

【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 1 年 7 月 11 日 (2019.7.11)

【公表番号】特表 2018-516962 (P2018-516962A)

【公表日】平成 30 年 6 月 28 日 (2018.6.28)

【年通号数】公開・登録公報 2018-024

【出願番号】特願 2017-564108 (P2017-564108)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/116 (2006.01)

A 6 1 K 39/385 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

C 0 7 K 1/22 (2006.01)

C 0 7 K 14/315 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/00 E

A 6 1 K 39/09

A 6 1 K 39/116

A 6 1 K 39/385

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 9/19

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/22

A 6 1 P 31/04

C 0 7 K 1/22

C 0 7 K 14/315

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 3 日 (2019.6.3)

【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】

各結合体について最適な吸着を示す、安定した多価の肺炎球菌多糖 - タンパク質結合型ワクチン製剤の調製のための方法であって、前記方法において、凝集を、
i. 組み合わせた吸着では、相対的により低い吸着を示す結合体については、個別または別々での吸着

- i i . 中性 pH から酸性 pH への移行を伴うヒスチジン - コハク酸緩衝系、
 - i i i . 0 . 5 から約 1 . 4 の多糖対タンパク質の比、および / または
 - i v . 製剤容器中でのラシュトン型タービン羽根車の使用
- の少なくとも 1 つを使用することによって防止する、方法。

【請求項 2】

前記吸着が、75 ~ 99 % の範囲内である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

請求項 1 に従って調製される、多価の肺炎球菌結合型ワクチン組成物であって、前記組成物が、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、8、9 A、9 V、9 F、9 N、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、17 F、18 C、19 A、19 F、20、22 F、23 B、23 F、24 F、33 F、35 B、38 および 45 から選択される多糖を有する、少なくとも 2 種の多糖タンパク質結合体を含む、組成物。

【請求項 4】

請求項 3 に従って調製される、多価の肺炎球菌結合型ワクチン組成物であって、前記組成物が、血清型 1、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、19 A、19 F および 23 F からの多糖を有する、少なくとも 10 種の多糖タンパク質結合体を含む、組成物。

【請求項 5】

請求項 3 に従って調製される、多価の肺炎球菌結合型ワクチン組成物であって、前記組成物が、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、12 F、14、15 B、18 C、19 A、19 F、22 F および 23 F からの多糖を有する、少なくとも 16 種の多糖タンパク質結合体を含む、組成物。

【請求項 6】

請求項 3 に従って調製される、多価の肺炎球菌結合型ワクチン組成物であって、前記組成物が、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、12 F、14、15 B、18 C、19 A、19 F、22 F および 23 F からの多糖を有する、17 種の多糖タンパク質結合体を含む、組成物。

【請求項 7】

請求項 3 に従って調製される、多価の肺炎球菌結合型ワクチン組成物であって、前記組成物が、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、12 F、14、15 B、18 C、19 A、19 F および 23 F からの多糖を有する、16 種の多糖タンパク質結合体を含む、組成物。

【請求項 8】

担体タンパク質が、CRM 197、肺炎球菌表面アドヘシン A (PsaA)、ジフテリアトキソイド (DT)、破傷風トキソイド (TT)、破傷風トキソイドのフラグメント C、百日咳トキソイド、インフルエンザ菌 (H. influenzae) のタンパク質 D、大腸菌 (E. coli) LT、大腸菌 (E. coli) ST、および緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa) からの外毒素 A、外膜複合体 c (OMPc)、ポーリン、トランスフェリン結合タンパク質、ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質 A (PspA)、肺炎球菌表面アドヘシン A (PsaA)、肺炎球菌 PhtD、肺炎球菌表面タンパク質 BVH-3 および BVH-11、炭疽菌 (Bacillus anthracis) の防御抗原 (PA) および炭疽菌 (Bacillus anthracis) の無毒化された、浮腫因子 (EF) および致死因子 (LF)、卵白アルブミン、キ-ホ-ルリンベットヘモシアニン (KLH)、ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン (BSA) ならびにツベルクリンの精製タンパク質誘導体 (PPD)、特に CRM 197、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイドまたは PsaA からなる群から選択される、1 種以上である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記多価の組成物が、

- i . 担体タンパク質として CRM 197 を有する、少なくとも 1 種の多糖タンパク質結合体、担体タンパク質として TT を有する、少なくとも 1 種の多糖タンパク質、または

i i . 担体タンパク質としてCRM197を有する、少なくとも1種の多糖タンパク質結合体、担体タンパク質としてDTを有する、少なくとも1種の多糖タンパク質、または
 i i i . 担体タンパク質としてCRM197を有する、少なくとも1種の多糖タンパク質結合体、担体タンパク質として肺炎球菌表面アドヘシンA (PsaA)を有する、少なくとも1種の多糖タンパク質、または

i v . 担体タンパク質としてCRM197を有する、少なくとも1種の多糖タンパク質結合体、担体タンパク質としてTTを有する、少なくとも1種の多糖タンパク質、担体タンパク質としてDTを有する、少なくとも1種の多糖タンパク質、または

v . 担体タンパク質としてCRM197を有する、少なくとも1種の多糖タンパク質結合体、担体タンパク質としてTTを有する、少なくとも1種の多糖タンパク質、担体タンパク質として肺炎球菌表面アドヘシンA (PsaA)を有する、少なくとも1種の多糖タンパク質、または

v i . 担体タンパク質としてCRM197を有する、少なくとも1種の多糖タンパク質結合体、担体タンパク質としてDTを有する、少なくとも1種の多糖タンパク質、担体タンパク質として肺炎球菌表面アドヘシンA (PsaA)を有する、少なくとも1種の多糖タンパク質

を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

血清型3が、CRM197に好ましくは結合されており、血清型18Cが、CRM197に好ましくは結合されており、血清型4が、TTまたはDTに結合されることができ、血清型22Fが、DTまたはTTに結合されることができ、請求項3に記載の組成物。

【請求項11】

前記ヒスチジン - コハク酸緩衝液が、1 mM ~ 200 mM、好ましくは10 mM ~ 40 mM、より好ましくは20 mMの濃度を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記ヒスチジン - コハク酸緩衝液についてのpHの移行が、好ましくは6.8からpH 5.6 ~ 5.8までになる、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前記方法が、以下の工程

i . 所定の比、好ましくは0.8対1.4、より好ましくは1:1、および所定のpH、好ましくは5.2 ~ 5.9で、多糖分子をタンパク質担体に加えて、複数の別個の多糖 - タンパク質結合体を得ること、

i i . 所定の濃度を有する、ヒスチジン - コハク酸緩衝液中の第1のアルミニウム塩アジュバント上に、工程(i)において得られた、前記複数の多糖 - タンパク質結合体から選択される、多糖 - タンパク質結合体の第1の所定のセットを、個別に吸着させ、前記アルミニウム塩アジュバントの量が、最終ワクチン製剤の0.5 ml用量当たり $1 \times 10^2 \sim 3.75 \times 10^2 \mu\text{g}$ の範囲であり、多糖 - タンパク質結合体の前記セットが、6A、9Vおよび23Fを含むこと、

i i i . 所定の濃度を有する、ヒスチジン - コハク酸緩衝液中の第2のアルミニウム塩アジュバント上に、工程(i)において得られた、前記複数の多糖 - タンパク質結合体から選択される、多糖 - タンパク質結合体の第2の所定のセットを、組み合わせた様式で吸着させ、前記アルミニウム塩アジュバントの量が、最終ワクチン製剤の0.5 ml用量当たり $1 \times 10^2 \sim 3.75 \times 10^2 \mu\text{g}$ の範囲であり、多糖 - タンパク質結合体の前記セットが、1、5、6B、7F、14、19Aおよび19Fを含むこと、

i v . ラシュトンタービン平羽根車を用いて、工程(i i)において得られた、前記第1の吸着されたセットを、工程(i i i)において得られた、前記第2の吸着されたセットとブレンドし、任意で、界面活性剤、好ましくはポリソルベート - 20、ならびに/または水銀系保存剤、たとえばチオメルサール、2 - フェノキシエタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコールおよびそれらの混合物からなる群から選択される、少なくとも1種の保存剤を加えて、安定した多価の肺炎球菌多糖 - タンパク質結合型

ワクチン製剤を得ること
を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

特に、シアニル化学を使用して担体タンパク質に共有結合された反復単位間のホスホジエステル結合を含有する肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 多糖について、サイジングおよび結合反応全体を通じて、多糖 - 多糖凝集を減少させて、それによって、それぞれの結合体に改善された免疫原性および安定性を提供するための方法であって、前記方法が、

i) 約 4 分間から約 10 分間、約 22 から約 25 、1 : 0.8 ~ 1 : 1 の比で、130 KDa ~ 190 KDa の平均サイズを有する多糖をシアニル化剤と反応させて、シアネートで活性化された多糖をもたらすこと、および

ii) 3 時間から 5 時間、約 9 から約 9.5 の pH、1 : 1 の比で、シアネートで活性化された多糖をタンパク質と接触させ、続いて、グリシンでクエンチし、前記結合方法が、サイジングされた多糖のシアニル化剤副生成物が媒介する解重合を最小化し、その後の多糖 - 多糖凝集を防止して、最小の遊離多糖含有量を有する結合体をもたらすこと
を含む、方法。

【請求項 15】

反復単位間にホスホジエステル結合を含む前記多糖が、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 血清型 19A、19F、6A または 6B の 1 種に由来する、請求項 14 の方法。

【請求項 16】

前記多糖が、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 血清型 19A 多糖であり、シアニル化剤が、1 - シアノ - 4 - ジメチル - アミノ - ピリジニウム - テトラフルオロボレートであり、4 分間、22 、1 : 1 の比で混合され、シアネートで活性化された多糖をもたらす、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記多糖が、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 血清型 19F 多糖であり、シアニル化剤が、1 - シアノ - 4 - ジメチル - アミノ - ピリジニウム - テトラフルオロボレートであり、8 ~ 10 分間、22 、1 : 0.8 の比で混合され、シアネートで活性化された多糖をもたらす、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記結合体が、1.6 % 未満の遊離多糖含有量を有する、請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

吸着パーセントが、水酸化ナトリウムおよびクエン酸を使用して、ミョウバン吸着された結合体試料を溶解する工程を、特に含む、サンドイッチ ELISA によって測定される、請求項 2 の方法。

【請求項 20】

PsA が、アジュバントとして使用される、先行する請求項の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

リン酸アルミニウムゲルおよび NaCl を含有する賦形剤を有する、1、5 または 10 用量の製剤として投薬されるまで、冷凍乾燥状態で得られる、前記結合型ワクチン製剤を貯蔵する工程を、さらに含む、先行する請求項の何れか一項に記載の組成物。