

【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 (ii) 不溶性金属塩ならびに (iii) S. aureus EsxA 抗原、S. aureus EsxB 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 抗原を含む、免疫原性組成物。

【請求項2】

S. aureus EsxA 抗原、S. aureus EsxB 抗原、非毒性 S. aureus 溶血素変異体、Sta006 抗原および Sta011 抗原を含む、請求項1に記載の免疫原性組成物。

【請求項3】

(iv) 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pH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)、(II)、(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 10】

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 11】

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 12】

1 0 ~ 5 0 0 μ g / m l の Al⁺⁺⁺ 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 13】

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 14】

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 15】

(i) 例えば配列番号 3 1 を含む E s × A 抗原および E s × 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 16】

- ・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 つまでの单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 つまでの单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 つまでの单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 つまでの单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み、

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 17】

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。

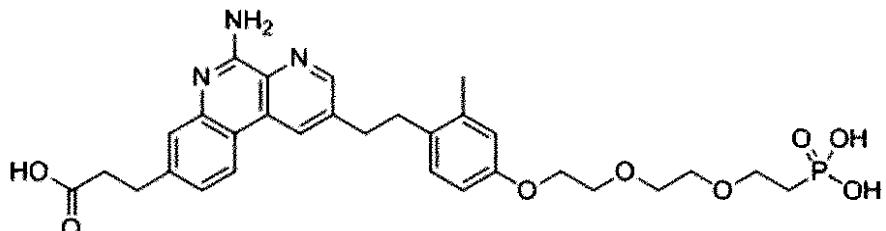
【請求項 1 8】

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 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

式 (K) の前記 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 1 6 または請求項 1 7 または請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

被験体において免疫応答を上昇させるための、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 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、T L R 7 アゴニスト、不溶性金属塩、ならびに 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 抗原を混合するステップを含む、プロセス。

【請求項 2 2】

請求項 1 から 1 9 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 1 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】 0 2 1 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 2 1 0】

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) T L R アゴニスト (i i) 不溶性金属塩および (i i i) 2 種またはそれより多い S . a u r e u s 抗原を含む、免疫原性組成物。

(項目 2)

(i) T L R 7 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 抗原を含む、免疫原性組成物。

(項目3)

(i) TLRアゴニスト(ii)アルミニウム塩である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4)

(i) TLRアゴニスト(ii)不溶性金属塩ならびに(iii)S.aureus EsxA抗原およびS.aureus EsxB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) TLRアゴニスト(ii)不溶性金属塩および(iii)非毒性S.aureus溶血素変異体を含む、免疫原性組成物。

(項目6)

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

(項目7)

(i) TLR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抗原を含み、6から8のpHを有する、免疫原性組成物。

(項目8)

上記TLRアゴニストがヒトTLR7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TLR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10)

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11)

上記TLR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)、(II)、(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12)

上記TLRアゴニストが、国際公開第2012/031140号で定義されているとおりの化合物1から102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13)

上記TLRアゴニストが化合物K2である、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

(項目14)

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15)

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14に記載の組成物。

(項目16)

10～500μg/mlのAl⁺⁺⁺濃度を有する、請求項14または請求項15に記載の組成物。

(項目17)

上記TLRアゴニストのうちの>80%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18)

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19)

6.1から7.9のpHを有する、上記請求項のいずれかに記載の組成物。

(項目20)

(i) 例えば配列番号31を含むEsxA抗原およびEsxB抗原の両方を含む单一ポ

リペプチド；(i i) 例えば配列番号6を含むSta006抗原；(i i i) 例えば配列番号33を含むSta011抗原；および(i v) 例えば配列番号13を含む溶血素のH35L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21)

- ・水酸化アルミニウムアジュバント；
- ・式(K)のTLR7アゴニスト；
- ・配列番号6か、または5つまでの单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13か、または5つまでの单一アミノ変化だけ配列番号13とは異なるが、配列番号13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31か、または5つまでの单一アミノ変化だけ配列番号31とは異なるが、配列番号31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33か、または5つまでの单一アミノ変化だけ配列番号33とは異なるが、配列番号33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み、

上記TLR7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22)

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32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21に記載の組成物。

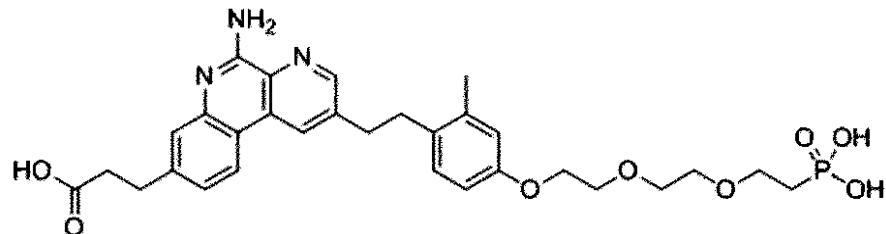
(項目23)

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21に記載の組成物。

(項目24)

式(K)の上記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21または請求項22または請求項23に記載の組成物。

(項目25)

3d-MPLおよびアルミニウム塩を含む、請求項1から19のいずれか一項に記載の組成物。

(項目26)

C1fA抗原、IsdA抗原、IsdB抗原、IsdC抗原および/またはIsdH抗原を含む、請求項25に記載の組成物。

(項目27)

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28)

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、TLRアゴニスト、不溶性金属塩およびS. aureus抗原（複数可）を混合するステップを含む、プロセス。

(項目29)

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. aureus抗原と、TLR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；(ii) 不溶性金属塩と、TLRアゴニストおよびS. aureus抗原を含む混合物とを組み合わせるステップ；または(iii) TLRアゴニストと、不溶性金属塩およびS. aureus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30)

請求項1から26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28または請求項29に記載のプロセス。

(項目31)

(a) 不溶性金属塩に吸着されている第1のTLR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TLR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. aureus抗原を含む、組成物。

(項目32)

免疫原性組成物を調製するためのプロセスであって、(i) TLR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TLR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；(ii) S. aureus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33)

免疫原性組成物を調製するためのプロセスであって、(i) TLR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、(ii) S. aureus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TLR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34)

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. aureus免疫原を、(ii) TLR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。