

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-507759

(P2019-507759A)

(43) 公表日 平成31年3月22日(2019.3.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/16 (2006.01)	A 6 1 K 38/16	4 C 0 8 4
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	4 C 0 8 5
A 6 1 P 15/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/02	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-544888 (P2018-544888)	(71) 出願人	502170175
(86) (22) 出願日	平成29年3月7日 (2017.3.7)		ロサンゼルス バイオメディカル リサー
(85) 翻訳文提出日	平成30年9月20日 (2018.9.20)		チ インスティテュート アット ハーバ
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/021094		ー ユーシーエルエー メディカル セ
(87) 国際公開番号	W02017/155949		ンター
(87) 国際公開日	平成29年9月14日 (2017.9.14)		アメリカ合衆国, カリフォルニア 905
(31) 優先権主張番号	62/305,714		02, トーランス, ウェスト カーソン
(32) 優先日	平成28年3月9日 (2016.3.9)		ストリート 1124
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外陰部膣カンジダ症の予防及び治療で使用するための方法及びキット

(57) 【要約】

本発明は、外陰部膣カンジダ症（VVC）、特に再発性VVCの予防及び治療で使用するための方法及びキットを特徴とする。a）外陰部膣カンジダ症（VVC）を有する対象に有効量の抗真菌剤を投与するステップと、b）前記対象に免疫原性量のA1s3ポリペプチドを投与して、前記対象におけるVVCを軽減するステップと、を含む、方法。a）抗真菌剤と、b）A1s3ポリペプチドと、を含む、キット。再発性VVC（RVVC）を発症するリスクがある対象を治療する方法であって、前記対象に治療有効量のA1s3ポリペプチドを投与して、前記対象におけるVVCの再発を軽減することを含み、前記有効量は、少なくとも5.0マイクログラムの前記A1s3ポリペプチドである、前記方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 外陰部腔カンジダ症 (VVC) を有する対象に有効量の抗真菌剤を投与するステップと、

b) 前記対象に免疫原性量の A1s3 ポリペプチドを投与して、
前記対象における VVC を軽減するステップと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記免疫原性量の前記 A1s3 ポリペプチドは、前記抗真菌剤の投与に続いて投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 VVC は、再発性 VVC (RVVC) である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗真菌剤は、フルコナゾールである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記フルコナゾールは、約 100mg～200mg の用量で経口投与される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記フルコナゾールは、約 150mg の用量で経口投与される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗真菌剤の第 2 の用量が、ステップ a) の前記抗真菌剤の投与の約 2～約 4 日後に投与される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記抗真菌剤の第 3 の用量が、前記抗真菌剤の前記第 2 の用量の投与の約 2～約 4 日後に投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-2 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-1 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (18-324) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (Ser/Thr リッチ配列) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

約 5～300 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが投与される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

約 10～200 マイクログラム、20～100 マイクログラム、30～90 マイクログラム、または 40～80 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが投与される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

約 300 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが投与される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

約 100～300 マイクログラム、150～200 マイクログラム、200～250 マイクログラム、または 250～300 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが、単回投与一次レジメンにおいて前記対象に投与される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

約 5～60 マイクログラム、10～50 マイクログラム、20～40 マイクログラム、または 30 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが、複数回投与一次レジメンにおいて前記対象に投与される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記 A1s3 ポリペプチドは、ステップ a) の前記抗真菌剤の投与の約 7 日～約 21 日後に投与される、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記 A1s3 ポリペプチドは、ステップ a) の前記抗真菌剤の投与の約 14 日後に投与される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

1 つ以上のブースター用量の前記 A1s3 ポリペプチドが投与される、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

ステップ b) の後に、有効量の抗真菌剤が前記対象に投与される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 23】

前記抗真菌剤は、前記 A1s3 ポリペプチドの投与の約 5～約 8 日後に投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記抗真菌剤は、前記 A1s3 ポリペプチドの投与の約 13～約 15 日後に投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

前記 A1s3 ポリペプチドは、前記 A1s3 ポリペプチドとアジュバントとを含むワクチン組成物の形態で投与される、請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記アジュバントは、アルミニウム化合物である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記アルミニウム化合物は、水酸化アルミニウムである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

VVC を有する前期対象は、40 歳未満である、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

- a) 抗真菌剤と、
- b) A1s3 ポリペプチドと、を含む、キット。

【請求項 30】

前記抗真菌剤は、フルコナゾールである、請求項 29 に記載のキット。

【請求項 31】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-2 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 29 または 30 に記載のキット。

【請求項 32】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-1 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 29 または 30 に記載のキット。

【請求項 33】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、

10

20

30

40

50

請求項 29 または 30 に記載のキット。

【請求項 34】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (18-324) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 29 または 30 に記載のキット。

【請求項 35】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (Ser/Thr リッチ配列) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 29 または 30 に記載のキット。

【請求項 36】

再発性 VVC (RVVC) を発症するリスクがある対象を治療する方法であって、前記対象に治療有効量の A1s3 ポリペプチドを投与して、前記対象における VVC の再発を軽減することを含み、前記有効量は、少なくとも 5.0 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドである、前記方法。

【請求項 37】

前記対象は、RVVC を発症するリスクがある、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記治療有効量の A1s3 ポリペプチドは、約 5 マイクログラム～約 300 マイクログラムである、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記治療有効量の A1s3 ポリペプチドは、約 10 マイクログラム～約 200 マイクログラムである、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 40】

前記治療有効量の A1s3 ポリペプチドは、約 20 マイクログラム～約 100 マイクログラムである、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 41】

前記治療有効量の A1s3 ポリペプチドは、約 30 マイクログラム～約 90 マイクログラムである、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 42】

前記治療有効量の A1s3 ポリペプチドは、約 40 マイクログラム～約 80 マイクログラムである、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 43】

前記治療有効量の A1s3 ポリペプチドは、約 300 マイクログラムである、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 44】

前記対象は、過去 12 か月の間に少なくとも 1 回、VVC に以前に感染している、請求項 36～43 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

前記対象は、過去 12 か月の間に少なくとも 2 回、VVC に以前に感染している、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記対象は、過去 12 か月の間に少なくとも 3 回、VVC に以前に感染している、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-2 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 36～46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 48】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-1 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 36～46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 49】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 36～46 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 50】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (18-324) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 36~46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (Ser/Thr リッチ配列) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 36~46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 52】

1 つ以上のブースター用量の前記 A1s3 ポリペプチドが投与される、請求項 36~51 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 53】

前記対象は、前記投与時に、VVC と現在診断されていないか、または現在 VVC エピソード発現をしていない、請求項 36~52 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 54】

前記対象は、前記投与時に、3 以上の VVC 兆候及び症状包括的質問票スコアを有しない、請求項 36~52 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 55】

前記対象は、VVC または再発性 VVC と以前に診断されている、請求項 36~54 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 56】

前記対象は、40 歳未満である、請求項 36~55 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 57】

前記抗真菌剤は、フルコナゾールである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 58】

前記フルコナゾールは、約 100mg~200mg の用量で前記対象に経口投与される、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 59】

前記フルコナゾールは、約 150mg の用量で前記対象に経口投与される、請求項 57 に記載の方法。

【請求項 60】

前記抗真菌剤の第 2 の用量が、ステップ a) の前記抗真菌剤の投与の約 2~約 4 日後に前記対象に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 61】

前記抗真菌剤の第 3 の用量が、前記抗真菌剤の前記第 2 の用量の投与の約 2~約 4 日後に前記対象に投与される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-2 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 63】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-1 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 64】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 65】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (18-324) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 66】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (Ser/Thr リッチ配列) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 67】

10

20

30

40

50

約 5 ～ 300 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが前記対象に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 68】

約 10 ～ 200 マイクログラム、20 ～ 100 マイクログラム、30 ～ 90 マイクログラム、または 40 ～ 80 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが前記対象に投与される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

約 300 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが前記対象に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 70】

約 100 ～ 300 マイクログラム、150 ～ 200 マイクログラム、200 ～ 250 マイクログラム、または 250 ～ 300 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが、単回投与一次レジメンにおいて前記対象に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 71】

約 5 ～ 60 マイクログラム、10 ～ 50 マイクログラム、20 ～ 40 マイクログラム、または 30 マイクログラムの前記 A1s3 ポリペプチドが、複数回投与一次レジメンにおいて前記対象に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 72】

前記 A1s3 ポリペプチドは、ステップ a) の前記抗真菌剤の投与の約 7 日～約 21 日後に前記対象に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 73】

前記 A1s3 ポリペプチドは、ステップ a) の前記抗真菌剤の投与の約 14 日後に前記対象に投与される、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

1 つ以上のブースター用量の前記 A1s3 ポリペプチドが前記対象に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 75】

前記 A1s3 ポリペプチドは、前記 A1s3 ポリペプチドとアジュバントとを含むワクチン組成物の形態で前記対象に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 76】

前記アジュバントは、アルミニウム化合物である、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 77】

前記アルミニウム化合物は、水酸化アルミニウムである、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

VVC を有する前期対象は、40 歳未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 79】

前記対象は、過去 12 か月の間に少なくとも 1 回、VVC に以前に感染している、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 80】

前記対象は、過去 12 か月の間に少なくとも 2 回、VVC に以前に感染している、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 81】

前記対象は、過去 12 か月の間に少なくとも 3 回、VVC に以前に感染している、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 82】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-2 に対して少なくとも 80 % の同一性を有する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 83】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3-1 に対して少なくとも 80 % の同一性を有する、請求項 36 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 84】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 85】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (18-324) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 86】

前記 A1s3 ポリペプチドは、A1s3 (Ser/Thr リッチ配列) に対して少なくとも 80% の同一性を有する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 87】

1 つ以上のブースター用量の前記 A1s3 ポリペプチドが投与される、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 88】

前記対象は、前記投与時に、VVC と現在診断されていないか、または現在 VVC エピソード発現をしていない、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 89】

前記対象は、前記投与時に、3 以上の VVC 兆候及び症状包括的質問票スコアを有しない、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 90】

前記対象は、VVC または再発性 VVC と以前に診断されている、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 91】

前期対象は、40 歳未満である、請求項 36 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

概して、本発明は、外陰部膣カンジダ症の予防及び治療で使用するための方法及びキットに関する。

【背景技術】

【0002】

膣感染の多くの原因のうち、外陰部膣カンジダ症 (VVC) は、最もよく見られるものの 1 つであり、症状を示す女性の推定 17% ~ 39% を占める (Anderson et al. (2004), JAMA 291 (11): 1368-1379)。再発性外陰部膣カンジダ症 (RVVC) は、依然として世界的によくある問題であり、全ての社会層に影響を及ぼす。毎年 4 回以上の VVC のエピソードとして一般に定義される RVVC (Centers for Disease Control MMWR Recommendation and Reports 2015, 64 (3): 77) は、女性の生殖期間中に 5 ~ 8% の女性において生じると推定されている (Foxman et al. (1993)、上記を参照; Spinillo et al. (1993), Obst Gynecol 81 (5 Pt 1): 721-727)。RVVC を有する女性の過半数は、認識できる危険因子がない (Spinillo et al. (1992), J Reprod Med 37 (4): 343-347; Sobel (2002), Curr Infect Dis Rep 4 (6): 514-519)。症候性外陰膣炎は、かなりの苦痛及び費用をもたらす、性的幸福及び関係に著しい悪影響を及ぼす (Foxman et al. (2000), Sex Transm Dis 27 (4): 230-235)。

【0003】

外陰部膣カンジダ症の診断及び治療は、生産性の損失と合わせて、米国において 1 年あたり 10 億米ドルの推定費用をもたらす (Foxman et al. (2000)、上記を参照)。外陰部膣カンジダ症は、細菌性膣炎に次いで 2 番目に多い膣感染の原因であ

10

20

30

40

50

る (Fleury (1981), Clin Obstet Gynecol 24 (2) : 407-438)。

【0004】

VVCの症候性エピソードの大部分の原因であるC. albicansは、無症候性コロニー形成から深刻な症候性感染に及ぶ一連の症状を含み得る (Sobel et al. (1998), Am J Obstet Gynecol 178 (2) : 203-211)。2つの要因が症候性VVCの発症において重要である。第1に、会陰及び胃腸管からの局所的広がり、指の導入、及び性行為感染を含むいくつかの異なる原因によって生じ得る膈内コロニー形成が確立されなければならない。第2に、無症候性から症候性状態への変化をもたらす変換が生じなければならない (Nyirjesy (2008), Infect Dis Clin North Am 22 (4) : 637-652)。再発性VVCは、持続性のC. albicans株または新しいC. albicansもしくは他の種の導入の結果であり得る (Vazquez et al. (1994), J Infect Dis 170 (6) : 1566-1569)。

【0005】

現在の治療は、大部分が真菌細胞壁代謝を阻害するアゾール薬剤 (例えば、ブトコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、テルコナゾール、及びチオコナゾール) からなる。維持フルコナゾール療法は、RVVCのために処方されるが、長期治癒を見つけるのは依然として困難である。Sobel et al. ((2004) N Engl J Med 351 (9) : 876-883) によって報告された近年の研究において、フルコナゾール群における臨床的再発までの平均期間は、プラセボ群における4か月と比較して10.2か月であった。

したがって、RVVCを含むVVCを治療及び予防するための有効な方法の必要性がある。本発明は、これらの必要性を満たし、関連した利点も提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Anderson et al. (2004), JAMA 291 (1) : 1368-1379

【非特許文献2】Centers for Disease Control MMWR Recommendation and Reports 2015, 64 (3) : 77

【非特許文献3】Spinillo et al. (1993), Obst Gynecol 81 (5 Pt 1) : 721-727

【非特許文献4】Spinillo et al. (1992), J Reprod Med 37 (4) : 343-347

【非特許文献5】Sobel (2002), Curr Infect Dis Rep 4 (6) : 514-519

【非特許文献6】Foxman et al. (2000), Sex Transm Dis 27 (4) : 230-235

【非特許文献7】Fleury (1981), Clin Obstet Gynecol 24 (2) : 407-438

【非特許文献8】Sobel et al. (1998), Am J Obstet Gynecol 178 (2) : 203-211

【非特許文献9】Nyirjesy (2008), Infect Dis Clin North Am 22 (4) : 637-652

【非特許文献10】Vazquez et al. (1994), J Infect Dis 170 (6) : 1566-1569

【非特許文献11】Sobel et al. (2004) N Engl J Med 351 (9) : 876-883

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、再発性 V V C (R V V C) を含む外陰部膣カンジダ症 (V V C) の予防及び治療で使用するための方法を提供する。

【0008】

それに応じて、第 1 の態様では、本発明は、(a) 外陰部膣カンジダ症 (V V C ; 例えば、再発性 V V C (R V V C)) を有する対象 (例えば、ヒト女性) に有効量の抗真菌剤 (例えば、フルコナゾール、100mg ~ 200mg に及ぶ、例えば、150mg の量の経口投与による) を投与するステップと、(b) 対象に免疫原性量の A l s 3 ポリペプチド (例えば、例えば、NDV-3 の一部としての A l s 3-1 (配列番号 3) 、または例えば、NDV-3 A の一部としての A l s 3-2 (配列番号 2)) を投与して、対象における V V C を軽減するステップとを含む、方法を提供する。様々な実施形態では、免疫原性量の A l s 3 ポリペプチドは、抗真菌剤の投与に続いて (例えば、7 日 ~ 21 日後、または 14 日後に) 投与される。

10

【0009】

本発明の方法はまた、任意に、ステップ (a) の抗真菌剤の投与の約 2 ~ 約 4 日後の第 2 の用量の抗真菌剤の投与も含む。方法はまた、抗真菌剤の第 2 の用量の投与の約 2 ~ 約 4 日後の第 3 の用量の抗真菌剤の任意の投与も含む。

【0010】

本発明の方法に従って投与される A l s 3 ポリペプチドは、例えば、A l s 3-2、A l s 3-1、A l s 3、A l s 3 (18-324) 、または A l s 3 (S e r / T h r リッチ配列) に対して少なくとも 80 % の同一性 (例えば、少なくとも 85 % 、90 % 、95 % 、97 % 、99 % 、または 100 % の同一性) を有することができる。

20

【0011】

本発明の方法に従って投与される A l s 3 ポリペプチドの量は、例えば、5 ~ 500 マイクログラム、例えば、10 ~ 200 マイクログラム、20 ~ 100 マイクログラム、30 ~ 90 マイクログラム、または 40 ~ 80 マイクログラム、または約 300 マイクログラムであってもよい。様々な例では、約 100 ~ 300 マイクログラム、150 ~ 200 マイクログラム、200 ~ 250 マイクログラム、または 250 ~ 300 マイクログラムの A l s 3 ポリペプチドが、単回投与一次レジメンにおいて対象に投与される。他の例では、約 5 ~ 60 マイクログラム、10 ~ 50 マイクログラム、20 ~ 40 マイクログラム、または 30 マイクログラムの A l s 3 ポリペプチドが、複数回投与一次レジメンにおいて対象に投与される。

30

【0012】

本発明の方法はまた、1 つ以上のブースター用量の A l s 3 ポリペプチドの投与も含むことができる。

【0013】

さらに、本発明の方法は、ステップ (b) の後に、対象への有効量の抗真菌剤の任意の投与を含む。これらの方法において、抗真菌剤は任意に、A l s 3 ポリペプチドの投与の約 5 ~ 約 8 日または約 13 ~ 約 15 日後に投与され得る。

40

【0014】

A l s 3 ポリペプチドは、A l s 3 ポリペプチド及び例えば、アルミニウム化合物 (例えば、水酸化アルミニウム) などのアジュバントを含むワクチン組成物の形態で、本発明の方法で投与され得る。他の実施形態では、A l s 3 ポリペプチドは、A l s 3 ポリペプチドを含むがアジュバントを含まないワクチン組成物の形態で、本発明の方法で投与され得る。

【0015】

第 2 の態様では、本発明は、(a) 抗真菌剤 (例えば、フルコナゾール) と、(b) A l s 3 ポリペプチド (例えば、A l s 3-2、A l s 3-1、A l s 3、A l s 3 (18

50

ー 3 2 4)、または A l s 3 (S e r / T h r リッチ配列) に対して少なくとも 8 0 % の同一性 (例えば、少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、または 1 0 0 % の同一性) を有する A l s 3 ポリペプチド) とを含む、キットを提供する。抗真菌剤及び／または A l s 3 ポリペプチドは、アジュバントを含む、または含まない組成物中で製剤化されてもよい。

【0016】

第 3 の態様では、本発明は、再発性 V V C (R V V C) を発症するリスクがある対象を治療する方法を提供し、対象に治療有効量の A l s 3 ポリペプチドを投与して、対象における V V C の再発を軽減することを含み、有効量は、少なくとも 5 . 0 マイクログラムの A l s 3 ポリペプチドである。したがって、投与される治療有効量の A l s 3 ポリペプチドは、例えば、約 5 マイクログラム～約 1 0 0 0 マイクログラム、約 5 マイクログラム～約 5 0 0 マイクログラム、約 1 0 マイクログラム～約 3 0 0 マイクログラム、約 2 0 マイクログラム～約 1 0 0 マイクログラム、約 3 0 マイクログラム～約 9 0 マイクログラム、約 4 0 マイクログラム～約 8 0 マイクログラム、または約 3 0 0 マイクログラムであってもよい。さらに、A l s 3 ポリペプチドは、例えば、A l s 3 - 2、A l s 3 - 1、A l s 3、A l s 3 (1 8 - 3 2 4)、または A l s 3 (S e r / T h r リッチ配列) に対して少なくとも 8 0 % の同一性 (例えば、少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 9 %、または 1 0 0 % の同一性) を有することができる。これらの方法はまた、1 つ以上のブースター用量の A l s 3 ポリペプチドの任意の投与も含むことができる。さらに、対象は、V V C と現在診断されていない可能性があるか、現在 V V C エピソード発現をしていない可能性があるか、または投与時に、3 以上の V V C 兆候及び症状包括的質問票スコアを有しない可能性がある (付属書 1 : V V C 兆候及び症状包括的質問票を参照されたい)。さらに、対象は、V V C または再発性 V V C と以前に診断されている可能性がある。

【0017】

本発明の方法において、抗真菌剤及び／または A l s 3 ポリペプチドは、アジュバントを含む、または含まない組成物中で製剤化されてもよい。

【0018】

本発明の全ての態様において、対象は、女性ヒト対象である。本発明の全ての態様において、抗真菌剤は、アゾール (例えば、トリアゾール、例えば、フルコナゾール、アルバコナゾール、エフィナコナゾール、エポキシコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、プロピコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、及びボリコナゾール; イミダゾール、例えば、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エベルコナゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フルトリマゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、及びチオコナゾール; ならびにチアゾール、例えば、アバファンギン)、ポリエン (例えば、アムホテリシン B、カンジシジン、フィリピン、ハマイシン、ナタマイシン、ナイスタチン、及びリモシジン)、アリルアミン (例えば、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、及びテルビナフィン)、エキノカンジン (例えば、アニデュラファンギン、ビアファンギン (例えば、C D 1 0 1)、カスポファンギン、及びミカファンギン)、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤 (例えば、V T - 1 1 6 1)、ならびに安息香酸、シクロピロックスオラミン (c i c l o p i r o x o a m i n e)、エンフマファンギン (例えば、S C Y - 0 7 8)、5 - フルシトシン、グリセオフルビン、ハロプロギン、トルナフテート、アミノカンジン、クロダントイン、クロルフェネシン、ニフロキシム、ウンデシレン酸、及びクリスタルバイオレットが挙げられるが、これらに限定されない他の抗真菌剤、ならびにこれらの薬学的に許容される塩またはエステルから選択される 1 つであってもよい。特に、抗真菌剤は、フルコナゾールである。

【0019】

「アジュバント」とは、免疫系の刺激を引き起こす 1 つ以上の物質を意味する。これに関連して、アジュバントは、1 つ以上のワクチン抗原 (例えば、本明細書に記載の A l s

3ポリペプチドのうちの1つ以上)への免疫応答を強化するために使用される。アジュバントは、ワクチンの投与前、ワクチンと組み合わせて、またはワクチン投与後に対象に投与されてもよい。アジュバントとして使用される化合物の例としては、アルミニウム化合物(例えば、ミョウバン、水酸化アルミニウム、Alhydrogel)、油、ブロックポリマー、免疫刺激複合体、ビタミン及びミネラル(例えば、ビタミンE、ビタミンA、セレンウム、及びビタミンB12)、Quil A(サポニン)、細菌及び真菌細胞壁成分(例えば、リポ多糖、リポタンパク質、及び糖タンパク質)、ホルモン、サイトカイン、ならびに共刺激因子が挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

「抗原」とは、抗体が選択的に結合することができる分子を意味する。標的抗原は、タンパク質(例えば、抗原ペプチド)、炭水化物、核酸、脂質、ハプテン、または他の天然もしくは合成化合物であってもよい。標的抗原はまた、ポリペプチドまたはペプチド模倣体であってもよい。抗原はまた、動物における免疫応答をもたらすために、動物に投与されてもよい。

【0021】

コンジュゲートとの関連で、「担体」とは、本明細書に記載されるポリペプチドに結合されるか、または提示するのに好適である部分または粒子、例えば、KLH、CRM197、破傷風トキソイド、ファージ、酵母、ウイルス、ウィロゾーム、または組み換えウイルス様粒子を意味する。

【0022】

「キメラワクチン」とは、例えば、共有結合した少なくとも2つの異なる抗原を含む、ワクチンを意味する。キメラワクチンの一例は、例えば、ファージ、ウイルス、酵母、ウィロゾーム、または組み換えウイルス様粒子などの粒子の表面上に提示されたポリペプチドを含む組成物である。

【0023】

「コンジュゲート」とは、別の部分または粒子、例えば、KLH、CRM197、破傷風トキソイド、ファージ、酵母、ウイルス、ウィロゾーム、または組み換えウイルス様粒子に結合した本発明のポリペプチドを含む化合物を意味する。

【0024】

アミノ酸配列における「保存的置換」とは、あるアミノ酸を、アミノ酸の側鎖の化学的性質に関連するそれらのアミノ酸のファミリー内の別のアミノ酸に置き換えることを意味する。

【0025】

遺伝的にコードされたアミノ酸は、4つのファミリーに分割され得る：酸性(アスパラギン酸、グルタミン酸)；塩基性(リジン、アルギニン、ヒスチジン)；非極性(アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)；及び非荷電極性(グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン)。フェニルアラニン、トリプトファン、及びチロシンは、時に、芳香族アミノ酸としてグループ化される。同様に、アミノ酸はまた、以下の群に分離され得る：酸性(アスパラギン酸、グルタミン酸)；塩基性(リジン、アルギニン、ヒスチジン)；脂肪族(グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン)(セリン及びトレオニンは任意に、脂肪族ヒドロキシルとして別々にグループ化される)；芳香族(フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン)；アミド(アスパラギン、グルタミン)；及び硫黄含有(システイン、メチオニン)。

【0026】

アミノ酸配列の変化が機能変異体をもたらすかどうかは、本明細書に記載されるような標準的な方法を使用して、変異体ポリペプチドが野生型ポリペプチドと同様に機能する能力を評価することによって決定され得る。

【0027】

「有効量」とは、単回または複数回投与にかかわらず、所望の臨床応答を達成するのに

10

20

30

40

50

必要とされる薬学的組成物の量を意味する。本明細書に記載の方法を実施するために使用される有効量の薬学的組成物は、投与様式、対象の年齢、体重、及び全身の健康によって異なる。最終的に、処方者が適量及び投与レジメンを決定する。

【0028】

「フランキングアミノ酸」とは、特定の定義された配列のNまたはC末端のすぐ隣にあるポリペプチド配列中のアミノ酸を意味する。望ましくは、フランキングアミノ酸は、配列番号1、2、3、4、もしくは5のアミノ酸配列のN及び／またはC末端またはそのフラグメント上に存在し、より望ましくは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個のフランキングアミノ酸が、配列番号1、2、3、4、もしくは5のアミノ酸配列のN及び／またはC末端またはそのフラグメント上に存在する。

10

【0029】

「融合タンパク質」とは、本発明のポリペプチド、例えば、ペプチドフラグメントまたは変異体、及び融合パートナーを含む、タンパク質を意味する。

【0030】

「融合パートナー」とは、本発明のポリペプチドまたはペプチドに融合され得る配列を意味する。融合パートナーの例としては、検出マーカーなどの異種配列、安定化ドメイン、タンパク質の産生もしくは精製を補助する配列、またはポリペプチドの抗原性を高めるドメインが挙げられる。他の実施例では、融合パートナーとしては、成熟A1s3のN末端配列を含むA1s3ポリペプチドの場合、天然に隣接するプレタンパク質の部分から開裂されないA1s3 N末端シグナル配列か、または成熟A1s3の天然のN末端配列を含まないA1s3ポリペプチドのN末端配列に融合されるA1s3 N末端シグナル配列のいずれかが挙げられる。そのようなN末端シグナル配列の一例は、以下の通りである：MLQQYTLLLIYLSVATA（配列番号6）。本明細書に定義されるようなこの配列の変異体もまた、本発明に含まれる。

20

【0031】

「A1s3ポリペプチド」とは、一般に、配列番号1、2、3、4、または5のアミノ酸配列を有するポリペプチドを意味する。場合によっては、A1s3タンパク質は、配列番号1、2、3、4、または5との実質的な同一性を有する。

【0032】

「免疫原性」とは、対象における免疫応答を誘導することが可能である任意の物質を意味する。

30

【0033】

ワクチンとの関連で、「免疫原性量」とは、臨床的に意義のある様式で、対象における免疫応答を誘導するために必要とされるワクチンの量を意味する。本明細書に記載のワクチン接種方法を実施するために使用される免疫原性量のワクチンは、投与様式、対象の年齢、体重、及び全身の健康によって異なる。最終的に、処方者が適量及び投与レジメンを決定する。

【0034】

「単離された」または「精製された」とは、他の天然に付随する構成成分から分離されていることを意味する。典型的には、化合物（例えば、核酸、ポリペプチド、抗体、または低分子）は、それが天然に関連するタンパク質及び／または天然の有機分子を少なくとも60重量%含まないときに、実質的に単離されている。定義はまた、例えば、その隣接配列から分離されたポリペプチドまたは核酸分子に及ぶ（例えば、アミノ酸配列に関して、単離されたとは、配列がポリペプチド中で天然に関連するフランキングアミノ酸を含まない配列を指す）。場合によっては、化合物は、少なくとも75重量%、より好ましくは少なくとも90重量%、最も好ましくは少なくとも99重量%単離されている。単離された化合物、例えば、ポリペプチドは、標準的な技術によって、例えば、天然源からの抽出（例えば、Candidaに感染した細胞からの精製）によって、A1s3もしくはCN Aフラグメントもしくは変異体、またはその融合タンパク質をコードする組み換え核酸の発現によって、あるいはポリペプチドの化学的合成によって得られ得る。純度は、任意の

40

50

適切な方法、例えば、カラムクロマトグラフィ、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、またはHPLC分析によって測定され得る。

【0035】

コンジュゲートとの関連で、「～に結合された」または「コンジュゲートされた」とは、ポリペプチドと担体または融合パートナーとの間の共有または非共有結合的相互作用を意味する。非共有結合的相互作用としては、水素結合、荷電基間のイオン相互作用、ファンデルワールス相互作用、静電結合、非極性基間の疎水性相互作用、疎油性相互作用、及びLog Pベースの引力が挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

「患者」または「対象」とは、ヒト、またはウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、もしくはネコのような非ヒト哺乳動物が挙げられるが、これらに限定されない哺乳動物を意味する。特に、対象は、雌である。

【0037】

「ペプチド」、「ポリペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、互換的に使用され、翻訳後修飾（例えばグリコシル化またはリン酸化）にかかわらず、本明細書に記載されるように、天然に存在するか、または天然に存在しないポリペプチドまたはペプチドの全部または一部を構成する、2つ以上の天然または非天然アミノ酸の任意の鎖を指す。

【0038】

本明細書で使用される場合、天然アミノ酸は、天然ポリペプチド中に通常発生するような、L型立体配置を有する天然 α -アミノ酸である。非天然アミノ酸は、ポリペプチド中に通常発生しないアミノ酸、例えば、L型立体配置を有する天然 α -アミノ酸のエピマー、つまり、非天然D型立体配置を有するアミノ酸；またはその（D，L）-異性体混合物；またはそのようなアミノ酸の相同体、例えば、 β -アミノ酸、 α ， α -二置換アミノ酸、もしくはアミノ酸側鎖がメチレン基1個もしくは2個分短縮されているか、もしくは最大10個の炭素原子まで延長されている α -アミノ酸、例えば、直鎖中に5個から最大10個（10個を含む）の炭素原子を有する α -アミノアルカン酸、非置換もしくは置換芳香族（ α -アリールもしくは α -アリール低級アルキル）、例えば、置換フェニルアラニンもしくはフェニルグリシンを指す。

【0039】

「薬学的に許容される担体」及び「薬学的に許容される賦形剤」は、互換的に使用され、一緒に投与されている化合物の治療的特性を維持しながら、治療されている患者にとって生理学的に許容できる担体または賦形剤を意味する。1つの例示的な薬学的に許容される担体物質は、生理食塩水である。他の生理学的に許容できる担体及びそれらの製剤は、当業者に既知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, (20th edition), ed. A. Gennaro, 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PAに記載されている。

【0040】

「薬学的組成物」とは、本発明のポリペプチド、コンジュゲート、ワクチン、または抗真菌剤を含有し、薬学的に許容される賦形剤と共に製剤化され、かつ哺乳動物における疾病または事象の治療または予防のための治療レジメンの一部として、政府規制機関の承認を得て製造または販売される、組成物を意味する。薬学的組成物は、例えば、静脈内投与（例えば、微粒子塞栓がなく、かつ静脈内使用に好適な溶媒系中の滅菌溶液として）、経口投与（例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ジェルキャップ、もしくはシロップ）、または例えば、単位投与形態の本明細書に記載の任意の他の処方のために製剤化され得る。

【0041】

「再発性外陰部膺カンジダ症」またはRVVCとは、1年に少なくとも2回（例えば、少なくとも3回もしくは4回以上）の感染の特異的エピソードによって特徴付けられるか、または1年以内に生じる抗生物質療法とは無関係である少なくとも1回（例えば、少な

10

20

30

40

50

くとも2回もしくは3回以上)の感染のエピソードによって特徴付けられる、対象(例えば、ヒト女性)における外陰部膣カンジダ症(VVC)感染を意味する。そのような対象は、例えば、治療前の過去12か月の間に1回、2回、3回、またはそれ以上VVCに感染している可能性がある。さらに、治療時に、これらの対象は、VVCと現在診断されていない可能性があるか、及び/または現在VVCエピソード発現をしていない可能性がある。さらに、治療時に、これらの患者は、その時点で3以上のVVC兆候及び症状包括的質問票スコアを有しない可能性がある(以下を参照されたい)。

【0042】

「実質的に同一」とは、参照配列に対して少なくとも50%の同一性を呈するアミノ酸配列または核酸配列を意味する。そのような配列は、一般に、参照配列に対して、アミノ酸レベルまたは核酸レベルにおいて少なくとも、例えば、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%同一である。一般に、ポリペプチドに関して、比較配列の長さは、少なくとも5個のアミノ酸、例えば、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、250、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100個、またはそれ以上のアミノ酸、最大でポリペプチドの全長であってもよい(例えば、配列番号1、2、3、4、及び5を参照されたい)。核酸に関して、比較配列の長さは、一般に、少なくとも10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、250、300、400、500、600、700、800、900個、またはそれ以上のヌクレオチド、最大で核酸分子の全長であってもよい。DNA配列をRNA配列と比較したときに配列同一性を決定する目的で、チミンヌクレオチドがウラシルヌクレオチドと同等であることを理解されたい。

【0043】

本明細書で使用される場合、ポリペプチドまたは核酸配列が参照配列に対して「少なくともX%の配列同一性」を有するものと称される場合、ポリペプチドまたは核酸中のアミノ酸またはヌクレオチドの少なくともXパーセントが、配列が最適に整列したときに参照配列に同一であることを意味する。配列の最適なアライメントは、当該技術分野の技術の範囲内にある様々な方法、例えば、スミスーウォーターマンアライメントアルゴリズム(Smith et al., J. Mol. Biol. 147:195-7, 1981)及びBLAST(Basic Local Alignment Search Tool; Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990)で決定され得る。これら及び他のアライメントアルゴリズムは、GeneMatcher Plus™(Schwarz and Dayhoff, Atlas of Protein Sequence and Structure, Dayhoff, M. O., Ed pp 353-358, 1979)に組み込まれた「Best Fit」(Smith and Waterman, Advances in Applied Mathematics, 482-489, 1981)、BLAST、BLAST-2、BLAST-P、BLAST-N、BLAST-X、WU-BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2、CLUSTAL、またはMegalign(DNASTAR)などの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用してアクセス可能である。加えて、当業者は、比較されている配列の長さにわたって最適なアライメントを達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、アライメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。

【0044】

「治療すること」または「治療」とは、薬学的組成物を投与することによって、疾病、病的状態、障害、または事象を治癒する、改善する、安定化する、それらの可能性を低減する、または予防することを目的とした、患者の医学的管理を意味する。この用語は、積極的治療、つまり、疾病、病的状態、障害、または事象の改善に特に向けられた、またはそれらの治癒に関連した治療を含み、また原因治療、つまり、関連した疾病、病的状態、

障害、または事象の原因の除去に向けられた治療を含む。加えて、この用語は、姑息的治療、つまり、疾病、病的状態、障害、または事象の治療よりも症状の緩和のために設計された治療；対症治療、つまり、関連した疾病、病的状態、障害、または事象の全身症状に向けられた治療；予防的治療、つまり、例えば、まだ病気ではないが、特定の疾病、病的状態、障害、または事象にかかりやすいか、または別様にそれらのリスクがある患者において、関連した疾病、病的状態、障害、または事象の発症を最小限に抑えるか、または部分的もしくは完全に阻害することに向けられた治療、ならびに補助的治療、つまり、関連した疾病、病的状態、障害、または事象の改善に向けられた別の特定の療法を補うために用いられる治療を含む。

【0045】

10

本明細書で使用される場合、「ワクチン」とは、それが投与される対象における免疫応答を誘発する組成物を意味する。

【0046】

本明細書で使用される場合、「ワクチン接種する」とは、例えば、疾病、病的状態、障害、または事象を予防または改善するために、ワクチンを投与することによって患者を治療することを意味する。

【0047】

本明細書に記載のポリペプチドもしくはその部分、またはそれをコードする核酸分子との関連で、「変異体」とは、例えば、実質的に同一の配列をもたらす、アミノ酸配列または核酸配列中の置換または改変を含むことを意味する。変異体配列を有するポリペプチドは、元のポリペプチドの少なくとも1つの生物活性、例えば、免疫活性を維持し得る。「変異体」という用語は、例えば、アミノ及び／またはカルボキシル末端融合などのアミノ酸挿入誘導体、ならびに単一もしくは複数のアミノ酸の配列内挿入を含む。挿入アミノ酸変異体は、1つ以上のアミノ酸残基がタンパク質中の所定の部位に導入される変異体である。ランダム挿入はまた、得られる生成物の好適なスクリーニングで可能である。欠失変異体は、配列からの1つ以上のアミノ酸の除去によって特徴付けられる。置換アミノ酸変異体は、少なくとも1つの残基がその定位置に挿入された変異体である。タンパク質がアミノ酸置換によって誘導体化されたとき、アミノ酸は、一般に、保存的置換、例えば、疎水性、親水性、電気陰性度、かさ高い側鎖などの同様の物理的・化学的特性を有する他のアミノ酸によって置き換えられる。

20

30

【0048】

本発明の目的で、変異体はまた、炭水化物、脂質、及び／または他のタンパク質性部分など、ポリペプチドが得られ得る天然タンパク質の部分と天然または人工的に関連した任意の成分（複数可）の単一または複数の置換、欠失、及び／または付加を含む。全てのそのような分子は、「変異体」という用語によって包含される。

【0049】

「変異体配列」とは、本明細書に定義される変異体のアミノ酸または核酸配列を意味する。

【0050】

本発明の他の特徴及び利点は、発明を実施するための形態、図面、及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1A】図1A及び1Bは、ワクチン接種後270日目までの血漿抗A1s3抗体力価を示すグラフである。図1Aは、総IgG抗体力価を示すグラフである。図1Bは、総IgA1力価を示すグラフである。

【図1B】図1A及び1Bは、ワクチン接種後270日目までの血漿抗A1s3抗体力価を示すグラフである。図1Aは、総IgG抗体力価を示すグラフである。図1Bは、総IgA1力価を示すグラフである。

【図2A】図2A及び2Bは、ワクチン接種後180日目までの血漿抗A1s3p抗体力

50

価の倍数上昇の増加を示すグラフである。図 2 A は、総 I g G 抗体力価を示すグラフである。図 2 B は、総 I g A 1 抗体力価を示すグラフである。

【図 2 B】図 2 A 及び 2 B は、ワクチン接種後 180 日目までの血漿抗 A l s 3 p 抗体力価の倍数上昇の増加を示すグラフである。図 2 A は、総 I g G 抗体力価を示すグラフである。図 2 B は、総 I g A 1 抗体力価を示すグラフである。

【図 3 A】図 3 A 及び 3 B は、ワクチン接種後 270 日目までの、30 μ g の用量を投与された全対象に対する、P B M C による A l s 3 刺激されたサイトカイン産生を示すグラフである。図 3 A は、A l s 3 刺激された I F N - γ 産生を示すグラフである。図 3 B は、A l s 3 刺激された I L - 17 A 産生を示すグラフである。

【図 3 B】図 3 A 及び 3 B は、ワクチン接種後 270 日目までの、30 μ g の用量を投与された全対象に対する、P B M C による A l s 3 刺激されたサイトカイン産生を示すグラフである。図 3 A は、A l s 3 刺激された I F N - γ 産生を示すグラフである。図 3 B は、A l s 3 刺激された I L - 17 A 産生を示すグラフである。

【図 4 A】図 4 A 及び 4 B は、ワクチン接種後 270 日目までの、300 μ g の用量を投与された全対象に対する、P B M C による A l s 3 刺激されたサイトカイン産生を示すグラフである。図 4 A は、A l s 3 刺激された I F N - γ 産生を示すグラフである。図 4 B は、A l s 3 刺激された I L - 17 A 産生を示すグラフである。

【図 4 B】図 4 A 及び 4 B は、ワクチン接種後 270 日目までの、300 μ g の用量を投与された全対象に対する、P B M C による A l s 3 刺激されたサイトカイン産生を示すグラフである。図 4 A は、A l s 3 刺激された I F N - γ 産生を示すグラフである。図 4 B は、A l s 3 刺激された I L - 17 A 産生を示すグラフである。

【図 5 A】図 5 A 及び 5 B は、ワクチン接種後 270 日目までのサイトカイン産生 P M B C に応答する対象の割合を示すグラフである。図 5 A は、I F N - γ 産生 P B M C に応答する対象の割合を示すグラフである。図 5 B は、I L - 17 A 産生 P B M C に応答する対象の割合を示すグラフである。

【図 5 B】図 5 A 及び 5 B は、ワクチン接種後 270 日目までのサイトカイン産生 P M B C に応答する対象の割合を示すグラフである。図 5 A は、I F N - γ 産生 P B M C に応答する対象の割合を示すグラフである。図 5 B は、I L - 17 A 産生 P B M C に応答する対象の割合を示すグラフである。

【図 6 A】図 6 A ~ 6 D は、血清（図 6 A 及び図 6 C）ならびに腔洗浄液（図 6 B 及び 6 D）中の抗 A l s 3 抗体レベルを示すグラフである。図 6 A は、血清 I g G 力価を示し、図 6 B は、腔 I g G 力価を示し、図 6 C は、血清 I g A 力価を示し、図 6 D は、腔 I g A 力価を示す。ミョウバンを用いた 300 μ g（黒色三角形）は、ミョウバンを用いない同じ用量（黒色正方形）よりも 2 ~ 3 倍高い抗体応答を有する。皮内投与された 30 μ g の用量（灰色菱形）は、筋肉内送達された同じ用量（ミョウバンを用いた）と同様の抗体応答を示した。プラセボ対照は、黒色の円形で示される。

【図 6 B】図 6 A ~ 6 D は、血清（図 6 A 及び図 6 C）ならびに腔洗浄液（図 6 B 及び 6 D）中の抗 A l s 3 抗体レベルを示すグラフである。図 6 A は、血清 I g G 力価を示し、図 6 B は、腔 I g G 力価を示し、図 6 C は、血清 I g A 力価を示し、図 6 D は、腔 I g A 力価を示す。ミョウバンを用いた 300 μ g（黒色三角形）は、ミョウバンを用いない同じ用量（黒色正方形）よりも 2 ~ 3 倍高い抗体応答を有する。皮内投与された 30 μ g の用量（灰色菱形）は、筋肉内送達された同じ用量（ミョウバンを用いた）と同様の抗体応答を示した。プラセボ対照は、黒色の円形で示される。

【図 6 C】図 6 A ~ 6 D は、血清（図 6 A 及び図 6 C）ならびに腔洗浄液（図 6 B 及び 6 D）中の抗 A l s 3 抗体レベルを示すグラフである。図 6 A は、血清 I g G 力価を示し、図 6 B は、腔 I g G 力価を示し、図 6 C は、血清 I g A 力価を示し、図 6 D は、腔 I g A 力価を示す。ミョウバンを用いた 300 μ g（黒色三角形）は、ミョウバンを用いない同じ用量（黒色正方形）よりも 2 ~ 3 倍高い抗体応答を有する。皮内投与された 30 μ g の用量（灰色菱形）は、筋肉内送達された同じ用量（ミョウバンを用いた）と同様の抗体応答を示した。プラセボ対照は、黒色の円形で示される。

10

20

30

40

50

【図 6 D】図 6 A～6 D は、血清（図 6 A 及び図 6 C）ならびに腔洗浄液（図 6 B 及び 6 D）中の抗 A l s 3 抗体レベルを示すグラフである。図 6 A は、血清 I g G 力価を示し、図 6 B は、腔 I g G 力価を示し、図 6 C は、血清 I g A 力価を示し、図 6 D は、腔 I g A 力価を示す。ミョウバンを用いた 300 μ g（黒色三角形）は、ミョウバンを用いない同じ用量（黒色正方形）よりも 2～3 倍高い抗体応答を有する。皮内投与された 30 μ g の用量（灰色菱形）は、筋肉内送達された同じ用量（ミョウバンを用いた）と同様の抗体応答を示した。プラセボ対照は、黒色の円形で示される。

【図 7 A】図 7 A 及び 7 B は、血漿抗 A l s 3 の総 I g G 力価及び I g A 1 力価と、C. a l b i c a n s オプソニン作用性死滅（OPK）活性との間の関連を示すグラフである。図 7 A は、治療群による幾何平均の抗 A l s 3 抗体力価及び C. a l b i c a n s O 10
P K 活性を示す。図 7 B は、ワクチン接種後 14 日目の試料に対する C. a l b i c a n s O P K 力価対抗 A l s 3 I g G 血漿抗体力価を示す。

【図 7 B】図 7 A 及び 7 B は、血漿抗 A l s 3 の総 I g G 力価及び I g A 1 力価と、C. a l b i c a n s オプソニン作用性死滅（OPK）活性との間の関連を示すグラフである。図 7 A は、治療群による幾何平均の抗 A l s 3 抗体力価及び C. a l b i c a n s O 20
P K 活性を示す。図 7 B は、ワクチン接種後 14 日目の試料に対する C. a l b i c a n s O P K 力価対抗 A l s 3 I g G 血漿抗体力価を示す。

【図 8 A】図 8 A 及び 8 B は、A l s 3 抗原による T h 1（図 8 A）及び T h 1 7（図 8 B）T 細胞刺激を示すグラフである。ミョウバンを用いた、または用いない 300 μ g の筋肉内投与が同様の応答をもたらす一方で、30 μ g の皮内注射は、低減したが全体的に 20
同様の応答をもたらした。

【図 8 B】図 8 A 及び 8 B は、A l s 3 抗原による T h 1（図 8 A）及び T h 1 7（図 8 B）T 細胞刺激を示すグラフである。ミョウバンを用いた、または用いない 300 μ g の筋肉内投与が同様の応答をもたらす一方で、30 μ g の皮内注射は、低減したが全体的に 同様の応答をもたらした。

【図 9】A l s 3 抗原を投与された各個体のワクチン接種後の血清（薄灰色の棒）をワクチン接種前の血清（濃灰色の棒、100%に正規化）と比較するグラフである。

【図 10】第 1 相の 3 つの治療群間の E L I S A によって測定された抗 A l s 3 抗体の幾何平均濃度（棒）と比較した、各治療群のワクチン接種後の対象における幾何平均の機能的 オプソニン作用性死滅（OPK）活性（線）を示すグラフである。 30

【図 11 A】図 11 A～11 D は、血清（図 11 A 及び図 11 C）ならびに腔洗浄液（図 11 B 及び 11 D）中の抗 A l s 3 抗体レベルを示すグラフである。各グラフは、プラセボ（黒色の線）に対する N D V - 3 A（濃灰色の線）に対する抗体応答と N D V - 3（薄 30
灰色の線）に対する抗体応答との間の比較を示す。図 11 A は、血清 I g G 力価を示し、図 11 B は、腔 I g G 力価を示し、図 11 C は、血清 I g A 力価を示し、図 11 D は、腔 I g A 力価を示す。

【図 11 B】図 11 A～11 D は、血清（図 11 A 及び図 11 C）ならびに腔洗浄液（図 11 B 及び 11 D）中の抗 A l s 3 抗体レベルを示すグラフである。各グラフは、プラセ 40
ボ（黒色の線）に対する N D V - 3 A（濃灰色の線）に対する抗体応答と N D V - 3（薄灰色の線）に対する抗体応答との間の比較を示す。図 11 A は、血清 I g G 力価を示し、図 11 B は、腔 I g G 力価を示し、図 11 C は、血清 I g A 力価を示し、図 11 D は、腔 I g A 力価を示す。

【図 11 C】図 11 A～11 D は、血清（図 11 A 及び図 11 C）ならびに腔洗浄液（図 11 B 及び 11 D）中の抗 A l s 3 抗体レベルを示すグラフである。各グラフは、プラセ 40
ボ（黒色の線）に対する N D V - 3 A（濃灰色の線）に対する抗体応答と N D V - 3（薄灰色の線）に対する抗体応答との間の比較を示す。図 11 A は、血清 I g G 力価を示し、図 11 B は、腔 I g G 力価を示し、図 11 C は、血清 I g A 力価を示し、図 11 D は、腔 I g A 力価を示す。

【図 11 D】図 11 A～11 D は、血清（図 11 A 及び図 11 C）ならびに腔洗浄液（図 11 B 及び 11 D）中の抗 A l s 3 抗体レベルを示すグラフである。各グラフは、プラセ 50

ボ（黒色の線）に対するNDV-3A（濃灰色の線）に対する抗体応答とNDV-3（薄灰色の線）に対する抗体応答との間の比較を示す。図11Aは、血清IgG力価を示し、図11Bは、腔IgG力価を示し、図11Cは、血清IgA力価を示し、図11Dは、腔IgA力価を示す。

【図12A】図12A及び12Bは、Als3抗原によるTh1（図12A）及びTh17（図12B）T細胞刺激を示すグラフである。各群は、プラセボ（黒色の棒）に対するNDV-3A（濃灰色の棒）に対するサイトカイン応答とNDV-3（薄灰色の棒）に対するサイトカイン応答との間の比較を示す。図12Aは、IFN- γ 陽性応答者の割合を示し、図12Bは、IL-17A陽性応答者の割合を示す。

【図12B】図12A及び12Bは、Als3抗原によるTh1（図12A）及びTh17（図12B）T細胞刺激を示すグラフである。各群は、プラセボ（黒色の棒）に対するNDV-3A（濃灰色の棒）に対するサイトカイン応答とNDV-3（薄灰色の棒）に対するサイトカイン応答との間の比較を示す。図12Aは、IFN- γ 陽性応答者の割合を示し、図12Bは、IL-17A陽性応答者の割合を示す。

【図13】健康なプラセボレシピエント（黒色の点線）と、健康なワクチン受容者（灰色の点線）と、RVVCを有するプラセボレシピエント（黒色の実線）と、RVVCを有するワクチンレシピエント（灰色の実線）との間の抗Als3抗体力価を比較するグラフである。

【図14A】図14A～14Cは、第1の再発までの時間を示す Kaplan-Meier 曲線である。図14Aは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（破線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（実線）における兆候／症状スコアによって測定された非再発の割合を示す。図14Bは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（破線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（実線）における患者症状スコアによって測定された非再発の割合を示す。図14Cは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（破線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（実線）における患者症状スコアによって測定された非再発の割合を示す。

【図14B】図14A～14Cは、第1の再発までの時間を示す Kaplan-Meier 曲線である。図14Aは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（破線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（実線）における兆候／症状スコアによって測定された非再発の割合を示す。図14Bは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（破線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（実線）における患者症状スコアによって測定された非再発の割合を示す。図14Cは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（破線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（実線）における患者症状スコアによって測定された非再発の割合を示す。

【図14C】図14A～14Cは、第1の再発までの時間を示す Kaplan-Meier 曲線である。図14Aは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（破線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（実線）における兆候／症状スコアによって測定された非再発の割合を示す。図14Bは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（破線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（実線）における患者症状スコアによって測定された非再発の割合を示す。図14Cは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（破線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（実線）における患者症状スコアによって測定された非再発の割合を示す。

【図15A】図15A～15Dは、経時的な累積再発を示すグラフである。図15Aは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における兆候／症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Bは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における兆候／症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Cは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における患者症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Dは

10

20

30

40

50

、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における患者症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。

【図15B】図15A～15Dは、経時的な累積再発を示すグラフである。図15Aは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における兆候／症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Bは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における兆候／症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Cは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における患者症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Dは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における患者症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。

10

【図15C】図15A～15Dは、経時的な累積再発を示すグラフである。図15Aは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における兆候／症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Bは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における兆候／症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Cは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における患者症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Dは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における患者症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。

20

【図15D】図15A～15Dは、経時的な累積再発を示すグラフである。図15Aは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における兆候／症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Bは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における兆候／症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Cは、全ての年齢の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における患者症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。図15Dは、40歳未満の患者のコホートからの、プラセボ患者（実線）と比較したNDV-3Aで治療された患者（破線）における患者症状スコアによって測定された再発エピソードの平均累積数を示す。

30

【図16】40歳以上のプラセボレシピエント（黒色の点線）と、40歳未満のプラセボレシピエント（灰色の点線）と、40歳以上のワクチンレシピエント（黒色の実線）と、40歳未満のワクチンレシピエント（灰色の実線）との間の抗A1s3抗体力価を比較するグラフである。

40

【発明を実施するための形態】

【0052】

本発明は、再発性VVC（RVVC）を含む外陰部膺カンジダ症（VVC）の予防及び治療で使用するための方法を提供する。方法は、（i）*Candida albicans*のアグルチニン様配列3（A1s3）ポリペプチド、及び（ii）抗真菌剤の協調的使用を伴う治療を含む。治療方法は、以下の通り、さらに記載される。

【0053】

A1s3ポリペプチド

*C. albicans*のアグルチニン様配列3（A1s3）プレタンパク質の配列は、以下の通り記載され、配列番号1として指定される。

50

【化 1】

1	<u>MLQOYTLLLIYLSVATA</u> KTI	TGVFNSFNSLTWSNAATYNY	KGPGTPTWNAVLGWSLDGTS
61	ASPGDTFTLNMPCVFKFTTS	QTSVDLTAHGVKYATCQFQA	GEEFMTFSTLTCTVSNTLTPT
121	SIKALGTVTLPLAFNVGGTG	SSVDLEDSCKCF TAGTNTVTF	NDGGKKISINVD FERSNVDP
181	KGYLTDSRVIPSLNKVSTLF	VAPQCANGYTSGMTGFANTY	GDVQIDCSNIHVGITKGLND
241	WNYPVSSESFSYTKTCSSNG	IFITYKNVPAGYRPFVDAI	SATDVNSYTLSYANEYTCAG
301	GYWQRAPFTLRWTGYRNSDA	GSNGIVIVATTRTVDSTTA	VTTLPFDPNRDKTKTIEILK
361	PIPTTTITTSYVGVTTSYST	KTAPIGETATVIVDIPYHTT	TTVTSKWTGTITSTTTHTNP
421	TDSIDTVIVQVPSNPVTVT	TEYWSQS FATT TITGPPGN	TDTVLIREPPNHTVT TTEYW
481	SESYTTTSTFTAPPGGTDSV	IIKEPPNPTVT TTEYWSESY	TTTSTFTAPPGGTDSV I I KE
541	PPNHTVT TTEYWSQSYTTTT	TVTAPPGGTDTVLVREPPNH	TVTTTEYWSQSYTTTTT VIA
601	PPGGTDSV I I REPPNPTVT	TEYWSQSYATT TITAPPGE	TDTVLIREPPNHTVT TTEYW
661	SQSYATT TITAPPGETDTV	LIREPPNHTVT TTEYWSQS F	ATTTT VTAPPGGTDTV I I RE
721	PPNHTVT TTEYWSQSYATT	TITAPPGETDTVLIREPPNH	TVTTTEYWSQSYATT T T I I A
781	PPGETDTVLIREPPNPTVT	TEYWSQSYTTATT VTAPPGG	TDTV I I YDTMSSEISSFSR
841	PHYTNHTTLWSTTWVIETKT	ITETSCEGDKGCSWVSVSTR	IVTIPNNIETPMVTNTVDST
901	TTESTSQSPSGIFSESGVSV	ETESSTVTTAQTNPSVPTTE	SEVVFTTKGNNENGPIYESPS
961	TNVKSSMDENSEFTTSTAAS	TSTD IENETIATTGSVEASS	PIISSSADETTT VTTTAE
1021	SVIEQPTNNNGGKAPSATS	SPSTTTTANND SVITGTTST	NQSQSQSQYNSDTQQTTLSQ
1081	QMTSSLVSLHMLTTFDGSGS	VIQHSTWLCGLITLLSLFI	(配列番号 1)。

10

20

このプレタンパク質は、成熟 A l s 3 タンパク質の精製において除去される 17 個のアミノ酸（上記の下線付き）の N 末端シグナル配列を含む。

【0054】

本発明で使用され得る A l s 3 ポリペプチドの例としては、*C. albicans* A l s 3 及びその変異体の成熟形態の N 末端部分を含むものが挙げられる。したがって、例えば、A l s 3 ポリペプチドは、成熟 A l s 3 の N 末端配列の 416 個のアミノ酸を含むことができる。

30

【0055】

本発明で使用され得る A l s 3 ポリペプチドの特定の例は、*C. albicans* 由来の成熟 A l s 3 の N 末端領域（416 個の残基）に基づく、*Saccharomyces cerevisiae* 中で発現した組み換えポリペプチドである、A l s 3-2 である。A l s 3-2 の配列は、以下の通り記載され、配列番号 2 として指定される。

【化 2】

KTITGVFNSF	NSLTWSNAAT	YNYKGPGTPT	WNAVLGWSLD	GTSASPGDTF	TLNMPCVKFE	60
TTSQTSVDLT	AHGVKYATCQ	FQAGEEFMTF	STLTCTVSNT	LTPSIKALGT	VTLPLAFNVG	120
GTGSSVDLED	SKCF TAGTNT	VTFNDGGKKI	SINVD FERSN	VDPKGYLTDS	RVIPSLNKVS	180
TLFVAPQCAN	GYTSGMTGFA	NTYGDVQIDC	SNIHVGITKG	LNDWNYPVSS	ESFSYTKTCS	240
SNGIFITYKN	VPAGYRPFVD	AYISATDVNS	YTLSYANEYT	CAGGYWQRAP	FTLRWTGYRN	300
SDAGSNGIVI	VATTRTVDTS	TTAVTTLPFD	PNRDKTKTIE	ILKPIPTTTI	TTSYVGVTTS	360
YLTKTAPIGE	TATVIVDIPY	HTTTT VTSKW	TGTITSTTH	TNPTDSIDTV	IVQVPL	416

40

(配列番号 2)。

【0056】

本発明で使用され得る A l s 3 ポリペプチドの別の特定の例は、*C. albicans* 由来の成熟 A l s 3 の N 末端領域（416 個の残基）に基づく、*Saccharomyces cerevisiae* 中で発現した組み換えポリペプチドである、A l s 3-2 に

50

類似の A l s 3 - 1 である。A l s 3 - 2 とは対照的に、A l s 3 - 1 は、精製を促進するために N 末端上に 6 H i s タグ領域を含有する 1 5 アミノ酸を含む。A l s 3 - 1 の配列は、以下の通り記載され、配列番号 3 として指定される。

【化 3】

```

HHHHHHGIQK TITGVFNSFN SLTWSNAATY NYKPGTPTW NAVLGWSLDG TSASPGDTFT      60
LNMPCVFKFT TSQTSVDLTA HGVKYATCQF QAGEEFMTFS TLTCTVSNTL TPSIKALGTV      120
TLPLAFNVGG TGSSVDLEDK KCFTAGTNTV TFNDGCKKIS INVDFERSNV DPKGYLTDSR      180
VIPSLNKVST LFVAPQCANG YTSGMTGFAN TYGDVQIDCS NIHVGITKGL NDWNPVSSE      240
SFSYTKTCSS NGIFITYKNV PAGYRPFVDA YISATDVNSY TLSYANEYTC AGGYWQRAFF      300
TLRWTGYRNS DAGSNGIVIV ATTRTVTDST TAVTTLPFDP NRDKTKTIEI LKPIPTTTIT      360
TSYVGVTTTSY LTKTAPIGET ATVIVDIPYH TTTTVTSTKWT GTITSTTTHT NPTDSIDTVI      420
VQVPL                                             425

```

10

(配列番号 3)。

【0057】

さらなる A l s 3 ポリペプチドは、A l s 3 (18-324) 及び A l s 3 (Ser / Thr - rich 配列) を含む。

【0058】

A l s 3 (18-324) の配列は、以下の通り記載され、配列番号 4 として指定される。

【化 4】

20

```

          KTI          TGVFNSFNSLTWSNAATYNY          KPGTPTWNAVLGWSLDGTS
ASPGDTFTLNMPCVFKFTTS          QTSVDLTAHGVKYATCQFQA          GEEFMTFSTLTCTVSNTLTP
SIKALGTVTLPLAFNVGGTG          SSVDLEDKSKCFTAGTNTVTF          NDGGKKISINVDFERSNVDP
KGYLTDSRVIPSLNKVSTLF          VAPQCANGYTSGMTGFANTY          GDVQIDCSNIHVGITKGLND
WNYPVSSESFSYTKTCSSNG          IFITYKNVPAGYRPFVDAI          SATDVNSYTLSYANEYTCAG
GYWQRAFFTLLRWTGYRNSDA          GSNG (配列番号 4)。

```

【0059】

A l s 3 (A l s 3 Ser / Thr - rich 配列) の配列は、以下の通り記載され、配列番号 5 として指定される。

30

【化 5】

```

IVIVATTRTVTDSTTA          VTTLPFDPNRDKTKTIEILK          PIPTTTTITTSYVGVTTSTSYST
KTAPIGETATVIVDIPYHTT          TTVTSKWTGTITSTTTHTNP          TDSIDTVIVQVP

```

(配列番号 5)。

【0060】

本発明は、上記のような A l s 3 タンパク質及びポリペプチド (例えば、配列番号 1、2、3、4、または 5)、ならびにそのフラグメントを含むか、またはそれらからなる、タンパク質またはポリペプチドの使用を含む。具体的には、本発明は、A l s 3 - 1 (配列番号 3) を含むワクチン製剤である、NDV-3 の使用を含む。本発明はまた、A l s 3 - 2 (配列番号 2) を含むワクチン製剤である、NDV-3 A の使用を含む。加えて、本発明はまた、上記の A l s 3 タンパク質及びポリペプチドの変異体の使用を含む。変異体は、上記の「実質的に同一」の定義を参照して、上記の配列番号 1、2、3、4、または 5 と実質的に同一である、タンパク質及びポリペプチド (またはそのフラグメント) を含む。

40

【0061】

場合によっては、本明細書に記載のポリペプチドの修飾は、ポリペプチドの生物活性、例えば、免疫原性活性を実質的に低減しない。修飾ポリペプチドは、インビボ安定性、バイオアベイラビリティ、毒性、免疫学的活性、免疫学的同一性、またはコンジュゲーション特性などのポリペプチドの特徴を有し得るか、またはその特徴を最適化し得る。

50

【0062】

修飾は、翻訳後プロセッシングなどの自然過程によるもの、または当該技術分野において既知の化学修飾技術によるものを含む。修飾は、ポリペプチド骨格、アミノ酸側鎖、及びアミノまたはカルボキシ末端を含む、ポリペプチド中のいかなる場所でも生じ得る。同じ種類の修飾が、所与のポリペプチド中のいくつかの部位において同じまたは異なる程度で存在し得、ポリペプチドは、2つ以上の種類の修飾を含み得る。

【0063】

変異体または別様に修飾されたポリペプチドはまた、ポリペプチド配列中で保存的または非保存的のいずれかの1つ以上のアミノ酸挿入、欠失、または置換（例えば、D-アミノ酸、デスアミノ酸）を含むことができる。例えば、本発明のポリペプチドのうちにいずれかのアミノまたはカルボキシ末端への1つ以上のシステイン残基の付加は、これらのポリペプチドのコンジュゲーションを促進することができる。例示的なポリペプチドは、NまたはC末端システインを有する。

【0064】

アミノ酸置換は、保存的（すなわち、残基が同じ一般タイプまたは基の別のアミノ酸によって置き換えられる）、または非保存的（すなわち、残基が別のタイプのアミノ酸によって置き換えられる）であってもよい。加えて、天然に存在しないアミノ酸が、天然に存在するアミノ酸を置き換えることができる（すなわち、天然に存在しないアミノ酸保存置換または天然存在しないアミノ酸非保存置換）。

【0065】

例えば、当該技術分野において既知の方法を使用して合成的に作製されるポリペプチドは、DNAによって天然にコードされないアミノ酸の置換を含むことができる（例えば、天然に存在しないまたは非天然アミノ酸）。天然に存在しないアミノ酸の例としては、D-アミノ酸、システインの硫黄原子に付着したアセチルアミノメチル基を有するアミノ酸、ペグ化アミノ酸、式 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ （式中、 n は2～6）のオメガアミノ酸、中性非極性アミノ酸、例えば、サルコシン、 α -ブチルアラニン、 α -ブチルグリシン、N-メチルイソロイシン、及びノルロイシンが挙げられる。フェニルグリシンはTrp、Tyr、またはPheを置換してもよく、シトルリン及びメチオニンスルホキシドは中性非極性であり、システイン酸は酸性であり、オルニチンは塩基性である。プロリンは、ヒドロキシプロリンで置換され得、立体配座付与特性を保持し得る。

【0066】

変異体は、置換突然変異によって生成され得、元のポリペプチドの生物活性、例えば、免疫原性活性を保持し得るか、または高めることもあり得る。

【0067】

本明細書に記載のポリペプチドは、例えば、市販の自動ペプチド合成器を使用した化学合成によって得ることができる。合成タンパク質またはポリペプチドは、例えば、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）によって、沈殿させることができ、さらに精製することができる。あるいは、タンパク質及びポリペプチドは、当該技術分野において周知である組み換え法（例えば、S. cerevisiaeにおける発現）によって得ることができる。

【0068】

コンジュゲート

本発明のポリペプチドは、ある特定の実施形態では、別の部分または粒子にコンジュゲートされ得る。

【0069】

タンパク質部分

場合によっては、例えば、当該技術分野において既知の二官能性薬剤または誘導体化薬剤、例えば、マレイミドベンゾイルスルホスクシンイミドエステル（システイン残基を通じたコンジュゲーション）、N-ヒドロキシスクシンイミド（リジン残基を通じて）、グルタルアルデヒド、または無水コハク酸を使用して、免疫化される種において免疫原性で

10

20

30

40

50

あるタンパク質、例えば、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）、CRM197及びその変異体、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、血清アルブミン、ウシサイログロブリン、大豆トリプシン阻害剤、またはポリカチオン（ポリーLーリジンもしくはポリーLーアルギニン）に、ポリペプチドをコンジュゲートさせることが有用であり得る。

【0070】

場合によっては、コンジュゲートは、例えば、ポリペプチドの発現及び精製を促進するために作製された組み換え融合タンパク質であってもよい。

【0071】

コンジュゲーションのための粒子またはポリペプチドの提示

場合によっては、ポリペプチドは、粒子、例えば、ファージ、酵母、ウイルス、ウィロゾーム、または組み換えウイルス様粒子にコンジュゲートされるか、またはその上に提示される。

【0072】

例えば、1つ以上のポリペプチドがファージ、酵母、またはウイルス粒子に、例えば、粒子の表面にコンジュゲートされてもよい。一実施形態では、ポリペプチドをコードする核酸分子は、ファージ、酵母、またはウイルス粒子に挿入され、例えば、粒子の表面におけるファージ、酵母、またはウイルス中のポリペプチドの発現をもたらす。次いで、ポリペプチドを含有するファージ、酵母、またはウイルス集団は、薬学的に許容される賦形剤を添加することによって、例えば、ワクチンとして単離及び調製され得る。

【0073】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、ウィロゾームまたはウイルス様粒子（VLP）にコンジュゲートされる。ウィロゾーム及びVLPは、一般に、ウイルスからの1つ以上のタンパク質を含有し、任意にリン脂質と組み合わせられるか、またはそれとともに製剤化される。それらは、一般に、非病原性、非複製であり、一般に、天然ウイルスゲノムのいずれも含有しない。ウイルスタンパク質は、全ウイルスから組み換え技術によって産生または単離され得る。ウィロゾームまたはVLPで使用するのに好適なウイルスタンパク質としては、インフルエンザウイルス（HAまたはNAなど）、B型肝炎ウイルス（コアまたはカプシドタンパク質など）、E型肝炎ウイルス、麻疹ウイルス、シンドビスウイルス、ロタウイルス、口蹄疫ウイルス、レトロウイルス、ノーウォークウイルス、ヒトパピローマウイルス、HIV、RNAーファージ、Qβーファージ（コータンパク質など）、GAーファージ、frーファージ、AP205ファージ、及びTy（レトロトランスポゾンTyタンパク質p1など）由来のタンパク質が挙げられる。ウィロゾームは、例えば、Gluck et al. (2002), Vaccine 20: B10-B16でさらに考察され、それは、参照によりその全体が組み込まれる。

【0074】

VLPは、例えば、Niikura et al. (2002), Virology 293: 273-280; Lenz et al. (2001), J Immunol 166: 5346-5355; Pinto et al. (2003), J Infect Dis 188: 327-338; Gerber et al. (2001), Vi 40 ral 75: 4752-4760; WO03/024480; 及びWO03/024481でさらに考察され、それらの各々は、参照によりその全体が組み込まれる。

【0075】

抗真菌剤

本発明で使用され得る抗真菌剤としては、例えば、アゾール（例えば、トリアゾール、例えば、フルコナゾール、アルバコナゾール、エフィナコナゾール、エボキシコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、プロビコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、及びポリコナゾール；イミダゾール、例えば、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エベルコナゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フルトリマゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、ミコナゾ

10

20

30

40

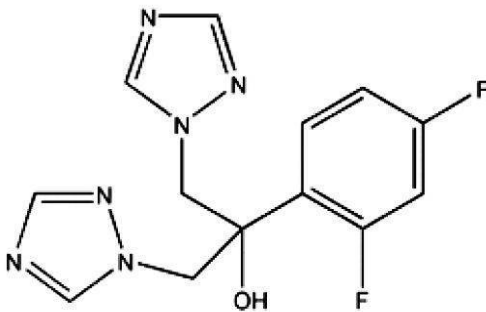
50

ール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、及びチオコナゾール；ならびにチアゾール、例えば、アバファンギン）、ポリエン（例えば、アムホテリシンB、カンジシジン、フィリピン、ハマイシン、ナタマイシン、ナイスタチン、及びリモシジン）、アリアルアミン（例えば、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、及びテルビナフィン）、エキノカンジン（例えば、アニデュラファンギン、ピアファンギン（例えば、CD101）、カスポファンギン、及びミカファンギン）、ラノステロールデメチラーゼ阻害剤（例えば、VT-1161）、ならびに安息香酸、シクロピロックスオラミン、エンフマファンギン（例えば、SCY-078）、5-フルシトシン、グリセオフルビン、ハロプロギン、トルナフテート、アミノカンジン、クロダントイン、クロルフェネシン、ニフロキシム、ウンデシレン酸、及びクリスタルバイオレットが挙げられるが、これらに限定されない他の抗真菌剤、ならびにこれらの薬学的に許容される塩またはエステルを含む、カンジダ症の治療において医療専門家によって標準的に使用されるものが挙げられる。

【0076】

特に、抗真菌剤は、フルコナゾールである。フルコナゾールは、市販されており、米国でDIFLUCAN（登録商標）という名で販売されている。フルコナゾールの化学名は、2-（2，4-ジフルオロフェニル）-1，3-ビス（1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）プロパン-2-オールであり、それは、以下の構造を有する：

【化6】



フルコナゾール

フルコナゾールを合成する方法は、米国特許第4,404,216号及び米国特許第5,710,280号に記載されている。

【0077】

患者識別

患者は、臨床環境で広く使用されている標準的な方法を使用して、本発明の方法に従った治療のために識別され得る。これらの方法は、任意に、以下の例示的な方法の1つ以上の態様を含むことができる。

【0078】

VVCの診断は、Candidaに対する陽性の菌類学的結果を含み得る。また、他の感染を除外するために、標準的な試験が行われ得る。例えば、細菌性膣炎（BV）を除外するために、臭気試験及び膣pH試験が行われ得る。加えて、BVと関連したクルー細胞を除外するために、かつTrichomonas vaginalisによる感染を除外するために、垢検査が行われ得る。DNA増幅アッセイを使用して、例えば、市販のシステム（例えば、BD ProbeTec（商標）ET System, BD Diagnostics, Sparks, MD）を使用して、試料を分析し、Chlamydia trachomatis及びNeisseria gonorrhoeaを除外することができる。別の例として、Candidaは、明確に識別することができ、Gardnerella vaginalis及びTrichomonas vaginalisは、例えば、市販のDNAプローブ試験（例えば、BD Affirm（商標）VPIII Mi

c r o b i a l I d e n t i f i c a t i o n S y s t e m ; B D D i a g n o s t i c s , S p a r k s , M D) を使用して除外することができる。

【0079】

これらの方法に加えて、最低限の兆候及び症状包括的質問票スコアが利用され得る。1998年に出版されたドラフトFDAガイダンスに従って、VVCの兆候及び症状は、対象及び検査している臨床医の両方によって採点される。VVC兆候及び症状質問票の一例は、対象に以下の症状：かゆみ、刺激、及び灼熱痛を、無し（0）、軽度（1）、中等度（2）、または重度（3）として採点するよう求めることを含む。検査している臨床医は、対象を検査し、以下の兆候：紅斑、浮腫、及び擦りむき／裂溝形成を、無し（0）、軽度（1）、中等度（2）、または重度（3）として採点する。

10

【0080】

包括的質問票スコアを作成するために、2つのスコアが組み合わされる。「0～2」の包括的質問票スコアは、VVCを臨床的に示さない。以下のスコア範囲は、VVCを臨床的に示している。

3～6

=軽度の疾病

7～12

=中等度の疾病

20

≥13

=重度の疾病

【0081】

あるいは、VVCまたはRVVCの診断は、対象によって記入された兆候及び症状包括的質問票スコアのみに基づき行われ得る。

【0082】

再発性VVC（RVVC）は、一般に、前年に4回以上のVVCのエピソードとして定義され、これらのエピソードのうちの少なくとも1つは、培養で実証されている（W o r k o w s k i e t a l . (2 0 0 6) , M M W R R e c o m m . R e p . 5 5 (R R - 1 1) : 1 - 9 4) 。

30

【0083】

本発明は、本明細書で定義されるようなRVVCを有する患者、ならびにVVCを有する患者（例えば、初めてのカンジダ症の事例を有する患者、または前年内に1回または2回の以前のエピソードを有する患者）の治療を含む。

【0084】

以下にさらに記載されるように、本発明はまた、RVVCを発症するリスクがある対象の治療も含む。そのような患者は、治療時に、VVCと現在診断されていない可能性があるか、及び／または現在VVCエピソード発現をしていない可能性がある。これらの対象は、例えば、治療時に、3以上のVVC兆候及び症状包括的質問票スコアを有しない可能性がある。さらに、これらの患者は、VVCまたは再発性VVCと以前に診断されている可能性がある。診断は、陽性培養結果を伴って、またはそれを伴わずに行われてもよい。

40

【0085】

RVVC治療のために患者を識別する標準的な方法に加えて、本発明は、患者の年齢に基づき患者を識別する方法を提供する。以下にさらに記載されるように、本発明の方法または組成物のいずれかによる治療に好適な患者は、40歳未満の女性であり得る。

【0086】

ワクチン組成物

本明細書に記載のワクチン組成物のための製剤は、当業者にとって容易に入手可能であ

50

る標準的な医薬製剤化学及び方法を使用して調製され得る。例えば、本明細書に記載のポリペプチドまたはコンジュゲートは、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤またはビヒクルと組み合わせられ得る。補助物質、例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝物質などが賦形剤またはビヒクル中に存在してもよい。これらの賦形剤、ビヒクル、及び補助物質は、一般に、組成物を投与される個体における免疫応答を誘導せず、かつ過度の毒性がなく投与され得る医薬品である。薬学的に許容される賦形剤としては、液体、例えば、水、生理食塩水、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸、グリセロール、及びエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、鈣酸塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩など、及び有機酸の塩、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩などの薬学的に許容される塩もまた、その中に含まれ得る。薬学的に許容される賦形剤、ビヒクル、及び補助物質の徹底的な考察は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991) で入手可能である。

【0087】

そのような組成物は、ボーラス投与または連続投与に好適な形態で調製、包装、または販売され得る。注射可能な組成物は、アンプルまたは防腐剤を含有する複数回投与容器などの単位投与形態で調製、包装、または販売され得る。組成物としては、懸濁液、溶液、油性もしくは水性ビヒクル中の乳剤、ペースト、及び埋め込み型持続放出または生分解性製剤が挙げられ得るが、これらに限定されない。そのような組成物は、懸濁化剤、安定剤、または分散剤が挙げられるが、これらに限定されない、1つ以上の追加の成分をさらに含んでもよい。非経口投与のための組成物の一実施形態では、再構成組成物の非経口投与の前に、好適なビヒクル（例えば、滅菌発熱性物質除去蒸留水）との再構成のために、活性成分が乾燥（例えば、粉末または顆粒）形態で提供される。組成物は、滅菌の注射可能な水性または油性懸濁液または溶液の形態で調製、包装、または販売され得る。この懸濁液または溶液は、既知の技術に従って製剤化されてもよく、活性成分に加えて、本明細書に記載の分散剤、湿潤剤、または懸濁化剤などの追加の成分を含んでもよい。そのような滅菌の注射可能な製剤は、例えば、水または1, 3-ブタンジオールなどの非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒を使用して調製されてもよい。他の許容される希釈剤及び溶媒としては、リンガー溶液、等張塩化ナトリウム溶液、及び合成モノーまたはジグリセリドなどの固定油が挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

有用である他の非経口投与可能な組成物としては、微結晶形態で、リボソーム調製物中で、または生分解性ポリマー系の構成成分として、活性成分を含む組成物が挙げられる。持続放出または埋め込みのための組成物は、乳剤、イオン交換樹脂、難溶性ポリマー、または難溶性塩などの薬学的に許容されるポリマーまたは疎水性材料を含んでもよい。

【0089】

あるいは、本明細書に記載のポリペプチド及びコンジュゲートは、微粒子担体にカプセル化されるか、それらに吸着されるか、またはそれらと会合されてもよい。好適な微粒子担体としては、ポリメチルメタクリレートポリマー由来の微粒子担体、ならびにポリ（ラクチド）及びポリ（ラクチド-co-グリコリド）由来のPLG微粒子が挙げられる。例えば、Jeffery et al. (1993) Pharm. Res. 10:362-368を参照されたい。他の微粒子系及びポリマー、例えば、ポリリジン、ポリアルギニン、ポリオルニチン、スペルミン、スペルミジン、ならびにこれらの分子のコンジュゲートなどのポリマーもまた使用され得る。

【0090】

製剤化された組成物は、免疫応答を開始するのに十分である本明細書に記載の1つ以上のポリペプチドまたはコンジュゲートの量を含む。免疫原性量は、当業者によって容易に決定され得る。そのような量は、比較的広い範囲内に入り、日常試験を通して決定され得る。組成物は、約0.1%～約99.9%のポリペプチド、コンジュゲート、または抗真菌剤を含有してもよく、当業者に既知の方法を使用して、対象に直接投与され得るか、あ

るいは対象から得られた細胞にエクスピボで送達され得る。

【0091】

組成物は、本明細書に記載の異なるポリペプチドまたはコンジュゲートの混合物を含むことができる。例えば、ワクチンは、例えば、配列番号1、2、3、4、もしくは5のアミノ酸、または配列番号1、2、3、4、もしくは5のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対する最大3つの置換（例えば、保存的置換）、欠失、もしくは付加を有するその変異体配列を含有するか、またはそれらからなる、例えば、2、3、4、5、6、7、8個、またはそれ以上の本明細書に記載の異なるポリペプチドまたはコンジュゲートの混合物を含んでもよい。

【0092】

免疫応答を刺激する物質、例えば、アジュバントが、組成物中、例えば、ワクチン中に含まれてもよい。アジュバントとして使用される化合物の例としては、アルミニウム化合物（例えば、ミョウバン、Alhydrogel（水酸化アルミニウム）、Adju phos（リン酸アルミニウム））、油、ブロックポリマー、免疫刺激複合体、ビタミン及びミネラル（例えば、ビタミンE、ビタミンA、セレンウム、及びビタミンB12）、Quil A（サポニン）、細菌及び真菌細胞壁成分（例えば、リポ多糖、リポタンパク質、及び糖タンパク質）、ホルモン、サイトカイン、ならびに共刺激因子が挙げられるが、これらに限定されない。

【0093】

任意にアジュバント（例えば、水酸化アルミニウム、上記も参照されたい）と組み合わせたAl s 3ポリペプチドは、例えば、緩衝液及び塩を含む組成物中で製剤化され得る。したがって、そのような組成物は、例えば、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ヒスチジン、またはコハク酸ナトリウム（2～20 mM、例えば、5～15 mMまたは10 mM）、pH 6.0～8.0（例えば、pH 6.5～7.5またはpH 7.0）、ならびに塩化ナトリウム（100～300 mM、例えば、100～200 mMまたは154 mM）を含むことができる。

【0094】

本発明で使用され得るワクチン製剤の特定の例は、10 mMのリン酸ナトリウム、pH 7.0、及び154 mMの塩化ナトリウム中で製剤化された、Al s 3-1を含むNDV-3である。別の例は、10 mMのリン酸ナトリウム、pH 6.5、及び154 mMの塩化ナトリウム中で製剤化された、Al s 3-2を含むNDV3-Aである。NDV-3及びNDV-3Aワクチンは、Al s 3-1（またはAl s 3-2）600 µg/mLと、水酸化アルミニウムとしてのAl 1.0 mg/mLと、リン酸緩衝生理食塩水とを含有する0.7 mLの体積で、2 mLガラスバイアルに、任意に充填され得る。注射用針及びシリンジを用いてバイアルから引き出されると、約0.5 mLが注射され（例えば、筋肉内経路によって）、300 µgのAl s 3-1（またはAl s 3-2）の送達用量をもたらす得る。

【0095】

治療方法

上述のように、本発明の方法は、(i) *Candida albicans* のアグルチニン様配列3 (Al s 3) ポリペプチド、及び(ii) 抗真菌剤の協調的投与を伴う。Al s 3ポリペプチド及び抗真菌剤は、一般に、本明細書の別の箇所に記載されている通りであるが、例として、Al s 3-1、Al s 3-2、Al s 3 (18-324)、及び/またはAl s 3 (Ser/Thr-rich配列)、またはその変異体（任意にそれぞれNDV-3もしくはNDV-3Aの形態であるAl s 3-1もしくはAl s 3-2）、及びフルコナゾールであってもよい。

【0096】

以下にさらに記載されるように、本発明で使用され得るAl s 3ポリペプチド及び抗真菌剤の協調的投与には、多くの異なるアプローチが存在する。例えば、方法は、Al s 3ポリペプチド投与の前に抗真菌剤を用いた治療を含んでもよい。このアプローチをとるこ

10

20

30

40

50

とで、抗真菌剤を用いて急性エピソードを迅速に治療する一方で、再発を予防し、及び／または急性発病に対処する抗真菌剤の作用を補助するために、その後にA 1 s 3 ポリペプチドを用いてワクチン接種することが可能になる。

【0097】

一実施例では、患者は、ワクチン接種前に1～4回、例えば、2～3回抗真菌剤で治療され、抗真菌剤治療が、例えば、ワクチン接種前に1、2、または3週間の時間枠内で行われる。したがって、特定の実施例では、抗真菌剤を用いた治療は、A 1 s 3 ポリペプチドを用いたワクチン接種が行われる日である0日目に対して、14、11、及び8日目に実施され得る。抗真菌剤治療日及び／またはワクチン接種日のうちのいずれも、例えば、上述の日の1または2日前もしくは後に変更され得る。

10

【0098】

他の実施例では、抗真菌剤治療は、例えば、上述のスケジュールに従った事前の抗真菌剤治療に加えて（またはその代わりに）、ワクチン接種日に行われる。したがって、1つの特定の実施例では、抗真菌剤治療は、14、11、及び8日目（各投与日に対して±1または2日）、ならびにワクチン接種と同一日である0日目（±1または2日）に行われる。

【0099】

さらなる実施例では、抗真菌剤治療は、例えば、上述のスケジュールに従った事前の抗真菌剤治療に加えて（またはその代わりに）、かつ任意に上述の0日目の抗真菌剤治療に加えて、ワクチン接種日の後に行われる。ワクチン接種日の後の治療は、例えば、ワクチン接種後3～4週間以内のいかなる時点においても行われ得、例えば、1～4回の治療の形態をとることができる。一実施例では、ワクチン接種後の治療は、7日目及び／または14日目（±1または2日）に行われる。したがって、1つの特定の実施例では、抗真菌剤治療は、14、11、及び8日目（各投与日に対して±1または2日）に行われ、さらなる抗真菌剤治療及びワクチン接種が0日目（±1または2日）に行われ、続いて7日目及び／または14日目（±1または2日）になおさらなる抗真菌剤治療を行う。この段落に記載される実施例では、「ワクチン接種」は、単回投与一次ワクチン接種レジメン、または複数回投与一次ワクチン接種レジメンの初期投与である（以下を参照されたい）。

20

【0100】

上述のレジメンに従った治療は、当業者が適切であると判断するように変更され得る。例えば、特に急性の場合の例において、患者は、治療の初日に単回用量または2倍用量の抗真菌剤で治療されてもよく、抗真菌剤の毎日の投与は、症状が当業者の判断で十分に消失するまで継続し得る。したがって、例えば、毎日の治療は、2～6日間、1週間、または1～2週間継続して、ワクチン接種がその後に続いてよい（任意に、例えば、本明細書に記載されるような同日のさらなる抗真菌剤治療、及び／またはワクチン接種後のさらなる抗真菌剤治療を含む）。

30

【0101】

上記のA 1 s 3 ポリペプチド及び抗真菌剤の協調的投与に加えて、本発明はまた、RVVCのリスクがある対象（例えば、VV CまたはRVVCと以前に診断されている対象）に、抗真菌剤を伴わずにA 1 s 3 ポリペプチドの投与を伴う方法を含む。そのような対象は、例えば、治療前の過去12か月の間に1回、2回、3回、またはそれ以上VV Cに感染している可能性がある。さらに、治療時に、これらの対象は、VV Cと現在診断されていない可能性があるか、及び／または現在VV Cエピソード発現をしていない可能性がある。さらに、治療時に、これらの患者は、その時点で3以上のVV C兆候及び症状包括的質問票スコアを有しない可能性がある（上記を参照されたい）。

40

【0102】

本発明の方法はまた、本明細書に記載のA 1 s 3 ポリペプチドの、一次ワクチン接種レジメン及び後続のブースター用量の任意の投与も含む。一次ワクチン接種レジメンは、投与される投与回数及び投与間の時間間隔によって定義される。一次ワクチン接種レジメンは、新しくワクチン接種された患者における最適な初期防御を達成するように最適化され

50

る。一次ワクチン接種レジメンにおける投与回数は、典型的には1～4回である。一次ワクチン接種レジメンの完了までの期間は、1～12か月である。これらの一次ワクチン接種用量は、例えば、当業者が適切であると判断して、初期ワクチン接種後1～11か月目に投与され得る。したがって、様々な実施例では、1回以上の一次ワクチン接種用量が、初期ワクチン接種後2～10、3～9、4～8、5～7、または6か月目に投与され得る。ブースター用量が一次ワクチン接種レジメン後に投与されて、長期の防御持続時間を延ばすことができる。ブースター用量は、一次シリーズの初回投与後1～10年目に投与され得、典型的には、単回投与である。全ての一次ワクチン接種用量及びブースター用量中に存在するA1s3ポリペプチドの量は、典型的には同じであるが、異なってもよく、例えば、本明細書の別の箇所に記載されている量であってもよく、または任意に、初期投与量の5～20%、例えば、10%であってもよい。

10

【0103】

本発明はまた、VVCの再発を検出する方法を特徴とする。再発は、患者自身の症状の観察によって検出され得る。加えて、またはあるいは、再発は、医師によって検出され得、医師による感染の兆候または症状の観察により、患者が再発を経験しているかどうか判断される。これらの検出方法に加えて、またはその代わりに、C. albicansに対して陽性である膺真菌培養物が単独で、または患者自身による感染の判断及びVVCの再発が生じているかどうかを判断するための医師による感染の評価のうちの一方もしくは両方と組み合わせて使用されてもよい。

【0104】

本明細書に記載の組成物は、様々な既知の経路及び技術を使用して、哺乳動物対象（例えば、ヒトまたは本明細書に記載の他の哺乳動物）に送達され得る。例えば、組成物は、注射可能な溶液、懸濁液、またはエマルションとして提供され得、従来の針及びシリンジを使用して、または液体ジェット注射システムを使用して、筋肉内、皮下、皮内、腔内、非経口、表皮、動脈内、腹腔内、または静脈内注射を介して投与され得る。組成物はまた、例えば経鼻的に、気管内に、経腸的に、経直腸的に、もしくは経膈的に、皮膚もしくは粘膜組織に局所的に投与され得るか、または呼吸器もしくは経肺投与に好適な微粉化スプレーとして提供され得る。他の投与方式としては、経口投与、坐薬、及び能動的または受動的経皮送達技術が挙げられる。

20

【0105】

本明細書に記載の組成物は、投与製剤に適合し、かつ予防的及び／または治療的に有効である量で、対象（例えば、VVCもしくはRVVCを有するか、またはそれを発症するリスクがあるヒト患者）に投与され得る。適切な有効量は、比較的広い範囲内に入るが、日常試験により、当業者によって容易に決定され得る。「Physician's Desk Reference」及び「Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics」は、必要とされる量を決定する目的で有用である。本明細書に記載の活性抗真菌薬の適切な用量は、調製方法、投与方法、患者の年齢及び体重、症状の重症度、投与時間、投与経路、排泄速度、及び応答性などの要因に応じて異なり得る。本明細書に記載のワクチンの適切な用量は、一次ワクチン接種レジメン、投与経路、アジュバントの使用、ならびに患者の年齢及び免疫能力に応じて異なり得る。当該技術分野における通常の技術を有する医師は、治療のために有効な投与量を容易に決定及び診断する。

30

【0106】

例えば、フルコナゾールの場合、典型的な用量は、経口投与で150mgであるが、投与量は、任意に、例えば、50～200mgの範囲であり得、したがって、当業者が適切であると判断して、例えば、50、100、150、または200mgであってもよい。フルコナゾール以外の抗真菌剤が投与される場合、抗真菌剤の投与量は、その抗真菌剤に関して日常的に投与される投与量であってもよい。

【0107】

A1s3ポリペプチドワクチンの場合、単回投与一次ワクチン接種レジメンのための典

40

50

型的な用量は、筋肉内注射によって投与される300 μ gであるが、投与量は任意に、例えば、60～300 μ gの範囲であってもよい。様々な実施例では、単回投与一次ワクチン接種レジメンに関して、投与量は、100～300 μ g、例えば、150～200 μ g、200～250 μ g、または250～300 μ gである。複数回投与一次ワクチン接種レジメンに関するさらなる実施例では、投与量は、5～60 μ g、例えば、10～50 μ g、20～40 μ g、または30 μ gである。A1s3ポリペプチドワクチンは、1.0 mL以下、例えば、0.75 mL、0.5 mL、または0.25 mLの体積で患者に注射されてもよい（例えば、0.5 mL中300 μ gの投与量）。

【0108】

組成物は、当該技術分野において既知の方法に従って、薬学的に許容される担体及び／または賦形剤を使用して、当業者によって単回投与または複数回投与製剤に調製されてもよい。

【0109】

キット

本発明はまた、本発明の方法を実施するために使用され得るキットを含む。したがって、本発明のキットは、任意に、例えば、水酸化アルミニウムなどのアジュバントを含むワクチン組成物の形態で、1つ以上のA1s3ポリペプチド（例えば、A1s3-2、A1s3-1、A1s3（18-324）、及び／またはA1s3（Ser/Thr-rich配列））を含むことができる。いくつかの実施例では、A1s3ポリペプチド（例えば、A1s3-2、A1s3-1、A1s3（18-324）、及び／またはA1s3（Ser/Thr-rich配列））は、液体形態で（例えば、水または緩衝塩溶液中、例えば、10 mMのリン酸ナトリウム、pH 6.5または7.0、及び154 mMの塩化ナトリウム、使用され得る緩衝液及び塩の条件の他の例に関しては上記を参照されたい）、容器（例えば、ガラスバイアル）内に存在する。他の実施例では、A1s3ポリペプチド（例えば、A1s3-2、A1s3-1、A1s3（18-324）、及び／またはA1s3（Ser/Thr-rich配列））は、凍結乾燥形態で容器（例えば、ガラスバイアル）内に存在する。そのような実施例では、キットはまた、任意に、投与前に凍結乾燥ポリペプチドを液体形態に再構成するための希釈剤（例えば、水または緩衝塩溶液）を含んでもよい。ポリペプチドはまた、本明細書に記載されるように、または当該技術分野において許容されることが既知であるように、別の製剤中に存在してもよい。本キットの組成物中に存在するポリペプチド及び任意にアジュバントの量は、例えば、上記に記載される通りであってもよい。したがって、例えば、キットは、本明細書に記載の用量の投与を促進する量で、A1s3ポリペプチド（例えば、A1s3-2、A1s3-1、A1s3（18-324）、及び／またはA1s3（Ser/Thr-rich配列））を含むことができる。

【0110】

A1s3ポリペプチド（複数可）に加えて、本発明のキットは、1つ以上の抗真菌剤（例えば、フルコナゾール、ケトコナゾール、ブトコナゾール、ミコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、クロトリマゾール、及びナイスタチン、または上記の他の抗真菌剤のうちのいずれか）を含む。例えば、フルコナゾールの場合、キットは、経口投与のための錠剤中で製剤化される、本明細書に記載の量の1つ以上の用量を含むことができる（例えば、フルコナゾールは、50、100、または200 mgの投与量で錠剤中に存在してもよく、錠剤はまた、以下の不活性成分を含んでもよい：微結晶セルロース、無水二塩基性リン酸カルシウム、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウム）。キットは、単回用量の抗真菌剤（例えば、フルコナゾール）、または2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10回用量（例えば、少なくとも3回の用量）の抗真菌剤（例えば、フルコナゾール）を含んでもよい。ブトコナゾール、ミコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、及びクロトリマゾールなどの他の薬剤が、クリームの形態で本発明のキット内に存在し得る一方で、クロトリマゾール、ミコナゾール、及びテルコナゾールは、当該技術分野において既知のように、膣坐薬の形態で存在し得る。これ

らの薬剤は、単回用量または複数回用量中に存在し得る。抗真菌剤は、ユーザ（例えば、医師）が抗真菌剤を含むパッケージを患者に提供することができるように、キット内の別個の容器で包装されてもよい。

【0111】

キット構成要素は、投与を促進する投与形態で提供され得、任意に、例えば、本明細書に記載の方法と一致する患者治療のために必要とされる材料、及び／またはそのための説明書を含むことができる。

【0112】

例えば、キットは、A1s3ワクチンの投与（例えば、ポイントオブケアの場所における）に関してユーザ（例えば、医師）を指導する、使用説明書を含むことができる。キットはまた、医師に第1の用量の抗真菌剤（例えば、フルコナゾール）を投与するように指導する説明書を含むことができる。キット内のこれらの説明書または別個の説明書の組により、抗真菌剤が後の自宅投与のために患者に与えられ得るように、キット内で別に包装され得る抗真菌剤の投与に関して、ユーザ（例えば、患者）を指導してもよい。例えば、説明書により、ユーザにすぐに第1の用量の抗真菌剤を投与するように、かつ12時間毎、24時間毎、36時間毎、48時間毎、もしくは72時間毎、または抗真菌剤が消費されるまで、第2の、かつ後続の用量の抗真菌剤を投与するように指導してもよい。

【0113】

例えば、患者が1年以内に1回以下のエピソードを経験している単純性VVCに関して、症状は軽度または中等度であり、不十分な免疫機能などの有意な宿主要因は存在せず、説明書により、ユーザが単回投与として150mgの錠剤を内服するように指導してもよい。患者が1年以内に2回以上のエピソードを経験している合併VVCに関して、外陰膺炎症の重度の症状が経験される場合、または症状が妊娠、管理不良の糖尿病、もしくは不十分な免疫機能を伴う場合、説明書により、ユーザが3回以上の投与のために72時間毎に150mgの錠剤を内服するように指導してもよい。患者が1年以内に4回以上のエピソードを経験している再発性VVCに関して、説明書により、合計3回の投与を受けるまで3日毎に150mgの錠剤を内服するように指導してもよい。

【0114】

キットは、35°F～46°F（2°C～8°C）の温度の冷蔵庫内での保存に好適な材料で包装されてもよい。所望の冷蔵庫のワクチン保存平均温度は、約40°F（約5°C）である。これらの範囲外の温度への曝露は、ワクチン効力の低減及びワクチン予防疾患のリスクの増加をもたらす可能性がある。

【実施例】

【0115】

以下の実施例は、本発明を例示するよう意図される。これらは、いかなる方法によっても本発明を制限するよう意図されない。

【0116】

実施例1：臨床試験

方法

目的

この試験の第1b相部分の目的は、対象となる患者集団（RVVCを有する女性）においてNDV-3Aワクチン、NDV-3ワクチン、及びプラセボを直接比較して、安全性及び免疫原性を評価することであった。安全性及び免疫原性を比較するための試験サイズ（1群当たりN=15）は、NDV3-001で使用される用量比較設計に基づく（Schmidt et al. (2012) Vaccine 30(52):7594-7600）。

【0117】

この試験の第2a相部分の目的は、NDV-3Aワクチンがプラセボと比較して、18～50歳の女性対象におけるRVVCの再発率を減少させるかどうかを判断することである。有効性を評価するための試験サイズ（1群当たりN=86）は、プラセボ群における

10

20

30

40

50

6 か月にわたる 50 % 発病率及び 50 % ワクチン有効性に基づく。

【0118】

第 1 a 相試験設計

第 1 a 相試験は、単一試験施設において健康な成人を登録させた二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験（30 及び 300 μ g）であった。ワクチン接種を試験 0 日目に行い、経過観察評価を試験 3、7、14、28、90、及び 180 日目に行った。ワクチン接種者の部分集合が、試験 180 日目に第 2 の用量のワクチンを投与され、第 2 の投与の 7、14、及び 90 日後に経過観察検診を受けることに再同意した。第 2 の投与を受ける群におけるより低い参加率（30 μ g の用量に対して 15 名中 9 名、及び 300 μ g の用量に対して 15 名中 10 名）であるのは、主に真夏の個人的なスケジュールとぶつかる第 2 の投与及び経過観察のタイミングによるものとして報告された。

10

【0119】

第 1 b / 2 a 相試験設計

第 1 b 及び 2 a 相試験は、単回用量の NDV-3 A ワクチン、NDV-3 ワクチン、またはプラセボの投与後に、再発性外陰部膣カンジダ症を有する対象における外陰部膣カンジダ症の予防の安全性、忍容性、免疫原性、及び有効性を評価するための多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。試験の第 2 a 相部分において、NDV-3 A ワクチン群及びプラセボ群における、ワクチン接種後 12 か月間中の安全性及び忍容性、NDV-3 A ワクチン群及びプラセボ群における、12 か月間中の所定の時点における液性及び細胞性免疫応答、ならびにプラセボと対比した RVVC 対象における VVC の再発率を低下させる NDV-3 A の臨床的有效性に対する、再発性外陰部膣カンジダ症（RVVC）と診断された患者（1 群当たり N = 86）に筋肉内投与された単回用量の NDV-3 A またはプラセボの効果を評価した。

20

【0120】

C. albicans の膣培養物を、登録時、及び試験中の所定の時点に、VVC の臨床兆候及び症状の収集と同時に得た。

【0121】

NDV-3 A ワクチン群、NDV-3 ワクチン群、及びプラセボ群の液性及び細胞性免疫応答を比較するために、対象の追加の部分集団が含まれていた。安全性及び免疫原性を比較するための試験サイズ（1 群当たり N = 15）は、NDV3-001 で使用される用量比較設計に基づくものであった。

30

【0122】

選択及び除外基準

対象は試験の性質を知らされ、これに同意し、スクリーニング前に同意説明文書を読み、見直し、かつそれに署名することが可能である。女性対象は、18 ~ 50 歳（18 歳及び 50 歳を含む）で、ワクチン接種時に許容される形態の避妊の状態である必要があった。対象は、VVC の急性兆候及び症状（3 以上の包括的質問票スコア）、陽性 KOH 塗抹、C. albicans の陽性膣真菌培養物で確認され得る、VVC の現在のエピソード（スクリーニング / 14 日目において）を有する必要があった。対象は、スクリーニング前の 12 か月間に、Candida の存在に対して特異的な診断検査試験による陽性結果（例えば、DNA / Affirm、PCR、真菌培養物）によって確認された以前のエピソードのうちの少なくとも 1 つを含む、VVC の 2 つ以上のエピソード歴について報告されていなければならなかった。さらなるエピソードは、自己報告され得る。対象に 3 回の用量の経口フルコナゾールを投与し（スクリーニング期間中 3 日間において、14、11、及び 8 日目に 150 mg の用量が経口投与される）、0 日目の 3 未満の包括的質問票スコアによって明らかのように抗真菌剤への応答に関してスクリーニングした。対象は、治験責任医師（複数可）が判断及び実証して、参加時に臨床的に有意なパパニコロー（Pap）塗抹上の異常を示さないか、または過去 12 か月からの正常な Pap 試験結果を示す必要があった。試験期間中、対象が VVC の再発を経験した場合、対象に 3 回の用量の経口フルコナゾールを投与した（3 日間において 150 mg の用量が経口投与される）。

40

50

【0123】

一般に、対象は、病歴、身体検査（心臓血管系、胃腸系、精神系、呼吸器系、及び中枢神経系の評価が挙げられるが、これらに限定されなくてもよい）、バイタルサイン評価、臨床検査評価において、かつ全身観察によって、治験責任医師（複数可）によって判断及び実証されるように、良好な健康状態でなければならない。

【0124】

対象は、対象の試験への参加中に施設によって提供される経口フルコナゾール以外に、ワクチン接種前の4週間に、任意の全身的または局所的腔抗真菌剤療法を受けたことを報告した場合、不適格であった。対象は、ワクチン接種前の4週間以内の菌類学的結果が、腔炎の原因として他の酵母種（例えば、*C. glabrata*、*C. tropicalis* など）を示した場合、不適格であった。対象は、治験責任医師が判断して、スクリーニングにおいて外陰腔炎の任意の他の活動性感染原因（例えば、細菌性腔炎、*Trichomonas vaginalis*、*Chlamydia trachomatis*、*Neisseria gonorrhoea*、症候性HSV-1、症候性HSV-2、もしくは症候性ヒトパピローマウイルス）、または臨床応答の解釈を困惑させる他の腔もしくは外陰部の状態を有した場合、不適格であった。対象は、試験の開始時に、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）または子宮頸癌のための治療または手術を受けている場合、不適格であった。対象は、治験責任医師が判断して、心臓血管系、呼吸器系、腎臓系、胃腸系、免疫系、血液系、内分泌系、または神経系（複数可）を含む臨床的に有意な障害、臨床応答の解釈を困惑させる真性糖尿病（管理されている、もしくは管理されていない）または精神疾患の診断の存在または既往歴を有した場合、不適格であった。対象は、ニッケル、アルミニウム、もしくは酵母製品に対するアレルギー反応（複数可）もしくは他の深刻な反応、またはフルコナゾールの任意の禁忌の既往歴を有した場合、不適格であった。対象は、食物または薬物アレルギー、ワクチンに対するアナフィラキシー（または他の深刻な反応）を含む、臨床的に有意なアレルギーの既往歴を有した場合、不適格であった。対象は、B型肝炎、C型肝炎、またはヒト免疫不全ウイルス（HIV）の既知の既往歴またはそれによる活動性感染を有した場合、不適格であった。対象は、ワクチン接種前の4週間以内に、及び試験への参加中の任意の他の時点において、任意の治験薬、治験ワクチン、または治験デバイスを投与されているか、または投与される計画があった場合、不適格であった。対象は、ワクチン接種前の3週間以内に任意の他の生ワクチンを投与されているか、または投与される計画があった場合、不適格であった。対象は、薬物またはアルコール乱用の最近の既往歴を有したか、またはその証拠を示した場合、不適格であった。対象は、身体上の別の箇所で使用された局所ステロイド（例えば、OTCヒドロコルチゾン）を除いて、ワクチン接種前の4週間以内に、全身性または局所性腔コルチコステロイドを含む任意の免疫抑制薬の使用または使用の計画を報告した場合、不適格であった。対象は、ワクチン接種前の3週間以内に、試験ワクチンに対する免疫応答を変化させ得る任意の薬剤または治療（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、細胞毒性薬、免疫グロブリン、*Bacillus Calmette-Guérin*（BCG）、モノクローナル抗体、放射線療法）の使用または使用の計画を報告した場合、不適格であった。対象は、ワクチン接種前の3週間以内に、かつ試験全体を通して、任意の血液製剤を投与された場合、不適格であった。対象は、ワクチン接種前の4週間以内に、血液／血漿を提供したことを報告した場合、不適格であった。対象は、試験の過程にわたって妊娠していたか、または妊娠する意図があった場合、授乳していたか、または治験責任医師の意見によって、試験の参加を妨げる任意の他の医学的及び／または社会的（例えば、非順守）理由を有した場合、不適格であった。対象は、自己承認（自己報告）または治験責任医師の意見のいずれかによって、経過観察検診を約束することができなかった場合、及び／または経過観察連絡のための電話へのアクセスが信頼を欠いた場合、不適格であった。

【0125】

ワクチン接種前のVVCエピソードの報告は、選択基準で指定された条件を満たさなければならない。*C. albicans*の陽性腔真菌培養物に加えて、*Candida*の存

10

20

30

40

50

在に対して特異的な診断検査試験の例としては、Affirm（商標）（BD）、NuSwab（登録商標）（LabCorp）、SureSwab（登録商標）（Qwest）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0126】

ワクチン及びアジュバント

NDV-3ワクチンの活性構成成分は、6Hisタグ及びリンカー配列の付加による、C.albicansアグルチニン様配列3タンパク質（Als3p）のN末端領域（416個のアミノ酸）の組み換え型である（Spellberg et al.（2006）J Infect. Dis. 194（2）：256-60）。Als3pを、100LスケールでのSaccharomyces cerevisiae発現細胞株のバッチ発酵によって産生し、遠心分離によって採取し、2つのクロマトグラフィカラム（ニッケル親和性及び疎水性相互作用樹脂）を使用して精製し、続いてリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、pH 7にダイアフィльтраーションして濃縮しし、濾過した。精製されたAls3pバルク原薬はインタクトであり、クマシー染色を用いたSDS-PAGEによって99%純粋であり、pH 7PBS中Al 1.0mg/mLの水酸化アルミニウムと共に製剤化した。2つの最終容器ワクチン臨床ロット：ロット0939（Als3p 60μg/mL）及びロット0940（Als3p 600μg/mL）を、この試験のために使用した。臨床ロットを製造後に2~8℃で保存し、安定性に関して監視した。cGMPを使用したバルク原薬及び最終容器ロットの製造を、Althea Technologies（San Diego, CA）によって実施した。NDV-3ワクチン（300μgのAls3-1（配列番号3）を含有する0.5mLの用量）を、等張PBS中の水酸化アルミニウム（0.5mgのAl）と共に製剤化した。NDV-3Aワクチン（300μgのAls3-2（配列番号2）を含有する0.5mLの用量）を、等張リン酸緩衝生理食塩水（PBS）中の水酸化アルミニウム（0.5mgのAl）と共に製剤化した。対象に、試験ワクチンNDV-3A、試験ワクチンNDV-3、または等張PBS中に水酸化アルミニウム（0.5mgのAl）を含有するプラセボのいずれかの0.5mLの筋肉内（IM）注射をした。

【0127】

免疫原性分析

ワクチン接種後の指定の日に、対象から血液試料を得た。標準化された手順を使用して、血漿及びPBMCを単離した。標準化されたELISA法によって、抗Als3総IgG及び抗Als3 IgA1に関して血漿試料を評価した。結果は、希釈⁻¹の単位で表される。PBMCをELISpot分析によって評価して、IFN-γまたはIL-17Aを産生するために刺激され得る細胞の部分を決した（2つの別々のアッセイ）。結果は、10⁶細胞のスポット形成単位（SFU）の単位で表される。

【0128】

統計分析

アッセイ結果の統計分析は、ウィルコクソンの順位和検定を使用したノンパラメトリック分析を使用した（Mann et al.（1947）Ann. Math. Stat. 18：50-60）。群にわたる傾向の評価は、クラスカル-ウォリス検定を使用した（Cuzick（1985）Stat. Med. 4：87-90）。

【0129】

結果

安全性

この試験集団において、NDV-3は、1回または2回の投与後、安全であり、概して忍容性良好であった。プラセボ（第1の投与後）ならびにワクチン（第1及び第2の投与後）に対する局所注射部位反応が、表1に要約される。

【表 1】

表 1 :

全身及び注射部位 A E を、因果関係にかかわらず、ワクチン接種後の 0 ～ 7 日目に報告した。

M e d D R A 基本語	プラセボ 第 1 の投 与 (N = 1 0)	3 0 μ g の用量		3 0 0 μ g の用量	
		第 1 の 投与 (N = 1 5)	第 2 の 投与 (N = 9 ^a)	第 1 の 投与 (N = 1 5)	第 2 の 投与 (N = 1 0 ^a)
注射部位					
紅斑	1 0 %	2 0 % ^b	1 1 % ^d	0	1 0 % ^b
硬結	1 0 %	0	0	0	2 0 % ^b
疼痛	2 0 %	7 3 % ^b	1 0 0 %	7 3 % ^c	1 0 0 % ^b
腫脹	0	7 %	2 2 % ^d	7 %	3 0 % ^b
全身 A E					
下痢	0	7 %	1 1 %	7 %	0
吐き気	0	1 3 %	0	0	3 0 %
疲労感	1 0 %	7 %	1 1 %	7 %	4 0 %
筋肉痛	0	0	1 1 %	2 0 %	2 0 %
極度の疼痛	0	0	0	1 3 %	1 0 % ^b
頭痛	1 0 % ^b	7 %	2 2 %	7 % ^b	3 0 %

^a 対象は、第 2 の投与を受けるために試験を自発的に継続した。

^b 1 名を「中等度」と判定した。

^c 3 名を「中等度」と判定した。

^d 1 名を「重度」と判定した。全ての A E は、後遺症なしで消散した。

【0 1 3 0】

第 1 または第 2 の投与のいずれかの後に、少なくとも 2 名の試験対象において生じた全身及び注射部位 A E が、表 1 に示される。最も多い愁訴は、典型的には軽度の注射部位疼痛であり、ワクチン接種後 1 ～ 2 日間持続し、後遺症なしで 2 ～ 3 日以内に消散した。第 1 の投与後、表 1 に示される全身 A E の各々は、4 0 名の対象のうち 2 名以上において反映された。第 2 の投与後、最もよく見られる全身 A E は、疲労感及び頭痛であった（それぞれについて、1 9 名の対象のうち 5 名（2 6 %））。全身 A E は、通常軽度であり、時に中等度であったが、全てが後遺症なしで数日以内に消散した。2 つの用量レベル間で、全身 A E の顕著な差はなかった。

【0 1 3 1】

免疫応答

血漿抗 A l s 3 p 総 I g G 及び I g A 1。ワクチン接種前（0 日目）、4 0 名の対象のうち 3 6 名が、1 1 4 ～ 2 6 0 8 希釈⁻¹に及ぶ、検出可能な既存の抗 A l s 3 p 総 I g G 力価を呈し、4 名の対象が、アッセイの検出限界（L O D）未満の I g G 力価を示した（5 0 希釈⁻¹未満）。I g A 1 力価に関して、4 0 名の対象のうち 3 6 名が、1 0 2 ～ 6 4 7 3 希釈⁻¹に及ぶ、既存の検出可能な抗 A l s 3 p I g A 1 力価を呈し、4 名の対象が、L O D 未満の I g A 1 力価を示した（5 0 希釈⁻¹未満）。2 名の対象が、ワクチン接種前に検出可能な抗 A l s 3 p I g G または I g A 1 を有しなかった。

【0132】

抗A1s3p総IgG力価（図1A）及びIgA1力価（図1B）の幾何平均は、第1のワクチン投与後に急速に上昇し、ワクチン接種後7日目に実質的な上昇を示し、ワクチン接種後14日目に最大に達した。7日目以降のIgG及びIgA1力価は、30 μ gの用量と対比して300 μ gの用量に関して有意により高く（マン-ホイットニー検定、 $p < 0.05$ ）、両方がプラセボレシピエントの力価範囲を超えていた（マン-ホイットニー検定、 $p < 0.001$ ）。ワクチン接種後180日間の抗体力価は、最大力価からおおよそ2倍の減少を示した。

【0133】

第2のワクチン投与後に、抗A1s3p総IgG及びIgA1の著しい増加が認められ、30gレシピエントの幾何平均のIgG力価の増加は、300 μ gのレシピエントよりも大きかった。

【0134】

ワクチン接種前の力価を超える抗A1s3p総IgG力価（図2A）及びIgA1力価（図2B）の上昇倍数は全て、ワクチン接種後14日目にピークに達した。7日目から180日目のIgGに関する上昇倍数は、30 μ gの用量と対比して300 μ gの用量に対して有意により高く（マン-ホイットニー検定、 $p < 0.05$ ）、両方の用量レベルに関して、平均上昇倍数は、ワクチン接種後180日目までワクチン接種前の力価を7倍超え上回ったままであった。ワクチン接種前の抗体力価と対比して、抗体力価が4倍以上上昇する血清変換の定義に基づき、単回用量のNDV-3の結果として、対象の13%及び53%が7日目までにIgGにおいて血清変換し（30及び300 μ gの用量のそれぞれ）、100%が両方の投与群において14日目までに血清変換した（表2を参照されたい）。同様の結果が、IgA1血清変換に関して認められた。300 μ gの投与群に関して、血清変換は、180日目までIgGでは100%のままであったが、IgA1では、28日目以降100%からの減少があった。30 μ gの投与群に関して、IgGの血清変換率が28日目以降100%から減少した一方で、IgA1の血清変換率は、14日目以降100%から減少した（表2）。

【表2】

表2

ワクチン接種前(0日目)の力価と対比した、抗A1s3抗体力価の上昇倍数。

用量 (μ g) I g 型	抗A1s3抗体力価が4倍超上昇した対象の%				
	7日目	14日目	28日目	90日目	120日目
30 I g G	13	100	100	93	73
300 I g G	53	100	100	100	100
30 I g A 1	7	100	93	87	87
300 I g A 1	60	100	100	87	80

【0135】

試験対象に第1の用量と同一の第2の用量のワクチンを投与したとき、14日後の抗体力価の増加は、300 μ gの用量を投与された対象に関して比較的穏やかであり、IgG及びIgA1のGMTの増加は、1.8倍及び2.0倍であった。30 μ gの用量を投与された対象に関して、14日後のIgG力価のGMTは、4.1倍増加し、IgA1のGMTは、2.4倍増加した。いずれの用量レベルにおいても、IgG及びIgA1力価の減少の反応速度論は、第1の投与後に見られるのとはほぼ同じ速度を取り戻すように見える（図1）。

【0136】

刺激されたPBMCによる抗A1s3 IFN- γ 及びIL-17A産生。図3A及び3Bは、30 μ gの用量のワクチンを投与された対象に関するIFN- γ （図3A）及び

IL-17A (図3B) ELISpot 結果の概要を提供する。各時点における対象を、結果が 10^6 細胞当たり25 SFUの経験的カットオフ値を超えたかどうかに応じて、「非応答者」及び「応答者」に区別した。IFN- γ 及び IL-17A の両方に関して、最大応答は、ワクチン接種後28日目に見られた。各アッセイにおける応答者に対する平均応答 (10^6 細胞当たりの SFU) は、7~180日目に同様であり、有意により多数の細胞が IL-17A よりも IFN- γ を産生した。

【0137】

図4A及び4Bは、300 μ g の用量のワクチンを投与された対象に関する IFN- γ 及び IL-17A の ELISpot 結果のそれぞれの概要を提供する。この場合、300 μ g の Als3p を投与された対象は、30 μ g の Als3p を投与された対象よりも迅速に、すなわち、7日目までに応答し、より多数の細胞が両方のサイトカインを産生した。しかしながら、応答の低下がより急速であるように見え、両方のサイトカインに対してワクチン接種後90日目に応答が減少した。この場合も同様に、IFN- γ 産生細胞は、全ての時点において応答者の IL-17A 細胞の数をはるかに上回った。

【0138】

図5A及び5Bは、各時点における、プラセボレシピエントを含む各群に対する陽性応答者のパーセントとして、IFN- γ 及び IL-17A の ELISpot データのそれぞれを示す。この提示が上記の観察を強化すると同時に、それはまた、IFN- γ 応答が IL-17A 応答よりも堅固であったことを明確にし、より大きい割合の対象が各時点において応答し、プラセボ応答との差がより大きかった。ワクチン接種後7日目に、30 μ g の投与群に対して300 μ g の投与群において、IFN- γ 及び IL-17A 応答者の両方の割合のより急速な上昇があった。しかしながら、28日目までに、30 μ g の投与群は、300 μ g の投与群において見られるよりもわずかに高い応答速度を示した。さらに、180日目における第2の用量の投与は、応答者の割合を著しく増加させ、IFN- γ 応答は、30 μ g の用量によって最も上昇し、IL-17A 応答は、300 μ g の用量によって最も上昇した。

【0139】

図6A及び6Bは、血清 (図6A) 及び腔洗浄液 (図6B) 中の抗 Als3 IgG 抗体レベルを示す。図6C及び6Dは、血清 (図6A) 及び腔洗浄液 (図6B) 中の抗 Als3 IgA1 抗体レベルを示す。応答は、IgG と IgA1 との間で同様であった。ミョウバンを用いた300 μ g が、ミョウバンを用いない同じ用量よりも2~3倍高い抗体応答を有する一方で、皮内投与された30 μ g の用量は、筋肉内送達された同じ用量 (ミョウバンを用いた) と同様の抗体応答を示した。AlOHを用いた300 μ g の用量は、AlOHを用いない300 μ g の用量よりも有意に高い力価をもたらした (ウィルコクソンの順位和、 $p < 0.001$)。腔洗浄液 IgG 及び IgA1 力価は、血清力価と相関した。加えて、腔洗浄液において検出された粘膜抗体レベルは、血漿中に見られるものと非常に似たプロファイルを反映する。

【0140】

図7A及び7Bは、C. albicans オプソニン作用性死滅 (OPK) 活性アッセイによって評価されるように、抗 Als3 抗体の機能活性を示す。OPK 活性は、抗 Als3 IgG 及び IgA1 抗体力価と相関し、抗 Als3 抗体を誘導するワクチンが、C. albicans に対する免疫応答を誘導したことを示す。

【0141】

図8A及び8Bは、Als3 抗原による Th1 (図7A) 及び Th17 (図7B) T細胞刺激を示す。製剤中で AlOH を用いたか、または用いない、IM 投与された300 μ g の用量に応答する7日目の対象の割合は、ID 投与された30 μ g の Als3 に関して見られるものよりも有意に高かった。14日目または90日目までに、全ての用量及びレジメンに対する応答は、IFN- γ 応答に関して同様のレベルに達した。IL-17A 応答に関して、300 μ g の投与群は、7日目に最大になり、14日目及び90日目に減少するように見える。ID 投与された30 μ g の用量は、両方のサイトカインに対して低い

がより持続的な活性を有し得るように見える。

【0142】

図9は、A l s 3 抗原を投与された各個体のワクチン接種後の血清（薄灰色の棒）をワクチン接種前の血清（濃灰色の棒、100%に正規化）と比較するグラフである。3つの別々のアッセイを実施した。

付着及び侵入アッセイ：生きている *C a n d i d a a l b i c a n s* を、ワクチン血清と混合し、次いで、ヒト内皮細胞でインキュベートする。ワクチン接種後の血清の存在下で、細胞に会合して（付着して）、取り込まれた（侵入した） *C a n d i d a* は、ワクチン接種前の付着及び侵入レベルの59%及び54%までそれぞれ減少した（ワクチン接種後対ワクチン接種前に関して $p < 0.05$ ）。

10

【0143】

細胞傷害アッセイ：このアッセイは、*C a n d i d a* によるヒト上皮細胞への細胞傷害を測定し、この場合も同様に、ワクチン接種後及びワクチン接種前の血清による防御レベルを比較した。ワクチン接種後の血清の存在下での細胞傷害は、ワクチン接種前の血清の約52%であった（ワクチン接種後対ワクチン接種前に対して $p < 0.05$ ）。

【0144】

膣粘膜の付着及び侵入の遮断は、再発性 V V C を有する患者における膣炎の症状を予防するために特に重要であると考えられている。抗 A l s 3 抗体はまた、好中球 *C a n d i d a* を特異的に認識し取り込む（貪食する）ように、好中球を標的化する能力を呈しており、これは、ワクチン接種後の第1相対象からの血清が *C a n d i d a* を死滅させるように好中球を誘導する能力を測定するインビトロアッセイである、オプソニン作用性死滅（O P K）アッセイを使用して評価する。これらのデータは、NDV-3 ワクチンに応答して作製された抗 A l s 3 抗体が、大量に存在しただけではなく、インビトロで *C a n d i d a* に対して機能的に活性でもあったことを実証する。

20

【0145】

図10は、第1相の3つの治療群間の、E L I S A によって測定された抗 A l s 3 抗体の幾何平均の濃度（棒）と比較した、各治療群のワクチン接種後の対象における幾何平均の機能的 O P K 活性（線）を示す。抗体濃度と O P K 活性との間の相関は、NDV-3 ワクチンに応答して作製された抗 A l s 3 抗体が、インビトロで *C a n d i d a* を死滅させるように好中球を誘導することにおいて機能的に活性でもあったことを実証する。これらのデータは、NDV-3 ワクチンに応答して作製された抗 A l s 3 抗体が、大量に存在しただけではなく、インビトロで *C a n d i d a* に対して機能的に活性でもあったことを実証する。

30

【0146】

第1b相試験を実施して、以下のパラメータにおいて、再発性外陰部膣カンジダ症（R V V C）と診断された患者（1群当たり $N = 15$ ）に筋肉内投与された単回用量のNDV-3 A、NDV-3、またはプラセボの効果を評価した。第1に、NDV-3 A ワクチン群、NDV-3 ワクチン群、及びプラセボ群におけるワクチン接種後12か月の期間中の安全性及び忍容性を評価した。図12A~12Dは、NDV-3 ワクチンをNDV-3 A ワクチンと比較した抗体応答結果を示す。図11A及び11Bは、血清（図11A）及び膣洗浄液（図11B）中の抗 A l s 3 I g G 抗体レベルの誘導におけるNDV-3 ワクチンとNDV-3 A ワクチンとの間の差を示す。図11C及び11Dは、血清（図11C）及び膣洗浄液（図11D）中の抗 A l s 3 I g A 抗体レベルの誘導におけるNDV-3 ワクチンとNDV-3 A ワクチンとの間の差を示す。応答は、I g G と I g A 1 との間で同様であった。

40

【0147】

NDV-3 A ワクチン群、NDV-3 ワクチン群、及びプラセボ群における12か月の期間中の所定の時点における液性及び細胞性免疫応答も評価した。図13A、13Bは、A l s 3 抗原によるTh1（図12A）及びTh17（図12B）T細胞刺激を示す。結果は、NDV-3 ワクチンとNDV-3 A ワクチンとの間の比較を示す。NDV-3 ワク

50

チンへの I F N - γ 応答を示す 14 日目の対象の割合は、N D V - 3 A ワクチンで治療された対象の割合よりも約 20 % 高かった。両方の群が、90 日目に高い (約 60 %) の I F N - γ 応答速度を保持した。I L - 17 A 応答を示す対象の割合は、両方の治療コホートに対してより低く、N D V - 3 A 患者は、90 日目にわずかに (約 10 %) 強化された応答を示した。

【0148】

図 13 は、第 1 a 相試験の健康な志願者と、R V V C を有する第 2 a 相試験からの血清中の抗 A l s 3 I g G 抗体力価を比較するグラフである。健康な志願者と第 2 a 相患者との間に顕著な差はない。R V V C 患者が、ワクチン接種 (0 日目) の 2 週間前に C a n d i d a a l b i c a n s の検査で陽性と出たため、野生型 C a n d i d a 感染に対する免疫記憶応答の明らかな欠如は、驚くべきことである。しかしながら、組み換え A l s 3 がミョウバン上で I M 投与された場合、記憶応答が引き起こされる。

【0149】

再発試験

N D V - 3 A で治療された患者を、R V V C の再発に関して監視し、プラセボ対照患者の R V V C の再発と比較した。最初の再発までの時間、ならびに各時点における再発の累積数を監視した。再発をいくつかの測定基準によって定義し、結果を、対応する再発の定義に関して分析した。いくつかの試験において、再発を患者による症状の観察 (「患者症状スコア」) として定義した。他の試験において、再発を医師による感染の兆候または症状の観察 (「兆候/症状スコア」) として定義した。他の試験において、再発を、陽性培養試験に加えて医師による感染の兆候または症状の観察 (「兆候+症状&陽性培養」) として定義した。

【0150】

図 14 A ~ 14 C は、N D V - 3 A で治療された患者対プラセボ対照における経時的な R V V C の非再発の割合を示す、カプラン-マイヤー曲線である。全ての年齢の患者間の兆候/症状スコアによって再発を定義する試験において (図 14 A)、88 名のうち 30 名 (34 %) の N D V - 3 A で治療された患者が、97 日間にわたって疾病の再発を経験した一方で、82 名のうち 38 名 (46 %) のプラセボ患者が疾病の再発を経験した。カプラン-マイヤー再発曲線間の差の有意な差は、0.10 であり、ワクチン有効性は、33 % であった。

【0151】

全ての年齢の患者間の患者症状スコアによって再発を定義する試験において (図 14 B)、82 名のうち 53 名 (65 %) のプラセボ患者が再発を経験したのと比較して、88 名のうち 44 名 (50 %) の N D V - 3 A で治療された患者が、374 日間にわたって疾病の再発を経験した。カプラン-マイヤー再発曲線間の差の有意な差は、0.06 であり、ワクチン有効性は、31 % であった。患者症状スコアによる再発の定義によって生じるより低い有意値は、結果におけるより大きい統計的信頼性を示し、さらに広く見ると、患者症状スコアが、兆候/症状スコアと比較してより正確な読み取り値であることを示す。

【0152】

40 歳未満の患者間の患者症状スコアによって再発を定義する試験において (図 14 C)、63 名のうち 40 名 (63 %) のプラセボ患者が再発を経験したのと比較して、68 名のうち 32 名 (47 %) の N D V - 3 A で治療された患者が、374 日間にわたって疾病の再発を経験した。カプラン-マイヤー再発曲線間の差の有意な差は、0.02 であり、ワクチン有効性は、42 % であった。これらのデータは、40 歳未満の患者における著しく改善されたワクチン応答を示す。具体的には、N D V - 3 A は、最初の再発までの時間を伸ばし ($p < 0.05$)、12 か月間無再発のままである患者の割合 (「治癒率」) は、プラセボ群における約 30 % から N D V - 3 A 群における約 50 % に増加する。プラセボレシピエントは、3 か月以内に再発を経験する可能性がプラセボ群よりも 2.5 倍高い ($p < 0.05$)。3 か月検診における各スコア測定基準によって測定された最初の再発に対するオッズ比は、以下の表 3 に示され、各時点における各患者コホートに関する患

者症状スコアによって測定された最初の再発に対するオッズ比は、以下の表 4 に示される。

【表 3】

表 3

3 か月検診における最初の再発に対するオッズ比。

	含まれた対象の数	兆候 + 症状 > 2 & 陽性培養	兆候 + 症状 > 2	症状 > 2
全対象	170	0.90 (0.47, 1.75)	0.60 (0.32, 1.11)	0.54 (0.29, 1.01)
40歳未満の対象	139	0.60 (0.42, 1.91)	0.53 (0.26, 1.07)	0.43 (0.21, 0.88)
40歳以上の対象	31	0.93 (0.24, 3.62)	0.92 (0.25, 3.42)	1.14 (0.31, 4.16)

10

20

【表 4】

表 4

患者症状スコアによって測定された最初の再発に対するオッズ比。

検診毎の年齢群	最初の再発に対するオッズ比 (ワクチン／プラセボ)	95%信頼区間	
3 か月検診において			
40歳未満の全対象	0.43	(0.21, 0.88)	10
40歳以上の全対象	1.14	(0.31, 4.16)	
全対象	0.54	(0.29, 1.01)	
6 か月検診において			
40歳未満の全対象	0.63	(0.32, 1.26)	20
40歳以上の全対象	1.67	(0.46, 6.05)	
全対象	0.79	(0.43, 1.44)	
12 か月検診において			
40歳未満の全対象	0.54	(0.27, 1.09)	30
40歳以上の全対象	0.86	(0.23, 3.26)	
全対象	0.60	(0.32, 1.11)	

【0153】

図15A～15Dは、NDV-3Aで治療された患者対プラセボ対照における再発エピソードの平均累積数を示す、累積再発グラフである。全ての年齢の患者間の兆候／症状スコアによって再発を定義する試験において（図15A）、NDV-3Aで治療された患者は、0.15の有意レベルでプラセボ対照と比較して、より少ない累積的再発を経験した。40歳未満の患者間の兆候／症状スコアによって再発を定義する試験において（図15B）、NDV-3Aで治療された患者は、0.02の有意レベルでプラセボ対照と比較して、より少ない累積的再発を経験した。これらの結果は、NDV-3Aで治療された患者とプラセボ対照との間の非再発傾向を反映する。具体的には、全ての年齢に対する40歳未満のコホートのより低い有意レベルは、再発が兆候／症状スコアによって測定された場合、40歳未満の患者が、ワクチンの結果として、より少ない累積的再発を経験する可能性がより高いことを示す。

【0154】

全ての年齢の患者間の患者症状スコアによって再発を定義する試験において（図15C）、NDV-3Aで治療された患者は、0.20の有意レベルでプラセボ対照と比較して

【 0 1 5 5 】

【 0 1 5 6 】

【 0 1 5 7 】

【 0 1 5 8 】

連して記載されているが、特許請求の範囲に記載されるような本発明は、そのような特定

の実施形態に過度に限定されるべきではないことが理解されるべきである。実際に、当業者に明らかである本発明を実施するための記載された方式の様々な修正は、本発明の範囲内に入るよう意図される。

【0159】

他の実施形態は、特許請求の範囲内にある。

【表5】

付属書1：VV C兆候及び症状質問票（例）

[VV C兆候及び症状質問票

対象症状評価（過去24時間）

スコア*（1つに
丸）

10

*スコアキー：0＝無し、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度

膣のかゆみ

0 1 2 3

膣の刺激

0 1 2 3

膣の灼熱痛

0 1 2 3

治験責任医師VV C評価（婦人科検診上）

スコア*（1つに
丸）

*スコアキー：0＝無し、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度

外陰部または膣の紅斑

0 1 2 3

20

外陰部または膣の浮腫

0 1 2 3

外陰部または膣の擦りむき／裂溝形成

0 1 2 3

包括的質問票合計スコア（対象及び治験責任医師）：

（スコアの合計）

包括的質問票スコアキー：

0～2 ＝VV Cを臨床的に示さない（無症候性）

3～6 ＝軽度の疾病

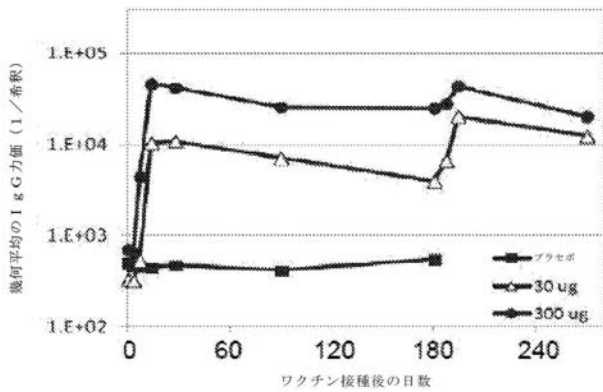
7～12 ＝中等度の疾病

≥13 ＝重度の疾病

30

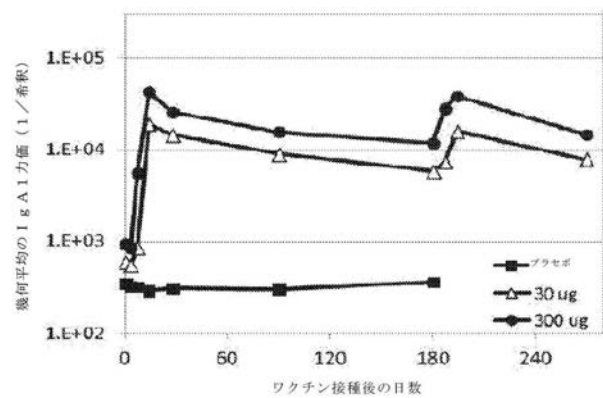
【図 1 A】

【図 1 A】



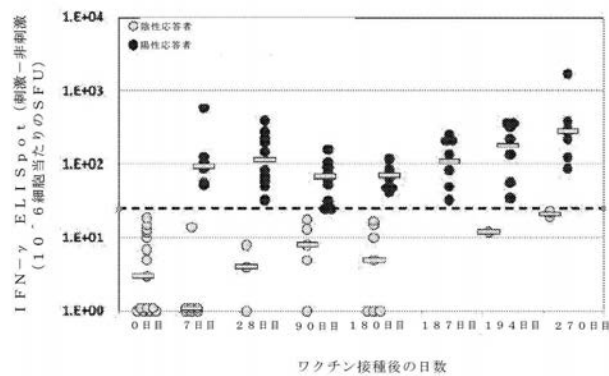
【図 1 B】

【図 1 B】



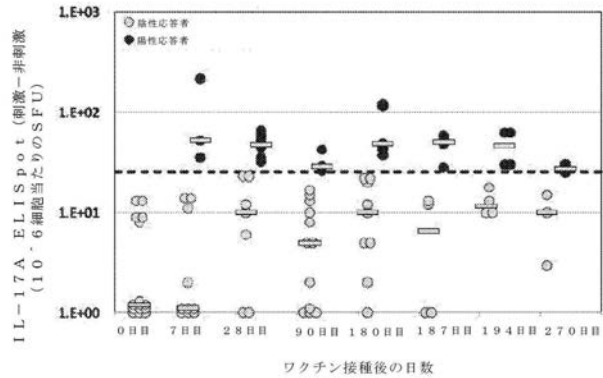
【図 3 A】

【図 3 A】



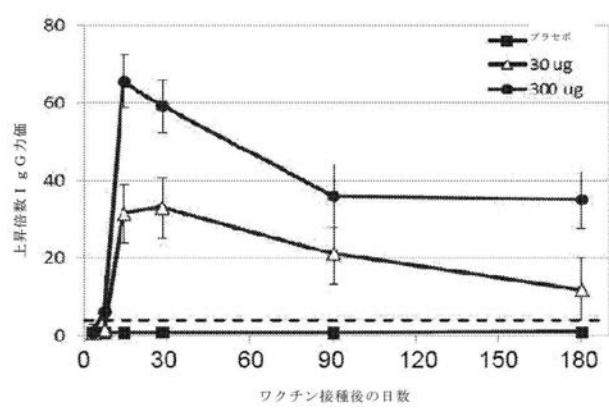
【図 3 B】

【図 3 B】



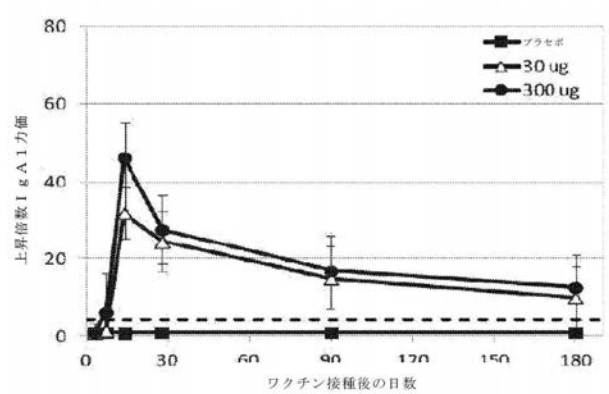
【図 2 A】

【図 2 A】



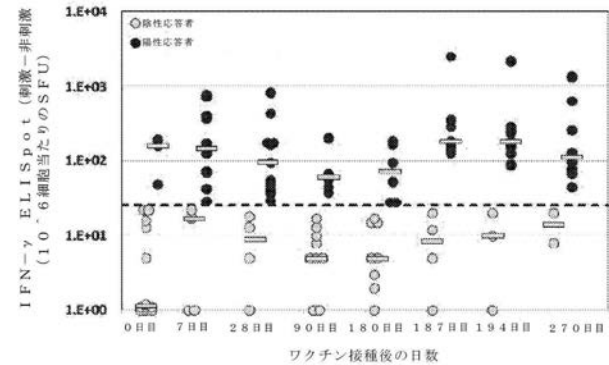
【図 2 B】

【図 2 B】



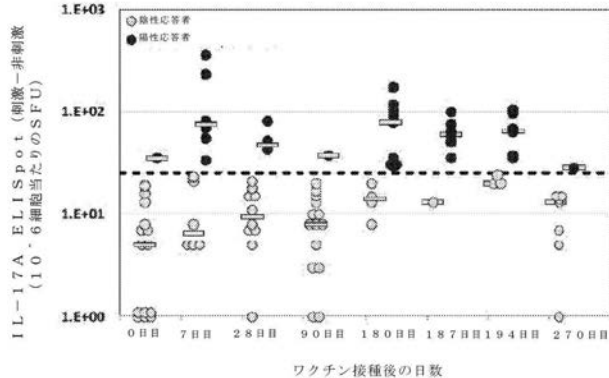
【図 4 A】

【図 4 A】



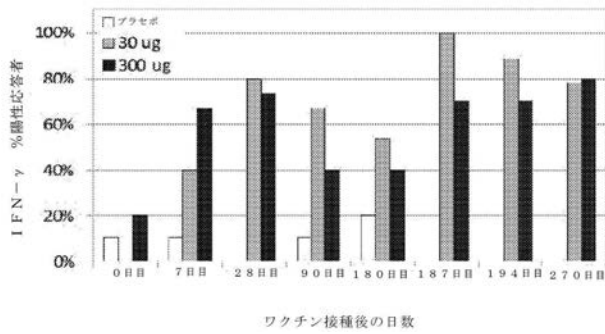
【図 4 B】

【図 4 B】



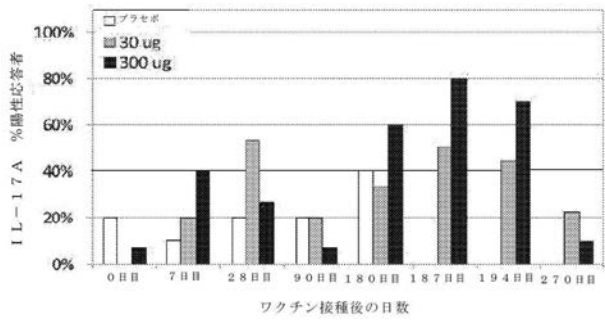
【図 5 A】

【図 5 A】



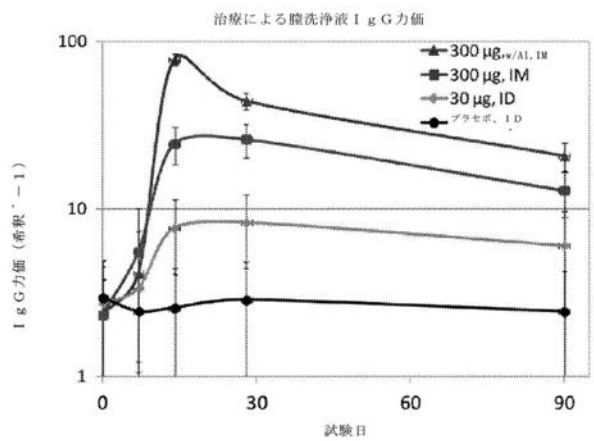
【図 5 B】

【図 5 B】



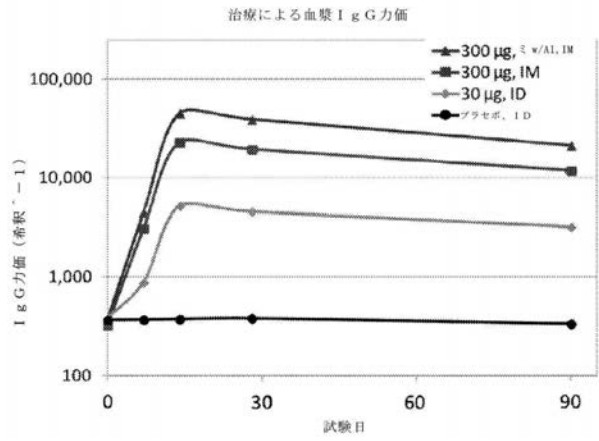
【図 6 B】

【図 6 B】



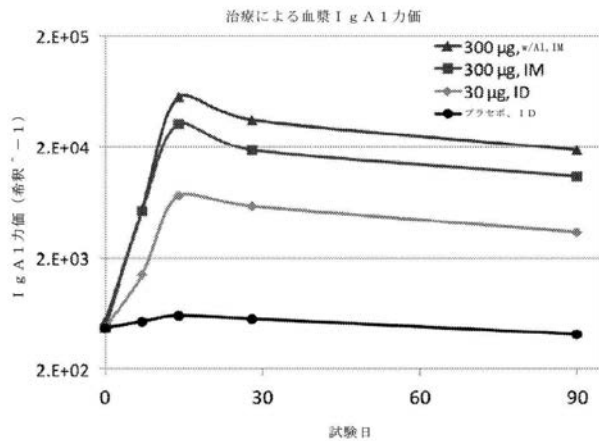
【図 6 A】

【図 6 A】



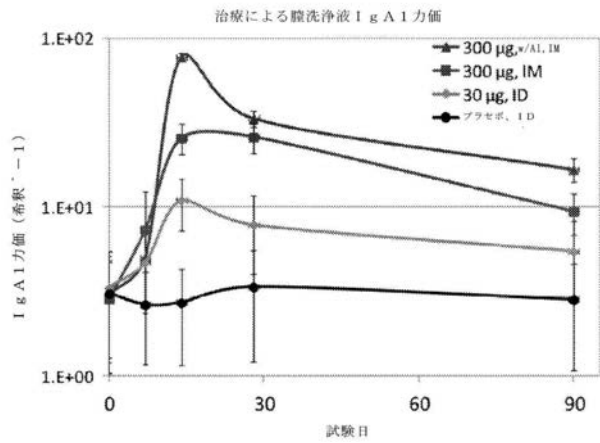
【図 6 C】

【図 6 C】



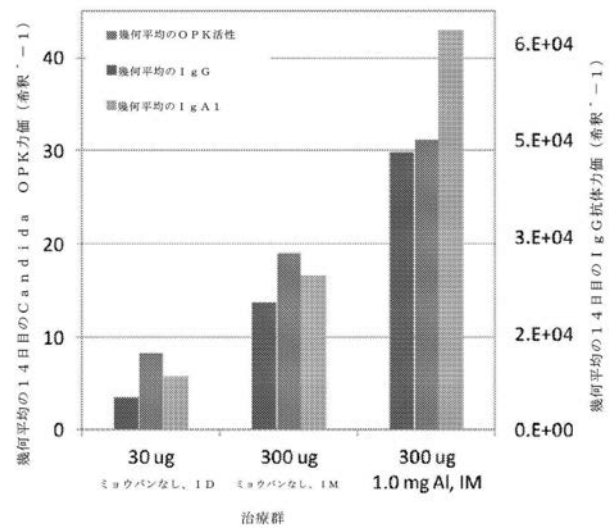
【図 6 D】

【図 6 D】



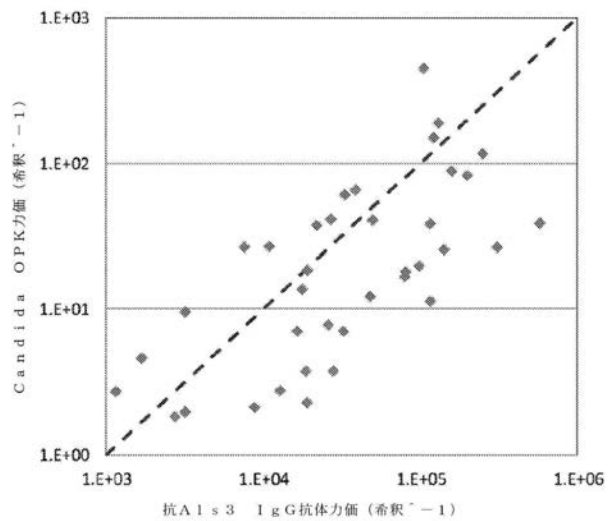
【図 7 A】

【図 7 A】



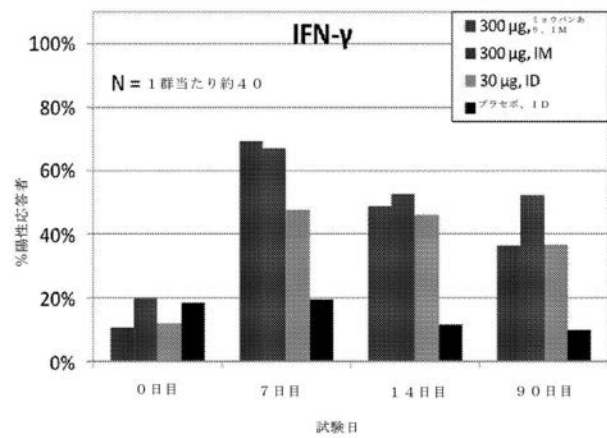
【図 7 B】

【図 7 B】



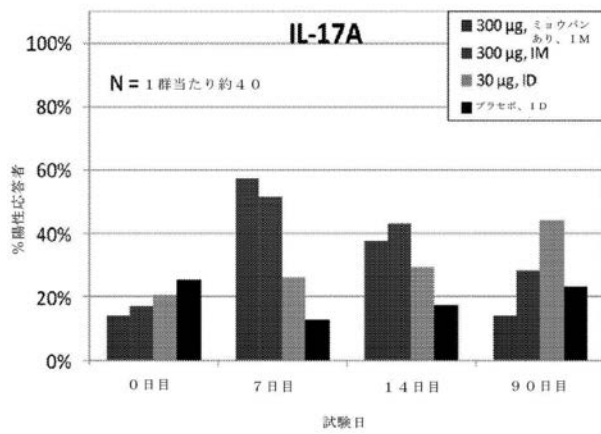
【図 8 A】

【図 8 A】



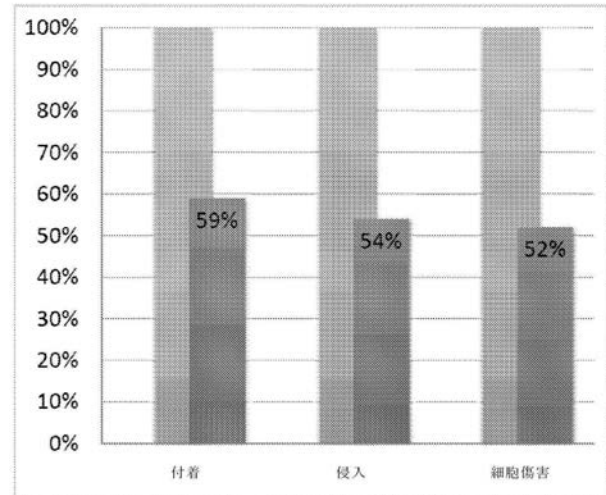
【図 8 B】

【図 8 B】



【図 9】

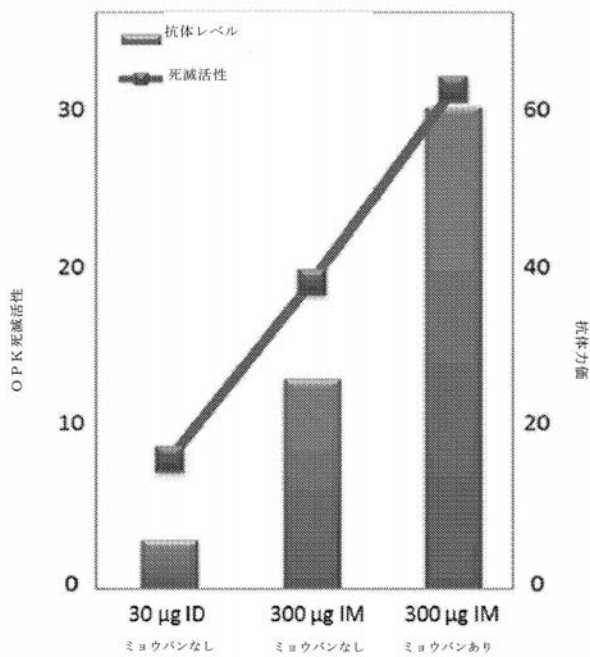
【図 9】



【図 10】

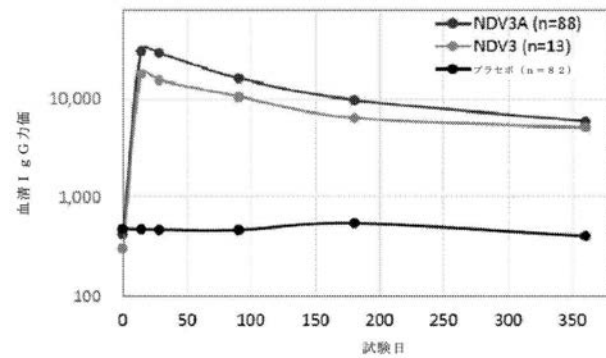
【図 10】

Candida 死滅活性は、抗体レベルと共に増加する



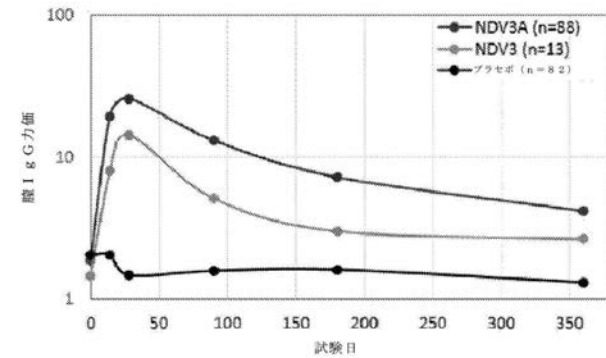
【図 11 A】

【図 11 A】



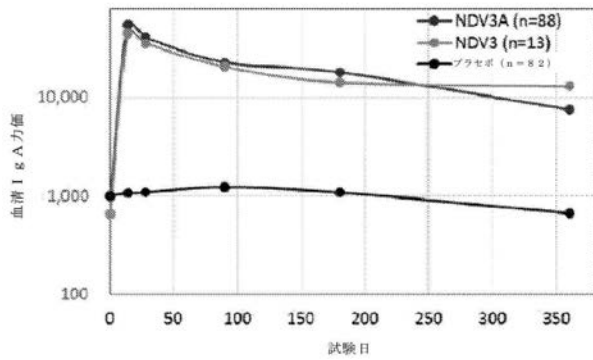
【図 11 B】

【図 11 B】



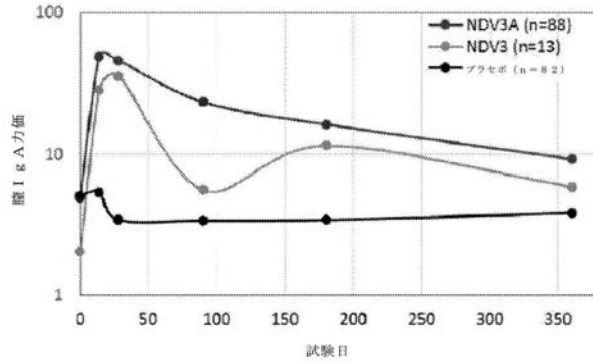
【図 1 1 C】

【図 1 1 C】



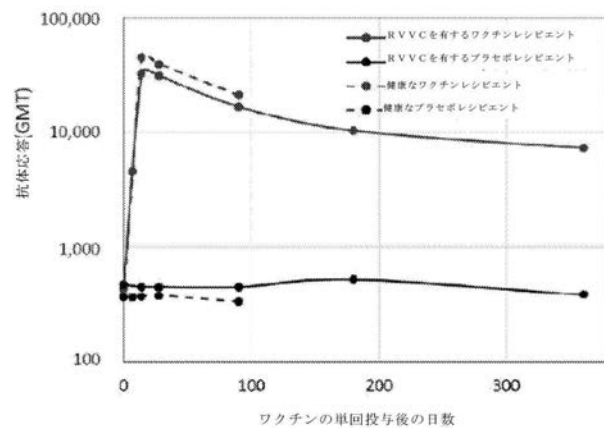
【図 1 1 D】

【図 1 1 D】



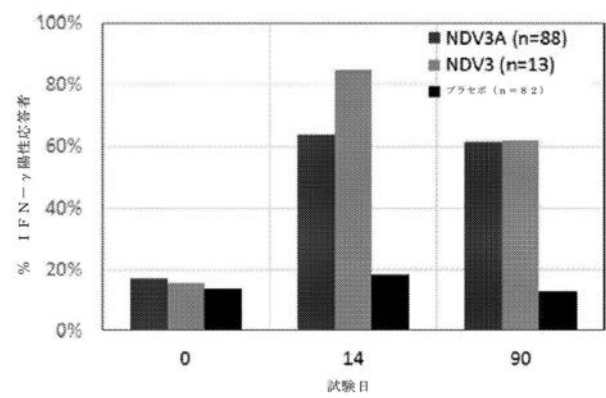
【図 1 3】

【図 1 3】



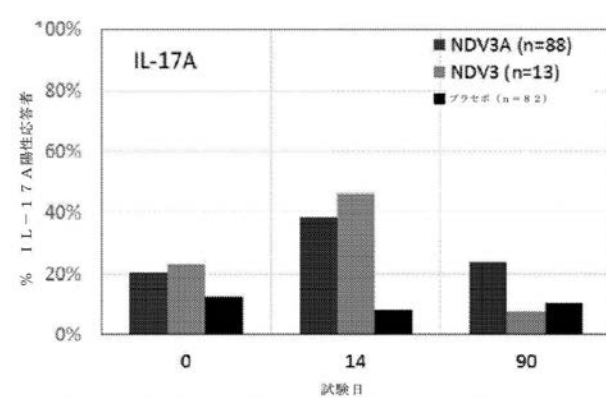
【図 1 2 A】

【図 1 2 A】



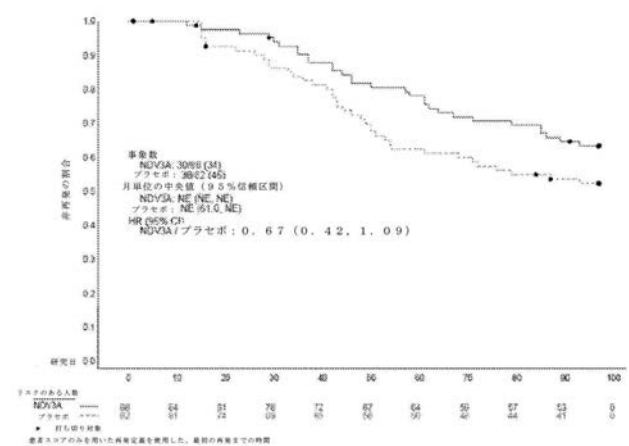
【図 1 2 B】

【図 1 2 B】



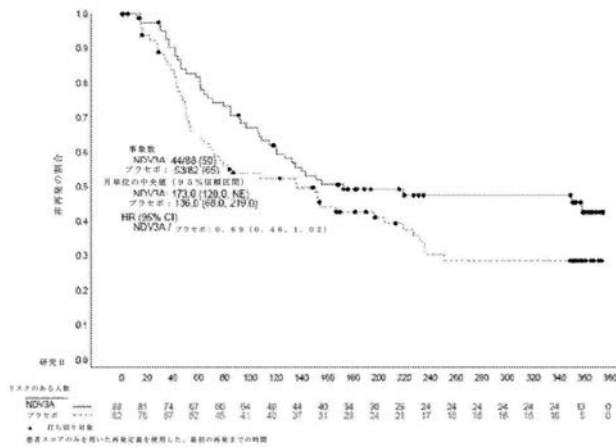
【図 1 4 A】

【図 1 4 A】



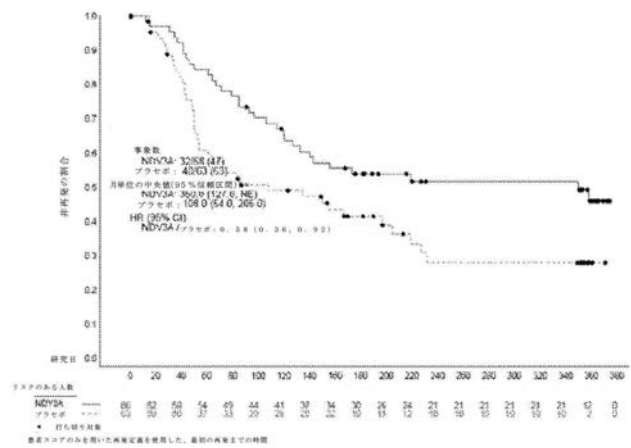
【図 14 B】

【図 14 B】



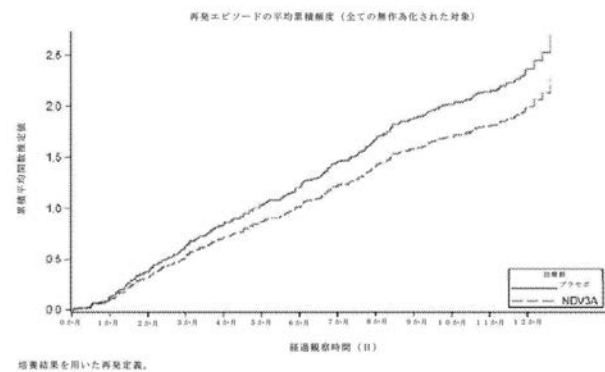
【図 14 C】

【図 14 C】



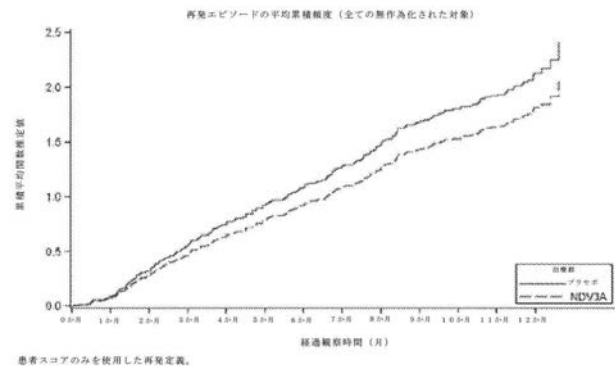
【図 15 A】

【図 15 A】



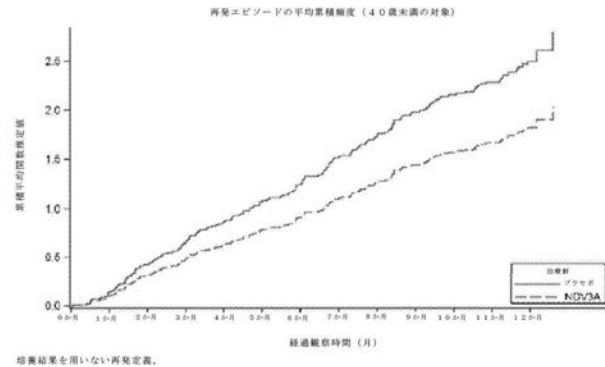
【図 15 C】

【図 15 C】



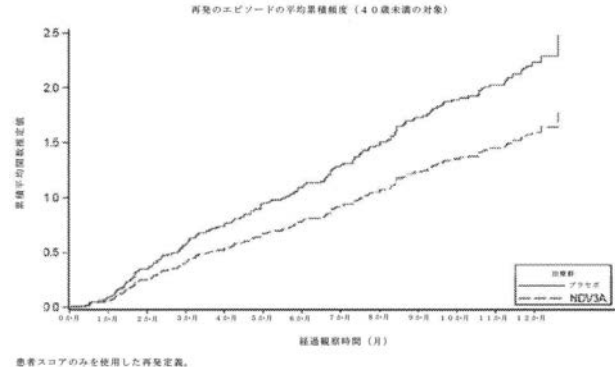
【図 15 B】

【図 15 B】



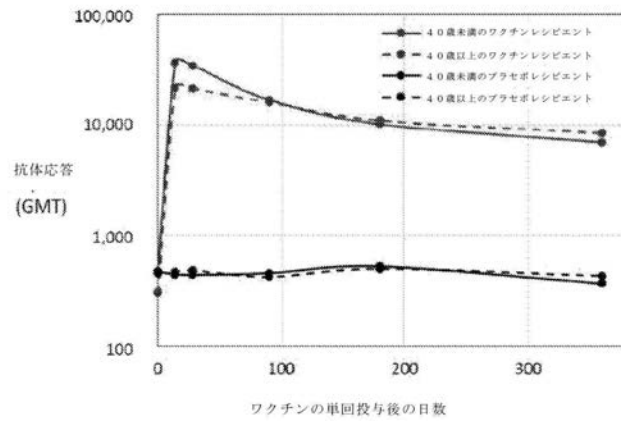
【図 15 D】

【図 15 D】



【図 16】

【図 16】



【配列表】

2019507759000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/21094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 39/00, A61K 38/00, C07K 1/00, C07K 2/00 (2017.01)

CPC - A61K 39/0002, C07K 16/14, A61K 2039/505, Y10S 530/824, Y10S 530/806, A61K 2039/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	Ibrahim, et al. NDV-3 protects mice from vulvovaginal candidiasis through T- and B-cell immune response. Vaccine 2013, 31:5549-56; Abstract, pg 5549; pg 5550, col 1; pg 5551, Fig 2 and its legend	36-43, 82-88 1-3, 22-24, 57-81, 89-91
A	Wang, et al. Vaccines in the treatment of invasive candidiasis. Virulence 2015, 6(4):309-315, pg 310, col 2	62, 63, 65, 66, 82, 83, 85, 86
A	US 2014/0037689 A1 (Edwards, et al.) 06 February 2014 (06.02.2014) SEQ ID NO:2, amino acids 18-443	62, 63, 66, 82, 83, 86
Y	Sobel, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med. 2004, 351(9):876-83; Abstract; pg 877, col 2; pg 878, col 2	1-3, 22-24, 57-81, 89-91

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 2017

Date of mailing of the international search report

07 JUL 2017

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/21094

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/21094

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-21, 25-28, 44-56
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I: claims 1-3, 22-24, 36-43, 57-91, directed to a method of treating vulvovaginal candidiasis (VVC) by administering an effective amount of an antifungal agent and an immunogenic amount of an Als3 polypeptide; or a method of treating a subject at risk of developing recurrent VVC (RVVC) by administering a therapeutically effective amount of an Als3 polypeptide, wherein said effective amount is at least 5.0 micrograms of said Als3 polypeptide.

Group II: claims 29-35, directed to a kit comprising a) an antifungal agent; and b) an Als3 polypeptide.

***** See Supplemental Sheet to continue *****

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-3, 22-24, 36-43, 57-91

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/21094

In Continuation of Box III. Observations where unity of invention is lacking:

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

The inventions of Group I do not include the shared or common technical feature of a kit comprising a) an antifungal agent; and b) an Als3 polypeptide, as required by Group II.

The inventions of Group II do not include the shared or common technical feature of a method of treating VVC by administering a therapeutically effective immunogenic amount of an Als3 polypeptide, as required by Group I.

Common Technical Features

The inventions of Group I and II share the technical feature of an Als3 polypeptide. Some inventions of Group I and II share the technical feature of an antifungal agent. However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art as being anticipated by a paper titled "NDV-3 protects mice from vulvovaginal candidiasis through T- and B-cell immune response" by Ibrahim, et al. (Vaccine 2013, 31: 5549-5556 (hereinafter "Ibrahim").

Ibrahim, in the context of treating Vulvovaginal candidiasis (VVC) (pg 5549, col 1 to col 2, "Five to ten percent of women with a primary episode of VVC subsequently experience recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) [2]. Although antifungal therapy is highly effective, it does not prevent recurrences [3]. Furthermore, there is concern that repeated treatments may induce drug resistance, and/or shift the spectrum of causative Candida species to the more intrinsically resistant non-albicans species"), discloses an Als3 polypeptide (pg 5550, col 1, "We compared intramuscular (IM) or subcutaneous (SQ) immunizations of NDV-3 (rAls3p-N formulated with alum (200 mkg per dose) ..., in phosphate buffered saline [PBS]). Mice were injected IM in the left hind thigh muscle with 0.1 mL of NDV-3") and further discloses that the antifungal therapy is fluconazole (Ibrahim, pg 5555, col 2, reference "[3], Sobel..., et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med 2004;351(August (9)):876-83). As said technical features were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the groups.

The inventions of Groups I and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	H
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K 39/39 (2006.01)	A 6 1 K 39/39	
C 0 7 K 14/40 (2006.01)	C 0 7 K 14/40	Z N A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(71)出願人 514017909

ノバダイム セラピューティクス, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ノース ダコタ 5 8 2 0 2, グランド フォークス, ジェイムズ レイ
ドライブ 4 2 0 1, アールイーエーシー 1 ビルディング, スイート 2 2 0 0

(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

(72)発明者 エドワーズ, ジョン イー. ジュニア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 2 7 4, パロス ベルデス エステイツ, ビア ラ
セルバ 3 7 0 8

(72)発明者 フィラー, スコット ジー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 2 7 5, ランチョ パロス ベルデス, キング アー
サー コート 2 8 8 9 0

(72)発明者 ヘネシー, ジョン ピー. ジュニア

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0 0 2, ローワー グイネド, ストーンブリッジ ロ
ード 1 0 0 7

(72)発明者 クック, マイケル ティモシー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 4 6, ブルックライン, ビーコン ストリート
1 6 2 2 エー, スイート 3 0 2

(72)発明者 ソーベル, ジャック ディー.

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 3 2 2, ウェスト ブルームフィールド, ノールウッド サ
ークル イースト 6 8 2 9

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA19 BA01 BA02 BA08 BA22 BA23 MA02 MA05

MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA34 MA35 MA37 MA52

MA55 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA65 MA66 MA67 MA70

NA05 NA14 ZA811 ZB091 ZB351 ZB352 ZC751

4C085	AA03	AA38	EE03	EE06	FF01	FF02	GG01	GG02	GG03	GG04
	GG05	GG06	GG08	GG10						
4C086	AA01	AA02	BC60	MA02	MA03	MA04	MA05	MA52	NA05	NA14
	ZA81	ZB09	ZB35	ZC75						
4H045	AA11	AA30	BA10	BA50	CA15	DA86	EA20			