

【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】令和 2 年 12 月 3 日 (2020.12.3)

【公表番号】特表 2020-506189 (P2020-506189A)

【公表日】令和 2 年 2 月 27 日 (2020.2.27)

【年通号数】公開・登録公報 2020-008

【出願番号】特願 2019-541415 (P2019-541415)

【国際特許分類】

A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/04	(2006.01)
A 6 1 K	9/51	(2006.01)
A 6 1 K	47/28	(2006.01)
A 6 1 K	47/44	(2017.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/24	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/712	(2006.01)
A 6 1 K	31/7115	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 0 7 K	14/82	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	38/04	
A 6 1 K	9/51	
A 6 1 K	47/28	
A 6 1 K	47/44	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/24	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	31/712	
A 6 1 K	31/7115	
C 1 2 N	15/12	Z N A
C 0 7 K	14/705	
C 0 7 K	14/82	
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 N	15/13	

【手続補正書】

【提出日】令和2年10月23日(2020.10.23)

【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】

mRNA癌ワクチンであって、

次のうちの1つまたは複数：

(a) 個別化癌抗原である1～500のペプチドエピトープをコードする1つもしくは複数のオープンリーディングフレームをそれぞれ有する1つもしくは複数のmRNA、

(b) 癌抗原ペプチドエピトープをコードするオープンリーディングフレームをそれぞれ有する1つもしくは複数のmRNAであって、前記mRNAワクチンは、5～100のペプチドエピトープをコードし、前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも2つは、個別化癌抗原である、前記mRNA、及び／または

(d) 癌抗原ペプチドエピトープをコードするオープンリーディングフレームをそれぞれ有する1つもしくは複数のmRNAであって、前記mRNAワクチンは、5～100のペプチドエピトープをコードし、前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも3つは、複合バリエーションであり、前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも2つは、点変異である、前記mRNA

を含む、脂質ナノ粒子を含む、前記mRNA癌ワクチン。

【請求項2】

mRNA癌ワクチンであって、

(i) 個別化癌抗原である1～500ペプチドエピトープをコードする1つまたは複数のオープンリーディングフレームをそれぞれ有する1つまたは複数のmRNAと、

(ii) 前記個別化癌抗原に対する免疫応答を高めるポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有するmRNAと、
を含む、脂質ナノ粒子を含み、

任意選択で、(i)及び(ii)は、およそ5：1の質量比で存在し、任意選択で、前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも1つは、活性化癌遺伝子変異ペプチドまたは従来型癌抗原であり、任意選択で、前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも3つは、複合バリエーションであり、前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも2つは、点変異である、前記mRNA癌ワクチン。

【請求項3】

(a) 前記1つまたは複数のmRNAがそれぞれ、配列番号176に示すヌクレオチド配列を含む5'UTRを含む、

(b) 前記1つまたは複数のmRNAがそれぞれ、ポリAテールを含み、任意選択で、前記ポリAテールが、約100ヌクレオチドを含む、

(c) 前記1つまたは複数のmRNAがそれぞれ、5'キャップ1構造を含む、及び／または

(d) 前記1つまたは複数のmRNAが、少なくとも1つの化学修飾を含み、任意選択で、前記化学修飾が、シュドウリジン、N1-メチルシュドウリジン、2-チオウリジン、4'-チオウリジン、5-メチルシトシン、2-チオ-1-メチル-1-デアザ-シュドウリジン、2-チオ-1-メチル-シュドウリジン、2-チオ-5-アザウリジン、2-チオ-ジヒドロシュドウリジン、2-チオ-ジヒドロウリジン、2-チオ-シュドウリジン、4-メトキシ-2-チオ-シュドウリジン、4-メトキシ-シュドウリジン、4-チオ-1-メチル-シュドウリジン、4-チオ-シュドウリジン、5-アザウリジン、ジヒドロシュドウリジン、5-メチルウリジン、5-メチルウリ

ジン、5-メトキシウリジン、及び2'-O-メチルウリジンからなる群から選択され、さらに任意選択で、前記1つまたは複数のmRNAが、N1-メチルシュードウリジンで完全に修飾されている、

請求項1または2に記載のmRNA癌ワクチン。

【請求項4】

(a) 前記1つまたは複数のmRNAが、45～55の個別化癌抗原をコードする、

(b) 前記1つまたは複数のmRNAが、52の個別化癌抗原をコードする、

(c) 前記個別化癌抗原のそれぞれが、別個のオープンリーディングフレームによってコードされる、または

(d) 前記ペプチドエピトープが、2～100のペプチドエピトープから構成されるコンカテマー癌抗原の形態であり、任意選択で、前記コンカテマー癌抗原は、5～100のペプチドエピトープから構成され、

任意選択で、

(i) 前記コンカテマー癌抗原が、切断感受性部位が間に入ることによって散在している、前記2～100のペプチドエピトープ、もしくは任意選択で、5～100のペプチドエピトープの1つ以上を含む、

(ii) 前記コンカテマー癌抗原が、リンカーなしで互いに直接連結されているそれぞれのペプチドエピトープをコードする前記mRNAの1つ以上を含む、

(iii) 前記コンカテマー癌抗原が、単一のヌクレオチドリンカーで互いに連結されているそれぞれのペプチドエピトープをコードする前記mRNAの1つ以上を含む、

(iv) 前記コンカテマー癌抗原が、25～35アミノ酸を含み、かつ中央に位置するSNP変異を含む、それぞれのペプチドエピトープの1つ以上を含む、

(v) 前記コンカテマー癌抗原が、45～55のペプチドエピトープをコードする前記mRNAの1つ以上を含む、

(vi) 前記コンカテマー癌抗原が、52のペプチドエピトープをコードする前記mRNAの1つ以上を含む、

(vii) 前記コンカテマー癌抗原が、前記ペプチドエピトープの順序が偽エピトープを最小化する順序になるように配置される、前記ペプチドエピトープをコードする前記mRNAの1つ以上を含む、及び／または

(viii) それぞれのペプチドエピトープが、中央に位置するSNP変異を含み、前記SNP変異の両側には7～15の隣接アミノ酸が存在する、

請求項1～3のいずれか1項に記載のmRNA癌ワクチン。

【請求項5】

(a) 前記免疫応答が、

(i) I型インターフェロン経路のシグナル伝達を刺激すること、

(ii) NFκB経路のシグナル伝達を刺激すること、

(iii) 炎症反応を刺激すること、

(iv) サイトカイン産生を刺激すること、または

(v) 樹状細胞の発生、活性もしくは動員を刺激すること、及び

(vi) (i)～(v)のいずれかの組み合わせを特徴とする細胞性または体液性免疫応答を含む、あるいは

(b) 前記mRNAワクチンが、前記ペプチドエピトープと、前記個別化癌抗原に対する免疫応答を高める前記ポリペプチドとの両方をコードする単一のmRNA構築物を含む、

請求項2に記載のmRNA癌ワクチン。

【請求項6】

それぞれのmRNAが、同じまたは異なる脂質ナノ粒子に製剤化され、任意選択で、

(i) 癌個別化癌抗原をコードするそれぞれのmRNAが、同じまたは異なる脂質ナノ粒子に製剤化され、さらに任意選択で、前記個別化癌抗原に対する免疫応答を高めるポリペプチドをコードするそれぞれのmRNAが、同じまたは異なる脂質ナノ粒子に製剤化される、

(i i) 個別化癌抗原をコードするそれぞれの m R N A が、同じ脂質ナノ粒子に製剤化され、前記個別化癌抗原に対する免疫応答を高めるポリペプチドをコードするそれぞれの m R N A が、異なる脂質ナノ粒子に製剤化される、

(i i i) 個別化癌抗原をコードするそれぞれの m R N A が、同じ脂質ナノ粒子に製剤化され、前記個別化癌抗原に対する免疫応答を高めるポリペプチドをコードするそれぞれの m R N A が、個別化癌抗原をコードするそれぞれの m R N A と同じ脂質ナノ粒子に製剤化される、あるいは

(i v) 個別化癌抗原をコードするそれぞれの m R N A が、異なる脂質ナノ粒子に製剤化され、前記個別化癌抗原に対する免疫応答を高めるポリペプチドをコードするそれぞれの m R N A が、それぞれの個別化癌抗原をコードするそれぞれの m R N A と同じ脂質ナノ粒子に製剤化される、

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の m R N A 癌ワクチン。

【請求項 7】

(a) 前記ペプチドエピトープが、T 細胞エピトープ及び／または B 細胞エピトープである、

(b) 前記ペプチドエピトープが、T 細胞エピトープと B 細胞エピトープの組み合わせを含む、

(c) 前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも 1 つが、T 細胞エピトープである、

(d) 前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも 1 つが、B 細胞エピトープである、

(e) 前記ペプチドエピトープが、前記対象の M H C に対する結合強度について最適化されている、あるいは

(f) 前記 m R N A ワクチンがさらに、1 つまたは複数の従来型癌抗原をコードするオープンリーディングフレームを有する m R N A を含む、

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の m R N A 癌ワクチン。

【請求項 8】

次の条件のうちの 1 つまたは複数：

(i) 前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも 1 つは、従来型癌抗原であること、

(i i) 前記ペプチドエピトープのうちの少なくとも 1 つは、反復多型であること、

(i i i) 前記反復多型は、p 5 3 における反復体細胞癌変異を含むこと、

及び／または

(i v) 前記 m R N A 癌ワクチンが、安定剤を含まないこと

を満たす、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の m R N A 癌ワクチン。

【請求項 9】

(a) 前記脂質ナノ粒子が、約 2 0 ～ 6 0 % のイオン化可能なアミノ脂質：5 ～ 2 5 % の中性脂質：2 5 ～ 5 5 % のステロール；0 . 5 ～ 1 5 % の P E G 修飾脂質のモル比を含み、任意選択で、前記イオン化可能なアミノ脂質は、カチオン性脂質であり、任意選択で

(i) 前記脂質ナノ粒子が、約 5 0 % の化合物 2 5：約 1 0 % の D S P C：約 3 8 . 5 % のコレステロール；約 1 . 5 % の P E G - D M G のモル比を含む、または

(i i) 前記イオン化可能なアミノ脂質が、例えば、2 , 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [1 , 3] - ジオキソラン (D L i n - K C 2 - D M A)、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート (D L i n - M C 3 - D M A)、及びジ ((Z) - ノナ - 2 - エン - 1 - イル) 9 - ((4 - (ジメチルアミノ) ブタノイル) オキシ) ヘプタデカンジオエート (L 3 1 9) からなる群から選択される、

(b) 前記脂質ナノ粒子が、式 (I) の化合物を含み、任意選択で、式 (I) の化合物が、化合物 2 5 である、

(c) 前記脂質ナノ粒子が、0 . 4 未満の多分散値を有する、あるいは

(d) 前記脂質ナノ粒子が、中性の p H 値で正味の中性電荷を有する、

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の m R N A 癌ワクチン。

【請求項 1 0】

(a) 前記mRNAが、免疫チェックポイント調節因子をコードするオープンリーディングフレームをさらに含み、任意選択で、前記免疫チェックポイント調節因子が、阻害性チェックポイントポリペプチドであり、好ましくは、前記阻害性チェックポイントポリペプチドが、PD1、PD-L1、CTLA4、TIM-3、VISTA、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、IDO、KIR、LAG3、またはそれらの組み合わせを阻害する、あるいは

(b) 前記mRNAが、追加の癌治療剤をさらに含み、任意選択で、前記追加の癌治療剤は、免疫チェックポイント調節因子であり、さらに任意選択で、前記免疫チェックポイント調節因子が、阻害性チェックポイントポリペプチドであり、好ましくは、前記阻害性チェックポイントポリペプチドが、PD1、PD-L1、CTLA4、TIM-3、VISTA、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、IDO、KIR、LAG3、またはそれらの組み合わせを阻害する、

請求項1～9のいずれか1項に記載のmRNA癌ワクチン。

【請求項11】

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、抗体であり、任意選択で、前記阻害性チェックポイントポリペプチドが、CTLA4に特異的に結合する抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片、PD1に特異的に結合する抗PD1抗体またはその抗原結合断片、PD-L1に特異的に結合する抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片、及びそれらの組み合わせから選択される抗体であり、さらに任意選択で、

(i) 前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブから選択される抗PD-L1抗体である、

(ii) 前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、トレメリムマブまたはイピリムマブから選択される抗CTLA-4抗体である、あるいは

(iii) 前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、ニボルマブまたはペンブロリズマブから選択される抗PD1抗体である、

請求項10に記載のmRNA癌ワクチン。

【請求項12】

癌を有する対象に、請求項1～11のいずれか1項に記載のmRNA癌ワクチンを投与することを含む、対象のワクチン接種方法であって、任意選択で、前記mRNAワクチンが、10 µg～400 µgの前記mRNAワクチンを送達するために十分な用量レベルで前記対象に投与され、さらに任意選択で、前記mRNAワクチンが、0.033 mg、0.1 mg、0.2 mg、または0.4 mgを送達するために十分な用量レベルで前記対象に投与され、及び／または前記mRNAワクチンが、2回、3回、4回またはそれより多い回数で前記対象に投与され、好ましくは、前記mRNAワクチンが、3週間ごとに1日1回投与される、ワクチン接種方法。

【請求項13】

(a) 前記mRNAワクチンが、皮内、筋肉内、及び／または皮下投与によって投与され、任意選択で、前記mRNAワクチンが、筋肉内投与によって投与される、

(b) 追加の癌治療剤を投与することをさらに含み、任意選択で、前記追加の癌治療剤は、前記対象に対する免疫チェックポイント調節因子である、及び／または

(c) 前記癌が、

(i) 非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌、メラノーマ、膀胱尿路上皮癌、HPV陰性頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、及び高頻度マイクロサテライト(MSI-H)／ミスマッチ修復(MMR)欠損である固形悪性腫瘍からなる群であって、任意選択で、前記NSCLCが、EGFR感受性変異及び／またはALK転座がない、及び／または高頻度マイクロサテライト(MSI-H)／ミスマッチ修復(MMR)欠損である前記固形悪性腫瘍が、結腸直腸癌、胃腺癌、食道腺癌、及び子宮内膜癌からなる群から選択される群；及び／または

(ii) 膵臓、腹膜、大腸、小腸、胆道、肺、子宮内膜、卵巣、生殖管、胃腸管、子宮頸部、胃、尿路、結腸、直腸、ならびに造血系及びリンパ系組織の癌

から選択される、

請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

(b) が選択される請求項 1 3 に記載の方法であって、

(i) 前記免疫チェックポイント調節因子が、阻害性チェックポイントポリペプチドであり、任意選択で、

(A) 前記阻害性チェックポイントポリペプチドが、PD1、PD-L1、CTLA4、TIM-3、VISTA、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、IDO、KIR、LAG3、またはそれらの組み合わせを阻害する、あるいは

(B) 前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、抗体であり、さらに任意選択で、前記阻害性チェックポイントポリペプチドが、CTLA4 に特異的に結合する抗CTLA4 抗体またはその抗原結合断片、PD1 に特異的に結合する抗PD1 抗体またはその抗原結合断片、PD-L1 に特異的に結合する抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片、及びそれらの組み合わせから選択される抗体であり、好ましくは、

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブから選択される抗PD-L1 抗体である、

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、トレメリマブまたはイピリマブから選択される抗CTLA-4 抗体である、あるいは

前記チェックポイント阻害剤ポリペプチドが、ニボルマブまたはペンブロリズマブから選択される抗PD1 抗体である、

(ii) 前記免疫チェックポイント調節因子が、100～300mg を送達するために十分な用量レベルで前記対象に投与され、さらに任意選択で、前記免疫チェックポイント調節因子が、200mg を送達するために十分な用量レベルで前記対象に投与される、

(iii) 前記免疫チェックポイント調節因子が、静脈内注入によって投与される、

(iv) 前記免疫チェックポイント調節因子が、2回、3回、4回またはそれより多い回数で前記対象に投与される、及び／または

(v) 前記免疫チェックポイント調節因子が、前記mRNAワクチン投与と同じ日に前記対象に投与される、方法。

【請求項 1 5】

1000～3000ヌクレオチドを含むコンカテマー癌抗原をコードするmRNAの生成方法であって、

(a) 請求項 1 ～11 のいずれか 1 項に記載の癌抗原をコードするオープンリーディングフレームを含む第 1 のポリヌクレオチド及び 5'-UTR を含む第 2 のポリヌクレオチドの、固形担体に複合化したポリヌクレオチドへの結合と、

(b) 前記第 2 のポリヌクレオチドの 3' 末端の、前記第 1 のポリヌクレオチドの 5' 末端への適切な条件下でのライゲーションであって、前記適切な条件がDNAリガーゼを含み、それによって、第 1 のライゲーション産物が生成する前記ライゲーションと、

(c) 3'-UTR を含む第 3 のポリヌクレオチドの 5' 末端の、前記第 1 のライゲーション産物の 3' 末端への、適切な条件下でのライゲーションであって、前記適切な条件がRNAリガーゼを含み、それによって、第 2 のライゲーション産物が生成する前記ライゲーションと、

(d) 前記固形担体からの前記第 2 のライゲーション産物の遊離と、
を含み、それによって、前記 1000～3000ヌクレオチドを含むコンカテマー癌抗原をコードするmRNAが生成する、前記方法。