

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年8月14日 (2014.8.14)

【公表番号】特表2013-530943(P2013-530943A)

【公表日】平成25年8月1日 (2013.8.1)

【年通号数】公開・登録公報2013-041

【出願番号】特願2013-510360(P2013-510360)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/06 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/82 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/00 H

C 1 2 Q 1/68 Z N A Z

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

A 6 1 K 39/39

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 35/12

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 47/06

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 14/82

G 0 1 N 33/53 K

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月24日 (2014.6.24)

【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】**

以下の工程を含む、複数の対象特異的なネオ抗原ペプチドを同定する方法：

(a) 癌を有する対象から得られた少なくとも1つの腫瘍核酸試料と少なくとも1つの非腫瘍核酸試料を提供する工程；

(b) 該腫瘍核酸試料と非腫瘍核酸試料を解析することによって、該対象試料において1つまたは複数の発現遺伝子における複数の非サイレント腫瘍特異的な変異を同定する工程であって、該腫瘍特異的な変異が、少なくとも1つの腫瘍核酸試料中に存在し且つ非腫瘍核酸試料中には存在しない変異を含む、工程；

(c) 工程(b)において同定された複数の腫瘍特異的な変異から、複数の対象特異的なネオ抗原ペプチドを選択する工程であって、該ネオ抗原ペプチドが

(i) HLAタンパク質に結合する、および

(ii) 該変異が点変異である場合、該ネオ抗原ペプチドが500nm未満のIC50でHLAタンパク質に結合する

との特徴を有する、工程。

【請求項 2】

前記変異ペプチドが約8～10アミノ酸長である、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記変異ペプチドが10アミノ酸長より長い、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

前記変異ペプチドが15アミノ酸長より長い、請求項3記載の方法。

【請求項 5】

前記変異ペプチドが20アミノ酸長より長い、請求項4記載の方法。

【請求項 6】

前記変異ペプチドが30アミノ酸長より長い、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

前記変異ペプチドが約8～50アミノ酸長である、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

前記変異ペプチドが約24～40アミノ酸長である、請求項1記載の方法。

【請求項 9】

腫瘍特異的な変異が核酸配列決定により同定される、請求項1記載の方法。

【請求項 10】

抗腫瘍CD8 T細胞を活性化する、工程(b)において同定されたペプチドまたは工程(c)のポリペプチドを選択する工程をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項 11】

対象において腫瘍特異的な免疫応答を誘導するための医薬の製造における、請求項1に従って同定された1種または複数種のペプチドまたはポリペプチドおよびアジュバントの使用。

【請求項 12】

前記アジュバントがTLRベースのアジュバントである、請求項11記載の使用。

【請求項 13】

前記ペプチドまたはポリペプチドが鉱油ベースのアジュバントにより乳化される、請求項11記載の使用。

【請求項 14】

前記ペプチドまたはポリペプチドおよびTLRベースのアジュバントが、鉱油ベースのアジュバントにより乳化される、請求項11記載の使用。

【請求項 15】

前記医薬が抗免疫抑制剤と併用される、請求項11記載の使用。

【請求項 16】

前記抗免疫抑制剤が、抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD25抗体、またはID

0の阻害剤である、請求項15記載の使用。

【請求項17】

対象において腫瘍特異的な免疫応答を誘導するための医薬の製造における、請求項1に従って同定された1種または複数種のペプチドまたはポリペプチドでパルス処理された自己の樹状細胞または抗原提示細胞の使用。

【請求項18】

前記医薬がアジュバントと併用される、請求項17記載の使用。

【請求項19】

前記アジュバントがTLRベースのアジュバントである、請求項18記載の使用。

【請求項20】

前記医薬が抗免疫抑制剤と併用される、請求項17記載の使用。

【請求項21】

前記抗免疫抑制剤が、抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD25抗体、またはID0の阻害剤である、請求項20記載の使用。

【請求項22】

(a) 対象の発現遺伝子における複数の腫瘍特異的な変異を同定し、同定された変異が：

(i) 点変異である場合、該点変異を有する変異ペプチドをさらに同定すること；および／または

(ii) スプライス部位変異、フレームシフト変異、リードスルー変異、または遺伝子融合変異である場合、該変異によりコードされる変異ポリペプチドをさらに同定すること；

(b) クラスI HLAタンパク質に結合する、工程(a)において同定された1種または複数種の変異ペプチドまたは変異ポリペプチドを選択すること；および

(c) 抗腫瘍CD8 T細胞を活性化することができる、工程(b)において同定された1種または複数種の変異ペプチドまたは変異ポリペプチドを選択すること

を含む、癌に対する対象へのワクチン接種または処置方法において使用するための、該1種もしくは複数種のペプチドもしくはポリペプチド、または該1種もしくは複数種のペプチドもしくはポリペプチドでパルス処理された自己の樹状細胞もしくは抗原提示細胞を含む、薬学的組成物。

【請求項23】

アジュバントと併用される、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項24】

アジュバントがTLRベースのアジュバントである、請求項23記載の薬学的組成物。

【請求項25】

抗免疫抑制剤と併用される、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項26】

前記抗免疫抑制剤が、抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD25抗体、またはID0の阻害剤である、請求項25記載の薬学的組成物。

【請求項27】

前記変異ペプチドが約8～10アミノ酸長である、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項28】

前記変異ペプチドが約8～50アミノ酸長である、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項29】

前記変異ペプチドが約24～40アミノ酸長である、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項30】

前記対象が造血幹細胞移植を受けたことがある、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項31】

前記対象がヒト、イヌ、ネコ、またはウマである、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項32】

前記癌が、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、胃癌、結腸癌、精巣癌、頭頸部癌、膵臓癌、脳腫瘍、黒色腫、リンパ腫、または白血病である、請求項22記載の薬学的組成

物。

【請求項 3 3】

前記リンパ腫がB細胞リンパ腫である、請求項32記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、またはTリンパ球性白血病である、請求項32記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

請求項1に従って同定されたペプチドと薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 3 6】

以下のうちの少なくとも2種の別個のペプチドを含む、組成物：

(a) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型SF3B1に基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸625位にロイシン；
- (ii) アミノ酸626位にヒスチジン；
- (iii) アミノ酸700位にグルタミン酸；
- (iv) アミノ酸742位にアスパラギン酸；もしくは
- (v) アミノ酸903位にアルギニン

を含有している、SF3B1ペプチド；

(b) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型MYD88に基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸232位にトレオニン；
- (ii) アミノ酸258位にロイシン；もしくは
- (iii) アミノ酸265位にプロリン

を含有している、MYD88ペプチド；

(c) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型TP53に基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸111位にアルギニン；
- (ii) アミノ酸215位にアルギニン；
- (iii) アミノ酸238位にセリン；
- (iv) アミノ酸248位にグルタミン；
- (v) アミノ酸255位にフェニルアラニン；
- (vi) アミノ酸273位にシステイン、もしくは
- (vii) アミノ酸281位にアスパラギン

を含有している、TP53ペプチド；

(d) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型ATMに基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸1252位にフェニルアラニン；
- (ii) アミノ酸2038位にアルギニン；
- (iii) アミノ酸2522位にヒスチジン；もしくは
- (iv) アミノ酸2954位にシステイン

を含有している、ATMペプチド；

(e) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型ablに基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸244位にバリン；
- (ii) アミノ酸248位にバリン；
- (iii) アミノ酸250位にグルタミン酸；
- (iv) アミノ酸250位にアラニン；
- (v) アミノ酸252位にヒスチジン；
- (vi) アミノ酸252位にアルギニン；

- (vii) アミノ酸253位にフェニルアラニン；
- (viii) アミノ酸253位にヒスチジン；
- (ix) アミノ酸255位にリジン；
- (x) アミノ酸255位にバリン；
- (xi) アミノ酸276位にグリシン；
- (xii) アミノ酸315位にイソロイシン；
- (xiii) アミノ酸315位にアスパラギン；
- (xiv) アミノ酸317位にロイシン；
- (xv) アミノ酸343位にトレオニン；
- (xvi) アミノ酸351位にトレオニン；
- (xvii) アミノ酸355位にグリシン；
- (xviii) アミノ酸359位にバリン；
- (xix) アミノ酸359位にアラニン；
- (xx) アミノ酸379位にイソロイシン；
- (xxi) アミノ酸382位にロイシン；
- (xxii) アミノ酸387位にメチオニン；
- (xxiii) アミノ酸396位にプロリン；
- (xxiv) アミノ酸396位にアルギニン；
- (xxv) アミノ酸417位にチロシン；もしくは
- (xxvi) アミノ酸486位にセリン

を含有している、ablペプチド；

(f) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型FBXW7に基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸280位にロイシン；
- (ii) アミノ酸465位にヒスチジン；
- (iii) アミノ酸505位にシステイン；もしくは
- (iv) アミノ酸597位にグルタミン酸

を含有している、FBXW7ペプチド；

(g) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型MAPK1に基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸162位にアスパラギン；
- (ii) アミノ酸291位にグリシン；もしくは
- (iii) アミノ酸316位にフェニルアラニン

を含有している、MAPK1ペプチド；または

(h) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型GNB1に基づいて番号付けた場合、アミノ酸180位にトレオニンを含有している、GNB1ペプチド。

【請求項37】

アジュバントをさらに含む、請求項36記載の組成物。

【請求項38】

イマチニブ耐性腫瘍を有する対象を処置するためのHLA-A3陽性対象へ投与用の医薬の製造における、野生型bcr-ablに基づいて番号付けた場合、255位にリジンを含有している、50アミノ酸長に等しいかそれ未満のBcr-ablペプチドの組成物の使用。

【請求項39】

イマチニブ耐性腫瘍を有する対象を処置するための医薬の製造における、bcr-abl変異を含有している1種または複数種のペプチドの使用であって、該ペプチドが、50アミノ酸に等しいかそれ未満であり、かつ500nm未満のIC50でクラスI HLAタンパク質に結合する、使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

[本発明1001]

以下の工程を含む、ネオ抗原を同定する方法：

(a) 癌を有する対象の発現された遺伝子における腫瘍特異的な変異を同定する工程；

(b) 工程(a)において同定された変異が点変異である場合；

(i) 工程(a)において同定された変異を有する変異ペプチドを同定する工程であって、該変異ペプチドが、野生型ペプチドより高い親和性でクラスI HLAタンパク質に結合し；かつ500nm未満のIC50を有する、工程；

(c) 工程(a)において同定された変異が、スプライス部位変異、フレームシフト変異、リードスルー変異、または遺伝子融合変異である場合；

(i) 工程(a)において同定された変異によりコードされる変異ポリペプチドを同定する工程であって、該変異ポリペプチドがクラスI HLAタンパク質に結合する、工程。

[本発明1002]

前記変異ペプチドが約8～10アミノ酸長である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記変異ペプチドが10アミノ酸長より長い、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記変異ペプチドが15アミノ酸長より長い、本発明1003の方法。

[本発明1005]

前記変異ペプチドが20アミノ酸長より長い、本発明1004の方法。

[本発明1006]

前記変異ペプチドが30アミノ酸長より長い、本発明1005の方法。

[本発明1007]

前記変異ペプチドが約8～50アミノ酸長である、本発明1001の方法。

[本発明1008]

前記変異ペプチドが約24～40アミノ酸長である、本発明1001の方法。

[本発明1009]

腫瘍特異的な変異が核酸配列決定により同定される、本発明1001の方法。

[本発明1010]

抗腫瘍CD8 T細胞を活性化する、工程(b)において同定されたペプチドまたは工程(c)のポリペプチドを選択する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1011]

本発明1001に従って同定された1種または複数種のペプチドまたはポリペプチドと、アジュバントとを投与する工程を含む、対象において腫瘍特異的な免疫応答を誘導する方法。

[本発明1012]

前記アジュバントがTLRベースのアジュバントである、本発明1011の方法。

[本発明1013]

前記ペプチドまたはポリペプチドが鉱油ベースのアジュバントにより乳化される、本発明1011の方法。

[本発明1014]

前記ペプチドまたはポリペプチドおよびTLRベースのアジュバントが、鉱油ベースのアジュバントにより乳化される、本発明1011の方法。

[本発明1015]

抗免疫抑制剤を投与する工程をさらに含む、本発明1011の方法。

[本発明1016]

前記抗免疫抑制剤が、抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD25抗体、またはIDOの阻害剤である、本発明1015の方法。

[本発明1017]

対象において腫瘍特異的な免疫応答を誘導する方法であって、本発明1001に従って同定されたペプチドまたはポリペプチドのうちの1種または複数種でパルス処理された自己の樹状細胞または抗原提示細胞を該対象へ投与する工程を含む、方法。

[本発明1018]

アジュバントを投与する工程をさらに含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

アジュバントがTLRベースのアジュバントである、本発明1018の方法。

[本発明1020]

抗免疫抑制剤を投与する工程をさらに含む、本発明1017の方法。

[本発明1021]

抗免疫抑制剤が、抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD25抗体、またはIDOの阻害剤である、本発明1020の方法。

[本発明1022]

以下の工程を含む、癌に対するワクチン接種または処置を対象に対して行う方法：

(a) 該対象の発現された遺伝子における複数の腫瘍特異的な変異を同定し、同定された変異が：

(i) 点変異である場合、該点変異を有する変異ペプチドをさらに同定する工程；および/または

(ii) スプライス部位変異、フレームシフト変異、リードスルー変異、または遺伝子融合変異である場合、該変異によりコードされる変異ポリペプチドをさらに同定する工程；

(b) クラスI HLAタンパク質に結合する、工程(a)において同定された1種または複数種の変異ペプチドまたは変異ポリペプチドを選択する工程；

(c) 抗腫瘍CD8 T細胞を活性化することができる、工程(b)において同定された1種または複数種の変異ペプチドまたは変異ポリペプチドを選択する工程；ならびに

(d) 該1種または複数種のペプチドまたはポリペプチド、工程(c)において選択された1種または複数種のペプチドまたはポリペプチドでパルス処理された自己の樹状細胞または抗原提示細胞を、該対象へ投与する工程。

[本発明1023]

アジュバントを前記対象へ投与する工程をさらに含む、本発明1022の方法。

[本発明1024]

アジュバントがTLRベースのアジュバントである、本発明1023の方法。

[本発明1025]

抗免疫抑制剤を投与する工程をさらに含む、本発明1022の方法。

[本発明1026]

前記抗免疫抑制剤が、抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD25抗体、またはIDOの阻害剤である、本発明1025の方法。

[本発明1027]

前記変異ペプチドが約8～10アミノ酸長である、本発明1022の方法。

[本発明1028]

前記変異ペプチドが約8～50アミノ酸長である、本発明1022の方法。

[本発明1029]

前記変異ペプチドが約24～40アミノ酸長である、本発明1022の方法。

[本発明1030]

前記対象が造血幹細胞移植を受けたことがある、本発明1022の方法。

[本発明1031]

前記対象がヒト、イヌ、ネコ、またはウマである、本発明1022の方法。

[本発明1032]

前記癌が、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、胃癌、結腸癌、精巣癌、頭頸部癌、膵臓癌、脳腫瘍、黒色腫、リンパ腫、または白血病である、本発明1022の方法。

[本発明1033]

前記リンパ腫がB細胞リンパ腫である、本発明1032の方法。

[本発明1034]

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、またはTリンパ球性白血病である、本発明1032の方法。

[本発明1035]

本発明1001に従って同定されたペプチドと薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1036]

以下のうちの少なくとも2種の別個のペプチドを含む、組成物：

(a) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型SF3B1に基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸625位にロイシン；
- (ii) アミノ酸626位にヒスチジン；
- (iii) アミノ酸700位にグルタミン酸；
- (iv) アミノ酸742位にアスパラギン酸；もしくは
- (v) アミノ酸903位にアルギニン

を含有している、SF3B1ペプチド；

(b) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型MYD88に基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸232位にトレオニン；
- (ii) アミノ酸258位にロイシン；もしくは
- (iii) アミノ酸265位にプロリン

を含有している、MYD88ペプチド；

(c) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型TP53に基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸111位にアルギニン；
- (ii) アミノ酸215位にアルギニン；
- (iii) アミノ酸238位にセリン；
- (iv) アミノ酸248位にグルタミン；
- (v) アミノ酸255位にフェニルアラニン；
- (vi) アミノ酸273位にシステイン、もしくは
- (vii) アミノ酸281位にアスパラギン

を含有している、TP53ペプチド；

(d) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型ATMに基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸1252位にフェニルアラニン；
- (ii) アミノ酸2038位にアルギニン；
- (iii) アミノ酸2522位にヒスチジン；もしくは
- (iv) アミノ酸2954位にシステイン

を含有している、ATMペプチド；

(e) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型ablに基づいて番号付けた場合、

- (i) アミノ酸244位にバリン；
- (ii) アミノ酸248位にバリン；
- (iii) アミノ酸250位にグルタミン酸；
- (iv) アミノ酸250位にアラニン；
- (v) アミノ酸252位にヒスチジン；
- (vi) アミノ酸252位にアルギニン；
- (vii) アミノ酸253位にフェニルアラニン；

(viii) アミノ酸253位にヒスチジン；
(ix) アミノ酸255位にリジン；
(x) アミノ酸255位にバリン；
(xi) アミノ酸276位にグリシン；
(xii) アミノ酸315位にイソロイシン；
(xiii) アミノ酸315位にアスパラギン；
(xiv) アミノ酸317位にロイシン；
(xv) アミノ酸343位にトレオニン；
(xvi) アミノ酸351位にトレオニン；
(xvii) アミノ酸355位にグリシン；
(xviii) アミノ酸359位にバリン；
(xix) アミノ酸359位にアラニン；
(xx) アミノ酸379位にイソロイシン；
(xxi) アミノ酸382位にロイシン；
(xxii) アミノ酸387位にメチオニン；
(xxiii) アミノ酸396位にプロリン；
(xxiv) アミノ酸396位にアルギニン；
(xxv) アミノ酸417位にチロシン；もしくは
(xxvi) アミノ酸486位にセリン
 を含有している、ablペプチド；
(f) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型FBXW7に基づいて番号付けた
場合、
(i) アミノ酸280位にロイシン；
(ii) アミノ酸465位にヒスチジン；
(iii) アミノ酸505位にシステイン；もしくは
(iv) アミノ酸597位にグルタミン酸
 を含有している、FBXW7ペプチド；
(g) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型MAPK1に基づいて番号付けた
場合、
(i) アミノ酸162位にアスパラギン；
(ii) アミノ酸291位にグリシン；もしくは
(iii) アミノ酸316位にフェニルアラニン
 を含有している、MAPK1ペプチド；または
(h) 各々が50アミノ酸長に等しいかそれ未満であり、野生型GNB1に基づいて番号付けた
場合、アミノ酸180位にトレオニンを含有している、GNB1ペプチド。

[本発明1037]

アジュバントをさらに含む、本発明1036の組成物。

[本発明1038]

イマチニブ耐性腫瘍を有する対象を処置する方法であって、野生型bcr-ablに基づいて番号付けた場合、255位にリジンを含有している、50アミノ酸長に等しいかそれ未満のBcr-ablペプチドの組成物を、HLA-A3陽性対象へ投与する工程を含む、方法。

[本発明1039]

イマチニブ耐性腫瘍を有する対象を処置する方法であって、bcr-abl変異を含有している1種または複数種のペプチドを、該対象へ投与する工程を含み、該ペプチドが、50アミノ酸に等しいかそれ未満であり、かつ500nm未満のIC50でクラスI HLAタンパク質に結合する、方法。

本発明のその他の特色および利点は、以下の詳細な説明および添付の特許請求の範囲より明らかになり、かつ以下の詳細な説明および添付の特許請求の範囲に包含されるであろう。