

【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1部門第1区分
 【発行日】令和6年8月9日(2024.8.9)

【国際公開番号】WO2022/032196
 【公表番号】特表2023-541108(P2023-541108A)
 【公表日】令和5年9月28日(2023.9.28)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-183
 【出願番号】特願2023-507576(P2023-507576)

【国際特許分類】

10

- C 1 2 N 15/62(2006.01)
- C 0 7 K 19/00(2006.01)
- A 6 1 K 39/295(2006.01)
- A 6 1 K 39/00(2006.01)
- A 6 1 P 35/00(2006.01)
- A 6 1 P 31/00(2006.01)
- A 6 1 K 39/215(2006.01)
- A 6 1 K 39/21(2006.01)
- A 6 1 K 39/145(2006.01)
- A 6 1 K 39/12(2006.01)
- A 6 1 K 35/76(2015.01)
- A 6 1 K 35/761(2015.01)
- A 6 1 K 47/18(2017.01)
- A 6 1 K 9/127(2006.01)
- A 6 1 K 45/00(2006.01)
- A 6 1 P 43/00(2006.01)
- A 6 1 K 39/395(2006.01)
- C 1 2 N 15/861(2006.01)
- C 1 2 N 15/86(2006.01)

20

【F I】

30

- C 1 2 N 15/62 Z Z N A
- C 0 7 K 19/00
- A 6 1 K 39/295
- A 6 1 K 39/00 H
- A 6 1 P 35/00
- A 6 1 P 31/00
- A 6 1 K 39/215
- A 6 1 K 39/21
- A 6 1 K 39/145
- A 6 1 K 39/12
- A 6 1 K 35/76
- A 6 1 K 35/761
- A 6 1 K 47/18
- A 6 1 K 9/127
- A 6 1 K 45/00
- A 6 1 P 43/00 1 2 1
- A 6 1 K 39/395 D
- A 6 1 K 39/395 N
- C 1 2 N 15/861 Z
- C 1 2 N 15/86 Z

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年8月1日(2024.8.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

10

抗原発現系を送達するための組成物であって、
1つ以上のベクターを含む前記抗原発現系を含み、
前記1つ以上のベクターが、

(a)ベクター骨格であって、以下：

(i)少なくとも1つのプロモーターヌクレオチド配列と、

(ii)場合により、少なくとも1つのポリアデニル化(ポリ(A))配列と、を含む、前記ベクター骨格と、

(b)カセットであって、以下：

(i)少なくとも1つの抗原コード核酸配列であって、

(I)KRAS関連MHCクラスIネオエピトープをコードするエピトープコード核酸配列を含み、

前記エピトープコード核酸配列のそれぞれが、

(A)場合により、5'リンカー配列と、

(B)場合により、3'リンカー配列と、を含む、前記少なくとも1つの抗原コード核酸配列と、

(ii)場合により、前記抗原コード核酸配列に機能的に連結された第2のプロモーターヌクレオチド配列と、

(iii)場合により、少なくとも1つのMHCクラスIIエピトープコード核酸配列と、

(iv)場合により、GPGPGアミノ酸リンカー配列(配列番号56)をコードする少なくとも1つの核酸配列と、

(v)場合により、天然のポリ(A)配列または前記ベクター骨格に対して外因性のポリ(A)配列である少なくとも1つの第2のポリ(A)配列と、を含む、前記カセットとを含む、

前記第2のプロモーターヌクレオチド配列が存在しない場合、前記抗原コード核酸配列が前記少なくとも1つのプロモーターヌクレオチド配列と機能的に連結され、

前記少なくとも1つの抗原コード核酸配列が、前記KRAS関連MHCクラスIネオエピトープをコードする前記エピトープコード核酸配列の少なくとも2回の繰り返しを含む、

場合により、前記組成物が、薬学的に許容される担体をさらに含む、

40

前記組成物。

【請求項2】

前記ベクター骨格が、少なくとも1つのポリアデニル化(ポリ(A))配列を含み、前記カセットが、互いに直鎖状に連結された少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の異なるエピトープコード核酸配列であって、前記異なるエピトープコード核酸配列のうち少なくとも1つがKRAS関連MHCクラスIネオエピトープをコードする、前記少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の異なるエピトープコード核酸配列を含み、場合により、前記少なくとも1つの抗原コード核酸配列が、異なるKRAS関連MHCクラスIネオエピトープをそれぞれがコードする少なくとも2個の異なるエピトープコー

50

ド核酸配列を含む、

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記カセットの各要素の順序付けられた配列が、5' ~ 3' 方向に以下を含む式：

$P_a - (L_5 b - N_c - L_3 d) X - (G_5 e - U_f) Y - G_3 g$

[式中、

P は、前記第 2 のプロモーターヌクレオチド配列を含み、ただし、 $a = 0$ または 1 であり、

N は、前記異なるエピトープコード核酸配列のうちの 1 つを含み、ただし $c = 1$ であり、

L 5 は、5' リンカー配列を含み、ただし $b = 0$ または 1 であり、

L 3 は、3' リンカー配列を含み、ただし $d = 0$ または 1 であり、

G 5 は、G P G P G アミノ酸リンカー（配列番号 56）をコードする前記少なくとも 1 つの核酸配列のうちの 1 つを含み、ただし $e = 0$ または 1 であり、

G 3 は、G P G P G アミノ酸リンカー（配列番号 56）をコードする前記少なくとも 1 つの核酸配列のうちの 1 つを含み、ただし $g = 0$ または 1 であり、

U は、前記少なくとも 1 つの MHC クラス II エピトープコード核酸配列のうちの 1 つを含み、ただし $f = 1$ であり、

X = 1 ~ 400 であり、ただし各 X について、対応する N_c は、エピトープコード核酸配列であり、

Y = 0、1、または 2 であり、ただし各 Y について、対応する U_f は、MHC クラス II エピトープコード核酸配列である]

で記述され、場合により、

(i) 各 X について、対応する N_c が、前記異なるエピトープコード核酸配列の前記少なくとも 2 回の反復に対応する N_c を除いて、異なるエピトープコード核酸配列である、かつ/または

(ii) 各 Y について、対応する U_f が、異なる MHC クラス II エピトープコード核酸配列である、かつ/または

(iii) $a = 0$ 、 $b = 1$ 、 $d = 1$ 、 $e = 1$ 、 $g = 1$ 、 $h = 1$ 、 $X = 16$ 、 $Y = 2$ であり、

前記少なくとも 1 つのプロモーターヌクレオチド配列が、前記ベクター骨格に天然に存在する単一の天然プロモーターヌクレオチド配列であり、

前記少なくとも 1 つのポリアデニル化ポリ(A)配列が、前記ベクター骨格によって与えられる少なくとも 80 個の連続した A ヌクレオチドのポリ(A)配列であり、

各 N が、アミノ酸 7 ~ 15 個の長さのエピトープをコードし、

L 5 が、前記エピトープの天然の N 末端アミノ酸配列をコードする天然の 5' リンカー配列であり、前記 5' リンカー配列が、少なくともアミノ酸 2 個の長さのペプチドをコードし、

L 3 が、前記エピトープの天然の C 末端アミノ酸配列をコードする天然の 3' リンカー配列であり、前記 3' リンカー配列が、少なくともアミノ酸 2 個の長さのペプチドをコードし、

U が、PADRE クラス II 配列及び破傷風トキソイド MHC クラス II 配列のそれぞれであり、

前記ベクター骨格が、

場合により ChAdV68 ベクターである、チンパンジーアデノウイルスベクター、もしくは

場合によりベネズエラウマ脳炎ウイルスベクターである、アルファウイルスベクターを含み、場合により、前記ベクター骨格がアルファウイルスベクターを含む場合には、前記天然プロモーターヌクレオチド配列がサブゲノムプロモーターであり、

前記 MHC クラス II エピトープコード核酸配列のそれぞれが、アミノ酸 13 個 ~

10

20

30

40

50

25個の長さのポリペプチドをコードする、

請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

(i) 前記少なくとも2回の繰り返しが、

少なくとも3回、少なくとも4回、少なくとも5回、少なくとも6回、少なくとも7回、
少なくとも8回、少なくとも9回、少なくとも10回、少なくとも11回、少なくとも
12回、少なくとも13回、少なくとも4回、少なくとも15回、少なくとも16回、少
なくとも17回、少なくとも18回、少なくとも19回、または少なくとも20回の繰
返しである、

2~3回、2~4回、2~5回、2~6回、2~7回の反復、または2~8回の繰
返しである、

10

7回以下の繰り返し、6回以下の繰り返し、5回以下の繰り返し、4回以下の繰
返し、または3回以下の繰り返しである、かつ/あるいは

(ii) 前記少なくとも1つの抗原コード核酸配列が、少なくとも2個の異なるエピ
トープコード核酸配列の少なくとも2回の繰り返しを含むか、または

少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個
、少なくとも8個、少なくとも9個、もしくは少なくとも10個の異なるエピトープコ
ード核酸配列の少なくとも2回の繰り返しを含む、かつ/あるいは

(iii) 前記少なくとも2回の繰り返し、少なくとも1つもしくは少なくとも2つ
の別個の異なるエピトープコード核酸配列によって隔てられているか、または

20

前記場合により存在する5'リンカー配列及び/もしくは前記場合により存在する3'
リンカー配列を含む前記少なくとも2回の繰り返し、少なくとも75個のヌクレオチド、
少なくとも150個のヌクレオチド、少なくとも300個のヌクレオチド、少なくとも6
75個のヌクレオチド、少なくとも50個のヌクレオチド、少なくとも100個のヌクレ
オチド、少なくとも200個のヌクレオチド、少なくとも250個のヌクレオチド、少な
くとも350個のヌクレオチド、少なくとも400個のヌクレオチド、少なくとも450
個のヌクレオチド、少なくとも500個のヌクレオチド、少なくとも700個のヌクレ
オチド、少なくとも750個のヌクレオチド、少なくとも800個のヌクレオチド、少な
くとも900個のヌクレオチド、少なくとも1000個のヌクレオチド、少なくとも10個
のヌクレオチド、少なくとも15個のヌクレオチド、少なくとも20個のヌクレオチド、
少なくとも25個のヌクレオチド、少なくとも30個のヌクレオチド、少なくとも35個
のヌクレオチド、少なくとも40個のヌクレオチド、少なくとも45個のヌクレオチド、
少なくとも50個のヌクレオチド、少なくとも55個のヌクレオチド、少なくとも60個
のヌクレオチド、少なくとも65個のヌクレオチド、もしくは少なくとも70個のヌクレ
オチドによって隔てられている、

30

請求項1~3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記少なくとも1つの抗原コード核酸配列が、5'~3'方向に、式：

$$(E_x - (E^N)_n)_y)_z$$

[式中、

40

Eは、前記異なるエピトープコード核酸配列のうちの少なくとも1つを含むヌクレオチ
ド配列を表し、

nは、別個の異なるエピトープコード核酸配列の数を表し、0を含む任意の整数であり

E^Nは、それぞれの対応するnについて前記別個の異なるエピトープコード核酸配列を
含むヌクレオチド配列を表し、

zのそれぞれの繰り返しについて、各nについてx=0または1、y=0または1であ
り、xまたはyの少なくとも一方は1であり、

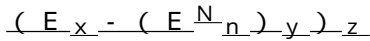
z=2以上であり、前記抗原コード核酸配列は、E、特定のE^N、またはこれらの組み
合わせの少なくとも2回の繰り返しを含む]

50

により記述される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

抗原コードカセットまたは前記カセットによりコードされるポリペプチド配列を含む組成物であって、前記抗原コードカセットが、5' ~ 3' 方向に、式：



〔式中、

E は、異なるエピトープコード核酸配列を含むヌクレオチド配列を表し、

n は、別個の異なるエピトープコード核酸配列の数を表し、0 を含む任意の整数であり、

E^N は、それぞれの対応する n について前記別個の異なるエピトープコード核酸配列を含むヌクレオチド配列を表し、

z のそれぞれの繰り返しについて、各 n について $x = 0$ または 1、 $y = 0$ または 1 であり、x または y の少なくとも一方は 1 であり、

$z = 2$ 以上であり、前記抗原コード核酸配列は、E、特定の E^N 、またはこれらの組み合わせの少なくとも 2 回の繰り返しを含み、かつ

前記少なくとも 2 回の繰り返しを含む前記異なるエピトープコード核酸配列のうち少なくとも 1 つは K R A S 関連 M H C クラス I ネオエピトープをコードする]

により記述される少なくとも 1 つの抗原コード核酸配列を含み、

場合により、前記組成物が薬学的に許容される担体を含む、

前記組成物。

【請求項 7】

(i) 各 E もしくは E^N が、独立して、5' ~ 3' 方向に、式： $(L_b^5 - N_c - L^3_d)$ によって記述されるヌクレオチド配列を含み、

〔式中、

N は、各 E もしくは E^N に関連する前記異なるエピトープコード核酸配列を含み、ただし $c = 1$ であり、

L^5 は、5' リンカー配列を含み、ただし $b = 0$ もしくは 1 であり、

L^3 は、3' リンカー配列を含み、ただし $d = 0$ もしくは 1 であり、

場合により、

各 N が、アミノ酸 7 ~ 15 個の長さのエピトープをコードし、

L^5 が、前記エピトープの天然の N 末端アミノ酸配列をコードする天然の 5' リンカー配列であり、前記 5' リンカー配列が、少なくともアミノ酸 2 個の長さのペプチドをコードし、

L^3 が、前記エピトープの天然の C 末端アミノ酸配列をコードする天然の 3' リンカー配列であり、前記 3' リンカー配列が、少なくともアミノ酸 2 個の長さのペプチドをコードする、かつ/または

(ii) 各 E もしくは E^N が、少なくともアミノ酸 7 個、場合により少なくともアミノ酸 7 ~ 15 個の長さのエピトープをコードし、かつ/または

(iii) 各 E もしくは E^N が、少なくともヌクレオチド 21 個、場合により少なくともヌクレオチド 75 個の長さのヌクレオチド配列である、

請求項 5 または 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

(i) 前記抗原コードカセットが、アミノ酸配列 V V V G A C G V G K (配列番号 75)、V V V G A D G V G K (配列番号 78)、V V G A V G V G K (配列番号 79)、及び I L D T A G H E E Y (配列番号 82) のそれぞれの少なくとも 4 回の繰り返しをコードする、かつ/または

(ii) 前記異なるエピトープコード核酸配列が、異なる K R A S 関連 M H C クラス I ネオエピトープをそれぞれがコードする少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、もしくは少なくとも 8 個の異なるエピトープコード核酸配列を含む、かつ/または

(iii) 前記少なくとも 1 つの抗原コード核酸配列の前記エピトープコード核酸配列

10

20

30

40

50

のそれぞれが、異なる K R A S 関連 M H C クラス I ネオエピトープをコードする、かつ / または

(i v) 前記異なる K R A S 関連 M H C クラス I ネオエピトープをコードする前記核酸配列のうち 1 つ以上が、もしくはそれぞれが、少なくとも 2 回、少なくとも 3 回、少なくとも 4 回、少なくとも 5 回、少なくとも 6 回、少なくとも 7 回、もしくは少なくとも 8 回の繰り返しを含み、場合により少なくとも 4 回の繰り返しを含む、かつ / または

(v) 前記異なる K R A S 関連 M H C クラス I ネオエピトープのうち 1 つ以上が、独立して、K R A S G 1 2 C 変異、K R A S G 1 2 V 変異、K R A S G 1 2 D 変異、もしくは K R A S Q 6 1 H 変異を含む、

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 9】

(i) 前記少なくとも 2 回の繰り返しが、

前記エピトープコード核酸配列の単一の繰り返しを含む抗原コード核酸配列と比べてより高い免疫応答を刺激するのに十分な数の繰り返しを含むか、もしくは α がそのような十分な数を含むか、または

免疫応答を刺激するのに十分な数の繰り返しを含むか、もしくは α がそのような十分な数を含み、前記エピトープコード核酸配列の単一の繰り返しが、前記免疫応答を刺激するのに不十分であるかもしくは検出可能な免疫応答を刺激するのに不十分である、

場合により、前記免疫応答が、前記抗原発現系を送達するための前記組成物によるインビボ免疫後のエピトープ特異的 T 細胞の増殖であるか、または

20

前記免疫応答が、前記抗原発現系を送達するための前記組成物によるインビボ免疫後のエピトープ特異的 T 細胞の活性化の増加及び / もしくはエピトープ特異的 T 細胞によるエピトープ特異的殺滅の増加である、かつ / あるいは

(i i) 前記対象に投与されて翻訳された場合、前記エピトープコード核酸配列によってコードされた前記エピトープのうち少なくとも 1 つが抗原提示細胞上に提示され、腫瘍細胞表面上の前記抗原の少なくとも 1 つを標的とする免疫応答をもたらす、かつ / あるいは

(i i i) 前記少なくとも 1 つの抗原コード核酸配列が、前記対象に投与されて翻訳された場合、前記 M H C クラス I またはクラス I I エピトープのうち少なくとも 1 つが抗原提示細胞上に提示され、腫瘍細胞表面上の前記エピトープのうち少なくとも 1 つを標的とする免疫応答をもたらす、場合により、前記少なくとも 1 つの抗原コード核酸配列のそれぞれの発現が、前記少なくとも 1 つのプロモーターヌクレオチド配列によって推進される、

30

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

(i) 前記エピトープコード核酸配列のうち 1 つ以上、もしくはそれぞれが、対象の腫瘍に由来する、かつ / または

(i i) 前記エピトープコード核酸配列が、細胞の表面上の M H C クラス I によって提示されることが分かっているかもしくは疑われるエピトープをコードしており、場合により、前記細胞の表面が腫瘍細胞表面であり、場合により、前記細胞が対象の細胞である、かつ / または

40

(i i i) 前記カセットが、前記少なくとも 1 つのプロモーターヌクレオチド配列と前記少なくとも 1 つのポリ (A) 配列との間に組み込まれた、かつ / または

(i v) 前記第 2 のプロモーターが存在せず、前記少なくとも 1 つのプロモーターヌクレオチド配列が、前記抗原コード核酸配列と機能的に連結されている、かつ / または

(v) 各エピトープコード核酸配列が、アミノ酸 8 ~ 3 5 個の長さ、場合により、アミノ酸 9 ~ 1 7 個、9 ~ 2 5 個、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4 もしくは 3 5 個の長さのポリペプチド配列をコードする、

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 11】

(A) 前記骨格が、アウラウイルス、フォートモルガンウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ロスリバーウイルス、セムリキ森林ウイルス、シンドビスウイルス、またはマヤロウイルスの少なくとも1つのヌクレオチド配列を含み、場合により、

(i) 前記骨格が、少なくとも、アウラウイルス、フォートモルガンウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ロスリバーウイルス、セムリキ森林ウイルス、シンドビスウイルス、もしくはマヤロウイルスのヌクレオチド配列によってコードされた、非構造タンパク質媒介増幅のための配列、26Sプロモーター配列、ポリ(A)配列、場合により非構造タンパク質1 (nsP1) 遺伝子、nsP2 遺伝子、nsP3 遺伝子、及びnsP4 遺伝子を含む、かつ/または

(ii) 非構造タンパク質媒介増幅のための配列が、アルファウイルス5' UTR、51ntのCSE、24ntのCSE、26Sサブゲノミックプロモーター配列、19ntのCSE、アルファウイルス3' UTR、もしくはこれらの組み合わせからなる群から選択される、かつ/または

(iii) 前記骨格が構造ビリオンタンパク質カプシドE2及びE1をコードしておらず、場合により、前記カセットが、アウラウイルス、フォートモルガンウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ロスリバーウイルス、セムリキ森林ウイルス、シンドビスウイルス、もしくはマヤロウイルスのヌクレオチド配列内の構造ビリオンタンパク質の代わりに挿入されている、かつ/もしくは

前記カセットの挿入が、前記nsP1~4 遺伝子及び前記少なくとも1つの抗原コード核酸配列を含むポリシストロニックRNAの転写をもたらし、前記nsP1~4 遺伝子及び前記少なくとも1つの抗原コード核酸配列が別々のオープンリーディングフレーム内にあり、

場合により、前記ベネズエラウマ脳炎ウイルスが、配列番号3もしくは配列番号5に記載の配列、場合により、塩基対7544~11175の欠失をさらに含む配列番号3もしくは配列番号5の配列、もしくは配列番号6もしくは配列番号7に記載の配列を含む、かつ/もしくは前記カセットが、配列番号3もしくは配列番号5の配列に記載される塩基対7544~11175の前記欠失を置換するように7544位に挿入されている、あるいは

(B) 前記骨格が、チンパンジーアデノウイルスベクターの少なくとも1つのヌクレオチド配列を含み、

場合により、前記チンパンジーアデノウイルスベクターがChAdV68ベクターであり、さらに場合により、前記ChAdV68ベクターが、ChAdV68ベクター骨格であって、以下：

- 配列番号1に記載の配列、

- 配列番号1に記載の配列のチンパンジーアデノウイルスE1A、E1B、E2A、E2B、E3、E4、L1、L2、L3、L4、及びL5 遺伝子からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子が配列から完全に欠失されているかもしくは機能的に欠失されている点を除いて、配列番号1に記載の配列であって、場合により、配列番号1に記載の配列の(1) E1A及びE1B、(2) E1A、E1B、及びE3、もしくは(3) E1A、E1B、E3、及びE4が完全に欠失されているかもしくは機能的に欠失されている、前記配列、

- 配列番号1の配列から得られる遺伝子もしくは調節配列であって、場合により、前記遺伝子が、配列番号1に記載の配列のチンパンジーアデノウイルスの末端逆位反復配列(ITR)、E1A、E1B、E2A、E2B、E3、E4、L1、L2、L3、L4、及びL5 遺伝子からなる群から選択される、前記遺伝子もしくは調節配列、

- 欠失もしくは部分欠失E4orf2領域及び欠失もしくは部分欠失E4orf3領域、及び場合により、欠失もしくは部分欠失E4orf4領域を含む、部分欠失E4 遺伝子、

- 配列番号1に記載の配列の少なくともヌクレオチド2~36, 518であって、さ

10

20

30

40

50

らに、(1)配列番号1に示される配列の少なくともヌクレオチド577~3403のE1欠失、(2)配列番号1に示される配列の少なくともヌクレオチド27,125~31,825のE3欠失、及び(3)配列番号1に示される配列の少なくともヌクレオチド34,916~35,642のE4欠失を含み、場合により、前記抗原カセットが、前記E1欠失内に挿入されている、前記配列番号1に記載の配列の少なくともヌクレオチド2~36,518、

- 場合により、前記抗原カセットが前記E1欠失内に挿入されている、配列番号68に記載の配列、

- 配列番号1に記載の配列の塩基対番号577~3403の間、もしくは塩基対456~3014の間の1つ以上の欠失であって、場合により、前記ベクターが、塩基対27,125~31,825の間、もしくは塩基対27,816~31,333の間に1つ以上の欠失をさらに含む、前記1つ以上の欠失、または

- 配列番号1に記載の配列の塩基対番号3957~10346、塩基対番号21787~23370、及び塩基対番号33486~36193の間の1つ以上の欠失を含む、前記ChAdV68ベクター骨格を含み、

場合により、前記カセットが、前記ChAdVベクター骨格の前記E1領域、E3領域、及び/または前記カセットの組み込みが可能な任意の欠失されたAdV領域に挿入されている、

請求項1~5または7~10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記少なくとも1つのプロモーターヌクレオチド配列が、前記骨格によってコードされた天然の26Sプロモーターヌクレオチド配列もしくは外因性のRNAプロモーターである、かつ/または

前記第2のプロモーターヌクレオチド配列が、26Sプロモーターヌクレオチド配列であるか、もしくは複数の26Sプロモーターヌクレオチド配列を含み、各26Sプロモーターヌクレオチド配列が、前記別々のオープンリーディングフレームのうちの1つ以上の転写をもたらす、

請求項1~5または7~11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記エピトープコード核酸配列のうちの少なくとも1つが、リンカーをコードする核酸配列によって異なるエピトープコード核酸配列と連結されており、場合により、前記リンカーが、同種由来タンパク質に由来する抗原に隣接し、少なくともアミノ酸残基2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または2~20個の長さの1つ以上の天然配列を含む、請求項1~12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

前記エピトープコード核酸配列のうちの少なくとも1つが、

(i)翻訳後の対応する野生型核酸配列に比べて、その対応するMHCアレルに対する増大した結合親和性、及び/または

(ii)翻訳後の対応する野生型核酸配列に比べて、その対応するMHCアレルに対する増大した結合安定性、及び/または

(iii)、翻訳後の対応する野生型核酸配列に比べて、その対応するMHCアレル上への増大した提示の尤度

を有するポリペプチド配列またはその一部をコードし、かつ/または

前記少なくとも1つの変化が、点変異、フレームシフト変異、非フレームシフト変異、欠失変異、挿入変異、スプライスバリエント、ゲノム再編成、またはプロテアソームにより生成されたスプライス抗原を含む、

請求項1~13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

少なくとも1つの、またはそれぞれのエピトープコード核酸配列が、

10

20

30

40

50

(a) 腫瘍からエクソーム、トランスクリプトーム、または全ゲノムヌクレオチドシーケンシングデータのうちの少なくとも1つを取得する工程であって、前記ヌクレオチドシーケンシングデータが、抗原のセットのそれぞれのペプチド配列を表すデータを取得するために用いられる、前記工程と、

(b) 各抗原の前記ペプチド配列を提示モデルに入力することにより、前記抗原のそれぞれが細胞表面、場合により腫瘍細胞表面上のMHCアレルのうちの1つ以上によって提示される数値的尤度のセットを生成する工程であって、前記数値的尤度のセットが、受け取られた質量分析データに少なくとも基づいて特定されたものである、前記工程と、

(c) 前記抗原のセットのサブセットを前記数値的尤度のセットに基づいて選択することにより、前記エピトープコード核酸配列を生成するために用いられる選択された抗原のセットを生成する工程と

10

を実施することによって選択され、場合により、

(i) 前記選択された抗原のセットの数が、2~20である、かつ/または

(ii) 前記提示モデルが、

(a) 前記MHCアレルのうちの特定の1つとペプチド配列の特定の位置の特定のアミノ酸とのペアの存在と、

(b) 前記ペアの前記MHCアレルのうちの前記特定の1つによる、前記特定の位置に前記特定のアミノ酸を含むそのようなペプチド配列の前記細胞表面上での提示の尤度との間の依存度を表す、かつ/または

(iii) 前記選択された抗原のセットを選択することが、前記提示モデルに基づいて選択されない抗原に比べて前記細胞表面上に提示される尤度が増大している抗原を選択することを含む、かつ/または

20

(iv) 前記選択された抗原のセットを選択することが、前記提示モデルに基づいて選択されない抗原に比べて前記対象の腫瘍特異的な免疫応答を誘導することができる尤度が増大している抗原を選択することを含む、かつ/または

(v) 前記選択された抗原のセットを選択することが、前記提示モデルに基づいて選択されない抗原に比べて、プロフェッショナル抗原提示細胞(APC)によってナイーブT細胞に対して提示され得る尤度が増大している抗原を選択することを含み、場合により、前記APCが樹状細胞(DC)である、かつ/または

(vi) 前記選択された抗原のセットを選択することが、前記提示モデルに基づいて選択されない抗原に比べて、中枢性寛容もしくは末梢性寛容によって阻害に供される尤度が減少している抗原を選択することを含む、かつ/または

30

(vii) 前記選択された抗原のセットを選択することが、前記提示モデルに基づいて選択されない抗原に比べて、前記対象の正常組織に対する自己免疫応答を誘導することができる尤度が減少している抗原を選択することを含む、かつ/または

(viii) エクソームもしくはトランスクリプトームのヌクレオチドシーケンシングデータが、腫瘍細胞もしくは組織でシーケンシングを行うことによって取得され、場合により、前記シーケンシングが、次世代シーケンシング(NGS)もしくは任意の大規模並列処理シーケンシング手法である、

請求項1~14のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項16】

(i) 前記カセットが、前記カセット内の隣接配列によって形成されたジャンクションエピトープ配列を含み、場合により、少なくとも1つの、もしくは各ジャンクションエピトープ配列が、MHCに対して500nMよりも高い親和性を有する、かつ/もしくは各ジャンクションエピトープ配列が、非自己である、かつ/または

(ii) MHCクラスIエピトープのそれぞれが、集団の少なくとも5%に存在する少なくとも1つのHLAアレルによって提示が可能であることが予測もしくは検証されている、かつ/または

(iii) MHCクラスIエピトープのそれぞれが、少なくとも1つのHLAアレルによって提示が可能であることが予測もしくは検証されており、各抗原/HLAペアが、集

50

団において少なくとも0.01%、もしくは集団において少なくとも0.1%の抗原/HLA頻度を有する、かつ/または

(iv) 前記カセットが、翻訳後の野生型核酸配列を含む非治療的MHCクラスIもしくはクラスIIエピトープ核酸配列をコードしておらず、前記非治療的エピトープが前記対象のMHCアレル上に提示されると予測され、場合により、前記非治療的な予測されたMHCクラスIもしくはクラスIIエピトープ配列が、前記カセット内の隣接配列によって形成されたジャンクションエピトープ配列である、かつ/または

(v) 前記カセットが、前記カセット内の隣接配列によって形成されたジャンクションエピトープ配列を含み、前記予測が、前記非治療的エピトープの配列を提示モデルに入力することによって生成される提示尤度に基づいたものである、かつ/または

(vi) 前記カセットが、前記カセット内の隣接配列によって形成されたジャンクションエピトープ配列を含み、前記カセット内における前記少なくとも1つの抗原コード核酸配列の順序が、

(a) 前記少なくとも1つの抗原コード核酸配列の異なる順序に対応した候補カセット配列のセットを生成する工程と、

(b) 前記各候補カセット配列について、候補カセット配列内の非治療的エピトープの提示に基づいた提示スコアを決定する工程と、

(c) 所定の閾値を下回る提示スコアに関連する候補カセット配列を、抗原ワクチン用のカセット配列として選択する工程と

を含む一連の工程によって決定される、

請求項1~15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項17】

(i) 前記KRAS関連MHCクラスIネオエピトープもしくは前記KRAS変異が、KRAS G12C変異、KRAS G12V変異、KRAS G12D変異、もしくはKRAS Q61H変異を含む、かつ/または

(ii) 前記KRAS関連MHCクラスIネオエピトープもしくは前記KRAS変異が、配列番号75~82に示されるアミノ酸配列のいずれか1つを含む、かつ/または

(iii) 前記抗原コードカセットが、配列番号75~82に示されるアミノ酸配列のそれぞれを含む、かつ/または

(iv) 前記抗原コードカセットが、配列番号75~82に示されるアミノ酸配列のそれぞれの2回以上の繰り返しを含み、場合により、配列番号75~82に示されるアミノ酸配列のそれぞれの4回の繰り返しを含む、かつ/または

(v) 前記KRAS関連MHCクラスIネオエピトープもしくは前記KRAS変異が、配列番号57、配列番号58、配列番号59、もしくは配列番号60に示されるアミノ酸配列を含む、かつ/または

(vi) 前記エピトープコード核酸配列が、異なるKRAS関連MHCクラスIネオエピトープもしくは異なるKRAS変異を独立してコードする2個以上の異なるエピトープコード核酸配列を含む、かつ/または

(vii) 前記エピトープコード核酸配列のそれぞれが、異なるKRAS関連MHCクラスIネオエピトープもしくは異なるKRAS変異を独立してコードする、かつ/または

(viii) 前記エピトープコード核酸配列が、KRAS G12C変異、KRAS G12V変異、KRAS G12D変異、もしくはKRAS Q61H変異を独立してコードする2個以上の異なるエピトープコード核酸配列を含む、かつ/または

(ix) 前記エピトープコード核酸配列が、KRAS G12C変異、KRAS G12V変異、及びKRAS G12D変異のそれぞれ、及び場合によりKRAS Q61H変異を独立してコードする、かつ/または

(x) 前記抗原コード核酸配列が、配列番号64もしくは配列番号65に示されるアミノ酸配列を含むペプチドをコードする、

請求項1~16のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項18】

10

20

30

40

50

がんを有する対象を治療するための方法において使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の組成物であって、前記方法が、前記対象に前記組成物を投与することを含み、場合により、前記エピトープコード核酸配列が、がんを有する前記対象の腫瘍に由来する、前記組成物。

【請求項 19】

対象の免疫応答を刺激するための方法において使用するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の組成物であって、前記方法が、前記対象に前記組成物を投与することを含み、場合により、

(i) 前記対象が、前記 M H C クラス I エピトープを提示することが予測または知られている少なくとも 1 つの H L A アレルを発現し、場合により、前記 H L A が、A * 0 3 : 0 1、A * 1 1 : 0 1、A * 0 2 : 0 1、C * 0 1 : 0 2、及び / または A * 0 1 : 0 1 である、かつ / あるいは

(i i) 前記対象の前記 H L A ハロタイプを決定することまたは決定していることをさらに含む、かつ / あるいは

(i i i) 前記方法が、前記対象に第 2 のワクチン組成物を投与することをさらに含む、さらに場合により、前記第 2 のワクチン組成物が、前記組成物の投与の前に、または後に投与される、かつ / または前記第 2 のワクチン組成物が、前記組成物と同じであるか、前記組成物と異なる、かつ / あるいは

(i v) 前記方法が、前記組成物を

(a) プライミング用量として投与する工程、または

(b) 1 つ以上のブースター用量として投与する工程であって、場合により、前記ブースター用量が、前記プライミング用量と異なる、またはここで、

(i) 前記プライミング用量が、チンパンジーアデノウイルスベクターを含み、前記ブースター用量がアルファウイルスベクターを含むか、もしくは

(i i) 前記プライミング用量がアルファウイルスベクターを含み、前記ブースター用量がチンパンジーアデノウイルスベクターを含む、

前記工程

を含む、

前記組成物。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 5 または 7 ~ 19 のいずれか一項に記載の 1 つ以上のベクターを製造する方法であって、

(a) 前記骨格及び前記カセットを含む直線化 D N A 配列を得ることと、

(b) 前記直線化 D N A 配列を、前記直線化 D N A 配列を R N A に転写するために必要なすべての成分を含んだインビトロ転写反応液に加えることにより、前記直線化 D N A 配列をインビトロ転写することであって、場合により、得られた R N A に m 7 g キャップをインビトロで付加することをさらに含む、前記インビトロ転写することと、

(c) 前記インビトロ転写反応液から前記 1 つ以上のベクターを単離することとを含む、前記方法。

【請求項 21】

抗原発現系を含む抗原ベースワクチンであって、

前記抗原発現系が、1 つ以上のベクターを含み、

前記 1 つ以上のベクターが、

(a) ベクター骨格であって、以下：

(i) 少なくとも 1 つのプロモーターヌクレオチド配列と、

(i i) 少なくとも 1 つのポリアデニル化 (ポリ (A)) 配列と、を含む、前記ベクター骨格と、

(b) カセットであって、以下：

(i) アミノ酸配列 V V V G A C G V G K (配列番号 7 5) を有する K R A S G 1 2 C ネオエピトープをコードするエピトープコード核酸配列の少なくとも 4 回の繰り返し、

10

20

30

40

50

(i i) アミノ酸配列 V V V G A D G V G K (配列番号 7 8) を有する K R A S G 1 2 D ネオエピトープをコードするエピトープコード核酸配列の少なくとも 4 回の繰り返し

(i i i) アミノ酸配列 V V G A V G V G K (配列番号 7 9) を有する K R A S G 1 2 V ネオエピトープをコードするエピトープコード核酸配列の少なくとも 4 回の繰り返し
および

(i v) アミノ酸配列 I L D T A G H E E Y (配列番号 8 2) を有する K R A S Q 6 1 H ネオエピトープをコードするエピトープコード核酸配列の少なくとも 4 回の繰り返し
をコードする抗原コード核酸配列を含み、

前記エピトープコード核酸配列のそれぞれが、互いに直鎖状に連結され、かつ抗原コード核酸配列の翻訳が、コードされた K R A S ネオエピトープのそれぞれを、ともに単一のポリペプチドとして発現するように構成されている、前記カセットと
を含む、前記抗原ベースワクチン。

10

【請求項 2 2】

がんを有する対象を治療するための医薬組成物であって、抗原ベースワクチンを含む免疫療法を含み、

前記抗原ベースワクチンが、抗原発現系を含み、

前記抗原発現系が、1つ以上のベクターを含む抗原発現系を含み、

前記1つ以上のベクターが、

(a) ベクター骨格であって、以下：

20

(i) 少なくとも1つのプロモーターヌクレオチド配列と、

(i i) 少なくとも1つのポリアデニル化 (ポリ (A)) 配列と、を含む、前記ベクター骨格と、

(b) カセットであって、以下：

(i) アミノ酸配列 V V V G A C G V G K (配列番号 7 5) を有する K R A S G 1 2 C ネオエピトープをコードするエピトープコード核酸配列の少なくとも 4 回の繰り返し、

(i i) アミノ酸配列 V V V G A D G V G K (配列番号 7 8) を有する K R A S G 1 2 D ネオエピトープをコードするエピトープコード核酸配列の少なくとも 4 回の繰り返し

(i i i) アミノ酸配列 V V G A V G V G K (配列番号 7 9) を有する K R A S G 1 2 V ネオエピトープをコードするエピトープコード核酸配列の少なくとも 4 回の繰り返し
および

30

(i v) アミノ酸配列 I L D T A G H E E Y (配列番号 8 2) を有する K R A S Q 6 1 H ネオエピトープをコードするエピトープコード核酸配列の少なくとも 4 回の繰り返し
をコードする抗原コード核酸配列を含み、

前記エピトープコード核酸配列のそれぞれが、互いに直鎖状に連結され、かつ抗原コード核酸配列の翻訳が、コードされた K R A S ネオエピトープのそれぞれを、ともに単一のポリペプチドとして発現するように構成されている、前記カセットと

を含む、前記医薬組成物。

40