

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6182141号
(P6182141)

(45) 発行日 平成29年8月16日(2017.8.16)

(24) 登録日 平成29年7月28日(2017.7.28)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/736	(2006.01)
A 61 P 31/10	(2006.01)
A 61 K 31/7048	(2006.01)
A 61 K 31/4174	(2006.01)
A 61 K 31/4196	(2006.01)

A 61 K 31/736
A 61 P 31/10
A 61 K 31/7048
A 61 K 31/4174
A 61 K 31/4196

請求項の数 25 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-530315 (P2014-530315)
(86) (22) 出願日	平成24年9月14日 (2012.9.14)
(65) 公表番号	特表2014-527079 (P2014-527079A)
(43) 公表日	平成26年10月9日 (2014.10.9)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2012/052274
(87) 國際公開番号	W02013/038197
(87) 國際公開日	平成25年3月21日 (2013.3.21)
審査請求日	平成27年9月11日 (2015.9.11)
(31) 優先権主張番号	1116010.8
(32) 優先日	平成23年9月15日 (2011.9.15)
(33) 優先権主張国	英國 (GB)

(73) 特許権者	511292459 アルギファルマ エーエス ノルウェー国 エヌ-1337 サンドヴィカ インダストリヴィエン 33
(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(72) 発明者	オンソイエン エドヴァル ノルウェー国 エヌ-3032 ドランメン スコブリネ 6
(72) 発明者	デッセン アルネ ノルウェー国 エヌ-3440 ロイケン アルスタハウグ テラッセ 20

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗真菌剤の効果を高めるアルギネートオリゴマーの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バイオフィルム中にはない分類学上のカンジダ属、アスペルギルス属又はクリプトコッカス属から選択される一種の真菌に感染した、感染した疑いがある、又は感染のリスクがある被験体の治療のための、

ポリエン抗真菌剤、アゾール抗真菌剤及びアリルアミン抗真菌剤から選択される少なくとも1つの抗真菌剤と共に使用される。

前記バイオフィルム中にはない真菌の成長及び/又は生存能力を阻害する該抗真菌剤の効力が増強される。

2個～50個のモノマー残基からなり、該モノマー残基の少なくとも80%がG残基である、アルギネートオリゴマーを含有する医薬。

10

【請求項 2】

バイオフィルム中にはない分類学上のカンジダ属、アスペルギルス属又はクリプトコッカス属から選択される一種の真菌に感染した、感染した疑いがある、又は感染のリスクがある被験体の治療のための、

別々に、同時に又は順次に使用される複合製剤として

2個～50個のモノマー残基からなり、該モノマー残基の少なくとも80%がG残基であるアルギネートオリゴマーと、

ポリエン抗真菌剤、アゾール抗真菌剤及びアリルアミン抗真菌剤から選択される抗真菌剤とを含有し、かつ

20

前記バイオフィルム中にはない真菌の成長及び／又は生存能力を阻害する該抗真菌剤の効力が増強される、
製品。

【請求項 3】

前記抗真菌剤が、ナタマイシン、リモシジン、ナイスタチン、アムホテリシンB、カンジシン、ハマイシン、ペリマイシン、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、テルコナゾール、アルバコナゾール、アバファンギン、テルビナフェン、ナフティフィン、ブテナフィン及びアモロルフィンから選択される、請求項1又は2に記載の医薬又は製品。 10

【請求項 4】

前記真菌が、カンジダ・アルビカンス、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・パラブローシス、カンジダ・クルセイ及びカンジダ・ルシタニエ、アスペルギルス・フラバス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・フミガーツス及びクリプトコッカス・ネオフォルマンスから選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬又は製品。 20

【請求項 5】

前記アルギネートオリゴマーが2～35、2～30、2～25又は2～20の数平均重合度を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬又は製品。 20

【請求項 6】

前記アルギネートオリゴマーが、2-mer～35-mer、2-mer～30-mer、3-mer～35-mer、3-mer～28-mer、4-mer～25-mer、5-mer～20-mer、6-mer～22-mer、8-mer～20-mer又は10-mer～15-merである、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬又は製品。 30

【請求項 7】

前記アルギネートオリゴマーが少なくとも90%、又は少なくとも95%のG残基を有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬又は製品。 30

【請求項 8】

前記G残基の少なくとも80%がGブロック中に配置される、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬又は製品。 30

【請求項 9】

前記感染が口腔、生殖器官、尿路、気道、胃腸管、腹膜、中耳、前立腺、血管内膜、結膜若しくは角膜組織を含む眼、肺組織、心臓弁、皮膚、頭皮、爪、創傷内側における表面、若しくは副腎組織、肝臓組織、腎臓組織、臍臓組織、下垂体組織、甲状腺組織、免疫組織、卵巣組織、精巣組織、前立腺組織、子宮内膜組織、眼組織、乳房組織、脂肪組織、上皮組織、内皮組織、神経組織、筋肉組織、肺組織、表皮組織若しくは骨組織の表面から選択される身体の内部若しくは外部のバイオフィルム中にはない真菌による表面の感染、又は血液、血漿、血清、脳脊髄液、消化管内容物、痰、肺分泌物及び精液から選択される体液中の感染、又は副腎組織、肝臓組織、腎臓組織、臍臓組織、下垂体組織、甲状腺組織、免疫組織、卵巣組織、精巣組織、前立腺組織、子宮内膜組織、眼組織、乳房組織、脂肪組織、上皮組織、内皮組織、神経組織、筋肉組織、肺組織、表皮組織又は骨組織から選択される身体組織内若しくは身体組織上の感染である、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬又は製品。 40

【請求項 10】

前記被験体が、予め確立した感染を有する被験体、免疫不全状態の被験体、集中治療若しくは救急治療を受けている被験体、外傷を患っている被験体、火傷を有する被験体、急性及び／又は慢性の創傷を有する被験体、新生児被験体、高齢の被験体、がんを有する被験体、栄養失調の被験体、アルコール依存症の被験体、自己免疫状態を患う被験体、上皮 50

分泌物若しくは内皮分泌物、及び／又は分泌物の排出の減少若しくは抑制を伴う被験体、抗生物質療法を受けているか若しくは該療法から回復している被験体、ステロイド療法を受けているか若しくは該療法から回復している被験体、又は医療用デバイスが取り付けられた被験体である、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬又は製品。

【請求項11】

前記被験体が

(i) H I V、敗血症、敗血症ショック、A I D S、免疫系のがん、関節リウマチ、I型糖尿病、クローン病、C O P D、C O A D、C O A P、気管支炎、囊胞性線維症、気腫、肺がん、喘息、肺炎及び副鼻腔炎から選択される病状を有する被験体、

(i i) 化学療法及び／又は放射線療法の準備をしている、該療法を受けている、若しくは該療法から回復している被験体、臓器移植被験体、10

(i i i) 健康管理機関に居住している被験体、

(i v) 喫煙者、及び

(v) 呼吸器の病状又は疾患を有する被験体

から選択される、請求項10に記載の医薬又は製品。

【請求項12】

バイオフィルム中にはない分類学上のカンジダ属、アスペルギルス属又はクリプトコッカス属から選択される一種の真菌に感染した、感染した疑いがある、又は感染のリスクがある被験体の治療のための、ポリエン抗真菌剤、アゾール抗真菌剤及びアリルアミン抗真菌剤から選択される少なくとも1つの抗真菌剤と共に使用され、前記バイオフィルム中にはない真菌の成長及び／又は生存能力を阻害する該抗真菌剤の効力が増強される医薬の製造における、20

2個～50個のモノマー残基からなり、該モノマー残基の少なくとも80%がG残基であるアルギネートオリゴマーの使用。

【請求項13】

バイオフィルム中にはない分類学上のカンジダ属、アスペルギルス属又はクリプトコッカス属から選択される一種の真菌による部位のコロニー形成を抑制するin vitro方法であって、前記部位及び／又は前記真菌を、ポリエン抗真菌剤、アゾール抗真菌剤及びアリルアミン抗真菌剤から選択される少なくとも1つの抗真菌剤と共に、2個～50個のモノマー残基からなり、該モノマー残基の少なくとも80%がG残基であるアルギネートオリゴマーに接触させ、前記バイオフィルム中にはない真菌の成長及び／又は生存能力を阻害する該抗真菌剤の効力が増強されることを含む、方法。30

【請求項14】

前記抗真菌剤が、ナタマイシン、リモシジン、ナイスタチン、アムホテリシンB、カンジシン、ハマイシン、ペリマイシン、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、テルコナゾール、アルバコナゾール、アバファンギン、テルビナフェン、ナフティフィン、ブテナフィン及びアモロルフィンから選択される、請求項12又は13に記載の使用又は方法。40

【請求項15】

前記真菌が、カンジダ・アルビカンス、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・パラブローリス、カンジダ・クルセイ及びカンジダ・ルシタニエ、アスペルギルス・フラバス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・フミガーツス及びクリプトコッカス・ネオフォルマンスから選択される、請求項12～14のいずれか一項に記載の使用又は方法。

【請求項16】

前記アルギネートオリゴマーが2～35、2～30、2～25又は2～20の数平均重合度を有する、請求項12～15のいずれか一項に記載の使用又は方法。

【請求項17】

前記アルギネットオリゴマーが、2-mer～35-mer、2-mer～30-mer、3-mer～35-mer、3-mer～28-mer、4-mer～25-mer、5-mer～20-mer、6-mer～22-mer、8-mer～20-mer又は10-mer～15-merである、請求項12～15のいずれか一項に記載の使用又は方法。

【請求項18】

前記アルギネットオリゴマーが少なくとも90%、又は少なくとも95%のG残基を有する、請求項12～17のいずれか一項に記載の使用又は方法。

【請求項19】

前記G残基の少なくとも80%がGブロック中に配置される、請求項12～18のいずれか一項に記載の使用又は方法。 10

【請求項20】

前記感染が口腔、生殖器官、尿路、気道、胃腸管、腹膜、中耳、前立腺、血管内膜、結膜若しくは角膜組織を含む眼、肺組織、心臓弁、皮膚、頭皮、爪、創傷内側における表面、若しくは副腎組織、肝臓組織、腎臓組織、臍臓組織、下垂体組織、甲状腺組織、免疫組織、卵巣組織、精巣組織、前立腺組織、子宮内膜組織、眼組織、乳房組織、脂肪組織、上皮組織、内皮組織、神経組織、筋肉組織、肺組織、表皮組織若しくは骨組織の表面から選択される身体の内部若しくは外部の表面のバイオフィルム中にはない真菌による感染、又は血液、血漿、血清、脳脊髄液、消化管内容物、痰、肺分泌物及び精液から選択される体液中の感染、又は副腎組織、肝臓組織、腎臓組織、臍臓組織、下垂体組織、甲状腺組織、免疫組織、卵巣組織、精巣組織、前立腺組織、子宮内膜組織、眼組織、乳房組織、脂肪組織、上皮組織、内皮組織、神経組織、筋肉組織、肺組織、表皮組織又は骨組織から選択される身体組織内若しくは身体組織上の感染である、請求項12及び14～19のいずれか一項に記載の使用。 20

【請求項21】

前記被験体が、予め確立した感染を有する被験体、免疫不全状態の被験体、集中治療若しくは救急治療を受けている被験体、外傷を患っている被験体、火傷を有する被験体、急性及び/又は慢性の創傷を有する被験体、新生児被験体、高齢の被験体、がんを有する被験体、栄養失調の被験体、アルコール依存症の被験体、自己免疫状態を患う被験体、上皮分泌物若しくは内皮分泌物、及び/又は分泌物の排出の減少若しくは抑制を伴う被験体、抗生物質療法を受けているか若しくは該療法から回復している被験体、ステロイド療法を受けているか若しくは該療法から回復している被験体、又は医療用デバイスが取り付けられた被験体である、請求項12及び14～20のいずれか一項に記載の使用。 30

【請求項22】

前記被験体が

(i) HIV、敗血症、敗血症ショック、AIDS、免疫系のがん、関節リウマチ、I型糖尿病、クローン病、COPD、COAD、COAP、気管支炎、囊胞性線維症、気腫、肺がん、喘息、肺炎及び副鼻腔炎から選択される病状を有する被験体、

(ii) 化学療法及び/又は放射線療法の準備をしている、該療法を受けている、若しくは該療法から回復している被験体、臓器移植被験体、 40

(iii) 健康管理機関に居住している被験体、

(iv) 喫煙者、及び

(v) 呼吸器の病状又は疾患を有する被験体から選択される、請求項21に記載の使用。

【請求項23】

前記バイオフィルム中にはない真菌が食品若しくは飲料の加工処理、調製、貯蔵若しくは充填用の機械若しくは設備の表面、空調装置の表面、工業用機械の表面、貯蔵タンクの表面、医療用設備若しくは外科用設備の表面、水上用/海洋用設備の表面、又は建築物及び他の構造の表面から選択される表面上のものである、請求項13～19のいずれか一項に記載の方法。 50

【請求項 2 4】

前記表面が食品の加工処理、貯蔵、充填若しくは調製用の設備若しくは表面、タンク、コンベヤ、床、ドレイン、クーラー、フリーザ、設備表面、壁、バルブ、ベルト、パイプ、空調管、冷却装置、食品若しくは飲料の充填ライン、熱交換器、ポートの船体、歯科用水道、石油掘削管、コンタクトレンズ、コンタクトレンズ貯蔵ケース、カテーテル、補綴デバイス又は植込式医療デバイスから選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記バイオフィルム中ないし真菌が医療廃棄物／実験廃棄物、土壤、堆肥、動物製品及び植物製品、動物又はヒト用の食品、個人衛生用品、化粧品、飲料水、廃水、農業用飼料及び農業用水、殺虫剤製剤、農薬製剤、除草剤製剤、工業用潤滑油、工業材料、細胞及び組織の培養培地、細胞及び組織の培養物、植物培養培地、並びに植物培養物から選択される材料中のものである、請求項 1 3 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、抗真菌剤、例えば抗真菌薬又は殺菌剤の有効性、特に、真菌の成長及び／又は生存能力を阻害する抗真菌剤の効力（又は有効性）を増強する、又は向上する若しくは改善するアルギネットオリゴマーの使用に関する。特に、抗真菌剤とアルギネットオリゴマーとの使用を組み合わせることにより、使用される又は必要な抗真菌剤の量が低減され得ることが見出された。したがって、アルギネットオリゴマーは、抗真菌剤に対する真菌の耐容性を低減し得るか、又は感受性を高め得ることが提案される。状況によっては、少なくとも、アルギネットオリゴマーと抗真菌剤との間に相乗作用が生じ得ると考えられる。本発明は、したがって、動物被験体におけるか、又は植物におけるかを問わず、例えば任意の部位における望ましくない真菌のコロニー形成（例えばコンタミネーション）との関連において、又は真菌感染若しくは疾患（例えば真菌症）の治療若しくは予防との関連において、真菌を抑制する抗真菌剤、例えば、抗真菌薬又は殺菌剤と共に（すなわち組み合わせて又は併用して）使用するアルギネットオリゴマーを提供する。したがって、医学的及び非医学な使用の両方、並びに方法が提供される。

20

【背景技術】**【0 0 0 2】**

30

真菌類は、真核生物界のメンバーであり、植物及び動物とは明白に異なるとされている。植物細胞及び動物細胞と異なり、それらはキチンを含有する細胞壁の存在を特徴とする。真菌類は自然界に偏在し、多くの真菌類は無害であるが、植物及び動物の疾患の多くは宿主の感染又はそれらの毒性代謝産物の產生のいずれかによる、それらの活動に起因する。したがって、真菌集団を制御する手段は、或る特定の動物及び植物の疾患及び病状に対する治療を提供し、ヒト並びに彼らが育てる植物及び動物の健康及び幸福に重要である。植物上の真菌集団を制御可能であることは、真菌性の疾患により経済的に価値のある植物が失われ得る農業分野においては特に重要である。また、代替食糧源の利用が制限される場合には、真菌性の疾患による食用作物の喪失によって人的損失も高くなる可能性がある。また、真菌は、廃棄物を生じ、感染の危険に曝された材料の修復又は交換が必要となる、動物性食品及び他の材料の腐敗の原因もある。これらの領域における真菌の制御は、腐敗に関連する大幅な経済費用を削減するであろう。

40

【0 0 0 3】

それゆえに、植物及び動物の両方のみならず、より広い環境における真菌を抑制する代替的又は改善された戦略を見出す継続的な必要性が存在する。真菌細胞及び動物細胞間の或る特定の生得的な類似性が真菌に特異的な化学療法分子の同定を困難にしていることから、真菌性の疾患及び動物被験体における感染を治療するための代替的又は改善された戦略が特に求められている。結果として、現在利用可能な有効な抗真菌薬はごくわずかしかなく、真菌細胞に対する特異性が欠如しているため高用量で副作用を生じ、全身的な使用が制限されている。したがって、真菌の成長及び／又は生存能力を阻害する抗真菌剤

50

の効力（又は有効性）を改善し得る戦略は、抗真菌剤の用量を低減し、副作用を最小化することができるところから有用である。

【0004】

アルギネートは、1-4結合した-D-マンヌロン酸（M）及び/又はそのC-5エピマー-L-グルロン酸（G）の直鎖ポリマーである。アルギネートの一次構造は、大きく変動し得る。M残基及びG残基は、連続した（contiguous）M残基又はG残基のホモポリマーブロック、交互のM残基及びG残基のブロックとして構成されることがあり、単一のM残基又はG残基がこれらのブロック構造の間にに入るもののとして見出される場合もある。アルギネート分子は、これらの構造の幾つか又は全てを含むことがあり、かかる構造は、ポリマー全体に均一に分布しないこともある。極端には、グルロン酸のホモポリマー（ポリグルロネート）、又はマンヌロン酸のホモポリマー（ポリマンヌロネート）が存在する。

10

【0005】

アルギネートは、海生褐藻類（例えば、デュルビレア（*Durvillea*）、レスニア（*Lessonia*）及びラミナリア（*Laminaria*）の或る特定の種）及び細菌（例えば、シュードモナス・エルギノーサ（*Pseudomonas aeruginosa*）及びアゾトバクター・ビネランジー（*Azotobacter vinelandii*））から単離されている。他のシュードモナス属菌（例えばシュードモナス・フルオレセンス（*Pseudomonas fluorescens*）、シュードモナス・プチダ（*Pseudomonas putida*）及びシュードモナス・メンドシナ（*Pseudomonas mendocina*））は、アルギネートを産生する遺伝的素質を保持しているが、野生では検出可能なレベルのアルギネートを産生しない。突然変異により、これらの非産生型シュードモナス属菌を、大量のアルギネートを安定的に産生するように誘導することができる。

20

【0006】

アルギネートは、ポリマンヌロネートとして合成され、エピメラーゼ（具体的にはC-5エピメラーゼ）の作用により、ポリマー中のM残基に対してG残基が形成される。藻類から抽出されたアルギネートの場合には、G残基は主にGブロックとして構成されるが、これは、藻類におけるアルギネート生合成に関与する酵素が、別のGに隣接してGを選択的に導入することによりM残基のストレッチをGブロックに変換するためである。これらの生合成系の解明により、特定の一次構造を有するアルギネートの産生が可能となっている（特許文献1、非特許文献1、及び特許文献2）。

30

【0007】

アルギネートは通常、高分子量（例えば平均分子量が300000ダルトン～500000ダルトンの範囲）の大きなポリマーとして、天然の供給源から単離される。しかし、かかる大きなアルギネートポリマーは、例えば化学的又は酵素的な加水分解により分解又は破壊され、より低い分子量のアルギネート構造を産生し得ることが既知である。工業的に使用されるアルギネートは通常、100000ダルトン～300000ダルトンの範囲の平均分子量を有する（かかるアルギネートは依然として、大きなポリマーであると考えられる）が、医薬品には平均分子量約35000ダルトンのアルギネートが使用されている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際公開第94/09124号

【特許文献2】国際公開第2004/011628号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Gimmestad, M et al, *Journal of Bacteriology*, 2003, Vol 185 (12)
3515-3523

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0010】

現在、アルギネットオリゴマーが、抗真菌剤、例えば抗真菌薬又は殺菌剤の有効性、特に真菌の成長及び／又は生存能力を阻害する抗真菌剤の効力（又は有効性）を増強、又は向上若しくは改善することができる事が見出されている。したがって、抗真菌剤、例えば抗真菌薬又は殺菌剤と共に（又は組み合わせて又は併用して）アルギネットオリゴマーを使用することは、真菌のコロニー形成（例えばコンタミネーション）、感染及び疾患を抑制する特に効果的なアプローチを構成する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

したがって、第1の態様において、本発明は真菌類に対する抗真菌剤の有効性、特に真菌の成長及び／又は生存能力を阻害する（真菌集団の成長及び／又は生存能力を阻害することを含む）抗真菌剤の効力（又は有効性）を改善する方法であって、アルギネットオリゴマーと共に（又は組み合わせて又は併用して）上記抗真菌剤を使用することを含む、方法を提供する。

10

【0012】

特定の実施の形態では、そのような方法は、上記真菌、又は該真菌が生じ得る若しくは生じる部位を、抗真菌剤と共に（又は組み合わせて又は併用して）アルギネットオリゴマーに接触させることを含み得る。

【0013】

したがって、真菌が実際に存在する場合に（すなわち、真菌感染又は任意の部位での真菌コロニー形成の存在下で）抗真菌剤の作用を改善することに加え、本発明の方法は、真菌感染、又は例えば真菌のコロニー形成若しくは真菌感染に感受性若しくはそのリスクがある部位若しくは被験体におけるコロニー形成を予防的に阻害する（例えば予防する、低減する又は遅延する）ために使用し得ることが理解される。

20

【0014】

上記接触工程は、真菌に対する抗真菌剤の有効性、特に真菌（又は真菌の集団）の成長及び／又は生存能力を阻害する抗真菌剤の効力（又は有効性）を改善するのに効果的な量で、真菌又は上記部位を抗真菌剤と接触させるのと同時又は実質的に同時に、又はその前に、真菌（より具体的には複数の真菌（the fungi））又は上記部位とアルギネットオリゴマーを接触させることを含み得る。

30

【0015】

「接触させる」の用語は、直接的又は間接的にかかわらず、真菌又は部位にアルギネットオリゴマーを送達する任意の手段を包含し、したがって、真菌又は部位へとアルギネットオリゴマーを適用する任意の手段、若しくは真菌又は部位をアルギネットオリゴマーに曝露する任意の手段、例えば真菌若しくは部位に直接的にアルギネットオリゴマーを適用することを包含する。特に、アルギネットオリゴマーと真菌又は部位を接触させる工程は、被験体、特にかかる治療を必要とする被験体（例えば、真菌に感染した、感染した疑いがある、又は感染のリスクがある被験体）にアルギネットオリゴマーを投与することを含み得る。したがって、医学的及び非医学的な方法の両方が含まれ、例えば、in vivo方法と同様にin vitro方法及びex vivo方法が含まれることが理解される。以下により詳細に説明されるように、ヒト又は非ヒト動物身体において若しくはそれに対して、又は全体的に又は部分的にヒト又は非ヒト動物体に含まれるか若しくはその上のデバイス又は材料と関連して、若しくはそれにおいて又はそれに対して行われない方法が本発明の範囲に明確に包含される。

40

【0016】

したがって、本発明は、真菌に感染した、感染した疑いがある、若しくは感染のリスクがある被験体の治療において、又は真菌若しくは被験体の真菌感染に対する上記抗真菌剤の有効性を高めるため、少なくとも1つの抗真菌剤と共に（又は組み合わせて又は併用して）使用されるアルギネットオリゴマーを提供する。

【0017】

50

また、本発明のこの態様は、真菌に感染した、感染した疑いがある、又は感染のリスクがある被験体を治療する方法であって、上記アルギネットオリゴマー（具体的には効果的な量の上記アルギネットオリゴマー）と共に（具体的には効果的な量の）抗真菌剤を上記被験体に投与することを含む、方法を提供する。また、本方法は、被験体の真菌感染に対する上記抗真菌剤の有効性を高める方法とみなされ得る。

【0018】

更なる態様では、本発明は、真菌による部位のコロニー形成（例えばコンタミネーション）を抑制する方法であって、上記部位及び／又は真菌を、（具体的には効果的な量の）少なくとも1つの抗真菌剤と共に（具体的には効果的な量の）アルギネットオリゴマーと接触させることを含む、方法を提供する。そのような方法は、特に、in vitro方法又はex vivo方法であり得る。 10

【0019】

「コロニー形成」は、特定の部位又は位置における真菌の存在を意味する。特に、望ましくないコロニー形成、例えばコンタミネーションはこの用語に包含される。

【0020】

コロニー形成は、したがって、或る位置における真菌の確立及び更なる真菌（同じタイプであっても、又は異なるタイプであってよい）の複製又はその動員によるその生物の数の拡大とみなすことができる。このコロニーは、真菌の集団とみなされ得る。

【0021】

したがって、その他の態様では、本発明は、真菌（個々の又は単一の真菌又は真菌細胞と同様、真菌の集団を含む）を抑制する方法であって、上記真菌、又は該真菌が存在するか若しくは位置し得る部位を、（具体的には効果的な量の）少なくとも1つの抗真菌剤と共に、（具体的には効果的な量の）アルギネットオリゴマーと接触させることを含む、方法を提供する。そのような方法は、特に、in vitro方法又はex vivo方法であり得る。 20

【0022】

真菌類の集団は、均一（すなわち単一のタイプの真菌を含む）又は不均一（すなわち複数のタイプの真菌及び／又は他の微生物を含む）であってもよい。集団中の真菌の一部又は全ては病原性であってもよい。集団は確立された集団であっても、又は部分的に確立された集団であってもよい。換言すれば、治療対象の位置において、先に他の真菌を増殖又は動員して集団を確立した少なくとも1つの真菌がコロニー形成している。 30

【0023】

「共に使用する」又は「と共に」とは、効果的な量のアルギネットオリゴマー及び効果的な量の抗真菌剤を、真菌（より具体的には複数の真菌）又は部位を、抗真菌剤に接触させるのと同時に、又は実質的に同時に、又はその前にアルギネットオリゴマーに接触させるようにして投与／適用することを特に意味する。

【0024】

薬学的治療との関連においては、効果的な量は薬学的に効果的な量である。任意の臨床的に許容可能な投与計画を利用してこの「共に使用すること」を達成し得る。当業者は、特定の被験体に対して適切な投与計画を設計するために、任意の関連する変動要因（例えば、使用されるオリゴマー及び抗真菌剤の投与経路、バイオアベイラビリティ及び薬物動態、被験体の身体的状態、真菌の位置等）を考慮に入れることができる。1つの実施の形態では、薬学的に効果的な量のアルギネットオリゴマーを、薬学的に効果的な量の抗真菌剤を投与するのと同時に、又は実質的に同時に、又はその前に投与する。他の実施の形態では、オリゴマーを抗真菌剤とは別々に、その後に投与する。当業者は、真菌及び真菌感染に対する抗真菌剤の効力の改善を最大化するように、その投与計画を容易に設計することができる。当業者は、直面する特定の臨床状況に応じて2つの活性剤の最適な組合せを選択することもできる。 40

【0025】

非薬学的な状況において、任意の環境的に（例えば、農業的に）許容可能な適用計画を 50

利用してこの「共に使用すること」を達成し得る。かかる計画は、しかしながら、薬学的に許容可能及び／又は生理学的に許容可能でもあり得る。当業者は、処置対照である特定の位置に対して適切な適用計画を設計するために、任意の関連する変動要因（例えば、使用されるオリゴマー及び抗真菌剤の適用経路、バイオアベイラビリティ及び環境寿命（environmental longevity）、真菌の位置、処置対照とされる位置のより広い環境状況等）を考慮に入れることができる。1つの実施の形態では、環境的に効果的な量のアルギネットオリゴマーを、環境的に効果的な量の抗真菌剤を投与するのと同時に、又は実質的に同時に、又はその前に投与する。他の実施の形態では、オリゴマーを抗真菌剤とは別々に、その後に投与する。当業者は、真菌に対する抗真菌剤の効力の改善を最大化するように、その適用計画を容易に設計することができる。当業者は、直面する特定の環境状況に応じて2つの活性剤の最適な組合せを選択することもできる。

【0026】

「共に使用する／と共に」とは、それぞれの薬剤が同じ製剤又は組成物中に存在することを必ずしも意味するものではなく、したがって、同時に又は実質的に同時に使用又は投与する場合であっても、アルギネットオリゴマーと抗真菌剤とが同じ組成物又は製剤中に存在する必要はなく、別々に投与してもよい（実際にはその可能性が最も高い）。したがって、「別々の」使用／投与は、所望の投薬計画又は使用計画に従う同時若しくは実質的に同時の、又は異なる時点での、例えば順次の、又は異なる時間間隔での使用／投与を含む。

【0027】

「に感染した」（又は「によって感染した」若しくは「被験体の真菌感染」）という用語は、被験体が問題の真菌を含む、又は含有する、又は保有する可能性があること、すなわち真菌が単に被験体内又は被験体上に存在する可能性があることを示すように本明細書中で広く使用され、これは被験体の身体内又は身体上の任意の部位又は位置を含み得る。被験体の感染が臨床疾患として現れる（すなわち感染により被験体において臨床症状が引き起こされる）必要はないが、このことも当然ながら包含される。感染した疑いがある被験体又は感染のリスクがある被験体は、真菌に曝された被験体若しくは感染した被験体、又は感染の臨床兆候若しくは臨床症状を呈する被験体（感染の疑いがある場合）、又は全身的（例えば被験体の臨床状態のため）若しくは局所的（particularly）にかかわらず問題の真菌に感染しやすい被験体であり得る。「植物の真菌感染」という用語は、これを踏まえて解釈されるものとする。

【0028】

別の観点からは、本発明は、真菌に感染した、感染の疑いがある、若しくは感染のリスクがある被験体の治療において、少なくとも1つの抗真菌剤と共に使用される薬剤の製造に対する、又は真菌若しくは被験体の真菌感染に対する上記抗真菌剤の有効性を高める、アルギネットオリゴマーの使用を提供する。

【0029】

薬剤は、抗真菌剤（又は複数の抗真菌剤）を更に含み得る。薬剤は、アルギネットオリゴマー及び抗真菌剤（複数も可）を含む単一の組成物若しくは製剤の形態であってもよく、又は各々がアルギネットオリゴマー若しくは抗真菌剤（複数も可）をそれぞれ含有する、別々の組成物若しくは製剤を調製し、使用してもよい。

【0030】

したがって、より具体的な態様では、本発明は、真菌に感染した、感染の疑いがある、若しくは感染のリスクがある被験体の治療において使用される薬剤の製造に対する、又は真菌若しくは被験体の真菌感染に対する上記抗真菌剤の有効性を高める、アルギネットオリゴマー及び少なくとも1つの抗真菌剤の使用を提供する。

【0031】

上述したように、抗真菌剤はアルギネットオリゴマーとは別々に適用又は投与してもよい。

【0032】

10

20

30

40

50

したがって、本発明の更なる態様は、真菌に感染した、感染した疑いがある、又は感染のリスクがある被験体の治療において、別々に、同時に若しくは順次に使用される、又は真菌若しくは被験体の真菌感染に対する上記抗真菌剤の有効性を高める、複合製剤としてアルギネートオリゴマーと抗真菌剤（例えば1つ又は複数の抗真菌剤）とを含有する製品を提供する。

【0033】

本発明の様々な態様によれば、抗真菌剤はアルギネートオリゴマーと同時に、又は順次に適用又は投与してもよい。上述したように、1つの実施の形態では、抗真菌剤をアルギネートオリゴマーと同時に又は実質的に同時に投与し、別の実施の形態では、抗真菌剤をアルギネートオリゴマーの後に投与する。他の実施の形態では、オリゴマーを抗真菌剤と別々に、その後に投与する。アルギネートオリゴマーの投与前若しくは投与後すぐ、又は投与前若しくは投与後ほぼすぐの抗真菌剤の適用又は投与は、「実質的に同時に」の範囲内に含まれる。「ほぼすぐ」という用語は、先の適用又は投与の1時間以内、好ましくは30分以内の適用又は投与を含むことを意味し得る。しかしながら、抗真菌剤はアルギネートオリゴマーの少なくとも1時間後、少なくとも3時間後、又は少なくとも6時間以上の後に適用又は投与してもよい。これらの実施の形態では、抗真菌剤はアルギネートオリゴマーの更なる適用の有無にかかわらず適用又は投与することができる。アルギネートオリゴマーは、上述したものを含む抗真菌剤の前又は抗真菌剤と同時の複数回の適用、抗真菌剤の投与後すぐの又はほぼすぐの適用又は投与で適用又は投与することができる。他の実施の形態では、抗真菌剤（複数も可）をアルギネートオリゴマーの前、例えばアルギネートオリゴマーの少なくとも1時間前、少なくとも3時間前、少なくとも6時間前に好都合に適用又は投与することができる。これらの実施の形態では、アルギネートオリゴマーは抗真菌剤の更なる適用の有無にかかわらず適用又は投与することができる。抗真菌剤は、アルギネートオリゴマーの前又はアルギネートオリゴマーと同時の複数回の適用で適用又は投与することができる。

【0034】

また、本発明の或る特定の態様によれば、真菌に感染した、感染した疑いがある、若しくは感染のリスクがあると被験体を同定する前工程、又は真菌に感染した若しくは感染のリスクがあると被験体を診断する工程が存在し得る。他の態様では、真菌によるコロニー形成がされた、コロニー形成の疑いがある、若しくはコロニー形成のリスクがある部位を同定する前工程が存在し得る。

【0035】

上述したように、アルギネートは典型的には、平均分子量が少なくとも35000ダルトン、すなわちモノマー残基数が約175～約190（ただし典型的にはもっと高い）のポリマーとして生じ、本発明によるアルギネートオリゴマーは、アルギネートポリマー（通常は天然のアルギネート）の分画（すなわちサイズの低減）により得られる物質と規定することができる。アルギネートオリゴマーは、平均分子量が35000ダルトン未満（すなわちモノマー残基数が約190未満又は約175未満）のアルギネート、特に平均分子量が30000ダルトン未満（すなわちモノマー残基数が約175未満又は約150未満）、より具体的には平均分子量が25000ダルトン未満又は20000ダルトン未満（すなわちモノマー残基数が約135未満若しくは125未満、又はモノマー残基数が約110未満若しくは100未満）のアルギネートであると考えることができる。

【0036】

別の観点からは、オリゴマーは概して、2個以上の単位又は残基を含み、本発明による使用のためのアルギネートオリゴマーは、典型的には2個～100個のモノマー残基、好ましくは2個～75個、好ましくは2個～50個、より好ましくは2個～40個、2個～35個又は2個～30個の残基を含有する。したがって本発明による使用のためのアルギネートオリゴマーは典型的には、350ダルトン～20000ダルトン、好ましくは350ダルトン～15000ダルトン、好ましくは350ダルトン～10000ダルトン、より好ましくは350ダルトン～8000ダルトン、350ダルトン～7000ダルトン又

10

20

30

40

50

は 350 ダルトン～6000 ダルトンの平均分子量を有する。

【0037】

別の観点からは、アルギネートオリゴマーは、2～100、好ましくは2～75、好ましくは2～50、より好ましくは2～40、2～35、2～30、2～28、2～25、2～22、2～20、2～18、2～17、2～15、又は2～12の重合度(DP)又は数平均重合度(DPn)を有し得る。

【0038】

他の代表的な範囲(残基の数、DP又はDPnを問わない)は3、4、5、6、7、8、9、10又は11のいずれか1つ～50、45、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13又は12のいずれか1つを含む。
10

【0039】

他の代表的な範囲(残基の数、DP又はDPnを問わない)は8、9、10、11、12、13、14又は15のいずれか1つ～50、45、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17又は16のいずれか1つを含む。

【0040】

他の代表的な範囲(残基の数、DP又はDPnを問わない)は11、12、13、14、15、16、17又は18のいずれか1つ～50、45、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20又は19のいずれか1つを含む。

20

【0041】

上述したように、アルギネートオリゴマーは、グルロネート若しくはグルロン酸(G)及び/又はマンヌロネート若しくはマンヌロン酸(M)の残基又は単位を含有する(又は含む)。本発明によるアルギネートオリゴマーは、好ましくはウロネート残基/ウロン酸残基のみ、又は実質的にそれらのみから構成され(すなわちそれらから本質的になり)、より具体的にはG残基及び/又はM残基のみ、又は実質的にそれらのみから構成される。別の表現をすると、本発明において使用されるアルギネートオリゴマーでは、モノマー残基の少なくとも80%、より具体的には少なくとも85%、90%、95%又は99%が、ウロネート残基/ウロン酸残基、又はより具体的にはG残基及び/又はM残基であり得る。換言すれば、好ましくは、アルギネートオリゴマーは他の残基、又は単位(例えば、他の糖残基、又はより具体的には他のウロン酸残基/ウロネート残基)を含まない。

30

【0042】

アルギネートオリゴマーは、好ましくは直鎖オリゴマーである。

【0043】

より具体的には、1つの好ましい実施の形態では、アルギネートオリゴマーのモノマー残基の少なくとも30%が、G残基(すなわちグルロネート又はグルロン酸)である。換言すれば、アルギネートオリゴマーは、少なくとも30%のグルロネート(又はグルロン酸)残基を含有する。したがって具体的な実施の形態は、30%～70%のG(グルロネート)残基、又は70%～100%のG(グルロネート)残基を有する(例えば、含有する)アルギネートオリゴマーを含む。したがって、本発明による使用のための代表的なアルギネートオリゴマーは、少なくとも70%のG残基を含有し得る(すなわち、アルギネートオリゴマーのモノマー残基の少なくとも70%がG残基である)。

40

【0044】

好ましくはモノマー残基の少なくとも50%又は60%、より具体的には少なくとも70%又は75%、更により具体的には少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%が、グルロネートである。1つの実施の形態では、アルギネートオリゴマーは、オリゴグルロネート(すなわちGのホモオリゴマー、又は100%のG)であり得る。

50

【0045】

さらに、1つの好ましい実施の形態では、上述の本発明のアルギネートは、G残基の大部分がいわゆるGブロック中に存在する一次構造を有する。好ましくはG残基の少なくとも50%、より好ましくは少なくとも70%又は75%、最も好ましくは少なくとも80%、85%、90%、92%又は95%が、Gブロック中に存在する。Gブロックは、少なくとも2個のG残基、好ましくは少なくとも3個の連続したG残基、より好ましくは少なくとも4個又は5個の連続したG残基、最も好ましくは少なくとも7個の連続したG残基の連続した配列である。

【0046】

特に、G残基の少なくとも90%は、別のG残基と1-4結合している。より具体的にはアルギネートのG残基の少なくとも95%、より好ましくは少なくとも98%、最も好ましくは少なくとも99%が、別のG残基と1-4結合している。

【0047】

本発明において使用されるアルギネートオリゴマーは、好ましくは3mer~35mer、より好ましくは3mer~28mer、特に4mer~25mer、例えば5mer~20mer、特に6mer~22mer、特に8mer~20mer、特に10mer~15merであり、例えば、350ダルトン~6400ダルトン、又は350ダルトン~6000ダルトン、好ましくは550ダルトン~5500ダルトン、好ましくは750ダルトン~5000ダルトン、特に750ダルトン~4500ダルトン又は2000ダルトン~3000ダルトン、又は900ダルトン~3500ダルトンの範囲の分子量を有する。他の代表的なアルギネートオリゴマーとしては、上述したように5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個又は12個~50個、45個、40個、35個、28個、25個、22個又は20個の残基を有するオリゴマーが挙げられる。

【0048】

アルギネートオリゴマーは単一の化合物であり得る、又は例えば或る範囲の重合度を有する化合物の混合物であり得る。上述したように、アルギネートオリゴマーにおけるモノマー残基は、同じであっても、又は異なっていてもよく、その全てが荷電基を保有する必要はないが、その大部分（例えば少なくとも60%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%）が荷電基を保有することが好ましい。荷電基の実質的な大部分、例えば少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%が同じ極性を有することが好ましい。アルギネートオリゴマーでは、ヒドロキシル基対荷電基の比は、好ましくは少なくとも2:1、より具体的には少なくとも3:1である。

【0049】

本発明のアルギネートオリゴマーは、3~28、4~25、6~22、8~20、又は10~15、又は5~18、又は7~15、又は8~12、特には10の重合度(DP)又は数平均重合度(DP_n)を有し得る。

【0050】

本発明のアルギネートオリゴマーは、5~50、5~40、5~35、5~30、5~28、5~25、5~22、5~20、5~18、5~16、又は5~14の重合度(DP)又は数平均重合度(DP_n)を有し得る。

【0051】

本発明のアルギネートオリゴマーは、8~50、8~40、8~35、8~30、8~28、8~25、8~22、8~20、8~18、8~16又は8~14の重合度(DP)又は数平均重合度(DP_n)を有し得る。

【0052】

本発明のアルギネートオリゴマーは、9~50、9~40、9~35、9~30、9~28、9~25、9~22、9~20、9~18、9~16又は9~14の重合度(DP)又は数平均重合度(DP_n)を有し得る。

【0053】

本発明のアルギネートオリゴマーは、10~50、10~40、10~35、10~3

10

20

30

40

50

0、10～28、10～25、10～22、10～20、10～18、10～16又は10～14の重合度(DP)又は数平均重合度(DP_n)を有し得る。

【0054】

本発明のアルギネートオリゴマーは、12～50、12～40、12～35、12～30、12～28、12～25、12～22、12～20、12～18、12～16又は12～14の重合度(DP)又は数平均重合度(DP_n)を有し得る。

【0055】

本発明のアルギネートオリゴマーは、15～50、15～40、15～35、15～30、15～28、15～25、15～22、15～20、15～18又は15～16の重合度(DP)又は数平均重合度(DP_n)を有し得る。 10

【0056】

本発明のアルギネートオリゴマーは、18～50、18～40、18～35、18～30、18～28、18～25、18～22又は18～20の重合度(DP)又は数平均重合度(DP_n)を有し得る。

【0057】

好ましくは、本発明のアルギネートオリゴマーは、本明細書で開示される範囲外の重合度を有するアルギネートオリゴマーを実質的に含まない、好ましくは本質的に含まない。このことは、本発明のアルギネートオリゴマーの分子量分布、例えば関連範囲外のDPを有する、本発明により使用されるアルギネートオリゴマーの各々のモル%を単位として表すことができる。分子量分布は、好ましくは、DP_nに関する適切な上限(relevant upper limit)より3、2又は1高いDPを有するものが10モル%より少ない、好ましくは9モル%、8モル%、7モル%、6モル%、5モル%、4モル%、3モル%、2モル%又は1モル%より少ないようなものである。同様に、DP_nに関する適切な下限よりも3、2又は1小さい数未満のDPを有するものが10モル%、好ましくは9モル%、8モル%、7モル%、6モル%、5モル%、4モル%、3モル%、2モル%又は1モル%より少ないことが好ましい。 20

【0058】

好適なアルギネートオリゴマーは、国際公開第2007/039754号、国際公開第2007/039760号、国際公開第2008/125828号、及び国際公開第2009/068841号に記載されている(それらの開示の全体が引用することにより明示的に本明細書の一部をなすものとする)。 30

【0059】

代表的な好適なアルギネートオリゴマーは、5～30の範囲のDP_nと、少なくとも0.80のグルロネート/ガラクツロネート率(F_G)と、0.20未満のマンヌロネート率(F_M)とを有し、少なくとも95モル%のDPが25未満である。

【0060】

更に好適なアルギネートオリゴマーは、7～15(好ましくは8～12)の範囲の数平均重合度と、少なくとも0.85(好ましくは少なくとも0.90)のグルロネート/ガラクツロネート率(F_G)と、0.15未満(好ましくは0.10未満)のマンヌロネート率(F_M)とを有し、少なくとも95モル%の重合度が17未満(好ましくは14未満)である。 40

【0061】

更に好適なアルギネートオリゴマーは、5～18(特に7～15)の範囲の数平均重合度と、少なくとも0.80(好ましくは少なくとも0.85、特に少なくとも0.92)のグルロネート/ガラクツロネート率(F_G)と、0.20未満(好ましくは0.15未満、特には0.08未満)のマンヌロネート率(F_M)とを有し、少なくとも95モル%の重合度が20未満(好ましくは17未満)である。

【0062】

更に好適なアルギネートオリゴマーは、5～18の範囲の数平均重合度と、少なくとも0.92のグルロネート/ガラクツロネート率(F_G)と、0.08未満のマンヌロネー 50

ト率(F_M)とを有し、少なくとも 95 モル% の重合度が 20 未満である。

【0063】

更に好適なアルギネートオリゴマーは、5～18(好ましくは7～15、より好ましくは8～12、特に約10)の範囲の数平均重合度と、少なくとも0.80(好ましくは少なくとも0.85、より好ましくは少なくとも0.90、特に少なくとも0.92、最も具体的には少なくとも0.95)のグルロネート/ガラクツロネート率(F_G)と、0.20未満(好ましくは0.15未満、より好ましくは0.10未満、特には0.08未満、最も具体的には0.05未満)のマンヌロネート率(F_M)とを有し、少なくとも95モル%の重合度が20未満(好ましくは17未満、より好ましくは14未満)である。

【0064】

10

更に好適なアルギネートオリゴマーは、7～15(好ましくは8～12)の範囲の数平均重合度と、少なくとも0.92(好ましくは少なくとも0.95)のグルロネート/ガラクツロネート率(F_G)と、0.08未満(好ましくは0.05未満)のマンヌロネート率(F_M)とを有し、少なくとも95モル%の重合度が17未満(好ましくは14未満)である。

【0065】

更に好適なアルギネートオリゴマーは、5～18の範囲の数平均重合度と、少なくとも0.80のグルロネート/ガラクツロネート率(F_G)と、0.20未満のマンヌロネート率(F_M)とを有し、少なくとも95モル%の重合度が20未満である。

【0066】

20

更に好適なアルギネートオリゴマーは、7～15の範囲の数平均重合度と、少なくとも0.85のグルロネート/ガラクツロネート率(F_G)と、0.15未満のマンヌロネート率(F_M)とを有し、少なくとも95モル%の重合度が17未満である。

【0067】

更に好適なアルギネートオリゴマーは、7～15の範囲の数平均重合度と、少なくとも0.92のグルロネート/ガラクツロネート率(F_G)と、0.08未満のマンヌロネート率(F_M)とを有し、少なくとも95モル%の重合度が17未満である。

【0068】

更に好適なアルギネートオリゴマーは、5～20の範囲の数平均重合度と、少なくとも0.85のグルロネート率(F_G)と、0.15未満のマンヌロネート率(F_M)とを有する。

30

【0069】

したがって、本発明により望ましい特定の群のアルギネートオリゴマーが、いわゆる「高G」又は「Gブロック」オリゴマーとして規定される、すなわちG残基又はGブロックの含量が高い(例えば、モノマー残基の少なくとも70%がGであり、好ましくはGブロック中に配置される)アルギネートオリゴマーであることが分かる。しかしながら、特に以下に更に記載される「高M」若しくは「Mブロック」オリゴマー又はMGブロックオリゴマーを含む、他のタイプのアルギネートオリゴマーを使用してもよい。したがって、これは、単一モノマータイプの割合が高いアルギネートオリゴマーであり、このタイプのモノマーは主にそのモノマータイプの連続した配列中に存在し、特に好ましいオリゴマー、例えばオリゴマー中のモノマー残基の少なくとも70%が別のG残基に1-4結合したG残基であるか、又はより好ましくはオリゴマーのモノマー残基の少なくとも75%、最も好ましくは少なくとも80%、85%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%が別のG残基に1-4結合したG残基であるオリゴマーを表す。この2つのG残基の1-4結合は代替的に、隣接するグルロン単位と結合したグルロン単位として表すこともできる。

40

【0070】

更なる実施の形態では、アルギネートオリゴマーのモノマー残基の少なくとも50%、又はより具体的には50%超がM残基(すなわちマンヌロネート又はマンヌロン酸)であり得る。換言すれば、アルギネートオリゴマーは少なくとも50%、又は代替的には50

50

%超のマンヌロネート(又はマンヌロン酸)残基を含有する。したがって、具体的な実施の形態は、50%～70%のM(マンヌロネート)残基、又は例えば70%～100%のM(マンヌロネート)残基を有する(例えば含有する)アルギネートオリゴマーを含む。更に具体的な実施の形態は、71%～85%のM残基又は85%～100%のM残基を含有するオリゴマーも含む。したがって、本発明のこの実施の形態による使用のための代表的なアルギネートオリゴマーは、70%超のM残基を含有する(すなわちアルギネートオリゴマーのモノマー残基の70%超がM残基である)。

【0071】

他の実施の形態では、少なくとも50%又は60%、より具体的には少なくとも70%又は75%、更により具体的には少なくとも80%、85%、90%、95%又は99%のモノマー残基がマンヌロネートである。1つの実施の形態では、アルギネートオリゴマーはオリゴマンヌロネート(すなわちMのホモオリゴマー、又は100%のM)であり得る。

【0072】

更なる実施の形態では、上述の本発明のアルギネートは、M残基の大部分がいわゆるMブロック中にある一次構造を有する。この実施の形態では、好ましくはM残基の少なくとも50%、より好ましくは少なくとも70%又は75%、最も好ましくは少なくとも80%、85%、90%又は95%がMブロック中にある。Mブロックは少なくとも2つのM残基の連続した配列、好ましくは少なくとも3つの連続したM残基、より好ましくは少なくとも4つ又は5つの連続したM残基、最も好ましくは少なくとも7つの連続したM残基である。

【0073】

具体的には、M残基の少なくとも90%が別のM残基と1-4結合する。より具体的には、アルギネートのM残基の少なくとも95%、より好ましくは少なくとも98%、最も好ましくは少なくとも99%が別のM残基と1-4結合する。

【0074】

他の好ましいオリゴマーは、オリゴマー中のモノマー残基の少なくとも70%が別のM残基と1-4結合したM残基であるか、又はより好ましくはオリゴマーのモノマー残基の少なくとも75%、最も好ましくは少なくとも80%、85%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%が別のM残基と1-4結合したM残基であるアルギネートオリゴマーである。この2つのM残基の1-4結合は代替的に、隣接するマンヌロン単位と結合したマンヌロン単位として表すこともできる。

【0075】

また更なる実施の形態では、本発明のアルギネートオリゴマーは、交互のM残基及びG残基の配列を含む。少なくとも3つ、好ましくは少なくとも4つの交互のM残基及びG残基の配列はMGブロックを表す。好ましくは、本発明のアルギネートオリゴマーはMGブロックを含む。より具体的に表すと、MGブロックはG残基及びM残基からなる少なくとも3つの連続した残基の配列であり、連続した配列中の各々の非末端(内部)G残基はM残基と1-4及び4-1結合し、連続した配列中の各々の非末端(内部)M残基はG残基と1-4及び4-1結合する。好ましくは、MGブロックは少なくとも5つ又は6つの連続した残基、より好ましくは少なくとも7つ又は8つの連続した残基である。

【0076】

更なる実施の形態では、アルギネートオリゴマー中の少数ウロネート(すなわちマンヌロネート又はグルロネート)が主にMGブロック中に見られる。この実施の形態では、MGブロックアルギネートオリゴマー中の少数ウロネートモノマーの好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも70%又は75%、最も好ましくは少なくとも80%、85%、90%又は95%がMGブロック中に存在する。別の実施の形態では、オリゴマー中のG残基及びM残基の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%、例えば100%がMGブロック中に配置されるように、アルギネートオリゴマ

10

20

30

40

50

ーが配置される。

【0077】

その最も広い意味においては、本発明はオリゴマーのモノマー残基の少なくとも1%（ただし100%未満）がG残基（すなわちグルロネット又はグルロン酸）であり、より具体的には、以下に更に規定されるように、モノマー残基の少なくとも30%がG残基である実施の形態にまで及ぶ。したがって、その最も広い意味では、アルギネットオリゴマーを含有するMGブロックは、少なくとも1%（ただし100%未満）のグルロネット（又はグルロン酸）残基を含有し得るが、概して、アルギネットオリゴマーを含有するMGブロックは、少なくとも30%（又は少なくとも35%、40%又は45%又は50%のG）（ただし100%未満のG）を含有する。したがって、具体的な実施の形態は、1%～30%のG（グルロネット）残基、30%～70%のG（グルロネット）残基、又は70%～99%のG（グルロネット）残基を有する（例えば含有する）アルギネットオリゴマーを含有するMGブロックを含む。したがって、本発明による使用のためのアルギネットオリゴマーを含有する代表的なMGブロックは、30%超（ただし70%未満）のG残基を含有し得る（すなわち、MGブロックアルギネットオリゴマーのモノマー残基の30%超（ただし70%未満）がG残基である）。

【0078】

好ましくは、アルギネットオリゴマーを含有するMGブロックのモノマー残基の30%超、より具体的には35%又は40%超、更により具体的には45%、50%、55%、60%又は65%超（ただし、いずれの場合も70%未満）がグルロネットである。代替的には、アルギネットオリゴマーを含有するMGブロックのモノマー残基の70%未満、より好ましくは65%又は60%未満、更により好ましくは55%、50%、45%、40%又は35%未満（ただし、いずれの場合も30%超）がグルロネットである。これらの値の任意の組合せによって形成される任意の範囲を選択することができる。したがって、例えばアルギネットオリゴマーを含有するMGブロックは、例えば35%～65%、40%～60%又は45%～55%のG残基を有し得る。

【0079】

別の実施の形態では、アルギネットオリゴマーを含有するMGブロックは、ほぼ等量のG残基及びM残基（例えば、65%のG/35%のM～35%のG/65%のM、例えば60%のG/40%のM～40%のG/60%のM；55%のG/45%のM～45%のG/55%のM；53%のG/47%のM～47%のG/53%のM；51%のG/49%のM～49%のG/51%のM；例えば、約50%のG及び約50%のMという比率）を有し得るが、これらの残基は主に、好ましくは全体的に又は可能な限り完全に交互のMGパターンで配置されている（例えば、M残基及びG残基の少なくとも50%又は少なくとも60%、70%、80%、85%、90%又は95%又は100%が交互のMG配列中にある）。

【0080】

或る特定の実施の形態では、本発明のオリゴマーの末端ウロン酸残基は二重結合、特にC₄原子とC₅原子との間に位置する二重結合を有しない。かかるオリゴマーは飽和末端ウロン酸残基を有するとして記載され得る。当業者は、過度の負担なしに飽和末端ウロン酸残基を有するオリゴマーを調製することができるだろう。これは、かかるオリゴマーを生じる製造技法を用いること、又は不飽和末端ウロン酸残基を有するオリゴマーを生じるプロセスによって製造されたオリゴマーを変換する（飽和させる）ことによって行うことができる。

【0081】

アルギネットオリゴマーは通常、電荷を保有するので、アルギネットオリゴマーに対する対イオンは、任意の生理学的に耐容性を有するイオン、特に荷電薬剤物質に一般的に使用されるイオン（例えばナトリウムイオン、カリウムイオン、アンモニウムイオン、塩化物イオン、メシレートイオン、メグルミンイオン等）であり得る。アルギネットのゲル化を促進するイオン（例えば2族の金属イオン）も、使用することができる。

【0082】

アルギネートオリゴマーは、適切な数のグルコネート残基及びマンヌロネート残基の重合から生成される合成物質であってもよいが、本発明において使用されるアルギネートオリゴマーは、上述したような天然の供給源、すなわち天然アルギネート原料から、好都合に入手、製造又は誘導することができる。

【0083】

本発明により使用可能なアルギネートオリゴマーを製造するための多糖からオリゴ糖への切断は、酵素消化及び酸加水分解等の従来の多糖溶解技法を使用して、実施することができる。望ましい1つの実施の形態では、酸加水分解を使用して本発明のアルギネートオリゴマーを調製する。他の実施の形態では、酵素消化を更なる加工処理工程（複数も可）と共に使用して、オリゴマー中の末端ウロン酸を飽和させる。

10

【0084】

オリゴマーはその後、イオン交換樹脂を使用してクロマトグラフィにより、又は分画沈降（fractionated precipitation）若しくは可溶化若しくは濾過により、多糖分解生成物から分離することができる。米国特許第6,121,441号及び国際公開第2008/125828号（その全体が引用することにより明示的に本明細書の一部をなすものとする）は、本発明において使用されるアルギネートオリゴマーを調製するのに好適なプロセスを説明している。更なる情報及び考察は、例えば「Handbooks of Hydrocolloids (Ed. Phillips and Williams, CRC, Boca Raton, Florida, USA, 2000)」に見ることができる（この教科書は、その全体が引用することにより明示的に本明細書の一部をなすものとする）。

20

【0085】

アルギネートオリゴマーはまた化学的に修飾することができ、これには荷電基を付加する修飾（カルボキシル化又はカルボキシメチル化グリカン等）が含まれるが、これに限定されず、アルギネートオリゴマーは、柔軟性を変化させるために（例えば、過ヨウ素酸塩による酸化により）修飾される。

【0086】

本発明による使用に好適なアルギネートオリゴマー（例えば、オリゴグルロン酸）は、ラミナリア・ヒポルボレア及びレスニア・ニグレセンス（*Lessonia nigrescens*）（ただしこれらに限定されない）由来のアルギン酸の酸加水分解、中性pHでの溶解、pHを3.4に低下させてアルギネートオリゴマー（オリゴグルロン酸）を析出させる無機酸の添加、弱酸での洗浄、中性pHでの再懸濁、並びに凍結乾燥により、好都合に製造することができる。

30

【0087】

本発明のアルギネートオリゴマーの製造のためのアルギネートは、好適な細菌性供給源（例えばシュードモナス・エルギノーサ又はアゾトバクター・ビネランジー）から直接得ることもできる。

【0088】

G残基の大部分が単一残基としてではなくGブロック中に配置される一次構造を有するアルギネートオリゴマーが必要とされる実施の形態では、藻類の供給源が、これらの生物において產生されるアルギネートがこれらの構造を有する傾向があることから、最も好適であることが期待される。細菌性供給源は、異なる構造のアルギネートオリゴマーを得るのにより好適であり得る。

40

【0089】

シュードモナス・フルオレセンス及びアゾトバクター・ビネランジーにおけるアルギネート生合成に関与する分子装置が、クローニングされると共に、特徴づけられており（特許文献1；Ertesvaag, H., et al, Metabolic Engineering, 1999, Vol 1, 262-269；特許文献2；非特許文献1（上記）；Remminghorst and Rehm, Biotechnology Letters, 2006, Vol 28, 1701-1712；Gimmestad, M. et al, Journal of Bacteriology, 2006, Vol 188 (15), 5551-5560）、調整した（tailored）一次構造を有するアルギネートを、これ

50

らの系を操作することにより容易に得ることができる。

【0090】

アルギネート（例えば藻類原料）のG含量は、例えばアゾトバクター・ビネランジー由来のマンヌロランC-5エピメラーゼ、又は他のエピメラーゼ酵素を用いて、エピマー化により増大させることができる。したがって、例えば、in vitroでのエピマー化を、シュードモナス又はアゾトバクター由来の単離エピメラーゼ、例えばシュードモナス・フルオレセンス若しくはアゾトバクター・ビネランジー由来のA1gG、又はアゾトバクター・ビネランジー由来のA1gE酵素（A1gE1～A1gE7）を用いて、実施することができる。アルギネートを產生する能力を有する他の生物（特に藻類）由来のエピメラーゼの使用も、具体的に意図される。アゾトバクター・ビネランジーA1gEエピメラーゼを用いる低Gアルギネートのin vitroでのエピマー化は、Ertesvaag et al（上記）及びStrugala et al (Gums and Stabilisers for the Food Industry, 2004, 12, The Royal Society of Chemistry, 84 - 94) に詳細に説明されている。10

【0091】

アルギネート又はアルギネートオリゴマーを含有するGブロックを得るには、A1gE4以外の1つ又は複数のアゾトバクター・ビネランジーA1gEエピメラーゼを用いるエピマー化が、これらの酵素がGブロック構造を產生する能力を有するため、好ましい。一方で、A1gE4エピメラーゼは選択的に個々のM残基をエピマー化して、Gブロックを產生するのではなく、M残基と結合した単一のG残基を產生するようであることが見出されているため、この酵素を使用して、M/G配列の交互のストレッチ又は単一のG残基を含有する一次構造を有するアルギネート又はアルギネートオリゴマーを作り出すことができる。特定の一次構造を、これらの酵素の種々の組合せを使用して得ることができる。20

【0092】

これらの酵素の突然変異型又は他の生物由来の相同体も、有用であるとして具体的に意図される。特許文献1は、例えば、エピメラーゼ配列によりコードされる組換え又は修飾マンヌロナンC-5エピメラーゼ酵素（A1gE酵素）を説明しており、ここではエピメラーゼの異なるドメイン又はモジュールをコードするDNA配列が、シャッフルされ（shuffled）、又は欠失すると共に、組み換えられている。代替的には、例えばA1gG遺伝子又はA1gE遺伝子の部位特異的突然変異誘発又はランダム突然変異誘発により得られる、天然のエピメラーゼ酵素（A1gG又はA1gE）の突然変異体を使用することができる。30

【0093】

異なるアプローチは、その突然変異体がその後のアルギネートオリゴマー產生に要求される構造のアルギネート、又は更には要求される構造及びサイズ（又は分子量）のアルギネートオリゴマーを產生するように、そのエピメラーゼ遺伝子の幾つか又は全てで突然変異したシュードモナス属菌及びアゾトバクター属菌の生物を作り出すことである。A1gG遺伝子が突然変異した多数のシュードモナス・フルオレセンス生物の作製は、特許文献2及び非特許文献1（上記）に詳細に説明されている。A1gE遺伝子が突然変異した多数のアゾトバクター・ビネランジー生物の作製は、Gimmestad, M., et al, 2006（上記）に開示されている。当業者は、この教示を用いて、過度の負担なしに、本発明のアルギネートオリゴマーを発生させるのに使用することができる新たな突然変異体を產生することができるであろう。40

【0094】

更なるアプローチは、アゾトバクター属又はシュードモナス属の生物由来の内在性エピメラーゼ遺伝子を欠失又は不活性化させること、及びその後、1つ又は複数の外来性エピメラーゼ遺伝子（突然変異していても又は突然変異していないともよく（すなわち野生型であっても又は修飾されていてもよく））を導入することであり、その発現は、例えば誘導性の又は他の「制御可能なプロモータ」の使用により制御されていてもよい。遺伝子の適切な組合せを選択することにより、所定の一次構造を有するアルギネートを生成することができる。50

【0095】

また更なるアプローチは、シュードモナス属菌及び／又はアゾトバクター属菌のアルギネート生合成機構の幾つか又は全てを、非アルギネート產生生物（例えば大腸菌）中に導入すること、並びにこれらの遺伝子操作生物からのアルギネートの產生を誘導することであろう。

【0096】

これらの培養基準のシステムを使用する場合、アルギネート又はアルギネートオリゴマー生成物の一次構造は、培養条件により影響され得る。特定の生物により產生されるアルギネートの一次構造を操作するために、温度、浸透圧 (osmolarity)、栄養レベル／栄養源及び大気パラメータ等の培養パラメータを調整することは、十分に当業者の能力の範囲内である。

10

【0097】

「G 残基／G」及び「M 残基／M」又はグルロン酸若しくはマンヌロン酸、又はグルロネート若しくはマンヌロネートに対する参照は、グルロン酸／グルロネート及びマンヌロン酸／マンヌロレート（具体的には、-L-グルロン酸／グルロネート及び-D-マンヌロン酸／マンヌロレート）に対する参照として互換的に読まれ、結果的に、修飾されていないオリゴマーの能力よりも実質的に低い真菌に対する抗真菌剤の有効性を改善する能力、特に、真菌の成長及び／又は生存能力を阻害する抗真菌剤の効力（又は有効性）を生じることなく、1又は複数の利用可能な側鎖又は基が修飾されたそれらの誘導体を更に含む。一般的な糖修飾基は、アセチル基、スルフェート基、アミノ基、デオキシ基、アルコール基、アルデヒド基、ケトン基、エステル基及びアンヒドロ基を含む。アルギネートオリゴマーはまた、荷電基を付加するために（例えばカルボキシル化又はカルボキシメチル化グリカン）、及び柔軟性を変化させるために（例えば過ヨウ素酸塩による酸化により）化学修飾することができる。当業者は、オリゴ糖の単糖サブユニットに対して行うことができるまた更なる化学修飾を認識し、これらを本発明のアルギネートオリゴマーに適用することができる。

20

【0098】

抗真菌剤は、任意の抗真菌剤、すなわち真菌に対して比較的特異的であり選択的である殺生物性／生物静力学的活性を有する任意の薬剤であり得る。本発明によれば、防腐剤、殺菌剤及び消毒剤等の薬剤は、これらの薬剤が他の細胞種（例えば細菌、原生生物、動物等）と比して真菌に対する明らかな特異性又は選択性を呈しないことから広範なスペクトルの殺生物性／生物静力学的活性を有しており、「抗真菌剤」とされ得ない。

30

【0099】

抗真菌剤は抗カビ剤と呼ばれてもよく、この用語は本明細書において互換的に使用される。

【0100】

或る特定の実施の形態では、例えば、或る特定の治療的、医学的又は臨床的状況において、抗真菌剤は、抗真菌（又は抗カビ）薬であってもよく、被験体の長期に亘る身体的な健康にとって有害でない抗真菌効果を発揮するのに十分な量で動物被験体に投与され得る（内部投与することを含む）抗真菌剤とされ得る。

40

【0101】

或る特定の他の実施の形態では、例えば、環境的状況、特に農業、食品製造業、又は工学的状況において、抗真菌剤は、動物に内部的に摂取されるように設計されておらず、代わりに例えば無生物（例えば非生物）材料、植物、種子、植物製品、食品等に適用されるか、若しくはそれに組み込まれることによって、動物体外の位置及び部位において、又は動物の損傷されていない（uncompromised）外部表面に対して、その抗真菌効果を発揮する抗真菌剤とみなされ得る、殺菌剤（又は抗真菌薬（mycocide））であり得る。したがって、幾つかの例において、本明細書で規定される殺菌剤は、例えば被験体の皮膚上の又は医療機器及び医療器具の表面上の真菌感染／コロニー形成を予防するため、治療的、医学的又は臨床的状況において使用され得る。同様に、本発明によれば、動物体外での抗真菌

50

薬の使用は排除されない。当業者は、必要とされる最も好適な抗真菌剤を選択することができる。

【0102】

或る特定の実施の形態では、抗真菌剤は、また、例えば抗菌性抗生物質のような抗菌活性、すなわち細菌に比較的特異的で選択的な殺生物性／生物静力学的活性を呈さない。或る特定の実施の形態では、抗真菌剤は、本明細書で規定されるアルギネートオリゴマーではない。

【0103】

例として、抗真菌剤は、ポリエン抗真菌剤（例えば、ナタマイシン、リモシジン、ナイスタチン、アムホテリシンB、カンジシン、ハマイシン、ペリマイシン）；アゾール抗真菌剤（例えば、イミダゾール抗真菌剤、特にミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール；トリアゾール抗真菌薬、特にフルコナゾール、ホスフルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、テルコナゾール、アルバコナゾール；チアゾール抗真菌剤、特にアバファンギン）；アリルアミン抗真菌剤（例えば、テルビナフィン、ナフチフィン、ブテナフィン、アモロルフィン）；エキノキヤンディン抗真菌剤（例えばアニデュラファンギン、カスボファンギン、ミカファンギン）；シクロピロックス；トルナフテート；及びフルシトシンを含むが、これらに限定されない。抗真菌薬は、任意の薬学的に許容可能な塩又は水和物を含む任意の好都合な形態で使用され得る。上に記載される抗真菌薬に対する参照は、化合物が2以上のアイソマーの混合物、例えばラセミ混合物と同様に存在する任意の異性体型まで拡張する。

10

20

【0104】

好ましい実施の形態では、抗真菌剤は、全身投与され得る薬物、例えば、アムホテリシンB、ハマイシン、ケトコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、テルビナフィン、エキノキヤンディン抗真菌剤（例えばアニデュラファンギン、カスボファンギン、ミカファンギン）、及びフルシトシンである。

【0105】

30

他の実施の形態では、抗真菌剤は、通常、非全身性の治療、例えば局所治療として投与される薬物である。かかる薬物の代表例は、ナタマイシン、ナイスタチン、アムホテリシンB、カンジシン、ハマイシン、ペリマイシン、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、アルバコナゾール、アバファンギン、アリルアミン抗真菌剤（例えば、テルビナフィン、ナフチフィン、ブテナフィン、アモロルフィン）、シクロピロックス及びトルナフテートを含むが、これらに限定されない。

【0106】

40

好ましくは、抗真菌剤はポリエン化合物（例えば、ナタマイシン、リモシジン、ナイスタチン、アムホテリシンB、カンジシン、ハマイシン、ペリマイシン）、特にナイスタチン又はアムホテリシンBである。理論に拘束されることを望むものではないが、ポリエン抗真菌剤、例えば実施例において観察されるナイスタチン及びアムホテリシンBに対するアルギネートオリゴマーの増強効果（例えば、相乗効果）についての可能性のある説明は、アルギネートオリゴマーが、ポリエン抗真菌剤のような真菌細胞膜での直接的な破断効果（disruptive effect）を有し、この破断効果の組合せが、特に真菌細胞の完全性に有害であるということである。更に、ポリエン抗真菌剤の作用機序の分子標的（動物細胞膜中のステロールに類似する、エルゴステロール）は、ポリエン抗真菌剤が特に有毒な副作用と関連するものである。そのように、それらの効力を改善する方法は、より低用量での

50

使用を可能とすることから、特に有益である。

【0107】

他の抗真菌剤もまた、真菌の細胞膜又は細胞壁に対して間接的な作用を介して抗真菌効果を発揮する。アゾール抗真菌剤及びアリルアミン抗真菌剤の場合、エルゴステロールの合成は阻害され、そのようにして真菌細胞膜のこの必須成分を枯渇させる。同様に、エキノキサンディン抗真菌剤は、真菌において、真菌の細胞壁の必須成分であるグルカンの合成を阻害する。したがって、アルギネートオリゴマーは、かかる他の抗真菌剤の効果を類似する方法で増強し得ると考えられる。

【0108】

或る特定の実施の形態では、抗真菌剤はテルビナフェン又はアリルアミン抗真菌剤（例えればナフチフィン、ブテナフィン、アモロルフィン）ではない。

【0109】

例として、殺菌剤は、脂肪族窒素殺菌剤（例えれば、ブチルアミン、シモキサニル、ドジシン、ドジン、グアザチン、イミノクタジン）；アミド殺菌剤（例えれば、カルプロパミド、クロラニフォルメタン、シフルフェナミド、ジクロシメット、ジクロシメット、ジモキシストロビン、フェノキサニル、フルメトベル、フラメトピル、イソピラザム、マンジプロパミド、メトミノストロビン、オリサストロビン、ペンチオピラド、プロクロラズ、キナザミド、シルチオファム、トリホリン、x i w o j u n a n）；アシルアミノ酸殺菌剤（例えれば、ベナラキシル、ベナラキシル-M、フララキシル、メタラキシル、メタラキシル-M、ペフラゾエート、バリフェナラート）；アニリド殺菌剤（例えれば、ベナラキシル、ベナラキシル-M、ビキサフェン、ボスカリド、カルボキシン、フェンヘキサミド、フルキサピロキサド、イソチアニル、メタラキシル、メタラキシル-M、メトスルフォバックス、オフレース、オキサジキシル、オキシカルボキシン、ペンフルフェン、ピラカルボリド、セダキサン、チフルザミド、チアジニル、ヴァンガード）；ベンズアニリド殺菌剤（例えれば、ベノダニル、フルトラニル、メベニル、メプロニル、サリチルアニリド、テクロフタラム）；フラニリド殺菌剤（例えれば、フェンフラム、フララキシル、フルカルバニル、メトフロキサム）；スルホンアリニド殺菌剤（例えれば、フルスルファミド）；ベンズアミド殺菌剤（例えれば、ベンゾヒドロキサム酸、フルオピコリド、フルオピラム、チオキシミド、トリクラミド、ザリラミド、ゾキサミド）；フラミド殺菌剤（例えれば、シクラフラミド、フルメシクロックス）；フェニルスルファミド殺菌剤（例えれば、ジクロフルアニド、トリルフルアニド）；スルホンアミド殺菌剤（例えれば、アミスルプロム、シアゾファミド）；バリンアミド殺菌剤（例えれば、ベンチアバリカルブ、イプロバリカルブ）；抗生素質殺菌剤（例えれば、アウレオフンギン、ブラストサイジン-S、シクロヘキシミド、グリセオフルビン、カスガマイシン、モロキシジン、ポリオキシン、ポリオキソリム、バリダマイシン）；ストロビルリン殺菌剤（例えれば、フルオキサストロビン）；メトキシアクリレートストロビルリン殺菌剤（例えれば、アゾキシストロビン、b i f u j u n z h i、クモキシストロビン、エネストロブリン、j i a x i a n g j u n z h i、ピコキシストロビン、ピラオキシストロビン）；メトキシカルバニレートストロビルリン殺菌剤（例えれば、l v d i n g j u n z h i、ピラクロストロビン、ピラメトストロビン）；メトキシイミノアセタミドストロビルリン殺菌剤（例えれば、ジモキシストロビン、メトミノストロビン、オリサストロビン、x i w o j u n a n）；メトキシイミノアセテートストロビルリン殺菌剤（例えれば、クレスキシム-メチル、トリフロキシストロビン）；芳香族殺菌剤（例えれば、ビフェニル、クロロジニトロナフタレン、クロロネブ、クロロタロニル、クレゾール、ジクロラン、f e n j u n t o n g、ヘキサクロロベンゼン、ペンタクロロフェノール、キントゼン、ペンタクロロフェノールナトリウム、テクナゼン）；ヒ素殺菌剤（例えれば、アソメート、ウルバシド）；アリールフェニルケトン殺菌剤（例えれば、メトラフェノン、ピリオフェノン）；ベンズイミダゾール殺菌剤（例えれば、アルベンダゾール、ベノミル、カルベンダジム、クロルフェナゾール、シベンダゾール、デバカルブ、フベリダゾール、メカルビンジッド、ラベンザゾール、チアベンダゾール）；ベンズイミダゾール前駆体殺菌剤（例えれば、フロファネート、チオファネート、チオファネート-メチル）；

10

20

30

40

50

ベンゾチアゾール殺菌剤（例えば、ベンタルロン、ベンチアバリカルブ、ベンチアゾール、クロベンチアゾン、プロベナゾール）；植物性殺菌剤（例えば、アリシン、ベルベリン、カルバクロール、カルボン、オストール、サントニン）；架橋ジフェニル殺菌剤（例えば、ビチオノール、ジクロロフェン、ジフェニルアミン、ヘキサクロロフェン、パリノール）；カルバメート殺菌剤（例えば、ベンチアバリカルブ、フロファネット、ヨードカルブ、イプロバリカルブ、プロパモカルブ、ピリベンカルブ、チオファネット、チオファネット-メチル）；ベンズイミダゾリルカルバメート殺菌剤（例えば、アルベンダゾール、ベノミル、カルベンダジム、シベンダゾール、デバカルブ、メカルビンジッド）；カルバニレート殺菌剤（例えば、ジエトフェンカルブ、1 v d i n g j u n z h i、ピラクロストロビン、ピラメトストロビン）；コナゾール（イミダゾール）殺菌剤（例えば、クリムバゾール、クロトリマゾール、イマザリル、オキスピコナゾール、プロクロラズ、トリフルミゾール）；コナゾール（トリアゾール）殺菌剤（例えば、アザコナゾール、プロムコナゾール、シプロコナゾール、ジクロブトラゾール、ジフェノコナゾール、ジニコナゾール、ジニコナゾール-M、エポキシコナゾール、エタコナゾール、フェンブコナゾール、フルキンコナゾール、フルシラゾール、フルトリアホール、フルコナゾール、フルコナゾール-シス、ヘキサコナゾール、イミベンコナゾール、イブコナゾール、メトコナゾール、ミクロブタニル、ペンコナゾール、プロピコナゾール、プロチオコナゾール、キンコナゾール、シメコナゾール、テブコナゾール、テトラコナゾール、トリアジメホン、トリアジメノール、トリチコナゾール、ウニコナゾール、ウニコナゾール-P）；銅殺菌剤（例えば、アシペタックス-銅、ボルドー混液、ブルゴーニュ混液、チェシュント混液、酢酸銅、炭酸銅（塩基性）、水酸化銅、ナフテン酸銅、オレイン酸銅、塩基性塩化銅、ケイ酸銅、硫酸銅、硫酸銅（塩基性）、銅亜鉛クロメート、クフラネブ、クプロバム、酸化第一銅、マンカッパー、オキシン銅、s a i s e n t o n g、チオジアゾール銅）；シアノアクリレート殺菌剤（例えば、ベンザマクリル、フェナマクリル）；ジカルボキシイミド殺菌剤（例えば、ファモキサドン、フルオルイミド）；ジクロロフェニルジカルボキシイミド殺菌剤（例えば、クロゾリネート、ジクロゾリン、イブロジオン、イソバレジオン、ミクロゾリン、プロシミドン、ビンクロゾリン）；フタルイミド殺菌剤（例えば、カプタホール、キャプタン、ジタリムホス、フォルペット、チオクロルフェンフィム）；ジニトロフェノール殺菌剤（例えば、ビナパクリル、ジノブトン、ジノカップ、ジノカップ-4、ジノカップ-6、メプチルジノカップ、ジノクトン、ジノペントン、ジノスルフォン、ジノテルボン、D N O C）；ジチオカルバメート殺菌剤（例えば、アンバム、アソメート、アジチラム、カルバモルフ、クフラネブ、クプロバム、ジスルフィラム、フェルバム、メタム、ナーバム、テコラム、チラム、ウルバシド、ジラム）；環状ジチオカルバメート殺菌剤（例えば、ダゾメット、エテム、ミルネブ）；高分子ジチオカルバメート殺菌剤（例えば、マンカッパー、マンコゼブ、マンネブ、メチラム、ポリカーバメート、プロピネブ、ジネブ）；ジチオラン殺菌剤（例えば、イソプロチオラン、s a i j u n m a o）；燻蒸剤（fumigant）殺菌剤（例えば、ジチオエーテル、臭化メチル）；ヒドラジド殺菌剤（例えば、ベンキノックス、s a i j u n m a o）；イミダゾール殺菌剤（例えば、シアゾファミド、フェンアミドン、フェナパニル、グリオジン、イブロジオン、イソバレジオン、ペフラゾエート、トリアゾキシド）；無機殺菌剤（アジ化カリウム、チオシアン酸カリウム、アジ化ナトリウム、硫黄）；無機水銀殺菌剤（例えば、塩化第二水銀、酸化水銀、塩化第一水銀）；有機水銀殺菌剤（例えば、(3-エトキシプロピル)臭化水銀、酢酸エチル水銀、臭化工チル水銀、塩化工チル水銀、2,3-ジヒドロキシプロピルメルカプチドエチル水銀、リン酸エチル第一水銀、N-(エチル水銀)-p-トルエンスルホニアリドヒドラー-ガフェン、2-メトキシエチル水銀クロリド、メチル水銀ベンゾエート、メチル水銀ジシアンジアミド、メチル水銀ペンタクロロフェノキシド、8-フェニル水銀オキシキノリン、尿素フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、塩化フェニル水銀、ピロカテコールのフェニル水銀誘導体、硝酸フェニル水銀、サリチル酸フェニル水銀、チオメルサール、酢酸トリル水銀）；モルフォリン殺菌剤（例えば、アルジモルフ、ベンザモルフ、カルバモルフ、ジメトモルフ、ドデモルフ、フェンプロピモルフ、フルモルフ、トリデモルフ）

10

20

30

40

50

）；有機リン殺菌剤（例えば、アムプロビルホス、ジタリムホス、E B P、エジフェンホス、ホセチル、ヘキシリチオホス、イネジン、イプロベンホス、イゾパンホス、k e j u n l i n、ホスジフェン、ピラゾホス、トルクロホス-メチル、トリアミホス）；有機スズ殺菌剤（例えば、デカフェンチン、フェンチン、酸化トリブチルスズ）；オキサチイン殺菌剤（例えば、カルボキシン、オキシカルボキシン）；オキサゾール殺菌剤（例えば、クロゾリネート、ジクロゾリン、d i n g j u n e z u o、ドラゾキソロン、ファモキサドン、ヒメキサゾール、メタゾキソロン、ミクロゾリン、オキサジキシル、ビンクロゾリン）；ポリスルフィド殺菌剤（例えば、多硫化バリウム、多硫化カルシウム、多硫化カリウム、多硫化ナトリウム）；ピラゾール殺菌剤（例えば、ピキサフェン、フェンピラザミン、フルキサピロキサド、フラメトピル、イソピラザム、ベンフルフェン、ベンチオピラド、ピラクロストロビン、ピラメトストロビン、ピラオキシストロビン、ラベンザゾール、セダキサン）；ピリジン殺菌剤（例えば、ボスカリド、ブチオベート、d i n g j u n e z u o、ジピリチオン、フルアジナム、フルオピコリド、フルオピラム、l v d i n g j u n z h i、パリノール、ピリベンカルブ、ピリジニトリル、ピリフェノックス、ピロキシクロル、ピロキシフル）；ピリミジン殺菌剤（例えば、ブピリメート、ジフルメトリム、ジメチリモール、エチリモール、フェナリモール、フェリムゾン、ヌアリモール、トリアリモール）；アニリノピリミジン殺菌剤（例えば、シプロジニル、メパニピリム、ピリメタニル）；ピロール殺菌剤（例えば、ジメタクロン（dimetachlone）、フェンピクロニル、フルジオキソニル、フルオロイミド）；第四級アンモニウム殺菌剤（例えば、ベルベリン）；キノリン殺菌剤（例えば、エトキシキン、ハラクリネート、8 - キノリノール硫酸塩-水和物、キナセトール、キノキシフェン、テブフロキン）；キノン殺菌剤（例えば、クロラニル、ジクロン、ジチアノン）；キノキサリン殺菌剤（例えば、キノメチオネート、クロルキノックス、チオキノックス）；チアジアゾール殺菌剤（例えば、エトリジアゾール、s a i s e n t o n g、チアジアゾール-銅、亜鉛チアゾール）；チアゾール殺菌剤（例えば、エタボキサム、イソチアニル、メトスルフォバックス、オクチリノン、チアベンダゾール、チフルザミド）；チアゾリジン殺菌剤（例えば、フルチアニル、チアジフルオール）；チオカルバメート殺菌剤（例えば、メタスルホカルブ、プロチオカルブ）；チオフェン殺菌剤（例えば、エタボキサム、シルチオファム）；トリアジン殺菌剤（例えば、アニラジン）；トリアゾール殺菌剤（例えば、アミスルプロム、ビテルタノール、フルオトリマゾール、h u a n j u n z u o、トリアズブチル）；トリアゾロピリミジン殺菌剤（例えば、アメトクトラジン）；尿素殺菌剤（例えば、ベンタルロン、ベンシクリン、キナザミド）；亜鉛殺菌剤（例えば、アシペタックス-亜鉛、銅亜鉛クロメート、クフラネブ、マンコゼブ、メチラム、ポリカーバメート、ポリオキソリム-亜鉛、プロピネブ、ナフテン酸亜鉛、チアゾール亜鉛、ジネブ、ジラム）；アシベンゾラル、アシペタックス、アリルアルコール、塩化ベンザルコニウム、ベトキサジン、プロモタロニル（b r o m o t h a l o n i l）、キトサン、クロロピクリン、D B C P、デヒドロ酢酸、ジクロメジン、ジエチルピロカーボネート、エチリシン、フェナミノスルフ、フェニトロパン、フェンプロピジン、フルフラール、ヘキサクロロブタジエン、ヨウ化メチル、メチルイソチオシアネート、ニトロスチレン、ニトロタール-イソプロピル、O C H、2 - フェニルフェノール、フタリド、ピペラリン、プロパミジン、プロキナジド、ピロキロン、ソジウムオルトフ

エニルフェノキサイド、スピロキサミン、スルトロベン、チシオフェンまたはトリシクラゾールを含むが、これらに限定されない。殺菌剤は、機能上許容可能な任意の塩又は水和物を含む任意の好都合な形態で使用され得る。上に記載される殺菌剤に対する参照は、化合物が2以上のアイソマーの混合物、例えばラセミ混合物と同様に存在し得る任意の異性体型まで拡張する。

【0110】

或る特定の実施の形態では、殺菌剤は、水酸化銅、クレゾール、ジクロロフェン、ジピリチオン、ドジシン、エチリシン、フェナミノスルフ、ヘキサクロロフェン、ヒドラーガフェン、8 - ヒドロキシキノリンサルフェート、カスガマイシン、オクチリノン、プロベ

ナゾール、s a i s e n t o n g、テクロフタラム、チアジアゾール-銅、チオメルサール又は亜鉛チアゾールではない。

【0111】

本発明の様々な態様により標的とされる真菌は任意の真菌、例えばキチンを含有する細胞壁を有する任意の真核生物、又は分類学上の菌界に属すると分類される任意の生物であつてもよい。より具体的には、真菌は分類学上の子囊菌門 (Ascomycota) (すなわち、分類学上のヒメカンムリタケ綱 (Neolactomycetes)、ニューモキスティス菌綱 (Pneumocystidomycetes)、シゾサッカロミケス綱 (Schizosaccharomycetes)、タフリナ菌綱 (Taphrinomycetes)、ホシゴケ綱 (Arthoniomycetes)、クロイボタケ綱 (Dothideomycetes)、テングノメシガイ綱 (Geoglossomycetes)、ユーロティウム綱 (Eurotiomycetes)、ラボウルベニア綱 (Laboulbeniomycetes)、ウメノキゴケ綱 (Lecanoromycetes)、ズキンタケ綱 (Leotiomycetes)、リキナ菌綱 (Lichenomycetes)、オルビリア綱 (Orbiliomycetes)、チャワンタケ綱 (Pezizomycetes)、フンタマカビ綱 (Sordariomycetes)、サッカロミケス綱 (Saccharomycetes) 由来) ; 担子菌門 (Basidiomycota) (すなわち、分類学上のハラタケ綱 (Agaricomycetes)、アカキクラゲ綱 (Dacrymycetes)、シロキクラゲ綱 (Tremellomycetes)、アガリコスティルブム菌綱 (Agaricostilbomycetes)、アトラクティエラ菌綱 (Atractiellomycetes)、クラッシクラ菌綱 (Classiculomycetes)、クリプトミココラクス菌綱 (Cryptomycocolacomycetes)、シストバシディウム菌綱 (Cystobasidiomycetes)、ミクロボトリウム菌綱 (Microbotryomycetes)、ミクシア菌綱 (Mixiomycetes)、プクシニア菌綱 (Pucciniomycetes)、クロボキン綱 (Ustilaginomycetes)、又はモチビヨウキン綱 (Exobasidiomycetes) 由来) ; ツボカビ門 (Chytridiomycota) (すなわち、分類学上のツボカビ綱 (Chytridiomycetes) 又はサヤミドロモドキ綱 (Monoblepharidomycetes) 由来) ; グロムス菌門 (Glomeromycota) (すなわち、分類学上のグロムス綱由来 (Glomeromycetes)) ; 接合菌門 (Zygomycota) (すなわち、分類学上のトリコミケス綱 (Trichomycetes) 又は接合菌綱 (Zygomycetes)) ; 微胞子虫門 (Microsporidia) (すなわち、分類学上のAquasporidia綱、Marinosporidia綱又はTerresporidia綱由来) ; コウマクノウキン門 (Blastocladiomycota) (すなわち、分類学上のコウマクノウキン綱 (Blastocladiomycetes) 由来) ; 及びネオカリマスティクス菌門 (Neocallimastigomycetes) (すなわち、分類学上のネオカリマスティクス菌綱 (Neocallimastigomycetes) 由来) のメンバーであり得る。「真菌」という用語は、或る特定の真菌種により産生され得る胞子まで拡張され、例えば「真菌」は、胞子嚢胞子、接合胞子、子囊胞子、担子胞子、錆胞子、夏胞子、冬胞子、分生胞子、又は栄養胞子であり得る。

【0112】

真菌は、単細胞種又はその生活環の幾つかの時点において単細胞形態で存在し得る種であつてもよい。したがって、真菌は酵母であつてもよい。真菌は、多細胞化された (multicelled) 菌糸若しくは菌糸体の一部として存在する種、又はその生活環の中の幾つかの時点において多細胞化された菌糸若しくは菌糸体の一部として存在し得る種であつてもよい。多細胞化された菌糸又は菌糸体は微視的であつてもよく、又は巨視的であつてもよい。したがって、真菌はカビ又はキノコであつてもよい。注目すべきは、二形性、すなわち或る特定の条件下で (例えば、或る特定の栄養、二酸化炭素、酸素、pH、温度等のレベルにおいて) 単細胞 (酵母) 形態で存在し、他の或る特定の条件下又は異なるレベルの上述の条件下で多細胞化された菌糸又は菌糸体の一部として存在し得る真菌である。動物病原体が環境中で多細胞化された菌糸又は菌糸体の一部として存在するが、動物体内では単細胞形態であることは、真菌に共通している。逆に言えば、植物病原体が環境中において単細胞形態で存在するが、植物上又はその中で多細胞化された菌糸又は菌糸体の一部として存在することは、真菌に共通している。

【0113】

その他の実施の形態では、真菌は動物及び / 又は植物病原体、動物及び / 又は植物寄生生物であるか、又は有機材料 (例えば、食品及びセルロース系製品) の腐敗若しくは分解に関与する。真菌は、通常、損傷されていない免疫系を有する健康な被験体には無害であ

るが、何らかの方法で免疫系が損傷されている被験体における感染を確立し得る日和見病原体であってもよい。また、真菌は、通常、動物を毒するか又はアレルギー反応を誘導することによって動物に影響を及ぼすマイコトキシンを產生する真菌であってもよい。

【0114】

例として、真菌はアスペルギルス症（すなわち、分類学上のアスペルギルス属由来の真菌、例えば、アスペルギルス・フミガーツス（*Aspergillus fumigatus*）、アスペルギルス・フラバス（*Aspergillus flavus*）、アスペルギルス・クラバタス（*Aspergillus clavatus*）、アスペルギルス・テレウス（*Aspergillus terreus*）、アスペルギルス・ニガー（*Aspergillus niger*））；カンジダ症（すなわち、分類学上のカンジダ属由来の真菌、例えば、カンジダ・アルビカンス（*Candida albicans*）、カンジダ・グラブラタ（*Candida glabrata*）、カンジダ・トロピカリス（*Candida tropicalis*）、カンジダ・ルシタニエ（*Candida lusitaniae*）、カンジダ・ドュブリニエンシス（*Candida dubliniensis*）、カンジダ・パラシローシス（*Candida parapsilosis*）、カンジダ・クルセイ（*Candida krusei*）、カンジダ・ルゴサ（*Candida rugosa*））；コクシジオイデス症（例えば、コクシジオイデス・イミチス（*Coccidioides immitis*）、コクシジオイデス・ポサダシ（*Coccidioides posadasii*））；クリプトコッカス症（例えば、クリプトコッカス・ネオフォルマンス（*Cryptococcus neoformans*）、クリプトコッカス・ガッティ（*Cryptococcus gattii*）、クリプトコッカス・ローレンティ（*Cryptococcus laurentii*）、クリプトコッカス・アルビダス（*Cryptococcus albidus*））；ヒストプラスマ症（例えば、ヒストプラスマ・カプスラーツム（*Histoplasma capsulatum*）、ヒストプラスマ・ズボアジ（*Histoplasma duboisii*））；blastomycosis症（例えば、blastomycosis・デルマチチジス（*Blastomyces dermatitidis*））、菌腫（例えば、アクチノマズラ・ペレチエリ（*Actinomadura pelleteri*）、アクレモニウム・ストリクタム（*Acremonium strictum*）、アクチノマズラ・マズラエ（*Actinomadura madurae*）、アスペルギルス・ニデュランス（*Aspergillus nidulans*）、ネオテスツジナ・ロサチイ（*Neotestudina rosati*）、Phaeoacremonium krajdenii、シュードアレシェリア・ボイジイ（*Pseudallescheria boydii*）、クルブラリア・ルナータ（*Curvularia lunata*）、エキソフィアラ・ジェンセルメイ（*Exophiala jeanselmei*）、レプトスフェリア・セネガレンシス（*Leptosphaeria senegalensis*）、*Leptosphaeria tompkinsii*、マズレラ・グリセア（*Madurella grisea*）、マズレラ・ミセトマティス（*Madurella mycetomatis*）、ピレノケータ・ロメロイ（*Pyrenophaeta romeroi*））；パラコクシジオイデス症（例えば、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス（*Paracoccidioides brasiliensis*））；ニューモシスチス症（例えば、ニューモシスチス・ジロベシ（*Pneumocystis jirovecii*））；フザリウム症（例えば、フザリウム・ソラニ複合体（*Fusarium solani complex*）：フザリウム・オキシスポラム（*Fusarium oxysporum*）、フザリウム・バーティシリオイデス（*Fusarium verticillioides*）、フザリウム・プロリフェラタム（*Fusarium proliferatum*）、フザリウム・モニリフォルメ（*Fusarium moniliforme*））；黒色菌糸症（例えば、アルテルナリア属由来の真菌、エキソフィアラ・ジェンセルメイ（*Exophiala jeanselmei*））；アルテルナリア症（すなわち、アルテルナリア属由来の真菌、例えばアルテルナリア・アルテルナータ（*Alternaria alternata*））；リノスボリジウム症（例えば、リノスボリジウム・セーベリ（*Rhinosporidium seeberi*））；微胞子虫病（例えば、エンテロシトゾーン・ビエヌーシ（*Enterocytozoon bieneusi*）、エンセファリトゾーン・インテスティナリス（*Encephalitozoon intestinalis*））；バシディオボルス症（例えば、バシジオボルス・ラナルム（*Basidiobolus ranarum*）；コニディオボルス症（例えば、コニディオボルス・コロナツス（*Conidiobolus coronatus*）、コニディオボルス・インコングラス（*Conidiobolus incongrus*）；ムコール症（例えば、リゾpus・オリゼ（*Rhizopus oryzae*）、ムコール・インディカス（*Mucor indicus*）、アブシジア・コリンビフェラ（*Absidia corymbifera*）、ハリサシカビモドキ（*Syncephalastrum racemosum*））；トリコスボロン症（例えば、トリコスボロン spp、トリコスボロン・アサヒ（*Trichosporon asahii*）、トリコスボロン・インキン（*Trichosporon inkin*）、トリコスボロン・アステロイデス（*Trichosporon asteroides*）、トリコスボロン・クタネウ

10

20

30

40

50

ム (*Trichosporon cutaneum*)、トリコスボロン・ムコイデス (*Trichosporon mucoides*)、トリコスボロン・オヴォイデス (*Trichosporon ovoides*)、トリコスボロン・プルランス (*Trichosporon pullulans*)、トリコスボロン・ロウビエリ (*Trichosporon loubieri*)、トリコスボロン・ジャボニカム (*Trichosporon japonicum*)) ; 黒色分芽菌症 (フォンセカ・ペドロソイ (*Fonsecaea pedrosoi*)、フォンセカ・コンパクタ (*Fonsecaea compacta*)、色素分芽菌 (*Phialophora verrucosa*)) ; ゲオトリクム症 (例えば、ゲオトリクム・カンディダム. (*Geotrichum candidum*)) ; アレシェリア症 (例えば、シュードアレシェリア・ボイジイ (*Pseudallescheria boydii*)) ; スポロトリクム症 (例えば、ス 10 ポロトリックス・シェンキイ (*Sporothrix schenckii*) ; ペニシリウム症 (例えば、ペニシリウム・マルネッフェイ (*Penicillium marneffei*) ; 口ボ真菌症 (例えば、ラカジア・ロボイ (*Lacazia loboi*)) ; 皮膚糸状菌症 (すなわち、表皮菌属、小胞子菌属及び白癬菌属由来の真菌、例えば、エピデルモフィトン・フロッコサム (*Epidermophyton floccosum*)、ミクロスボルム・カニス (*Microsporum canis*)、ミクロスボルム・オードアン (*Microsporum audouinii*)、ミクロスボルム・ジプセーム (*Microsporum gypseum*)、トリコフィトン・インテルディギターレ / メンタグロフィティス (*Trichophyton interdigitale/mentagrophytes*)、トリコフィトン・ベルコースム (*Trichophyton verrucosum*)、トリコフィトン・ビオラセウム (*Trichophyton violaceum*)、トリコフィトン・カニス (*Trichophyton canis*)、トリコフィトン・トンスランス (*Trichophyton tonsurans*)、トリコフィトン・ショーンレニ (*Trichophyton schoenleinii*)、トリコフィトン・ルブラム (*Trichophyton rubrum*)、トリコフィトン・コンセントリカム (*Trichophyton concentricum*)) ; 砂毛症 (例えば、ホルタエ・ウェルネッキイ (*Hortaea werneckii*)、黒色砂毛菌 (*Piedraia hortae*)、マラセチア・フルフル (*Malassezia furfur*)、トリコスボロン spp、バイゲル毛芽胞菌 (*Trichosporon beigelii*)、ピチロスボルム毛包炎 / マラセチア毛包炎 (すなわち、マラセチア属由来の真菌、例えばマラセチア・グロボーサ (*Malassezia globosa*)、マラセチア・レストリクタ (*Malassezia restricta*)) の原因因子であってもよい。動物病原体として作用し得る他の真菌種は、マラセチア・パキデルマティス (*Malassezia pachydermatis*)、セドスボリウム・プロリフィカンス (*Scedosporium prolificans*)、アクレモニウム・キリエンセ (*Acremonium kiliense*)、及びペシロマイセス・リラシヌス (*Paecilomyces lilacinus*) を含む。 20

【0115】

好ましくは、真菌は分類学上のカンジダ属由来の種、例えばカンジダ・アルビカンス、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・ルシタニエ、カンジダ・ドュブリニエンシス、カンジダ・パラシローシス、カンジダ・クルセイ及びカンジダ・ルゴサ、特にカンジダ・アルビカンス、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・パラシローシス、カンジダ・クルセイ及びカンジダ・ルシタニエ、とりわけカンジダ・アルビカンスである。 30

【0116】

好ましくは、真菌は分類学上のアスペルギルス属由来の種、例えばアスペルギルス・ニガーラ、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・フラバス、アスペルギルス・クラバタス及びアスペルギルス・テレウスであり、特にアスペルギルス・フラバスである。 40

【0117】

好ましくは、真菌は分類学上のクリプトコッカス属由来の種、例えばクリプトコッカス・ネオフォルマンス、クリプトコッカス・ガッティ、クリプトコッカス・ローレンティ、クリプトコッカス・アルビダスであり、特にクリプトコッカス・ネオフォルマンスである。

【0118】

好ましくは、真菌は分類学上のマラセチア属 (例えば、マラセチア・パキデルマティス又はマラセチア・フルフル)、トリコスボロン属 (例えば、トリコスボロン・クタネウム)、フザリウム属 (例えば、フザリウム・ソラニ複合体: フザリウム・オキシスピラム、フザリウム・バーティシリオイデス、フザリウム・プロリフェラタム、フザリウム・モニ

10

20

30

40

50

リフォルメ)、アクレモニウム属(例えば、アクレモニウム・キリエンセ、アクレモニウム・ストリクタム)、ペシロマイセス属(例えば、ペシロマイセス・リラシヌス)、リゾプス属(例えば、リゾプス・オリゼ)、ムコール属(例えば、ムコール・インディカス)、セドスボリウム属(例えば、セドスボリウム・プロリフィカンス)及びアブシディア属(例えば、アブシディア・コリンビフェラ)由来の種である。

【0119】

更なる例として、真菌は、胴枯病/炭疽病(例えば、リンゴ胴枯病、ネクトリア・ガリゲナ(*Nectria galligena*)；バタークルミ胴枯病、*Sirococcus clavigignenti-juglans* 10
cearum；イトスギ胴枯病、*Seiridium cardinale*；ハナミズキ炭疽病、*Discula destructiva*；アメリカサイカチ胴枯病、胴枯病菌(*Thyronectria austro-americana*)；クワ胴枯れ病、*Gibberella baccata*；オーク胴枯病、*Diplodia quercina*；マツ類漏脂胴枯病、フザリウム・ピニ(*Fusarium pini*)；プラタナス炭疽病、*Apiognomonia veneta*；ナタネ立枯病(*rapeseed stem canker*)、レプトスファエリア・マクランス(*Leptosphaeria maculans*)；バラ胴枯病、レプトスファエリア・コニオソリウム(*Leptosphaeria coniothyrium*)及びクリプトスボレラ・アンブリナ(*Cryptosporrella umbrina*)；トドマツ胴枯病、*Gremmeniella abietina*；柳類炭疽病、*Marssonina salicicola*)；核果類赤腐れ病(例えば、モニリニア・フルクチコーラ(*Monilinia fructicola*)；ホモブシス葉枯病(例えば、ホモブシス・バイティコラ(*Phomopsis viticola*)；菌糸病(*koleroga*)(例えば、フィトフトラ・パルミボラ(*Phytophthora palmivora*))；灰色カビ病(例えば、ボトリティス・シネレア(*Botrytis cinerea*))；黒カビ病(例えば、アスペルギルス・ニガード)；晚腐病(例えば、グロメラ・シングラタ(*Glomerella cingulata*))；クラドスボリウム腐敗病(*cladosporium rot*) / 軟腐病(例えば、クラドスボリウム・クラドスボリオイデス(*Cladosporium cladosporioides*))；トウモロコシ赤カビ病/トウモロコシに対するフザリウム症(例えば、フザリウム・スプロトリキオイデス(*Fusarium sporotrichioides*))；白カビ病(例えば、ゲオトリカム・カンディダム(*Geotrichum candidum*))；イチゴ果実腐敗病(*Pestalotia longisetula*)；さび病(例えば、チャコニア科(*Chaconiaceae*)、コレオスボリウム科(*Coleosporiaceae*)、クロナルティウム科(*Cronartiacaeae*)、メランプソラ科(*Melampsoraceae*)、Mikronegeriaceae科、ファコプソラ科(*Phakopsoraceae*)、フラグミディウム科(*Phragmidiaceae*)、ピレオラリア科(*Pileolariaceae*)、パクシニア科(*Pucciniaceae*)、パクシニオシラ科(*Pucciniosiraceae*)、パクシニアストラム科(*Pucciniastraceae*)、Raveneliaceae科、スフェロフラグミウム科(*Sphaerophragmiaceae*)、ウロピキシス科(*Uropyxidaceae*)由来の真菌、特に*Gymnosporangium juniperi-virginianae*、五葉松類発疹さび病菌(*Cronartium ribicola*)、コーアヒーさび病菌(*Hemileia vastatrix*)、コムギ黒さび病菌(*Puccinia graminis*)、冠さび病菌(*Puccinia coronata*)、ファコプソラ・メイボミエ(*Phakopsora meibomiae*)、ファコプソラ・パカリジ(*Phakopsora pachyrhizi*)、アズキさび病菌(*Uromyces phaseoli*)、カンゾウさび病菌(*Puccinia hemerocallidis*)、*Puccinia persistens* subsp. *triticina*、ブクシニア・ストリイフォルミス(*Puccinia striiformis*)、コムギ黒さび病菌(*Puccinia graminis*)、ウロミセス・アップセンジクラツス(*Uromyces appendiculatus*))；リンゴ黒星病(例えば、リンゴ黒星病菌(*Venturia inaequalis*))；黒星病(black scab)(例えば、シンチトリウム・エンドビオチカム(*Synchytrium endobioticum*))；赤カビ病(例えば、フザリウム属由来の真菌、特にフザリウム・アベナセウム(*Fusarium avenaceum*)、フザリウム・カルモラム(*Fusarium culmorum*)、フザリウム・グラミネアラム(*Fusarium graminearum*)、フザリウム・ポアエ(*Fusarium poae*)、フザリウム・ニバーレ(*Fusarium nivale*))；セイヨウナシ黒星病(例えば、西洋ナシ黒星病菌(*Venturia pirina*)、*Fusicladium pyrorum*)；ポインセチア黒星病(例えば、*Sphaceloma poinsettiae*)；ウドンコ病(例えば、ウドンコカビ科(*Erysiphaceae*)由来の真菌、特にブドウウドンコ病菌(*Erysiphe necator*)、ブルメリア・グラミニニス(*Blumeria graminis*)、ピーマンウドンコ病菌(*Leveillula taurica*)、リンゴウドンコ病菌(*Podosphaera leucotricha*)、ウリ類ウドンコ病菌(*Podosphaera fusca*)、*Microsphaera syri* 40
50

ngae、イチゴウドンコ病菌 (*Podosphaera aphanis*) 、カエデ類ウドンコ病菌 (*Sawadaea tulasnei*)) ; ブラックシガトカ病 (例えば、マイコスファエレラ・フィジエンシス (*My cosphaerella fijiensis*)) ; イエローシガトカ病 (例えば、マイコスファエレラ・ムシコラ (*Mycosphaerella musicola*)) ; サトウキビ黒穂病 (例えば、 *Sporisorium scitamineum*) ; トウモロコシ黒穂病 (例えば、トウモロコシ黒穂病菌 (*Ustilago maydis*)) ; オオムギ裸黒穂病 (例えば、ウスチラゴ・ヌーダ (*Ustilago nuda*)) ; コムギ裸黒穂病 (例えば、ウスチラゴ・トリティキ (*Ustilago tritici*)) ; オオムギ堅黒腐病 (例えば、チレチア・トリティキ (*Tilletia tritici*) 、チレチア・ラエヴィス (*Tilletia Laevis*) 、ウスチラゴ・ホルディ (*Ustilago hordei*)) ; T C K 黒穂病 (例えば、なまぐさ黒穂病病原糸状菌 (*Tilletia controversa*)) ; イネ鞠病 (例えば、ウスチラギノイデア・ビレンス (*Ustilaginoidea virens*)) ; エンバク裸黒穂病 (例えば、エンバク裸黒穂病菌 (*Ustilago avenae*)) ; 斑点病 (*frogeye leaf spot*) (例えば、ボトリロスファエリア・アブタサ (*Botryosphaeria obtusa*)) ; 紋枯病 (例えば、紋枯病菌 (*Rhizoctonia solani*)) ; 又はイネイモチ病 (例えば、イモチ菌 (*Pyricularia grisea*) 又はイネイモチ病菌 (*Magnaporthe grisea*)) の原因因子であってもよい。 10

【 0 1 2 0 】

多くの植物病原体がフザリウム属菌、ウスチラゴ属菌、アルテルナリア属菌及びコクリオボルス属菌に見出される。これらの属内の植物病原体種の例は、フザリウム・グラミネアルム、フザリウム・オキシスボラム f . s p . キューベンセ (*Fusarium oxysporum* f.s p. *cubense*) 、フザリウム・アベナセウム、フザリウム・クルモルム、フザリウム・グラミネアルム、フザリウム・ポアエ、フザリウム・ニバーレ、トウモロコシ黒穂病菌、ウスチラゴ・ヌーダ、ウスチラゴ・トリティキ、ウスチラゴ・ホルディ、ウスチラギノイデア・ビレンス、エンバク裸黒穂病菌、アルテルナリア・アルテルナータ、アルテルナリア・アルボレセンス (*Alternaria arborescens*) 、アルテルナリア・アルブスティ (*Alternaria arbusti*) 、アルテルナリア・ブルメアエ (*Alternaria blumeae*) 、アルテルナリア・ブラシカ (*Alternaria brassica*) 、アルテルナリア・ブラッショーラ (*Alternaria brassicicola*) 、アルテルナリア・ブルンシイ (*Alternaria brunsii*) 、アルテルナリア・カロチインクルタエ (*Alternaria carotiincultae*) 、アルテルナリア・コンジュンクタ (*Alternaria conjuncta*) 、アルテルナリア・エウフォルビイコラ (*Alternaria euphorbiicola*) 、アルテルナリア・ガイセン (*Alternaria gaisen*) 、アルテルナリア・インフェクトリア (*Alternaria infectoria*) 、アルテルナリア・ジャポニカ (*Alternaria japonica*) 、アルテルナリア・パナックス (*Alternaria panax*) 、アルテルナリア・ペトロセリニ (*Alternaria petroselini*) 、アルテルナリア・ラディキナ (*Alternaria radicina*) 、アルテルナリア・ラファニ (*Alternaria raphani*) 、アルテルナリア・サボナリエ (*Alternaria saponariae*) 、アルテルナリア・セリニ (*Alternaria selini*) 、アルテルナリア・ソラニ (*Alternaria solani*) 、アルテルナリア・スミルニイ (*Alternaria smyrnii*) 、コクリオボルス・カルボヌム (*Cochliobolus carbonum*) 、コクリオボルス・ヘテロストロフス (*Cochliobolus heterostrophus*) 、コクリオボルス・ルナツス (*Cochliobolus lunatus*) 及びコクリオボルス・ステノスピルス (*Cochliobolus stenospilus*) を含むが、これらに限定されない。 40

【 0 1 2 1 】

更なる例として、真菌は、木材腐朽菌 (例えば、セルプラ・ラクリマンス (*Serpula lacrymans*) 、メールリポリア・インクラサタ (*Meruliporia incrassata*) (いずれも真性乾腐病菌 (true dry rot)) 、フィブロポリア・バイランティー (*Fibroporia vaillanti*) ((マインファンガス (*mine fungus*)) 、及びコニオフォラ・プテアナ (*Coniophora puteana*) (イドタケ) 、フェリヌス・コンティグウス (*Phellinus contiguus*) 、アオカビ病 (例えば、ペニシリウム・クリソゲナム (*Penicillium chrysogenum*)) 、パンカビ (リゾpus・ストロニファー (*Rhizopus stolonifer*)) 又は軟腐 / アオカビ (例えば、ペニシリウム・エクスパンサム (*Penicillium expansum*)) であり得る。 50

【 0 1 2 2 】

マイコトキシンを產生する真菌は、アフラトキシン（例えば、アスペルギルス種、特にアスペルギルス・フラバス及びアスペルギルス・パラジチカス (*Aspergillus parasiticus*)）、オクラトキシン（例えば、アスペルギルス種及びペニシリウム種、特にアスペルギルス・オクラセウス (*Aspergillus ochraceus*)、アスペルギルス・カーボナリウス (*Aspergillus carbonarius*) 及びペニシリウム・ビリディカータム (*Penicillium viridicatum*)）、シトリニン（例えば、アスペルギルス種、モナスカス種及びペニシリウム種、特にアスペルギルス・ニベウス (*Aspergillus niveus*)、アスペルギルス・オクラセウス、アスペルギルス・オリゼ (*Aspergillus oryzae*)、アスペルギルス・テレウス、モナスカス・ルバー (*Monascus ruber*)、モナスカス・プルプレウス (*Monascus purpureus*)、ペニシリウム・シトリヌム (*Penicillium citrinum*)、ペニシリウム・カメンベルティ (*Penicillium camemberti*)）、麦角アルカロイド（例えば、クラビセプス種、特にモロコシ麦角病菌 (*Claviceps africana*)、クラビセプス・フシホルミス (*Claviceps fusiformis*)、クラビセプス・パスピリ (*Claviceps paspali*)、クラビセプス・ブルブレア (*Claviceps purpurea*)）、パツリン（例えば、アスペルギルス種及びペニシリウム種、特にペニシリウム・エクスパンサム）、トリコテシン（例えば、フザリウム種、ミロセシウム種、トリコデルマ種、トリコセシウム種、セファロスボリウム種、バーティシィモノスボリウム種、及びスタキボトリス種）、又はフモニシン、トリコテセン、ゼアラレノン、ボーベリシン及びエンニアチン、ブテノリド、イクイセチン、及びフザリンスパツリン (*fu sarininspatulin*)（例えば、フザリウム種）を含むフザリウム毒を產生するものを含む。
10

【0123】

20

上述したように、本発明は医学的使用及び非医学的使用の両方を含み、したがって、本発明により治療又は抑制され得る真菌は臨床関連株のみならず、部位のコロニー形成又はコンタミネーションによる問題を提示し得る任意の真菌を含む。或る特定の態様において、真菌の臨床関連属、種又は株が好ましいが、他の態様では、真菌の環境関連（例えば農業関連及び工業関連）の属、種又は株が好ましい。

【0124】

30

「抗真菌剤の有効性を改善する」とは、例えば、アルギネットオリゴマーの非存在下で見られる抗真菌剤の抗真菌効果に対して、何らかの点で抗真菌剤の抗真菌作用が増大又は向上するように、抗真菌剤の抗真菌効果を改善又は向上する任意の態様を含む。これは、例えば真菌の成長及び／又は生存能力を阻害するより強い抗真菌剤の効果、アルギネットオリゴマーの非存在下で見られるのと同じ効果を達成するために必要とされる抗真菌剤の量の減少、又は作用速度 (speed or rate) の増大として見られる効力の増大、阻害効果がオリゴマーの非存在下よりも短時間で見られることに見ることができる。

【0125】

40

したがって、上記本発明の様々な態様の或る特定の実施の形態では、（例えば使用される）抗真菌剤の量は、アルギネットオリゴマーの非存在下における量よりも少ない。したがって、同じ（すなわち同等もしくは匹敵する抗真菌効果等）を達成するため、より少ない抗真菌剤が使用されるか、又は必要とされる。本発明の利益は、したがって、アルギネットオリゴマーの非存在下で使用される用量と比べて、抗真菌剤の用量を低減し得ることである。

【0126】

50

したがって、「真菌の成長及び／又は生存能力を阻害する抗真菌剤の効力を改善すること」等への言及は、アルギネットオリゴマーが抗真菌剤を、真菌成長を阻害する（例えば静菌剤として作用する）のに少なくとも2倍、又は少なくとも4倍、少なくとも8倍、少なくとも16倍又は少なくとも32倍効果的にすることを含み得る。違う言い方をすると、オリゴマーは真菌の成長を阻害する抗真菌剤の効力を少なくとも少なくとも2倍、少なくとも4倍、少なくとも8倍、少なくとも16倍又は少なくとも32倍にし得る。特定の真菌に対する抗真菌剤の阻害効果は、その真菌に対するその抗真菌剤の最小阻害濃度 (MIC)、すなわちその真菌の成長を完全に阻害する抗真菌剤の濃度を評価することによって測定することができる (Jorgensen et al., Manual of Clinical Microbiology, 7th e

d. Washington, D.C: American Society for Microbiology, 1999; 1526-43)。MICが半減することは、抗真菌剤の阻害効果を2倍にすることに相当する。MICを4分の1にすることは、阻害効果を4倍にすることに相当する。実施例から分かるように、アルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は、真菌をその抗真菌剤に対してより感受性の高いものにする組み合わせ効果、例えば相乗効果を有する。1つの実施の形態では、アルギネットオリゴマーは真菌に対する抗真菌剤のMIC値を測定可能なほど低下させ、例えばMIC値は、本発明による治療の前の真菌に対する抗真菌剤のMIC値の少なくとも50%、25%、20%、15%、10%、5%、2%又は1%である。

【0127】

また、本発明は、被験体に投与されるか、又は部位若しくは位置に適用される抗真菌剤の濃度を、同じ効力を維持しながら低減することを可能にする。これは抗真菌剤が高価であるか、又は(抗真菌薬にはよくあるように)副作用を伴う場合に有益であり得る。抗真菌剤の使用を最小限に抑えることは、耐性の発現を最小限に抑えるためにも望ましい。本発明によれば、上述のような、例えば抗真菌剤の投与と同時の、又は実質的に同時の、又はその前のアルギネットオリゴマーの使用は、アルギネットオリゴマーの非存在下で特定のレベルの真菌の成長の阻害を達成するために通常投与される/適用される量の50%未満、25%未満、10%未満又は5%未満の濃度で抗真菌剤を使用することを可能にする。

【0128】

したがって、本発明によるアルギネットオリゴマーの使用は、抗真菌剤の効果を増強し(すなわちその有効性を増大又は改善し)、特定の真菌に対して効果的であることが既に知られている抗真菌剤を低減された用量で使用することを可能とし得る。また、特定の真菌に対して使用可能/効果的ではないこれまで考えられていた抗真菌剤、又は所与の真菌に対して通常効果的ではない抗真菌剤を使用可能(又は効果的)とし得る。違う言い方をすると、抗真菌剤に対する真菌の耐性を克服し得る。

【0129】

この点において、本発明は、以下を提供するとみなされる:

真菌における少なくとも1つの抗真菌剤に対する耐性を克服する方法であって、上記真菌を(具体的には効果的な量の)抗真菌剤と共に(具体的には効果的な量の)アルギネットオリゴマーと接触させることを含む、方法。本方法は、in vitro方法又はex vivo方法であり得る。

上記真菌における抗真菌剤に対する耐性を克服するため、上記抗真菌剤に耐性の真菌に感染した、感染の疑いがある、又は感染のリスクがある被験体の治療における少なくとも1つの抗真菌剤と共に使用するアルギネットオリゴマー。

上記真菌における抗真菌剤に対する耐性を克服するため、上記抗真菌剤に耐性の真菌に感染した、感染の疑いがある、又は感染のリスクがある被験体の治療における少なくとも1つの抗真菌剤と共に使用する薬剤の製造のためのアルギネットオリゴマーの使用。

上記真菌における抗真菌剤に対する耐性を克服するため、上記抗真菌剤に耐性の真菌に感染した、感染した疑いがある、又は感染のリスクがある被験体の治療において、別々に、同時に又は順次に使用される複合製剤としてアルギネットオリゴマーと抗真菌剤とを含有する製品。

抗真菌剤に耐性の真菌による部位のコロニー形成を抑制する方法であって、上記部位及び/又は上記真菌を、(具体的には効果的な量の)上記真菌が耐性である抗真菌剤と共に(具体的には効果的な量の)アルギネットオリゴマーに接触させることを含む、方法。そのような方法は、具体的にはin vitro又はex vivo方法であり得る。

抗真菌剤に耐性の真菌(真菌の集団並びに個々の若しくは単一の真菌又は真菌細胞を含む)を抑制する方法であって、上記真菌又は上記真菌が存在するか若しくは位置し得る部位を、(具体的には効果的な量の)上記真菌が耐性である抗真菌剤と共に(具体的には効果的な量)アルギネットオリゴマーに接触させることを含む、方法。そのような方法は、具体的にはin vitro方法であり得る。

10

20

30

40

50

【0130】

これらの本発明の方法では、真菌が特定の抗真菌剤（複数も可）に耐性であることを判定する（例えば確認する又は同定する）工程を含んでもよい。前述の工程に代えるか、又はそれに加える工程において、真菌が抗真菌剤に対して耐性であると既に知られている真菌であることを判定する工程が存在してもよい。任意の好都合な試験、例えば下に記載されるもの、又は既知であり特性評価がされている真菌（例えば抗真菌剤に耐性であると既に同定されている真菌）を同定する任意の技術を使用することができる。更なる工程では、例えば同じ種の典型的な又は野生型の真菌と比較することによって、特定の耐性が獲得されたもの又は生得的なものであるか否かを確認してもよい。

【0131】

10

「真菌の成長」とは、真菌のサイズ、又は真菌の構成成分の量及び／又は体積（例えば核酸の量、タンパク質の量、核の数、細胞小器官の数又はサイズ、細胞質の体積）の増大、並びに真菌の数の増加、すなわち真菌の複製の増加の両方を意味する。

【0132】

通常、真菌の成長は、この生物の拡大を伴う。真菌の成長は日常的な技法によって測定することができる。例えば、細胞形態の経時的な顕微鏡検査、又は全体的なタンパク質若しくは核酸（例えばDNA）の量の変化、若しくは具体的なタンパク質若しくは核酸の量の変化を測定するアッセイを使用することができる。当業者は追跡すべき好適なマーカーを容易に選択することができる。好都合には、いわゆるハウスキーピング遺伝子（例えば-アクチン、GAPDH（グリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼ）、SDHA（コハク酸脱水素酵素）、Hprt1（ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ1）、Hbs1L（Hbs1様タンパク質）、Ahsp（ヘモグロビン安定化タンパク質）及び2M（2-ミクログロブリン））、16S RNAをモニタリングすることができる。

20

【0133】

30

「真菌の複製」とは、真菌が増殖する作用を意味する。通常、これは細胞が2つに分かれる二分裂によるものである。細胞が2つに分裂することを支持するために、通常は二分裂に先立って分裂する細胞の拡大並びに細胞構成成分の量及び／又は体積の増大が起こる。複製によって細胞数が増加するため、その後に集団中の細胞数を評価する任意の方法を行うことができる。別の選択肢は、顕微鏡を用いた目視検査によってプロセスをリアルタイムで追跡することである。細胞が複製する（すなわちその別の世代を產生する）のにかかる時間は世代時間である。世代時間は真菌が見られる条件によって決まる。複製速度は世代時間を用いて表すことができる。

【0134】

40

「真菌の成長を阻害する」とは、真菌の測定可能な成長（例えば複製）又はその速度が低下することを意味する。好ましくは、真菌の測定可能な成長（例えば複製）又はその速度は、少なくとも50%、より好ましくは少なくとも60%、70%、80%又は90%、例えば少なくとも95%低下する。好ましくは、測定可能な成長（例えば複製）は停止する。細胞サイズの増大又は拡大等に関する成長は、複製とは無関係に阻害することができ、逆もまた同様である。

【0135】

「真菌の生存能力」という用語は、所与の条件下で生存する真菌の能力を意味する。生存は、生きたままであることに相当するとみなすことができる。真菌の生存能力を判定することは、微生物の細胞死（及び生存能力）の測定に関して下に詳述される技術を使用して行うことができる。

【0136】

したがって、真菌の「生存能力を阻害する」は、真菌の生存能力を低減する、又はより生存しにくくする、若しくは生存できなくなる任意の効果を含むことができる。特に、この用語は真菌を死滅させること又は破壊することを包含する。

【0137】

50

「真菌を死滅させる」という用語は、真菌が生きていることをやめさせる、すなわち死なせる作用を指す。真菌は、通常真菌の成長が支持される培地中におかれた際、及び／又は真菌がエネルギーを放出して細胞機能を支持するために栄養素を代謝している際に、複製及び／又は成長が誘導され得るか、又は少なくとも形態学的变化を呈し得る場合、生きているとされる。通常、真菌は細胞膜の完全性が失われた場合に死んでいるとみなすことができる。

【0138】

真菌が生きている（生存可能である）か死んでいるかを判定するために、多くの日常的なアッセイが利用可能である。1つの選択肢は、通常はその真菌の成長を支持する条件に真菌を置き、適切な標準的手段、例えば真菌の大きさ、真菌の形態学、経時的なコロニー中の真菌の数、培養培地中の栄養素の消費等を観察することによって真菌の成長を観察することである。10

【0139】

その他の選択肢は、細胞死の形態学的特性、例えば、ネクローシス小体又はアポトーシス小体、膜ブレブ、核凝縮及び規則正しい大きさの断片へのDNA切断、細胞壁又は細胞膜の断裂及び細胞外環境への細胞内容物の漏出に関して真菌細胞を評価することである。

【0140】

他の方法は、死亡した真菌細胞における細胞膜の完全性の特徴的な喪失を利用する。膜非透過性色素（例えば、トリパンブルー及びヨウ化プロピジウム）が膜の完全性を評価するのに日常的に使用されている。これらの色素は、無傷の真菌細胞からは排除されるため、かかる真菌は染色されない。細胞膜の完全性が損傷されていれば、これらの色素は真菌細胞へと接近して細胞内成分を染色することができる。代替的に、又はそれに加えて、無傷の膜を有する真菌細胞のみを染色する色素を使用して細胞の生存能力の指標を与える。In vitro社のLive/Deadアッセイは、一方は死細胞を染色し、他方は生きた細胞を染色する、2種類の色素を使用するアッセイである。膜の完全性を評価するその他のアプローチは細胞成分、例えば乳酸脱水素酵素の培養培地中への放出を検出すことである。20

【0141】

更なる選択肢は、真菌細胞の代謝を測定することである。これは、数多くの方法により日常的に行われ得る。例えば、ATPのレベルを測定することができる。無傷の膜を有する生きた細胞のみがATPを合成することができ、ATPは細胞内に蓄えられないことから、細胞死によりATPのレベルは急速に低下する。したがって、ATPレベルを観察することは、真菌細胞の状態の指標を与える。更なる選択肢は、真菌細胞の還元電位を測定することである。栄養素を代謝する生存能力を有する真菌細胞は、還元反応を使用しており、還元型又は酸化型のいずれかの異なるアウトプットを与えるマーカー（例えば蛍光色素）を真菌細胞に適用することによって、真菌細胞の還元電位を評価することができる。マーカーを還元する能力を欠いた真菌細胞は、死んでいるとみなすことができる。MTTアッセイ及びMTSアッセイは、この種のアッセイの好都合な例である。30

【0142】

「抗真菌剤に対して耐性を有する」とは、真菌が、その抗真菌剤に対して感受性を有する対照真菌、又は典型的な若しくは野生型の真菌と比較して実質的に大きい耐容性（低下した感受性）を抗真菌剤に対して示すことを意味する。そのような実質的により大きな耐容性は、例えばMICアッセイ等の標準的なアッセイにおいて測定される、抗真菌剤に対する感受性の統計的に有意な低下であり得る。場合によっては、真菌は抗真菌剤への曝露に全く影響を受けない可能性もある。この場合、真菌は完全にその抗真菌剤に対する耐性を有するとみなされる。40

【0143】

好適な対照真菌はサッカロミセス・セレビジエ（*Saccharomyces cerevisiae*）であるが、他にも多くが当該技術分野において既知であり、容易に利用可能である。典型的な又は野生型の真菌は、世界中の実験室及び培養株保存機関から容易に入手することができる。50

【0144】

抗真菌剤に対する感受性（逆に言えば耐性及び耐容性）は、任意の好都合な方法で、例えば希釈感受性試験及び／又はディスク拡散試験によって測定することができる。当業者は、耐性をもたらすのに十分な耐容性／感受性の差の程度が試験を受ける抗真菌剤及び生物、並びに使用される試験に応じて変化することを理解するだろう。しかしながら、耐性真菌は、抗真菌剤に対して感受性を有する対照真菌、又は典型的な若しくは野生型の真菌の少なくとも2倍、例えば少なくとも3倍、4倍、5倍、6倍、10倍、20倍又は50倍の抗真菌剤に対する耐容性を有することが好ましい。好ましくは、抗真菌剤に対する特定の真菌の耐性は、バイオフィルム中ない真菌又はバイオフィルム表現型を有しない真菌を使用して判定される。

10

【0145】

最小阻害濃度（MIC）アッセイは、使用に好都合な希釈感受性試験である。このアッセイは、完全な成長阻害を生じる抗真菌剤の最低濃度を判定することにより、抗真菌剤に対する真菌の関連耐容性を測定する。抗真菌剤に耐性の真菌は、抗真菌剤に感受性の対照真菌、又は典型的な若しくは野生型の真菌のMIC値よりも抗真菌剤に対して実質的に大きなMIC値を有し、例えば、耐性真菌は少なくとも2倍、又は少なくとも4倍、少なくとも8倍、少なくとも16倍、少なくとも32倍、又は少なくとも64倍高い抗真菌剤に対するMIC値を有する。別の言い方をすると、抗真菌剤に耐性の真菌のMIC値は、抗真菌剤に感受性の対照真菌、又は典型的な若しくは野生型の真菌の少なくとも2倍、少なくとも4倍、少なくとも8倍、少なくとも16倍、又は少なくとも32倍のMIC値であり得る。

20

【0146】

別の観点から、及び真菌が抗真菌剤に耐性である場合の *in vivo* での使用（例えば、真菌感染の治療）との関連では、真菌が被験体における抗真菌剤の最大安全血中濃度（maximum safe circulating concentration）（これは当業者により容易に判定され得る）よりも大きい抗真菌剤に対するMIC値を有する場合、その真菌は抗真菌剤に対して耐性であるとみなされる。より機能的には、真菌と関連する感染が最大安全用量の抗真菌剤に対して無反応性（すなわち、感染の臨床兆候に何らの変化もない）場合に、その真菌はその抗真菌剤に対して耐性であるとみなされ得る。

【0147】

30

本発明により標的とされる真菌は、1を超える抗真菌剤に耐性であってもよく、より具体的には1を超えるクラスの抗真菌剤に耐性であってもよい（例えば、真菌は少なくとも2個若しくは3個、又は少なくとも4個、5個、6個、7個、8個、9個若しくは10個の抗真菌剤又はそれらのクラスに対して耐性であってもよい）。3クラスを超える抗真菌剤に対して耐性の真菌は、「多剤耐性（MDR）」であるか、又は「MDR表現型を有する」。

【0148】

40

「耐性の克服」とは、抗真菌剤に対する耐性の上記の指標の測定可能な低下（又は感受性の測定可能な増大、若しくは耐容性の測定可能な減少）を真菌が示すこととして解釈されるものとする。したがって、「耐性の克服」は、代替的には「耐性の低下」として表すことができる。これは標的真菌の観察される表現型への言及であり、必ずしも任意の特定の耐性機構の機構レベルでの任意の程度の逆転と同等であると考えられるものではない。抗真菌剤（複数も可）に対する耐性の克服又は抗真菌剤（複数も可）の効果の増強（等）におけるアルギネットオリゴマーの効果は、問題の抗真菌剤に対する耐性の機構にかかわらずに見ることができる。

【0149】

1つの実施の形態では、アルギネットオリゴマーは抗真菌剤に耐性の真菌のMIC値を測定可能なほど減少し、例えば、MIC値は、本発明による治療の前の抗真菌剤に対する真菌のMIC値の少なくとも50%、25%、20%、15%、10%、5%、2%又は1%である。本発明の或る特定の実施の形態では、アルギネットオリゴマーは真菌が耐性

50

を有している少なくとも2個、例えば少なくとも3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個又は全ての構造的に及び／又は機能的に異なる抗真菌剤又は抗真菌剤のクラスに対する耐性を克服する。しかしながら、任意の所与の耐性株の耐性の全てを克服することは必要とされず、又は意味されない。本発明は例えば、所与の耐性株における特定の抗真菌剤又はそのクラスに対する耐性（例えば、ポリエン及び／又はアリルアミド及び／又はアゾール及び／又はエキノキサンдин）を克服するうえで有効であり得、またこのことは他の抗真菌剤に対する耐性が残存する場合であっても有用であり得る。この実施の形態は、好ましくは、克服される抗真菌耐性の一部又は全ての数及び属性において対応する複数の抗真菌剤の使用を伴い得る。

【0150】

10

他の実施の形態では、本発明の方法は、その真菌の従来の治療である少なくとも1つの抗真菌剤に対する真菌における耐性を克服する。違う言い方をすると、本発明の方法は、真菌が耐性を獲得した又は発現させた抗真菌剤に対する真菌における耐性を克服し得る。これらの実施の形態では、本発明の方法は、少なくとも1個、例えば、少なくとも2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個又は10個の構造的に及び／又は機能的に異なる抗真菌剤又はそのクラスに対する獲得された耐性を有する真菌における少なくとも1個の獲得された耐性を克服する。好ましくは、真菌が獲得した全ての抗真菌剤耐性が克服される。したがって、本発明は、その真菌の処理において効果がなくなった抗真菌剤による真菌の処理を可能とすることが当業者に明らかである。しかしながら、上述したように、耐性表現型における全ての耐性が獲得されるものではなく、本発明はこれに限定されない。したがって、本発明は抗真菌剤に対して生得的に耐性の真菌の処理において使用され得る。

【0151】

20

本発明の任意の態様において標的とされ得る真菌の位置は限定されず、したがって上で述べたように、包含される治療用途のみならず、真菌又は感染若しくはコンタミネーションのリスクがある部位若しくは位置がヒト又は非ヒト動物（例えば臨床被験体／患者）の身体上又はその内部に存在しない非治療的又は非臨床的用途であってもよいが、例えば非生物（例えば無生物）の部位若しくは位置又は非臨床的生物部位若しくは位置（例えば植物上若しくはその中、又はその一部）に存在してもよく、すなわち本発明は *in vivo* *in vitro* において実施され得る（この用語は *ex vivo* 生物材料との関連における用途を含むとみなされる）。したがって、上記本発明の方法は、或る特定の実施の形態では、ヒト若しくは動物身体において又はそれに対して実行又は実施されない（例えばアルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤を使用する工程がヒト又は動物身体の中又はそれに対して生じるものではない）。本発明のこの点において、ヒト又は動物の身体に対して又はその中で実行される方法（例えば治療法又は手術により）ではない任意の方法は、*in vivo* *in vitro* 方法とみなされ得る。逆に言えば、*in vivo* 方法は、ヒト又は非ヒト動物身体に対して又はその中で実施される方法であり、ヒト又は非ヒト動物の身体に含まれる（例えばそこに埋め込まれた）無生物材料の処理を含む。疑義を回避するため、植物、その一部（種子、果実及び花を含む）、植物製品及び処理の時点で生きているヒト又は動物身体上又はその中には他の生物表面／材料の処理を含む本発明の方法は、*in vivo* *in vitro* 方法である。

30

【0152】

40

真菌は表面上に存在し得る。表面は制限されず、その上で真菌が生じ得る任意の表面を含む。表面は生物表面又は非生物表面であってもよく、無生物（又は非生物）表面は真菌接触又はコロニー形成（例えばコンタミネーション）に曝されていてもよい任意のかかる表面を含む。したがって、医療用設備若しくは機械（例えば工業用機械）上の表面、又は水生環境（例えば海洋用設備、若しくは船若しくはボート、又はそれらの部分若しくは構成要素）に曝された任意の表面、又は環境の任意の部分に曝された任意の表面（例えばパイプ若しくは建築物上）が特に含まれる。微生物接触又はコロニー形成に曝されたかかる無生物表面は、特に以下の任意の部分を含む：食品又は飲料の加工処理、調製、貯蔵若し

50

くは充填用の機械又は設備、空調装置、工業用機械（例えば化学的又は生物工学的な加工処理プラントにおけるもの）、貯蔵タンク、及び医療用設備又は外科用設備、並びに細胞及び組織培養設備。材料を運搬又は輸送又は送達するための任意の装置又は設備は、真菌のコンタミネーションが起こりやすい。かかる表面は、特にパイプ（この用語は、本明細書では、任意のコンジット又はラインを含むように広範に使用される）を含む。代表的な無生物又は非生物の表面は、食品加工処理、貯蔵、充填若しくは調製用の設備若しくは表面、タンク、コンベヤ、床、ドレイン、クーラー、フリーザ、設備表面、壁、バルブ、ベルト、パイプ、空調管、冷却装置、食品若しくは飲料の充填ライン、熱交換器、ポートの船体、又は水に曝されたポート構造の任意の部分、歯科用水道、石油掘削管、コンタクトレンズ、及び貯蔵ケースを含むが、これらに限定されない。

10

【0153】

上述したように、医療用又は外科用の設備又はデバイスは、その上に真菌のコロニー形成が起こり得る特定のクラスの表面を表す。これは、カテーテル（例えば中心静脈カテーテル及び尿路カテーテルを含む）、補綴デバイス（prosthetic devices）（例えば心臓弁、人工関節、義歯、歯冠、歯覆（dental caps）及び軟部組織インプラント（例えば乳房、臀部及び唇のインプラント）を含む任意の種類のラインを含み得る。任意の種類の植込式（又は「留置」）医療用デバイス（例えばステント、子宮内デバイス、ペースメーカー、挿管チューブ（例えば気管内チューブ又は気管切開チューブ）、プロテーゼ又は補綴デバイス、ライン又はカテーテル）が含まれる。「留置」医療用デバイスは、その任意の部分が身体内に含まれる、すなわちそのデバイスが全体的に又は部分的に留置され得るデバイスを含み得る。

20

【0154】

表面は、任意の材料からなり得る。例えば表面は金属、例えばアルミニウム、鋼、ステンレス鋼、クロム、チタン、鉄、その合金等であり得る。表面は、プラスチック、例えばポリオレフィン（例えばポリエチレン、（超高分子量）ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ（メタ）アクリレート、アクリロニトリル、ブタジエン、A B S、アクリロニトリルブタジエン等）、ポリエステル（例えば、ポリエチレンテレフタレート等）、及びポリアミド（例えば、ナイロン）、それらの組合せ等であってもよい。他の例は、アセタールコポリマー、ポリフェニルスルホン、ポリスルホン、ポリエーテルイミド、ポリカーボネート、ポリエーテルエーテルケトン、ポリビニリデンフルオリド、ポリ（メチルメタクリレート）及びポリ（テトラフルオロエチレン）を含む。表面はまた、れんが、タイル、セラミック、磁器、木材、ビニル、リノリウム又はカーペット、それらの組合せ等であってもよい。表面はまた、食品、例えば牛肉、鳥肉、豚肉、野菜、果実、魚、貝、それらの組合せ等であってもよい。真菌による感染又はコロニー形成を抑制するための任意のかかる表面の「処理」（すなわち、任意のかかる表面にアルギネートオリゴマーを抗真菌剤と共に適用すること）が本発明に包含される。

30

【0155】

本発明によって治療することができる真菌による感染では、真菌はヒト若しくは非ヒト動物被験体又は植物における表面中又はその上に生じ得る。さらに、医療的な治療の状況の他、真菌は生物表面上にも生じ得る。したがって、本発明は生物表面の処理を含む。生物又は有生物の表面は、動物又は植物の身体又はその一部における又はその上（例えば、肢体、器官、種子、花、果実、根、樹皮及び葉）の任意の表面又は界面を含み得る。したがって、生物又は有生物の表面は、「生理学的」又は「生物学的」表面と考えることができる。生物又は有生物の表面は、動物の身体の場合には血液学的組織又は造血組織（例えば血液）を含み得る任意の組織又は器官を含む、任意の身体の内部又は外部の表面であり得る。死んだ若しくは死につつある（例えば壊死性の）、又は損傷した（例えば、炎症の、若しくは破壊された、若しくは分解した）組織は、真菌のコロニー形成を特に受けやすく、かかる組織は、「有生物の」又は「生物の」という用語に包含される。表面は、粘膜表面であっても、又は非粘膜表面であってもよい。動物製品及び植物製品、例えば、毛皮、なめし革、原皮、羊毛、木、綿、亜麻、黄麻、絹、タケ、コルク等もまた生物的とみな

40

50

され得る。土壤、特に耕地土壤もまた、その有機材料の含有量より生物材料とみなされ得る。

【0156】

ヒト又は非ヒト動物身体に関して、代表的な生物表面は、口腔内の任意の表面（例えば歯、歯肉、歯肉溝、歯周ポケット）、生殖器官（例えば子宮頸部、子宮、卵管）、腹膜、中耳、前立腺、尿路、血管内膜、眼（すなわち眼組織、例えば結膜、角膜組織、涙管、涙腺、眼瞼）、気道、肺組織（例えば気管支組織及び肺胞組織）、心臓弁、胃腸管、皮膚、頭皮、爪、及び局所創傷又は内部創傷であり得る創傷（特に慢性創傷及び外科創傷）の内側を含むが、これらに限定されない。他の表面には、（特に移植を受けた）器官、例えば心臓、肺、腎臓、肝臓、心臓弁、脾臓、腸、角膜組織、動脈グラフト及び静脈グラフト、並びに皮膚の外面が含まれる。

10

【0157】

植物体との関連においては、例えば、蘚苔類（例えば、コケ、ゼニゴケ、ツノモ）、シダ、裸子植物又は被子植物（例えば单子葉植物又は双子葉植物）であってもよく、代表的な生物表面は、根、地下茎、葉状体、茎、枝、葉、針状葉、棘、種子、莢、種殻、球根、球果、果実、液果、核果、袋果、豆果、さく果、穀粒、胞子嚢、蕾、穀皮、花、花弁、心皮、雄蕊、柱頭、花柱、葯、花糸、樹皮及び巻鬚の任意の表面を含むが、これらに限定されない。好ましくは、植物は作物植物、特に、食品であるか、又は動物例えばヒトに食品を供給するものであり、更には穀類（例えばエンバク、オオムギ、トウモロコシ、コメ、コムギ、ソルガム、キビ、ライコムギ、フォニオ、ソバ、キノア）、サトウキビ、油糧種子（例えばセイヨウアブラナ、ダイズ、ヤシ、ヒマワリ、ピーナッツ、ワタ、ココナッツ、オリーブ、キャスター）、リンゴ、ナシ、プラム、モモ、ネクタリン、イチゴ、キイチゴ、クロスグリ、アカスグリ、シロスグリ、グーズベリー、ブルーベリー、クランベリー、グリーンゲージ、キウイ、マンゴー、パッションフルーツ、メロン、トマト、ジャガイモ、ニンジン、バナナ、カカオ、ライム、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、マンダリン、タンジェリン、ウンシュウミカン、クレメンタイン、パイナップル、チャ、コーヒー、ブドウ、アーモンド、クルミ、カシュー、ヘーゼルナッツ、レンズマメ、エンドウマメ、インゲンマメ、キャベツ、タマネギ、レタス、トウガラシ、キュウリ、アスパラガス、ブロッコリー、カリフラワー及びサツマイモである。他の実施の形態では、植物は非可食性材料を提供する。例えば、植物は材木若しくは木の供給源（例えば、オーク、マツ、クルミ、ブナ、カバノキ、トウヒ、モミ、コルク、バルサ）、ワタ、リネン、ラテックスゴム又はタケである。

20

【0158】

位置は表面ではない位置であってもよい。換言すれば、真菌は材料内と同様、その表面上に見られる場合もある。材料は化学的に不均一であっても、化学的に均一であってもよい。材料はまた、異なる部分若しくは構成要素から構築若しくは形成されるか、又は異なる部分若しくは構成要素を含み得る。材料はより大きな材料又は実体の一部であってもよい。材料は、上で言及される表面が形成される材料であっても、又はその材料を含んでいてもよい。場合によっては、材料は物体であると考えられ得るが、この用語はあらゆる場所の大量の液体を包含する。材料は上述の表面のいずれかを含み得る。材料は上で表面に關して論じられるように非生物又は生物（無生物又は有生物）のものであり得る。例えば、材料は完全に又は部分的に、固体、液体、半固体、ゲル又はゲル・ゾルであり得る。

30

【0159】

したがって、例えば、真菌は、動物の体液（例えば血液、血漿、血清、脳脊髄液、消化管内容物、精液、痰及び他の肺分泌物）；動物組織（例えば副腎、肝臓、腎臓、脾臓、下垂体、甲状腺、免疫、卵巣、精巣、前立腺、子宮内膜、眼、乳房、脂肪、上皮、内皮、神経、筋肉、肺、表皮、骨）；植物部分（例えば根、地下茎、葉状体、茎、枝、葉、針状葉、棘、種子、莢、種殻、球根、球果、果実、液果、核果、袋果、豆果、さく果、穀粒、胞子嚢、蕾、穀皮、花、花弁、心皮、雄蕊、柱頭、花柱、葯、花糸、樹皮、巻鬚、木部及び師部）、植物体液（木部液及び師管液）；細胞及び組織の培養培地；植物培養培地；細

40

50

胞及び組織の培養物；植物培養物；医療廃棄物／実験廃棄物材料（先の材料のいずれかを含み得る）；土壤；堆肥；医薬品（例えば錠剤、ピル、粉末、ロゼンジ、サシェ剤、カシエ剤、エリキシル、懸濁液、乳化液、溶液、シロップ、エアロゾル、スプレー、ネプライザにおける使用のための組成物、軟膏、軟ゼラチンカプセル及び硬ゼラチンカプセル、坐剤、無菌注射溶液、無菌包装粉末）；動物又はヒト用の食品（例えば肉、魚、甲殻類、果物、野菜、穀物、乳製品、フルーツジュース、野菜ジュース、ソース、ブイヨン、スープ、菓子類、アルコール飲料、調味料）；個人衛生用品（例えば歯磨き粉、洗口剤、シャンプー、石鹼、デオドラント、シャワー用ジェル）；化粧品（例えばリップグロス、アイシャドウ、ファンデーション）；飲料水；廃水；農業用飼料及び農業用水；殺虫剤製剤、農薬製剤及び除草剤製剤；工業用潤滑油；工業材料（例えば、木、材木、板材、紙、コンクリート、セメント、砂、磁器、石、セラミックス、石膏、塗料、ワニス、シリコンシーラント、グラウト、モルタル、れんが、プラスチック等の中に存在し得る。液体、半固体、ゲル又はゲル-ゾルに注目すべきである。動物の体液及び組織は *in vitro / ex vivo* で処理することができ、それを同じく *in vivo* で処理することも可能である。

【0160】

或る特定の実施の形態では、真菌はバイオフィルム中にある。他の実施の形態では、真菌はバイオフィルム中にはない（例えば自由に浮かんで（planktonically）成長するか、又は菌糸体若しくは菌糸中で成長する）。違う言い方をすると、真菌はバイオフィルム様に成長するか、若しくはバイオフィルム様に成長しない、又は非バイオフィルム様に成長するか、若しくは非バイオフィルム様に成長しない。したがって、或る特定の実施の形態では、本発明の方法は、標的とされる真菌がバイオフィルム中にあるか、若しくは代替的にバイオフィルム中にはないか、又はバイオフィルムを伴うことを判断する工程を更に含み得る。

【0161】

「バイオフィルム」とは、底質若しくは接触面に、又は互いに付着しており（或る程度の運動性細胞が存在することもある）、かつ細胞外ポリマー（より具体的には、微生物が產生した細胞外ポリマー）のマトリクス中に埋め込まれている、固着性細胞が優勢であることを特徴とする微生物のコミュニティを意味し、（例えば、「非バイオフィルム性」のもの、又は浮遊している、自由に浮かんでいる、菌糸体若しくは菌糸のものと比較して）成長速度及び遺伝子転写に関してこのコロニーの微生物が変化した表現型を示すことを特徴とする。「バイオフィルム中にある」とは、本発明の方法によって標的とされる真菌が（完全に又は部分的に）バイオフィルムのポリマーマトリクス内にあるか、ポリマーマトリクス上にあるか、又はポリマーマトリクスと結合していることを意味する。違った方向から見ると、「バイオフィルム中にはない」真菌は分離している、例えば自由に浮かんでいる生物であるか、又は複数の生物の集合体中にある場合、集合体は組織化されておらず、及び／又はバイオフィルムのマトリクス特性を欠いている（例えば菌糸体又は菌糸）。いずれの場合にも、個々の真菌は、そのバイオフィルム中に住む対照物に観察される変化した表現型を示さない。

【0162】

本発明の方法の標的である真菌がその中に見出され得るバイオフィルムは、真菌の均一な集団を含有し得る（すなわち単一種の真菌を含有し得る）か、又は不均一な集団を含有し得る（すなわち複数種の真菌及び／又は他の微生物を含有し得る）。存在し得る可能性のある真菌種の例は上記の通りであるが、バイオフィルムもまた任意の他の微生物（microbial organism）、すなわち微視的な、すなわち裸眼で見るには小さ過ぎる任意の生物を含み得る。特に、本明細書で使用される場合、この用語はウイルス、並びにより一般的には微生物、特に細菌、真菌、古細菌、藻類及び原生生物と考えられる生物を含む。したがって、この用語は特に、通常は単細胞性であるが、或る特定の条件下で、糸状体、菌糸（hyphae）又は菌糸体（mycelia）（真の組織ではない）等の単純な協同的コロニー又は構造を組織する能力を有し得る生物を含む。微生物は原核生物であっても又は真核生物であ

つてもよく、微生物の任意の群、属又は種に由来し得る。原核微生物の例としては、マイコプラズマ（例えばグラム陽性細菌、グラム陰性細菌又はグラム試験非応答性細菌）及び古細菌を含む細菌が挙げられるが、これらに限定されない。真核微生物は、真菌、藻類、及び分類上の原生生物界に分類されているか若しくはされていた、又は原生生物とみなされているものを含み、また、例えば原生動物、珪藻、原生植物及び真菌様の菌（fungus-like moulds）を含むが、これらに限定されない。微生物は好気性であっても又は嫌気性であってもよい。微生物は病原性であっても、若しくは非病原性であってもよく、又は腐敗性であっても、若しくは指標微生物であってもよい。特に好ましい実施の形態では、微生物は病原性である。

【0163】

10

本発明の医学的な（例えば治療的な）実施の形態において、被験体は任意のヒト被験体又は非ヒト動物被験体であり得るが、より具体的には脊椎動物、例えば哺乳類、鳥類、両生類、魚類及び爬虫類から選択される動物であり得る。動物は家畜（a livestock or a domestic animal）又は商業的価値のある動物（実験動物又は動物園若しくは自然動物保護公園内の動物を含む）であってもよい。したがって、代表的な動物はイヌ、ネコ、ウサギ、マウス、モルモット、ハムスター、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ニワトリ、シチメンチョウ、ホロホロチョウ、アヒル、ガチョウ、オウム、セキセイインコ、ハト、サケ、マス、タラ、ハドック、スズキ及びコイを含む。したがって、本発明の獣医学的使用が包含される。被験体は患者とみなされる場合もある。好ましくは、被験体はヒトである。

【0164】

20

「被験体における」という用語は、被験体内又は被験体上の部位又は位置、例えば外部の身体表面を含むように本明細書では広範に使用され、特に医療デバイス、例えば植込式又は「留置」医療デバイスの感染を含み得る。「患者における」という用語は、これと一致して解釈されるものとする。

【0165】

被験体の感染の位置は限定されず、上に記載される被験体内の部位又は位置のいずれかであり得る。アルギネットオリゴマー及び抗真菌剤を被験体に投与することは、好ましくは感染した位置を、その感染を治療するのに十分な量のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤に接触させる。

【0166】

30

被験体の感染は、急性であってもよく、又は代替的に慢性（例えば感染が少なくとも5日又は10日、具体的には少なくとも20日、より具体的には少なくとも30日、最も具体的には少なくとも40日継続する）であってもよい。

【0167】

本発明のこの態様において、感染は、被験体内若しくはその上の表面（すなわち上で論じたように生物表面）及び/又は医療用デバイス、特に埋め込み式若しくは「留置」医療用デバイス（代表例を上で論じた）の表面で生じ得る。

【0168】

1つの実施の形態では、本発明の方法又は使用は、被験体が真菌感染を有する若しくはそれを有する疑いがある、又は真菌感染のリスクがある若しくはそれにかかりやすい候補と同定される（例えば、診断される）工程を含んでもよい。

40

【0169】

特定の実施の形態では、本発明は真菌症、例えば真菌性副鼻腔炎（アレルギー性真菌副鼻腔炎及び腐生副鼻腔炎を合併する）；耳真菌症（真菌性耳感染症）；真菌性角膜炎（真菌性眼感染症）；爪真菌症（真菌性爪感染）；真菌性髄膜炎；全身性真菌感染症；侵襲性真菌感染症；播種性真菌感染症；日和見真菌感染症；アスペルギルス症（例えば、アスペルギローマ、慢性肺アスペルギルス症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症）；カンジダ症（例えば、口腔カンジダ症（鶯口瘡）、カンジダ食道炎、口角びらん症（口角炎）、カンジダ外陰膿炎（膿内イースト菌感染症/膿カンジダ症）、カンジダ性間擦疹、おむつカンジダ症、先天性皮膚カンジダ症、肛門周囲カンジダ症、カンジダ爪団炎、カンジダ

50

性指趾間びらん症、慢性皮膚粘膜カンジダ症、全身性カンジダ症、カンジダ疹、抗生物質カンジダ症 (antibiotic candidiasis) (医原性カンジダ症) ; コクシジオイデス症 (例えば、急性肺コクシジオイデス症、慢性肺コクシジオイデス症、播種性コクシジオイデス症、コクシジオイデス性髄膜炎) ; クリプトコッカス症 (例えば、急性肺クリプトコッカス症、慢性肺クリプトコッカス症、播種性クリプトコッカス症、クリプトコッカス性髄膜炎) ; ヒストプラスマ症 (例えば、無症候性原発性ヒストプラスマ症、急性症候性肺ヒストプラスマ症、慢性肺ヒストプラスマ症、播種性ヒストプラスマ症) ; ブラストミセス症 (例えば、急性肺ブラストミセス症、慢性肺ブラストミセス症、播種性ブラストミセス症) ; 菌腫 ; パラコクシジオイデス症 ; ニューモシスチス症 ; フザリウム症 ; 黒色菌糸症 (例えば、皮下黒色菌糸症、副鼻腔黒色菌糸症、脳黒色菌糸症) ; アルテルナリア症 (例えば皮下アルテルナリア症、皮膚アルテルナリア症) ; リノスポリジウム症 ; 微胞子虫症 ; バシディオボルス症 (例えば、皮下バシディオボルス症、胃腸バシディオボルス症、播種性バシディオボルス症) ; コニディオボルス症 (例えば、皮下コニディオボルス症、播種性コニディオボルス症) ; ムコール症 (例えば、鼻脳型ムコール症、胃腸ムコール症、肺ムコール症) ; トリコスプロン症 (例えば、皮膚トリコスプロン症、胃腸トリコスプロン症、播種性トリコスプロン症) ; 黒色分芽菌症 ; ゲオトリクム症 (例えば、口腔ゲオトリクム症、肺ゲオトリクム症、胃腸ゲオトリクム症) ; アレシェリア症 (allescheriasis) (例えば、肺アレシェリア症、播種性アレシェリア症) ; スポロトリクス症 (例えば、肺スプロトリクス症、皮膚固定型スプロトリクス症、リンパ皮膚スプロトリクス症、骨関節 (osteoarticular) スプロトリクス症、播種性スプロトリクス症) ; ペニシリウム症 ; 口ボ真菌症 ; 皮膚糸状菌症 / 白癬 (例えば、足白癬 (水虫)、爪白癬、体部白癬、股部白癬 (いんきんたむし)、手白癬、頭部白癬、白癬性毛瘡、顔白癬) ; 砂毛症 (例えば、癪風、黒癬、tinea albegena) 又はピチロスボルム毛包炎 / マラセチア毛包炎の治療を提供し得る。

【0170】

真菌感染は、表在性真菌症 (すなわち髪及び皮膚の外表面に限定された感染)、皮膚真菌症、皮下真菌症、又は全身性、侵襲性若しくは播種性 (用語は互換的に使用される) 真菌症であってもよい。感染は、健康な被験体、すなわち健康な (損傷されていない) 免疫系を有するものに関しては通常無害であるとされている真菌種による感染を意味する、日和見感染とされてもよい。

【0171】

真菌は、呼吸器疾患 (例えば、囊胞性線維症、肺炎、COPD、COAD、COAP) 、敗血症 (septicaemia) 、敗血症ショック、敗血症 (sepsis) 、髄膜炎、真菌由来の毒素による中毒 / アレルギーの獲得、発症及び併発において役割を果たす。したがって、特定の実施の形態では、本発明は呼吸器疾患、例えば囊胞性線維症、(真菌性) 肺炎、COPD、COAD、COAP、(真菌性) 敗血症、(真菌性) 敗血症ショック、(真菌性) 敗血症、(真菌性) 髄膜炎又は細菌由来の毒素による中毒 / アレルギーの治療を提供し得る。

【0172】

真菌感染はあらゆる被験体において生じ得るが、一部の被験体は、その他よりも感染しやすい。真菌感染に感染しやすい被験体として、上皮及び / 又は内皮の障壁が弱体化又は損傷した被験体、微生物感染に対する分泌に基づく防御が阻害された、破壊された、弱体化した、又は損なわれた被験体、並びに免疫障害を有する、免疫不全状態にある、又は免疫抑制された被験体 (すなわち、疾患若しくは臨床的介入若しくは他の治療のいずれに起因するかにかかわらず、又は理由は何であれ、免疫系の任意の部分が正常に機能していない又は正常以下で機能している、換言すれば免疫応答又は免疫活性の任意の部分が低減又は低下した被験体) を含むが、これらに限定されない。これらの被験体は日和見真菌感染に感染しやすい。

【0173】

真菌感染しやすい被験体の代表例は、予め確立した感染 (例えば細菌、ウイルス、真菌

10

20

30

40

50

又は原生生物等の寄生生物による)を有する被験体、特にHIV、菌血症、敗血症又は敗血症ショックを有する被験体;免疫不全状態にある被験体、例えば、がんの化学療法及び/又は放射線療法の準備をしている、該療法を受けている、又は該療法から回復している被験体、臓器(例えば骨髄、肝臓、肺、心臓、心臓弁、腎臓等)移植被験体(自家移植、同種移植及び異種移植の患者を含む)、及びAIDSを有する被験体;抗生物質療法を受けているか又は該療法から回復している被験体;ステロイド療法を受けているか又は該療法から回復している被験体;健康管理機関、例えば病院に居住している被験体、特に集中治療又は救急治療中の被験体(すなわち、患者に対する生命維持システム又は臓器維持システムの規定に関する被験体単位);人工呼吸器を付けている患者;外傷を患っている被験体;火傷を有する被験体、急性創傷及び/又は慢性創傷を有する被験体;新生児期の被験体;高齢の被験体;がんを有する被験体(任意の新生物の病状を含むように本明細書で広範に規定される;悪性又は非悪性のもの)、特に免疫系のがん(例えば白血病、リンパ腫及び他の血液がん)を有する被験体;糖尿病の被験体;栄養失調の被験体;アルコール依存症の被験体;関節リウマチ、I型糖尿病、クローン病等の自己免疫性病状を患っている被験体、特に、これらの疾患に関する免疫抑制治療を受けている被験体;上皮又は内皮の分泌(例えば粘液、涙、唾液)及び/又は分泌物排出が低減した、又は阻害された被験体(例えば、粘膜組織上の纖毛が十分に機能しない被験体、及び/又は粘液の粘性が高い患者(例えば喫煙者、及びCOPD、COAD、COAP、気管支炎、囊胞性線維性、気腫、肺がん、喘息、肺炎又は副鼻腔炎を有する被験体))、並びに医療デバイスを装着した被験体を含むが、これらに限定されない。

10

20

【0174】

したがって、本発明により真菌感染が特に抑制され得る被験体は、かん流の低下、外傷の繰返し、栄養不足、酸素供給不足、又は白血球の機能不全のいずれに起因するかにかかわらず、障害を有したままである患者を含む。

【0175】

真菌感染は、一部には真菌感染の被験体と微生物に対して損傷した防御を有する被験体とが近接することによるが、抗生物質の幅広い使用にも起因して、健康管理機関においてよく遭遇する。例えば、カンジダ属、アスペルギルス属、マラセチア属、トリコスプロン属、フザリウム属、アクレモニウム属、ペシロミセス属、リゾプス属、ムコール属、セドスボリウム属及びアブシディア属に由来する真菌は、院内感染に関与することが多く、したがって本発明は真菌による院内感染、例えば、カンジダ・アルビカンス、カンジダ・グラブラタ、カンジダ・トロピカリス、カンジダ・ルシタニエ、カンジダ・ドゥブリニエンシス、カンジダ・パラプローシス、カンジダ・クルセイ、カンジダ・ルゴサ、アスペルギル・フミガーツス、アスペルギルス・フラバス、アスペルギルス・クラバタス、アスペルギルス・テレウス、マラセチア・パキデルマティス、マラセチア・フルフル、トリコスプロン・クタネウム、フザリウム・ソラニ複合体、フザリウム・オキシスポラム、フザリウム・バーティシリオイデス、フザリウム・プロリフェラタム、フザリウム・モニリフォルメ、アクレモニウム・キリエンセ、アクレモニウム・ストリクタム、ペシロマイセス・リラシヌス、リゾプス・オリゼ、ムコール・インディカス、セドスボリウム・プロリフィカンス又はアブシディア・コリンビフェラを伴う院内感染に対する治療を提供するものとみなすことができる。常にではないが、これらの感染は被験体の侵襲性(全身性又は播種性)感染であることが非常に多い。

30

40

【0176】

健康管理機関に居住しているか否かを問わず、特に真菌感染に感受性であるのは、身体的外傷を被った被験体である。外傷自体が、被験体の上皮及び/又は内皮の障壁の弱体化又は損傷を引き起こす可能性があり、又は被験体は、外傷に応答して免疫障害状態になる場合がある(ショック応答)。「外傷」という用語は、異物による細胞の攻撃、及び/又は細胞の物理的な傷害を広範に表す。異物には、微生物、粒子状物質、化学薬品等が含まれる。物理的な傷害には、機械的傷害;熱的傷害、例えば過度の熱又は冷たさにより引き起こされる傷害;電気的傷害、例えば電位の供給源との接触により引き起こされる傷害;

50

及び、例えば赤外線、紫外線又は電離放射線への長期の広範な曝露により、引き起こされる放射線損傷が含まれる。

【0177】

特に注目すべきは、直接的又は間接的に爆発に曝露された結果生じた外傷とされ得る爆風傷害を有する被験体である。

【0178】

火傷を有する被験体にも特に注目すべきである。任意の火傷、特に重度の火傷は、被験体の上皮及び／又は内皮の障壁の完全性に対して顕著な影響を有し、被験体は、火傷に応答して免疫障害状態になることが多い（ショック応答）。

【0179】

典型的な火傷を引き起こす因子は、極度の温度（例えば、極度の温度での火、及び液体、及び気体）、電気、腐食性化学物質、摩擦及び放射線である。それらの因子の曝露の範囲及び期間は、その強度／強さと相俟って、様々な重症度の火傷を引き起こす。熱湯傷（すなわち、高温の液体及び／又は気体と関連する外傷）は、火傷であると考えられる。

10

【0180】

表皮の火傷の重症度は、通常、2つの方法で分類される。最も一般的なものは、程度による分類である。第1度の火傷は、通常、傷害の全体的な領域における紅斑（赤色）と、傷害部位における白斑とに限定される。これらの火傷の細胞外傷は、表皮と同じ深さにしか及ばない。第2度の火傷も、傷害の全体的な領域における紅斑を示すが、表皮に表面的な水疱形成を伴う。第2度の火傷の細胞外傷は、表面的な（乳頭状の）真皮を含み、深い（網状の）真皮層も含み得る。第3度の火傷は、皮下組織への損傷により表皮が喪失するものである。損傷は典型的には、炭化することも含め極度である。ときには焼痂（乾燥した、黒色の壊死性組織）が存在する。第3度の火傷は、移植を必要とする場合がある。第4度の火傷では、皮下組織の壊滅的な損傷が生じ、例えば皮下組織は完全に失われ、損傷は下層の筋肉、腱及び韌帯組織に及ぶ。炭化及び焼痂が観察される。火傷が致命的であるとはいえない場合であっても、移植が必要である。

20

【0181】

別の一般的な分類システムは、厚さによる分類である。「表層」の火傷は、第1度の火傷に相当する。第2度の火傷の範囲は、「部分層」の火傷の2つの分類に包含される。「部分層 - 表層性」は、乳頭状の真皮までの表皮にしか影響を及ぼさない火傷である。「部分層 - 深遠性」は、網状の真皮までの真皮に影響を及ぼす火傷である。「全層」の火傷は、第3度及び第4度の火傷に相当する。

30

【0182】

幾つかの物理的な傷害、例えば幾つかの火傷、及び異物による細胞の攻撃が、創傷の形成を引き起こす。より具体的には創傷は、組織における裂け目、又はその剥離であると考えることができる。創傷は、自発形成する病変、例えば皮膚潰瘍（例えば静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍若しくは圧迫潰瘍）、肛門裂傷又は口腔内潰瘍により引き起こされることもある。

【0183】

創傷は、典型的には急性又は慢性のいずれかと規定される。急性創傷は、治癒プロセスで認識されている3つの段階（すなわち、炎症段階、増殖段階及び再構成段階）を、長期的な経時変化を経ることなく、順序正しく進行する創傷である。しかし、慢性創傷は、治癒段階の1つで停止するので、治癒プロセスの生化学的事象の整然とした順序を全うしない創傷である。一般的に慢性創傷は、炎症段階で停止する。本発明の特定の態様によれば、慢性創傷は、少なくとも40日以内、特に少なくとも50日以内、より具体的には少なくとも60日以内、最も具体的には少なくとも70日以内には、治癒しない創傷である。

40

【0184】

上で論じたように、創傷は、創傷が上皮の障壁を欠くこと、並びに微生物の付着及びコロニー形成への底質及び表面の利用可能性により、真菌感染、特に慢性感染にとっての理想的な環境である。問題としては、創傷の感染は、治癒を更に遅延化させることが多く、

50

それにより創傷は更に感染確立がされやすいものとなる。したがって本発明の方法は、創傷の真菌感染の治療及び予防において効果的であり、創傷、特に慢性創傷の治療における本発明の方法の使用は、本発明の好ましい一態様を表す。

【0185】

したがって、本発明の実施の形態では、上述の被験体、特に呼吸器の疾患又は障害（例えば囊胞性線維症、COPD、COAD、COAP、肺炎）、創傷、火傷及び/又は外傷を有する被験体における真菌感染、特に慢性真菌感染の治療又は予防において抗真菌剤と共に（又は組み合わせて若しくは併用して）使用されるアルギネートオリゴマーが提供される。

【0186】

創傷の真菌感染を治療及び予防する能力のために、本明細書で規定される本発明のアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤は、創傷治癒に対する障害の1つを取り除くことができ、したがって上で規定されるアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤は、真菌に感染した又は感染のリスクがある急性創傷及び慢性創傷の治癒の促進にも効果的である。

【0187】

治癒の促進は、治療が問題の創傷の治癒プロセス（すなわち、治癒プロセスで認識されている3つの段階を通る創傷の進行）を加速することを意味する。治癒プロセスの加速は、1つ、2つ又は全ての治癒段階（すなわち、炎症段階、増殖段階及び/又は再構成段階）を通る進行速度の増大として現れ得る。創傷が、治癒段階の1つにおいて停止する慢性創傷である場合には、加速は、停止後の直線的かつ連続的な治癒プロセスの再開として現れ得る。換言すれば、治療は、非治癒状態から治癒段階を通じて創傷が進行し始める状態へと創傷を移行させる。再開後の進行は、通常の急性創傷が治癒する速度と比較して、正常な速度、又は更に遅い速度であり得る。

【0188】

本発明のアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤は、真菌が生じ得る被験体の身体内又は身体上のあらゆる場所で真菌感染を治療又は予防するために共に（すなわち組み合わせて又は併用して）使用することができる。したがって、別の実施の形態では、感染は真菌による医療デバイス、特に留置医療デバイス、例えば気管内チューブ及び気管切開チューブの感染であり得る。

【0189】

また、本発明のアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤は、例えば歯及び歯科/口腔補綴材及びインプラント上の齧口瘡及び真菌バイオフィルム形成の制御において、例えば口腔の真菌の成長を阻害することによってそれを低減するか、又はその発達を予防、低減若しくは遅延するため、口腔ケア剤として共に（すなわち組み合わせて又は併用して）使用され得る。

【0190】

好都合には、アルギネートオリゴマー及び/又は抗真菌剤は、任意の口腔健康/口腔衛生用の送達システムによって適用することができる。これは歯磨き粉、歯科用ゲル、歯科用フォーム及び洗口剤の使用によるものであり得る。可撤性義歯及び他の可撤性歯科補綴を、口腔外で同じ組成物又は他の好適な薬学的に許容可能な組成物で処理することができる。表面上で長時間存続するか、又はアルギネートオリゴマー及び/又は抗真菌剤をコーティングされた表面から長時間にわたって放出し、口腔内及び可撤性義歯及び他の可撤性歯科補綴の表面上での真菌の成長を阻害するコーティングを形成するために、アルギネートオリゴマー及び/又は抗真菌剤を、口腔に適用される（又は口腔外で可撤性義歯及び他の可撤性歯科補綴に適用される）組成物に組み込んでもよい。

【0191】

また、本発明のアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤は、例えば表在性真菌症、皮膚真菌症又は皮下真菌症（例えば足白癬、爪白癬、体部白線、股部白癬、手白癬、頭部白癬、白癬性毛瘡、顔白癬、癩風、黒癩、tinea albegena、ピチロスボルム毛包炎/マラセチア毛包炎、口角びらん症、カンジダ性間擦疹、おむつカンジダ症、先天性皮膚カンジダ症、

10

20

30

40

50

肛門周囲カンジダ症、カンジダ性爪囲炎、カンジダ性指趾間びらん症)の制御においてスキンケア剤及び/又はヘアケア剤として共に(すなわち組み合わせて又は併用して)使用され得る。

【0192】

好都合には、アルギネートオリゴマー及び/又は抗真菌剤を、任意のスキンケア及び/又はヘアケア送達システムにより適用することができる。これは、シャンプー、石鹼、シャワー用ジェル、ヘアコンディショナー、スキンクリーム、エモリエント、軟膏、ローション、オイル、ヘア用ジェル、ヘアスプレー、フォーム及びワックスの使用を介してもよい。

【0193】

本発明の具体的な実施の形態では、本発明のアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤は、真菌と関連する肺炎(特に人工呼吸器関連肺炎)、真菌と関連する呼吸器疾患(COPD、COAD、COAP、肺炎、囊胞性線維症及び喘息を含み得る)、及び植込式又は補綴医療デバイス(例えば人工弁心内膜炎、又はライン若しくはカテーテル若しくは人工関節若しくは代替組織(例えば歯科インプラントを含む)、若しくは気管内チューブ若しくは気管切開チューブの感染)と関連するデバイス関連真菌感染の治療又は予防において共に(すなわち組み合わせて又は併用して)使用することができる。

【0194】

先に言及したように、或る特定の実施の形態では、上記の真菌感染及び関連症状はバイオフィルムである、又はバイオフィルムを伴う(換言すれば、バイオフィルム感染である)。他の実施の形態では、上記の真菌感染及び関連症状はバイオフィルムでない、又はバイオフィルムを伴わない。

【0195】

上述したように、更なる態様では、本発明は真菌による部位のコロニー形成を抑制する方法、及び真菌を抑制する方法を提供する。

【0196】

「コロニー形成を抑制する」は、予防的及び対症療法的手段の両方、又は治療を含み、したがって現存するコロニー形成の予防、並びに低減、制限若しくは排除を包含し、例えばコロニー形成の遅延を含む。

【0197】

「真菌を抑制する」という用語は、予防的及び対症療法的手段の両方、又は治療を含み、したがって真菌を死滅させること、又はそうでなければ真菌の成長を予防すること若しくは低減することを含む。特に、真菌集団の形成を予防するか、又は該集団の成長を制御し得る。これは、結果的に集団の低減、制限若しくは排除、又はその形成の遅延を生じ得る。

【0198】

真菌又は真菌のコロニー形成(又は潜在的な真菌のコロニー形成若しくは局在化(location)等)の部位又は位置は制限されず、上に記載又は言及した様々な部位又は位置のいずれかであり得る。例えば、部位又は位置は *in vitro* 又は *in vivo* であり得るが、特に本発明のこの態様では、「*in vitro*」又は「*ex vivo*」の部位又は位置(例えば無生物若しくは非生物の部位若しくは位置、又は非臨床的生物表面)である。しかしながら、部位又は位置は被験体内又は被験体上にあってもよく、その場合、通常は生理学的及び/又は薬学的に効果的な形態のアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤が被験体に投与される。

【0199】

特定の1つの実施の形態では、本発明の様々な態様を医療廃棄物、実験廃棄物及び産業廃棄物の除染に適用することができる。別の特定の実施の形態では、本発明の様々な態様を、移植用組織(例えば心臓、肺、腎臓、肝臓、心臓弁、脾臓、腸、角膜組織、動脈グラフト及び静脈グラフト、並びに皮膚)及び医療デバイス(例えば気管内チューブ及び気管切開チューブ)を植込み前に除染するために使用することができる。

10

20

30

40

50

【 0 2 0 0 】

その他の実施の形態では、本発明の様々な態様は、環境中、特に真菌のコロニー形成及びその後の腐敗／損傷が不経済でありヒトの健康にとって危険ですらある農業、食品生産及び工業の技術分野における真菌集団の制御に適用され得る。

【 0 2 0 1 】

特に注目すべきは、植物の栽培及び植物製品の產生の間、真菌を抑制するための本発明の適用である。この領域において、本発明の方法は、生きた植物自身の内部又はその上の真菌を制御し、植物の生産性を最大化するために使用され得るが、収穫製品（例えば、種子、果物、花、葉）又はそれらから生産される製品の腐敗を抑制するためにも適用され得る。また、現存する及び将来的なコロニー形成を抑制するために土壤を処理することもできる。

10

【 0 2 0 2 】

「植物中」という用語は、本明細書においては、植物内部又は植物上の部位又は位置、例えば植物の外部表面又は植物内部の組織を含めて広く使用される。

【 0 2 0 3 】

植物の感染（又はコロニー形成）の位置は限定されず、上記される植物中の任意の部位又は位置であり得る。植物へのアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤の投与は、好ましくは結果的に感染（又はコロニー形成）位置が、感染（又はコロニー形成）を処置するのに十分な量でアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤と接触される。

【 0 2 0 4 】

20

植物の感染（又はコロニー形成）は急性であってもよく、又は代替的に慢性（例えば感染が少なくとも5日又は少なくとも10日、具体的には少なくとも20日、より具体的には少なくとも30日、最も具体的には少なくとも40日継続する）であってもよい。

【 0 2 0 5 】

1つの実施の形態では、本発明の方法又は使用は、植物が真菌感染（又はコロニー形成）を有する若しくはそれを有する疑いがある、又は真菌感染（又はコロニー形成）のリスクがある若しくはそれにかかりやすい候補と特定される工程を含んでもよい。

【 0 2 0 6 】

特定の実施の形態では、本発明は、上述の任意又全ての植物病害、特にフザリウム属、ウスチラゴ属、アルテルナリア属及びコクリオボルス属由来の植物病原体による感染／コロニー形成の治療を提供し得る。マイコトキシンを產生する真菌、例えば上述したものによる感染／コロニー形成の治療もまた本発明により提供される。

30

【 0 2 0 7 】

食物腐敗は重大な問題であり、本発明の方法は、例えば食品に対してアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤を共に適用すること及び／又はこれらの化合物を食品の原料として共に使用すること及び／又はそれらの包装において使用することにより、多くの点で食品生産業に適用され得る。

【 0 2 0 8 】

更なる実施の形態では、材料、特に溶液及び液体に対する抗真菌防腐処理／防腐用添加剤としての抗真菌剤とのアルギネートオリゴマーの使用を包含するため、本発明の様々な態様が考慮され得る。これには、真菌のコロニー形成の確立が可能である場合に材料に構造的及び／又は美観的損傷を生じ得る工業分野に特有の適用がある。したがって、抗真菌剤と共にアルギネートオリゴマーを工業材料に組み込むこと、又はこれらの化合物を工業材料に適用することは、この損傷の防止に有用である。したがって、工業材料（例えば、木、材木、板材、紙、コンクリート、セメント、砂、磁器、石、セラミック、石膏、塗料、ワニス、シリコンシーラント、グラウト、モルタル、れんが、プラスチック）は、抗真菌剤と共にアルギネートオリゴマーで処理された後、又は添加剤としてこれらの化合物が加えられて供給され得る。更に、例えば真菌のコロニー形成を予防するため、又は真菌のコロニー形成が既に生じている場合にはそれを処理するため、抗真菌剤と共にアルギネートオリゴマーがこれらの材料にいつでも適用又は添加され得る。

40

50

【0209】

上述したように、「接触させる」という用語は、直接的又は間接的のいずれかにかかわらず、アルギネットオリゴマー及び抗真菌剤を真菌に送達する任意の手段を包含し、したがって、真菌がその内部若しくはその上に存在する被験体、例えば真菌に感染した被験体にアルギネットオリゴマー及び真菌剤を投与する任意の手段を包含する。

【0210】

より具体的には、真菌を効果的な量のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤、より具体的には、共に（すなわち組み合わせて又は併用して）真菌の生存能力及び／又は成長を阻害する量のアルギネットオリゴマー及びその量の抗真菌剤と接触させ、その結果感染／コロニー形成を治療又は予防する。他の実施の形態では、それらの量は、抗真菌剤に対する真菌の耐性を克服するのに十分である。 10

【0211】

「効果的な量」のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は、共に（すなわち組み合わせて又は併用して）、標的とされる真菌又はその集団の成長の測定可能な阻害を提供する量のアルギネットオリゴマー及びその量の抗真菌剤である。或る特定の実施の形態では、「効果的な量」のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は、共に（すなわち組み合わせて又は併用して）、真菌によって呈される抗真菌剤に対する測定可能な（例えば、耐性の上記指標を使用する）耐性の低下（又は感受性の測定可能な増大、若しくは耐容性の測定可能な減少）をもたらす量のアルギネットオリゴマー及びその量の抗真菌剤である。

【0212】

「薬学的に効果的な量」のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は、共に（すなわち組み合わせて又は併用して）、標的とされる真菌による感染の測定可能な治療又は予防を提供する量のアルギネットオリゴマー及びその量の抗真菌剤である。或る特定の実施の形態において、「薬学的に効果的な量」のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は、共に（すなわち組み合わせて又は併用して）被験体において真菌によって呈される抗真菌剤に対する耐性の測定可能な（例えば、耐性の上記指標を使用する）低下（又は感受性の測定可能な増大、若しくは耐容性の測定可能な減少）を提供する量のアルギネットオリゴマー及びその量の抗真菌剤である。 20

【0213】

当業者は日常的な用量応答プロトコル、好都合には上に論じられるような微生物成長の阻害等を評価する日常的な技法に基づいて、何が効果的な／薬学的に効果的な量のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤であるかを容易に判定することができる。当業者は、過度の負担なしに、その標的とする系におけるアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤の組み合わせ効果を最大化するためにこれらの量を最適化することもできる。 30

【0214】

治療的状況において、アルギネットオリゴマー及び抗真菌剤の好適な用量は被験体によつて異なり、医師又は獣医師は被験体の体重、年齢及び性別、標的とする真菌の属性、症状の重傷度、投与方法、更には選択される特定のアルギネットオリゴマー又は抗真菌剤に応じて判定することができる。通常、本発明のアルギネットオリゴマーは、治療を受ける位置に少なくとも0.5%、好ましくは少なくとも2%又は少なくとも4%、より好ましくは少なくとも6%、最も好ましくは少なくとも10%（w/v）という局所濃度で適用される。通常、本発明の抗真菌剤は、治療を受ける位置に少なくとも0.0001μg/ml、好ましくは少なくとも0.001μg/ml、0.01μg/ml、0.1μg/ml、0.5μg/ml、1μg/ml、2μg/ml、4μg/ml、8μg/ml、16μg/ml、32μg/ml、64μg/ml、128μg/ml、256μg/ml、512μg/ml、1024μg/ml、2048μg/ml又は4096μg/mlという局所濃度で適用される。 40

【0215】

同様の検討が本発明の治療的適用以外になされ、同様にアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤の好適な用量は具体的な適用に応じて変動し、関連する当業者（例えば、農業者、

10

20

30

40

50

食物科学者、技術者)により過度の負担を強いることなく判定され得る。また、好適な局所濃度の例は、本発明のアルギネートオリゴマーについては、少なくとも0.5%、好ましくは少なくとも2%、又は少なくとも4%、より好ましくは少なくとも6%、また最も好ましくは少なくとも10% (w/v) であり、抗真菌剤は、少なくとも0.0001 μ g / ml、好ましくは少なくとも0.001 μ g / ml、0.01 μ g / ml、0.1 μ g / ml、0.5 μ g / ml、1 μ g / ml、2 μ g / ml、4 μ g / ml、8 μ g / ml、16 μ g / ml、32 μ g / ml、64 μ g / ml、128 μ g / ml、256 μ g / ml、512 μ g / ml、1024 μ g / ml、2048 μ g / ml又は4096 μ g / mlである。

【0216】

10

本発明による被験体における医学的状態 / 感染 (この言及は、本発明の或る特定の態様における「コロニー形成」にまで及ぶ) の治療に関して使用される場合、「治療」は、任意の治療的效果、すなわち病状に対する、又は感染に関する任意の有益な効果を含むように、本明細書では広範に使用される。したがって感染の根絶若しくは排除、又は被験体若しくは感染の治癒が含まれるだけでなく、被験体の感染又は病状の改善も含まれる。したがって例えば、感染若しくは病状の任意の症状若しくは徴候、又は任意の臨床的に許容される感染 / 病状の指標 (例えば、創傷サイズの減少、若しくは治癒時間の加速) の改善が含まれる。したがって治療は、例えば先在する又は診断された感染 / 病状の治癒的療法及び緩和療法の両方、すなわち対症治療を含む。

【0217】

20

本明細書で使用する場合の「予防」は、任意の予防的 (prophylactic or preventative) 効果を表す。したがって「予防」は、例えば予防的治療の前の病状又は症状又は適応症に関して、病状 (この言及は適用可能な場合、本発明の種々の態様における感染、コンタミネーション及び集団を含む)、又は病状、若しくはその1つ又は複数の症状若しくは適応症の開始を遅延化、制限、低減又は予防することを含む。したがって予防法は、病状、若しくはその症状若しくは適応症の発生若しくは発症の絶対的な予防と、病状若しくは症状若しくは適応症の開始若しくは発症の任意の遅延、又は病状若しくは症状若しくは適応症の発症若しくは進行の低減若しくは制限との両方を明確に含む。

【0218】

30

具体的には本発明のアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤は、共に (すなわち組み合わせて又は併用して)、例えば真菌の感染又はコロニー形成を予防する、又は少なくともそのリスクを最小化する予防的治療として行う / 適用することができる。

【0219】

真菌による感染の抑制 (治療又は予防) に関する本発明の態様は、本明細書で規定されるアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤の予防的計画によって、真菌による院内感染 (病院関連 / 獲得性感染又は健康管理関連感染として一般に既知である) に罹患するリスクを最小化することができるため、入院患者の治療において特に有用である。本発明のこの態様は、外傷を患っている被験体、火傷を有する被験体、創傷を有する被験体、及び植込式 / 留置医療用デバイスを有する被験体 (それらの全てが、上で論じたように、同様の影響を受けていない被験体よりも、真菌に感染しやすい) の治療においても特に有用である。

40

【0220】

概して、本発明による治療又は予防法を必要とする被験体は、真菌による感染を患っている若しくはそのリスクを有すると診断される、例えば真菌による感染を発症している若しくはそのリスクを有することが特定される。

【0221】

具体的には、本発明のアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤は、共に (すなわち組み合わせて又は併用して)、例えば真菌による創傷の感染、真菌による気道及び肺の感染 (例えば囊胞性線維症、COPD、COAD、COAP、肺炎又は他の呼吸器の疾患の状況)、又は真菌による医療用 (例えば留置) デバイスの感染、特にカンジダ属、アスペルギルス属、マラセチア属、トリコスporon属、フザリウム属、アクレモニウム属、ペシロマイ

50

セス属、リゾプス属、ムコール属、セドスボリウム属及びアブシディア属由来の真菌による感染を含む、真菌による感染の発症を予防する、又は少なくともそのリスクを最小化する予防的治療と考えることができる。

【0222】

本発明は、単一のアルギネットオリゴマー、又は混合した（多数／複数の）異なるアルギネットオリゴマーの使用を包含する。したがって、例えば異なるアルギネットオリゴマー（例えば2つ以上）の組合せを使用してもよい。

【0223】

本発明は、単一の抗真菌剤、又は混合した（多数／複数の）異なる抗真菌剤の使用を包含する。したがって、例えば異なる抗真菌剤（例えば2つ以上）の組合せを使用してもよい。

10

【0224】

本発明の有利な1つの実施の形態では、アルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は、本発明の方法において、更なる抗微生物剤（以下「更なる抗微生物剤」）と併用して又は組み合わせて使用することができる。

【0225】

治療的な使用との関連においては、かかる抗微生物剤は任意の臨床的に有用な抗微生物剤、特に抗生物質又は抗ウイルス剤又は抗真菌剤であり得る。非治療的使用との関連においては、抗微生物剤は同様にかかる目的で使用される任意の抗微生物剤、例えば任意の消毒薬又は殺菌剤又は清浄剤又は滅菌剤であり得る。薬剤は別々に、又は同じ組成物中で共に、同時に又は順次に又は別々に、例えば任意の所望の時間間隔で使用することができる。

20

【0226】

したがって、代表例としては、更なる抗微生物剤はアルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤の後に使用され得るが、その前の又は同時の又はその間の使用も状況によっては有益であり得る。

【0227】

抗微生物剤の選択は、当然ながら治療を受ける位置に適切である必要があるが、例えば抗微生物剤、例えば抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤、殺菌剤、及び／又は照射（例えばUV、X線、線）、極度の温度及び極度のpH等の滅菌条件を使用することができる。

30

【0228】

代表的な抗生物質は、アミノグリコシド抗生物質（例えばアミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン）；カルバセフェム抗生物質（例えばロラカルベフ）；第一世代セファロスボリン抗生物質（例えばセファドロキシル、セファゾリン、セファレキシン）；第二世代セファロスボリン抗生物質（例えばセファクロル、セファマンドール、セファレキシン、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム）；第三世代セファロスボリン抗生物質（例えばセフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン）；第四世代セファロスボリン抗生物質（例えばセフェピム）；マクロライド抗生物質（例えばアジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、トロレアンドマイシン）；モノバクタム抗生物質（例えばアズトレオナム）；ペニシリン抗生物質（例えばアモキシシリン、アンピシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、ペニシリンV、ピペラシリン、チカルシリン）；ポリペプチド抗生物質（例えばバシトラシン、コリスチン、ポリミキシンB）；キノロン抗生物質（例えばシプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン）；スルホンアミド抗生物質（例えばマフェニド、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム・ス

40

50

ルファメトキサゾール合剤) ; テトラサイクリン抗生物質(例えばデメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン) ; グリシルサイクリン抗生物質(例えばチゲサイクリン) ; カルバペネム抗生物質(例えばイミペネム、メロペネム、エルタペネム、ドリペネム、パニペネム・ベタミプロン合剤、ピアペネム、PZ-601)を含み、他の抗生物質はクロラムフェニコール；クリンダマイシン、エタンブトール；ホスホマイシン；イソニアジド；リネゾリド；メトロニダゾール；ニトロフラントイント；ピラジナミド；キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤；リファンピン；スペクチノマイシン；及びバンコマイシンを含む。

【0229】

代表的な殺菌剤は、塩素漂白剤(次亜塩素酸ナトリウム)、第四級アンモニウム化合物(例えば塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム)、過酸化水素、フェノール化合物(例えばTCP)、アルコール(例えばエタノール)、Virkon(商標)、ヨード化合物(例えばポビドンヨード)、銀化合物(例えば元素銀ナノ/ミクロ粒子)、及びトリクロサン(5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール)を含むが、これらに限定されない。

【0230】

抗微生物界面活性剤は別の群の殺菌剤である。これらは微生物細胞膜及び他の構造成分を破壊し、したがって微生物の成長及び/又は生存能力を阻害する化合物である。抗微生物界面活性剤及び抗微生物剤組成物におけるその使用は当該技術分野において既知であるが、更なる指針が必要であれば、"Preservative-free and self-preserving cosmetics and drugs-Principles and practice", Ed. Kabara and Orth, Marcel Dekker, NY, NY, 1997における抗微生物剤界面活性剤の考察の全体が、引用することにより明示的に本明細書の一部をなすものとする。抗微生物界面活性剤は陰イオン性、陽イオン性、非イオン性又は両性であり得る。抗微生物陰イオン性界面活性剤の例としては、ドデシル硫酸ナトリウム(ラウリル硫酸ナトリウム)、ドデシルアミノプロピオン酸ナトリウム、リシノール酸ナトリウム、胆汁酸、アルキルアリールスルホン酸塩、Grilllosan DS7911、ウンデシレン酸モノエタノールアミドスルホコハク酸ジナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。抗微生物陽イオン性界面活性剤の例としては、第四級アンモニウム化合物、アミンイミド及びクロルヘキシジン化合物が挙げられるが、これらに限定されない。抗微生物非イオン性界面活性剤の例としては、脂肪酸のモノエステル、アルキルジヒドロキシ安息香酸のポリエチレングリコモノエステル、グルコサミン誘導体、及びN-ラウロイルジペプチドのジエタノールアミドが挙げられるが、これらに限定されない。抗微生物両性界面活性剤の例としては、アルキルベタイン、アルキルアミドプロピルベタイン、アルキルアミノプロピオネート、アルキルイミノジプロピオネート及びアルキルイミダゾリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0231】

代表的な抗真菌剤としてが上述のもの、特に好ましいとされているものが挙げられる。

【0232】

代表的な抗ウイルス剤は、アバカビル、アシクロビル、アデフォビル、アマンタジン、アンプレナビル、アルビドール、アタザナビル、アトリブラ、ボセブレビル、シドフォビル、コンビビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、エドクスジン、エファビレンツ、エムトリシタビン、エンフュービルタيد、エンテカビル、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、フォスカーネット、ホスホネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イムノビル(imunovir)、イドクスウリジン、イミキモド、インジナビル、イノシン、I II型インターフェロン、I I型インターフェロン、I型インターフェロン、ラミブジン、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネキサビル(nexavir)、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、ブレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、リバビリン、リマンタジン、リトナビル、サキナビル、スタブジン、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、チプラナビル、トリフルリジン、トリジビル、トロマンタジン、ツルバダ、バラシクロ

10

20

30

40

50

ビル、バルガンシクロビル、ビクリビロック、ビダラビン、ビラミジン、ザルシタビン、ザナミビル及びジドブジンを含むが、これらに限定されない。

【0233】

更なる抗微生物剤は、アルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤の前、それと同時に、その後又はその間に好都合に適用することができる。好都合には、更なる抗微生物剤はアルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤と実質的に同時に、又はその後に適用される。例えば、更なる抗微生物剤は、アルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤の投与の少なくとも1時間後、好ましくは少なくとも3時間後、より好ましくは少なくとも5時間後、最も好ましくは少なくとも6時間後に適用され得る。他の実施の形態では、更なる抗微生物剤は、アルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤の前、例えばアルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤の少なくとも1時間前、少なくとも3時間前、少なくとも6時間前に好都合に適用又は投与することができる。これらの実施の形態では、アルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤は、更なる抗微生物剤の更なる適用の有無にかかわらず適用又は投与することができる。更なる抗微生物剤の抗微生物効果を最適化するために、更なる抗微生物剤は使用される薬剤に適切な時点で繰り返し与える（例えば投与又は送達する）ことができる。当業者は好適な投薬計画又は使用計画を考案することができる。長期的治療においては、アルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤を同様に繰り返し使用することができる。アルギネットオリゴマーは抗真菌剤及び／又は更なる抗微生物剤と同じ頻度で適用することができるが、通常はその頻度は低い。所要の頻度は真菌の位置、コロニー組成及び使用される更なる抗微生物剤によって決まり、当業者は結果を最適化するために投薬パターン又は使用パターンを最適化することができる。

10

【0234】

有利な実施の形態では、アルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤は、治療を受ける位置で感染を引き起こす真菌を含むコロニー／集団の物理的な除去又は低減（例えばデブリードマン）の後に使用又は適用することができる。

20

【0235】

真菌の除去、又はそれを除去する試みの後、位置を0時間～24時間、特に2時間～12時間、より具体的には4時間～8時間、最も具体的には5時間～7時間、例えば6時間アルギネットオリゴマーと接触させることができる。これに続いて、抗真菌剤及び必要に応じて更なる抗微生物剤を適用することができる。かかるシナリオは臨床状況において望ましいか、又は特に適用可能であり得る。真菌によって感染した創傷の場合、インキュベーション期間を好都合に設定し、計画的な創傷被覆材の変更に対応することができる。

30

【0236】

任意の好適な外科的手段、機械的手段又は化学的手段を用いて、真菌の物理的な除去を実施することができる。好都合には、これはコロニー／集団に対して圧力をかけて適用される液体、ゲル、ゲル-ゾル、半固体組成物若しくは気体、超音波処理、レーザーの使用、又は研磨器具によるものであり得る。除去自体に使用される、又は除去前、除去中、若しくは除去後の洗浄溶液として使用される組成物は、好都合にはアルギネットオリゴマー及び／又は抗真菌剤を含有し得る。

【0237】

40

したがって、具体的な1つの実施の形態では、本発明の治療及び方法における使用のためのアルギネットオリゴマー、特に本明細書で規定される任意のアルギネットオリゴマー、及び／又は抗真菌剤、特に本明細書で規定される任意の抗真菌薬を含有する、創傷のためのデブリードマン組成物又は洗浄組成物、例えば溶液が提供される。かかるデブリードマン組成物は、典型的には無菌溶液、特に無菌水溶液、又は油性無菌溶液であり、タンパク質分解酵素（例えばコラゲナーゼ、トリプシン、ペプシン、エラスターーゼ）、研磨用固相（例えばコロイド状シリカ、粉碎軽石、粉碎植物又は動物殻体）を更に含有し得る。

【0238】

アルギネットオリゴマー及び抗真菌剤の免疫賦活剤との組合せ又は結合での使用も、臨床状況での本発明の方法の適用において、有益であり得る。これらの免疫賦活剤は、抗微

50

生物剤に関して上述したものに対応する時点で好都合に使用することができ、アルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤、及び／又は更なる抗微生物剤との組合せで任意に使用することができる。好適な免疫賦活剤は、サイトカイン、例えばTNF、IL-1、IL-6、IL-8、並びに例えば米国特許第5,169,840号、国際公開第91/11205号及び国際公開第03/045402号（これらの全体が引用することにより明示的に本明細書の一部をなすものとする）に記載される高M含量アルギネート等の免疫賦活性アルギネート（しかし、免疫賦活性を有する任意のアルギネートを含む）を含むが、これらに限定されない。

【0239】

成長因子、例えばPDGF、FGF、EGF、TGF、hGF、及び酵素と組み合わせた又は併用したアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤の使用が、本発明の医学的な使用において有益であり得る。好適な酵素の代表例は、プロテアーゼ、例えばセリンプロテアーゼ、メタロプロテアーゼ及びシステインプロテアーゼ（これらの種類のプロテアーゼの例は、欧州特許第0590746号（その全内容が引用することにより本明細書の一部をなすものとする）に列挙されている）；ヌクレアーゼ、例えばDNase I及びII、RNase A、H、I、II、III、P、PhyM、R；リパーゼ、及び多糖類を分解する能力を有する酵素を含むが、これらに限定されない。

10

【0240】

例えば核酸切断酵素（例えばDNase I等のDNase）、ゲルゾリン、チオール還元剤、アセチルシステイン、塩化ナトリウム、非荷電の低分子量多糖（例えばデキストラン）、アルギニン（若しくは他の一酸化窒素前駆体若しくは合成促進剤）、又はアニオン性ポリアミノ酸（例えばポリASP若しくはポリGLU）のような、生理学的に耐容性を有する粘膜粘度低減剤と組み合わせた又は併用したアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤の使用も、有益であり得る。アンブロキソール、ブロムヘキシン、カルボシステイン、ドミオドール、エプラジノン、エルドステイン、レトステイン、メスナ、ネルテネキシン、ソブレロール、ステプロニン、チオプロニンが、注目すべき具体的な粘液溶解薬である。

20

【0241】

気管支拡張剤と組み合わせた又は併用したアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤の使用も本発明の医学的な使用、特に真菌と関連する呼吸器の疾患（COPD、COAD、COAP、肺炎、囊胞性線維症、気腫及び喘息を含み得る）の治療において有益であり得る。好適な気管支拡張剤の代表例としては、2作用薬（例えばピルブテロール、エピネフリン、サルブタモール、サルメテロール、レボサルブタモール、クレンブテロール）、抗コリン作用薬（例えばイプラトロピウム、オキシトロピウム、チオトロピウム）及びテオフィリンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0242】

コルチコステロイドと組み合わせた又は併用したアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤の使用も本発明の医学的な使用、特に真菌と関連する呼吸器の疾患（COPD、COAD、COAP、肺炎、囊胞性線維症、気腫及び喘息を含み得る）の治療において有益であり得る。好適なコルチコステロイドの代表例は、プレドニゾン、フルニソリド、トリアムシノロン、フルチカゾン、ブデソニド、モメタゾン、ベクロメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロン、ハルシノニド、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、チキソコルトール、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、フルオコルトロン、アルクロメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン、クロベタゾール及びフルプレドニデンを含むが、これらに限定されない。

40

【0243】

アルギネートオリゴマー及び抗真菌剤は任意に、使用することが望まれ得る任意の他の治療的活性剤、例えば抗微生物剤、抗炎症剤（例えば抗炎症ステロイド剤）、免疫賦活剤、粘膜粘度低減剤、成長阻害剤又は酵素又は遮断薬、気管支拡張剤又はコルチコステロ

50

イドと共に使用することができる。更なる治療的活性剤（例えば抗微生物剤又は抗炎症剤、免疫賦活剤、粘膜粘度低減剤、成長阻害剤又は酵素又は遮断薬、気管支拡張剤又はコルチコステロイド）とアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤との組合せでの使用は、活性剤の臨床効果を改善することができ、更なる治療的活性剤の用量（例えば通常用量又は正常用量）を低減することを有利に可能とすることができます、例えば更なる治療的活性剤をその正常用量若しくは通常用量、又はより低用量、例えばその正常用量の最大 50%（若しくは 50%）で使用することができる。

【 0 2 4 4 】

治療的な使用の場合には、本発明のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は、任意の好都合な形態で、又は任意の好都合な手段、例えば局所経路、経口経路、非経口経路、経腸経路、非経口経路若しくは吸入によって被験体に投与することができる。好ましくはアルギネット及び抗真菌剤は局所経路、経口経路若しくは非経口経路、又は吸入によって投与される。アルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は同じ組成物中にある必要はなく、同じ経路で投与する必要はない。

【 0 2 4 5 】

当業者は、本発明のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤を、当該技術分野で既知でありかつ文献で広く記載されている従来の方法のいずれかにより、これらの投与経路に適した医薬品組成物中に配合することができる。

【 0 2 4 6 】

したがって本発明は、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤と共に本明細書で規定されるアルギネットオリゴマーを含む、上述の方法又は使用のいずれかにおいて使用される医薬品組成物も提供する。この組成物は、本明細書で規定される抗真菌剤も含み得る。

【 0 2 4 7 】

本発明はしたがって、本明細書で規定される抗真菌剤を、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤と共に含む、上述の方法又は使用のいずれかにおいて使用される医薬品組成物も提供する。この組成物は、本明細書で規定されるアルギネットオリゴマーも含み得る。

【 0 2 4 8 】

上で論じたように、本発明による使用に提案されるアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は、他の治療剤と共に、例えば単一の医薬品製剤又は医薬品組成物中で互いに組み合わせて（例えば共に投与される）、又は別々に（すなわち別々の、順次の又は同時の投与のために）使用することができる。したがって、本発明のアルギネットオリゴマー及び抗真菌剤は、例えば医薬品キット内で又は組み合わせた（「複合」）製品として組み合わせることができる。

【 0 2 4 9 】

したがって、本発明は、本明細書で規定されるアルギネットオリゴマー及び、例えば上で言及された抗真菌剤から選択される抗真菌剤を含む、製品（例えば医薬品キット、又は組み合わせた（「複合」）製品）又は組成物（例えば医薬品組成物）も提供する。より好ましくは、抗真菌剤は抗真菌薬、例えばポリエン抗真菌剤（例えばナタマイシン、リモジン、ナイスタチン、アムホテリシン B、カンジシン、ハマイシン、ペリマイシン）；アゾール抗真菌剤（例えばイミダゾール抗真菌剤、特に、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、フエンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール；トリアゾール抗真菌剤、特に、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、テルコナゾール、アルバコナゾール；チアゾール抗真菌剤、特に、アバファンギン）；アリルアミン抗真菌剤（例えばテルビナフィン、ナフチフィン、ブテナフィン、アモロルフィン）；エキノキサンディン抗真菌剤（例えばアニデュラファンギン、カスボファンギン、ミカファンギン）；シクロピロックス；トルナフテート；又はフルシトシン

10

20

30

40

50

である。これらの製品及び組成物は具体的には本発明の方法において使用することが意図される。製品及び組成物は医薬品であっても又は医薬部外品であってもよい。したがって、本発明のこの態様の製品及び組成物は、本発明の方法のいずれかで使用することができ、本明細書で列挙された抗真菌剤のいずれかを含み得る。

【0250】

更なる活性剤を組み込んでもよい。更なる活性剤及び賦形剤等の上記及び下記の考察は、その全体を本発明のこの態様に直接適用可能である。

【0251】

したがって、上述したように、本発明の更なる態様は、本明細書で規定される使用のための複合製剤としてのアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤を含有する製品を提供する。かかる製品は、任意に、更なる活性剤を更に含有し得る。

10

【0252】

本発明の医学的方法において使用される、かかる医薬製品及び医薬品組成物を製造するために本明細書で規定されるアルギネートオリゴマーの使用も意図される。

【0253】

活性成分は、任意に他の活性剤、1つ又は複数の従来の担体、希釈剤及び/又は賦形剤と共に組み込み、従来のガレヌス調製物、例えば錠剤、ピル、粉末（例えば吸入用粉末）、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル、懸濁液、乳化液、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として、又は液体媒体中で）、スプレー（例えば鼻腔用スプレー）、ネブライザにおける使用のための組成物、軟膏、軟ゼラチンカプセル及び硬ゼラチンカプセル、坐剤、ペッサリー、無菌注射溶液、無菌包装粉末等を製造することができる。無菌吸入用組成物は、真菌と関連する呼吸器の疾患（COPD、COAD、COAP、肺炎、囊胞性線維症、気腫及び喘息を含み得る）の治療における使用のために特に注目すべきである。無菌注射溶液は、全身真菌感染の治療における使用について特に注目すべきである。

20

【0254】

好適な担体、賦形剤及び希釈剤の例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシア・ゴム、リン酸カルシウム、不活性アルギネートオリゴマー、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水シロップ、水、水/エタノール、水/グリコール、水/ポリエチレン、高張食塩水、グリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、若しくは脂肪物質（ハードファット等）、又はそれらの好適な混合物である。注目すべき賦形剤及び希釈剤は、マンニトール及び高張食塩水（生理食塩水）である。

30

【0255】

組成物は、滑剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、保存料、甘味料、香料等を更に含んでいてもよい。上記の組合せ療法に関して上で論じたように、更なる治療的活性剤が医薬品組成物中に含まれ得る。

【0256】

非経口で投与可能な形態（例えば静脈内溶液）は、無菌でありかつ生理学的に許容不可能な薬剤を含まぬべきであり、投与による刺激又は他の悪影響を最小化するために低浸透圧であるべきであり、したがって該溶液は好ましくは、等張、又はわずかに高張の溶液、例えば高張食塩水（生理食塩水）であるべきである。好適なビヒクルは、非経口溶液、例えば滅菌注射用水、塩化ナトリウム注射液、リンガー液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、乳酸加リンガー液、並びにRemington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed., Easton: Mack Publishing Co., pp. 1405-1412 and 1461-1487 (1975) 及びThe National Formulary XIV, 14th ed. Washington: American Pharmaceutical Association (1975) に記載されるような他の溶液を投与するために習慣的に使用されている水性ビヒクルを含む。溶液は、バイオポリマーに適合性を有し、かつ製品の製造、貯蔵又は使用を妨げない非経口溶液、賦形剤及び他の添加物のために従来から使用さ

40

50

れている保存料、抗微生物剤、緩衝液及び抗酸化剤を含有することができる。

【0257】

局所投与のために、アルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤を、クリーム、軟膏、ゲル、経皮パッチ等の中に組み込むことができる。アルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤は、医学的な被覆材、例えば創傷被覆材、例えば織った（例えば布）被覆材、又は不織被覆材（例えばゲル、又はゲル成分を有する被覆材）中に組み込むこともできる。被覆材におけるアルギネートポリマーの使用は既知であり、かかる被覆材、又は実際には任意の被覆材は、本発明のアルギネートオリゴマーを更に組み込むことができる。

【0258】

したがって、更なる具体的な実施の形態では、本発明は、適切な場合に本発明の治療及び方法において使用されるアルギネートオリゴマー（本明細書で規定される任意のアルギネートオリゴマーであり得る）及び／又は抗真菌剤（本明細書で規定される任意の抗真菌剤であり得るが、好ましくは抗真菌薬である）を含む創傷被覆材を更に提供する。

10

【0259】

好適であると考えられる更なる局所システムは、例えば、固体、半固体、非晶質又は液体結晶ゲルマトリクスがin situで形成され、かつアルギネートオリゴマー（本明細書で規定される任意のアルギネートオリゴマーであり得る）及び／又は抗真菌剤（本明細書で規定される任意の抗真菌剤であり得るが、好ましくは抗真菌薬である）を含み得るゲルのような、in situ薬剤送達システムである。かかるマトリクスは、マトリクスからのアルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤の放出を制御するように好都合に設計することができ、例えば放出を、選択した一定期間にわたり遅延化及び／又は持続させることができ。かかるシステムは、生物学的な組織又は流体と接触しただけで、ゲルを形成し得る。典型的にはゲルは、生体接着性を有する。プレゲル組成物を保持する、又は該組成物を保持するように適合させることができ任意の身体の部位への送達は、かかる送達技法により標的とすることができる。かかるシステムは、国際公開第2005/023176号で説明されている。

20

【0260】

口腔、頬側及び歯の表面への塗布のために、歯磨き粉、歯科用ゲル、歯科用フォーム及び洗口剤に具体的に言及する。したがって、特定の一態様では、適切な場合に本発明の治療及び方法において使用される、アルギネートオリゴマー（本明細書で規定される任意のアルギネートオリゴマーであり得る）及び抗真菌剤（本明細書で規定される任意の抗真菌剤であり得るが、好ましくは抗真菌薬である）を含む、口腔健康管理、又は口腔衛生用の組成物、特に洗口剤、歯磨き粉、歯科用ゲル又は歯科用フォームが含まれる。

30

【0261】

身体の外部表面への適用のため、スキンケア剤及びヘアケア剤に具体的に言及する。したがって、1つの特定の態様において、アルギネートオリゴマー及び抗真菌剤（本明細書で規定される任意のアルギネートオリゴマー又は抗真菌剤であり得る）を含むスキンケア及び／又はヘアケア組成物、具体的には、シャンプー、石鹼、シャワー用ジェル、ヘアコンディショナー、スキンクリーム、エモリエント、軟膏、ローション、オイル、ヘア用ジェル、ヘアスプレー、フォーム及びワックスが含まれる。

40

【0262】

吸入用組成物にも注目すべきである。吸入に好適な組成物の製剤は当業者にとって日常的であり、古くから呼吸器の疾患の治療において標準的な行為であった。吸入用組成物は例えば吸入用粉末、溶液又は懸濁液という形態をとり得る。当業者は、その要求に最適なタイプの送達システムを選択し、そのシステムにおける使用に好適な本発明のアルギネート及び／又は抗真菌薬の製剤を調製することができるだろう。噴射剤を使用しない噴霧可能な溶液及び吸入用粉末製剤、例えば、抗真菌薬及び／又はアルギネートオリゴマーが滅菌水に可溶化されている製剤が特に好ましい。

【0263】

上述したように、本発明の好ましい組成物は、例えば組織から、真菌又はそのコロニー

50

若しくは集団を除去するデブリードマンプロセスにおいて使用されるデブリードマン組成物である。典型的にはかかる組成物は液体であるが、ゲル、ゲル - ゾル、又は半固体組成物が使用され得る。組成物は、真菌を除去する（例えば、圧力をかけて感染組織に塗布することにより）のに使用することができ、及び／又は外科的、機械的若しくは化学的プロセスによる等の他の手段によるデブリードマンの前に、その最中に、及び／又はその後に、感染組織を浸すのに使用することができる。当業者は、本発明によれば、デブリードマン組成物を容易に構築することができる。

【 0 2 6 4 】

無生物の表面上又は無生物材料中の真菌の場合には、アルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤を、任意の好都合な組成物若しくは製剤で、又は任意の好都合な手段により、処理対象の表面又は材料に塗布することができる。したがってアルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤は、液体、ゲル、ゲル - ゾル、半固体又は固体の形態（例えば溶液、懸濁液、ホモジネート、乳化液、ペースト、粉末、エアロゾル、蒸気）であり得る。典型的にはかかる無生物表面又は材料を処理する組成物は、薬学的に許容可能な組成物ではない組成物である。組成物の形態の選択は、表面上又は材料中の真菌の属性、及びその表面又は材料の位置により影響される。例えば、その位置が流体ラインである場合には、流体の組成物を適用することが好都合であり得る。処理対象の流体ラインの表面上又はその一部で持続するが、通常使用の流体中には浸出しない組成物（例えば接着性ゲル）を使用することが好ましい場合もある。噴霧可能な組成物は非常に好都合であると考えられるが、幾つかの適用においては、浸漬、洗浄及び浴における使用のための液体製剤がより適している場合もある。

【 0 2 6 5 】

当業者は、その一般的な知識により、好適な組成物を容易に調製することができる。例えば、アルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤を、塗料製剤に添加し、処理対象の表面、例えば、ポートの船体、若しくは水に曝されたポートの構造の他の部分に、又は建築物若しくはその任意の部分、タンク（例えば貯蔵タンク若しくは加工処理タンク）に、又は実際には任意の工業用機械の任意の部分に、塗布することができる。組成物は、代わりに、抗真菌剤を含む単純な水溶液及び／又はアルコール溶液であってもよい。必要に応じて、界面活性剤、ポリオール又はオイルを含めて濡れ又は接着を促進してもよい。また、好適な組成物は、好都合に、更なる殺虫剤（例えば、上述の抗微生物剤又は除草剤、殺虫剤、殺ダニ剤／ダニ駆除薬、軟体動物駆除薬若しくは殺線虫剤）を含んでもよい。抗微生物剤は、抗生物質、塩素漂白剤、TCP、エタノール、Virkon（商標）、ポビドンヨード、銀化合物、抗微生物界面活性剤、トリクロサン等であり得る。組成物は薬学的に許容可能（又は更には、或る特定の実施の形態では生理学的に許容可能）である必要はないので、表面損傷、環境コンタミネーション、使用者の安全性、及び処理対象の表面のコンタミネーション、並びに組成物の他の成分との相互作用の考慮事項を条件として、より厳しい抗微生物剤及び殺虫剤を使用することができる。

【 0 2 6 6 】

同様に、非臨床的な生物的位置（例えば、植物及びその部分、種子、果実、花及び葉、毛皮、なめし革、原皮、羊毛、木、綿、亜麻、黄麻、絹、タケ、コルク、土壤）上又はその中に真菌が存在する場合、アルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤は、任意の好都合な組成物若しくは製剤で、又は任意の好都合な手段によって処理される表面又は材料に適用されてもよい。したがってアルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤は、液体、ゲル、ゲル - ゾル、半固体又は固体の形態（例えば溶液、懸濁液、ホモジネート、乳化液、ペースト、粉末、エアロゾル、蒸気）であり得る。典型的には、かかる非臨床的生物表面又は材料を処理する組成物は薬学的に許容可能ではない組成物であるが、生体組織（例えば、植物、並びに種子、果実、花及び葉等のその部分）に対する適用に関しては、通常、組成物が適用される位置を損傷しないように生理学的に許容可能である。

【 0 2 6 7 】

組成物の形態の選択は、表面上又は材料中の真菌の属性、及びその表面又は材料の位置

10

20

30

40

50

により影響される。噴霧可能な組成物は非常に好都合であると考えられるが、幾つかの適用においては、浸漬、洗浄及び浴における使用のための液体組成物がより適している場合もある。処理対象の表面上に留まる組成物、例えば接着性ゲルを使用することが好ましい場合もある。当業者は、その一般的な知識により、好適な組成物を容易に調製することができる。例えば、アルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤を含有する組成物は、本発明のこの態様において、通常、溶媒、例えば水、アルコール（例えばC₁～₆アルコール）、又は水／アルコール混合物を加えてよい。また、必要に応じて、界面活性剤、ポリオール又は油を加えて、濡れ又は接着を促進してもよい。また、好適な組成物は、好都合に、更なる殺虫剤（例えば、上述の抗微生物剤又は除草剤、殺虫剤、殺ダニ剤／ダニ駆除薬、軟体動物駆除薬若しくは殺線虫剤）を含んでもよい。組成物は薬学的に許容可能である必要はないので、表面損傷、環境コンタミネーション、使用者の安全性、及び処理対象の表面のコンタミネーション、並びに組成物の他の成分との相互作用の考慮事項を条件として、より厳しい抗微生物剤及び殺虫剤を使用することができる。幾つかの適用において、生理学的に許容可能な製剤が必要とされる場合もある。

【0268】

当該技術分野で既知の手法を利用することにより、本発明の組成物を、被験体／表面への投与後に活性成分の迅速な（即時的な）、持続的な、又は遅延化した放出をもたらすように、製剤化することができる。接着性組成物も好ましい。接着製剤、持続放出製剤及び／又は遅延化放出製剤が、特に感染／コンタミネーションの予防が望まれる適用、例えば作物の処置、工業材料、将来の植え付けが予定されている種子及び球根（「保存種子／球根」）、食品並びに腐敗を防止するための他の植物及び動物由来の製品に特に好都合であり得る。

【0269】

本発明の組成物中のアルギネートオリゴマー及び抗真菌剤の相対含量は、必要とされる投薬量及び従う投薬計画に応じて変化し得るが、これは治療対象の被験体並びに真菌の位置及び属性、及び／又はコロニー若しくは真菌を含む集団の構成成分によって決まる。好ましくは、組成物は、共に、標的とされる真菌、若しくはその集団の成長の測定可能な阻害をもたらす、例えば真菌の成長（例えば複製）又はその速度を少なくとも50%、より好ましくは少なくとも60%、70%、80%又は90%、例えば少なくとも95%まで減少する量のアルギネートオリゴマー及びその量の抗真菌剤を含む。違う言い方をすると、組成物は標的とされる真菌による感染の測定可能な治療又は予防をもたらす量のアルギネートオリゴマー及びその量の抗真菌剤を含む。或る特定の実施の形態では、組成物は、共に、真菌によって呈される抗真菌剤に対する耐性の測定可能な減少（又は測定可能な感受性の増加若しくは測定可能な耐容性の減少）をもたらす量のアルギネートオリゴマー及びその量の抗真菌剤を含み、例えば、抗真菌剤に対する真菌の感受性を少なくとも2倍、少なくとも4倍、少なくとも8倍、少なくとも16倍又は少なくとも32倍にする量のアルギネートオリゴマーを含む。

【0270】

好ましくは、組成物又は製品は、被験体に投与又は位置に適用した場合に、オリゴマーの標的位置における局所濃度が少なくとも2%、好ましくは少なくとも4%、6%又は8%、最も好ましくは少なくとも10%（w/v）となるのに十分なアルギネートオリゴマーを含む。抗真菌剤は、好ましくは少なくとも0.0001μg/ml、好ましくは少なくとも0.001μg/ml、0.03125μg/ml、0.0625μg/ml、0.01μg/ml、0.125μg/ml、0.1μg/ml、0.25μg/ml、0.5μg/ml、1μg/ml、2μg/ml、4μg/ml、8μg/ml、16μg/ml、64μg/ml、128μg/ml、256μg/ml、512μg/ml、1024μg/ml、2048μg/ml又は4096μg/mlの標的位置における局所濃度をもたらすのに十分な量で存在する。当業者は、アルギネートオリゴマー及び／又は抗真菌剤の量を、複数回の投与計画に従う場合に低減することができ、又は投与若しくは適用の回数を最小限にするために増大させることを知っているだろう。

10

20

30

40

50

【0271】

本発明の組成物及び製品は、通常、他の成分を考慮に入れて 1 % ~ 9 9 %、5 % ~ 9 5 %、1 0 % ~ 9 0 % 又は 2 5 % ~ 7 5 % のアルギネートオリゴマー、及び 1 % ~ 9 9 %、5 % ~ 9 5 %、1 0 % ~ 9 0 % 又は 2 5 % ~ 7 5 % の抗真菌剤を含む。

【0272】

更なる態様では、本発明は、真菌がコンタミネーション / コロニー形成しやすい製品であって、そのコンタミネーション / コロニー形成しやすい表面が本明細書で規定されるアルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤で前処理されている、製品を提供する。

【0273】

「前処理された」とは、アルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤が、真菌によるコロニー形成を相当な期間予防するのに十分な期間表面上で存続するように、コンタミネーション / コロニー形成しやすい表面が真菌への曝露の前にアルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤に曝露されていることを意味する。好ましくは、アルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤は、実質的に表面の耐用年数にわたって存続し、例えば前処理はアルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤の実質的に永続的なコーティングをもたらす。したがって、前処理された表面 / 製品は、アルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤が適用され、それがその上で残存するものである。かかる製品 / 表面はコーティング及び / 又は含浸された製品 / 表面であってもよい。好ましくは、コーティングは、複数、すなわち少なくとも 2 層のアルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤を含む。

【0274】

真菌によってコロニー形成されやすい製品及び表面の非限定的な例が上に記載される。医療用デバイス（例えば気管内チューブ又は気管切開チューブ）、食品若しくは飲料の加工処理、貯蔵又は充填用の設備、建築材料（例えば、木、材木、板材、れんが、タイル、石膏ボード、予備成形されたコンクリート、紙）、食品、細胞培養培地、種子及び球根特に言及することができる。前処理は任意の好都合な手段、例えばアルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤の表面への任意の形態の適用、とりわけ表面のコーティング、例えば、噴霧乾燥、アルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤を組み込んだポリマーでのポリマーコーティング、並びにアルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤を含有する塗料製剤、ワニス製剤又はラッカー製剤を用いて塗料を塗る、ワニスを塗る、又はラッカーを塗ることによって達成することができる。アルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤を含有するそのような「コーティング」組成物（例えば塗料、ワニス又はラッカー）は本発明の更なる態様を表す。代替的には、アルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤を、物体又はそのコンタミネーション / コロニー形成しやすい部分が製造される材料中に組み込むか、充満させることができる。このアプローチは、プラスチック及びシリコーン等のポリマーから製造される物体又はその構成部分、例えば、上に記載される医療用デバイス及び手術用デバイス、並びに建築材料に適している。したがって、アルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤コーティング若しくはコーティング組成物を含む、又はアルギネートオリゴマー及び / 又は抗真菌剤を組み込んだ若しくは充満させた無生物表面又は非臨床生物表面を含む製品が意図される。

【0275】

かかる製品及び表面の非限定的な例が上に記載される。特に注目すべきは医療用デバイス及び手術用デバイスである。これは、カテーテル（例えば中心静脈カテーテル及び尿路カテーテル）を含む任意の種類のライン、補綴デバイス、例えば心臓弁、人工関節、義歯、歯冠、歯覆、歯科インプラント及び軟部組織インプラント（例えば乳房、臀部及び唇のインプラント）を含み得る。任意の種類の植込式（又は「留置」）医療デバイス（例えばステント、子宮内デバイス、ペースメーカー、挿管チューブ（例えば気管内チューブ又は気管切開チューブ）、プロテーゼ又は補綴デバイス、ライン又はカテーテル）が含まれる。

【0276】

更なる製品には、食品加工処理、貯蔵、充填若しくは調製用の設備若しくは表面、タン

10

20

30

40

50

ク、コンベヤ、床、ドレイン、クーラー、フリーザ、設備表面、壁、バルブ、ベルト、パイプ、空調管、冷却装置、食品又は飲料の充填ライン、熱交換器、ポートの船体又は水に曝されたポートの構造の任意の部分、歯科用水道、石油掘削管、コンタクトレンズ及び貯蔵ケース、建築材料（例えば、木、材木、板材、れんが、タイル、石膏ボード、予備成形されたコンクリート、紙）、食品、細胞培養培地、種子及び球根が含まれる。

【0277】

本発明は、以下の非限定的な実施例を参照して更に説明される。

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【0278】

実施例1. カンジダ・アルビカンスに関する最小阻害濃度の抗真菌剤ナイスタチン及びアムホテリシンBに対するGブロックアルギネートオリゴマーの効果

【0279】

材料及び方法

使用した抗真菌剤（ナイスタチン及びアムホテリシンB）は、それぞれSigma Aldrich及びUSP Reference Standardsから購入された医薬品グレードのものであった。OligoG CF-5/20 Gブロックアルギネートオリゴマー（DP5~20、平均分子量2600、G残基90~95%）はAlgiPharma AS、ノルウェーより提供を受けた。使用したミューラーヒントンプロスはLab M LimitedによるLAB114であった。M19を社内で調製した（ペプトン（Oxoid）9.4g/L；酵母エキス（Oxoid）4.7g/L；牛肉エキス（Difco）2.4g/L；グルコース（BDH）10g/L；除菌濾過の前にHClによりpHを6.1に調整する）。YMアガー/プロスはDifcoによる271120であった。

【0280】

本実施例で使用した試験株は、カンジダ・アルビカンス、CCUG 39343である。

【0281】

ロボットによるMICアッセイを以下の通り行った。OligoG CF-5/20を培地（実験により、ミューラーヒントンプロス又はM19プロス）に所望のアッセイ濃度（2%、6%及び10%）の1.25倍となるまで溶解した。試験下の抗真菌剤をOligoG CF-5/20を含まない培地、及び最も高い所望のアッセイ濃度の1.25倍の濃度でOligoG CF-5/20を含む培地に溶解した。種々の濃度のNa⁺を添加する効果を検討する実験については、NaClを所望の濃度（10mM、30mM及び50mM）となるまで培地に溶解した。

【0282】

抗真菌剤の2倍段階希釈物を種々の濃度のOligoG CF-5/20を含む培地中で作製し、この溶液をNunc 384ウェルマイクロプレートの4つの並列ウェルに入れた（Nunc 242757マイクロプレートの1つのウェルにつき30μl）。各々のOligoG CF-5/20濃度について、抗真菌剤を添加しない8つのウェルの群を成長対照として各々のマイクロプレートに加えた。カンジダ・アルビカンス（CCUG 39343株）の凍結ストック培養物を播種した培地7.5μlを、348ウェルアッセイプレートの各ウェルに添加した。

【0283】

凍結ストック培養物を、YMアガー上で34にて48時間、カンジダ株を成長させることにより調製した。プレートからの1~3コロニーを、-80にて6%グリセロール中で凍結させる前に、YMプロス6mL中で34にて14時間成長させた。凍結ストック培養物の各バッチを、その後、ミューラーヒントンプロス又はM19プロスを使用する別々の成長実験において特性評価し、MICアッセイに適切な条件下で48時間後に十分な成長を与える種菌の最小量を判定した。この播種手法は、バイオアッセイにおける日日変動を低減するために使用される。

10

20

30

40

50

【0284】

マイクロプレートをプラスチック袋に入れ、34にて振盪せずにインキュベートした。インキュベーションの約13時間、18時間、24時間及び34時間後にマイクロウェルにおいて600nmでの吸光度を測定し、各ウェルにおいて得られた相対成長を、対照群における成長に基づいて算出した。MIC値は試料群のうち、4つ全ての並列ウェルにおいて30%未満の成長を与える最も高い濃度とした。

【0285】

結果及び考察

24時間のインキュベーションで観察された結果を表1に示す。

【0286】

OligoG CF-5/20のカンジダ・アルビカンスに対するナイスタチン及びアムホテリシンBの効果を増強する能力をMICアッセイにおいて検討した。さらに、OligoG CF-5/20分子に存在するNa⁺イオンによって生じる電位効果を排除するため、様々な濃度のNaClにナイスタチン又はアムホテリシンBを組み合わせてMICアッセイを行った。ナイスタチン及びアムホテリシンBは、両方とも酵母細胞膜中のエルゴステロールと特異的に相互作用し、そこに孔を作り出すポリエン抗真菌剤である。これらの孔は、本来なら細胞内外に保持される成分の輸送を促進し得る。過剰なイオンの存在は、結果として抗真菌剤による増強効果を有する可能性がある。使用するNaClの濃度は、OligoG CF-5/20の2%、6%及び10%溶液で観察されるものに類似する。

10

【0287】

OligoG CF-5/20の添加は、ナイスタチン及びアムホテリシンBの両方に對し、また試験した両方の培地において、MIC値の減少をもたらす。この減少は、両方の場合においてアムホテリシンBについて最も著しく、Gブロック0%及び10%と比較した場合、M19及びミューラーヒントンにおいてそれぞれ32倍及び16倍である。ナイスタチンについて同じ数値は、16倍及び8倍である。

【0288】

M19においてはNaCl添加によるわずかな効果があるが、いずれの場合に観察されたMICの減少もOligoG CF-5/20の添加によって得られたものより小さかった(16倍~32倍に比べ4倍)。ミューラーヒントンプロスにおいて、NaClはいずれの抗真菌剤に対しても何らMIC値に対する効果を有していない。したがって、これらの実験により、OligoG CF-5/20と共にNa⁺を添加することによる非直接的な効果はなく、観察されたMIC値の減少はOligoG CF-5/20によって直接的にもたらされることが明確に示されている。

20

【0289】

本研究で得られた結果は、ポリエン抗真菌剤ナイスタチン及びアムホテリシンBとGブロックアルギネットオリゴマーとの同時投与は、それらを単独で投与した場合に比べ、カンジダ・アルビカンスに対するこれらの抗真菌剤の効果を増強することを示している。

30

【0290】

【表1】

表1. 24時間のインキュベーション後に判定された、様々な濃度のO 1 i g o G C F - 5 / 2 0 又はN a C l の存在下におけるカンジダ・アルビカンス (C C U G 3 9 3 4 3 株) に関するナイスタチン及びアムホテリシンBの最小阻害濃度 (M I C) 値 (μ g / m l)。

O 1 i g o G C F - 5 / 2 0	M I C		ミューラーヒントン	
	ナイスタチン	アムホテリシンB	ナイスタチン	アムホテリシンB
0 %	6. 4	1. 2	3. 2	0. 1 5
2 %	1. 6	0. 3	3. 2	0. 1 5
6 %	0. 8	0. 0 7 5	0. 8	0. 0 3 7 5
10 %	0. 4	0. 0 3 7 5	0. 4	0. 0 0 9 4
N a C l	ナイスタチン	アムホテリシンB	ナイスタチン	アムホテリシンB
0 mM	6. 4	1. 2	6. 4	0. 1 5
10 mM	*	0. 3	6. 4	0. 1 5
30 mM	3. 2	0. 3	6. 4	0. 1 5
50 mM	1. 6	0. 3	6. 4	0. 1 5

* 不規則なO D ₆₀₀測定のためM I Cを判定することができなかった。

【0291】

実施例2. 様々なカンジダ種に関する抗真菌剤ナイスタチン、フルコナゾール及びテルビナフェンの最小阻害濃度に対するG ブロックアルギネットオリゴマーの効果 - ロボットスクリーニング

【0292】

材料及び方法

実施例1に記載されるロボットアッセイを本実施例において利用した。株をミューラーヒントンプロス (Lab M LimitedによるL A B 1 1 4) 中で成長させ、0 %、2 %、6 %及び10 %のO 1 i g o G C F - 5 / 2 0 G フラグメントの存在下で48時間インキュベートした後、各抗真菌剤についてM I C値 (μ g / m l⁻¹) を判定した。使用した抗真菌剤(ナイスタチン、フルコナゾール及びテルビナフェン)はSigma Aldrichから購入された医薬品グレードのものであった。O 1 i g o G C F - 5 / 2 0 G フラグメントはAlgiPharma AS、ノルウェーにより提供を受けた。

【0293】

使用したカンジダ株は以下の通りであった：

カンジダ・アルビカンス C C U G 3 9 3 4 3 (微生物株保存機関による株)

カンジダ・パラシローシス A T C C 2 2 0 1 9 T (微生物株保存機関による株)

カンジダ・クルセイ 1 4 1 / 0 3 (カンジダ症)

カンジダ・クルセイ 2 4 9 / 0 3 (2) (潰瘍形成)

カンジダ・ルシタニエ 9 9 4 / 0 1 (2) (カンジダ症)

カンジダ・トロピカリス 1 2 (腫)

カンジダ・トロピカリス 7 5 (腫)

カンジダ・トロピカリス 5 1 9 4 6 8 (泌尿器)

カンジダ・トロピカリス 5 4 4 1 2 3 (泌尿器)

カンジダ・トロピカリス 2 5 0 / 0 3 (カンジダ症)

カンジダ・トロピカリス A G 1 (口腔)

カンジダ・トロピカリス T 2 . 2 (口腔)

【0294】

カンジダ・アルビカンス C C U G 3 9 3 4 3 及びカンジダ・パラシローシス A T C C

10

20

30

40

50

22019T以外のカンジダ株は、ポルトガル、ミニニョ大学、M. Henriquesにより提供を受け、これらの株について使用される参照番号は内部の名称である。

【0295】

表2に提示されるMIC値は、4つの独立した実験に基づく。

【0296】

結果及び考察

結果を表2に示す。試験した全ての種及び株に対する2つの異なるタイプの抗真菌剤(ナイスタチン及びフルコナゾール)についてのMIC値は、0.1 μg/ml CF-5/20の添加により減少した。本研究は、真菌種の種類及び抗真菌剤の分類を超えて抗真菌剤を増強するGプロックアルギネットオリゴマーの可能性を強調する。

10

【0297】

【表2】

表2. 48時間のインキュベーション後に判定された、様々な濃度のO₁g₀G CF-5/20の存在下における様々なカンジダ種及びカンジダ株に関するナイスターイン、フルコナゾール及びテルビナフエンの最小阻害濃度(MIC)値(μg/ml)。一般的に、この時点での非制限培養物(抗生素質を添加しない)のOD₆₀₀は、0.4~0.9の範囲内であり、利用された条件下での良好な成長を示す。提示されるMIC値は、4つの独立した実験に基づく。

% O ₁ g ₀ G		カンジダ・トロビカリス T 2, 2 口腔							
		カンジダ・トロビカリス AG 1 口腔							
カンジダ・トロビカリス 250/0.3 カンジダ症		カンジダ・トロビカリス 544123 泌尿器							
		カンジダ・トロビカリス 519468 泌尿器							
カンジダ・トロビカリス 75 脛		カンジダ・トロビカリス 12 脛							
		カンジダ・トロビカリス 94/0.1 (2) カンジダ症							
カンジダ・クルセイ24 9/0.3 (2) 潰瘍形成		カンジダ・クルセイ14 1/0.3 カンジダ症							
		カンジダ・バラシローシス ATCC 22019							
カンジダ・アルビカンス CCUG 39343		カンジダ・アルビカンス CCUG 39343							
ナイスター イン	0	8	4	8	8	8	8	16	8
	2	8	2	4	8	8	8	4	8
フルコナ ゾール	6	4	1	2	8	4	8	2	4
	10	2	0.5	2	4	1	4	2	4
テルビナ フェン	0	1.6	2	1.28	8	0.5	1	1	4
	2	1.6	2	6.4	4	0.25	1	1	4
	6	8	0.5	6.4	2	<0.125	0.5	0.5	4
	10	4	0.25	6.4	1	<0.125	0.125	0.25	2
	0	>3.2	2	>3.2	4	8	>3.2	>3.2	>3.2
	2	>3.2	1	>3.2	4	4	1.6	>3.2	>3.2
	6	>3.2	2	>3.2	8	4	>3.2	>3.2	>3.2
	10	>3.2	1	>3.2	4	2	3.2	>3.2	>3.2

10

20

30

40

実施例3. 様々なカンジダ種に関する抗真菌剤フルコナゾールの最小阻害濃度に対するGブロックアルギネットオリゴマーの効果 - 標準的な最小阻害濃度試験

【0299】

材料及び方法

本実施例で使用したカンジダ株、抗真菌剤（フルコナゾール）及びO1igoG CF-5/20は、実施例2に記載されるものと同じである。

【0300】

本実施例において使用した最小阻害濃度アッセイは、Jorgensen et al. (Manual of Clinical Microbiology, 7th ed. Washington, D.C: American Society for Microbiology, 1999; 1526-43)に基づくものであった。-80の貯蔵から回復させた後、真菌コロニーを5%のヒツジ血液を含む血液寒天培地上で培養し、トリプトンソーヤブイヨン(TSB)に播種し終夜培養するために使用した。

【0301】

上述のような真菌の終夜培養物を、OD625が0.08~0.10となるまで滅菌水で希釈し、細胞密度が0.5マクファーランドスタンダードに等しいことを確認した。

【0302】

フルコナゾールの2倍段階希釈物をRPMI培地中、又はO1igo CF-5/20を2%、6%若しくは10%含むRPMI培地中で作製し、平底96ウェルマイクロタイプレートの2連のウェルに入れた（各々のウェル中100μl）。

【0303】

マクファーランドスタンダードが0.5の真菌培養物をRPMI培地中に10倍希釈し、培地を含有するマイクロタイプレートのウェルに5μl添加した。プレートをパラフィルムで覆い、34で48時間インキュベートした。MIC値を、目に見える成長の認められない最小濃度として判定した。

【0304】

結果及び考察

48時間のインキュベーションで観察された結果を表3に示す。

【0305】

試験した8株のうち5株におけるフルコナゾールに関するMIC値は、O1igo G CF-5/20の添加によって減少した。本研究は、Gブロックアルギネットオリゴマーが抗真菌療法を増強する可能性を強調している。

【0306】

【表3】

表3. 48時間のインキュベーションの後に判定された、様々な濃度のOligoG CF-5/20の存在下での様々なカンジダ種に関するフルコナゾールの最小阻害濃度(MIC)値(μg/ml)。提示されるMIC値は、4つの独立した実験に基づく。

カンジダ・トロビカリス AG1 口腔	カンジダ・トロビカリス 250/03 カンジダ症	カンジダ・トロビカリス 519468 泌尿器	カンジダ・トロビカリス 12 臍	カンジダ・ルシタニエ 994/01 (2) カンジダ症	カンジダ・クルセイ 249/03 (2) 潰瘍形成	カンジダ・クルセイ 141/03 カンジダ症	カンジダ・バラシローシス ATCC 22019 ^t	% OligoG
0	2	128	4	2	128	>256	4	>256
2	2	64	4	2	128	256	4	>256
6	2	64	4	2	4	2	4	>256
10	1	32	4	2	1	1	2	>256

10

20

【0307】

実施例4. 様々なアスペルギルス種に関する最小阻害濃度の様々な抗真菌剤に対するGプロックアルギネートオリゴマーの効果 - ロボットスクリーニング

【0308】

材料及び方法

使用した抗真菌剤(ナイスタチン、アムホテリシンB、ミコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール及びテルビナファン)は、Sigma Aldrich及びUSP Reference Standardsから購入された医薬品グレードのものであった。OligoG CF-5/20 Gプロックアルギネートオリゴマーは、AlgiPharma AS、ノルウェーにより提供を受けた。使用したミューラーヒントンプロスは、Lab M LimitedによるLAB114であった。YMアガーノプロスはDifcoによる271120であった。

30

【0309】

使用した真菌株は以下の通りであった:

アスペルギルス・ニガーセンシス CCG 18919 (微生物株保存機関による株; ブルーベリー)

アスペルギルス・フミガーツス CCG 17460 (微生物株保存機関による株)

アスペルギルス・フラバス CCG 28296 (微生物株保存機関による株; 靴底)

【0310】

アスペルギルス種をYMアガーノプロス上に30℃にて96時間培養した。芽包及び気菌糸をアガーノプロス上に切り抜き、YMアガーノプロス上に懸濁し、ミニビーズビーター中でガラスピーブ(1mm)と共に2分間分散させた。グリセロールを懸濁液に10%になるまで添加し、-80℃で凍結した。

40

【0311】

その後、凍結ストック培養物の各バッチを、ミューラーヒントンプロスを使用する別々の成長実験において特性評価し、MICアッセイに適切な条件下で48時間後に十分な成長を与える種菌の最小量を判定した。この播種手法は、バイオアッセイにおける日日変動を低減するために使用される。

【0312】

ロボットによる最小阻害濃度(MIC)アッセイを以下の通り実施した。OligoG

50

C F - 5 / 2 0 を培地 (ミューラーヒントンプロス) に所望のアッセイ濃度 (2 % 、 6 % 及び 10 %) の 1 . 2 5 倍になるまで溶解した。抗真菌剤を O l i g o G C F - 5 / 2 0 を含まない培地、及び最も高い所望のアッセイ濃度の 1 . 2 5 倍の濃度で O l i g o G C F - 5 / 2 0 を含む培地に溶解した。

【 0 3 1 3 】

抗真菌剤の 2 倍段階希釈物を種々の濃度の O l i g o G C F - 5 / 2 0 を含む培地中で作製し、この溶液を N u n c 384 ウエルマイクロプレートの 4 つの並列ウェルに入れた (N u n c 242757 マイクロプレートの 1 つのウェルにつき 30 μ l) 。各々の O l i g o G C F - 5 / 2 0 濃度について、抗真菌剤を添加しない 8 つのウェルの群を成長対照として各マイクロプレートに加えた。 348 ウエルアッセイプレートの各ウェルに適切な株の凍結ストック培養物を播種した M H 培地 7 . 5 μ l を添加した。 10

【 0 3 1 4 】

マイクロプレートをプラスチック袋に入れ、 34 にて振蕩せずにインキュベートした。約 24 時間及び 48 時間のインキュベーションの後に、マイクロウェルにおける 600 nm での吸光度を測定した。 M I C 値は試料群のうち、 4 つ全ての並列ウェルにおいて 30 % 未満の成長を与える最も高い濃度とした。

【 0 3 1 5 】

結果及び考察

48 時間のインキュベーションで観察された結果を表 4 に示す。

【 0 3 1 6 】

様々なアスペルギルス種に対する、異なる分類の抗真菌剤、すなわちポリエン抗真菌剤 (ナイスタチン及びアムホテリシン B) 、アゾール抗真菌剤 (フルコナゾール、ミコナゾール、ポリコナゾール) 及びアリルアミン抗真菌剤 (テルビナフェン) の効果を増強する O l i g o G C F - 5 / 2 0 の能力を、 M I C アッセイにおいて検討した。 20

【 0 3 1 7 】

O l i g o G C F - 5 / 2 0 の添加により、試験した全てのアスペルギルス種に対するナイスタチン、アムホテリシン B 、ミコナゾール、ポリコナゾール及びテルビナフェンの M I C 値の減少がもたらされた。 O l i g o G C F - 5 / 2 0 は、試験したうち 1 つのアスペルギルス種 (アスペルギルス・フラバス) に対するフルコナゾールの M I C 値を減少することができた。 30

【 0 3 1 8 】

本研究において得られた結果から、 G ブロックアルギネットオリゴマーの同時投与により、異なるタイプの抗真菌剤の効果が増強され得ることが示されている。他の実施例による結果と組み合わせると、この増強効果は真菌の異なる種及び属を超えて観察されるということも見て取れる。

【 0 3 1 9 】

【表4】

表4. 48時間のインキュベーションの後の様々な濃度のOligoG-CF-5/20の存在下における様々なアスペルギルス種に対するナイスタチン、アムホテリシンB、ミコナゾール、ポリコナゾール、フルコナゾール及びテルビナフェンの最小阻害濃度(MIC)値(μg/ml)。

抗生物質	% OligoG	アスペルギルス		アスペルギルス ・フラバス CCUG 23451
		・ニガー CCUG 18919	・フミガーツ CCUG 17460	
ナイスタチン	0	8	8	8
	2	4	8	8
	6	2	4	4
	10	0.5	2	2
アムホテリシンB	0	0.1875	0.75	0.75
	2	0.1875	0.375	0.375
	6	0.09375	0.375	0.375
	10	0.046875	0.1875	0.1875
フルコナゾール	0	>128	>128	64
	2	>128	>128	64
	6	>128	128	32
	10	128	128	32
ミコナゾール	0	1	4	1
	2	0.5	2	0.25
	6	0.25	2	0.25
	10	0.25	2	0.25
ポリコナゾール	0	0.25	0.125	0.0625
	2	0.0625	0.125	0.0625
	6	<0.03125	0.0625	<0.03125
	10	<0.03125	<0.03125	<0.03125
テルビナフェン	0	0.5	4	0.125
	2	0.25	4	0.0625
	6	0.0625	4	<0.03125
	10	0.125	2	<0.03125

【0320】

実施例5 カンジダ・アルビカンスに関する最小阻害濃度のナイスタチン/アムホテリシンB及びGブロックアルギネットオリゴマーの組合せに対する臭化イプラトロピウム、サルブタモール、ブデソニド及びホルモテロールの効果

【0321】

材料及び方法

実施例1に記載されるロボットアッセイを本実施例において利用した。さらに、水溶性喘息/COPD薬、臭化イプラトロピウム-水和物、サルブタモール及びブデソニドをOligoG-CF-5/20を含む及び含まない、並びに抗真菌剤を含む又は含まないミューラーヒントンプロスに溶解して所望の濃度を得た。水不溶性であるフマル酸ホルモテロールニ水和物をDMSOに溶解し、直接384プレートに添加した。培養培地中の最終DMSO濃度は、指標生物の成長に顕著な影響を及ぼさない2%であった。種々の成分について利用された濃度は、Manocha et al. (2006)からの情報に基づくものであった。臭化イプラトロピウム-水和物、サルブタモール、ブデソニド及びフマル酸ホルモテロールニ水和物はSigma Aldrichから入手された、医薬品グレードのものであった。

【0322】

結果及び考察

選択されたよく使用される代表的な喘息/COPD薬が、カンジダ・アルビカンスに關

10

20

30

40

50

するナイスタチン／アムホテリシンB及びGブロックアルギネットオリゴマーの組合せのMIC値に対して影響を及ぼし得るかどうかを試験するため、実施例1に記載されるMICアッセイにおけるこれらの薬剤を添加する効果を判定した。このアッセイにおいて、これが標準化MICアッセイ用に指定された培地であることから (Jorgensen et al., 1999)、ミューラーヒントンプロスのみを使用した。

【0323】

臭化イプラトロピウム及びサルブタモールは水に可溶性であり、上記アッセイにおいて0.01 mM及び1 mMで使用し、一方、ブデソニドは水にわずかに可溶性であり、0.01 mMでのみ使用した。ホルモテロールは水に不溶性であり、したがってDMSOに溶解し、その後、最終濃度が0.5 Mになるまで直接アッセイプレートに添加した。結果的に最終DMSO容量を2%とした。

10

【0324】

24時間のインキュベーションで観察された結果を表5に示す。

【0325】

上記アッセイによる結果は、OligoG CF-5/20を添加しない場合に比べて、OligoG CF-5/20 10%を添加することによってナイスタチン及びアムホテリシンBの両方について4倍のMIC値の減少を示す。これは、当初の実験において得られた減少よりも小さく(表5)、MICの絶対値もわずかに異なる。これらの偏差の理由は不明である。しかしながら、OligoG CF-5/20の両方の抗真菌剤の効果を増加する傾向は明白である。

20

【0326】

表5に示される結果は、0.01 mM及び1 mMでの臭化イプラトロピウム(抗コリン性)及びサルブタモール(短時間作用型ベータ2アゴニスト)、並びに0.01 mMでのブデソニド(コルチコステロイド)及び0.5 mMでのホルモテロール(長期作用型ベータ2アゴニスト)は、カンジダ・アルビカンスに対するナイスタチン又はアムホテリシンBとOligoG CF 5/20との組合せのMIC値に顕著な影響を及ぼさないことを示している。MIC値の変化がこれら4つの化合物のうちの1つの添加によって生じる場合、一般的にはアッセイ(抗真菌剤を2倍段階希釈で使用した)の分解能の範囲内で2倍である。

30

【0327】

本研究は、これらのいずれの化合物もGブロックアルギネットオリゴマーの抗真菌増強効果に影響を及ぼさないことを示している。所与の濃度での臭化イプラトロピウム、サルブタモール、ブデソニド及びホルモテロールの添加は、カンジダ・アルビカンスの成長に作用しなかった(データは示されていない)。

【0328】

【表5】

表5. 24時間でのミューラーヒントンプロス中でのカンジダ・アルビカансにに関するOligoG CF-5/20及び臭化イプラトロビウム、サルブタモール、サルブタモール又はホルモテロールと組み合わせたナイスタチン又はアムホテリシンBのMIC値 (μ g /mL)。

アムホテリシンB ホルモテロール 0.5 mM							
アムホテリシンB ブデソニド 0.01 mM							
アムホテリシンB サルブタモール 1 mM							
アムホテリシンB サルブタモール 0.01 mM							
アムホテリシンB 臭化イプラトロビウム 1 mM							
アムホテリシンB 臭化イプラトロビウム 0.01 mM							
アムホテリシンB							
ナイスタチン ホルモテロール 0.5 mM							
ナイスタチン ブデソニド 0.01 mM							
ナイスタチン サルブタモール 1 mM							
ナイスタチン サルブタモール 0.01 mM							
ナイスタチン 臭化イプラトロビウム 1 mM							
ナイスタチン 臭化イプラトロビウム 0.01 mM							
ナイスタチン							
G ブロック							

10

20

30

40

実施例 6 クリプトコッカス・ネオフォルマンスに関する最小阻害濃度の様々な真菌剤に対する G ブロックアルギネートオリゴマーの効果 - ロボットスクリーニング

【 0 3 3 0 】

材料及び方法

使用した抗真菌剤（ナイスタチン、アムホテリシン B、ミコナゾール、及びフルコナゾール）は、Sigma Aldrich 及び USP Reference Standards から購入した医薬品グレードのものであった。OligoG CF - 5 / 20 G ブロックアルギネートオリゴマーは、Algipharma AS、ノルウェーより提供を受けた。使用したミューラーヒントンプロスは、Lab M Limited による LAB 114 であった。YMアガーノプロスは Difco による 271120 であった。サブロー培地を社内で作製した（グルコース、20 g / 1；トリプトン、5 g / 1；ペプトン、5 g / 1）。RPMI は Sigma によるものであり、グルコース 2 % で補填した。 10

【 0 3 3 1 】

使用した真菌株は以下の通りであった：

クリプトコッカス・ネオフォルマンス C C U G 23451 (ヒト脳脊髄液)

【 0 3 3 2 】

クリプトコッカス種を YMアガーノ上上で 30 にて 96 時間培養した。芽胞及び気菌糸をアガーノから切り取り、YMプロス 1 m l 中に懸濁し、ミニビーズビーターで 2 分間ガラスビーズ（1 mm）と共に分散させた。この懸濁液に 10 % になるまでグリセロールを添加し、-80 で凍結した。凍結ストック培養物の各バッチを、その後、ミューラーヒントン又は RPMI を使用する別々の成長実験において特性評価し、MIC アッセイに適切な条件下で 48 時間後に十分な成長を与える種菌の最小量を判定した。この播種手法は、バイオアッセイにおける日日変動を低減するために使用される。 20

【 0 3 3 3 】

ロボットによる最小阻害濃度 (MIC) アッセイを以下の通り実施した。OligoG CF - 5 / 20 を培地（ミューラーヒントン、グルコース 2 % を含む RPMI、サブロー又は YM）に所望のアッセイ濃度（2 %、6 % 及び 10 %）の 1.25 倍となるまで溶解した。抗真菌剤を OligoG CF - 5 / 20 を含まない培地、及び最も高い所望のアッセイ濃度の 1.25 倍の濃度で OligoG CF - 5 / 20 を含む培地に溶解した。 30

【 0 3 3 4 】

抗真菌剤の 2 倍段階希釈物を種々の濃度の OligoG CF - 5 / 20 を含む培地中で作製し、この溶液を Nunclon 384 ウエルマイクロプレートの 4 つの並列ウェルに入れた（Nunclon 242757 マイクロプレートの 1 つのウェルにつき 30 μl）。各々の OligoG CF - 5 / 20 濃度について、抗真菌剤を添加しない 8 つのウェルの群を成長対照として各々のマイクロプレートに加えた。348 ウエルアッセイプレートの各ウェルに適切な株の凍結ストック培養物を播種した培地 7.5 μl を添加した。

【 0 3 3 5 】

マイクロプレートをプラスチック袋に入れ、34 にて振盪せずにインキュベートした。24 時間～96 時間のインキュベーションからの或る特定の時間点後にマイクロウェルにおいて 600 nm での吸光度を測定した。MIC 値は試料群のうち、4 つ全ての並列ウェルにおいて 30 % 未満の成長を与える最も高い濃度とした。 40

【 0 3 3 6 】

結果及び考察

クリプトコッカス・ネオフォルマンスに対する異なる分類由来の抗真菌剤、すなわちボリエン抗真菌剤（ナイスタチン及びアムホテリシン B）及びアゾール抗真菌剤（フルコナゾール及びミコナゾール）の効果を増強する OligoG CF - 5 / 20 の能力を MIC アッセイにおいて検討した。

【 0 3 3 7 】

72 時間のインキュベーションで観察された結果を表 6 に示し、96 時間のインキュベ

50

ーションで観察された結果を表7に示す。これらの結果の分析においては以下の事項を留意すべきである。M H培地及びY M培地において、クリプトコッカス・ネオフォルマンスの成長は6%及び10%のO lig o Gを添加した場合には、MICを判定できないほど遅い。サブロー培地において、O lig o G 10%を含む場合、成長が遅いためMICを判定することができない。グルコース2%を含むR P M I培地において成長は許容可能であるものの、O lig o G 10%と或る特定の抗真菌剤とを組み合わせた場合、使用した最も高いO lig o G濃度で培地中の沈殿物がMICの読み取りを妨げ、これらの場合MICを判定することができなかった。

【0338】

アムホテリシンBについて、培地にO lig o Gを添加した場合、試験した全ての培地におけるMICが減少する。ナイスタチンについて、培地にO lig o Gを添加した場合、試験した全ての培地におけるMICが減少する。フルコナゾールについて、培地にO lig o Gを添加した場合、試験した全ての培地におけるMICが減少する。ミコナゾールについて、培地にO lig o Gを添加した場合、グルコースを含むR P M I及びM H培地におけるMICが減少する。総括すると、これらのデータは、O lig o G C F - 5 / 2 0の添加はクリプトコッカス・ネオフォルマンスにおけるナイスタチン、アムホテリシンB、ミコナゾール及びフルコナゾールのMIC値の減少をもたらすことを示している。

【0339】

本研究で得られた結果は、Gプロックアルギネットオリゴマーの同時投与はクリプトコッカス・ネオフォルマンスに対する種々のタイプの抗真菌剤の効果を増強し得ることを示している。他の実施例による結果と組み合わせると、この増強効果は、真菌の異なる種及び属を超えて観察されることが見て取れる。

【0340】

【表6】

表6. 72時間のインキュベーションの後の様々な濃度のO lig o G C F - 5 / 2 0の存在下でのクリプトコッカス・ネオフォルマンス C C U G 2 3 4 5 1に関するナイスタチン、アムホテリシンB、ミコナゾール及びフルコナゾールの最小阻害濃度(MIC)値(μg/ml)。NG、成長せず；ND、判定していない。

抗真菌剤	% O lig o G	培地			
		R P M I 2% GLU	M H	サブロー	Y M
アムホテリシンB	0	>1.5	NG	0.1875	>1.5
	2	1.5	NG	0.09375	1.5
	6	0.75	NG	0.01171875	NG
	10	ND	NG	NG	NG
ミコナゾール	0	4	NG	<0.015625	0.5
	2	2	NG	0.0625	0.5
	6	0.5	NG	0.0078125	NG
	10	ND	NG	NG	NG
フルコナゾール	0	2	NG	1	1
	2	1	NG	0.5	0.5
	6	0.5	NG	0.5	NG
	10	ND	NG	NG	NG
ナイスタチン	0	8	NG	2	8
	2	8	NG	0.5	4
	6	4	NG	0.25	NG
	10	ND	NG	NG	NG

【0341】

10

20

30

40

50

【表7】

表7. 96時間のインキュベーションの後の様々な濃度のOligoG-C F-5/20の存在下でのクリプトコッカス・ネオフォルマンスCCCUG-23451に関するナイスタチン、アムホテリシンB、ミコナゾール及びフルコナゾールの最小阻害濃度(MIC)値($\mu\text{g}/\text{ml}$)。NG、成長せず；ND、判定していない。

抗真菌剤	培地				
	% OligoG	RPMI 2% GLU	MH	サブロー	YM
アムホテリシンB	0	>1.5	1.5	0.375	>1.5
	2	>1.5	0.1875	0.09375	1.5
	6	1.5	NG	0.0234	NG
	10	0.75	NG	NG	NG
ミコナゾール	0	4	1	0.0625	0.5
	2	2	0.125	0.25	1
	6	1	NG	0.5	NG
	10	ND	NG	NG	NG
フルコナゾール	0	2	2	1	1
	2	1	0.5	0.5	1
	6	1	NG	0.5	NG
	10	1	NG	NG	NG
ナイスタチン	0	8	4	2	1.6
	2	8	1	0.5	8
	6	8	NG	0.25	NG
	10	ND	NG	NG	NG

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 0 1 N	27/00	(2006.01)	A 0 1 N 27/00
A 0 1 N	43/22	(2006.01)	A 0 1 N 43/22
A 0 1 N	43/653	(2006.01)	A 0 1 N 43/653 G
A 0 1 N	43/50	(2006.01)	A 0 1 N 43/50 J
A 0 1 N	33/04	(2006.01)	A 0 1 N 33/04
A 0 1 P	3/00	(2006.01)	A 0 1 P 3/00

(72)発明者 トーマス デイビッド ウィリアム

イギリス国 シーエフ14 4エックスワイ カーディフ ヒース パーク カーディフ ユニヴ
 アーシティー スクール オブ デンティストリー ティシュー エンジニアリング アンド リ
 パラティブ デンティストリー

(72)発明者 ヒル カティヤ エテル

イギリス国 シーエフ14 4エックスワイ カーディフ ヒース パーク カーディフ ユニヴ
 アーシティー スクール オブ デンティストリー ティシュー エンジニアリング アンド リ
 パラティブ デンティストリー

(72)発明者 スレッタ ホーバー

ノルウェー国 エヌ-7024 トロンハイム ウラヴェーゲン 19

(72)発明者 トウンデルヴィク アン

ノルウェー国 エヌ-7058 ヤコブスリ リンデヴェーゲン 20

(72)発明者 クリンケンベルグ ゲイル

ノルウェー国 エヌ-7072 ハイムダル ビヨルンダレン 81

(72)発明者 ミルヴォルド ロルフ

ノルウェー国 エヌ-1389 ヘッゲダール エーヴレ ギエルム ヴァイ 28

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 特表2011-505340 (JP, A)

治療薬マニュアル 2007, 株式会社 医学書院, 2007年 2月 1日, 第1刷, p.1326
 北御門学ら, アルギン酸から酵素分解によって調製したオリゴ糖の静菌作用, 日本水産学会誌,
 1993年, 59(2), p.315-320

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 0 1 N

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

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