

【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4年9月29日(2022.9.29)

【国際公開番号】WO2020/058285

【公表番号】特表2022-502015(P2022-502015A)

【公表日】令和4年1月11日(2022.1.11)

【出願番号】特願2021-514551(P2021-514551)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12(2006.01)

10

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 1 2 N 15/115(2010.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 0 7 K 7/04(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 K 38/10(2006.01)

20

A 6 1 K 38/08(2019.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12

30

C 1 2 N 15/63 Z Z N A

C 1 2 N 15/115 Z

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 7/04

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 14/705

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 38/10

40

A 6 1 K 38/08

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 35/17 Z

A 6 1 K 47/68

50

【手続補正書】【提出日】令和4年9月16日(2022.9.16)【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】ペプチド又はその薬学的に許容可能な塩であって、

10

前記ペプチドは、配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518からなる群から選ばれるアミノ酸配列を含んでなるペプチド、又は、配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518からなる群から選ばれるアミノ酸配列を含んでなり前記配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518からなる群から選ばれるアミノ酸配列の1つまたは2つの保守的アミノ酸置換を含んでなる変異型のペプチドであって、前記変異型のペプチドは、主要組織適合性複合体(MHC)分子に結合し、および/または前記変異型のペプチドとT細胞との交差反応を誘導するペプチド、

20

であり、最大16アミノ酸の長さを有し、主要組織適合性複合体(MHC)分子に結合する能力を有する、及び/又はT細胞と交差反応する能力を有する、ペプチド又はその薬学的に許容可能な塩。【請求項2】前記ペプチドが、MHCクラス-I又は-IIに結合する能力を有し、前記ペプチドが前記MHCに結合するとCD4T及び/又はCD8T細胞によって認識される能力を有する、請求項1に記載のペプチド又はその塩。【請求項3】前記ペプチドが、配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518からなる群から選ばれるいずれかのアミノ酸配列からなる、請求項1又は2に記載のペプチド又はその変異型。

30

【請求項4】前記ペプチドが、修飾され、および/または非ペプチド結合を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載のペプチド又はその変異型。【請求項5】HLA-DR抗原関連不変鎖(Ii)の80個のN末端アミノ酸と融合した請求項1～3いずれか一項に記載のペプチドを含む融合タンパク質。【請求項6】請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド又はその変異型、若しくは、MHC分子に結合した請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド又はその変異型を特異的に認識する抗体、可溶性若しくは膜結合抗体、若しくは機能性抗体断片、

40

又は、請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド又はその変異型、若しくは、MHC分子に結合した請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド又はその変異型を特異的に認識し、少なくともモノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体及び/若しくはキメラ抗体である、抗体、可溶性若しくは膜結合抗体、若しくは機能性抗体断片。【請求項7】HLAリガンドとの反応性を有するT細胞受容体若しくはその断片であって、前記リガンドが、請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型であり、前記ペ

50

ペプチドがMHC分子との複合体の一部である、T細胞受容体若しくはその断片、又は、

HLAリガンドとの反応性を有するT細胞受容体若しくはその断片であって、前記リガンドが、請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型であり、前記ペプチドがMHC分子との複合体の一部であり、前記T細胞受容体が可溶性である、T細胞受容体若しくはその断片。

【請求項8】

前記リガンドのアミノ酸配列が、配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518のいずれかにおける1つ若しくは2つの保存的アミノ酸置換を含む、又は前記リガンドのアミノ酸配列が配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518のいずれかからなる、請求項7に記載のT細胞受容体。

10

【請求項9】

可溶性分子として提供され、さらなるエフェクター機能を保有する、請求項6に記載の抗体、若しくは、請求項7若しくは8に記載のT細胞受容体、

又は、

可溶性分子として提供され、さらなるエフェクター機能を保有し、前記エフェクター機能が免疫刺激ドメイン若しくは毒素である、請求項6に記載の抗体、若しくは、請求項7若しくは8に記載のT細胞受容体。

【請求項10】

請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型を、又は、MHC分子に結合している請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型を、特異的に認識する、アダプター。

20

【請求項11】

請求項1～3いずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型、請求項6若しくは9に記載の抗体若しくはその断片、請求項7～9のいずれか一項に記載のT細胞受容体若しくはその断片をコードする核酸、

又は、

請求項1～3のいずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型、請求項6若しくは9に記載の抗体若しくはその断片、請求項7～9のいずれか一項に記載のT細胞受容体若しくはその断片をコードし、異種プロモーター配列に連結する、核酸。

30

【請求項12】

請求項11に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項13】

請求項1～3いずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型、請求項6若しくは9に記載の抗体若しくはその断片、請求項7～9のいずれか一項に記載のT細胞受容体若しくはその断片、請求項11に記載の核酸、若しくは、請求項12に記載の発現ベクターを含んでなる組換え宿主細胞、

又は、

請求項1～3いずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型、請求項6若しくは9に記載の抗体若しくはその断片、請求項7～9のいずれか一項に記載のT細胞受容体若しくはその断片、請求項11に記載の核酸、若しくは、請求項12に記載の発現ベクターを含んでなる組換え宿主細胞であり、前記組換え宿主細胞が、抗原提示細胞、T細胞、又はNK細胞から選択される、組換え宿主細胞。

40

【請求項14】

工細胞を抗原特異的様式で活性化するのに十分な時間にわたり、適切な抗原提示細胞の表面または抗原提示細胞を模倣する人工コンストラクトの表面に発現される抗原負荷ヒトクラスIまたはII MHC分子に、T細胞を生体外で接触させるステップを含んでなり、前記抗原が、請求項1～3のいずれか一項に記載のペプチドである、活性化Tリンパ球を製造するインビトロ法。

【請求項15】

50

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のアミノ酸配列を含んでなるペプチドを提示する細胞を選択的に認識する、活性化 T リンパ球。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のペプチド、その変異型、若しくはそれらの塩、請求項 5 に記載の融合タンパク質、請求項 6 若しくは 9 に記載の抗体若しくはその断片、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の T 細胞受容体若しくはその断片、請求項 10 に記載のアプタマー、請求項 11 に記載の核酸、請求項 12 に記載の発現ベクター、請求項 13 に記載の組換え宿主細胞、及び、請求項 15 に記載の活性化 T リンパ球からなる群から選択される少なくとも 1 つの活性成分、若しくはコンジュゲートされ若しくは標識された前記活性成分と、薬学的に許容可能な担体を含んでなる医薬組成物、
又は、

10

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のペプチド、その変異型、若しくはそれらの塩、請求項 5 に記載の融合タンパク質、請求項 6 若しくは 9 に記載の抗体若しくはその断片、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の T 細胞受容体若しくはその断片、請求項 10 に記載のアプタマー、請求項 11 に記載の核酸、請求項 12 に記載の発現ベクター、請求項 13 に記載の組換え宿主細胞、及び、請求項 15 に記載の活性化 T リンパ球からなる群から選択される少なくとも 1 つの活性成分、若しくはコンジュゲートされ若しくは標識された前記活性成分と、薬学的に許容可能な担体を含んでなる医薬組成物であって、前記医薬組成物がワクチン若しくは細胞療法用組成物である、医薬組成物。

【請求項 17】

前記医薬組成物がさらにアジュバントを含む、請求項 16 に記載の医薬組成物、
前記医薬組成物がさらにアジュバントを含み、前記アジュバントがインターロイキンである、請求項 16 に記載の医薬組成物、
又は、

20

前記医薬組成物がさらにアジュバントを含み、前記アジュバントがインターロイキンであり、前記インターロイキンが IL-2 及び / 若しくは IL-15 である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 12 に記載の宿主細胞を培養するステップと、前記宿主細胞および / またはその培養液から、ペプチド若しくはその変異型、抗体若しくはその断片、又は、T 細胞受容体若しくはその断片を単離するステップとを含んでなる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型、請求項 6 若しくは 9 に記載の抗体若しくはその断片、又は、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の T 細胞受容体若しくはその断片を製造する方法。

30

【請求項 19】

医薬品で使用するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のペプチド、その変異型、若しくはそれらの塩、請求項 5 に記載の融合タンパク質、請求項 6 若しくは 9 に記載の抗体若しくはその断片、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の T 細胞受容体若しくはその断片、請求項 10 に記載のアプタマー、請求項 11 に記載の核酸、請求項 12 に記載の発現ベクター、請求項 13 に記載の組換え宿主細胞、又は、請求項 15 に記載の活性化 T リンパ球を含有する薬剤。

40

【請求項 20】

請求項 15 で定義される活性化 T リンパ球の有効数を含み、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のアミノ酸配列を含むペプチドを提示するがん細胞を患者において死滅させる治療剤。

【請求項 21】

がんに対する診断用及び / 又は治療用薬剤の製造における、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のペプチド、その変異型、若しくはそれらの塩、請求項 5 に記載の融合タンパク質、請求項 6 若しくは 9 に記載の抗体若しくはその断片、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の T 細胞受容体若しくはその断片、請求項 10 に記載のアプタマー、請求項 11 に記載の核酸、請求項 12 に記載の発現ベクター、請求項 13 に記載の組換え宿主細胞、請求項 1

50

5に記載の活性化Tリンパ球、又は、請求項16若しくは17に記載の医薬組成物の使用。

【請求項22】

前記がんが、急性骨髄性白血病、乳がん、胆管細胞がん、慢性リンパ球性白血病、結腸直腸がん、胆嚢がん、神経膠芽腫、胃がん、肝細胞がん、頭頸部扁平上皮がん、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、肺がん（非小細胞肺がん腺がん、扁平上皮細胞非小細胞肺がん、および小細胞肺がんを含む）、卵巣がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、腎細胞がん、膀胱がん、子宮および子宮内膜がん、並びに、配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518からなる群から選ばれるアミノ酸配列を含むペプチドの過剰発現を示すその他の腫瘍の群から選択される、請求項21に記載の使用。

10

【請求項23】

請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド、その変異型、若しくはそれらの塩、請求項5に記載の融合タンパク質、請求項6若しくは9に記載の抗体若しくはその断片、請求項7～9いずれか一項に記載のT細胞受容体若しくはその断片、請求項10に記載のアプタマー、請求項11に記載の核酸、請求項12に記載の発現ベクター、請求項13に記載の組換え宿主細胞、請求項15に記載の活性化Tリンパ球、又は、請求項16若しくは17に記載の医薬組成物を含む、がんに対する診断用及び/又は治療用の薬剤。

【請求項24】

前記がんが、急性骨髄性白血病、乳がん、胆管細胞がん、慢性リンパ球性白血病、結腸直腸がん、胆嚢がん、神経膠芽腫、胃がん、肝細胞がん、頭頸部扁平上皮がん、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、肺がん（非小細胞肺がん腺がん、扁平上皮細胞非小細胞肺がん、および小細胞肺がんを含む）、卵巣がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、腎細胞がん、膀胱がん、子宮および子宮内膜がん、並びに、配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518からなる群から選ばれるアミノ酸配列を含むペプチドの過剰発現を示すその他の腫瘍の群から選択される、請求項23に記載の薬剤。

20

【請求項25】

(a) 溶液または凍結乾燥形態にある、請求項1～4のいずれか一項に記載のペプチド、その変異型、若しくはそれらの塩、請求項5に記載の融合タンパク質、請求項6若しくは9に記載の抗体若しくはその断片、請求項7～9いずれか一項に記載のT細胞受容体若しくはその断片、請求項10に記載のアプタマー、請求項11に記載の核酸、請求項12に記載の発現ベクター、請求項13に記載の組換え宿主細胞、又は、請求項15に記載の活性化Tリンパ球を含有する医薬組成物を含んでなる容器；及び

30

(b) 凍結乾燥製剤のための希釈剤または再構成溶液を含有する第2の容器；を含んでなるキット。

【請求項26】

(c) 配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518からなる群から選ばれるアミノ酸配列を含む少なくとももう1つのペプチド；及び、

(i) 緩衝液、(ii) 希釈剤、(iii) フィルター、(iv) 針、(v) シリンジ、又は(vi) アジュバントの1又はは複数を含んでなる、請求項25に記載のキット。

40

【請求項27】

a) 個々の患者からの腫瘍サンプルによって提示される腫瘍関連ペプチド(TUMAP)を同定するステップと；

b) a) で同定された前記ペプチドを正常組織との比較で腫瘍における免疫原性および/または過剰提示について予備選別されたペプチドの貯蔵庫と比較し、前記貯蔵庫が配列番号3、配列番号1、配列番号2、及び、配列番号4～配列番号518からなる群から選ばれるアミノ酸配列を含むペプチドを含む、ステップと；

c) 前記患者において同定されたTUMAPと一致するペプチドを前記貯蔵庫から選択するステップと；

d) ステップc) に基づいて、個別化ワクチン、又は、化合物ベースの及び/若しくは細

50

胞療法用の薬剤を作成および/または処方するステップと
 を含んでなる、個々の患者のための、個別化抗がんワクチン、又は、化合物ベースの及び/若しくは細胞療法用の薬剤を生産する方法。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の方法であって、(1) ~ (4) からなる群から選ばれる 1 又は複数を含む方法。

(1) 前記 TUMAP が、

a 1) 前記腫瘍サンプルからの発現データを前記腫瘍サンプルの組織型に対応する正常組織サンプルからの発現データと比較して、前記腫瘍サンプルにおいて過剰発現されまたは異常に発現されるタンパク質を同定するステップと；

a 2) 発現データを腫瘍サンプル中の MHC クラス I 分子に結合している MHC リガンドの配列と関連させて、腫瘍によって過剰発現されまたは異常に発現されるタンパク質に由来する MHC リガンドを同定するステップと

によって同定される

(2) 結合ペプチドを前記腫瘍サンプルから単離された MHC 分子から溶出させて、前記溶出したリガンドを配列決定することで、MHC リガンドの配列が同定される

(3) 前記腫瘍サンプルの組織型に対応する前記正常組織が、前記同一患者から得られる

(4) 前記貯蔵庫に包含される前記ペプチドの免疫原性が、生体外免疫原性アッセイ、MHC 多量体染色、ELISPOT アッセイおよび/または細胞内サイトカイン染色を含んでなる方法によって判定される

【請求項 29】

前記個々の患者からの正常な対応する組織と比較して前記腫瘍サンプルに特有の少なくとも 1 つの変異を同定するステップと、前記ワクチンに包含するために、または細胞療法用薬剤を作成するために、前記変異に関連があるペプチドを選択するステップとをさらに含んでなる、請求項 27 又は 28 に記載の方法、

又は、前記個々の患者からの正常な対応する組織と比較して前記腫瘍サンプルに特有の少なくとも 1 つの変異を同定するステップと、前記ワクチンに包含するために、または細胞療法用薬剤を作成するために、前記変異に関連があるペプチドを選択するステップとをさらに含んでなり、前記少なくとも 1 つの変異が、全ゲノム配列決定によって同定される請求項 27 又は 28 に記載の方法。

【請求項 30】

がんを有する患者を治療する薬剤の製造における、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のペプチドを過剰発現するがん細胞を殺滅する活性化 T 細胞の集団の使用であって、

前記がんが、急性骨髄性白血病、乳がん、胆管細胞がん、慢性リンパ球性白血病、結腸直腸がん、胆嚢がん、神経膠芽腫、胃がん、肝細胞がん、頭頸部扁平上皮がん、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん腺がん、扁平上皮細胞非小細胞肺がん、小細胞肺がん、卵巣がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、

腎細胞がん、膀胱がん、子宮および子宮内膜がんから選択される、使用。

【請求項 31】

がんを有する患者において患者の免疫反応を引き起こし、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のペプチドを過剰発現するがん細胞を殺滅する活性化 T 細胞の集団を含む薬剤であって、

前記がんが、急性骨髄性白血病、乳がん、胆管細胞がん、慢性リンパ球性白血病、結腸直腸がん、胆嚢がん、神経膠芽腫、胃がん、肝細胞がん、頭頸部扁平上皮がん、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、肺がん、卵巣がん、食道がん、膵臓がん、前立腺がん、腎細胞がん、膀胱がん、子宮および子宮内膜がんから選択される、薬剤。

10

20

30

40

50