

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7164200号
(P7164200)

(45)発行日 令和4年11月1日(2022.11.1)

(24)登録日 令和4年10月24日(2022.10.24)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 47/64

Z N A

A 6 1 K 39/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/09

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 9/02 (2006.01)

A 6 1 K 9/02

A 6 1 K 9/107(2006.01)

A 6 1 K 9/107

請求項の数 14 (全106頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-502538(P2019-502538)

(86)(22)出願日 平成29年3月31日(2017.3.31)

(65)公表番号 特表2019-513821(P2019-513821
A)

(43)公表日 令和1年5月30日(2019.5.30)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/025621

(87)国際公開番号 WO2017/173415

(87)国際公開日 平成29年10月5日(2017.10.5)

審査請求日 令和2年3月31日(2020.3.31)

(31)優先権主張番号 62/316,555

(32)優先日 平成28年3月31日(2016.3.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/330,245

(32)優先日 平成28年5月2日(2016.5.2)

最終頁に続く

(73)特許権者 522335907

ボゴナ, エルエルシー

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1096
0, サウス ニャック, ピアモント ア
ベニュー 135

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの組成物およびその使用の方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、以下の多糖血清型の組み合わせのいずれか1つから選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、医薬組成物：

(i) 血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 B、

(ii) 血清型 6 C、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および35 B、

(iii) 血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および35 B、

— (iv) 血清型 6 C、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 B、

(v) 血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 B、

— (vi) 血清型 1、3、4、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、20 A、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、35 F、35 B、および38、並びに

10

20

(vii) 血清型 3、4、6 C、7 F、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、19 A、22 F、23 A、23 B、および 35 B。

【請求項 2】

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、以下の多糖血清型の組み合わせのいずれか 1 つから選択される特有の Streptococcus pneumoniae の血清型に由来する、医薬組成物：

(i) 血清型 6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、33 B、及び 35 B；

10

(ii) 血清型 6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、17 F、20 A、23 A、23 B、33 B、34、35 F、35 B、24 F、及び 31；

(iii) 血清型 6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、17 F、20 B、23 A、23 B、33 B、34、35 F、35 B、24 F、及び 31；

(iv) 血清型 6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、33 B、35 F、及び 35 B；

(v) 血清型 1、3、4、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、20 A、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、35 F、35 B、及び 38；

(vi) 血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、19 F、19 A、20 A、22 F、23 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、35 F、35 B、及び 38；

20

(vii) 血清型 1、3、4、5、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、18 C、20 A、22 F、23 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、35 F、35 B、及び 38；

(viii) 血清型 1、4、6 A、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 C、16 F、17 F、19 F、19 A、20 A、22 F、23 A、23 B、31、33 F、33 A、34、35 B、35 F、38；

(ix) 血清型 1、3、4、6 A、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 C、16 F、17 F、19 F、19 A、20 A、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、33 A、34、35 B、35 F、及び 38；並びに

30

(x) 血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、20 B、22 F、23 A、23 B、33 F、及び 35 B。

【請求項 3】

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、以下の多糖血清型の組み合わせのいずれか 1 つから選択される特有の Streptococcus pneumoniae の血清型に由来する、医薬組成物：

40

(i) 血清型 6 C、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、及び 35 B；

(ii) 血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、及び 35 B；

(iii) 血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、20 B、22 F、23 A、23 B、33 F、及び 35 B；

(iv) 血清型 6 C、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、20 B、22 F、23 A、23 B、33 F、及び 35 B；

(v) 血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、20 B、22 F、23 A、23 B、33 F、及び 35 B；

50

(v i) 血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、及び 35 B；

— (v i i) 血清型 1、3、4、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、20 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、35 F、35 B、及び 38；並びに

(v i i i) 血清型 3、4、6 C、7 F、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、19 A、20 B、22 F、23 A、23 B、及び 35 B。

【請求項 4】

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、以下の多糖血清型の組み合わせのいずれか 1 つから選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、医薬組成物：

(i) 血清型 6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、20 B、23 A、23 B、33 B、及び 35 B；

(i i) 血清型 6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、17 F、20 A、20 B、23 A、23 B、33 B、34、35 F、35 B、24 F、及び 31；

(i i i) 血清型 6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、20 B、23 A、23 B、33 B、35 F、及び 35 B；

(i v) 血清型 1、3、4、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、20 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、35 F、35 B、及び 38；

(v) 血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、19 F、19 A、20 A、20 B、22 F、23 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、35 F、35 B、及び 38；

(v i) 血清型 1、3、4、5、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、18 C、20 A、20 B、22 F、23 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、35 F、35 B、及び 38；

(v i i) 血清型 1、4、6 A、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 C、16 F、17 F、19 F、19 A、20 A、20 B、22 F、23 A、23 B、31、33 F、33 A、34、35 B、35 F、及び 38；

(v i i i) 血清型 1、3、4、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、35 F、35 B、及び 38；

(i x) 血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、19 F、19 A、20 B、22 F、23 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、35 F、35 B、及び 38；

(x) 血清型 1、3、4、5、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、18 C、20 B、22 F、23 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、35 F、35 B、及び 38；

(x i) 血清型 1、4、6 A、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 C、16 F、17 F、19 F、19 A、20 B、22 F、23 A、23 B、31、33 F、33 A、34、35 B、35 F、及び 38；

(x i i) 血清型 1、3、4、6 A、6 C、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 C、16 F、17 F、19 F、19 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、33 A、34、35 B、35 F、及び 38；

(x i i i) 血清型 6 C、15 A、15 C、16 F、20 B、23 A、23 B、24 F

10

20

30

40

50

、 3 1、 3 3 B、 3 4、 3 5 F、 及び 3 5 B；並びに

(x i v) 血清型 6 C、 8、 9 N、 1 0 A、 1 1 A、 1 5 A、 1 5 B、 1 5 C、 1 6 F、 2 0 A、 2 2 F、 2 3 A、 2 3 B、 3 3 F、 及び 3 5 B。__

【請求項 5】

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、以下の多糖血清型の組み合わせのいずれか 1 つから選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、医薬組成物：

(i) 血清型 6 C、 8、 9 N、 1 0 A、 1 1 A、 1 2 F、 1 5 A、 1 5 B、 1 5 C、 1 6 F、 2 2 F、 2 3 A、 2 3 B、 3 3 F、 及び 3 5 B；並びに

10

(i i) 血清型 6 C、 8、 9 N、 1 0 A、 1 1 A、 1 2 F、 1 5 A、 1 5 B、 1 5 C、 1 6 F、 2 0 B、 2 2 F、 2 3 A、 2 3 B、 3 3 F、 及び 3 5 B。__

【請求項 6】

複数のうちの少なくとも 1 つのポリペプチドが、CRM₁₉₇、破傷風トキソイド、ジフテリատキソイド、コレラトキソイド、百日咳トキソイド、不活性化もしくは変異肺炎球菌ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質 A、肺炎球菌接着タンパク質 A、肺炎球菌リポタンパク質 P s a A、C 5 a ペプチダーゼ群 A もしくは群 B の連鎖球菌、無莢膜型 H . i n f l u e n z a e P 4 タンパク質、無莢膜型 H . i n f l u e n z a e P 6 タンパク質、M . c a t a r r h a l i s の u s p A、キーホールリンペットヘモシアニン (K L H)、N . m e n i n g i t i d i s 由来の O M P C、精製ツベルクリンタンパク質誘導体 (P P D)、H . i n f l u e n z a e 由来のタンパク質 D、P s p A、そのいずれかの断片、またはそのいずれかの組合せを含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 7】

アジュバント、キレート剤、界面活性剤、乳化剤、もしくはその組合せ、緩衝剤、保存剤、塩および / または抗真菌化合物もしくはその塩をさらに含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

筋肉内に注射可能な組成物、皮内に注射可能な組成物、皮下に注射可能な組成物、または鼻腔内に投与可能な組成物の形態である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 9】

前記特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、被験者のオプソニン作用応答を誘発する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのそれぞれが、

(a) 前記ポリペプチドに少なくとも部分的に埋め込まれた前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せ、

(b) 前記ポリペプチドに化学的に架橋した前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せ、および / または

40

(c) 前記ポリペプチドに少なくとも部分的に化学的に架橋した前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せ

を含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

Streptococcus pneumoniae によって引き起こされる疾患を予防的に治療するためのワクチンに使用するための請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

それを必要とする対象に投与することを含む方法に使用するための請求項 1 ~ 10 のい

50

ずれか一項に記載の医薬組成物であって、選択的に前記対象がヒトである、医薬組成物。

【請求項 13】

前記方法が、複数の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む第2の組成物を対象に投与することをさらに含む、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記第2の組成物が、ポリペプチドにコンジュゲートした、荚膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記荚膜多糖、その断片、またはその組合せが、Streptococcus pneumoniaeの血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fのそれぞれの由来である、請求項13に記載の医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2016年3月31日に提出された米国仮特許出願番号第62/316,555号；2016年5月2日に提出された米国仮特許出願番号第62/330,245号；2016年8月8日に提出された米国仮特許出願番号第62/372,263号；および2016年8月11日に提出された米国仮特許出願番号第62/373,807号に関連し、これらの仮特許出願の各々は、それらの全体が参考として本明細書中に援用される。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0002】

本明細書において簡潔な概要を提供する。この概要を使用して、本明細書において提供される実施形態を理解することができるが、この実施形態はこの概要において提供される内容に限定されない。

【0003】

単位投与形態で存在することができ、ポリペプチドにコンジュゲートした、荚膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも8つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、荚膜多糖、その断片、またはその組合せが、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）からなる群から選択される特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来する、医薬組成物が本明細書において提供される。単位投与形態で存在することができ、ポリペプチドにコンジュゲートした、荚膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも29個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、荚膜多糖、その断片、またはその組合せが、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35F、35B、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）からなる群から選択される特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来する、医薬組成物。単位投与形態で存在することができ、ポリペプチドにコンジュゲートした、荚膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、少なくとも2つの免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、荚膜多糖、その断片、またはその組合せが、特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来し、1つの血清型が6Cであり、少なくとも1つのさらなる血清型が、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、

30

40

50

22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される、医薬組成物。単位投与形態で存在することができ、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、少なくとも 2 つの免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来し、1 つの血清型が 20 B であり、少なくとも 1 つのさらなる血清型が、1、2、3、4、5、6 A、6 B、6 C、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、20 A、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、および 38 からなる群から選択される、医薬組成物。

10

【0004】

単位投与形態で存在することができ、ポリペプチドにコンジュゲートした、少なくとも 2 つの特有の莢膜多糖、その断片、またはその組合せを個別に含む免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、少なくとも 2 つの特有の莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、医薬組成物。この医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、少なくとも 1 つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートをさらに含むことができ、莢膜多糖、その断片、またはその組合せは、1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する。

20

【0005】

本明細書では、対象に第 1 の組成物を投与するステップを含む方法であって、第 1 の組成物が、本明細書に記載されている任意の医薬組成物のうちの 1 つである方法が提供される。さらに本明細書では、対象に第 1 の組成物および第 2 の組成物を投与するステップを含む方法であって、対象に第 1 の組成物を投与するステップが、第 2 のポリペプチドを含む免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む第 2 の組成物の対象への投与の少なくとも約 4 週間前、または少なくとも約 4 週間後に起こり、第 2 のポリペプチドが、第 1 の組成物のポリペプチドに対して少なくとも約 70 % の長さ相同性、少なくとも約 70 % の配列相同性、またはその組合せを有する方法が提供される。

30

【0006】

本明細書では、第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が投与された少なくとも 4 週間後に、対象に第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物を投与するステップを含む方法であって、第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物の第 2 のポリペプチドに対して少なくとも約 70 % の長さ相同性、少なくとも約 70 % の配列相同性、またはその組合せを有する第 1 のポリペプチドを含み、第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、第 1 の血清型を含み、第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、第 2 の血清型を含み、第 1 の血清型と第 2 の血清型が異なる方法が提供される。

40

【0007】

さらに本明細書では、組成物を作製する方法であって、記載された医薬組成物のうちの

50

いずれか1つの免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを賦形剤、アジュバント、またはそれらの任意の組合せと接触させるステップを含む方法が提供される。

【0008】

本明細書では、本明細書に記載の任意の医薬組成物または本明細書に記載の容器内に含有された任意の医薬組成物を含むキットが提供される。

【0009】

本明細書では、組成物を作製する方法、組成物を用いて免疫化する方法、および組成物を用いてワクチン接種する方法が提供される。

参照による組込み

【0010】

この明細書で言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、それぞれ個別の刊行物、特許、または特許出願が、あたかも参照により組み込まれることを具体的かつ個別に示されているのと同程度に参照により本明細書に組み込まれる。

【0011】

本発明の新規の特徴は、添付の特許請求の範囲に特に示されている。本開示の原理が利用される例示的实施形態に示されている以下の詳細な説明、および以下の添付の図面を参照することにより、本開示の特徴および利点をより十分に理解することができる：

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、サッカライドペプチドコンジュゲートワクチンの製造のための一般的プロセスについてのフロー図を示す。

【0013】

【図2】図2は、細菌株の細胞バンキングのためのプロセスについてのフロー図を示す。

【0014】

【図3】図3は、CRM₁₉₇を生成し、単離し、精製するためのプロセスについてのフロー図を示す。

【0015】

【図4】図4は、Streptococcus pneumoniaeの菌株から多糖を単離するための発酵プロセスについてのフロー図を示す。

【0016】

【図5】図5は、多糖およびCRM₁₉₇をコンジュゲートするためのコンジュゲーションプロセスについてのフロー図を示す。

【0017】

【図6】図6は、多糖ポリペプチドコンジュゲートワクチンを配合するためのプロセスに対するフロー図を示す。

【0018】

【図7】図7は、Streptococcus pneumoniaeの血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、22F、23A、23B、33F、および35B(ePCV; LiffeyVax血清型)を含むStreptococcus pneumoniaeのポリペプチドコンジュゲートワクチンが、Prevna₁₃(PCV13)を用いるワクチン接種レジメンで投与される場合、米国およびカナダにおいて、侵襲性肺炎球菌疾患(IPD)に対するこのワクチンによってもたらされる計画された拡大接種率を示す。Prevna₁₃単独では、ePCVを用いるワクチン接種レジメンで投与された場合に、90%の全体接種率と比較して、約46.1%のIPDしか保護されない。

【0019】

【図8】図8は、Streptococcus pneumoniaeの血清型6C、9N、15A、15C、16F、23A、23B、および35B(Liffey/Vax ePCV8)を含むStreptococcus pneumoniaeのポリペプチドコンジュゲートワクチンが、Prevna₁₃(PCV13)、またはPrevna₁₃

10

20

30

40

50

13血清型と7つのさらなる血清型(8、10A、11A、12F、15B、22F、および33F)(PCV20)とを含むワクチンを用いるワクチン接種レジメンで投与される場合、米国およびカナダにおいて、侵襲性肺炎球菌疾患(IPD)に対するこのワクチンによってもたらされる計画された拡大接種率を示す。Prevna 13単独ではIPDの約46.1%しか保護されないが、PCV20の7つの血清型の添加によりIPDが約21%多く保護されることが予測される。Lifley/Vax ePCV8において8つの血清型のさらなる添加により、PCV20を用いるワクチン接種レジメンで投与された場合に、IPDが約23%多く保護されることが予測される。

【0020】

【図9】図9は、Streptococcus pneumoniaeの血清型6C、9N、15A、15C、16F、20B、23A、23B、24F、31、34、35F、35B、および38(ePCV8+7)を含むStreptococcus pneumoniaeのポリペプチドコンジュゲートワクチンが、Prevna 13(PCV13)、またはPrevna 13血清型と7つのさらなる血清型(8、10A、11A、12F、15B、22F、および33F)(PCV20)とを含むワクチンを用いるワクチン接種レジメンで投与される場合、米国およびカナダにおいて、侵襲性肺炎球菌疾患(IPD)に対するこのワクチンによってもたらされる計画された拡大接種率を示す。Prevna 13単独ではIPDの約46.1%しか保護されないが、PCV20の7つの血清型の添加によりIPDが約21%多く保護されることが予測される。Lifley/Vax ePCV8(Lifley/Vax ePCV8+7)(ePCV8については図8を参照のこと)において7つの血清型のさらなる添加により、PCV20を用いるワクチン接種レジメンで投与された場合に、IPDが約29%多く保護されることが予測される。

【0021】

【図10-1】図10A、10B、10C、10D、10E、および10Fは、S. pneumoniaeの種々の血清型に対する注釈付きの荚膜多糖(cps)の遺伝子座を示す(Bentleyら、Genetic Analysis of the Capsular Biosynthetic Locus from all 90 Pneumococcal Serotypes. PloS Genet 2巻(3号):31頁(2006年))。

【図10-2】同上。

【図10-3】同上。

【図10-4】同上。

【図10-5】同上。

【図10-6】同上。

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な説明

例証のための例の適用を参照として、以下にいくつかの態様が記載されている。本明細書に記載されている要件の十分な理解を与えるために、多数の具体的詳細、関係、および方法が示されていることが理解されるべきである。しかし、当業者であれば、本明細書に記載されている要件は、1つまたは複数の具体的詳細を用いなくても、または他の方法を用いて実施することができることを容易に認識するであろう。本明細書に記載されている要件は、作用または事象の例示された順序に限定されず、それは、一部の作用は、他の作用または事象と異なる順序でおよび/または同時に起こりうるからである。さらに、すべての例示された作用または事象が、本明細書に記載されている要件に従った方法論を実行することを要求される訳ではない。

【0023】

本明細書で使用される用語は、特定の場合についてのみ説明することを目的とするものであり、限定を意図するものではない。本明細書に記載されているように、単数形「1つ

の (a)」、「1つの (a n)」および「その (t h e)」は、文脈が他の箇所では明確に示していなければ、複数形も同様に含むことを意図する。さらに、用語「含むこと (i n c l u d i n g)」、「含む (i n c l u d e s)」、「有すること (h a v i n g)」、「有する (h a s)」、「有する (w i t h)」、またはその変形が、詳細な説明および/または特許請求の範囲において使用される限りにおいて、このような用語は、「含むこと (c o m p r i s i n g)」と同様の方式で包含的であることを意図する。

【 0 0 2 4 】

用語「約 (a b o u t)」または「およそ (a p p r o x i m a t e l y)」は、特定の値が測定されるかまたは決定される方法、すなわち、測定系の制限に一部依存して、当業者によって決定される特定の値に対する許容される誤差範囲内を意味しうる。例えば、当技術分野の実践に対し、「約 (a b o u t)」は、1または1より大きい標準偏差の範囲内を意味しうる。あるいは、「約 (a b o u t)」は、所与の値のプラスまたはマイナス最大20%、最大10%、最大5%、または最大1%を網羅する範囲を意味しうる。特定の値が、本出願および特許請求の範囲に記載されている場合、他に記述されていなければ、用語「約 (a b o u t)」は、特定の値の許容される誤差範囲内を意味しうる。

10

【 0 0 2 5 】

医薬組成物に関して使用する場合、「単位用量」は、ヒトに対して単位投薬量 (u n i t a r y d o s a g e) として適切な単位であって、各単位が所望の治療効果をもたらすよう算出された所定量の活性材料を含有する単位を指しうる。一部の例では、単位用量は、希釈剤、すなわち、担体、またはビヒクルを含有しうる。一部の例では、単位用量は、物理的に別個のものでありうる。

20

【 0 0 2 6 】

用語「サッカライド」は、サッカライド、オリゴ糖または多糖を指しうる。例えば、サッカライドは、単糖、二糖、三糖、四糖、五糖、六糖、七糖、八糖、九糖、または十糖を意味しうる。オリゴ糖は、二から十糖を指しうる。多糖は、十糖より大きい糖を指しうる。

【 0 0 2 7 】

用語「ポリペプチド」は、アミド結合によってまとまったアミノ酸の単一の線状鎖を指しうる。ポリペプチドは、少なくとも2つのアミノ酸を指しうる。ポリペプチドは、オリゴペプチドである場合があり、用語「オリゴペプチド」は、アミド結合によって接続した2から20個のアミノ酸の短鎖を指しうる。ポリペプチドは、タンパク質である場合があり、用語「タンパク質」は、アミド結合によってまとまった50個またはそれより多いアミノ酸の短鎖を指しうる。

30

【 0 0 2 8 】

用語「免疫応答」は、対象に抗原を投与した後に、抗原に対してある程度の特異性を有するサイトカインおよび/または抗体の生成を指しうる。一部の例では、用語「免疫応答」は、対象に抗原を投与した後の、免疫細胞の変化または免疫細胞によって引き起こされる変化を指しうる。免疫応答は、T細胞非依存性、T細胞依存性、またはその両方でありうる。

【 0 0 2 9 】

用語「相同性」は、特定の核酸またはアミノ酸配列と別の核酸またはアミノ酸配列の間の配列同一性パーセントを意味しうる。最初に、B L A S T N のバージョン 2 . 0 . 1 4 および B L A S T P のバージョン 2 . 0 . 1 4 を含有する B L A S T Z のスタンドアロンバージョンからの B L A S T 2 配列 (B l 2 s e q) プログラムを使用して核酸またはアミノ酸配列を別の配列と比較することができる。B L A S T N を使用して核酸配列を比較することができ、B L A S T P を使用してアミノ酸配列を比較することができる。アラインメントされると、両配列において同一のヌクレオチドまたはアミノ酸残基が存在する位置の数を計数することによって、マッチ数が決定される。配列同一性または相同性パーセントは、マッチ数を、特定された配列において示される配列長で、または連結長 (例えば、特定された配列において示される配列からの100個の連続ヌクレオチドまたはアミノ酸残基) で割り、続いて、得られた値に100%掛けることによって決定することがで

40

50

きる。

【0030】

用語「長さ相同性」は、特定のポリペプチドの長さと別のポリペプチドの長さの間のパーセント長さ同一性を意味しうる。「長さ相同性」は、一部の例では、第1のペプチド鎖のアミノ酸数を第2のペプチド鎖のアミノ酸数で割り、その結果に100%を掛けることによって算出することができる。鎖アミノ酸は、ペプチド骨格を形成するものでありうる。

【0031】

ポリペプチドに関して、用語「長さ」は、アミノ酸鎖に沿ったアミノ酸数の計数を指しうる。

【0032】

用語「免疫原性断片」は、ポリペプチドにコンジュゲートし、対象に投与され、免疫応答を誘発する断片でありうる。一部の例では、断片は、莢膜多糖の断片でありうる。他の例では、ポリペプチドはCRM₁₉₇でありうる。

【0033】

免疫原性は、本明細書において任意の用語の前に置くことを義務づけられることがあるがそうする必要はなく、ヒトまたは動物、例えば、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ヒツジ、またはサルでありうる対象に投与された場合に、動物の免疫応答を生じさせるものを意味しうる。例えば、イヌは*Canis lupus familiaris*である可能性があり、ネコは*Felis catus*である可能性があり、ラットは*Rattus norvegicus*である可能性があり、マウスは*Mus musculus*である可能性があり、ヒツジは*Ovis aries*である可能性があり、またはサルは*Simia inuus*である可能性がある。投与は、例えば、皮下、筋肉内、または例えば、坐剤の形態で直腸でありうる。

【0034】

一部の実施形態では、特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、例えば、複数の他の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの中で、少なくとも一態様で、他の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートと異なるものでありうる。例えば、特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、これが、特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートとみなされうるという点において、これが含有するサッカライドまたはその断片によって、またはこれが含有するポリペプチドによって、またはその両方によって異なる場合がある。一部の例では、特有であるべき特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、単に、100%同一であることを必要とするものではない。

【0035】

ポリペプチドの毒性活性に関して、用語「部分的に緩和する」は、ポリペプチドの野生型バージョンと比較したポリペプチドの毒性の低下を指しうる。

【0036】

用語「分子量」は、数平均分子量または重量平均分子量でありうる。

【0037】

用語「複数」は、2つまたはそれより多いことを意味しうる。

【0038】

用語「対象」は、ヒトまたは動物を指しうる。対象は、それを必要とする対象でありうる。

【0039】

細菌は、その表面構造にサッカライドを組み込むことができる。例えば、*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) は、その表面構造にサッカライドを含有することができる。サッカライドは、動物またはヒトなどの宿主に免疫応答を導入することができる抗原でありうる。例えば、B細胞は、サッカライドに対して抗体を産生しうる。この応答は、T細胞非依存性免疫応答でありうる。免疫応答は、全長のネイティブ形態の多糖、オリゴ糖、またはその断片により誘導されうる。免疫応答

10

20

30

40

50

は、全長のネイティブ形態の莢膜多糖、またはその断片により誘導されうる。サッカライドを含有することができる他の細菌は、*Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*)、*Salmonella enterica* (*S. enterica*)、および *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) である。

【0040】

細菌上のサッカライドを使用して、細菌をサブクラスまたは血清型に分類することができる。より具体的には、血清型は、その構成要素である抗原によって決定される微生物の種類を指しうる。構成要素である抗原は、様々なサッカライド、例えば、様々な莢膜多糖またはその免疫原性断片でありうる。*S. pneumoniae*の一部の非限定例として、これらに限定されないが、1、2、3、4、5、6A、6B、6C、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、16F、17F、18C、19F、19A、22F、23F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35F、35B、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を挙げることができる。

10

【0041】

サッカライドをポリペプチドにコンジュゲートさせることによって、T細胞依存性応答を誘導することによるサッカライドへの免疫応答が増強されうる。サッカライドのみではT細胞を刺激しない場合があり、これは、例えば、サッカライドが、抗原提示細胞の主要組織適合複合体（MHC）上にロードされないからである。しかし、ペプチドはMHC上にロードされうる。したがって、サッカライドをポリペプチドにコンジュゲートさせることによって、次いで、サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートをMHC上にロードし、T細胞によって認識され、T細胞応答を刺激することができる。次いで、T細胞は、より活発な免疫応答を刺激することができ、より迅速かつ持続性の免疫記憶も促進することができる。本明細書では、使用することにより免疫応答を誘導することができ、免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートとも称されうるサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートが提供される。一部の例では、免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートは、サッカライドまたはサッカライドを含有する生物に対する免疫保護を提供することができる。他の例では、免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートはワクチンの一部でありうる。

20

30

サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートの組成物

【0042】

免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートしたサッカライドでありうる。免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートは、ポリペプチドにコンジュゲートした莢膜多糖でありうる。免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした莢膜多糖または莢膜多糖の断片でありうる。免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートは、1つまたは複数のポリペプチドにカップリングしたサッカライド抗原を含みうる。免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートは、ポリペプチドにカップリングした1つの特有のサッカライド抗原を含みうる。免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートは、ポリペプチドにカップリングした2つまたはそれより多い特有のサッカライド抗原を含みうる。サッカライド抗原は免疫応答を誘発しうる。

40

【0043】

サッカライドは、任意の細菌および真菌由来のものであってよく、任意の細菌および真菌は、サッカライドをその表面構造に組み込むことができる。例えば、サッカライドは、*S. pneumoniae*由来のものでありうる。さらに、例として、*N. meningitidis*、*S. enterica*、または *H. influenzae* 由来のサッカライドが挙げられる。サッカライドは、全長の、ネイティブ形態の多糖、オリゴ糖、またはその断片でありうる。サッカライドは、免疫応答を誘導する任意の形態でありうる。サッカライドは、莢膜多糖またはその断片でありうる。サッカライドは、サブクラスまたは血

50

清型に由来しうる。S . p n e u m o n i a e血清型に由来するサッカライドの一部の非限定例として、これらに限定されないが、1、2、3、4、5、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、18 C、19 F、19 A、22 F、23 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38、および血清群20が挙げられる。血清群20は、血清型20 Aおよび血清型20 Bを含みうる。血清型20 Aの多糖を生成することができるS . p n e u m o n i a eは、血清型20 Bの多糖を生成することができるS . p n e u m o n i a eのインタクトw h a F対立遺伝子と比較して変異したw h a F対立遺伝子によって特定されうる。表1は、種々のS . p n e u m o n i a e血清型の例示的繰り返し単位多糖構造を示す。図11 A、11 B、11 C、11 D、11 E、および11 Fは、種々のS . p n e u m o n i a e血清型に関する注釈付き莢膜多糖(c p s)の遺伝子座を示す(Bentleyら Genetic Analysis of the Capsular Biosynthetic Locus from all 90 Pneumococcal Serotypes. PloS Genet 2巻(3号):31頁(2006年))。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1.例示的 *S. pneumoniae* 多糖血清型

血清型	多糖構造(繰り返し単位)
1	$\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-Sugp}\text{-}(1\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-D-GalpA}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-D-GalpA}\text{-}(1\rightarrow]_n$ Sugp: 2-アセトアミド-2,6-ジデオキシ-D-キシロ-4-ウロース $\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-L-Rhap}\text{-}(1\rightarrow]_n$ <div><div>2</div><div>↓</div><div>1</div></div> $\alpha\text{-D-GlcpA}\text{-}(1\rightarrow 6)\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}$
3	$\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-GlcAp}\text{-}(1\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}\text{-}(1\rightarrow]_n$
4	$\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-ManpNAc}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-L-FucpNAc}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-D-GalpNAc}\text{-}(1\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-Galp2,3(S)Pyr}\text{-}(1\rightarrow]_n$
5	$\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}\text{-}(1\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-L-FucpNAc}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-Sugp}\text{-}(1\rightarrow]_n$ <div><div>3</div><div>↑</div><div>1</div></div> $\alpha\text{-L-PnepNAc}\text{-}(1\text{-}2)\text{-}\beta\text{-D-GlcpA}$ L-PneNAc: 2-アセトアミド-2,6-ジデオキシ-L-タロース(ニユーモースアミン) Sugp: 2-アセトアミド-2,6-ジデオキシ-D-キシロ-4-ウロース
6A	$\rightarrow 2)\text{-}\alpha\text{-D-Galp}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-D-Glcp}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap}\text{-}(1\rightarrow 3)\text{-D-リビitol}\text{-}(5\rightarrow P\rightarrow]_n$

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

血清型	多糖構造(繰り返し単位)
6B	→2)-α-D-Galp-(1→3)-α-D-Glcp-(1→3)-α-L-Rhap-(1→4)-D-リビトール-(5→P→] _n
6C	→2)-α-D-Glcp-(1→3)-α-D-Glcp-(1→3)-α-L-Rhap-(1→3)-D-リビトール-(5→P→] _n
7F	→6)-α-D-Galp-(1→3)-β-L-Rhap2Ac-(1→4)-β-D-Glcp-(1→3)-β-D-GalpNAc-(1→ 2 ↑ 4 1 β-D-Galp α-D-GalpNAc-(1→2)-α-L-Rhap
8	→4)-β-D-Glcp-(1→4)-α-D-Galp-(1→4)-α-D-GlcAp-(1→4)-β-D-Glcp-(1→] _n
9N	→4)-α-D-GlcpNAc-(1→4)-α-D-GlcpA-(1→3)-α-D-Glcp-(1→3)-β-D-ManpNAc-(1→4)-β-D-Glcp-(1→] _n
9V	→4)-α-D-GlcpA-(1→3)-α-D-Glcp-(1→3)-β-D-ManpNAc-(1→4)-β-D-Glcp-(1→4)-α-D-Glcp-(1→] _n ↑ 2Ac (17%) 3Ac (25%) ↑ 4Ac (6%) 6Ac (55%) ↑ 2Ac (3%) 3Ac (4%)
10A	Galβ1 ↓ 6 →4)-GalNAc-β-(1→3)-Gal-α-(1→2)-リビトール-5-PO4-5Gal/β-(1→3)-Galβ-(1→] _n 3 ↑ Gal/β1

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

血清型	多糖構造(繰り返し単位)
11A	<div><div><div><div><div>OAc_{0.5}</div><div>↓</div></div><div><div>3</div><div>↑</div></div></div><div><div><div>OAc</div><div>↓</div></div><div><div>2</div><div>↑</div></div></div></div><div>→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-Glcp-(1→6)-α-D-Glcp-(1→4)-α-D-Galp-(1→]_n</div><div>0.5 OAc 未定</div><div>↑ PO₄-1-グ リ セ ロール</div></div>
12F	<div><div><div><div><div>3</div><div>↑</div></div><div><div>1</div><div>↑</div></div></div><div><div><div>α-D-Galp</div><div>α-D-Glcp-(1→2)-α-D-Glcp</div></div><div><div>3</div><div>↑</div></div><div><div>1</div><div>↑</div></div></div></div><div>→4)-α-L-FucpNAc-(1→3)-β-D-GalpNAc-(1→4)-β-D-ManpNAc-(1→]</div></div>
14	<div><div><div><div><div>4</div><div>↑</div></div><div><div>1</div><div>↑</div></div></div><div><div><div>β-D-Galp</div><div>β-D-GlcpNAc-(1→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-Glcp-(1→]_n</div></div><div><div>3</div><div>↑</div></div></div></div></div>
15A	<div><div><div><div><div>3</div><div>↑</div></div><div><div>PO₄-1-グ リ セ ロール</div></div></div><div>→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-Glcp-(1→3)-α-Galp-(1→2)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-GlcNAcp-(1→]_n</div></div></div>

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

血清型	多糖構造(繰り返し単位)
15B	<div><div><div><div>→6)-β-D-GlcpNAc-(1→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-Glcp-(1→)_n</div><div>4</div><div>↑</div><div>1</div><div>α-D-Galp-(1→2)-β-D-Galp-3-PO₄—R</div></div><div>80% R = H</div><div>20% R = コリン</div><div>注記:平均して、70%の繰り返し単位が O アセチル化されている。O アセチル化部位は知られていないが (Jansson ら Carbohydr. Res.(1987 年)162 巻:111~116 頁)、Venkateswaran ら Infect. Dis.(1983 年)147 巻:1041 ~1054 頁は、アセチル化部位はガラクトース部分に連結していることを示唆した。</div></div></div>
15C	<div><div><div><div>→6)-β-D-GlcpNAc-(1→3)-β-D-Galp-(1→4)-β-D-Glcp-(1→)_n</div><div>4</div><div>↑</div><div>1</div><div>α-D-Galp-(1→2)-β-D-Galp-3-PO₄—R</div></div><div>80% R = H</div><div>20% R = コリン</div></div></div>

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

血清型	多糖構造(繰り返し単位)
17F	<div><div><div><div><div>OAc</div><div>↓</div><div>2</div></div><div><div><div>-[3)-L-Rhap-β-(1→4)-D-Glcp-β-(1→3)-D-Galp-α-(1→3)-L-Rhap-β-(1→4)-L-Rhap-α-(1→2)-D-アラビニトール-1-PO₄→]_n</div><div>4</div><div>↑</div><div>4</div></div><div><div>β-D-Galp</div></div></div></div><div><div>および</div><div><div><div>OAc</div><div>↓</div><div>2</div></div><div><div><div>-[3)-L-Rhap-β-(1→4)-D-Glcp-β-(1→3)-D-Galp-α-(1→3)-L-Rhap-β-(1→4)-L-Rhap-α-(1→2)-D-アラビニトール-1-PO₄→]_n</div><div>1</div><div>↑</div><div>4</div></div><div><div>β-D-Galp</div></div></div></div></div></div></div>
18C	<div><div><div><div><div>α-D-Glcp</div><div>1</div><div>↓</div><div>2</div></div><div><div><div>-[4)-β-D-Glcp-(1→4)-β-D-Galp-(1→4)-α-D-Glcp-(1→3)-α-L-Rhap-(1→]_n</div><div>3</div><div>↑</div></div><div><div>PO4-1-ガラクトース</div></div></div></div></div></div>

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

血清型	多糖構造(繰り返し単位)
19F	$\rightarrow 2)\text{-}\alpha\text{-L-Rha}\text{-(1}\rightarrow 5\text{-PO}_4\text{-5}\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-ManNAc}\text{-(1}\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-Glc}\text{-(1}\rightarrow \text{)]}_n$
19A	$\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-L-Rha}\text{-(1}\rightarrow 5\text{-PO}_4\text{-5}\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-ManNAc}\text{-(1}\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-Glc}\text{-(1}\rightarrow \text{)]}_n$
20A	<div>$\beta\text{-Gal}f$ 1 \downarrow 4 $\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-GlcNAc}p\text{-(1}\rightarrow \text{PO}_4\rightarrow 6)\text{-}\alpha\text{-Glc}p\text{-(1}\rightarrow 6)\text{-}\beta\text{-Glc}p\text{-(1}\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-Gal}f\text{-(1}\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-Glc}p\text{-(1}\rightarrow \text{)]}_n$</div>
20B	<div>$\text{OAc}_{0.90}$ \downarrow 2 $\beta\text{-Gal}f$ 1 \downarrow 4 $\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-GlcNAc}p\text{-(1}\rightarrow \text{PO}_4\rightarrow 6)\text{-}\alpha\text{-Glc}p\text{-(1}\rightarrow 6)\text{-}\beta\text{-Glc}p\text{-(1}\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-Gal}f\text{-(1}\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-Glc}p\text{-(1}\rightarrow \text{)]}_n$ $\text{OAc}_{0.90}$ \downarrow 5 6 \uparrow $\text{OAc}_{0.90}$ $\alpha\text{-Glc}p$ 1 \uparrow 6</div>

10

20

30

40

50

血清型	多糖構造(繰り返し単位)
22F	<div>Ac ↓ 2 →4)-β-D-GlcpA-(1→4)-β-L-Rhap-(1→4)-α-D-Glcp-(1→3)-α-D-Galp-(1→2)-α-L-Rhap-(1→]_n 3 ↑ α-D-Glcp a-L-Rhap 1 ↓ 2 →3)-β-D-Glcp-(1→4)-β-D-Galp-(1→4)-β-L-Rhap-(1→]_n 3 ↑ PO₄-1-<i>2'</i>)-セロース</div>
23F	<div>α-D-Galp a-L-Rhap 1 ↓ 2 →3)-β-D-Glcp-(1→4)-β-D-Galp-(1→4)-β-L-Rhap-(1→]_n 3 ↑ PO₄-1-<i>2'</i>)-セロース</div>
31	<div>→2)-β-L-Rhap-(1→3)-β-D-Galp-(1→3)-β-Rhap-(1→4)-β-D-GlcpA-(1→3)-β-D-Galp-(1→]_n →3)-β-D-Galp-(1→3)-α-D-Galp-(1→3)-β-D-Galp-(1→3)-β-D-Glcp-(1→5)-β-D-Galp-(1→]_n 2 ↑ 1 α-D-Galp OAc_{0.4}</div>
33F	<div>→6)-Galp-β-(1→3)-Gal-α-(1→2)-Rib-5-PO₄⁻-3-Galp-β-(1→3)-Gal-β-1→]_n ↓ 2OAc</div>

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

血清型	多糖構造(繰り返し単位)
35B	$\begin{array}{c} \text{OAc}_{0.7} \\ \downarrow 2 \\ \rightarrow 4)-\beta\text{-D-GalpNAc}-(1\rightarrow 6)-\beta\text{-D-Gal}-(1\rightarrow 3)-\beta\text{-D-Glc}-(1\rightarrow 6)-\beta\text{-D-Gal}-(1\rightarrow 1)-\text{Rib}-(5\text{-PO}_4\rightarrow)_n \end{array}$

【 0 0 4 4 】

サッカライドは細菌から単離することができる。サッカライドは細菌から単離され、次いで、ポリペプチドにコンジュゲートされてサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを形成することができる。コンジュゲートしていない多糖を単離するために任意の方法を使用することができる。例えば、多糖血清型について、ダイズベース培地で増殖させることができる。次いで、個々の多糖を遠心分離、沈殿、および限外濾過を含むステップによって精製することができる。米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 8 6 3 8 号および米国特許第 5 , 8 4 7 , 1 1 2 号を参照のこと。多糖を精製するための他の方法は、米国特許第 4 , 6 8 6 , 1 0 2 号 ; 同第 4 , 2 4 2 , 5 0 1 号 ; 同第 4 2 2 1 , 9 0 6 号 ; 同第 5 6

10

20

30

40

50

23, 057号; および同第5, 847, 112号に記載されている。あるいはまたはさらに、多糖は、既に組み合わせられた所望の多糖と共に多糖血清型の混合物を生成することができる、2種以上の血清型から同時に単離してもよい。さらに、これらの単離された多糖は、顕微溶液化によってサイズ毎に分類することができる。多糖は、多糖試料の粘度を低減させ、および/またはコンジュゲート試料に対する濾過性を改善するために、サイズ毎に分類することができる。サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートは、1つまたは複数のポリペプチド中に少なくとも部分的に埋め込まれたサッカライドまたはその断片を含むことができる。1つまたは複数のポリペプチドは、1つまたは複数の架橋を有する。少なくとも部分的に埋め込まれたサッカライドまたはその断片は、少なくとも1つのポリペプチドに少なくとも部分的に埋め込まれた場合に、少なくとも1つのポリペプチドに共有結合により結合することができるが、共有結合される必要はない。

10

【0045】

本明細書に記載されているように、多糖を単離して精製するための *S. pneumoniae* 株のいずれも、CDC (米国) または CCUG (ヨーテボリ) のいずれかによって提供されうる。あるいは、本明細書に記載されている多糖はいずれも、多糖が単離され精製される特有の菌株を同定するために血清型検査および他の遺伝子配列決定が使用される任意の供給源 (例えば、任意の実験室) から単離され精製されうる。 *S. pneumoniae* の菌株のバイアルが播種され、次いで、寒天プレート上で終夜増殖させることができる。単一コロニーをこのプレートから選択し、終夜増殖させるために、新たな寒天プレート上にストリークすることができる。このプロセスを3回繰り返し、フラスコに播種してインキュベートする前に菌株を精製することができる。播種フラスコを十分な時間増殖させた後、遠心分離によってフラスコの内容物を回収することができる。遠心分離の産物を約20%のグリセロール培地に再懸濁し、次いで、クライオジェニックバイアルに分注することができる。クライオジェニックバイアルに細胞バンクを収容し、使用するまで -70 で保存することができる。次いで、細胞バンクの菌株を、発酵プロセスを使用してその菌株の多糖を単離および精製するために使用することができる。

20

【0046】

S. pneumoniae の多糖は、細胞バンクの菌株から単離および精製することができる。上述のように、菌株は、CDC (米国) または CCUG (ヨーテボリ) のいずれかによって提供され、次いで、上述のように、細胞バンクを生成するために使用することができる。あるいは、菌株は、菌株の血清型を同定するために血清型検査または他の遺伝子配列決定が使用される任意の供給源 (例えば、任意の実験室) によって提供されうる。細胞バンクのバイアルは上述のように生成され、これを使用してフラスコに接種し、終夜増殖させる。この培養物を使用して、発酵器での発酵のための新たな培養に播種する。その菌株に適当な条件下でこの培養物を増殖させる。発酵後、細胞を不活性化させ、次いで、デオキシコレートで処理して細胞を破り、莢膜多糖を放出させる。次に、遠心分離によってデブリを除去し、0.45 μ m フィルターを通すデブス濾過ステップに供し、無細胞ブロス採取する。次いで、生成物を精製し、多糖サイズを決定する。生成物に関する、純度アッセイおよび菌株不活性化の確認 (プレーティング後の無増殖) などの品質管理検査を実施する。本明細書に記載されているいずれの多糖もこの方法を使用して単離および精製することができる。

30

40

【0047】

本発明のサッカライドまたは多糖は、100 ~ 500 kDa の最終範囲に脱重合 (サイズ調整) される。

【0048】

サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートにおいて使用することができるサッカライドは、市販の供給源からも入手することができる。例えば、個々の多糖血清型は粉末形態で入手することができる。これらの多糖を水中に溶解させ、塩と共にインキュベートして残留不純物を解離させ、次いで、これを濾過ステップで除去することができる。次いで、精製多糖血清型をポリペプチドにコンジュゲートさせることができる。

50

【 0 0 4 9 】

免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのポリペプチドは、オリゴペプチドでありうる。ポリペプチドは担体タンパク質でありうる。ポリペプチドは、サッカライドのコンジュゲーションまたはカップリングを可能とし、サッカライドに対する保護免疫応答を誘導するようにコンジュゲートまたはカップリングを呈することになる任意のポリペプチドでありうる。ポリペプチドは、莢膜多糖または莢膜多糖の断片のコンジュゲーションまたはカップリングを可能とし、莢膜多糖または莢膜多糖の断片に対する保護免疫応答を誘導することができるようにコンジュゲートまたはカップリングを呈することになる任意のポリペプチドでありうる。ポリペプチドは、CRM₁₉₇、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、コレラトキソイド、百日咳トキソイド、不活性化もしくは変異肺炎球菌ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質A、肺炎球菌接着タンパク質A、肺炎球菌リボタンパク質PsaA、C5aペプチダーゼ群Aもしくは群Bの連鎖球菌、無莢膜型H. influenzae P4タンパク質、無莢膜型H. influenzae P6タンパク質、M. catarrhalisのuspA、キーホールリンペットヘモシアニン(KLH)、N. meningitidis由来のOMP C、精製ツベルクリンタンパク質誘導体(PPD)、H. influenzae由来のタンパク質D、PspA、またはそのいずれかの断片でありうる。ポリペプチドは、ポリペプチドの毒性活性が少なくとも部分的に緩和されうるポリペプチドでありうる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートとして使用するのに適したポリペプチドの例は、米国特許第8,808,707号に記載されており、ポリリシン、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、その共重合体、および得られた負荷された担体およびコンジュゲートに所望の溶解度特性を付与するこれらのアミノ酸と他のアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、またはチロシンの混合ポリマーが挙げられる。ポリペプチドは、

【 化 1 】

GADDVVDSSKSFVMENFSSYHGTKPGYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYYDDDWKEFYST
DNKYDAAGYSVDNENPLSGKAGGVVKVTYPGLTKVLALKVDNAETIKKELGLSLTE
PLMEQVGTEEFIKRFGDGASRVVLSLPFAEGSSSV EYINNWEQAKALSVELEINFETR
GKRGQDAMYEMAQACAGNRVRRSVGSSLSCINLDWDVIRDKTKTKIESLKEHGPI
KNKMSESPNKTVSEEKAKQYLEEFHQTALEHPELSELKTVTGTNPVFAGANYAAWA
VNVAQVIDSETADNLEKTTAALSILPGIGSVMGIADGAVHHNTEEIVAQSIALSSLMV
AQAIPLVGELVDIGFAAYNFVESIINLFQVVHNSYNRPAYSPGHKTQPFLHDGYAVS
WNTVEDSIIRTGFQGESGHDIKITAENTPLPIAGVLLPTIPGKLDVNKSKTHISVNGRKI
RMRCRAIDGDVTFCRPKSPVYVGNGVHANLHVAFHRSSSEKIHSNEISSDSIGVLGYQ
KTV DHTKVN SKLSLFFEIKS (配列番号 1)

と100%の配列相同性を有するCRM₁₉₇でありうる。ポリペプチドは、配列番号1と少なくとも80%、90%、95%、または98%の配列相同性を有するCRM₁₉₇でありうる。ポリペプチドは、米国特許出願公開第14/329,758号に開示された修飾CRM₁₉₇でありうる。ポリペプチドは、米国特許出願公開第14/328,532号に開示された非天然アミノ酸置換を有するCRM₁₉₇でありうる。

【 0 0 5 0 】

さらに、適切なポリペプチド担体として、細菌毒素、トキソイド、または不活性化毒素を挙げることができる。トキソイドは、他の特性、典型的には免疫原性が維持されている間は、毒性が弱まるか不活性化されている細菌毒素でありうる。分類として、細菌毒素およびその誘導体は、免疫原性が高い可能性がある。細菌毒素に由来するポリペプチドは、コンジュゲートのサッカライドに対する免疫応答を誘発するのに有効でありうる。毒素を哺乳動物に投与するのに非毒性かつ安全とするステップが採用されうる(例えば、化学的

および/または遺伝学的手段により)。現在、ワクチン組成物において通常使用される場合があり、本明細書に記載されている免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートにおいて使用されうるこのような細菌毒素由来のポリペプチドの例として、ジフテリアおよび破傷風トキソイド、およびその変異体(例えば、DT、CRM₁₉₇、TT)、コレラトキソイド、百日咳トキソイド、不活性化もしくは変異肺炎球菌ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質A、肺炎球菌接着タンパク質A、肺炎球菌リボタンパク質PsaA、C5aペプチダーゼ群Aもしくは群Bの連鎖球菌、無莢膜型H. influenzae P4タンパク質、無莢膜型H. influenzae P6タンパク質、MucarrhaliisのuspA、キーホールリンペットヘモシアニン(KLH)、N. meningitidis由来のOMPc、精製ツベルクリンタンパク質誘導体(PPD)、H. influenzae由来のタンパク質D、PspA、またはそのいずれかの断片が挙げられる。ポリペプチド断片を使用して、免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートの莢膜多糖または莢膜多糖の断片に対する保護免疫応答を誘発することができる。これらの断片は、ヘルパーTエпитープを包含することができる。

【0051】

CRM₁₉₇は、

【化2】

GADDVVDSSKSFVMENFSSYHGTPGYVDSIQKGIQKPKSGTQGNYYDDDWKEFYST
DNKYDAAGYSVDNENPLSGKAGGVVKVTYPGLTKVLALKVDNAETIKKELGLSLTE
PLMEQVGTEEFIKRFGDGASRVVLSLPFAEGSSSVVEYINNWEQAKALSVELEINFETR
GKRGQDAMYEYMAQACAGNRVRRSVGSSLSCINLDWDVIRDKTKTKIESLKEHGPI
KNKMSESPNKTVSEEKAKQYLEEFHQTALEHPELSELKTVTGTNPVFAAGANYAAWA
VNVAQVIDSETADNLEKTTAALSILPGIGSVMGIADGAVHHNTEEIVAQSIALLSLMV
AQAIPLVGELVDIGFAAYNFVESIINLFQVVHNSYNRPAYSPGHKTQPFLHDGYAVS
WNTVEDSIIRTGFQGESGHDIKITAENTPLPIAGVLLPTIPGKLDVNKSKTHISVNGRKI
RMRCRAIDGDVTFCRPKSPVYVGNVHANLHVAFHRSSSEKIHNSNEISSDSIGVLGYQ
KTVDHTKVNKLSLFFEIKS (配列番号 1)

のアミノ酸配列の52位のグリシンに対するグルタミン酸の単一アミノ酸置換によるジフテリア毒素の非毒性変異体である。CRM₁₉₇は、58~59kDaのサイズでありうる。CRM₁₉₇は、58.4kDaのサイズでありうる。CRM₁₉₇は、細胞バンクから生成し、単離し、精製することができる。CRM₁₉₇の細胞バンク由来のバイアルを使用して新たなフラスコに播種し、発酵させる。発酵培養物を遠心分離し、内容物を回収し、清澄化し、0.2μmフィルターを使用して濾過することができる。次いで、濾液を濃縮して透析濾過することができる。CRM₁₉₇は、適当な孔径のマイクロチューブまたは膜を使用して濾過によってさらに精製することができる。次いで、陰イオン交換クロマトグラフィーを使用して、CRM₁₉₇の単離および精製に使用することができ、これを続いて、硫酸アンモニウム沈殿し、0.45μmフィルターを使用してもう一度濾過することができる。CRM₁₉₇は、疎水性相互作用クロマトグラフィーによりこの生成物からさらに単離および精製することができ、その後、CRM₁₉₇を濃縮して、所望の緩衝液に透析濾過することができる。最終ステップは、0.2μmフィルターによる濾過でありうる。単離および精製されたCRM₁₉₇は、サッカライドまたは多糖と併せて使用するまで-70℃以下で保存することができる。単離および精製したCRM₁₉₇に関して、品質管理検査を実施することができる。

【0052】

ポリペプチドは、S. pneumoniaeから単離された免疫原性血清型1の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。ポリペプチドは、

50

ゲートすることができる。ポリペプチドは、S . p n e u m o n i a e から単離された免疫原性血清型 2 3 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。ポリペプチドは、S . p n e u m o n i a e から単離された免疫原性血清型 2 4 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。ポリペプチドは、S . p n e u m o n i a e から単離された免疫原性血清型 2 4 B の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。ポリペプチドは、S . p n e u m o n i a e から単離された免疫原性血清型 3 1 の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。ポリペプチドは、S . p n e u m o n i a e から単離された免疫原性血清型 3 3 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。ポリペプチドは、S . p n e u m o n i a e から単離された免疫原性血清型 3 4 の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。ポリペプチドは、S . p n e u m o n i a e から単離された免疫原性血清型 3 5 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。ポリペプチドは、S . p n e u m o n i a e から単離された免疫原性血清型 3 5 B の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。ポリペプチドは、S . p n e u m o n i a e から単離された免疫原性血清型 3 8 の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。

【 0 0 5 3 】

[illegible]

ることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 15 C の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 16 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 17 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 18 C の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 19 A の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 19 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 20 A の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 20 B の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 22 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 23 A の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 23 B の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 23 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 24 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 24 B の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 31 の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 33 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 34 の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 35 F の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 35 B の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。CRM₁₉₇は、S. pneumoniae から単離された免疫原性血清型 38 の莢膜多糖、その断片、またはその組合せにコンジュゲートすることができる。

【0054】

さらなる実施形態では、本明細書に記載されているサッカライドのいずれかを本明細書に記載されているいずれかのポリペプチドにコンジュゲートすることができる。本明細書に記載されている免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのいずれかを単離および精製することができる。

サッカライドとポリペプチドをコンジュゲートしてサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを生成する方法

【0055】

サッカライドを、例えば、化学的または生物学的合成によってポリペプチドにコンジュゲートすることができる。サッカライドは、多糖、莢膜多糖、またはその免疫原性断片でありうる。莢膜多糖または莢膜多糖の断片は、化学的または生物学的合成によってポリペプチドにコンジュゲートすることができる。

【0056】

例えば、莢膜多糖またはその免疫原性断片は、化学的に活性化され、次いで、ポリペプチドと反応することができる。例えば、莢膜多糖または莢膜多糖の断片は、アンモニアまたはジアミノエタンのいずれかと反応して、遊離末端アミノ基を生じうる。次いで、アミノ基を過剰なアジピン酸のジスクシンイミジルエステルと反応させて、活性スクシンイミジルエステル基を導入することができる。次いで、これをポリペプチドの遊離アミノ基と反応させて共有結合によるアミド結合を形成することができる。

【0057】

多糖とポリペプチドは、1 - シアノ - ジメチルアミノピリジニウムテトラフルオロボレート (CDAP) 化学を使用してコンジュゲートすることができる。CDAPを使用して、広範囲の酸性、中性、および他のクラスの多糖を活性化し、次いで、タンパク質へのカップリングのための調製において、ジアミン、ジヒドラジドまたは他の官能基により誘導体化することができる。CDAPでは、シアニル化試薬である1 - シアノ - ジメチルアミノピリジニウムテトラフルオロボレートを多糖 - タンパク質コンジュゲートの合成に使用することができる。シアニル化反応は、アルカリ性感受性の多糖の加水分解を回避することができる比較的穏やかな条件下で実施することができる。この合成により担体への直接的なカップリングが可能となりうる。多糖は、水または生理食塩水に溶解することができる。CDAPは、アセトニトリルに溶解することができ、多糖溶液に直ぐに添加することができる。CDAPは、多糖のヒドロキシル基と反応して、シアネートエステルを形成することができる。このシアネートエステルは反応性が高く、活性化多糖を生じる可能性がある。これは、pH 9 ~ 10 でなされうる。この活性化ステップの後、ポリペプチドを添加することができる。ポリペプチドのリシンのアミノ基は活性化多糖と反応して、共有結合によるイソウレア連結を形成することができる。このコンジュゲーションステップは、pH 7 ~ 9 などの穏やかなアルカリ条件下で生じうる。一部の場合には、リシンのイプシロンアミンに強いpH依存性が存在し、安定したO - アルキル - イソウレア連結を形成しうる。カップリング反応の後、次いで、グリシンなどの過剰なアミノ含有試薬を添加して残留する活性化官能基をクエンチすることができる。CDAP活性化は、わずか数分を要し、コンジュゲーションは数時間で完了することができる。次いで、コンジュゲートをゲル透過カラムに通過させて、未反応ポリペプチドおよび残留試薬を除去することができる。

【0058】

一部の実施形態では、CDAPはアセトニトリル中100 mg / ml に作製され、最大1カ月間 - 20 で保存することができる。CDAPは、ボルテックスした多糖の水中溶液にゆっくりピペットで加えられ(有機共溶媒の急速な添加により多糖が沈殿する)、20秒後、使用されたCDAPの体積と等しい体積の0.2 Mのトリエチルアミン(TEA)水溶液を添加することができる。2.5分経った時点で、0.1 Mのホウ酸ナトリウム(pH 9.3)または0.75 MのHEPES(pH 7.5)のいずれか中のモル過剰の0.5 Mのヘキサンジアミン溶液を添加することができる。反応混合物を4 で終夜静置させ、P - 6 DGまたはP - 6 カートリッジのいずれかにおいて脱塩することができ、生理食塩水で平衡化し、次いで、生理食塩水にさらに透析することができる。ヘキサンジアミンによる誘導体化の程度は第一級アミンに対するTNBSアッセイを使用して決定することができ、吸光度は、 11000 M^{-1} の吸光係数を使用して、366 nm で測定することができる。多糖濃度は、標準物質として対応する多糖を使用して、Monsignyらによって記載されているように決定することができる。

【0059】

一部の実施形態では、多糖は、10 mg / ml の生理食塩水に溶解することができる。t = 0 の時点で、ボルテックスしながら、CDAP (アセトニトリル中100 mg / ml) を添加しうる(多糖1 mg 当たりCDAP 1 mg)。30秒経った時点で、0.2 MのTEAを添加し(多糖1 mg 当たり10 μ l)、pHを上昇させることができる。2.5分経った時点で、pHをカップリングのpHに再調整することができ、アミンまたはヒドラジド試薬またはポリペプチドを、適当な緩衝液中で、添加することができる。終夜反応させた後、P 6 DGカラムで溶液を透析および/または脱塩することができる。多糖ポリ

ペプチドコンジュゲートは、生理食塩水またはPBSのいずれかで平衡化することができる。S400HRカラムで画分化することができる。Watersの626ポンプを使用し、280nmでモニターし、屈折率検出器を有するHPLCサイズ排除カラムで、HPLCを実施することができる。Millex Ultrafree MCデバイスを使用するクロマトグラフィーの前に、試料を濾過することができる。

【0060】

一部の実施形態では、低pHでのカップリングのために、以下の2ステップの方法を使用して、ポリペプチドのアミンをヒドラジドで官能基化することができる。0.19MのHEPES、2.5mMのEDTA(pH7.3)中12.5mg/mlのポリペプチド5mgを、ポリペプチドのモル数に対して15倍モル過剰のSIAの添加によってヨードアセチル化することができる。暗所で2時間反応させた後、この溶液を1×15cmのP6DGカラムで脱塩させることができ、2mMのMES、0.2MのNaCl(pH5.9)および空隙容量画分で平衡化することができる。これをCentricon 50デバイスで濃縮することができる。水中0.1MのDTPH(30μl)は、水中0.1MのTCPE25μlを添加することによって、3-メルカプト-プロピオニルヒドラジドに還元することができる。次いで、ヨードアセチル化ポリペプチドに添加することができ、pHは約5に調整されうる。2時間反応させた後、再度脱塩して、Centricon 50デバイスで10mg/mlに濃縮することによって、試薬を除去することができる。TNBSを使用して、ポリペプチド1モル当たりのヒドラジド数を決定することができる。ヒドラジドにより誘導体化されたポリペプチドをカップリングさせるために、生理食塩水中10mg/mlの多糖3mgを、アセトニトリル中100mg/mlのCDAP15μl、続いて、30秒後に0.2MのTEA30μlを添加することによって活性化することができる。2.5分後に、1MのMES(pH5.5)100μlを添加することによって、pHを5.5に低下させることができ、活性化多糖をポリペプチド-ヒドラジド3.8mgに添加することができる。4で終夜反応させた後、1Mのエタノールアミン50μlを添加することによって、反応をクエンチすることができる。この溶液をS400HRカラムに適用することができ、これをPBSで平衡化することができ、空隙容量画分をプールすることができる。Millex GB 0.2μmフィルターを通過させて滅菌濾過を行うことができる。

【0061】

一部の実施形態では、CDAPを使用して、多糖とCRM₁₉₇をコンジュゲートすることができる。多糖(10mg)を0.1Mのホウ酸ナトリウム緩衝液(pH9.0)1.0mLに溶解させることができ、アセトン：水(6：4)に溶解したCDAP溶液50μlを添加することによって活性化することができる。直ちに、0.1MのNaOH溶液を連続して滴下添加することによって、pHを9.0に調整して維持することができる。混合物を5分間攪拌することができ、次いで、1.4mLの体積で0.05MのHClを添加し、しばらく攪拌することができ、次いで、1.5分より長い間静止させたままにする。この混合物は、0.1Mの重炭酸ナトリウム緩衝液(pH8.3)中で平衡化したPD-10カラムに素早く通すことができる。これのアリコートを使用して、シアネートエステルの形成を決定することができ、調製物の残りの部分をカップリングを目的として直ちに使用することができる。ポリペプチド(15mg)を0.1MのNaHCO₃緩衝液(pH8.3)1.0mL中に溶解させ、活性化多糖溶液に添加することができる。この混合物を室温で8時間穏やかに攪拌することができる。1.0mLの体積で0.1MのTris-HCl緩衝液(pH8.6)を添加して、未反応多糖の残存するあらゆる活性化部位を遮断することができ、さらに1時間インキュベートした。最終溶液を凍結乾燥させ、精製手順に使用するまで保存することができる。コンジュゲーションの進行については、Zorbax GF-250カラムを使用する高性能サイズ排除クロマトグラフィー(HPSEC)によって解析し、280nmおよび210nmでモニターすることができる。例えば、反応混合物のアリコートは、10分と4時間までの1時間毎に得ることができる。このカラムは、0.13MのNaClを補充した0.025Mのリン酸緩衝液(pH7

10

20

30

40

50

． 0) 中で平衡化することができ、以下のタンパク質で較正することができる：チログロブリン (6 6 9 k D a) 、フェリチン (4 4 0 k D a) 、カタラーゼ (2 3 2 k D a) 、アルドラーゼ (1 5 8 k D a) 、 B S A (6 7 k D a) 、オボアルブミン (4 3 k D a) 、およびリボヌクレアーゼ (1 3 . 7 k D a) 。空隙容量は、ブルーデキストランを用いて決定することができる。試料 (1 0 μ l のアリコート) をカラムに注入することができ、 0 . 5 m L / 分の流量で使用する事ができる。解析の前後に、平衡緩衝液でカラムを洗浄することができる。コンジュゲーション反応進行 (%) は、以下の等式： (コンジュゲートピーク面積 / (コンジュゲートピーク面積 + 遊離タンパク質ピーク面積)) × 1 0 0 に従って、波長 2 8 0 n m での検出を使用して、遊離タンパク質ピーク面積に対してコンジュゲートピーク面積を比較することによって測定することができる。

10

【 0 0 6 2 】

一部の実施形態では、C D A P 溶液中で C D A P 化学によって多糖を活性化することができる。多糖を C D A P 溶液と混合して、次いで、多糖活性化のための適当な温度でインキュベートすることができる。C R M 1 9 7 の算出量を添加して活性化多糖とすることができる。次いで、この反応を、グリシンまたは任意の他の適切なクエンチング試薬を使用してクエンチすることができる。コンジュゲーション反応混合物を濾過し、透析濾過し、濃縮して多糖 - C R M 1 9 7 コンジュゲートとすることができる。次いで、多糖 - C R M 1 9 7 コンジュゲートは、ゲル濾過クロマトグラフィーによって精製することができる。多糖 - C R M 1 9 7 コンジュゲートを含有する画分をプールし、濃縮し、次いで、 0 . 2 μ m フィルターを通して濾過することができる。生成物を 2 ~ 8 で保存することができる。

20

【 0 0 6 3 】

別の例として、莢膜多糖またはその免疫原性断片を過ヨウ素酸酸化によって活性化することができる。過ヨウ素酸ナトリウムによって酸化されたジオール (水酸基を有する 2 つの隣接する炭素) をアルデヒド (C = O) に変換し、このプロセスで C - C 結合を破断することができる。したがって、構造に依存して、過ヨウ素酸活性化によって莢膜多糖またはその免疫原性断片が細分化され、糖の環構造が開環されうる。環内にジオールが存在する場合、糖の環が開環され、おそらく多糖の立体構造を変化させうる。グリセロールまたはリビトール側鎖にジオールが存在する場合、その側鎖は消失しうる。次いで、反応性アルデヒド基は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下で、ポリペプチドの遊離アミノ基と縮合して、安定な二次アミンを形成することができる。アルデヒドとリシンのイプシロンアミノ基との縮合は、ゆっくりとしたプロセスであり、数日間を要しうる。次いで、残存するアルデヒド基は、水酸化ホウ素ナトリウムを使用してクエンチすることができ、これらを変換してヒドロキシルに戻すことができる。

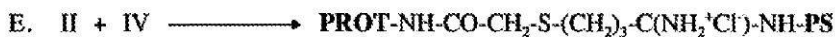
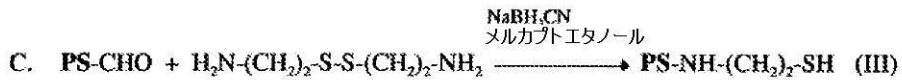
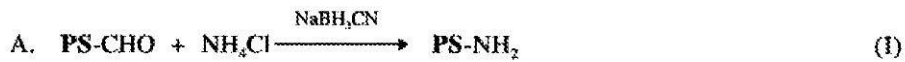
30

【 0 0 6 4 】

ポリペプチドを多糖にカップリングする別の例は、破傷風トキソイドなどのプロモアセチル化ポリペプチドに対する、2 - イミノチオラン (2 - I T) 、あるいは、シスタミンで活性化された多糖のチオエーテル結合に基づく。

40

【化 3】



図式I

【0065】

上記図式 I は、チオエーテル結合を介した多糖 (PS) のタンパク質 (PROT) へのカップリングの終点を表す。(A) シアノ水素化ホウ素イオンの存在下で、塩化アンモニウムを使用する多糖の還元末端を介したアミノ化。(B) アミノ化多糖 (I) の 2 - イミノチオラン (2 - IT) によるチオール化。(C) ジスルフィド結合の同時切断を伴うシスタミンによる還元アミノ化を介した多糖の代替のチオール化。(D) N - ヒドロキシスクシンイミジルブロモアセテート (hydroxysuccinimidy bromoacetate) を使用するタンパク質のアミノ基のブロモアセチル化。(E) 2 - IT (II) により誘導体化された多糖のブロモアセチル化タンパク質 (IV) へのカップリング。(F) シスタミン (III) により誘導体化された多糖のブロモアセチル化タンパク質 (IV) への代替のカップリング。

【0066】

別の例として、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、Escherichia coli (E. coli) などの細菌を使用して生成することができる。免疫原性サッカライド - ポリペプチドは、ポリペプチドに少なくとも部分的に埋め込まれた莢膜多糖を含むことができる。免疫原性サッカライド - ポリペプチドは、ポリペプチドに化学的に架橋した莢膜多糖を含むことができる。免疫原性サッカライド - ポリペプチドは、ポリペプチドに少なくとも部分的に化学的に架橋した莢膜多糖を含むことができる。S. pneumoniae 由来の血清型の莢膜多糖または莢膜多糖の断片を、化学的または生物学的合成によってポリペプチドにコンジュゲートすることができる。1つのサッカライドを1つのポリペプチドにコンジュゲートすることができる。2つまたはそれより多いサッカライドを1つのポリペプチドにコンジュゲートすることができる。サッカライドは同じ血清型であってもよい。サッカライドは異なる血清型であってもよい。1つの莢膜多糖またはその免疫原性断片を1つのポリペプチドにコンジュゲートすることができる。2つまたはそれより多い莢膜多糖またはその断片を1つのポリペプチドにコンジュゲートすることができる。莢膜多糖またはその断片は同じ血清型であってもよい。莢膜多糖またはその断片は異なる血清型であってもよい。

【0067】

コンジュゲーション後、多糖ポリペプチドコンジュゲートを精製することができる。例えば、様々なクロマトグラフィー戦略を使用して多糖ポリペプチドコンジュゲートを精製することができる: SEC (Sephacrose CL-6B を充填したカラムを使用する)、イオン交換クロマトグラフィー (DEAE-Sephacrose) の組合せ、それ

10

20

30

40

50

に続く可能性のある H P S E C (S e p h a r o s e C L - 6 B および疎水性相互作用クロマトグラフィー (H I C) (S e p h a d e x L H - 2 0 を充填したカラム) 。 S e p h a r o s e C L - 6 B カラムでの H P S E C 精製として、4 . 0 m g の量の多糖ポリペプチドコンジュゲート、遊離多糖および遊離ポリペプチドを含有する凍結乾燥混合物を 0 . 1 M のギ酸緩衝液 (アンモニウム塩) (p H 6 . 0) に溶解させ、同じ緩衝液を用い、流量 0 . 5 m L / 分で平衡化したカラム (6 0 c m x 4 . 0 c m) に適用することができる。この緩衝液を用いて定組成溶離を実施することができ、示差屈折検出器を使用してこのプロセスを継続的にモニターすることができる。画分を採取することができ、凍結乾燥することができ、さらなる解析に使用することができる。第 2 の戦略として、4 . 0 m g の量の凍結乾燥反応混合物を 5 0 0 μ L の 0 . 1 M のリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) (p H 7 . 0) に溶解させることができ、前もって同一の緩衝液で平衡化した D E A E - S e p h a r o s e カラムに適用することができる。カラムの通過液を採取することができ、緩衝液による洗浄後、N a C l の勾配 (0 . 2 5 ~ 1 . 0 M) を使用して溶出を実施できる。多糖の存在について、フェノール硫酸技法によって各画分を解析することができる。溶出された画分をプールすることができ、凍結乾燥することができ、0 . 1 M のギ酸アンモニウム緩衝液 (p H 6 . 0) に再懸濁させることができ、S e p h a r o s e C L - 6 B カラムに適用することができる。5 m L の画分を採取することができ、透析することができ、凍結乾燥することができ、タンパク質および炭水化物含量を解析することができる。第 3 のクロマトグラフィー手法では、4 . 0 m g の量の凍結乾燥反応混合物を蒸留水 1 . 0 m L に溶解させ、前もって蒸留水で平衡化した S e p h a d e x L H - 2 0 を充填したカラムに、流量 0 . 5 m L / 分で適用することができる。蒸留水を用いて、溶出を定組成で実施することができ、このプロセスを上述のようにモニターすることができる。画分を採取することができ、凍結乾燥することができ、さらなる解析に使用することができる。

【 0 0 6 8 】

さらに、「クリック」化学を使用して、サッカライドを、米国特許第 8 , 7 5 3 , 6 4 5 号および Hu ら、Towards the next generation of biomedicines by site selective conjugation、Chem. Soc. Rev.、2016 年、45 巻、1691 頁に開示されているポリペプチドとコンジュゲートさせることができる。「クリック」化学を使用して、非天然アミノ酸を有する修飾 C R M₁₉₇ または C R M₁₉₇ を多糖にコンジュゲートすることができる。

医薬組成物

【 0 0 6 9 】

本明細書に記載されているサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、医薬組成物の形態で存在することができる。本明細書に記載されているサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、単位投与形態の医薬組成物の形態で存在することができる。本明細書に記載されているサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、ワクチンの形態で存在することができる。医薬組成物は、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、免疫原性莢膜多糖 - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、単位投与形態で存在することができ、免疫原性莢膜多糖 - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの莢膜多糖またはその免疫原生断片は、1 つの血清型でありうる。別の実施形態では、医薬組成物は、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、莢膜多糖またはその免疫原生断片は、異なる免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの混合物を作り出す異なる血清型に由来する可能性がある。医薬組成物は、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、ポリペプチドは、すべての免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートにおいて同じポリペプチドである。他の実施形態では、医薬組成物は、免疫原性サッカライド - ポリペプチド

10

20

30

40

50

コンジュゲートを含むことができ、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのポリペプチドは、異なるポリペプチドの混合物である。

【 0 0 7 0 】

例えば、医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せを個別に含む、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、莢膜多糖、その断片、またはその組合せは、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) を含む群から選択される特有の *S. pneumoniae* に由来する。医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せを個別に含む、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、莢膜多糖、その断片、またはその組合せは、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、34、35 F、35 B、38、および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) を含む群から選択される特有の *S. pneumoniae* に由来する。医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せを個別に含む、複数の少なくとも 2 つの免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、莢膜多糖、その断片、またはその組合せは、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) を含む群から選択される特有の *S. pneumoniae* に由来する。医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せを個別に含む、複数の少なくとも 8 つの免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、莢膜多糖、その断片、またはその組合せは、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) を含む群から選択される特有の *S. pneumoniae* に由来する。医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、*S. pneumoniae* の血清型に由来する莢膜多糖またはその免疫原性断片を含む、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、血清型は、1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および 23 F のうちのいずれか 1 つではないか、または少なくともいずれか 1 つではなく；血清型は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38、および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) のうちの少なくとも 1 つであるか、またはこれらの組合せである。医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートし

10

20

30

40

50

た、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、莢膜多糖、その断片、またはその組合せは、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、または9個の血清型からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する。医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、莢膜多糖、その断片、またはその組合せは、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F、38、および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、または9個の血清型からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する。医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される少なくとも10、11、12、13、14、15、または16個の血清型を含むことができる。医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される少なくとも17、18、19、20、21、22、23、または24個の血清型を含むことができる。医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される少なくとも10、11、12、13、14、15、または16個の血清型を含む。医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される少なくとも17、18、19、20、21、22、23、または24個の血清型を含むことができる。医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および35 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、20 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型 6 C、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、22 F、23 A、24 B、33 F、35 B、および38を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F

10

20

30

40

50

50

、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）のうちの少なくとも13個を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）のうちの少なくとも15個を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）のうちの少なくとも16個を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、20B、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、2、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、16F、17F、22F、23A、23B、24B、31、33F、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、3、4、6A、6B、7F、8、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、16F、19F、19A、22F、23A、23B、24F、33F、35F、35B、38または血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、3、4、6A、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、16F、19F、19A、22F、23A、23B、23F、24F、33F、35F、35B、38または血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）から選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）のうちの少なくとも13個を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）のうちの少なくとも15個を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）のうちの少なくとも16個を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、20、22F、23A、23B

10

20

30

40

50

、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、2、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、16F、17F、22F、23A、23B、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、3、4、6A、6B、7F、8、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、16F、19F、19A、22F、23A、23B、24F、33F、34、35F、35B、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）から選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、3、4、6A、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15A、15B、15C、16F、19F、19A、22F、23A、23B、23F、24F、33F、34、35F、35B、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）から選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、3、4、7F、8、9N、11A、12F、15A、15B、15C、16F、19A、22F、23A、23B、および35Bから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、3、4、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、14、19A、19F、22F、23A、23B、23F、24F、および33Fから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、3、4、6B、10A、15A、15B、19A、19F、22F、23F、24F、35Bから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも2つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも3つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも4つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも5つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F

10

20

30

40

50

50

50

V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも25個のさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35F、35B、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）、またはその組合せを含む少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、または36個のさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも2つのさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも3つのさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも4つのさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも5つのさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも6つのさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも7つのさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも8つのさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、

10

20

30

40

50

50

C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも18個のさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも19個のさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも20個のさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも21個のさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも22個のさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも23個のさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも24個のさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む少なくとも25個のさらなる血清型とを含む複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、血清型6Cと、1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）、またはその組合せを含む少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、または36個のさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートは、医薬組成物の重量に対して、約0.001、0

10

20

30

40

50

. 0 1、0 . 1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、9 5、または1 0 0重量%の量で、個別に、それぞれ、または集合的に存在することができる。免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、医薬組成物の重量に対して、約0 . 0 0 1、0 . 0 1、0 . 1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、9 5、または1 0 0重量%の量で、個別に、それぞれ、または集合的に存在することができる賦形剤を含むことができる。免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、医薬組成物の重量に対して、約0 . 0 0 1、0 . 0 1、0 . 1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、9 5、または1 0 0重量%の量で、個別に、それぞれ、または集合的に存在することができるアジュバントを含むことができる。医薬組成物は、複数のヒトのうちの1人に投与することができ、複数のヒトの約5%、1 0%、2 0%または3 0%未満で、以下の副作用：疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛、食欲不振、寒気、または発疹のうちの少なくとも1つを誘発する。

10

【0 0 7 1】

他の実施形態では、医薬組成物は、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、このサッカライドは*N . meningitidis*に由来する。医薬組成物は、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、このサッカライドは*S . enterica*に由来しうる。医薬組成物は、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、このサッカライドは*H . influenzae*に由来しうる。医薬組成物は、*Neisseria meningitidis*由来のサッカライドを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、*S . enterica*由来のサッカライドを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。医薬組成物は、*H . influenzae*由来のサッカライドを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。

20

【0 0 7 2】

任意の複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのポリペプチドは、同一のポリペプチドでありうる。例えば、任意の複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのポリペプチドは、CRM₁₉₇でありうる。複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、異なるポリペプチドの混合物を含むことができる。例えば、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、CRM₁₉₇、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその任意の断片の混合物を含むことができる。

30

【0 0 7 3】

本明細書に記載されているいずれの医薬組成物も、単位投与形態で存在することができる。さらに、医薬組成物は、アジュバントをさらに含むことができる。一部の実施形態では、アジュバントは、アルミニウムカチオンを含むアジュバントでありうる。他の実施形態では、アジュバントは、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、または水酸化アルミニウムでありうる。医薬組成物において使用するのに適切なアジュバントのさらなる例として、アルミニウムベースの塩およびその変異体；エマルジョン（油中水または水中油のいずれか）およびその変異体、例えば、不完全フロイントアジュバント、MF 5 9（登録商標）（GlaxoSmithKline plc）；PRRリガンドおよびその変異体、例えば、病原体関連分子パターン（PAMP）；TLR 3およびRLRリガンドもしくはその変異体、例えば、dsRNAの合成類似体、ポリ（I：C）など；TLR 4リガンドもしくはその変異体、例えば、細菌のフラジェリン、グルコピラノシル脂質アジュバント（GLA）、モノホスホリル脂質Aなど；TLR 5リガンドもしくはその変異体、例えば、イミキモド、ガーディキモド、R 8 4 8など；TLR 9リガンドもしくはその変異体、例えば、CpGモチーフを含有するオキシデオキシヌクレオチド（ODN 1 8 2 6およびODN 2 0 0 6などのCpG ODN）；NOD 2リガンドもしくはその変異体、例えば、細菌の細胞壁の断片（ムラミルジペプチド[MDP]など）；合成誘導体を含むサボンもしくはその変異体、例えば、QS 2 1、TQL 1 0 5 5など；または上記のもの

40

50

任意の組合せが挙げられる。アジュバントは 3 M - 0 5 2 でありうる。

【 0 0 7 4 】

医薬組成物は、賦形剤をさらに含むことができる。賦形剤は、アカシア、アセスルファムカリウム、酢酸、氷酢酸、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、寒天、アルブミン、アルコール、アルギニン酸、脂肪族ポリエステル類、アリタム、アーモンド油、アルファトコフェロール、水酸化アルミニウムアジュバント、酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムアジュバント、ステアリン酸アルミニウム、アンモニア溶液、アルギン酸アンモニウム、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスパルテーム、アタパルジャイト、ペントナイト、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、ホウ酸、プロノボル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチルパラベン、アルギン酸カルシウム、炭酸カルシウム、二塩基性無水リン酸カルシウム、リン酸カルシウム二塩基性二水和物、三塩基性リン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、硫酸カルシウム、カノーラ油、カルボマー、二酸化炭素、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、ヒマシ油、水素化ヒマシ油、微結晶セルロース、粉末セルロース、ケイ化微結晶セルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、セラトニア、セトステアリルアルコール、セトリミド、セチルアルコール、塩化セチルピリジニウム、キトサン、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロジフルオロエタン (H C F C)、クロロフルオロカーボン (C F C)、クロロキシレノール、コレステロール、クエン酸一水和物、コロイダル二酸化ケイ素、着色剤、コボビドン、コーン油、綿実油、クレゾール、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、シクロデキストリン、シクロメチコン、安息香酸デナトニウム、デキストレート、デキストリン、デキストロース、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、ジエタノールアミン、フタル酸ジエチル、ジフルオロエタン (H F C)、ジメチコン、ジメチルエーテル、フタル酸ジメチル、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、エデト酸二ナトリウム、ドキュセートナトリウム、エデト酸、エリソルビン酸、エリスリトール、酢酸エチル、乳酸エチル、エチルマルトール、オレイン酸エチル、エチルバニリン、エチルセルロース、パルミトステアリン酸エチレングリコール、酢酸エチレンビニル、エチルパラベン、フルクトース、フマル酸、ゼラチン、液体グルコース、グリセリン、ベヘン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、グリコフロール、グアーガム、ヘクトライト、ヘプタフルオロプロパン (H F C)、ヘキセチジン、ヒドロカーボン (H C)、ヒドロ塩酸、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒプロメロース、酢酸コハク酸ヒプロメロース、フタル酸ヒプロメロース、イミドウレア、イヌリン、酸化鉄類、イソマルト、イソプロピルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル (I s o p r o p y l P , a l m i t a t e)、カオリン、乳酸、ラクチトール、無水ラクトース、ラクトース一水和物、噴霧乾燥ラクトース、ラノリン、ラノリンアルコール類、含水ラノリン、ラウリン酸、レシチン、ロイシン、リノレイン酸、ヒドロキシステアリン酸マクロゴール、ケイ酸マグネシウムアルミニウム (M a c r o g o l , H y d r o x y s t e a r a t e M a g n e s i u m A l u m i n u m S i l i c a t e)、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、リンゴ酸、マルチトール、マルチトール溶液、マルトデキストリン、マルトール、マルトース、マンニトール、中鎖トリグリセリド類、メグルミン、メントール、メチルセルロース、メチルパラベン、鉱油、軽鉱油、鉱油およびラノリンアルコール類、モノエタノールアミン、グルタミン酸一ナトリウム、モノチオグリセロール、ミリスチン酸、ネオヘスペリジンジヒドロカルコン、窒素、亜酸化窒素、オクチルドデカノール、オレイン酸、オレイルアルコール、オリーブ油、パルミチン酸、パラフィン、ピーナッツ油、ペクチン、ワセリン、ワセリンおよびラノリンアルコール類、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、

10

20

30

40

50

硝酸フェニル水銀、リン酸、ボラクリリンカリウム、ポロキサマー、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、ポリメタクリレート類、ポリ(メチルビニルエーテル/無水マレイン酸)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体類、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ステアリン酸ポリオキシエチレン類、酢酸フタル酸ポリビニル、ポリビニルアルコール、アルギン酸カリウム、安息香酸カリウム、重炭酸カリウム、塩化カリウム、クエン酸カリウム、水酸化カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、ソルビン酸カリウム、ポビドン、プロピオン酸、没食子酸プロピル、炭酸プロピレン、プロピレングリコール、アルギン酸プロピレングリコール、プロピルパラベン、2-ピロリドン、ラフィノース、サッカリン、サッカリンナトリウム、サポナイト、セサミ油、シェラック、シメチコン、酢酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム二水和物、シクラミン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ナトリウムスターチグリコレート、フマル酸ステアリルナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビタンエステル類(ソルビタン脂肪酸エステル類)、ソルビトール、大豆油、スターチ、アルファ化デンプン、滅菌可能なトウモロコシスターチ、ステアリン酸、ステアリルアルコール、スクラロース、スクロース、圧縮糖、粉砂糖、粒状糖、スルホブチルエーテルb-シクロデキストリン、硫酸、サンフラワー油、硬質脂肪、座薬用ベース、タルク、酒石酸、テトラフルオロエタン(HFC)、タウマチン、チメロサル、チモール、二酸化チタン、トラガカント、トレハロース、トリアセチン、クエン酸トリブチル、トリエタノールアミン、クエン酸トリエチル、バニリン、水素化植物油、水、アニオン乳化性ワックス、カルナウバワックス、セチルエステルワックス、微結晶ワックス、ノニオン乳化性ワックス、白色ワックス、黄色ワックス、キサンタンガム、キシリトール、ゼイン、酢酸亜鉛、またはステアリン酸亜鉛でありうる。

【0075】

医薬組成物は、界面活性剤もしくは乳化剤、またはその組合せをさらに含むことができる。界面活性剤は、ポリソルベート、ポリマーグリコール、ソルビタンエステル、またはこれらの任意の組合せでありうる。一部の実施形態では、ポリソルベートはポリソルベート80でありうる。一部の実施形態では、ポリマーグリコールはポリエチレングリコールでありうる。界面活性剤は、TWEENでありうる。医薬組成物は、その分子量に対して特異的なポリエチレングリコールを含むことができる。医薬組成物は、保存剤を含むことができる。医薬組成物は、塩を含むことができる。塩は、無機塩である。医薬組成物は、抗真菌化合物またはその塩をさらに含むことができる。抗真菌化合物は、チメロサル、フェノール、塩化ベンゼトニウム、または2-フェノキシエタノールでありうる。医薬組成物は、キレート剤をさらに含むことができる。キレート剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)でありうる。医薬組成物は、緩衝剤をさらに含むことができる。緩衝剤は、コハク酸緩衝剤、トリス-酢酸-エチレンジアミン四酢酸(TAE)緩衝剤、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸(HEPES)緩衝剤、リン酸緩衝剤、リン酸ナトリウム緩衝剤、またはリン酸カリウム緩衝剤でありうる。医薬組成物は、滅菌水をさらに含むことができる。医薬組成物は、ヒトに、筋肉内投与することができる場合、医薬組成物は、約1週間から約30年続く免疫応答を誘発することができる。医薬組成物は、密封容器内に、約2~8の温度で、約24カ月間保存され、この密封容器が、約50%の相対湿度および1atmの大気圧を有する雰囲気中で保存された場合に、元の生物学的活性の少なくとも約60%を保持する。医薬組成物は、密封容器内に、約2~8の温度で、約24カ月間保存され、この密封容器が、約50%の相対湿度および1atmの大気圧を有する雰囲気下中で保存された場合に、元の生物学的活性の少なくとも約70%を保持することができる。医薬組成物は、密封容器内に、約2~8の温度で、約24カ月間保存され、この密封容器が、約50%の相対湿度および1atmの大

10

20

30

40

50

気圧を有する雰囲気中で保存された場合に、元の生物学的活性の少なくとも約 80 % を保持することができる。医薬組成物は、密封容器内に、約 2 ~ 8 の温度で、約 2 4 カ月間保存され、この密封容器が、約 50 % の相対湿度および 1 a t m の大気圧を有する雰囲気中で保存された場合に、元の生物学的活性の少なくとも約 90 % を保持することができる。

【 0 0 7 6 】

本明細書に記載されている多糖 - ポリペプチドコンジュゲートは、アジュバント化される。適切なアジュバントとして、水酸化アルミニウムゲル (a l u m) またはリン酸アルミニウムを挙げることができるが、カルシウム、マグネシウム、鉄または亜鉛の塩であってもよく、またはアシル化チロシン、もしくはアシル化糖、陽イオンとしてもしくは陰イオンとして誘導体化された多糖、もしくはポリホスファゼン (p o l y p h o p h a z e n e) の不溶性懸濁液であってもよい。アジュバントは 3 M - 0.52 でありうる。アルミニウム塩でアジュバント化される場合、アルミニウム塩の多糖に対する比は、ワクチン用量または配合において、10 : 1 (w / w) 未満、8 : 1 (w / w) 未満、または 2 : 1 (w / w) 超でありうる。

【 0 0 7 7 】

ワクチン用量におけるポリペプチドの量は、顕著な有害事象を有せずに免疫保護的応答を誘導することができる量として選択することができる。用量または配合は、0.1 ~ 100 μ g の多糖および / または多糖ポリペプチドコンジュゲートとして、0.1 ~ 50 μ g の多糖を含むことができる。多糖 - ポリペプチドコンジュゲートは、1 ~ 10 μ g の多糖、1 ~ 5 μ g の多糖、または 2 ~ 5 μ g の多糖を含むことができる。ワクチンにおけるポリペプチド含量は、1 ~ 100 μ g のポリペプチド、5 ~ 50 μ g のポリペプチド、または 5 ~ 25 μ g のポリペプチドの範囲内にありうる。

【 0 0 7 8 】

ワクチン投薬量は、1 回に 0.5 m L の注射として筋肉内に送達される多糖ポリペプチドコンジュゲートに対して 1 ~ 5 μ g の多糖の範囲内でありうる。ワクチン投薬量は、リン酸アルミニウム (1 m g / m L) および 0.01 % のポリソルベート 80 を含むことができる。

使用方法

【 0 0 7 9 】

本明細書に記載されているサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、ワクチンにおいて使用するために製剤化することができる。本明細書に記載されているサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物は、ワクチンにおいて使用するために製剤化することができる。本明細書に記載されているサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物は、ワクチンにおいて使用することができる。ワクチンは対象に投与することができる。ワクチンは、S . p n e u m o n i a e を原因とする疾患、例えば、髄膜炎、肺炎、および肺炎球菌感染に関連する重篤な侵襲性疾患に対する予防投与として使用される。対象はヒトでありうる。対象またはヒトは、それを必要とする対象またはヒトでありうる。

【 0 0 8 0 】

サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、筋肉内注射によって投与することができる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、筋肉内、腹腔内、皮内もしくは皮下経路により、または口腔 / 胃腸、呼吸器もしくは泌尿生殖器への粘膜投与により、投与することができる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、坐剤により投与することができる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、鼻腔内に投与することができる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、投与後にオプソニン作用応答を誘発しうる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの血清型に対して、抗体の産生を誘発しうる。この抗体応答は、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの投与後に、i n v i t r o でのオプソニン作用アッセイによって測定することができる。

【 0 0 8 1 】

サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物は、筋肉内注射によって投与することができる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物は、筋肉内、腹腔内、皮内もしくは皮下経路により、または口腔 / 胃腸、呼吸器もしくは泌尿生殖器への粘膜投与により、投与することができる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物は、鼻腔内に投与することができる。医薬組成物は筋肉内に投与することができ、1週間から30年続く免疫応答を誘発しうる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートは、投与後にオプソニン作用応答を誘発しうる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物は、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの血清型に対して、抗体の産生を誘発しうる。この抗体応答は、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物の投与後に、*in vitro*でのオプソニン作用アッセイによって測定することができる。

10

【 0 0 8 2 】

例えば、対象に投与される医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした *S. pneumoniae* の血清型に由来する莢膜多糖またはその免疫原性断片を含むサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、血清型は、1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、または23 Fのうちの少なくとも1つではないか、または1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、または23 Fではなく、血清型は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、21、22、23、もしくは2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20（血清型20 Aおよび20 Bを含む）、またはこれらの組合せである。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20（血清型20 Aおよび20 Bを含む）からなる群から選択される少なくとも9つの血清型を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20（血清型20 Aおよび20 Bを含む）からなる群から選択される少なくとも10個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20（血清型20 Aおよび20 Bを含む）からなる群から選択される少なくとも11個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20（血清型20 Aおよび20 Bを含む）からなる群から選択される少なくとも12個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20（血清型20 Aおよび20 Bを含む）からなる群から選択される少なくとも13個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20（血清型20 Aおよび20 Bを含む）からなる群から選択される少なくとも14個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20（血清型

20

30

40

50

20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも15個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも16個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも17個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも18個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも19個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも20個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも21個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも22個の血清型を含むことができる。例えば、対象に投与される医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした*S. pneumoniae*の血清型に由来する莢膜多糖またはその免疫原性断片を含むサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、血清型は、1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、または23 Fのうちの少なくとも1つではないか、または1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、または23 Fではなく、血清型は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、21、22、23、もしくは2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38、および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)、またはこれらの組合せである。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38、および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも9つの血清型を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38、および血清群20(血清型20 Aおよび20 Bを含む)からなる群から選択される少なくとも10個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38、および血清群20(血清型20

10

20

30

40

50

Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも11個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも12個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも13個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも14個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも15個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも16個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも17個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも18個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも19個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも20個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも21個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも22個の血清型を含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、22F、23A、23B、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6C、8、9N、11A、12F、15A、15B、16F、22F、23A、23B、24F、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、

10

20

30

40

50

50

個を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む)、またはその組合せのうちの少なくとも 17 個を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む)、またはその組合せのうちの少なくとも 18 個を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 6 C と、1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) を含む少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、もしくは 36 個のさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 6 C と、1、3、4、6 A、6 B、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、33 F、34、35 F、35 B、38 または血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) を含む少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27 もしくは 28 個のさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 6 C と、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 または 30 個のさらなる血清型 1、3、4、6 A、6 B、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、22 F、23 A、23 B、23 F、24 F、24 B、33 F、34、35 F、35 B、38 または血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) とを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、38、および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む)、またはその組合せのうちの少なくとも 13 個を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、38、および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む)、またはその組合せのうちの少なくとも 14 個を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、38、および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む)、またはその組合せのうちの少なくとも 15 個を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される

10

20

30

40

50

医薬組成物は、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、38、および血清群 20（血清型 20 A および 20 B を含む）、またはその組合せのうちの少なくとも 16 個を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、38、および血清群 20（血清型 20 A および 20 B を含む）、またはその組合せのうちの少なくとも 17 個を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、38、および血清群 20（血清型 20 A および 20 B を含む）、またはその組合せのうちの少なくとも 18 個を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 6 C と、1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38、および血清群 20（血清型 20 A および 20 B を含む）、またはその組合せを含む少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、または 36 個のさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 6 C と、1、3、4、6 A、6 B、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、33 F、34、35 F、35 B、38、または血清群 20（血清型 20 A および 20 B を含む）を含む少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、または 28 個のさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 6 C と、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 または 30 個のさらなる血清型 1、3、4、6 A、6 B、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、22 F、23 A、23 B、23 F、24 F、24 B、33 F、34、35 F、35 B、38、または血清群 20（血清型 20 A および 20 B を含む）とを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 6 C と、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B から選択される少なくとも 1 つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 6 C と、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、20 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B から選択される少なくとも 1 つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型 6

10

20

30

40

50

Cと、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、20B、22F、23A、23B、33F、34、および35Bから選択される少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16個のさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、22F、23A、23B、33F、35B、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）から選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、22F、23A、23B、33F、35B、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）から選択される少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16個のさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、3、4、7F、8、9N、11A、12F、15A、15B、15C、16F、19A、22F、23A、23B、および35Bから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、1、3、4、6A、7F、8、9N、10A、11A、12F、14、19A、19F、22F、23A、23B、23F、24F、および33Fから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、3、4、6B、10A、15A、15B、19A、19F、22F、23F、24F、および35Bから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、9N、15A、15C、16F、23A、23B、および33Bから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、15A、15C、16F、23A、23B、および33Bから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、9N、15A、15C、16F、17F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、15A、15C、16F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。対象に投与される医薬組成物は、血清型6Cと、6C、8、9N、10A、11A、15A、15B、15C、16F、20A、22F、23A、23B、33F、および35Bから選択される少なくとも1つのさらなる血清型とを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。

【0083】

各投薬量は、0.5mLに製剤化することができる。製剤は、通常の生理食塩水を含むことができる。製剤は、6.5のpHを有することができる。製剤は、6.3から6.7または6.2から6.8のpHでありうる。製剤は、5.8のpHを有することができる。製剤は、5.5から6.1または5.6から6.0のpHでありうる。製剤は、0.001%から0.01%のポリソルベート80を含むことができる。

【0084】

2つの異なる医薬組成物を対象に投与することができる。第1の医薬組成物は、対象への第2の医薬組成物の投与後、少なくとも約4週、6週、2カ月、6カ月、8カ月、1年、2年、もしくは5年前、または少なくとも約4週、6週、2カ月、6カ月、8カ月、1

10

20

30

40

50

年、2年、もしくは5年後に、対象に投与することができる。第1の医薬組成物は、少なくとも4週齢、6週齢、12週齢、24週齢、6カ月齢、8カ月齢、10カ月齢、12カ月齢、14カ月齢、15カ月齢、16カ月齢、17カ月齢、18カ月齢、19カ月齢、20カ月齢、21カ月齢、22カ月齢、23カ月齢、2歳またはそれより高い年齢の対象に投与することができる。第1の医薬組成物は、4週齢から2歳の対象に投与することができる。第1の医薬組成物は、18歳から100歳の対象に投与することができる。第1の医薬組成物は、100歳またはそれより高い年齢の対象に投与することができる。一部の実施形態では、第2の医薬組成物は、第1の医薬組成物のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートのポリペプチドに対して、少なくとも約70%、80%、90%、95%、99%、もしくは100%の長さ相同性、約70%、80%、90%、95%、99%、もしくは100%の配列相同性、またはその組合せを有するポリペプチドを含むサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。例えば、第1の医薬組成物のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートのポリペプチドと第2の医薬組成物のサッカライド-コンジュゲートのポリペプチドは、CRM₁₉₇でありうる。他の実施形態では、第2の医薬組成物は、第1の医薬組成物のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートのポリペプチドに対して、70%未満の長さ相同性、70%未満の配列相同性、またはその組合せを有するポリペプチドを含むサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。

【0085】

一部の実施形態では、第1の医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、S. pneumoniaeの血清型に由来する莢膜多糖またはその免疫原性断片を含むサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、血清型は、1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、または23Fのうち少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または13個ではなく、血清型は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35F、35B、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）のうちの少なくとも1つ、またはその組合せである。第1の医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）からなる群から選択される少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24個の血清型を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）からなる群から選択される少なくとも10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24個の血清型を含むことができる。一部の実施形態では、第1の医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、S. pneumoniaeの血清型に由来する莢膜多糖またはその免疫原性断片を含むサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、血清型は、1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、または23Fのうち少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または13個ではなく、血清型は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35F、35B、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）のうちの少なくとも1つ、またはその組合せである。第1の医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24B、24F、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）からなる群から選択される少なくとも3、4、

10

20

30

40

50

5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24個の血清型を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35B、35F、38、および血清群20(20Aおよび20Bを含む)からなる群から選択される少なくとも10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24個の血清型を含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、22F、23A、23B、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、16F、22F、23A、23B、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、10A、11A、15A、15B、15C、22F、23A、24B、33F、35B、および38を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、8、9N、10A、11A、15A、15B、15C、16F、22F、23A、23B、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、8、9N、10A、11A、15A、15B、15C、16F、20B、22F、23A、23B、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、9N、15A、15C、16F、23A、23B、および33Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、15A、15C、16F、23A、23B、および33Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、9N、15A、15C、16F、17F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、15A、15C、16F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、22F、23A、23B、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、16F、22F、23A、23B、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、10A、11A、15A、15B、15C、22F、23A、24B、33F、35Bおよび38を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、22F、23A、23B、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第1の医薬組成物は、血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、16F、22F、23A、23B、33F、および35Bを含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。他の実施形態では、第1の医薬組成物は

10

20

30

40

50

、 1、 3、 4、 5、 6 A、 6 B、 7 F、 9 V、 1 4、 1 8 C、 1 9 A、 1 9 F、 および 2 3 F のうちの少なくとも 1 つである血清型を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、血清型 1、 3、 4、 5、 6 A、 6 B、 7 F、 9 V、 1 4、 1 8 C、 1 9 A、 1 9 F、 および 2 3 F を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。上述のように、第 1 の医薬組成物のいずれかを投与する場合、第 1 の医薬組成物は、対象に投与される第 2 の医薬組成物と別個のものでありうる。

【 0 0 8 6 】

一部の実施形態では、第 2 の医薬組成物は、 1、 3、 4、 5、 6 A、 6 B、 7 F、 9 V、 1 4、 1 8 C、 1 9 A、 1 9 F、 および 2 3 F のうちの少なくとも 1 つである血清型を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第 2 の医薬組成物は、血清型 1、 3、 4、 5、 6 A、 6 B、 7 F、 9 V、 1 4、 1 8 C、 1 9 A、 1 9 F、 および 2 3 F を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができる。第 2 の医薬組成物は、 2、 6 C、 8、 9 N、 1 0 A、 1 1 A、 1 2 F、 1 5 A、 1 5 B、 1 5 C、 1 6 F、 1 7 F、 2 2 F、 2 3 A、 2 3 B、 2 4 B、 2 4 F、 3 1、 3 3 F、 3 5 B、 3 5 F、 3 8 および血清群 2 0 (血清型 2 0 A および 2 0 B を含む) のうちの少なくとも 1 つである血清型を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、 2、 6 C、 8、 9 N、 1 0 A、 1 1 A、 1 2 F、 1 5 A、 1 5 B、 1 5 C、 1 6 F、 1 7 F、 2 2 F、 2 3 A、 2 3 B、 2 4 B、 2 4 F、 3 1、 3 3 F、 3 4、 3 5 B、 3 5 F、 3 8 および血清群 2 0 (2 0 A および 2 0 B を含む) のうちの少なくとも 1 つである血清型を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、 *S . p n e u m o n i a e* の血清型に由来する莢膜多糖またはその免疫原性断片を含む、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、血清型は、 1、 3、 4、 5、 6 A、 6 B、 7 F、 9 V、 1 4、 1 8 C、 1 9 A、 1 9 F、 または 2 3 F のうちの少なくとも 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 1 0、 1 1、 1 2、 または 1 3 個ではなく、血清型は、 2、 6 C、 8、 9 N、 1 0 A、 1 1 A、 1 2 F、 1 5 A、 1 5 B、 1 5 C、 1 6 F、 1 7 F、 2 2 F、 2 3 A、 2 3 B、 2 4 F、 2 4 B、 3 1、 3 3 F、 3 5 F、 3 5 B、 3 8 および血清群 2 0 (血清型 2 0 A および 2 0 B を含む) のうちの少なくとも 1 つであり、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、 2、 6 C、 8、 9 N、 1 0 A、 1 1 A、 1 2 F、 1 5 A、 1 5 B、 1 5 C、 1 6 F、 1 7 F、 2 2 F、 2 3 A、 2 3 B、 2 4 B、 2 4 F、 3 1、 3 3 F、 3 4、 3 5 B、 3 5 F、 3 8 および血清群 2 0 (血清型 2 0 A および 2 0 B を含む) からなる群から選択される少なくとも 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 1 0、 1 1、 1 2、 1 3、 1 4、 1 5、 1 6、 1 7、 1 8、 1 9、 2 0、 2 1、 2 2、 2 3、 または 2 4 個の血清型を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、ポリペプチドにコンジュゲートした、 *S . p n e u m o n i a e* の血清型に由来する莢膜多糖またはその免疫原性断片を含む、サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、血清型は、 1、 3、 4、 5、 6 A、 6 B、 7 F、 9 V、 1 4、 1 8 C、 1 9 A、 1 9 F、 または 2 3 F のうちの少なくとも 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 1 0、 1 1、 1 2、 または 1 3 個ではなく、血清型は、 2、 6 C、 8、 9 N、 1 0 A、 1 1 A、 1 2 F、 1 5 A、

10

20

30

40

50

15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 F、35 B、38 および血清群 20 (20 A および 20 B を含む) のうちの少なくとも 1 つであり、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 B、24 F、31、33 F、34、35 B、35 F、38、および血清群 20 (20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される少なくとも 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または 24 個の血清型を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F、38、および血清群 20 (20 A および 20 B を含む) からなる群から選択される少なくとも 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または 24 個の血清型を含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および 35 B を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および 35 B を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、22 F、23 A、24 B、33 F、35 B、および 38 を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、16 F、20 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、8、9 N、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、および 33 B を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、および 33 B を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、17 F、20 B、23 A、23 B、24 F、31、33 B、34、35 F、および 35 B を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第 1 の医薬組成物の血清型と第 2 の医薬組成物の血清型は別個のものである。第 2 の医薬組成物は、血清型 6 C、15 A、15 C、16 F、20 B、23 A、23 B、24 F、

10

20

30

40

50

3 1、3 3 B、3 4、3 5 F、および3 5 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第1の医薬組成物の血清型と第2の医薬組成物の血清型は別個のものである。第2の医薬組成物は、血清型6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および3 5 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第1の医薬組成物の血清型と第2の医薬組成物の血清型は別個のものである。第2の医薬組成物は、血清型6 C、8、9 N、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 6 F、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および3 5 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第1の医薬組成物の血清型と第2の医薬組成物の血清型は別個のものである。第2の医薬組成物は、血清型6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、2 2 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、3 3 F、および3 5 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第1の医薬組成物の血清型と第2の医薬組成物の血清型は別個のものである。第2の医薬組成物は、血清型6 C、1 0 A、1 1 A、1 5 A、1 5 B、1 5 C、2 2 F、2 3 A、2 4 B、3 3 F、3 5 Bおよび3 8を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第1の医薬組成物の血清型と第2の医薬組成物の血清型は別個のものである。第2の医薬組成物は、血清型6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および3 5 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第1の医薬組成物の血清型と第2の医薬組成物の血清型は別個のものである。第2の医薬組成物は、血清型6 C、8、9 N、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 6 F、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および3 5 Bを含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含むことができ、第1の医薬組成物の血清型と第2の医薬組成物の血清型は別個のものである。

10

20

【0087】

他の実施形態では、第1の医薬組成物と第2の医薬組成物は、少なくとも約4週間あけて、少なくとも約6週間あけて、少なくとも約2カ月あけて、少なくとも約3カ月あけて、少なくとも約4カ月あけて、少なくとも約5カ月あけて、少なくとも約6カ月あけて、少なくとも約7カ月あけて、少なくとも約8カ月あけて、少なくとも約9カ月あけて、少なくとも約10カ月あけて、少なくとも約11カ月あけて、少なくとも約1年あけて、少なくとも約1.5年あけて、少なくとも約2年あけて、少なくとも約5年あけて、少なくとも約10年あけて、少なくとも約15年あけて、少なくとも約20年あけて、または少なくとも約30年あけて投与することができる。

30

【0088】

一部の実施形態では、第1の医薬組成物の血清型は、第2の医薬組成物の血清型とは異なる細菌に由来しうる。例えば、第1の組成物の血清型は*Streptococcus pneumoniae*に由来する場合があります、第2の組成物の血清型は*Neisseria meningitidis*、*Salmonella enterica*、または*Haemophilus influenzae*に由来する場合があります。第1の医薬組成物の血清型は*Neisseria meningitidis*、*Salmonella enterica*、または*Haemophilus influenzae*に由来する場合があります、第2の医薬組成物の血清型は*Streptococcus pneumoniae*に由来する場合があります。

40

【0089】

一部の実施形態では、第1の医薬組成物の血清型は、第2の医薬組成物の血清型と同じ細菌に由来しうる。例えば、第1の医薬組成物は、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および23 Fのうちの少なくとも1つを含むことができ、第2の医薬組成物は、*Streptococcus pneumoniae*由来の2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F 38および血清群20（血

50

清型 20 A および 20 B を含む) のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F、38 および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) のうちの少なくとも 1 つを含むことができ、第 2 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および 23 F のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および 23 F のうちの少なくとも 1 つを含むことができ、第 2 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F、38、および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F、38、および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) のうちの少なくとも 1 つを含むことができ、第 2 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および 23 F のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および 23 F のうちの少なくとも 1 つを含むことができ、第 2 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B のうちの少なくとも 1 つを含むことができ、第 2 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および 23 F のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および 23 F のうちの少なくとも 1 つを含むことができ、第 2 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、35 B および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、35 B および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) のうちの少なくとも 1 つを含むことができ、第 2 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および 23 F のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および 23 F のうちの少なくとも 1 つを含むことができ、第 2 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の 6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、35 B および血清群 20 (血清型 20 A および 20 B を含む) のうちの少なくとも 1 つを含むことができる。第 1 の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae 由来の

10

20

30

40

50

50

ptococcus pneumoniae由来の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含むことができる。第1の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含むことができ、第2の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型6C、15A、15C、16F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bを含むことができる。第1の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型6C、15A、15C、16F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bを含むことができ、第2の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含むことができる。第1の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含むことができ、第2の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型6C、8、9N、10A、11A、15A、15B、15C、16F、20A、22F、23A、23B、33F、および35Bを含むことができる。第1の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型6C、8、9N、10A、11A、15A、15B、15C、16F、20A、22F、23A、23B、33F、および35Bを含むことができ、第2の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含むことができる。第1の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含むことができ、第2の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、22F、23A、23B、33F、35B、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含むことができる。第1の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、22F、23A、23B、33F、35B、および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含むことができ、第2の医薬組成物は、Streptococcus pneumoniae由来の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含むことができる。

【0090】

S. pneumoniaeの異なる血清型は、異なる地理的地域においてより広がっているかまたは流行している場合がある。例えば、血清型のある特定の群は、通常、米国およびカナダで肺炎球菌疾患を引き起こしうる。この群の血清型は、欧州、中東、北アフリカ、日本および韓国とは異なる場合がある。例えば、血清型3、4、6A、6B、6C、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、19F、19A、20A、22F、23A、23B、33F、35F、35B、および38を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物の対象への投与によって、米国および/またはカナダの対象のS. pneumoniae疾患に対する保護を改善することができる。血清型3、4、6A、6B、6C、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、19F、19A、22F、23A、23B、33F、35F、35B、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）を含む、複数のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物の対象への投与によって、米国および/またはカナダの対象のS. pneumoniae疾患に対する保護を改善することができる。血清型1、3、4、6A、6B、6C、7F、8、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、16F、18C、19F、19A、22F、23F、23A、23B、24F、33F、35F、35B、および38

を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物の対象への投与によって、欧州、中東、および/または北アフリカの対象の *S. pneumoniae* 疾患に対する保護を改善することができる。血清型 3、4、6 A、6 B、6 C、7 F、10 A、11 A、14、15 A、15 B、15 C、19 F、19 A、22 F、23 F、23 A、24 F、35 F、35 B、および 38 を含む、複数のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物の対象への投与によって、日本および/または韓国の対象の *S. pneumoniae* 疾患に対する保護を改善することができる。さらに、侵襲性臨床疾患は、血清型 20 B (血清型 20 A ではなく) によって引き起こされる場合がある。対象は、上記に示したように、特定の地理的位置に居住するヒトであってもよく、または上記で示したように、特定の地理的位置を訪問しているヒトであってもよい。

10

【0091】

投与の方法は、対象に第1のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物を投与するステップ、第1のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物を投与するステップの少なくとも4週間後に、対象に第2のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物を投与するステップを含むことができ、第1のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物は、第2のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物の第2のポリペプチドに対して少なくとも約70%、80%、90%、95%、99%、もしくは100%の長さ相同性、約70%、80%、90%、95%、99%、もしくは100%の配列相同性、またはその組合せを有する第1のポリペプチドを含み、第1のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物は第1の血清型を含み、第2のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物は第2の血清型を含み、第1の血清型と第2の血清型とは異なる。一部の実施形態では、第1の血清型は、第2の血清型と同じ細菌に由来する。例えば、第1の医薬組成物のサッカライド - コンジュゲートのポリペプチドと第2の医薬組成物のサッカライド - コンジュゲートのポリペプチドはCRM₁₉₇でありうる。他の実施形態では、第2の医薬組成物は、第1の医薬組成物のサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのポリペプチドに対し、約70%未満の長さ相同性、約70%未満の配列相同性、またはその組合せを有するポリペプチドを含むサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む。

20

【0092】

他の実施形態では、本明細書に記載されている方法のいずれかを行うことにより、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのサッカライドに対する抗体応答によって測定して、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含有する第1のワクチンによって伝達される免疫の約50%、40%、30%、20%、10%、5%、4%、3%、2%、または1%より多くの抑制が生じない場合があり、抗体応答は、抗体力価を測定することによって測定される。

30

サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのキット

【0093】

本明細書に記載されているサッカライド - ポリペプチドコンジュゲートおよび医薬組成物は、キットに含有されうる。キットは、使用のための説明書をさらに含むことができる。サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートおよび/または医薬組成物は、容器内に保存することができる。容器は、シリンジでありうる。容器は、バイアルでありうる。バイアルは、2 mL のハウケイ酸ガラスバイアルでありうる。バイアルは、シリコン処理されていない、3 mL の USP Type I ガラスバイアルでありうる。上部は、アルミニウムのクリンプトップでありうる。容器は、ゴム栓または可撓性の再度閉めることが可能な材料で作製された栓を有するバイアルでありうる。容器は、ストッパー付きバイアルでありうる。ストッパーは、シリコン処理されていないストッパーでありうる。バイアルは、0.6 mL の充填量を有する場合がある。抽出可能な体積は、0.5 mL でありうる。

40

【実施例】

【0094】

以下の実施例は、本開示の一部の態様をさらに説明するために含まれるものであり、本

50

明細書に記載されている実施形態の範囲を限定するために使用されるべきではない。

(実施例 1)

細胞バンクを確立する方法

【0095】

この実施例は、多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチン用の多糖を生成する際に使用するための *S. pneumoniae* 株に関する細胞バンクの確立について示す。表 1 または図 11A ~ 11F の多糖 (すなわち、血清型 1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、35F、35B、または 38 および血清群 20 (血清型 20A および 20B を含む) 由来の多糖) を生成する任意の菌株は、この方法によって細胞バンクとして確立される。*S. pneumoniae* 株は、疾病管理予防センター (Center for Disease Control and Prevention) (CDC) (米国)、またはヨーテボリ大学微生物株保存機関 (Culture Collection, University of Gothenburg) (CCUG) のいずれかによって提供される。細胞バンクのプロセスを図 2 に示す。*S. pneumoniae* の菌株のバイアルを播種し、次いで、寒天プレート上で終夜増殖させる。単一コロニーをこのプレートから選択し、終夜増殖させるために、新たな寒天プレート上にストリークする。このプロセスを 3 回繰り返し、フラスコに播種してインキュベートする前に菌株を精製する。播種フラスコを十分な時間増殖させた後、遠心分離によってフラスコの内容物を回収する。遠心分離の産物を約 20% のグリセロール培地に再懸濁し、次いで、クライオジェニックバイアルに分注する。クライオジェニックバイアルに細胞バンクを収容し、使用するまで - 70 で保存する。

【0096】

血清型 6C の多糖を生成する *S. pneumoniae* 株は、アラバマ大学バーミングハム校 (University of Alabama, Birmingham) (UAB) によって獲得され、6C 細胞バンクを確立した。細胞バンクのプロセスを図 2 に示す。6C 多糖血清型として、*S. pneumoniae* の菌株のバイアルを播種し、次いで、寒天プレート上で終夜増殖させる。単一コロニーをこのプレートから選択し、終夜増殖させるために、新たな寒天プレート上にストリークする。このプロセスを 3 回繰り返し、フラスコに播種してインキュベートする前に菌株を精製する。播種フラスコを十分な時間増殖させた後、遠心分離によってフラスコの内容物を回収する。遠心分離の産物を約 20% のグリセロール培地に再懸濁し、次いで、クライオジェニックバイアルに分注する。クライオジェニックバイアルに各菌株に対する細胞バンクを収容し、使用するまで - 70 で保存する。

【0097】

血清型 8 の多糖、血清型 10A の多糖、血清型 11A の多糖、血清型 12F の多糖、血清型 22F の多糖、または血清型 33F の多糖を生成する *S. pneumoniae* 株は、疾病管理予防センター (CDC) (米国)、またはヨーテボリ大学微生物株保存機関 (CCUG) のいずれかによって獲得され、細胞バンクを確立した。細胞バンクのプロセスを図 2 に示す。各多糖血清型として、*S. pneumoniae* の菌株のバイアルを播種し、次いで、寒天プレート上で終夜増殖させた。単一コロニーをこのプレートから選択し、終夜増殖させるために、新たな寒天プレート上にストリークした。このプロセスを 3 回繰り返し、フラスコに播種してインキュベートする前に菌株を精製した。播種フラスコを十分な時間増殖させた後、遠心分離によってフラスコの内容物を回収した。遠心分離の産物を約 20% のグリセロール培地に再懸濁し、次いで、クライオジェニックバイアルに分注した。クライオジェニックバイアルに各菌株に対する細胞バンクを収容し、使用するまで - 70 で保存した。

(実施例 2)

多糖を単離および精製する方法

【 0 0 9 8 】

この実施例は、多糖 - C R M₁₉₇ コンジュゲートワクチンにおいて使用するために、多糖を細胞バンクから単離および精製する方法について示す。表 1 または図 1 1 A ~ 1 1 F の多糖（すなわち、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 A、1 9 F、2 3 F、6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、1 6 F、1 7 F、2 2 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、2 4 B、3 1、3 3 F、3 4、3 5 F、3 5 B、または 3 8 および血清群 2 0（血清型 2 0 A および 2 0 B を含む）由来の多糖）はいずれも、この方法によって単離および精製する。多糖の単離および精製のためのプロセスを図 4 に示す。実施例 1 に記載したように生成した細胞バンクのバイアルを使用して、適当な培養培地を含有するフラスコを接種し、終夜インキュベートする。この培養物を使用して、発酵器での発酵のための新たな培養に播種する。その菌株に適当な条件下でこの培養物を増殖させる。発酵後、細胞を不活性化させ、次いで、デオキシコレートで処理して細胞を破り、莢膜多糖を放出させる。次に、遠心分離によってデブリを除去し、0.45 μm フィルターを通すデブス濾過ステップに供し、無細胞ブロスを採取する。次いで、生成物を精製し、多糖サイズを決定する。生成物に関する、純度アッセイおよび菌株不活性化の確認（プレーティング後の無増殖）などの品質管理検査を実施する。

10

【 0 0 9 9 】

血清型 8、血清型 1 0 A、血清型 1 1 A、血清型 1 2 F、血清型 2 2 F、または血清型 3 3 F を生成する *S. pneumoniae* 株の細胞バンクを使用して、適当な培養培地を含有するフラスコを接種し、終夜インキュベートする。この培養物を使用して、発酵器での発酵のための新たな培養に播種する。その特定の菌株に適当な条件下でこの培養物を増殖させた。発酵後、細胞を不活性化させ、次いで、デオキシコレートで処理して細胞を破り、莢膜多糖を放出させる。次に、遠心分離によってデブリを除去し、0.45 μm フィルターを通すデブス濾過ステップに供し、無細胞ブロスを採取した。次いで、生成物を精製し、多糖サイズを決定した。生成物に関する、純度アッセイおよび菌株不活性化の確認（プレーティング後の無増殖）などの品質管理検査を実施した。

20

（実施例 3）

C R M₁₉₇ の生成方法

【 0 1 0 0 】

この実施例は、サッカライド - ポリペプチドワクチンにおいて使用するため C R M₁₉₇（配列番号 1）の生成について示し、これを図 3 に示す。C R M₁₉₇ のワーキング細胞バンクからのバイアルを適当な培養培地を含有するフラスコに播種し、終夜インキュベートした。発酵培養物を遠心分離し、内容物を回収し、清澄化し、次いで、0.2 μm フィルターを通して濾過した。濾液を約 1 0 倍に濃縮して、次いで、透析濾過して緩衝液を交換し、夾雑物を除去した。適当な孔径の膜を使用する精密濾過によってタンパク質をさらに精製した。次いで、陰イオン交換クロマトグラフィーによって濾液をさらに精製し、続いて、硫酸アンモニウム沈殿し、濾過した（0.45 μm）。疎水性クロマトグラフィーを使用する最終精製を行い、高度に精製された C R M₁₉₇ タンパク質を濃縮および透析濾過し、次いで、0.2 μm フィルターに通して濾過した。生成物は、表 1 または図 1 1 A ~ 1 1 F に列挙した任意の多糖（すなわち、血清型 1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 A、1 9 F、2 3 F、6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、1 6 F、1 7 F、2 2 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、2 4 B、3 1、3 3 F、3 4、3 5 F、3 5 B、3 8 および血清群 2 0（血清型 2 0 A および 2 0 B を含む）由来の多糖）などの多糖と併せて使用するまで - 7 0 °C で保存した。生成物に関して、品質管理検査を実施して、濃度（Lowry NLT 15 mg / mL に対する B C A）、純度（純度 9 5 % 以上の標的に関する S D S - P A G E ゲル）、C R M₁₉₇ の同定の確認（モノクローナル抗体を使用する）、サイズの評価（約 5 8 k D a の標的に関する S D S - P a g e）、エンドキシニンレベルの評価（1 I U / μg 未満のタンパク質を標的とする L A L k i t）、毒性欠如の評価（V e r o 細胞毒性または D T 酵

30

40

50

素検査；モルモットで非致死性）、pHの評価（メーター、 6.5 ± 0.2 の標的）、および外観の評価（清澄な液体を視覚的に標的とする）を評価した。

（実施例4）

コンジュゲーション方法

【0101】

この実施例は、CDAPコンジュゲーション化学を介する莢膜多糖のポリペプチドへのコンジュゲーションを示す。多糖は、実施例2に記載されているように単離し、解凍する。ポリペプチドは、以下のいずれかから選択される：ジフテリアおよび破傷風トキソイド、およびその変異体（例えば、DT、CRM₁₉₇、TT）、コレラトキソイド、百日咳トキソイド、不活性化もしくは変異肺炎球菌ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質A、肺炎球菌接着タンパク質A、肺炎球菌リポタンパク質PsaA、C5aペプチダーゼ群Aもしくは群Bの連鎖球菌、無莢膜型H. influenzae P4タンパク質、無莢膜型H. influenzae P6タンパク質、M. catarrhalisのuspA、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）、N. meningitidis由来のOMP C、精製ツベルクリンタンパク質誘導体（PPD）、H. influenzae由来のタンパク質D、またはそのいずれかの断片。多糖は、CDAP溶液中でCDAP化学によって活性化される。ポリペプチドを活性化多糖に添加し、次いで、コンジュゲーション反応をクエンチする。反応混合物を濾過し、透析濾過し、濃縮する。次いで、多糖ポリペプチドコンジュゲートをゲル濾過クロマトグラフィーを使用して分離する。次いで、これらのコンジュゲートを濃縮して最終の多糖ポリペプチドコンジュゲートとする。

（実施例5）

多糖 - CRM₁₉₇のコンジュゲーション方法

【0102】

この実施例は、CDAPコンジュゲーション化学を介する莢膜多糖のCRM₁₉₇へのコンジュゲーションを示す。単離された多糖は、表1もしくは図11A～11Fに記載されている任意の多糖（すなわち、血清型1、2、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、34、35F、35B、38および血清群20（血清型20Aおよび20Bを含む）由来の多糖）、または実施例2に記載されている任意の多糖であり、CRM₁₉₇は実施例3に記載されている。コンジュゲーションのプロセスを図5に示す。多糖およびCRM₁₉₇を解凍する。多糖をCDAP溶液と混合して、次いで、多糖活性化のための適当な温度でインキュベートする。CRM₁₉₇の算出量を添加して活性化多糖とする。次いで、この反応を、グリシンまたは任意の他の適切なクエンチング試薬を使用してクエンチする。コンジュゲーション反応混合物を濾過し、透析濾過し、濃縮して多糖 - CRM₁₉₇コンジュゲートとする。次いで、多糖 - CRM₁₉₇コンジュゲートをゲル濾過クロマトグラフィーによって精製する。多糖 - CRM₁₉₇コンジュゲートを含有する画分をプールし、濃縮し、次いで、0.2 μmフィルターを通して濾過する。生成物を2～8 で保存する。

【0103】

表1および実施例2に記載されている血清型8、血清型10A、血清型11A、血清型12F、血清型22F、または血清型33F由来の単離された多糖、および実施例3に記載されているCRM₁₉₇を解凍した。血清型8、血清型10A、血清型11A、血清型12F、血清型22F、または血清型33F由来の多糖をCDAP溶液と混合して、次いで、多糖活性化のための適当な温度でインキュベートした。CRM₁₉₇の算出量を添加して活性化多糖とした。次いで、この反応を、グリシンまたは任意の他の適切なクエンチング試薬を使用してクエンチした。コンジュゲーション反応混合物を濾過し、透析濾過し、濃縮して多糖 - CRM₁₉₇コンジュゲートとした。次いで、多糖 - CRM₁₉₇コンジュゲートをゲル濾過クロマトグラフィーによって精製した。多糖 - CRM₁₉₇コンジュゲートを含有する画分をプールし、濃縮し、次いで、0.2 μmフィルターを通して濾過した。生成物を2～8 で保存する。

(実施例6)

ワクチン組成物中の多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートの組合せ

【0104】

この実施例は、多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチンにおいて使用される多糖の組合せを示す。各多糖の血清型は、CRM₁₉₇ に個々にコンジュゲートし、多糖 CRM₁₉₇ コンジュゲートを生成する。各血清型に対する多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートを組み合わせてワクチン組成物とする。例示的な多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲート血清型の組合せについて、以下の表2を参照のこと。

表2．多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチンにおける多糖の組合せ

【表2 - 1】

多糖血清型の組合せのリスト および
1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, および 23F
6C, 8, 9N, 10A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 22F, 23A, 23B, 33B, および 33F
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B
6C, 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, および 35B
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, および 35B
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B
6C, 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B

10

20

30

40

50

多糖血清型の組合せのリスト
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, および 35B
6C, 10A, 11A, 15A, 15B, 15C, 22F, 23A, 24B, 33F, 35B および 38
6C, 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B
1, 3, 4, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 19F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, 35F, 35B, および 38
3, 4, 6C, 7F, 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 19A, 22F, 23A, 23B, および 35B
1, 3, 4, 6A, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 19A, 19F, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, および 33F
3, 4, 6B, 6C, 10A, 15A, 15B, 19A, 19F, 22F, 23F, 24F, および 35B
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 20A, 23A, 23B, 24F, 31, 34, 35F, および 38
6C, 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 34, 35F, および 38
6C, 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, および 33B
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, および 33B
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 33B, および 35B
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 17F, 20A, 23A, 23B, 33B, 34, 35F, 35B, 24F, および 31
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 17F, 20B, 23A, 23B, 33B, 34, 35F, 35B, 24F, および 31
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 33B, 35F, および 35B
1, 3, 4, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 19F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, 35F, 35B, および 38
1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35F, 35B, および 38
1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 18C, 20A, 22F, 23F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35F, 35B, および 38
6C, 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 31, 33A, 34, 35F, および 38
1, 4, 6A, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 31, 33F, 33A, 34, 35B, 35F, 38
1, 3, 4, 6A, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 33A, 34, 35B, 35F, および 38
1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 20B, および 23F
6C, 8, 9N, 10A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 20B, 22F, 23A, 23B, 33B, および 33F
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 20B, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B

40

【表 2 - 3】

多糖血清型の組合せのリスト	
6C, 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, および 35B	
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, および 35B	
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 20B, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B	
6C, 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 20B, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B	
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 20B, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B	
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, および 35B	10
6C, 10A, 11A, 15A, 15B, 15C, 20B, 22F, 23A, 24B, 33F, 35B, および 38	
6C, 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 20B, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B	
1, 3, 4, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 19F, 19A, 20A, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, 35F, 35B, および 38	
3, 4, 6C, 7F, 8, 9N, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 19A, 20B, 22F, 23A, 23B, および 35B	
1, 3, 4, 6A, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, および 33F	20
3, 4, 6B, 6C, 10A, 15A, 15B, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, 24F, および 35B	
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 20A, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 34, 35F, および 38	
6C, 15A, 15C, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 34, 35F, および 38	
6C, 15A, 15C, 16F, 20B, 23A, 23B, および 33B	
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 20B, 23A, 23B, および 33B	
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 20B, 23A, 23B, 33B, および 35B	
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 17F, 20A, 20B, 23A, 23B, 33B, 34, 35F, 35B, 24F, および 31	
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 20B, 23A, 23B, 33B, 35F, および 35B	30
1, 3, 4, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 19F, 19A, 20A, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, 35F, 35B, および 38	
1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19F, 19A, 20A, 20B, 22F, 23F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35F, 35B, および 38	
1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 18C, 20A, 20B, 22F, 23F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35F, 35B, および 38	
6C, 15A, 15C, 16F, 20B, 23A, 23B, 31, 33A, 34, 35F, および 38	
1, 4, 6A, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19F, 19A, 20A, 20B,	40

【表 2 - 4】

多糖血清型の組合せのリスト	
22F, 23A, 23B, 31, 33F, 33A, 34, 35B, 35F, 38	
1, 3, 4, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 19F, 19A, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 33F, 35F, 35B, および 38	
6C, 9N, 15A, 15C, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 34, 35F, および 38	
1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19F, 19A, 20B, 22F, 23F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35F, 35B, および 38	10
1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 18C, 20B, 22F, 23F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35F, 35B, および 38	
1, 4, 6A, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19F, 19A, 20B, 22F, 23A, 23B, 31, 33F, 33A, 34, 35B, 35F, 38	
1, 3, 4, 6A, 6C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15C, 16F, 17F, 19F, 19A, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 33A, 34, 35B, 35F, および 38	
6C, 15A, 15C, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 33B, 34, 35F, および 35B	20
6C, 8, 9N, 10A, 11A, 15A, 15B, 15C, 16F, 20A, 22F, 23A, 23B, 33F, および 35B	

(実施例 7)

多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチンの製剤

【0105】

この実施例は、多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチンとしての製剤を示す。実施例 5 からの多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートの任意の組合せ、または実施例 6 に列挙された組合せを、ワクチン組成物中で使用する。多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートに加えて、ワクチンは、通常の生理食塩水および 6.5 ± 0.2 の pH を有する 0.01 % のポリソルベート 80 から構成される。多糖 CRM₁₉₇ ワクチン組成物のこの製剤は、アルミニウム

30

(実施例 8)

多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチンの製剤化のためのプロセス

【0106】

この実施例は、多糖 CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチンに関する製剤化プロセスを示す。多糖 CRM₁₉₇ コンジュゲートを上記実施例に記載されているように調製する。製剤化プロセスを図 6 に示す。0.9 % w/v の滅菌生理食塩水を製剤化容器に添加する。それぞれの種類のコンジュゲートを別々に滅菌し、適当な体積の、それぞれ一価のバルクの多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートを製剤化容器に一度に 1 回添加する（体積は、多糖濃度に対するものである）。1 N の HCl または 1 N の NaOH を使用して、pH を 6.5 ± 0.2 に調整する。任意選択で、多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲート混合物にリン酸アルミニウムなどのアジュバントを添加し、1 mg/mL の最終濃度とする。滅菌生理食塩水の算出体積を添加して、適当な最終濃度として、次いで、混合物をおよそ 2 時間ブレンダーで攪拌する。次いで、バルク容器内の配合物を充填機に加え、充填し、栓をして、最終のワクチン生成物のバイアルを密封する。次いで、これらのバイアルを検査し、標識し、流通用に梱包する。このプロセスの間、ワクチンの pH、外観およびワクチンの無菌性をモニターする。充填、密栓、および密封ステップにおいて、外観、pH、多糖の同一性、CRM₁₉₇ の同一性、無菌性、サッカライド含量、総タンパク質含量、エンドキシン含量、発熱物質含量、一般的安全性、浸透圧、および抽出可能体積を評価する。各血清型の CRM₁₉₇ コ

40

50

ンジュゲートに対して 1 ～ 5 マイクログラムの多糖が、バイアル中のワクチン 0.5 mL 中に含有される。

(実施例 9)

ウサギの毒物学安全性研究

【0107】

この実施例は、ワクチンの安全性を評価するために使用されるウサギの毒物学研究について示す。多糖ポリペプチドコンジュゲートは、上記実施例 1、2、3、および 5 に従って生成され、血清型 6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、22F、23A、23B、33F、および 35B に由来し、CRM₁₉₇ にコンジュゲートする *S. pneumoniae* の多糖を含む。あるいは、多糖ポリペプチドコンジュゲートは、上記実施例 1、2、3、および 5 に従って生成され、血清型 6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、20B、22F、23A、23B、33F、および 35B に由来し、CRM₁₉₇ にコンジュゲートする *S. pneumoniae* の多糖を含む。これらの多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートを、実施例 6 および 7 に従って製剤化されたワクチン中で使用する。この多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチンを、1、22、43、64、および 85 日目に、5 カ月齢（性別毎に 10 頭）のウサギに、右大腿筋への注射 1 回当たり 0.5 mL の用量で、筋肉内投与する。0.9% の塩化ナトリウム 0.5 mL を対照群（性別毎に 10 頭）に注射する。アジュバントとしてリン酸アルミニウム 0.125 mg を ALP04 群（性別毎に 10 頭）に注射する。最後の注射の後、5 頭の動物 / 性別 / 群において、4 週間の無投与回復期間を設ける。処置に関連する致死率、および相対的摂食量、眼底検査のパラメーター、心拍数、呼吸数、肉眼形態または器官重量における任意の他の毒性学的に関連する変化を評価して、全身毒性の欠如を裏付ける。注射部位を、反応および任意の慢性的炎症について解析する。多糖 CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチンにおけるそれぞれの多糖に特異的な血清抗体が、試験群においてみられない。

【0108】

多糖ポリペプチドコンジュゲートは、上記実施例 1、2、3、および 5 に従って生成され、血清型 6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、22F、23A、23B、33F、および 35B に由来し、CRM₁₉₇ にコンジュゲートする *S. pneumoniae* の多糖を含む。あるいは、多糖ポリペプチドコンジュゲートは、上記実施例 1、2、3、および 5 に従って生成され、血清型 6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、20B、22F、23A、23B、33F、および 35B に由来し、CRM₁₉₇ にコンジュゲートする *S. pneumoniae* の多糖を含む。これらの多糖 - CRM₁₉₇ コンジュゲートを、実施例 6 および 7 に従って製剤化されたワクチン中で使用する。この多糖 CRM₁₉₇ コンジュゲートワクチンを、リン酸アルミニウムアジュバントの有無にかかわらず、5 カ月齢の 1 群当たり 3 頭の雄のウサギの左大腿筋に、1 回 0.5 mL の注射として、筋肉内投与する。0.9% の塩化ナトリウム 0.5 mL を対照群（3 頭の雄）に投与する。処置に関連する致死率、体重の変化、相対的摂食量、または処置に関連する巨視的もしくは微視的病変について評価する。

(実施例 10)

ワクチンの組成物および投与方法

【0109】

この実施例は、ワクチン組成物およびそのワクチン組成物の投与方法を示す。水性ワクチン組成物は、ジフテリアおよび破傷風トキソイド、およびその変異体（例えば、DT、CRM₁₉₇、TT）、コレラトキソイド、百日咳トキソイド、不活性化もしくは変異肺炎球菌ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質 A、肺炎球菌接着タンパク質 A、肺炎球菌リポタンパク質 PsA、C5a ペプチダーゼ群 A もしくは群 B の連鎖球菌、無莢膜型 H. influenzae P4 タンパク質、無莢膜型 H. influenzae P6 タンパク質、M. catarrhalis の uspA、キーホールリンペットヘモシアニン（K

10

20

30

40

50

L H)、N . m e n i n g i t i d i s由来のO M P C、精製ツベルクリンタンパク質誘導体 (P P D)、H . i n f l u e n z a e由来のタンパク質D、もしくはそのいずれかの断片のいずれか1つにコンジュゲートした表1からの任意の血清型に由来する莢膜多糖を含む免疫原性多糖ポリペプチドコンジュゲート；または実施例6に記載されている多糖ポリペプチドコンジュゲートの任意の組合せから構成される。水性ワクチンは、対象に筋肉内から送達される1回0.5mLの注射中に、多糖ポリペプチドコンジュゲートに対して1~4マイクログラムの各血清型の多糖、リン酸アルミニウム(1mg/mL)、および0.01%のポリソルベート80を含有するよう製剤化される。このワクチンは、4週齢から2歳までの小児である対象に投与される。このワクチンは、2歳から18歳までの小児である対象に投与される。このワクチンは、少なくとも50歳の成人である対象に投与される。

10

(実施例11)

米国およびカナダにおける流行性S . p n e u m o n i a e血清型に対する保護のためのワクチン接種

【0110】

この実施例は、米国および/またはカナダに居住しているかまたは訪問している対象に関して、S . p n e u m o n i a eに対する保護をもたらす対象のワクチン接種について示す。水性ワクチン組成物は、S . p n e u m o n i a eの血清型3、4、6A、6C、7F、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、19F、19A、22F、23A、23B、33F、35F、35B、38および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)、例えば、血清型6C、8、9N、11A、12F、15A、15B、16F、22F、23A、23B、33F、および35B由来の莢膜多糖を含む免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。水性ワクチンは、1~5マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。1回0.5mL用量の水性ワクチンを、筋肉内注射により対象に与える。投与後、米国およびカナダで流行しているS . p n e u m o n i a e疾患に対する対象の免疫が改善される。

20

(実施例12)

欧州、中東、および北アフリカで流行しているS . p n e u m o n i a eの血清型に対する保護のためのワクチン接種

30

【0111】

この実施例は、欧州、中東、および/または北アフリカに居住しているかまたは訪問している対象に関して、S . p n e u m o n i a eに対する保護をもたらすワクチン組成物を示す。水性ワクチン組成物は、S . p n e u m o n i a eの血清型1、3、4、6A、6B、6C、7F、8、9N、10A、11A、12F、14、15A、15B、16F、18C、19F、19A、22F、23F、23A、23B、24F、33F、35F、35B、および38、例えば、血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、22F、23A、23B、24F、33F、および35F由来の莢膜多糖を含む免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。水性ワクチンは、1~5マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。1回0.5mL用量の水性ワクチンを、筋肉内注射により対象に与える。投与後、欧州、中東、および北アフリカで流行しているS . p n e u m o n i a e疾患に対する対象の免疫が改善される。

40

(実施例13)

日本および韓国で流行しているS . p n e u m o n i a eの血清型に対する保護のためのワクチン接種

【0112】

この実施例は、日本および/または韓国に居住しているかまたは訪問している対象に関して、S . p n e u m o n i a eに対する保護をもたらすワクチン組成物を示す。水性ワクチン組成物は、S . p n e u m o n i a eの血清型3、4、6A、6B、6C、7F、

50

10A、11A、14、15A、15B、19F、19A、22F、23F、23A、24F、35F、35B、および38、例えば、血清型6C、10A、11A、15A、15B、15C、22F、23A、24B、33F、35B、および38由来の莢膜多糖を含む免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。水性ワクチンは、1～5マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。1回0.5mL用量の水性ワクチンを、筋肉内注射により対象に与える。投与後、日本および韓国で流行している*S. pneumoniae*疾患に対する対象の免疫が改善される。

(実施例14)

6C-CRM₁₉₇コンジュゲートの医薬組成物を作製する方法

10

【0113】

この実施例は、サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート医薬組成物を作製する方法を示す。6C血清型の莢膜多糖を、*S. pneumoniae*から単離する。CRM₁₉₇を生成して精製する。6C多糖をCDAP溶液と混合し、次いで、6Cの多糖活性化に適切な温度でインキュベートする。CRM₁₉₇の算出量を添加して活性化6C多糖とする。次いで、この反応を、グリシンまたは任意の他の適切なクエンチング試薬を使用してクエンチする。コンジュゲーション反応混合物を濾過し、透析濾過し、濃縮して6C-CRM₁₉₇コンジュゲートとする。次いで、6C-CRM₁₉₇コンジュゲートをゲル濾過クロマトグラフィーによって精製する。6C-CRM₁₉₇コンジュゲートを含有する画分をプールし、濃縮し、次いで、0.2μmフィルターを通して濾過する。6C-CRM₁₉₇コンジュゲートは、ワクチンにおいて使用するために製剤化され、賦形剤と接触させる。

20

(実施例15)

20B-CRM₁₉₇コンジュゲートの医薬組成物を作製する方法

【0114】

この実施例は、サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート医薬組成物を作製する方法を示す。20B血清型の莢膜多糖を、*S. pneumoniae*から単離する。CRM₁₉₇を生成して精製する。20B多糖をCDAP溶液と混合し、次いで、20Bの多糖活性化に適切な温度でインキュベートする。CRM₁₉₇の算出量を添加して活性化20B多糖とする。次いで、この反応を、グリシンまたは任意の他の適切なクエンチング試薬を使用してクエンチする。コンジュゲーション反応混合物を濾過し、透析濾過し、濃縮して20B-CRM₁₉₇コンジュゲートとする。次いで、20B-CRM₁₉₇コンジュゲートをゲル濾過クロマトグラフィーによって精製する。20B-CRM₁₉₇コンジュゲートを含有する画分をプールし、濃縮し、次いで、0.2μmフィルターを通して濾過する。20B-CRM₁₉₇コンジュゲートは、ワクチンにおいて使用するために製剤化され、賦形剤と接触させる。

30

(実施例16)

サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むキットの組成

【0115】

この実施例は、サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含むキットの組成を示す。バイアルまたはプレフィルドシリンジ中のサッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを容器内に置く。容器は、使用の説明書とさらに関連する。

40

(実施例17)

*S. pneumoniae*に対するワクチン接種

【0116】

この実施例は、ワクチン組成物およびヒト対象へのワクチン組成物の投与について示す。水性ワクチン組成物は、*S. pneumoniae*の血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、22F、23A、23B、33F、および35B由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。水性ワクチンは、1～5マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。

50

【 0 1 1 7 】

1 回 0 . 5 m L 用量の水性ワクチンを、筋肉内注射によりヒト対象に与える。2 8 日後、血液をヒト対象から抜き取り、*in vitro* オプソニン作用アッセイによって、ワクチンにおける免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの多糖の各血清型に対する抗体について試験する。ワクチンの投与後、ヒト対象は、ワクチンにおける免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの多糖の各血清型に対する抗体を有することが分かり、したがって、これらの *S . p n e u m o n i a e* の血清型に対するヒト対象の免疫は改善される。

(実施例 1 8)

S . p n e u m o n i a e に対するワクチン接種

10

【 0 1 1 8 】

この実施例は、ワクチン組成物およびヒト対象へのワクチン組成物の投与について示す。水性ワクチン組成物は、*S . p n e u m o n i a e* の血清型 6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、2 0 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および 3 5 B 由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートから構成される。水性ワクチンは、1 ~ 5 マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。

【 0 1 1 9 】

1 回 0 . 5 m L 用量の水性ワクチンを、筋肉内注射によりヒト対象に与える。2 8 日後、血液をヒト対象から抜き取り、*in vitro* オプソニン作用アッセイによって、ワクチンにおける免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの多糖の各血清型に対する抗体について試験する。ワクチンの投与後、ヒト対象は、ワクチンにおける免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの多糖の各血清型に対する抗体を有することが分かり、したがって、これらの *S . p n e u m o n i a e* の血清型に対するヒト対象の免疫は改善される。

20

(実施例 1 9)

S . p n e u m o n i a e に対するワクチン接種

【 0 1 2 0 】

この実施例は、ワクチン組成物およびヒト対象へのワクチン組成物の投与について示す。水性ワクチン組成物は、表 2 に列挙した組合せのいずれかの *S . p n e u m o n i a e* の血清型に由来する莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートから構成される。水性ワクチンは、1 ~ 5 マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。

30

【 0 1 2 1 】

1 回 0 . 5 m L 用量の水性ワクチンを、筋肉内注射によりヒト対象に与える。2 8 日後、血液をヒト対象から抜き取り、*in vitro* オプソニン作用アッセイによって、ワクチンにおける免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの多糖の各血清型に対する抗体について試験する。ワクチンの投与後、ヒト対象は、ワクチンにおける免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートの多糖の各血清型に対する抗体を有することが分かり、したがって、これらの *S . p n e u m o n i a e* の血清型に対するヒト対象の免疫は改善される。

40

(実施例 2 0)

ワクチン接種方法

【 0 1 2 2 】

この実施例は、ワクチン組成物およびヒト対象に対するワクチン組成物の投与スケジュールを示す。第 1 の水性ワクチン組成物は、*S . p n e u m o n i a e* の血清型 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 A、1 9 F、および 2 3 F 由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートから構成される。第 2 の水性ワクチン組成物は、*S . p n e u m o n i a e* の血清型 6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、お

50

よび 3 5 B 由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートから構成される。各水性ワクチンは、1 ~ 5 マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。

【 0 1 2 3 】

1 回 0 . 5 m L 用量の第 1 の水性ワクチンを、筋肉内注射によりヒト対象に与える。4 週間後、1 回 0 . 5 m L 用量の第 2 の水性ワクチンを、筋肉内注射によりヒト対象に与える。4 週間後の代わりに、1 年後に、1 回 0 . 5 m L の第 2 の水性ワクチンを、筋肉内注射によりヒト対象に与える。

(実施例 2 1)

ワクチン接種方法

【 0 1 2 4 】

この実施例は、ワクチン組成物およびヒト対象に対するワクチン組成物の投与スケジュールを示す。第 1 の水性ワクチン組成物は、S . p n e u m o n i a e の血清型 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 A、1 9 F、および 2 3 F 由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートから構成される。第 2 の水性ワクチン組成物は、S . p n e u m o n i a e の血清型 6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、2 0 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および 3 5 B 由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートから構成される。各水性ワクチンは、1 ~ 5 マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。

【 0 1 2 5 】

1 回 0 . 5 m L 用量の第 1 の水性ワクチンを、筋肉内注射によりヒト対象に与える。4 週間後、1 回 0 . 5 m L 用量の第 2 の水性ワクチンを、筋肉内注射によりヒト対象に与える。4 週間後の代わりに、1 年後に、1 回 0 . 5 m L の第 2 の水性ワクチンを、筋肉内注射によりヒト対象に与える。

(実施例 2 2)

5 0 歳またはそれより高い年齢の成人に対するワクチン接種方法

【 0 1 2 6 】

この実施例は、ワクチン組成物および 5 0 歳またはそれより高い年齢の成人に対するワクチン組成物の投与スケジュールを示す。第 1 の水性ワクチン組成物は、S . p n e u m o n i a e の血清型 1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 A、1 9 F、および 2 3 F 由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートから構成される。第 2 の水性ワクチン組成物は、S . p n e u m o n i a e の血清型 6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および 3 5 B 由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートから構成される。あるいは、第 2 の水性ワクチン組成物は、S . p n e u m o n i a e の血清型 6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、2 0 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および 3 5 B 由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートから構成される。各水性ワクチンは、1 ~ 5 マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。

【 0 1 2 7 】

1 回 0 . 5 m L 用量の第 1 の水性ワクチンを、筋肉内注射により 5 0 歳またはそれより高い年齢の成人に与える。4 週間後、1 回 0 . 5 m L 用量の第 2 の水性ワクチンを、筋肉内注射により 5 0 歳またはそれより高い年齢の成人に与える。4 週間後の代わりに、1 年後に、1 回 0 . 5 m L の第 2 の水性ワクチンを、筋肉内注射により 5 0 歳またはそれより高い年齢の成人に与える。

(実施例 2 3)

2 歳から 1 8 歳の小児に対するワクチン接種方法

【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

50

この実施例は、ワクチン組成物および2歳から18歳の小児に対するワクチン組成物の投与スケジュールを示す。第1の水性ワクチン組成物は、*S. pneumoniae*の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23F由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。第2の水性ワクチン組成物は、*S. pneumoniae*の血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、22F、23A、23B、33F、および35B由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。あるいは、第2の水性ワクチン組成物は、*S. pneumoniae*の血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、20B、22F、23A、23B、33F、および35B由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。各水性ワクチンは、1~5マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。

10

【0129】

1回0.5mL用量の第1の水性ワクチンを、筋肉内注射により2歳から18歳の小児に与える。4週間後、1回0.5mL用量の第2の水性ワクチンを、筋肉内注射により2歳から18歳の小児に与える。4週間後の代わりに、1年後に、1回0.5mLの第2の水性ワクチンを、筋肉内注射により2歳から18歳の小児に与える。

(実施例24)

4週齢から2歳の小児に対するワクチン接種方法

20

【0130】

この実施例は、ワクチン組成物および4週齢から2歳の小児に対するワクチン組成物の投与スケジュールを示す。第1の水性ワクチン組成物は、*S. pneumoniae*の血清型1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23F由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。第2の水性ワクチン組成物は、*S. pneumoniae*の血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、22F、23A、23B、33F、および35B由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。あるいは、第2の水性ワクチン組成物は、*S. pneumoniae*の血清型6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、20B、22F、23A、23B、33F、および35B由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。各水性ワクチンは、1~5マイクログラムの各血清型およびアジュバントとしてのリン酸アルミニウムを含有するように製剤化される。

30

【0131】

1回0.5mL用量の第1の水性ワクチンを、筋肉内注射により4週齢から2歳の小児に与える。4週間後、1回0.5mL用量の第2の水性ワクチンを、筋肉内注射により2~18歳の小児に与える。4週間後の代わりに、1年後に、1回0.5mLの第2の水性ワクチンを、筋肉内注射により4週齢から2歳の小児に与える。

(実施例25)

40

*S. pneumoniae*および*N. meningitidis*に対するワクチン接種方法

【0132】

この実施例は、ワクチン組成物および*S. pneumoniae*および*N. meningitidis*に対する保護をもたらす投与スケジュールを示す。第1の水性ワクチン組成物は、CRM₁₉₇にコンジュゲートした、*S. pneumoniae*の6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、22F、23A、23B、33F、および35B由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。第2の水性ワクチン組成物は、CRM₁₉₇にコンジュゲートした、*N. meningitidis*の群Cの莢膜サッカライドを含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。各ワクチンは、筋肉内注射用に製剤

50

化される。

【0133】

1回0.5mL用量の第1の水性ワクチンを、筋肉内注射により対象に与える。1カ月後、単回用量の第2の水性ワクチンを、筋肉内注射により対象に与える。あるいは、第2の水性ワクチンが筋肉内注射により与えられた1カ月後に、第1の水性ワクチンを筋肉内注射により与える。

(実施例26)

S. pneumoniaeおよびS. entericaに対するワクチン接種方法

【0134】

この実施例は、ワクチン組成物およびS. pneumoniaeおよびS. entericaに対する保護をもたらす投与スケジュールを示す。第1の水性ワクチン組成物は、CRM₁₉₇にコンジュゲートした、S. pneumoniaeの6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、22F、23A、23B、33F、および35B由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。第2の水性ワクチン組成物は、CRM₁₉₇にコンジュゲートした、S. entericaの亜種enterica serovar Typhi Vi-莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。各水性ワクチンは、筋肉内注射用に製剤化される。

10

【0135】

1回0.5mL用量の第1の水性ワクチンを、筋肉内注射により対象に与える。1カ月後、単回用量の第2の水性ワクチンを、筋肉内注射により対象に与える。あるいは、筋肉内注射による第2の水性ワクチンの1カ月後に、第1の水性ワクチンを筋肉内注射により与える。

20

(実施例27)

S. pneumoniae、N. meningitidis、およびH. influenzaeに対するワクチン接種方法

【0136】

この実施例は、ワクチン組成物およびS. pneumoniae、N. meningitidis、およびH. influenzaeに対する保護をもたらす投与スケジュールを示す。第1の水性ワクチン組成物は、破傷風トキソイドキャリアタンパク質にコンジュゲートした、S. pneumoniaeの6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、22F、23A、23B、33F、および35B由来の莢膜多糖を含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。第2の水性ワクチン組成物は、個々に破傷風トキソイドキャリアタンパク質にコンジュゲートした、N. meningitidisの群Cおよび群YのサッカライドおよびH. influenzaeのb型のサッカライドを含有する免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートから構成される。各水性ワクチンは、筋肉内注射用に製剤化される。

30

【0137】

1回0.5mL用量の第1の水性ワクチンを、筋肉内注射により対象に与える。1カ月後、単回用量の第2の水性ワクチンを、筋肉内注射により対象に与える。あるいは、筋肉内注射による第2の水性ワクチンの1カ月後に、第1の水性ワクチンを筋肉内注射により与える。

40

【0138】

本発明の好ましい実施形態を示し、本明細書において説明したが、このような実施形態は例示のみを目的として提供されることが当業者には明らかである。本明細書内に提供される具体例によって、本発明が限定されることを意図するものではない。本発明は、前述の明細書を参照して説明されるが、本明細書における実施形態についての説明および例証は、限定を意識して解釈されることを意味するものではない。本発明から逸脱せずに、多数の変形、変化、および置換が、現在、当業者に生じているであろう。さらに、本発明のすべての態様は、様々な条件および変数に依存して本明細書で示された具体的な描写、形

50

状または相対的割合に限定されないことを理解されたい。本明細書に記載されている本発明の実施形態に対する様々な代替が、本発明の実践で用いられる可能性があることを理解されたい。したがって、本発明は、任意のこのような代替、修正、変形または均等物も網羅することが企図される。以下の請求項は本発明の範囲を規定し、これらの請求項の範囲内の方法および構造ならびにこれらの均等物は、これによって網羅されることが意図される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 8 つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、20 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、34、35 B、35 F、および 38 からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、医薬組成物。

10

(項目 2)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 9 つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、20 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、35 B、35 F、および 38 からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

20

(項目 3)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 10 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、20 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、35 B、33 F、および 38 からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

30

(項目 4)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 13 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 5)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 14 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および 35 B からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

40

(項目 6)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 13 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および 35 B からなる群

50

から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 7)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 12 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、22 F、23 A、24 B、33 F、35 B、および 38 からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 8)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 13 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 9)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 13 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 10)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 13 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および 35 B からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 11)

6 C、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、22 F、23 A、24 B、33 F、35 B および 38 からなる群から選択される特有の血清型をそれぞれ含む、複数の少なくとも 12 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 12)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 11 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 13)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 11 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 14)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも15個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、22F、23A、23B、33F、および35Bからなる群から選択される特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来する、項目1に記載の医薬組成物。

(項目15)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも16個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、20B、22F、23A、23B、33F、および35Bからなる群から選択される特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来する、項目1に記載の医薬組成物。

10

(項目16)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも8つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6C、9N、15A、15C、16F、23A、23B、および33Bからなる群から選択される特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来する、項目1に記載の医薬組成物。

20

(項目17)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも7つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6C、15A、15C、16F、23A、23B、および33Bからなる群から選択される特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来する項目1に記載の医薬組成物。

(項目18)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも15個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6C、9N、15A、15C、16F、17F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bからなる群から選択される特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来する、項目1に記載の医薬組成物。

30

(項目19)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも13個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6C、15A、15C、16F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bからなる群から選択される特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来する、項目1に記載の医薬組成物。

40

(項目20)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも15個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6C、8、9N、10A、11A、15A、15B、15C、16F、20A、22F、23A、23B、33F、および35Bからなる群から選択される特有のStreptococcus pneumoniaeの血清型に由来する、項目1に記載の医薬組成物。

(項目21)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも15個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコ

50

ンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、9 N、1 5 A、1 5 C、1 6 F、1 7 F、2 0 A、2 3 A、2 3 B、2 4 F、3 1、3 4、3 5 F、3 5 B、および3 8からなる群から選択される特有の*Streptococcus pneumoniae*の血清型に由来する、項目1に記載の医薬組成物。

(項目2 2)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも1 5個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、9 N、1 5 A、1 5 C、1 6 F、1 7 F、2 0 A、2 3 A、2 3 B、2 4 F、3 1、3 4、3 5 F、3 5 B、および3 8からなる群から選択される特有の*Streptococcus pneumoniae*の血清型に由来する、項目1に記載の医薬組成物。

10

(項目2 3)

前記特有の*Streptococcus pneumoniae*の血清型が、1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 A、1 9 F、および2 3 Fのいずれでもない、項目1から2 2のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目2 4)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも2 9個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 A、1 9 F、2 3 F、6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、1 6 F、1 7 F、2 0 A、2 0 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、2 4 B、3 1、3 3 F、3 5 F、3 4、3 5 B、および3 8からなる群から選択される特有の*Streptococcus pneumoniae*の血清型に由来する、医薬組成物。

20

(項目2 5)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも1 5個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、1、3、4、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 4、1 5 A、1 5 B、1 5 C、1 6 F、1 9 F、1 9 A、2 0 A、2 0 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、2 4 B、3 3 F、3 5 F、3 5 F、3 5 B、および3 8からなる群から選択される特有の*Streptococcus pneumoniae*の血清型に由来する、項目2 4に記載の医薬組成物。

30

(項目2 6)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも2 5個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、3、4、6 A、6 C、7 F、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、1 6 F、1 9 F、1 9 A、2 0 A、2 0 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、2 4 B、3 3 F、3 5 F、3 5 F、3 5 B、および3 8からなる群から選択される特有の*Streptococcus pneumoniae*の血清型に由来する、項目2 4に記載の医薬組成物。

40

(項目2 7)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも2 7個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、1、3、4、6 A、6 B、6 C、7 F、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 4、1 5 A、1 5 B、1 6 F、1 8 C、1 9 F、1 9 A、2 0 A、2 0 B、2 2 F、2 3 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、2 4 F、3 3 F、3 5 F、および3 5 Bからなる群から選択される特有の*Streptococcus pneumoniae*の血清型に由来する、項目2 4に記載の医薬組成物。

50

(項目 2 8)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 19 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、3、4、6 A、6 B、6 C、7 F、10 A、11 A、14、15 A、15 B、19 F、19 A、20 A、20 B、22 F、23 F、23 A、24 F、35 B および 38 からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 24 に記載の医薬組成物。

(項目 2 9)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、少なくとも 2 つの免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型群に由来し、1 つの血清型が 6 C であり、少なくとも 1 つのさらなる血清型が、1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、20 A、20 B、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、および 38 からなる群から選択される医薬組成物。

10

(項目 3 0)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、1、3、4、6 A、6 B、7 F、8、9 N、9 V、10 A、11 A、12 F、14、15 A、15 B、15 C、16 F、19 F、19 A、20 A、20 B、22 F、23 A、23 B、23 F、24 F、33 F、35 F、35 B、および 38 からなる群から選択される、項目 29 に記載の医薬組成物。

20

(項目 3 1)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B からなる群から選択される、項目 29 に記載の医薬組成物。

(項目 3 2)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および 35 B からなる群から選択される、項目 29 に記載の医薬組成物。

30

(項目 3 3)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および 35 B からなる群から選択される、項目 29 に記載の医薬組成物。

(項目 3 4)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、22 F、23 A、24 B、33 F、35 B、および 38 からなる群から選択される、項目 29 に記載の医薬組成物。

(項目 3 5)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B からなる群から選択される、項目 29 に記載の医薬組成物。

40

(項目 3 6)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、20 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および 35 B からなる群から選択される、項目 29 に記載の医薬組成物。

(項目 3 7)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、9 N、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、および 33 B からなる群から選択される、項目 29 に記載の医薬組成物。

(項目 3 8)

50

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、および33 Bからなる群から選択される、項目29に記載の医薬組成物。

(項目39)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、9 N、15 A、15 C、16 F、17 F、20 B、23 A、23 B、24 F、31、33 B、34、35 F、および35 Bからなる群から選択される、項目29に記載の医薬組成物。

(項目40)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、15 A、15 C、16 F、20 B、23 A、23 B、24 F、31、33 B、34、35 F、および35 Bからなる群から選択される、項目29に記載の医薬組成物。

10

(項目41)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、16 F、20 A、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bからなる群から選択される、項目29に記載の医薬組成物。

(項目42)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目43)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

20

(項目44)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、22 F、23 A、23 B、24 F、33 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目45)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、22 F、23 A、24 B、33 F、35 Bおよび38からなる、項目29に記載の医薬組成物。

30

(項目46)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目47)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、3、4、7 F、8、9 N、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、19 A、22 F、23 A、23 B、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目48)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

40

(項目49)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、1、3、4、6 A、7 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、14、19 A、19 F、22 F、23 A、23 B、23 F、24 F、および33 Fからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目50)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、20 B、23 A、23 B、33 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

50

(項目 5 1)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、3、4、6 B、10 A、15 A、15 B、19 A、19 F、22 F、23 F、24 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目 5 2)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、および33 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目 5 3)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、9 N、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、33 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

10

(項目 5 4)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、9 N、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、33 B、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目 5 5)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、9 N、15 A、15 C、16 F、17 F、20 A、23 A、23 B、33 B、34、35 F、35 B、24 F、および31からなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目 5 6)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、9 N、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、33 B、35 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

20

(項目 5 7)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、9 N、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、および33 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目 5 8)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、および33 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目 5 9)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、9 N、15 A、15 C、16 F、17 F、20 B、23 A、23 B、24 F、31、33 B、34、35 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

30

(項目 6 0)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、15 A、15 C、16 F、20 B、23 A、23 B、24 F、31、33 B、34、35 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目 6 1)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、8、9 N、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、16 F、20 A、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bからなる、項目29に記載の医薬組成物。

(項目 6 2)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、少なくとも2つの免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型群に由来し、1つの血清型が20 Bであり、少なくとも1つのさらなる血清型が、1、2、3、4、5、6 A、6 B、6 C、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、23 F、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、20 A、22 F、23 A、23 B、24 F、31、33 F、34、35 B、および38からなる群から選択される、医薬組成物。

40

(項目 6 3)

前記少なくとも1つのさらなる血清型が、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、22 F、23 A、23 B、33 F、34、および35

50

B からなる、項目 6 2 に記載の医薬組成物。

(項目 6 4)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、1 6 F、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および 3 5 B からなる群から選択される、項目 6 2 に記載の医薬組成物。

(項目 6 5)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、6 C、1 5 A、1 5 C、1 6 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、3 1、3 3 B、3 4、3 5 F、および 3 5 B からなる群から選択される、項目 6 2 に記載の医薬組成物。

(項目 6 6)

前記少なくとも 1 つのさらなる血清型が、6 C、1 5 A、1 5 C、1 6 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、3 1、3 3 B、3 5 F、および 3 5 B からなる群から選択される、項目 6 2 に記載の医薬組成物。

(項目 6 7)

ポリペプチドにコンジュゲートした、少なくとも 2 つの特有の莢膜多糖、その断片、またはその組合せを個別に含む免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む医薬組成物であって、前記少なくとも 2 つの特有の莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 A、1 9 F、2 3 F、6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、1 6 F、1 7 F、2 0 A、2 0 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、2 4 B、3 1、3 3 F、3 4、3 5 F、3 5 B、および 3 8 からなる群から選択される *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、医薬組成物。

(項目 6 8)

前記少なくとも 2 つの特有の莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 5 A、1 5 B、1 5 C、2 0 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および 3 5 B からなる群から選択される *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 6 7 に記載の医薬組成物。

(項目 6 9)

前記少なくとも 2 つの特有の莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 5 A、1 5 B、1 5 C、2 2 F、2 3 A、2 3 B、3 3 F、および 3 5 B からなる群から選択される *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 6 7 に記載の医薬組成物。

(項目 7 0)

ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む少なくとも 1 つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートをさらに含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、1、2、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、1 4、1 8 C、1 9 A、1 9 F、2 3 F、6 C、8、9 N、1 0 A、1 1 A、1 2 F、1 5 A、1 5 B、1 5 C、1 6 F、1 7 F、2 0 A、2 0 B、2 2 F、2 3 A、2 3 B、2 4 F、2 4 B、3 1、3 3 F、3 5 F、3 5 B、および 3 8 からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 6 7 に記載の医薬組成物。

(項目 7 1)

少なくとも 1 つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが前記莢膜多糖を含む、項目 1 から 7 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 7 2)

少なくとも 1 つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが前記莢膜多糖の断片を含む、項目 1 から 7 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 7 3)

前記莢膜多糖の断片が、単糖、二糖、三糖、四糖、五糖、または六糖を含む、項目 7 2 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

(項目 7 4)

複数のうちの少なくとも 1 つのポリペプチドがオリゴペプチドである、項目 1 から 7 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 7 5)

複数のうちの少なくとも 1 つのポリペプチドが、CRM₁₉₇、破傷風トキソイド、ジフテリատキソイド、コレラトキソイド、百日咳トキソイド、不活性化もしくは変異肺炎球菌ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質 A、肺炎球菌接着タンパク質 A、肺炎球菌リポタンパク質 PsaA、C5a ペプチダーゼ群 A もしくは群 B の連鎖球菌、無莢膜型 H. influenzae P4 タンパク質、無莢膜型 H. influenzae P6 タンパク質、M. catarrhalis の uspA、キーホールリンペットヘモシアニン (KLH)、N. meningitidis 由来の OMPC、精製ツベルクリンタンパク質誘導体 (PPD)、H. influenzae 由来のタンパク質 D、PspA、そのいずれかの断片、またはそのいずれかの組合せを含む、項目 1 から 7 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

(項目 7 6)

前記ポリペプチドがポリペプチドの混合物を含む、項目 1 から 7 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 7 7)

複数のうちの少なくとも 1 つのポリペプチドの毒性活性が少なくとも部分的に緩和される、項目 1 から 7 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

(項目 7 8)

アジュバントをさらに含む、項目 1 から 7 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 7 9)

前記アジュバントが、アルミニウムカチオンを含むアジュバントである、項目 7 8 に記載の単位投与形態の医薬組成物。

(項目 8 0)

前記アジュバントが、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、または水酸化アルミニウムである、項目 7 8 に記載の医薬組成物。

(項目 8 1)

筋肉内に注射可能な組成物、皮内に注射可能な組成物、皮下に注射可能な組成物、または鼻腔内に投与可能な組成物の形態である、項目 1 から 8 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

(項目 8 2)

キレート剤をさらに含む、項目 1 から 8 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 8 3)

前記キレート剤がエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を含む、項目 8 2 に記載の医薬組成物。

(項目 8 4)

懸濁剤の形態である、項目 1 から 8 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 8 5)

均質な混合物または不均質な混合物の形態である、項目 1 から 8 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

(項目 8 6)

均質な混合物の形態である、項目 8 5 に記載の医薬組成物。

(項目 8 7)

プレフィルドシリンジに含有されている、項目 1 から 8 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 8 8)

界面活性剤、乳化剤、またはその組合せをさらに含む、項目 1 から 8 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

(項目 8 9)

前記界面活性剤を含み、前記界面活性剤が、ポリソルベート、ポリマーグリコール、ソルビタンエステル、またはこれらの任意の組合せである、項目 8 8 に記載の医薬組成物。

(項目 9 0)

前記ポリソルベートを含み、前記ポリソルベートがポリソルベート 8 0 である、項目 8 9 に記載の医薬組成物。

(項目 9 1)

前記ポリマーグリコールを含み、前記ポリマーグリコールがポリエチレングリコールである、項目 8 9 に記載の医薬組成物。

(項目 9 2)

緩衝剤をさらに含む、項目 1 から 9 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 3)

前記緩衝剤が、スクシネート緩衝剤、トリス - アセテート - エチレンジアミン四酢酸 (T A E) 緩衝剤、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (H E P E S) 緩衝剤、リン酸緩衝剤、リン酸ナトリウム緩衝剤、リン酸カリウム緩衝剤、またはこれらの任意の組合せである、項目 9 2 に記載の医薬組成物。

(項目 9 4)

滅菌水をさらに含む、項目 1 から 9 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 5)

複数のヒトに投与された場合に、前記投与が、前記複数のヒトの約 1 0 % 未満で、以下の副作用：疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛、食欲不振、寒気、または発疹のうちの少なくとも 1 つを誘発する、項目 1 から 9 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 6)

ヒトに筋肉内投与された場合に、約 1 週間から約 3 0 年続く免疫応答を誘発する、項目 1 から 9 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 7)

特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、オブソニン作用応答を誘発する、項目 1 から 9 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 8)

密封容器内に、約 2 ~ 8 の温度で、約 2 4 カ月間保存され、前記密封容器が、約 5 0 % の相対湿度および 1 a t m の大気圧を有する雰囲気中で保存された場合に、元の生物学的活性の少なくとも約 8 0 % を保持する、項目 1 から 9 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 9)

単位投与形態である、項目 1 から 9 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 0)

保存剤をさらに含む、項目 1 から 9 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 1)

抗真菌化合物またはその塩をさらに含む、項目 1 から 1 0 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 2)

塩をさらに含む、項目 1 から 1 0 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 3)

塩が無機塩である、項目 1 から 1 0 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 4)

前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが単離および精製されている、項目 1 から 1 0 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 5)

ワクチンである、項目 1 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 6)

10

20

30

40

50

前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、前記組成物の重量に対して、約 0.001、0.01、0.1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、または 100 重量%の量で、個別に、それぞれ、または集合的に存在する、項目 1 から 105 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 107)

前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、細菌を使用して生成される、項目 1 から 106 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 108)

前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、E. coli を使用して生成される、項目 1 から 107 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

(項目 109)

前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドが、前記ポリペプチドに少なくとも部分的に埋め込まれた前記莢膜多糖を含む、項目 1 から 108 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 110)

前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドが、前記ポリペプチドに化学的に架橋した前記莢膜多糖を含む、項目 1 から 109 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 111)

前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドが、前記ポリペプチドに少なくとも部分的に化学的に架橋した前記莢膜多糖を含む、項目 1 から 110 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

(項目 112)

対象に第 1 の組成物を投与するステップを含む方法であって、前記第 1 の組成物が、項目 1 から 111 のいずれか一項に記載の医薬組成物である方法。

(項目 113)

前記対象に前記第 1 の組成物を投与する前記ステップが、前記対象への第 2 のポリペプチドを含む免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む第 2 の組成物の投与の少なくとも約 4 週間前または少なくとも約 4 週間後に起こり、前記第 2 のポリペプチドが、前記第 1 の組成物のポリペプチドに対して、少なくとも約 70%の長さ相同性、少なくとも約 70%の配列相同性、またはその組合せを有する、項目 112 に記載の方法。

30

(項目 114)

前記第 2 の組成物が、前記第 2 のポリペプチドにコンジュゲートした *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する莢膜多糖または前記莢膜多糖の断片を含む免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む、項目 113 に記載の方法。

(項目 115)

前記第 2 の組成物が、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、複数の少なくとも 13 個の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および 23F からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 113 または 114 に記載の方法。

40

(項目 116)

前記第 2 の組成物が、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、少なくとも 1 つの特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F、および 33F からなる群から選択される特有の *Streptococcus pneumoniae* の血清型に由来する、項目 113 から 115 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 117)

50

前記第2の組成物が、ポリペプチドにコンジュゲートした、莢膜多糖、その断片、またはその組合せをそれぞれ個別に含む、少なくとも1つの特有の免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートを含み、前記莢膜多糖、その断片、またはその組合せが、2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、20A、20B、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、35F、35B、および38からなる群から選択される特有の*Streptococcus pneumoniae*の血清型に由来し、前記第1の組成物の血清型と前記第2の組成物の血清型が別個のものである、項目113から116のいずれか一項に記載の方法。

(項目118)

前記第2の組成物の前記免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートが莢膜多糖を含む、項目117に記載の方法。

10

(項目119)

前記第2の組成物の前記免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲートが、前記莢膜多糖の断片を含む、項目118に記載の方法。

(項目120)

前記第2の組成物の前記莢膜多糖の前記断片が、単糖、二糖、三糖、四糖、五糖、または六糖を含む、項目119に記載の方法。

(項目121)

前記第2のポリペプチドがオリゴペプチドである、項目113から120のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目122)

前記第2のポリペプチドが、CRM₁₉₇、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、コレラトキソイド、百日咳トキソイド、不活性化もしくは変異肺炎球菌ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質A、肺炎球菌接着タンパク質A、肺炎球菌リポタンパク質PsaA、C5aペプチダーゼ群Aもしくは群Bの連鎖球菌、無莢膜型*H. influenzae* P4タンパク質、無莢膜型*H. influenzae* P6タンパク質、McatarrhalisのuspA、キーホールリンベットヘモシアニン(KLH)、N meningitidis由来のOMP C、精製ツベルクリンタンパク質誘導体(PPD)、*H. influenzae*由来のタンパク質D、PspA、そのいずれかの断片、またはそのいずれかの組合せを含む、項目113から121のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目123)

前記第2のポリペプチドの毒性活性が少なくとも部分的に緩和される、項目113から122のいずれか一項に記載の方法。

(項目124)

前記第2の組成物が、アジュバントをさらに含む、項目113から123のいずれか一項に記載の方法。

(項目125)

前記アジュバントが、アルミニウムカチオンを含むアジュバントである、項目124に記載の方法。

(項目126)

前記アジュバントが、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、または水酸化アルミニウムである、項目125に記載の方法。

40

(項目127)

前記第2の組成物が、筋肉内に注射可能な組成物、皮内に注射可能な組成物、皮下に注射可能な組成物、または鼻腔内に投与可能な組成物の形態である、項目113から126のいずれか一項に記載の方法。

(項目128)

前記第2の組成物が、単位投与形態である、項目113から127のいずれか一項に記載の方法。

(項目129)

50

前記第2の組成物が、キレート剤をさらに含む、項目113から128のいずれか一項に記載の方法。

(項目130)

前記キレート剤がエチレンジアミン四酢酸(EDTA)である、項目129に記載の方法。

(項目131)

前記第2の組成物が、懸濁剤の形態である、項目113から130のいずれか一項に記載の方法。

(項目132)

前記第2の組成物が、均質な混合物または不均質な混合物の形態である、項目113から131のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目133)

前記第2の組成物が、均質な混合物の形態である、項目113から132のいずれか一項に記載の方法。

(項目134)

前記第2の組成物が、プレフィルドシリンジに含有されている、項目113から133のいずれか一項に記載の方法。

(項目135)

前記第2の組成物が、界面活性剤、乳化剤、またはその組合せをさらに含む、項目113から134のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目136)

前記第2の組成物が前記界面活性剤をさらに含み、前記界面活性剤が、ポリソルベート、ポリマーグリコール、ソルビタンエステル、またはこれらの任意の組合せである、項目135に記載の方法。

(項目137)

前記第2の組成物が前記ポリソルベートを含み、前記ポリソルベートがポリソルベート80である、項目136に記載の方法。

(項目138)

前記第2の組成物が前記ポリマーグリコールを含み、前記ポリマーグリコールがポリエチレングリコールである、項目137に記載の方法。

30

(項目139)

前記第2の組成物が緩衝剤をさらに含む、項目113から138のいずれか一項に記載の方法。

(項目140)

前記緩衝剤が、スクシネート緩衝剤、トリス-アセテート-エチレンジアミン四酢酸(TAE)緩衝剤、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸(HEPS)緩衝剤、リン酸緩衝剤、リン酸ナトリウム緩衝剤、リン酸カリウム緩衝剤、またはこれらの任意の組合せである、項目139に記載の方法。

(項目141)

前記第2の組成物が、滅菌水をさらに含む、項目113から140のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目142)

前記第2の組成物が複数のヒトに投与された場合に、前記投与が、前記複数のヒトの約10%未満で、以下の副作用：疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛、食欲不振、寒気、または発疹のうちの少なくとも1つを誘発する、項目113から141のいずれか一項に記載の方法。

(項目143)

前記第2の組成物がヒトに筋肉内投与された場合に、前記組成物が約1週間から約30年続く免疫応答を誘発する、項目113から142のいずれか一項に記載の方法。

(項目144)

50

前記第2の組成物の特有の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、オプソニン作用応答を誘発する、項目113から143のいずれか一項に記載の方法。

(項目145)

前記第2の組成物が筋肉内投与された場合に、前記第2の組成物が約1週間から約30年続く免疫応答を誘発する、項目113から144のいずれか一項に記載の方法。

(項目146)

第2の組成物が、密封容器内に、約2 ~ 8 の温度で、約24カ月間保存され、前記密封容器が、約50%の相対湿度および1atmの大気圧を有する雰囲気中で保存された場合に、元の生物学的活性の少なくとも約80%を保持する、項目113から145のいずれか一項に記載の方法。

(項目147)

前記第2の組成物が、保存剤をさらに含む、項目113から146のいずれか一項に記載の方法。

(項目148)

前記第2の組成物が、抗真菌化合物またはその塩をさらに含む、項目113から147のいずれか一項に記載の方法。

(項目149)

前記第2の組成物が、塩をさらに含む、項目113から148のいずれか一項に記載の方法。

(項目150)

前記塩が無機塩である、項目149に記載の方法。

(項目151)

前記第2の組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが単離および精製される、項目113から150のいずれか一項に記載の方法。

(項目152)

前記第2の組成物が、ワクチンである、項目113から151のいずれか一項に記載の方法。

(項目153)

対象にワクチン接種する方法である、項目113から152のいずれか一項に記載の方法。

(項目154)

前記対象がヒトである、項目153に記載の方法。

(項目155)

前記対象またはヒトが、それを必要とする対象またはヒトである、項目153または154のいずれか一項に記載の方法。

(項目156)

前記第2の組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、前記組成物の重量に対して、約0.001、0.01、0.1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、または100重量%の量で、個別に、それぞれ、または集合的に存在する、項目113から155のいずれか一項に記載の方法。

(項目157)

行われた場合に、前記第2の組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのサッカライドに対する抗体応答によって測定して、免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含有する第1のワクチンによって伝達される免疫の約50%、40%、30%、20%、10%、5%、4%、3%、2%、または1%より多くの抑制が生じず、前記抗体応答が、抗体力価を測定することによって測定される、項目113から156のいずれか一項に記載の方法。

(項目158)

前記第2の組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、細菌

10

20

30

40

50

を使用して生成される、項目 1 1 3 から 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 9)

前記第 2 の組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、E . c o l i を使用して生成される、項目 1 1 3 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 0)

前記第 2 の組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドが、前記ポリペプチドに少なくとも部分的に埋め込まれた前記莢膜多糖を含む、項目 1 1 3 から 1 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 1)

前記第 2 の組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドが、前記ポリペプチドに化学的に架橋した前記莢膜多糖を含む、項目 1 1 3 から 1 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 1 6 2)

前記第 2 の組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドが、前記ポリペプチドに少なくとも部分的に化学的に架橋した前記莢膜多糖を含む、項目 1 1 3 から 1 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 3)

第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が投与された少なくとも 4 週間後に、対象に第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物を投与するステップを含む方法であって、

20

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物の第 2 のポリペプチドに対して少なくとも約 7 0 % の長さ相同性、少なくとも約 7 0 % の配列相同性、またはその組合せを有する第 1 のポリペプチドを含み、

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、第 1 の血清型を含み、

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、第 2 の血清型を含み、前記第 1 の血清型と前記第 2 の血清型が異なる方法。

(項目 1 6 4)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、莢膜多糖を含む、項目 1 6 3 に記載の方法。

30

(項目 1 6 5)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、前記莢膜多糖の断片を含む、項目 1 6 4 に記載の方法。

(項目 1 6 6)

前記莢膜多糖の前記断片が、単糖、二糖、三糖、四糖、五糖、または六糖を含む、項目 1 6 5 に記載の方法。

(項目 1 6 7)

前記第 1 のポリペプチドがオリゴペプチドである、項目 1 6 3 から 1 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 1 6 8)

前記第 2 のポリペプチドがオリゴペプチドである、項目 1 6 3 から 1 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 9)

前記第 1 のポリペプチドが、C R M₁₉₇、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、コレラトキソイド、百日咳トキソイド、不活性化もしくは変異肺炎球菌ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質 A、肺炎球菌接着タンパク質 A、肺炎球菌リポタンパク質 P s a A、C 5 a ペプチダーゼ群 A もしくは群 B の連鎖球菌、無莢膜型 H . i n f l u e n z a e P 4 タンパク質、無莢膜型 H . i n f l u e n z a e P 6 タンパク質、M . c a t a r r h a l i s の u s p A、キーホールリンペットヘモシアニン (K L H)、N . m e n i

50

ngitidis 由来のOMP C、精製ツベルクリンタンパク質誘導体 (PPD)、*H. influenzae* 由来のタンパク質D、そのいずれかの断片、またはそのいずれかの組合せを含む、項目163から168のいずれか一項に記載の方法。

(項目170)

前記第1のポリペプチドの毒性活性が少なくとも部分的に緩和される、項目163から169のいずれか一項に記載の方法。

(項目171)

前記第2のポリペプチドが、CRM₁₉₇、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、コレラトキソイド、百日咳トキソイド、不活性化もしくは変異肺炎球菌ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質A、肺炎球菌接着タンパク質A、肺炎球菌リポタンパク質PsaA、C5aペプチダーゼ群Aもしくは群Bの連鎖球菌、無莢膜型*H. influenzae* P4タンパク質、無莢膜型*H. influenzae* P6タンパク質、*M. catarrhalis* のuspA、キーホールリンペットヘモシアニン (KLH)、*N. meningitidis* 由来のOMP C、精製ツベルクリンタンパク質誘導体 (PPD)、*H. influenzae* 由来のタンパク質D、PspA、そのいずれかの断片、またはそのいずれかの組合せを含む、項目163から170のいずれか一項に記載の方法。

(項目172)

前記第2のポリペプチドの毒性活性が少なくとも部分的に緩和される、項目163から171のいずれか一項に記載の方法。

(項目173)

前記第1の血清型が、前記第2の血清型と同じ細菌に由来する、項目163から172のいずれか一項に記載の方法。

(項目174)

前記第1の血清型が、前記第2の血清型と異なる細菌に由来する、項目163から173のいずれか一項に記載の方法。

(項目175)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae* に由来する、項目163から174のいずれか一項に記載の方法。

(項目176)

前記第1の血清型が、*Neisseria meningitidis*、*Salmonella enterica*、または*Haemophilus influenzae* に由来する、項目163から174のいずれか一項に記載の方法。

(項目177)

前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae* に由来する、項目163から176のいずれか一項に記載の方法。

(項目178)

第2の細菌が、*Neisseria meningitidis*、*Salmonella enterica*、または*Haemophilus influenzae* に由来する、項目163から176のいずれか一項に記載の方法。

(項目179)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae* 由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、または23Fのうちの少なくとも1つを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae* 由来の2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、20A、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、35F、35B、または38のうちの少なくとも8つを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目180)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae* 由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、または23Fのう

10

20

30

40

50

ちの少なくとも1つを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、20A、20B、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、35F、35B、または38のうちの少なくとも8つを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目181)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、20A、20B、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、35F、35B、および38のうちの少なくとも8つを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fのうちの少なくとも1つを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目182)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、20A、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、35F、35B、および38のうちの少なくとも8つを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fのうちの少なくとも1つを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目183)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の6C、9N、15A、15C、16F、23A、23B、および33Bを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目184)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の6C、15A、16F、23A、23B、および33Bを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目185)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の6C、9N、15A、15C、16F、17F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目186)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の6C、15A、15C、16F、20B、23A、23B、24F、31、33B、34、35F、および35Bを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目187)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の6

50

C、8、9 N、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、16 F、20 A、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目188)

前記第1の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、23 A、23 B、および33 Bを含み、前記第2の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および23 Fを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目189)

前記第1の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の6 C、15 A、16 F、23 A、23 B、および33 Bを含み、前記第2の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および23 Fを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目190)

前記第1の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の6 C、9 N、15 A、15 C、16 F、17 F、20 B、23 A、23 B、24 F、31、33 B、34、35 F、および35 Bを含み、前記第2の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および23 Fを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目191)

前記第1の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の6 C、15 A、15 C、16 F、20 B、23 A、23 B、24 F、31、33 B、34、35 F、および35 Bを含み、前記第2の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および23 Fを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目192)

前記第1の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の6 C、8、9 N、10 A、11 A、15 A、15 B、15 C、16 F、20 A、22 F、23 A、23 B、33 F、および35 Bを含み、前記第2の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、および23 Fを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目193)

前記第1の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、または23 Fのうちの少なくとも1つを含み、前記第2の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、35 F、35 B、38、および血清群20（血清型20 Aおよび20 Bを含む）のうちの少なくとも8つを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目194)

前記第1の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の1、3、4、5、6 A、6 B、7 F、9 V、14、18 C、19 A、19 F、または23 Fのうちの少なくとも1つを含み、前記第2の血清型が、Streptococcus pneumoniae由来の2、6 C、8、9 N、10 A、11 A、12 F、15 A、15 B、15 C、16 F、17 F、22 F、23 A、23 B、24 F、24 B、31、33 F、35 F、35 B、38、および血清群20（血清型20 Aおよび20 Bを含む）のうちの少

10

20

30

40

50

なくとも8つを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目195)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、35F、35B、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)のうちの少なくとも8つを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fのうちの少なくとも1つを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目196)

前記第1の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の2、6C、8、9N、10A、11A、12F、15A、15B、15C、16F、17F、22F、23A、23B、24F、24B、31、33F、35F、35B、38、および血清群20(血清型20Aおよび20Bを含む)のうちの少なくとも8つを含み、前記第2の血清型が、*Streptococcus pneumoniae*由来の1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、および23Fのうちの少なくとも1つを含む、項目163から178のいずれか一項に記載の方法。

(項目197)

前記第1の免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート組成物が、アジュバントをさらに含む、項目163から196のいずれか一項に記載の方法。

(項目198)

前記アジュバントが、アルミニウムカチオンを含むアジュバントである、項目197に記載の方法。

(項目199)

前記アジュバントが、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、または水酸化アルミニウムである、項目198に記載の方法。

(項目200)

前記第1の免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート組成物が、筋肉内に注射可能な組成物、皮内に注射可能な組成物、皮下に注射可能な組成物、または鼻腔内に投与可能な組成物の形態である、項目163から199のいずれか一項に記載の方法。

(項目201)

前記第1の免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート組成物が、キレート剤をさらに含む、項目163から200のいずれか一項に記載の方法。

(項目202)

前記キレート剤がエチレンジアミン四酢酸(EDTA)である、項目201に記載の方法。

(項目203)

前記第1の免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート組成物が、懸濁剤の形態である、項目163から202のいずれか一項に記載の方法。

(項目204)

前記第1の免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート組成物が、均質な混合物または不均質な混合物の形態である、項目163から203のいずれか一項に記載の方法。

(項目205)

前記第1の免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート組成物が、均質な混合物の形態である、項目163から204のいずれか一項に記載の方法。

(項目206)

前記第1の免疫原性サッカライド-ポリペプチドコンジュゲート組成物が、プレフィルドシリンジに含有されている、項目163から205のいずれか一項に記載の方法。

(項目207)

前記第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、界面活性剤または乳化剤、またはその組合せをさらに含む、項目163から206のいずれか一項に記載の方法。

(項目208)

前記第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、前記界面活性剤を含み、前記界面活性剤が、ポリソルベート、ポリマーグリコール、ソルビタンエステル、またはこれらの任意の組合せである、項目207に記載の方法。

(項目209)

前記第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、前記ポリソルベートを含み、前記ポリソルベートがポリソルベート80である、項目208に記載の方法。

10

(項目210)

前記第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、前記ポリマーグリコールを含み、前記ポリマーグリコールがポリエチレングリコールである、項目208に記載の方法。

(項目211)

前記第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、緩衝剤をさらに含む、項目163から210のいずれか一項に記載の方法。

(項目212)

前記緩衝剤が、スクシネート緩衝剤、トリス - アセテート - エチレンジアミン四酢酸 (TAE) 緩衝剤、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES) 緩衝剤、リン酸緩衝剤、リン酸ナトリウム緩衝剤、リン酸カリウム緩衝剤、またはこれらの任意の組合せである、項目211に記載の方法。

20

(項目213)

前記第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、滅菌水をさらに含む、項目163から212のいずれか一項に記載の方法。

(項目214)

前記第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、複数のヒトに投与された場合に、前記投与が、前記複数のヒトの約10%未満で、以下の副作用：疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛、食欲不振、寒気、または発疹のうちの少なくとも1つを誘発する、項目163から213のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目215)

第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、ヒトに筋肉内投与された場合に、約1週間から約30年続く免疫応答を誘発する、項目163から214のいずれか一項に記載の方法。

(項目216)

第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、オプソニン作用応答を誘発する、項目163から215のいずれか一項に記載の方法。

(項目217)

前記第1の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、密封容器内に、約2 ~ 8 の温度で、約24カ月間保存され、前記密封容器が、約50%の相対湿度および1 atmの大気圧を有する雰囲気中で保存された場合に、元の生物学的活性の少なくとも約80%を保持する、項目163から216のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目218)

前記第2の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、アジュバントをさらに含む、項目163から217のいずれか一項に記載の方法。

(項目219)

前記アジュバントが、アルミニウムカチオンを含むアジュバントである、項目218に記載の方法。

(項目220)

前記アジュバントが、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、または水酸化アルミニ

50

ウムである、項目 2 1 8 に記載の方法。

(項目 2 2 1)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、筋肉内に注射可能な組成物、皮内に注射可能な組成物、皮下に注射可能な組成物、または鼻腔内に投与可能な組成物の形態である、項目 1 6 3 から 2 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 2)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、キレート剤をさらに含む、項目 1 6 3 から 2 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 3)

前記キレート剤がエチレンジアミン四酢酸 (E D T A) である、項目 2 2 2 に記載の方法。

10

(項目 2 2 4)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、懸濁剤の形態である、項目 1 6 3 から 2 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 5)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、均質な混合物または不均質な混合物の形態である、項目 1 6 3 から 2 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 6)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、均質な混合物の形態である、項目 2 2 5 に記載の方法。

20

(項目 2 2 7)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、プレフィルドシリンジに含有されている、項目 1 6 3 から 2 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 8)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、界面活性剤、乳化剤、またはその組合せをさらに含む、項目 1 6 3 から 2 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2 9)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、前記界面活性剤を含み、前記界面活性剤が、ポリソルベート、ポリマーグリコール、ソルビタンエステル、またはこれらの任意の組合せである、項目 2 2 8 に記載の方法。

30

(項目 2 3 0)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、前記ポリソルベートを含み、前記ポリソルベートがポリソルベート 8 0 である、項目 2 2 9 に記載の方法。

(項目 2 3 1)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、前記ポリマーグリコールを含み、前記ポリマーグリコールがポリエチレングリコールである、項目 2 3 0 に記載の方法。

40

(項目 2 3 2)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、緩衝剤をさらに含む、項目 1 6 3 から 2 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 3)

前記緩衝剤が、スクシネート緩衝剤、トリス - アセテート - エチレンジアミン四酢酸 (T A E) 緩衝剤、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸 (H E P E S) 緩衝剤、リン酸緩衝剤、リン酸ナトリウム緩衝剤、リン酸カリウム緩衝剤、またはこれらの任意の組合せである、項目 2 3 2 に記載の方法。

(項目 2 3 4)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、滅菌水をさ

50

らに含む、項目 1 6 3 から 2 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 5)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、複数のヒトに投与された場合に、前記投与が、前記複数のヒトの約 1 0 % 未満で、以下の副作用：疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛、食欲不振、寒気、または発疹のうちの少なくとも 1 つを誘発する、項目 1 6 3 から 2 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 6)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、ヒトに筋肉内投与された場合に、約 1 週間から約 3 0 年続く免疫応答を誘発する、項目 1 6 3 から 2 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 2 3 7)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、オプソニン作用応答を誘発する、項目 1 6 3 から 2 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 8)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物が、密封容器内に、約 2 ~ 8 の温度で、約 2 4 カ月間保存され、前記密封容器が、約 5 0 % の相対湿度および 1 a t m の大気圧を有する雰囲気中で保存された場合に、元の生物学的活性の少なくとも約 8 0 % を保持する、項目 1 6 3 から 2 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 9)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、単位投与形態である、項目 1 6 3 から 2 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 2 4 0)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、保存剤をさらに含む、項目 1 6 3 から 2 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 1)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、抗真菌化合物またはその塩をさらに含む、項目 1 6 3 から 2 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 2 4 2)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、塩をさらに含む、項目 1 6 3 から 2 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 3)

前記塩が無機塩である、項目 2 4 2 に記載の方法。

(項目 2 4 4)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、単離および精製される、項目 1 6 3 から 2 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 2 4 5)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、ワクチンである、項目 1 6 3 から 2 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 6)

対象にワクチン接種する方法である、項目 1 6 3 から 2 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 7)

前記対象がヒトである、項目 2 4 6 に記載の方法。

(項目 2 4 8)

50

前記対象またはヒトが、それを必要とする対象またはヒトである、項目 2 4 6 または 2 4 7 に記載の方法。

(項目 2 4 9)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、前記組成物の重量に対して、約 0 . 0 0 1、0 . 0 1、0 . 1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、9 5、または 1 0 0 重量 % の量で、個別に、それぞれ、または集合的に存在する免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを含む、項目 1 6 3 から 2 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 0)

前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物の投与により、前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートのサッカライドに対する抗体応答によって測定して、免疫の約 5 0 %、4 0 %、3 0 %、2 0 %、1 0 %、5 %、4 %、3 %、2 %、または 1 % より多くの抑制が生じず、前記抗体応答が、抗体力価を測定することによって測定される、項目 1 6 3 から 2 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 1)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、細菌を使用して生成される、項目 1 6 3 から 2 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 2)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、E . c o l i を使用して生成される、項目 1 6 3 から 2 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 3)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、前記ポリペプチドに少なくとも部分的に埋め込まれた莢膜多糖を含む、項目 1 6 3 から 2 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 4)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、前記ポリペプチドに化学的に架橋した莢膜多糖を含む、項目 1 6 3 から 2 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 5)

前記第 1 の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲート組成物および / または前記第 2 の免疫原性サッカライド - ポリペプチド組成物が、前記ポリペプチドに少なくとも部分的に化学的に架橋した莢膜多糖を含む、項目 1 6 3 から 2 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5 6)

項目 1 から 7 0 のいずれか一項に記載の免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートを、賦形剤、アジュバント、またはこれらの任意の組合せと接触させるステップを含む、組成物を作製する方法。

(項目 2 5 7)

前記組成物が、注射可能であるかまたは鼻腔内に投与可能である、項目 2 5 6 に記載の方法。

(項目 2 5 8)

前記アジュバントと接触させるステップを含み、前記アジュバントが、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、または水酸化アルミニウムである、項目 2 5 6 に記載の方法。

(項目 2 5 9)

前記組成物が、筋肉内に注射可能な組成物の形態である、項目 2 5 6 から 2 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 2 6 0)

前記組成物をキレート剤と接触させるステップをさらに含む、項目 2 5 6 から 2 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 1)

前記組成物をキレート剤と接触させるステップをさらに含み、前記キレート剤が、エチレンジアミン四酢酸 (E D T A) である、項目 2 6 0 に記載の方法。

(項目 2 6 2)

前記組成物が、懸濁剤の形態である、項目 2 5 6 から 2 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 3)

前記組成物が、均質な混合物または不均質な混合物の形態である、項目 2 5 6 から 2 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 4)

前記組成物が、均質な混合物の形態である、項目 2 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 5)

前記組成物が、プレフィルドシリンジに含有されている、項目 2 5 6 から 2 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 6)

前記組成物を、界面活性剤、乳化剤、またはその組合せと接触させるステップをさらに含む、項目 2 5 6 から 2 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6 7)

前記組成物を、前記界面活性剤と接触させるステップを含み、前記界面活性剤が、ポリソルベート、ポリマーグリコール、ソルビタンエステル、またはこれらの任意の組合せである、項目 2 6 6 に記載の方法。

(項目 2 6 8)

前記組成物を前記ポリソルベートと接触させるステップを含み、前記ポリソルベートがポリソルベート 8 0 である、項目 2 6 7 に記載の方法。

(項目 2 6 9)

前記組成物を前記ポリマーグリコールと接触させるステップを含み、前記ポリマーグリコールがポリエチレングリコールである、項目 2 6 8 に記載の方法。

(項目 2 7 0)

前記組成物を緩衝剤と接触させるステップをさらに含む、項目 2 5 6 から 2 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 1)

前記緩衝剤が、スクシネート緩衝剤、トリス - アセテート - エチレンジアミン四酢酸 (T A E) 緩衝剤、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニエタンスルホン酸 (H E P E S) 緩衝剤、リン酸緩衝剤、リン酸ナトリウム緩衝剤、リン酸カリウム緩衝剤、またはこれらの任意の組合せである、項目 2 7 0 に記載の方法。

(項目 2 7 2)

前記組成物を滅菌水と接触させるステップをさらに含む、項目 2 5 6 から 2 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 3)

前記組成物が、複数のヒトに投与された場合に、前記投与が、前記複数のヒトの約 1 0 % 未満で、以下の副作用：疲労、頭痛、筋肉痛、関節痛、食欲不振、寒気、または発疹のうちの少なくとも 1 つを誘発する、項目 2 5 6 から 2 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 4)

前記組成物が、ヒトに筋肉内投与された場合に、約 1 週間から約 3 0 年続く免疫応答を誘発する、項目 2 5 6 から 2 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 5)

前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、オプソニン作用応答を誘

10

20

30

40

50

発する、項目 2 5 6 から 2 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 6)

前記組成物が、密封容器内に、約 2 ～ 8 の温度で、約 2 4 カ月間保存され、前記密封容器が、約 5 0 % の相対湿度および 1 a t m の大気圧を有する雰囲気中で保存された場合に、元の生物学的活性の少なくとも約 8 0 % を保持する、項目 2 5 6 から 2 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 7)

前記組成物が保存剤をさらに含む、項目 2 5 6 から 2 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7 8)

前記組成物が、抗真菌化合物またはその塩をさらに含む、項目 2 5 6 から 2 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 2 7 9)

前記組成物が、塩をさらに含む、項目 2 5 6 から 2 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 0)

前記塩が無機塩である、項目 2 7 9 に記載の方法。

(項目 2 8 1)

前記組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、単離および精製される、項目 2 5 6 から 2 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 2)

前記組成物が、ワクチンとして使用される、項目 2 5 6 から 2 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 2 8 3)

前記組成物が、対象にワクチン接種するために使用される、項目 2 5 6 から 2 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 4)

前記対象がヒトである、項目 2 8 3 に記載の方法。

(項目 2 8 5)

前記対象またはヒトが、それを必要とする対象またはヒトである、項目 2 6 7 から 2 8 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 6)

前記組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、前記組成物の重量に対して、約 0 . 0 0 1、0 . 0 1、0 . 1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、2 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、9 0、9 5、または 1 0 0 重量 % の量で、個別に、それぞれ、または集合的に存在する、項目 2 5 6 から 2 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 2 8 7)

前記組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、細菌を使用して生成される、項目 2 5 6 から 2 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8 8)

前記組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、E . c o l i を使用して生成される、項目 2 5 6 から 2 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 2 8 9)

前記組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、前記ポリペプチドに少なくとも部分的に埋め込まれた莢膜多糖を含む、項目 2 5 6 から 2 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 0)

前記組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、前記ポリペプチドに化学的に架橋した莢膜多糖を含む、項目 2 5 6 から 2 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 1)

50

前記組成物の前記免疫原性サッカライド - ポリペプチドコンジュゲートが、前記ポリペプチドに少なくとも部分的に化学的に架橋した莢膜多糖を含む、項目 2 5 6 から 2 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9 2)

容器内に含有された項目 1 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むキット。

(項目 2 9 3)

使用のための説明書をさらに含む、項目 2 9 2 に記載のキット。

(項目 2 9 4)

前記容器がシリンジである、項目 2 9 2 または 2 9 3 に記載のキット。

(項目 2 9 5)

前記容器がキャップを含むバイアルであり、前記キャップがゴム栓を含む、項目 2 9 2 から 2 9 4 のいずれか一項に記載のキット。

【図面】

【図 1】

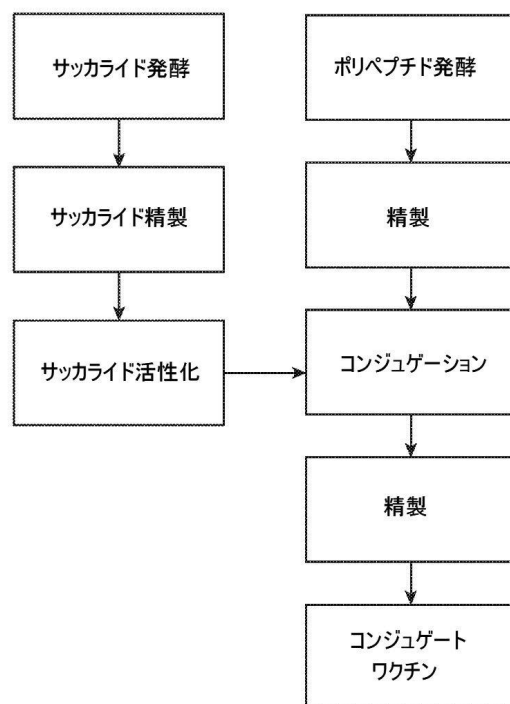


FIG. 1

【図 2】

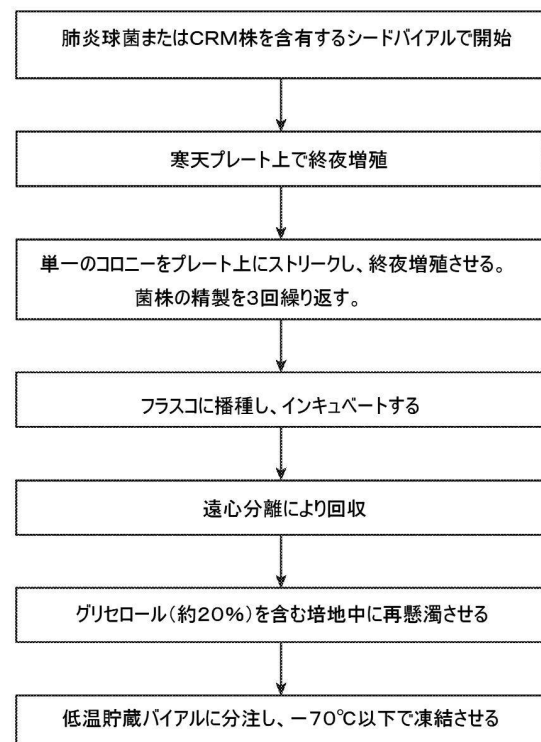


FIG. 2

【図 3】

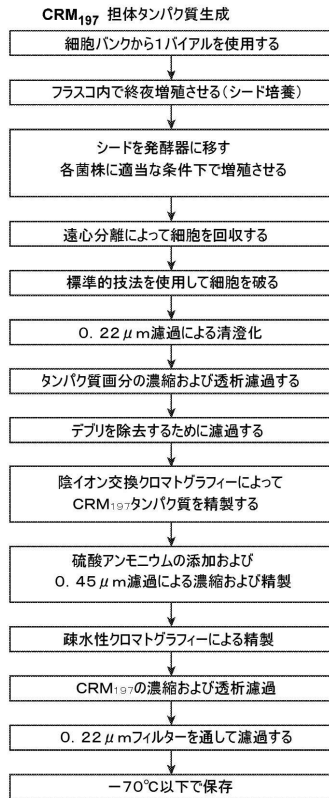


FIG. 3

【図 4】

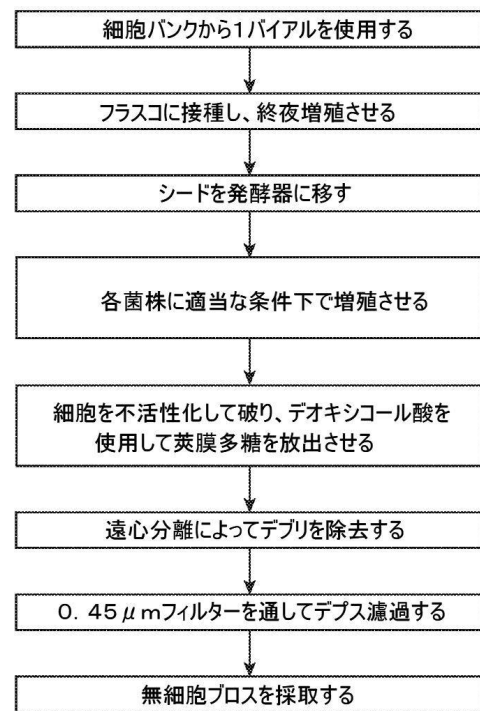


FIG. 4

【図 5】

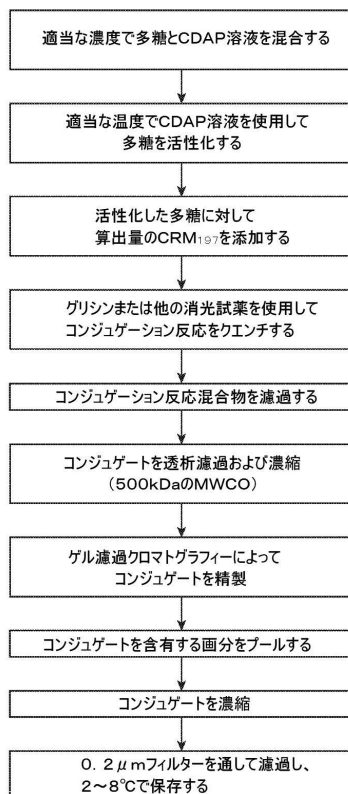


FIG. 5

【図 6】

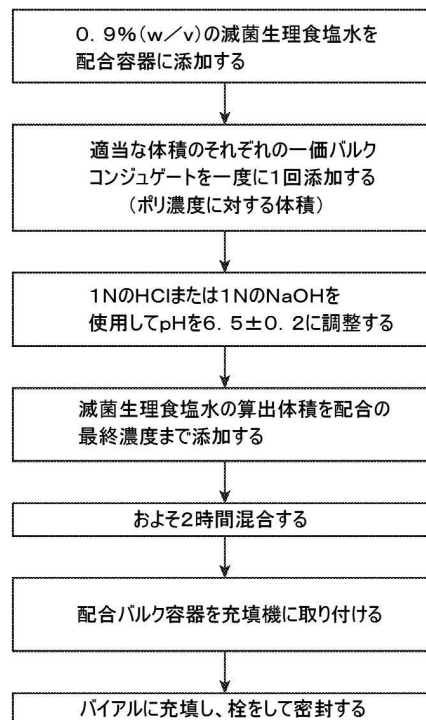


FIG. 6

10

20

30

40

50

【図 10 - 2】

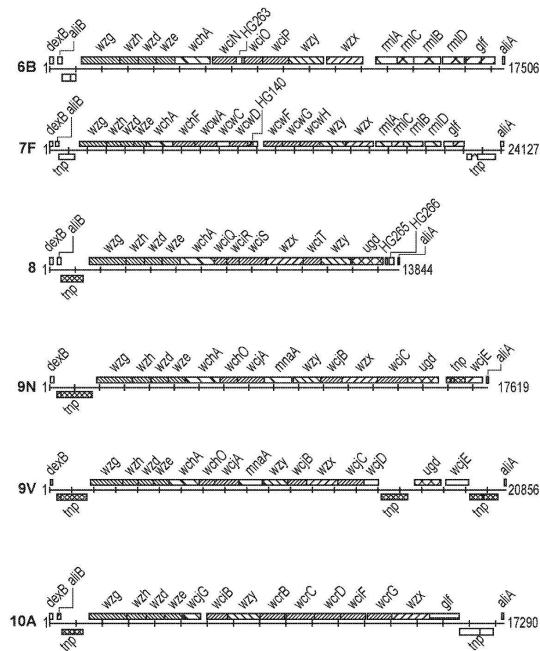


FIG. 10B

【図 10 - 3】

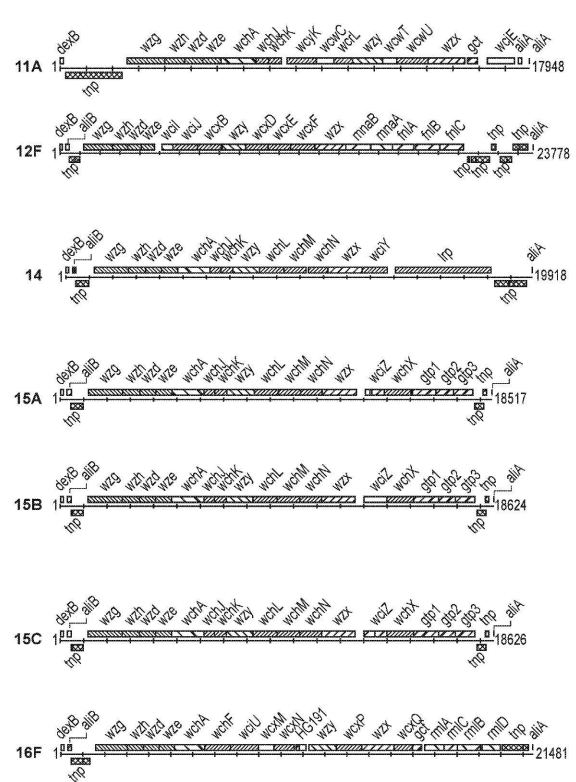


FIG. 10C

【図 10 - 4】

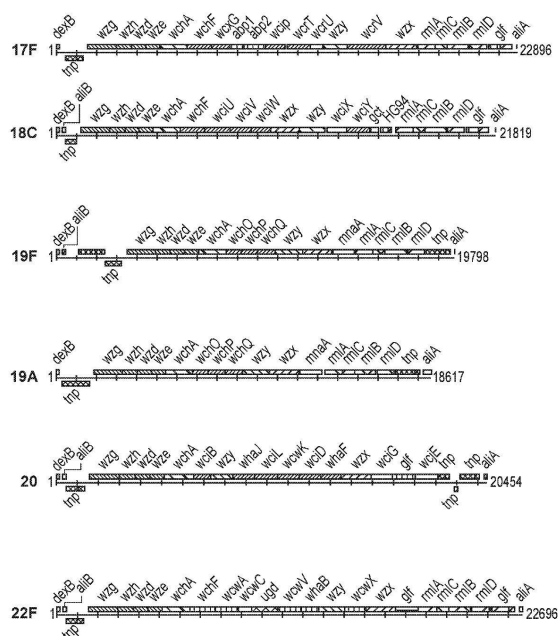


FIG. 10D

【図 10 - 5】

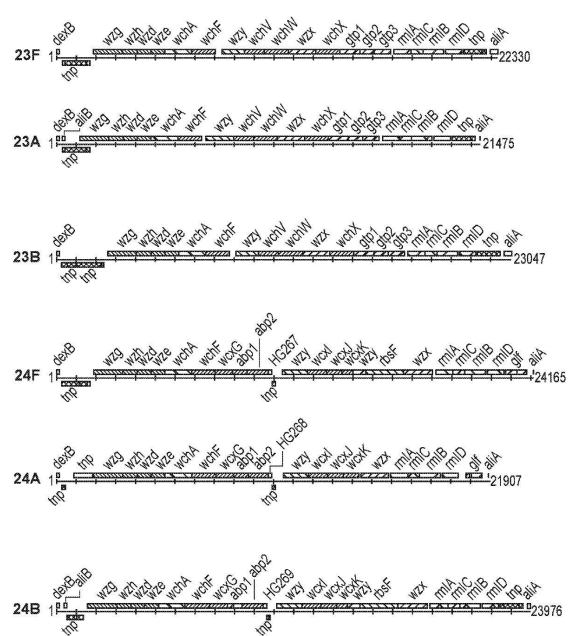


FIG. 10E

10

20

30

40

50

【図 10 - 6】

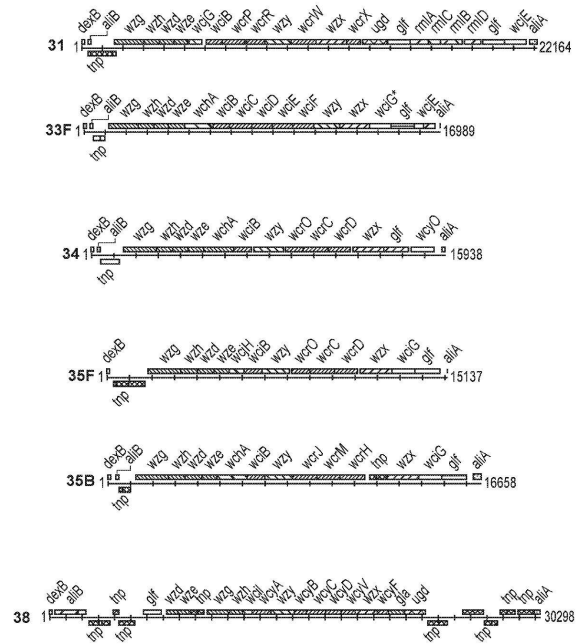


FIG. 10F

【配列表】

0007164200000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
C 0 7 K	14/33	(2006.01)	C 0 7 K	14/33	
C 0 7 K	14/25	(2006.01)	C 0 7 K	14/25	
C 0 7 K	14/305	(2006.01)	C 0 7 K	14/305	
C 0 7 K	14/315	(2006.01)	C 0 7 K	14/315	
C 0 7 K	14/22	(2006.01)	C 0 7 K	14/22	
C 0 7 K	14/35	(2006.01)	C 0 7 K	14/35	
C 0 7 K	14/195	(2006.01)	C 0 7 K	14/195	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/372,263

(32)優先日 平成28年8月8日(2016.8.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/373,807

(32)優先日 平成28年8月11日(2016.8.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 フォレスト, ブルース ディー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 9 6 0 , サウス ニヤック, ピアモント アベニュー 1 3 5

(72)発明者 ラブ, ジャック ディー.

アメリカ合衆国 フロリダ 3 3 6 0 9 , タンパ, ダブリュー. インマン アベニュー 4 1 1 1

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 3 7 4 8 1 1 (U S , A 1)

Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. , 2014年, Vol.33 , pp.465-470

Vaccine , 2016年02月, Vol.34 , pp.1648-1656

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 P 3 7 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 4

A 6 1 K 3 9 / 0 9

C 0 7 K 1 4 / 3 3

C 0 7 K 1 4 / 2 5

C 0 7 K 1 4 / 3 0 5

C 0 7 K 1 4 / 3 1 5

C 0 7 K 1 4 / 2 2

C 0 7 K 1 4 / 3 5

C 0 7 K 1 4 / 1 9 5

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)