

【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】令和 3 年 8 月 19 日 (2021.8.19)

【公表番号】特表 2020-527571 (P2020-527571A)

【公表日】令和 2 年 9 月 10 日 (2020.9.10)

【年通号数】公開・登録公報 2020-037

【出願番号】特願 2020-502265 (P2020-502265)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/295 (2006.01)

A 6 1 K 39/05 (2006.01)

A 6 1 K 39/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/29 (2006.01)

A 6 1 K 39/145 (2006.01)

A 6 1 K 39/13 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/295

A 6 1 K 39/05

A 6 1 K 39/08

A 6 1 K 39/10

A 6 1 K 39/29

A 6 1 K 39/145

A 6 1 K 39/13

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/18

A 6 1 K 47/08

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 7 月 6 日 (2021.7.6)

【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】

免疫原性組成物であって、0.5 ml の前記組成物が、

( i ) 少なくとも 50 % の吸着率を有するアルミニウム塩上に吸着される、10 L f ~

25Lfの範囲のジフテリアトキソイド(D)；

(ii) 少なくとも40%の吸着率を有するアルミニウム塩上に吸着される、2Lf～10Lfの範囲の破傷風トキソイド(T)；

(iii) 12IOU～16IOUの範囲で、1:1:0.25:0.25の比率にて不活性百日咳菌株134、509、25525、及び6229を含む、不活性全細胞百日咳抗原(wP)；

(iv) 少なくとも70%の吸着率を有するアルミニウム塩上に吸着される、7μg～15μgの範囲のB型肝炎ウイルス表面抗原(HBsAg)；

(v) 7μg～13μgの範囲で、シアニル化剤としてCNBrを用いて、担体タンパク質として破傷風トキソイドに共役させたインフルエンザB型菌(Hib)莢膜サッカライド；

(vi) それぞれ1～50DUの範囲で1型、1～20DUの範囲で2型、又は1～50DUで3型の不活性ポリオウイルス(IPV)抗原を含む、不活性ポリオウイルス(IPV)抗原；

(vii) 0.1mg～0.5mgの範囲でリン酸アルミニウム補助剤として総アルミニウム含有量( $Al^{3+}$ )；

(viii) 1mg～3mgの範囲で防腐剤として2-フェノキシエタノール；及び

(ix) 0.5%～1.5%の範囲で希釈媒体又は緩衝剤としてNaCl  
を含み、2～8 及び室温にて、向上した免疫原性、減少した反応性、及び向上した安定性を示す完全液体混合ワクチンである、前記免疫原性組成物。

#### 【請求項2】

前記IPV抗原が、マホニー1型、MEF2型、若しくはソーケット3型からなる群から選択されるソーック株、又は1型、2型、若しくは3型からなる群から選択されるセービン株である、請求項1に記載の免疫原性組成物。

#### 【請求項3】

不活性全細胞百日咳抗原、Hib抗原、及び不活性ポリオウイルス抗原が、いずれの補助剤上にも実質的に吸着されない、請求項1に記載の免疫原性組成物。

#### 【請求項4】

0.5mlあたり約10Lf～0.5mlあたり25Lfの量のD抗原、0.5mlあたり約2Lf～0.5mlあたり10Lfの量のT抗原、0.5mlあたり約12IOU～0.5mlあたり16IOUの量のwP抗原、0.5mlあたり約7μg～0.5mlあたり15μgの量のHBsAg、0.5mlあたり約7μg～0.5mlあたり13μgの量のHib抗原、それぞれ0.5mlあたり約1～50DUの量のソーック1型、約1～20DUの量のソーック2型、又は約1～50DUの量のソーック3型のIPV抗原、0.5mlあたり0.1mg～0.5mgの範囲でリン酸アルミニウムとしての総アルミニウム含有量( $Al^{3+}$ )、0.5mlあたり約1mg～0.5mlあたり6mgの量の2-フェノキシエタノール、約0.5%～1.5%の量の塩化ナトリウムを含む、請求項1に記載の免疫原性組成物。

#### 【請求項5】

0.5mlあたり約10Lf～0.5mlあたり25Lfの量のD抗原、0.5mlあたり約2Lf～0.5mlあたり10Lfの量のT抗原、0.5mlあたり約12IOU～0.5mlあたり16IOUの量のwP抗原、0.5mlあたり約7μg～0.5mlあたり15μgの量のHBsAg、0.5mlあたり約7μg～0.5mlあたり13μgの量のHib抗原、それぞれ0.5mlあたり約1～50DUの量のセービン1型、約1～20DUの量のセービン2型、又は約1～50DUの量のセービン3型のIPV抗原、0.5mlあたり0.1mg～0.5mgの範囲でリン酸アルミニウムとしての総アルミニウム含有量( $Al^{3+}$ )、0.5mlあたり約1mg～0.5mlあたり6mgの量の2-フェノキシエタノール、約0.5%～1.5%の量の塩化ナトリウムを含む、請求項1に記載の免疫原性組成物。

#### 【請求項6】

0.5 ml あたり約 10 Lf の量の D 抗原、0.5 ml あたり約 2 Lf の量の T 抗原、0.5 ml あたり約 12 IOU の量の wP 抗原、0.5 ml あたり約 8 µg の量の HBsAg、0.5 ml あたり約 8 µg の量の Hib 抗原、それぞれ 0.5 ml あたり約 40 DU の量のソーグ 1 型、約 8 DU の量のソーグ 2 型、又は約 32 DU の量のソーグ 3 型の IPV 抗原、0.5 ml あたり 0.3 mg ~ 0.5 mg 以下でリン酸アルミニウムとしての総アルミニウム含有量 ( $Al^{3+}$ )、0.5 ml あたり約 2.5 mg の量の 2-フェノキシエタノール、約 0.9 % の量の塩化ナトリウムを含む、請求項 1 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 7】

0.5 ml あたり約 20 Lf の量の D 抗原、0.5 ml あたり約 4 Lf の量の T 抗原、0.5 ml あたり約 14 IOU の量の wP 抗原、0.5 ml あたり約 15 µg の量の HBsAg、0.5 ml あたり約 10 µg の量の Hib 抗原、それぞれ 0.5 ml あたり約 40 DU の量のソーグ 1 型、約 8 DU の量のソーグ 2 型、又は約 32 DU の量のソーグ 3 型の IPV 抗原、0.5 ml あたり 0.3 mg 以下でリン酸アルミニウムとしての総アルミニウム含有量 ( $Al^{3+}$ )、0.5 ml あたり約 2.5 mg の量の 2-フェノキシエタノール、約 0.9 % の量の塩化ナトリウムを含む、請求項 1 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 8】

0.5 ml あたり約 25 Lf の量の D 抗原、0.5 ml あたり約 10 Lf の量の T 抗原、0.5 ml あたり約 16 IOU の量の wP 抗原、0.5 ml あたり約 15 µg の量の HBsAg、0.5 ml あたり約 13 µg の量の Hib 抗原、それぞれ 0.5 ml あたり約 40 DU の量のソーグ 1 型、約 8 DU の量のソーグ 2 型、又は約 32 DU の量のソーグ 3 型の IPV 抗原、0.5 ml あたり 0.3 mg 以下でリン酸アルミニウムとしての総アルミニウム含有量 ( $Al^{3+}$ )、0.5 ml あたり約 2.5 mg の量の 2-フェノキシエタノール、約 0.9 % の量の塩化ナトリウムを含む、請求項 1 に記載の免疫原性組成物。

【請求項 9】

向上した免疫原性、減少した反応源性、及び向上した安定性を示す、完全液体混合ワクチン組成物の製造プロセスであって、0.5 ml の前記組成物が、

(i) 少なくとも 50 % の吸着率を有するアルミニウム塩上に吸着される、10 Lf ~ 25 Lf の範囲のジフテリアトキソイド (D) ;

(ii) 少なくとも 40 % の吸着率を有するアルミニウム塩上に吸着される、2 Lf ~ 10 Lf の範囲の破傷風トキソイド (T) ;

(iii) 12 IOU ~ 16 IOU の範囲で、1 : 1 : 0.25 : 0.25 の比率にて不活性百日咳菌株 134、509、25525、及び 6229 を含む、不活性全細胞百日咳抗原 (wP) ;

(iv) 少なくとも 70 % の吸着率を有するアルミニウム塩上に吸着される、7 µg ~ 15 µg の範囲の B 型肝炎ウイルス表面抗原 (HBsAg) ;

(v) 7 µg ~ 13 µg の範囲で、シアニル化剤として CNBr を用いて、担体タンパク質として破傷風トキソイドに共役させたインフルエンザ B 型菌 (Hib) 英膜サッカライド ;

(vi) それぞれ 1 ~ 50 DU の範囲でソーグ / セービン 1 型、1 ~ 20 DU の範囲でソーグ / セービン 2 型、又は 1 ~ 50 DU でソーグ / セービン 3 型の不活性ポリオウイルス (IPV) を含む、不活性ポリオウイルス (IPV) 抗原 ;

(vii) 0.1 mg ~ 0.5 mg の範囲でリン酸アルミニウム補助剤として総アルミニウム含有量 ( $Al^{3+}$ ) ;

(viii) 1 mg ~ 6 mg の範囲で防腐剤として 2-フェノキシエタノール ; 及び

(ix) 0.5 % ~ 1.5 % の範囲で希釈媒体又は緩衝剤として NaCl を含む、前記製造プロセスが、

以下の工程、

a) ブレンド容器 / コンテナへの通常生理食塩水 (NaCl) の全体の 80 % の添加 ;

b) ブレンド容器 / コンテナへのジフテリアトキソイドを含む成分 I の添加 ;

c) 室温での攪拌を伴う工程 b) の成分 I への破傷風トキソイドを含む成分 I I の添加 ;  
 d) 室温での攪拌を伴う工程 c) で得られた混合物への不活性全細胞百日咳抗原の添加 ;  
 e) 室温で工程 d) で得られた混合物への B 型肝炎表面抗原を含む成分 I I I の添加 ;  
 f) 6 ~ 16 で工程 e) で得られた混合物への H i b 抗原の添加 ;  
 g) 6 ~ 16 で工程 f) で得られた混合物への I P V 抗原の添加 ;  
 h) 6 ~ 16 で工程 g) で得られた混合物への 2 - フェノキシエタノールの添加 ;  
 i) 水酸化ナトリウム / 炭酸ナトリウムによる、工程 g) で得られた混合物の p H の 6 ~ 7 . 0 への調節 ; 及び  
 j) 攪拌を伴う通常生理食塩水 ( N a C l ) の全体の残りの 2 0 % の添加による容積の補充  
 を含む、製造プロセス。

【請求項 1 0】

前記成分 I の前記調製が、以下の工程、  
 a) コンテナ / 容器内での、リン酸アルミニウムの転移 ;  
 b) 工程 a) のコンテナ / 容器へのジフテリアトキソイドの添加 ;  
 c) 酢酸 / 水酸化ナトリウムによる、4 . 5 ~ 5 . 5 への工程 b) で得られた混合物の p H 調整 ;  
 d) 少なくとも 4 8 時間、3 3 ~ 3 7 で工程 c) で得られた混合物の保持 ;  
 e) 2 ~ 8 への温度変化、及び 7 日間の保持 ;  
 f) 水酸化ナトリウム / 炭酸ナトリウム / リン酸三ナトリウムによる、5 . 5 ~ 6 . 5 への工程 e) で得られた混合物の p H 調整 ;  
 g) さらなる使用まで 2 ~ 8 で工程 f) で得られた成分 I の保存  
 を含む、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 1 1】

前記成分 I I の前記調製が、以下の工程、  
 a) コンテナ / 容器内での、リン酸アルミニウムの転移 ;  
 b) 工程 a) のコンテナ / 容器への破傷風トキソイドの添加 ;  
 c) 酢酸 / 水酸化ナトリウムによる、4 . 5 ~ 5 . 5 への工程 b) で得られた混合物の p H 調整 ;  
 d) 少なくとも 4 8 時間、3 3 ~ 3 7 で工程 c) で得られた混合物の保持 ;  
 e) 2 ~ 8 への温度変化、及び 7 日間の保持 ;  
 f) 水酸化ナトリウム / 炭酸ナトリウム / リン酸三ナトリウムによる、5 . 5 ~ 6 . 5 への工程 e) で得られた混合物の p H 調整 ;  
 g) さらなる使用まで 2 ~ 8 で工程 f) で得られた成分 I I の保存  
 を含む、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 1 2】

前記成分 I I I の前記調製が、以下の工程、  
 a) コンテナ / 容器内での、リン酸アルミニウムの転移 ;  
 b) 工程 a) のコンテナ / 容器への B 型肝炎表面抗原の添加 ;  
 c) 酢酸 / 水酸化ナトリウムによる、4 . 5 ~ 5 . 5 への工程 b) で得られた混合物の p H 調整 ;  
 d) 少なくとも 2 0 ~ 2 8 時間、2 2 ~ 2 5 で工程 c) で得られた混合物の保持 ;  
 e) 水酸化ナトリウム / 炭酸ナトリウム / リン酸三ナトリウムによる、5 . 8 ~ 6 . 8 への工程 d) で得られた混合物の p H 調整 ;  
 f) さらなる使用まで 2 ~ 8 で工程 e) で得られた成分 I I I の保存  
 を含む、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 1 3】

前記不活性全細胞百日咳抗原の前記調製が、以下の工程、

a) 百日咳菌株 134 のホルムアルデヒドの存在下で、10～15 分間、56℃にて不活性化させること；

b) 百日咳菌株 509 のホルムアルデヒドの存在下で、10～15 分間、56℃にて不活性化させること；

c) 百日咳菌株 25525 及び 6229 のホルムアルデヒドの存在下で、10～15 分間、56℃にて不活性化させること；

d) 百日咳菌株 6229 のホルムアルデヒドの存在下で、10～15 分間、56℃にて不活性化させること；

e) 工程 a)、b)、c) 及び d) のそれぞれで得られた不活性百日咳菌株 134、509、25525、及び 6229 を、1:1:0.25:0.25 の比率にて、その後に混合すること；及び

f) 所望により、アルミニウム系補助剤上に吸着させること  
を含み、チメロサルを欠き、かつ不活性全細胞百日咳抗原が塊状ではなく均質な状態に留まり、それによって、減少された反応源性をもたらし、かつより長い持続時間に対する 4.5 IU/用量を超える潜在能を所与する、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 14】

前記 Hib 抗原の前記調製が、以下の工程、

a) インフルエンザ b 型菌の発酵；

b) 0.1% のホルムアルデヒドの存在下で、2 時間、37℃にて工程 a) で得られたインフルエンザ b 型菌を不活性化させること；

c) 工程 b) で得られた Hib ポリリボシルリビトールリン酸 (PRP) 多糖類の精製；

d) アジピン酸二水和物 (ADH) 連鎖の存在下で、臭化シアンシアニル化結合化学作用を使用して、工程 c) の精製生成物を破傷風トキソイド (TT) へと共役させること

e) 工程 d) の共役体の精製；及び

f) 好ましくは 0.22 µm のフィルタを介して、工程 e) の精製済み共役体を濾過すること

を含み、遊離 PRP のパーセンテージが、総精製済み Hib バルク共役体中で 5% 以下である、請求項 9 に記載のプロセス。