

【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26年1月9日(2014.1.9)

【公表番号】特表2013-515748(P2013-515748A)

【公表日】平成25年5月9日(2013.5.9)

【年通号数】公開・登録公報2013-022

【出願番号】特願2012-546257(P2012-546257)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/145	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/04	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/17	(2006.01)
A 6 1 K	39/12	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/145	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/04	
A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 P	31/16	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/17	
A 6 1 K	39/12	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	15/00	Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月15日(2013.11.15)

【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】**

インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物を含有する溶液を安定化させる方法であって、

(a) 前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子を含有する溶液を用意するステップと、

(b) (1) 安定化量の、単糖、ソルビトール、二糖、トレハロース、ジエタノールアミン、グリセロール、グリシン、および前出の安定化剤の組合せから選択される安定化剤を、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物に添加するステップ、(2) pHを、約pH 6.5～約pH 8.0、約pH 6.5～約pH 7.5、または約pH 7とするように、前記溶液を緩衝化するステップ、または(3)ステップ(1)およびステップ(2)の両方と

を含み、

ステップ(b)の後の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物が、以下の特徴：(i) 光学濃度により測定した前記ウイルス様粒子の凝集が、ステップ(b)の前の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して低減していること；(ii) 円偏光二色性またはANS結合により測定したインフルエンザ抗原が、ステップ(b)の前の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して安定化していること；および(iii) ラウルダン蛍光により測定した、前記ウイルス様粒子の脂質二重層の、温度により誘導される水和が、ステップ(b)の前の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して低減していることのうちの少なくとも1つを呈示する、方法。

【請求項 2】

前記緩衝化するステップを、リン酸バッファー、トリスバッファー、MESバッファー、クエン酸バッファー、および他のGRASバッファーからなる群から選択される緩衝剤を用いて実施する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記安定化剤が、トレハロース、ソルビトール、ジエタノールアミン、グリセロール、グリシン、および前出の安定化剤の組合せから選択され、そして前記特徴が(i)である、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記安定化剤が、トレハロース、ソルビトール、および前出の安定化剤の組合せから選択され、そして前記特徴が(ii)である、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記安定化剤が、トレハロースおよびグリシンから選択され、そして前記特徴が(iii)である、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

前記安定化剤がトレハロースであり、そして3つの特徴すべてが存在する、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子が、赤血球凝集素ポリペプチドを含む、請求項1から6のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子が、gagポリペプチド、インフルエンザM1ポリペプチド、ニューカッスル病ウイルスマトリックスポリペプチド、エボラウイルスVP40ポリペプチド、およびマールブルグウイルスVP40ポリペプチドを含む群から選択される第2のポリペプチドを含む、請求項1から7のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 *gag* ポリペプチドが、マウス白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、アルファレトロウイルス、ベータレトロウイルス、ガンマレトロウイルス、デルタレトロウイルス、およびレンチウイルスからなる群から選択されるレトロウイルスに由来する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 *gag* ポリペプチドが、マウス白血病ウイルスに由来する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子が、ノイラミニダーゼポリペプチドをさらに含む、請求項 1 から 10 のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記安定化剤が、単糖、ソルビトール、二糖、およびトレハロースから選択され、そして前記安定化量が、10% (w/w) を超えるか、または少なくとも約 20% (w/w) である、請求項 1 から 11 のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記安定化剤が、スクロースではない、請求項 1 から 12 のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物が、前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子と混合させたアジュvantをさらに含む、請求項 1 から 13 のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

(c) 前記溶液を、少なくとも 2 週間、少なくとも 1 カ月間、少なくとも 2 カ月間、少なくとも 3 カ月間、少なくとも 4 カ月間、少なくとも 6 カ月間、または少なくとも 1 年間にわたり液体形態で保存するステップをさらに含み、このような期間後の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物が、このような期間前の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物により誘導される免疫反応の少なくとも 80 パーセント、少なくとも 90 パーセント、または少なくとも 95 パーセントを誘導する、請求項 1 から 14 のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子と、安定化量の、トレハロース、ソルビトール、ジエタノールアミン、グリセロール、グリシン、および前出の安定化剤の組合せから選択される、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物に対する安定化剤とを含み、以下の特徴：(i) 光学濃度により測定した前記ウイルス様粒子の凝集が、前記安定化剤を伴わない、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して低減していること；(ii) 円偏光二色性またはANS 結合により測定したインフルエンザ抗原が、前記安定化剤を伴わない、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して安定化していること；および(iii) ラウルダン蛍光により測定した、前記ウイルス様粒子の脂質二重層の、温度により誘導される水和が、前記安定化剤を伴わない、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して低減していることのうちの少なくとも 1 つを呈示する、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

【請求項 17】

請求項 1 から 15 のうちのいずれか一項に記載の方法によって調製されたインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

【請求項 18】

インフルエンザを治療または予防するための、免疫原性量の、請求項16から17のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物を含む組成物、または請求項1から15のいずれか一項に記載の方法に従い安定化させた、免疫原性量の、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物を含有する溶液であって、該組成物または溶液は、対象に投与されることを特徴とする、組成物または溶液。

【請求項19】

前記投与が、前記対象において防御的免疫反応を誘導することを特徴とする、請求項18に記載の組成物または溶液。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

本開示の別の態様は、インフルエンザを治療または予防する方法であって、対象に、免疫原性量の、前出の態様およびその多様な実施形態のうちのいずれかによる、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物、または前出の方法の態様およびその多様な実施形態のうちのいずれかに従い安定化させた、免疫原性量の、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物を含有する溶液を投与するステップを含む方法を提供する。ある実施形態では、投与するステップは、対象において防御的免疫反応を誘導する。前出の実施形態と組み合わせ得るある実施形態では、投与するステップは、皮下(*subcutaneous*)送達、経皮送達、皮内送達、皮下送達(*subdermal*)、筋肉内送達、経口(*peroral*)送達、経口(*oral*)送達、鼻腔内送達、頬(*buccal*)送達、舌下送達、腹腔内送達、膣内(*intravaginal*)送達、肛門(*anal*)送達、および頭蓋内送達からなる群から選択される。

—実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物を含有する溶液を安定化させる方法であって、

(a) 前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子を含有する溶液を用意するステップと、

(b) (1) 安定化量の、単糖、ソルビトール、二糖、トレハロース、ジエタノールアミン、グリセロール、グリシン、および前出の安定化剤の組合せから選択される安定化剤を、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物に添加するステップ、(2) pHを、約pH 6.5～約pH 8.0、約pH 6.5～約pH 7.5、または約pH 7とするように、前記溶液を緩衝化するステップ、または(3)ステップ(1)およびステップ(2)の両方とを含み、

ステップ(b)の後の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物が、以下の特徴：(i)光学濃度により測定した前記ウイルス様粒子の凝集が、ステップ(b)の前の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して低減していること；(ii)円偏光二色性またはANS結合により測定したインフルエンザ抗原が、ステップ(b)の前の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して安定化していること；および(iii)ラウルダン蛍光により測定した、前記ウイルス様粒子の脂質二重層の、温度により誘導される水和が、ステップ(b)の前の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して低減していることのうちの少なくとも1つを呈示する、方法。

(項目2)

前記緩衝化するステップを、リン酸バッファー、トリスバッファー、M E Sバッファー、クエン酸バッファー、および他のG R A Sバッファーからなる群から選択される緩衝剤を用いて実施する、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記安定化剤が、トレハロース、ソルビトール、ジエタノールアミン、グリセロール、グリシン、および前出の安定化剤の組合せから選択され、そして前記特徴が(i)である、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記安定化剤が、トレハロース、ソルビトール、および前出の安定化剤の組合せから選択され、そして前記特徴が(ii)である、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記安定化剤が、トレハロースおよびグリシンから選択され、そして前記特徴が(iii)である、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記安定化剤がトレハロースであり、そして3つの特徴すべてが存在する、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子が、赤血球凝集素ポリペプチドを含む、項目1から6のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子が、gagポリペプチド、インフルエンザM1ポリペプチド、ニューカッスル病ウイルスマトリックスポリペプチド、エボラウイルスVP40ポリペプチド、およびマールブルグウイルスVP40ポリペプチドを含む群から選択される第2のポリペプチドを含む、項目1から7のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記gagポリペプチドが、マウス白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、アルファレトロウイルス、ベータレトロウイルス、ガンマレトロウイルス、デルタレトロウイルス、およびレンチウイルスからなる群から選択されるレトロウイルスに由来する、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記gagポリペプチドが、マウス白血病ウイルスに由来する、項目8に記載の方法。

(項目11)

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子が、ノイラミニダーゼポリペプチドをさらに含む、項目1から10のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目12)

前記安定化剤が、単糖、ソルビトール、二糖、およびトレハロースから選択され、そして前記安定化量が、10% (w/w) を超えるか、または少なくとも約20% (w/w) である、項目1から11のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

前記安定化させるステップが、ガラス形成を必要としない、項目1から12のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

前記安定化量が、凝固時のガラス形成に必要とされる量未満である、項目1から13のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

前記安定化剤が、スクロースではない、項目1から14のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物が、前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子と混合させたアジュバントをさらに含む、項目1から15のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記アジュバントが、前記ウイルス様粒子の内部に配置される、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記アジュバントが、前記ウイルス様粒子の外部に配置される、項目16に記載の方法。

(項目19)

前記アジュバントを、前記第2のポリペプチドに共有結合させて、共有結合を形成させる、項目16から18のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記アジュバントを、前記赤血球凝集素ポリペプチドに共有結合させて、共有結合を形成させる、項目16から18のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記アジュバントが、フラジエリンのアジュバント活性断片を含む、項目16から20のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

(c) 前記溶液を、少なくとも2週間、少なくとも1カ月間、少なくとも2カ月間、少なくとも3カ月間、少なくとも4カ月間、少なくとも6カ月間、または少なくとも1年間にわたり液体形態で保存するステップをさらに含み、このような期間後の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物が、このような期間前の前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物により誘導される免疫反応の少なくとも80パーセント、少なくとも90パーセント、または少なくとも95パーセントを誘導する、項目1から21のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子と、安定化量の、トレハロース、ソルビトール、ジエタノールアミン、グリセロール、グリシン、および前出の安定化剤の組合せから選択される、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物に対する安定化剤とを含み、以下の特徴：(i) 光学濃度により測定した前記ウイルス様粒子の凝集が、前記安定化剤を伴わない、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して低減していること；(ii) 円偏光二色性またはANS結合により測定したインフルエンザ抗原が、前記安定化剤を伴わない、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して安定化していること；および(iii) ラウルダン蛍光により測定した、前記ウイルス様粒子の脂質二重層の、温度により誘導される水和が、前記安定化剤を伴わない、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物と比較して低減していること

のうちの少なくとも1つを呈示する、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目24)

前記緩衝液を、リン酸バッファー、トリスバッファー、MESバッファー、クエン酸バッファー、および他のGRASバッファーからなる群から選択される緩衝剤を用いて実施する、項目23に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目25)

前記安定化剤が、トレハロース、ソルビトール、ジエタノールアミン、グリセロール、グリシン、および前出の安定化剤の組合せから選択され、そして前記特徴が(i)である

、項目23に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目26)

前記安定化剤が、トレハロース、ソルビトール、および前出の安定化剤の組合せから選択され、そして前記特徴が(i i)である、項目23に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目27)

前記安定化剤が、トレハロースおよびグリシンから選択され、そして前記特徴が(i i i)である、項目23に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目28)

前記安定化剤がトレハロースであり、そして3つの特徴すべてが存在する、項目23に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目29)

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子が、赤血球凝集素ポリペプチドを含む、項目23から28のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目30)

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子が、gagポリペプチド、インフルエンザM1ポリペプチド、ニューカッスル病ウイルスマトリックスポリペプチド、エボラウイルスVP40ポリペプチド、およびマールブルグウイルスVP40ポリペプチドを含む群から選択される第2のポリペプチドを含む、項目23から29のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目31)

前記gagポリペプチドが、マウス白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、アルファレトロウイルス、ベータレトロウイルス、ガンマレトロウイルス、デルタレトロウイルス、およびレンチウイルスからなる群から選択されるレトロウイルスに由来する、項目30に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目32)

前記gagポリペプチドが、マウス白血病ウイルスに由来する、項目30に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目33)

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子が、ノイラミニダーゼポリペプチドをさらに含む、項目23から32のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目34)

前記安定化剤が、単糖、ソルビトール、二糖、およびトレハロースから選択され、そして前記安定化量が、10% (w/w) を超えるか、または少なくとも約20% (w/w) である、項目23から33のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目35)

前記安定化させるステップが、ガラス形成を必要としない、項目23から34のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目36)

前記安定化量が、凝固時のガラス形成に必要とされる量未満である、項目23から35のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目37)

前記安定化剤が、スクロースではない、項目 2 3 から 3 6 のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目 3 8)

前記インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子と混合させたアジュバントをさらに含む、項目 2 3 から 3 7 のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目 3 9)

前記アジュバントが、前記ウイルス様粒子の内部に配置される、項目 3 8 に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目 4 0)

前記アジュバントが、前記ウイルス様粒子の外部に配置される、項目 3 8 に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目 4 1)

前記アジュバントを、前記第 2 のポリペプチドに共有結合させて、共有結合を形成させる、項目 3 8 から 4 0 のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目 4 2)

前記アジュバントを、前記赤血球凝集素ポリペプチドに共有結合させて、共有結合を形成させる、項目 3 8 から 4 0 のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目 4 3)

前記アジュバントが、フラジエリンのアジュバント活性断片を含む、項目 3 8 から 4 2 のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物。

(項目 4 4)

インフルエンザを治療または予防する方法であって、対象に、免疫原性量の、項目 2 3 から 4 3 のいずれか一項に記載のインフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物、または項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法に従い安定化させた、免疫原性量の、インフルエンザ抗原のエンベロープウイルスベースのウイルス様粒子調製物を含有する溶液を投与するステップを含む方法。

(項目 4 5)

前記投与するステップが、前記対象において防御的免疫反応を誘導する、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記投与するステップが、皮下 (s u b c u t a n e o u s) 送達、経皮送達、皮内送達、皮下 (s u b d e r m a l) 送達、筋肉内送達、経口 (p e r o r a l) 送達、経口 (o r a l) 送達、鼻腔内送達、頬送達、舌下送達、腹腔内送達、腔内送達、肛門送達、および頭蓋内送達からなる群から選択される、項目 4 4 に記載の方法。