

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-548601

(P2023-548601A)

(43)公表日 令和5年11月17日(2023.11.17)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/48 (2006.01)	A 6 1 K 38/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全39頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-527335(P2023-527335)
 (86)(22)出願日 令和3年11月4日(2021.11.4)
 (85)翻訳文提出日 令和5年7月7日(2023.7.7)
 (86)国際出願番号 PCT/US2021/058098
 (87)国際公開番号 WO2022/098901
 (87)国際公開日 令和4年5月12日(2022.5.12)
 (31)優先権主張番号 63/109,760
 (32)優先日 令和2年11月4日(2020.11.4)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
 ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(
 AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A
 T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR
 ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
 最終頁に続く

(71)出願人 511254321
 セレクタ バイオサイエンス インコ
 ーポレーテッド
 S E L E C T A B I O S C I E N C E
 S , I N C .
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
 2 4 7 2、ウォータータウン、グローブ
 ストリート 6 5
 6 5 G r o v e S t r e e t , W a t
 e r t o w n , M A 0 2 4 7 2 , U n
 i t e d S t a t e s o f A m e r
 i c a
 (74)代理人 110003971
 弁理士法人葛和国际特許事務所
 (72)発明者 キシモト, タカシ, ケイ
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫グロブリンプロテアーゼに対する免疫応答を低減するための組成物

(57)【要約】

開示されるのは、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアと組み合わせて、免疫グロブリン(Ig)プロテアーゼを投与するための方法および関連する組成物である。提供される方法および組成物は、IgA腎症などのIg沈着疾患および障害を処置するために使用され得る。

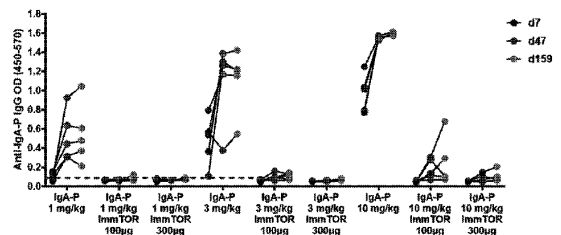


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

1) 免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む組成物；および 2) 免疫グロブリン (I g) プロテアーゼを含む組成物、
を対象に同時期に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

対象が、方法を必要とする対象である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

対象が、I g A 腎症などの I g 腎症などの、I g 沈着疾患または障害を有するかまたはこれのリスクがある対象である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

同時期投与が、対象において、1 回以上生じる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

各同時期投与に対し、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む組成物が、I g プロテアーゼを含む組成物に先行して投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

I g プロテアーゼが、I g A プロテアーゼ、I g G プロテアーゼ、または、I g M プロテアーゼである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

免疫抑制薬が、m T O R インヒビターである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 8】

m T O R インヒビターがラパログである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ラパログがラパマイシンである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

免疫抑制薬が、合成ナノキャリア中にカプセル化される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

合成ナノキャリアが、脂質ナノ粒子、ポリマー性ナノ粒子、金属ナノ粒子、界面活性剤ベースのエマルジョン、 dendri mer、バッキーボール、ナノワイヤ、ウイルス様粒子またはペプチドもしくはタンパク質粒子を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 12】

合成ナノキャリアが、ポリマー性合成ナノキャリアである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

ポリマー性合成ナノキャリアが、疎水性ポリエステルを含む、請求項 12 に記載の方法

40

【請求項 14】

疎水性ポリエステルは、P L A、P L G、P L G A またはポリカプロラク톤を含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

ポリマー性合成ナノキャリアがさらに、P E G を含む、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

P E G が、P L A、P L G、P L G A またはポリカプロラク톤に抱合されている、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

50

ポリマー性合成ナノキャリアが、PLA、PLG、PLGAまたはポリカプロラクトン、および、PLA、PLG、PLGAまたはポリカプロラクトンに抱合されているPEGを含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

ポリマー性合成ナノキャリアが、PLAおよびPLA-PEGを含む、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

合成ナノキャリアの動的光散乱を用いて得られる粒子サイズ分布の平均が、100nmより大きな直径である、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

直径が、110nm、120nm、130nm、140nmまたは150nmより大きい、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

直径が、200nmより大きい、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

直径が、250nmより大きい、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

直径が、500nmより大きい、請求項19～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

直径が、450nmより小さい、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

直径が、400nmより小さい、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

直径が、350nmより小さい、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

直径が、300nmより小さい、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

直径が、250nmより小さい、請求項19～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

合成ナノキャリアのアスペクト比が、1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:5、1:7または1:10以上である、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

合成ナノキャリアの免疫抑制薬の負荷量が、重量により、7～12%または8～12%である、請求項1～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

合成ナノキャリアの免疫抑制薬の負荷量が、重量により、7～10%または8～10%である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

合成ナノキャリアの免疫抑制薬の負荷量が、重量により、7%、8%、9%、10%、11%、または12%である、請求項30に記載の方法。

【請求項33】

請求項1～32のいずれか一項に記載されるような、本明細書に定義されるとおりのIgプロテアーゼ組成物のいずれか1つを1以上、および/または、請求項1～32のいずれか一項に記載されるような、本明細書に定義されるとおりの免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む組成物のいずれか1つを1以上、含む、組成物またはキット。

【請求項34】

1以上のIgプロテアーゼ組成物および/または免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む1以上の組成物が、有効量で存在する、請求項33に記載の組成物またはキット。

10

20

30

40

50

【請求項 35】

1以上の組成物の、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアが、凍結懸濁液で存在する、請求項33または34に記載の組成物またはキット。

【請求項 36】

凍結懸濁液はさらに、PBSを含む、請求項35に記載の組成物またはキット。

【請求項 37】

免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む1以上の組成物が、凍結乾燥形態で存在する、請求項33～36のいずれか一項に記載の組成物またはキット。

【請求項 38】

組成物またはキットがさらに、0.9%塩化ナトリウム、USPを含む、請求項33～37のいずれか一項に記載の組成物またはキット。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)の下で、2020年11月4日に出願された米国仮出願第63/109,760号の優先権の利益を主張し、その内容は、それら全体が参照されることによって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本発明の分野

本発明は、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアと組み合わせて、免疫グロブリン(Ig)プロテアーゼを投与するための方法に、および、関連する組成物に、少なくとも一部関連する。本明細書に提供される方法および組成物は、腎症などの腎臓疾患の処置などの、処置の方法に使用することができる。

【発明の開示】

【0003】

発明の概要

腎症は、腎臓機能の劣化である。腎症の一形態である、免疫グロブリンA(IgA)腎症は、腎臓の糸球体におけるIgAの沈着および集積によって引き起こされ、末期腎疾患を導く、慢性腎臓疾患である。目下、IgA腎症の既存の治療法は存在せず、および、疾患は、血圧およびコレステロール疾患を低下させることによって管理される。IgAプロテアーゼは、腎臓からIgAを取り除くために使用され得る；しかしながら、IgAプロテアーゼは、細菌によって産生され、およびしたがって、免疫原性であり、および、治療的投与に不適當である。 30

【0004】

本明細書に記載のとおり、Igプロテアーゼを、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアとともに投与することにより、プロテアーゼに対する免疫応答(抗Igプロテアーゼ抗体応答など)を阻害または低減することができ、その結果、Igプロテアーゼを繰り返しておよび/または治療的に投与することが実行可能となること、見出されている。本明細書に提供されるのは、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアと組み合わせた、免疫グロブリン(Ig)プロテアーゼの投与に関連する、方法および組成物である。提供される方法または組成物のいずれか1つのいくつかの態様において、プロテアーゼは、IgAプロテアーゼである。提供される方法または組成物のいずれか1つのいくつかの態様において、プロテアーゼは、IgGプロテアーゼである。提供される方法または組成物のいずれか1つのいくつかの態様において、プロテアーゼは、細菌起源である。本明細書に提供される方法のいずれか1つのいくつかの態様において、対象は、IgA腎症などのIg腎症などの、免疫グロブリン沈着疾患または障害を有するか、またはそのリスクがある。本明細書に提供されるのは、本明細書に記載のIgプロテアーゼのいずれか1つおよび/または本明細書に提供される免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアのいずれか1つの集団を含む、組成物 40 50

またはキットである。

【0005】

本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、免疫抑制薬は、合成ナノキャリア中にカプセル化されている。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、免疫抑制薬は、スタチン、mTORインヒビター、TGF-シグナル伝達剤、コルチコステロイド、ミトコンドリア機能のインヒビター、P38インヒビター、NF- κ Bインヒビター、アデノシン受容体アゴニスト、プロスタグランジンE2アゴニスト、ホスホジエステラーゼ4インヒビター、HDACインヒビターまたはプロテアソームインヒビターを含む。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、免疫抑制薬は、mTORインヒビターである。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、mTORインヒビターは、ラパログである。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、ラパログは、ラパマイシンである。

10

【0006】

本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、合成ナノキャリアは、脂質ナノ粒子、ポリマー性ナノ粒子、金属ナノ粒子、界面活性剤ベースのエマルション、デンドリマー、バッキーボール、ナノワイヤ、ウイルス様粒子またはペプチドもしくはタンパク質粒子を含む。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、合成ナノキャリアは、ポリマー性合成ナノキャリアである。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、ポリマー性合成ナノキャリアは、疎水性ポリエステルを含む。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、疎水性ポリエステルは、PLA、PLG、PLGAまたはポリカプロラクトンを含む。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、ポリマー性合成ナノキャリアはさらに、PEGを含む。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、PEGは、PLA、PLG、PLGAまたはポリカプロラクトンに抱合されている。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、ポリマー性合成ナノキャリアは、PLA、PLG、PLGAまたはポリカプロラクトンおよびPLA、PLG、PLGAまたはポリカプロラクトンに抱合されたPEGを含む。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、ポリマー性合成ナノキャリアは、PLAおよび/またはPLA-PEGを含む。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、合成ナノキャリアは、本明細書に提供される例示される方法のいずれか1つに従って記載されるもの、またはこれによって得ることができるものである。

20

30

【0007】

本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、合成ナノキャリアの動的光散乱を使用して得られた粒子サイズ分布の平均は、100nmまたは110nmより大きい直径である。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、120nm、130nm、140nmまたは150nmより大きい。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、200nmより大きい。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、250nmより大きい。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、500nm未満である。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、450nm未満である。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、400nm未満である。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、350nm未満である。本明細書に提供される方法または

40

50

組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、300nm未満である。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、250nm未満である。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、直径は、200nm未満である。

【0008】

本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、合成ナノキャリアのアスペクト比は、1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:5、1:7または1:10に等しいかまたはこれより大きい。

【0009】

本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、合成ナノキャリアの免疫抑制薬の負荷量は、7~12%または8~12重量%である。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、合成ナノキャリアの免疫抑制薬の負荷量は、7~10%または8~10重量%である。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、合成ナノキャリアの免疫抑制薬の負荷量は、9~11重量%である。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、合成ナノキャリアの免疫抑制薬の負荷量は、7%、8%、9%、10%、11%または12重量%である。

【0010】

一側面においては、組成物または1以上の組成物を含むキットは、単独で、または、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む1以上の組成物と組み合わせて、Igプロテアーゼを含む。Igプロテアーゼを含む各組成物は、組成物またはキットのいずれか1つにおいて、本明細書に提供されるとおりのIgプロテアーゼを含む組成物のいずれか1つであり得る。免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む各組成物は、組成物またはキットのいずれか1つにおいて、本明細書に提供されるとおりの免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む組成物のいずれか1つであり得る。免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む各組成物は、組成物またはキットのいずれか1つにおいて、凍結乾燥形態で存在し得る。免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む各組成物は、組成物またはキットのいずれか1つにおいて、凍結懸濁液で存在し得る。組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、凍結された懸濁液はさらに、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を含む。組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、凍結乾燥形態はさらに、PBSおよび/またはマニトールを含む。組成物またはキットのいずれか1つの一態様において、組成物またはキットはさらに、0.9%塩化ナトリウム、USPを含む。

【図面の簡単な説明】

【0011】

図の簡単な記載

【図1】図1は、X軸に示されるとおり、IgAプロテアーゼまたはIgAプロテアーゼおよび1mg/kg、3mg/kg、および10mg/kg IgAプロテアーゼのラパマイシン(ImmTOR)および100μgまたは300μg ImmTORを含む合成ナノキャリアの単回用量の投与後の、抗IgAプロテアーゼIgG力価を説明するグラフである。抗体力価は、投与(0日)の7日後、47日後、および159日後に測定された。

【発明を実施するための形態】

【0012】

発明の詳細な説明

本発明を詳細に記載する前に、本発明は、特に例示される材料またはプロセスのパラメータに限定されるものではなく、したがって、無論変化してもよいことが理解されるべきである。また、本明細書において用いられる用語は、単に発明の特定の態様を記載することを目的とするものであって、本発明に記載するための代替的な用語の使用の限定要因となることを意図するものではないことも、理解されるべきである。

本明細書において引用される全ての刊行物、特許および特許出願は、上記または下記の

いずれにおいても、本明細書によりその全体において全ての目的のために参考として援用される。

【0013】

本明細書および添付の請求の範囲において用いられる場合、単数形「a」、「an」および「the」は、内容が明らかに他を示さない限りにおいて、複数の指示物を含む。例えば、「a polymer」に対する参照は、2つ以上のかかる分子の混合物、または単一のポリマー種の異なる分子量のものの混合物を含み、「合成ナノキャリア」に対する参照は、2つ以上のかかる合成ナノキャリアまたは複数のかかる合成ナノキャリアの混合物を含み、「プロテアーゼ」に対する参照は、2つ以上のかかるプロテアーゼまたは複数のかかるプロテアーゼの混合物を含み、「免疫抑制薬」に対する参照は、2以上のかかる材料または複数のかかる免疫抑制薬分子の混合物などを含む。

10

【0014】

本明細書において用いられる場合、用語「含む (comprise)」またはそのバリエーション、例えば「含む (comprises)」または「含むこと (comprising)」は、任意の列記される完全体 (integer) (例えば特色 (a feature)、要素 (element)、特徴 (characteristic)、特性 (property)、方法 / プロセスのステップ (method/process step) もしくは限定要因 (limitation))、または完全体の群 (例えば特色 (features)、要素 (elements)、特徴 (characteristics)、特性 (properties)、方法 / プロセスのステップ (method/process steps) もしくは限定要因 (limitations)) の包含を示すように読まれるべきであるが、任意の他の完全体または完全体の群の除外を示すものとして読まれるべきではない。したがって、本明細書において用いられる場合、用語「含むこと (comprising)」は、包括的であって、さらなる、列記されていない完全体または方法 / プロセスのステップを除外するものではない。

20

【0015】

本明細書において提供される組成物および方法のうちのいずれか1つの態様において、「含むこと (comprising)」は、「から本質的になる (consisting essentially of)」または「からなる (consisting of)」により置き換えることができる。句「から本質的になる (consisting essentially of)」は、本明細書において、特定の完全体またはステップ、ならびに請求される発明の特徴または機能に対して物質的に影響を及ぼさないものを必要とするように用いられる。本明細書において用いられる場合、用語「からなる (consisting)」は、列記される完全体 (integer) (例えば特色 (a feature)、要素 (element)、特徴 (characteristic)、特性 (property)、方法 / プロセスのステップ (method/process step) もしくは限定要因 (limitation))、または完全体の群 (例えば特色 (features)、要素 (elements)、特徴 (characteristics)、特性 (properties)、方法 / プロセスのステップ (method/process steps) もしくは限定要因 (limitations)) のみの存在を示すように用いられる。

30

【0016】

A. 導入

免疫グロブリン (Ig) は、形質細胞 (白血球) によって産生される糖タンパク質分子である。抗体として、これらは、細菌およびウイルスなどの、具体的な抗原を認識し、およびこれに結合し、ならびにそれらの破壊を支援する。ある病的な状態において、Ig は、組織または器官に蓄積し、臓器機能を損ない得る。

40

【0017】

例として、IgA腎症は、糸球体間質におけるガラクトース欠損IgA1免疫グロブリンの堆積によって特徴付けられ、および、慢性腎臓疾患および腎不全の発症の主導的な寄与体である。腎臓においてこの正常でないIgA1およびその蓄積を形成する遺伝子または環境の原因は、IgA腎症の発症を結果として生じ得る。診断の時点における高血圧症、タンパク質尿および推計糸球体濾過率 (GFR) の減少は、予後不良に関連する。それは、腎機能が徐々に喪失すること、および、結局は、およそ30~40%の患者における末期腎疾患を結果として生じる。IgA腎症の処置のための承認された治療法は存在しな

50

い。動物モデルにおける研究により、I g Aプロテアーゼの、傷害性のI g Aを腎臓から取り除き、および、腎機能障害のマーカーを改善する能力が確立された；しかしながら、I g Aプロテアーゼ使用の障壁は、プロテアーゼの細菌起源であり、これは、それを免疫原性とする。

【0018】

I gプロテアーゼは、それらの対応するサブタイプI gにおける特定の結合を切断するタンパク質分解酵素である（例として、I g Aプロテアーゼは、ヒトI g A 1ヒンジ領域配列における特定の結合を切断する）。I gプロテアーゼは、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Haemophilus influenzae*、および*Streptococcus pneumoniae*などの細菌によって分泌される。それらの細菌起源に起因して、I gプロテアーゼは、ヒトにおいて高度に免疫原性である（例として、Gholami et al., *Microbiol J.*, 2020, 14:229-33; von Pawel-Rammington, *J Innate Immun* 2012; 4:132-140; Mistry et al., *Int J Biochem Cell Biol.*, 2006; 38(8): 1244-8; Tsirpouchtsidis et al., *Infection and Immunity*, 2002; 70(1): 335-344; Lomholt et al., *Infect Immun.* 1993 Nov; 61(11):4575-81; Brooks et al., *J Infect Dis.* 1992 Dec; 166(6):1316-21を参照のこと。）

10

【0019】

本明細書に提供される方法および組成物は、例えば、望ましくない免疫応答を低減または除去する（例として、抗I gプロテアーゼ抗体を低減または除去することによって、有効なおよび効率的なI gプロテアーゼ（例として、I g Aプロテアーゼ）の投与を可能にする。驚くべきことに、これらの効果は、本明細書に記載された方法を実践することによって、または、本明細書に提供される組成物を投与することによって、達成され得ることが見出されている。例えば、驚くべきことに、I gプロテアーゼ（例として、I g Aプロテアーゼ）および免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを用いる組み合わせ処置は、抗I gプロテアーゼ抗体を低減または除去することができる。

20

本発明は、以下に、より詳細に直ちに記載されるだろう。

【0020】

B. 定義

「投与すること」または「投与」または「投与する」は、対象における薬理学的な結果が存在するよう様式において、対象に材料を与えることを意味する。これは、別の臨床医または対象自体を含む別の対象に投与を行うように誘導または指示することによる、直接的または間接的な投与であってもよい。用語は、いくつかの態様において、「投与を引き起こすこと」を包含するように意図される。「投与を引き起こすこと」は、別の当事者に材料を投与することを直接的又は間接的に、引き起こすこと、促すこと、奨励すること、支援すること、誘導すること、または管理することを意味する。

30

【0021】

対象への投与のための組成物または用量の文脈において、「有効な量」は、対象における1以上の所望される応答を生ずる、例として、対象の腎臓などにおける抗I gプロテアーゼ免疫応答（単数または複数）、生理学的I g（例として、I g A）沈着を低減または除去する、組成物または用量の量を指す。したがって、いくつかの態様において、有効な量は、本明細書に提供されるとおりの、1以上の所望される治療的効果および/または免疫応答を生ずる、本明細書に提供される組成物または用量のいずれかの量である。この量は、*in vitro*または*in vivo*目的のためである。*in vivo*目的のために、量は、臨床医が、これを必要とする対象のための臨床的利益を有するであろうと考えるものであり得る。

40

【0022】

有効な量は、望ましくない応答のレベルを低減させることを含み得るが、いくつかの態様においては、それは、望ましくない応答を完全に予防することを含む。有効な量はまた、望ましくない免疫応答の発生を遅延させることを含んでもよい。有効である量はまた、所望される治療上のエンドポイントまたは所望される治療結果を生ずる量であってよい。他の態様において、有効な量は、治療上のエンドポイントまたは結果などの所望される応

50

答のレベルを増強することを含み得る。有効な量は、好ましくは、本明細書において提供される対象のいずれか1つにおいて、治療的結果またはエンドポイント、および/または、処置に対する抗Igプロテアーゼ抗体の低減または除去、および/または、IgA腎症などのIg腎症などの沈着疾患または障害の予防をもたらす。前述のもののいずれかの達成は、慣用的な方法によりモニタリングすることができる。

【0023】

提供される組成物および方法のいずれか1つの他の態様において、有効量は、測定可能な所望の免疫応答、例として、(例として、Igプロテアーゼに対する)免疫応答の測定可能な減少を生じる量である。

【0024】

有効な量は、無論、処置されている特定の対象；状態、疾患または障害の重篤度；年齢、身体状態、サイズおよび体重を含む個々の患者のパラメーター；処置の期間；併用治療(あれば)の性質；投与の特定の経路、ならびに健康管理者の知識および専門技術の範囲内の類似の要因に依存するであろう。これらの要因は、当業者に周知であり、慣用的な実験のみを用いて取り組むことができる。一般に、最大用量、すなわち正常な医学的判断に従って、最高安全用量が使用されることが好ましい。しかしながら、患者が、医療上の理由、心理的理由、または事実上の何らかの他の理由で、より低い用量または忍容可能な用量を主張する可能性があることを当業者は理解するであろう。

【0025】

本発明の組成物のいずれか1つにおける、または、本発明の方法のいずれか1つにおいて使用される構成要素の用量は、組成物中の構成要素の量、投与された対象によって受容される夫々の構成要素の実際の量、または、ラベル上に出現する量(ラベルの用量としてもまた、本明細書において称される)を指し得る。一般に、Igプロテアーゼおよび免疫抑制薬の用量は、Igプロテアーゼおよび免疫抑制薬の量を指す。代替的に、用量は、免疫抑制薬の所望される量を提供する合成ナノキャリア(例として、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリア)の数に基づき投与され得る。

【0026】

「抗Igプロテアーゼ抗体応答」は、投与されたIgプロテアーゼに対する抗体を産生する免疫応答を指す。免疫応答は、Igプロテアーゼと干渉し、または、その効果を中和し、それによって、その薬物動態および有効性に影響し得る。加えて、アレルギー反応、補体活性化、および他の有害事象は、かかる応答の発生に関連し、それによって、Igプロテアーゼ安全性に影響し得る。したがって、本明細書に提供される組成物および方法は、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアの投与を用いて、抗Igプロテアーゼ応答を低減または阻害することができる。これは、初回組み合わせ用量(Igプロテアーゼおよび免疫抑制薬を含む合成ナノキャリア)を与えられていない対象における同じレベルの免疫応答を促進しない、Igプロテアーゼに対する寛容性の誘導、および/または、Igプロテアーゼのこれに続く投与(免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアの有無にかかわらず)を結果として生じ得る。

【0027】

「免疫応答を査定すること」とは、*in vitro*または*in vivo*での免疫応答のレベル、その存在または不在、その低減、その増大などの、任意の測定または決定を指す。かかる測定または決定は、対象から得られる1つ以上の試料において行うことができる。かかる査定は、本明細書において提供されるか、当該分野において他に公知の方法のいずれかを用いて行うことができる。査定することは、対象からの試料中などの、抗Igプロテアーゼ力価を査定することであってもよい。

【0028】

「付着する」または「付着される」または「カップリングする」または「カップリングされる」(および類似のもの)は、1つの実体(例えば部分)を別のものに化学的に会合させることを意味する。いくつかの態様において、付着は、共有結合性であり、これは、付着が、2つの実体の間の共有結合の存在に関して起こることを意味する。非共有結合性

10

20

30

40

50

の態様において、非共有結合性付着は、電荷相互作用、アフィニティー相互作用、金属配位、物理的吸着、ホスト-ゲスト相互作用、疎水性相互作用、T Tスタッキング相互作用、水素結合相互作用、ファン・デル・ワールス相互作用、磁気相互作用、静電相互作用、双極子-双極子相互作用および/またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、非共有結合性相互作用により媒介される。態様において、カプセル化は、付着の形態である。

【0029】

本明細書で使用される「平均」とは、特に明記しない限り算術平均を指す。

「同時製剤化された」は、材料が物理的に密接に接触したか、または、共有結合的にまたは非共有結合的に化学的に付着した、充填され、および、完成した医薬剤形を生成するように、指し示された材料が加工されることを意味する。本明細書に使用されるとき、「同時製剤化されていない」は、指し示された材料が、物理的に密接に接触しておらず、および、化学的に付着していないことを意味する。いくつかの態様において、Igプロテアーゼおよび本明細書に記載の免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアは、対象への投与に先立ち同時製剤化されていない。

10

【0030】

本明細書に使用されるとき、用語「併用治療」は、2以上の材料/剤の組み合わせの使用を含む、治療法を規定することを意図する。よって、本出願における「併用治療」、「組み合わせ」および材料/剤の「組み合わせ」の使用への参照は、同じ全体の処置計画の一部として投与される材料/剤を指し得る。そのため、2以上の材料/剤の各々の用法用量は、異なり得る：各々は、同時にまたは異なる時期に投与され得る。したがって、材料/剤の組み合わせは、同じ医薬製剤（すなわち、一緒に）、または異なる医薬製剤（すなわち、個別に）のいずれかで、連続して（例として、前または後）または同時に投与されることが理解されるだろう。同時に同じ製剤であるのは、統一された製剤であり、これに対し、同時に異なる医薬製剤であるのは、非統一である。併用治療における2以上の材料/剤の各々の用法用量はまた、投与ルートに関して異なり得る。

20

【0031】

「同時期に（concomitantly）」は、生理学的または免疫応答においてモジュレーションを提供するように、時間において相関する、好ましくは、時間において十分に相関する様式で、2以上の材料/剤を対象に投与すること、および、さらにより好ましくは、2つ以上の材料/剤が組み合わせで投与されることを意味する。態様において、同時期投与は、特定された期間内の、2以上の材料/剤の投与を包含する。態様において、2以上の材料/剤は、連続して投与される。態様において、材料/剤は、同時期に繰り返して投与され得る；それは、1を超える場合における同時期投与である。本明細書に提供される方法または組成物の態様のいずれか1つにおいて、Igプロテアーゼおよび合成ナノキャリアは、同時期にまたは同時期に繰り返して投与され得る。

30

【0032】

「決定すること」または「決定する」は、実際の関係性を確認することを意味する。決定することは、これらに限定されないが、実験を実施すること、または、予測を行うことを包含する、数多の方法で達成され得る。実例として、Igプロテアーゼおよび免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアの用量は、試験用量で出発し、および、公知のスケーリング技法（非比例的スケーリングまたは等尺性スケーリングなど）を使用して決定され、投与のための用量を決定し得る。かかるものはまた、本明細書に提供されるとおりのプロトコルを決定するために使用され得る。別の態様において、用量は、対象において様々な用量を試験することによって、すなわち、体験に基づく直接的な実験法およびデータをガイドすることを介して、決定され得る。態様において、「決定すること」または「決定する」は、「決定を引き起こすこと」を含む。「決定を引き起こすこと」は、実際の関係を確認するために、引き起こすこと、促進すること、奨励すること、補助すること、誘導すること、または、管理すること、または、その全体について実体と協調して作用することを意味する：直接的にまたは間接的に、またははっきりとまたは暗に行うことを包含する。

40

50

【 0 0 3 3 】

「剤形」は、対象への投与に好適な媒体、担体、ビヒクル、またはデバイス中の薬理的および/または免疫学的に活性な材料を意味する。本明細書に提供される組成物または用量のいずれか1つは、剤形であってもよい。

「用量」は、所与の時間、対象に投与するための薬理的に活性な材料の特定の量を指す。いくつかの態様において、I g プロテアーゼの用量は、I g プロテアーゼの重量を指す（すなわち、I g プロテアーゼを含む組成物のいずれかの他の構成要素の重量なしのタンパク質）。また、いくつかの態様において、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを含む組成物について記載される用量は、（すなわち、合成ナノキャリア材料の重量、または、合成ナノキャリア組成物の他の構成要素のいずれかなしの）免疫抑制薬の重量を指す。投与のための用量に言及する場合、本明細書に提供される方法、組成物またはキットのいずれか1つの態様において、本明細書に提供される用量のいずれか1つは、ラベル/ラベル用量に現れる用量である。

10

【 0 0 3 4 】

「カプセル化する（encapsulate）」とは、合成ナノキャリア中の物質のうちの少なくとも一部を封入する（enclose）ことを意味する。いくつかの態様において、物質は、合成ナノキャリア中に完全に封入される。他の態様において、封入される物質のうちの大部分または全てが、合成ナノキャリアに対して外部の局所環境に暴露されない。他の態様において、50%、40%、30%、20%、10%または5%（重量/重量）以下が、局所環境に暴露される。カプセル化は、吸収とは区別される。吸収は、物質のうちの大部分または全てを合成ナノキャリアの表面上に置き、物質が、合成ナノキャリアに対して外部の局所環境に暴露されたままにする。本明細書に提供される方法または組成物のうちのいずれか1つの態様において、免疫抑制薬は、合成ナノキャリア内にカプセル化されている。

20

【 0 0 3 5 】

「産生すること」は、免疫応答（例として、寛容原性の免疫応答）などの、作用または応答が、直接的または間接的のいずれかで、生じさせることを意味する。

【 0 0 3 6 】

「疎水性ポリエステル」は、1以上のポリエステルポリマーまたはその単位を含む、および、疎水性特徴を有する、いずれかのポリマーを指す。ポリエステルポリマーは、これらに限定されないが、PLA、PLGA、PLGおよびポリカプロラク톤を包含する。

30

「疎水性の」は、水への水素結合に実質的に参加しない材料を指す。かかる材料は、一般に非極性、主に非極性、または中性に荷電している。合成ナノキャリアは、完全に、疎水性ポリエステルまたはその単位から構成されてもよい。しかしながら、いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、他のポリマーまたはその単位と組み合わせて、疎水性ポリエステルまたはその単位を含む。これらの他のポリマーまたはその単位は、疎水性であってもよいが、必ずしもそうでなくてもよい。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、疎水性ポリエステルに加えて、1以上の他のポリマーまたはその単位を包含するとき、疎水性ポリエステルを含む、他のポリマーまたはその単位のマトリックスは、全体として疎水性であり得る。本発明において使用することができ、および、疎水性ポリエステルを含む、合成ナノキャリアの例は、米国公開番号US 2016/0128986およびUS 2016/0128987において見出すことができ、および、かかる合成ナノキャリアおよびかかる合成ナノキャリアの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【 0 0 3 7 】

「対象を同定すること」は、臨床医が、対象を本明細書に提供される方法または組成物から利益を得る可能性があるものとして認識することを可能にするいずれかの作用または一連の作用である。好ましくは、同定された対象は、I g A 腎症などのI g A 腎症などのI g 沈着疾患または障害を有する、または、これを有するリスクのある、ならびに/あるいは、I g プロテアーゼの投与の必要がある、または、これから利益を受けることができる対象である。作用または一連の作用は、直接的または間接的のいずれかであり得る。本

50

明細書に提供される方法のいずれか1つの一態様において、方法はさらに、本明細書に提供されるとおりの方法または組成物を必要とする対象を同定することを含む。

【0038】

「免疫グロブリン」または「Ig」は、抗原を認識し、および、これへ結合する糖タンパク質分子である。免疫グロブリンは、クラスによって、または、サブクラスまたは免疫グロブリンアイソタイプによって分類することができる。いくつかの態様において、特定のクラスまたはアイソタイプの免疫グロブリンは、異なるクラスまたはアイソタイプの別の免疫グロブリンと比べて、構造および/または生物学的機能において異なり得る。「免疫グロブリンアイソタイプ」は、免疫グロブリンが含有する重鎖に従う、免疫グロブリンの分類を指す(例として、IgAは、アルファ重鎖を含有し、IgDは、デルタ重鎖を含有し、IgEは、イプシロン重鎖を含有し、IgGは、ガンマ重鎖を含有し、およびIgMは、ミュー重鎖を含有する)。いくつかの態様において、免疫グロブリンアイソタイプは、異なる免疫グロブリンアイソタイプと比べて、機能および/または抗原応答において異なり得る。いくつかの態様において、免疫グロブリンアイソタイプはさらに、サブクラス(例として、IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG2、IgG2a、IgG2b、IgG3、IgG4;またはIgM)によって分類される。当該技術分野において知られている様々な免疫グロブリンアイソタイプのいずれかは、本開示によって企図される。

10

【0039】

「免疫グロブリン(Ig)プロテアーゼ」は、1以上の免疫グロブリンを切断する酵素を指す。

20

「免疫グロブリン(Ig)沈着疾患または障害」は、Igタンパク質の異常な沈着から結果として生じるいずれかの病態を指す。いくつかの態様において、Ig沈着疾患または障害は、IgA腎症などのIg腎症である。

【0040】

「免疫抑制薬」は、本明細書に使用されるとき、抗原に特異的な寛容原性の免疫応答を引き起こすことができる化合物を意味し、本明細書ではまた、「免疫抑制性効果」とも称される。免疫抑制性効果は、一般には、望ましくない免疫応答を低減、阻害、または予防する、あるいは、特異的抗原に対する所望される免疫応答(調節性免疫応答など)を促進する抗原提示細胞(APC)によるサイトカインまたは他の因子の産生または発現を指す。APCが、このAPCによって提示される抗原を認識する免疫細胞に対する免疫抑制機能を獲得するとき(免疫抑制効果の下)、免疫抑制効果は、提示される抗原に対して特異的であるといわれる。

30

【0041】

免疫抑制薬として、これらに限定されないが、以下が挙げられる:スタチン; mTORインヒビター、例えばラパマイシンまたはラパマイシンアナログ; TGF-シグナル伝達剤; TGF-受容体アゴニスト; ヒストンデアセチラーゼインヒビター、例えばトリコスタチンA; 副腎皮質ステロイド; ミトコンドリアの機能のインヒビター、例えばロテノン; P38インヒビター; NF-インヒビター、例えば6Bio、デキサメタゾン、TCPA-1、IKK-VII; アデノシン受容体アゴニスト; プロスタグランジンE2アゴニスト(PGE2)、例えばミソプロストール; ホスホジエステラーゼインヒビター、例えばホスホジエステラーゼ4インヒビター(PDE4)、例えばロリプラム; ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)インヒビター、プロテアソームインヒビター; キナーゼインヒビター; Gタンパク質共役受容体アゴニスト; Gタンパク質共役受容体アンタゴニスト; グルココルチコイド; レチノイド; サイトカインインヒビター; サイトカイン受容体インヒビター; サイトカイン受容体アクチベーター; ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アンタゴニスト; ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アゴニスト; ヒストンデアセチラーゼインヒビター; カルシニューリンインヒビター; ホスファターゼインヒビター; PI3KBインヒビター、例えばTGX-221; オートファジーインヒビター、例えば3-メチルアデニン; アリール炭化水素受容体インヒビター; プロテアソームインヒビタ

40

50

ー I (P S I) ; および酸化 A T P、例えば P 2 X 受容体遮断薬。免疫抑制薬はまた、以下を包含する ; I D O、ビタミン D 3、シクロスポリン、例えばシクロスポリン A、アリアル炭化水素受容体インヒビター、リスベラトロール、アザチオプリン (A z a)、6 -メルカプトプリン (6 - M P)、6 - チオグアニン (6 - T G)、F K 5 0 6、サングリフェリン (sanglifelin) A、サルメテロール、ミコフェノール酸モフェチル (M M F)、アスピリンおよび他の C O X インヒビター、ニフルミン酸、エストリオールおよびトリプタイド。態様において、免疫抑制薬は、本明細書に提供される剤のいずれかを含み得る。

【 0 0 4 2 】

免疫抑制薬は、A P C に免疫抑制効果を直接提供する化合物であり得るか、またはそれは、免疫抑制効果を間接的に (すなわち、投与後にいくらか処理された後) 提供する化合物であり得る。したがって、免疫抑制薬は、本明細書に提供される化合物のいずれかのプロドラッグ形態を包含する。

10

【 0 0 4 3 】

本明細書に提供される方法または組成物のいずれか 1 つの態様において、本明細書に提供される免疫抑制薬は、合成ナノキャリアと共に製剤化されている。好ましい態様において、免疫抑制薬は、合成ナノキャリアの構造を構成する材料に追加される要素である。例えば、合成ナノキャリアが 1 以上のポリマーから構成される一態様において、免疫抑制薬は、1 以上のポリマーに追加される、およびそれに付着される (例として、カップリングされる) 化合物である。別の例として、合成ナノキャリアが 1 以上の脂質から構成される一態様において、免疫抑制薬は、1 以上の脂質に再度追加される、およびそれに付着される薬剤である。合成ナノキャリアの材料がまた免疫抑制効果を結果として生じる場合のような態様において、免疫抑制薬は、免疫抑制効果を結果として生じる合成ナノキャリアの材料に加えて存在する要素である。

20

【 0 0 4 4 】

他の例示の免疫抑制薬は、これらに限定されないが、小分子薬物、天然産物、抗体 (例として、C D 2 0、C D 3、C D 4 に対する抗体)、生物製剤をベースとした薬物、炭水化物をベースとした薬物、ナノ粒子、リポソーム、R N A i、アンチセンス核酸、アプタマー、メトトレキサート、N S A I D ; フィンゴリモド ; ナタリズマブ ; アレムツズマブ ; 抗 C D 3 ; タクロリムス (F K 5 0 6)、等々を包含する。さらなる免疫抑制薬は、当

30

【 0 0 4 5 】

「負荷量」は、合成ナノキャリアを含む組成物において含むとき、例えば、これにカップリングされるとき、全合成ナノキャリア中の材料の総乾燥処方重量に基づく組成物中の免疫抑制薬の量 (重量 / 重量) である。一般に、かかる負荷量は、合成ナノキャリアの集合全体にわたる平均として計算される。一態様において、負荷量は、合成ナノキャリア全体の平均で、0 . 1 % と、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 % または 5 0 % との間である。別の態様において、負荷量は、合成ナノキャリア全体の平均で、1 % と、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 % または 5 0 % との間である。さらなる態様において、負荷量は、1 % と、1 5 % との間である。別の態様において、負荷量は、1 % と、1 0 % との間である。なおさらなる態様において、負荷量は、5 % と、1 5 % との間である。さらにさらなる態様において、負荷量は、7 % と、1 2 % との間である。さらにさらなる態様において、負荷量は、8 % と、1 2 % との間である。さらに別の態様において、負荷量は、7 1 % と、1 0 % との間である。さらに別の態様において、負荷量は、8 % と、1 0 % との間である。なおさらなる態様において、負荷量は、合成ナノキャリア全体の平均で、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、または 1 5 % である。本明細書で提供される方法、組成物またはキットのうちのいずれか 1 つにおいて、ラパマイシンなどの免疫抑制薬の負荷量は、本明細書に提供されるいずれか 1 つであってもよい。

40

【 0 0 4 6 】

50

懸濁液中のナノキャリアの免疫抑制薬（例として、ラパマイシン）負荷量は、ナノキャリア質量による試験物品のHPLC分析により決定されるようなナノキャリアの免疫抑制薬含量を分割することにより計算され得る。総ポリマー含量は、乾燥ナノキャリア質量の重量測定収量によって、または薬局方の方法に従ってナノキャリア溶液総有機含量の決定によってのいずれかにより測定され、PVA含有量に対して補正され得る。

【0047】

「合成ナノキャリアの最大寸法」とは、合成ナノキャリアの任意の軸に沿って測定されるナノキャリアの最大の寸法を意味する。「合成ナノキャリアの最小寸法」とは、合成ナノキャリアの任意の軸に沿って測定される合成ナノキャリアの最小の寸法を意味する。例えば、球体の合成ナノキャリアについては、合成ナノキャリアの最大および最小寸法は、
10 実質的に同一であり、その直径のサイズであろう。同様に、立方体状の合成ナノキャリアについて、合成ナノキャリアの最小寸法は、その高さ、幅または長さのうちの最小のものであり、一方、合成ナノキャリアの最大寸法は、その高さ、幅または長さのうちの最大のものであろう。一態様において、試料中の合成ナノキャリアの合計数に基づいて、試料中の合成ナノキャリアのうち少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%の最小寸法が、100nmに等しいかまたはこれより大きい。一態様において、試料中の合成ナノキャリアの合計数に基づいて、試料中の合成ナノキャリアのうち少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%の最大寸法が、5μmに等しいかまたはこれより小さい。好ましくは、試料中の合成ナノキャリアの合計数に基づいて、試料中の合成ナノキャリアのうち少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%の最小寸法が、110nmより大きく、より好ましくは120nmより大きく、より好ましくは130nmより大きく、より好ましくは150nmよりなお大きい。試料中の合成ナノキャリアの合計数に基づいて、試料中の合成ナノキャリアのうち好ましくは少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%の最大寸法が、5μm、4μm、3μm、2μm、1μm、500nm、450nm、400nm、350nmまたは300nm未満である。合成ナノキャリアの最大寸法と最小寸法とのアスペクト比は、態様に依存して変化し得る。例えば、合成ナノキャリアの最大寸法の最小寸法に対するアスペクト比は、1:1~1,000,000:1、好ましくは1:1~100,000:1、より好ましくは1:1~10,000:1、より好ましくは1:1~1000:1、なお
20 30 より好ましくは1:1~100:1、さらにより好ましくは1:1~10:1で変化し得る。

【0048】

好ましくは、試料中の合成ナノキャリアの合計数に基づいて、試料中の合成ナノキャリアのうち少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%の最大寸法は、3μmに等しいかまたはこれより小さく、より好ましくは2μmに等しいかまたはこれより小さく、より好ましくは1μmに等しいかまたはこれより小さく、より好ましくは800nmに等しいかまたはこれより小さく、より好ましくは600nmに等しいかまたはこれより小さく、より好ましくは500nmに等しいかまたはこれより小さい。好ましい態様において、試料中の合成ナノキャリアの合計数に基づいて、
40 試料中の合成ナノキャリアのうち少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%の最小寸法は、100nmと等しいかまたはこれより大きく、より好ましくは120nmと等しいかまたはこれより大きく、より好ましくは130nmと等しいかまたはこれより大きく、より好ましくは140nmと等しいかまたはこれより大きく、より好ましくは150nmとなお等しいかまたはこれより大きい。合成ナノキャリアの寸法（例えば有効直径）の測定値は、いくつかの態様において、液体（通常は水性）の媒質中に合成ナノキャリアを懸濁し、動的光散乱（DLS）を用いる（例えばBrookhaven ZetaPALS装置を用いる）ことにより得ることができる。例えば、合成ナノキャリアの懸濁液を、水性バッファーから精製水中に希釈して、約0.01~0.5mg/mLの最終的な合成ナノキャリア懸濁液濃度を達成することができる。希釈された懸
50

濁液は、DLS分析のための好適なキュベットの内部で直接調製しても、これに移してもよい。キュベットを、次いで、DLS中に置き、制御された温度に平衡化させ、次いで、媒質の粘性および試料の屈折率についての適切なインプットに基づいて、安定かつ再現可能な分布を得るために十分な時間にわたりスキャンすることができる。有効直径、または分布の平均を、次いで報告する。高アスペクト比、または、非球体の合成ナノキャリアの有効サイズを決定することは、より正確な測定値を得るために、電子顕微鏡などの増強技法を必要とし得る。合成ナノキャリアの「寸法」または「サイズ」または「直径」は、例えば、動的光散乱を用いて得られる、粒子サイズ分布の平均を意味する。

【0049】

「薬学的に受入可能な賦形剤」または「薬学的に受入可能なキャリア」は、組成物を処方するために薬理的に活性な材料と一緒に用いられる、薬理的に不活性な材料を意味する。薬学的に受入可能な賦形剤は、当該分野において公知の多様な材料を含み、これは、多糖（例えばグルコース、ラクトースなど）、抗菌剤などの保存剤、再構成補助剤、着色剤、食塩水（例えばリン酸緩衝化食塩水）、およびバッファーを含むが、これらに限定されない。本明細書に提供される組成物のいずれか1つは、薬学的に許容し得る賦形剤またはキャリアを包含し得る。

10

【0050】

「プロテアーゼ」は、ペプチド結合を切断および/または加水分解し、および、タンパク質をより小さい単位または単一のアミノ酸に分解または崩壊させることができる酵素を指す。プロテアーゼは、偏在性であり、および、（例として、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、金属、セリン、およびトレオニンの）触媒作用機構に基づいて、および/または、他のプロテアーゼと比べた配列類似性によって、分類することができる。異なるタイプのプロテアーゼは、異なる作用機序および生物学的プロセスにおける異なる役割を有する。本開示の好ましい態様において、プロテアーゼは、Igプロテアーゼである。好ましい態様において、Igプロテアーゼは、IgAまたはIgG分子などの1以上の標的免疫グロブリンを切断/加水分解する。

20

【0051】

「プロトコル」は、対象へ投与するパターンを意味し、および、1以上の物質の対象へのいずれかの投薬レジメンを包含する。プロトコルは、要素（または変数）から構成される；よって、プロトコルは、1以上の要素を含む。プロトコルのかかる要素は、投薬量、投薬頻度、投与ルート、投薬期間、投薬速度、投薬間の間隔、上記のいずれかの組み合わせ等を含み得る。いくつかの態様において、かかるプロトコルは、1以上の試験対象への本発明の1以上の組成物を投与するために使用されてもよい。これらの試験対象における免疫応答は、次いで、プロトコルが所望されるまたは所望されるレベルの免疫応答または治療効果を生じるのに有効であったか否かを決定するために査定され得る。いずれかの治療的および/または免疫学的効果が査定されてもよい。プロトコルの1以上の要素は、非ヒト対象などの試験対象においてこれまでに実証され、および次いで、ヒトプロトコルに翻訳されてもよい。例えば、非ヒト対象で実証される投薬量は、高度測定スケーリングまたは他のスケーリング方法などの確立された技法を使用して、ヒトプロトコルの要素としてスケーリングされ得る。プロトコルが所望される効果を有したか否かを、本明細書に提供されるか、さもなければ当該技術分野において知られているいずれかの方法を使用して決定され得る。例えば、試料は、本明細書に提供される組成物が特定の免疫細胞、サイトカイン、抗体等々が低減、生成、活性化などをされたか否かを決定するために、特定のプロトコルに従って投与された対象から得てもよい。例示的なプロトコルは、本明細書に提供される方法または組成物を用いて抗Igプロテアーゼ抗体の低減を結果として生じることが以前に示されたものである。免疫細胞の存在および/または数を検出するための有用な方法は、これらに限定されないが、フローサイトメトリー法（例として、FACS）、ELISpot、増殖応答、サイトカイン産生および免疫組織化学法を含む。免疫細胞マーカーの特定の染色のための抗体および他の結合剤は、市販されている。典型的には、かかるキットは、FACSをベースの検出、細胞の不均一な集団からの所望される細胞集団の

30

40

50

分離および/または定量を可能にする抗原のための染色試薬を含む。態様において、本明細書に提供される、数多の組成物は、プロトコルが構成される要素の1以上、または全てまたは実質的に全てを使用して、別の対象に投与される。いくつかの態様において、プロトコルは、本明細書に提供される方法または組成物を用いて、望ましくない免疫応答の低減（例として、抗Igプロテアーゼ抗体力価の低減）を結果として生じることが実証されている。

【0052】

「提供すること」は、本発明の実践のために必要とされる物品または一組の物品を供給する、個体が実施する、作用または一連の作用を意味する。作用または一連の作用は、直接または間接的のいずれかで行われ得る。

10

【0053】

「対象を提供すること」は、臨床医が対象と接触し、本明細書に提供される組成物を対象に投与するか、または本明細書で提供される方法を実施するいずれかの作用または一連の作用である。本明細書に提供される組成物または方法のいずれか1つの一態様において、対象は、Ig腎症などのIg沈着疾患または障害を有するかまたはこれを有するリスクがある対象である。作用または一連の作用は、直接的にまたは間接的のいずれかで行われてもよい。本明細書に提供される方法のいずれか1つの一態様において、方法は、対象を提供することをさらに含む。

【0054】

「ラパログ」とは、ラパマイシンおよび、ラパマイシン（シロリムス）（の類似体）に構造的に関連する分子を指す。ラパログの例としては、限定することなく、テムシロリムス（CCI-779）、デフォロリムス、エベロリムス（RAD001）、リダフォロリムス（AP-23573）、ゾタロリムス（ABT-578）が挙げられる。ラパログの追加の例は、例えば、WO公開WO1998/002441および米国特許第8,455,510号に見出すことができ、かかるラパログの開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つにおいて、免疫抑制薬は、ラパログであり得る。

20

【0055】

「Igプロテアーゼに対する免疫応答を低減すること」は、本明細書に使用されるとき、（すなわち、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアでの処置なしで）Igプロテアーゼの投与後に生じると予測されるであろうIgプロテアーゼに対する望ましくない免疫応答を低下または除去することを指す。いくつかの態様において、免疫応答における低減は、抗Igプロテアーゼ力価を決定することによって（例として、例1に記載されるとおりに）測定され得る。いくつかの態様において、免疫応答の低減は、少なくとも1週間、2週間、1月、2月、3月、4月または5月など、耐久的に低減される抗Igプロテアーゼ抗体力価である。いくつかの態様において、本明細書に提供される方法のいずれか1つの対象は、少なくとも1週間、2週間、1月、2月、3月、4月または5月、抗Igプロテアーゼ抗体の耐久的な低減または阻害を必要とする、対象である。

30

【0056】

「対象」は、ヒトおよび霊長類などの温血哺乳動物；鳥類；ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマおよびブタなどの飼育された家庭または農場の動物；マウス、ラットおよびモルモットなどの研究動物；魚類；爬虫類；動物園および野生の動物などを含む動物を意味する。本明細書に提供される、方法、組成物およびキットのいずれか1つにおいて、対象は、ヒトである。本明細書に提供される方法、組成物、およびキットのいずれか1つにおいて、対象は、本明細書に提供される状態のいずれか1つを有する対象などの、本明細書に提供される対象のうちのいずれか1つである。

40

【0057】

「合成ナノキャリア」は、天然において見出されない分散した物体であって、サイズが5マイクロンより小さいかまたはこれと等しい少なくとも1つの寸法を有するものを意味する。合成ナノキャリアは、これらに限定されないが、球状、立方体状、錐体状、長方形

50

、円柱状、環状体状等を含む、様々な種々の形状であってもよい。合成ナノキャリアは、1以上の表面を含む。

【0058】

合成ナノキャリアは、これらに限定されないが、1つまたは複数の脂質ベースのナノ粒子（本明細書においてまた、脂質ナノ粒子、すなわち、それらの構造を構成する材料のうちの大部分が脂質であるナノ粒子としても言及される）、ポリマー性ナノ粒子、金属ナノ粒子、界面活性剤ベースのエマルジョン、デンドリマー、バッキーボール、ナノワイヤ、ウイルス様粒子（すなわち、ウイルスの構造タンパク質から主に構成されるが、感染性ではないか、低い感染性を有する粒子）、ペプチドまたはタンパク質ベースの粒子（本明細書においてまた、タンパク質粒子、すなわち、それらの構造を構成する材料のうちの大部分がペプチドまたはタンパク質である粒子としても言及される）（アルブミンナノ粒子など）、および/または脂質-ポリマーナノ粒子などのナノ材料の組み合わせを用いて開発されるナノ粒子であってよい。合成ナノキャリアは、球状、立方体状、錐体状、長方形、円柱状、環状体状などを含むがこれらに限定されない、多様な異なる形状であってよい。合成ナノキャリアの例は、以下を含む：（1）Grefらに対する米国特許5,543,158において開示される生分解性ナノ粒子、（2）Saltzmanらに対する公開された米国特許出願20060002852のポリマー性ナノ粒子、（3）DeSimoneらに対する公開された米国特許出願20090028910のリソグラフィにより構築されたナノ粒子、（4）von Andrianらに対するWO 2009/051837の開示、（5）Penadesらに対する公開された米国特許出願2008/0145441において開示されるナノ粒子、（6）P. Paolicelli et al., 「Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles」 *Nanomedicine*. 5(6):843-853 (2010)において開示されるナノ沈殿された(nanoprecipitated)ナノ粒子、（7）Lookら、「Nanogel-based delivery of mycophenolic acid ameliorates systemic lupus erythematosus in mice」 *J. Clinical Investigation* 123(4):1741-1749 (2013)のもの、（8）Bachmannらに対する米国特許出願20060251677に開示された核酸付着ウイルス様粒子、（9）WO2010047839A1またはWO2009106999A2に開示されたウイルス様粒子、（10）P. Paolicelliら、「Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles」 *Nanomedicine*. 5(6):843-853 (2010)に開示されたナノ沈殿ナノ粒子、（11）米国公開2002/0086049に開示されたアポトーシス細胞、アポトーシス小体または合成もしくは半合成模倣物、あるいは、（12）Lookら、「Nanogel-based delivery of mycophenolic acid ameliorates systemic lupus erythematosus in mice」 *J. Clinical Investigation* 123(4):1741-1749(2013)のもの。

【0059】

合成ナノキャリアは、約100nmと等しいかまたはこれより小さい、好ましくは100nmと等しいかまたはこれより小さい最小寸法を有し、補体を活性化するヒドロキシル基を有する表面を含まないか、あるいは、補体を活性化するヒドロキシル基ではない部分から本質的になる表面を含んでいてもよい。態様において、約100nmと等しいかまたはこれより小さい、好ましくは100nmと等しいかまたはこれより小さい最小寸法を有する、合成ナノキャリアは、補体を実質的に活性化する表面を含まないか、あるいは、補体を実質的に活性化しない部分から本質的になる表面を含む。より好ましい態様において、約100nmと等しいかまたはこれより小さい、好ましくは100nmと等しいかまたはこれより小さい最小寸法を有する、本発明による合成ナノキャリアは、補体を活性化する表面を含まないか、あるいは、補体を活性化しない部分から本質的になる表面を含む。態様において、合成ナノキャリアは、ウイルス様粒子を除外する。態様において、合成ナノキャリアは、1:1、1:1.2、1:1.5、1:2、1:3、1:5、1:7と等しいかまたはこれよりより大きい、または1:10より大きいアスペクト比を有していてもよい。

【0060】

10

20

30

40

50

「標的免疫グロブリン」は、I g プロテアーゼによって切断される 1 以上の免疫グロブリンを指す。いくつかの態様において、標的免疫グロブリンは、特定のアイソタイプサブクラス中のすべての免疫グロブリンであり得る（例として、すべての I g G アイソタイプサブクラス、すべての I g A アイソタイプサブクラス、I g E、または I g D）。いくつかの態様において、標的免疫グロブリンは、特定の免疫グロブリンアイソタイプであり得る（例として、I g A 1、I g A 2、I g D、I g E、I g G 2、I g G 2 a、I g G 2 b、I g G 3、I g G 4；または I g M）。

【0061】

「処置すること」は、対象が投与に起因して得られる利益を有し得ること期待した、1 以上の治療の投与を指す。処置することは、対象を処置するために、別の臨床医または対象自体を含む別の対象を誘導または指示することによるなど、直接的または間接的であってもよい。

【0062】

「重量%」または「重量による%」は、1つの重量の別の重量に対する比率に 100 を掛けたものを指す。例えば重量%は、1つの成分の別のものに対する重量の比率に 100 を掛けたもの、または 1つの成分の重量の、2つ以上の成分の総重量に対する比率であり得る。一般に、合成ナノキャリアに関して、重量%は、合成ナノキャリアの集団全体の平均、または組成物もしくは懸濁液中の合成ナノキャリア全体の平均として測定される。

【0063】

C. 組成物および関連する方法

本明細書に提供されるのは、I g プロテアーゼ（例として、I g A プロテアーゼ）および/または免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアの組成物ならびに関連する方法であり、これらは、それを必要とする対象へ投与するのに有用である。一態様において、方法は、I g 沈着疾患または障害（例として、I g 腎症）を処置するためのものであり得る。本明細書に提供される組成物および方法は、抗 I g プロテアーゼ抗体形成の低減および/またはインヒビターが、I g プロテアーゼの投与、ならびに、合成ナノキャリアの投与を用いて達成することができる点で、対象に有益であり得る。

【0064】

免疫グロブリン (I g) プロテアーゼ

広範な種類の I g プロテアーゼは、本明細書に提供される方法または組成物のいずれか 1 つにおいて、本発明に従って使用され得る。本開示のいくつかの態様において、I g プロテアーゼは、天然に存在するまたは内在性の I g プロテアーゼまたはそのバリエーションから選択され得る。

【0065】

本開示のいくつかの態様において、I g プロテアーゼは、菌株由来である。いくつかの態様において、菌株は、Streptococcal 菌株である。いくつかの態様において、菌株は、Neisseria 菌株である。いくつかの態様において、菌株は、Clostridium 菌株である。いくつかの態様において、菌株は、Capnocytophaga 菌株である。いくつかの態様において、菌株は、Bacteroides 菌株である。いくつかの態様において、菌株は、Gemella 菌株である。いくつかの態様において、菌株は、Prevotella 菌株である。

【0066】

いくつかの態様において、I g プロテアーゼは、I g M、I g G、および/または I g A 免疫グロブリンなどの 1 以上の標的免疫グロブリンに対する特異性を有してもよい。いくつかの態様において、標的 I g A は、両方の I g A アイソタイプサブクラスであってもよい。いくつかの態様において、標的 I g A は、特定のサブセットの I g A アイソタイプサブクラス（例として、I g A 1、または I g A 2）であってもよい。いくつかの態様において、標的 I g A は、複数の（すなわち、両方の）I g A サブクラスに特異的である。いくつかの態様において、標的 I g G は、すべての I g G アイソタイプサブクラスであってもよい。いくつかの態様において、標的 I g G は、特定のサブセットの I g G アイソタイプサブクラス（例として、I g G 1、I g G 2、I g G 2 a、I g G 2 b、I g G 3、

10

20

30

40

50

または I g G 4) であってもよい。いくつかの態様において、標的 I g G は、複数の (すなわち、1 より多くの) I g G サブクラスまたはすべての I g G サブクラスに特異的である。いくつかの態様において、標的 I g G は、ラムダ軽鎖を含有する全ての I g G サブクラスまたは kappa 軽鎖を含有するすべての I g G サブクラスに特異的である。

【 0 0 6 7 】

合成ナノキャリア

本発明により、多様な合成ナノキャリアを用いることができる。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、球または球状体である。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、扁平または板の形状である。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、立方体または立方体状である。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、卵円または楕円である。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、円柱、円錐、または錐体である。

10

【 0 0 6 8 】

いくつかの態様においては、各々の合成ナノキャリアが類似の特性を有するように、サイズまたは形状に関して比較的均一な合成ナノキャリアの集合を用いることが望ましい。例えば、合成ナノキャリアの合計数に基づいて、合成ナノキャリアのうちの少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、または少なくとも 9 5 % は、合成ナノキャリアの平均直径または平均寸法の 5 %、1 0 %、または 2 0 % 以内に該当する最小寸法または最大寸法を有していてもよい。

【 0 0 6 9 】

合成ナノキャリアは、固体または中空であってもよく、1 つ以上の層を含んでもよい。いくつかの態様において、各々の層は、他の層と比較してユニークな組成物およびユニークな特性を有する。ほんの一例を挙げると、合成ナノキャリアは、コア/シェル構造を有していてもよく、ここで、コアは、1 つの層 (例えばポリマー性のコア) であり、シェルは、第 2 の層 (例えば脂質二重層または単層) である。合成ナノキャリアは、複数の異なる層を含んでもよい。

20

【 0 0 7 0 】

いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、任意に、1 つ以上の脂質を含んでもよい。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、リポソームを含んでもよい。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、脂質二重層を含んでもよい。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、脂質単層を含んでもよい。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、ミセルを含んでもよい。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、脂質層 (例えば、脂質二重層、脂質単層など) により囲まれたポリマー性マトリックスを含むコアを含んでもよい。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、脂質層 (例えば、脂質二重層、脂質単層など) により囲まれた非ポリマー性コア (例えば、金属粒子、量子ドット、セラミック粒子、骨粒子、ウイルス粒子、タンパク質、核酸、炭水化物など) を含んでもよい。

30

【 0 0 7 1 】

他の態様において、合成ナノキャリアは、金属粒子、量子ドット、セラミック粒子などを含んでもよい。いくつかの態様において、非ポリマー性合成ナノキャリアは、非ポリマー性構成成分の凝集物、例えば金属原子 (例えば金原子) の凝集物である。

40

【 0 0 7 2 】

いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、任意に、1 つ以上の両親媒性の実体を含んでもよい。いくつかの態様において、両親媒性の実体は、増大した安定性、改善された均一性、または増大した粘性を有する合成ナノキャリアの生成を促進し得る。いくつかの態様において、両親媒性の実体は、脂質膜 (例えば、脂質二重層、脂質単層など) の内部表面に結合していてもよい。当該分野において公知の多くの両親媒性の実体が、本発明による合成ナノキャリアを作製するために好適である。かかる両親媒性の実体として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：ホスホグリセリド；ホスファチジルコリン；ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C)；ジオレイルホスファチジルエタノー

50

ルアミン (DOPE) ; ジオレイルオキシプロピルトリエチルアンモニウム (DOTMA) ; ジオレイルホスファチジルコリン ; コレステロール ; コレステロールエステル ; ジアシルグリセロール ; コハク酸ジアシルグリセロール ; ジホスファチジルグリセロール (DPPG) ; ヘキサデカノール ; ポリエチレングリコール (PEG) などの脂肪アルコール ; ポリオキシエチレン - 9 - ラウリルエーテル ; パルミチン酸またはオレイン酸などの界面活性脂肪酸 ; 脂肪酸 ; 脂肪酸モノグリセリド ; 脂肪酸ジグリセリド ; 脂肪酸アミド ; ソルビタントリオレート (Span (登録商標) 85) グリコラート ; ソルビタンモノラウレート (Span (登録商標) 20) ; ポリソルベート 20 (Tween (登録商標) 20) ; ポリソルベート 60 (Tween (登録商標) 60) ; ポリソルベート 65 (Tween (登録商標) 65) ; ポリソルベート 80 (Tween (登録商標) 80) ; ポリソルベート 85 (Tween (登録商標) 85) ; ポリオキシエチレンモノステアレート ; サーファクチン ; ポロキシソマー (poloxomer) ; ソルビタントリオレートのソルビタン脂肪酸エステル ; レシチン ; リゾレシチン ; ホスファチジルセリン ; ホスファチジルイノシトール ; スフィンゴミエリン ; ホスファチジルエタノールアミン (セファリン) ; カルジオリピン ; ホスファチジン酸 ; セレブロシド ; ジセチルホスファート ; ジパルミトイルホスファチジルグリセロール ; ステアリルアミン ; ドデシルアミン ; ヘキサデシル-アミン ; アセチルパルミテート ; グリセロールリシノレート ; ヘキサデシルステアレート ; イソプロピルミリステート ; チロキサポール ; ポリ (エチレングリコール) 5000 - ホスファチジルエタノールアミン ; ポリ (エチレングリコール) 400 - モノステアレート ; リン脂質 ; 高い界面活性特性を有する合成および / または天然の洗剤 ; デオキシコレート ; シクロデキストリン ; カオトロピックな塩 ; イオン対形成剤 ; ならびにこれらの組み合わせ。両親媒性の実体の構成成分は、異なる両親媒性の実体の混合物であってもよい。当業者は、これが、包括的なものではなく、例示的な界面活性を有する物質のリストであることを認識するであろう。本発明により用いられるべき合成ナノキャリアの生成において、任意の両親媒性の実体を用いることができる。

【0073】

いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、任意に、1つ以上の炭水化物を含んでもよい。炭水化物は、天然であっても合成であってもよい。炭水化物は、誘導体化された天然炭水化物であってもよい。ある態様において、炭水化物は、これらに限定されないが、グルコース、フルクトース、ガラクトース、リボース、ラクトース、スクロース、マルトース、トレハロース、セロビオース、マンノース、キシロース、アラビノース、グルクロン酸、ガラクツロン酸、マンヌロン酸、グルコサミン、ガラクトサミン、およびノイラミン酸を含む、単糖または二糖を含む。ある態様において、炭水化物は、これらに限定されないが、以下を含む多糖である : プルラン、セルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシセルロース (HC)、メチルセルロース (MC)、デキストラン、シクロデキストラン、グリコーゲン、ヒドロキシエチルデンプン、カラギーナン、グリコン (glycon)、アミロース、キトサン、N, O - カルボキシルメチルキトサン、アルギンおよびアルギン酸、デンプン、キチン、イヌリン、コンニャク、グルコマンナン、プスツラン、ヘパリン、ヒアルロン酸、カードラン、およびキサンタン。態様において、合成ナノキャリアは、多糖などの炭水化物を含まない (または特にこれを除外する)。ある態様において、炭水化物は、これらに限定されないが、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトールおよびラクチトールを含む糖アルコールなどの炭水化物誘導体を含んでもよい。

【0074】

いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、1つ以上のポリマーを含んでもよい。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、非メトキシ末端化されたプルロニックポリマーである1つ以上のポリマーを含む。いくつかの態様において、合成ナノキャリアを構成するポリマーのうち少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、または99% (重量 / 重量

)は、非メトキシ末端化されたブルロニックポリマーである。いくつかの態様において、合成ナノキャリアを構成するポリマーの全ては、非メトキシ末端化されたブルロニックポリマーである。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、非メトキシ末端化されたポリマーである1つ以上のポリマーを含む。いくつかの態様において、合成ナノキャリアを構成するポリマーのうち少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、または99%(重量/重量)は、非メトキシ末端ポリマーである。いくつかの態様において、合成ナノキャリアを構成するポリマーの全ては、非メトキシ末端化されたポリマーである。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、ブルロニックポリマーを含まない1つ以上のポリマーを含む。いくつかの態様において、合成ナノキャリアを構成するポリマーのうち少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、または99%(重量/重量)は、ブルロニックポリマーを含まない。いくつかの態様において、合成ナノキャリアを構成するポリマーの全ては、ブルロニックポリマーを含まない。いくつかの態様において、かかるポリマーは、コーティング層(例えば、リポソーム、脂質単層、ミセルなど)により囲まれていてもよい。いくつかの態様において、合成ナノキャリアの様々なエレメントは、ポリマーに結合していてもよい。

10

【0075】

免疫抑制薬は、多数の方法のうちいずれかにより、合成ナノキャリアに付着させることができる。一般に、結合は、免疫抑制薬と合成ナノキャリアとの間の結合の結果であり得る。この結合は、免疫抑制薬が、合成ナノキャリアの表面に結合すること、および/または合成ナノキャリア中に含まれる(カプセル化される)ことをもたらし得る。いくつかの態様においては、しかし、免疫抑制薬は、合成ナノキャリアにより、合成ナノキャリアへの結合よりもむしろ合成ナノキャリアの構造の結果として、カプセル化される。好ましい態様において、合成ナノキャリアは、本明細書において提供されるようなポリマーを含み、免疫抑制薬は当該ポリマーに付着している。

20

【0076】

付着が、免疫抑制薬と合成ナノキャリアとの間の結合の結果として起こる場合、付着は、カップリング部分を介して起こり得る。カップリング部分は、それを通して免疫抑制薬が合成ナノキャリアに結合する、任意の部分であってよい。かかる部分として、アミド結合またはエステル結合などの共有結合、ならびに免疫抑制薬を合成ナノキャリアに結合させる(共有結合によりまたは非共有結合により)別の分子が挙げられる。かかる分子は、リンカーまたはポリマーまたはその単位を含む。例えば、カップリング部分は、免疫抑制薬が静電的にそれに結合する、荷電されたポリマーを含んでもよい。別の例として、カップリング部分は、それが共有結合する荷電されたポリマーを含んでもよい。

30

【0077】

好ましい態様において、合成ナノキャリアは、本明細書において提供されるようなポリマーを含む。これらの合成ナノキャリアは、完全にポリマー性であっても、ポリマーと他の材料との混合物であってもよい。

40

【0078】

いくつかの態様において、合成ナノキャリアのポリマーは、会合してポリマー性マトリックスを形成する。これらの態様のうちいくつかにおいて、免疫抑制薬などの成分は、ポリマー性マトリックスの1つ以上のポリマーと共有結合により会合していてもよい。いくつかの態様において、共有結合による会合は、リンカーにより媒介される。いくつかの態様において、構成成分は、ポリマー性マトリックスの1つ以上のポリマーと、非共有結合的に会合していてもよい。例えば、いくつかの態様において、構成成分は、ポリマー性マトリックス中にカプセル化されるか、ポリマー性マトリックスにより囲まれるか、および/またはポリマー性マトリックス全体に分散していてもよい。あるいはまたは加えて

50

、構成成分は、疎水性相互作用、電荷相互作用、ファン・デル・ワールス力などにより、ポリマー性マトリックスの1つ以上のポリマーと会合していてもよい。ポリマー性マトリックスをそれから形成させるための多様なポリマーおよび方法は、従来から知られている。

【0079】

ポリマーは、天然または非天然（合成）のポリマーであってよい。ポリマーは、ホモポリマーであっても、2つ以上のモノマーを含むコポリマーであってもよい。配列に関して、コポリマーは、ランダムであっても、ブロックであっても、またはランダム配列とブロック配列との組み合わせであってもよい。典型的には、本発明によるポリマーは、有機ポリマーである。

10

【0080】

いくつかの態様において、ポリマーは、ポリエステル、ポリカーボネート、ポリアミド、またはポリエーテル、またはこれらの単位を含む。他の態様において、ポリマーは、ポリ（エチレングリコール）（PEG）、ポリプロピレングリコール、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）、またはポリカプロラクトン、またはこれらの単位を含む。いくつかの態様において、ポリマーは、生分解性であることが好ましい。したがって、これらの態様において、ポリマーが、ポリエーテル、例えばポリ（エチレングリコール）またはポリプロピレングリコールまたはこれらの単位を含む場合、ポリマーが生分解性となるように、ポリマーがポリエーテルと生分解性ポリマーとのブロックコポリマーを含むことが好ましい。他の態様において、ポリマーは、ポリエーテルまたはその単位、例えばポリ（エチレングリコール）またはポリプロピレングリコールまたはこれらの単位のみを含むのではない。

20

【0081】

本発明における使用のために有用なポリマーの他の例として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：ポリエチレン、ポリカーボネート（例えばポリ（1,3-ジオキサン-2オン））、ポリ無水物（例えばポリ（セバシン酸無水物））、ポリプロピル fumarate）、ポリアミド（例えばポリカプロラクタム）、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル（例えば、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリラクチド-コ-グリコリド、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酸（例えばポリ（-ヒドロキシアルカノエート））、ポリ（オルトエステル）、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリウレア、ポリスチレン、およびポリアミン、ポリリジン、ポリリジン-PEGコポリマー、およびポリ（エチレンイミン）、ポリ（エチレンイミン）-PEGコポリマー。

30

【0082】

いくつかの態様において、本発明によるポリマーは、米国食品医薬品局（FDA）により21CFR § 177.2600下においてヒトにおける使用について承認されているポリマーを含み、これは、これらに限定されないが、ポリエステル（例えば、ポリ乳酸、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン、ポリ（1,3-ジオキサン-2オン））；ポリ無水物（例えば、ポリ（セバシン酸無水物））；ポリエーテル（例えば、ポリエチレングリコール）；ポリウレタン；ポリメタクリレート；ポリアクリレート；およびポリシアノアクリレートを含む。

40

【0083】

いくつかの態様において、ポリマーは、親水性であってもよい。例えば、ポリマーは、アニオン性基（例えば、リン酸基、硫酸基、カルボン酸基）；カチオン性基（例えば、四級アミン基）；または極性基（例えば、ヒドロキシル基、チオール基、アミン基）を含んでもよい。いくつかの態様において、親水性ポリマー性マトリックスを含む合成ナノキャリアは、合成ナノキャリア中に親水性環境を生じる。いくつかの態様において、ポリマーは、疎水性であってもよい。いくつかの態様において、疎水性ポリマー性マトリックスを含む合成ナノキャリアは、合成ナノキャリア中に疎水性環境を生じる。ポリマーの親水性または疎水性の選択は、合成ナノキャリア中に組み込まれる（例えば、付着される）材料

50

の性質に対して影響を有し得る。

【0084】

いくつかの態様において、ポリマーは、1つ以上の部分および/または官能基により修飾されていてもよい。多様な部分または官能基を、本発明により用いることができる。いくつかの態様において、ポリマーは、ポリエチレングリコール(PEG)により、炭水化物により、および/または多糖から誘導される非環式ポリアセタールにより修飾されていてもよい(Papisov, 2001, ACS Symposium Series, 786:301)。ある態様は、G refらに対する米国特許第5543158号、またはVon AndrianらによるWO公開WO2009/051837の一般的教示を用いて行うことができる。

【0085】

いくつかの態様において、ポリマーは、脂質または脂肪酸基により修飾されていてもよい。いくつかの態様において、脂肪酸基は、酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、ベヘン酸、またはリグノセリン酸のうち1つ以上であってよい。いくつかの態様において、脂肪酸基は、パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、アルファ-リノール酸、ガンマ-リノール酸、アラキドン酸、ガドレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、またはエルカ酸のうち1つ以上であってよい。

【0086】

いくつかの態様において、ポリマーは、以下を含むポリエステルであってよい：本明細書において集合的に「PLGA」として言及される乳酸およびグリコール酸の単位を含むコポリマー、例えばポリ(乳酸-コ-グリコール酸)およびポリ(ラクチド-コ-グリコリド)；ならびに本明細書において「PGA」として言及されるグリコール酸単位を含むホモポリマー、および本明細書において集合的に「PLA」として言及される乳酸単位を含むホモポリマー、例えばポリ-L-乳酸、ポリ-D-乳酸、ポリ-D, L-乳酸、ポリ-L-ラクチド、ポリ-D-ラクチドおよびポリ-D, L-ラクチド。いくつかの態様において、例示的なポリエステルとして、例えば、ポリヒドロキシ酸；PEGコポリマー、ならびにラクチドとグリコリドとのコポリマー(例えば、PLA-PEGコポリマー、PGA-PEGコポリマー、PLGA-PEGコポリマー、およびこれらの誘導体が挙げられる。いくつかの態様において、ポリエステルとして、例えば、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(カプロラクトン)-PEGコポリマー、ポリ(L-ラクチド-コ-L-リジン)、ポリ(セリンエステル)、ポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)、ポリ[-(4-アミノブチル)-L-グリコール酸]、およびこれらの誘導体が挙げられる。

【0087】

いくつかの態様において、ポリマーは、PLGAであってよい。PLGAは、乳酸とグリコール酸との生体適合性かつ生分解性のコポリマーであり、PLGAの多様な形態が、乳酸：グリコール酸の比により特徴づけられる。乳酸は、L-乳酸、D-乳酸、またはD, L-乳酸であってよい。PLGAの分解速度は、乳酸：グリコール酸比を改変することにより調整することができる。いくつかの態様において、本発明により用いられるべきPLGAは、約85：15、約75：25、約60：40、約50：50、約40：60、約25：75、または約15：85の乳酸：グリコール酸比により特徴づけられる。

【0088】

いくつかの態様において、ポリマーは、1つ以上のアクリルポリマーであってよい。ある態様において、アクリルポリマーとして、例えば、以下が挙げられる：アクリル酸とメタクリル酸とのコポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(メタクリル酸無水物)、メチルメタクリレート、ポリメタクリレート、ポリ(メチルメタクリレート)コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、グリシジルメタクリレートコポリマー、ポリシアノアクリレート、前述のポリマーのうち1つ以上を含む組み合わせ。アクリルポリマ

10

20

30

40

50

ーは、低い含有量の四級アンモニウム基を有するアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとの完全に重合されたコポリマーを含んでもよい。

【0089】

いくつかの態様において、ポリマーは、カチオン性ポリマーであってもよい。一般的に、カチオン性ポリマーは、核酸の負に荷電した鎖を濃縮および/または保護することができる。アミン含有ポリマー、例えばポリ(リジン)(Zauner et al., 1998, Adv. Drug Del. Rev., 30:97; およびKabanov et al., 1995, Bioconjugate Chem., 6:7)、ポリ(エチレンイミン)(PEI; Boussif et al., 1995, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1995, 92:7297)、ならびにポリ(アミノアミン)デンドリマー(Kukowska-Latallo et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 93:4897; Tang et al., 1996, Bioconjugate Chem., 7:703; およびHaensler et al., 1993, Bioconjugate Chem., 4:372)は、生理学的pHにおいて正に荷電し、核酸とイオン対を形成する。態様において、合成ナノキャリアは、カチオン性ポリマーを含まなくともよい(またはこれを除外してもよい)。

10

20

【0090】

いくつかの態様において、ポリマーは、カチオン性側鎖を有する分解性ポリエステルであってもよい(Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010; Kwon et al., 1989, Macromolecules, 22:3250; Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633; およびZhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399)。これらのポリエステルの例として、ポリ(L-ラクチド-コ-L-リジン)(Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010)、ポリ(セリンエステル)(Zhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399)、ポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)(Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; およびLim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633)、ならびにポリ(4-ヒドロキシ-L-プロリンエステル)(Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658; and Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633)が挙げられる。

【0091】

これらのおよび他のポリマーの特性ならびにそれらを調製するための方法は、は、当該分野において周知である(例えば、米国特許6,123,727; 5,804,178; 5,770,417; 5,736,372; 5,716,404; 6,095,148; 5,837,752; 5,902,599; 5,696,175; 5,514,378; 5,512,600; 5,399,665; 5,019,379; 5,010,167; 4,806,621; 4,638,045; および4,946,929; Wang et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:9480; Lim et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:2460; Langer, 2000, Acc. Chem. Res., 33:94; Langer, 1999, J. Control. Release, 62:7; およびUhrich et al., 1999, Chem. Rev., 99:3181を参照)。より一般的には、特定の好適なポリマーを合成するための多様な方法は、Concise Encyclopedia of Polymer Science and Polymeric Amines and Ammonium Salts、Goethals編、Pergamon Press、1980年; Principles of Polymerization、Odian著、John Wiley & Sons、第4版、2004年; Contemporary Polymer Chemistry、Allcockら著、Prentice-Hall、1981年; Deming et al., 1997, Nature, 390:386において; ならびに、米国特許6,506,577、6,632,922、6,686,446および6,818,732において記載される。

30

40

【0092】

いくつかの態様において、ポリマーは、直鎖状または分枝状ポリマーであってもよい。いくつかの態様において、ポリマーは、デンドリマーであってもよい。いくつかの態様において、ポリマーは、互いに実質的に架橋されていてもよい。いくつかの態様において、ポリマーは、実質的に架橋を含まなくともよい。いくつかの態様において、ポリマーは、架橋のステップを経験することなく、本発明により用いられてもよい。さらに、合成ナノキャリアは、前述のおよび他のポリマーのうちのいずれかの、ブロックコポリマー、グラフト

50

コポリマー、ブレンド、混合物および/または付加体 (adduct) を含んでもよいことが、理解されるべきである。当業者は、本明細書において列記されるポリマーが、包括的なものではなく、本発明により使用することができるポリマーの例示的なリストを表すことを認識するであろう。

【0093】

いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、ポリマー性構成成分を含まない。いくつかの態様において、合成ナノキャリアは、金属粒子、量子ドット、セラミック粒子などを含んでもよい。いくつかの態様において、非ポリマー性合成ナノキャリアは、非ポリマー性構成成分の凝集物、例えば金属原子 (例えば金原子) の凝集物である。

【0094】

本発明による組成物は、免疫抑制薬などの要素を、保存剤、緩衝液、生理食塩水、またはリン酸緩衝生理食塩水などの薬学的に許容し得る賦形剤と組み合わせて含むことができる。組成物は、有用な剤形に到達するために、従来の医薬品製造および調合技術を使用して作製することができる。一態様において、免疫抑制薬を含む組成物などの組成物は、注射用の滅菌生理食塩水に保存剤と共に懸濁される。

【0095】

態様において、合成ナノキャリアを担体して調製するとき、構成要素を合成ナノキャリアに付着させるための方法が有用であり得る。構成要素が小分子であるとき、合成ナノキャリアのアセンブリに先立ち、構成要素をポリマーに付着させることが有利であり得る。態様において、構成成分をポリマーに付着させ、および次いで、合成ナノキャリアの構築においてこのポリマー-抱合体を使用するのではなく、これらの表面基の使用を介して、合成ナノキャリアに構成要素を付着するのに使用される表面基を有する合成ナノキャリアを調製することがまた有利であり得る。

【0096】

ある態様において、付着することは、共有結合のリンカーであり得る。態様において、本発明に従う免疫抑制薬は、アルキン基を含有する免疫抑制薬を有するナノキャリアの表面上のアジド基の 1, 3 - 双極性シクロ付加反応によって、または、アジド基を含有する免疫抑制薬を有するナノキャリアの表面上のアルキンの 1, 3 - 双極性シクロ付加反応によって、形成される 1, 2, 3 - トリアゾールリンカーを介して外部表面に共有結合的に付着することができる。かかるシクロ付加反応は、好ましくは、好適な Cu (I) リガンドとともに Cu (I) 触媒、および、Cu (II) 化合物を触媒活性 Cu (I) 化合物に還元するための還元剤の存在下で実施される。この Cu (I) 触媒によるアジド - アルキンシクロ付加 (CuAAC) はまた、クリック反応と称することができる。

【0097】

加えて、共有結合のカップリングは、アミドリリンカー、ジスルフィドリリンカー、チオエーテルリンカー、ヒドラゾンリンカー、ヒドラジドリリンカー、イミンまたはオキシムリンカー、尿素またはチオ尿素リンカー、アミジンリンカー、アミンリンカー、およびスルホンアミドリリンカーを含む共有結合リンカーを含んでもよい。

【0098】

アミドリリンカーは、免疫抑制薬などの 1 つの構成要素上のアミンと、ナノキャリアなどの第二の構成要素のカルボン酸基との間のアミド結合を介して形成される。リンカー中のアミド結合は、好適に保護されたアミノ酸および N - ヒドロキシスクシンイミド活性化エステルなどの活性カルボン酸との従来のアミド結合形成反応のいずれかを使用して作成することができる。

【0099】

ジスルフィドリリンカーは、実例として、R1 - S - S - R2 の形態の 2 つの硫黄原子間のジスルフィド (S - S) 結合の形成を介して作成される。ジスルフィド結合は、チオール/メルカプタン基 (-SH) を含有する構成要素の、ポリマーまたはナノキャリア上の別の活性チオール基との、または、チオール/メルカプタン基を含有するナノキャリアの、活性チオール基を含有する構成要素との、チオール交換によって形成することができる

10

20

30

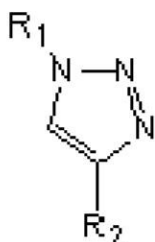
40

50

。【0100】

トリアゾールリンカー、具体的に言うと、形態

【化1】



10

の1, 2, 3-トリアゾール(式中、R₁およびR₂は、いずれかの化学的実体であってよい)は、ナノキャリアなどの第一の構成要素に付着されたアジドの、免疫抑制薬などの第二の構成要素に付着された末端アルキンとの、1, 3-双極性シクロ付加反応によって作成される。1, 3-双極性シクロ付加反応は、触媒の有無にかかわらず、好ましくはCu(I)触媒を用いて、実施され、これは、2つの構成要素を1, 2, 3-トリアゾール機能を介して連結する。この化学は、Sharpless et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 41(14), 2596, (2002)およびMeldal, et al, *Chem. Rev.*, 2008, 108(8), 2952-3015によって詳細に説明されており、およびしばしば「クリック」反応またはCuAACと称される。

20

【0101】

態様において、ポリマー鎖の末端に、アジドまたはアルキン基を含有するポリマーは、調製される。このポリマーは、次いで、複数のアルキンまたはアジド基がナノキャリアの表面に位置する様式で、合成ナノキャリアを調製するために使用される。代替的に、合成ナノキャリアは、別のルートによって調製され得、および続いてアルキンまたはアジド基で官能化される。構成要素は、アルキン(ポリマーがアジドを含有するとき)またはアジド(ポリマーがアルキンを含有するとき)基のいずれかの存在を用いて調製される。構成要素は、次いで、1, 4-二置換1, 2, 3-トリアゾールリンカーを介して構成要素を粒子に共有結合的に付着させる触媒の有無にかかわらず、1, 3-双極性シクロ付加反応を介して、ナノキャリアと反応される。

30

【0102】

チオエーテルリンカーは、実例として、R₁-S-R₂の形態中の硫黄-炭素(チオエーテル)結合の形成によって作成される。チオエーテルは、1つの構成要素上のチオール/メルカプタン(-SH)基の、第二の構成要素上のハロゲン化物またはエポキシドなどのアルキル化基を用いるいずれかのアルキル化によって作成され得る。チオエーテルリンカーはまた、1つの構成要素上のチオール/メルカプタン基の、マイケルアクセプターとしてのマレイミド基またはビニルスルホン基を含有する第二の構成要素上の電子欠損アルケン基へのマイケル付加によって形成され得る。別の様式において、チオエーテルリンカーは、1つの構成要素上のチオール/メルカプタン基の、第二の構成要素上のアルケン基とのラジカルチオール-エン反応によって調製され得る。

40

ヒドラゾンリンカーは、1つの構成要素上のヒドラジド基の、第二の構成要素上のアルデヒド/ケトン基との反応によって作成される。

【0103】

ヒドラジドリンカーは、1つの構成要素上のヒドラジン基の、第二の構成要素上のカルボン酸基との反応によって形成される。かかる反応は、一般に、カルボン酸が活性化試薬を用いて活性化されるアミド結合の形成と同様な化学を使用して実施される。

【0104】

イミンまたはオキシムリンカーは、1つの構成要素上のアミンまたはN-アルコキシア

50

ミン（またはアミノオキシ）基の、第二の構成要素上のアルデヒドまたはケトン基との反応によって形成される。

【0105】

尿素またはチオ尿素リンカーは、1つの構成要素上のアミン基の、第二の構成要素上のイソシアナートまたはチオイソシアナート基との反応によって調製される。

【0106】

アミジンリンカーは、1つの構成要素上のアミン基の、第二の構成要素上のイミドエステル基との反応によって調製される。

【0107】

アミンリンカーは、1つの構成要素上のアミン基の、第二の構成要素上のハロゲン化物、エポキシド、またはスルホナートエステル基などのアルキル化基との反応によって作成される。代替的に、アミンリンカーはまた、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元試薬を用いて、1つの構成要素上のアミン基の、第二の構成要素上のアルデヒドまたはケトン基との還元的アミノ化によって作成され得る。

【0108】

スルホンアミドリリンカーは、1つの構成要素上のアミン基の、第二の構成要素上のハロゲン化スルホニル（塩化スルホニルなどの）基との反応によって作成される。

【0109】

スルホンリンカーは、求核試薬のビニルスルホンへの付加のマイケル付加によって作成される。ビニルスルホンまたは求核試薬のいずれかは、ナノキャリアの表面上に存在してもよいし、または構成成分へ付加されてもよい。

【0110】

構成要素はまた、非共有結合の抱合方法を介して、ナノキャリアに抱合され得る。例えば、負荷電の免疫抑制薬は、静電吸着を介して、正荷電のナノキャリアに抱合され得る。金属リガンドを含有する構成要素はまた、金属-リガンド複合体を介して、金属複合体を含有するナノキャリアに抱合され得る。

【0111】

態様において、構成要素は、合成ナノキャリアのアセンブリに先立ち、ポリマー、例えばポリ乳酸-ブロック-ポリエチレングリコールに付着され得るか、または、合成ナノキャリアは、その表面上の反応性または活性化できる(activatable)基を用いて形成され得る。後者のケースにおいて、構成要素は、合成ナノキャリアの表面によって提示される付着化学に適合する基を用いて調製され得る。他の態様において、ペプチド構成要素は、好適なリンカーを使用して、VLPまたはリボソームに付着され得る。リンカーは、2つの分子を一緒にカップリングすることができる化合物または試薬である。一態様において、リンカーは、Hermanson 2008に記載されるようなホモ二機能性またはヘテロ二機能性の試薬であり得る。例えば、表面上にカルボキシル基を含有するVLPまたはリボソーム合成ナノキャリアは、EDCの存在下、ホモ二機能性のリンカー、アジピン酸ジヒドラジド(ADH)で処理されて、ADHリンカーを有する対応する合成ナノキャリアを形成し得る。その結果得られるADH連結合成ナノキャリアは、次いで、ナノキャリア上のADHリンカーの他端を介して、酸基を含有するペプチド構成要素と抱合され、対応するVLPまたはリボソームペプチド抱合体を産生する。

【0112】

利用可能な抱合方法の詳細な記載については、Academic Press, Inc., 2008によって公開されたHermanson G T 「Bioconjugate Techniques」、2nd Editionを参照のこと。共有結合の付着に加えて、構成要素は、形成前の合成ナノキャリアへの吸着によって付着され得るか、または、それは、合成ナノキャリアの形成の間に、カプセル化によって付着され得る。

【0113】

例として、ラパマイシンを含む合成ナノキャリアは、以下の方法のいずれか1つによっ

て産生されるかまたは得ることができる：

1) 0.41 dL / g の固有の粘度を有する PLA は、Evonik Industries (Rellinghauser Strase 1-11 45128 Essen, Germany)、製品コード Resomer Select 100 DL 4A から購入される。メチルエーテル末端のおよそ 5,000 Da の PEG ブロックおよび 0.50 dL / g の全体の固有粘度を有する PLA - PEG - OMe ブロックコポリマーは、Evonik Industries (Rellinghauser Strase 1-11 45128 Essen, Germany)、製品コード Resomer Select 100 DL mPEG 5000 (15 wt% PEG) から購入される。ラパマイシンは、Concord Biotech Limited (1482-1486 Trasad Road, Dholka 382225, Ahmedabad India)、製品コード SIROLIMUS から購入される。EMPROVE (登録商標) ポリビニルアルコール 4-88、USP (85~89 % 水解、3.4~4.6 mPa・s の粘度) は、MilliporeSigma (EMD Millipore, 290 Concord Road Billerica, Massachusetts 01821)、製品コード 1.41350 から購入される。ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 1X (DPBS) は、Lonza (Muenchensteinerstrasse 38, CH-4002 Basel, Switzerland)、製品コード 17-512Q から購入される。ソルビタンモノパルミタートは、Croda International (300-A Columbus Circle, Edison, NJ 08837)、製品コード SPAN 40 から購入される。

【0114】

溶液は、以下のとおり調製される。溶液 1 は、PLA を 150 mg / mL で、および PLA - PEG - Ome を 50 mg / mL でジクロロメタン中に溶解することによって調製される。溶液 2 は、ラパマイシンを 100 mg / mL でジクロロメタン中に溶解することによって調製される。溶液 3 は、SPAN 40 を 50 mg / mL でジクロロメタン中に溶解することによって調製される。溶液 4 は、PVA を 75 mg / mL で 100 mM リン酸緩衝液 pH 8 中に溶解することによって調製される。O/W エマルションは、溶液 1 (0.50 mL)、溶液 2 (0.12 mL)、溶液 3 (0.10 mL)、およびジクロロメタン (0.28 mL) を、壁厚ガラス圧力管に添加することによって調製される。合わせた有機相溶液は、次いで反復ピPETTING によって混合される。この混合物に、溶液 4 (3 mL) が添加される。圧力管は、次いで、10 秒間ポルテックス混合される。次に、粗製のエマルションは、1/8" テーパーチップを用いる Branson Digital Sonifier 250 を使用して、1 分間 30% 振幅での超音波処理により均質化され、および、圧力管は、氷水浴に浸漬される。エマルションは、次いで、DPBS (30 mL) を含有する 50 mL ビーカーに添加される。これは、室温にて 2 時間攪拌されて、ジクロロメタンが蒸発し、および、ナノキャリアを形成するのを可能にする。ナノキャリアの一部は、ナノキャリア懸濁液を遠心管に移し、および、75,600 x g で 4 で 50 分間遠心分離し、上清を除去することによって洗浄され、およびペレットは 0.25% w/v PVA を含有する DPBS 中で再懸濁される。洗浄手順は、反復され、および、ペレットは、0.25% w/v PVA を含有する DPBS 中で再懸濁され、ポリマー基礎で、10 mg / mL の名目上の濃度を有するナノキャリア懸濁液が得られる。ナノキャリア懸濁液は、次いで、MilliporeSigma (EMD Millipore, 290 Concord Rd. Billerica MA、製品コード S L G P 0 3 3 R B) からの 0.22 μm PES 膜シリンジフィルターを使用して濾過される。濾過されたナノキャリア懸濁液は、-20 で貯蔵される。

【0115】

2) 0.41 dL / g の固有粘度を有する PLA は、Evonik Industries (Rellinghauser Strase 1-11 45128 Essen, Germany)、製品コード Resomer Select 100 DL 4A から購入される。およそ 5,000 Da のメチルエーテル末端 PEG ブロックおよび 0.50 dL / g の全体の固有粘度を有する PLA - PEG - OMe ブロックコポリマーは、Evonik Industries (Rellinghauser Strase 1-11 45128 Essen, Germany)、製品コード Resomer Select 100 DL mPEG 5000 (15 wt% PEG) から購入される。ラパマイシンは、Concord Biotech Limited (1482-1486 Trasad Road, Dholka 382225, Ahmedabad India)、製品コード SIROLIMUS から購入され

る。ソルビタンモノパルミタートは、Sigma-Aldrich (3050 Spruce St., St. Louis, MO 63103)、製品コード388920から購入される。EMPROVE (登録商標) ポリビニルアルコール (PVA) 4-88、USP (85~89% 水解、3.4~4.6 mPa・s の粘度) は、MilliporeSigma (EMD Millipore, 290 Concord Road Billerica, Massachusetts 01821)、製品コード1.41350から購入される。ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 1X (DPBS) は、Lonza (Muenchensteinerstrasse 38, CH-4002 Basel, Switzerland)、製品コード17-512Qから購入される。

【0116】

溶液は、以下のとおり調製される：溶液1：ポリマー、ラパマイシン、およびソルビタンモノパルミタート混合物は、PLAを37.5 mg/mLで、PLA-PEG-Omeを12.5 mg/mLで、ラパマイシンを8 mg/mLで、およびソルビタンモノパルミタートを2.5でジクロロメタン中に溶解することによって調製される。溶液2：ポリビニルアルコールは、100 mM pH 8 リン酸緩衝液中、50 mg/mLで調製される。O/Wエマルションは、小さいガラス圧力管中で、溶液1 (1.0 mL) および溶液2 (3 mL) を併せることによって調製され、および、10秒間ボルテックス混合される。製剤は、次いで、1/8" テーパーチップを有するBranson Digital Sonifier 250を使用して、1分間30% 振幅での超音波処理によって、圧力管を氷水浴に浸漬して、均質化される。エマルションは、次いで、DPBS (15 mL) を含有する50 mL ビーカーに添加され、およびアルミニウム箔で覆われる。第二のO/Wエマルションは、上記と同じ材料および方法を使用して調製され、および次いで、DPBS (15 mL) の新鮮なアリコートを使用して、同じビーカーに添加される。併せたエマルションは、次いで、カバーをとり、および、室温にて2時間攪拌し、ジクロロメタンを蒸発させ、および、ナノキャリアを形成させる。ナノキャリアの一部は、ナノキャリア懸濁液を遠心管に移し、および、75,600 × g および4 で50分間遠心分離し、上清を取り除き、およびペレットを0.25% w/v PVAを含有するDPBS中に再懸濁することによって洗浄される。洗浄手順は、反復され、および、次いでペレットは、0.25% w/v PVAを含有するDPBS中に再懸濁され、ポリマー基礎で、10 mg/mLの名目上の濃度を有するナノキャリア懸濁液を得る。ナノキャリア懸濁液は、次いでMilliporeSigma (EMD Millipore, 290 Concord Rd. Billerica MA、製品コードSLGP033RB) からの0.22 μm PES膜シリンジフィルターを使用して濾過される。濾過されたナノキャリア懸濁液は、次いで-20 で貯蔵される。

【0117】

免疫抑制薬

本明細書に提供されるとおりのいずれかの免疫抑制薬は、提供される方法または組成物において使用され得、および、いくつかの態様において、合成ナノキャリアに付着またはこれに包含され得る。免疫抑制薬として、これらに限定されないが、以下が挙げられる：スタチン；mTORインヒビター、例えばラパマイシンまたはラパマイシンアナログ；TGF-シグナル伝達剤；TGF-受容体アゴニスト；ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) インヒビター；副腎皮質ステロイド；ミトコンドリアの機能のインヒビター、例えばロテノン；P38インヒビター；NF-インヒビター；アデノシン受容体アゴニスト；プロスタグランジンE2アゴニスト；ホスホジエステラーゼインヒビター、例えばホスホジエステラーゼ4インヒビター；プロテアソームインヒビター；キナーゼインヒビター；Gタンパク質共役受容体アゴニスト；Gタンパク質共役受容体アンタゴニスト；グルココルチコイド；レチノイド；サイトカインインヒビター；サイトカイン受容体インヒビター；サイトカイン受容体アクチベーター；ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アンタゴニスト；ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体アゴニスト；ヒストンデアセチラーゼインヒビター；カルシニューリンインヒビター；ホスファターゼインヒビターおよび酸化型ATP。免疫抑制薬はまた、以下を含む：IDO、ビタミンD3、シクロスポリンA、アリアル炭化水素受容体インヒビター、レスベラトロール、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アスピリン、ニフルミン酸、エストリオール、トリプトライド、インターロイ

キン（例えば、IL-1、IL-10）、シクロスポリンA、サイトカインまたはサイトカイン受容体を標的とする siRNA など。

【0118】

スタチンの例として、以下が挙げられる：アトルバスタチン（LIPITOR（登録商標）、TORVAST（登録商標）、セリバスタチン、フルバスタチン（LESCOL（登録商標）、LESCOL（登録商標）XL）、ロバスタチン（MEVACOR（登録商標）、ALTOCOR（登録商標）、ALTOPREV（登録商標）、メバスタチン（COMPACTIN（登録商標）、ピタバスタチン（LIVALO（登録商標）、PIAVA（登録商標）、ロスバスタチン（PRAVACHOL（登録商標）、SELEKTINE（登録商標）、LIPOSTAT（登録商標）、ロスバスタチン（CRESTOR（登録商標）、およびシンバスタチン（ZOCOR（登録商標）、LIPEX（登録商標））。

10

【0119】

mTORインヒビターの例として、以下が挙げられる：ラパマイシンおよびそのアナログ（例えば、CCL-779、RAD001、AP23573、C20-タアリルラパマイシン（C20-Marap）、C16-（S）-ブチルスルホンアミドラパマイシン（C16-BSrap）、C16-（S）-3-メチルインドールラパマイシン（C16-iRap）（Bayle et al. Chemistry & Biology 2006、13:99-107）、AZD8055、BEZ235（NVP-BEZ235）、クリソファン酸（クリソファノール）、デフォロリムス（MK-8669）、エベロリムス（RAD0001）、KU-0063794、PI-103、PP242、テムシロリムス、およびWYE-354（Selleck、Houston、TX、USAから入手可能）。

20

【0120】

TGF-シグナル伝達剤の例は、TGF-リガンド（例として、アクチビンA、GDF1、GDF11、骨形態形成タンパク質、ノーダル、TGF-）およびそれらの受容体（例として、ACVR1B、ACVR1C、ACVR2A、ACVR2B、BMPR2、BMPR1A、BMPR1B、TGFRI、TGFRII）、R-SMADS / co-SMADS（例として、SMAD1、SMAD2、SMAD3、SMAD4、SMAD5、SMAD8）、およびリガンドインヒビター（例として、フォリスタチン、ノギン、コーディン、DAN、レフティン、LTBP1、THBS1、デコリン）を包含する。

【0121】

ミトコンドリア機能のインヒビターの例は、アトラクチロシド（ニカリウム塩）、ボンクレキン酸（ミアンモニウム塩）、カルボニルシアニドm-クロロフェニルヒドラゾン、カルボキシアトラクチロシド（例として、Atractylis gummiferaからの）、CGP-37157、（-）-デグエリン（例として、Mundulea sericeaからの）、F16、ヘキソキナーゼII VDAC結合ドメインペプチド、オリゴマイシン、ロテノン、Ru360、SFK1、およびパリノマイシン（例として、Streptomyces fulvissimusからの）（EMD4Biosciences、USA）を包含する。

30

【0122】

P38インヒビターの例は、SB-203580（4-（4-フルオロフェニル）-2-（4-メチルスルフィニルフェニル）-5-（4-ピリジル）1H-イミダゾール）、SB-239063（トランス-1-（4ヒドロキシシクロヘキシル）-4-（フルオロフェニル）-5-（2-メトキシ-ピリミジン-4-イル）イミダゾール）、SB-220025（5-（2アミノ-4-ピリミジニル）-4-（4-フルオロフェニル）-1-（4-ペペリジニル）イミダゾール）、およびARRY-797を包含する。

40

【0123】

NF（例として、NK-）インヒビターの例は、IFRD1,2-（1,8-ナフチリジン-2-イル）-フェノール、5-アミノサリチル酸、BAY11-7082、BAY11-7085、CAPE（カフェイン酸フェネチルエステル）、ジエチルマレアート、IKK-2インヒビターIV、IMD0354、ラクタシスチン、MG-132 [Z-Leu-Leu-Leu-CHO]、NF- κ B活性化インヒビターIII、NF-

50

B 活性化インヒビター I I、J S H - 2 3、パルテノライド、フェニルアルシンオキシド (P A O)、P P M - 1 8、ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム塩、Q N Z、R O 1 0 6 - 9 9 2 0、ロカグラミド、ロカグラミド A L、ロカグラミド C、ロカグラミド I、ロカグラミド J、ロカグラオール (rocaglaol)、(R) - M G - 1 3 2、ナトリウムサリチラート、トリプトライド (P G 4 9 0)、およびウエデロラクトンを包含する。

【 0 1 2 4 】

アデノシン受容体アゴニストの例は、C G S - 2 1 6 8 0 および A T L - 1 4 6 e を包含する。

プロスタグランジン E 2 アゴニストの例は、E - プロスタノイド 2 および E - プロスタノイド 4 を包含する。

【 0 1 2 5 】

ホスホジエステラーゼインヒビター (非選択的および選択的インヒビター) の例は、カフェイン、アミノフィリン、I B M X (3 - イソブチル - 1 - メチルキサンチン)、パラキサンチン、ペントキシフィリン、テオブロミン、テオフィリン、メチル化されたキサンチン、ピンボセチン、E H N A (エリスロ - 9 - (2 - ヒドロキシ - 3 - ノニル) アデニン)、アナグレリド、エノキシモン (P E R F A N (商標))、ミルリノン、レボシメンダン、メセンブリン、イブジラスト、ピクラミラスト、ルテオリン、ドロタベリン、ロフルミラスト (D A X A S (商標)、D A L I R E S P (商標))、シルデナフィル (R E V A T I O N (登録商標)、V I A G R A (登録商標))、タダラフィル (A D C I R C A (登録商標)、C I A L I S (登録商標))、バルデナフィル (L E V I T R A (登録商標)、S T A X Y N (登録商標))、ウデナフィル、アバナフィル、イカリイン、4 - メチルピペラジン、およびピラゾロピリミジン - 7 - 1 を包含する。

【 0 1 2 6 】

プロテアソームインヒビターの例は、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン - 3 - ガラート、およびサリノスポラミド A を包含する。

【 0 1 2 7 】

キナーゼインヒビターの例は、ベバシズマブ、B I B W 2 9 9 2、セツキシマブ (アーピタックス (登録商標))、イマニチブ (G L E E V E C (登録商標))、トラスツズマブ (ハーセプチン (登録商標))、ゲフィチニブ (I R E S S A (登録商標))、ラニビズマブ (L U C E N T I S (登録商標))、ペガブタニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、パニツムマブ、バンデタニブ、E 7 0 8 0、パゾパニブ、およびムブリチニブを包含する。

【 0 1 2 8 】

グルココルチコイドの例は、ヒドロコルチゾン (コルチゾール)、酢酸コルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン (D O C A)、およびアルドステロンを包含する。

【 0 1 2 9 】

レチノイドの例は、レチノール、レチナール、トレチノイン (レチノイン酸、R E T I N - A (登録商標))、イソトレチノイン (A C C U T A N E (登録商標)、A M N E S T E E M (登録商標)、C L A R A V I S (登録商標)、S O T R E T (登録商標))、アイトレチノイン (P A N R E T I N (登録商標))、エトレチナート (T E G I S O N (商標)) およびその代謝体アシトレチン (S O R I A T A N E (登録商標))、タザロテン (T A Z O R A C (登録商標)、A V A G E (登録商標)、Z O R A C (登録商標))、ベキサロテン (T A R G R E T I N (登録商標))、およびアダパレン (D I F F E R I N (登録商標)) を包含する。

【 0 1 3 0 】

サイトカインインヒビターの例は、I L 1 r a、I L 1 受容体アンタゴニスト、I G F B P、T N F - B F、ウロモジュリン、アルファ - 2 - マクログロブリン、シクロスポリ

10

20

30

40

50

ンA、ペンタミジン、およびペントキシフィリン（PENTOPAK（登録商標）、PENTOXIL（登録商標）、TRENTAL（登録商標））を包含する。

【0131】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アンタゴニストの例は、GW9662、PPARアンタゴニストIII、G335、およびT0070907(EMD4Biosciences, USA)を包含する。

【0132】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニストの例は、ピオグリタゾン、シグリタゾン、クロフィブラート、GW1929、GW7647、L-165,041、LY171883、PPARアクチベーター、Fmoc-Leu、トログリタゾン、およびWY-14643(EMD4Biosciences, USA)を包含する。

10

【0133】

ヒストンデアセチラーゼインヒビターの例は、トリコスタチンAなどのヒドロキサム酸（またはヒドロキサメート）、環状テトラペプチド（トラポキシンBなど）およびデプシペプチド、ベンズアミド、求電子性ケトン、フェニルブチラートおよびバルプロ酸などの脂肪族酸化合物、ポリノスタット(SAHA)、ベリノスタット(PXD101)、LAQ824、およびパノビノスタット(LBH589)などのヒドロキサム酸、エンチノスタット(MS-275)、CI994、およびモセチノスタット(MGCD0103)などのベンズアミド、ニコチンアミド、NADの誘導体、ジヒドロクマリン、ナフトピラノン、および2-ヒドロキシナフアルデヒドを包含する。

20

【0134】

カルシニューリンインヒビターの例は、シクロスポリン、ピメクロリムス、ボクロスポリン、およびタクロリムスを包含する。

【0135】

ホスファターゼインヒビターの例は、BN82002塩酸塩、CP-91149、カリクリンA、カンタリジン酸、カンタリジン、シベルメトリン、エチル-3,4-デフォスタチン、フォストリエシンナトリウム塩、MAZ51、メチル-3,4-デフォスタチン、NSC95397、ノルカンタリジン、prorocentrum concavumからのオカダ酸アンモニウム塩、オカダ酸、オカダ酸カリウム塩、オカダ酸ナトリウム塩、フェニルアルシンオキシド、様々なホスファターゼインヒビターカクテル、タンパク質ホスファターゼ1C、タンパク質ホスファターゼ2Aインヒビタータンパク質、タンパク質ホスファターゼ2A1、タンパク質ホスファターゼ2A2、およびオルトバナジン酸ナトリウムを包含する。

30

【0136】

好ましくは、本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つのいくつかの態様において、免疫抑制薬は、ラパマイシンである。かかる態様のいくつかにおいて、ラパマイシンは、好ましくは、合成ナノキャリア中にカプセル化されている。ラパマイシンは、ヒトにおける広範な先立つ用途を有し、および、目下、13歳以上の腎臓移植患者における臓器拒絶の予防のためにPDAに認可されている、ラパミューンの活性成分である。

40

【0137】

合成ナノキャリアにカップリングするとき、合成ナノキャリアにカップリングする免疫抑制薬の量は、全合成ナノキャリアにおける材料の総乾燥処方重量に基づいて（重量/重量）、本明細書のいずれかに記載されるとおりである。好ましくは、本明細書に提供される方法または組成物またはキットのいずれか1つのいくつかの態様において、ラパマイシンまたはラパログなどの免疫抑制薬の負荷量は、重量で、7%および12%の間、または、8%および12%の間である。

【0138】

組成物およびキット

本明細書において提供される組成物は、以下を含んでもよい：無機または有機の緩衝化

50

剤（例えば、リン酸、炭酸、酢酸またはクエン酸のナトリウムまたはカリウム塩）および pH 調整剤（例えば、塩酸、水酸化ナトリウムまたはカリウム、クエン酸または酢酸の塩、アミノ酸およびそれらの塩）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、アルファ-トコフェロール）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン 9-10 ニルフェノール、デオキシコール酸ナトリウム）、溶解および/または凍結/溶解（lyo）安定化剤（例えば、スクロース、ラクトース、マンニトール、トレハロース）、浸透圧調整剤（例えば、塩または糖）、抗菌剤（例えば、安息香酸、フェノール、ゲンタマイシン）、消泡剤（例えば、ポリジメチルシロキサン）、保存剤（例えば、チメロサル、2-フェノキシエタノール、EDTA）、ポリマー性安定化剤および粘性調整剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー 488、カルボキシメチルセルロース）および共溶媒（例えば、グリセロール、ポリエチレングリコール、エタノール）。

10

【0139】

本発明による組成物は、薬学的に受入可能な賦形剤を含んでもよい。組成物は、有用な投与形態に到達するための従来の医薬の製造および配合技術を用いて、製造することができる。本発明を実施することにおける使用のために好適な技術は、Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice、Edward L. Paul, Victor, A. Atiemo-Obeng および Suzanne M. Kresta 編、2004年、John Wiley & Sons, Inc.; および Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design、第2版、M. E. Auten 編、2001年、Churchill Livingstone において見出すことができる。一態様において、組成物は、注射のための無菌の生理食塩水溶液中に保存剤と共に懸濁される。

20

【0140】

本発明の組成物は、任意の好適な様式において製造すること、および本発明は、決して、本明細書において記載される方法を用いて生成され得る組成物に限定されるものではないことが、理解されるべきである。適切な製造の方法の選択は、関連する特定の要素の特性に対する注意を必要とし得る。

【0141】

いくつかの態様において、組成物は、無菌条件下において製造されるか、最初または最後に無菌化される。このことは、生じる組成物が無菌かつ非感染性であることを保証し、それにより、非無菌の組成物と比較した場合に、安全性を改善する。このことは、組成物を投与されている対象が、免疫欠損を有するか、感染症を罹患しているか、および/または感染に対して感受性である場合には特に、価値ある安全性の指標を提供する。いくつかの態様において、組成物を凍結乾燥し、製剤化戦略に応じて懸濁液中にまたは凍結乾燥粉末として、活性を失うことなく長期間保管することができる。

30

【0142】

本発明による投与は、皮下、静脈内、および腹腔内経路等々を含むがこれらに限定されない、様々な経路によるものであり得る。本明細書で言及される組成物は、従来の方法を用いて投与のために製造および調製され得る。

【0143】

本発明の組成物は、本明細書の他の箇所に記載の有効量等の有効量で、投与することができる。本明細書に提供される組成物の用量は、本発明に従って I g プロテアーゼおよび免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアを様々な量で含有することができる。投与のための組成物に存在する要素の量は、それらの性質、達成されるべき治療的利益、および他のかかるパラメータに従って変化し得る。本明細書に提供される方法または組成物のいずれか1つのいくつかの態様において、用量または I g プロテアーゼおよび/または免疫抑制薬は、各々、本明細書に提供される用量のいずれか1つである。

40

【0144】

本開示の別の側面は、キットに関する。いくつかの態様において、キットは、本明細書に提供される組成物のいずれか1以上を含む。提供されるキットのいずれか1つのいくつかの態様において、キットは、本明細書に提供されるとおりの I g プロテアーゼを含む組

50

成物のいずれか1以上を含む。好ましくは、Igプロテアーゼを含む組成物（単数または複数）は、有効量で存在する。Igプロテアーゼを含む組成物（単数または複数）は、キット中に1つの容器または1以上の容器で存在し得る。提供されるキットのいずれか1つのいくつかの態様において、キットはさらに、本明細書に提供される合成ナノキャリア組成物のいずれか1以上を含む。好ましくは、いくつかの態様において、合成ナノキャリア組成物（単数または複数）は、本明細書に提供される免疫抑制薬の1以上を提供するための量で存在する。合成ナノキャリア組成物（単数または複数）は、キット中の1つの容器または1以上の容器中に存在し得る。提供されるキットのいずれか1つのいくつかの態様において、容器は、バイアルまたはアンプルである。提供されるキットのいずれか1つのいくつかの態様において、組成物（単数または複数）は、これに続く時間において再構成され得るように、各々、別々の容器中にまたは同じ容器中に凍結乾燥形態で存在する。

【0145】

キットのいずれか1つのいくつかの態様において、凍結乾燥された組成物はさらに、マニトールなどの糖を含む。提供されるキットのいずれか1つのいくつかの態様において、組成物（単数または複数）は、これに続く時間において再構成され得るように、各々、別々の容器中または同じ容器中に、凍結懸濁液の形態で存在する。キットのいずれか1つのいくつかの態様において、凍結懸濁液はさらに、PBSを含む。キットのいずれか1つのいくつかの態様において、キットはさらに、PBSおよび/または0.9%塩化ナトリウム、USPを含む。提供されるキットのいずれか1つのいくつかの態様において、キットはさらに、再構成、混合、投与などのための説明書を含む。提供されるキットのいずれか1つのいくつかの態様において、説明書は、本明細書に記載の方法のいずれか1つの説明を含む。説明書は、例えば印刷された挿入物またはラベルなどの、任意の適切な形式であり得る。本明細書で提供されるキットのいずれか1つのいくつかの態様において、キットはさらに、組成物をin vivoで対象に送達できる、1つ以上のシリンジまたは他の装置を含む。

【0146】

例

例1：単一の免疫グロブリンAプロテアーゼ用量およびラパマイシンを含む合成ナノキャリア（ImmTOR）の免疫原性

マウスを使用して、ImmTOR（ラパマイシンをカプセル化するポリマー（PLA/PLA-PEG）合成ナノキャリア）および/または免疫グロブリンA（IgA）プロテアーゼを注射することの、抗免疫グロブリンAプロテアーゼIgG力価に対する効果を評価した。動物を、1～9の9グループに分けた。グループ1の動物は、1mg/kgのIgA1プロテアーゼの1回の注射を受けた。グループ2の動物は、1mg/kgのIgA1プロテアーゼおよび100μgのImmTORの1回の注射を受けた。グループ3の動物は、1mg/kgのIgA1プロテアーゼおよび300μgのImmTORの1回の注射を受けた。グループ4の動物は、3mg/kgのIgA1プロテアーゼの1回の注射を受けた。グループ5の動物は、3mg/kgのIgA1プロテアーゼおよび100μgのImmTORの1回の注射を受けた。グループ6の動物は、3mg/kgのIgA1プロテアーゼおよび300μgのImmTORの1回の注射を受けた。グループ7の動物は、10mg/kgのIgA1プロテアーゼの1回の注射を受けた。グループ8の動物は、10mg/kgのIgA1プロテアーゼおよび100μgのImmTORの1回の注射を受けた。グループ9の動物は、10mg/kgのIgA1プロテアーゼおよび300μgのImmTORの1回の注射を受けた。

【0147】

処置の投与は、0日に発生し、および、血液試料は、7日、12日、19日、33日、47日、75日、103日、および159日に採取された。結果は、図1に示され、およびIgAプロテアーゼは、1mg/kgの後、単一の投与後に免疫原性であることが実証される。IgG発生は、用量依存性であり、および10mg/kg用量は、迅速なIgG発生を実証した。単一の100～300μg ImmTOR用量は、IgG応答を1～3

mg/kg IgAプロテアーゼに無効にし、および、10mg/kg用量に対して部分的に有効であった(3/5および4/5 マウスにおいて)。

【0148】

例2：免疫抑制薬を含む合成ナノキャリア(仮説(Prophetic))

ラパマイシンなどの免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアは、当業者に公知の任意の方法を用いて生成することができる。好ましくは、本明細書において提供される方法または組成物のうちのいずれか1つのいくつかの態様において、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアは、米国公開番号US 2016/0128986 A1および米国公開番号US 2016/0128987 A1の方法のうちのいずれか1つにより生成され、記載される生成の方法および生じる合成ナノキャリアは、その全体において本明細書において参考として援用される。本明細書において提供される方法または組成物のうちのいずれか1つにおいて、免疫抑制薬を含む合成ナノキャリアは、かかる援用される合成ナノキャリアである。

10

【図面】

【図1】

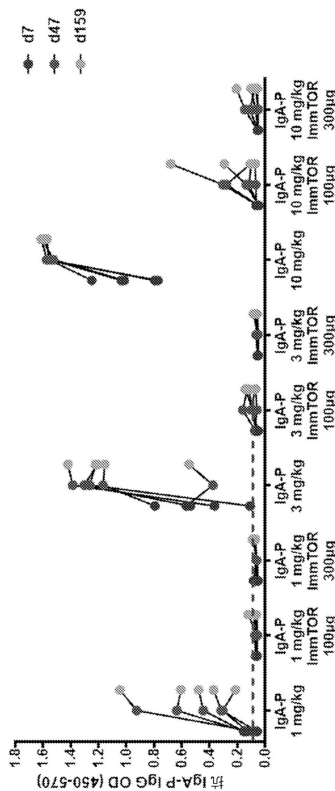


図 1

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/058098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K38/48	A61K45/00
		A61K31/436
		A61K9/51
		A61P13/12
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/169811 A1 (SELECTA BIOSCIENCES INC [US]) 20 September 2018 (2018-09-20) claims 50,59-83	1-38
Y	WO 2020/018583 A1 (SELECTA BIOSCIENCES INC [US]) 23 January 2020 (2020-01-23) pages 25,26,29 - page 32 claims 1,16	1-38
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
15 February 2022	24/02/2022	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Weisser, Dagmar	

10

20

30

40

3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/058098

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>LECHNER SEBASTIAN M. ET AL: "IgA1 Protease Treatment Reverses Mesangial Deposits and Hematuria in a Model of IgA Nephropathy", JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, vol. 27, no. 9, 1 September 2016 (2016-09-01), pages 2622-2629, XP55889739, US ISSN: 1046-6673, DOI: 10.1681/ASN.2015080856 the whole document -----</p>	1-38
Y	<p>TIAN JIEHUA ET AL: "Rapamycin Slows IgA Nephropathy Progression in the Rat", AMERICAN JOURNAL OF NEPHROLOGY, vol. 39, no. 3, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 218-229, XP055889729, CH ISSN: 0250-8095, DOI: 10.1159/000358844 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1159/000358844> the whole document -----</p>	1-38

10

20

30

40

3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/058098

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018169811 A1	20-09-2018	AU 2018236123 A1	03-10-2019
		BR 112019018748 A2	07-04-2020
		CA 3055936 A1	20-09-2018
		CN 110612122 A	24-12-2019
		EP 3592389 A1	15-01-2020
		JP 2020510687 A	09-04-2020
		KR 20190124295 A	04-11-2019
		US 2018289776 A1	11-10-2018
		WO 2018169811 A1	20-09-2018

WO 2020018583 A1	23-01-2020	AU 2019308567 A1	28-01-2021
		BR 112021000763 A2	13-04-2021
		CA 3106639 A1	23-01-2020
		CN 112771070 A	07-05-2021
		EP 3823980 A1	26-05-2021
		JP 2021531282 A	18-11-2021
		KR 20210032438 A	24-03-2021
		US 2020038462 A1	06-02-2020
		WO 2020018583 A1	23-01-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 9/51 (2006.01)	A 6 1 K 9/51	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. プルロニック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 0、レキシントン、クーリッジ アヴェニュー 4 6

F ターム (参考) 4C076 AA22 AA29 AA65 AA94 BB11 CC17 DD23 DD26Z EE06 EE23A
EE24A FF31 FF68 GG06 GG08
4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DC02 MA02 MA05 MA23 MA41 MA44
MA66 NA05 NA10 NA14 ZA811 ZA812 ZB082 ZC751
4C086 AA01 AA02 CB22 MA02 MA05 MA37 NA05 NA10 ZA81 ZB08
ZC75