

【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7月24日(2014.7.24)

【公表番号】特表2013-528229(P2013-528229A)

【公表日】平成25年7月8日(2013.7.8)

【年通号数】公開・登録公報2013-036

【出願番号】特願2013-514400(P2013-514400)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 39/39

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月9日(2014.6.9)

【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

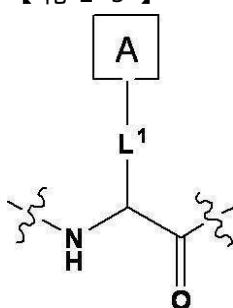
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

卵巣癌に罹患する対象における癌を治療するための組成物であつて、治療的に有効な量の免疫原性複合糖質を含み、前記免疫原性複合糖質は、少なくとも5つのアミノ酸残基で構成されるペプチド骨格を有する多抗原性糖ペプチドを含み、前記アミノ酸のうちの5つ以上は、独立して、以下の構造を有し、

【化25】



式中、

L<sup>1</sup>は、置換または非置換の脂肪族またはヘテロ脂肪族部分であり、

Aは、G l o b o - H、S T N、T n、T F、G b 5、およびG M 2からなる群から選択

される炭水化物決定基であり、少なくとも1つのAの出現は、Gb5またはGM2である、組成物。

**【請求項2】**

前記糖ペプチドは、5～7つのAが出現する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項3】**

前記糖ペプチドは、7つのAが出現する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項4】**

前記糖ペプチドは、6つのAが出現する、請求項1に記載の組成物。

**【請求項5】**

前記糖ペプチドは、5つのAが出現する、請求項1に記載の組成物。

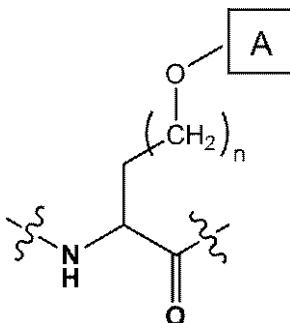
**【請求項6】**

それぞれのAの出現が異なる、請求項5に記載の組成物。

**【請求項7】**

それぞれのL<sup>1</sup>は、独立して、以下の構造を有するアミノ酸を提供する - C H<sub>2</sub> ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> O - であり、

**【化26】**



式中、それぞれのnは、独立して、1～8である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項8】**

それぞれのnは、独立して、3～5である、請求項7に記載の組成物。

**【請求項9】**

それぞれのnは、独立して、3または5である、請求項8に記載の組成物。

**【請求項10】**

L<sup>1</sup>は、-O-(CHMe)-または-O-CH<sub>2</sub>-ではない、請求項1に記載の組成物。

**【請求項11】**

前記治療的に有効な量は、腫瘍成長を阻害するのに有効な量を含む、請求項1に記載の組成物。

**【請求項12】**

前記治療的に有効な量は、前記炭水化物決定基のうちの少なくとも1つを認識する抗体を誘発するのに有効な量を含む、請求項1に記載の組成物。

**【請求項13】**

前記治療的に有効な量は、前記炭水化物抗原のそれぞれを認識する抗体を誘発するのに有効な量を含む、請求項12に記載の組成物。

**【請求項14】**

前記治療的に有効な量は、1つ以上の固体腫瘍を治療するのに有効な量である、請求項1に記載の組成物。

**【請求項15】**

前記癌は、腹膜癌である、請求項14に記載の組成物。

## 【請求項 1 6】

前記癌は、卵管癌である、請求項 1 4 に記載の組成物。

## 【請求項 1 7】

前記癌は、上皮癌である、請求項 1 4 に記載の組成物。

## 【請求項 1 8】

前記対象は、臨床的寛解期にあるか、または前記対象が手術によって治療された場合、限定された切除不能な疾患を有する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 1 9】

前記糖ペプチドは、免疫原性担体タンパク質、ペプチド、または脂質に直接または間接的に結合される、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 2 0】

前記免疫原性担体は、ウシ血清アルブミン、ポリリジン、キーホールリンペットヘモシアニン、またはトリバルミトイル - S - グリセリルシステイニルセリンである、請求項 1 9 に記載の組成物。

## 【請求項 2 1】

前記組成物は、1つ以上の免疫学的アジュバントと組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 2 2】

前記1つ以上の免疫学的アジュバントのうちの少なくとも1つは、サポニンアジュバントである、請求項 2 1 に記載の組成物。

## 【請求項 2 3】

前記アジュバントは、QS-21 である、請求項 2 1 に記載の組成物。

## 【請求項 2 4】

前記1つ以上の免疫学的アジュバントのうちの少なくとも1つは、細菌またはリポソームである、請求項 2 1 に記載の組成物。

## 【請求項 2 5】

前記アジュバントは、サルモネラ・ミネソタ細胞またはカルメット・ゲラン桿菌である、請求項 2 4 に記載の組成物。

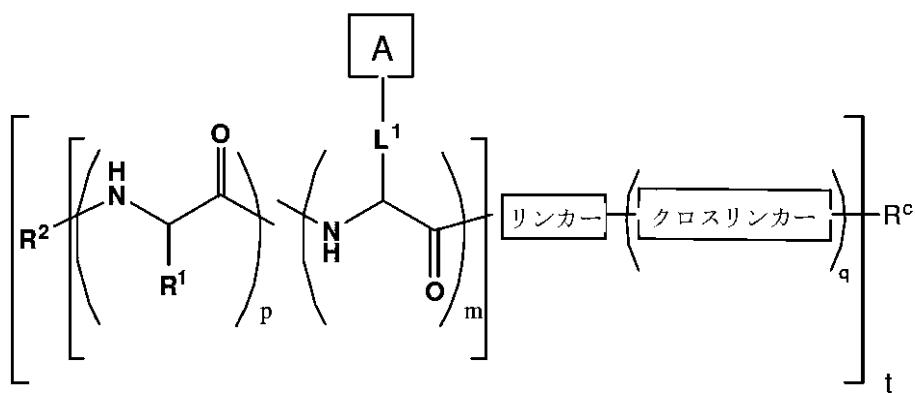
## 【請求項 2 6】

前記組成物は、薬学的に好適な担体と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 2 7】

前記複合糖質は、以下の構造を有し、

## 【化 2 7】



式中、

それぞれの R<sup>1</sup> は、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸側鎖であり、  
R<sup>2</sup> は、水素またはアミノ保護基であり、

R<sup>c</sup>は、免疫原性担体であり、

前記クロスリンカーは、前記リンカー上の反応部分を前記免疫原性担体上の反応部分と接合することができる二官能性架橋試薬に由来する部分であり、

前記リンカーは、共有結合、2～約20個のヒドロキシアシル残基を含むオリゴエステルフラグメント、2～約20個のアミノアシル残基を含むペプチドフラグメント、直鎖もしくは分岐鎖のアルキルもしくはアリールカルボン酸エステル、または任意で置換された二価C<sub>1～20</sub>飽和もしくは不飽和の線状もしくは分岐した炭化水素鎖であり、前記鎖の1～6つのメチレン単位は、独立して、-CR<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-、または-C(=N<sub>2</sub>)-によって置換され、

それぞれのRは、独立して、水素または任意で置換されたC<sub>1～6</sub>脂肪族基であり、

mは、5～20であり、

pは、0～100であり、

qは、0または1であり、

tは、前記免疫原性担体に付着した糖ペプチド基の数である、

請求項1に記載の組成物。

【請求項28】

mは、5～7である、請求項27に記載の組成物。

【請求項29】

mは、5である、請求項28に記載の組成物。

【請求項30】

pは、0である、請求項27に記載の組成物。

【請求項31】

tは、50～1200である、請求項27に記載の組成物。

【請求項32】

tは、200～800である、請求項31に記載の組成物。

【請求項33】

tは、少なくとも300である、請求項31に記載の組成物。

【請求項34】

tは、少なくとも400である、請求項33に記載の組成物。

【請求項35】

tは、少なくとも500である、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

tは、500～800である、請求項35に記載の組成物。

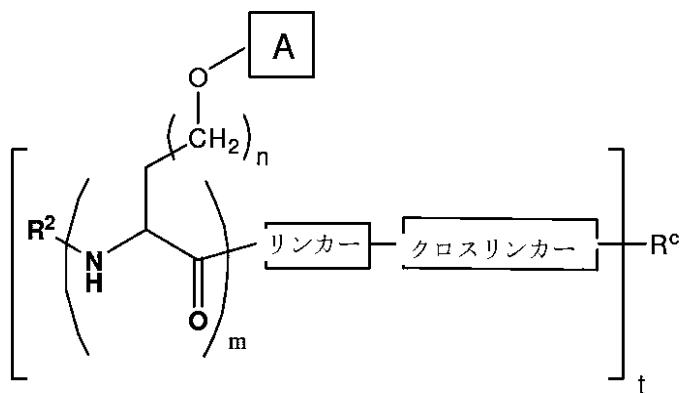
【請求項37】

それぞれのAの出現が異なる、請求項27に記載の組成物。

【請求項38】

前記複合糖質は、以下の構造を有する、請求項27に記載の組成物。

## 【化28】



## 【請求項39】

mは、5である、請求項38に記載の組成物。

## 【請求項40】

nは、3～5である、請求項38に記載の組成物。

## 【請求項41】

それぞれのAは、G1ob0-H、STN、Tn、TF、およびGM2からなる群から選択される炭水化物決定基であり、それぞれのAの出現が異なる、請求項38に記載の組成物。

## 【請求項42】

それぞれのAは、G1ob0-H、STN、Tn、TF、およびGb5からなる群から選択される炭水化物決定基であり、それぞれのAの出現が異なる、請求項38に記載の組成物。

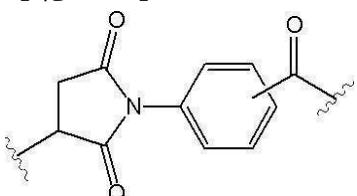
## 【請求項43】

前記クロスリンクーは、前記担体の表面アミンと前記リンカーのチオールを接合することができる二官能性架橋試薬に由来する部分である、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項44】

前記クロスリンクーは、以下の構造を有する部分であり、

## 【化29】



それによって、前記構造が、マレイミド安息香酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステルとリンカとの接合時に生成される、請求項43に記載の組成物。

## 【請求項45】

前記リンカーは、直鎖もしくは分岐鎖のアルキルもしくはアリールカルボン酸エステル、または任意で置換された二価C<sub>1～10</sub>飽和もしくは不飽和の線状もしくは分岐した炭化水素鎖であり、前記鎖の1～6つのメチレン単位は、独立して、-S-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-O-、または-C(O)-によって置換される、請求項43に記載の組成物。

## 【請求項46】

前記リンカーは、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>S-である、請求項45に記載の組成物。

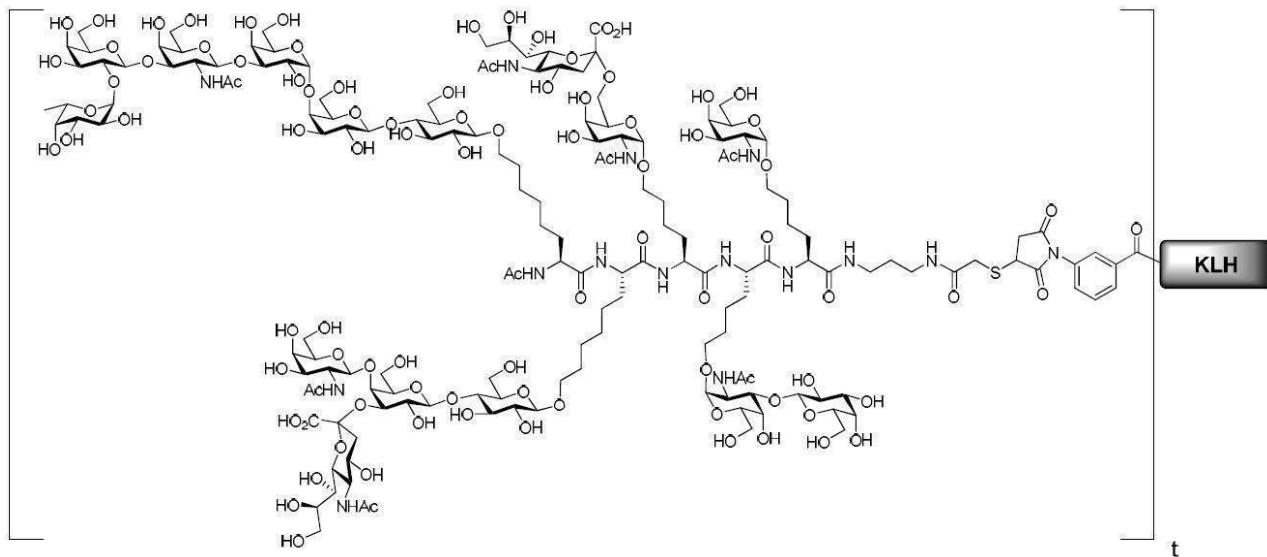
## 【請求項47】

前記リンカーは、 $-NH(CH_2)_3NHC(O)CH_2S-$ である、請求項46に記載の組成物。

**【請求項48】**

前記複合糖質は、以下の構造を有し、

**【化30】**

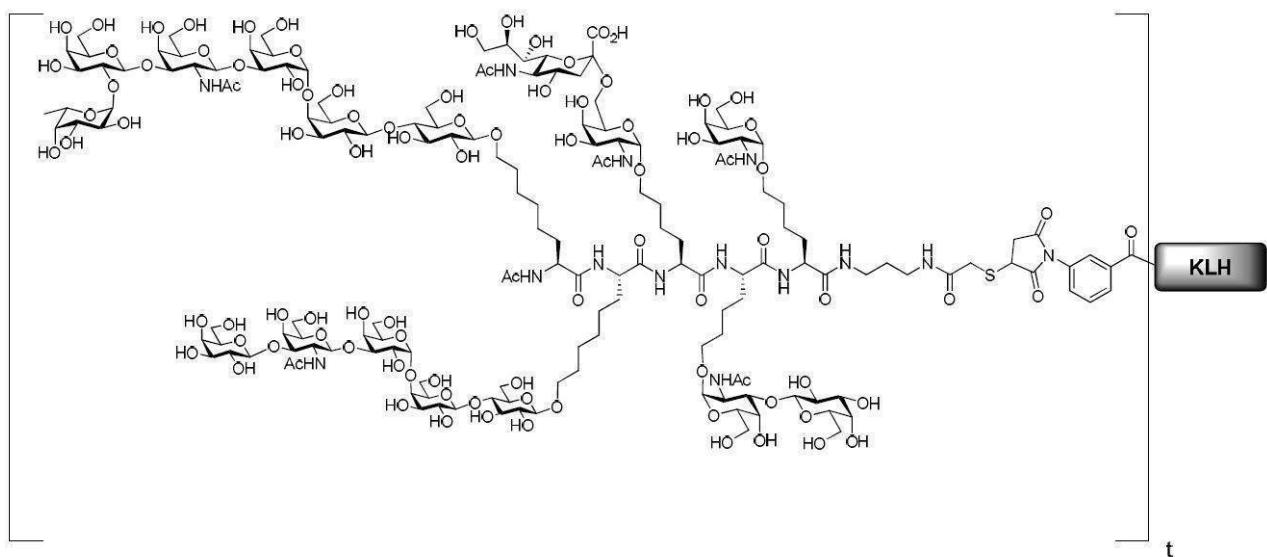


式中、tは、前記免疫原性担体に付着した糖ペプチド基の数である、請求項1または38に記載の組成物。

**【請求項49】**

前記複合糖質は、以下の構造を有し、

**【化31】**

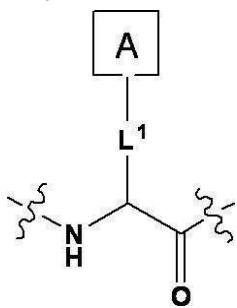


式中、tは、前記免疫原性担体に付着した糖ペプチド基の数である、請求項1または38に記載の組成物。

**【請求項50】**

対象における抗体を誘導するための組成物であって、前記抗体は、ヒト卵巣腫瘍細胞に特異的に結合することができ、前記組成物は、免疫原性複合糖質を含み、前記免疫原性複合糖質は、少なくとも5つのアミノ酸残基で構成されるペプチド骨格を有する多抗原性糖ペプチドを含み、前記アミノ酸のうちの5つ以上は、独立して、以下の構造であり、

## 【化32】



式中、

L<sup>1</sup>は、置換または非置換の脂肪族またはヘテロ脂肪族部分であり、  
Aは、G1ob0-H、STN、Tn、TF、Gb5、およびGM2からなる群から選択される炭水化物決定基であり、  
少なくとも1つのAの出現は、Gb5またはGM2である、  
組成物。

## 【請求項51】

誘導された前記抗体は、G1ob0-H、STN、Tn、TF、Gb5、およびGM2からなる群から選択される前記炭水化物決定基のうちの少なくとも1つを認識する、請求項50に記載の組成物。

## 【請求項52】

生成された前記抗体は、前記糖ペプチド上に存在する前記炭水化物決定基のそれぞれを認識する、請求項50に記載の組成物。

## 【請求項53】

(a) 架橋の準備が整った免疫原性担体タンパク質を提供するために、免疫原性担体タンパク質を、架橋剤とともにインキュベートするステップと、  
(b) チオール含有生体分子を、好適なジスルフィド還元試薬で処置するステップと、  
(c) 免疫原性担体タンパク質-生体分子接合体を提供するために、好適な条件下で、前記架橋の準備が整った免疫原性担体タンパク質を、前記チオール含有生体分子と合わせるステップと、  
を含む、方法。

## 【請求項54】

架橋の準備が整った免疫原性担体タンパク質との接合の前に、チオール含有生体分子を新たに調製するステップをさらに含む、請求項53に記載の方法。

## 【請求項55】

(a) チオール含有生体分子を、好適なジスルフィド還元試薬で処置するステップと、  
(b) 架橋の準備が整った生体分子を提供するために、前記チオール含有生体分子を、架橋剤とともにインキュベートするステップと、  
(c) 免疫原性担体タンパク質-生体分子接合体を提供するために、好適な条件下で、前記架橋の準備が整った生体分子を、免疫原性担体タンパク質と合わせるステップと、  
を含む、方法。

## 【請求項56】

好適なジスルフィド還元試薬での処置の前に、チオール含有生体分子を新たに調製するステップをさらに含む、請求項55に記載の方法。

## 【請求項57】

前記生体分子は、糖ペプチドである、請求項53または55に記載の方法。

## 【請求項58】

ステップ(a)において、未反応の架橋剤を除去するステップをさらに含む、請求項53に記載の方法。

## 【請求項 5 9】

接合ステップ(c)後に、未反応の生体分子を除去するステップをさらに含む、請求項5 3に記載の方法。

## 【請求項 6 0】

前記免疫原性担体タンパク質は、KLHである、請求項5 3に記載の方法。

## 【請求項 6 1】

前記チオール含有生体分子は、糖ペプチドである、請求項5 3に記載の方法。

## 【請求項 6 2】

前記架橋剤は、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドである、請求項5 3に記載の方法。

## 【請求項 6 3】

チオール含有生体分子を、好適なジスルフィド還元試薬で処置する前記ステップは、TCEPを含む、請求項5 3に記載の方法。

## 【請求項 6 4】

1つの免疫原性担体タンパク質につき少なくとも200個の生体分子の接合効率を有する、請求項5 3または5 5に記載の方法。

## 【請求項 6 5】

1つの免疫原性担体タンパク質につき、少なくとも400個の生体分子の接合効率を有する、請求項6 4に記載の方法。

## 【請求項 6 6】

1つの免疫原性担体タンパク質につき、少なくとも500個の生体分子の接合効率を有する、請求項6 5に記載の方法。

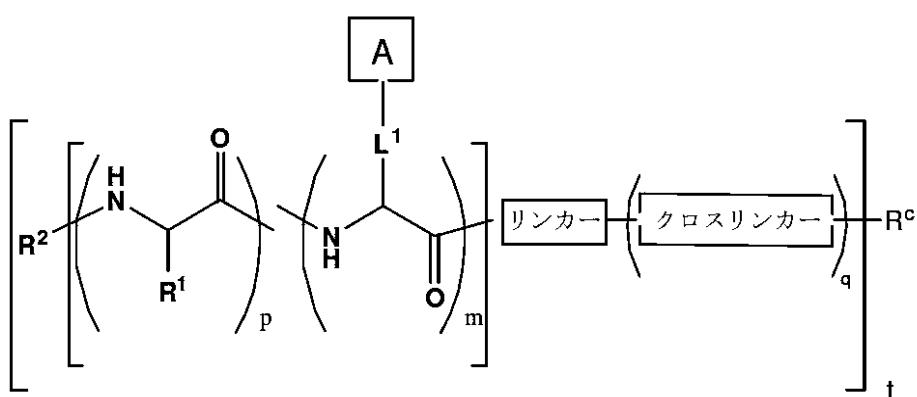
## 【請求項 6 7】

1つの免疫原性担体タンパク質につき、200～800個の生体分子の接合効率を有する、請求項6 4に記載の方法。

## 【請求項 6 8】

以下の構造を有する複合糖質であって、

## 【化33】



式中、

それぞれのAは、独立して、腫瘍細胞上に見出される炭水化物決定基であり、

それぞれのL<sup>1</sup>は、独立して、置換または非置換の脂肪族またはヘテロ脂肪族部分であり、

それぞれのR<sup>1</sup>は、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸側鎖であり、

R<sup>2</sup>は、水素またはアミノ保護基であり、

R<sup>c</sup>は、免疫原性担体であり、

前記クロスリンカーは、前記リンカー上の反応部分を前記免疫原性担体上の反応部分と接合することができる二官能性架橋試薬に由来する部分であり、

前記リンカーは、共有結合、2～約20個のヒドロキシアシル残基を含むオリゴエステルフラグメント、2～約20個のアミノアシル残基を含むペプチドフラグメント、直鎖もしくは分岐鎖のアルキルもしくはアリールカルボン酸エステル、または任意で置換された二価C<sub>1～20</sub>飽和もしくは不飽和の線状または分岐した炭化水素鎖であり、前記鎖の1～6つのメチレン単位は、独立して、-CR<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-、または-C(=N<sub>2</sub>)-によって置換され、

それぞれのRは、独立して、水素、またはC<sub>1～6</sub>脂肪族、フェニル、3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員の飽和もしくは部分的に不飽和の単環複素環、もしくは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環から選択される任意で置換された基であり、

mは、5～20であり、

pは、0～20であり、

qは、0または1であり、

tは、前記免疫原性担体に付着した糖ペプチド基の数であり、200より大きい、複合糖質。

#### 【請求項69】

少なくとも1つのAの出現は、Globo-H、STN、Tn、TF、Gb5、またはGM2から選択される、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項70】

それぞれのAの出現は、Globo-H、STN、Tn、TF、Gb5、またはGM2から選択される、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項71】

それぞれのAの出現が異なる、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項72】

少なくとも1つのAの出現は、二糖類以上の炭水化物を含む、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項73】

それぞれのAの出現は、二糖類以上の炭水化物を含む、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項74】

少なくとも1つのAの出現は、三糖類以上の炭水化物を含む、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項75】

それぞれのAの出現は、三糖類以上の炭水化物を含む、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項76】

少なくとも1つのAの出現は、350ダルトンよりも大きい分子量を有する炭水化物を含む、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項77】

少なくとも1つのAの出現は、500ダルトンよりも大きい分子量を有する炭水化物を含む、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項78】

少なくとも1つのAの出現は、750ダルトンよりも大きい分子量を有する炭水化物を含む、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項79】

少なくとも1つのAの出現は、Globo-H、Gb5、またはGM2である、請求項68に記載の接合体。

#### 【請求項80】

tは、400より大きい、請求項68に記載の接合体。

## 【請求項 8 1】

t は、500より大きい、請求項80に記載の接合体。

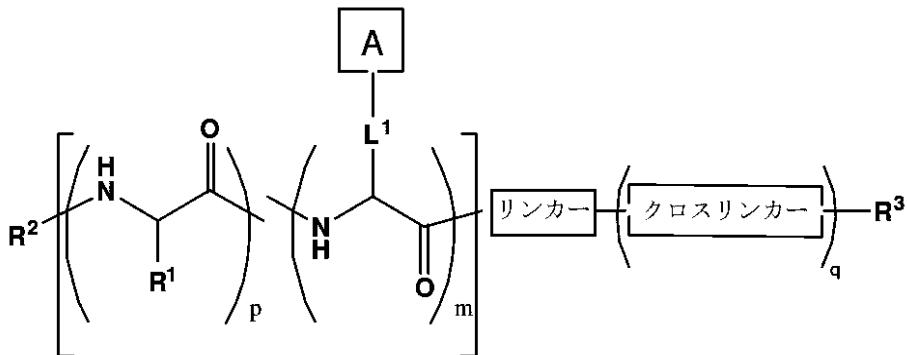
## 【請求項 8 2】

t は、200～1200である、請求項68に記載の接合体。

## 【請求項 8 3】

以下の構造を有する糖ペプチドであって、

## 【化34】



式中、

それぞれの A は、独立して、腫瘍細胞上に見出される炭水化物決定基であり、少なくとも 1 つの A の出現は、Gb5 であり、

それぞれの L<sup>1</sup> は、独立して、置換または非置換の脂肪族またはヘテロ脂肪族部分であり、

それぞれの R<sup>1</sup> は、独立して、天然もしくは非天然アミノ酸側鎖であり、

R<sup>2</sup> は、水素またはアミノ保護基であり、

R<sup>3</sup> は、水素または免疫原性担体であり、

前記クロスリンカーは、前記リンカー上の反応部分を前記免疫原性担体上の反応部分と接合することができる二官能性架橋試薬に由来する部分であり、

前記リンカーは、共有結合、2～約20個のヒドロキシアシル残基を含むオリゴエステルフラグメント、2～約20個のアミノアシル残基を含むペプチドフラグメント、直鎖もしくは分岐鎖のアルキルもしくはアリールカルボン酸エステル、または任意で置換された二価 C<sub>1</sub>～<sub>20</sub> 飽和もしくは不飽和の線状または分岐した炭化水素鎖であり、前記鎖の 1～6 つのメチレン単位は、独立して、-CR<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-、または -C(=N<sub>2</sub>)- によって置換され、

それぞれの R は、独立して、水素、または C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> 脂肪族、フェニル、3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の炭素環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の飽和もしくは部分的に不飽和の单環複素環、もしくは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール環から選択される任意で置換された基であり、

m は、5～20 であり、

p は、0～20 であり、

q は、0 または 1 である、

糖ペプチド。

## 【請求項 8 4】

m は、5～7 である、請求項83に記載の糖ペプチドまたは複合糖質。

## 【請求項 8 5】

p は、0 である、請求項83に記載の糖ペプチドまたは複合糖質。

**【請求項 8 6】**

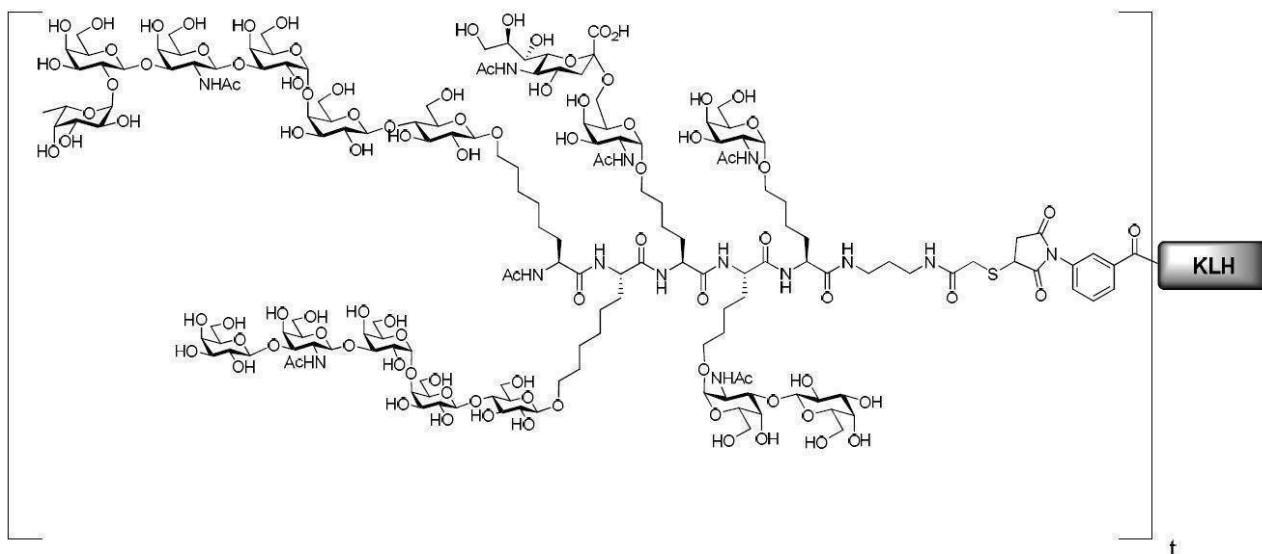
それぞれの A は、 G b 5、 G l o b o - H、 S T N、 T n、 および T F からなる群から選択される炭水化物決定基である、請求項 8 3 に記載の糖ペプチドまたは複合糖質。

**【請求項 8 7】**

それぞれの A の出現が異なる、請求項 8 6 に記載の糖ペプチドまたは複合糖質。

**【請求項 8 8】**

以下の構造を有し、

**【化 3 5】**

式中、 t は、 K L H に付着した糖ペプチド基の数である、請求項 8 6 に記載の複合糖質。

**【請求項 8 9】**

請求項 6 8 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の糖ペプチドまたは複合糖質を含む薬学的組成物であって、薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

**【請求項 9 0】**

免疫学的アジュバント、または免疫学的アジュバントの組み合わせをさらに含む、請求項 8 9 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 9 1】**

前記免疫学的アジュバントは、サポニンアジュバントである、請求項 9 0 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 9 2】**

前記免疫学的アジュバントは、細菌またはリポソームである、請求項 9 0 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 9 3】**

前記免疫学的アジュバントは、サルモネラ・ミネソタ細胞、またはカルメット・ゲラン桿菌である、請求項 9 0 に記載の薬学的組成物。

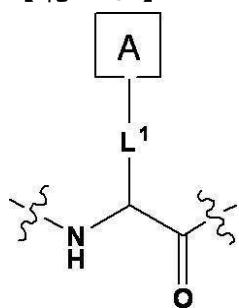
**【請求項 9 4】**

前記免疫学的アジュバントは、Q S - 2 1 である、請求項 9 0 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 9 5】**

癌に罹患する対象における癌を治療するための組成物であって、治療的に有効な量の免疫原性複合糖質を含み、前記免疫原性複合糖質は、少なくとも 5 つのアミノ酸残基で構成されるペプチド骨格を有する多抗原性糖ペプチドを含み、前記アミノ酸のうちの 5 つ以上は、独立して、以下の構造を有し、

## 【化25】



式中、

L¹は、置換または非置換の脂肪族またはヘテロ脂肪族部分であり、

Aは、G1obo-H、STN、Tn、TF、Gb5、およびGM2からなる群から選択される炭水化物決定基であり、

少なくとも1つのAの出現は、Gb5である、

組成物。

## 【請求項96】

前記癌は、上皮組織癌、または乳癌、卵巣癌、前立腺癌、または結腸癌である、請求項95に記載の組成物。

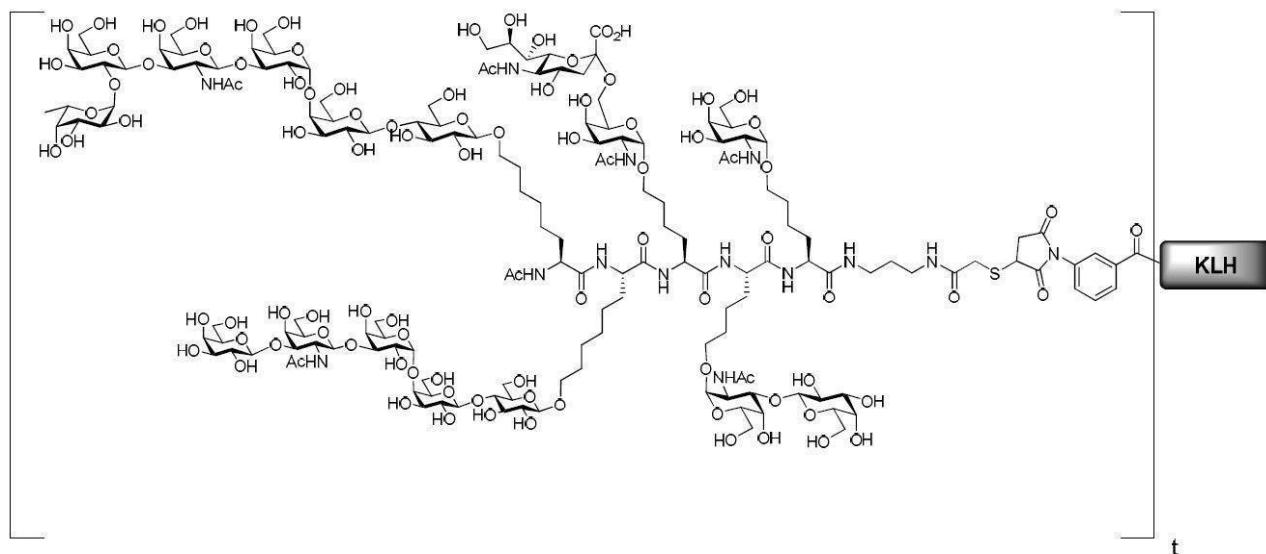
## 【請求項97】

前記癌は、乳癌である、請求項95に記載の組成物。

## 【請求項98】

前記複合糖質は、以下の構造を有し、

## 【化35】



式中、tは、KLHに付着した糖ペプチド基の数である、請求項95に記載の組成物。