

【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 3 区分

【発行日】平成28年9月1日(2016.9.1)

【公表番号】特表2016-509081(P2016-509081A)

【公表日】平成28年3月24日(2016.3.24)

【年通号数】公開・登録公報2016-018

【出願番号】特願2015-548822(P2015-548822)

【国際特許分類】

C 0 8 H 1/00 (2006.01)

C 0 8 B 37/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 39/09 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 H 1/00

C 0 8 B 37/00 P

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 39/09

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月13日(2016.7.13)

【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】

担体タンパク質と複合化された糖を含む複合糖質の作製方法であって、

a) 糖を安定なニトロキシラジカル化合物および酸化体と反応させて、活性化した糖を生成するステップと、

b) 前記活性化した糖を、1つまたは複数のアミン基を含む担体タンパク質と反応させるステップと

を含む方法。

【請求項 2】

前記安定なニトロキシラジカル化合物が、酸化体の存在下で、第二級ヒドロキシル基に影響を及ぼさずに第一級アルコールを選択的に酸化してアルデヒド基を生じる能力を有するピペリジン - N - オキシまたはピロリジン - N - オキシ化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記安定なニトロキシラジカル化合物が、酸化体の存在下で、カルボキシル基へ過酸化することなく第一級アルコールを選択的に酸化してアルデヒド基を生じる能力を有するピペリジン - N - オキシまたはピロリジン - N - オキシ化合物である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記安定なニトロキシルラジカル化合物が、酸化体の存在下で、第二級ヒドロキシル基に影響を及ぼさずに第一級アルコールを選択的に酸化してアルデヒド基を生じる能力を有する、TEMPOまたはPROXYL(2, 2, 5, 5-テトラメチル-1-ピロリジニルオキシ)部分を有する分子である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記安定なニトロキシルラジカル化合物が、酸化体の存在下で、カルボキシル基へ過酸化することなく第一級アルコールを選択的に酸化してアルデヒド基を生じる能力を有する、TEMPOまたはPROXYL(2, 2, 5, 5-テトラメチル-1-ピロリジニルオキシ)部分を有する分子である、請求項1または4に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記ニトロキシルラジカル化合物が、TEMPO、2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-(メチルスルホニルオキシ)-1-ピペリジノオキシ、4-ホスホノオキシ-TEMPO、4-オキソ-TEMPO、4-メトキシ-TEMPO、4-イソチオシアナト-TEMPO、4-(2-ヨードアセトアミド)-TEMPOフリーラジカル、4-ヒドロキシ-TEMPO、4-シアノ-TEMPO、4-カルボキシ-TEMPO、4-(2-ブromoアセトアミド)-TEMPO、4-アミノ-TEMPO、4-アセトアミド-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン1-オキシルからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記ニトロキシルラジカル化合物が、3-DOXYL-5-コレスタン、5-DOXYL-ステアリン酸、16-DOXYL-ステアリン酸、5-DOXYL-ステアリン酸メチル、3-(アミノメチル)-PROXYL、3-カルバモイル-PROXYL、3-カルバモイル-2, 2, 5, 5-テトラメチル-3-ピロリン-1-オキシル、3-カルボキシ-PROXYL、3-シアノ-PROXYLからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記ニトロキシルラジカル化合物が、TEMPOまたはその誘導体である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記酸化体が、

- ニトロキシルラジカル化合物の存在下で第一級アルコールを選択的に酸化してアルデヒド基を生じる能力を有する、N-ハロ部分をも有する分子であるか、
- N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、ジクロロイソシアヌル酸、1, 3, 5-トリクロロ-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、ジブロモイソシアヌル酸、1, 3, 5-トリブロモ-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン、ジヨードイソシアヌル酸、および1, 3, 5-トリヨード-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオンからなる群から選択されるか、又は、
- N-クロロスクシンイミドである、

請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記反応ステップa)を、

- 水性溶媒中で実施するか、
- 非プロトン性溶媒中で実施するか、又は、
- DMSO(ジメチルスルホキシド)溶媒中で実施する、

請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記糖を0.1~10モル当量の酸化体、好ましくは0.5~1.5モル当量の酸化体と反応させる、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

- 前記安定なニトロキシラジカル化合物が、触媒量で存在するか、又は
- 前記糖を、約 0.3 モル当量未満の安定なニトロキシラジカル化合物と反応させる、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 13】

担体タンパク質と複合化された糖を含む複合糖質の作製方法であって、

- a) 水性溶媒中で、糖を 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ (TEMPO) および N - クロロスクシンイミド (NCS) と反応させて、活性化した糖を生成するステップと、
  - b) 前記活性化した糖を、1 つまたは複数のアミン基を含む担体タンパク質と反応させるステップと
- を含む方法。

## 【請求項 14】

前記活性化した糖の酸化度が 3 ~ 40、好ましくは 6 ~ 14 の範囲である、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記糖が細菌莢膜多糖である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記莢膜多糖が

- 肺炎連鎖球菌 (S. pneumoniae) 由来、好ましくは Pn - 血清型 3、Pn - 血清型 10A、Pn - 血清型 12F、および Pn - 血清型 33F 莢膜多糖から選択される、であるか、
  - 髄膜炎菌 (N. meningitidis) 由来、好ましくは髄膜炎菌 (Mn) - 血清型 A、C、W135、および Y 莢膜多糖から選択される、である、
- 請求項 15 に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記担体タンパク質が、破傷風、ジフテリア、百日咳、シュードモナス属 (Pseudomonas)、大腸菌 (E. coli)、ブドウ球菌属 (Staphylococcus)、または連鎖球菌属 (Streptococcus) の毒素である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記担体タンパク質が CRM<sub>197</sub> である、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 19】

ステップ a) の前に、

- 前記糖を、サイズ調整する、好ましくは加水分解もしくは機械的にサイズ調整する、最も好ましくは加水分解もしくは加圧均質化によって機械的にサイズ調整して 50 kDa ~ 500 kDa の分子量を実現するか、又は、
- 前記糖を、100 ~ 400 kDa の範囲の分子量に加水分解する、好ましくは 150 ~ 350 kDa の範囲の分子量に加水分解する、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 20】

請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法によって製造されるか又は取得されうる複合糖質。

## 【請求項 21】

前記担体タンパク質が CRM<sub>197</sub> である、請求項 20 に記載の複合糖質。

## 【請求項 22】

糖：担体タンパク質比 (w/w) が、0.2 ~ 4 の間である、請求項 20 から 21 のいずれか一項に記載の複合糖質。

## 【請求項 23】

前記担体タンパク質と前記多糖の間の共有結合連結が、前記多糖の100個の糖繰返し単位毎に少なくとも1つ存在する、請求項20から22のいずれか一項に記載の複合糖質。

【請求項24】

請求項20から23のいずれか一項に記載の複合糖質と、薬学的に許容できる賦形剤、担体、または希釈剤とを含む免疫原性組成物。

【請求項25】

担体タンパク質と複合化されたPn-血清型12Fを含む免疫原性組成物であって、前記組成物中の遊離Pn-血清型12F多糖の量が、調製されてから120日後に35%未満である、免疫原性組成物。

【請求項26】

前記担体タンパク質がCRM<sub>197</sub>である、請求項25に記載の免疫原性組成物。

【請求項27】

Pn-血清型1、4、5、6A、6B、7F、8、9V、11A、14、15B、18C、19A、19F、22F、および23F莢膜多糖から選択される莢膜多糖の複合糖質をさらに含む、請求項24から26のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。

【請求項28】

医薬として使用するための、請求項24から27のいずれか一項に記載の免疫原性組成物、又は請求項20から23のいずれか一項に記載の複合糖質。

【請求項29】

ワクチンとして使用するための、請求項24から27のいずれか一項に記載の免疫原性組成物。