

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年5月24日(2007.5.24)

【公表番号】特表2006-522135(P2006-522135A)

【公表日】平成18年9月28日(2006.9.28)

【年通号数】公開・登録公報2006-038

【出願番号】特願2006-509515(P2006-509515)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/715 (2006.01)

A 6 1 K 9/72 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/732 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/715

A 6 1 K 9/72

A 6 1 P 37/08

A 6 1 K 31/732

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 11/06

【手続補正書】

【提出日】平成19年3月30日(2007.3.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における喘息以外のアレルギー状態の処置のための組成物であって、B. fragilis多糖類A(P S A)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含むポリマーを含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である、前記組成物。

【請求項2】

同定されたアレルゲンに関連するアレルギー状態を有する対象の処置のための組成物であって、B. fragilis多糖類A(P S A)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含むポリマーを含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分であり、前記処置が対象の前記アレルゲンへの暴露を含む、前記組成物。

【請求項3】

対象における喘息の処置のための組成物であって、B. fragilis多糖類A(P S A)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含むポリマーを含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である、前記組成物。

【請求項4】

同定されたアレルゲンに関連する喘息を有する対象の処置のための組成物であって、B.

B. fragilis多糖類 A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含むポリマーを含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分であり、前記処置が対象の前記アレルゲンへの暴露を含む、前記組成物。

【請求項 5】

対象における、アレルギー状態または喘息以外の抗原特異的免疫応答の抑制のための組成物であって、B. fragilis多糖類 A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含むポリマーを含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分であり、前記抑制が対象への抗原の投与を含む、前記組成物。

【請求項 6】

抗原およびポリマーを含む抱合体を含む組成物であって、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類 A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である、前記組成物。

【請求項 7】

B. fragilis多糖類 A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位のポリマーのエアロゾル製剤を含む、医薬組成物であって、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である、前記医薬組成物。

【請求項 8】

処置が、対象に対し、グルココルチコイド、抗ヒスタミン薬および抗 I g E 抗体からなる群から選択される抗アレルギー薬を投与することをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 9】

暴露の後に投与される、請求項 2 または 4 に記載の組成物。

【請求項 10】

暴露に先だって投与される、請求項 2 または 4 に記載の組成物。

【請求項 11】

暴露と実質的に同時に投与される、請求項 2 または 4 に記載の組成物。

【請求項 12】

処置が、対象に対し、グルココルチコイド、 β アドレナリン作動薬、メチルキサンチン、抗コリン作動薬、クロモリン、ネドクロミル、抗ヒスタミン薬、および抗 I g E 抗体からなる群から選択される抗喘息薬を投与することをさらに含む、請求項 3 または 4 に記載の組成物。

【請求項 13】

抗原の投与の後に投与される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 14】

抗原の投与に先だって投与される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 15】

抗原の投与と実質的に同時に投与される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 16】

処置または抑制が、対象に、複数用量のポリマーを投与することを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 17】

アレルギー状態を処置するためのエアロゾル製剤を治療的に有効な量含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 18】

アレルギー性喘息を処置するためのエアロゾル製剤を治療的に有効な量含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 19】

アレルギー状態の処置に有用な他の剤をさらに含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 20】

他の剤が、グルココルチコイド、抗ヒスタミン薬および抗 IgE 抗体からなる群から選択される抗アレルギー薬である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

喘息の処置に有用な他の剤をさらに含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 22】

他の剤が、グルココルチコイド、 β アドレナリン作動薬、メチルキサンチン、抗コリン作動薬、クロモリン、ネドクロミル、抗ヒスタミン薬、IL-10、および抗 IgE 抗体からなる群から選択される抗喘息薬である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

対象に、ポリマーを用いる処置を必要とする以外の症状は認められない、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 24】

モチーフが、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 25】

対象の気道にポリマーのエアロゾルを送達することにより投与される、請求項 1 ~ 24 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 26】

ポリマーが、多糖類、ペプチドおよび合成ペプチドグリカン化合物 15 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 25 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 27】

多糖類が、細菌性莢膜多糖類およびアミノ化ベクチンからなる群から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

細菌性莢膜多糖類が、PSA1、PSA2、PSB、肺炎連鎖球菌莢膜多糖類 1 (CP1) および脱 N - アセチル化チフス菌 Vi 抗原からなる群から選択される、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

ペプチドが、 n が 10 ~ 100 の整数である $(K-D)_n$ 、および各 Xaa が独立して任意の中性アミノ酸であり、 m が 0 ~ 8 の整数であり、そして n が 1 ~ 100 の整数である $[K-(Xaa)_m-D]_n$ からなる群から選択される、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 30】

ポリマーが、CP1 または合成ペプチドグリカン化合物 15 以外のポリマーである、請求項 3 または 4 に記載の組成物。

【請求項 31】

容器を含むエアロゾル送達システムであって、該容器が、内部、該容器内部と流体接続しているエアロゾル発生器、および該容器内部に配置された請求項 1 ~ 30 のいずれかに記載の組成物を有する、前記エアロゾル送達システム。

【請求項 32】

ポリマーの送達のための計量吸入器、ポリマーの送達のための乾燥粉末吸入器、ポリマーの送達のための噴霧吸入器およびポリマーを上皮へ局所的に送達するためのスプレーディスペンサーからなる群から選択される、請求項 31 に記載のエアロゾル送達システム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

本発明により、両性イオン多糖類ポリマーは、ペプチドアレルゲンに対する交差防御効果を誘導できることもまた、偶然発見された。

さらに、本発明により、両性イオンペプチドポリマーは、無関連のように見えるペプチドアレルゲンに対して交差防御効果を誘導できることが偶然発見された。

1つの態様において、本発明は、対象における喘息以外のアレルギー状態を処置する方法を提供する。この側面による方法は、喘息以外のアレルギー状態を有する対象に、該アレルギー状態を処置するための有効量の単離されたポリマーを投与することを含み、ここで前記ポリマーは、*B. fragilis*多糖類A (PSA) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位 (repeating unit of charge motif) を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

1つの態様において、モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

1つの態様において、対象には、ポリマーを用いる処置を必要とする以外の症状は認められない。

本発明のこの側面により、1つの態様において、投与することは、対象の気道にポリマーのエアロゾルを送達することを含む。

1つの態様において、この方法は、対象に対し、グルココルチコイド、抗ヒスタミン薬および抗IgE抗体からなる群から選択される抗アレルギー薬を投与することをさらに含む。種々の態様において、抗アレルギー薬は、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、クロルシクリジン、クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン (BENADRYL (登録商標)、Parke-Davis)、塩酸フェキソフェナジン (ALLEGRA (登録商標)、Aventis)、塩酸ヒドロキシジン (ATARAX (登録商標)、Pfizer)、ロラタジン (CLARITIN (登録商標)、Schering)、塩酸プロメタジン (PHENEGRAN (登録商標)、Wyeth-Ayerst)、ピリラミン、または抗IgE抗体 (オマリズマブ; XOLAIR (登録商標)、Genentech/Novartis) である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

1つの側面において、本発明は、同定されたアレルゲンに関連するアレルギー状態を有する対象を処置する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、(a) 同定されたアレルゲンに関連するアレルギー状態を有する対象を、前記アレルゲンに暴露すること、および(b) 前記対象に、前記アレルギー状態を処置するための有効量の単離されたポリマーを投与すること、のステップを含み、ここで前記ポリマーは、*B. fragilis*多糖類A (PSA) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

本発明のこの側面による種々の態様において、暴露することは、投与に先立ち、投与の

後に、または実質的に投与と同時にされる。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

1つの側面において、本発明は、対象における喘息を処置する方法を提供する。この側面による方法は、喘息を有する対象に、喘息を処置するための有効量の単離されたポリマーを投与することを含み、ここで前記ポリマーは、*B. fragilis*多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

本発明のこの側面による1つの態様において、ポリマーは、CP1または合成ペプチドグルカン化合物15以外のポリマーである。

本発明のこの側面による1つの態様において、対象には、ポリマーを用いた処置を必要とする以外の症状は認められない。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

本発明のこの側面による1つの態様において、投与することは、複数用量の単離されたポリマーを投与することを含む。

1つの側面において、本発明は、同定されたアレルゲンに関連する喘息を有する対象を処置する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、(a)同定されたアレルゲンに関連する喘息を有する対象を、前記アレルゲンに暴露すること、および(b)前記対象に、喘息を処置するための有効量のポリマーを投与すること、のステップを含み、ここで前記ポリマーは、*B. fragilis*多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

本発明のこの側面による種々の態様において、暴露することは、投与に先立ち、投与の後に、または実質的に投与と同時にされる。

1つの側面において、本発明は、インターロイキン10(IL-10)産生を誘導する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、制御性T細胞を単離すること、および、制御性T細胞を有効量のポリマーに接触させて、該制御性T細胞によるIL-10の産生を誘導すること、のステップを含み、ここで前記ポリマーは、*B. fragilis*多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 8 】

1つの側面において、本発明はまた、CD4+細胞での誘導性副刺激分子(ICOS)を誘導する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は以下のステップを含む：CD4+細胞を有効量のポリマーに接触させてCD4+細胞でのICOSの発現を誘導すること、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である；および、CD4+細胞でのICOSの発現の増加を測定すること、ここで、接触後のICOSの発現が接触前のICOSの発現を上回っている場合は、CD4+細胞でのICOSの発現は増加している。

【手続補正9】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 1 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 9 】

1つの側面における本発明は、制御性T(Treg)細胞の増殖を誘導する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、ナイーブT細胞集団を単離すること、および、前記ナイーブT細胞集団を有効量の単離ポリマーに接触させて制御性T細胞の増殖を誘導すること、のステップを含み、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

本発明のこの側面による1つの態様において、方法はさらに、ナイーブT細胞集団を抗原と接触させるステップを含む。

本発明のこの側面による1つの態様において、方法はさらに、ナイーブT細胞集団を、外部から供給されるインターロイキン2(IL-2)、インターロイキン15(IL-15)、またはそれらの組合せと接触させるステップを含む。

【手続補正10】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 0 】

1つの側面における本発明は、制御性T(Treg)細胞の増殖を誘導する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、制御性T細胞集団を単離すること、および、前記制御性T細胞集団を有効量の単離ポリマーに接触させて制御性T細胞の増殖を誘導すること、のステップを含み、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

本発明のこの側面による1つの態様において、方法はさらに、制御性T細胞集団を抗原と接触させるステップを含む。

本発明のこの側面による1つの態様において、方法はさらに、制御性T細胞集団を、外部から供給されるインターロイキン2(IL-2)、インターロイキン15(IL-15)、またはそれらの組合せと接触させるステップを含む。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

1つの側面において本発明は、対象における抗原特異的免疫応答を抑制する方法を提供し、ここで該抗原特異的応答とは、アレルギー状態または喘息以外のものである。本発明のこの側面による方法は、アレルギー状態または喘息以外の抗原特異的応答の抑制が必要な対象に対して、(a)抗原および(b)前記対象における前記抗原に対する免疫応答を抑制するための有効量の単離されたポリマーを投与することを含み、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

本発明のこの側面による種々の態様において、抗原の投与は、ポリマーの投与に先立ち、その後、または実質的に同時に行われる。

1つの態様において、ポリマーを投与することは、ポリマーの複数用量を投与することを含む。

1つの側面において、本発明は、抗原およびポリマーを含む抱合体を含む組成物であって、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である、前記組成物を提供する。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

1つの側面において、本発明は医薬組成物を提供する。本発明のこの側面による医薬組成物は、B. fragilis多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含むポリマーであって、ここで該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である前記ポリマーの、エアロゾル製剤を含む。

1つの態様において組成物は、アレルギー状態の処置のための、治療的に有効量のエアロゾル製剤を含む。

1つの態様において組成物は、アレルギー性喘息の処置のための、治療的に有効量のエアロゾル製剤を含む。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

さらなる側面において、本発明はエアロゾル送達システムを提供し、該エアロゾル送達

システムは容器を含み、該容器は、内部、該容器内部と流体接続しているエアロゾル発生器、および該容器内部内に配置された、B. fragilis多糖類A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位のポリマーを含み、ここで該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。エアロゾル送達システムは、単一用量または複数用量を送達するように作製することができる。1つの態様において、容器は、計量吸入器である。1つの態様において、容器は、乾燥粉末吸入器である。他の態様において、容器は、噴霧吸入器である。さらに他の態様において、容器は、鼻の上皮または他の気道の上皮へ局所的に送達するためのスプレーディスペンサーである。1つの態様において、エアロゾル送達システムは、アレルギー状態または喘息の処置に有用な他の剤をさらに含む。

【手続補正 15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

本発明の1つの側面において、アレルギー状態を有する対象を処置する方法が提供される。この側面による方法は、アレルギー状態を有する対象に、該アレルギー状態を処置するための有効量の単離されたポリマーを投与することを含み、ここで、該ポリマーは、B. fragilis多糖類A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

1つの側面において、本発明は、同定されたアレルゲンに関連するアレルギー状態を有する対象を処置する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、(a)同定された抗原に関連するアレルギー状態を有する対象を、前記アレルゲンに暴露すること、および(b)前記対象に、前記アレルギー状態を処置するための有効量の単離されたポリマーを投与することを含み、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。同定されたアレルゲンに関連するアレルギー状態を有する対象を、このアレルゲンに暴露するステップは、能動的または受動的であってよい。すなわち、能動的暴露は、対象に対して意図的にアレルゲンを投与することを含んでよい；受動的暴露は、対象がアレルゲンに、偶然または環境的接触をすることを含んでよい。特定の態様において、暴露するステップは、ポリマーの投与なしで、対象にアレルギー反応を誘導するのに有効な量の既知のアレルゲンを対象に投与することを特に含む。

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

1つの側面において本発明は、対象における喘息を処置する方法を提供する。この側面による方法は、喘息を有する対象に対して、喘息を処置するための有効量の単離されたポ

リマーを投与することを含み、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

1つの態様において、前記モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

1つの側面において、本発明は、同定されたアレルゲンに関連する喘息を有する対象を処置する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、(a)同定されたアレルゲンに関連する喘息を有する対象を、前記アレルゲンに暴露すること、および(b)前記対象に、喘息を処置するための有効量の単離されたポリマーを投与することを含み、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。同定されたアレルゲンに関連する喘息を有する対象を、このアレルゲンに暴露するステップは、能動的または受動的であってよい。すなわち、能動的暴露は、対象に対して意図的にアレルゲンを投与することを含んでよい；受動的暴露は、対象がアレルゲンに、偶然または環境的接触をすることを含んでよい。特定の態様において、暴露するステップは、ポリマーの投与なしで、対象に喘息の急性増悪を誘導するのに有効な量の既知のアレルゲンを対象に投与することを特に含む。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

1つの側面において、本発明は、インターロイキン10 (I L - 10) 産生を誘導する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、制御性T細胞を単離すること、および制御性T細胞を有効量のポリマーと接触させて制御性T細胞によるI L - 10産生を誘導することを含み、ここで該ポリマーは、B. fragilis多糖類A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

1つの側面において、本発明はまた、C D 4 + 細胞での誘導性副刺激分子 (I C O S) の発現を誘導する方法も提供する。本発明のこの側面による方法は以下を含む：C D 4 + 細胞を有効量の単離ポリマーに接触させて、C D 4 + 細胞でのI C O Sの発現を誘導すること、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A (P S A) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル

、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である；および、CD4+細胞でのICOSの発現の増加を測定すること、ここで、接触後のICOSの発現が接触前のICOSの発現を上回っている場合は、CD4+細胞でのICOSの発現は増加している。

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

1つの側面において本発明は、制御性T細胞の増殖を誘導する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、ナイーブT細胞集団を単離すること、および、前記ナイーブT細胞集団を有効量の単離ポリマーに接触させて制御性T細胞の増殖を誘導することを含み、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A (PSA) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。本明細書において、T細胞集団を単離することは、一般に、全血、脾臓、またはリンパ球の他の任意の源から、単離された細胞集団の少なくとも80%がT細胞であるようにT細胞集団を単離することを指す。1つの態様において、T細胞は、単離された細胞集団の少なくとも90%を占める。1つの態様において、T細胞は、単離された細胞集団の少なくとも95%を占める。1つの態様において、T細胞は、単離された細胞集団の少なくとも98%を占める。血液細胞または脾細胞の混合群からT細胞を単離する方法は当分野に知られており、例えば、ナイロンウール上でのポジティブまたはネガティブセクションと組み合わせた細胞分類および密度勾配遠心分離法を含む。本発明のこの側面による方法は、随意的に、接触のステップの後に、得られたTreg細胞を他の細胞から分離するステップを含むことができる。本発明の他の側面におけるのと同様に、本発明のこの側面により有用なポリマーは、以下にさらに詳細に記述される両性イオンポリマーの任意の1つまたは組合せであってよい。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

1つの側面において本発明は、制御性T細胞の増殖を誘導する方法を提供する。本発明のこの側面による方法は、制御性T細胞集団を単離すること、および、前記制御性T細胞集団を有効量の単離ポリマーに接触させて制御性T細胞の増殖を誘導することを含み、ここで前記ポリマーは、B. fragilis多糖類A (PSA) に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。本発明のこの側面による方法は、随意的に、接触のステップの後に、得られたTreg細胞を他の細胞から分離するステップを含むことができる。本発明の他の側面におけるのと同様に、本発明のこの側面により有用なポリマーは、以下にさらに詳細に記述される両性イオンポリマーの任意の1つまたは組合せであってよい。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

1つの側面において本発明は、対象における抗原特異的免疫応答を抑制する方法を提供し、ここで抗原特異的応答は、アレルギー状態または喘息以外のものである。本発明のこの側面による方法は、アレルギー状態または喘息以外の抗原特異的応答の抑制が必要な対象に対して、(a)抗原および(b)有効量のポリマーを投与して前記対象における前記抗原に対する免疫応答を抑制するステップを含み、ここで前記ポリマーは、*B. fragilis*多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

1つの側面において、本発明は、新規な組成物を提供する。本発明のこの側面による組成物は抗原とポリマーの抱合体を含み、ここで該ポリマーは、*B. fragilis*多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。抱合体組成物中の抗原とポリマーは、物理的または化学的に、直接または間接に関連する。1つの態様において、抗原とポリマーは、共有結合を介して化学的に関連する。1つの態様において、抗原とポリマーは、2つを結合するリンカー部分を介して化学的に関連する。1つの態様において、抗原およびポリマーは、リポソームまたは他の類似の送達ビヒクルと一緒にまたはその内部で、物理的に関連している。

一般に抗原は、T細胞抗原受容体、抗体、またはB細胞抗原受容体により特異的に結合できる任意の物質である。抗原性物質は、ペプチド、タンパク質、炭化水素、脂質、リン脂質、核酸、自能性薬物およびホルモンを含むが、これらに限定されない。抗原性物質はさらに特に、アレルゲン、癌抗原、および微生物抗原と分類される抗原を含む。抗原はまた、自己抗原も含む。

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

1つの側面において、本発明は医薬組成物を提供する。本発明のこの側面による医薬組成物は、*B. fragilis*多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位を含むポリマーのエアロゾル製剤を含み、該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。

ある態様においては、医薬組成物は、アレルギー状態または喘息の処置に有用な他の剤を、エアロゾル製剤におけるポリマーに混合または抱合されてさらに含む。アレルギー状態または喘息の処置に有用な他の剤は上に記載されている。

本明細書において「エアロゾル製剤」は、気道上皮に送達するのに好適な活性成分の液滴または粒子を含む、任意の好適な製剤を指す。液滴または粒子は、一般に直径2~20μmの範囲である。エアロゾル製剤は一般に、治療的に有効な量のポリマーおよび薬学的に許容し得る担体、および随意的に噴霧剤を、容器またはエアロゾル送達システム内に含有する。この状況における治療量は、標的組織へのエアロゾルの送達に伴う一定の非効率性を考慮する。

【手続補正26】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0078】

1つの側面において、本発明はエアロゾル送達システムを提供し、該エアロゾル送達システムは容器を含み、該容器は、内部、該容器内部と流体接続しているエアロゾル発生器、および該容器内部内に配置された、*B. fragilis*多糖類A(PSA)に特有の電荷モチーフの繰り返し単位のポリマーを含み、ここで該モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分並びに、カルボキシル、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩およびスルホン酸塩からなる群から選択される負に荷電した部分である。エアロゾル送達システムは、単一用量または複数用量を送達するように作製することができる。1つの態様において、吸入器は計量吸入器である。1つの態様において、吸入器は、乾燥粉末吸入器である。他の態様において、吸入器は、噴霧吸入器である。さらに他の態様において、吸入器は、鼻の上皮または他の呼吸器系上皮へ局所的に送達するためのスプレーディスペンサーである。1つの態様において、エアロゾル送達システムは、アレルギー状態または喘息の処置に有用な他の剤をさらに含む。

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0086

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0086】

乾燥粉末発生器は、粉末の物理的および化学的特性により様々である。これら吸入器は、 $200\mu\text{g} \sim 20\text{mg}$ の範囲の用量を計量するよう設計される。これらのデバイスにおける薬剤粉末の調製は非常に重要である。これら吸入器の粉末には、MDIの懸濁液にも要求される効率的なサイズの減少が必要である。微細化された粒子は流動して、粗い粒子よりも不均一に分散される。従って、微細化された薬剤粉末は、不活性担体と混合することができる。この担体は通常 α -ラクトース水和物であり、なぜならばラクトースには、種々の粒子サイズがあり特性化されているからである。Byron PR et al. (1990) Pharm Res 7 (suppl):S81。担体粒子は治療剤より大きな粒子サイズを有しており、賦形剤が気道に入るのを防ぐ。患者がマウスピースから吸入した際に乱気流が生成されると、2つの粒子の分離が起こる。この吸気の乱気流は一定量のエネルギーを供給して、粒子間の結合力および粒子表面の接着力に打ち勝って微細化粒子を空中に浮遊させる。空気中での薬剤粒子の高い濃度は乾燥粉末の発生によって容易に実現できるが、出力の安定性および凝集し荷電した粒子の存在は共通の問題である。非常に小さな粒子では、それらの結合のエネルギーを増加させる静電気力、ファンデルワールス力、毛管力、および機械的力のために、散布は困難である。

本発明と共に用いるのに好適な乾燥粉末吸入器エアロゾル発生器の例は、Fisons Corp., Bedford, MassachusettsからのSpinhaler粉末吸入器である。

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0087

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0087】

本発明において有用なポリマー

本発明において有用な両性イオンポリマーの一部は、両者ともにTzianabosらに発行された米国特許第5,679,654号および第5,700,787号、および公開された国際特許出願W0 00/59515およびW0 03/075953に記載されており、これらの内容の全体は本明細書に参照とし

て組み込まれる。簡単に述べると、これらは、特定の電荷モチーフを包含することを特徴とする多糖類、ペプチドおよび合成ペプチドグリカンを含む。必要なモチーフは本来、多糖類の繰り返し単位上の正に荷電した遊離アミノ部分および負に荷電した部分を含み、例えば、*B. fragilis*の莢膜多糖類 A (P S A) に特有のものであることが確認された。この同じ電荷モチーフは次に、ペプチドポリマーとの関連で作用することが示された。

【手続補正 29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

ポリマーは電荷モチーフの繰り返し単位で構成することができる。例えば、ポリマー全体を電荷モチーフの繰り返しで構成することができる。本明細書で「単位」は、当分野で知られている意味のポリマーの基礎単位を指すものとして、一貫して用いられる。各単位は、1つまたは複数（すなわち1組）のサブユニットを含むことができ、ここでサブユニットは個別の部分、例えば糖類、アミノ酸、ヌクレチド等である。繰り返し単位で構成されるポリマーは、該ポリマー内で少なくとも2回生じているところの単位によって全体が構成されるものである。ポリマーの繰り返し単位は、同一または非同一の繰り返し単位であってよい。本明細書において「同一の繰り返し単位」は、全てのサブユニットが同一の組成を有し、かつ他のサブユニットの組のサブユニットと同一の順序で位置されている、ポリマー内で繰り返されるサブユニットの組である。本明細書において「非同一の繰り返し単位」は、全てのサブユニットが同一の組成を有してはいない、および/または他のサブユニットの組のサブユニットと同一の順序で位置されていない、ポリマー内で繰り返されるサブユニットの組である。非同一の繰り返し単位のサブユニットの幾つかは、全てのサブユニットが同一でない限りにおいて、他の組のサブユニットと同一の順序および/または同一の位置を有することができる。この発明の文脈において用いられる場合、非同一の繰り返し単位を有するポリマーとは、全てが非同一の繰り返し単位を有することができるもの、または同一と非同一の繰り返し単位の組合せを有することができるものである。

【手続補正 30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0090】

ポリマーは、少なくとも2個の繰り返し電荷モチーフを含む。本明細書において「繰り返し電荷モチーフ」は、正に荷電した遊離アミノ部分および、負に荷電したアミノ部分から構成されるモチーフである。モチーフは、二重に荷電した単一のサブユニット、または複数のサブユニットであって、1つのサブユニットが正に荷電した遊離アミノ基を有し、第2のサブユニットが負の電荷を有するものから構成されることができる。異なるサブユニットに電荷が存在する場合、サブユニットは互いに隣接してもよく、または介在サブユニットによって分離されてもよい。1つの態様において、介在サブユニットは中性サブユニットである。中性サブユニットは、正の電荷または負の電荷を有さないサブユニットである。モチーフの荷電されたサブユニットは、任意の数のサブユニットにより分離することができるが、10個未満の中性サブユニットによるのが好ましい。繰り返し電荷モチーフは、ポリマー内で任意の配置で存在することができる。例えば、中性サブユニットにより分離された2個の繰り返し電荷モチーフを有するポリマーにおいて、ポリマーは以下の順序を有することができる：正の電荷、負の電荷、中性サブユニット、負の電荷、そして最後に正の電荷。代替的に、ポリマーは以下の順序でもよい：正の電荷、負の電荷、中性サブユニット、正の電荷、そして最後に負の電荷、等。

【手続補正 31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

他の態様において、ポリマーは、少なくとも2個の繰り返し電荷モチーフを有するペプチドであってよく、ここで繰り返し電荷モチーフは、正に荷電した遊離アミノ部分および負の電荷からなり、ここで、少なくとも2個の繰り返し電荷モチーフの正に荷電した遊離アミノ部分は、少なくとも8個のアミノ酸残基の距離により分離されている。1つの態様において、繰り返し電荷モチーフは、アミノ酸の繰り返しセットとして存在する。1つの特定の態様において、繰り返し電荷モチーフは、リジン(K) - アスパラギン酸(D)の繰り返し、すなわち、 $(K - D)_n$ の繰り返しセットとして存在する。1つの態様において、繰り返し電荷モチーフは、リジン(K) - $(Xaa)_m$ - アスパラギン酸(D)の繰り返し、すなわち、 $[K - (Xaa)_m - D]_n$ の繰り返しセットとして存在し、ここでK、Xaa、D、mおよびnは上記定義の通りである。

本発明の実践において有用なのは、公開された国際特許出願W0 03/075953に記載されている合成ペプチドグリカンポリマー化合物15である。化合物15の調製および検証の方法は、この刊行物の例1に提供されている。

本発明の方法、使用および組成物に従って有用な任意の両性イオンポリマーは、随意的に、ポリマーの水和物として、ポリマーの薬学的に許容し得る塩として、またはこれらの混合物として存在することができる。