

【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10日(2018.5.10)

【公表番号】特表2017-515889(P2017-515889A)

【公表日】平成29年6月15日(2017.6.15)

【年通号数】公開・登録公報2017-022

【出願番号】特願2017-502920(P2017-502920)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|-------|-----------|
| A 6 1 K | 39/39 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/12 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/127 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/02 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/28 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/21 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/04 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/24 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|-------|---|
| A 6 1 K | 39/39 | |
| A 6 1 K | 39/00 | A |
| A 6 1 K | 39/12 | |
| A 6 1 K | 9/127 | |
| A 6 1 K | 39/00 | H |
| A 6 1 K | 39/02 | |
| A 6 1 K | 47/28 | |
| A 6 1 K | 39/21 | |
| A 6 1 P | 37/04 | |
| A 6 1 K | 47/24 | |

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月19日(2018.3.19)

【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】

モノホスホリルリピッドA(MPLA)含有リポソーム組成物および少なくとも1種のサポニンを含むアジュバント製剤であって、前記リポソーム組成物は、i)炭化水素鎖が23以上の水中融解温度を有するリン脂質で構成された脂質二重層およびii)コレステロールを約50%(mol/mol)を超えるモルパーセント濃度で含む、アジュバント製剤。

【請求項2】

前記サポニンが、QS-7、QS-18、QS-21またはそれらの混合物から選択される、請求項1に記載のアジュバント製剤。

【請求項3】

前記サポニンが、QS-21である、請求項1または請求項2のいずれかに記載のアジュバント製剤。

【請求項 4】

前記リポソーム組成物が、コレステロールを約 5 5 % ~ 約 7 1 % (m o l / m o l) のモルパーセント濃度で含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

【請求項 5】

前記リポソーム組成物が、コレステロールを約 5 5 % (m o l / m o l) のモルパーセント濃度で含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

【請求項 6】

リポソームが、ジミリストイルホスファチジルコリン (D M P C) 、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C) およびジステアリルホスファチジルコリン (D S P C) からなる群から選択されるホスファチジルコリン (P C) を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

【請求項 7】

前記リポソーム組成物が、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (D M P G) 、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (D P P G) およびジステアリルホスファチジルグリセロール (D S P G) からなる群から選択されるホスファチジルグリセロール (P G) をさらに含む、請求項 6 に記載のアジュバント製剤。

【請求項 8】

前記 P C 対前記 P G (m o l / m o l) の比が、約 0 . 5 : 1 、約 1 : 1 、約 2 : 1 、約 3 : 1 、約 4 : 1 、約 5 : 1 、約 6 : 1 、約 7 : 1 、約 8 : 1 、約 9 : 1 、約 1 0 : 1 、約 1 1 : 1 、約 1 2 : 1 、約 1 3 : 1 、約 1 4 : 1 または約 1 5 : 1 である、請求項 7 に記載のアジュバント製剤。

【請求項 9】

前記リポソーム組成物が、約 5 m g 以下、約 4 m g 以下、約 3 m g 以下、約 2 m g 以下、約 1 m g 以下、約 0 . 9 m g 以下、約 0 . 8 m g 以下、約 0 . 7 m g 以下、約 0 . 6 m g 以下、約 0 . 5 m g 以下、約 0 . 4 m g 以下、約 0 . 3 m g 以下、約 0 . 2 m g 以下、約 0 . 1 m g 以下、約 0 . 0 9 m g 以下、約 0 . 0 8 m g 以下、約 0 . 0 7 m g 以下、約 0 . 0 6 m g 以下、約 0 . 0 5 m g 以下、約 0 . 0 4 m g 以下、約 0 . 0 3 m g 以下、約 0 . 0 2 m g 以下または約 0 . 0 1 m g 以下の M P L A (リポソーム懸濁液 1 m l 当たりの総重量) を含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

【請求項 10】

前記リポソーム組成物が、約 1 : 5 . 6 ~ 約 1 : 8 8 0 または約 1 : 8 8 ~ 約 1 : 2 2 0 の M P L A : リン脂質モル比を有する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

【請求項 11】

サポニンの含量 (リポソーム懸濁液 1 m l 当たりの総重量) が、約 1 m g 以下、約 0 . 9 m g 以下、約 0 . 8 m g 以下、約 0 . 7 m g 以下、約 0 . 6 m g 以下、約 0 . 5 m g 以下、約 0 . 4 m g 以下、約 0 . 3 m g 以下、約 0 . 2 m g 以下、約 0 . 1 m g 以下、約 0 . 0 9 m g 以下、約 0 . 0 8 m g 以下、約 0 . 0 7 m g 以下、約 0 . 0 6 m g 以下、約 0 . 0 5 m g 以下、約 0 . 0 4 m g 以下、約 0 . 0 3 m g 以下、約 0 . 0 2 m g 以下または約 0 . 0 1 m g 以下である、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

【請求項 12】

前記リポソーム組成物が、多層小胞 (M L V) または小型単層小胞 (S U V) を含み、小型単層小胞は、直径が約 5 0 ~ 約 1 0 0 n m であり、多層小胞は、直径が約 1 ~ 約 4 μ m である、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

【請求項 13】

免疫原および請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載のアジュバント製剤を含む免疫原性組成物。

【請求項 14】

生理学的に許容される媒体をさらに含む、請求項 1 3 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 15】

前記免疫原が、天然に存在するまたは人工的に創り出されるタンパク質、組換えタンパク質、糖タンパク質、ペプチド、炭水化物、ハプテン、全ウイルス、細菌、原生動物およびウイルス様粒子からなる群から選択される、請求項13または請求項14のいずれかに記載の免疫原性組成物。

【請求項 16】

前記免疫原が、HIV-1エンベロープタンパク質である、請求項15に記載の免疫原性組成物。

【請求項 17】

動物を免疫するためのワクチンとして使用するための、請求項13から16のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 18】

アジュバントとしてのサポニンの毒性を低減する、またはアジュバント製剤を調製する方法であって、

モノホスホリリピッドA(MPLA)含有リポソーム組成物を、前記サポニンに加える工程を含み、前記リポソーム組成物は、i)炭化水素鎖が23以上の水中融解温度を有するリン脂質を含む脂質二重層およびii)コレステロールを約50%(mol/mol)を超えるモルパーセント濃度で含む、方法。

【請求項 19】

前記サポニンが、QS-7、QS-18、QS-21およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記サポニンが、QS-21である、請求項18または請求項19のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】

前記リポソーム組成物が、コレステロールを約55%～約71%(mol/mol)のモルパーセント濃度で含む、請求項18から20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記リポソーム組成物が、コレステロールを約55%(mol/mol)のモルパーセント濃度で含む、請求項18から21のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

HIV-1エンベロープタンパク質に対する非中和結合抗体は、第3相有効性試験において、予防に相關することが報告されたが、中和抗体は、HIV-1に対する予防的ワクチンにとって重要であると広く考えられている。このために、ALFおよびALFQがアジュバントとしての役割を果たし、モデルgp140エンベロープタンパク質に対する中和抗体を誘導する能力を試験した。マウス群の貯留血清サンプルを、2つのtier 1、clade C HIV初代分離株に対して試験した。図12に示されているように、1つのALF-アジュバント化および2つのALFQ-アジュバント化ワクチン群は、MW965.26PV(図12A)およびGS015PV(図12B)の両方を、高ID50で中和する抗-gp140抗血清を誘導した。MPLA:リン脂質比が1:5.6であるALFは、最も高い中和力値を誘導し、一方、MPLA:リン脂質比が1:88および1:220であるALFQも、中和抗体を誘導したが、それは幾分低い力値であった。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

モノホスホリルリピッドA(MPLA)含有リポソーム組成物および少なくとも1種のサボニンを含むアジュバント製剤であって、前記リポソーム組成物は、i)炭化水素鎖が23以上の水中融解温度を有するリン脂質で構成された脂質二重層およびii)コレステロールを約50%(mol/mol)を超えるモルパーセント濃度で含む、アジュバント製剤。

[2]

前記サボニンが、QS-7、QS-18、QS-21またはそれらの混合物から選択される、上記[1]に記載のアジュバント製剤。

[3]

前記サボニンが、QS-21である、上記[1]または上記[2]のいずれかに記載のアジュバント製剤。

[4]

前記リポソーム組成物が、コレステロールを約55%～約71%(mol/mol)のモルパーセント濃度で含む、上記[1]から[3]のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

[5]

前記リポソーム組成物が、コレステロールを約55%(mol/mol)のモルパーセント濃度で含む、上記[1]から[4]のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

[6]

リポソームが、ジミリストイルホスファチジルコリン(DMPC)、ジパルミトイールホスファチジルコリン(DPPC)およびジステアリルホスファチジルコリン(DSPC)からなる群から選択されるホスファチジルコリン(PC)を含む、上記[1]から[5]のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

[7]

前記リポソーム組成物が、ジミリストイルホスファチジルグリセロール(DMPG)、ジパルミトイールホスファチジルグリセロール(DPPG)およびジステアリルホスファチジルグリセロール(DSPG)からなる群から選択されるホスファチジルグリセロール(PG)をさらに含む、上記[6]に記載のアジュバント製剤。

[8]

前記PC対前記PG(mol/mol)の比が、約0.5:1、約1:1、約2:1、約3:1、約4:1、約5:1、約6:1、約7:1、約8:1、約9:1、約10:1、約11:1、約12:1、約13:1、約14:1または約15:1である、上記[7]に記載のアジュバント製剤。

[9]

前記リポソーム組成物が、約5mg以下、約4mg以下、約3mg以下、約2mg以下、約1mg以下、約0.9mg以下、約0.8mg以下、約0.7mg以下、約0.6mg以下、約0.5mg以下、約0.4mg以下、約0.3mg以下、約0.2mg以下、約0.1mg以下、約0.09mg以下、約0.08mg以下、約0.07mg以下、約0.06mg以下、約0.05mg以下、約0.04mg以下、約0.03mg以下、約0.02mg以下または約0.01mg以下のMPLA(リポソーム懸濁液1ml当たりの総重量)を含む、上記[1]から[8]のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

[10]

前記リポソーム組成物が、約1:5.6～約1:8.8または約1:8.8～約1:2.2のMPLA:リン脂質モル比を有する、上記[1]から[9]のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

[11]

サボニンの含量(リポソーム懸濁液1ml当たりの総重量)が、約1mg以下、約0.9mg以下、約0.8mg以下、約0.7mg以下、約0.6mg以下、約0.5mg以下、約0.4mg以下、約0.3mg以下、約0.2mg以下、約0.1mg以下、約0

. 0 9 m g 以下、約 0 . 0 8 m g 以下、約 0 . 0 7 m g 以下、約 0 . 0 6 m g 以下、約 0 . 0 5 m g 以下、約 0 . 0 4 m g 以下、約 0 . 0 3 m g 以下、約 0 . 0 2 m g 以下または約 0 . 0 1 m g 以下である、上記 [1] から [1 0] のいずれか一項に記載のアジュvant製剤。

[1 2]

前記リポソーム組成物が、多層小胞 (M L V) または小型単層小胞 (S U V) を含み、小型単層小胞は、直径が約 5 0 ~ 約 1 0 0 n m であり、多層小胞は、直径が約 1 ~ 約 4 μ m である、上記 [1] から [1 1] のいずれか一項に記載のアジュvant製剤。

[1 3]

免疫原および上記 [1] から [1 2] のいずれか一項に記載のアジュvant製剤を含む免疫原性組成物。

[1 4]

生理学的に許容される媒体をさらに含む、上記 [1 3] に記載の免疫原性組成物。

[1 5]

前記免疫原が、天然に存在するまたは人工的に創り出されるタンパク質、組換えタンパク質、糖タンパク質、ペプチド、炭水化物、ハプテン、全ウイルス、細菌、原生動物およびウイルス様粒子からなる群から選択される、上記 [1 3] または上記 [1 4] のいずれかに記載の免疫原性組成物。

[1 6]

前記免疫原が、H I V - 1 エンベロープタンパク質である、上記 [1 5] に記載の免疫原性組成物。

[1 7]

上記 [1 3] から [1 6] のいずれか一項に記載の免疫原性組成物を投与する工程を含む、動物を免疫する方法。

[1 8]

アジュvantとしてのサポニンの毒性を低減する、またはアジュvant製剤を調製する方法であって、

モノホスホリルリピッド A (M P L A) 含有リポソーム組成物を、前記サポニンに加える工程を含み、前記リポソーム組成物は、i) 炭化水素鎖が 2 3 以上の中融解温度を有するリン脂質を含む脂質二重層および ii) コレステロールを約 5 0 % (m o l / m o l) を超えるモルパーセント濃度で含む、方法。

[1 9]

前記サポニンが、Q S - 7 、Q S - 1 8 、Q S - 2 1 およびそれらの混合物からなる群から選択される、上記 [1 8] に記載の方法。

[2 0]

前記サポニンが、Q S - 2 1 である、上記 [1 8] または上記 [1 9] のいずれかに記載の方法。

[2 1]

前記リポソーム組成物が、コレステロールを約 5 5 % ~ 約 7 1 % (m o l / m o l) のモルパーセント濃度で含む、上記 [1 8] から [2 0] のいずれか一項に記載の方法。

[2 2]

前記リポソーム組成物が、コレステロールを約 5 5 % (m o l / m o l) のモルパーセント濃度で含む、上記 [1 8] から [2 1] のいずれか一項に記載の方法。