

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-527690

(P2019-527690A)

(43) 公表日 令和1年10月3日(2019.10.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	G 4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/64 (2017.01)	A 6 1 K 47/64	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 50 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-503702 (P2019-503702)
 (86) (22) 出願日 平成29年7月27日 (2017. 7. 27)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年3月22日 (2019. 3. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/044244
 (87) 国際公開番号 WO2018/022933
 (87) 国際公開日 平成30年2月1日 (2018. 2. 1)
 (31) 優先権主張番号 62/367, 528
 (32) 優先日 平成28年7月27日 (2016. 7. 27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 516080655
 オービーアイ ファーマ, インコーポレイ
 テッド
 台湾, 11503 タイペイ シティ, ナ
 ンカン ディストリクト, ユエン-チュウ
 ストリート 3, 19エフ, ルーム ダ
 ブリュ-1907
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫原性／治療用グリカン組成物およびその使用

(57) 【要約】

本開示は、G l o b oシリーズ抗原 (S S E A - 4、G l o b o H、またはS S E A - 3) 糖コンジュゲート、および治療用アジュバント (O B I - 8 2 1またはO B I - 8 3 4) を含む免疫原性／治療用組成物、ならびに、がんなどの増殖性疾患の処置のためのそのの作製方法および使用方法を包含する。治療用コンジュゲートは、担体に連結した抗原を含む。特に、治療用コンジュゲートは、リンカーを介して連結したS S E A - 4、G l o b o H、またはS S E A - 3部分、およびK L H部分サブユニットを含む。治療用組成物は、部分的には、体の、損傷を受けた細胞またはがん細胞などの異常な細胞によって生じる危険から免疫系を通じて自身を保護する天然の能力を高めるためのがんワクチン (一価、二価、または三価のワクチン) として作用することが想定されている。

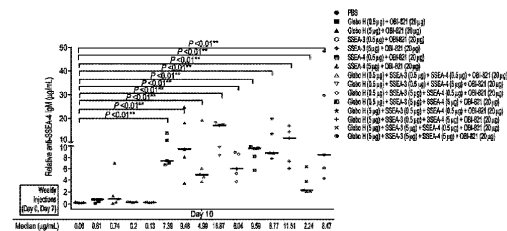


FIG. 6B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 ~ 20 個のキーホールリンペットヘモシアニン (K L H) 部分と共有結合により連結した複数のステージ特異的胎児性抗原 - 4 (S S E A - 4) 部分を含む組成物であって、前記 S S E A - 4 部分が、前記 K L H 部分と 1 個または複数のアミノ酸残基において共有結合により結合している、組成物。

【請求項 2】

前記アミノ酸残基がリジンである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記 S S E A - 4 部分が (N e u 5 A c 2 3 G a l 1 3 G a l N A c 1 3 G a l 1 4 G a l 1 4 G l c 1) を含む、請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 4】

前記 S S E A - 4 部分が、キーホールリンペットヘモシアニン (K L H) 部分サブユニットと、p - ニトロフェニルリンカー、4 - (4 - N - マレイミドメチル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシルヒドラジド (M M C C H) リンカー、または 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (M C C a) リンカーを介して共有結合により連結している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

1 ~ 20 個のキーホールリンペットヘモシアニン (K L H) 部分と共有結合により連結した複数のステージ特異的胎児性抗原 - 3 (S S E A - 3) 部分を含む組成物であって、前記 S S E A - 3 部分が、前記 K L H 部分と 1 個または複数のアミノ酸残基において共有結合により結合している、組成物。 20

【請求項 6】

前記アミノ酸残基がリジンである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 S S E A - 3 部分が (G a l 1 3 G a l N A c 1 3 G a l 1 4 G a l 1 4 G l c 1) を含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 S S E A - 3 部分が、キーホールリンペットヘモシアニン (K L H) 部分サブユニットと、p - ニトロフェニルリンカー、4 - (4 - N - マレイミドメチル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシルヒドラジド (M M C C H) リンカー、または 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (M C C a) リンカーを介して共有結合により連結している、請求項 5 に記載の組成物。 30

【請求項 9】

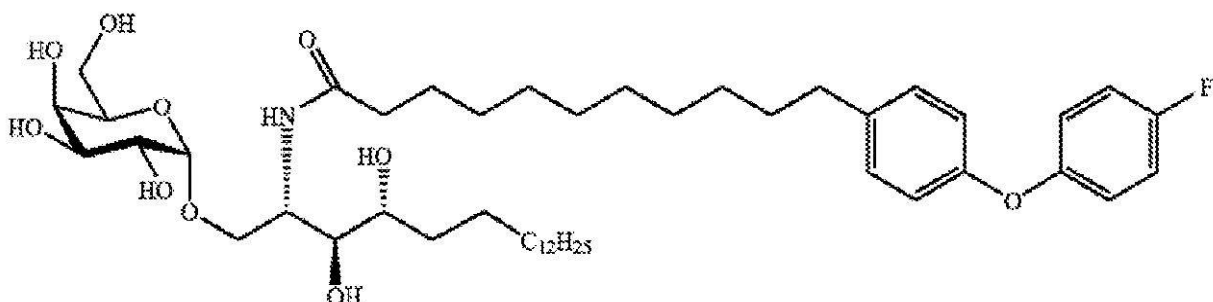
(a) 1 個または複数の K L H 部分サブユニットと共有結合により連結した複数の G l o b o シリーズ抗原部分と、

(b) - ガラクトシル - セラミド (- G a l C e r) アジュバントとを含む、医薬組成物。

【請求項 10】

前記 - G a l C e r アジュバントが以下の構造： 40

【化 15】



を有する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記 K L H 部分が、単量体、二量体、三量体、四量体、五量体、六量体、六量体、七量体、八量体、九量体、十量体、十一量体、十二量体、十三量体、十四量体、十五量体、十六量体、十七量体、十八量体、十九量体、または二十量体を形成し得る、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記 G l o b o シリーズ抗原が、S S E A - 4、G l o b o H、または S S E A - 3 である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

(a) 1 個または複数の K L H 部分サブユニットと共有結合により連結した複数の G l o b o シリーズ抗原部分と、

(b) O B I - 8 2 1 アジュバントと
を含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記 K L H 部分が、単量体、二量体、三量体、四量体、五量体、六量体、六量体、七量体、八量体、九量体、十量体、十一量体、十二量体、十三量体、十四量体、十五量体、十六量体、十七量体、十八量体、十九量体、または二十量体を形成し得る、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記 G l o b o シリーズ抗原が、S S E A - 4、G l o b o H、または S S E A - 3 である、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

(a) 1 個もしくは複数の G l o b o シリーズ抗原またはその免疫原性断片と、

(b) 担体タンパク質と
を含むワクチンであって、

前記担体タンパク質と共有結合により連結した前記 G l o b o シリーズ抗原が、p - ニトロフェニルリンカー、4 - (4 - N - マレイミドメチル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシヒドラジド (M M C C H) リンカー、または 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (M C C a) リンカーによって連結している、ワクチン。

【請求項 1 7】

前記担体タンパク質が、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、またはキーホールリンペットヘモシアニン (K L H) を含む、請求項 1 6 に記載のワクチン。

【請求項 1 8】

前記ジフテリア毒素が、ジフテリア毒素交差反応物質 1 9 7 (D T - C R M 1 9 7) である、請求項 1 7 に記載のワクチン。

【請求項 1 9】

前記 G l o b o シリーズ抗原が、S S E A - 4、G l o b o H、または S S E A - 3 である、請求項 1 6 に記載のワクチン。

【請求項 2 0】

S S E A - 4、G l o b o H、および S S E A - 3 から選択される前記抗原のうちの 1 個または複数に対する一価、二価、または三価のワクチンである、請求項 1 6 に記載のワクチン。

【請求項 2 1】

治療または診断に使用するためのモノクローナル抗体を産生するために、対象において抗体を誘導する方法であって、前記対象に、有効量の請求項 1 ~ 1 5 に記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 2 2】

前記対象がヒトまたは非ヒト哺乳動物である、請求項 2 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 23】

がんの処置を必要とする患者においてがんを処置する方法であって、前記患者に、治療有効量の請求項 1 ~ 15 に記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 24】

前記がんが、肉腫、皮膚がん、白血病、リンパ腫、脳がん、肺がん、乳がん、口腔がん、食道がん、胃がん、肝がん、胆管がん、膵がん、結腸がん、腎がん、子宮頸がん、卵巣がん、または前立腺がんである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記がんが、G l o b o シリーズ抗原を発現するがんである、請求項 24 に記載の方法。

10

【請求項 26】

前記 G l o b o シリーズ抗原が、S S E A - 4、G l o b o H、または S S E A - 3 である、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

免疫反応の誘導または増強を必要とする対象において、免疫反応を誘導または増強する方法であって、

免疫原的に有効な量の、請求項 16 に記載のワクチンを含む薬学的に許容される担体を投与するステップと、

以下：

(a) 2 回もしくはそれよりも多くの回数、前記ワクチンを投与すること、

20

(b) 2 回の逐次的な投与間の時間間隔および / もしくは投薬量レジメンを調節すること、

(c) 投与経路を調節すること、および / もしくは投与の注射部位を変更すること、または

(d) G l o b o シリーズ抗原 (G l o b o H、S S E A - 3、S S E A - 4) を含む他の組成物と組み合わせること

から選択される手順のうちの 1 つまたは複数とを含む、方法。

【請求項 28】

注射が、免疫応答増強剤の添加によって変更および / または追加補充され得る、請求項 27 に記載の方法。

30

【請求項 29】

前記対象がヒトである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記有効な量が約 0 . 0 1 μ g ~ 約 2 5 0 m g である、請求項 27 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願への相互参照

この出願は、2016年7月27日に出願された米国仮特許出願第 62 / 367, 528 号の優先権を主張する。上記出願の全体は、参考として本明細書に援用される。

40

【0002】

本開示は、がん免疫療法のための組成物および方法、特に抗がん免疫応答を引き出すことができる免疫原性 / 治療用糖コンジュゲートを対象とする。

【背景技術】**【0003】**

多数の表面炭水化物が、悪性腫瘍細胞において発現している。例えば、G l o b o H (F u c 1 2 G a l 1 3 G a l N A c 1 3 G a l 1 4 G a l 1 4 G l c) は、様々な上皮がんにおいて過剰発現することが示されており、乳がんおよび小細胞肺癌における腫瘍侵襲性および予後不良と関連する。これまでの研究は、G l o b o H およびステージ特異的胎児性抗原 3 (S S E A - 3、G b 5 と呼ばれる) (G a l

50

1 3Gal1NAc 1 3Gal 1 4Gal 1 4Glc 1) が乳がん細胞および乳がん幹細胞において観察されたことを示している(WW Changら、「Expression of Globo H and SSEA-3 in breast cancer stem cells and the involvement of fucosyl transferases 1 and 2 in Globo H synthesis.」PNAS、105巻(33号):11667~11672頁、2008年)。SSEA-4(ステージ特異的胎児性抗原-4)、すなわち六糖(Neu5Ac 2 3Gal 1 3GalNAc 1 3Gal 1 4Gal 1 4Glc 1)は、多能性ヒト胚性幹細胞の細胞表面マーカーとして一般的に使用されており、間葉系幹細胞の単離、および神経前駆細胞の濃縮に使用されている(Kannagi Rら、EMBO J、2巻:2355~2361頁、1983年)。これまでの研究は、ステージ特異的胎児性抗原-4(SSEA-4)が、多形性膠芽腫および他のがんにおいて、有望な治療標的となり得ることを示している(WW Changら、PNAS、111巻(7号):2482~2487頁、2014年)。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】WW Changら、PNAS(2008年)105巻(33号):11667~11672頁

【非特許文献2】Kannagi Rら、EMBO J(1983年)2巻:2355~2361頁

20

【非特許文献3】WW Changら、PNAS(2014年)111巻(7号):2482~2487頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書において開示されるように、Globoシリーズ抗原(Globo H、SSEA-3、およびSSEA-4)が、がん細胞を特有の標的とし、治療薬ががん細胞を効果的に標的とするようにできることが認識された。

したがって、本開示は、一般に、Globoシリーズ抗原(SSEA-4、Globo HおよびSSEA-3)を含む治療用かつ/または予防用組成物、ならびに、免疫療法薬、ワクチン、剤形、キット、および製造の方法、およびその取扱いを包含する。

30

【0006】

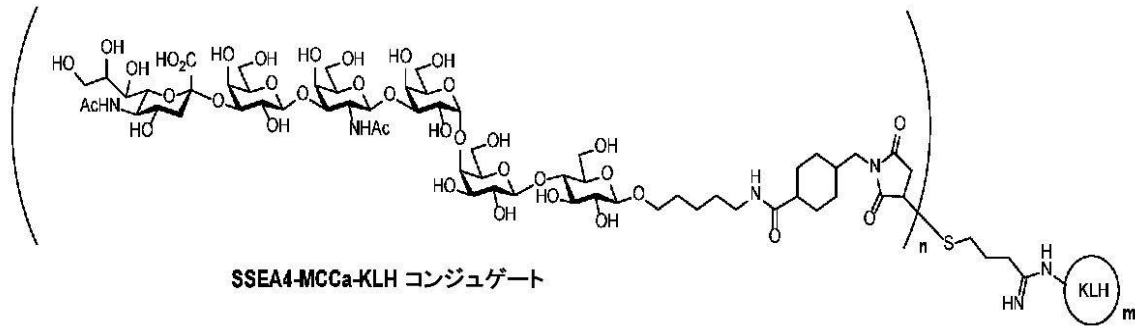
一実施形態では、本発明は、担体部分、例えばキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)またはジフテリア毒素交差反応物質197(DT-CRM197)部分サブユニットに、p-ニトロフェニルリンカー、4-(4-N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシヒドラジド(MMCCCH)リンカー、または4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシレート(MCCa)リンカーを介して共有結合により連結したGloboシリーズ抗原(SSEA-4、Globo H、またはSSEA-3)部分を含む単離された治療用コンジュゲートを包含する。

40

【0007】

別の例示的な実施形態では、本発明は、以下の一般構造:

【化 1】



10

(式中、 n は、独立に、約1～約3000の整数であり、 m は、独立に、約1～約20の整数である)を有する単離された免疫原性/治療用コンジュゲートを包含する。ある特定の実施形態では、 m が1を超える場合、KLH部分は凝集して多量体構造を形成し得る。ある特定の実施形態では、凝集は共有結合的結合である。ある特定の他の実施形態では、凝集は共有結合的結合ではない(例えば、凝集はH-結合または疎水性相互作用によって形成される)。ある特定の実施形態では、単量体KLH部分(すなわち、 $m=1$ の場合)は、約1～約150個のSSEA-4部分を含み得る。ある特定の実施形態では、二量体KLH部分(すなわち、 $m=2$ の場合)は、約1～約300個のSSEA-4部分を含み得る。ある特定の実施形態では、三量体KLH部分(すなわち、 $m=3$ の場合)は、約1～約450個のSSEA-4部分を含み得る。ある特定の実施形態では、四量体KLH部分(すなわち、 $m=4$ の場合)は、約1～約600個のSSEA-4部分を含み得る。ある特定の実施形態では、五量体KLH部分(すなわち、 $m=5$ の場合)は、約1～約750個のSSEA-4部分を含み得る。ある特定の実施形態では、六量体KLH部分(すなわち、 $m=6$ の場合)は、約1～約900個のSSEA-4部分を含み得る。ある特定の実施形態では、二十量体KLH部分(すなわち、 $m=20$ の場合)は、約1～約3000個のSSEA-4部分を含み得る。

20

【0008】

本明細書において開示される任意の態様では、免疫原性/治療用コンジュゲートは、1個もしくは複数のDT-CRM197部分、または任意の他の好適な免疫原性部分、あるいはそれらの組み合わせを含み得る。

30

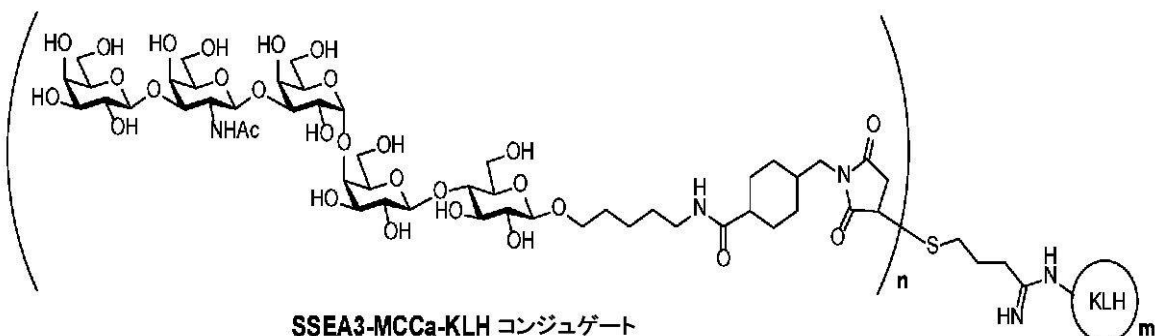
【0009】

一実施形態では、SSEA-4部分は、(Neu5Ac 2 3Gal 1 3GalNAc 1 3Gal 1 4Gal 1 4Glc 1)を含む。さらなる実施形態では、KLH部分サブユニットは、KLH-1部分もしくはKLH-2部分、またはそれらの組み合わせである。本明細書で使用される場合、「KLH」という用語は、KLH-1、KLH-2、および/またはそれらの組み合わせを指す。

【0010】

別の例示的な実施形態では、本発明は、以下の一般構造：

【化 2】



40

50

(式中、 n は、独立に、約1～約3000の整数であり、 m は、独立に、約1～約20の整数である)を有する単離された免疫原性/治療用コンジュゲートを包含する。ある特定の実施形態では、 m が1を超える場合、KLH部分は凝集して多量体構造を形成し得る。ある特定の実施形態では、凝集は共有結合である。ある特定の他の実施形態では、凝集は共有結合ではない(例えば、凝集はH-結合または疎水性相互作用によって形成される)。ある特定の実施形態では、単量体KLH部分(すなわち、 $m=1$ の場合)は、約1～約150個のSSEA-3部分を含み得る。ある特定の実施形態では、二量体KLH部分(すなわち、 $m=2$ の場合)は、約1～約300個のSSEA-3部分を含み得る。ある特定の実施形態では、三量体KLH部分(すなわち、 $m=3$ の場合)は、約1～約450個のSSEA-3部分を含み得る。ある特定の実施形態では、四量体KLH部分(すなわち、 $m=4$ の場合)は、約1～約600個のSSEA-3部分を含み得る。ある特定の実施形態では、五量体KLH部分(すなわち、 $m=5$ の場合)は、約1～約750個のSSEA-3部分を含み得る。ある特定の実施形態では、六量体KLH部分(すなわち、 $m=6$ の場合)は、約1～約900個のSSEA-3部分を含み得る。ある特定の実施形態では、二十量体KLH部分(すなわち、 $m=20$ の場合)は、約1～約3000個のSSEA-3部分を含み得る。

10

20

30

40

50

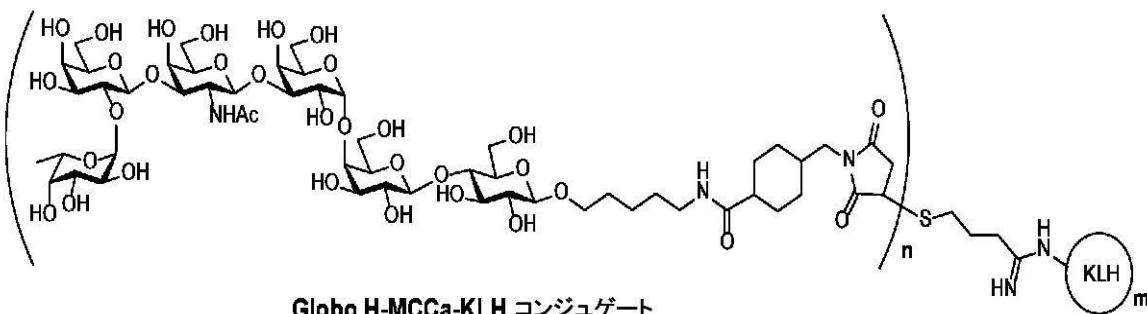
【0011】

一実施形態では、SSEA-3部分は、(Gal 1 3GalNAc 1 3Gal 1 4Gal 1 4Glc 1)を含む。さらなる実施形態では、KLH部分サブユニットは、KLH-1部分もしくはKLH-2部分、またはそれらの組み合わせである。本明細書で使用される場合、「KLH」という用語は、KLH-1、KLH-2、および/またはそれらの組み合わせを指す。

【0012】

別の例示的な実施形態では、本発明は、以下の一般構造：

【化3】



(式中、 n は、独立に、約1～約3000の整数であり、 m は、独立に、約1～約20の整数である)を有する単離された免疫原性/治療用コンジュゲートを包含する。ある特定の実施形態では、 m が1を超える場合、KLH部分は凝集して多量体構造を形成し得る。ある特定の実施形態では、凝集は共有結合である。ある特定の他の実施形態では、凝集は共有結合ではない(例えば、凝集はH-結合または疎水性相互作用によって形成される)。ある特定の実施形態では、単量体KLH部分(すなわち、 $m=1$ の場合)は、約1～約150個のGlobo H部分を含み得る。ある特定の実施形態では、二量体KLH部分(すなわち、 $m=2$ の場合)は、約1～約300個のGlobo H部分を含み得る。ある特定の実施形態では、三量体KLH部分(すなわち、 $m=3$ の場合)は、約1～約450個のGlobo H部分を含み得る。ある特定の実施形態では、四量体KLH部分(すなわち、 $m=4$ の場合)は、約1～約600個のGlobo H部分を含み得る。ある特定の実施形態では、五量体KLH部分(すなわち、 $m=5$ の場合)は、約1～約750個のGlobo H部分を含み得る。ある特定の実施形態では、六量体KLH部分(すなわち、 $m=6$ の場合)は、約1～約900個のGlobo H部分を含み得る。ある特定の実施形態では、二十量体KLH部分(すなわち、 $m=20$ の場合)は、約1～約3000個のGlobo H部分を含み得る。

【0013】

一実施形態では、G l o b o H 部分は、(F u c 1 2 G a l 1 3 G a l N A c 1 3 G a l 1 4 G a l 1 4 G l c) を含む。さらなる実施形態では、K L H 部分サブユニットは、K L H - 1 部分または K L H - 2 部分またはそれらの組合せである。本明細書で使用される場合、「K L H」という用語は、K L H - 1、K L H - 2、および / またはそれらの組合せを指す。

【0014】

本発明の別の実施形態は、K L H 部分サブユニットを含む医薬組成物であって、各 K L H 部分サブユニットが、キーホールリンペットヘモシアニン (K L H) 部分サブユニットと共有結合により連結した 1 個または複数の G l o b o シリーズ抗原部分を含む医薬組成物を包含する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも 2 個の K L H 部分サブユニットの二量体を含み、各 K L H 部分サブユニットは、K L H 部分サブユニットと共有結合により連結した 1 個または複数の G l o b o シリーズ抗原部分を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも 3 個の K L H 部分サブユニットの三量体を含み、各 K L H 部分サブユニットは、K L H 部分サブユニットと共有結合により連結した 1 個または複数の G l o b o シリーズ抗原部分を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも 4 個の K L H 部分サブユニットを含み、各 K L H 部分サブユニットは、K L H 部分サブユニットと共有結合により連結した 1 個または複数の G l o b o シリーズ抗原部分を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、K L H 部分サブユニット (例えば、単量体、二量体、三量体、四量体、五量体、六量体など) の混合物を含み、各 K L H 部分サブユニットは、K L H 部分サブユニットと共有結合により連結した多数の G l o b o シリーズ抗原部分を含む。

10

20

【0015】

ある特定の実施形態では、ある特定の例示的な組成物の実施形態およびその使用方は、本明細書に記載されている他の代表的な化合物および / または組成物の実施形態の任意の 1 つまたは複数を含んでもよく、これらが排除されてもよい (例えば条件付きで除く) 。

【0016】

別の実施形態では、医薬組成物は、アジュバントを含む。本明細書で使用される場合、「免疫学的アジュバント (i m m u n o l o g i c a d j u v a n t) 」という用語は、免疫原と併せて使用される、免疫原に対する免疫応答を増強または改変する物質を指す。具体的には、「アジュバント」および「免疫アジュバント (i m m u n o a d j u v a n t) 」という用語は、本発明では互換的に使用され、宿主に単独で投与された場合には非免疫原性であり得るが、別の抗原と共同で投与されるとその抗原に対する宿主の免疫応答を強化する化合物または混合物を指す。アジュバントにより媒介される免疫応答の増強および / または持続時間の延長は、これだけに限定することなく、以下のうちの 1 つまたは複数を含めた当技術分野で公知の任意の方法によって評価することができる：(i) アジュバント / 抗原組合せを用いた免疫に应答して産生される抗体の数が、抗原を単独で用いた免疫に应答して産生される抗体の数よりも増加すること；(i i) 抗原またはアジュバントを認識する T 細胞の数が増加すること；および (i i i) 1 つまたは複数の I 型サイトカインのレベルが上昇すること。

30

40

【0017】

アジュバントは、抗原を含む医薬組成物もしくはワクチン組成物の一部として、または抗原を含有する第 2 の組成物と共同で投与される別の製剤として投与することができる。これらの組成物のいずれにおいても、スフィンゴ糖脂質 (G S L) を他のアジュバントおよび / または賦形剤 / 担体と組み合わせることができる。これらの他のアジュバントとしては、これだけに限定されないが、完全フロイントアジュバント、不完全フロイントアジュバント、M F 5 9、または S A F などの、油乳剤および乳化剤 (e m u l s i f i e r) に基づくアジュバント；水酸化アルミニウム (ミョウバン)、リン酸アルミニウムまたはリン酸カルシウムなどの無機ゲル；コレラ毒素 (C T)、百日咳毒素、E s c h e r i

50

chia coli 易熱性毒素 (LT)、突然変異毒素 (例えば、LT K 63 または LT R 72)、Bacille Calmette - Guérin (BCG)、Corynebacterium parvum、DNA CpG モチーフ、ムラミルジペプチド、またはモノホスホリルリピド A などの、微生物由来のアジュバント；免疫刺激複合体 (ISCOM)、リボソーム、生分解性マイクロスフェア、またはサポニン (例えば、QS - 21) などの粒子アジュバント；IFN - 、IL - 2、IL - 12 または GM - CSF などのサイトカイン；非イオン性ブロック共重合体、ムラミルペプチド類似体 (例えば、N - アセチル - ムラミル - L - トレオニル - D - イソグルタミン [thr - MDP]、N - アセチル - ノル - ムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミン、N - アセチルムラミル - L - アラニル - D - イソグルタミニル - L - アラニン - 2 - [1' - 2' - ジバルミトイル - sn - グリセロ - 3 - ヒドロキシホスホリルオキシ] - エチルアミン)、ポリホスファゼン、または合成ポリヌクレオチドなどの合成アジュバント、ならびに、リゾレシチン、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、炭化水素乳剤、またはキーホールリンペットヘモシアニン (KLH) などの表面活性物質、Toll 様受容体分子、LP S、リポタンパク質、リポペプチド、フラジェリン、二本鎖 RNA、ウイルス DNA、非メチル化 CpG アイランド、レバミソール、カルメット - ゲラン桿菌、イソプリノシン、Zadaxin、PD - 1 アンタゴニスト、PD - 1 抗体、CTLA アンタゴニスト、CTLA 抗体、インターロイキン、サイトカイン、GM - CSF、糖脂質、アルミニウム塩に基づくもの、リン酸アルミニウム、ミョウバン、水酸化アルミニウム、リボソーム、TLR 2 アゴニスト、リポペプチド、ナノ粒子、モノホスホリルリピド A、OBI - 821 アジュバント、サポニン、OBI - 834 アジュバント、C34 アジュバント、水中油型ナノ乳剤、ならびに細菌様粒子が挙げられる。これらの追加的なアジュバントは、ヒトにおける使用に関して薬学的に許容されるものでもあることが好ましい。

【0018】

別の実施形態では、医薬組成物は、IL - 2、IL - 12、IL - 18、IL - 2、IFN - 、TNF、IL - 4、IL - 10、IL - 13、IL - 21、GM - CSF および TGF - からなる群から選択されるサイトカインを含む。さらなる実施形態では、医薬組成物は、ケモカインを含む。

【0019】

さらなる実施形態では、免疫原性 / 治療剤は、医薬組成物として投与される。

【0020】

さらに別の実施形態では、医薬組成物は、モノクローナル抗体、化学療法薬、ホルモン治療剤、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害性 / 細胞増殖抑制剤、抗新生物剤、抗増殖剤、抗 mTOR 剤、抗 Her 2 剤、抗 EGFR 剤、プレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG - CoA 還元酵素阻害剤、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、血管新生阻害剤、ベパシズマブ、細胞増殖および生存シグナル伝達経路の阻害剤、アポトーシス誘導剤、細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤、受容体チロシンキナーゼ (RTK) に干渉する薬剤、インテグリン遮断薬、NSAID、PPAR アゴニスト、固有の多剤耐性 (MDR) の阻害剤、制吐剤、貧血の処置に有用な薬剤、好中球減少の処置に有用な薬剤、免疫増強性薬、ビスホスホネート (biphosphonate)、アロマターゼ阻害剤、新生細胞の最終分化を誘導する薬剤、 - セレクターゼ阻害剤、がんワクチン (例えば、能動免疫療法)、モノクローナル抗体治療薬 (例えば、受動免疫療法)、およびそれらの任意の組合せを含む。

【0021】

別の実施形態では、本発明の治療用組成物は、PD - 1 / PD - L1 阻害剤 (細胞傷害性 T 細胞リンパ球 (CTL) 免疫療法)、CTLA - 4 免疫療法、CDK 4 / 6 阻害剤 (標的療法)、PI3K 阻害剤 (標的療法)、mTOR 阻害剤 (標的療法)、AKT 阻害剤 (標的療法)、Pan - Her 阻害剤 (標的療法) をさらに含んでよい。これらの阻害剤は、それぞれのモノクローナル抗体も生成されるように改変することができる。そのような抗体は、本発明の治療用組成物に含めることができる。

【 0 0 2 2 】

別の実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される担体を含む。さらなる実施形態では、医薬組成物は、がんワクチンである。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与用に製剤化される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、筋肉内投与用に製剤化される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、動脈内投与用に製剤化される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与用に製剤化される。

【 0 0 2 3 】

付属の図面をその後の詳細な説明と併せて考慮して、参照することにより、本発明のより完全な理解を得ることができる。図面に例示されている実施形態は、単に本発明を例証することを意図するものであり、例示されている実施形態に本発明を限定するものとは解釈されるべきではない。

10

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 4 】

【図 1 - 1】図 1 A は、多角度レーザー散乱分光法 (M A L S) を検出器として使用した、K L H のサイズ排除クロマトグラフィー (S E C) の結果を示す。図 1 B は、S E C - M A L S を使用した、K L H の質量分布分析を示す。

【図 1 - 2】同上。

【 0 0 2 5 】

【図 2 - 1】図 2 は、S E C - M A L S を使用した、S S E A - 4 - K L H 糖コンジュゲート (図 2 A) 、G l o b o H - K L H 糖コンジュゲート (図 2 B) 、および S S E A - 3 - K L H 糖コンジュゲート (図 2 C) の質量分布分析を示す。

20

【図 2 - 2】同上。

【図 2 - 3】同上。

【 0 0 2 6 】

【図 3 - 1】図 3 A および図 3 B は、O B I - 8 2 1 アジュバントを伴う種々の用量の S S E A - 4 - K L H および S S E A - 4 - D T の一価ワクチンによって誘導された 5 匹の個別のマウスからの抗 S S E A - 4 I g M レベルと濃度中央値の結果を示す。図 3 C および図 3 D は、O B I - 8 2 1 アジュバントを伴う種々の用量の S S E A - 4 - K L H および S S E A - 4 - D T の一価ワクチンによって誘導された抗 S S E A - 4 I g G レベルの結果を示す。

30

【図 3 - 2】同上。

【図 3 - 3】同上。

【図 3 - 4】同上。

【 0 0 2 7 】

【図 4 - 1】図 4 A および図 4 B は、O B I - 8 3 4 アジュバントを伴う種々の用量の S S E A - 4 - K L H および S S E A - 4 - D T の一価ワクチンによって誘導された 5 匹の個別のマウスからの抗 S S E A - 4 I g M レベルと濃度中央値の結果を示す。図 4 C および図 4 D は、O B I - 8 3 4 アジュバントを伴う種々の用量の S S E A - 4 - K L H および S S E A - 4 - D T の一価ワクチンによって誘導された抗 S S E A - 4 I g G レベルの結果を示す。

40

【図 4 - 2】同上。

【図 4 - 3】同上。

【図 4 - 4】同上。

【 0 0 2 8 】

【図 5 - 1】図 5 は、O B I - 8 2 1 アジュバントを伴う二価ワクチン (G l o b o H - K L H と組み合わせた S S E A - 4 - K L H の糖コンジュゲート) によって誘導された免疫原性の結果を示す。図 5 A は、抗 G l o b o H I g M レベルの結果を示し、図 5 B は、抗 S S E A - 3 I g M レベルの結果を示し、図 5 C は、抗 S S E A - 4 I g M レベルの結果を示す。図 5 D は、抗 G l o b o H I g G レベルの結果を示す。図 5 E は、抗 S S E A - 3 I g G レベルの結果を示し、図 5 F は、抗 S S E A - 4 I g G レ

50

ベルの結果を示す。

【図5 - 2】同上。

【図5 - 3】同上。

【図5 - 4】同上。

【図5 - 5】同上。

【図5 - 6】同上。

【0029】

【図6 - 1】図6は、OBI - 821アジュバントを伴う三価ワクチン(SSEA - 4 - KLH + Globo H - KLH + SSEA - 3 - KLH糖コンジュゲート)によって誘導された免疫原性の結果を示す。図6Aは、抗Globo H IgMレベルの結果を示し、図6Bは、抗SSEA - 4 IgMレベルの結果を示す。図6Cは、抗Globo H IgGレベルの結果を示し、図6Dは、抗SSEA - 4 IgGレベルの結果を示す。

10

【図6 - 2】同上。

【図6 - 3】同上。

【図6 - 4】同上。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本発明の実施には、別段の指定のない限り、当技術分野の技術の範囲内に入る分子生物学、微生物学、および免疫学の従来技法を用いる。そのような技法は、文献において十分に説明されている。例えば、Molecular Cloning A Laboratory Manual、第2版、Sambrook、FritschおよびManiatis編(Cold Spring Harbor Laboratory Press、1989年)；DNA Cloning、I巻およびII巻(D. N. Glover編、1985年)；Culture Of Animal Cells(R. I. Freshney、Alan R. Liss, Inc.、1987年)；Immobilized Cells And Enzymes(IRL Press、1986年)；B. Perbal、A Practical Guide To Molecular Cloning(1984年)；Methods In Enzymology全巻(Academic Press, Inc.、N.Y.)；Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells(J. H. MillerおよびM. P. Calos編、1987年、Cold Spring Harbor Laboratory)；Methods In Enzymology、154巻および155巻(Wuら編)、Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology(MayerおよびWalker編、Academic Press、London、1987年)；Antibodies: A Laboratory Manual、HarlowおよびLanes(Cold Spring Harbor Laboratory Press、1988年)；ならびにHandbook Of Experimental Immunology、I~IV巻(D. M. WeirおよびC. C. Blackwell編、1986年)を参照されたい。

20

30

40

【0031】

抗体を引き出すための、合成炭水化物コンジュゲートの使用は、1929年にGoebelおよびAveryによって最初に実証された(Goebel, W. F.、およびAvery, O. T.、J. Exp. Med.、1929年、50巻、521頁；Avery, O. T.、およびGoebel, W. F.、J. Exp. Med.、1929年、50巻、533頁)。炭水化物がベンゼンジアゾニウム配糖体を介して担体タンパク質に連結された。合成抗原を用いたウサギの免疫により、ポリクローナル抗体が生成された。他の研究者ら(Allen, P. Z.、およびGoldstein, I. J.、Biochemistry、1967年、6巻、3029頁；Ru

50

de, E., および Delius, M. M., Carbohydr. Res., 1968年、8巻、219頁; Himmelspach, K.ら、Eur. J. Immunol., 1971年、1巻、106頁; Fielder, R. J.ら、J. Immunol., 1970年、105巻、265頁)により、炭水化物とタンパク質担体をコンジュゲーションするための同様の技法が開発された。

【0032】

腫瘍細胞の公知の標的作用物質を特異的に標的とするために、ワクチン接種から生じる能動免疫療法において糖コンジュゲートを使用することができる。炭水化物抗原に対する応答には、通常、腫瘍に対する体の拒絶反応を補助するT細胞の使用が関与しない。コンジュゲートを用いたワクチン接種の結果としての完全な腫瘍拒絶反応の確率は可能性が低いと考えられるが、そのような処置により、免疫サーベイランスが高められ、新しい腫瘍コロニーの再発が低下し得る。(Dennis, J., Oxford Glycosystems Glyconews Second, 1992年; Lloyd, K. O., Specific Immunotherapy of Cancer with Vaccines, 1993年, New York Academy of Sciences, 50~58頁)。ToyokuniおよびSinghalは、測定可能なIgG力価を刺激する合成糖コンジュゲートについて記載しており、(Toyokuni, T.ら、J. Am. Chem. Soc., 1994年、116巻、395頁)、IgG応答は一般にヘルパーT細胞の関与を伴うので、これは有意な結果である。

10

【0033】

したがって、本開示は、SSEA-4の標的となる/それによって媒介される免疫原性/治療用化合物、組成物、および/または医薬製剤組成物、ならびに、免疫療法薬、ワクチン、剤形、キット、および製造の方法、およびその取扱いを対象とする。

20

【0034】

「a(1つの)」または「an(1つの)」という単語の使用は、特許請求の範囲および/または本明細書において「含む(comprising)」という用語と併せて使用される場合、「one(1つの)」を意味し得るが、「1つまたは複数の(one or more)」、「少なくとも1つの(at least one)」、および「1つまたは1つ超の(one or more than one)」という意味とも一致する。

30

【0035】

本出願全体を通して、「約」という用語は、値が、例えば、測定デバイス、値を決定するために用いられる方法に固有の誤差の変動、または試験対象の中に存在する変動を含むことを示すために使用される。一般には、用語は、状況に応じておよそまたは1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%または20%未満の変動性を包含することを意味する。

【0036】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、別段の指定のない限り、置換されていても置換されていなくてもよい1~20個の炭素原子を含有する、例えば、C1~C8またはC1~C4の直鎖状または分枝の一個炭化水素を指す。アルキルの例としては、これだけに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、およびt-ブチルが挙げられる。

40

【0037】

特許請求の範囲における「または(or)」という用語の使用は、択一選択のみを指すまたは択一選択が相互排他的であることが明示されていなければ、「および/または」を意味するために使用されるが、択一選択と「および/または」とを指すに過ぎないとする定義を本開示は支持する。

【0038】

本明細書および請求項(複数可)で使用される場合、「含む(comprising)」

50

」(ならびに「含む(comprise)」および「含む(comprises)」などの、含む(comprising)の任意の形態)、「有する(having)」(ならびに「有する(have)」および「有する(has)」などの、有する(having)の任意の形態)、「含む(including)」(ならびに「含む(include)」および「含む(include)」などの、含む(including)の任意の形態)または「含有する(containing)」(ならびに「含有する(contains)」および「含有する(contain)」などの、含有する(containing)の任意の形態)という単語は、包括的またはオープンエンドであり、追加的な必要でない要素または方法のステップを排除するものではない。本明細書において考察されている任意の実施形態は本発明の任意の方法または組成物に関して実行することができ、逆もまた同じであることが企図されている。さらに、本発明の組成物を使用して本発明の方法を実現することができる。

10

【0039】

「処置すること(Treating)」または「処置すること(treating)」とは、本明細書では、障害、障害の症状、障害に続発する病態、または障害に対する素因を治癒する、緩和する、軽減する、矯正する、防止する、または好転させる目的で、対象に治療用組成物を投与することとみなされる。

【0040】

「有効量」とは、処置される対象において、本明細書に詳述されている医学的に望ましい結果を生じさせることができる、治療用組成物の量である。医学的に望ましい結果は、客観的(すなわち、いくつかの検査またはマーカーによって測定可能である)、または主観的(すなわち、対象が効果の兆候を示すまたは効果を感じる)であってもよい。

20

【0041】

「治療用組成物を用いた処置に適している疾患」とは、本明細書で言及される場合、本明細書に開示されている治療用組成物を投与することによって処置することができる任意の手技、状態、障害、不快および/または疾病を意味する。

【0042】

「増殖性障害」とは、一部の細胞型が過剰に産生され、その結果、健康悪化が生じる障害である。増殖性障害は、良性または悪性であり得る。増殖性障害としては、例えば、がんを挙げることができる。

30

【0043】

本明細書で使用される場合、本明細書に開示されている治療用組成物によって処置することができる「がん」とは、成長の状態が異常な細胞を含む。がん細胞は、正常な制御機構の喪失により特徴付けられ得、したがって、継続的に拡大し、隣接する組織に浸潤し、体の遠位パートに移動し、細胞が栄養分を得るための新しい血管の成長を促進することができる。本明細書で使用される場合、がんは、悪性または良性であり得る。がんは、体内の任意の組織から発生し得る。細胞が成長し増大するにしたがい、細胞は腫瘍と称される組織の塊を形成する。腫瘍という用語は、異常な成長または塊を含み得る。腫瘍は、がん性(悪性)または非がん性(良性)であり得る。がん性腫瘍は、近接する組織に浸潤し、体中に拡散(転移)し得る。しかし、良性腫瘍は、一般に、近接する組織に浸潤せず、体中に拡散しない。がんは、血液および血液形成組織のがん(白血病およびリンパ腫)と「固形」腫瘍とに分けることができる。「固形」腫瘍は、癌腫または肉腫を含み得る。

40

【0044】

本発明の治療用組成物によって処置することができるがんとしては、口腔および咽頭(唇、舌、唾液腺、口腔底、歯肉および他の口、上咽頭、扁桃、中咽頭、下咽頭、他の口腔/咽頭)のがん; 消化器系(食道; 胃; 小腸; 結腸および直腸; 肛門、肛門管、および肛門直腸; 肝臓; 肝内胆管; 胆嚢; 他の胆管; 脾臓; 後腹膜; 腹膜、網、および腸間膜; 他の消化器)のがん; 呼吸器系(鼻腔、中耳、および洞; 喉頭; 肺および気管支; 胸膜; 気管、縦隔、および他の呼吸器)のがん; 中皮腫のがん; 骨および関節; ならびに心臓を含めた軟部組織; 黒色腫および他の非上皮性皮膚がん(skin cancer)を含めた

50

皮膚がん (s k i n c a n c e r) ; カボジ肉腫および乳がん ; 女性生殖器系 (子宮頸部 ; 子宮体 ; 子宮、卵巣 ; 膣 ; 外陰部 ; および他の女性生殖器) のがん ; 男性生殖器系 (前立腺 ; 精巣 ; 陰茎 ; および他の男性生殖器) のがん ; 泌尿器系 (膀胱 ; 腎臓および腎盤 ; 尿管 ; および他の泌尿器) のがん ; 眼および眼窩のがん ; 脳および神経系 (脳 ; および他の神経系) のがん ; 内分泌系 (甲状腺および胸腺を含めた他の内分泌) のがん ; リンパ腫 (ホジキン病および非ホジキンリンパ腫) 、多発性骨髄腫、および白血病 (リンパ球性白血病 ; 骨髄性白血病 ; 単球性白血病 ; および他の白血病) を含めた、部位によって分類されるものが挙げられる。

【 0 0 4 5 】

本発明による治療用組成物に適した標的であり得る、組織型によって分類される他のがんとしては、これだけに限定されないが、新生物、悪性 ; 癌腫、NOS ; 癌腫、未分化型、NOS ; 巨細胞および紡錘細胞癌 ; 小細胞癌、NOS ; 乳頭癌、NOS ; 扁平上皮細胞癌、NOS ; リンパ上皮癌 ; 基底細胞癌、NOS ; 石灰化上皮腫 ; 移行上皮癌、NOS ; 乳頭状移行上皮癌 ; 腺癌、NOS ; ガストリノーマ、悪性 ; 胆管細胞癌 ; 肝細胞癌、NOS ; 混合型肝癌 ; 柱状腺癌 ; 腺様嚢胞癌 ; 腺腫性ポリープ内腺癌 ; 腺癌、家族性大腸ポリポーシス ; 固形癌、NOS ; カルチノイド腫瘍、悪性 ; 細気管支肺胞腺癌 ; 乳頭状腺癌、NOS ; 嫌色素性癌 ; 好酸性癌 ; 好酸性腺癌 ; 好塩基性癌 ; 明細胞腺癌、NOS ; 顆粒細胞癌 ; 濾胞腺癌、NOS ; 乳頭状濾胞状腺癌 ; 非被包性硬化性癌 ; 副腎皮質癌 ; 類内膜癌 ; 皮膚付属器癌 ; アポクリン腺癌 ; 皮脂腺癌 ; 耳垢腺癌 ; 粘膜表皮癌 ; 嚢胞腺癌、NOS ; 乳頭状嚢胞腺癌、NOS ; 乳頭漿液性嚢胞腺癌 ; 粘液性嚢胞腺癌、NOS ; 粘液性腺癌 ; 印環細胞癌 ; 浸潤性導管癌 ; 髄様癌、NOS ; 小葉癌 ; 炎症性癌 ; パジェット病、乳房の ; 腺房細胞癌 ; 腺扁平上皮癌 ; 扁平上皮化生を伴う腺癌 ; 胸腺腫、悪性 ; 卵巣間質腫、悪性 ; 莢膜細胞腫、悪性 ; 顆粒膜細胞腫、悪性 ; 男性ホルモン産生細胞腫、悪性 ; セルトリ細胞腫 ; ライディッヒ細胞腫、悪性 ; 脂質細胞腫、悪性 ; 傍神経節腫、悪性 ; 乳房外傍神経節腫、悪性 ; 褐色細胞腫 ; グロームス血管肉腫 ; 悪性黒色腫、NOS ; 無色素性黒色腫 ; 表在拡大型黒色腫 ; 巨大色素性母斑の悪性黒色腫 ; 類上皮細胞黒色腫 ; 青色母斑、悪性 ; 肉腫、NOS ; 線維肉腫、NOS ; 線維性組織球腫、悪性 ; 粘液肉腫 ; 脂肪肉腫、NOS ; 平滑筋肉腫、NOS ; 横紋筋肉腫、NOS ; 胎児性横紋筋肉腫 ; 胞巣状横紋筋肉腫 ; 間質肉腫、NOS ; 混合腫瘍、悪性、NOS ; ミュラー管混合腫瘍 ; 腎芽腫 ; 肝芽腫 ; 癌肉腫、NOS ; 間葉腫、悪性 ; プレンナー腫瘍、悪性 ; 葉状腫瘍、悪性 ; 滑膜肉腫、NOS ; 中皮腫、悪性 ; 未分化胚細胞腫 ; 胎児性癌、NOS ; 奇形腫、悪性、NOS ; 卵巣甲状腺腫、悪性 ; 絨毛癌 ; 中腎腫、悪性 ; 血管肉腫 ; 血管内皮腫、悪性 ; カボジ肉腫 ; 血管外皮腫、悪性 ; リンパ管肉腫 ; 骨肉腫、NOS ; 傍骨性骨肉腫 ; 軟骨肉腫、NOS ; 軟骨芽細胞腫、悪性 ; 間葉性軟骨肉腫 ; 骨の巨細胞腫 ; ユーイング肉腫 ; 歯源性腫瘍、悪性 ; エナメル芽細胞歯牙肉腫 ; エナメル上皮腫、悪性 ; エナメル芽細胞線維肉腫 ; 松果体腫、悪性 ; 脊索腫 ; 神経膠腫、悪性 ; 上衣腫、NOS ; 星状細胞腫、NOS ; 原形質性星状細胞腫 ; 線維性星細胞腫 ; 星状芽細胞腫 ; 神経膠芽腫、NOS ; 乏突起膠腫、NOS ; 乏突起膠芽腫 ; 原始神経外胚葉性 ; 小脳肉腫、NOS ; 神経節芽細胞腫 ; 神経芽細胞腫、NOS ; 網膜芽細胞腫、NOS ; 嗅神経原性腫瘍 ; 髄膜腫、悪性 ; 神経線維肉腫 ; 神経鞘腫、悪性 ; 顆粒細胞腫、悪性 ; 悪性リンパ腫、NOS ; ホジキン病、NOS ; ホジキン ; 側肉芽腫、NOS ; 悪性リンパ腫、小リンパ球性 ; 悪性リンパ腫、大細胞、びまん性 ; 悪性リンパ腫、濾胞性、NOS ; 菌状息肉腫 ; 他の指定の非ホジキンリンパ腫 ; 悪性組織球増殖症 ; 多発性骨髄腫 ; 肥満細胞肉腫 ; 免疫増殖性小腸疾患 ; 白血病、NOS ; リンパ性白血病、NOS ; 形質細胞白血病 ; 赤白血病 ; リンパ肉腫細胞性白血病 ; 骨髄性白血病、NOS ; 好塩基球性白血病 ; 好酸球性白血病 ; 単球性白血病、NOS ; 肥満細胞性白血病 ; 巨核芽球性白血病 ; 骨髄肉腫 ; およびヘアリー細胞白血病が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

本明細書で定義される「上皮がん」とは、上皮または関連する皮膚の組織、管腔臓器、および他の器官から発生するがん (複数可) を指す。上皮がんとしては、これだけに限定されないが、乳がん、肺がん、肝がん、頬側がん、胃がん (s t o m a c h c a n c e

10

20

30

40

50

r)、結腸がん、鼻咽頭がん、皮膚がん(dermal cancer)、腎がん、脳腫瘍、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がん、腸がん、膵がん、および膀胱がんが挙げられる。

【0047】

「患者」または「対象」とは、本明細書で使用される場合、がんなどの増殖性疾患と診断されたまたはそれを有する疑いがあるまたはそれが発生している哺乳動物の対象を指す。例示的な患者は、がんなどの増殖性疾患が発生する可能性があるヒト、類人猿、イヌ、ブタ、ウシ、ネコ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、齧歯類および他の哺乳動物であり得る。

【0048】

本明細書で使用される場合、「実質的に精製された」または「実質的に単離された」とは、そのネイティブな状態では通常付随する実質的に全ての他の分子から分離された状態にある分子(例えば、化合物)を指す。実質的に精製された分子は、調製物中に存在する優勢な種であることが好ましい。特に、実質的に精製された分子は、天然の混合物中に存在する他の分子(溶媒を除く)を、60%を超えて含まず、好ましくは75%含まず、あるいは85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、もしくは99.5%含んでいなくてもよい、または列挙された任意の2つの百分率の間の任意の範囲で含んでいなくてもよい。一部の実施形態では、実質的に精製された分子は、天然の混合物中に存在する他の分子(溶媒を除く)を、より好ましくは90%含まず、最も好ましくは95%含んでいない。「実質的に精製された」または「実質的に単離された」という用語は、それらの天然の状態において存在する分子または物質を含むものではない。ある特定の実施形態では、「実質的に精製された」または「実質的に単離された」という用語は、1個のKLH部分を別のKLH部分から精製する(例えば、KLH二量体部分をKLH三量体部分から実質的に精製するまたは実質的に単離する)ことを含む。例えば、実質的に精製されたKLH二量体部分(または他の免疫原性多量体部分)は、混合物中に存在する他のKLH多量体を、60%を超えて含まず、好ましくは75%含まず、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、97.5%、98%、98.5%、99%、もしくは99.5%含んでいなくてもよい、または列挙された任意の2つの百分率の間の任意の範囲で含んでいなくてもよい。一部の実施形態では、KLH二量体(または他の免疫原性多量体部分)は、混合物中に存在する他のKLH多量体を、より好ましくは90%含まず、最も好ましくは95%含んでいない。別の実施形態では、「実質的に精製された」または「実質的に単離された」という用語は、1個の多量体部分を別の多量体部分から精製することを含まず、例えば、1個のKLH部分を別のKLH部分から精製することは含まない(例えば、実質的に精製されたまたは実質的に単離された組成物中にKLH二量体およびKLH三量体が含まれる)が、不純物は実質的に除去される。

【0049】

「投与すること(administering)」とは、本明細書では、本発明の治療用組成物を患者に提供することとみなされる。例として、限定するものではなく、組成物の投与、例えば注射は、静脈内(i.v.)注射、皮下(s.c.)注射、皮内(i.d.)注射、腹腔内(i.p.)注射、または筋肉内(i.m.)注射によって実施することができる。そのような経路を1つまたは複数用いることができる。非経口投与は、例えば、ボーラス注射による、またはある期間にわたった段階的な灌流によるものであってもよい。あるいは、または同時に、投与は、経口経路または経鼻経路によるものであってもよい。さらに、投与はまた、ボーラスの外科的沈着または医療機器の設置によるものであってもよい。

【0050】

「それを必要とする患者」とは、本明細書では、増殖性障害と診断されたまたはそれを有する疑いがある患者とみなされる。一実施形態では、患者は、がんを有する、またはそれが発生する可能性がある。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用される場合、「抗原」という用語は、タンパク質担体および／またはアジュバントの補助を伴ってまたは伴わずに免疫応答を引き出すことができる任意の物質と定義される。本発明の組成物の抗原は、炭水化物、より好ましくはグリカン - 抗原、最も好ましくは S S E A - 4、G l o b o H または S S E A - 3 部分を含むことが好ましい。

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用される場合、「免疫原性」という用語は、免疫原、抗原、またはワクチンの、免疫応答を刺激する能力を指す。

【 0 0 5 3 】

本明細書で使用される場合、「免疫療法」という用語は、予防上および／または治療上の目標を実現するための免疫系の調節の概念に基づく処置戦略のアレイを指す。

【 0 0 5 4 】

本明細書で使用される場合、「エピトープ」という用語は、抗体または T 細胞受容体の抗原結合性部位と接触する抗原分子のパートと定義される。

【 0 0 5 5 】

本発明の「治療用組成物」は、「免疫原性コンジュゲート」および／または「治療用コンジュゲート」および／または「治療用抗体」を含む。治療用コンジュゲートは、少なくとも 1 つの担体と連結した抗原を含む。治療用コンジュゲートの連結は共有結合であることが好ましい。治療用コンジュゲートの一実施形態では、抗原は G l o b o シリーズ抗原 (S S E A - 4、G l o b o H または S S E A - 3) 部分などのグリカンであり、担体は K L H 部分および／または K L H 部分サブユニットである。そのように、治療用コンジュゲートという用語は、1 個または複数の G l o b o シリーズ抗原部分と連結した 1 個または複数の K L H 部分サブユニットを包含する。一実施形態では、治療用コンジュゲートという用語は、約または少なくとも 1、10、10² もしくは 10³ 個またはそれより多くの G l o b o シリーズ抗原部分と連結した 1 個または複数の K L H 部分を包含する。別の実施形態は、K L H 部分サブユニットと連結したそのような G l o b o シリーズ抗原の単離された二量体、三量体、四量体、五量体または六量体、またはそれらの組合せを包含する。

【 0 0 5 6 】

「治療用抗体」は、本発明の治療用コンジュゲートおよび好ましくは治療用コンジュゲートの G l o b o シリーズ抗原部分ポーションに特異的に結合する抗体 (下でさらに定義される) と定義される。

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用される場合、「ワクチン」という用語は、抗原に関連する疾患に対する免疫を付与するために使用される治療用コンジュゲートを含有する治療用組成物を指す。がんワクチンは、体の、がん細胞などの損傷を受けたまたは異常な細胞によって生じる危険から免疫系を通じて自身を保護する天然の能力が高まるように設計される。防御免疫応答は、これだけに限定されないが、疾患の防止、疾患の発症の遅延、症状の重症度の低下、罹患率の低下、および死亡の遅延を含めた、疾患の重症度を低下させるものである。ワクチンは、体液性免疫応答 (例えば、B リンパ球による抗体の産生の刺激) と細胞性免疫応答 (例えば、T - リンパ球ならびに／または N K 細胞およびマクロファージなどの他の細胞によって媒介される免疫応答) の両方を活性化することができるものであることが好ましい。酵素結合免疫吸着検定法 (E L I S A)、フローサイトメトリー、細胞増殖アッセイ、C T L アッセイ、および A D C C / C D C アッセイなどの、免疫応答を決定するための標準のアッセイが開発されてきた。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用される場合、「グリカン」という用語は、多糖、またはオリゴ糖を指す。グリカンはまた、本明細書では、糖タンパク質、糖脂質、糖ペプチド、グリコプロテオーム、ペプチドグリカン、リボ多糖またはプロテオグリカンなどの糖コンジュゲートの炭

10

20

30

40

50

水化物ポーションを指すためにも使用される。グリカンは、通常、単糖間のO-グリコシド連結のみからなる。例えば、セルロースは、 α -1,4連結したD-グルコースで構成されるグリカン（またはより具体的にはグルカン）であり、キチンは、 β -1,4連結したN-アセチル-D-グルコサミンで構成されるグリカンである。グリカンは、単糖残基のホモポリマーまたはヘテロポリマーであり得、また、直鎖または分枝であり得る。グリカンは、糖タンパク質およびプロテオグリカンのように、タンパク質に付着して見いだされ得る。グリカンは、一般に、細胞の外面上に見いだされる。O連結グリカンおよびN連結グリカンは、真核生物において非常に一般的であるが、原核生物においても、あまり一般的ではないが見いだされる場合がある。N連結グリカンは、シークオン内のアスパラギンのR基窒素(N)に付着して見いだされる。シークオンは、 $Asn-X-Ser$ または $Asn-X-Thr$ 配列であり、Xはプロリン(*proline*)以外の任意のアミノ酸である。好ましいグリカンは、Globoシリーズ抗原(SSEA-4、Globo HまたはSSEA-3)部分である。

【0059】

Globoシリーズ抗原(SSEA-4、Globo H、またはSSEA-3)を発現しているがんとしては、これだけに限定されないが、肉腫、皮膚がん、白血病、リンパ腫、脳がん、肺がん、乳がん、口腔がん、食道がん、胃がん、肝がん、胆管がん、膵がん、結腸がん、腎がん、子宮頸がん(*cervix cancer*)、卵巣がん、および前立腺がんが挙げられる。

【0060】

「SSEA-4部分」とは、SSEA-4またはその断片もしくは類似体であるグリカン（すなわち、糖部分を含有する分子）であると本明細書で定義される。SSEA-4は、六糖エピトープ($Neu5Ac_2Gal_1GalNAc_1Gal_1Gal_1Glc_1$)、および任意選択で非糖部分を含有するグリカンである。その断片は、六糖エピトープの断片、および、該当する場合には非糖部分を含有するグリカンである。

【0061】

「Globo H部分」とは、本明細書では、Globo Hまたはその断片もしくは類似体であるグリカン（すなわち、糖部分を含有する分子）であると定義される。Globo Hは、六糖エピトープ($Fuc_1Gal_1GalNAc_1Gal_1Gal_1Glc_1$)、および任意選択で非糖部分を含有するグリカンである。その断片は、六糖エピトープの断片、および、該当する場合には非糖部分を含有するグリカンである。

【0062】

「SSEA-3部分」とは、SSEA-3またはその断片もしくは類似体であるグリカン（すなわち、糖部分を含有する分子）であると本明細書で定義される。SSEA-3は、五糖エピトープ($Gal_1GalNAc_1Gal_1Gal_1Glc_1$)、および任意選択で非糖部分を含有するグリカンである。その断片は、六糖エピトープの断片、および、該当する場合には非糖部分を含有するグリカンである。

【0063】

「キーホールリンペットヘモシアニン」(KLH)は、巨大なキーホールリンペットである*Megathura crenulata*の血リンパ中に見いだされる、大きな、多サブユニットの、酸素を運搬する金属タンパク質である。KLHは、サブユニットからなる異種性グリコシル化タンパク質であり、凝集体での分子量が約350,000~約390,000であり、分子量が約400kDa（例えば、KLH単量体）~約8000kDa（例えば、KLH二十量体）である。KLHサブユニットの各ドメインは、単一の酸素分子と一緒に結合する2個の銅原子を含有する。酸素がヘモシアニンに結合すると、分子は示差的な、透明な乳白青色を呈する。ある特定の実施形態では、KLHタンパク質は、強力に免疫原性であるが、それでもヒトにおいて安全である。ある特定の実施形態では、KLHは、*Megathura crenulata*の血リンパから、一般には硫酸アン

10

20

30

40

50

モニウム沈殿および透析を含み、最高純度を得るためにクロマトグラフィーによる精製を伴い得る一連のステップによって精製することができる。ある特定の実施形態では、K L H 精製は、内毒素除去も含んでよいが、内毒素は抗体産生のために注射されるとアジュバントとしての機能を果たす可能性があるので、このステップは不必要であり得る。澄んだ乳白青色の高品質のK L H 調製物がK L H 溶解性の最良の指標であることが好ましい。ある特定の実施形態では、K L H 単量体単位が集合して、総分子量が約4,000 kDa ~ 8,000 kDaの大きな多量体(十量体または二十量体)になる。

【0064】

ある特定の実施形態では、高次のK L H 多量体は、およそ800万~1000万の分子量を有し、沈降係数が約92~107Sである。存在する高次のK L H 多量体の量は、沈降-平衡および/または沈降-速度超遠心分析に基づく。他の実施形態では、本発明のK L H により、増強された免疫原性活性、特に増強された抗腫瘍活性が実証される。増強された免疫原性活性は、これだけに限定されないが、例えば、(a) K L H を注射(アジュバントを用いない)することで、(b) K L H をアジュバントとして使用することで、(c) K L H をハプテンまたは免疫原性の弱い抗原に対する担体免疫原として使用することで、および(d) K L H を抗腫瘍剤として使用することで、見られる。本発明のK L H 組成物は、これだけに限定されないが、膀胱、乳房、卵巣腫瘍などを含めた多くの腫瘍に対して増強された抗腫瘍活性を示す。ある特定の実施形態では、2個のK L H 部分がK L H 単量体間の共有結合性の連結によって二量体を形成し得る。理論により限定されることなく、K L H 部分間の共有結合性の連結はジスルフィド結合によるものであると考えられる。ある特定の実施形態では、2個またはそれ超のK L H 部分は、二量体、三量体、四量体、五量体、六量体などをK L H 単量体、二量体、三量体などの間の共有結合性の連結によって形成し得る。理論により限定されることなく、K L H 部分間の共有結合性の連結はジスルフィド結合によるものであると考えられる。

【0065】

ある特定の実施形態では、G l o b o シリーズ抗原(S S E A - 4、G l o b o H またはS S E A - 3)部分タンパク質とK L H 部分のコンジュゲーションの間に、ある特定の実施形態におけるK L H 部分タンパク質は、インタクトな分子と比較して、好ましくはG l o b o シリーズ抗原部分サブユニットの解離に起因して分子量の減少を示す。他の実施形態では、本明細書に開示されているコンジュゲーション方法により、以前には報告されていないK L H サブユニットの解離がもたらされる。いかなる特定の理論にも縛られることを望むものではないが、本発明のG l o b o シリーズ抗原部分-K L H 部分サブユニットコンジュゲートのグリコシル化レベルが高いことにより、G l o b o シリーズ抗原部分間に水素結合が形成されることが予想される。そのように、ある特定の実施形態では、K L H 部分サブユニット間のファンデルワールス力および疎水性相互作用はG l o b o シリーズ抗原水素結合に置き換えられ、これにより、K L H 部分サブユニットの分離がもたらされる。コンジュゲーション後、G l o b o シリーズ抗原部分-K L H 部分コンジュゲートのK L H 部分サブユニットが凝集して新規の単量体、二量体、三量体、四量体、五量体、六量体またはそれらの任意の組合せが形成されることが好ましい。得られる例示的な治療用G l o b o シリーズ抗原部分-K L H 部分コンジュゲートは、予想外に大きなエピトープ比を有し、驚くほど、かつ予想外に優れた免疫原性の属性を有する。ある特定の実施形態では、G l o b o シリーズ抗原部分とK L H 1およびK L H 2上のリシンをコンジュゲートする。他の実施形態では、G l o b o シリーズ抗原部分とK L H 1およびK L H 2上のリシンをコンジュゲートしない。

【0066】

本明細書で使用される場合、本明細書に開示されている治療用コンジュゲートに関する「エピトープ比」とは、例えば、治療用コンジュゲート中の抗原エピトープと担体分子の関係を指す。エピトープ比は、G l o b o シリーズ抗原(S S E A - 4、G l o b o H またはS S E A - 3)部分とK L H 部分の関係を指すことが好ましい。治療用コンジュゲートのエピトープ比は、次式=(実際のG l o b o シリーズ抗原部分の重量/G l o b o

10

20

30

40

50

シリーズ抗原部分の分子量) / (実際のK L H部分の重量 / K L H部分の分子量) 組合せを使用して計算されることが最も好ましい。エピトープ比は、当業者が容易に決定できる。G l o b oシリーズ抗原の重量は、例えば、パルスアンペロメトリック検出を伴う高性能陰イオン交換クロマトグラフィー (H P A E C - P A D) によって決定されることが好ましい。

【0067】

ある特定の例示的な実施形態では、本発明は、本明細書に開示されている治療用コンジュゲートに親和性を伴って特異的に結合する単離された治療用抗体、ならびに、増殖性疾患の処置および/または診断におけるそれらの使用も包含する。

【0068】

本明細書で使用される場合、「抗体 (a n t i b o d y)」および「抗体 (a n t i b o d i e s)」(免疫グロブリン) という用語は、モノクローナル抗体 (全長モノクローナル抗体を含む)、ポリクローナル抗体、少なくとも2つのインタクトな抗体から形成される多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体)、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体 (c a m e l i s e d a n t i b o d y)、キメラ抗体、単鎖Fv (s c F v)、単鎖抗体、単ドメイン抗体、ドメイン抗体、F a b断片、F (a b') 2断片、所望の生物学的活性を示す抗体断片、ジスルフィド連結したFv (s d F v)、および抗イディオタイプ (抗 I d) 抗体 (例えば、本発明の抗体に対する抗 I d抗体を含む)、細胞内抗体、および上記のいずれかのエピトープ結合性断片を包含する。特に、抗体は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な断片、すなわち、抗原結合性部位を含有する分子を含む。免疫グロブリン分子は、任意の型 (例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g AおよびI g Y)、クラス (例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1およびI g A 2) またはサブクラスのものであってよい。

【0069】

エピトープ、例えば、本明細書に記載の処置 (複数可) において使用される治療用コンジュゲートのG l o b oシリーズ抗原 (S S E A - 4、G l o b o HまたはS S E A - 3) 部分に対する抗体の「親和性」とは、当技術分野においてよく理解されている用語であり、抗体のエピトープへの結合の程度、または強度を意味する。親和性は、これだけに限定されないが、平衡解離定数 (K DまたはK d)、見かけの平衡解離定数 (K D' またはK d')、およびI C 5 0 (競合アッセイにおいて50%阻害をもたらすために必要な量) を含めた、当技術分野で公知のいくつもの様式で測定し、かつ/または表すことができる。本発明の目的に関して、親和性は、エピトープに結合する抗体の所与の集団についての平均親和性であることが理解される。本明細書において1 m L当たりのI g Gのm g数またはm g / m Lの単位で報告されているK D' の値は、血清1 m L当たりのI gのm g数を示すが、血漿を使用することもできる。抗体親和性を本明細書に記載の処置方法の投与の基礎として使用するまたは本明細書に記載の処置方法に選択する場合、抗体親和性は、処置前および/または処置中に測定することができ、得られた値は、臨床医が、ヒト患者がその処置に適する候補であるかどうかの評価に使用することができる。

【0070】

本明細書で使用される場合、「特異的に結合する (s p e c i f i c a l l y b i n d i n g)」という用語は、結合対間 (例えば、抗体と抗原) の相互作用を指す。種々の例では、特異的に結合するとは、親和定数が少なくとももしくは約 10^{-6} モル/リットル、約 10^{-7} モル/リットル、約 10^{-8} モル/リットル、もしくはそれ未満、約 10^{-9} モル/リットル、または約 10^{-10} モル/リットル、もしくはそれ未満、あるいは、列挙された任意の2つの結合親和定数の間の任意の範囲であることによって具体化することができる。

【0071】

G l o b oシリーズ抗原 (S S E A - 4、G l o b o HまたはS S E A - 3) に対する例示的な抗体は、血清などの所望の抗体の増加について検査を受けた免疫された対象から体液を採取することによって、および任意の従来の方法によって血液から血清を分離す

ることによって調製することができる。

【0072】

抗体は、一般に、関連する抗原およびアジュバントを多数回注射することによって上昇する。関連する抗原を、免疫される種において免疫原性であるタンパク質、例えば、キーホールリンペットヘモシアニンとコンジュゲートすることが有用であり得る。

【0073】

抗原を用いて動物を免疫する方法は、当技術分野で公知である。抗原の腹腔内注射または皮下注射が、哺乳動物を免疫するための標準方法である。より詳細には、抗原を希釈し、適量のリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、生理的食塩水などに懸濁させることができる。所望であれば、抗原懸濁液を適量のアジュバントと混合し、次いで、対象に投与することができる。

10

【0074】

ある特定の実施形態では、対象を、適切な量のアジュバントと混合した抗原を数回投与することによって力価プラトーまで高めることができる。免疫のために適切な担体も使用することができる。上記の通り免疫した後、血清を所望の抗体の量の増加について方法によって検査する。

【0075】

ワクチンは、炭水化物抗原またはその免疫原性断片およびアジュバントを含んでよい。さらに別の実施形態では、ワクチンは、炭水化物抗原またはその免疫原性断片；担体タンパク質およびOBI-821アジュバントを含む。別の実施形態では、ワクチンは、SSEA-4、KLHから選択される炭水化物抗原、およびOBI-821アジュバントを含む。担体タンパク質の非限定的な例には、例えば、KLHまたはDT-CRM197が含まれる。

20

【0076】

治療用組成物は、他の抗がん／抗増殖性薬ならびにアジュバントおよびサイトカインまたはケモカインなどの他の免疫調節分子を含んでよい。ある特定の実施形態では、組合せは、別々の薬剤／組成物または共製剤（co-formulation）の同時投与であってよい。これらの薬剤は、別々の容器または単一の容器と一緒に入ったキットとして送達することができる。

【0077】

アジュバントは、他の薬剤の効果を改変する薬理的または免疫学的薬剤である。アジュバントは、所与の抗原に対する免疫応答を増強する無機または有機化学物質、巨大分子またはがん細胞全体もしくはその一部であってよい。アジュバントとしては、完全フロイントアジュバントおよび不完全フロイントアジュバント、Toll様受容体分子およびその模倣物、LPS、リポタンパク質、リポペプチド、フラジェリン、二本鎖RNA、非メチル化CpGアイランド、レバミソール、カルメット-ゲラン桿菌、オクトレオチド、イソプリノシンおよびZadaxin、細菌およびウイルスによって古典的に放出される様々な形態のDNAおよびRNA、PD-1アンタゴニストならびにCTLAアンタゴニストが挙げられる。一実施形態では、アジュバントは、サポニンアジュバントである。

30

【0078】

ある特定の実施形態では、サポニンアジュバントは、実質的に純粋なOBI-821である。他の実施形態では、OBI-821は、その生物学的に活性な断片である。アジュバントは、OBI-821の不純な形態も包含し得る。精製OBI-821は、本明細書に記載のワクチンと共に投与した、または他の実質的に純粋なサポニンもしくは非サポニンアジュバントと混和した場合にアジュバント効果の増強を示す。

40

【0079】

OBI-821アジュバントは、天然に存在する配糖体であり、例えば、その内容全体が参照により組み込まれる米国特許第5,057,540号および米国特許第6,524,584号に記載の通り、Quillaja saponaria Molinaの木から高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、低圧液体シリカクロマトグラフィー、およ

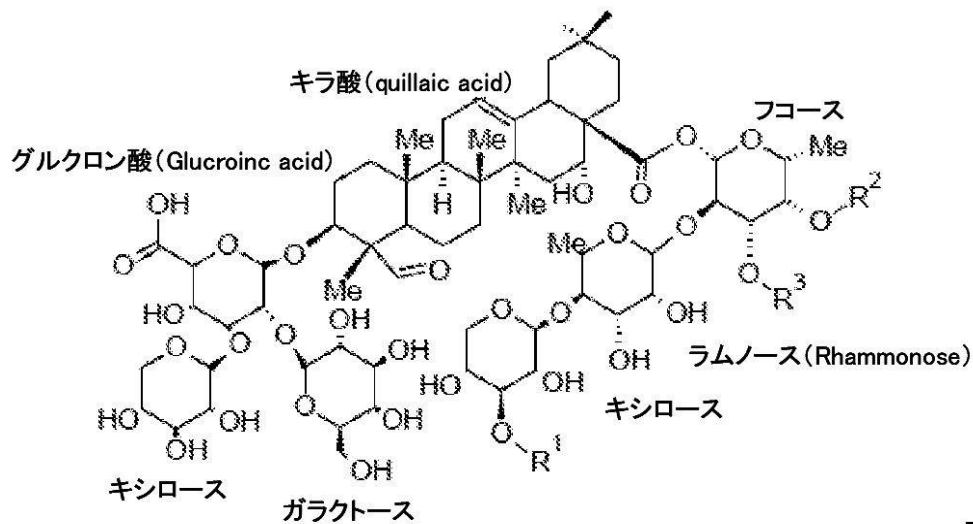
50

び親水性相互作用クロマトグラフィー（HILIC）によって高純度で抽出される。

【0080】

ある特定の実施形態では、OBI-821アジュバントは、少なくとも1つの、以下の式Iの単離された化合物：

【化4】



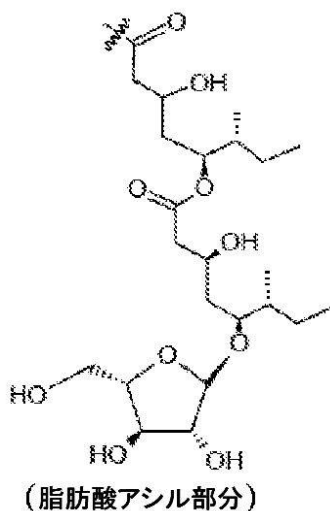
式(I)

(式中、

R^1 は、 - D - アピオースまたは - D - キシロースまたはHであり；

R^2 および R^3 は、独立に、H、脂肪酸アシル部分

【化5】



である)を含む。

【0081】

OBI-821アジュバントはまた、式Iの単離された化合物であって、式中：

(i) R^1 が - D - アピオースであり、 R^2 が上記の脂肪酸アシル部分であり、 R^3 がHである(1989化合物V1A)；

(ii) R^1 が - D - アピオースであり、 R^2 がHであり、 R^3 が上記の脂肪酸アシル部分である(1989化合物V1B)；

(iii) R^1 が - D - キシロースであり、 R^2 が上記の脂肪酸アシル部分であり、 R^3 がHである(1989化合物V2A)；または

(iv) R^1 が - D - キシロースであり、 R^2 がHであり、 R^3 が上記の脂肪酸アシル部分である(1989化合物V2B)、

化合物を含んでもよい。

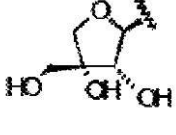
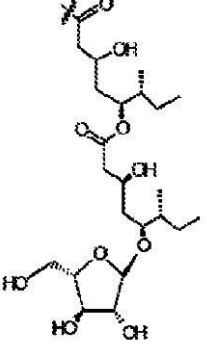
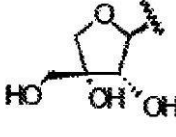
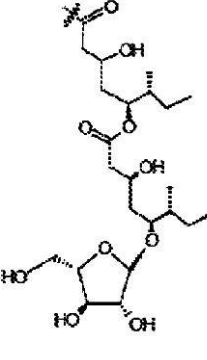
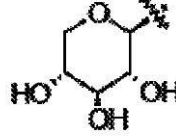
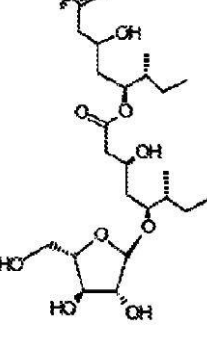
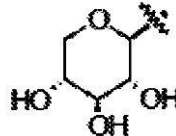
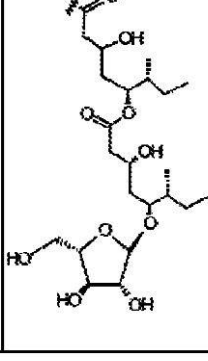
集合的に、1989化合物V1A、1989化合物V1B、1989化合物V2A、および1989化合物V2Bは、「1989化合物混合物」と称する。

【0082】

表1は、1989化合物の官能基および1989化合物混合物中の各1989化合物のモル%の要約である。

【表1】

表 1

モル %	R ¹	R ²	R ³
1989 化合物 V1A 60-75%	β-D-アピオース 		H
1989 化合物 V1B 0-10%	β-D-アピオース 	H	
1989 化合物 V2A 25-40%	β-D-キシロース 		H
1989 化合物 V2B 0-10%	β-D-キシロース 	H	

10

20

30

40

50

【 0 0 8 3 】

O B I - 8 2 1 アジュバントは、式 I の単離された化合物であって、式中：

(i) R^1 が H であり、 R^2 が上記の脂肪酸アシル部分であり、 R^3 が H である (1 8 5 7 化合物 A) ；

(i i) R^1 が H であり、 R^2 が H であり、 R^3 が上記の脂肪酸アシル部分である (1 8 5 7 化合物 B) 、

化合物を含んでよい。

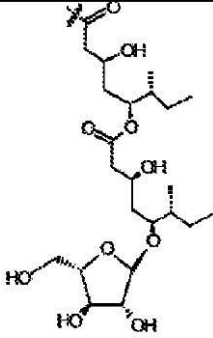
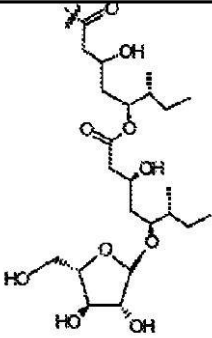
集合的に、1 8 5 7 化合物 A および 1 8 5 7 化合物 B を「1 8 5 7 化合物混合物」と称する。

【 0 0 8 4 】

表 2 は、1 8 5 7 化合物の官能基および 1 8 5 7 化合物混合物中の各 1 8 5 7 化合物のモル % の要約である。H P L C。

【 表 2 】

表 2

モル %	R^1	R^2	R^3
1857 化合物 A 90-100%	H		H
1857 化合物 B 0-10%	H	H	

10

20

30

【 0 0 8 5 】

O B I - 8 2 1 アジュバントは以下の化合物：

(i) 1 8 5 7 化合物 A ；

(i i) 1 8 5 7 化合物 B ；

(i i i) 1 9 8 9 化合物 V 1 A ；

(v i) 1 9 8 9 化合物 V 1 B ；

(v) 1 9 8 9 化合物 V 2 A ；または

(v i) 1 9 8 9 化合物 V 2 B

のうちの 1 つまたは複数を含む。

【 0 0 8 6 】

O B I - 8 2 1 アジュバント中の 1 8 5 7 化合物混合物および 1 9 8 9 化合物混合物の百分率は、以下の範囲であってよい：

(i) O B I - 8 2 1 の約 1 モル % ～ 約 2 5 モル % が 1 8 5 7 化合物混合物で構成され ；

40

50

(i i) O B I - 8 2 1 の約 7 5 モル % ~ 約 9 9 モル % が 1 9 8 9 化合物混合物で構成される。

【 0 0 8 7 】

モル % は全て、0 . 1 % きざみで変動し得、列挙された範囲の任意のもののうちの任意の % 範囲を含む (例えば約 7 5 モル % ~ 約 9 9 モル % は約 8 7 % ~ 約 9 0 % 、および約 9 0 . 5 % ~ 約 9 7 % を含むが、約 1 モル % ~ 約 2 5 モル % は、約 3 . 5 % ~ 約 1 1 % 、約 1 0 % ~ 約 1 4 % を含む) 。さらなる例示的なモル % は、約 1 、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24 ~ 約 2 5 % ; もしくは、約 7 5 、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98 ~ 約 9 9 % の範囲であってよく、または、本明細書において列挙された任意の 2 つのモル % の間の範囲である。

10

【 0 0 8 8 】

1 9 8 9 化合物混合物は、約 6 0 ~ 7 5 モル % の 1 9 8 9 化合物 V 1 A ; 約 0 ~ 1 0 モル % の 1 9 8 9 化合物 V 1 B ; 約 2 5 ~ 4 0 モル % の 1 9 8 9 化合物 V 2 A ; および約 0 ~ 1 0 モル % の 1 9 8 9 化合物 V 2 B を含み得る。モル % は全て、0 . 1 きざみで変動し得る (例えば、6 5 % 、2 . 5 % 、3 5 . 6 %) 。さらなる例示的なモル % は、約 1 、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24 ~ 約 2 5 % ; 6 0 、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74 ~ 約 7 5 % ; 2 5 、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39 ~ 約 4 0 % の範囲であってよく、または、本明細書において列挙された任意の 2 つのモル % の間の範囲である。

20

【 0 0 8 9 】

1 8 5 7 化合物混合物は、約 9 0 ~ 1 0 0 モル % の 1 8 5 7 化合物 A ; 約 0 ~ 1 0 モル % の 1 8 5 7 化合物 B を含み得る。モル % は全て、0 . 1 きざみで変動し得る (例えば、6 5 % 、2 . 5 % 、3 5 . 6 %) 。さらなる例示的なモル % は、約 1 、2、3、4、5、6、7、8、9 ~ 約 1 0 % 、もしくは、9 0 、91、92、93、94、95、96、97、98 ~ 約 9 9 % の範囲であってよく、または、本明細書において列挙された任意の 2 つのモル % の間の範囲である。

30

【 0 0 9 0 】

別の実施形態では、実質的に純粋な O B I - 8 2 1 は粗製 *Quillaja saponaria* 抽出物から精製され、前記 O B I - 8 2 1 は、粒子サイズ 5 μ m、ポア 100、I D 4 . 6 mm \times L 2 5 cm の対称 C 1 8 カラムで、移動相 A が 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含む蒸留水であり、移動相 B が 0 . 1 % トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルである移動相 A : B が 9 5 % : 5 % ~ 7 5 % : 2 5 % で、1 1 分、1 mL / 分の流速で含む溶出プログラムを用いた逆相 H P L C で分析した場合に、溶媒ピークを除いて、クロマトグラムの全ピークの総面積の 9 0 % またはそれよりも多くを構成する単一の優勢なピークによって特徴付けられる。さらなる例示的な % 比は、(約 9 5 % 、94、93、92、91、90、89、88、87、86、85、84、83、82、81、80、79、78、77、76 ~ 約 7 5 %) 対 約 2 5 % 、24、23、22、21、20、29、28、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6 ~ 約 5 %) の範囲であってよく ; 本明細書において列挙された任意の 2 つのモル % の間の範囲である。

40

【 0 0 9 1 】

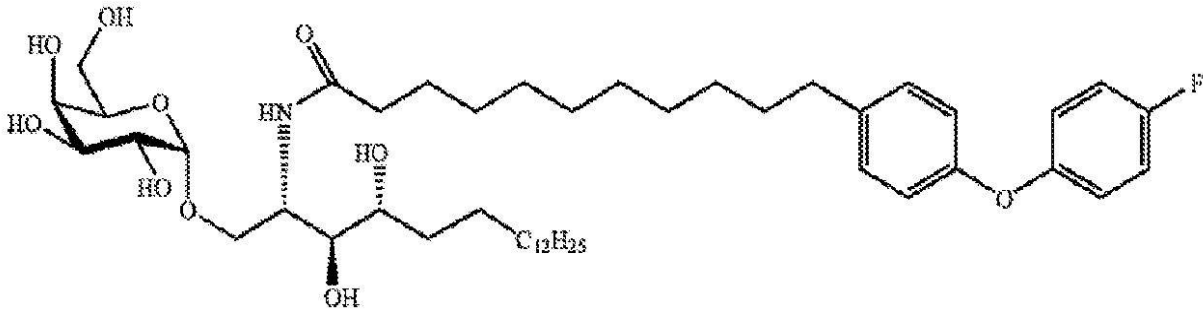
ワクチンは、炭水化物抗原またはその免疫原性断片および O B I - 8 2 1 アジュバントを含んでよい。さらに別の実施形態では、ワクチンは、炭水化物抗原またはその免疫原性断片 ; 担体タンパク質および O B I - 8 2 1 アジュバントを含む。別の実施形態では、ワクチンは、S S E A - 4、K L H、および O B I - 8 2 1 アジュバントから選択される炭水化物抗原を含む。担体タンパク質の非限定的な例としては、K L H が挙げられる。

50

【0092】

「 α -ガラクトシル-セラミド」および「 α -GalCer」という用語は、その内容全体が参照により組み込まれる米国特許第8,268,969に号記載の通り、ナチュラルキラーT細胞を刺激してTヘルパー1 (TH1) サイトカインとTH2 サイトカインの両方を産生させる糖脂質を指す。ある特定の実施形態では、OBI-834 (C34としても公知) アジュバントは、以下の例示的な構造によって特徴付けられる：

【化6】



10

【0093】

本明細書で使用される場合、「サイトカイン」という用語は、前駆細胞が別個の特殊化した細胞型になる遺伝子発現の変化に通常関与する免疫細胞分化プロセスに影響を及ぼすことによって免疫応答の強度および持続時間を調節する多数の小さな分泌タンパク質のいずれかを指す。サイトカインは、それらの推定される機能、分泌細胞、または作用の標的に基づいて、リンフォカイン、インターロイキン、およびケモカインとして多様に名付けられている。例えば、一部の一般的なインターロイキンとして、これだけに限定されないが、IL-2、IL-12、IL-18、IL-2、IFN-、TNF、IL-4、IL-10、IL-13、IL-21、GM-CSF、およびTGF- が挙げられる。

20

【0094】

本明細書で使用される場合、「ケモカイン」という用語は、リンパ球の動員および活性化をもたらす、感染の部位で放出される種々の小さな走化性サイトカインのいずれかを指す。ケモカインは白血球を感染部位に誘引する。ケモカインは、保存されたシステイン残基を有し、それにより、ケモカインを4つの群に割り当てることが可能である。群は、代表的なケモカインと共に、C-Cケモカイン (RANTES、MCP-1、MIP-1、およびMIP-1)、C-X-Cケモカイン (IL-8)、Cケモカイン (リンホタクチン)、およびCXXCケモカイン (フラクタルカイン) である。

30

【0095】

本発明の治療用組成物は、PD-1/PD-L1阻害剤 (細胞傷害性T細胞リンパ球 (CTL) 免疫療法)、CTLA-4免疫療法、CDK4/6阻害剤 (標的療法)、PI3K阻害剤 (標的療法)、mTOR阻害剤 (標的療法)、AKT阻害剤 (標的療法)、Pan-Her阻害剤 (標的療法) をさらに含んでよい。これらの阻害剤は、それぞれのモノクローナル抗体も生成されるように改変することができる。そのような抗体は、本発明の治療用組成物に含めることができる。

40

【0096】

治療用組成物は、他の抗がん/抗増殖剤または化学療法剤を含んでよい。一部の実施形態では、そのような薬剤の例は、Cancer Principles and Practice of Oncology、V.T. DevitaおよびS. Hellman (編者)、第6版 (2001年2月15日)、Lippincott Williams & Wilkins Publishersにおいて見いだされる。そのような抗がん剤としては、これだけに限定されないが、以下が挙げられる：ホルモン治療剤 (例えば、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター)、モノクローナル抗体療法、化学療法、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害性/細胞増殖抑制剤、抗新生物剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤

50

、HMG-CoA還元酵素阻害剤、ナイトロジェンマスタード、ニトロソ尿素、血管新生阻害剤（例えば、ベパシズマブ）、細胞増殖および生存シグナル伝達経路の阻害剤、アポトーシス誘導剤、細胞周期チェックポイントに干渉する薬剤、受容体チロシンキナーゼ（RTK）に干渉する薬剤、ラパマイシン（mTOR）阻害剤の哺乳動物標的、ヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）阻害剤、上皮増殖因子受容体（EGFR）阻害剤、インテグリン遮断薬、NSAID、PPARアゴニスト、固有の多剤耐性（MDR）の阻害剤、制吐剤、貧血の処置に有用な薬剤、好中球減少の処置に有用な薬剤、免疫増強性薬、ビスホスホネート、アロマターゼ阻害剤、新生細胞の最終分化を誘導する薬剤、-セクターゼ阻害剤、がんワクチン、およびそれらの任意の組合せ。

【0097】

治療用組成物（本明細書では、医薬組成物とも称される）は、一般に、薬学的に許容される担体を含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という語は、医薬投与に適合する溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張化剤および吸収遅延剤などを含む。補足的な活性化合物も組成物に組み入れることができる。医薬組成物は、その意図された投与経路に適合するように製剤化する。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、動脈内、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、経粘膜、および直腸内投与が挙げられる。非経口、皮内、または皮下適用に使用する溶液または懸濁液は、以下の構成成分を含んでよい：注射用水、生理食塩水溶液、リン酸緩衝生理食塩水、トリス緩衝生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗細菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤；酢酸、クエン酸、またはリン酸などの緩衝液、および、塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの、張度を調整するための薬剤。pH値は、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基を用いて調整することができる。非経口用調製物は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または複数回用量バイアルに封入することができる。

【0098】

注射による使用に適した医薬組成物は、滅菌注射用溶液または分散液を即時調製するための滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液および滅菌粉末を含む。静脈内投与に関しては、適切な担体として、生理的食塩水、静菌水、Cremophor EL（登録商標）（BASF、Parsippany, N.J.）、またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。全ての場合において、組成物は滅菌されているべきであり、また、容易な注射可能性（syringability）が存在する限りでは流体であるべきである。組成物は、製造および保管の条件下で安定であり、細菌および真菌などの微生物の混入作用から保護されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、および適切なそれらの混合物を含有する溶媒または分散媒であってよい。妥当な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、分散液の場合では必要な粒子サイズを維持することによっておよび界面活性物質を使用することによって維持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって実現することができる。多くの場合、等張化剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、または塩化ナトリウムが組成物に含まれることが好ましい。注射用組成物の持続的な吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物に含めることによってもたらしすることができる。

【0099】

滅菌注射用溶液は、必要量の活性化合物を、上に列挙されている成分の1つ、または成分の組合せを伴う適切な溶媒中に組み入れ、必要に応じて、その後、濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、活性化合物を塩基性分散媒および上に列挙されているものからの他の必要な成分を含有する滅菌ビヒクル中に組み入れることに

10

20

30

40

50

よって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合では、調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥を含み、それにより、活性成分と、予め滅菌濾過したその溶液由来の任意の追加的な所望の成分との散剤を得る。

【0100】

一般に、経口用組成物は、不活性な希釈剤または食用担体を含む。経口治療的投与のために、活性化合物を賦形剤と組み合わせ、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤、例えば、ゼラチンカプセルの形態で 사용할 ことができる。経口用組成物は、洗口剤として使用するために、流体担体を使用して調製することもできる。薬学的に適合する結合剤またはアジュバント材料を組成物の一部として含めることができる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分のいずれか、または性質が同様である化合物を含有してよい：結晶セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチンなどのバインダー；デンプンもしくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、Primogel、もしくはトウモロコシデンプンなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはSterotesなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの滑剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香味剤などの香味剤。

10

【0101】

さらに、経口投与に関しては、本発明の製剤は、例えば、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、結晶セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊促進剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容される賦形剤と共に従来手段によって調製された錠剤またはカプセル剤の形態をとってよい。錠剤は、当技術分野で周知の方法によってコーティングすることができる。本発明の組成物は、例えば、ポリ-グリコール酸/乳酸（PGLA）製のマイクロスフェアまたはマイクロカプセルに導入することもできる（米国特許第5,814,344号；同第5,100,669号および同第4,849,222号；PCT公開第WO95/11010号および同第WO93/07861号参照）。経口投与用の液体調製物は、例えば、溶剤、シロップ剤、乳剤または懸濁剤の形態をとってもよく、使用する前に水または他の適切なビヒクルを用いて復元するための乾燥生成物として提供してもよい。そのような液体調製物は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ剤、セルロース誘導体または水素化食用脂肪）；乳化剤（emulsifying agent）（例えば、レシチンまたはアラビアゴム）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分画された植物油）；および防腐剤（例えば、メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシ安息香酸またはソルビン酸）などの薬学的に許容される添加剤を用いて、従来手段によって調製することができる。調製物は、必要に応じて、緩衝塩、香味剤、着色剤、および甘味剤も含有してよい。経口投与用の調製物は、活性化合物の徐放がもたらされるように適切に製剤化することができる。

20

30

【0102】

吸入または経鼻投与による投与に関しては、化合物は、適切な噴射剤、例えば二酸化炭素などのガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからエアロゾル噴霧剤の形態で送達される。

40

【0103】

全身投与は、経粘膜または経皮であってもよい。経粘膜または経皮投与に関しては、関門を透過させるのに適した浸透剤を製剤に使用する。そのような浸透剤は、一般に、当技術分野で公知であり、それらとしては、例えば、経粘膜投与に関しては、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、経鼻噴霧剤または坐剤を使用することによって実現することができる。経皮投与に関しては、当技術分野で一般に公知の通り、活性化合物を軟膏剤、膏薬、ゲル剤、またはクリーム剤に製剤化する。化合物は、坐剤（例えば、カカオバターおよび他のグリセリドなどの従来坐薬基剤を用いて

50

）または直腸送達用の停留浣腸の形態に調製することもできる。

【0104】

実行に応じて、埋め込み物およびマイクロカプセル封入送達系を含めた徐放製剤などの、化合物を体から迅速に排除されることから保護する担体を用いて活性化化合物を調製する。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤を調製するための方法は、当業者には明らかになるであろう。材料は、商業的に得ることもできる。リポソーム懸濁剤（細胞に特異的な抗原に対するモノクローナル抗体を用いて感染細胞に標的化されるリポソームを含む）を薬学的に許容される担体として使用することもできる。これらは、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第4,522,811号に記載の通り、当業者に公知の方法に従って調製することができる。

10

【0105】

経口用組成物または非経口用組成物は、投与しやすくし、かつ投与量を均一にするために単位投与形態に製剤化することが有利である。単位投与形態とは、本明細書で使用される場合、処置される対象に対する単位投与量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と関連して所望の治療効果がもたらされるように計算された所定の数量の活性化化合物を含有する。

【0106】

本発明の免疫原性製剤は、非経口的に、すなわち、例えば、ボーラス注射、持続注入、または遺伝子銃（例えば、裸のDNAまたはRNAなどのベクターワクチンを対象に投与するため）を介した直接注射による静脈内（i.v.）、皮下（subcutaneous）（s.c.）、腹腔内（i.p.）、筋肉内（i.m.）、皮下（subdermal）（s.d.）、または皮内（i.d.）投与によって送達することができる。注射用の製剤は、防腐剤を添加した単位剤形として、例えば、アンプルまたは複数回用量容器中に入れて提供することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中の賦形剤、懸濁剤、溶剤または乳剤などの形態をとってよく、また、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤などの製剤化用薬剤（formulatory agent）を含有してよい。あるいは、活性成分は、使用する前に適切なビヒクル、例えば滅菌パイロジェンフリー水を用いて復元するための散剤の形態であってよい。

20

30

【0107】

本発明では、種々の粘膜のワクチン接種戦略も企図されている。

【0108】

投与量：そのような治療用組成物の毒性および治療有効性は、例えば、LD₅₀（集団の50%に対して致死的な用量）およびED₅₀（集団の50%において治療的に有効な用量）を決定するための、細胞培養または実験動物における標準の薬学的手順によって決定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療指数であり、LD₅₀/ED₅₀比として表すことができる。高い治療指数を示す治療用組成物が好ましい。毒性の副作用を示す化合物を使用することもできるが、感染していない細胞に対する潜在的な損傷を最小限にし、それにより、副作用を低下させるために、そのような化合物を罹患場所部位に標的化する送達系の設計に対して注意を払うべきである。

40

【0109】

細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータを、ヒトにおける使用のための投与量の範囲の策定に使用することができる。そのような化合物の投与量は、毒性はほとんどまたは全く伴わずに、ED₅₀を含む循環濃度の範囲内に入ることが好ましい。投与量は、用いられる剤形および利用される投与経路に応じてこの範囲内で変動し得る。本開示の方法において使用される化合物のいずれに関しても、最初に細胞培養アッセイから治療有効用量を推定することができる。用量は、動物モデルにおいて、細胞培養において決定されたIC₅₀を含む循環血漿中濃度範囲（すなわち、症状の最大半量の阻害が実現される試験化合物の濃度）が実現されるように策定することができる。そのような情報を使用

50

して、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定することができる。

【0110】

開示された組成物では、抗原および/またはアジュバントの両方もしくは任意の他の関連成分が免疫原的に有効な量で存在する。特異的な抗原のそれぞれについて、免疫原的に有効な最適用量を実験により決定すべきである(所与の患者の具体的な特徴および/または処置の型を考慮する)。一般に、この量は、抗原0.01 μ g~250mgの範囲にある。本発明のある特定の例示的なアジュバントに関しては、免疫原的に有効な量は、アジュバント10~250 μ gの範囲にあり得る。

【0111】

一部の実施形態では、治療有効量の治療用組成物(すなわち、有効な投与量)は、約0.001 μ g/kg~約250g/kg、0.01 μ g/kg~10g/kg、もしくは0.1 μ g/kg~1.0g/kgの範囲、または、患者の体重1キログラム当たり約もしくは少なくとも0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009;0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09;0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、125、150、175、200、225、もしくは250グラムもしくはマイクログラム、または、本明細書において列挙されている数のいずれかの間の任意の範囲、または当業者には過度な実験を伴わずに明らかであるか理解される他の範囲であり得る。これだけに限定されないが、疾患または障害の重症度、以前の処置、対象の全体的な健康または年齢、および存在する他の疾患を含めたある特定の因子が、対象を有効に処置するために必要な投与量およびタイミングに影響を及ぼし得ることが当業者には理解されよう。

【0112】

他の実施形態では、治療用組成物中のG l o b oシリーズ抗原部分の治療有効量(すなわち、有効な投与量)は、約0.001 μ g/kg~約250g/kg、0.01 μ g/kg~10g/kg、もしくは0.1 μ g/kg~1g/kgの範囲、または、患者の体重1キログラム当たり約もしくは少なくとも0.001、0.002、0.003、0.004、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009;0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09;0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、125、150、175、200、225、もしくは250グラムもしくはマイクログラム、または本明細書において列挙されている数のいずれかの間の任意の範囲、または当業者には過度な実験を伴わずに明らかであるか理解される他の範囲であり得る。これだけに限定されないが、疾患または障害の重症度、以前の処置、対象の全体的な健康または年齢、および存在する他の疾患を含めたある特定の因子が、対象を有効に処置するた

10

20

30

40

50

めに必要な投与量およびタイミングに影響を及ぼし得ることが当業者には理解されよう。
一実施形態では、ワクチンを含む薬学的に許容される担体の免疫原的に有効な量は、約
0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45
、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9
、0.95、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0、2.25、2.5、2.7
5、3.0、3.25、3.5、3.75、4.0、4.25、4.5、4.75～約5
.0 μ g の範囲、または本明細書において列挙された任意の数の間の任意の範囲である。

【0113】

一実施形態では、本発明の治療用組成物を、それを必要とする対象（例えば、乳がんなどのがんを有する対象）に、無増悪生存または全生存を、対照プラセボ、例えば、リン酸緩衝生理食塩水プラセボと比較して、平均で約または少なくとも1、2、3、4、5
、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、2
0、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33
、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、
47、48、49、50日、週間、カ月、または年延長させる方法において投与する。

10

【実施例】

【0114】

本発明の治療用組成物の例示的なSSEA-4六糖部分を、アリルグリコシドとして化学的に合成し、次いで、KLHまたはジフテリア毒素交差反応物質197（DT-CRM
197）とのコンジュゲーションのために調製した。

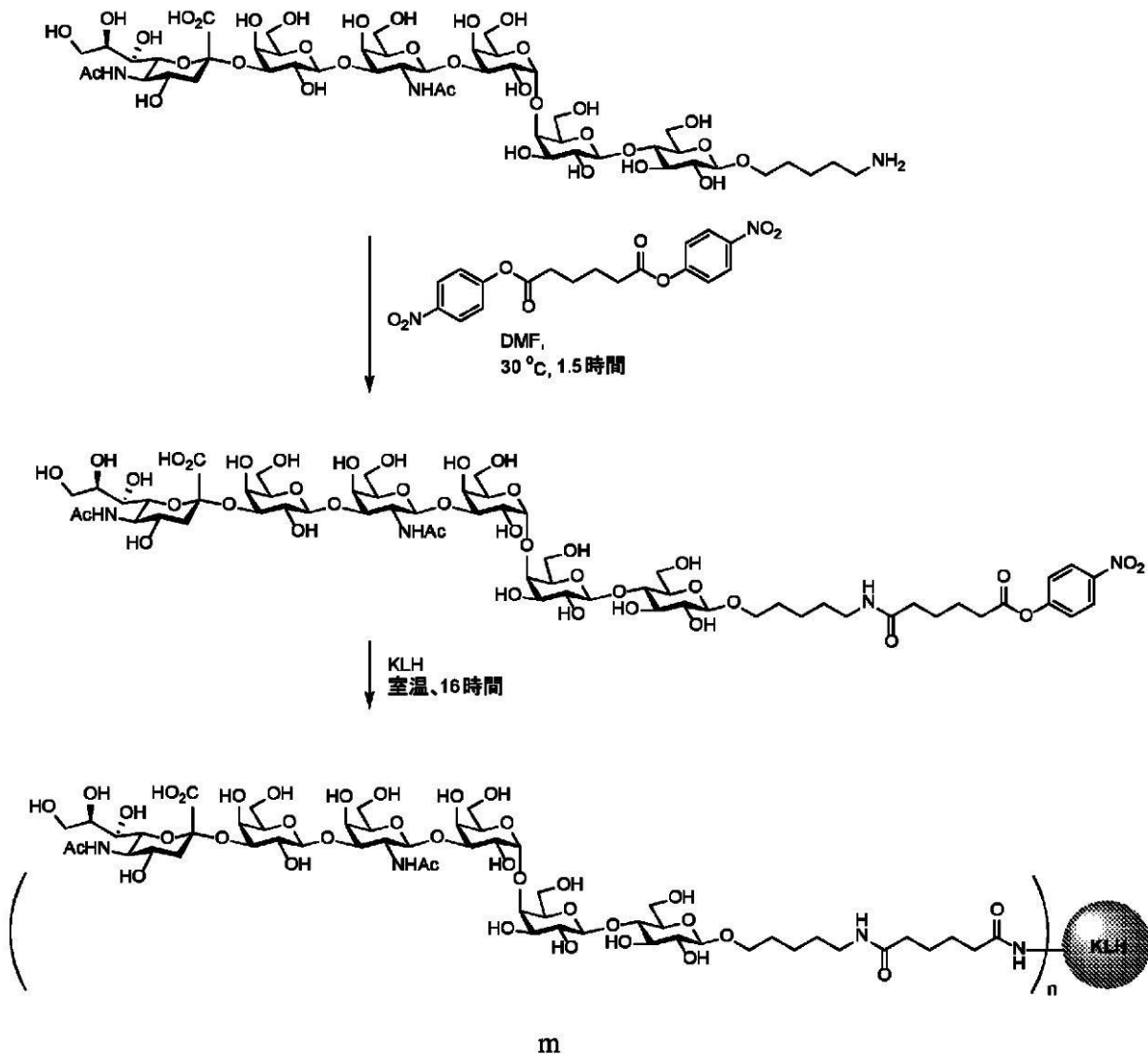
20

【0115】

（実施例1：本発明の例示的な糖コンジュゲート（SSEA-4-KLHおよびSSEA
A-4-DT）の調製）

例示的な一実施形態では、例示的なSSEA-4-KLHの化学合成は、以下の一般的なステップを伴う：

【化 7】



10

20

30

【0116】

SSEA-4-NH₂の調製：例示的な試料は、5.0当量のp-ニトロフェニルエステルと共に10mgのSSEA-4抗原を1.5μLのトリエチルアミン(NEt₃)中に添加することによって調製した。30で1.5時間インキュベートした後、SSEA-4を、300μLの1%酢酸中でクエンチした。最終的に、SSEA-4抗原を、0.22μmフィルターを通して濾過し、0.1%酢酸中で凍結乾燥した。

【0117】

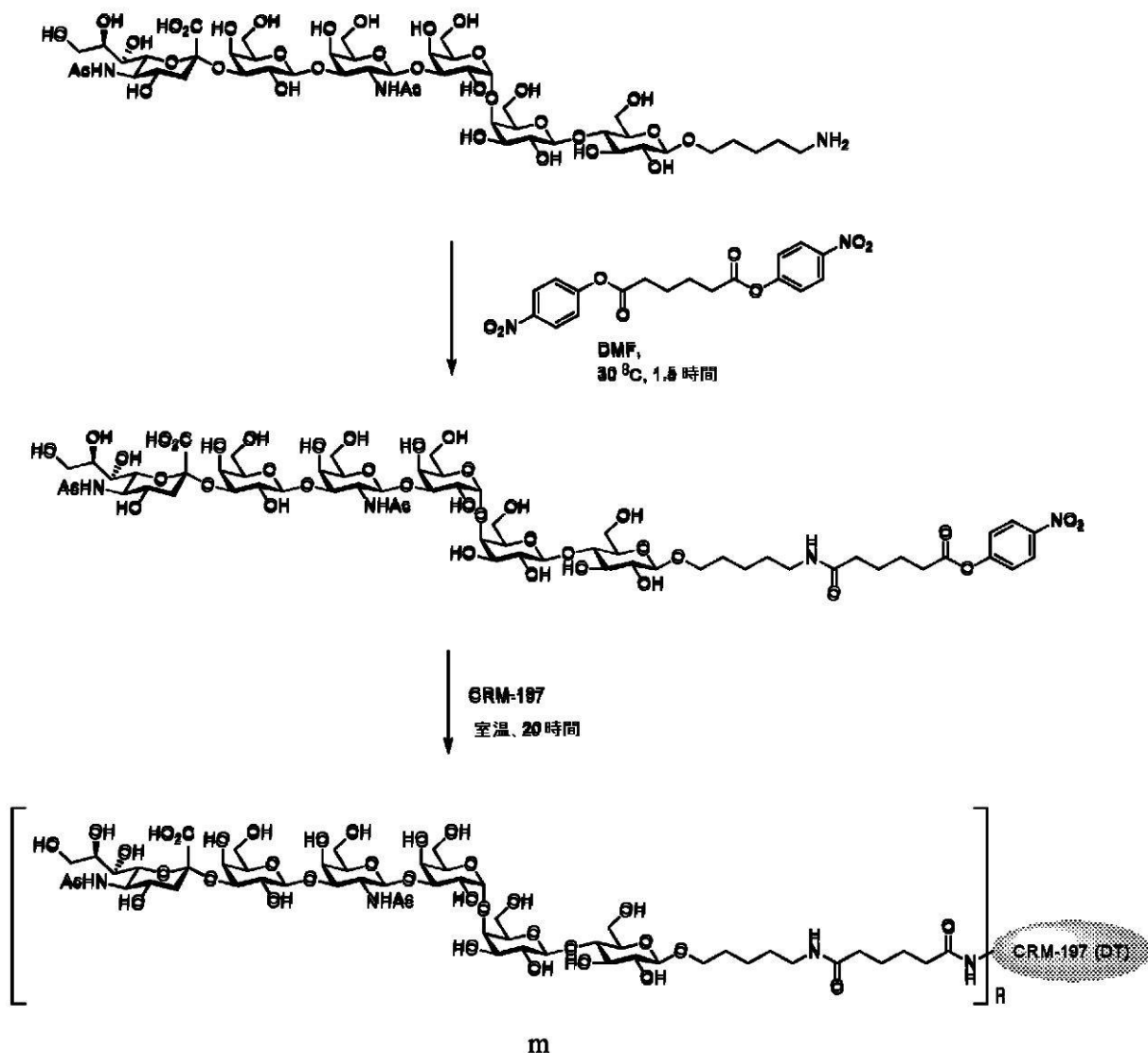
SSEA-4-KLHコンジュゲーション：凍結乾燥したSSEA-4-NH₂は、DMF中に溶解し、pH8.0でKLH(リン酸緩衝食塩溶液PBS中に溶解)と混合した。室温で16時間インキュベートした後、SSEA-4-KLH混合物を、MAP-TFFシステムで精製し、DMFからPBSに貯蔵緩衝液を交換した。

40

【0118】

例示的な一実施形態では、SSEA-4-DTの化学合成は、以下の一般的なステップを伴う：

【化 8】



【 0 1 1 9 】

SSEA-4-NH₂の調製：例示的な試料は、5.0当量のp-ニトロフェニルエステルと共に10mgのSSEA-4抗原を2μLのトリエチルアミン（NEt₃）中に添加することによって調製した。30℃で1.5時間インキュベートした後、SSEA-4を、300μLの1%酢酸中でクエンチした。最終的に、SSEA-4抗原を、0.22μmフィルターを通して濾過し、0.1%酢酸中で凍結乾燥した。

【 0 1 2 0 】

SSEA-4-DTコンジュゲーション：凍結乾燥したSSEA-4-NH₂リンカーをDMFに溶解し、pH9.5でジフテリア毒素交差反応物質197（DT-CRM197）（リン酸緩衝食塩溶液PBS中に溶解）と混合した。室温で20時間インキュベートした後、SSEA-4-DT混合物を、MAP-TFFシステムで精製し、DMFからPBSに貯蔵緩衝液を交換した。SSEA-4-DTおよびSSEA-4-KLH組成物の要約を表3に示した。

【表 3】

表 3: SSEA-4-DT および SSEA-4-KLH 糖コンジュゲートの要約

	SSEA-4-DT (ロット番号 LN-0189037)	SSEA-4-KLH (ロット番号 RD-BK-160707-01)
リジンの数	39	3000
タンパク質濃度	2.8 mg/mL	3.09 mg/mL
炭水化物濃度	0.376 mg/mL	0.277 mg/mL
エピトープ比	6.75	665
分子量	単量体: 65.36 kDa	≤ 3 mer: 68.5% 10 mer: 30.58% ≥ 20 mer: 0.92%

10

【0121】

20

(実施例 2: 本発明の糖コンジュゲート (SSEA-4-MCCa-KLH、Glob o H-MCCa-KLH、および SSEA-3-MCCa-KLH) の調製)

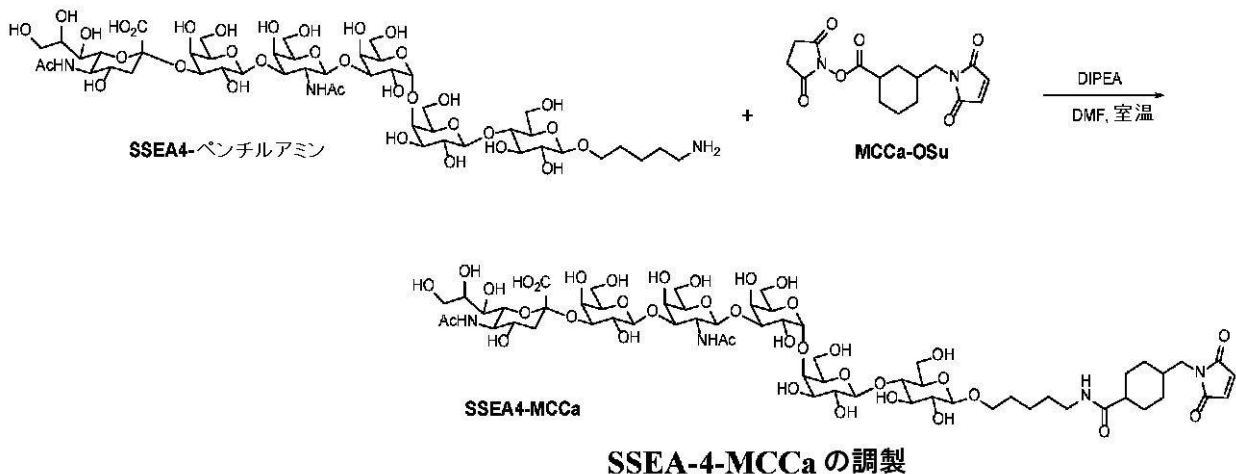
1. 例示的な糖-MCCa 化合物の調製のための一般的な手順

【0122】

アミン基質 (Glob o H-ペンチル (pantyl) アミン、SSEA-3-ペンチルアミン、または SSEA-4-ペンチルアミン)、MCCa-OSu、および DIPEA を周囲温度において DMF 中で混合した。反応粗生成物を 2 時間撹拌した。TLC によって評価し、モニターして反応が完了した後、次いで反応を冷却し、中和し、水によってクエンチした。次いで得られた混合物を精製のために RPC 18 ゲルのパッドに添加した。RPC 18 ゲルを通したクロマトグラフィー精製の後、回収した画分をロータリーエ

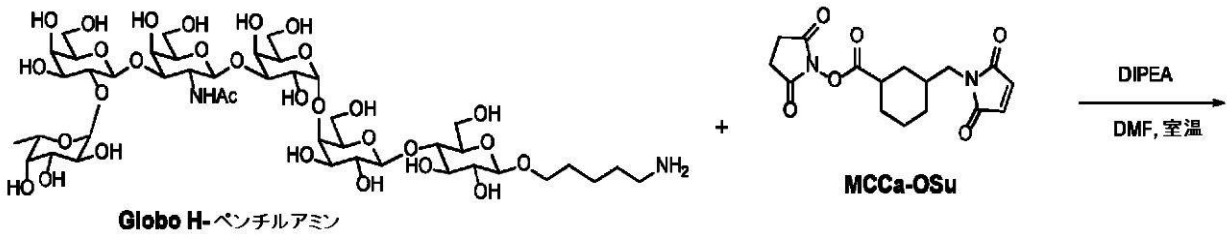
30

【化 9】



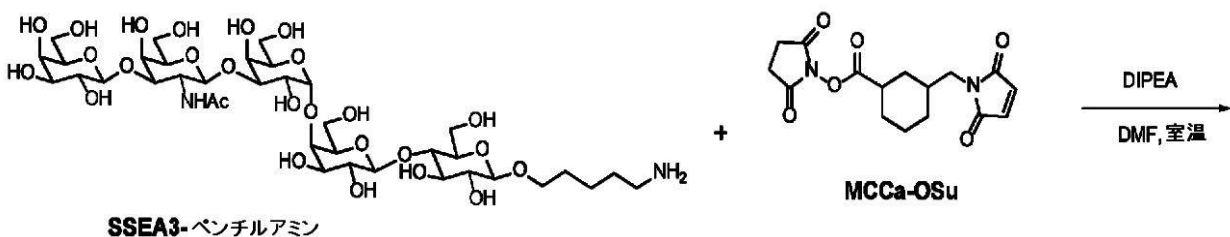
40

【化 1 0】

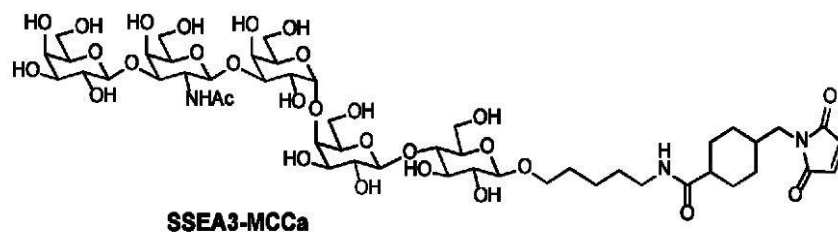


10

【化 1 1】



20



30

SSEA-3-MCCa の調製

【 0 1 2 3】

2. 例示的な糖 - MCCa - K L H コンジュゲート生成物の調製のための一般的な手順

【 0 1 2 4】

K L H を化学的に修飾して修飾 K L H 中間体とし、次いで糖 - MCCa とコンジュゲートし、低酸素レベルの環境で粗製糖 - MCCa - K L H コンジュゲート生成物を得る。

【 0 1 2 5】

ステップ 1. K L H のチオール化

緩衝液交換した K L H を不活性ガスでパージした。パージの後、不活性ガスの保護下で 2 - イミノチオランヒドロクロリド (2 - I T) を K L H に添加する。反応を 18 で 35 分間攪拌した。35 分間の攪拌の後、反応粗生成物を、カラムクロマトグラフィー精製のために、調製された G - 15 カラムに迅速にロードした。回収した画分を試料採取し、B C A プロットおよび E 1 1 m a n プロットによって試験し、生成物を確かめた。E 1 1 m a n アッセイおよび B C A アッセイのために、プールしたタンパク質中間体修飾 K L H をすぐに試料採取し、S H 値およびタンパク質含量を決定した。回収した修飾 K L H に P B S 緩衝液を添加して、タンパク質濃度を約 0 . 6 ~ 1 . 0 m g / m L に調整した。

40

【 0 1 2 6】

50

ステップ 2 . 中間体のコンジュゲーション

調製された中間体化合物 (糖 - M C C a) を P B S 緩衝液に溶解した。この中間体を修飾 K L H ボトルに逐次的に移した。P B S 緩衝溶液を加えて糖ボトルをすすぎ、次いでこの溶液をコンジュゲーション反応に移す。混合後、S H 数の値をモニターするために、最初の 0 . 5 時間、そして次の 1 時間、1 . 5 時間、2 時間、および 3 時間で反応粗生成物を試料採取した。S H 数の値が 2 0 0 より低い場合、糖 - M C C a - K L H コンジュゲートを次の作業ステージまでフリーザーで貯蔵した。

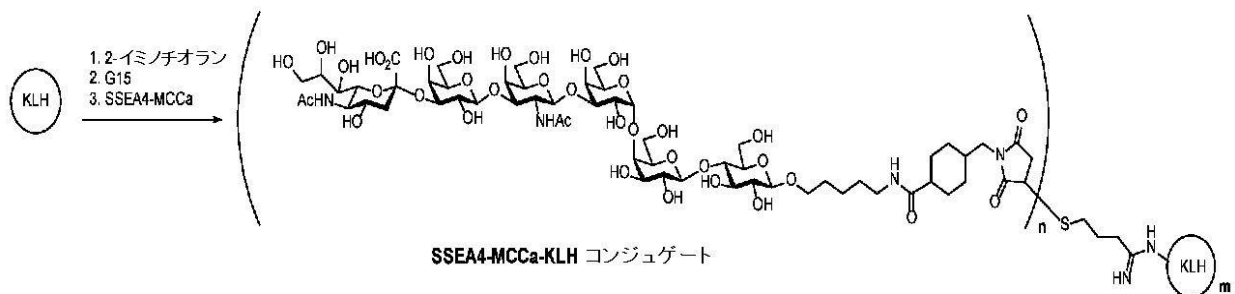
【 0 1 2 7 】

ステップ 3 . 予想される糖 - M C C a - K L H コンジュゲート生成物を得るための精製

【 0 1 2 8 】

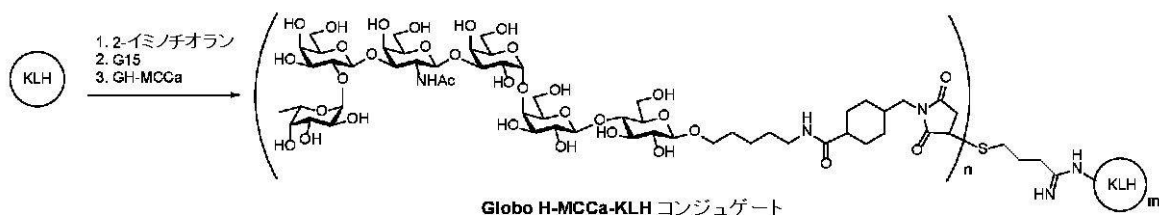
糖 - M C C a - K L H 粗生成物は、T F F システム濾過または 1 0 倍量の p H 7 . 2 の P B S を使用する遠心分離によって精製した。濾過溶液を回収し、H P L C 分析のために試料採取した。精製した糖 - M C C a - K L H を、さらなる放出試験のために一時的にフリーザーに貯蔵した。

【 化 1 2 】



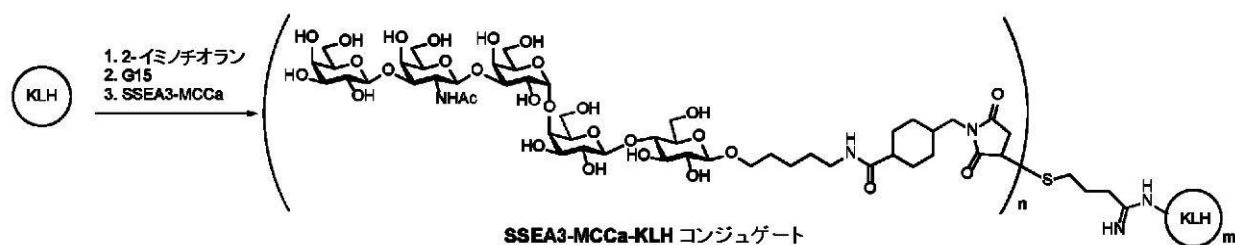
SSEA-4-MCCa-KLH コンジュゲートの調製

【 化 1 3 】



Globo H-MCCa-KLH コンジュゲートの調製

【 化 1 4 】



SSEA-3-MCCa-KLH コンジュゲートの調製

【 0 1 2 9 】

(実施例 3 : 糖 コンジュゲート中の例示的な G l o b o シリーズ抗原 (S S E A - 4 、 G l o b o H 、 および S S E A - 3) の K L H に対するエピトープ比の分析)

K L H 二十量体 (天然の凝集形態) の分子量は、およそ 7 . 5 M D a ~ 8 . 6 M D a である。天然の K L H は、およそ 8 . 6 M D a の分子量によって確認した。

【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

50

K L HおよびG l o b oシリーズ抗原 - K L H糖コンジュゲート (S S E A - 4 - M C C a - K L H、G l o b o H - M C C a - K L H、およびS S E A - 3 - M C C a - K L H) の質量分布を、多角度レーザー散乱分光計 (S E C - M A L S) を使用してサイズ排除クロマトグラフィーによって推定し、導出した。図 1 A では、K L Hの多量体 ($n > 7 \sim 20$) およびオリゴマー ($n > 20$) が観察された。図 1 B は、二十量体のピーク面積が 78.48% であり、多十量体 (m u l t i - d e c a m e r) が 20.31% であることを示した。K L Hの観察された平均分子量 (M W) は 7476 k D a であった。図 2 A は四量体 ($n = 3$) が、S S E A - 4 - M C C a - K L H糖コンジュゲートの主要な構成成分 (58.7%) であることを示した。同様に、図 2 B (G l o b o H - M C C a - K L H糖コンジュゲート) および図 2 C (S S E A - 3 - M C C a - K L H糖コンジュゲート) はまた、四量体 ($n = 3$) が、G l o b o H - M C C a - K L H糖コンジュゲート (58.9%) およびS S E A - 3 - M C C a - K L H糖コンジュゲート (61.3%) の主要な構成成分であることを示した。K L HにコンジュゲートしたG l o b oシリーズ抗原のワクチンの要約を表 4 に示した。

【表 4】

表 4: KLH にコンジュゲートした Globo シリーズ抗原の代表的な例示的ワク

チンのバッチ分析の要約

名称 (ロット番号)	SSEA-4-MCCa-KLH (RD-BK-170323)	Globo H-MCCa-KLH (RD-BK-170307)	SSEA-3-MCCa-KLH (RD-BK-170317)
リジンの数	3000	3000	3000
タンパク質濃度	2.54 mg/mL	2.85 mg/mL	2.00 mg/mL
炭水化物濃度	0.498 mg/mL	0.657 mg/mL	0.313 mg/mL
エピトープ比	1459	1953	1552
オリゴマー分布	1-2 mer: 22.0% 3mer: 58.7% 4-8mer: 17.0% ≥10mer: 2.3 %	1-2 mer: 17.5% 3mer: 58.9% 4-8mer: 19.7% ≥10mer: 3.9%	1-2 mer: 16.4% 3mer: 61.3% 4-8mer: 19.7% ≥10mer: 2.6%

【 0 1 3 1 】

(実施例 4 : マウスにおける免疫化のための例示的な G l o b o シリーズ抗原糖コンジュゲートワクチンの調製)

6 ~ 8 週齢の雌 C 5 7 B L / 6 マウスを B i o L a s c o から取得し、一価、二価または三価のワクチン効力アッセイのために、それぞれ L e v e l B i o t e c h I n c、および E u r o f i n s P a n l a b s で試験を実施した。投薬の少なくとも 1 日前に、体重に基づいた無作為化プロセスによって動物を試験群に選択し、各々の群が 5 匹のマウスを含む。

【 0 1 3 2 】

その後、G l o b o シリーズ抗原糖コンジュゲート (G l o b o H - K L H、S S E A - 3 - K L H、S S E A - 4 - K L H / D T) とアジュバント (O B I - 8 2 1 または O B I - 8 3 4) を、0、7、14、21 日目 (20 μ g の O B I - 8 2 1 アジュバント

を使用)または0、14、28日目(40 µgのOBI-834アジュバントを使用)に、マウスの左右両方の腹部(0.5~5 µg; 100 µL/部位)に皮下投与(s.c)した。試験(OBI-821アジュバントを使用)中、全血試料を、以下の時点で採取する: 免役前(0日目、投薬前)、10、17、24、および31日目。血液検体は、試験中に顎下収集によって取得され、最後の時点である43日目の血液採血のためには心臓穿刺を使用する。OBI-834アジュバントについては、全血試料を免疫前(0日目、投薬前)、21、28、38および50日目に採取する。抗凝固剤を添加せずに血液を採取し、1,500 g、4 で15分間遠心分離して血清に加工する。得られた血清検体を検体採取チューブに移し、その後のグリカンアレイアッセイによって決定される効力アッセイのために-60~-80 未満で貯蔵する。

10

【0133】

(実施例5:グリカンアレイアッセイ)

本開示における例示的な試験プラットフォームは、マイクロ流体カートリッジ内で自動的にELISA反応を実施するAgnitio BioICシステム(分析器BA-G2012、カタログ番号A12101)およびポンプ機(ポンプ機BA-G2012、カタログ番号A15101)を利用した。各カートリッジは、マイクロ流体ポンプおよびバルブのアレイ、チャンネルネットワーク、試薬貯蔵リザーバー、グリカンアレイ反応ゾーン、ならびに廃棄物貯蔵リザーバーを含んでいた。試験を実施するために、化学発光を伴う多重化ELISA反応を実施するために、全ての試薬および試験試料を、それぞれのリザーバーからグリカンマイクロアレイを含む反応ゾーンに逐次的にポンプ移送した。結果データを同時に取得し、Agnitio Science and Technology Inc.によって提供されたLabITソフトウェアによってデータ分析を実施した。本開示に従って適切に構成されたAgnitio BioICシステムの機器の仕様は、PCT特許出願(WO2017041027A1)において報告された。

20

【0134】

例示的な実験材料:

1. 試料希釈剤(BioCheck、カタログ番号MB10175)。
2. グリカンチップを含むOBI-868グリカンチップキット(Agnitio、カタログ番号MG03-IgG、MM03-IgM)、ブロッキング緩衝液(タンパク質不含ブロッキング緩衝液、Thermo Fisher Scientific Inc.、カタログ番号37571)、コンジュゲート緩衝液、洗浄緩衝液[リン酸緩衝食塩水(Thermo Fisher Scientific Inc.、カタログ番号70011)プラス0.2%(vol/vol)Tween20(J.T. Baker、カタログ番号JTB-X251-07)]、基質緩衝液(A)および基質緩衝液(B)[SuperSignal ELISA Femto Maximum Sensitivity Substrate、Thermo Fisher Scientific Inc.、カタログ番号37074]。グリカンチップは、別個に、SSEA-4、SSEA-3、またはGlobo Hによってコーティングされた。
3. 二次抗体:ヤギ抗マウスIgG-HRP(KPL、カタログ番号474-1806)またはヤギ抗マウスIgM-HRP(KPL、カタログ番号074-1803)。

30

40

【0135】

試薬調製:

1. 各々の血清/血漿試料に関して、2.5 µLの試料を247.5 µLの試料希釈剤に添加してよく混合することによって、100倍希釈物を調製した。(試料希釈倍率:50倍、100倍、200倍、300倍、1,000倍、および10,000倍)。抗GloboシリーズIgG/IgMのいずれかの平均強度が、内部標準曲線の最高点を超える場合、試料の1,000倍および/または10,000倍希釈物を調製する。
2. 二次抗体溶液:二次抗体の段階希釈物は、以下の表に記載されるコンジュゲート緩衝液を使用して調製した。各添加/希釈間で試料をよく混合した。

【表 5】

表 5:二次抗体溶液の調製

二次抗体	希釈	試料より取得	抗体(μL)	コンジュ ゲート緩 衝液(μL)	最終容量 (μL)
抗マウス IgG-HRP	1000 倍	ストック(1 倍)	2	1998	2000
抗マウス IgM-HRP	50 倍	ストック(1 倍)	2	98	100
	3000 倍	50 倍	30	1770	1800

10

3. 基質の調製：各チップについて、基質緩衝液（A）および（B）の両方の 65 μL のアリコートで試料を調製し、よく混合した。混合した基質は、各試験前に新規に調製すべきである。

【0136】

アッセイ手順：620 μL の洗浄緩衝液をアレイの「洗浄」穴に添加した。次いで、120 μL のブロッキング緩衝液をアレイの「ブロッキング」穴に添加した。この時点で、120 μL の二次抗体溶液および 100 μL の血清を、別個にアレイの「コンジュゲート」および「血清」穴に添加した。最後に、120 μL の混合した基質緩衝液をアレイの「基質」穴に 10 分で添加した。グリカンアレイを 30 分間加圧するために Agnition BioIC ポンプ機に配置した。結合した血清を、Agnition BioIC 分析器を使用して可視化しモニターした。

20

【0137】

データ分析は以下のステップにより実施した：

1. 各 IgG / IgM 濃度について得られた平均強度を Y 軸に、総 IgG / IgM 濃度 (μg / mL) を X 軸にプロットして内部曲線 (internal curve) を作成する。内部曲線 R² は > 0.95 であるべきである。
2. チップの各セットの内部曲線および抗 Globo シリーズ IgG / IgM (抗 SSEA-4、抗 SSEA-3、または抗 Globo H) の平均強度を計算する。抗 Globo シリーズ IgG / IgM の平均強度は、内部曲線の最高点を超えるべきではない。
3. Microsoft Excel (登録商標) または同等のアプリケーションを使用して、測定強度 (Y 軸) を内部曲線に当てはめることによって、未知の試料の抗体強度を計算する。
4. 希釈試料について、試料中の実際の IgG / IgM 濃度を得るために、濃度に希釈係数を掛けることによって補償する。
5. 次の式で相対的な IgG / IgM 濃度を計算して報告する：
相対的な IgG / IgM 濃度 (μg / mL) = 計算された IgG / IgM 濃度 × 0.1

30

【0138】

40

結果

1. 一価ワクチン効力アッセイ (OBI-821 または OBI-834 アジュバントと組み合わせた SSEA-4-KLH または SSEA-4-DT)

【0139】

図 3 に示すように、SSEA-4-KLH ワクチン + OBI-821 アジュバント (図 3A) および SSEA-4-DT ワクチン + OBI-821 アジュバント (図 3B) で処置したマウスは、3 つの異なる例示的な代表的ワクチン用量 (0.05、0.5 および 5 μg) において、10 日目それぞれの抗 SSEA-4 IgM レベルで応答した。抗 SSEA-4 IgM レベルは、10 日目から 43 日目まで、それらのレベルを維持した。しかしながら、SSEA-4-DT ワクチンの抗 SSEA-4 IgM レベルは、SSE

50

A - 4 - K L H ワクチンよりも低かった。同様に、S S E A - 4 - D T ワクチンの抗 S S E A - 4 I g G レベルは、S S E A - 4 - K L H ワクチンよりも低かった（図 3 C および 3 D に示す）。K L H は D T よりも優れた担体タンパク質であり、より高い抗体応答を誘導できることが示された。

【 0 1 4 0 】

図 4 に示すように、S S E A - 4 - K L H ワクチン + O B I - 8 3 4 アジュバント（図 4 A）および S S E A - 4 - D T ワクチン + O B I - 8 3 4 アジュバント（図 4 B）で処置したマウスは、3 つの異なる例示的な代表的ワクチン用量（0.05、0.5 および 5 μg）において、21 日目それぞれの抗 S S E A - 4 I g M レベルで応答した。抗 S S E A - 4 I g M レベルは、21 日目から 50 日目まで、それらのレベルを維持した。しかしながら、S S E A - 4 - D T ワクチンの抗 S S E A - 4 I g M レベルは、S S E A - 4 - K L H ワクチンよりも低かった。同様に、S S E A - 4 - D T ワクチンの抗 S S E A - 4 I g G レベルは、S S E A - 4 - K L H ワクチンよりも低かった（図 4 C および 4 D に示す）。K L H は D T よりも優れた担体タンパク質であり、より高い抗体応答を誘導できることが示された。

10

【 0 1 4 1 】

2. 効力を実証する、代表的な二価ワクチン効力アッセイ（O B I - 8 2 1 アジュバントと組み合わせた S S E A - 4 - K L H + G l o b o H - K L H）

【 0 1 4 2 】

これまでの結果により、本発明者らは、以下の実験のために K L H および O B I - 8 2 1 を選択した。図 5 に示すように、S S E A - 4 - K L H ワクチン + O B I - 8 2 1 アジュバントで処置したマウスは、10 日目で抗 G l o b o H（図 5 A）、抗 S S E A - 3（図 5 B）、および抗 S S E A - 4（図 5 C）I g M レベルで応答し、それぞれ 10 日目から 43 日目までそれらのレベルを維持した。同様に、S S E A - 4 - K L H ワクチン + O B I - 8 2 1 アジュバントで処置したマウスは、10 日目で抗 G l o b o H（図 5 D）、抗 S S E A - 3（図 5 E）、および抗 S S E A - 4（図 5 F）I g G レベルで応答し、それぞれ 10 日目から 43 日目までそれらのレベルを維持した。

20

【 0 1 4 3 】

3. 効力を実証する、代表的な三価ワクチン効力アッセイ（O B I - 8 2 1 アジュバントと組み合わせた S S E A - 4 - K L H + G l o b o H - K L H + S S E A - 3 - K L H）

30

【 0 1 4 4 】

最終的に本発明者らは、以下のアッセイのために三価ワクチン（S S E A - 4 - K L H + G l o b o H - K L H + S S E A - 3 - K L H）を確立した。図 6 に示すように、三価ワクチン + O B I - 8 2 1 アジュバントで処置したマウスは、10 日目で抗 G l o b o H（図 6 A）および抗 S S E A - 4（図 6 B）I g M レベルで応答した。同様に、三価ワクチン + O B I - 8 2 1 アジュバントで処置したマウスは、10 日目で抗 G l o b o H（図 6 C）および抗 S S E A - 4（図 6 D）I g G レベルで応答した。これらの肯定的な結果は、G l o b o シリーズ抗原（G l o b o H、S S E A - 3、および S S E A - 4）における一価または多価ワクチンの免疫原性を示した。

40

【 0 1 4 5 】

別段の定義のない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語ならびに任意の頭字語は、本発明の分野の当業者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様または同等である任意の組成物、方法、キット、および情報伝達手段を使用して本発明を実施することができるが、本明細書には好ましい組成物、方法、キット、および情報伝達手段が記載されている。

【 0 1 4 6 】

本明細書において引用されている全ての参考文献は、法律により認められる最大限まで参照により本明細書に組み込まれる。これらの参考文献についての考察は、ただ単にそれらの著者らによりなされた主張を要約するものである。いずれの参考文献（またはいずれ

50

の参考文献の一部)も、関連する先行技術であると認めるものではない。出願人は、引用された参考文献のいずれの正確度および妥当性についても異議を申し立てる権利を留保する。

【図 1 - 1】

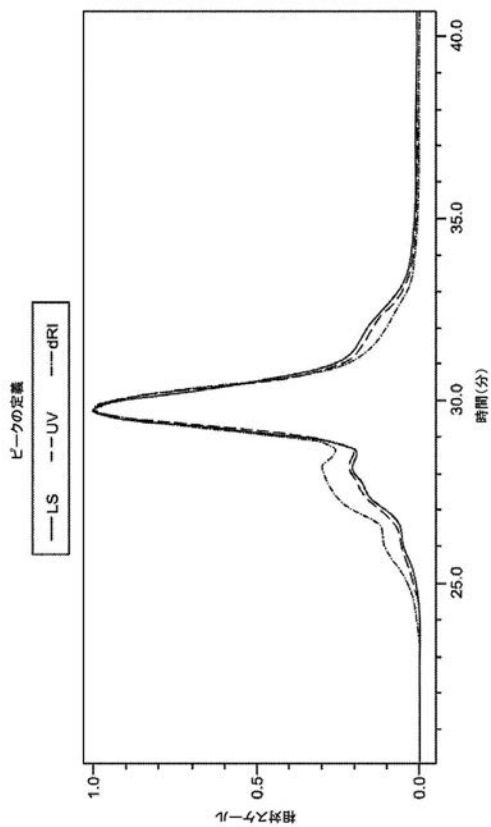


FIG. 1A

【図 1 - 2】

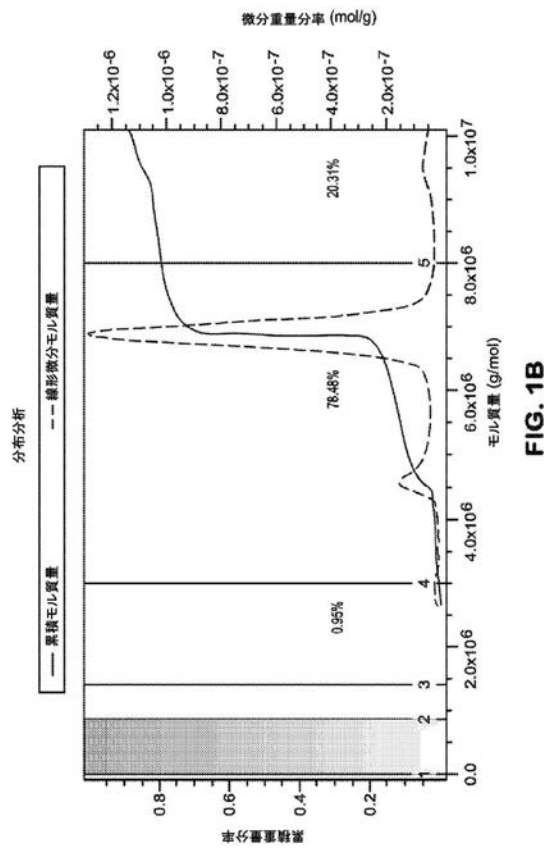
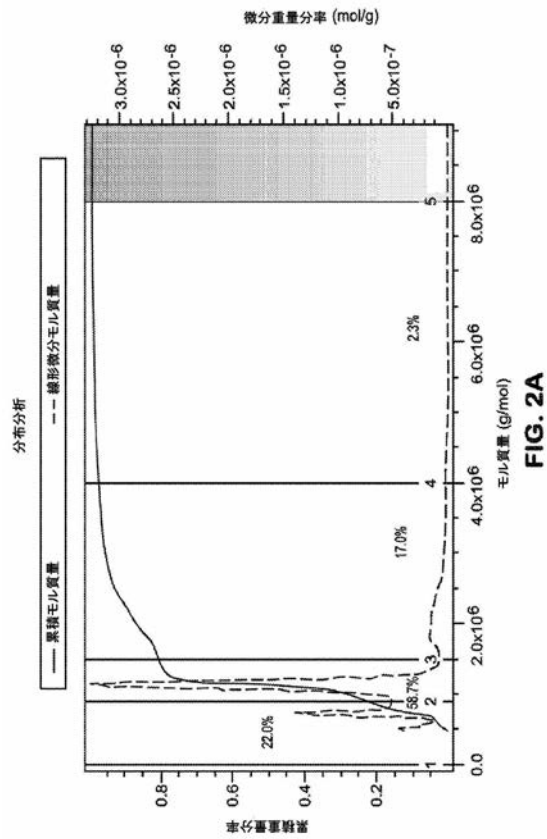
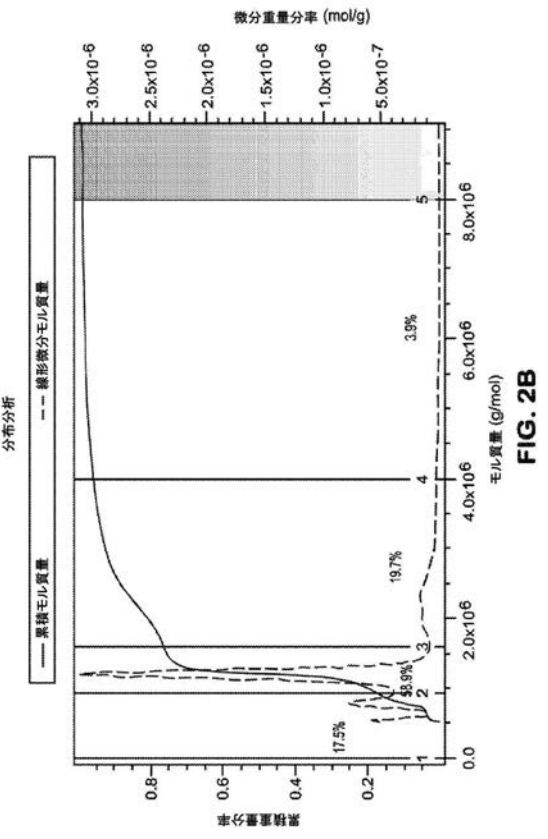


FIG. 1B

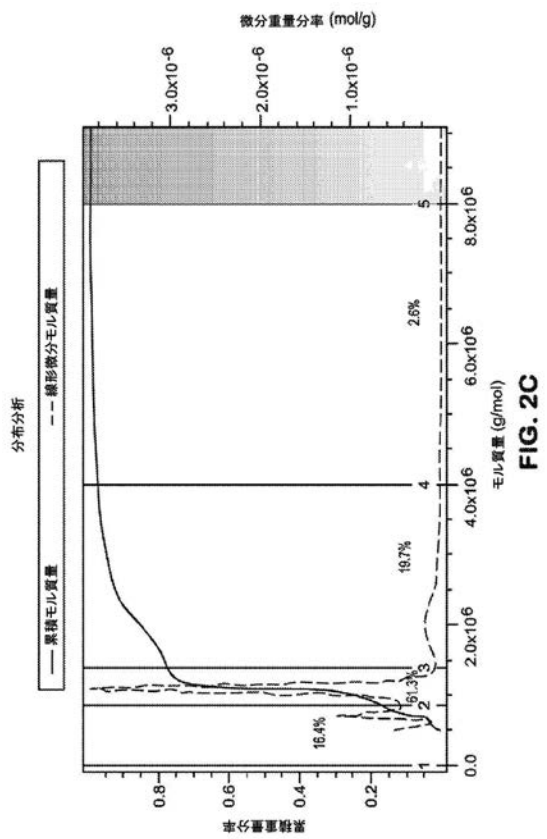
【 図 2 - 1 】



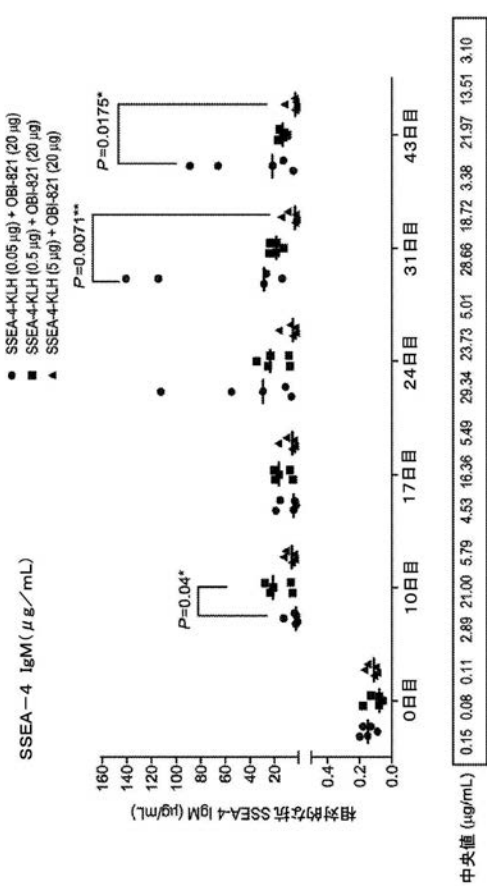
【 図 2 - 2 】



【 図 2 - 3 】



【 図 3 - 1 】



【 図 3 - 2 】

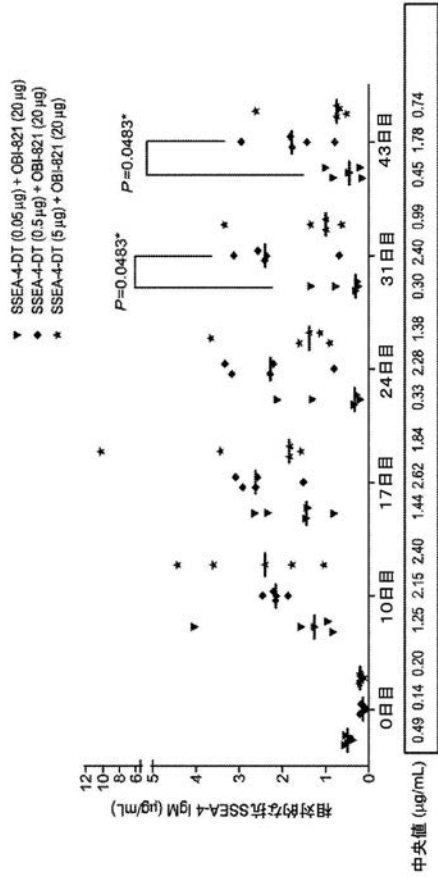


FIG. 3B

【 図 3 - 3 】

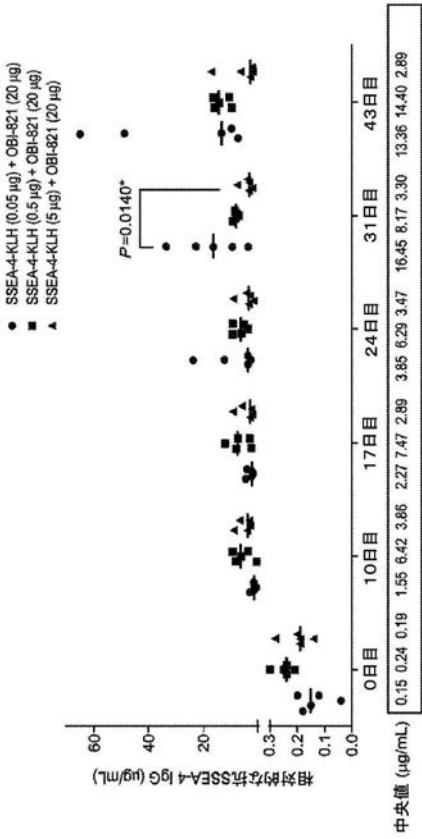


FIG. 3C

【 図 3 - 4 】

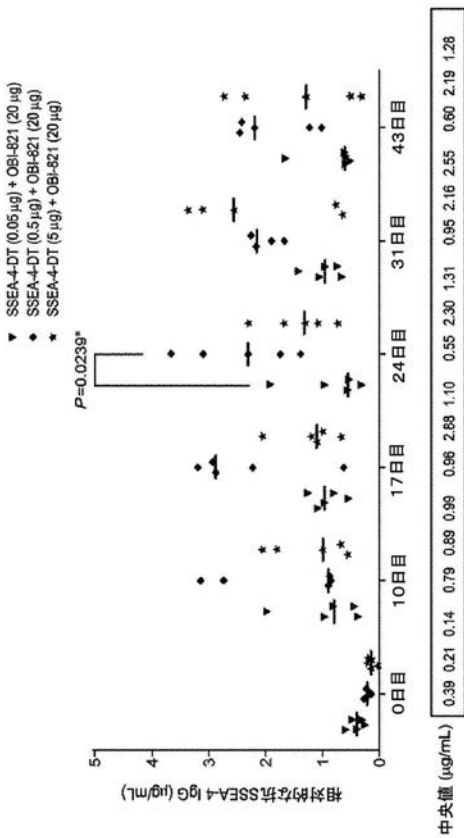


FIG. 3D

【 図 4 - 1 】

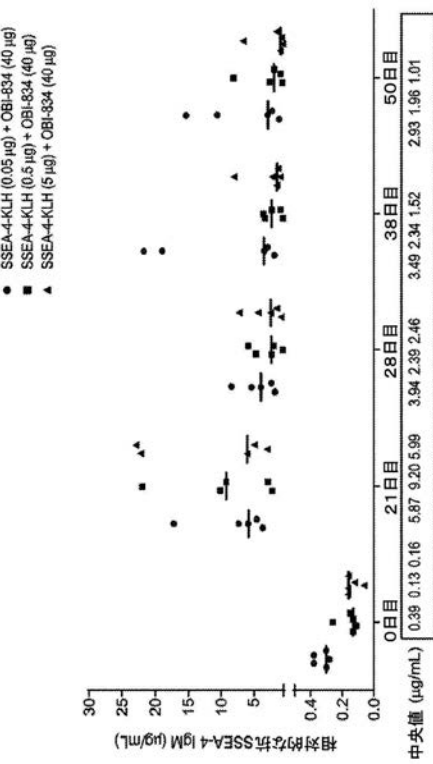


FIG. 4A

【 図 4 - 2 】

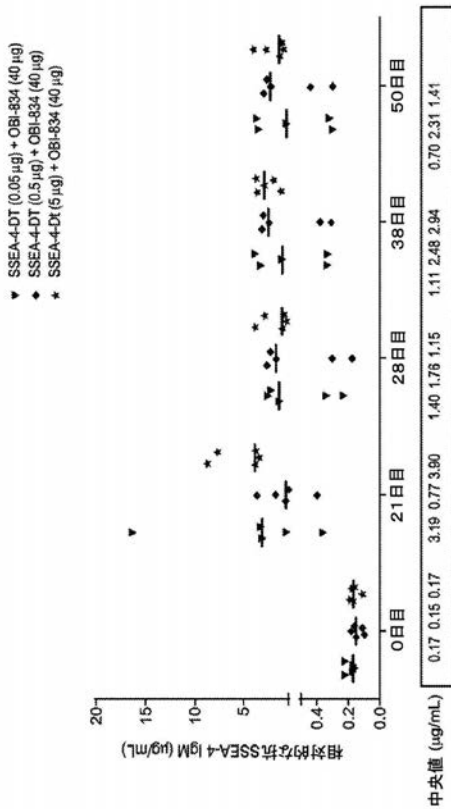


FIG. 4B

【 図 4 - 3 】

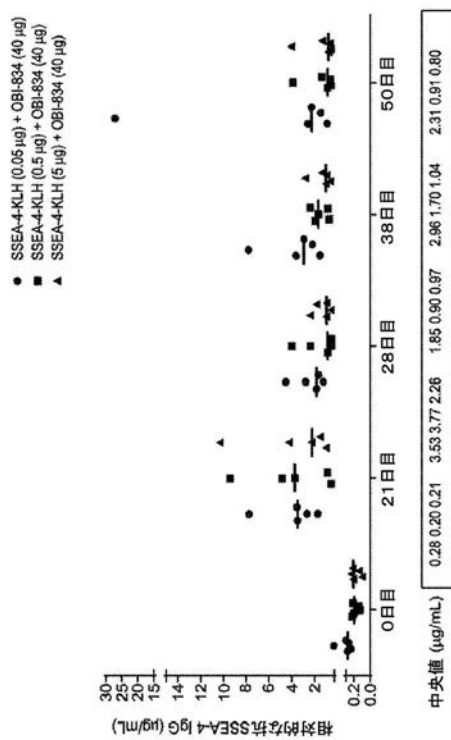


FIG. 4C

【 図 4 - 4 】

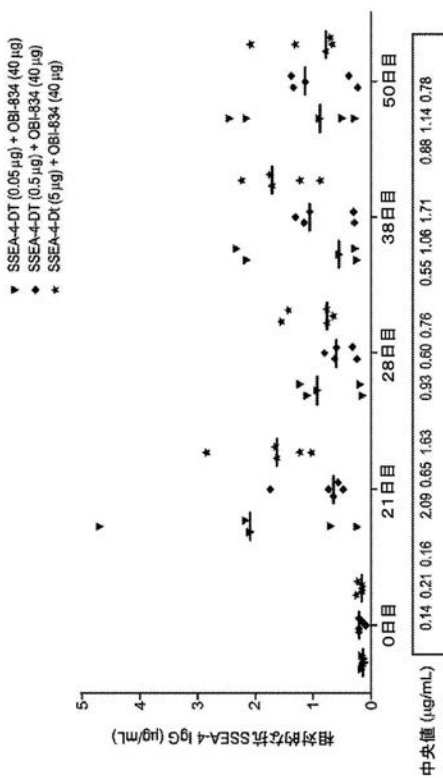


FIG. 4D

【 図 5 - 1 】

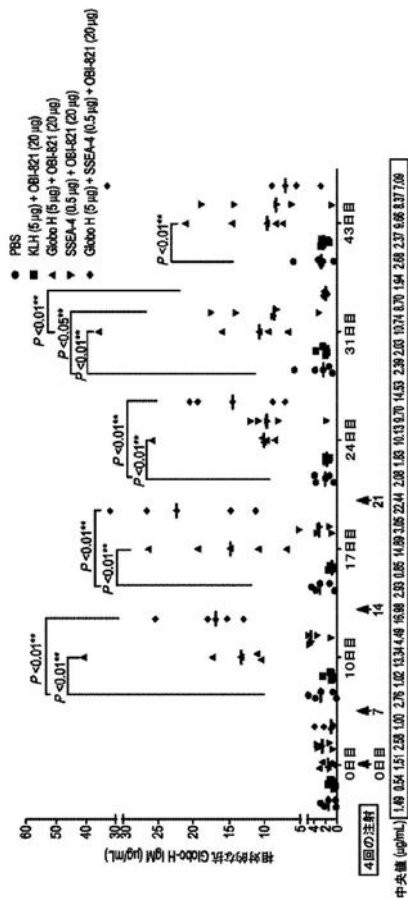


FIG. 5A

【 図 5 - 2 】

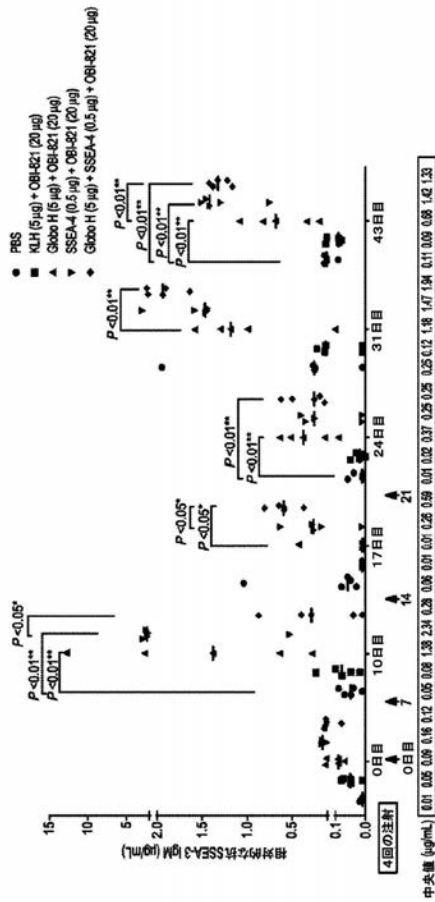


FIG. 5B

【 図 5 - 3 】

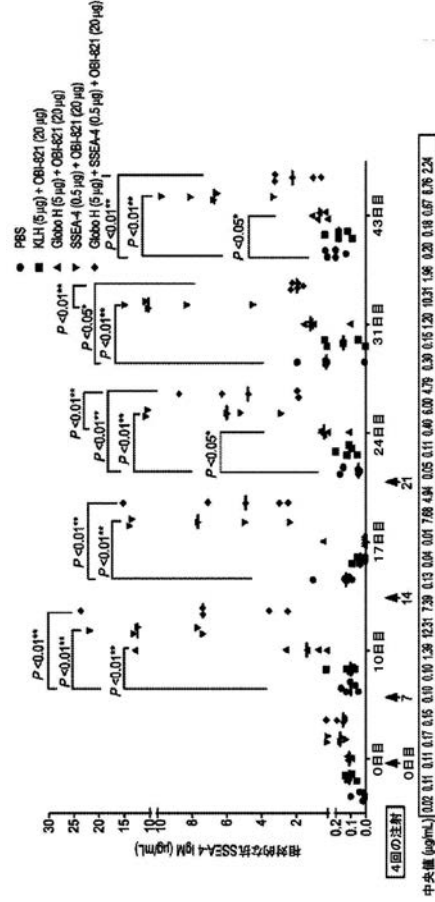


FIG. 5C

【 図 5 - 4 】

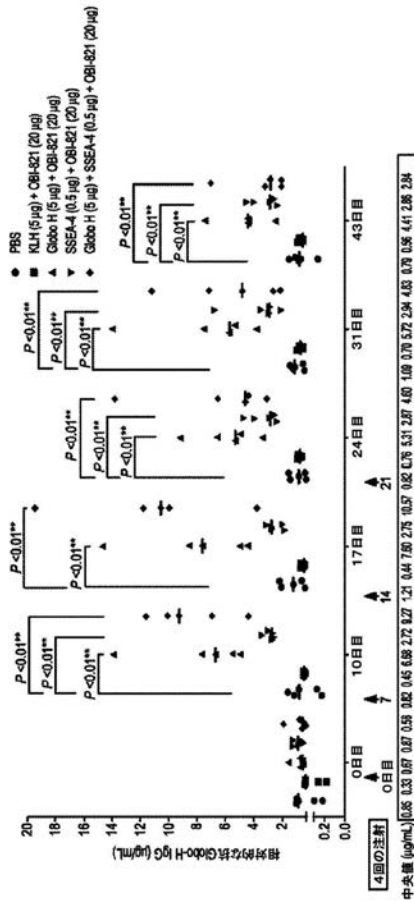


FIG. 5D

【 図 5 - 5 】

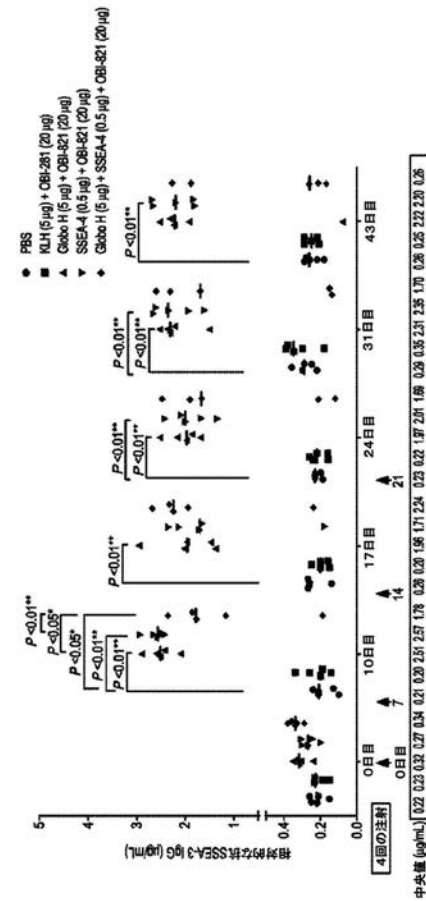


FIG. 5E

[illegible]

FIG. 6D

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/044244

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21-25,27-30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 21-25 and 27-30 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☒ Claims Nos.: 22,24-26
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 22 and 24-26 refer to one of claims which are not drafted in accordance with PCT Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 21,23
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/044244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 39/00(2006.01)i, A61K 39/39(2006.01)j		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 39/00; A61K 39/385; A61P 35/00; A61K 47/48; A61K 39/39		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eCOMPASS(KIPO internal) & Keywords: SSEA, Globo series antigen, KLH, a-GalCer adjuvant		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012-0328646 A1 (WONG, C.-H. et al.) 27 December 2012 See paragraphs [0010], [0012], [0015], [0113], [0121], [0125]; claims 1, 3; and figures 3A, 3B.	1-12, 16-20
A		13-15
X	US 2015-0297696 A1 (OBI PHARMA, INC.) 22 October 2015 See paragraphs [0028]-[0033], [0041], [0047]; and claims 1, 16.	13-17, 19-20
X	JEON, I. et al., 'A practical total synthesis of globo-H for use in anticancer vaccines' The Journal of Organic Chemistry, 2009, Vol. 74, No. 21, pp. 8452-8455 See pages 8452-8453.	9-12, 16-17, 19-20
A	ZHOU, Z. et al., 'A fully synthetic self-adjuvanting globo H-based vaccine elicited strong T cell-mediated antitumor immunity' Chemical Science, 2015, Vol. 6, pp. 7112-7121 See the whole document.	1-20
A	LUCAS, A. H. et al., 'Carbohydrate moieties as vaccine candidates: Meeting summary' Vaccine, 2010, Vol. 28, pp. 1121-1131 See the whole document.	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 October 2017 (31.10.2017)		Date of mailing of the international search report 31 October 2017 (31.10.2017)
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer KAM, YOO LIM Telephone No. +82-42-481-3516

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2017/044244

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012-0328646 A1	27/12/2012	AU 2009-268937 A1	14/01/2010
		AU 2009-269127 B2	05/12/2013
		CA 2728341 A1	14/01/2010
		CA 2728344 A1	14/01/2010
		CN 102065868 A	18/05/2011
		CN 102215862 A	12/10/2011
		CN 102215862 B	06/04/2016
		CN 105535955 A	04/05/2016
		EP 2303286 A2	06/04/2011
		EP 2310047 A1	20/04/2011
		EP 2310047 B1	30/03/2016
		JP 2011-524375 A	01/09/2011
		JP 2011-524417 A	01/09/2011
		JP 2014-144958 A	14/08/2014
		JP 2016-020363 A	04/02/2016
		JP 5628158 B2	19/11/2014
		JP 5795655 B2	14/10/2015
		JP 6151319 B2	21/06/2017
		KR 10-1677279 B1	29/11/2016
		KR 10-2011-0031949 A	29/03/2011
		US 2009-0317411 A1	24/12/2009
		US 2010-0136042 A1	03/06/2010
		US 2015-0273034 A1	01/10/2015
		US 8268969 B2	18/09/2012
		US 9028836 B2	12/05/2015
		US 9603913 B2	28/03/2017
		WO 2010-005598 A1	14/01/2010
		WO 2010-005735 A2	14/01/2010
		WO 2010-005735 A3	18/03/2010
US 2015-0297696 A1	22/10/2015	AU 2014-391422 A1	17/12/2015
		CA 2924286 A1	22/10/2015
		CN 105764921 A	13/07/2016
		EP 3046588 A2	27/07/2016
		JP 2016-540099 A	22/12/2016
		KR 10-2016-0055861 A	18/05/2016
		WO 2015-159118 A2	22/10/2015
		WO 2015-159118 A3	17/03/2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/39 (2006.01)		A 6 1 K 39/39		
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. ブルロニック

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ユー, チェン - ダー トニー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 - 3 7 3 0, サンディエゴ, コーナーストーン
コート ダブリュー. 6 0 2 0, オービーアイ ファーマ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ユー, ベイウェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 - 3 7 3 0, サンディエゴ, コーナーストーン
コート ダブリュー. 6 0 2 0, オービーアイ ファーマ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ライ, クオ - パオ

台湾 1 1 5 0 3 タイペイ シティ, ナンカン ディストリクト, ユアン - ク ストリート
3, 1 9 エフ, ルーム ダブリュー 1 9 0 7, オービーアイ ファーマ, インコーポ
レイテッド 気付

(72)発明者 リー, ウェイ - ハン

台湾 1 1 5 0 3 タイペイ シティ, ナンカン ディストリクト, ユアン - ク ストリート
3, 1 9 エフ, ルーム ダブリュー 1 9 0 7, オービーアイ ファーマ, インコーポ
レイテッド 気付

(72)発明者 チェン, イ - ジュ

台湾 1 1 5 0 3 タイペイ シティ, ナンカン ディストリクト, ユアン - ク ストリート
3, 1 9 エフ, ルーム ダブリュー 1 9 0 7, オービーアイ ファーマ, インコーポ
レイテッド 気付

(72)発明者 リン, シュ - イ

台湾 1 1 5 0 3 タイペイ シティ, ナンカン ディストリクト, ユアン - ク ストリート
3, 1 9 エフ, ルーム ダブリュー 1 9 0 7, オービーアイ ファーマ, インコーポ
レイテッド 気付

(72)発明者 シェイ, イー - ファン

台湾 1 1 5 0 3 タイペイ シティ, ナンカン ディストリクト, ユアン - ク ストリート
3, 1 9 エフ, ルーム ダブリュー 1 9 0 7, オービーアイ ファーマ, インコーポ
レイテッド 気付

F ターム(参考) 4C076 BB11 CC27 EE41 EE59

4C084 AA19 MA02 MA66 NA05 ZB261 ZB271 ZC751

4C085 AA03 AA05 AA27 AA38 EE01 EE03 EE06 FF14 GG01