

【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20年11月13日 (2008.11.13)

【公表番号】特表2004-518631 (P2004-518631A)

【公表日】平成16年6月24日 (2004.6.24)

【年通号数】公開・登録公報2004-024

【出願番号】特願2002-530039 (P2002-530039)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 K 39/145 (2006.01)

A 6 1 K 39/21 (2006.01)

A 6 1 K 39/29 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/46 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/00 Z N A H

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 39/145

A 6 1 K 39/21

A 6 1 K 39/29

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/06

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 33/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 37/02

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成20年9月19日(2008.9.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 宿主動物において免疫応答を生じさせるための組成物であって、該組成物は、第一の抗原をコードする異種核酸配列を含むベクター構築物を含み、ここで、該組成物は、免疫学的応答を誘発するために該動物に投与されることを特徴とし、ここで、該ベクター構築物は、(i)ポリ(- ヒドロキシ酸)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリオルトエステル、ポリ無水物およびポリシアノアクリレートからなる群より選択されるポリマー、ならびに(ii)界面活性剤、を含む微粒子に吸着され、

該組成物は、第二の抗原の前に該動物に投与されることを特徴とし、該第二の抗原の投与は、該免疫学的応答を追加し、ここで、該第一の抗原および該第二の抗原は同一であるか、または異なり得る、組成物。

【請求項 2】 前記第一の抗原および前記第二の抗原が同一である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】 前記ベクター構築物がプラスミド DNA および RNA ベクター構築物より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】 前記プラスミド DNA が ELVIS ベクターである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】 請求項 4 に記載の組成物であって、前記 ELVIS ベクターがアルファウイルス、ピコルナウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、コロナウイルス、パラミクソウイルス、および黄熱ウイルスからなる群より選択されるメンバー由来の RNA ベクター構築物の cDNA 相補体を含む、組成物。

【請求項 6】 前記アルファウイルスが、シンドビスウイルス、セムリキ森林ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、またはロスリバーウイルスからなる群より選択される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】 前記プラスミド DNA が CMV プロモーター / エンハンサーを含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】 前記第一の抗原および前記第二の抗原が、HIV 抗原、C 型肝炎ウイルス抗原、および A 型インフルエンザウイルス抗原からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】 前記第一の抗原および前記第二の抗原が、HIV 抗原の gp120、gp140、gp160、p24 gag、p55 gag からなる群より選択される抗原を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】 前記第一の抗原および前記第二の抗原が、HIV p55 gp を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】 前記第一の抗原および前記第二の抗原が、HIV pg140 を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】 請求項 1 に記載の組成物であって、前記第二の抗原が、(i)ポリ(- ヒドロキシ酸)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリオルトエステル、ポリ無水物およびポリシアノアクリレートからなる群より選択されるポリマー、ならびに(ii)界面活性剤、を含む微粒子に吸着される、組成物。

【請求項 13】 前記第二の抗原がアジュバントと同時に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】 前記アジュバントが MF59 である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】 請求項 1 に記載の組成物であって、前記ポリマーが、ポリ（L - ラクチド）、ポリ（D, L - ラクチド）およびポリ（D, L - ラクチド - co - グリコリド）からなる群より選択されるポリ（ - ヒドロキシ酸）を含み、かつ前記界面活性剤が、CTAB、塩化ベンザルコニウム、DDA および DOTAP より選択されるカチオン性界面活性剤を含む、組成物。

【請求項 16】 前記組成物が、前記第二の抗原の前に 2 回以上投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】 前記第二の抗原がまた、2 回以上投与されることを特徴とする、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】 請求項 17 に記載の組成物であって、

前記組成物は、（a）最初の投与時期、（b）最初の投与から 1 ~ 8 週間の範囲の時期、および（c）最初の投与から 4 ~ 32 週間の範囲の時期に投与されることを特徴とし、そして

前記第二の抗原が、（a）最初の投与から 8 ~ 50 週間の範囲の時期、および（b）最初の投与から 8 ~ 100 週間の範囲の時期に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 19】 前記動物がアカゲザルおよびヒトより選択される哺乳動物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】 前記組成物および前記第二の抗原が、皮下投与、腹腔内投与、皮内投与、静脈内投与または筋内投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 21】 前記組成物および前記第二の抗原が、筋内投与されることを特徴とする、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】 前記組成物がアジュバントと同時投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 23】 前記免疫応答が Th1 免疫応答を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 24】 前記免疫応答が CTL 免疫応答を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 25】 前記免疫応答が、ウイルス感染、細菌感染または寄生虫感染に対して生じる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 26】 第一の生物学的に活性な高分子が吸着されている吸着性表面を有する微粒子であって、以下：

（a）（i）ポリ（ - ヒドロキシ酸）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリオルトエステル、ポリ無水物およびポリシアノアクリレートからなる群より選択されるポリマー；ならびに界面活性剤を含む、ポリマー微粒子；および（b）（i）代謝可能な油；および（ii）1 つ以上の乳化剤を含むサブミクロンエマルジョン、からなる群より選択される微粒子；ならびに

ELVIS ベクターおよび RNA ベクター構築物からなる群より選択される、少なくとも 1 つのベクター構築物を含む核酸分子である、該第一の生物学的に活性な高分子、を含む、微粒子。

【請求項 27】 前記サブミクロンエマルジョンが前記微粒子として選択される、請求項 26 に記載の微粒子。

【請求項 28】 前記ポリマー微粒子が前記微粒子として選択される、請求項 26 に記載の微粒子。

【請求項 29】 請求項 28 に記載の微粒子であって、前記ポリマー微粒子が、ポリ（L - ラクチド）、ポリ（D, L - ラクチド）およびポリ（D, L - ラクチド - co - グリコリド）からなる群より選択されるポリ（ - ヒドロキシ酸）を含む、微粒子。

【請求項 30】 請求項 28 に記載の微粒子であって、前記ポリマーがポリ（D, L - ラクチド - co - グリコリド）を含む、微粒子。

【請求項 31】 前記微粒子内に取りこまれた第二の生物学的に活性な高分子をさらに含む請求項 28 に記載の微粒子であって、該第二の生物学的に活性な高分子が、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオシド、薬剤、ポリペプチド、ホルモン、酵素、転写メディエーターまたは翻訳メディエーター、代謝経路における中間体、免疫モジュレーター、抗原お

よびアジュバントからなる群より選択されるメンバーである、微粒子。

【請求項 3 2】 前記ベクター構築物が E L V I S ベクターである、請求項 2 8 に記載の微粒子。

【請求項 3 3】 請求項 2 8 に記載の微粒子であって、前記ベクター構築物が、アルファウイルス、ピコルナウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、コロナウイルス、パラミクソウイルス、および黄熱ウイルスからなる群より選択されるメンバー由来の R N A ベクター構築物の c D N A 相補体を含む前記 E L V I S ベクターであり、かつ該 R N A ベクター構築物が、選択された異種ヌクレオチド配列をさらに含む、微粒子。

【請求項 3 4】 請求項 3 3 に記載の微粒子であって、前記 E L V I S ベクターが、シンドビスウイルス、セムリキ森林ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、またはロスリバーウイルスからなる群より選択されるアルファウイルス由来である、微粒子。

【請求項 3 5】 請求項 2 8 に記載の微粒子であって、前記ベクター構築物が、アルファウイルス、ピコルナウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、コロナウイルス、パラミクソウイルス、および黄熱ウイルスからなる群より選択されるメンバー由来の R N A ベクター構築物であり、かつ該 R N A ベクター構築物が、選択された異種ヌクレオチド配列を含む、微粒子。

【請求項 3 6】 請求項 3 5 に記載の微粒子であって、前記 R N A ベクター構築物が、シンドビスウイルス、セムリキ森林ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、またはロスリバーウイルスからなる群より選択されるアルファウイルスに由来する、微粒子。

【請求項 3 7】 請求項 3 2 に記載の微粒子であって、前記ベクター構築物が、薬剤、ポリペプチド、ホルモン、酵素、転写メディエーターまたは翻訳メディエーター、代謝経路における中間体、免疫モジュレーター、抗原およびアジュバントからなる群より選択されるメンバーをコードする異種核酸配列を含む、微粒子。

【請求項 3 8】 前記異種核酸配列が抗原をコードする、請求項 3 7 に記載の微粒子。

【請求項 3 9】 前記抗原が、H I V g p 1 2 0、H I V g p 1 4 0、H I V p 2 4 g a g、H I V p 5 5 g a g、およびインフルエンザ A 血球凝集抗原からなる群より選択されるメンバーである、請求項 3 8 に記載の微粒子。

【請求項 4 0】 前記ベクター構築物が、E L V I S ベクターの p S I N C P - g p 1 4 0 および p S I N C P - p 5 5 g a g からなる群から選択されるベクターである、請求項 3 2 に記載の微粒子。

【請求項 4 1】 請求項 2 8 に記載の微粒子であって、該微粒子が、その表面上に吸着される少なくとも 1 つの第二の生物学的に活性な高分子をさらに含み、ここで、該第二の生物学的に活性な高分子が、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオシド、抗原、薬剤、ホルモン、酵素、転写メディエーターまたは翻訳メディエーター、代謝経路における中間体、免疫モジュレーターおよびアジュバントからなる群より選択される少なくとも 1 つのメンバーである、微粒子。

【請求項 4 2】 前記第二の生物学的に活性な高分子が抗原である、請求項 4 1 に記載の微粒子。

【請求項 4 3】 前記第二の生物学的に活性な高分子が、H I V g p 1 2 0、H I V g p 1 4 0、H I V p 2 4 g a g、H I V p 5 5 g a g、およびインフルエンザ A 血球凝集抗原からなる群より選択される抗原である、請求項 4 2 に記載の微粒子。

【請求項 4 4】 前記第二の生物学的に活性な高分子が、H I V g p 1 4 0 をコードするポリヌクレオチドである、請求項 4 1 に記載の微粒子。

【請求項 4 5】 前記第二の生物学的に活性な高分子が、アジュバントである、請求項 4 1 に記載の微粒子。

【請求項 4 6】 前記アジュバントがアルミニウム塩である、請求項 4 5 に記載の微粒子。

【請求項 4 7】 請求項 2 6 に記載の微粒子および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、微粒子組成物。

【請求項 48】 アジュバントをさらに含む、請求項 47 に記載の微粒子組成物。

【請求項 49】 前記アジュバントが、C p G オリゴヌクレオチドからなる群より選択されるメンバーである、請求項 48 に記載の微粒子組成物。

【請求項 50】 前記アジュバントが、リン酸塩アルミニウムであるアルミニウム塩である、請求項 48 に記載の微粒子組成物。

【請求項 51】 選択される核酸配列を発現し得るベクター構築物が吸着されている吸着性表面を有する微粒子を産生する方法であって、該方法が、以下の工程：

(a) ポリマー溶液および界面活性剤の混合物を乳化してエマルジョンを形成する工程であって、ここで、該ポリマー溶液が、ポリ(- ヒドロキシ酸)、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリオルトエステル、ポリ無水物およびポリシアノアクリレートからなる群より選択されるポリマーを含み、該ポリマーが、有機溶媒中に約 1 % ~ 約 30 % の濃度で存在し、かつ該界面活性剤が、約 0 . 0 0 0 0 1 : 1 ~ 約 0 . 5 : 1 のポリマーに対する界面活性剤の重量 対 重量の比率で該混合物中に存在する工程；

(b) 該微粒子を形成するために、該エマルジョンから該有機溶媒を除去する工程；ならびに

(c) 該微粒子の表面に該ベクター構築物を吸着させる工程であって、ここで該ベクター構築物が、E L V I S ベクターおよび R N A ベクター構築物からなる群より選択される工程、
を包含する、方法。

【請求項 52】 請求項 51 に記載の方法であって、前記ベクター構築物が E L V I S ベクターまたは R N A ベクター構築物であり、かつ薬剤、ポリペプチド、ホルモン、酵素、転写メディエーターまたは翻訳メディエーター、代謝経路における中間体、免疫モジュレーター、抗原およびアジュバントからなる群より選択されるメンバーをコードする異種核酸配列を含む、方法。

【請求項 53】 前記異種核酸配列が、H I V g p 1 2 0、H I V g p 1 4 0、H I V p 2 4 g a g、H I V p 5 5 g a g、およびインフルエンザ A 血球凝集抗原からなる群より選択される抗原をコードする、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】 前記抗原が H I V g p 1 4 0 である、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】 請求項 51 に記載の方法に従って作製された微粒子。

【請求項 56】 請求項 55 に記載の微粒子および薬学的に受容可能な賦形剤を含む、微粒子組成物。

【請求項 57】 宿主動物における免疫応答の誘導において使用するための、請求項 47 に記載の微粒子組成物。

【請求項 58】 宿主動物がヒトである、請求項 57 に記載の微粒子組成物。

【請求項 59】 ウイルス感染、細菌感染、または寄生虫感染に対して宿主動物を免疫することにおいて使用するための、請求項 47 に記載の微粒子組成物。

【請求項 60】 宿主動物がヒトである、請求項 59 に記載の微粒子組成物。

【請求項 61】 宿主動物における T h 1 免疫応答の誘導において使用するための、請求項 47 に記載の微粒子組成物。

【請求項 62】 宿主動物がヒトである、請求項 61 に記載の微粒子組成物。

【請求項 63】 宿主動物における C T L 免疫応答の誘導において使用するための、請求項 47 に記載の微粒子組成物。

【請求項 64】 宿主動物がヒトである、請求項 63 に記載の微粒子組成物。

【請求項 65】 宿主動物に治療有効量の高分子を送達することにおいて使用するための、請求項 47 に記載の微粒子組成物。

【請求項 66】 宿主動物がヒトである、請求項 65 に記載の微粒子組成物。

【請求項 67】 ウイルス感染、細菌感染、または寄生虫感染を有する宿主動物の処置において使用するための、請求項 47 に記載の微粒子組成物。

【請求項 68】 宿主動物がヒトである、請求項 67 に記載の微粒子組成物。

【請求項 69】 疾患治療において使用するのための、請求項 47 に記載の微粒子組

成物。

【請求項 70】 ワクチンとして使用するための、請求項 47 に記載の微粒子組成物。

【請求項 71】 免疫応答の惹起において使用するための、請求項 47 に記載の微粒子組成物。

【請求項 72】 請求項 39 に記載の微粒子であって、前記異種核酸配列が、HIV gag ポリペプチドをコードし、かつ以下：配列番号 63 のヌクレオチド 844 ~ 903、配列番号 64 のヌクレオチド 841 ~ 900、配列番号 65 のヌクレオチド 1513 ~ 2547、配列番号 66 のヌクレオチド 1210 ~ 1353、配列番号 67 のヌクレオチド 1213 ~ 1353、および配列番号 68 のヌクレオチド 82 ~ 1512 からなる群より選択される配列に、少なくとも 90 % 同一性を有する配列を含む、微粒子。

【請求項 73】 請求項 39 に記載の微粒子であって、前記異種核酸配列が、HIV エンベロープポリペプチドをコードし、かつ以下：配列番号 63 のヌクレオチド 844 ~ 903、配列番号 64 のヌクレオチド 841 ~ 900、配列番号 65 のヌクレオチド 1513 ~ 2547、配列番号 66 のヌクレオチド 1210 ~ 1353、配列番号 67 のヌクレオチド 1213 ~ 1353、および配列番号 68 のヌクレオチド 82 ~ 1512 からなる群より選択される配列に、少なくとも 90 % 同一性を有する配列を含む、微粒子。

【請求項 74】 請求項 53 に記載の方法であって、前記異種核酸配列が、HIV gag ポリペプチドをコードし、かつ以下：配列番号 63 のヌクレオチド 844 ~ 903、配列番号 64 のヌクレオチド 841 ~ 900、配列番号 65 のヌクレオチド 1513 ~ 2547、配列番号 66 のヌクレオチド 1210 ~ 1353、配列番号 67 のヌクレオチド 1213 ~ 1353、および配列番号 68 のヌクレオチド 82 ~ 1512 からなる群より選択される配列に、少なくとも 90 % 同一性を有する配列を含む、方法。

【請求項 75】 請求項 53 に記載の方法であって、前記異種核酸配列が、HIV エンベロープポリペプチドをコードし、かつ以下：配列番号 63 のヌクレオチド 844 ~ 903、配列番号 64 のヌクレオチド 841 ~ 900、配列番号 65 のヌクレオチド 1513 ~ 2547、配列番号 66 のヌクレオチド 1210 ~ 1353、配列番号 67 のヌクレオチド 1213 ~ 1353、および配列番号 68 のヌクレオチド 82 ~ 1512 からなる群より選択される配列に、少なくとも 90 % 同一性を有する配列を含む、方法。

【請求項 76】 請求項 27 に記載の微粒子であって、(a) 前記油がテルペノイドであり、かつ (b) 前記 1 つ以上の乳化剤が、1 つ以上の非イオン性界面活性剤および 1 つ以上のカチオン性界面活性剤を含む、微粒子。

【請求項 77】 前記油がスクアレンであり、かつ前記 1 つ以上の乳化剤が、以下：ポリオキシエチエンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、および DOTAP を含む、請求項 76 に記載の微粒子。