

【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 Dengue - 2 ウイルス、Dengue - 2 / 1 キメラ、Dengue - 2 / 3 キメラ、及び Dengue - 2 / 4 キメラを含む、Dengue 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 Dengue - 2 ウイルスは、DENV - 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が、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 Dengue-2 ウイルスの濃度は、他の Dengue ウイルス血清型のうちの 2 つ以上の 10^3 プラーク形成単位 (PFU) よりも少なくとも 2 分の 1 10^3 PFU 低いか、

Dengue-2 / 3 キメラの濃度は、四価ワクチン調合物中の弱毒生 Dengue-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 2】

Dengue-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 Dengue-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、

Dengue-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 Dengue-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、

Dengue-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、NS2A 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、Dengue-2 / 4 キメラは、NS2A 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】

Dengue-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 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 ~ -2379) を有し、

Dengue-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、

Dengue-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 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 ~ -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 Dengue-2 / 1 キメラ：前記弱毒生 Dengue-2 ウイルス：前記 Dengue-2 / 3 キメラ：前記 Dengue-2 / 4 キメラの比が、約 4 : 4 : 5 : 5 10^3 プラーク形成単位 (PFU) 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 Dengue-2 / 1 キメラ：前記弱毒生 Dengue-2 ウイルス：前記 Dengue-2 / 3 キメラ：前記 Dengue-2 / 4 キメラの比が、約 5 : 4 : 5 : 5 10^3 PFU 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】

1.0×10^3 から 5×10^5 PFU までの濃度を有する Dengue-2 / 1 キメラ、
 1.0×10^3 から 5×10^5 PFU までの濃度を有する弱毒生 Dengue-2 ウイルス、
 5.0×10^3 から 5×10^5 PFU までの濃度を有する Dengue-2 / 3 キメラ、及び
 1.0×10^4 から 5×10^6 PFU までの濃度を有する Dengue-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 × 1 0 ⁴ P F U の Dengue - 2 / 1 キメラ、
6 . 3 × 1 0 ³ P F U の 弱毒生 Dengue - 2 ウイルス、
3 . 2 × 1 0 ⁴ P F U の Dengue - 2 / 3 キメラ、及び
4 . 0 × 1 0 ⁵ P F U の Dengue - 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】

Dengue 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ボロキサマー 4 0 7 を
含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

2 ~ 1 7 歳の小児又は若年成人、あるいは 1 ~ 1 1 歳の小児を Dengue ウイルス感染症に対
して治療するための、弱毒生 Dengue - 2 ウイルス、Dengue - 2 / 1 キメラ、Dengue - 2 /
3 キメラ、及び Dengue - 2 / 4 キメラを含む、Dengue 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 Dengue 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 9 0 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 ~ 1 7 歳の小児又は若年成人、あるいは前記 1 ~ 1
1 歳の小児において Dengue 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 Dengue - 2 ウイルスの濃度は、他の Dengue ウイルス血清型の
うちの 2 つ以上の 1 0 g プラーク形成単位 (P F U) よりも少なくとも 2 分の 1 1 0 g P
F U 低いか、

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

【請求項 11】

弱毒生 Dengue - 2 ウイルスは、DENV - 2 1 6 6 8 1 から誘導された DEN - 2 P
DK - 5 3 変異体の形態にあり、NS 1 - 5 3、5 ' NC - 5 7、及び NS 3 - 2 5 0 に
おける三重突然変異を有し、NS 3 タンパク質のアミノ酸 2 5 0 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 - 5 3 ゲノムと、前記 DEN - 2
PDK - 5 3 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が、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】

Dengue - 2 / 1 キメラは、NS 2 A タンパク質のアミノ酸 1 1 6 位がロイシン残基を有
し、NS 2 B タンパク質のアミノ酸 9 2 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 Dengue - 2 ウイルスは、prM タンパク質のアミノ酸 5 2 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 4 1 2 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、

Dengue - 2 / 3 キメラは、ウイルス骨格として前記 DEN - 2 PDK - 5 3 ゲノムを
有し、かつ、野生型 DEN - 3 1 6 5 6 2 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 - 5 3 ゲノムの prM - E 遺伝子 (nt - 4 5 7 ~ - 2 3
7 3) を有し、前記 Dengue - 2 / 3 キメラは、前記野生型 DEN - 3 1 6 5 6 2 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 2 2 3 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、

Dengue - 2 / 4 キメラは、NS 2 A タンパク質のアミノ酸 6 6 位がグリシン残基を含み

、NS2A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、NS2A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11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

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~-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、

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~-2379)を有する、請求項11又は12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

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 log プラーク形成単位(PFU)である、請求項10～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

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 log PFUである、請求項10～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項16】

1. 0×10^3 から 5×10^5 PFU までの濃度を有するデング-2/1キメラ、
1. 0×10^3 から 5×10^5 PFU までの濃度を有する弱毒生デング-2ウイルス、
5. 0×10^3 から 5×10^5 PFU までの濃度を有するデング-2/3キメラ、及び
1. 0×10^4 から 5×10^6 PFU 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10～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

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10～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

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10～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項19】

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ボロキサマー407を含む、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

ボロキサマー407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50% (w/v) までの濃度を有し、アルブミンが、0.01から3.0% (w/v) までの濃度を有する、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

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10～20のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

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。