

【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31年2月7日 (2019.2.7)

【公表番号】特表2018-505152(P2018-505152A)

【公表日】平成30年2月22日 (2018.2.22)

【年通号数】公開・登録公報2018-007

【出願番号】特願2017-534727(P2017-534727)

【国際特許分類】

C 0 7 K 1/02 (2006.01)

C 0 7 K 14/05 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/245 (2006.01)

A 6 1 P 31/22 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 1/02 Z N A

C 0 7 K 14/05

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 39/245

A 6 1 P 31/22

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月19日 (2018.12.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 9 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 4 9 0 】

光開始

Fmoc-Cys-OH (100 mg、0.29 mmol) を、脱気された無水 DMF (500  $\mu$ L) 中で溶解する。パルミチン酸ビニル (90  $\mu$ L、0.3 mmol) 及び DMPA (5.0 mg、20  $\mu$ mol) を、脱気された  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200  $\mu$ L) 中で溶解する。2つの溶液を複合し、結果として生じる混合物を、標準光化学装置中で6時間 (365 nm の UV)、照射する。TLC によって反応混合物中に更なる変化が認められなくなったら、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (3:1 の EtOAc:n-ヘキサン + 2% AcOH) によって精製し、続いて、1:1 の  $\text{H}_2\text{O}$ :MeCN + 0.1% TFA から凍結乾燥させて、粉末状の白色固体 (24 mg、13%) としての標記化合物を得る。所望の生成物 200 の構造を、質量分析法によって確認する。

1.4 ペプチド複合体 20、22、及び 26 の調製  
ペプチド

【化 3 1】

*AcN-Cys-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Asp-Arg-His-Ser-Asp-Tyr-Gln-Pro-Leu-Gly-Thr-Gln-Asp-Gln-Ser-Leu-Tyr-Leu-Gly-Leu-Gln-His-Asp-Gly-Asn-Asp-Gly-Leu-OH* 25 [配列番号102]

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0492

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0492】

Fmoc脱保護の後、DMF (3 mL) 中で、無水酢酸 (50  $\mu$ L) 及び  $iPr_2NEt$  (50  $\mu$ L) を樹脂に添加することでN-アセチル化を実行する。次いで、樹脂を室温で30分間、振盪し、その後、ニンヒドリン試験を実行して遊離アミンが残っていないことを確認する。樹脂を排水し、DMF及び $CH_2Cl_2$ で洗浄し、風乾する。TFA :  $H_2O$  : DODT :  $iPr_3SiH$  (94 : 2.5 : 2.5 : 1% v/v、10.0 mL) の切断カクテルを乾燥樹脂に添加し、混合物を室温で4時間、振盪する。次いで、切断カクテルを冷たいジエチルエーテルで処理して、粗ペプチドを沈澱させ、これを4000 rpmで5分間、遠心分離させる。スピンステップを繰り返す前に、上澄みを廃棄し、ペレットをジエチルエーテルで洗浄する。次いで、エーテル相を廃棄し、 $N_2$ フローでペプチドを乾燥させる。次いで、粗ペプチドを、 $H_2O$  + 0.1% TFAから凍結乾燥させる。粗生成物を、以下に概説されるチオール-エン反応まで存続させる。

Cys-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-NH<sub>2</sub> [配列番号103]

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0493

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0493】

1 : 1の $CH_2Cl_2$  : DMF中で予め膨潤させたアミノメチルポリスチレン (PS) 樹脂 (0.20 g、1.0 mmol / g 充填、0.2 mmol スケール) に、DMF (2 mL) 中、Fmoc-Rink-アミド-OH (216 mg、0.4 mmol)、HBTU (151.8 mg、0.4 mmol)、及び $iPr_2NEt$  (140  $\mu$ L、0.8 mmol) の連結混合物を添加する。樹脂を室温で1時間、振盪し、その後、ニンヒドリン試験を実行して完全な連結を確立する。次いで、DMF (5 mL) 中、20% v/vのピペリジンで、室温で20分間、樹脂を処理することによりリンカーアミノ基を脱保護する。Tribute自動ペプチド合成機に樹脂を移す。一般的な自動連結法を使用して、Ser残基まで、かつそれを含む鎖伸長を実行する。1 : 1の $CH_2Cl_2$  : DMF (2 mL) 中で、Fmoc-Cys (Trt)-OH (235 mg、0.4 mmol)、BOP (360 mg、0.8 mmol)、HOBt・ $H_2O$  (120 mg、0.8 mmol)、及び2, 4, 6-コリジン (120  $\mu$ L、0.8 mmol) の混合物の添加により、Cys残基の連結を手動で実行する。樹脂を室温で1時間、振盪し、その後、ニンヒドリン試験を実行して完全な連結を確立する。DMF (5 mL) 中20% v/vのピペリジンで、室温で20分間、樹脂を処理することにより最終的なFmoc脱保護を達成する。樹脂を排水し、DMF及び $CH_2Cl_2$ で洗浄し、風乾する。TFA :  $H_2O$  : DODT :  $iPr_3SiH$  (94 : 2.5 : 2.5 : 1% v/v、10.0 mL) の切断カクテルを乾燥樹脂に添加し、混合物を室温で4時間、振盪する。次いで、切断カクテルを冷たいジエチルエーテルで処理して、粗ペプチドを沈澱させ、これを4000 rpmで5分間、遠心分離

させる。スピンステップを繰り返す前に、上澄みを廃棄し、ペレットをジエチルエーテルで洗浄する。次いで、エーテル相を廃棄し、 $N_2$ フローでペプチドを乾燥させる。次いで、粗ペプチドを、 $H_2O + 0.1\% TFA$  から凍結乾燥させる。粗生成物を、以下に概説されるチオール-エン反応まで存続させる。

$Ac - Cys - Ser - Lys - Lys - Lys - Lys - NH_2$  24 [配列番号 103]

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0494

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0494】

1:1の $CH_2Cl_2$ :DMF中で予め膨潤させたアミノメチルポリスチレン(PS)樹脂(0.20g、1.0mmol/g充填、0.2mmolスケール)に、DMF(2mL)中、Fmoc-Rink-アミド-OH(216mg、0.4mmol)、HBTU(151.8mg、0.4mmol)、及び $iPr_2NEt$ (140 $\mu$ L、0.8mmol)の連結混合物を添加する。樹脂を室温で1時間、振盪し、その後、ニンヒドリン試験が完全な連結を示した。次いで、DMF(5mL)中、20%v/vのピペリジンで、室温で20分間、樹脂を処理することによりリンカーアミノ基を脱保護する。Tribute自動ペプチド合成機に樹脂を移す。一般的な自動連結法を使用して、Ser(Trt)残基まで、かつそれを含む鎖伸長を実行する。1:1の $CH_2Cl_2$ :DMF(2mL)中で、Fmoc-Cys(Trt)-OH(235mg、0.4mmol)、BOP(360mg、0.8mmol)、HOBt・ $H_2O$ (120mg、0.8mmol)、及び2,4,6-コリジン(120 $\mu$ L、0.8mmol)の混合物の添加により、Cys残基の連結を手動で実行する。樹脂を室温で1時間、振盪し、その後、ニンヒドリン試験を実行して完全な連結を確立する。Fmoc脱保護の後、DMF(3mL)中で、無水酢酸(50 $\mu$ L)及び $iPr_2NEt$ (50 $\mu$ L)を樹脂に添加することでN-アセチル化を実行する。次いで、樹脂を室温で30分間、振盪し、その後、ニンヒドリン試験を実行して遊離アミンが残っていないことを確立する。樹脂を排水し、DMF及び $CH_2Cl_2$ で洗浄し、風乾する。 $TFA:H_2O:DODT:iPr_3SiH$ (94:2.5:2.5:1%v/v、10.0mL)の切断カクテルを乾燥樹脂に添加し、混合物を室温で2時間、振盪する。次いで、切断カクテルを冷たいジエチルエーテルで処理して、粗ペプチドを沈澱させ、これを4000rpmで5分間、遠心分離させる。スピンステップを繰り返す前に、上澄みを廃棄し、ペレットをジエチルエーテルで洗浄する。次いで、エーテル相を廃棄し、 $N_2$ フローでペプチドを乾燥させる。次いで、粗ペプチドを、 $H_2O + 0.1\% TFA$  から凍結乾燥させる。粗生成物を、以下に概説されるチオール-エン反応まで存続させる。

ペプチド複合体

$Ac - Cys - Ser - Lys - Lys - Lys - Lys - NH_2$  24 [配列番号 103] 及びパルミチン酸ビニル22のチオール-エン反応生成物

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0495

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0495】

nmP(4mL)の溶液中の粗ペプチド24(25mg、32.6 $\mu$ mol)及びDMPA(3.3mg、13.1 $\mu$ mol)に、パルミチン酸ビニル(52.9 $\mu$ L、0.16mmol)を添加する。結果として生じる混合物を、365nmで1時間、標準UV光化学装置中で攪拌しながら照射する。所望の生成物22を、質量分析によって検出する。分

取 R P H P L C を介して、5 ~ 65 % の勾配で MeCN : H<sub>2</sub>O + 0.1 % TFA ( 毎分 3 % MeCN、50 ) で運転される Phenomenex Gemini C18 カラムで粗生成物 22 を精製する。質量分析法を使用して、所望の生成物 22 の構造を確認する。

Cys - Ser - Lys - Lys - Lys - Lys - NH<sub>2</sub> [ 配列番号 103 ] 及びパルミチン酸ビニル 20 のチオール-エン反応生成物

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0496

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0496】

nmP 中、5 当量のパルミチン酸ビニル、0.4 当量の DMPA と、粗 Cys - Ser - Lys - Lys - Lys - Lys - NH<sub>2</sub> との、365 nm での 1 時間の照射によるチオール-エン反応によって所望の生成物 20 ( Pam - CSK<sub>4</sub> ) を得て、その素性を MS 分析によって判定する。

AcN - Cys - Ser - Lys - Lys - Lys - Lys - Asp - Arg - His - Ser - Asp - Tyr - Gln - Pro - Leu - Gly - Thr - Gln - Asp - Gln - Ser - Leu - Tyr - Leu - Gly - Leu - Gln - His - Asp - Gly - Asn - Asp - Gly - Leu - OH 25 [ 配列番号 102 ] 及びパルミチン酸ビニル 26 のチオール-エン反応生成物

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0534

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0534】

TFA / EDT でのペプチドの樹脂からの切断、及びエーテル中でのその沈澱に続き、固体を 1 : 1 の水 / MeCN 中で溶解し、凍結乾燥させる。ペプチドがメチオニン残基を含有する場合、凍結乾燥の前に、溶液を 60 で 1 時間、加熱して、切断中に生じ得る任意の S - アルキル化を逆転させる。次いで、RP - HPLC によってペプチドを精製して、> 95 % の材料を得る。

【表 3】

表3

配列		ペプチド 配列番号
100	AcHN-CSKKSLSYLGLQHDGNDGLPPPPYSPRDDSSQHIYEEA (Ac)-C(O)NH <sub>2</sub>	104
102	AcHN-CSKKSLSYLGLQHDGNDGLPPPPYSPRDDSSQHIYEEA -OH	104
103	H <sub>2</sub> N-CSKKSLSYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL -OH	105
104	AcHN-CSKKSLSYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL -OH	105
105	H <sub>2</sub> N-CSKKSLLMLLWTLVLLICSSCSCPLSKILLARLFLYALALLLA -OH	106
106	AcHN-CSKKSLLMLLWTLVLLICSSCSCPLSKILLARLFLYALALLLA -OH	106

## 【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0545

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0545】

HPLCによって反応を分析し、所望の生成物（表4B）への変換を示し、該生成物を次いで、RP-HPLCによって単離する。

【表4】

表4

配列		ペプチド 配列番号
110	AcHN-C(Pam-1) SKKKSLYLGLQHDGNDGLPPPPY SPRDDSSQHIYEEA (Ac)-C(O)NH <sub>2</sub>	104
112	AcHN-C(Pam1) SKKKSLYLGLQHDGNDGLPPPPYSPRDDSSQHIYEEA-OH <sup>a</sup>	104
113	H <sub>2</sub> N-C(Pam-1) SKKKKSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL-OH	105
114	AcHN-C(Pam-1) SKKKKSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL-OH	105
115	H <sub>2</sub> N-C(Pam-1) SKKKKMLLWTLVLLICSSCSCPLSKILLARFLYALALLLLA-OH	106
116	AcHN-C(Pam-1) SKKKKMLLWTLVLLICSSCSCPLSKILLARFLYALALLLLA-OH	106

【表5】

表4B

配列		
110	AcHN-C(Pam-1) SKKKSLYLGLQHDGNDGLPPPPYSPRDDSSQHIYEEA (Ac)-C(O)NH <sub>2</sub>	104
113	H <sub>2</sub> N-C(Pam-1) SKKKKSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL-OH	105
114	AcHN-C(Pam-1) SKKKKSDYQPLGTQDQSLYLGLQHDGNDGL-OH	105
116	AcHN-C(Pam-1) SKKKKMLLWTLVLLICSSCSCPLSKILLARFLYALALLLLA-OH	106

## 【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0561

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0561】

実施例5．複合されたLMP2 S4(SK4)の分析

1．1 概略的な詳細

ペプチドLMP2 S4(SK4)(SKKKKSDYQPLGTQDQSLYLGL

Q H D G N D G L P P P P Y S P R D D S S Q H I Y E E A、配列番号 19) を、本質的に上記のように合成、アセチル化、及び P a m 1 C y s に複合して、P a m 1 - C ( A c ) S K 4 - L M P 2 S 4 [ 配列番号 107 ] を得た。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2018505152000001.app

【手続補正 11】

【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

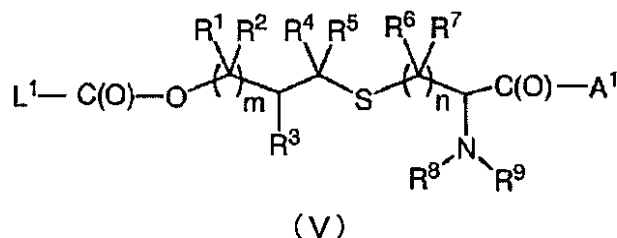
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (V)、

【化 1】



の化合物であって、式中、

m が、0 ~ 4 の整数であり、

n が、1 または 2 であり、

m の各出現例において R 1 及び R 2 が各々独立して、水素、C 1 - 6 アルキル、または C 3 - 6 シクロアルキルであり、

R 3、R 4、R 5、R 8、及び R 9 が各々独立して、水素、C 1 - 6 アルキル、もしくは C 3 - 6 シクロアルキルであるか、または R 9 が、アミノ保護基、L 3 - C ( O )、または A 2 であり、

n の各出現例において R 6 及び R 7 が各々独立して、水素、C 1 - 6 アルキル、または C 3 - 6 シクロアルキルであり、

L 1 が、C 5 - 21 アルキルまたは C 4 - 20 ヘテロアルキルであり、

L 3 が、C 1 - 6 アルキルまたは C 3 - 6 シクロアルキルであり、

A 1 及び A 2 が各々独立して、アミノ酸もしくはペプチドであるか；または A 1 が、O H もしくは O P 1 であり、式中、P 1 が、カルボキシル保護基であり；そして

ここで A 1 が、1 つ以上の E B V L M P 2 エピトープを含むか、または R 9 が A 2 であり、1 つ以上の E B V L M P 2 エピトープを含み、または

ここで ( i ) A 1 が配列番号 1 ~ 101 からなる群から選択される 1 つ以上のペプチドを含み、( i i ) R 9 が A 2 であり、配列番号 1 ~ 101 からなる群から選択される 1 つ以上のペプチドを含み、又は ( i i i ) A 1 が配列番号 1 ~ 101 からなる群から選択される 1 つ以上のペプチドを含み、かつ R 9 が A 2 であり、配列番号 1 ~ 101 からなる群から選択される 1 つ以上のペプチドを含み；

ここで R 1、R 2、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9、L 1、及び L 3 のいずれかに存在する任意のアルキル、シクロアルキルまたはヘテロアルキル、並びに R 3 中の任意のシクロアルキルが、ハロ、C N、N O 2、O H、N H 2、N H ( C 1 - 6 アルキル)、N ( C 1 - 6 アルキル) ( C 1 - 6 アルキル)、C 1 - 6 ハロアルキル、C 1 - 6 ハロアルコキシ、C ( O ) N H 2、C ( O ) N H ( C 1 - 6 アルキル)、C ( O ) N ( C 1 - 6 アルキル) ( C 1 - 6 アルキル)、S O 2 ( C 1 - 6 アルキル)、O ( C 1 - 6 アルキル)、S ( C 1 - 6 アルキル)、S ( O ) ( C 1 - 6 アルキル)、C ( O ) ( C 1 - 6 アルキル)、及び C 1 - 6 脂肪族からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基によって任意選択で置換されている、化合物、  
またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

R 9 が独立して、水素、C 1 - 6 アルキル、もしくは C 3 - 6 シクロアルキルであるか、または R 9 が、L 3 - C ( O ) もしくは A 2 であり、

A 1 及び A 2 が各々独立して、ペプチドであるか、または A 1 が、O H であるが、但し、

A 1 及び A 2 のうちの少なくとも 1 つが、E B V L M P 2 エピトープを含み、かつ R 9 が A 2 でないとき、A 1 がペプチドであることを条件とする、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

L 1 が C 5 - 2 1 アルキル又は線状 C 1 5 アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

m が 0 ~ 2 の整数である、又は m が 0 若しくは 1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

m が 0 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

m の各出現例において R 1 及び R 2 が各々独立して、水素である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R 3 が、水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R 4 及び R 5 が各々、水素である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R 6 及び R 7 が各々、水素である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R 8 が水素であり、R 9 が、水素、アミノ保護基、L 3 - C ( O )、または A 2 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

L 3 が、Me である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

前記ペプチドが、配列番号 76 ~ 101 のいずれか 1 つのアミノ酸配列からなる群から選択されるエピトープを含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

A 1 が、セリンであるか、または N 末端の最初のアミノ酸残基としてセリンを含むペプチドである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

A 1 及び / または A 2 が、前記ペプチド鎖内に 2 個以上の親水性アミノ酸残基を含むアミノ酸配列を含む可溶化基を含む、ペプチドである、請求項 1 ~ 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記ペプチドが、

- a．配列番号 1～101 のうちのいずれか 1 つの配列からの 8 個以上の連続したアミノ酸残基、
- b．配列番号 1～101 のうちのいずれか 1 つの配列からの 10 個以上の連続したアミノ酸残基、
- c．配列番号 1～101 のうちのいずれか 1 つの配列からの 12 個以上の連続したアミノ酸残基、
- d．配列番号 1～101 のうちのいずれか 1 つの配列からの 15 個以上の連続したアミノ酸残基、
- e．配列番号 1～101 のうちのいずれか 1 つの配列からの 20 個以上の連続したアミノ酸残基、
- f．配列番号 1～101 のうちのいずれか 1 つの配列、
- g．配列番号 1～93 のうちのいずれか 1 つの配列からの 8 個以上の連続したアミノ酸残基、
- h．配列番号 1～93 のうちのいずれか 1 つの配列からの 10 個以上の連続したアミノ酸残基、
- i．配列番号 1～93 のうちのいずれか 1 つの配列からの 12 個以上の連続したアミノ酸残基、
- j．配列番号 1～93 のうちのいずれか 1 つの配列からの 15 個以上の連続したアミノ酸残基、
- k．配列番号 1～93 のうちのいずれか 1 つの配列からの 20 個以上の連続したアミノ酸残基、
- l．配列番号 1～93 のうちのいずれか 1 つの配列、
- m．配列番号 1～75 のうちのいずれか 1 つの配列からの 8 個以上の連続したアミノ酸残基、
- n．配列番号 1～75 のうちのいずれか 1 つの配列からの 10 個以上の連続したアミノ酸残基、
- o．配列番号 1～75 のうちのいずれか 1 つの配列からの 12 個以上の連続したアミノ酸残基、
- p．配列番号 1～75 のうちのいずれか 1 つの配列からの 15 個以上の連続したアミノ酸残基、
- q．配列番号 1～75 のうちのいずれか 1 つの配列からの 20 個以上の連続したアミノ酸残基、
- r．配列番号 1～75 のうちのいずれか 1 つの配列、
- s．または上記の (a)～(r) のうちの 2 つ以上の任意の組み合わせ、からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、それから本質的になる、またはそれからなる、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

配列番号 1～75 のうちのいずれか 1 つからなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、それからなる、またはそれから本質的になる、単離された、精製された、または組換えペプチド。

【請求項 17】

有効量の請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載のペプチド複合体または請求項 16 に記載のペプチド、あるいはその薬学的に許容される塩または溶媒和物、あるいはそれらの任意の組み合わせと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 18】

対象にワクチン接種するまたは前記対象において免疫応答を引き出すための、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載のペプチド複合体または請求項 16 に記載のペプチド、あるいはその薬学的に許容される塩または溶媒和物、あるいは請求項 17 に記載の薬学的組成物。



## 【請求項 19】

対象にワクチン接種するまたは前記対象において免疫応答を引き出すための医薬の製造における、有効量の請求項 1 ～ 15 に記載のペプチド複合体または請求項 16 に記載のペプチド、あるいはその薬学的に許容される塩または溶媒和物、あるいは有効量の請求項 17 に記載の薬学的組成物の使用。

## 【請求項 20】

請求項 1 に記載のペプチド複合体を作製するための方法であって、前記方法が、

(A) 脂質含有複合パートナーと、アミノ酸包含複合パートナーとを、前記脂質含有複合パートナーを前記アミノ酸包含複合パートナーに複合するのに有効な条件下で、炭素 - 炭素二重結合のチオールでのヒドロチオール化によって、反応させる工程、ここで前記方法は、前記アミノ酸複合体の前記アミノ酸をアミノ酸またはペプチドに連結して、ペプチド複合体を得ることを更に含み、前記ペプチド複合体は、1 つ以上の E B V L M P 2 エピトープを含む；又は

(B) 脂質含有複合パートナーと、ペプチド包含複合パートナーとを、前記脂質含有パートナーを前記ペプチド包含複合パートナーに複合するのに有効な条件下で、炭素 - 炭素二重結合のチオールでのヒドロチオール化によって、反応させる工程、ここで前記ペプチド包含複合パートナーは、1 つ以上の E B V L M P 2 エピトープを含む；又は

(C) 脂質付加 ( l i p i d i d a t e d ) アミノ酸またはペプチドを取得し、前記脂質付加アミノ酸またはペプチドを 1 つ以上のアミノ酸又はペプチドに連結することにより、ペプチド複合体を取得する工程、ここで前記ペプチド複合体は、1 つ以上の E B V L M P 2 エピトープを含む；

を含む、  
方法。