

【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 (M P L A) 含有リボ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、前記リボソーム組成物は、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、Q S - 7、Q S - 18、Q S - 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、Q S - 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 55%～約 71% (mol/mol) 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 55% (mol/mol) 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 (DMPC)、ジパルミトイ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、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 (DMPG)、ジパルミトイ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、請求項 6 に記載のアジュバント製剤。

【請求項 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、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 mg 以下、約 4 mg 以下、約 3 mg 以下、約 2 mg 以下、約 1 mg 以下、約 0.9 mg 以下、約 0.8 mg 以下、約 0.7 mg 以下、約 0.6 mg 以下、約 0.5 mg 以下、約 0.4 mg 以下、約 0.3 mg 以下、約 0.2 mg 以下、約 0.1 mg 以下、約 0.09 mg 以下、約 0.08 mg 以下、約 0.07 mg 以下、約 0.06 mg 以下、約 0.05 mg 以下、約 0.04 mg 以下、約 0.03 mg 以下、約 0.02 mg 以下または約 0.01 mg 以下の MPLA (リポソーム懸濁液 1 ml 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 : 880 または約 1 : 88～約 1 : 220 の MPLA : 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 ml 当たりの総重量) が、約 1 mg 以下、約 0.9 mg 以下、約 0.8 mg 以下、約 0.7 mg 以下、約 0.6 mg 以下、約 0.5 mg 以下、約 0.4 mg 以下、約 0.3 mg 以下、約 0.2 mg 以下、約 0.1 mg 以下、約 0.09 mg 以下、約 0.08 mg 以下、約 0.07 mg 以下、約 0.06 mg 以下、約 0.05 mg 以下、約 0.04 mg 以下、約 0.03 mg 以下、約 0.02 mg 以下または約 0.01 mg 以下である、請求項 1 から 10 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 (MLV) または小型単層小胞 (SUV) を含み、小型単層小胞は、直径が約 50～約 100 nm であり、多層小胞は、直径が約 1～約 4 μm である、請求項 1 から 11 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 12 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 13 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、

モノホスホリルリピッド A (MPLA) 含有リボソーム組成物を、前記サポニンに加える工程を含み、前記リボソーム組成物は、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】

前記リボソーム組成物が、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】

前記リボソーム組成物が、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、予防に相関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、MW965.26 PV (図 12 A) および GS015 PV (図 12 B) 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、最も高い中和力価を誘導し、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、それは幾分低い力価であった。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

モノホスホリルリビッド A (M P L A) 含有リボ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、前記リボソーム組成物は、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 % (m o l / m o l) 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]

前記サポニンが、Q S - 7、Q S - 18、Q S - 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]

前記サポニンが、Q S - 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]

前記リボソーム組成物が、コレステロールを約 55 % ~ 約 71 % (m o l / m o l) 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]

前記リボソーム組成物が、コレステロールを約 55 % (m o l / m o l) 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]

リボソームが、ジミリストイルホスファチジルコリン (D M P C)、ジバルミトイルホスファチジルコリン (D P P C) およびジステアシ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、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]

前記リボソーム組成物が、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (D M P G)、ジバルミトイルホスファチジルグリセロール (D P P G) およびジステアシ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、上記 [6] に記載のアジュバント製剤。

[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 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]

前記リボソーム組成物が、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 0.09 m g 以下、約 0.08 m g 以下、約 0.07 m g 以下、約 0.06 m g 以下、約 0.05 m g 以下、約 0.04 m g 以下、約 0.03 m g 以下、約 0.02 m g 以下または約 0.01 m g 以下の M P L A (リボソーム懸濁液 1 m l 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]

前記リボソーム組成物が、約 1 : 5.6 ~ 約 1 : 880 または約 1 : 88 ~ 約 1 : 220 の M P L A : 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]

サポニンの含量 (リボソーム懸濁液 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 mg 以下、約 0.08 mg 以下、約 0.07 mg 以下、約 0.06 mg 以下、約 0.05 mg 以下、約 0.04 mg 以下、約 0.03 mg 以下、約 0.02 mg 以下または約 0.01 mg 以下である、上記 [1] から [10] のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

[12]

前記リポソーム組成物が、多層小胞 (MLV) または小型単層小胞 (SUV) を含み、小型単層小胞は、直径が約 50 ～ 約 100 nm 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 [11] のいずれか一項に記載のアジュバント製剤。

[13]

免疫原および上記 [1] から [12] 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。

[14]

生理学的に許容される媒体をさらに含む、上記 [13] に記載の免疫原性組成物。

[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、上記 [13] または上記 [14] のいずれかに記載の免疫原性組成物。

[16]

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

[17]

上記 [13] から [16] 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。

[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、

モノホスホリルリピッド 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。

[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、上記 [18] に記載の方法。

[20]

前記サポニンが、QS - 21 である、上記 [18] または上記 [19] のいずれかに記載の方法。

[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、上記 [18] から [20] のいずれか一項に記載の方法。

[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、上記 [18] から [21] のいずれか一項に記載の方法。