

【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30年5月31日(2018.5.31)

【公表番号】特表2017-517498(P2017-517498A)

【公表日】平成29年6月29日(2017.6.29)

【年通号数】公開・登録公報2017-024

【出願番号】特願2016-564054(P2016-564054)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 36/81 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

C 0 7 K 14/415 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 37/02 Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 36/81

A 6 1 P 31/00

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 P 31/10

C 0 7 K 14/415

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月10日(2018.4.10)

【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】

ヒトまたは動物対象内または対象上の病原体の増殖または侵入を阻害するための組成物であって、該病原体の増殖または侵入を阻害するのに有効な併用量の、植物ディフェンシンまたはその機能性天然もしくは合成誘導体もしくは変異体と、(i) プロテイナーゼ阻害剤または(ii) 化学殺病原体剤もしくは静病原体剤のいずれかとの組み合わせの有効量を含む、前記組成物。

【請求項 2】

前記ディフェンシンと前記プロテイナーゼ阻害剤または化学剤との組み合わせが、該組み合わせで使用されるのと同じ個々の用量でそれぞれを単独で使用する場合と比較して相乗的である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記植物ディフェンシンが透過性ディフェンシンである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記透過性ディフェンシンが、NaD1、TPP3、PhD1、PhD1A、PhD2、FST、NoD173、HXL001、HXL002、HXL004、HXL007、HXL008、HXL009、HXL012、HXL013、HXL015、HXL035およびHX

L036からなるリストより選択される、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

前記透過性ディフェンシンが、ナス科 (Solanaceous) クラスIIディフェンシンまたはその機能性天然もしくは合成誘導体もしくは変異体である、請求項3に記載の組成物。

【請求項6】

前記ディフェンシン変異体が、ナス科クラスIIディフェンシン由来の対応するループ1Bと置き換わっているクラスIディフェンシン由来のループ1Bを含む、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記ディフェンシン変異体が、HXP4、HXP34、HXP35、HXP37、HXP58、HXP72、HXP91、HXP92、HXP95およびHXP107からなるリストより選択される、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記プロテイナーゼ阻害剤が、セリンまたはシステインプロテイナーゼ阻害剤である、請求項1に記載の組成物。

【請求項9】

前記プロテイナーゼ阻害剤が、NaPI、NaCys1、NaCys2、NaCys3、NaCys4、HvCPI6、SICys9、Oc-1a、Oc-1b、Oc-1c、Oc-1d、StPin1A、At2g38870、CI-1B、CI-2、At2g43510およびBPTIからなるリストより選択される、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

前記化学剤が、シクロピロクス、テルビナフィン、フェンプロピモルフ、ケトコナゾール、イントラコナゾール、フルコナゾール、アモロルフィン、アンホテリシン、アゾール、ポリエン、エキノキャンディン、アリルアミン、グリセオフルビン、トルナフタート、ベンゾオキサボロール、アガノシド (aganocide)、フルシトシン、ハロプロギン、ポリゴジアル、ウンデシレン酸、 α -グルカンシンターゼ阻害剤およびキチンシンターゼ阻害剤からなるリストより選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】

前記エキノキャンディンがカスポファンギンである、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記病原体が真菌病原体である、請求項1に記載の組成物。

【請求項13】

前記真菌生物が、アルテルナリア属 (Alternaeria spp)、アスペルギルス属 (Aspergillus spp)、カンジダ属 (Candida spp)、フザリウム属 (Fusarium spp)、トリコフィトン属 (Trichophyton spp)、クリプトコックス属 (Cryptococcus spp)、ヒストプラズマ属 (Histoplasma spp)、ミクロスポルム属 (Microsporium spp)、ペニシリウム属 (Penicillium spp)、ニューモシスチス属 (Pneucystis spp)、トリコスボロン属 (Trichosporon spp)、スケドスポリウム属 (Scedosporium spp)、ペシロミセス属 (Paecilomyces spp)、アクレモニウム属 (Acremonium spp)、スタキボトリス属 (Stachybotrys spp)およびデマチアセウス属 (Dermatiaceous) カビの菌種からなるリストより選択される、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

前記真菌生物が、アルテルナリア・アルテルナータ (Alternaria alternata)、アスペルギルス・フミガタス (Aspergillus fumigatus)、アスペルギルス・ニガー (Aspergillus niger)、アスペルギルス・フラバス (Aspergillus flavus)、アスペルギルス・ニデュランス (Aspergillus nidulans)、アスペルギルス・パラシチカス (Aspergillus parasiticus)、カンジダ・アルビカンス (Candida albicans)、カンジダ・デュブリニエンシス (Candida dubliniensis)、カンジダ・ファマタ (Candida famata)、カンジダ・グラブラータ (Candida glabrata)、カンジダ・ギリエルモンディ (Candida guilliermondii)、カンジダ・ハエムロニイ (Candida haemulonii)、カンジダ・ケフィール (Candida kefyr)、カンジダ・クルーセイ (Candida krusei)、カンジダ・ルシタニアエ (Candida lusitaniae)、カンジダ・ノルベジェンシス (Candida norvegensis)、カンジダ・パ

ラブシローシス (*Candida parapsilosis*)、カンジダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*)、カンジダ・ビスワナシイ (*Candida viswanathii*)、フザリウム・オキシスポラム (*Fusarium oxysporum*)、フザリウム・ソラニ (*Fusarium solani*)、フザリウム・モノリフォルメ (*Fusarium moniliforme*)、トリコフィトン・ルブラム (*Trychophyton rubrum*)、トリコフィトン・メンタグロフィテス (*Trychophyton mentagrophytes*)、トリコフィトン・インタージギターレ (*Trychophyton interdigitales*)、トリコフィトン・トンズランス (*Trychophyton tonsurans*)、クリプトコックス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*)、クリプトコックス・ガッティ (*Cryptococcus gattii*)、クリプトコックス・グルビイ (*Cryptococcus grubii*)、ミクロスポルム・カニス (*Microsporum canis*)、ミクロスポルム・ジブセウム (*Microsporum gypseum*)、ペニシリウム・マルネッフェイ (*Penicillium marneffei*)、トリコスボロン・ベイゲリ (*Trichosporon beigellii*)、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・クタネウム (*Trichosporon cutaneum*)、トリコスボロン・ドメスティカム (*Trichosporon domesticum*)、トリコスボロン・ムコイデス (*Trichosporon mucoides*)、トリコスボロン・オボイデス (*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・ジャポニカム (*Trichosporon japonicum*)、スケドスボリウム・アピオスベルム (*Scedosporium apiospermum*)、スケドスボリウム・プロリフィカンズ (*Scedosporium prolificans*)、ペシロミセス・バリオッティ (*Paecilomyces variotii*)、ペシロミセス・リラシヌス (*Paecilomyces lilacinus*)、アクレモニウム・ストリクタム (*Acremonium strictum*)、クラドフィアロフォラ・バンチアナ (*Cladophialophora bantiana*)、ワンギエラ・デルマチチジス (*Wangiella dermatitidis*)、ラミクロリディウム・オボボイデウム (*Ramichloridium obovoideum*)、ケトミウム・アトロブルネウム (*Chaetomium atrobrunneum*)、ダクチラリア・ガロパバム (*Dactylaria gallopavum*)、バイボラリス属 (*Bipolaris* spp)、エクセロヒルム・ロストラツム (*Exserohilum rostratum*) ならびにアブシジア・コリムピフェラ (*Absidia corymbifera*)、アポフィソミセス・エレガンス (*Apophysomyces elegans*)、ムコール・インディカス (*Mucor indicus*)、リゾムコール・プシルス (*Rhizomucor pusillus*)、リゾプス・オリゼ (*Rhizopus oryzae*)、カニングハメラ・パーソレチアエ (*Cunninghamella bertholletiae*)、コケロミセス・レクルパタス (*Cokeromyces recurvatus*)、サクセネア・バシフォルミス (*Saksenaea vasiformis*)、シンセファラストラム・ラセモサム (*Syncephalastrum racemosum*)、バシジオボラス・ラナラム (*Basidiobolus ranarum*)、コニディオボルス・コロナトゥス (*Conidiobolus coronatus*) / コニディオボルス・インコングルース (*Conidiobolus incongruus*)、ブラストミセス・デルマチチジス (*Blastomyces dermatitidis*)、コクシディオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、コクシディオイデス・ボサダシイ (*Coccidioides posadasii*)、ヒストプラズマ・カプスラツム (*Histoplasma capsulatum*)、パラコクシディオイデス・ブラジリエンシス (*Paracoccidioides brasiliensis*)、シュードアレシェリア・boydii (*Pseudallescheria boydii*) およびスポロトリクス・シェンキイ (*Sporothrix schenckii*) からなるリストより選択される、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

前記ディフェンシンおよび他の薬剤が、ヒトまたは動物に局所適用される、請求項1に記載の組成物。

【請求項16】

前記ディフェンシンおよび他の薬剤が、ヒトまたは動物に非局所適用される、請求項1に記載の組成物。

【請求項17】

前記ディフェンシンおよび/または前記プロテイナーゼ阻害剤が、遺伝子改変された微生物によって産生されるまたは植物もしくは細胞の抽出物により提供される、請求項1に

記載の組成物。

【請求項 18】

植物ディフェンシンまたはその機能性合成もしくは天然誘導体もしくは変異体と、プロテイナーゼ阻害剤または抗病原体特性を有する化学剤のいずれかとの組み合わせ、ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される担体、希釈剤および/または賦形剤を含む、製剤。

【請求項 19】

前記植物ディフェンシンが透過性ディフェンシンである、請求項18に記載の製剤。

【請求項 20】

前記透過性ディフェンシンが、クラスIIナス科ディフェンシンまたはその機能性天然もしくは合成誘導体もしくは変異体である、請求項18に記載の製剤。

【請求項 21】

局所用製剤である、請求項18に記載の製剤。

【請求項 22】

前記プロテイナーゼ阻害剤が、NaPI、NaCys1、NaCys2、NaCys3、NaCys4、HvCPI6、SICys9、Oc-1a、Oc-1b、Oc-1c、Oc-1d、StPin1A、At2g38870、CI-1B、CI-2、At2g43510およびBPTIより選択される、請求項18に記載の製剤。

【請求項 23】

前記化学剤が、シクロピロクス、テルビナフィン、フェンプロピモルフ、ケトコナゾール、イントラコナゾール、フルコナゾール、アモロルフィン、アンホテリシン、アゾール、ポリエン、エキノキャンディン、アリルアミン、グリセオフルビン、トルナフタート、ベンゾオキサボロール、アガノシド、フルシトシン、ハロプロギン、ポリゴジアル、ウンデシレン酸、 α -グルカンシンターゼ阻害剤およびキチンシンターゼ阻害剤である、請求項18に記載の製剤。

【請求項 24】

前記エキノキャンディンがカスポファンギンである、請求項18に記載の製剤。

【請求項 25】

ディフェンシンおよび/またはプロテイナーゼ阻害剤の供給源としての細胞抽出物または植物抽出物を含む、請求項18に記載の製剤。

【請求項 26】

ヒトまたは動物対象の病原体の治療または予防のための医薬の製造における、請求項18~25のいずれか一項に記載の製剤の使用。

【請求項 27】

病原体の増殖または侵入を阻害するための組成物であって、NaD1、TPP3、PhD1、PhD1A、PhD2、FST、NoD173、HXL001、HXL002、HXL004、HXL007、HXL008、HXL009、HXL012、HXL013、HXL015、HXL035およびHXL036からなるリストより選択される植物ディフェンシンまたはHXP4、HXP34、HXP35、HXP37、HXP58、HXP72、HXP91、HXP92、HXP95およびHXP107からなるリストより選択されるディフェンシンの変異体もしくは誘導体と、プロテイナーゼ阻害剤または抗病原体特性を有する化学剤との組み合わせの有効量を含み、該ディフェンシンと該プロテイナーゼ阻害剤または該化学剤のいずれかとの組み合わせが、該組み合わせで使用されるのと同じ個々の用量でそれぞれを単独で使用する場合と比較して抗病原体活性を促進する、前記組成物。

【請求項 28】

病原体の増殖または侵入を阻害するための組成物であって、NaD1、TPP3、PhD1、PhD1A、PhD2、FST、NoD173、HXL001、HXL002、HXL004、HXL007、HXL008、HXL009、HXL012、HXL013、HXL015、HXL035およびHXL036からなるリストより選択される植物ディフェンシンまたはHXP4、HXP34、HXP35、HXP37、HXP58、HXP72、HXP91、HXP92、HXP95およびHXP107からなるリストより選択されるディフェンシンの変異体もしくは誘導体と、NaPI、NaCys1、NaCys2、NaCys3、NaCys4、HvCPI6、SICys9、Oc-1a、Oc-1b、Oc-1c、Oc-1d、StPin1A、At2g38870、CI-1B、CI-2、At2g43510およびBPTIからなるリストより選択されるプロテイナーゼ

阻害剤またはシクロピロクス、テルビナフィン、フェンプロピモルフ、ケトコナゾール、イントラコナゾール、フルコナゾール、アモロルフィン、アンホテリシン、アゾール、ポリエン、エキノキャンディン、アリルアミン、グリセオフルビン、トルナフタート、ベンゾオキサボロール、アガノシド、フルシトシン、ハロプロギン、ポリゴジアル、ウンデシレン酸、 β -グルカンシンターゼ阻害剤およびキチンシンターゼ阻害剤からなるリストより選択される化学剤のいずれかとの組み合わせの有効量を含み、該ディフェンシンと他の薬剤との組み合わせが、該組み合わせで使用されるのと同じ個々の用量でそれぞれを単独で使用する場合と比較して抗病原体活性を促進する、前記組成物。

【請求項 29】

真菌病原体の増殖または侵入を阻害するための組成物であって、NaD1、TPP3、PhD1、PhD1A、PhD2、FST、NoD173、HXL001、HXL002、HXL004、HXL007、HXL008、HXL009、HXL012、HXL013、HXL015、HXL035およびHXL036からなるリストより選択される植物ディフェンシンまたはHXP4、HXP34、HXP35、HXP37、HXP58、HXP72、HXP91、HXP92、HXP95およびHXP107からなるリストより選択されるディフェンシンの変異体もしくは誘導体と、NaPI、NaCys1、NaCys2、NaCys3、NaCys4、StPin1A、HvCPI6、SlCys9、Oc-1a、Oc-1b、Oc-1c、Oc-1d、At2g38870、Cl-1B、Cl-2、At2g43510およびBPTIからなるリストより選択されるプロテイナーゼ阻害剤またはシクロピロクス、テルビナフィン、フェンプロピモルフ、ケトコナゾール、イントラコナゾール、フルコナゾール、アモロルフィン、アンホテリシン、アゾール、ポリエン、エキノキャンディン、アリルアミン、グリセオフルビン、トルナフタート、ベンゾオキサボロール、アガノシド、フルシトシン、ハロプロギン、ポリゴジアル、ウンデシレン酸、 β -グルカンシンターゼ阻害剤およびキチンシンターゼ阻害剤からなるリストより選択される化学剤のいずれかとの組み合わせの有効量を含み、該ディフェンシンと他の薬剤との組み合わせが該病原体の増殖の阻害を促進する、前記組成物。

【請求項 30】

前記エキノキャンディンがカスポファンギンである、請求項28または29に記載の組成物。

【請求項 31】

前記組み合わせが相乗的である、請求項27～30のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

別の態様においては、正常フローラの属または種に属する微生物が、ディフェンシンおよび/またはプロテイナーゼ阻害剤等のタンパク質を産生するよう遺伝子操作される。そのような微生物は、抗真菌化学剤と共に使用され得る腸領域または皮膚表面領域にコロニー形成するプロバイオティックとして使用され得る。あるいは、ディフェンシンおよび/またはプロテイナーゼ阻害剤は、植物を含む細胞の抽出物として提供される。

[本発明1001]

以下の工程を含む、ヒトまたは動物対象内または対象上の病原体の増殖または侵入を阻害する方法：該病原体を、該病原体の増殖または侵入を阻害するのに有効な併用量の、植物ディフェンシンまたはその機能性天然もしくは合成誘導体もしくは変異体と、(i)プロテイナーゼ阻害剤または(ii)化学殺病原体剤もしくは静病原体剤のいずれかとの組み合わせの有効量に接触させる工程。

[本発明1002]

前記ディフェンシンと前記プロテイナーゼ阻害剤または化学剤との組み合わせが、該組み合わせで使用されるのと同じ個々の用量でそれぞれを単独で使用する場合と比較して相乗的である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記植物ディフェンシンが透過性ディフェンシンである、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記透過性ディフェンシンが、NaD1、TPP3、PhD1、PhD1A、PhD2、FST、NoD173、HXL001、HXL002、HXL004、HXL007、HXL008、HXL009、HXL012、HXL013、HXL015、HXL035およびHL036からなるリストより選択される、本発明1003の方法。

[本発明1005]

前記透過性ディフェンシンが、ナス科 (Solanaceous) クラスIIディフェンシンまたはその機能性天然もしくは合成誘導体もしくは変異体である、本発明1003の方法。

[本発明1006]

前記ディフェンシン変異体が、ナス科クラスIIディフェンシン由来の対応するループ1Bと置き換わっているクラスIディフェンシン由来のループ1Bを含む、本発明1005の方法。

[本発明1007]

前記ディフェンシン変異体が、HXP4、HXP34、HXP35、HXP37、HXP58、HXP72、HXP91、HXP92、HXP95およびHXP107からなるリストより選択される、本発明1006の方法。

[本発明1008]

前記プロテイナーゼ阻害剤が、セリンまたはシステインプロテイナーゼ阻害剤である、本発明1001の方法。

[本発明1009]

前記プロテイナーゼ阻害剤が、NaPI、NaCys1、NaCys2、NaCys3、NaCys4、HvCPI6、SICys9、Oc-1a、Oc-1b、Oc-1c、Oc-1d、StPin1A、At2g38870、CI-1B、CI-2、At2g43510およびBPTIからなるリストより選択される、本発明1008の方法。

[本発明1010]

前記化学剤が、シクロピロクス、テルピナフィン、フェンプロピモルフ、ケトコナゾール、イントラコナゾール、フルコナゾール、アモロルフィン、アンホテリシン、アゾール、ポリエン、エキノキャンディン、アリルアミン、グリセオフルビン、トルナフタート、ベンゾオキサボロール、アガノシド (aganocide)、フルシトシン、ハロプロギン、ポリゴジアル、ウンデシレン酸、 α -グルカンシンターゼ阻害剤およびキチンシンターゼ阻害剤からなるリストより選択される、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記エキノキャンディンがカスポファンギンである、本発明1010の方法。

[本発明1012]

前記病原体が真菌病原体である、本発明1001の方法。

[本発明1013]

前記真菌生物が、アルテルナリア属 (Alternaeria spp)、アスペルギルス属 (Aspergillus spp)、カンジダ属 (Candida spp)、フザリウム属 (Fusarium spp)、トリコフイトン属 (Trichophyton spp)、クリプトコックス属 (Cryptococcus spp)、ヒストプラズマ属 (Histoplasma spp)、ミクロスポルム属 (Microsporium spp)、ペニシリウム属 (Penicillium spp)、ニューモシスチス属 (Pneucystis spp)、トリコスボロン属 (Trichosporon spp)、スケドスポリウム属 (Scedosporium spp)、ペシロミセス属 (Paecilomyces spp)、アクレモニウム属 (Acremonium spp)、スタキボトリス属 (Stachybotrys spp)およびデマチアセウス属 (Dermatiaceous) カビの菌種からなるリストより選択される、本発明1012の方法。

[本発明1014]

前記真菌生物が、アルテルナリア・アルテルナータ (Alternaria alternata)、アスペルギルス・フミガタス (Aspergillus fumigatus)、アスペルギルス・ニガー (Aspergillus niger)、アスペルギルス・フラバス (Aspergillus flavus)、アスペルギルス・ニデュランス (Aspergillus nidulans)、アスペルギルス・パラシチカス (Aspergillus paraciticus)、カンジダ・アルビカンス (Candida albicans)、カンジダ・デュブリニエンシス (Candida dubliniensis)、カンジダ・ファマタ (Candida famata)、カンジダ・グラブラータ (Candida glabrata)、カンジダ・ギリエルモンディ (Candida guilliermond

ii)、カンジダ・ハエムロニイ (*Candida haemulonii*)、カンジダ・ケフィール (*Candida kefyr*)、カンジダ・クルーセイ (*Candida krusei*)、カンジダ・ルシタニアエ (*Candida lusitanae*)、カンジダ・ノルベジェンシス (*Candida norvegensis*)、カンジダ・パラプシロシス (*Candida parapsilosis*)、カンジダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*)、カンジダ・ビスワナシイ (*Candida viswanathii*)、フザリウム・オキシスポラム (*Fusarium oxysporum*)、フザリウム・ソラニ (*Fusarium solani*)、フザリウム・モニリフォルメ (*Fusarium moniliforme*)、トリコフィトン・ルブラム (*Trychophyton rubrum*)、トリコフィトン・メンタグロフィテス (*Trychophyton mentagrophytes*)、トリコフィトン・インタージギターレ (*Trychophyton interdigitales*)、トリコフィトン・トンズランス (*Trychophyton tonsurans*)、クリプトコックス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*)、クリプトコックス・ガッティ (*Cryptococcus gattii*)、クリプトコックス・グルビイ (*Cryptococcus grubii*)、ミクロスポルム・カニス (*Microsporum canis*)、ミクロスポルム・ジプセウム (*Microsporum gypseum*)、ペニシリウム・マルネッフェイ (*Penicillium marneffei*)、トリコスボロン・ベイゲリ (*Trichosporon beigellii*)、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・クタネウム (*Trichosporon cutaneum*)、トリコスボロン・ドメスティカム (*Trichosporon domesticum*)、トリコスボロン・ムコイデス (*Trichosporon mucoides*)、トリコスボロン・オボイデス (*Trichosporon ovoides*)、トリコスボロン・ブルランス (*Trichosporon pullulans*)、トリコスボロン・ロウビエリ (*Trichosporon loubieri*)、トリコスボロン・ジャポニカム (*Trichosporon japonicum*)、スケドスポリウム・アピオスペルム (*Scedosporium apiospermum*)、スケドスポリウム・プロリフィカンズ (*Scedosporium prolificans*)、ペシロミセス・パリオッティ (*Paecilomyces variotii*)、ペシロミセス・リラシヌス (*Paecilomyces lilacinus*)、アクレモニウム・ストリクタム (*Acremonium strictum*)、クラドフィアロフォラ・バンチアナ (*Cladophialophora bantiana*)、ワンギエラ・デルマチチジス (*Wangiella dermatitidis*)、ラミクロリディウム・オボボイデウム (*Ramichloridium obovoideum*)、ケトミウム・アトロブルネウム (*Chaetomium atrobrunneum*)、ダクチラリア・ガロパバム (*Dactylaria gallopavum*)、バイポラリス属 (*Bipolaris* spp.)、エクセロヒルム・ロストラツム (*Exserohilum rostratum*) ならびにアブシジア・コリムピフェラ (*Absidia corymbifera*)、アポフィソミセス・エレガンス (*Apophysomyces elegans*)、ムコール・インディカス (*Mucor indicus*)、リゾムコール・プシルス (*Rhizomucor pusillus*)、リゾプス・オリゼ (*Rhizopus oryzae*)、カニングハメラ・パーソレチアエ (*Cunninghamella bertholletiae*)、コケロミセス・レクルパタス (*Cokeromyces recurvatus*)、サクセネア・バシフォルミス (*Saksenaeva vasiformis*)、シンセファラストラム・ラセモサム (*Syncephalastrum racemosum*)、バシジオボラス・ラナラム (*Basidiobolus ranarum*)、コニディオボルス・コロナトゥス (*Conidiobolus coronatus*) / コニディオボルス・インコングルース (*Conidiobolus incongruus*)、ブラストミセス・デルマチチジス (*Blastomyces dermatitidis*)、コクシディオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、コクシディオイデス・ボサダシイ (*Coccidioides posadasii*)、ヒストプラズマ・カプスラーツム (*Histoplasma capsulatum*)、パラコクシディオイデス・ブラジリエンシス (*Paracoccidioides brasiliensis*)、シュードアレシェリア・ボイジイ (*Pseudallescheria boydii*) およびスポロトリクス・シェンキイ (*Sporothrix schenckii*) からなるリストより選択される、本発明1013の方法。

[本発明1015]

前記ディフェンシンおよび他の薬剤が、ヒトまたは動物に局所適用される、本発明1001の方法。

[本発明1016]

前記ディフェンシンおよび他の薬剤が、ヒトまたは動物に非局所適用される、本発明1001の方法。

[本発明1017]

前記ディフェンシンおよび／または前記プロテイナーゼ阻害剤が、遺伝子改変された微生物によって産生されるまたは植物もしくは細胞の抽出物により提供される、本発明1001の方法。

[本発明1018]

植物ディフェンシンまたはその機能性合成もしくは天然誘導体もしくは変異体と、プロテイナーゼ阻害剤または抗病原体特性を有する化学剤のいずれかとの組み合わせ、ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される担体、希釈剤および／または賦形剤を含む、製剤。

[本発明1019]

前記植物ディフェンシンが透過性ディフェンシンである、本発明1018の製剤。

[本発明1020]

前記透過性ディフェンシンが、クラスIIナス科ディフェンシンまたはその機能性天然もしくは合成誘導体もしくは変異体である、本発明1018の製剤。

[本発明1021]

局所用製剤である、本発明1018の製剤。

[本発明1022]

前記プロテイナーゼ阻害剤が、NaPI、NaCys1、NaCys2、NaCys3、NaCys4、HvCPI6、SICys9、Oc-1a、Oc-1b、Oc-1c、Oc-1d、StPin1A、At2g38870、CI-1B、CI-2、At2g43510およびBPTIより選択される、本発明1018の製剤。

[本発明1023]

前記化学剤が、シクロピロクス、テルピナフィン、フェンプロピモルフ、ケトコナゾール、イントラコナゾール、フルコナゾール、アモロルフィン、アンホテリシン、アゾール、ポリエン、エキノキャンディン、アリルアミン、グリセオフルビン、トルナフタート、ベンゾオキサボロール、アガノシド、フルシトシン、ハロプロギン、ポリゴジアル、ウンデシレン酸、 α -グルカンシンターゼ阻害剤およびキチンシンターゼ阻害剤である、本発明1018の製剤。

[本発明1024]

前記エキノキャンディンがカスポファンギンである、本発明1018の製剤。

[本発明1025]

ディフェンシンおよび／またはプロテイナーゼ阻害剤の供給源としての細胞抽出物または植物抽出物を含む、本発明1018の製剤。

[本発明1026]

ヒトまたは動物対象の病原体の治療または予防のための医薬の製造における、本発明1018～1025のいずれかの製剤の使用。

[本発明1027]

病原体の増殖または侵入を阻害する方法であって、該病原体を、NaD1、TPP3、PhD1、PhD1A、PhD2、FST、NoD173、HXL001、HXL002、HXL004、HXL007、HXL008、HXL009、HXL012、HXL013、HXL015、HXL035およびHXL036からなるリストより選択される植物ディフェンシンまたはHXP4、HXP34、HXP35、HXP37、HXP58、HXP72、HXP91、HXP92、HXP95およびHXP107からなるリストより選択されるディフェンシンの変異体もしくは誘導体と、プロテイナーゼ阻害剤または抗病原体特性を有する化学剤との組み合わせの有効量に接触させる工程を含み、該ディフェンシンと該プロテイナーゼ阻害剤または該化学剤のいずれかとの組み合わせが、該組み合わせで使用されるのと同じ個々の用量でそれぞれを単独で使用する場合と比較して抗病原体活性を促進する、前記方法。

[本発明1028]

病原体の増殖または侵入を阻害する方法であって、該病原体を、NaD1、TPP3、PhD1、PhD1A、PhD2、FST、NoD173、HXL001、HXL002、HXL004、HXL007、HXL008、HXL009、HXL012、HXL013、HXL015、HXL035およびHXL036からなるリストより選択される植物ディフェンシンまたはHXP4、HXP34、HXP35、HXP37、HXP58、HXP72、HXP91、HXP92、HXP95およびHXP107からなるリストより選択されるディフェンシンの変異体もしくは誘導体と、NaPI、NaCys1、

NaCys2、NaCys3、NaCys4、HvCPI6、SlCys9、Oc-1a、Oc-1b、Oc-1c、Oc-1d、StPin1A、At2g38870、Cl-1B、Cl-2、At2g43510およびBPTIからなるリストより選択されるプロテイナーゼ阻害剤またはシクロピロクス、テルビナフィン、フェンプロビモルフ、ケトコナゾール、イントラコナゾール、フルコナゾール、アモロルフィン、アンホテリシン、アゾール、ポリエン、エキノキャンディン、アリルアミン、グリセオフルビン、トルナフタート、ベンゾオキサボロール、アガノシド、フルシトシン、ハロプロギン、ポリゴジアル、ウンデシレン酸、 α -グルカンシンターゼ阻害剤およびキチンシンターゼ阻害剤からなるリストより選択される化学剤のいずれかとの組み合わせの有効量に接触させる工程を含み、該ディフェンシンと他の薬剤との組み合わせが、該組み合わせで使用されるのと同じ個々の用量でそれぞれを単独で使用する場合と比較して抗病原体活性を促進する、前記方法。

[本発明1029]

真菌病原体の増殖または侵入を阻害する方法であって、該真菌病原体を、NaD1、TPP3、PhD1、PhD1A、PhD2、FST、NoD173、HXL001、HXL002、HXL004、HXL007、HXL008、HXL009、HXL012、HXL013、HXL015、HXL035およびHXL036からなるリストより選択される植物ディフェンシンまたはHXP4、HXP34、HXP35、HXP37、HXP58、HXP72、HXP91、HXP92、HXP95およびHXP107からなるリストより選択されるディフェンシンの変異体もしくは誘導体と、NaPI、NaCys1、NaCys2、NaCys3、NaCys4、StPin1A、HvCPI6、SlCys9、Oc-1a、Oc-1b、Oc-1c、Oc-1d、At2g38870、Cl-1B、Cl-2、At2g43510およびBPTIからなるリストより選択されるプロテイナーゼ阻害剤またはシクロピロクス、テルビナフィン、フェンプロビモルフ、ケトコナゾール、イントラコナゾール、フルコナゾール、アモロルフィン、アンホテリシン、アゾール、ポリエン、エキノキャンディン、アリルアミン、グリセオフルビン、トルナフタート、ベンゾオキサボロール、アガノシド、フルシトシン、ハロプロギン、ポリゴジアル、ウンデシレン酸、 α -グルカンシンターゼ阻害剤およびキチンシンターゼ阻害剤からなるリストより選択される化学剤のいずれかとの組み合わせの有効量に接触させる工程を含み、該ディフェンシンと他の薬剤との組み合わせが該病原体の増殖の阻害を促進する、前記方法。

[本発明1030]

前記エキノキャンディンがカスポファンギンである、本発明1027または1029の方法。

[本発明1031]

前記組み合わせが相乗的である、本発明1027～1030のいずれかの方法。