(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7645808号
(P7645808)

(45)発行日　令和7年3月14日(2025.3.14)

(24)登録日　令和7年3月6日(2025.3.6)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　8/88　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	8/88
Ａ６１Ｑ　19/00　(2006.01)		Ａ６１Ｑ	19/00
Ａ６１Ｐ　17/10　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	17/10
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	29/00
Ａ６１Ｐ　31/04　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	31/04

ＦＩ

請求項の数　21　（全35頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-557286(P2021-557286)
(86)(22)出願日　令和2年2月21日(2020.2.21)
(65)公表番号　特表2022-527901(P2022-527901A)
(43)公表日　令和4年6月7日(2022.6.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/019173
(87)国際公開番号　WO2020/197669
(87)国際公開日　令和2年10月1日(2020.10.1)
審査請求日　令和5年2月20日(2023.2.20)
(31)優先権主張番号　62/823,730
(32)優先日　平成31年3月26日(2019.3.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　524033777
ルーカス マイヤー コスメティックス
フランス ９１３００ マシー リュー エラ マイヤール １３
(74)代理人　100094569
弁理士　田中 伸一郎
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100111796
弁理士　服部 博信
(74)代理人　100123766

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ざ瘡が起こりやすい皮膚およびざ瘡性皮膚の予防および管理におけるポリリシンデンドリマーの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ざ瘡が起こりやすい皮膚もしくは吹き出物が出やすい皮膚の管理のため、または尋常性ざ瘡の処置もしくは予防のための、活性成分としてのポリリシンデンドリマーまたはその塩を含み、前記ポリリシンデンドリマーが、ＤＰｎ４０～６０を有する第２世代の非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである、化粧品または薬剤。

【請求項２】

ポリリシンデンドリマーまたはその塩が、皮膚の微生物叢を回復するまたは再バランスさせるための活性成分である、請求項１に記載の化粧品または薬剤。

【請求項３】

ポリリシンデンドリマーまたはその塩が、皮膚のＣ．アクネスの多様性を回復するための活性成分である、請求項１に記載の化粧品または薬剤。

【請求項４】

ポリリシンデンドリマーまたはその塩が、皮膚における、ファイロタイプＩＡ１、ＩＡ２、ＩＢ又はＩＣに属するざ瘡性Ｃ．アクネス株の存在量を低下させる活性成分である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化粧品または薬剤。

【請求項５】

ポリリシンデンドリマーまたはその塩が、皮膚における、ファイロタイプＩＩまたはＩＩＩに属するＣ．アクネス株から選択される非ざ瘡性Ｃ．アクネス株の存在量を増加させる活性成分である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化粧品または薬剤。

【請求項６】
ポリリシンデンドリマーまたはその塩が、さらに以下：
－ 皮膚の外観および感触の改善、および／または
－ 皮膚の快適さの回復、および／または
－ 吹き出物の予防、改善または処置、および／または
－ 皮膚の消炎、および／または
－ 皮膚の赤みまたは皮膚炎症の軽減または予防、および／または
－ 皮脂分泌量の低下、および／または
－ 面皰、膿疱および丘疹などの目視可能な病変の軽減、および／または
－ 皮膚落屑の改善
の活性を有する活性成分である、請求項１～５のいずれか１項に記載の化粧品または薬剤。
【請求項７】
ポリリシンデンドリマーが、ＤＰｎ４６～５０を有する第２世代の非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである、請求項１～６のいずれか１項に記載の化粧品または薬剤。
【請求項８】
ポリリシンデンドリマーが、ε－アミノ基がポリ－Ｌ－リシン部分によりそれぞれ置換されている、直鎖状ポリ－Ｌ－リシンコアを有するポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化粧品または薬剤。
【請求項９】
直鎖状ポリ－Ｌ－リシンコアが、長さが６～１０個のリシン残基を含有し、かつ／またはε－アミノ基上にグラフトされているポリ－Ｌ－リシン部分が、長さが２～６個のリシン残基を有する、請求項８に記載の化粧品または薬剤。
【請求項１０】
直鎖状ポリ－Ｌ－リシンコアが、長さが８個のリシン残基を含有し、かつε－アミノ基上にグラフトされているポリ－Ｌ－リシン部分が、長さが５個のリシン残基を有する、請求項９に記載の化粧品または薬剤。
【請求項１１】
ポリリシンデンドリマーが、対陰イオンが酢酸陰イオンであるポリ陽イオン性デンドリマーの形態にある、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化粧品または薬剤。
【請求項１２】
スージングクリーム、角質除去製品、デイリークリームまたはゲル製品、クラリファイイングトナーまたはローション、ピューリファイングクレンザー、吹き出物改善クリームまたはスティック、およびコンシーラースティックまたはクリームからなる群から選択される化粧品組成物中に存在し、前記化粧品組成物が、ざ瘡性皮膚、吹き出物が出やすい皮膚またはざ瘡が起こりやすい皮膚に使用される、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化粧品または薬剤。
【請求項１３】
ビタミンＡ、レチノイド、殺細菌剤、アゼライン酸、サリチル酸、抗炎症剤、抗赤み剤、消炎剤およびそれらの組合せからなる群から選択されるもう１つの活性成分と組み合わせて使用される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化粧品または薬剤。
【請求項１４】
ざ瘡性皮膚、ざ瘡の起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚の管理に使用するための局所用組成物であって、活性成分としてのポリリシンデンドリマー、および１種またはいくつかの賦形剤を含み、前記ポリリシンデンドリマーが、ＤＰｎ４０～６０を有する第２世代の非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである、局所用組成物。
【請求項１５】
前記ポリリシンデンドリマーが、請求項７～１１のいずれか１項に記載のポリリシンデンドリマーである、請求項１４に記載の使用のための局所用組成物。
【請求項１６】

－　０．１～１００ｐｐｍのポリリシンデンドリマー、
－　０％～２０％の１種または複数の追加の活性剤、および
－　７０％～９９．９９９９％の１種または複数の賦形剤
を含む、請求項１４又は１５に記載の使用のための局所用組成物であって、
百分率が、該組成物の総質量に対する質量基準で表される、
局所用組成物。
【請求項１７】
吹き出物が出やすい皮膚またはざ瘡が起こりやすい皮膚を有する対象における、皮膚の外観および感触を改善する化粧的方法であって、前記対象に有効量のポリリシンデンドリマーまたはその組成物を局所投与するステップを含み、前記ポリリシンデンドリマーが、ＤＰｎ４０～６０を有する第２世代の非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである、化粧的方法。
【請求項１８】
前記ポリリシンデンドリマーが、請求項７～１１のいずれか１項に記載のポリリシンデンドリマーである、請求項１７に記載の化粧的方法。
【請求項１９】
尋常性ざ瘡の処置または予防のための局所用組成物の製造における、ポリリシンデンドリマーの使用であって、前記ポリリシンデンドリマーが、ＤＰｎ４０～６０を有する第２世代の非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである、使用。
【請求項２０】
局所用組成物が、ざ瘡性皮膚の微生物叢を回復するまたは再バランスさせるためのものである、請求項１９に記載の使用。
【請求項２１】
ポリリシンデンドリマーが、請求項７～１１のいずれか１項に記載のポリリシンデンドリマーである、請求項１９または２０に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
単にざ瘡としても知られている尋常性ざ瘡は、皮脂を生成する分泌腺（脂腺性毛包）の一般的な慢性炎症性疾患である。ざ瘡は、炎症を起こした隆起（丘疹、膿疱、結節および嚢腫）、面皰（黒ニキビおよび白ニキビ）、および皮膚の瘢痕の形成をもたらす。ざ瘡は、皮膚科医および他の医療従事者によって処置される最も一般的な障害の１つである。世界人口の９０％超が、その生涯のある時点でざ瘡に罹患する。ざ瘡の病因は、多元的であり、相互関連する機構を伴う４つの重要な因子：皮脂生成の増大、過角化、皮膚炎症およびクチバクテリウム・アクネス（Ｃｕｔｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｃｎｅｓ）の増殖を含む。
クチバクテリウム・アクネス（以前のプロピオニバクテリウム・アクネス（Ｐｒｏｐｉｏｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｃｎｅｓ））は、顔面および背中に多い、皮膚のヒト脂腺性毛包に偏在する。Ｃ．アクネスは、正常な皮膚の微生物叢の広く見られるメンバーであり、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）などのいくつかの病原性細菌の発生を阻害することによって、および毛嚢脂腺毛包における酸性ｐＨの酸を維持することによって正常な皮膚の微生物叢の維持に重要な役割を果たす。Ｃ．アクネスは片利共生性であるが、炎症を促進することによるざ瘡の病因に関与していると一般に考えられている。実際に、いくつかの検討により、皮膚において、Ｃ．アクネスは、単球およびケラチノサイトにより発現されるＴｏｌｌ様受容体により先天性免疫を活性化し、インターロイキンの分泌を増大することが示されている。その他に、Ｃ．アクネスは、とりわけ、留置式医療用装具の観点では、日和見感染と関連することが示された。皮膚の微生物叢のバランス、ざ瘡炎症状態および日和見感染におけるその二面性の役割により、Ｃ．アクネスのある種の株は潜在的病原性および潜在的炎症性の向上を特徴とするという仮説に至った。

【０００２】
系統発生学的検討により、Ｃ．アクネスの遺伝的集団構造への貴重な洞察がもたらされた。Ｃ．アクネスは、総合的なクローン構造を有すること、およびその分離株は、タイプＩＡ１、ＩＡ２、ＩＢ、ＩＣ、ＩＩおよびＩＩＩと指定されたいくつかの統計的に有意な分岐群またはファイログループに分類することができることが示された。これらのファイログループは、感染の具体的なタイプとのその関連性に差異を示し、推定上の病原性決定因子のその生成、炎症可能性、抗生物質耐性、侵襲特性および形態学的特徴が様々であることが示された。Ｃ．アクネスのファイロタイプＩＡ１、ＩＡ２、ＩＢ、ＩＣは、ざ瘡株として特定されている一方、ファイロタイプＩＩおよびＩＩＩは、非ざ瘡株として分類されている。ファイロタイプＩＡ１は、ざ瘡株において最も豊富に存在する株であることが示された一方、ファイロタイプＩＩおよびＩＩＩは、健常な非ざ瘡性の皮膚に大部分が存在する。
【０００３】
実際に、いくつかの独立した疫学的検討により、タイプＩＡ１のファイログループに由来するクロナールコンプレックスと中度から重度のざ瘡との間に相関関係があることが示された（Scholz et al., PlosOne, 2014, e104199, Barnard et al. Journal of Clinical Microbiology, 2015, 53, 1149-1155）。
最近、Ｄａｇｎｅｌｉｅら（Acta Derm Venereol, 2018; 98:262-267）は、重度のざ瘡を有する患者における様々なファイロタイプ、クロナールコンプレックス（ＣＣ）および単一遺伝子座配列タイピング（ＳＬＳＴ）のタイプを決定し、健常患者に対して比較した。健常患者は、ファイロタイプＩＡ１（３９．１％）およびＩＩ（４３．４％）を有している一方、ざ瘡群は、ＩＡ１（８４．４％）を非常に多く、とりわけ背中（９５．６％）に有することをＤａｇｎｅｌｉｅらは示した。ＩＡ１　ＳＬＳＴタイプは、重度のざ瘡と大きく関係した。留意すべきことに、Ｄａｇｎｅｌｉｅらは、顔面と背中の両方の炎症が重度のざ瘡は、Ｃ．アクネス多様性集団がかなり喪失していることと関連していることを報告した。微生物叢は、皮膚の先天性免疫をモジュレートするので、多様性のこのような喪失は、炎症の引き金となり、炎症性ざ瘡病変を促進し得ると考えられる。非常に最近の出版物では、Ｄａｇｎｅｌｉｅらは、皮膚（ｓｉｎ）表面のＣ．アクネスの部分群の多様性の喪失が、自然免疫系の活性化、すなわち皮膚炎症の発症の引き金となるという証拠を提示した（Dagnelie et al., JEADV, 2019; 33:2340-2348）。
【０００４】
現在の時点で、ざ瘡の重症度に応じて、ざ瘡を管理する処置方針がいくつか存在する。その処置とは、２つのタイプの活性成分：抗炎症作用を発揮し、皮膚落屑を正常化し、コネドリティック作用（ｃｏｍｅｄｏｌｙｔｉｃ　ａｃｔｉｏｎ）を発揮する局所レチノイド、ならびに皮膚表面のＣ．アクネスの総合的な存在量を低下させるために使用される過酸化ベンゾイルなどの抗生物質および殺細菌剤に本質的に基づいている。中度および重度のざ瘡の処置は、一般に、局所併用療法をベンジル過酸化物（ｂｅｎｚｙｌ　ｐｅｒｏｘｉｄｅ）およびレチノイドまたは抗生物質と組み合わせる。抗生物質およびイソトレチノインにより経口処置もまた処方され得る。女性では、併用経口丸剤も処方され得る。不運なことに、これらの処置は、皮膚刺激、皮膚炎または光過敏性などのいくつかの欠点も有する。抗生物質の使用はまた、抗生物質の耐性問題のため賛否両論があり、微生物叢の不均衡化をもたらす恐れがある。
しかし、これらの処置のいずれも、ざ瘡性Ｃ．アクネス株に比べて非ざ瘡性Ｃ．アクネス株を促進するよう、皮膚の微生物叢を再バランスすることを目的とするものではない。
したがって、ざ瘡性皮膚、同様にざ瘡を起こしやすい皮膚および吹き出物が出やすい皮膚を管理する代替方法が必要とされている。
【発明の概要】
【０００５】
本発明は、ざ瘡が起こりやすい皮膚および吹き出物が出やすい皮膚の管理における、活性成分としてのポリリシンデンドリマーまたはその塩の化粧的非治療的使用に関する。本

発明はまた、尋常性ざ瘡を処置または予防するための活性成分としてのポリリシンデンドリマーまたはその塩の使用に関する。

一部の実施形態では、ポリリシンデンドリマーまたはその塩は、皮膚の微生物叢を回復するまたは再バランスさせるため、好ましくは皮膚におけるＣ．アクネスの多様性を回復するための活性成分として使用される。例えば、ポリリシンデンドリマーまたはその塩は、皮膚における、ざ瘡性Ｃ．アクネス株、好ましくはファイロタイプＩＡ１、ＩＡ２、ＩＢおよびＩＣ、より好ましくはファイロタイプＩＡ１に属するＣ．アクネス株の存在量を低下させる活性成分として使用されてもよい。代替としてまたはさらに、ポリリシンデンドリマーまたはその塩は、皮膚における、非ざ瘡性Ｃ．アクネス株、好ましくはファイロタイプＩＩまたはＩＩＩ、好ましくはファイロタイプＩＩに属するＣ．アクネス株の存在量を増加させるために使用されてもよい。

【０００６】

一部の実施形態では、ポリリシンデンドリマーまたはその塩は、ざ瘡性皮膚、ざ瘡が起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚において、活性成分として、以下：

－　皮膚の外観および感触の改善、および／または
－　皮膚の快適さの回復、および／または
－　吹き出物の予防、改善または処置、および／または
－　皮膚の消炎化、および／または
－　皮膚の赤みまたは皮膚炎症の軽減または予防、および／または
－　皮脂分泌量の低下、および／または
－　面皰、膿疱および丘疹などの目視可能な病変の軽減、および／または
－　皮膚落屑の改善

のために使用される。

一部の実施形態では、ポリリシンデンドリマーは、４８などのＤＰｎ４０～６０、好ましくは４６～５０を有する第２世代の非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである。

一部の他の実施形態では、ポリリシンデンドリマーは、ε－アミノ基が、ポリ－Ｌ－リシン部分により置換されている、直鎖状ポリ－Ｌ－リシンコアを有するポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである。例えば、直鎖状ポリ－Ｌ－リシンコアは、長さが６～１０個、好ましくは８個のリシン残基を含有し、かつ／またはε－アミノ基上にグラフトされているポリ－Ｌ－リシン部分は、長さが２～６個、好ましくは５個のリシン残基を有する。

【０００７】

一部のさらなる実施形態では、ポリリシンデンドリマーは、対陰イオンが酢酸陰イオンである、ポリ陽イオン性デンドリマーの形態にある。このようなデンドリマーの例が、図７に提示されている。

ポリリシンデンドリマーは、非医療用組成物、化粧品組成物または皮膚化粧品組成物において、活性成分として存在することができる。目的の化粧品組成物の例は、スージングクリーム、角質除去製品、デイリークリームまたはゲル製品、クラリファイイングトナーまたはローション、ピューリファイングクレンザー、吹き出物改善クリームまたはスティック、およびコンシーラースティックまたはクリームを包含する。

一部の実施形態では、ポリリシンデンドリマーは、ビタミンＡ、レチノイド（アダパレン、トレチノインまたはタザロテンなど）、殺細菌剤（過酸化ベンゾイルおよびデカンジオール）、アゼライン酸、サリチル酸、抗炎症剤（ダプソンまたはメラレウカ・アルテルニフォリア（Ｍｅｌａｌｅｕｃａ　ａｌｔｅｒｎｉｆｏｌｉａ）（ティーツリー）オイルなど）、抗赤み剤、消炎剤およびそれらの組合せから選択される活性成分と組み合わせて使用することができる。

【０００８】

本発明はまた、ざ瘡性皮膚、ざ瘡の起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚を管理する際に使用するための局所用組成物であって、活性成分としてのポリリシンデンドリマー、および１種またはいくつかの賦形剤を含む、局所用組成物に関する。局所用組成

物は、以下：
－　好ましくは請求項７～１０のいずれか１項に定義されている、０．１～１００ｐｐｍのポリリシンデンドリマー、
－　０％～２０％の１種または複数の追加の活性剤、および
－　７０％～９９．９９９９％の１種または複数の賦形剤
を含むことができ、
百分率は、該組成物の総質量に対する質量基準で表されている。
本発明のさらなる目的は、対象におけるざ瘡を処置または予防する方法であって、前記対象に有効量のポリリシンデンドリマーまたはその組成物を局所投与するステップを含む、方法である。本発明はまた、ざ瘡皮膚、吹き出物が出やすい皮膚またはざ瘡が起こりやすい皮膚において、微生物叢を回復するまたは再バランスさせる方法であって、前記対象に有効量のポリリシンデンドリマーまたはその組成物を局所投与するステップを含む、方法に関する。
【０００９】
本発明は、ざ瘡、吹き出物が出やすい皮膚またはざ瘡が起こりやすい皮膚を有する対象における、皮膚の外観および感触を改善する、かつ／または皮膚の快適さを回復する、かつ／または吹き出物および／もしくはざ瘡病変を予防、改善または処置する、かつ／または皮膚を消炎する、かつ／または毛穴を見えにくくする（および、したがって皮膚を滑らかにする）、かつ／または皮膚の赤みおよび／もしくは皮膚炎症を軽減または予防する、かつ／または皮脂分泌量を低下させる、かつ／またはてかりおよび／または脂性の外観の少ない皮膚にする、かつ／または皮膚を改善する方法であって、前記対象に有効量のポリリシンデンドリマーまたはその組成物を局所投与するステップを含む、方法にさらに関する。
本発明はまた、上記のざ瘡が起こりやすい皮膚、吹き出物が出やすい皮膚もしくはざ瘡性皮膚を管理または処置するための局所用組成物の製造における、ポリリシンデンドリマー、好ましくはポリ－Ｌ－リシンデンドリマーの使用に関する。
【図面の簡単な説明】
【００１０】
【図１】正常なヒト真皮線維芽細胞における、本発明によるＧ２デンドリマーの抗炎症作用を示す図である。ヒドロコルチゾン（０．０５μｇ／ｍＬ）またはＧ２デンドリマー（１０$^{-9}$Ｍ、１０$^{-8}$Ｍ、１０$^{-7}$Ｍまたは１０$^{-6}$Ｍ）の存在下で、細胞を０．０００３ｎｇ／ｍＬのＩＬ－αにより処理し、ＩＬ－８の生成量をＩＬ－８　ＥＬＩＳＡアッセイによって決定した。*ｐ＜０．０５、**ｐ＜０．０１、***ｐ＜０．００１。
【図２】実施例５において使用した尋常性ざ瘡のｅｘ　ｖｉｖｏモデルにおける、生成物の施用の予定を示す概略図である。Ｄ０、Ｄ１、Ｄ４およびＤ６に、Ｇ２デンドリマーを２ｐｐｍまたは５ｐｐｍで、次いでＣ．アクネス（１時間）、施用した。
【図３】Ｃ．アクネスが接種されたヒト皮膚外植片における、ＴＲＬ２発現に及ぼすＧ２デンドリマーの効果を示す図である。Ｃ．アクネスまたはＧ２により処置をしない外植片を対照として使用した。
【図４】Ｃ．アクネスのざ瘡株（ＲＴ４およびＲＴ５）およびＣ．アクネスの非ざ瘡株（ＲＴ６）の膜流動性に及ぼすＧ２デンドリマーの効果を示す図である。Ｇ２デンドリマーは、ざ瘡株において、膜流動性を特異的かつ有意に増大させる。
【図５Ａ】処置して２８日後の、炎症性病変（すなわち、膿疱および丘疹）（図５Ａ）、貯留性病変（すなわち、黒ニキビおよび白ニキビ）（図５Ｂ）および黒ニキビの数、ならびに皮脂排出速度（図５Ｃ）に及ぼす、プラセボクリーム（プラセボ）と比較した、Ｇ２デンドリマー（Ｇ２）を含有する試験クリームによる処置の効果を評価する目的の臨床的検討の結果を示している。
【図５Ｂ】処置して２８日後の、炎症性病変（すなわち、膿疱および丘疹）（図５Ａ）、貯留性病変（すなわち、黒ニキビおよび白ニキビ）（図５Ｂ）および黒ニキビの数、ならびに皮脂排出速度（図５Ｃ）に及ぼす、プラセボクリーム（プラセボ）と比較した、Ｇ２

デンドリマー（Ｇ２）を含有する試験クリームによる処置の効果を評価する目的の臨床的検討の結果を示している。
【図５Ｃ】処置して２８日後の、炎症性病変（すなわち、膿疱および丘疹）（図５Ａ）、貯留性病変（すなわち、黒ニキビおよび白ニキビ）（図５Ｂ）および黒ニキビの数、ならびに皮脂排出速度（図５Ｃ）に及ぼす、プラセボクリーム（プラセボ）と比較した、Ｇ２デンドリマー（Ｇ２）を含有する試験クリームによる処置の効果を評価する目的の臨床的検討の結果を示している。
【図５Ｄ】処置して２８日後の、炎症性病変（すなわち、膿疱および丘疹）（図５Ａ）、貯留性病変（すなわち、黒ニキビおよび白ニキビ）（図５Ｂ）および黒ニキビの数、ならびに皮脂排出速度（図５Ｃ）に及ぼす、プラセボクリーム（プラセボ）と比較した、Ｇ２デンドリマー（Ｇ２）を含有する試験クリームによる処置の効果を評価する目的の臨床的検討の結果を示している。
【図５Ｅ】処置の２８日後の、それぞれ、Ｓｉｍｐｓｏｎ指数およびＳｈａｎｎｏｎ指数を使用する、Ｃ．アクネス株の多様性を示す図である。臨床試験のプロトコルおよび結果が、実施例８に詳述されている。
【図５Ｆ】処置の２８日後の、それぞれ、Ｓｉｍｐｓｏｎ指数およびＳｈａｎｎｏｎ指数を使用する、Ｃ．アクネス株の多様性を示す図である。臨床試験のプロトコルおよび結果が、実施例８に詳述されている。
【図６Ａ】非ざ瘡株ＲＴ６により形成されたバイオフィルム、およびざ瘡株ＲＴ５から形成されたバイオフィルムに及ぼす、本発明のデンドリマーの効果を示す図である。Ｇ２デンドリマーは、両方の株のバイオフィルムの厚さを低下させる。留意すべきことに、Ｇ２デンドリマーは、ＲＴ５株により形成されるバイオフィルムにおけるバイオマス密度を有意に低下させた一方、ＲＴ６株により形成されるバイオフィルムのバイオマス密度に対しては有意な効果を有さなかった。
【図６Ｂ】非ざ瘡株ＲＴ６により形成されたバイオフィルム、およびざ瘡株ＲＴ５から形成されたバイオフィルムに及ぼす、本発明のデンドリマーの効果を示す図である。Ｇ２デンドリマーは、両方の株のバイオフィルムの厚さを低下させる。留意すべきことに、Ｇ２デンドリマーは、ＲＴ５株により形成されるバイオフィルムにおけるバイオマス密度を有意に低下させた一方、ＲＴ６株により形成されるバイオフィルムのバイオマス密度に対しては有意な効果を有さなかった。
【図７】本発明のポリリシンデンドリマーの例を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００１１】
本出願人は、本明細書において「Ｇ２デンドリマー」と称するリシン残基の「樹様」ポリマーが、２０ｐｐｍのＭＩＣで、ファイロタイプＩＡ１に属するざ瘡性Ｃ．アクネス株に対して抗菌活性を示すことを示した。さらに、Ｇ２デンドリマーは、角質溶解作用をモジュレートし、Ｐ．アクネスのコロニー形成に関連することが知られている免疫および炎症カスケードを低下させる。本出願人は、このポリ－Ｌ－リシンデンドリマーは、Ｃ．アクネスのざ瘡株を特異的に標的することができることをさらに示した。留意すべきことに、実施例６により、ファイロタイプＩＡ１（ＲＴ４およびＲＴ５）に属するざ瘡性リボタイプにおいて、Ｇ２デンドリマーが膜流動性を有意に増加させる一方、ファイロタイプＩＩに属する非ざ瘡性リボタイプＲＴ６に対して有意な効果を有さないことを示された。言い換えると、この結果は、Ｇ２デンドリマーが、ざ瘡株の細胞膜を特異的に不安定化し、こうして、非ざ瘡性Ｃ．アクネス株を損傷することなく、ざ瘡株の増殖を阻害することができることを示唆している。他には、実施例７は、Ｇ２デンドリマーが、ざ瘡株ＲＴ５により形成されるバイオフィルムにおけるバイオマス密度を有意に低下させる一方、非ざ瘡性ＲＴ６株により形成されるバイオフィルムにおけるバイオマス密度に対しては有意な効果を有さなかったことを示している。したがって、ポリリシンデンドリマーは、ざ瘡株のバイオフィルムを不安定化することによるざ瘡株に対する選択的かつ特異的阻害作用を発揮すると同時に、どの株であろうとも、バイオフィルムの厚さを低下させることによって

、Ｃ．アクネスバイオフィルムにより引き金となる炎症応答を軽減することが期待される。
【００１２】
吹き出物（ｂｌｅｍｉｓｈｅｓ）および病変を管理し、ざ瘡性皮膚における皮膚の微生物叢を改善するための本発明のＧ２デンドリマーの有効性を臨床的に確認した。本出願人は、Ｇ２デンドリマーを低濃度（２ｐｐｍ）で含有するクリームによる２８日間の処置により、プラセボクリームによる処置と比較すると、特に、丘疹、膿疱、黒ニキビおよび貯留性病変などのざ瘡吹き出物および病変の数を低下させることによって、皮膚の外観が有意に改善されることを示した。Ｇ２含有クリームは、皮膚の皮脂分泌速度を低下させることがさらに可能であった。留意すべきことに、顔面試料に行ったゲノム解析により、Ｇ２デンドリマー含有組成物は、Ｃ．アクネス株の多様性を増大することによって、皮膚の微生物叢が改善されることが示された。文献においてざ瘡を促す株と特定されたファイロタイプＩＡ１株の存在量が低下した一方、非ざ瘡性ファイロタイプＩＩ株の存在量は、Ｇ２含有組成物により処置された皮膚に由来する試料では増加した。言い換えると、ポリリシンデンドリマーは、ざ瘡性皮膚において、Ｃ．アクネス（Ｃ．ａｃｎｅｉｃ）の多様性を再バランスすることが可能な薬剤となることが示された。
【００１３】
まとめると、これらの結果は、ポリリシンデンドリマーは、ざ瘡およびざ瘡が起こりやすい皮膚および吹き出物が出やすい皮膚において、吹き出物を管理するおよび皮膚の微生物叢を回復するのに有効な活性剤であることを実証している。
したがって、本発明は、ざ瘡性皮膚、ざ瘡が起こりやすい皮膚および吹き出物が出やすい皮膚の管理における活性剤としての、ポリリシンデンドリマー、好ましくはポリ－Ｌ－リシンデンドリマーの使用に関する。
本発明はまた、尋常性ざ瘡（ｖｕｌｇａｒｉｓ　ａｃｎｅ）の予防または処置における、ならびに／または尋常性ざ瘡に関連する吹き出物および皮膚の病変の管理における、活性剤としてのポリリシンデンドリマーの使用に関する。
【００１４】
本発明はまた、ざ瘡皮膚、ざ瘡が起こりやすい皮膚および吹き出物－ざ瘡皮膚から選択される、皮膚タイプを有する対象において、以下：
－　皮膚の外観および感触を改善するための、ならびに／または
－　皮膚の快適さを回復するための、ならびに／または
－　吹き出物を予防、改善または処置するための、ならびに／または
－　ざ瘡病変を予防、改善または処置するための、ならびに／または
－　皮膚を消炎するための、ならびに／または
－　毛穴が見えにくいようにするための、ならびに／または
－　皮膚の赤みもしくは皮膚炎症を軽減または予防するため、ならびに／または
－　皮脂分泌量を低下させるため、ならびに／またはてかりおよび／もしくは脂性の外観の少ない皮膚にするため、
－　目視可能な病変：黒ニキビ、膿疱および丘疹を軽減するため、ならびに／または
－　皮膚落屑（例えば、角質溶解作用を発揮させることによって）を改善するための
活性剤としての、ポリリシンデンドリマー、好ましくはポリ－Ｌ－リシンデンドリマーの使用に関する。
【００１５】
本発明はまた、ざ瘡皮膚、ざ瘡が起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚において、微生物叢を回復するまたは再バランスさせるための、ポリリシンデンドリマーの使用、好ましくはポリ－Ｌ－リシンデンドリマーに関する。より正確には、本発明のポリリシンデンドリマーは、皮膚、好ましくはざ瘡およびざ瘡の起こりやすい皮膚における、ざ瘡性Ｃ．アクネス株の存在量を低下させるために、薬剤として使用される。別のまたは追加的な実施形態では、本発明のポリリシンデンドリマーは、皮膚、好ましくはざ瘡またはざ瘡の起こりやすい皮膚において、非ざ瘡性Ｃ．アクネスの存在量を増加させるためのものである。本発明はまた、ざ瘡性Ｃ．アクネス株によって、皮膚のコロニー形成を予防ま

たは低下させる、ポリリシンデンドリマーの使用に関する。本発明は、ざ瘡性皮膚またはざ瘡が起こりやすい皮膚において、Ｃ．アクネスファイロタイプＩＩまたはＩＩＩの存在量の増加を可能にすると同時に、例えば、Ｃ．アクネスのファイロタイプＩＡ１の存在量を低下させることによって、Ｃ．アクネスの多様性を増大させるためのポリリシンデンドリマーの使用にさらに関する。

【００１６】

さらに一般的な態様では、本発明は、特に、ざ瘡またはざ瘡が起こりやすい皮膚において、皮膚の微生物叢のバランスを回復するため、活性剤としてポリリシンデンドリマーの使用、好ましくはポリ－Ｌ－リシンデンドリマーに関する。さらなる態様では、本発明は、Ｃ．アクネス集団のアンバランスに関連する皮膚の構成異常を予防または処置するための、ポリリシンデンドリマー、好ましくはポリ－Ｌ－リシンデンドリマーの使用に関する。

本発明はまた、とりわけ、ざ瘡性皮膚、ざ瘡の起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚を有する対象における、皮膚の微生物叢ホメオスタシスを維持または回復するため、活性剤としてポリリシンデンドリマーの使用、好ましくはポリ－Ｌ－リシンデンドリマーに関する。

本発明のさらなる態様は、対象における、ざ瘡性皮膚、ざ瘡が起こりやすい皮膚および吹き出物が出やすい皮膚から選択される皮膚タイプを管理する方法であって、前記対象に有効量のポリリシンデンドリマーを局所投与するステップを含む、方法に関する。このような方法は、例えば、対象における皮膚の吹き出物および皮膚の病変を処置する、これらを軽減するおよび／またはこれらの発病を遅延させることによって、対象における皮膚の外観を改善することが可能である。

【００１７】

本発明はまた、対象におけるざ瘡を処置または予防する方法であって、前記対象に有効量のポリリシンデンドリマーを局所投与するステップを含む、方法に関する。本発明の別の目的は、ざ瘡、ざ瘡が起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚を有する対象における、皮膚の外観および感触を改善する、かつ／または皮膚の快適さを回復する、かつ／または吹き出物および／もしくはざ瘡病変を予防、改善または処置する、かつ／または皮膚を消炎する、かつ／または毛穴を見えにくくする（および、したがって皮膚を滑らかにする）、かつ／または皮膚の赤みおよび／もしくは皮膚炎症を軽減または予防する、かつ／または皮脂分泌量を低下させる、かつ／またはてかりおよび／もしくは脂性の外観の少ない皮膚にする、かつ／または皮膚を改善する方法であって、前記対象に有効量のポリリシンデンドリマーを局所投与するステップを含む、方法である。本発明は、ざ瘡皮膚またはざ瘡が起こりやすい皮膚において、微生物叢を回復するまたは再バランスさせる方法であって、前記対象に有効量のポリリシンデンドリマーを局所投与するステップを含む、方法にさらに関する。

【００１８】

本発明はまた、上記のざ瘡が起こりやすい皮膚、吹き出物が出やすい皮膚もしくはざ瘡性皮膚を管理または処置するための局所用組成物の製造における、ポリリシンデンドリマー、好ましくはポリ－Ｌ－リシンデンドリマーの使用に関する。

本発明はまた、ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩を使用する、尋常性ざ瘡を処置する、皮膚における炎症応答を軽減する、および皮膚の落屑を促進する局所用組成物および方法を提供する。例えば、本発明は、処置を必要とする対象の皮膚に、ポリリシンデンドリマー、例えば、非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトまたはその塩を含む組成物を施用し、これにより、対象の皮膚における炎症応答を軽減するステップを含む、皮膚における炎症応答を軽減する方法であって、炎症応答が、クチバクテリウム・アクネスに応答したＩＬ－８放出またはＴＬＲ２過剰発現を含む、方法に関する。本発明は、処置を必要とする対象の皮膚に、ポリリシンデンドリマー、例えば、非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトまたはその塩を含む組成物を施用し、これにより、対象の皮膚細胞の落屑を促すステップを含む、皮膚細胞の落屑を促す方法にさらに関する。

【００１９】
本発明によるポリリシンデンドリマーは、局所用組成物、通常、医薬組成物、化粧品組成物または皮膚化粧品組成物中の活性成分として配合することができる。
通常、ポリリシンデンドリマーは、局所用組成物中に、０．１ｐｐｍ～１００ｐｐｍ、好ましくは０．１ｐｐｍ～２０ｐｐｍ、より好ましくは０．５～７ｐｐｍ、例えば０．５～６ｐｐｍなどの０．５～１０ｐｐｍの濃度で存在する。局所用組成物中のポリリシンデンドリマーの濃度、および前記局所用組成物の施用頻度は、処置される皮膚、および／または処置の段階に依存し得る。例えば、ざ瘡が起こりやすい皮膚、吹き出物が出やすい皮膚および軽度のざ瘡を有する皮膚を処置するためには、１日１回の施用の場合、４ｐｐｍ未満、例えば２ｐｐｍの濃度が十分となり得る。中度または重度のざ瘡を有する皮膚を処置する場合、初期処置の間、１日２回の施用の場合、一層高い濃度のポリリシンデンドリマーを使用することができる（例えば、４～１０ｐｐｍ、例えば、４ｐｐｍまたは６ｐｐｍ）。施用の用量および頻度は、一旦、ざ瘡に関連する皮膚病変が管理されて、数週間にわたる維持処置が実施され得ると、低下させることができる。
ポリリシンデンドリマーは、局所経路によって通常、使用され、例えば、処置される皮膚領域に、例えばざ瘡に罹患した皮膚領域、またはざ瘡が起こりやすいプロファイルもしくは吹き出物が出やすいプロファイルを有する皮膚領域に施用される。通常、処置される皮膚領域は、下記の皮膚の吹き出物および／または皮膚病変および／または脂性外観（例えば、皮脂の過剰生成による）のうちの１つまたはいくつかを示すことがある。目的の皮膚領域は、以下に限定されないが、顔面、頸部、胸部、肩および背中を包含する。
【００２０】
処置の頻度は、様々とすることができ、対象の皮膚のタイプ、および／または存在する場合、ざ瘡の重症度に依存する。一般に、ポリリシンデンドリマーは、処置する皮膚に１日１回または１日２回、施用される。ポリリシンデンドリマーによる処置は、連続する数日間、例えば７～２８日間、または数か月間（少なくとも、２、３、４、６、８または１０か月間）、続くことができる。
少なくとも、ポリリシンデンドリマーは、Ｃ．アクネスのざ瘡株を特異的に標的することによって、皮膚の微生物叢の再バランスを促進するので、とりわけ１０ｐｐｍ未満の濃度での本発明のポリリシンデンドリマーによる処置の延長は、皮膚刺激などのいかなる重大な副作用を有する患者でも十分に耐容されることが期待される。
デンドリマーによって発揮される効果は、皮膚タイプおよび施用方法に応じて、治療的であってもよく、予防的であってもよく、かつ／または化粧用であってもよい。
例えば、本発明のポリリシンデンドリマーの使用は、吹き出物－ざ瘡皮膚に施用される場合、化粧的非治療的使用であってもよい。
【００２１】
対象は、ざ瘡に罹患している対象、またはざ瘡が起こりやすい皮膚もしくは吹き出物が出やすい皮膚を有する対象のいずれかとすることができる。
一部の実施形態では、対象は、１０～１８歳まで、好ましくは１２～１６歳までの１０代の若者である。
一部の実施形態では、対象は、ざ瘡に罹患しており、２３歳より年齢が高い。
別の態様では、対象は、２３歳より上の女性または男性のどちらか一方である。
一部の実施形態では、対象は、ざ瘡が起こりやすい皮膚を有する。
一部のさらなる実施形態では、対象は、軽度のざ瘡、中度のざ瘡または重度のざ瘡、好ましくは中度または重度のざ瘡に罹患している。
さらなる実施形態では、対象は、吹き出物が出やすい皮膚を有する。
本明細書で使用する場合、「吹き出物が出やすい皮膚」とは、皮膚のタイプであって、皮膚が、丘疹および膿疱などのいかなる炎症性病変もなしに、いくらかの面皰およびニキビ、例えば黒ニキビおよび白ニキビを発症する傾向を有する、皮膚のタイプを指す。
「吹き出物が出やすい皮膚」は、皮脂腺が他の皮膚タイプよりも皮脂を多く生じることにより、脂性のおよびてかりのある外観を特徴とすることができる。アンドロゲンと呼ば

れるホルモン物質の生成量が増加し、ひいては、皮脂腺を刺激して、必要な量より多くの皮脂を生成する場合に、皮脂生成量のこのような増加が、思春期の間に一般に起こる。ある種のホルモン処置はまた、皮膚の皮脂の過剰生成の引き金となり得る。この脂漏症は、それ自体、正常な皮膚の脱皮をやはり妨害する恐れがあり、皮膚の吹き出物に至る。一部の実施形態では、吹き出物が出やすい皮膚を有する対象は、ざ瘡、とりわけ重度または中度のざ瘡の既往歴を有さない。

【００２２】

本明細書で使用する場合、「ざ瘡が起こりやすい皮膚」とは、皮膚が、いくつかの面皰およびニキビ、さらにはいくつかのごくわずかな炎症性病変（通常、丘疹）を発症する傾向を有する、皮膚のタイプを指す。一部の実施形態では、ざ瘡が起こりやすい皮膚を有する対象は、ざ瘡の既往歴を有する対象、すなわち少なくとも１つのざ瘡のエピソードを既に試みている対象、またはざ瘡の家族歴を有する対象、すなわち中度または重度のざ瘡を試みた家族の一員の少なくとも１名（母親、父親または姉妹／兄弟）を有する対象を指す。

「ざ瘡が起こりやすい皮膚」または「吹き出物が出やすい皮膚」は、狭義では、皮膚疾患を罹患しているが、適切に管理されない場合、ざ瘡に悪化する恐れがある皮膚を指さない。

【００２３】

本明細書で使用する場合、本明細書において「ざ瘡皮膚」とも呼ばれる「ざ瘡性皮膚」とは、ざ瘡を罹患している皮膚（尋常性ざ瘡とも呼ばれる）を指す。ざ瘡は毛包脂腺構造を含む、非伝染性の炎症性皮膚障害であり、皮脂腺の炎症および感染により引き起こされるニキビを特徴とする。この疾患は、青年期に最も一般的であるが、症状は成人期まで続く可能性があり、一部の人々、とりわけ女性は、２５歳以降に初めて症状を経験する。持続性または遅発性ざ瘡は、アクネ・タルダ（ａｃｎｅ　ｔａｒｄａ）として知られている。ざ瘡は、通常、顔面、頚部、肩、胸部および背中に現れる。ざ瘡は、重症度が、軽度のざ瘡（アクネ・コメドニカ（Ａｃｎｅ　Ｃｏｍｅｄｏｎｉｃａ））から、中度のざ瘡（アクネ・パプロプスツロサ（Ａｃｎｅ　Ｐａｐｕｌｏｐｕｓｔｕｌｏｓａ））を経て、重度のざ瘡（アクネ・コングロバタ（Ａｃｎｅ　Ｃｏｎｇｌｏｂａｔａ））までの範囲に及ぶ。軽度のざ瘡は、複数の黒ニキビ、白ニキビ、および時としてほとんどない丘疹の存在を特徴とする。中度のざ瘡は、面皰、丘疹および膿疱の存在を特徴とする。皮膚は、赤く、炎症しているように見え得る。最後に、重度のざ瘡は、一緒に群となって結節および嚢腫を形成する恐れがある丘疹および膿疱を含めた、複数の炎症している吹き出物を特徴とするざ瘡の一般的ではない形態である。ざ瘡の病因は、多元的であり、相互関連する機構を伴う４つの重要な因子：皮脂生成の増大、過角化、皮膚炎症およびクチバクテリウム・アクネスの増殖を含む。

【００２４】

本明細書で使用する場合、「吹き出物」は、赤み、ニキビまたは面皰などの皮膚が不完全であること、例えば、吹き出物が出やすい皮膚（またはざ瘡が起こりやすい皮膚）、通常、黒ニキビ、白ニキビおよび他のニキビなどの貯蔵性病変において観察され得る、皮膚が不完全であることを指す。

本明細書で使用する場合、「ざ瘡病変」とは、中度および重度のざ瘡において観察される、ざ瘡、例えば、丘疹、膿疱、嚢腫および結節に関連する炎症を起こした炎症性病変を指す。

本明細書で使用する場合、ざ瘡株とは、健常な皮膚における場合よりも、ざ瘡性皮膚において統計学的に存在量の多いＣ．アクネス株を指す。クチバクテリウム・アクネスは、６つの主要なファイロタイプ、すなわちＩＡ１、ＩＡ２、１Ｂ、ＩＣ、ＩＩおよびＩＩＩに部分分類される（Ｄａｇｎｅｌｉｅら、２０１８年、上記）。皮膚では、ざ瘡皮膚では、ＲＴ４およびＲＴ５リボタイプなどのファイロタイプＩＡ１に属する細菌が優勢である。ざ瘡株は、ファイロタイプＩＡ１、１Ａ２、１ＢおよびＩＣ、好ましくはＩＡ１およびＩＡ２、より好ましくはリボタイプ　Ｉ（ＲＴ１）、リボタイプ４（ＲＴ４）およびリボタイプ５（ＲＴ５）などのＩＡ１を包含する。

【００２５】
非ざ瘡株とは、ざ瘡性皮膚における場合よりも、健常な皮膚において統計学的に存在量が多いＣ．アクネス株を指す。このような株は、リボタイプＲＴ６などのファイロタイプＩＩおよびＩＩＩを包含する。
Ｃ．アクネスのファイロタイプである、クロナールコンプレックスおよび単一遺伝子座配列に関する一層の詳細に関しては、Ｄａｇｎｅｌｉｅら（上記）およびＳｃｈｏｌｚら、２０１６年を参照することができる。
一部の実施形態では、本発明のポリリシンデンドリマーによる処置は、対象の皮膚表面に存在するＣ．アクネスの全集団における、Ｃ．アクネスのファイロタイプＩ株の存在量を低下させる。一部の他の実施形態では、本発明のポリリシンデンドリマーによる処置は、対象の皮膚表面に存在するＣ．アクネスの全集団における、Ｃ．アクネスのファイロタイプＩＩまたはＩＩＩ株、好ましくはファイロタイプＩＩの存在量を増加させる。
本明細書で使用する場合、用語「皮膚の微生物叢」、「皮膚マイクロバイオーム」または「皮膚微生物叢」は、皮膚、通常、ヒトの皮膚表面に常在する微生物を指し、細菌性の、マイコバクテリア属の、真菌性のおよび寄生性の細菌を包含する。大部分は、表皮の表層および毛包の上部に見られる。皮膚の微生物叢は、通常、非病原性であり、片利共生性であるか、または共利性のどちらか一方である。このような微生物がもたらし得る恩恵は、栄養素を奪い合い、栄養素に対する化学物質の分泌、または皮膚の免疫系の刺激のいずれかによって、一過性の病原性生物が皮膚表面にコロニーを形成することを防止することを含む。
【００２６】
皮膚の微生物叢「を回復するまたは再バランスさせる」とは、皮膚の健康を促すおよび／または健常な皮膚に対応する、微生物分布のバランスが得られるよう、微生物の多様性を回復することを意味する。本発明の文脈において、吹き出物が出やすい皮膚、ざ瘡が起こりやすい皮膚またはざ瘡性皮膚における「マイクロバイオームを回復するまたは再バランスさせる」、または「Ｃ．アクネス分布を回復するまたは再バランスさせる」は、皮膚表面のざ瘡性Ｃ．アクネス株の存在量を低下させることを意味する。一部の実施形態では、例えば、それは、非ざ瘡株の存在量を増加させることによって、皮膚表面の非ざ瘡株を促進することも包含する。一部のさらなる実施形態では、「Ｃ．アクネス分布を回復するまたは再バランスさせる」は、本発明のポリリシンデンドリマーが、健常な皮膚のマイクロバイオドームのＣ．アクネス集団に、例えば、対象における健常な皮膚領域のＣ．アクネス集団に近い、またはそれに類似したＣ．アクネス集団が得られるよう、処置された皮膚領域表面のＣ．アクネスのバイオマス密度を調節すると同時に、Ｃ．アクネスの多様性を促進することが可能であることを意味する。施用された組成物または活性成分は、非病原性の片利共生性菌株、特にＣ．アクネスの非病原性の片利共生性菌株に対して大きな致死作用を発揮しないということも包含することができる。
【００２７】
「ざ瘡株の存在量の低下」という表現は、対象の皮膚の、例えば対象の顔面領域の所定領域に存在するＣ．アクネス細菌の総量に比較して、ざ瘡性Ｃ．アクネス株に属する細菌の量／割合が低下することを意味する。
「非ざ瘡株の存在量の増加」という表現は、対象の皮膚の、例えば対象の顔面領域の所定領域に存在するＣ．アクネス細菌の総量に比較して、非ざ瘡性Ｃ．アクネス株に属する細菌の量／割合が増加することを意味する。
株の存在量／割合の有意な増加／低下は、処置前に決定されたその存在量の少なくとも１％、２％、３％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％または４５％などの少なくとも０．１％の変化を指す。
Ｃ．アクネス株の存在量は、目的の皮膚領域（ａｅｒａ）からのスワブに対して行う、メタゲノミクスによって、実施例８に示されている通りに決定することができる。
【００２８】
本明細書で使用する場合、「マイクロバイオームの多様性を増大させる」とは、皮膚表

面に存在する様々な菌株の数を増加させることを意味する。より正確には、「Ｃ．アクネスに関する多様性の増大」は、皮膚表面の非ざ瘡性株の数および／または存在量が増加することを意味する。

本明細書で使用する場合、「ざ瘡が起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚を管理する」とは、ざ瘡が起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚の目視による外観が改善されたこと、例えば、皮膚は、脂性の外観をそれほど有さない、かつ／または吹き出物およびニキビが少なくなったこともしくは軽減したことを示すこと、かつ／または吹き出物がそれほど見えないこと、かつ／または皮膚が本発明の処置により吹き出物を示す傾向が小さくなることを意味する。

表現「予防する」とは、吹き出物、ざ瘡病変またはざ瘡などの、目的の障害の発病を遅延させることまたは予防することを意味することが意図される。

表現「状態を処置する」とは、目的の状態、またはその関連する兆候、例えば、ざ瘡および関連する吹き出物または病変の発症を低下させる、低減する、和らげる、是正する、または減速させることを意味することが意図されている。

【００２９】

本明細書で使用する場合、「デンドリマー」は、三次元の高度に規則性のポリマー化合物を構築するため、代々の「世代」において付加される連続層または段階を用いて最初のコア分子から開始する反復連続反応により形成される、高度に分岐した巨大分子化合物である。デンドリマーの調製は、当分野において記載されている（例えば、リシン単位の層に基づく、デンドリマーを記載している、ＵＳ４，２８９，８７２およびＵＳ４，４１０，６８８を参照されたい）。

本発明のデンドリマーは、ポリリシンデンドリマー、より好ましくはポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトなどのポリ－Ｌ－リシンデンドリマーである。

【００３０】

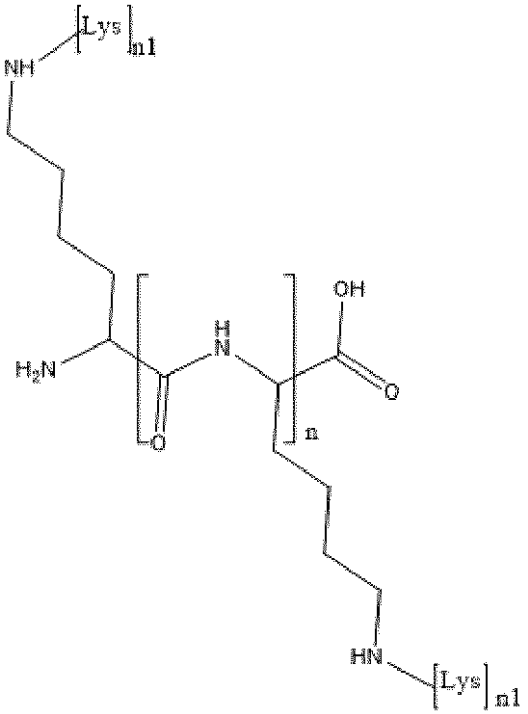
従来のデンドリマーのように、世代ベースのスキーム中のグラフトしたデンドリマー（本明細書において、デンドリグラフトとも称される）の調製は、重合工程と組み合わせた保護基操作、すなわち、保護、モノマー重合および脱保護というサイクル（いわゆる、"grafting from" method; Klok & Rodriguez Hernandez (2002) Macromolecules 35: 8718-23）、または保護、縮合および脱保護というサイクルでAB_nビルディングブロックとして、分子化合物の代わり事前形成されたポリマーを使用する（いわゆる、"grafting onto" method; Teertstra & Gauthier (2004) Prog. Polym. Sci. 29:277-327）ことのどちらか一方によるものを含む。Ｇ２デンドリマーは、もやは単分子化合物ではないので、デンドリグラフトポリマーは、従来のデンドリマーほど制御された構造を有していないが（例えば、ＵＳ４，２８９，８７２に記載されている通りである）、通常、超分岐ポリマーに比べると、一層規則正しい構造を有する（例えば、Rodriguez-Hernandez, et al. (2003) Biomacromolecules 4:249-258およびKlok, et al. (2002) Macromolecules 35:8718-8723に記載されている通りである）。それにもかかわらず、その合成手順のため、グラフト化デンドリマーの分子量は、各世代の場合で、デンドリマーの分子量よりも急速に増加する。

【００３１】

一部の実施形態では、本発明によるポリリシンデンドリマーは、本明細書において「Ｇ２ポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフト」、「Ｇ２デンドリマー」、「グラフト化デンドリマー」、「グラフト化ポリリシンデンドリマー」または「グラフト化ホモポリリシンデンドリマー」、「リシンデンドリグラフト」または「ＤＧＬ」とも互換的に称される、第２世代（Ｇ２）グラフト化ポリリシンデンドリマーである。Ｇ２デンドリマーは、Ｃ．アクネス増殖を阻害し、抗炎症作用を促進するのに、直鎖状ポリリシンよりも効果的であることが示された。

本発明の方法において使用されるＧ２デンドリマーは、本明細書に記載されている通り（実施例１）、または例えば、ＵＳ２００８／０２０６１８３もしくはCollet, et al. (2010) Chem. Eur. J. 16:2309-16に記載されている通りに調製することができる。

【００３２】
ある種の実施形態では、ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーは、３０～７０個のリシン残基、またはより好ましくは４０～６０個のリシン残基、または最も好ましくは４８個のリシン残基からなるホモポリリシンデンドリグラフトである。ある種の実施形態では、ポリリシンデンドリマーは、Ｇ２デンドリマーであり、前記Ｇ２デンドリマーは、４８個のリシン残基を含む、これからなる、またはこれから本質的になる、ホモポリリシンデンドリグラフトである。好ましくは、本明細書で使用する場合、リシン残基の数は、前記デンドリマーまたはデンドリグラフトの平均重合度（ＤＰｎ）を指す。
本発明のある種の実施形態では、本発明のデンドリマーは、コンジュゲートされていない。「コンジュゲートされていない」ポリリシンデンドリグラフトまたはデンドリマーとは、通常、治療部分などの医薬物質または農業物質などの別の物質に共有結合により結合されていない、またはこれと会合していないポリリシンデンドリグラフトまたはデンドリマーを指す。言い換えると、本発明のデンドリマーは、リシン以外のいずれの治療部分、医薬品部分または化粧品部分も欠き得る。一部の実施形態では、リシン残基は、本発明のポリリシンデンドリマー中に存在する単一のビルディングブロックである。
【００３３】
一部の実施形態では、本発明のポリリシンデンドリマーは、直鎖状ポリリシンコアを含むデンドリグラフトであって、前記コアのリシン残基の１つまたはいくつか（好ましくは全部）の側鎖NH_2基（ε－アミノ基）が、ポリリシン部分により置換されている、デンドリグラフトである。例えば、本発明のポリリシンデンドリグラフトは、直鎖状ポリ－Ｌ－リシンコア（すなわち、α－ポリ－Ｌ－リシン）であって、各リシン残基のε－NH_2基が、ポリ－Ｌ－リシン部分、好ましくはα－ポリ－Ｌ－リシンにより置換されている、直鎖状ポリ－Ｌ－リシンコアを含むことができる。直鎖状コアは、長さが２～１０個、例えば６～１０個のリシン残基、例えば８個のリシン残基を含むことができ、ポリ－Ｌ－リシン置換基は、長さが、２～１０個、例えば５個などの３～８個のリシン残基を含むことができる。
【００３４】
例えば、本発明のポリリシンデンドリグラフトは、式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

（式中、ｎは、２～１０の整数、例えば、２、３、４、５、６、７、８または９、好ましくは６、７、８または９、より好ましくは７である）の化合物を含むことができる。

【００３５】

［Ｌｙｓ］は、リシン残基を表し、ｎ１は、一緒に連結して、ポリリシン部分、好ましくはα－ポリリシン部分を形成する、リシン部分の数を表す。ｎ１はそれぞれ、２～１０、例えば、２、３、４、５、６、７または８、好ましくは３、４、５、６または７、およびさらにより好ましくは４、５または６から独立して選択される整数である。一部の実施形態では、ｎ１はすべて、同じであり、例えば５である。

本発明のデンドリグラフトの平均重合度（ＤＰｎ）は、４２～５８、好ましくは４６～５０、より好ましくは約４８である。本明細書で使用する場合、平均重合度（ＤＰｎ）は、本発明によるポリリシンデンドリマー中のデンドリマー分子１つあたりのリシンモノマーの数平均を表す。

【００３６】

一部のまたはさらなる実施形態では、本発明によるデンドリグラフトの質量平均モル質量（M_w）は、７５００～１００００ｇｍｏｌ$^{-1}$、好ましくは８６００ｇｍｏｌ$^{-1}$などの８４００～８８００ｇｍｏｌ$^{-1}$である。

本発明のＧ２デンドリマーを含めたポリリシンデンドリマーは、ポリ陽イオン性ポリマーである。本明細書において合成および例示されているＧ２デンドリマーは、対陰イオンとして、トリフルオロ酢酸陰イオン（ＴＦＡ）を含むが、この陰イオン性構成成分は、炭酸水素陰イオン、リン酸二水素陰イオン、フッ化物陰イオン、塩化物陰イオン、臭化物陰イオン、ヨウ化物陰イオン、クエン酸陰イオンまたは酢酸陰イオンなどの様々な他の対陰イオンと交換することができる。

【００３７】

したがって、本発明は、Ｇ２デンドリマーなどのポリリシンデンドリマー、およびその塩を含む。適切な対陰イオンは、酢酸陰イオン、トリフルオロ酢酸陰イオン、塩化物陰イオン、クエン酸陰イオン、リン酸陰イオン、炭酸陰イオンおよびそれらの組合せ、好ましくは酢酸陰イオン、塩化物陰イオン、炭酸陰イオン（ｃａｒｂｏｎａｔｅｄ）およびそれらの組合せ、より好ましくは酢酸陰イオンである。

ある種の実施形態では、デンドリマーの対陰イオンは酢酸陰イオンである。実際に、本出願人は、酢酸対陰イオンを有するＧ２デンドリマーは、塩化物陰イオンまたは炭酸対陰イオンを有するＧ２デンドリマーよりもｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて抗炎症活性が改善されていることを示した：実際に、対陰イオンとして酢酸陰イオンを有するＧ２デンドリマーにより、真皮線維芽細胞において、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでＩＬ１－α刺激の後にＩｌ－８の生成が一層効率よく達成される。

【００３８】

酢酸対陰イオンにおいて、ＴＦＡ対陰イオンを交換するため、様々な方法が利用可能である。方法の１つは、炭酸水素アンモニウム溶出緩衝液（０．１Ｍ）を用いるクロマトグラフィー様式での立体排除支持体（Ｇ２５）の使用を含む。クロマトグラフィー後、ポリマーを炭酸水素塩緩衝液中で回収し、回転式蒸発器で乾燥し、これにより、炭酸水素対陰イオンを有するポリマーが得られる。この対陰イオンは、次に、酢酸を用いてｐＨ６．５で中和することによって、酢酸陰イオンにより交換することができる。次に、この生成物を凍結乾燥によって乾燥する。代替として、ポリマー溶液を酢酸アンモニウム緩衝液中で透析し、ＴＦＡ対陰イオンを交換する。さらなる代替として、ポリマーを酢酸陰イオン中で事前に条件を整えた陰イオン交換樹脂に適用する。交換の成績は、^{19}Ｆ　ＮＭＲによって、１００進法分析（ｃｅｎｔｅｓｉｍａｌ　ａｎａｌｙｓｉｓ）によって、またはＬＣ／ＭＳにおけるＴＦＡイオンを探索することによって確認することができる。

本発明の方法および使用において使用する場合、ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩は、化粧品用組成物、医薬品組成物または皮膚化粧品組成物中に存在する化粧用活性成分として提供され得る。

【００３９】

例えば、化粧品組成物は、以下に限定されないが、抗ざ瘡製品、アーバンケア製品、スージングクリーム、角質除去製品、デイリー保護製品、クラリファイイングトナーまたはローション、ピューリファイングクレンザー、吹き出物改善クリームまたはスティック、コンシーラースティックなどを包含する。一部の実施形態では、ポリリシンデンドリマーは、例えば、ざ瘡が起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚に好適な、非医療用組成物、化粧品組成物または皮膚化粧品組成物に配合される。

したがって、ある種の実施形態では、ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーは、皮膚に局所的または局部に施用される組成物または製剤の構成成分である。ある種の実施形態では、組成物は、洗顔液、トナー、ローション、溶液、ゲル、クリーム、軟膏または発泡体の形態にある。この点で、ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーを含有する製剤または組成物は、局所または局部施用に好適であるか、またはこれらに適合されている。

【００４０】

本発明によるポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーを含有する組成物は、粘度の高い流体であってもよく、もしくは粘度が中程度に高い流体であってもよく、または噴霧剤またはエアゾールに使用され得るなどの、粘度がそれほど高くない流体であってもよい。組成物は、溶液、懸濁液またはエマルションの形態をとってもよい。組成物は、粉末または顆粒などの固体の形態をとってもよく、これらは、使用前に液体（例えば、水）に添加するよう設計されていてもよい。一部の実施形態では、製剤は、その投与を容易にするため、スポンジ、スワブ、ブラシ、パッド、ティッシュ、布、ワイプ、皮膚用パッチまたはドレッシング材（これは、包帯、プラスター、皮膚粘着剤、または組織表面に施用するよう設計されている他の物質を含む）などの担体に施用されてもよい。

本発明による組成物は、医薬品（これは、獣医学的なものを含むが、好ましくはヒトである）使用のため、および／または化粧品用、皮膚化粧品用もしくは他の非医療看護目的（例えば、皮膚をクレンジングするため、または皮膚の外観、感触または匂いを改善するため）のために意図されてもよい。

本発明による組成物は、局所製剤における使用が知られている賦形剤および他の添加物を含有してもよい。局所または局部施用に設計されている製剤中で使用するのに好適な賦形剤は、当業者に周知であろう。含まれるものは、製剤を施用する意図される様式および部位に依存する。皮膚への局所施用向けの製剤に関しては、例は、例えば、Williams' Transdermal and Topical Drug Delivery （Pharmaceutical Press, 2003）および他の類似の参照本に見出すことができる。Date, et al. ((2006) Skin Pharmacol. Physiol. 19(1):2-16) for a review of topical delivery strategies、やはりまたSkin Delivery Systems (2006) John J Wille, Ed, Blackwell Publishingも参照されたい。

【００４１】

使用される賦形剤は、例えば、送達の所望部位および／または時間を目標とするため、投与の意図される部位において、組成物、または組成物の構成成分の標的化放出または制御放出に好適となり得る。このような賦形剤は、皮膚の領域、例えば、角質層もしくは毛嚢脂腺毛包に、または毛包に組成物を、例えば標的化することができる。賦形剤は、特定の期間にわたり、組成物の放出を遅延させることができるか、またはそうではない場合、放出を制御することができる。

組成物が、皮膚への局所施用が意図されている場合、賦形剤とも称される好適な添加物の例には、希釈剤、充填剤、担体、エモリエント、保湿剤、芳香剤、抗酸化剤、保存剤、安定剤、ゲル化剤および界面活性剤；ならびに／または化粧品分野もしくは医薬品分野において製剤中に一般に使用される他の物質が含まれる。他のものは、Williams' Transdermal and Topical Drug Delivery（上記を参照されたい）に見出すことができる。しかし、ざ瘡の処置の場合、エモリエントを含有しない組成物が好ましいことがある。

【００４２】

ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩は、個別にまたは一緒に使用されてもよく、または抗微生物（特に、抗菌）剤または抗炎症剤などの、

１種または複数の追加の活性成分と組み合わせて使用されてもよい。追加の活性成分は、１つの単一組成物中でポリリシンデンドリマーと一緒にされてもよく、または異なる経路によるものを含めて（例えば、経口経路による）、個別に投与されてもよい。

一部の実施形態では、前記追加の活性成分およびポリリシンデンドリマーは、同一組成物内に一緒にされる。

例えば、前記製剤は、抗ざ瘡剤、乳酸などの角質溶解薬、面皰改善剤（ｃｏｍｅｄｏｌｙｔｉｃｓ）、ケラチノサイトおよび／または脂腺細胞機能を正常化することが可能な薬剤、リコカルコンＡおよびシンキョウカンゾウ（Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ Ｉｎｆｌａｔａ）エキスなどの抗炎症剤、抗増殖剤、抗生物質、抗アンドロゲン薬、皮脂低減剤／皮脂抑制剤（皮脂調節因子としても知られている）（例えば、レモンマートル（Ｂａｃｋｈｏｕｓｉａ ｃｉｔｒｉｏｄｏｒａの天然エキス）、抗かゆみ剤、免疫調節剤、抗刺激物または消炎剤（例えば、ヤナギラン（Ｅｐｉｌｏｂｉｕｍ ａｎｇｕｓｔｉｆｏｌｉｕｍ）のエキス）、創傷治癒を促進する薬剤、日焼け防止剤、美白剤、抗エージング物質およびそれらの混合物から選択される、１種または複数の薬剤を含有することができる。

【００４３】

例えば、抗ざ瘡剤は、以下に限定されないが、ビタミンＡ、レチノイド（アダパレン、トレチノインまたはタザロテンなど）、殺細菌剤（過酸化ベンゾイルおよびデカンジオールなど）、抗生物質（クリンダマイシンまたはエリトロマイシンなど）、アゼライン酸、サリチル酸、抗炎症剤（ダプソンまたはメラレウカ・アルテルニフォリア（Ｍｅｌａｌｅｕｃａ ａｌｔｅｒｎｉｆｏｌｉａ）（ティーツリー）オイルなど）、およびそれらの組合せ物を包含する。

皮脂調節因子の例として、亜麻リグナン、米粉、グルコン酸亜鉛、サルコシン、シナモン（Ｃｉｎｎａｍｏｍｕｍ ｚｅｙｌａｎｉｃｕｍ）樹皮のエキス、アボカドのエキス、オーストラリアのレモンマートル（Ｂａｃｋｈｏｕｓｉａ ｃｉｔｒｉｏｄｏｒａ）の葉に由来するエキス、ムラサキツメキサ（Ｔｒｉｆｏｌｉｕｍ Ｐｒａｔｅｎｓｅ）（クローバー）の花のエキス、およびそれらの組合せ物を言及することができる。

抗赤み剤とは、サポニン、フラボノイド、ルスコゲニン、エスクロシド、およびそれらを含有するエキス、例えば、ラスカスのエキス、やはりまた例えばラベンダーもしくはローズマリーのある種のエッセンシャルオイルを言及することができる。

【００４４】

消炎剤の例として、アラントイン、アロエ、キンセンカ（Ｃａｌｅｎｄｕｌａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ）、カバノキ（例えば、シラカバ（Ｂｅｔｕｌａ ａｌｂａ））、ヤナギソウ（ヤナギラン（Ｅｐｉｌｏｂｉｕｍ ａｎｇｕｓｔｉｆｏｌｉｕｍ））、タスマニア・ペッパー（Ｔａｓｍａｎｉａ Ｐｅｐｐｅｒ）（例えば、タスマニア・ランセオラタ（Ｔａｓｍａｎｉａ Ｌａｎｃｅｏｌａｔａ）、クリ（例えば、ヨーロッパグリ（Ｃａｓｔｅｎｅａ ｓａｔｉｖａ））、コーンフラワー（例えば、ヤグルマギク（Ｃｅｎｔａｕｒｅａ ｃｙａｎｕｓ））、センテラ（例えば、ツボクサ（Ｃｅｎｔｅｌｌａ ａｓｉａｔｉｃａ））、スギナ（例えば、スギナ（Ｅｑｕｉｓｅｔｕｍ ａｒｖｅｎｓｅ））、フェンネル（例えば、ウイキョウ（Ｆｏｅｎｉｃｕｌｕｍ ｖｕｌｇａｒｅ））、一般的なウィッチヘイゼル（例えば、ハマメリス（Ｈａｍａｍｅｌｉｓ ｖｉｒｇｉｎｉａｎａ））、ツタ（例えば、セイヨウキヅタ（Ｈｅｄｅｒａ ｈｅｌｉｘ））、ローゼル（Ｈａｂｉｓｃｕｓ ｓａｂｄａｒｉｆｆａ）、ユリ（例えば、マドンナリリー（Ｌｉｌｉｕｍ ｃａｎｄｉｄｕｍ））、ウスベニアオイ（例えば、ウスベニアオイ（Ｍａｌｖａ ｓｙｌｖｅｓｔｒｉｓ））、レモンバーム（例えば、レモンバーム（Ｍｅｌｉｓｓａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ））、タツナミソウ（例えば、コガネバナ（Ｓｃｕｔｅｌｌａｒｉａ ｂａｉｃａｌｅｎｓｉｓ））、ミモザ（例えば、ミモザ・テヌイフロラ（Ｍｉｍｏｓａ ｔｅｎｕｉｆｌｏｒａ））、キジムシロ（例えば、ポテンティラ・エレクタ（Ｐｏｔｅｎｔｉｌｌａ ｅｒｅｃｔａ））のエキス、極限微生物（例えば、アルテロモナス・フェルメント（Ａｌｔｅｒｏｍｏｎａｓ ｆｅｒｍｅｎｔ））に由来するエキソ多糖のエキス、オリゴ糖（複数または単数）、例えば亜麻のエキス、ペプチド（パルミトイルトリペプチド－８

など）、およびそれらの組合せ物を言及することができる。

【００４５】

例えば、ポリリシンデンドリマーは、組成物中に存在してもよい。前記化粧品組成物は、１種または複数の賦形剤を含むことができ、化粧作用もしくは医薬作用を有する１種または複数の追加の活性剤を含んでもよい。

一部の実施形態では、組成物中に存在する追加の活性剤は、化粧用活性成分である。

「化粧用活性剤」という表現は、皮膚表面に少なくとも１つ化粧作用を発揮することが可能な化合物を指す。用語「化粧作用」は、皮膚の外観もしくは感触を改変および／または改善すること、外部攻撃（太陽、風、湿気、乾燥、化学製品）から皮膚を保護すること、あるいは加齢もしくは思春期に関連する現象を予防および／または矯正することを目的とする任意の非治療作用を意味することが意図されている。

通常、前記組成物は、以下：

－　０．１～１００ｐｐｍの本発明のポリリシンデンドリマー

－　０％～２０％の１種または複数の追加の活性剤、および

－　７０％～９９．９９９９％の１種または複数の賦形剤

を含み、

百分率は、該組成物の総質量に対する質量基準で表される。

【００４６】

好ましくは、前記組成物は、化粧品組成物または皮膚化粧品組成物である。

一部の実施形態では、ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーは、抗微生物剤および／または抗炎症剤と相乗的に組み合わせて使用され、これにより、類似作用または改善作用を実現するために、薬剤の一方または両方の投与量の減量が可能となる。これにより、一層少用量の使用が可能となり、したがって、毒性の潜在的な出現率が低下して、高価な抗微生物剤の費用が下がると思われる。

この状況では、追加の抗微生物剤は、殺生物剤、消毒剤、防腐剤、抗生物質、バクテリオファージ、酵素、抗アドヘシン（ａｎｔｉ－ａｄｈｅｓｉｎ）、免疫グロブリン、抗微生物として活性な抗酸化剤およびそれらの混合物から選択することができる。それは、特に、プロピオン酸菌属に対する殺微生物剤として活性なことがある。ある種の実施形態では、抗微生物剤は、ペニシリン、セファロスポリン、カルバセフェム　セファマイシン、カルバペネム、モノバクタム、アミノグリコシド、グリコペプチド、キノロン、テトラサイクリン、マクロライドまたはフルオロキノロンなどの抗生物質である。具体的な抗生剤の例には、以下に限定されないが、ペニシリンＧ、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、アンピシリン、アモキシシリン、チカルシリン、カルベニシリン、メズロシリン、アズロシリン、ピペラシリン、イミペネム、アズトレオナム、セファロチン、セファゾリン、セファクロル、セファマンドールギ酸ナトリウム、セホキシチン、セフロキシム、セフォニシド、セフィネタゾール、セフォテタン、セフプロジル、ロラカルベフ、セフェタメト、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフリゾキシム、セフトリアキソン、セフタジジム、セフェピム、セフィキシム、セフポドキシム、セフスロジン、フレロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシンシプロフロキサシン、オフロキサシン、エノキサシン、ロメフロキサシン、シノキサシン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン、ストレプトマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリトロマイシン、エリトロマイシンエストレート、エリトロマイシンコハク酸エチル、エリトロマイシングルコヘプトン酸塩、エリトロマイシンラクトビオン酸塩、エリトロマイシンステアリン酸塩、バンコマイシン、テイコプラニン、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、トリメトプリム、スルファメトキサゾール、ニトロフラントイン、リファンピン、ムピロシン、メトロニダゾール、セファレキシン、ロキシスロマイシン、コアモキシクラブアネート（Ｃｏ－ａｍｏｘｉｃｌａｖｕａｎａｔｅ）、ピペラシリンとタゾバクタムとの組合せ物、およびそれらの様々な塩、酸、塩基および他の誘導体、ならびにそれらの組合せ物が含まれる。

【００４７】
ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩はまた、抗真菌剤と組み合わせて使用されてもよい。例示的な抗真菌剤には、以下に限定されないが、テルビナフィン塩酸塩、ナイスタチン、アムホテリシンＢ、グリセオフルビン、ケトコナゾール、ミコナゾール硝酸塩、フルシトシン、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、安息香酸、サリチル酸およびセレンスルフィドが含まれる。
ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩はまた、抗ウイルス剤と組み合わせて使用されてもよい。例示的な抗ウイルス剤には、以下に限定されないが、アマンタジン塩酸塩、リマンタジン、アシクロビル、ファムシクロビル、ホスカルネット、ガンシクロビルナトリウム、イドクスウリジン、リバビリン、ソリブジン、トリフルオリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン、インターフェロンアルファおよびエドクスジンが含まれる。
【００４８】
ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩はまた、抗寄生虫剤と組み合わせて使用されてもよい。例示的な抗寄生虫剤には、以下に限定されないが、ピレトリン／ピペロニルブトキシド、ペルメトリン、ヨードキノール、メトロニダゾール、ジエチルカルバマジンクエン酸塩、ピペラジン、パモ酸ピランテル、メベンダゾール、チアベンダゾール、プラジカンテル、アルベンダゾール、プログアニル、グルコン酸キニジン注射、キニーネ硫酸塩、リン酸クロロキン、メフロキン塩酸塩、プリマキンリン酸塩、アトバクオン、コトリモキサゾール（スルファメトキサゾール／トリメトプリム）およびペンタミジンイセチオン酸塩が含まれる。
【００４９】
上で明記されている通り、ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩は、他の公知の抗炎症剤と相乗的に組み合わせて使用されることがある。抗炎症剤には、非限定的に、コルチコステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン）、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）（例えば、ナブメトン、インドメチシン（ｉｎｄｏｍｅｔｈｉｃｉｎ）、ナプロキセン、イブプロフェン）、抗炎症性サイトカイン（例えば、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３）、サイトカインアンタゴニスト（例えば、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、ＴＮＦ－αモノクローナル抗体、可溶性ＴＮＦ受容体、血小板因子４）などが含まれる。例えば、ＵＳ６，１９０，６９１；ＵＳ５，７７６，８９２；ＵＳ４，８１６，４４９；およびＵＳ　ＲＥ３７，２６３も参照されたい。
【００５０】
本発明の方法において使用する製剤は、化粧品；スキンケア調製物（例えば、皮膚洗顔液、トナーまたは保湿液）、デオドラントまたは発汗抑制剤；クレンジング調製物（例えば、フェイシャルウォッシュ）；医薬調製物（これは、獣医学的調製物を含む）；薬用化粧品調製物；トイレタリー製品（例えば、浴室用添加物もしくはシャワー用添加物、または石鹸）に配合されてもよく、したがって、これらの形態で施用され得る。製剤は、皮膚洗顔液、または特にリーブオン皮膚処置製品などの洗い流し用皮膚処置製品であってもよく、またはこれらに組み込まれてもよい。
本明細書に記載されている通り、ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩は、抗菌活性を示し、ある種のＣ．アクネス株の皮膚細胞への粘着を低下させる。したがって、本発明の一態様は、処置を必要とする対象の皮膚に、非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトおよび／またはその塩を含有する抗菌剤として有効な量の組成物を施用することによって、尋常性ざ瘡を処置する方法である。
【００５１】
本明細書で使用する場合、「抗菌活性な」とは、Ｃ．アクネス、好ましくはざ瘡性Ｃ．アクネス株の成長および増殖を予防または低減することが可能な活性剤を指す。
上記の通り、「ざ瘡」または「尋常性ざ瘡」は、丘疹、膿疱、結節、ならびに開放面皰および閉鎖面皰などの、様々な炎症および非炎症病変を特徴とする、顔面および上幹の毛嚢脂腺毛包の多因子性疾患である。したがって、その処置は、これらの症状のいずれかの

処置（この処置は、予防または軽減を包含する）を包含することができ、したがって、抗ざ瘡剤として使用していることに言及していると解釈されてもい。特に、ざ瘡の処置は、ざ瘡に関連する病変の処置（予防を含む）を包含する。処置は、ざ瘡またはその症状を引き起こし得るか、または他には、それらに関連するプロピン酸菌属の活性の阻害も包含する。本発明の文脈では、処置は、特に、炎症したざ瘡病変の処置とすることができる。

ざ瘡の処置は、ヒトまたは動物のどちらかであるが、特にヒトにおける、治療的処置および予防処置の両方を包含する。処置は、状態の完全または部分根絶、状態の関連症状の除去または改善、状態のその後の発症の抑止、および／または状態のその後の発生の予防もしくはそのリスクの低減を含むことができる。処置は、本明細書に記載されている通り、非コンジュゲートＧ２デンドリマーおよび／またはその塩の使用を特に含む。ある種の実施形態では、方法は、顔の皮膚に存在するＣ．アクネスに関連する尋常性ざ瘡の処置を包含する。

【００５２】

本発明の別の態様は、処置を必要とする対象の皮膚に、非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトおよび／またはその塩を含有する組成物を施用することによって、炎症応答を低下する方法を対象とする。ある種の実施形態では、炎症応答は、Ｐ．アクネスに応答したＩＬ－８放出またはＴＬＲ２過剰発現を含む。ＩＬ－８放出量またはＴＬＲ２過剰発現量の測定可能な低下は、従来の技法のいずれか、または本明細書において例示されている技法を使用して評価することができる。好ましくは、ポリリシンデンドリマー、例えば非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトおよび／またはその塩は、非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトおよび／またはその塩に接触していない皮膚に比べると、ＩＬ－８タンパク質生成量および／またはＴＬＲ２過剰発現量の少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％または８０％の低下を実現する。

本発明のさらなる態様は、処置を必要とする対象の皮膚に、ポリリシンデンドリマー、例えば非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトおよび／またはその塩を含有する組成物を施用することによって、皮膚細胞の落屑を促進する方法である。落屑は、皮膚の上部層を構成する表皮が常に再生成することに関連する自然現象である。落屑の正常な過程の間に、最上層の角質細胞が、表皮の表面から剥離する。本方法によれば、ポリリシンデンドリマー、例えば非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトを皮膚の表面に施用すると、落屑が促進される、および／または表皮の再生過程が刺激される。

【００５３】

ポリリシンデンドリマー、例えば非コンジュゲートＧ２デンドリマーおよび／またはその塩を含有する組成物を対象の皮膚に「施用すること」、対象の皮膚へのその「施用」、対象の皮膚に「投与すること」または皮膚へのその「投与」は、該組成物により局所または局部皮膚処置を包含する。ある種の実施形態では、ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩は、対象の顔の皮膚に施用される。

ポリリシンデンドリマー、例えばＧ２デンドリマーおよび／またはその塩を含有する組成物による処置を必要とする対象は、Ｇ２デンドリマーおよび／またはその塩が、利益、例えば抗ざ瘡活性、抗炎症活性または角質溶解活性をもたらす状態を有するリスクのある、この状態に罹患しやすい、またはこの状態を有する対象のいずれも指す。一部の実施形態では、本発明の方法は、１０代の若者におけるざ瘡問題の低減、皮膚炎症の軽減、および成人皮膚の外観または感触の改善に特に有用である。

【００５４】

ポリリシンデンドリマー、例えば非コンジュゲートＧ２デンドリマーおよび／またはその塩を含有する組成物の有効量とは、完全であるかまたは部分的であるかに関わらず、１種または複数のざ瘡性Ｃ．アクネス株の細菌の成長の測定可能な阻害；炎症応答、例えばＣ．アクネスに応答したＩＬ－８放出量またはＴＬＲ２過剰発現量の測定可能な低下；および／または皮膚細胞の測定可能な落屑をもたらす量を指すことができる。有効量はまた、ざ瘡性の皮膚もしくはざ瘡の起こりやすい皮膚における吹き出物を改善または処置する

ことが可能な量も指す。

ポリリシンデンドリマー、例えば非コンジュゲートＧ２デンドリマーおよび／またはその塩を含有する組成物の有効量は、ポリリシンデンドリマー、例えば非コンジュゲートＧ２デンドリマーおよび／またはその塩を約０．０１ｐｐｍ～約１００ｐｐｍ、またはより好ましくは約０．１ｐｐｍ～５０ｐｐｍ、または最も好ましくは約１ｐｐｍ～１０ｐｐｍの間を含む。

ある種の態様では、本発明の組成物の使用は、非治療的目的である。本態様によれば、組成物は、非治療的目的のため、例えば、皮膚、特に顔の皮膚の外観または感触を改善するためなどの化粧目的のために、抗ざ瘡／抗炎症、または特に皮膚ケア剤として使用される。

【実施例】

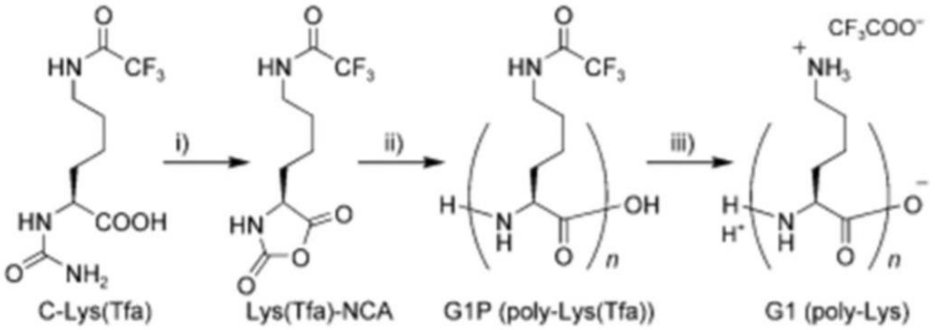
【００５５】

本発明は、以下の非限定例によって、一層詳細に記載されている。

（実施例１）ＤＧＬ　Ｇ２の合成

ポリ（Ｌ－リシン）の第１世代の合成は、３工程の順序によって行った（スキーム１）。

【化２】



i) NO, O_2, MeCN, 0°C, 1h; ii) $NaHCO_3$ (0.2N), 0°C, 15 時間;

iii) NH_3, H_2O/MeOH, 40°C, 15 時間

スキーム１

【００５６】

Ｎｅ－トリフルオロアセチル－Ｌ－リシンのＮ－カルバモイル化により、Ｃ－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）を得た。アセトニトリル中のＣ－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）のＮＯ媒介性ニトロ化により、モノマーＬｙｓ（Ｔｆａ）－ＮＣＡが得られ、これを、次に、水性炭酸水素ナトリウム（ｐＨ６．５）中で反応させて、Ｎｅ保護オリゴ（Ｌ－リシン）Ｇ１Ｐが得られた。ニトロソ化および重縮合工程のどちらもＮＣＡ中間体を単離することなくワンポットで行い、生じたポリマーＧ１Ｐが反応媒体から自発的に沈殿した。Ｇ１Ｐポリマーをろ過によって単離し、ε－アミノ基をメタノール／水中、アンモニアによるＧ１Ｐのアルカリ処理によって脱保護した。脱保護により、Ｃ－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）から５０～６０％の総収率で、約８のＤＰｎを有するオリゴ（Ｌ－リシン）Ｇ１が得られた。

続いて、デンドリマー状物質を多世代順序で、上記の反応順序を実施することによって調製した（スキーム１）。ポリ（Ｌ－リシン）Ｇ１（３０％ｗ／ｗ；モノマー単位で０．３６当量）の存在下、水性$NaHCO_3$中、粗製Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－ＮＣＡを反応させると、ポリマーＧ２Ｐは、反応媒体から自発的に沈殿し、これは、単離後、アルカリＮｅ－脱保護を受けて、約４８のＤＰｎおよびＣ－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）から３６％の総収率でポリ（Ｌ－リシン）Ｇ２が得られた。続いて、イオン交換を行い、トリフルオロ酢酸塩を酢酸塩に変換した。

【００５７】

（実施例２）Ｇ２デンドリマーによる*C. acnes*の阻害

培養物中の*C. acnes*の成長を阻害するＧ２デンドリマーの有効性を評価した。Ｇ２デンドリマーは、10^{-2}Ｍ～10^{-5}Ｍの間の範囲の最終濃度で使用した。実験は、ざ瘡を引き起こすことが知られている株である、*C. acnes*株ＩＰ５３１１７Ｔ（フランス特許出願公開第２８４４７１５号）を参照されたい）を使用して行った。この株は、ファイロタイプ１Ａ１に由来するリボタイプ１（ＲＴ１）に属し、したがって、ざ瘡株である。

ある範囲のＧ２デンドリマー濃度を含有する９６ウェルプレート中、細菌（10^8ＣＦＵ／ｍｌ）を接種した。ＭＩＣ（最小発育阻止濃度）は、３７℃で２４～４８時間、インキュベートした後、目視可能な成長のない最低濃度でとして目視で定義した。この解析は、２つの個別の実験結果に基づき、*C. acnes*株ＩＰ５３１１７Ｔに対するＧ２デンドリマーのＭＩＣが、１．６～２．３×10^{-5}Ｍ（１０～２０ｐｐｍ）となることを示した。したがって、Ｇ２デンドリマーは、試験したざ瘡性*C. acnes*株に対する成長を有意に阻害し、したがって、高用量（２０ｐｐｍ）で殺細菌作用を示す。

【００５８】

（実施例３）ケラチノサイト培養物中の*C. acnes*接着に及ぼすＧ２デンドリマーの効果

尋常性ざ瘡の初期段階は、皮膚表面の細菌の定着、すなわちコロニー形成である。コロニー形成は、細菌の接着に依存する。したがって、Ｇ２デンドリマーは、培養物中のざ瘡性*C. acnes*株のケラチノサイトへの接着を阻害することができることかどうかを判定した。

ケラチノサイトは、ヒト上皮細胞系ＮＣＴＣ２５４４から分離した（Neufahrt, et al. (1978) Arch. Dermaol. Res. 256(3):255-60）。培養物は、１０％ウシ胎児血清、１％抗生物質（ペニシリン／ストレプトマイシン）および１％のＬ－グルタミンを含有するダルベッコの改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）を用いて、５％CO_2および９５％湿度の下、３７℃に維持した。

細菌の接着をモニタリングするため、ＩＰ５３１１７Ｔ菌株（ざ瘡性ファイロタイプＩＡ１に属する）のアデニンをトリチウムにより標識し、放射活性を計数することによってケラチノサイトの表面への細菌接着を判定した。

【００５９】

方法１。標識細菌（２ｘ10^8微生物／ｍＬ）を、様々な量のＧ２デンドリマー（10^{-5}Ｍ～６．２５×10^{-6}Ｍの間の最終濃度）と一緒にし、ケラチノサイトの単層の表面に堆積させた。２時間（３７℃、５％CO_2）のインキュベート後、細胞をリン酸緩衝液生理食塩水（ＰＢＳ）により洗浄し、非接着細胞を除去した。

方法２。ケラチノサイトは、Ｇ２デンドリマーにより２４時間、事前処理した。次に、Ｇ２デンドリマーを事前除去することなく、標識細菌（２ｘ10^8微生物／ｍＬ）を細胞単層に２時間、加えた。

この分析の結果は、２時間後に、デンドリマーは、Ｇ２デンドリマーの非存在下での*C. acnes*の接着に比べて、10^{-5}Ｍ、５×0^{-6}Ｍおよび２．５×10^{-6}Ｍにおいて、それぞれ、５０％、４０％および２９％、ケラチノサイト表面への*C. acnes*の接着を阻害したことを示した。Ｇ２デンドリマーは、２４時間の事前処理後に、Ｇ２デンドリマーの非存在下での*C. acnes*の接着に比べて、10^{-5}Ｍ、５×10^{-6}Ｍおよび２．５×10^{-6}Ｍにおいて、それぞれ、５０％、５１％および３５％、ケラチノサイト表面への*C. acnes*の接着を阻害した。これらの２つのアッセイ（同時または前処理）の結果に基づ

くと、Ｇ２デンドリマーは、強力な抗接着活性を示すことが示された。したがって、Ｇ２デンドリマーは、すなわち、ざ瘡株による過度の細菌接着またはコロニー形成を防止することによる、尋常性ざ瘡の初期段階の遮断に有用である。

【００６０】

（実施例４）正常ヒト真皮線維芽細胞における炎症に及ぼすＧ２デンドリマーの効果

Ｃ．アクネスが炎症応答の誘発に関与している証拠が存在する。特に、Ｃ．アクネスによるＴｏｌｌ様受容体２（ＴＬＲ２）の刺激は、インターロイキン８および１２（ＩＬ－８およびＩＬ－１２）濃度の増大をもたらすことが示されている（Kim, et al. (2002) J. Immunol. 169(3):1535-41）。したがって、正常なヒト真皮線維芽細胞（ＮＨＤＦ）における炎症に及ぼすＧ２デンドリマーの効果を評価した。ＮＨＤＦを、ヒト真皮から単離し、１０％ウシ胎児血清、１％抗生物質（ペニシリン／ストレプトマイシン）および１％Ｌ－グルタミンを含有するＤＭＥＭ中、５％CO_2および９５％湿度の下、３７℃に維持した。

ＩＬ－８は、好中球および他の免疫細胞の動員により、皮膚における炎症反応を媒介して損傷組織または炎症組織に進入する。ＩＬ－８分泌は、炎症誘発性サイトカインＩＬ－１αによる活性化の後に、培養したヒト真皮線維芽細胞において誘発可能である（Larsen, et al. (1989) Immunology 68(1):31-6）。したがって、非コンフルエントＮＨＤＦ細胞を、Ｇ２デンドリマー（10^{-9}Ｍ、10^{-8}Ｍ、10^{-7}Ｍまたは10^{-6}Ｍ）の存在下または非存在下、ＩＬ－８生成の誘発因子としてＩＬ１－α（０．１ｎｇ／ｍＬ）により、またはポジティブ抗炎症対照としてヒドロコルチゾン（０．０５μｇ／ｍＬ）により処理した。線維芽細胞からのＩＬ－８放出量は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）によって決定した。

この分析の結果（図１）は、ヒドロコルチゾンによりＩＬ－８生成量が８３％低下したことを示している。Ｇ２デンドリマーは、同じ実験条件下では、ＩＬ１－αが誘発するＩＬ－８生成量を６６～８１％低下させた。したがって、Ｇ２デンドリマーは、Ｃ．アクネスのコロニー形成に関連することが知られているヒト真皮線維芽細胞における炎症カスケードを弱化することができる。

【００６１】

（実施例５）ヒト皮膚外植片におけるＧ２デンドリマーの抗ざ瘡活性および角質溶解活性

Ｇ２デンドリマーの抗ざ瘡活性および角質溶解活性を実証するために、ヒト皮膚外植片に凍結乾燥Ｐ．アクネス（Ｃ．アクネス株ＩＰ５３１１７Ｔ－ＲＴ１－ファイロタイプＩＡ１）に曝露させて、ｉｎ ｖｉｖｏのざ瘡をｅｘ ｖｉｖｏで刺激した。

皮膚処置。美容整形手術を受けた患者から１５個のヒト皮膚試験体を得た（白人の女性、２６歳）。皮膚の外植片を８日間、培養物中で維持した。Ｇ２デンドリマー（２ｐｐｍおよび５ｐｐｍ）による１時間の処置を、０、１、４および６日目に凍結乾燥したＣ．アクネス（３０μＬ）の施用と同時に行った（図２）。８日目に、外植片をパラフィンに固定して埋包した。５μｍの厚い切片をマッソントリクローム染色または抗ＴＬＲ２抗体により染色した。

【００６２】

角質溶解作用の評価。外植片の一般的な幾何形状、および特に角質層を分析した。画像は、アクイジションおよびアーカイブソフトウェアＬｅｉｃａ ＩＭ１０００によって駆動したデジタルカメラ（ｔｒｉ－ＣＣＤ）を装備したＬｅｉｃａ Ｏｒｔｈｏｐｌａｎ顕微鏡で撮影した。

ＴＬＲ２の免疫染色。ＴＬＲ２は、ざ瘡への皮膚の炎症応答を媒介することが知られている（Kim, et al. (2002) J. Immunol. 169(3):1535-41; McInturff & Kim (2005) Semin. Cutan. Med. Surg. 24(2):73-8）。したがって、凍結切片におけるＴＬＲ２タンパク質を抗ＴＬＲ２（クローンＴＬ２．１；Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ）により評価した。切片を抗ＴＬＲ２抗体の１：２５希釈物と共に、一晩、４℃でインキュベートし、続いて、抗体の結合をビオチン／ストレプトアビジン－ＦＩＴＣコンジュゲートで検出した。核をヨウ化プロピジウムで染色した。

ＩＬ１－αサイトカインの定量。培養培地中のＩＬ１－αの濃度は、ＥＬＩＳＡアッセイ キット（Ｃａｙｍａｎ、Ａｎｎ Ａｒｂｏｒ、ＭＩ）を使用して決定した。吸光度は、Ｍａｇｅｌｌａｎのソフトウェアと組み合わせたマイクロプレートリーダーＴｅｃａｎ Ｉｎｆｉｎｉｔｅ Ｍ２００ Ｐｒｏを使用して測定した。

【００６３】

結果。２ｐｐｍのＧ２デンドリマーの局所施用により、角質層の上層部の中度の分離が誘発され、それより下の層は、さらに積層された状態のままであった。比較として、５ｐｐｍのＧ２デンドリマーを施用すると、より少ない剥離が誘発された。この角質溶解活性の観点から、Ｇ２デンドリマーは、皮膚落屑の促進に有用である。

ＴＬＲ２発現に関すると、２ｐｐｍおよび５ｐｐｍのＧ２デンドリマーの局所施用により、Ｃ．アクネスにより誘発されるＴＬＲ２過剰発現の完全な阻害がもたらされた。

炎症応答を評価するため、ＩＬ１－α生成量を定量した（図３）。１日目（Ｄ１）に、Ｃ．アクネスは、対照条件（すなわち、処理のない外植片）に比べると、ＩＬ１－α生成量の有意な上昇を誘発しなかった。さらに、Ｇ２デンドリマーは、Ｃ．アクネスによる処理に比べると、１日目に、２ｐｐｍおよび５ｐｐｍにおいてそれぞれ、４９％および４２％、ＩＬ１－αの生成量を有意に低下させた。生存の４日後（Ｄ４）、ＩＬ１－αの放出量は、対照条件では５３％有意に低下した。さらに、Ｃ．アクネスによる処理と比較すると、２ｐｐｍおよび５ｐｐｍのＧ２デンドリマーは、４日目に、ＩＬ１－α生成量の低下をもたらした（それぞれ、２８％および２７％）。したがって、Ｇ２デンドリマーは、Ｃ．アクネスの成長を低下させて、最適な皮膚保護のための免疫および炎症カスケードを弱め、角質溶解作用をもたらす。

【００６４】

（実施例６）Ｇ２デンドリマーは、Ｃ．アクネスのファイロタイプＩＡ１に属するＣ．アクネス株において、膜流動性を選択的に増大させる。

クチバクテリウム・アクネスの３種の菌株の膜流動性に及ぼすＧ２デンドリマーの影響を試験した。Ｃ．アクネスの試験株の２つは、ファイロタイプＩＡ１（ＲＴ４およびＲＴ５）に属する「ざ瘡性」株である一方、最後の１つは、ファイロタイプＩＩに属する非ざ瘡株（ＲＴ６）である。

ＲＴ４、ＲＴ５およびＲＴ６（Ｃ．アクネス株）のいくつかのコロニーを壊して、強化したクロストリジウム培地（ＲＭＣ培地）に置いた。管を数秒間、ボルテックスして均一にした後、嫌気状態を生成するため、ＲＭＣで完全に満たした。次に、これらの管を少なくとも４８時間、３７℃でインキュベートした。

細菌培養物を採集し、ＯＤを５８０ｎｍにおいて測定した。接種後、細菌をマイクロプレートに送り、Ｇ２デンドリマーで処理したか、または処理しなかった。嫌気性チャンバ中で２時間後に、これらのプレートを７２時間、マイクロプレートリーダーに移送した（３０分毎にＯＤ５８０ｎｍで測定した）。

【００６５】

次に、細菌の生成時間を各Ｃ．アクネス株について分析した。Ｇ２デンドリマーは、以下の濃度で試験した：６．１０$^{-6}$Ｍおよび６．１０$^{-7}$Ｍ。

－ 結果

これらの結果が図４に示されている。７２時間のインキュベート後、Ｇ２デンドリマー（６．１０$^{-6}$Ｍ）により、対照と比較すると、ざ瘡株ＲＴ４およびＲＴ５の膜の剛性が有意に低下した。留意すべきことに、Ｇ２デンドリマーは、６．１０$^{-6}$Ｍでは、ＲＴ６株に対して何ら有意な効果を示さない。言い換えると、Ｇ２デンドリマーは、非ざ瘡株（ＲＴ６）と比べて、ざ瘡株ＲＴ４およびＲＴ５における膜流動性に対して特異的な効果を示す。

膜流動性のこのような増大は、ざ瘡性ファイロタイプＩＡ１のざ瘡株の細菌膜を不安定化することが期待され、したがって、上記の株の成長を制限すると同時に、ファイロタイプＩＩの非ざ瘡性ファイロタイプ株を維持して、それを促進さえする。

【００６６】

（実施例７）ざ瘡株のバイオフィルム形成に及ぼすＧ２デンドリマーの効果

－ プロトコル

菌株および細菌培養

クチバクテリウム・アクネスざ瘡株であるリボタイプ５（ＲＴ５）ＨＬ０４３ＰＡ２／ＨＭ－５１４およびクチバクテリウム・アクネス非ざ瘡株であるリボタイプ６（ＲＴ６）ＨＬ１１０ＰＡ３／ＨＭ－５５４を、ＢＥＩ Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓアメリカンタイプカルチャーコレクション（Ｖｉｒｇｉｎｉａ、米国）から取得した。これらの２つの株は、それぞれ、ファイロタイプＩＡ１およびＩＩに属する（ＭｃＤｏｗｅｌｌ、２０１７年）。－８０℃で保管した細菌を、ＲＴ６株の場合、ブレインハートインフュージョン（ＢＨＩ、ＢＤ）寒天プレートに、ＲＴ５株の場合、強化クロストリジウム培地（ＲＣＭ）寒天プレートに最初にプレート培養し、ＢＤ ＧａｓＰａｃｋ（商標）システムを使用して、３７℃で無酸素条件下でインキュベートした。１２ｍｌのＲＣＭを含有する滅菌した１５ｍＬのコニカル管（Ｆａｌｃｏｎ）にコロニーを移送し、均一化するためにボルテックス後に、ｆａｌｃｏｎ管にＲＣＭ培地を完全に充填して、３７℃で７２時間、インキュベートした。

【００６７】

スライドガラス上でのバイオフィルム形成

Ｇ２デンドリマーへの曝露の間のクチバクテリウム・アクネスバイオフィルムの形成を評価するため、フラットガラスボトムの２４ウェル培養プレートを使用した（Ｓｅｎｓｏｐｌａｔｅ、Ｇｒｅｉｎｅｒ ｂｉｏ－ｏｎｅ、ドイツ）。７２時間の細菌培養物（上の段落を参照されたい）を室温で１０分間、７，５００ｇで遠心分離した。細菌ペレットを５ｍｌの滅菌生理水（ＳＰＷ）に再懸濁した。最後に、３００μｌの細菌接種材料（OD_{580nm}＝０．８）を２４ウェルの培養プレートの８つの中央ウェルに入れた。細菌の一次接着が有利になるよう、これらのプレートを嫌気性条件で３時間、インキュベートした。このインキュベート期間の後、生理水を各ウェル中で注意深く除去し、Ｇ２デンドリマーを補充したまたは補充していない１ｍｌの細菌培養物培地（ＲＣＭ）を加えた。これらのプレートを嫌気性Ｗｈｉｔｌｅｙ Ａ８５ Ｗｏｒｋｓｔａｔｉｏｎにおいて、３７℃で７２時間、インキュベートした。

７２時間（バイオフィルム形成）後、浮遊細胞を除去するため、ＲＣＭ培地を各ウェル中で注意深く除去した。次に、３００μｌのＳＹＴＯ９緑色蛍光核酸染色剤（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）を各ウェルに加え、暗室条件で２０分間、インキュベートした。その後、ＳＹＴＯ９染色剤を除去し、３００μｌのＳＰＷを各ウェルに加えた。６３×油浸対物レンズを使用するＺｅｉｓｓ ＬＳＭ７１０（Ｃａｒｌ Ｚｅｉｓｓ Ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ、Ｏｂｅｒｋｏｃｈｅｎ、ドイツ）を用いて、ＣＬＳＭ観察を直ちに行った。Ｓｙｔｏ９を４８８ｎｍで励起し、蛍光発光を５００～５５０ｎｍで検出した。画像は、バイオフィルムの深さ全体にマイクロメートル毎に撮影した。三次元（３Ｄ）画像の可視化および加工に関しては、Ｚｅｎ２．１ ＳＰ１ソフトウェア（Ｃａｒｌ Ｚｅｉｓｓ Ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ、Ｏｂｅｒｋｏｃｈｅｎ、ドイツ）を使用した。画像スタックの定量的解析は、ＣＯＭＳＴＡＴソフトウェア（http://www.imageanalysis.dk/）（Ｈｅｙｄｏｒｎら、２０００年）を使用して行った。バイオフィルム厚さ（μｍ）の最大値および平均値、ならびにそれらのバイオマス体積（μm^3／μm^2）を決定した。各検討は、最低３回、繰り返した。

【００６８】

－ 結果

Ｇ２デンドリマーは、ＲＴ５（－４８％）株とＲＴ６（－３２％）株のどちらに対しても、バイオフィルムの厚さを低下させることが示された。留意すべきことに、バイオフィルムの厚さの低下は、非ざ瘡株ＲＴ６に対してよりも、ざ瘡株ＲＴ５に対する方がかなり重要であった。さらに、図６に示される通り、Ｇ２デンドリマーは、ＲＴ５（－５０％）の場合、バイオフィルムのバイオマス密度を有意に低下させたが、ＲＴ６の場合、バイオフィルムのバイオマス密度には影響を及ぼさなかった。

結論として、ポリリシンデンドリマーは、Ｃ．アクネスのバイオフィルムを不安定化す

ることによるざ瘡株に対する選択的かつ特異的阻害作用を発揮すると同時に、どの株であろうとも、バイオフィルムの厚さを低下させることによって、Ｃ．アクネスのバイオフィルムにより引き金となる炎症応答を軽減することが期待される。この不安定化効果は、バイオマス密度が変化しないままであるので、非ざ瘡株ＲＴ６の場合、観察されたかった。

留意すべきことに、このような結果は、ポリリシンデンドリマーが、ざ瘡性ＲＴ５株では膜流動性を増大させるが、非ざ瘡性ＲＴ６株ではそうではないことを示す実施例６と一致している。

【００６９】

（実施例８）臨床的検討

顔面に皮脂が多く、ざ瘡皮膚になりやすい２０名の白人対象（５０％の対象が１４～２５歳の間であり、５０％の対象が２６～４０歳の間である）が、２ｐｐｍのＧ２デンドリマーを含有するクリーム（試験クリーム）またはプラセボクリームを２８日間、１日２回、顔面の半分に施用した。

試験製剤（Ｇ２デンドリマー製剤）は、以下の通りであった：

【表１】

市販名	INCI名	%
脱イオン水	水	88.00
Dermofeel PA-3	フィチン酸ナトリウム(および)水(および)アルコール	0.10
Ecogel	リゾレシチン(および)スクレロチウムガム(および)キサンタンガム(および)プルラン	2.00
SCB Jojoba oil	ホホバ(Simmondsia Chinensis)種子油	3.00
Dermofeel toco 70 non gmo	トコフェロール(および)ヘリアンサス・アヌウス(Helianthus Annuus)(ヒマワリ)種子油	0.10
Lipex shea W	シアバターセチルエステル	3.00
Saboderm TTC	カプリル酸/カプリン酸トリグリセリル	3.00
Dekaben C4	フェノキシエタノール(および)メチルパラベン(および)エチルパラベン(および)ブチルパラベン(および)プロピルパラベン	0.80
G2 Dendrimer		0.0002

Ｇ２デンドリマーは、ざ瘡性病変を低下させて、皮脂排出速度を調節することによって、ざ瘡性皮膚の外観をかなり改善した。

【００７０】

プラセボ製剤は、Ｇ２デンドリマーを水に置き換えた以外、試験製剤のそれと同様であった。使用して２８日後に、施用前（Ｄ０）に顔面における病変の数と比べた、面皰が発生する可能性および抗不完全作用を評価した。

－　臨床的な試験：使用して２８日後に、施用前（Ｄ０）の顔面における病変数と比べて、プラセボに対する試験クリームの面皰が発生する可能性および抗不完全作用を評価した。Ｄ０およびＤ２８に、皮膚科医が皮膚を検査して、各登録対象の顔半分のそれぞれにおいて、全体的な炎症性病変、ならびに丘疹および膿疱を計数した。皮膚科医はまた、各患者の顔半分のそれぞれについて、全体的な貯留性病変および黒ニキビの数を決定した。これらの結果が、図５Ａ、５Ｂおよび５Ｃに示されている。

－ 皮脂レベルの測定：皮膚表面に分泌された皮脂の量を、２８日目に、ＣＯＵＲＡＧＥ ａｎｄ ＫＨＡＺＡＫＡ ＳＭ ８１０ ＰＣ Ｓｅｂｕｍｅｔｅｒ（登録商標）を用いて定量的に評価した。これらの結果が図５Ｄに示されている。

【００７１】

結果：

図５Ａ～５Ｃにおいて例示されている通り、Ｇ２デンドリマーを含む試験クリームは、プラセボクリームに比べると、２８日間の処置後に、黒ニキビ、貯留性病変および炎症性病変の数を有意に減少させた。さらに、試験クリームはまた、プラセボクリームに比べると、ざ瘡性皮膚による皮脂排出速度を有意に低下させた（図５Ｄ）。まとめると、これらのデータは、Ｇ２デンドリマーがざ瘡性障害を管理する有効な薬剤となることを実証している。

*Ｇ２デンドリマーは、ざ瘡性皮膚の微生物叢を改善する。

２８日間の処置後、メタゲノム解析によってＣ．アクネス株を定量し、プラセボクリームと比べた、Ｃ．アクネスの多様性に及ぼす試験クリームの効果を判定するよう、各登録志願者の各顔半分に皮膚のサンプリング（スワブ）を行った。

このメタゲノミクス検討の原理は、クチバクテリウム・アクネスの領域を増幅して、アンプリコンを配列決定することである。アンプリコン配列を、アンプリコン配列をＳＬＳＴタイプおよび分岐群、ならびにファイロタイプにリンクさせたＳＬＳＴ参照データベース（http://medbac.dk/slst/pacnes）と比較する。この方法は、修正を伴うＳｃｈｏｌｔｚら（Ｓｃｈｏｌｚ、２０１４年、上記）の刊行物に基づく。ＳＬＳＴタイプおよび分岐群およびファイロタイプの存在量および多様性を各試料について計算して比較し、活性製剤により処置した志願者とプラセボ製剤により処置した志願者からなる群間での処置効果を評価した。

【００７２】

プロトコル

スワブを凍結し、ＤＮＡ抽出するまで、－８０℃で保管した。ＤＮＡ抽出および精製は、Ｑｉａｇｅｎ ＤＮｅａｓｙ ＰｏｗｅｒＳｏｉｌキット（カタログ番号１２８８８）を使用して行った。手短に述べると、機械的（ビーズによるたたき）処理と化学的（洗剤）処理とを組み合わせることによって細胞を溶解した。次に、抽出したＤＮＡをシリカ膜上で精製した。

元のクチバクテリウム・アクネスＳＬＳＴ方法（Ｓｃｈｏｌｚ、２０１４年、上記）は、Ｉｌｌｕｍｉｎａ技術を使用して配列決定するには多すぎる、６１２個の塩基対の領域を増幅する。１つの領域または４９７個の塩基対を増幅する新規プライマーを設計し、フォワードプライマーには、元よりも下流に７４個のヌクレオチドが位置し、リバースは、上流に２６個のヌクレオチドが位置する。この修飾は、ＳＬＳＴタイプＡ１とＡ６との間、またはＳＬＳＴタイプＥ３とＥ７の間の区別はできない。どちらの場合でも、これらのバリアントは、同じ分岐群およびファイロタイプに属する。ＤＮＡ配列決定は、ペアエンド技術を使用するＩｌｌｕｍｉｎａ Ｍｉｓｅｑで行った。配列決定処理は、ＱＩＩＭＥ２スイートを使用して行った（https://qiime2.org/）。品質のフィルタリングを行った後、読み取りペアを重なりによって融合し、クラスター化してキメラ配列を除去した。ＳＬＳＴタイプは、９９％相同性閾値を使用して、クチバクテリウム・アクネスＳＬＳＴ基準データベース（http://medbac.dk/slst/pacnes）に対する配列に割り当てた。

【００７３】

データ分析。

入力データ

生データは、トータルサムスケーリング（Ｔｏｔａｌ Ｓｕｍ Ｓｃａｌｉｎｇ）（ＴＳＳ）手順を使用して正規化した。すなわち、所与の試料の場合、各ＳＬＳＴ存在量をすべての分類群の存在量の総和により除算する。

群間で統計学的に比較する前に、たった１つの試料において観察されたＳＬＳＴタイプを除くことによって、存在量データをさらにフィリタリングした。

希薄化
　希薄化曲線（ｆ（配列番号）＝ＳＬＳＴ番号））は、Ｐａｓｔ３．２０ソフトウェアで描いた（https://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm）。これらの曲線により、配列決定深度が十分（曲線がプラトーに到達する場合）かどうかに関わらず、グラフにより評価することが可能となる。
【００７４】
アルファ（α）－多様性。
　ＳｈａｎｎｏｎおよびＳｉｍｐｓｏｎ多様性指数は、Ｐａｓｔ３．２０ソフトウェアを使用して計算した。これらの２つのアルファ－多様性尺度を使用して、各試料の分類学的多様性：Ｓｈａｎｎｏｎ、エントロピー様多様性およびＳｉｍｐｓｏｎ（１－Ｄ）多様性を特徴付けた。両方の指数の値は、豊富度（様々な分類群の数）および集団の公平性に依存し、Ｓｉｍｐｓｏｎ指数は、豊富な分類群が少ないことによってそれほど影響を受けない。どちらの場合でも、指数は多様性に応じて向上する。ＳＬＳＴ（豊富度）の数が示され、これはまた、豊富なＳＬＳＴの高低に同じ重みが与えられるというバイアスを伴う、多様性メトリックス指標と見なすことができる。
　すべての場合において、ＳＬＳＴタイプに正規化した存在量データを計算に使用した。
【００７５】
存在量の比較。
　対のあるＳｔｕｄｅｎｔパラメトリックＴ検定、および非パラメトリックウイルコクソンの検定および符号検定を使用して、各レベルにおける株のタイプの存在量を比較した。正規化済みＳＬＳＴタイプおよびフィルタリング済み存在量データを計算に使用した。
結果
　この検討は、試験した試料のうち、３２種のＳＬＳＴタイプの特定に至り、すべてが、文献中に記載されているファイロタイプに関係した。
【００７６】
　ファイロタイプＩＡ１が最も代表的なものであり、ＳＬＳＴタイプＡ１が主要なものとして、次いでファイロタイプＩＩ、ＩＢ、ＩＡ２、ＩＣおよびＩＩＩであった。この再割り当ては、試験クリームまたはプラセボクリームにより処置した試料の場合、同じであった。ファイロタイプ再割り当ては、個体（年齢、性別）およびサンプリング領域に応じて様々であった。ファイロタイプＩＡ１は、顔面試料に比べると、背中の試料の大部分に、一層多く存在した。本発明者らの知見は、ファイロタイプＩＡ１は、健常な皮膚よりもざ瘡皮膚において多く存在する一方、ファイロタイプＩＩは、ざ瘡性皮膚には健常な皮膚ほど多量に存在しないことをさらに示した、Ｄａｇｎｅｌｉｅら（Ｄａｇｎｅｌｉｅ、２０１８年、上記）の検討と一致した。
【００７７】
　図５Ｅおよび５Ｆに示されている通り、処置の２８日後に、試験クリームによる処置は、プラセボクリームに比べて、株の多様性を増大させた。本発明者らは、とりわけ、男性の対象および少なくとも２３歳の対象では、試験組成物による処置によって、プラセボクリームに比べて、ざ瘡性ＩＡ１ファイロタイプの存在量の低下、および非ざ瘡性ファイロタイプＩＩの増加がもたらされたことをさらに認めた。したがって、Ｇ２デンドリマーは、非ざ瘡株を促進すると同時に、ざ瘡株を限定することによって、ざ瘡性皮膚におけるＣ．アクネス集団に対する有益な作用を発揮する。言い換えると、ざ瘡性皮膚およびざ瘡が起こりやすい皮膚において、Ｇ２デンドリマーを使用して、Ｃ．アクネス集団を再バランスすることができる。
　本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。
〔１〕ざ瘡が起こりやすい皮膚および吹き出物が出やすい皮膚の管理における、活性成分としてのポリリシンデンドリマーまたはその塩の化粧的非治療的使用。
〔２〕尋常性ざ瘡を処置するため、活性成分として使用するためのポリリシンデンドリマーまたはその塩。
〔３〕ポリリシンデンドリマーまたはその塩が、皮膚の微生物叢を回復するまたは再バラ

ンスさせるため、好ましくは皮膚表面のＣ．アクネスの多様性を回復するため、活性成分として使用される、前記〔１〕に記載の化粧的使用、または前記〔２〕に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。
〔４〕ポリリシンデンドリマーまたはその塩が、皮膚における、ざ瘡性Ｃ．アクネス株、好ましくはファイロタイプＩＡ１、ＩＡ２、ＩＢおよびＩＣ、より好ましくはファイロタイプＩＡ１に属するＣ．アクネス株の存在量を低下させる活性成分として使用される、前記〔１〕もしくは〔３〕に記載の化粧的使用、または前記〔２〕もしくは〔３〕に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。
〔５〕ポリリシンデンドリマーまたはその塩が、皮膚における、非ざ瘡性Ｃ．アクネス株、好ましくはファイロタイプＩＩまたはＩＩＩ、好ましくはファイロタイプＩＩに属するＣ．アクネス株の存在量を増加させるために使用される、前記〔１〕および〔３〕～〔４〕のいずれか１項に記載の化粧的使用、または前記〔２〕～〔４〕のいずれか１項に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。
〔６〕ポリリシンデンドリマーまたはその塩が、以下：
－　皮膚の外観および感触の改善、および／または
－　皮膚の快適さの回復、および／または
－　吹き出物の予防、改善または処置、および／または
－　皮膚の消炎、および／または
－　皮膚の赤みまたは皮膚炎症の軽減または予防、および／または。
－　皮脂分泌量の低下、および／または
－　面皰、膿疱および丘疹などの目視可能な病変の軽減、および／または
－　皮膚落屑の改善
のために活性成分として使用される、前記〔１〕および〔３〕～〔５〕のいずれか１項に記載の化粧的使用、または前記〔２〕～〔５〕のいずれか１項に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。
〔７〕ポリリシンデンドリマーが、４８などのＤＰｎ４０～６０、好ましくは４６～５０を有する第２世代の非コンジュゲートポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである、前記〔１〕および〔３〕～〔６〕のいずれか１項に記載の化粧的使用、または前記〔２〕～〔６〕のいずれか１項に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。
〔８〕ポリリシンデンドリマーが、ε－アミノ基がポリ－Ｌ－リシン部分によりそれぞれ置換されている、直鎖状ポリ－Ｌ－リシンコアを有するポリ－Ｌ－リシンデンドリグラフトである、前記〔１〕および〔３〕～〔７〕のいずれか１項に記載の化粧的使用、または前記〔２〕～〔７〕のいずれか１項に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。
〔９〕直鎖状ポリ－Ｌ－リシンコアが、長さが６～１０個、好ましくは８個のリシン残基を含有し、かつ／またはε－アミノ基上にグラフトされているポリ－Ｌ－リシン部分が、長さが２～６個、好ましくは５個のリシン残基を有する、前記〔８〕に記載の化粧的使用、または前記〔８〕に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。
〔１０〕ポリリシンデンドリマーが、対陰イオンが酢酸陰イオンであるポリ陽イオン性デンドリマーの形態にある、前記〔１〕および〔３〕～〔９〕のいずれか１項に記載の化粧的使用、または前記〔２〕～〔９〕のいずれか１項に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。
〔１１〕ポリリシンデンドリマーが、非医療用組成物、化粧品組成物または皮膚化粧品組成物に存在する、前記〔１〕および〔３〕～〔１０〕のいずれか１項に記載の化粧的使用、または前記〔２〕～〔１０〕のいずれか１項に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。
〔１２〕ポリリシンデンドリマーが、スージングクリーム、角質除去製品、デイリークリームまたはゲル製品、クラリファイイングトナーまたはローション、ピューリファイングクレンザー、吹き出物改善クリームまたはスティック、およびコンシーラースティックまたはクリームからなる群から選択される化粧品組成物中に活性成分として存在し、前記化

粧品組成物が、ざ瘡性皮膚、吹き出物が出やすい皮膚またはざ瘡が起こりやすい皮膚に使用される、前記〔１〕および〔３〕～〔１１〕のいずれか１項に記載の化粧的使用、または前記〔２〕～〔１１〕のいずれか１項に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。

〔１３〕ポリリシンデンドリマーが、ビタミンＡ、レチノイド（アダパレン、トレチノインまたはタザロテンなど）、殺細菌剤（過酸化ベンゾイルおよびデカンジオール）、アゼライン酸、サリチル酸、抗炎症剤（ダプソンまたはメラレウカ・アルテルニフォリア（Ｍｅｌａｌｅｕｃａ　ａｌｔｅｒｎｉｆｏｌｉａ）（ティーツリー）オイルなど）、抗赤み剤、消炎剤およびそれらの組合せから選択される活性成分と組み合わせて使用される、前記〔１〕および〔３〕～〔１２〕のいずれか１項に記載の化粧的使用、または前記〔２〕～〔１２〕のいずれか１項に記載の使用のためのポリリシンデンドリマーもしくはその塩。

〔１４〕ざ瘡性皮膚、ざ瘡の起こりやすい皮膚または吹き出物が出やすい皮膚の管理に使用するための局所用組成物であって、活性成分としてのポリリシンデンドリマー、および１種またはいくつかの賦形剤を含む、局所用組成物。

〔１５〕

－　好ましくは前記〔７〕～〔１０〕のいずれか１項に記載の、０．１～１００ｐｐｍ、好ましくは０．１～１０ｐｐｍのポリリシンデンドリマー、

－　０％～２０％の１種または複数の追加の活性剤、および

－　７０％～９９．９９９９％の１種または複数の賦形剤

を含む、前記〔１４〕に記載の使用のための局所用組成物であって、

百分率が、該組成物の総質量に対する質量基準で表される、

局所用組成物。

〔１６〕対象におけるざ瘡を処置または予防する方法であって、前記対象に有効量の好ましくは前記〔７〕～〔１０〕のいずれかに記載のポリリシンデンドリマーまたはその組成物を局所投与するステップを含む、方法。

〔１７〕ざ瘡皮膚、吹き出物が出やすい皮膚またはざ瘡が起こりやすい皮膚において、微生物叢を回復するまたは再バランスさせる方法であって、前記対象に有効量の好ましくは前記〔７〕～〔１０〕のいずれかに記載のポリリシンデンドリマーまたはその組成物を局所投与するステップを含む、方法。

〔１８〕ざ瘡、吹き出物が出やすい皮膚またはざ瘡が起こりやすい皮膚を有する対象における、皮膚の外観および感触を改善する、かつ／または皮膚の快適さを回復する、かつ／または吹き出物および／もしくはざ瘡病変を予防、改善または処置する、かつ／または皮膚を消炎する、かつ／または毛穴を見えにくくする（および、したがって皮膚を滑らかにする）、かつ／または皮膚の赤みおよび／もしくは皮膚炎症を軽減または予防する、かつ／または皮脂分泌量を低下させる、かつ／またはてかりおよび／または脂性の外観の少ない皮膚にする、かつ／または皮膚を改善する方法であって、前記対象に有効量の好ましくは前記〔７〕～〔１０〕のいずれかに記載のポリリシンデンドリマーまたはその組成物を局所投与するステップを含む、方法。

〔１９〕好ましくは前記〔１〕～〔１８〕のいずれか１項に記載の、ざ瘡が起こりやすい皮膚、吹き出物が出やすい皮膚またはざ瘡性皮膚の管理または処置のための、局所用組成物の製造におけるポリリシンデンドリマーの使用。

【図面】

【図１】

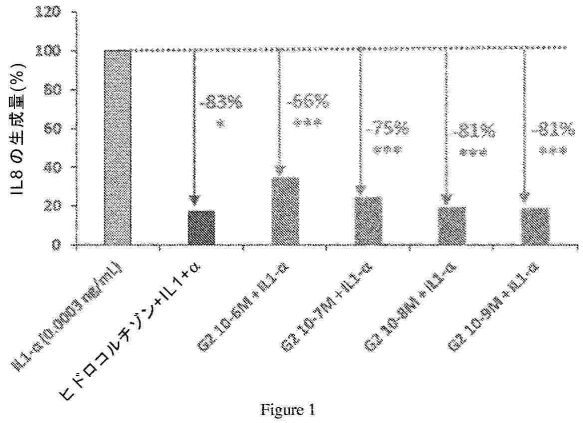


Figure 1

【図２】

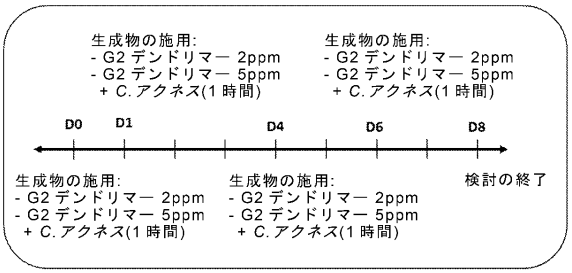


Figure 2

【図３】

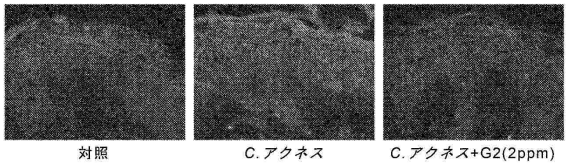


Figure 3

【図４】

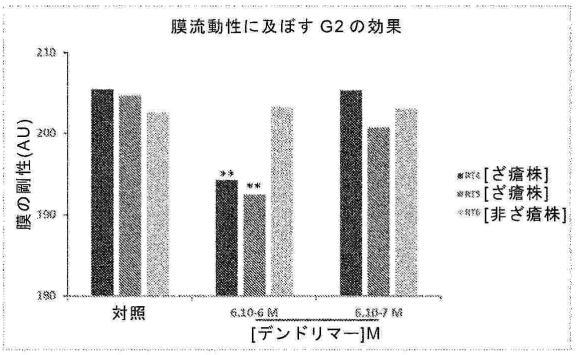


Figure 4

【図５Ａ】

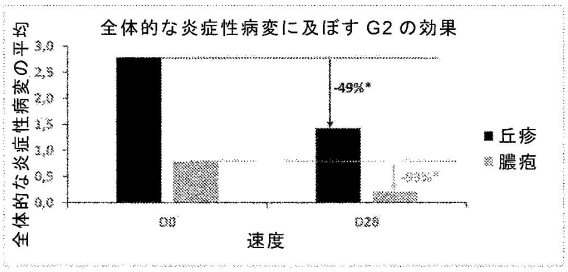


Figure 5A

【図５Ｂ】

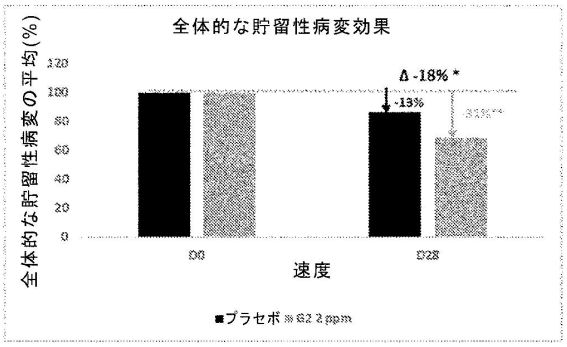


Figure 5B

【図５Ｃ】

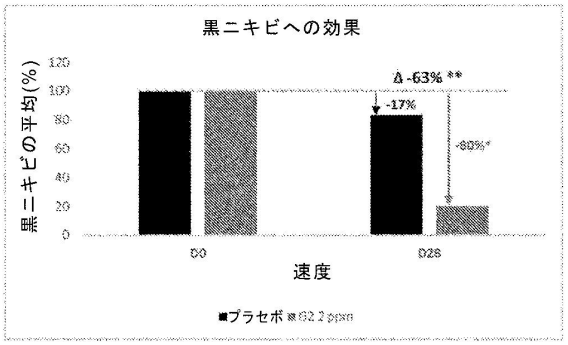


Figure 5C

【図５Ｄ】

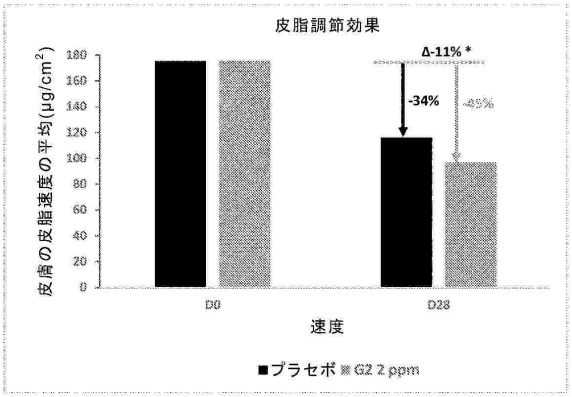


Figure 5D

【図５Ｅ】

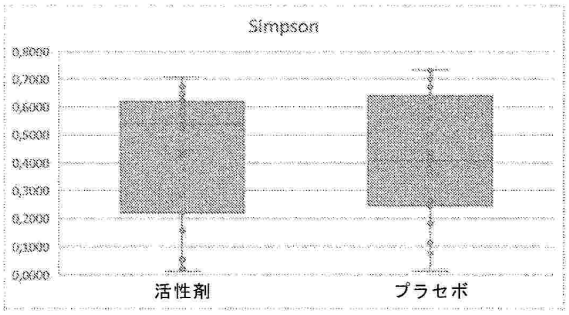


Figure 5E

【図５Ｆ】

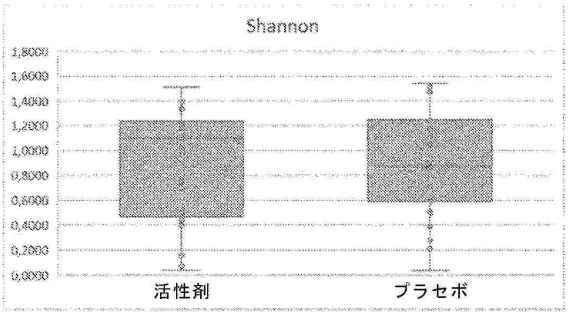


Figure 5F

【図６Ａ】

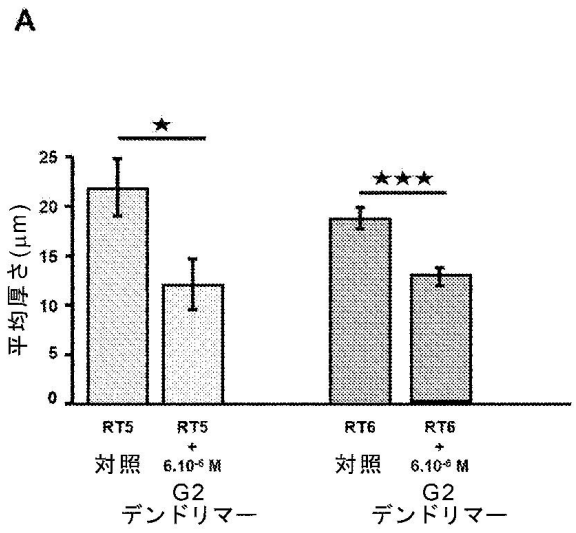


Figure 6A

【図６Ｂ】

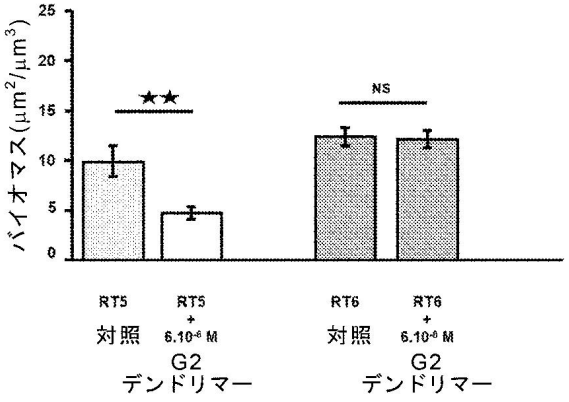


Figure 6B

【図７】

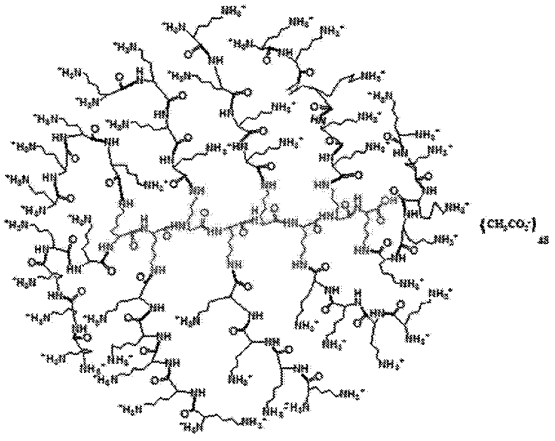


Figure 7

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI	
A61K	*31/07 (2006.01)*	A61K	31/07
A61K	*31/192(2006.01)*	A61K	31/192
A61K	*31/203(2006.01)*	A61K	31/203
A61K	*31/4436(2006.01)*	A61K	31/4436
A61K	*31/327(2006.01)*	A61K	31/327
A61K	*31/047(2006.01)*	A61K	31/047
A61K	*31/60 (2006.01)*	A61K	31/60
A61K	*31/136(2006.01)*	A61K	31/136
A61K	*36/61 (2006.01)*	A61K	36/61
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	45/00
A61K	*31/785(2006.01)*	A61K	31/785

弁理士 松田 七重
(72)発明者 アッティアーヴィニョー ジョアン
フランス ３１６００ サン クラー ド リヴィエール リュー デ ポワリエ １２０
(72)発明者 ロアン エステル
カナダ ジー１エス ２アール９ ケベック リュー ジャンヌ ダルク ４７５
(72)発明者 ボレル マガリ
フランス ７５０２０ パリ ブールヴァール ダヴー ７

審査官 駒木 亮一

(56)参考文献
特開平０８－０５９４２５（ＪＰ，Ａ）
特開昭６１－２４３０１０（ＪＰ，Ａ）
Peptide dendrimers as valuable biomaterials in medical sciences，Life Science，2019年，Vol.233 ，pp.1-12，https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320519306812
Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris，Microbiome，2018年，volume 6，pp.177(1)-192(16)，https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-018-0558-5
直鎖状及び樹木状ポリリシンを用いた機能性バイオ材料，高分子論文集，2018年，75巻 2号，pp.137-142，https://www.jstage.jst.go.jp/article/koron/75/2/75_2017-0072/_article/-char/ja

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ８／００－ ８／９９
Ａ６１Ｑ １／００－９０／００
Ａ６１Ｐ １／００－４３／００
Ａ６１Ｋ３１／００－３１／３２７
Ａ６１Ｋ４１／００－４５／０８
Ａ６１Ｋ３６／０６－３６／０６８
Ａ６１Ｋ３１／３３－３３／４４
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
Ｊａｐｉｏ－ＧＰＧ／ＦＸ
Ｍｉｎｔｅｌ ＧＮＰＤ