

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年7月12日(2018.7.12)

【公表番号】特表2017-520573(P2017-520573A)

【公表日】平成29年7月27日(2017.7.27)

【年通号数】公開・登録公報2017-028

【出願番号】特願2016-575190(P2016-575190)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/33 (2006.01)

A 6 1 K 39/08 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/33 Z N A

A 6 1 K 39/08

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 31/02

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月29日(2018.5.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が変異して膜孔形成能力が改変されている、該単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質を含有する免疫原性組成物。

【請求項2】

単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が、426位に変異を有し、ならびに/または453位に変異を有する、請求項1に記載の免疫原性組成物。

【請求項3】

単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が、  
 (i) 配列番号10もしくは配列番号11もしくは配列番号25もしくは配列番号26；または  
 (ii) 配列番号10もしくは配列番号11もしくは配列番号25もしくは配列番号26に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するCDTbのバリエーション；または  
 (iii) 配列番号10もしくは配列番号11もしくは配列番号25もしくは配列番号26の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、または300個の連続するアミノ酸を有するCDTbの断片

を含んでなる、請求項1または2に記載の免疫原性組成物。

【請求項4】

単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTaタンパク質をさらに含有する、請求項1～3のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

【請求項5】

(i) 全長CDTaタンパク質および(ii) CDTbタンパク質を含んでなる融合タンパク質を含有する免疫原性組成物。

【請求項 6】

前記CDTbタンパク質が全長CDTbタンパク質である、請求項 5 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 7】

全長CDTaタンパク質およびCDTbタンパク質を含んでなる融合タンパク質が、

(i) 配列番号14；または

(ii) 配列番号14に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するパリアント融合タンパク質；または

(iii) 配列番号14の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、300、350もしくは400個の連続するアミノ酸を有する断片

であるかまたは上記を含むことが適当である、請求項 5 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 8】

組成物が、CDTaもしくはCDTbもしくはその両方を中和する抗体を誘導する、請求項 1 ~ 7 のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

【請求項 9】

組成物が、バイナリトキシンを中和する抗体を誘導する、請求項 1 ~ 8 のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

【請求項 10】

免疫原性組成物がさらに、単離されたクロストリジウム・ディフィシル トキシンAタンパク質および/または単離されたC.ディフィシル トキシンBタンパク質を含有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

【請求項 11】

免疫原性組成物が単離されたクロストリジウム・ディフィシル トキシンAタンパク質および単離されたC.ディフィシル トキシンBタンパク質を含有し、この単離されたC.ディフィシル トキシンAタンパク質および単離されたC.ディフィシル トキシンBタンパク質が融合タンパク質を形成している、請求項 10 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 12】

免疫原性組成物がさらにアジュバントを含有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか1つに記載の免疫原性組成物、および製薬上許容される賦形剤を含有するワクチン。

【請求項 14】

C.ディフィシル疾患の治療もしくは予防に使用するための、請求項 1 ~ 12 のいずれか1つに記載の免疫原性組成物、または請求項 13 に記載のワクチン。

【請求項 15】

哺乳動物被験体のC.ディフィシル疾患の治療もしくは予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 12 のいずれか1つに記載の免疫原性組成物、または請求項 13 に記載のワクチンの使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0398

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0398】

配列番号74: C54構築物。CDTa変異E430Qポリペプチド配列、Hisタグなし。

MVCNTTYKAPIERPEDFLKDKEKAKEWERKEAERIEQKLERSEKEALESYKKDSVEISKYSQ  
TRNYFYDYQIEANSREKEYKELRNAISKNKIDKPMYVYFESPEKFAFNKVIRTENQNEISLE  
KFNEFKETIQNKLFKQDGFKDISLYEPGKGDEKPTPLLMHLKLPRNTGMLPYTNTNNVSTLIE  
QGYSIKIDKIVRIVIDGKHYIKAEASVSSLDKDDVSKGDSWKGKANYNDWSNKLTPNELAD  
VNDYMRGGYTAINNYLISNGPVNNPNPELDSKITNIENALKREPIPTNLTVYRRSGPQEFGLT  
LTSPEYDFNKLENIDAFKSKWEGQALSYPNFISTSIGSVNMSAFAKRKIVLRITIPKGSPGAYL  
SAIPGYAGEYqVLLNHGSKFKINKIDSYKDGTTITKLIVDATLIP

配列番号75: C68、Hisタグなし

MVCNTTYKAPIERPEDFLKDKEKAKEWERKEAERIEQKLERSEKEALESYKKDSVEISKYSQ  
TRNYFYDYQIEANSREKEYKELRNAISKNKIDKPMYVYFESPEKFAFNKVIRTENQNEISLE  
KFNEFKETIQNKLFKQDGFKDISLYEPGKGDEKPTPLLMHLKLPRNTGMLPYTNTNNVSTLIE  
QGYSIKIDKIVRIVIDGKHYIKAEASVSSLDKDDVSKGDSWKGKANYNDWSNKLTPNELAD  
VNDYMRGGYTAINNYLISNGPVNNPNPELDSKITNIENALKREPIPTNLTVYARSGPAEFGLT  
LTSPEYDFNKLENIDAFKSKWEGQALSYPAFISTSIGSVNMSAFAKAKIVLRITIPKGSPGAYL  
SAIPGYAGQYQVLLNHGSKFKINKIDSYKDGTTITKLIVDATLIP

配列番号76: シグナルペプチドなしで6つの変異を有するCDTa(R345A, Q350A, N385A, R402A, S388F, E428Q, aa 44-463) (C110、Hisタグなし)のアミノ酸配列。

MVCNTTYKAPIERPEDFLKDKEKAKEWERKEAERIEQKLERSEKEALESYKKDSVEISKYSQ  
TRNYFYDYQIEANSREKEYKELRNAISKNKIDKPMYVYFESPEKFAFNKVIRTENQNEISLE  
KFNEFKETIQNKLFKQDGFKDISLYEPGKGDEKPTPLLMHLKLPRNTGMLPYTNTNNVSTLIE  
QGYSIKIDKIVRIVIDGKHYIKAEASVSSLDKDDVSKGDSWKGKANYNDWSNKLTPNELAD  
VNDYMRGGYTAINNYLISNGPVNNPNPELDSKITNIENALKREPIPTNLTVYARSGPAEFGLT  
LTSPEYDFNKLENIDAFKSKWEGQALSYPAFISTSIGSVNMSAFAKAKIVLRITIPKGSPGAYL  
SAIPGYAGQYEVLLNHGSKFKINKIDSYKDGTTITKLIVDATLIP

本発明は以下の実施形態を包含する。

[1] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が変異して膜孔形成能力が改変されている、該単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質を含有する免疫原性組成物。

[2] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が455位に変異を有する、実施形態1に記載の免疫原性組成物。

[3] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が、426位に変異を有し、ならびに/または453位に変異を有する、実施形態1に記載の免疫原性組成物。

[4] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が、F455R、F455G、E426A、およびD453Aからなる一群から選択される少なくとも1つの変異を含有する、実施形態1に記載の免疫原性組成物。

[5] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が変異F445Gを有するか、または単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が変異E426AおよびD453Aを含有する、実施形態1に記載の免疫原性組成物。

[6] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が、

(i) 配列番号10もしくは配列番号11もしくは配列番号25もしくは配列番号26；または  
(ii) 配列番号10もしくは配列番号11もしくは配列番号25もしくは配列番号26に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するCDTbのバリエーション；または

(iii) 配列番号10もしくは配列番号11もしくは配列番号25もしくは配列番号26の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、または300個の連続（隣接）するアミノ酸を有するCDTbの断片

を含んでなる、実施形態1～5のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[7] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が、

(i) 配列番号43もしくは配列番号44；または

(ii) 配列番号43もしくは配列番号44に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するCDTbのバリエーション；または

(iii) 配列番号43もしくは配列番号44の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、または300個の連続（隣接）するアミノ酸を有するCDTbの断片

を含んでなる、実施形態1～5のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[8] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質を含有する免疫原性組成物であって、このタンパク質が、シグナルペプチドおよびプロドメインが除去され、受容体結合ドメインも除去され、ならびに/またはCDTa結合ドメインが除去されたトランケート型CDTbタンパク質である、前記組成物。

[9] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が、

(i) 配列番号8もしくは配列番号9もしくは配列番号37；

(ii) 配列番号8もしくは配列番号9もしくは配列番号37に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するCDTbのバリエーション；または

(iii) 配列番号8もしくは配列番号9もしくは配列番号37の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、もしくは800個の連続（隣接）するアミノ酸を有するCDTbの断片

であるかまたは上記を含む、実施形態8に記載の免疫原性組成物。

[10] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が変異して七量体形成能力が改変されている、単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質を含有する免疫原性組成物。

[11] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質が、

(i) 配列番号12もしくは配列番号13；または

(ii) 配列番号12もしくは配列番号13に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するCDTbのバリエーション；または

(iii) 配列番号12もしくは配列番号13の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、もしくは850個の連続（隣接）するアミノ酸を有するCDTbの断片

であるかまたは上記を含む、実施形態10に記載の免疫原性組成物。

[12] 単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTaタンパク質をさらに含有する、実施形態1～11のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[13] (i) 全長CDTaタンパク質および(ii) CDTbタンパク質を含んでなる融合タンパク質を含有する免疫原性組成物。

[14] 全長CDTaタンパク質がそのADPリボシルトランスフェラーゼ活性を低下させる変異を有する、実施形態13に記載の免疫原性組成物。

[15] 全長CDTaタンパク質が、E428QおよびE430Qからなる一群から選択される、アミノ酸位置での少なくとも1つの変異を含有する、実施形態13または14に記載の免疫原性組成物。

[16] 全長CDTaタンパク質が、E428QおよびE430Qからなる一群から1つだけ変異を含有する、実施形態15に記載の免疫原性組成物。

[17] CDTaタンパク質が、428位においてグルタミン酸からグルタミンへの変異を有す

る、実施形態13～16のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[18] CDTaタンパク質が、430位においてグルタミン酸からグルタミンへの変異を有する、実施形態13～16のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[19] 全長CDTaタンパク質が、

(i) 配列番号39；または

(ii) 配列番号39に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するバリエーション融合タンパク質；または

(iii) 配列番号39の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、300、350もしくは400個の連続（隣接）するアミノ酸を有する断片

であるかまたは上記を含むことが適当である、実施形態13～18のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[20] CDTbタンパク質が全長CDTbタンパク質である、実施形態13～19のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[21] 全長CDTaタンパク質およびCDTbタンパク質を含有する融合タンパク質が、

(i) 配列番号14；または

(ii) 配列番号14に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するバリエーション融合タンパク質；または

(iii) 配列番号14の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、300、350、または400個の連続（隣接）するアミノ酸を有する断片

であるかまたは上記を含むことが適当である、実施形態13に記載の免疫原性組成物。

[22] CDTbタンパク質が、CDTa結合ドメインを除去したトランケート型CDTbタンパク質である、実施形態13～19のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[23] CDTa結合ドメインを除去したトランケート型CDTbタンパク質が、

(i) 配列番号9；または

(ii) 配列番号9に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するバリエーション融合タンパク質；または

(iii) 配列番号9の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、300、350もしくは400個の連続（隣接）するアミノ酸を有する断片

であるかまたは上記を含むことが適当である、実施形態13～19のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[24] 全長CDTaタンパク質、およびCDTa結合ドメインを除去したトランケート型CDTbタンパク質を含有する融合タンパク質が、

(i) 配列番号15；または

(ii) 配列番号15に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するバリエーション融合タンパク質；または

(iii) 配列番号15の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800もしくは850個の連続（隣接）するアミノ酸を有する断片であるかまたは上記を含むことが適当である、実施形態13または22に記載の免疫原性組成物。

[25] CDTbタンパク質が、受容体結合ドメインを含有するトランケート型CDTbタンパク質である、実施形態13～19のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[26] 受容体結合ドメインを含有するトランケート型CDTbタンパク質が、

(i) 配列番号27もしくは配列番号28；または

(ii) 配列番号27もしくは配列番号28に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するCDTbのバリエーション；または

(iii) 配列番号27もしくは配列番号28の少なくとも30、50、80、100、120、150もしくは200個の連続（隣接）するアミノ酸を有するCDTbの断片

であるかまたは上記を含むことが適当である、実施形態25に記載の免疫原性組成物。

[27] 全長CDTaタンパク質、およびCDTa結合ドメインを除去したトランケート型CDTbタンパク質を含んでなる融合タンパク質が、

(i) 配列番号16もしくは配列番号17；または

(ii) 配列番号16もしくは配列番号17に対して少なくとも80%、85%、88%、90%、92%、95%、98%、99%、100%の配列同一性を有するバリエーション融合タンパク質；または

(iii) 配列番号16もしくは配列番号17の少なくとも30、50、80、100、120、150、200、250、300、350もしくは400個の連続（隣接）するアミノ酸を有する断片

であるかまたは上記を含むことが適当である、実施形態13または25に記載の免疫原性組成物。

[ 2 8 ] 組成物が、CDTaもしくはCDTbもしくはその両方を中和する抗体を誘導する、実施形態1～27のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[ 2 9 ] 組成物が、バイナリトキシンを中和する抗体を誘導する、実施形態1～28のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[ 3 0 ] 免疫原性組成物がさらに、単離されたクロストリジウム・ディフィシル トキシンAタンパク質および/または単離されたC.ディフィシル トキシンBタンパク質を含有する、実施形態1～29のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[ 3 1 ] 免疫原性組成物が単離されたクロストリジウム・ディフィシル トキシンAタンパク質および単離されたC.ディフィシル トキシンBタンパク質を含有し、この単離されたC.ディフィシル トキシンAタンパク質および単離されたC.ディフィシル トキシンBタンパク質が融合タンパク質を形成している、実施形態30に記載の免疫原性組成物。

[ 3 2 ] 融合タンパク質が、

(i) 配列番号32；または

(ii) 配列番号 に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、99%もしくは100%の配列同一性を有するバリエーション；または

(iii) 配列番号 からなる一群から選択される配列の少なくとも800、850、900、もしくは950個の連続（隣接）するアミノ酸からなる断片

である、実施形態31に記載の免疫原性組成物。

[ 3 3 ] 免疫原性組成物がさらにアジュバントを含有する、実施形態1～32のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[ 3 4 ] 追加抗原をさらに含有する、実施形態1～33のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[ 3 5 ] C.ディフィシル由来の糖類をさらに含有する、実施形態1～34のいずれか1つに記載の免疫原性組成物。

[ 3 6 ] 実施形態1～35のいずれか1つに記載の免疫原性組成物、および製薬上許容される賦形剤を含有するワクチン。

[ 3 7 ] C.ディフィシル疾患の治療もしくは予防に使用するための、実施形態1～35のいずれか1つに記載の免疫原性組成物、または実施形態36に記載のワクチン。

[ 3 8 ] 078、019、023、027、033、034、036、045、058、059、063、066、075、078、080、111、112、203、250、および571からなる一群から選択されるC.ディフィシル菌株によって引き起こされる疾患の治療もしくは予防に使用するための、実施形態1～35のいずれか1つに記載の免疫原性組成物、または実施形態36に記載のワクチン。

[ 3 9 ] C.ディフィシル菌株078によって引き起こされる疾患の治療もしくは予防に使用するための、実施形態1～35のいずれか1つに記載の免疫原性組成物、または実施形態36に記載のワクチン。

[ 4 0 ] C.ディフィシル疾患の予防もしくは治療のための薬剤の調製における、実施形態1～35のいずれか1つに記載の免疫原性組成物、または実施形態36に記載のワクチンの使用。

[ 4 1 ] 前記疾患が、078、019、023、027、033、034、036、045、058、059、063、066、075、078、080、111、112、203、250、および571からなる一群から選択されるC.ディフィシル菌株によって引き起こされる疾患である、実施形態40に記載の使用。

[ 4 2 ] 前記疾患が、C.ディフィシル菌株078によって引き起こされる疾患である、実施形態40に記載の使用。

[ 4 3 ] 実施形態1～35のいずれか1つに記載の免疫原性組成物、または実施形態36に記載のワクチンを哺乳動物被験体に投与することを含む、C.ディフィシル疾患を予防または治療する方法。

[ 4 4 ] 前記疾患が、078、019、023、027、033、034、036、045、058、059、063、066、075、078、080、111、112、203、250、および571からなる一群から選択されるC.ディフィシル菌株によって引き起こされる疾患である、実施形態43に記載の方法。

[ 4 5 ] 前記疾患が、C.ディフィシル菌株078によって引き起こされる疾患である、実施形態43に記載の方法。

[ 4 6 ] 実施形態1～11のいずれか1つで定義される、単離されたクロストリジウム・ディフィシルCDTbタンパク質。

[ 4 7 ] 実施形態13～27のいずれか1つで定義される、(i) 全長CDTaタンパク質および(ii) CDTbタンパク質を含んでなる融合タンパク質。