

【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 27 年 10 月 1 日 (2015.10.1)

【公表番号】特表 2014-525429 (P2014-525429A)

【公表日】平成 26 年 9 月 29 日 (2014.9.29)

【年通号数】公開・登録公報 2014-053

【出願番号】特願 2014-527686 (P2014-527686)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/085 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

C 0 7 K 14/31 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/085

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 47/22

A 6 1 P 31/04

C 0 7 K 14/31 Z N A

C 0 7 K 19/00

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 8 月 12 日 (2015.8.12)

【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】

( i ) T L R 7 アゴニスト ( i i ) 不溶性金属塩ならびに ( i i i ) S . a u r e u s  
E s x A 抗原、S . a u r e u s E s x B 抗原、非毒性 S . a u r e u s 溶血素変異  
体、S t a 0 0 6 抗原および / または S t a 0 1 1 抗原から選択される少なくとも 1 種の  
S . a u r e u s 抗原を含む、免疫原性組成物。

【請求項 2】

S . a u r e u s E s x A 抗原、S . a u r e u s E s x B 抗原、非毒性 S . a u  
r e u s 溶血素変異体、S t a 0 0 6 抗原および S t a 0 1 1 抗原を含む、請求項 1 に記  
載の免疫原性組成物。

【請求項 3】

( i v ) 緩衝液をさらに含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 4】

6 から 8 の p H を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項 5】

前記 T L R 7 アゴニストが、不溶性金属塩に吸着することを可能にする少なくとも 1 個  
の吸着部分を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記吸着部分がホスフェートまたはホスホネートである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 T L R 7 アゴニストが、明細書で定義されているとおりの式 ( C )、( D )、( E )、( F )、( G )、( H )、( I )、( I I )、( J ) または ( K ) を有するか、または好ましくは式 ( K ' ) を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 T L R 7 アゴニストが、国際公開第 2 0 1 2 / 0 3 1 1 4 0 号で定義されているとおりの化合物 1 から 1 0 2 のうちの 1 種または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記 T L R 7 アゴニストが化合物 K 2 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 0】

前記不溶性金属塩がアルミニウム塩である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記アルミニウム塩が水酸化アルミニウムである、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

1 0 ~ 5 0 0  $\mu$  g / m l の  $A l^{+++}$  濃度を有する、請求項 1 0 または請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記 T L R 7 アゴニストのうちの > 8 0 % が、前記不溶性金属塩に吸着されている、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記緩衝液がヒスチジン緩衝液である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

( i ) 例えば配列番号 3 1 を含む E s x A 抗原および E s x B 抗原の両方を含む単一ポリペプチド；( i i ) 例えば配列番号 6 を含む S t a 0 0 6 抗原；( i i i ) 例えば配列番号 3 3 を含む S t a 0 1 1 抗原；および ( i v ) 例えば配列番号 1 3 を含む溶血素の H 3 5 L 変異体形態の 4 種全てを含む、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

- ・水酸化アルミニウムアジュバント；
- ・式 ( K ) の T L R 7 アゴニスト；
- ・配列番号 6 か、または 5 つまでの単一アミノ変化だけ配列番号 6 とは異なるが、配列番号 6 からなるポリペプチドに結合する抗体を誘発し得ることを条件とする修飾されたアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド；
- ・配列番号 1 3 か、または 5 つまでの単一アミノ変化だけ配列番号 1 3 とは異なるが、配列番号 1 3 からなるポリペプチドに結合する抗体を誘発し得ることを条件とする修飾されたアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド；
- ・配列番号 3 1 か、または 5 つまでの単一アミノ変化だけ配列番号 3 1 とは異なるが、配列番号 3 1 からなるポリペプチドに結合する抗体を誘発し得ることを条件とする修飾されたアミノ酸配列を含む第 3 のポリペプチド；
- ・配列番号 3 3 か、または 5 つまでの単一アミノ変化だけ配列番号 3 3 とは異なるが、配列番号 3 3 からなるポリペプチドに結合する抗体を誘発し得ることを条件とする修飾されたアミノ酸配列を含む第 4 のポリペプチドを含む、

前記 T L R 7 アゴニストおよび / または前記ポリペプチドのうちの少なくとも 1 種が前記水酸化アルミニウムアジュバントに吸着されている、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

アミノ酸配列の配列番号 7 を有する第 1 のポリペプチド、アミノ酸配列の配列番号 2 7 を有する第 2 のポリペプチド、アミノ酸配列の配列番号 3 2 を有する第 3 のポリペプチドおよびアミノ酸配列の配列番号 8 を有する第 4 のポリペプチドを含む、請求項 1 6 に記載

の組成物。

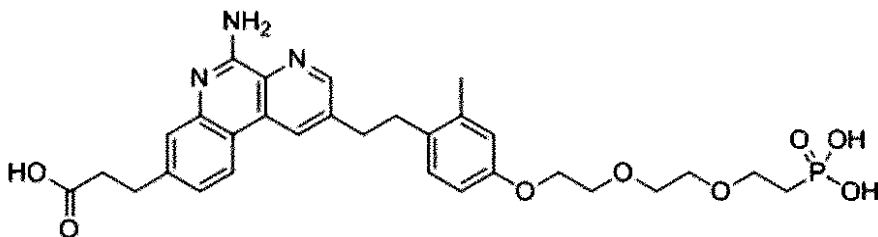
【請求項 18】

アミノ酸配列の配列番号 44 を有する第 1 のポリペプチド、アミノ酸配列の配列番号 27 を有する第 2 のポリペプチド、アミノ酸配列の配列番号 45 を有する第 3 のポリペプチドおよびアミノ酸配列の配列番号 46 を有する第 4 のポリペプチドを含む、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

式 (K) の前記 TLR7 アゴニストが、以下：

【化 21】



の化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項 16 または請求項 17 または請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

被験体において免疫応答を上昇させるための、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の免疫原性組成物を調製するためのプロセスであって、TLR7 アゴニスト、不溶性金属塩、ならびに *S. aureus* ExA 抗原、*S. aureus* ExB 抗原、非毒性 *S. aureus* 溶血素変異体、Sta006 抗原および / または Sta011 抗原から選択される少なくとも 1 種の *S. aureus* 抗原を混合するステップを含む、プロセス。

【請求項 22】

請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物を調製するための、請求項 21 に記載のプロセス。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0210

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0210】

本明細書に開示されている化合物は、薬学的に許容される塩として存在してよい。したがって、化合物は、その薬学的に許容される塩、即ち生理学的または毒物学的に耐容される塩（適切には、薬学的に許容される塩基付加塩および薬学的に許容される酸付加塩が含まれる）の形態で使用され得る。

例えば、本発明は、以下の項目を提供する：

（項目 1）

（i）TLR7 アゴニスト（ii）不溶性金属塩および（iii）2 種またはそれより多い *S. aureus* 抗原を含む、免疫原性組成物。

（項目 2）

（i）TLR7 アゴニスト（ii）不溶性金属塩および（iii）少なくとも 1 種の *S. aureus* 抗原を含む、免疫原性組成物。

( 項目 3 )

( i ) T L R アゴニスト ( i i ) アルミニウム塩である不溶性金属塩および ( i i i ) 少なくとも 1 種の S . a u r e u s 抗原を含む、免疫原性組成物。

( 項目 4 )

( i ) T L R アゴニスト ( i i ) 不溶性金属塩ならびに ( i i i ) S . a u r e u s E s x A 抗原および S . a u r e u s E s x B 抗原を含む融合タンパク質を含む、免疫原性組成物。

( 項目 5 )

( i ) T L R アゴニスト ( i i ) 不溶性金属塩および ( i i i ) 非毒性 S . a u r e u s 溶血素変異体を含む、免疫原性組成物。

( 項目 6 )

( i ) T L R アゴニスト ( i i ) 不溶性金属塩 ( i i i ) 緩衝液および ( i v ) 少なくとも 1 種の S . a u r e u s 抗原を含む、免疫原性組成物。

( 項目 7 )

( i ) T L R アゴニスト ( i i ) 不溶性金属塩および ( i i i ) 少なくとも 1 種の S . a u r e u s 抗原を含み、6 から 8 の p H を有する、免疫原性組成物。

( 項目 8 )

上記 T L R アゴニストがヒト T L R 7 のアゴニストである、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 9 )

上記 T L R アゴニストが、不溶性金属塩に吸着することを可能にする少なくとも 1 個の吸着部分を含む、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 1 0 )

上記吸着部分がホスフェートまたはホスホネートである、請求項 9 に記載の組成物。

( 項目 1 1 )

上記 T L R アゴニストが、明細書で定義されているとおりの式 ( C )、( D )、( E )、( F )、( G )、( H )、( I )、( I I )、( J ) または ( K ) を有するか、または好ましくは式 ( K ' ) を有する、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 1 2 )

上記 T L R アゴニストが、国際公開第 2 0 1 2 / 0 3 1 1 4 0 号で定義されているとおりの化合物 1 から 1 0 2 のうちの 1 種または薬学的に許容されるその塩である、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 1 3 )

上記 T L R アゴニストが化合物 K 2 である、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 1 4 )

上記不溶性金属塩がアルミニウム塩である、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 1 5 )

上記アルミニウム塩が水酸化アルミニウムである、請求項 1 4 に記載の組成物。

( 項目 1 6 )

1 0 ~ 5 0 0  $\mu$  g / m l の A l  <sup>+ + +</sup>  濃度を有する、請求項 1 4 または請求項 1 5 に記載の組成物。

( 項目 1 7 )

上記 T L R アゴニストのうちの > 8 0 % が、上記不溶性金属塩に吸着されている、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 1 8 )

ヒスチジン緩衝液を含む、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 1 9 )

6 . 1 から 7 . 9 の p H を有する、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 2 0 )

( i ) 例えば配列番号 3 1 を含む E s x A 抗原および E s x B 抗原の両方を含む単一ポ

リペプチド；( i i ) 例えば配列番号 6 を含む S t a 0 0 6 抗原；( i i i ) 例えば配列番号 3 3 を含む S t a 0 1 1 抗原；および( i v ) 例えば配列番号 1 3 を含む溶血素の H 3 5 L 変異体形態の 4 種全てを含む、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 2 1 )

・水酸化アルミニウムアジュバント；

・式( K )の T L R 7 アゴニスト；

・配列番号 6 か、または 5 つまでの単一アミノ変化だけ配列番号 6 とは異なるが、配列番号 6 からなるポリペプチドに結合する抗体を誘発し得ることを条件とする修飾されたアミノ酸配列を含む第 1 のポリペプチド；

・配列番号 1 3 か、または 5 つまでの単一アミノ変化だけ配列番号 1 3 とは異なるが、配列番号 1 3 からなるポリペプチドに結合する抗体を誘発し得ることを条件とする修飾されたアミノ酸配列を含む第 2 のポリペプチド；

・配列番号 3 1 か、または 5 つまでの単一アミノ変化だけ配列番号 3 1 とは異なるが、配列番号 3 1 からなるポリペプチドに結合する抗体を誘発し得ることを条件とする修飾されたアミノ酸配列を含む第 3 のポリペプチド；

・配列番号 3 3 か、または 5 つまでの単一アミノ変化だけ配列番号 3 3 とは異なるが、配列番号 3 3 からなるポリペプチドに結合する抗体を誘発し得ることを条件とする修飾されたアミノ酸配列を含む第 4 のポリペプチドを含む、

上記 T L R 7 アゴニストおよび / または上記ポリペプチドのうちの少なくとも 1 種が上記水酸化アルミニウムアジュバントに吸着されている、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

( 項目 2 2 )

アミノ酸配列の配列番号 7 を有する第 1 のポリペプチド、アミノ酸配列の配列番号 2 7 を有する第 2 のポリペプチド、アミノ酸配列の配列番号 3 2 を有する第 3 のポリペプチドおよびアミノ酸配列の配列番号 8 を有する第 4 のポリペプチドを含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

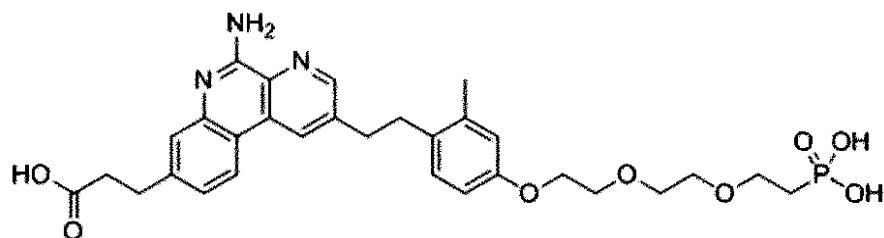
( 項目 2 3 )

アミノ酸配列の配列番号 4 4 を有する第 1 のポリペプチド、アミノ酸配列の配列番号 2 7 を有する第 2 のポリペプチド、アミノ酸配列の配列番号 4 5 を有する第 3 のポリペプチドおよびアミノ酸配列の配列番号 4 6 を有する第 4 のポリペプチドを含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

( 項目 2 4 )

式( K )の上記 T L R 7 アゴニストが、以下：

【化 2 1】



の化合物または薬学的に許容されるその塩である、請求項 2 1 または請求項 2 2 または請求項 2 3 に記載の組成物。

( 項目 2 5 )

3 d - M P L およびアルミニウム塩を含む、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 2 6 )

C l f A 抗原、I s d A 抗原、I s d B 抗原、I s d C 抗原および / または I s d H 抗原を含む、請求項 2 5 に記載の組成物。

( 項目 2 7 )

被験体において免疫応答を上昇させる方法であって、上記被験体に、上記請求項のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

( 項目 2 8 )

上記請求項のいずれかに記載の免疫原性組成物を調製するためのプロセスであって、T L R アゴニスト、不溶性金属塩および S . a u r e u s 抗原 ( 複数可 ) を混合するステップを含む、プロセス。

( 項目 2 9 )

免疫原性組成物を調製するためのプロセスであって、( i ) S . a u r e u s 抗原と、T L R アゴニストおよび不溶性金属塩を含む混合物とを組み合わせるステップ；( i i ) 不溶性金属塩と、T L R アゴニストおよび S . a u r e u s 抗原を含む混合物とを組み合わせるステップ；または( i i i ) T L R アゴニストと、不溶性金属塩および S . a u r e u s 抗原を含む混合物とを組み合わせるステップのうちの 1 ステップを含む、プロセス

。

( 項目 3 0 )

請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の組成物を調製するための、請求項 2 8 または請求項 2 9 に記載のプロセス。

( 項目 3 1 )

( a ) 不溶性金属塩に吸着されている第 1 の T L R アゴニストを含むアジュバント複合体；( b ) 不溶性金属塩に吸着されている第 2 の T L R アゴニストを含むアジュバント複合体；および( c ) 少なくとも 1 種の S . a u r e u s 抗原を含む、組成物。

( 項目 3 2 )

免疫原性組成物を調製するためのプロセスであって、( i ) T L R アゴニストおよび可溶性アルミニウム塩の水性混合物を調製し、次いで、非アルミニウム塩を上記水性混合物に加えて、上記 T L R アゴニストが吸着している沈殿アルミニウム塩を形成するステップと；( i i ) S . a u r e u s 抗原を、ステップ( i ) において形成された上記沈殿塩およびその吸着しているアゴニストと混合するステップとを含む、プロセス。

( 項目 3 3 )

免疫原性組成物を調製するためのプロセスであって、( i ) T L R アゴニストおよび可溶性アルミニウム塩の水性混合物を、( i i ) S . a u r e u s 免疫原の緩衝水性混合物と混合するステップを含み、ここで、上記混合ステップによって、上記 T L R アゴニストおよび上記免疫原が吸着しているアルミニウム塩を沈殿させる、プロセス。

( 項目 3 4 )

滅菌免疫原性組成物を調製するためのプロセスであって、( i ) S . a u r e u s 免疫原を、( i i ) T L R アゴニストおよび不溶性金属塩の滅菌複合体と組み合わせるステップを含む、プロセス。