

【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】令和2年5月14日(2020.5.14)

【公表番号】特表2019-511533(P2019-511533A)

【公表日】平成31年4月25日(2019.4.25)

【年通号数】公開・登録公報2019-016

【出願番号】特願2018-553428(P2018-553428)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/187	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	9/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/14	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
C 1 2 N	15/40	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/187
A 6 1 K	35/76
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/02
A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	37/04
C 1 2 N	15/40
Z N A	

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月6日(2020.4.6)

【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】

弱毒生デング-2ウイルス、デング-2/1キメラ、デング-2/3キメラ、及びデング-2/4キメラを含む、デングウイルスの4つ全ての血清型を含む四価ワクチン調合物を含む医薬組成物であって、

弱毒生デング-2ウイルスは、DEN-2 16681から誘導されたDEN-2 PDK-53変異体の形態にあり、NS1-53、5'NC-57、及びNS3-250における三重突然変異を有し、NS3タンパク質のアミノ酸250位にバリン残基を含み、各キメラはウイルス骨格として前記DEN-2 PDK-53のゲノムと、前記DEN-2 PDK-53ゲノムのカプシド、プレ膜/膜又はエンベロープをコードする1つ以上の構造タンパク質遺伝子か、あるいはDEN-1、DEN-3又はDEN-4に由来する1つ又は複数の対応する構造タンパク質遺伝子で置換されているそれらの組合せとを有

し、

医薬組成物中の弱毒生デング - 2 ウィルスの濃度は、他のデングウィルス血清型のうちの2つ以上のlog ブラーカ形成単位（P FU）よりも少なくとも2分の1 log P FU低いか、

デング - 2 / 3 キメラの濃度は、四価ワクチン調合物中の弱毒生デング - 2 ウィルスよりもP FUで少なくとも2分の1高い、医薬組成物。

【請求項 2】

デング - 2 / 1 キメラは、NS 2A タンパク質のアミノ酸 116 位がロイシン残基を有し、NS 2B タンパク質のアミノ酸 92 位がアスパラギン酸残基を有するようにさらに2つの突然変異を有し、

弱毒生デング - 2 ウィルスは、pr M タンパク質のアミノ酸 52 位がグルタミン酸残基を有し、NS 5 タンパク質のアミノ酸 412 位がバリン残基を有するようにさらに2つの突然変異を有し、

デング - 2 / 3 キメラは、ウイルス骨格として前記DEN - 2 PDK - 53ゲノムを有し、かつ、野生型DEN - 3 16562 に由来する対応するpr M - E 遺伝子で置換された前記DEN - 2 PDK - 53ゲノムのpr M - E 遺伝子(nt - 457 ~ - 2373) を有し、前記デング - 2 / 3 キメラは、前記野生型DEN - 3 16562 に由来する対応するpr M - E 遺伝子に、E タンパク質のアミノ酸 223 位がセリン残基を含むようにさらに1つの突然変異を有し、

デング - 2 / 4 キメラは、NS 2A タンパク質のアミノ酸 66 位がグリシン残基を含み、NS 2A タンパク質のアミノ酸 21 位がバリン残基を含むようにさらに2つの突然変異を有し、デング - 2 / 4 キメラは、NS 2A タンパク質のアミノ酸 99 位に関して、アルギニン又はリジン残基を含む混合遺伝子型である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

デング - 2 / 1 キメラはウイルス骨格として前記DEN - 2 PDK - 53ゲノムを有し、かつ野生型DEN - 1 16007 に由来する対応するpr M - E 遺伝子で置換された前記DEN - 2 PDK - 53ゲノムのpr M - E 遺伝子(nt - 457 ~ - 2379) を有し、

デング - 2 / 3 キメラはウイルス骨格として前記DEN - 2 PDK - 53ゲノムを有し、かつ野生型DEN - 3 16562 に由来する対応するpr M - E 遺伝子で置換された前記DEN - 2 PDK - 53ゲノムのpr M - E 遺伝子(nt - 457 ~ - 2373) を有し、

デング - 2 / 4 キメラはウイルス骨格として前記DEN - 2 PDK - 53ゲノムを有し、かつ野生型DEN - 4 1036 に由来する対応するpr M - E 遺伝子で置換された前記DEN - 2 PDK - 53ゲノムのpr M - E 遺伝子(nt - 457 ~ - 2379) を有する、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記デング - 2 / 1 キメラ：前記弱毒生デング - 2 ウィルス：前記デング - 2 / 3 キメラ：前記デング - 2 / 4 キメラの比が、約 4 : 4 : 5 : 5 log ブラーカ形成単位（P FU）である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記デング - 2 / 1 キメラ：前記弱毒生デング - 2 ウィルス：前記デング - 2 / 3 キメラ：前記デング - 2 / 4 キメラの比が、約 5 : 4 : 5 : 5 log P FU である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

1 . 0 × 1 0³ から 5 × 1 0⁵ P FUまでの濃度を有するデング - 2 / 1 キメラ、1 . 0 × 1 0³ から 5 × 1 0⁵ P FUまでの濃度を有する弱毒生デング - 2 ウィルス、5 . 0 × 1 0³ から 5 × 1 0⁵ P FUまでの濃度を有するデング - 2 / 3 キメラ、及び1 . 0 × 1 0⁴ から 5 × 1 0⁶ P FUまでの濃度を有するデング - 2 / 4 キメラの少なくとも1つを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

2 . 5×10^4 PFU のデング - 2 / 1 キメラ、
6 . 3×10^3 PFU の弱毒生デング - 2 ウイルス、
3 . 2×10^4 PFU のデング - 2 / 3 キメラ、及び
4 . 0×10^5 PFU のデング - 2 / 4 キメラを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

デングウイルスの分解を低減する安定化緩衝液を更に含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記安定化緩衝液が、トレハロース及びアルブミン及び任意選択でポロキサマー 407 を含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

2 ~ 17 歳の小児又は若年成人、あるいは 1 ~ 11 歳の小児をデングウイルス感染症に対して治療するための、弱毒生デング - 2 ウイルス、デング - 2 / 1 キメラ、デング - 2 / 3 キメラ、及びデング - 2 / 4 キメラを含む、デングウイルスの 4 つ全ての血清型を含む四価ワクチン調合物を含む医薬組成物であって、前記方法は、

前記医薬組成物を、前記小児又は若年成人に対して皮下投与することを含み、前記医薬組成物の投与が、前記医薬組成物の第 1 の用量を 0 日目に投与すること、及びデングウイルスに対する同じ医薬組成物の第 2 の用量を、第 1 の投与から 90 日以内に投与することからなり、前記医薬組成物が、前記 2 ~ 17 歳の小児又は若年成人、あるいは前記 1 ~ 11 歳の小児においてデングウイルスに対する免疫応答を誘導し、

前記医薬組成物中の弱毒生デング - 2 ウイルスの濃度は、他のデングウイルス血清型のうちの 2 つ以上の 10g プラーク形成単位 (PFU) よりも少なくとも 2 分の 110g PFU 低いか、

四価ワクチン調合物中のデング - 2 / 3 キメラの濃度は、弱毒生デング - 2 ウイルスよりも PFU で少なくとも 2 分の 1 高い、医薬組成物。

【請求項 11】

弱毒生デング - 2 ウイルスは、DEN V - 2 16681 から誘導された DEN - 2 PDK - 53 変異体の形態にあり、NS1 - 53、5'NC - 57、及び NS3 - 250 における三重突然変異を有し、NS3 タンパク質のアミノ酸 250 位にバリン残基を含み、各キメラはウイルス骨格として前記 DEN - 2 PDK - 53 ゲノムと、前記 DEN - 2 PDK - 53 ゲノムのカプシド、プレ膜 / 膜又はエンベロープをコードする 1 つ以上の構造タンパク質遺伝子か、あるいは DEN - 1、DEN - 3 又は DEN - 4 に由来する 1 つ又は複数の対応する構造タンパク質遺伝子で置換されているそれらの組合せとを有する、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

デング - 2 / 1 キメラは、NS2A タンパク質のアミノ酸 116 位がロイシン残基を有し、NS2B タンパク質のアミノ酸 92 位がアスパラギン酸残基を有するようにさらに 2 つの突然変異を有し、

弱毒生デング - 2 ウイルスは、prM タンパク質のアミノ酸 52 位がグルタミン酸残基を有し、NS5 タンパク質のアミノ酸 412 位がバリン残基を有するようにさらに 2 つの突然変異を有し、

デング - 2 / 3 キメラは、ウイルス骨格として前記 DEN - 2 PDK - 53 ゲノムを有し、かつ、野生型 DEN - 3 16562 に由来する対応する prM - E 遺伝子で置換された前記 DEN - 2 PDK - 53 ゲノムの prM - E 遺伝子 (nt - 457 ~ - 2373) を有し、前記デング - 2 / 3 キメラは、前記野生型 DEN - 3 16562 に由来する対応する prM - E 遺伝子に、E タンパク質のアミノ酸 223 位がセリン残基を含むようにさらに 1 つの突然変異を有し、

デング - 2 / 4 キメラは、NS2A タンパク質のアミノ酸 66 位がグリシン残基を含み

、N S 2 A タンパク質のアミノ酸 2 1 位がバリン残基を含むようにさらに 2 つの突然変異を有し、デング - 2 / 4 キメラは、N S 2 A タンパク質のアミノ酸 9 9 位に関して、アルギニン又はリジン残基を含む混合遺伝子型である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

デング - 2 / 1 キメラはウイルス骨格として前記 D E N - 2 P D K - 5 3 ゲノムを有し、かつ野生型 D E N - 1 1 6 0 0 7 に由来する対応する p r M - E 遺伝子で置換された前記 D E N - 2 P D K - 5 3 ゲノムの p r M - E 遺伝子 (n t - 4 5 7 ~ - 2 3 7 9) を有し、

デング - 2 / 3 キメラはウイルス骨格として前記 D E N - 2 P D K - 5 3 ゲノムを有し、かつ野生型 D E N - 3 1 6 5 6 2 に由来する対応する p r M - E 遺伝子で置換された前記 D E N - 2 P D K - 5 3 ゲノムの p r M - E 遺伝子 (n t - 4 5 7 ~ - 2 3 7 3) を有し、

デング - 2 / 4 キメラはウイルス骨格として前記 D E N - 2 P D K - 5 3 ゲノムを有し、かつ野生型 D E N - 4 1 0 3 6 に由来する対応する p r M - E 遺伝子で置換された前記 D E N - 2 P D K - 5 3 ゲノムの p r M - E 遺伝子 (n t - 4 5 7 ~ - 2 3 7 9) を有する、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記デング - 2 / 1 キメラ：前記弱毒生デング - 2 ウイルス：前記デング - 2 / 3 キメラ：前記デング - 2 / 4 キメラの比が、約 4 : 4 : 5 : 5 1 o g プラーク形成単位 (P F U) である、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記デング - 2 / 1 キメラ：前記弱毒生デング - 2 ウイルス：前記デング - 2 / 3 キメラ：前記デング - 2 / 4 キメラの比が、約 5 : 4 : 5 : 5 1 o g P F U である、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

1 . 0 × 1 0 ³ から 5 × 1 0 ⁵ P F U までの濃度を有するデング - 2 / 1 キメラ、
1 . 0 × 1 0 ³ から 5 × 1 0 ⁵ P F U までの濃度を有する弱毒生デング - 2 ウイルス、
5 . 0 × 1 0 ³ から 5 × 1 0 ⁵ P F U までの濃度を有するデング - 2 / 3 キメラ、及び
1 . 0 × 1 0 ⁴ から 5 × 1 0 ⁶ P F U までの濃度を有するデング - 2 / 4 キメラの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

2 . 5 × 1 0 ⁴ P F U のデング - 2 / 1 キメラ、
6 . 3 × 1 0 ³ P F U の弱毒生デング - 2 ウイルス、
3 . 2 × 1 0 ⁴ P F U のデング - 2 / 3 キメラ、及び
4 . 0 × 1 0 ⁵ P F U のデング - 2 / 4 キメラを含む、請求項 1 0 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

デングウイルスの分解を低減する安定化緩衝液を更に含む、請求項 1 0 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記安定化緩衝液が、トレハロース及びアルブミン及び任意選択でポロキサマー 4 0 7 を含む、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

ポロキサマー 4 0 7 が、0 . 1 から 3 . 0 % (w / v) までの濃度を有し、トレハロースが、5 . 0 から 5 0 % (w / v) までの濃度を有し、アルブミンが、0 . 0 1 から 3 . 0 % (w / v) までの濃度を有する、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記小児又は若年成人が、前記医薬組成物の投与前に、デングウイルスに対して血清陰性又は未感作である、請求項 1 0 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記小児又は若年成人が、前記医薬組成物の投与前に、デングウイルスに対して血清陽性である、請求項10～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。