

【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6部門第1区分

【発行日】令和3年4月15日(2021.4.15)

【公表番号】特表2020-511672(P2020-511672A)

【公表日】令和2年4月16日(2020.4.16)

【年通号数】公開・登録公報2020-015

【出願番号】特願2019-568816(P2019-568816)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/68	(2006.01)
C 1 2 N	15/10	(2006.01)
C 1 2 N	15/11	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/68	
C 1 2 N	15/10	Z N A Z
C 1 2 N	15/11	Z
C 1 2 Q	1/02	
A 6 1 K	38/00	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 P	35/00	

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月1日(2021.3.1)

【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】

ポリペプチドの投与、又は有効成分として1つ以上のポリペプチドを含む医薬組成物、キット若しくはポリペプチドのパネルの投与に対する特定の又は標的のヒト集団の細胞傷害性T細胞応答率及び/又はヘルパーT細胞応答率を予測する方法であって、

(i) HLAクラスI遺伝子型及び/又はHLAクラスII遺伝子型によりそれぞれ定義される複数の被験者を含む関連モデルヒト集団を選択又は定義する工程；

(ii) ポリペプチド(単数)が、又はポリペプチド(複数)が共に

(a) 該被験者の少なくとも2つのHLAクラスI分子に結合することができるT細胞エピトープである少なくとも1つのアミノ酸配列；及び/又は

(b) 該被験者の少なくとも2つのHLAクラスII分子に結合することができるT細胞エピトープである少なくとも1つのアミノ酸配列、

を含むかどうかを、該モデルヒト集団における各被験者について決定する工程；並びに
(i i i) A . 工程 (i i) (a) の要件を満たすモデルヒト集団のより高い割合が、前記ヒト集団におけるより高い細胞傷害性 T 細胞応答率を予測する、前記ヒト集団の細胞傷害性 T 細胞応答率；及び / 又は

B . 工程 (i i) (b) の要件を満たす該モデルヒト集団のより高い割合が、前記ヒト集団におけるより高いヘルパー T 細胞応答率を予測する、前記ヒト集団のヘルパー T 細胞応答率、
を予測する工程、
を含む方法。

【請求項 2】

有効成分として 1 つ以上のポリペプチドを含む医薬組成物、キット又はポリペプチドのパネルの投与に対する、特定の又は標的のヒト集団の臨床応答率を予測する方法であって、

(i) HLA クラス I 遺伝子型によりそれぞれ定義される複数の被験者を含む関連モデルのヒト集団を選択又は定義する工程；

(i i) (a) 1 つ以上の有効成分のポリペプチドが共に、それぞれが該被験者の少なくとも 2 つの HLA クラス I 分子に結合することができる T 細胞エピトープである少なくとも 2 つの異なるアミノ酸配列を含むかどうかを、モデルヒト集団における各被験者について決定する工程であって、任意選択で該少なくとも 2 つの異なるアミノ酸配列が該有効成分のポリペプチドにより標的化される 2 つの異なるポリペプチド抗原のアミノ酸配列に含まれる、工程；

(b) A . モデル集団の個々の被験者の少なくとも 3 つの HLA クラス I 分子に結合することができる T 細胞エピトープである；及び

B . 有効成分のポリペプチドのアミノ酸配列に含まれる
少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む、モデル集団における標的のポリペプチド抗原の平均数を決定する工程；及び / 又は

(c) A . モデル集団の個々の被験者の少なくとも 3 つの HLA クラス I 分子に結合することができる T 細胞エピトープである；及び

B . 有効成分のポリペプチドのアミノ酸配列に含まれる
少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む、モデル集団における発現された標的ポリペプチド抗原の平均数を決定する工程、並びに

(i i i) 前記ヒト集団の臨床応答率を予測する工程であって、工程 (i i) (a) の要件を満たすモデルヒト集団のより高い割合、又は工程 (i i) (b) の標的ポリペプチドのより高い平均数、又は工程 (i i) (c) における発現した標的ポリペプチドのより高い平均数が、前記ヒト集団におけるより高い臨床応答率を予測する、工程を含む、方法。

【請求項 3】

請求項 1 又は請求項 2 に記載の方法であって、

(I) 1 つ以上のさらなるポリペプチド、医薬組成物、キット又はポリペプチドのパネルについて該方法を繰り返す工程、並びに前記特定の又は標的のヒト集団における予測された細胞傷害性 T 細胞応答率、ヘルパー T 細胞応答率、及び / 又は臨床応答率によりポリペプチド、医薬組成物、キット又はポリペプチドのパネルをランク付けする工程、及び / 又は

(I I) 予測された応答率又は応答率のランキングに基づき、1 つ以上のポリペプチド、又は医薬組成物、又は 1 つ以上のキット若しくはポリペプチドのパネルのポリペプチドの投与により、治療を必要とする被験者の治療を選択又は推奨する工程をさらに含み、任意選択で、

(a) 予測された高い応答率又は応答率ランキングを有するポリペプチド、医薬組成物、キット又はポリペプチドのパネルが、被験者における治療上の免疫応答を誘導するために選択又は推奨される；又は

(b) 低い予測された応答率又は応答率ランキングを有するポリペプチド、医薬組成物、キット又はポリペプチドのパネルが、有害な免疫応答を回避するために選択又は推奨される、

方法。

【請求項4】

特定の又は標的のヒト集団の被験者における免疫応答を誘導する方法で使用するための、ポリペプチド又はポリペプチドをコードするポリ核酸を設計又は調製する方法であって、

(i) (a) HLAクラスI遺伝子型及び/又はHLAクラスII遺伝子型によりそれぞれ定義された複数の被験者を含む関連モデルヒト集団；又は

(b) HLAクラスI遺伝子型によりそれぞれ定義された複数の被験者を含む1つの関連モデルヒト集団、及びHLAクラスII遺伝子型によりそれぞれ定義された複数の被験者を含む1つの関連モデルヒト集団

を選択又は定義する工程、

(i) A. HLAクラスI遺伝子型により定義された、工程(i)で選択又は定義されたモデル集団の被験者の高いパーセンテージで、個々の被験者の少なくとも3つのHLAクラスI分子に結合することができるT細胞エピトープ；

B. HLAクラスII遺伝子型により定義された、工程(i)で選択又は定義されたモデル集団の被験者の高いパーセンテージで、個々の被験者の少なくとも3つのHLAクラスII分子に結合することができるT細胞エピトープ；又は

C. HLAクラスI遺伝子型により定義された、工程(i)で選択又は定義されたモデル集団の被験者の高いパーセンテージで、個々の被験者の少なくとも3つのHLAクラスI分子に結合することができるT細胞エピトープ、及びHLAクラスII遺伝子型により定義された、工程(i)で選択又は定義されたモデル集団の被験者の高いパーセンテージで、個々の被験者の少なくとも3つのHLAクラスII分子に結合することができるT細胞エピトープ；

を含む、又はからなる標的ポリペプチド抗原の最大50個の連続するアミノ酸の断片を同定する工程；

(ii) 工程(ii)で選択されたポリペプチド断片がHLAクラスI結合エピトープである場合、任意選択で標的ポリペプチド抗原のより長い断片を選択する工程であって、該より長い断片は、

A. 工程(ii)で選択された断片を含むアミノ酸配列；及び

B. HLAクラスII遺伝子型により定義された、工程(i)で選択又は定義されたモデル集団の被験者の高いパーセンテージで、個々の被験者の少なくとも3つ又は最も可能性の高いHLAクラスII分子に結合することができるHLAクラスII分子結合T細胞エピトープであるアミノ酸配列、

を含む、又はからなる、工程；及び

(iv) ポリペプチド、又は工程(ii)若しくは工程(iii)で同定された1つ以上のポリペプチド断片を含むポリペプチドコードするポリ核酸を設計又は調製する工程であって、任意選択で該ポリペプチド断片が標的ポリペプチド抗原の配列の一部ではない追加のアミノ酸によりN末端及び/又はC末端に隣接している、工程を含む方法。

【請求項5】

同じ又は1つ以上の異なる標的ポリペプチド抗原の1つ以上のさらなる断片を同定する工程であって、各ポリペプチド断片は、モデル集団における少なくとも一人の被験者の少なくとも3つのHLAクラスI分子又は少なくとも3つのHLAクラスII分子に結合することができるT細胞エピトープである、工程を含み；及び

(i) 該断片に結合することができる少なくとも3つのHLAクラスI分子を発現するモデル集団における被験者のパーセンテージ；

(ii) 該断片を含む標的ポリペプチド抗原及び該断片に結合することができる少なく

とも3つのH L AクラスI分子の両方を発現すると予測されるモデル集団における被験者のパーセンテージ；

(i i i) 該断片に結合することができる少なくとも3つのH L AクラスI I分子を発現するモデル集団における被験者のパーセンテージ；

(i v) 該断片を含む標的ポリペプチド抗原及び該断片に結合することができる少なくとも3つのH L AクラスI I分子の両方を発現すると予測されるモデル集団における被験者のパーセンテージ；

(v) 該断片に結合することができる少なくとも3つのH L AクラスI分子及び少なくとも3つのH L AクラスI I分子を発現するモデル集団における被験者のパーセンテージ；又は

(v i) 該断片を含む標的ポリペプチド抗原並びに該断片に結合することができる少なくとも3つのH L AクラスI分子及び少なくとも3つのH L AクラスI I分子の両方を発現すると予測されるモデル集団における被験者のパーセンテージ

により該断片をランク付けする工程

を含む、請求項4に記載の方法であって、

任意選択で、該方法は、ランクリングに基づき1つ以上のポリペプチド断片を選択する工程、及びポリペプチドが1つ以上の選択されたポリペプチド断片を含むように、又はポリ核酸が該断片をコードするように設計又は調製する工程を含む、方法。

【請求項6】

特定の又は標的のヒト集団の被験者における免疫応答を誘導する方法で使用するための、ポリペプチド、ポリペプチドのパネル、又は有効成分として1つ以上のポリペプチドを含む医薬組成物若しくはキットを設計又は調製する工程をさらに含み、該ポリペプチド又は有効成分のポリペプチドが請求項4又は請求項5に記載の方法により選択された少なくとも2つのポリペプチド断片、任意選択で2つから15個の間のポリペプチド断片、を含む、請求項4又は請求項5に記載の方法。

【請求項7】

(I) 2つ以上の又はそれぞれの断片が異なる標的ポリペプチド抗原、任意選択で表2～6に列挙された抗原から選択される異なる標的ポリペプチド抗原、及び／又は異なるがん関連抗原であって、任意選択で1つ以上の又はそれぞれのがん関連抗原がCTAである、抗原、に由来する、及び／又は

(II) 2つ以上の又はそれぞれの断片が、ポリペプチド内で端と端とを並べて配置された、請求項6に記載の方法であって、

任意選択で、該方法は、単一のポリペプチド内で端と端とを並べて配置された任意の2つの選択されたポリペプチド断片間の接続部で形成された全てのネオエピトープをスクリーニングして、

(i) 健康な細胞で発現するヒトポリペプチドの断片に相当する；

(i i) 個々の被験者により発現される少なくとも2つのH L AクラスI分子に、ヒト被験者の閾値を超えるパーセンテージで結合することができるT細胞エピトープである；又は

(i i i) (i)及び(i i)の両方の要件を満たす、ネオエピトープのアミノ酸配列を含むペプチドを除去する工程をさらに含む、

方法。

【請求項8】

(i) 健康な細胞で発現するヒトポリペプチドの断片に相当するアミノ酸配列；又は

(i i) 健康な細胞で発現するヒトポリペプチドの断片に相当し、該被験者の少なくとも2つのH L AクラスI分子に結合することができるT細胞エピトープである、アミノ酸配列

を含むポリペプチドを除去するために1つ以上のポリペプチドがスクリーニングされる、請求項4、5又は7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

被験者において免疫応答を誘導するための医薬組成物又はキットであって、該医薬組成物又はキットは、

(a) 有効成分として第1及び第2及び任意選択で1つ以上の追加のポリペプチドを含み、それぞれのポリペプチドは、世界中の集団における少なくとも10%の被験者の少なくとも3つのHLAクラスI分子に結合することができるT細胞エピトープであるアミノ酸配列を含み、第1、第2、及び任意選択で任意の追加領域のT細胞エピトープは互いに異なり、又は

(b) 第1の領域及び第2の領域及び任意選択で1つ以上の追加領域を含む有効成分のポリペプチドを含み、各領域は、世界中の集団における少なくとも10%の被験者の少なくとも3つのHLAクラスI分子に結合することができるT細胞エピトープであるアミノ酸配列を含み、第1、第2、及び任意選択で任意の追加領域のT細胞エピトープは互いに異なり、任意選択で該医薬組成物又はキットは少なくとも1つの薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は保存剤を含む、及び/又は、予防的使用のためのものである、医薬組成物又はキット。

【請求項10】

(a) 1つ以上の又はそれぞれのT細胞エピトープのアミノ酸配列が、表2~6に列挙された抗原から選択されるポリペプチド、又はがん関連抗原であって、任意選択で1つ以上の又はそれぞれのがん関連抗原はCTAである、抗原、に由来する、及び/又は

(b) 2つ以上の又はそれぞれのT細胞エピトープのアミノ酸配列が、表2~6に列挙された抗原から選択される異なるポリペプチド、及び/又は異なるがん関連抗原、任意選択で1つ以上の又はそれぞれのがん関連抗原はCTAである、抗原、に由来する、請求項9に記載の使用のための医薬組成物又はキット。

【請求項11】

治療を必要とする被験者のがんを治療するための、医薬組成物又はキットであって、該医薬組成物又はキットが、

(I) 有効成分として第1及び第2のペプチド、及び任意選択で1つ以上の追加のペプチドを含み、各ペプチドはHLAクラスI結合T細胞エピトープであるアミノ酸配列を含み、ヒト被験者の少なくとも10%は、

i. 前記T細胞エピトープを含む表2に列挙された抗原から選択される腫瘍関連抗原を発現する；及び

ii. 前記T細胞エピトープに結合することができる少なくとも3つのHLAクラスI分子を有する、

の両方であるがんを有し；

第1、第2、及び任意選択で任意の追加のペプチドの前記T細胞エピトープは互いに異なり、

(II) 第1及び第2の領域、及び任意選択で1つ以上の追加領域を含む有効成分のポリペプチドを含み、各領域はHLAクラスI結合T細胞エピトープであるアミノ酸配列を含み、ヒト被験者の少なくとも10%は、

i. 前記T細胞エピトープを含む表2に列挙された抗原から選択される腫瘍関連抗原を発現する；及び

ii. 前記T細胞エピトープに結合することができる少なくとも3つのHLAクラスI分子を有する、

の両方であるがんを有し；

第1、第2、及び任意選択で任意の追加領域の前記T細胞エピトープは互いに異なり、

(III) 有効成分として、第1及び第2のポリペプチド及び任意選択で1つ以上の追加のポリペプチドを含み、該がんは、結腸直腸、乳房、卵巣、メラノーマ、非メラノーマ皮膚、肺、前立腺、腎臓、膀胱、胃、肝臓、子宮頸部、食道、非ホジキンリンパ腫、白血病、脾臓、子宮体、口唇、口腔、甲状腺、脳、神経系、胆嚢、喉頭、咽頭、骨髄腫、鼻咽頭、ホジキンリンパ腫、精巣及びカポジ肉腫からなる群から選択され、各ポリペプチドは、

H L A クラス I 結合 T 細胞エピトープであるアミノ酸配列を含み、ヒト被験者の少なくとも 10 % は、

i . 前記 T 細胞エピトープを含む、表 2 に列挙された抗原から選択される腫瘍関連抗原を発現する；及び

i i . 前記 T 細胞エピトープに結合することができる少なくとも 3 つの H L A クラス I 分子を有する、

の両方である前記がんを有し；

第 1 と第 2 、及び任意選択で任意の追加のペプチドの前記 T 細胞エピト - プは互いに異なる、又は

(I V) 第 1 及び第 2 の領域及び任意選択で 1 つ以上の追加領域を含む有効成分のポリペプチドを含み、該がんは、結腸直腸、乳房、卵巣、メラノーマ、非メラノーマ皮膚、肺、前立腺、腎臓、膀胱、胃、肝臓、子宮頸部、食道、非ホジキンリンパ腫、白血病、膵臓、子宮体、口唇、口腔、甲状腺、脳、神経系、胆嚢、喉頭、咽頭、骨髄腫、鼻咽頭、ホジキンリンパ腫、精巣及びカボジ肉腫からなる群から選択され、各領域は、 H L A クラス I 結合 T 細胞エピトープであるアミノ酸配列を含み、ヒト被験者の少なくとも 10 % は、

i . 前記 T 細胞エピトープを含む表 2 に列挙された抗原から選択される腫瘍関連抗原を発現する；及び

i i . 前記 T 細胞エピトープに結合することができる少なくとも 3 つの H L A クラス I 分子を有する、

の両方である前記がんを有し；

第 1 、及び第 2 及び任意選択で任意の追加のポリペプチドの前記 T 細胞エピト - プは互いに異なり、任意選択で医薬組成物又はキットは少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は保存剤を含む、及び / 又は、予防的使用のためのものである、医薬組成物又はキット。

【請求項 1 2 】

治療を必要とするヒト被験者におけるがんを治療するための、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、又はキットであって、該被験者は、該ポリペプチド、又は該医薬組成物若しくはキットの 1 つ以上の有効成分のポリペプチドに結合することができる、少なくとも 3 つの H L A クラス I 分子及び / 又は少なくとも 3 つの H L A クラス I I 分子を発現すると決定された、医薬組成物、又はキット。

【請求項 1 3 】

請求項 1 2 に記載のがんを治療するための医薬組成物、又はキットであって、(I) 該被験者が、ポリペプチド又は医薬組成物若しくはキットの有効成分のポリペプチドの異なる T 細胞エピトープの閾値最小数に結合することができる、少なくとも 3 つの H L A クラス I 及び / 又は少なくとも 3 つの H L A クラス I I 分子を発現することが決定された；

(I I) 医薬組成物、キット又はポリペプチドのパネルの有効成分のポリペプチドが、それぞれが被験者の少なくとも 3 つの H L A クラス I 分子に結合することができる T 細胞エピトープである少なくとも 2 つの異なる配列を共に含むことが決定され、

任意選択で該少なくとも 2 つの異なるアミノ酸配列が、有効成分のポリペプチドにより標的化される 2 つの異なるポリペプチド抗原のアミノ酸配列に含まれる；及び / 又は

(I I I) 医薬組成物が、被験者において臨床応答を誘導する最小の可能性の閾値よりも高いと決定された、

下記の因子の 1 つ以上：

(a) それぞれが、該被験者の少なくとも 3 つの H L A クラス I に結合することができる T 細胞エピトープである、より多数のアミノ酸配列及び / 又は異なるアミノ酸配列の有効成分のポリペプチド中の存在；

(b) A . 有効成分のポリペプチドに含まれる；及び、

B . 該被験者の少なくとも 3 つの H L A クラス I に結合することができる T 細胞エピトープである

ことの両方である少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含むより多数の標的ポリペプチド抗原であって、任意選択で該標的ポリペプチド抗原は該被験者で発現し、さらに任意選択で該標的ポリペプチド抗原は該被験者から得られた 1 つ以上の試料中に存在する、抗原

(c) 該被験者が標的ポリペプチド抗原、任意選択で該標的ポリペプチド抗原の閾値の数の標的ポリペプチド抗原、及び / 又は任意選択で

A. 有効成分のポリペプチドに含まれる ; 及び

B. 該被験者の少なくとも 3 つの HLA クラス I に結合することができる T 細胞エピトープである、

ことの両方である少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含む、と決定された標的ポリペプチド抗原、を発現するより高い確率 ; 及び / 又は、

(d) 該被験者が発現すると予測されるより多数の標的ポリペプチド抗原、任意選択で閾値確率で該被験者が発現するより多数の標的ポリペプチド抗原、及び / 又は任意選択で

A. 有効成分のポリペプチドに含まれる ; 及び

B. 該被験者の少なくとも 3 つの HLA クラス I に結合することができる T 細胞エピトープである、

ことの両者である少なくとも 1 つのアミノ酸配列を含むと決定された標的ポリペプチド抗原

が臨床応答のより高い可能性に対応する、医薬組成物、又はキット。

【請求項 14】

臨床応答の可能性が、

(i) 有効成分のポリペプチドによりにより標的化されるどのポリペプチド抗原が、

A. 有効成分のポリペプチドに含まれる ; 及び

B. 該被験者の少なくとも 3 つの HLA クラス I に結合することができる T 細胞エピトープである、

の両方であるアミノ酸配列を含むかを同定する工程 ; 及び

(ii) 工程 (i) で同定された各抗原についての集団発現データを用いて、工程 (i) の少なくとも 2 つの異なるアミノ酸配列を共に含む工程 (i) で同定された 1 つ以上の抗原を該被験者が発現する確率を決定する工程 ; 及び

(iii) 医薬組成物、キット又はポリペプチドのパネルの投与に対して、該被験者が臨床応答を示すであろう可能性を決定する工程であって、工程 (ii) で決定されたより高い確率はより高い臨床応答の可能性に対応する、工程

を含む方法により臨床応答の可能性が決定された、請求項 13 に記載のがんを治療するための医薬組成物、又はキット。

【請求項 15】

(a) ヒト被験者のモデル集団の各被験者のクラス I 及び / 又はクラス II HLA 遺伝子型 ; 及び 1 つ以上の試験ポリペプチドのアミノ酸配列を含むデータを保存するように構成された保存モジュールであって、モデル集団は試験標的ヒト集団の代表である、モジュール ; 及び

(b) 該モデル集団の各被験者の複数のクラス I HLA 分子に結合することができる 1 つ以上の試験ポリペプチドのアミノ酸配列、及び / 又は該モデル集団の各被験者の複数のクラス I II HLA 分子に結合することができる 1 つ以上の試験ポリペプチド中のアミノ酸配列を同定及び / 又は定量するように構成された計算モジュール、及び任意選択で、

(c) (i) 1 つ以上のポリペプチド、又は有効成分として 1 つ以上のポリペプチドを含む 1 つ以上の医薬組成物の投与に対する、試験標的ヒト集団の細胞傷害性 T 細胞応答率及び / 又はヘルパー T 細胞応答率の予測 ; 又は

(ii) 有効成分として 1 つ以上のポリペプチドを含む 1 つ以上の医薬組成物の投与を含む治療方法に対する、試験標的ヒト集団の臨床応答率の予測、
を表示するように構成された出力モジュールをさらに含む、システム。