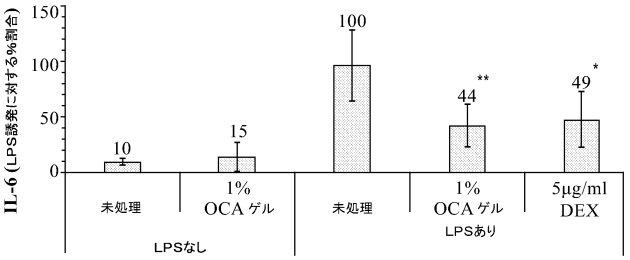


Fig. 7

【図８】

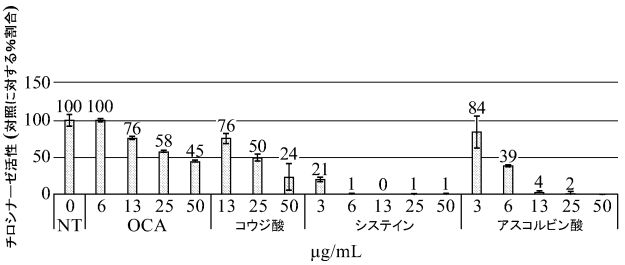


Fig. 8

【手続補正書】
【提出日】令和5年4月17日(2023.4.17)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
哺乳類における障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防する際に有効医薬品成分（ＡＰＩ）として使用するためのオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）であって、前記ＯＣＡが治療的又は美容的に活性な薬剤に結合しない、ＯＣＡ。
【請求項２】
前記障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態が炎症を含む、請求項１に記載のＯＣＡ。
【請求項３】
前記障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態又は前記炎症が、微生物感染症をさらに含む、請求項１又は２に記載のＯＣＡ。
【請求項４】
前記の障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防することは、前記障害又は前記臨床的若しくは亜臨床的状態に対する抗炎症効果を発揮することを含む、請求項１に記載のＯＣＡ。
【請求項５】
前記の前記障害又は前記臨床的若しくは亜臨床的状態に対する抗炎症効果を発揮することが、他の治療薬の非存在下で起こる、請求項４に記載のＯＣＡ。
【請求項６】
免疫応答を調節する請求項１に記載のＯＣＡ。
【請求項７】
少なくとも１つの担体と結合する請求項１に記載のＯＣＡ。
【請求項８】
前記少なくとも１つの担体が、ナノ担体又はマイクロ担体である、請求項７に記載のＯＣＡ。
【請求項９】
前記ナノ担体又は前記マイクロ担体が、ポリマー材料から構成される、請求項８に記載のＯＣＡ。
【請求項１０】
前記ポリマー材料がポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）である、請求項９に記載のＯＣＡ。
【請求項１１】
有効医薬品成分（ＡＰＩ）として治療有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）を含む医薬組成物であって、前記ＯＣＡが治療的又は美容的に活性な薬剤に結合しない、医薬組成物。
【請求項１２】
前記ＯＣＡが免疫応答を調節する、請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記ＯＣＡが少なくとも１つの担体と結合する、請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記少なくとも１つの担体が、ナノ担体又はマイクロ担体である、請求項１３に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記ナノ担体又は前記マイクロ担体が、ポリマー材料から構成される、請求項１４に記

載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記ポリマー材料がポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）である、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
経口、経腸、頬、経鼻、局所、経上皮、直腸、膣内、エアロゾル、経粘膜、表皮、経皮、皮膚、眼、肺内、皮下、皮内及び／又は非経口投与に適合された請求項１１～１６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記哺乳類がヒトである、請求項１に記載のＯＣＡ。
【請求項１９】
少なくとも１つの追加治療薬をさらに含む請求項１１～１７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
哺乳類における障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防する方法であって、有効医薬品成分（ＡＰＩ）として治療有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）を前記哺乳類に投与することを含み、
前記ＯＣＡが治療的又は美容的に活性な薬剤に結合しない
方法。
【請求項２１】
前記障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態が炎症を含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態又は前記炎症が、微生物感染症をさらに含む、請求項２０又は２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記ＯＣＡが免疫応答を調節する、請求項２０に記載の方法。
【請求項２４】
前記ＯＣＡが少なくとも１つの担体と結合する、請求項２０に記載の方法。
【請求項２５】
前記少なくとも１つの担体が、ナノ担体又はマイクロ担体である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記ナノ担体又は前記マイクロ担体が、ポリマー材料から構成される、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記ポリマー材料がポリ（乳酸グリコール酸）（ＰＬＧＡ）である、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記哺乳類における前記の障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療、緩和又は予防することが、前記哺乳類における免疫応答を調節することを含む、請求項２０～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記の前記哺乳類における免疫応答を調節することが、前記哺乳類における前記免疫応答を誘発又は増強することを含む、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記の前記哺乳類における免疫応答を調節することが、炎症を低減又は抑制することを含む、請求項２８に記載の方法。
【請求項３１】
前記の前記哺乳類における免疫応答を調節することが、少なくとも１つのサイトカイン又はサイトカインモジュレーターの産生及び／又は分泌を調節することを含む、請求項２

８～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
前記少なくとも１つのサイトカイン又はサイトカインモジュレーターが、インターフェロンγ（ＩＮＦ－γ）、腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）、インターロイキン６（ＩＬ－６）及びインターロイキン１β（ＩＬ－１β）から選択される、請求項３０に記載の方法。
【請求項３３】
前記ＯＣＡの前記投与が、前記ＯＣＡ又は前記誘導体又は前記類似体（ｏｒ　ｔｈｅ　ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅ　ｏｒ　ｔｈｅ　ａｎａｌｏｇｕｅ）の経口、経腸、頬、経鼻、局所、経上皮、直腸、膣内、エアロゾル、経粘膜、表皮、経皮、皮膚、眼、肺内、皮下、皮内及び／又は非経口投与の少なくとも１つである、請求項２０に記載の方法。
【請求項３４】
前記哺乳類に少なくとも１つの追加治療薬を投与することをさらに含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項３５】
前記哺乳類がヒトである、請求項２０に記載の方法。
【請求項３６】
哺乳類における障害又は臨床的若しくは亜臨床的状態を治療するための医薬品の製造における有効医薬品成分（ＡＰＩ）としてのオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）の使用であって、前記ＯＣＡが治療的又は美容的に活性な薬剤に結合しない、使用。
【請求項３７】
有効成分として有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）を含む化粧品組成物であって、前記ＯＣＡが治療的又は美容的に活性な薬剤に結合しない、化粧品組成物。
【請求項３８】
美白及び／又は皮膚への美容抗酸化効果に使用するための化粧品組成物であって、有効成分として有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）を含み、前記ＯＣＡが治療的又は美容的に活性な薬剤に結合しない、化粧品組成物。
【請求項３９】
対象における美白及び／又は皮膚への美容抗酸化効果のための方法であって、有効成分として有効量のオレイルシステインアミド（ＯＣＡ）を含む組成物を、前記対象に局所及び／又は経皮投与することを含み、前記ＯＣＡが治療的又は美容的に活性な薬剤に結合しない、方法。
【請求項４０】
（ｉ）オレイルシステインアミド（ＯＣＡ）、（ｉｉ）ＯＣＡと結合したナノ担体、及び（ｉｖ）ＯＣＡと結合したマイクロ担体から選択される有効医薬品成分（ＡＰＩ）であって、前記ＡＰＩが治療的又は美容的に活性な薬剤に結合しない、ＡＰＩ。
【請求項４１】
固体製剤又は液体製剤の形態である、請求項４０に記載のＡＰＩ。
【請求項４２】
凍結乾燥された固体粉末製剤の形態である、請求項４０に記載のＡＰＩ。
【請求項４３】
すぐに液体担体に再溶解できる形態である、請求項４２に記載のＡＰＩ。
【請求項４４】
前記液体担体が水性担体又は無水担体である、請求項４３に記載のＡＰＩ。
【請求項４５】
請求項４０に記載のＡＰＩ及び再溶解液体担体を含む、キット。
【請求項４６】
請求項４２及び４４のいずれか一項に記載のＡＰＩ及び少なくとも１つの液体担体を含む再溶解された製剤。
【請求項４７】
前記担体が水性である、請求項４６に記載の製剤。

【請求項４８】
即時使用又は４～２８日の期間内に使用するための請求項４６に記載の製剤。
【請求項４９】
長期使用又は保存のための請求項４６に記載の製剤。
【請求項５０】
注射用若しくは点眼薬として構成された眼科製剤である、又は点耳薬として構成された請求項４６に記載の製剤。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2021/050955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/16 A61K31/221 A61K31/222 A61K45/06 A61P17/00
A61P27/02 A61P29/00 A61K31/198 A61K31/351 A61K31/375
A61K31/573 A61K8/46 A61K9/00 A61K9/107 A61K9/51
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)
A61K A61P A61Q

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/05852 A1 (BEIERSDORF AG [DE]; KEYHANI REZA [DE] ET AL.) 2 March 1995 (1995-03-02)	1-52
Y	claims 1-2, 9, 10-15; compound Oleylcystein	1-52

X	JP S53 59041 A (KANEBO LTD) 27 May 1978 (1978-05-27)	39,42-52
Y	compounds N-oleyl cysteine JPS5850961B - N-acyl cysteine for hair dying	1-52

X	CN 110 577 480 A (CHENGDU MEDICAL COLLEGE) 17 December 2019 (2019-12-17)	1-39, 42-52
Y	claims 1-10 see the structure of the compounds on page 6 of the description or on page 3 of the claims	1-52

	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 November 2021	13/01/2022

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2021/050955

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 471 052 A1 (OHGEN RES LAB LTD [JP]) 27 October 2004 (2004-10-27)	1-39, 42-52
Y	claims 1-7 Ngeranoylcysteine; page 9; compound 24	1-52

X	WO 2014/080307 A2 (KANDULA MAHESH [IN]) 30 May 2014 (2014-05-30)	1-39, 42-52
Y	claims 1-11 kit; paragraphs [0013] - [0015], [0091] - [0092]	1-52

X	FR 2 968 300 A1 (OREAL [FR]) 8 June 2012 (2012-06-08)	39,42-52
Y	compounds are disclosed on pages 53-54 and 56-57 claims 1-17 page 39, line 37 - page 40, line 7	39,42-52

X	JP S53 104741 A (KANEBO LTD) 12 September 1978 (1978-09-12)	39,42-52
Y	K-oleyl-L-cysteine ethyl ester; claim 1	39,42-52

X	WO 2012/101638 A2 (YISSUM RES DEV CO [IL]; BENITA SIMON [IL] ET AL.) 2 August 2012 (2012-08-02) the whole document	1-52

A,P	VIZCARRA-PACHECO MARCO ET AL: "Synthesis and Characterization of a Bioconjugate Based on Oleic Acid and L-Cysteine", POLYMERS, vol. 13, no. 11, 29 May 2021 (2021-05-29), page 1791, XP055860062, DOI: 10.3390/polym13111791 Synthesis of oleylcysteineamide; pages 3-4; figure 1	1-52

X	US 2019/046486 A1 (DE RIENZO GIANLUCA [US] ET AL) 14 February 2019 (2019-02-14)	1-9, 13-15, 19-26, 30-42
Y	table 6; compound NAC	1-52

X	US 3 591 686 A (SHEFFNER AARON LEONARD) 6 July 1971 (1971-07-06)	1-9, 13-15, 19-26, 30-42
Y	claim 4; table III; compound NAC compounds N-formyl-cysteine	1-52

	-/--	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2021/050955

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 975 410 A1 (AMOREPACIFIC CORP [KR]) 20 January 2016 (2016-01-20)	38-42
Y	example 3; compound NAC	1-52
X	CN 108 175 746 A (JIANGSU JINDAI BIOTECHNOLOGY CO LTD) 19 June 2018 (2018-06-19)	1-9, 13-15, 19-26, 30-43
Y	emulsion comprising NAC; claims 1-9	1-52
X	KARIMI ZARCHI ALI AKBAR ET AL: "N -acetylcysteine-loaded PLGA nanoparticles outperform conventional N -acetylcysteine in acute lung injuries in vivo", INTERNATIONAL JOURNAL OF POLYMERIC MATERIALS., vol. 66, no. 9, 12 April 2017 (2017-04-12), pages 443-454, XP055860176, US ISSN: 0091-4037, DOI: 10.1080/00914037.2016.1236339	1-39,42, 43
Y	compounds NAC-PLGA	1-52

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IL2021/050955

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.:
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:

see additional sheet

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 an 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.:

1-52 (partially)

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IL2021/050955

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9505852 A1	02-03-1995	DE 4328871 A1	02-03-1995
		EP 0721347 A1	17-07-1996
		JP H09501925 A	25-02-1997
		WO 9505852 A1	02-03-1995
JP S5359041 A	27-05-1978	JP S5359041 A	27-05-1978
		JP S5850961 B2	14-11-1983
CN 110577480 A	17-12-2019	NONE	
EP 1471052 A1	27-10-2004	AT 519733 T	15-08-2011
		AU 2002361126 A1	30-07-2003
		BR 0215485 A	28-12-2004
		CA 2472335 A1	24-07-2003
		CA 2706826 A1	24-07-2003
		CA 2706832 A1	24-07-2003
		CA 2706833 A1	24-07-2003
		CN 1612857 A	04-05-2005
		EP 1471052 A1	27-10-2004
		EP 2399899 A1	28-12-2011
		EP 2399900 A1	28-12-2011
		EP 2404894 A1	11-01-2012
		KR 20040075072 A	26-08-2004
		KR 20090035645 A	09-04-2009
		KR 20090036149 A	13-04-2009
		KR 20090036150 A	13-04-2009
		MX PA04006636 A	04-10-2004
		TW I230162 B	01-04-2005
		US 2005119474 A1	02-06-2005
		US 2006142244 A1	29-06-2006
		US 2008113939 A1	15-05-2008
		US 2008119556 A1	22-05-2008
		WO 03059866 A1	24-07-2003
		ZA 200404877 B	27-07-2005
WO 2014080307 A2	30-05-2014	NONE	
FR 2968300 A1	08-06-2012	NONE	
JP S53104741 A	12-09-1978	NONE	
WO 2012101638 A2	02-08-2012	AU 2012210179 B2	16-06-2016
		CA 2825016 A1	02-08-2012
		CN 103442677 A	11-12-2013
		CN 105853393 A	17-08-2016
		CN 107028802 A	11-08-2017
		EP 2667843 A2	04-12-2013
		EP 2667844 A2	04-12-2013
		ES 2712779 T3	14-05-2019
		IL 226999 A	31-10-2018
		JP 6112615 B2	12-04-2017
		JP 2014505695 A	06-03-2014
		KR 20140041438 A	04-04-2014
		US 2013266625 A1	10-10-2013
		US 2014079642 A1	20-03-2014
		US 2015374627 A1	31-12-2015
		US 2016228497 A1	11-08-2016
		US 2019201478 A1	04-07-2019

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

International Application No. PCT/IL2021/050955

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-52(partially)

Compounds of formula (I) wherein R1 is C2-C25 alkenyl or C2-C25 alkynyl, including OCA being in a formulation and its use in treating or preventing a clinical condition such as inflammation as well as skin whitening.

---

2. claims: 1-52(partially)

Compounds of formula (I) wherein R1 is H being in a formulation and its use in treating or preventing a clinical condition such as inflammation as well as skin whitening.

---

3. claims: 1-52(partially)

Compounds of formula (I) wherein R1 is C1-C25 alkyl being in a formulation and its use in treating or preventing a clinical condition such as inflammation as well as skin whitening.

---

4. claims: 1-52(partially)

Compounds of formula (I) wherein R1 is a cyclic group being in a formulation and its use in treating or preventing a clinical condition such as inflammation as well as skin whitening.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IL2021/050955

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2012101638 A2	02-08-2012
		WO 2012101639 A2	02-08-2012
US 2019046486	A1 14-02-2019	AU 2018318091 A1	13-02-2020
		BR 112020002244 A2	04-08-2020
		CA 3072092 A1	21-02-2019
		CL 2020000383 A1	28-08-2020
		CN 111295186 A	16-06-2020
		CO 2020001627 A2	09-06-2020
		EP 3684350 A1	29-07-2020
		JP 2020530843 A	29-10-2020
		KR 20200040276 A	17-04-2020
		MA 50155 A	29-07-2020
		PE 20200748 A1	24-07-2020
		SG 11202001131T A	30-03-2020
		TW 201919602 A	01-06-2019
		US 2019046486 A1	14-02-2019
		WO 2019036442 A1	21-02-2019
US 3591686	A 06-07-1971	NONE	
EP 2975410	A1 20-01-2016	CN 105190315 A	23-12-2015
		EP 2975410 A1	20-01-2016
		HK 1213052 A1	24-06-2016
		KR 20140112203 A	23-09-2014
		TW 201441372 A	01-11-2014
		WO 2014142552 A1	18-09-2014
CN 108175746	A 19-06-2018	NONE	

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
A61K	*47/56*	*(2017.01)*	A61K	47/56		
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K	*8/44*	*(2006.01)*	A61K	8/44		
A61Q	*19/02*	*(2006.01)*	A61Q	19/02		
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02		
A61P	*27/16*	*(2006.01)*	A61P	27/16		

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

イスラエル国 テル アヴィヴ ６４５８５０９，アダム ハコーエン ストリート ３

(72)発明者 ナサール，タヘル

イスラエル国 クファル トゥルアン １６９５０００，ピー．オー．ボックス ２６４６，アンワー ストリート

(72)発明者 パールマン，リキ

イスラエル国 ベイト ザイット ９０８１５００，マーレ ハシタ ストリート ２４１

(72)発明者 ベン イェフダ，ディナ

イスラエル国 メヴァセレト シオン ９０７２００４，メヴォ ヤハロム ストリート ４

(72)発明者 アブド－エラフマン，イハブ

イスラエル国 アブ ゴッシュ ９０８４５００，ハヤスミン ストリート ３

(72)発明者 カイリ，ノハ

イスラエル国 エルサレム ９１６０２０１，ベイット ハニナ，ピー．オー．ボックス ６０２１０

Fターム（参考） 4C076 AA11 AA24 AA29 BB01 BB21 BB24 BB31 CC04 CC41 EE59
4C083 AC661 CC02
4C084 AA19 NA05 ZB111 ZC751
4C206 AA01 AA02 AA03 GA03 GA37 MA01 MA02 MA04 MA33 MA36
MA63 MA72 MA75 MA78 MA80 MA83 MA85 NA14 ZA33 ZA34 ZB07
ZB11 ZB32 ZC75
4H006 AA01 AA03 AB20 TA04 TB55