

【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22年4月15日 (2010.4.15)

【公表番号】特表2005-526153(P2005-526153A)

【公表日】平成17年9月2日 (2005.9.2)

【年通号数】公開・登録公報2005-034

【出願番号】特願2003-578430(P2003-578430)

【国際特許分類】

C 0 8 B 37/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/095 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

C 0 7 H 13/00 (2006.01)

C 0 7 H 13/06 (2006.01)

C 0 7 H 13/12 (2006.01)

C 0 7 H 15/02 (2006.01)

C 0 7 H 15/207 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 B 37/00 P

A 6 1 K 39/095

A 6 1 K 39/39

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 31/04

C 0 7 H 13/00

C 0 7 H 13/06

C 0 7 H 13/12

C 0 7 H 15/02

C 0 7 H 15/207

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年3月1日 (2010.3.1)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対応する天然の莢膜糖の単糖単位¹の少なくとも 1 つにおけるヒドロキシル基の位置での保護基を含む、修飾莢膜糖であって、該修飾莢膜糖は、ホスホジエステル結合を含み、ここで、該修飾莢膜糖は、少なくとも 1 つの遊離ヒドロキシル基またはアミノ基を含み、ここで、該少なくとも 1 つの遊離ヒドロキシル基は、末端アノマーヒドロキシル基であり、そしてここで、該保護基は、 $-OC(O)NR^1R^2$ であり、そして R^1 および R^2 は、別個に、 $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される、修飾莢膜糖。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の修飾莢膜糖であって、前記少なくとも 1 つの単糖単位が、非末端単糖単位である、修飾莢膜糖。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の修飾莢膜糖であって、 R^1 および R^2 の両方が、メチルである、修飾莢膜糖。

【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の修飾莢膜糖であって、前記対応する莢膜糖が、ホスホジエステル結合により連結している単糖単位を含む、修飾莢膜糖。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の修飾莢膜糖であって、前記対応する莢膜糖が、ナイセリア メニンギチジス血清型 A 糖である、修飾莢膜糖。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の修飾莢膜糖であって、前記保護基が、前記対応するナイセリア メニンギチジス血清型 A 糖の 4 位および／または 3 位のいずれかにある、修飾莢膜糖。

【請求項 7】

請求項 5 に記載の修飾莢膜糖であって、前記保護基が、前記対応するナイセリア メニンギチジス血清型 A 糖の 4 位のいずれかにある、修飾莢膜糖。

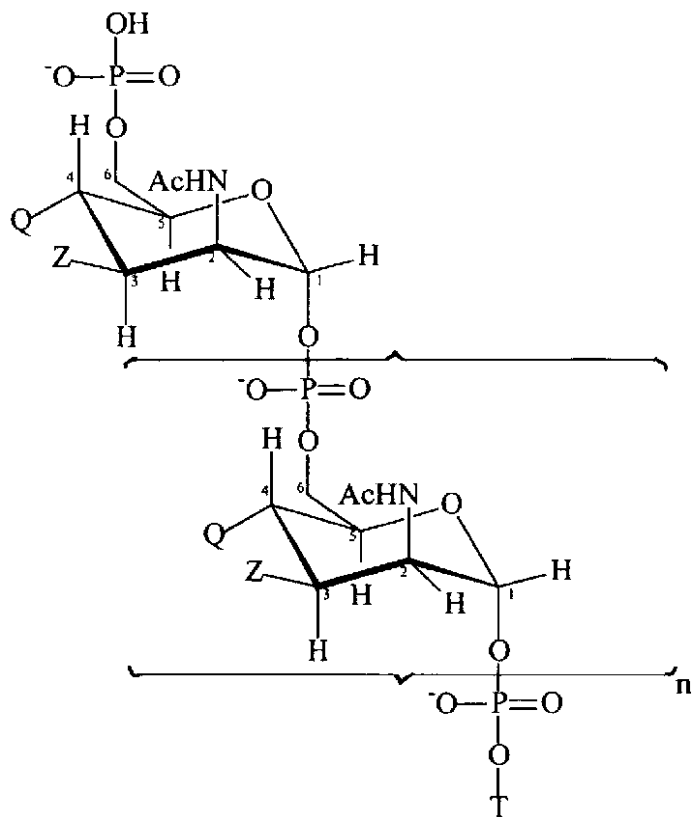
【請求項 8】

オリゴ糖である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の修飾莢膜糖。

【請求項 9】

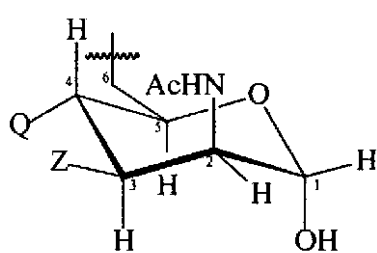
以下の式の糖であって

【化 1】

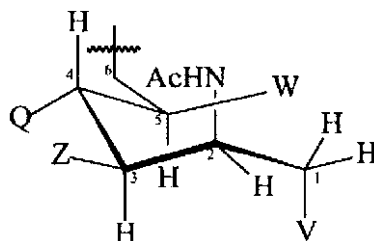


ここで、Tは以下の式（A）または（B）である：

【化 2】



(A)



(B)

n は、1 ～ 100 の整数である；

各 Z 基は、別個に、OH または請求項 1 および 3 のいずれか 1 項に定義された前記保護基から選択される；そして

各 Q 基は、OH または請求項 1 および 3 のいずれか 1 項に定義された前記保護基から別個に選択される；

W は、OH または請求項 1 および 3 のいずれか 1 項に定義された前記保護基から選択される；

V は、 $-NH_2$ または $-NH-E$ から選択され、ここで E は、窒素保護基である；

そして、該 Q 基の 7 % より多くが保護基である、糖。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の糖であって、前記 Z 基の少なくとも 50 % が OAc である、糖。

【請求項 11】

請求項 9 または 10 に記載の糖であって、n が 15 ～ 25 の整数である、糖。

【請求項 12】

請求項 9 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の糖であって、前記 Q 基の少なくとも 10 % が、保護基である、糖。

【請求項 13】

莢膜糖を修飾するための方法であって、以下：

(a) 単糖単位に少なくとも 1 つのヒドロキシル基を有する莢膜糖を提供する工程；および

(b) (b1) 有機溶媒中での二機能性試薬と該莢膜糖とを反応させ、そして (b2) 工程 (b1) の生成物を式 (I) のアミノ化合物と反応させることによって、該少なくとも 1 つのヒドロキシル基を保護基 $-OC(O)NR^1R^2$ へ変換する工程であって：



ここで、 R^1 および R^2 は請求項 1 および 3 のいずれか 1 項に定義された通りである、工程

を包含し、ここで、該莢膜糖が、少なくとも 1 つの遊離末端アノマーヒドロキシル基を含み、ここで、該二機能性試薬が、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、カルボニルジ-1, 2, 4-トリアゾール (CDT)、カルボニルジ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (CDB)、ジフェニルカルボネート、臭化シアン、ホスゲン、またはトリホスゲンから選択される、方法。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の方法であって、前記有機溶媒が、非プロトン性溶媒である、方法。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の方法であって、前記非プロトン性溶媒が、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA)、ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPT)、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン (DMPU) またはジメチルアセトアミド (DMAC) から選択される、方法。

【請求項 16】

請求項 14 または 15 に記載の 方法 であって、前記非プロトン性溶媒が、DMSO である、方法。

【請求項 17】

請求項 13 に記載の 方法 であって、前記二機能性試薬が、CDI である、方法。

【請求項 18】

請求項 13 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の 方法 であって、前記修飾莢膜糖が、修飾莢膜オリゴ糖である、方法。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の 方法 であって、工程 (a) における前記莢膜糖が、対応する天然の莢膜多糖のサイズ処理によって入手可能な莢膜オリゴ糖である、方法。

【請求項 20】

請求項 18 に記載の 方法 であって、工程 (a) における前記莢膜糖が、天然の莢膜多糖であって、前記 方法 がさらに、工程 (b) の生成物がサイズ処理され、これにより修飾莢膜オリゴ糖を提供する工程 (c) を包含する、方法。

【請求項 21】

ナイセリア メニンギチジス 血清型 A 多糖を修飾するための 方法 であって、以下：

(a) 天然の ナイセリア メニンギチジス 血清型 A 多糖を提供する工程；

(b) オリゴ糖を提供するために、該多糖のサイズ処理する工程；および

(c) 請求項 13 ～ 17 いずれか 1 項に従って、該 オリゴ糖の少なくとも 1 つのヒドロキシル基を保護基へ変換する工程
を包含する、方法。

【請求項 22】

ナイセリア メニンギチジス 血清型 A 多糖を修飾するための 方法 であって、以下：

(a) 天然の ナイセリア メニンギチジス 血清型 A 多糖を提供する工程；

(b) 請求項 13 ～ 17 いずれか 1 項に従って、該多糖の少なくとも 1 つのヒドロキシル基を保護基へ変換する工程；および

(c) 生じた多糖をサイズ処理する工程
を包含する、方法。

【請求項 23】

請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の修飾糖の、糖－タンパク質結合体。

【請求項 24】

請求項 23 に記載の結合体であって、前記タンパク質が、細菌毒素または細菌トキソイドである、結合体。

【請求項 25】

請求項 24 に記載の結合体であって、前記細菌毒素または細菌トキソイドが、ジフテリア毒素またはジフテリアトキソイドである、結合体。

【請求項 26】

請求項 24 に記載の結合体であって、前記細菌毒素または細菌トキソイドが、CRM₁₉₇ である、結合体。

【請求項 27】

(a) 請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の修飾糖および／または請求項 23 ～ 26 のいずれか 1 項に記載の糖－タンパク質結合体、ならびに (b) 薬学的に受容可能なキャリア、を含む、薬学的組成物。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の組成物であって、さらに ナイセリア メニンギチジス の血清型 C、W135 および Y のうちの 1 種類以上由来の糖抗原を含み、必要に応じて 該糖 は、オリゴ糖であり、必要に応じてキャリアタンパク質に結合させられる、組成物。

【請求項 29】

請求項 27 または 請求項 28 に記載の組成物であって、ワクチンアジュバントをさらに含

む、組成物。

【請求項 3 0】

請求項 2 9 に記載の組成物であって、前記アジュバントが、リン酸アルミニウムである、組成物。

【請求項 3 1】

請求項 2 7 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、ナイセリア メニンギチジス により引き起こされる疾患に対するワクチンである、組成物。

【請求項 3 2】

哺乳動物において、抗体応答を惹起させるための組成物であって、請求項 2 7 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項 3 3】

医薬としての使用のための、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の修飾糖。

【請求項 3 4】

医薬としての使用のための、請求項 2 3 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の結合体。

【請求項 3 5】

1 種類以上の莢膜細菌により引き起こされる疾患の予防または処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の修飾糖、または請求項 2 3 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の結合体の使用。

【請求項 3 6】

請求項 3 5 に記載の使用であって、前記疾患が、細菌性髄膜炎である、使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 7

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 7】

保護基が $-OC(O)NR^1R^2$ であるとき、糖の修飾の好ましいプロセスは、工程 (b) が以下の過程を含む場合である：

(b 1) 有機溶媒中で、莢膜糖を二機能性試薬と反応させる工程；および

(b 2) 工程 (b 1) の生成物を式 (I) のアミノ化合物と反応させる工程であって、



ここで R^1 および R^2 は上で記載された通りである、工程。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 5 8】

用語「二機能性試薬」は、(i) 工程 (b 1) において、糖のヒドロキシル基との結合のための第 1 の求電子性炭素原子を提供する工程；および (i i) 工程 (b 2) で使用されるアミノ基との結合のための第 2 の求電子性炭素原子を提供する工程の二重の機能を実行し得る任意の試薬を意味する。通常、第 2 の求電子性炭素原子は、工程 (b) で第 1 の求電子性炭素原子から再生される。二機能性試薬は、多糖とアミノ化合物との間の $-C(O)-$ 結合を提供する。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 5 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0059】

本発明で使用する二機能性試薬には、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、カルボニルジ-1, 2, 4-トリアゾール(CDT)、カルボニルジ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール(CDB)、ジフェニルカルボネート、臭化シアン、ホスゲンまたはトリホスゲンが挙げられるが、これらに限定されない。当業者は、これらと同じ機能を実行し得る他の二機能性試薬を認識する。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0060

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0060】

好ましい二機能性試薬は、CDIである。CDIは、例えば、ホスゲンまたは臭化シアンに比べて緩やかな試薬であるという利点を有している。特に、CDIを使用した共役反応は、HClまたはHBrといったヒドロハロゲン化ガスを産生しない。HClまたはHBrガスの大気への回避を避けるために、反応チャンバー排気口の洗浄が必要となる。このため、これらガスの産生は望ましくない。さらに、HClまたはHBrガスの産生は、糖の感受性官能基に影響し得、糖の分解または断片化による収量の損失を招く。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0061

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0061】

好ましくは、工程(b1)で使用する有機溶媒は、非プロトン性の溶媒である。非プロトン性の溶媒は、当業者に周知であり、イオン性水素原子を含まない。ヒドロキシル基の求核性を増強することにより、糖のヒドロキシル基と二機能性試薬との反応を、促進することから、これらの溶媒は有利である。適切な非プロトン性の溶媒には、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、ホルムアミド、ヘキサメチルホスホラストリアミド(HMPT)、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)、ジメチルアセトアミド(DMAC)、またはヘキサメチルホスホラミド(HMPA)が挙げられるが、これらに限定されない。DMSOが好ましい。