

【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】平成29年8月10日 (2017.8.10)

【公表番号】特表2016-526374(P2016-526374A)

【公表日】平成28年9月5日 (2016.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2016-053

【出願番号】特願2016-501252(P2016-501252)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/005 (2006.01)

C 0 7 K 14/18 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/005

C 0 7 K 14/18

C 0 7 K 14/47

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 37/04

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00

【手続補正書】

【提出日】平成29年6月27日 (2017.6.27)

【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】

ウイルス構造タンパク質および、PD-1由来の抗原およびPD-1のリガンド由来の抗原からなる群から選択される抗原を含む、ウイルス様粒子。

【請求項 2】

該ウイルス構造タンパク質が、アルファウイルスまたはフラビウイルス由来である、請求項 1 記載のウイルス様粒子。

【請求項 3】

該ウイルス構造タンパク質が、チクングニアウイルスまたはベネズエラウマ脳炎ウイルス由来である、請求項 2 記載のウイルス様粒子。

【請求項 4】

該ウイルス構造タンパク質が、カプシドおよび/またはエンベロープタンパク質E1およびE2を含む、請求項 1 ~ 3 いずれかに記載のウイルス様粒子。

【請求項 5】

PD-1由来の抗原が10~300アミノ酸残基のPD-1断片であり、PD-1のリガンド由来の抗原が10~300アミノ酸残基のPD-L1またはPD-L2断片である、請求項 1 ~ 4 いずれかに記載のウイルス様粒子。

【請求項 6】

PD-1由来の抗原が配列番号4~12で表されるアミノ酸配列から選択されるPD-1断片であり、PD-1のリガンド由来の抗原が配列番号13~24で表されるアミノ酸配列から選択されるPD-L1断片である、請求項 5 記載のウイルス様粒子。

【請求項 7】

PD-1またはPD-L1由来の抗原が挿入されている 1 つ以上のエンベロープタンパク質E2、1 つ以上のエンベロープタンパク質E1および 1 つ以上のカプシドからなる、チクングニアウイルス様粒子であって、
PD-1またはPD-L1由来の抗原が挿入されている該エンベロープタンパク質E2が、配列番号33~36に表されるアミノ酸配列からなり；該エンベロープタンパク質E1が配列番号37で表されるアミノ酸配列からなり；該カプシドが配列番号38で表されるアミノ酸配列からなる、請求項 5 または 6 記載のウイルス様粒子。

【請求項 8】

PD-1またはPD-L1由来の抗原が挿入されている 1 つ以上のエンベロープタンパク質E2、1 つ以上のエンベロープタンパク質E1および 1 つ以上のカプシドからなる、ベネズエラウマ脳炎ウイルス様粒子であって、
PD-1またはPD-L1由来の抗原が挿入されている該エンベロープタンパク質E2が、配列番号39~42に表されるアミノ酸配列からなり；該エンベロープタンパク質E1が配列番号43で表されるアミノ酸配列からなり；該カプシドが配列番号44で表されるアミノ酸配列からなる、請求項 5 または 6 記載のウイルス様粒子。

【請求項 9】

請求項 7 または 8 記載のウイルス様粒子のアミノ酸配列と 90 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列からなるウイルス様粒子。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のウイルス様粒子を発現させるためのヌクレオチド配列を含む、単離核酸分子。

【請求項 11】

請求項 10 記載の核酸分子を含み、該核酸分子に操作可能に連結した発現調節配列を含んでいてもよい、ベクター。

【請求項 12】

(a) 請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載のウイルス様粒子、請求項 10 記載の核酸分子および請求項 11 記載のベクター；および

(b) 薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

該医薬組成物がワクチンである、請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

がんまたは感染性疾患の処置または予防；哺乳動物におけるPD-1またはPD-1のリガンドに対する抗体の産生；免疫応答の調節；免疫刺激；PD-1とPD-1のリガンドの間の相互作用の阻害；またはPD-1活性の阻害のための請求項 12 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

(a) 請求項 1 ~ 9 のいずれか記載のウイルス様粒子を含む医薬組成物；および

(b) 請求項 1 ~ 9 のいずれか記載のウイルス様粒子を含む他の医薬組成物

を含むキットであって、

(a) に含まれるウイルス様粒子が、(b) に含まれるウイルス様粒子と異なる、
キット。

【請求項 1 6】

がんまたは感染性疾患の処置または予防；哺乳動物におけるPD-1またはPD-1のリガンド
に対する抗体の産生；免疫応答の調節；免疫刺激；PD-1とPD-1のリガンドの間の相互作用
の阻害；またはPD-1活性の阻害のための請求項 1 5 記載のキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

PD-1は、PD-L1 (Programmed Death Ligand 1またはPDCD1L1またはB7-H1) およびPD-L2
(Programmed Death Ligand 2またはPDCD1L2またはB7-DC)の2つのリガンドを持ち、これ
らはB7ファミリーリガンドの一員である。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 7】

本明細書において、「PD-1リガンド抗原」という語は、PD-1のリガンド由来の抗原を指
す。PD-1リガンドの例としては、例えば、PD-L1およびPD-L2が挙げられるが、これらに限
定するものではない。好ましくは、PD-1リガンドはヒトPD-L1またはヒトPD-L2である。PD
-L1またはPD-L2由来の抗原は、PD-L1またはPD-L2の断片；またはPD-L1またはPD-L2の断片
の誘導体であってよい。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 6】

ベネズエラウマ脳炎ウイルス構造タンパク質の例は、以下の配列である（配列番号3）：

【化 3】

mfpfqpmypmqmpyrnpfaaprrpwpfprtdpflamqvqeltrsmantlftkqrrdappe
 gpsaakpkkeasqkqkggggkknqgkktgppnpkaqngnkkktknkpgkrqrm
 vmklesdktfpimlegkingyacvvvggklfrpmhvegkidndvlaalktkkaskydley
 advpqnmradtftythekpggyyswhhgavqyengrftvpkgvgakgdsgrpildnqgr
 vvaivlggvnegsrtalsvwmwnekgvtvkytpenceqwsllvtmcllanvtfpcagpp
 icydrkpaetlamlsvnvdpngydelleaavkcpgrkrsteelfneykltrpymarci
 rcavgschspiaieavksdghdgyvrlqtssqygldssgnlkgrtmrydmhgtikeipl
 hqvslytsrpchivdghgyfillarcpagdsitmeffkksvrhscsvpyevkfnpvgrrel
 ythppegvgveqacqvyahdaqnrgayvemhlpqgsevdsslvslsgssvtvtpdgtisal
 vecceggtkisetinktkqfsqctkkekqcrayrlqndkwvynsdklpkaagatlkgklh
 vpfilladgkctvplapepmittfgfrsvslklhpkntylitrqladephythelisepa
 vrnftvtekgwefvwnhnpkrfwaqetapgnphglphevithyyhrypmstilglisic
 aaiatvsvaastwlfcrsracltpyrltpnaripfclavllccartaraettwesldhl
 wnnnqgmfwiglliplaalivvtrllrcvccvvpflvmagaagagayehattmpsqagi
 syntivnragyaplpisitptkikliptvnleyvtchytgmdspaikkccgsqectpty
 rpdeqckvftgvypfmwggaycfcdtentqvskayvmksddcladhaeaykahtasvqa
 flnitvgehsivttvyvnggetpvnfngvkitagplstawtpfdrkivqyageiynydfp
 eygagqpgafgdiqsrvtssdlyantnlvlqrpkagaihvpvtqapsqgfegwkdkap
 slkftapfgceiytnpirancavgsiplafdipldalftvsetptlsaaectlnecvy
 ssdfggiatvkysasksgkcavhvpstatlkeaavelteqgsatihfstanihpfeirl
 qictsyvtckgdchppkdhivthpqyhaqtftaavsktawtwltsllggsaviiiiglv
 lativamyvltngkhn.

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

以下の例示的な態様 (1) ~ (35) は、本発明がさらに提供するものである：

- (1) ウイルス構造タンパク質ならびに、PD-1由来の抗原およびPD-1のリガンド由来の抗原からなる群から選択される少なくとも1つの抗原を含む粒子；
- (2) (1) に記載の粒子の誘導体である、粒子；
- (3) 抗原が、PD-1、PD-L1またはPD-L2由来の抗原である、(1) または (2) 記載の粒子；
- (4) 該粒子の動物への投与が、該抗原に対する抗体を誘発し、該抗体が、PD-1およびPD-L1の相互作用またはPD-1およびPD-L2の相互作用を遮断する、(1) ~ (3) のいずれか記載の粒子；
- (5) 該粒子がウイルス様粒子である、(1) ~ (4) のいずれか記載の粒子；
- (6) 該粒子が、アルファウイルスまたはフラビウイルス由来であるウイルス様粒子である、(1) ~ (5) のいずれか記載の粒子；
- (7) 該粒子がチクングニアウイルスまたはベネズエラウマ脳炎ウイルス由来のウイルス様粒子である、(1) ~ (6) のいずれか記載の粒子；
- (8) ウイルス構造タンパク質が少なくとも1つの第一付着部位を含み、少なくとも1つの抗原が少なくとも1つの第二付着部位を含み、該ウイルス構造タンパク質および該抗原が少なくとも1つの第一付着部位および少なくとも1つの第二付着部位を介して連結している、ウイルス様粒子である、(1) ~ (7) のいずれか記載の粒子；
- (9) 該ウイルス構造タンパク質が、カプシドおよび/またはエンベロープタンパク質E1およびE2を含む、(1) ~ (8) のいずれか記載の粒子；
- (10) 少なくとも1つのPD-1由来の抗原または少なくとも1つのPD-L1由来の抗原が、エンベロープタンパク質のE2に挿入されている、(9) 記載の粒子；
- (11) 該ウイルス構造タンパク質が、チクングニアウイルス (CHIKV) またはベネズエラウマ脳炎ウイルス (VEEV) 由来のタンパク質である、(1) ~ (10) のいずれか記載の粒子；

- (12) PD-1由来の抗原が挿入されている1つ以上のエンベロープタンパク質E2、1つ以上のエンベロープタンパク質E1および1つ以上のカプシドからなるチクングニアウイルス様粒子である粒子であって、PD-1由来の抗原が挿入されているエンベロープタンパク質E2が、配列番号33～35で表されるアミノ酸配列からなり；エンベロープタンパク質E1が配列番号37で表されるアミノ酸配列からなり；該カプシドが配列番号38で表されるアミノ酸配列からなる、(1)～(11)のいずれか記載の粒子；
- (13) PD-1由来の抗原が挿入されている1つ以上のエンベロープタンパク質E2、1つ以上のエンベロープタンパク質E1および1つ以上のカプシドからなるベネズエラウマ脳炎ウイルス様粒子である粒子であって、PD-1由来の抗原が挿入されているエンベロープタンパク質E2が配列番号39～41で表されるアミノ酸配列からなり；該エンベロープタンパク質E1が配列番号43で表されるアミノ酸配列からなり；該カプシドが配列番号44で表されるアミノ酸配列からなる、(1)～(11)のいずれか記載の粒子；
- (14) PD-L1由来の抗原が挿入されている1つ以上のエンベロープタンパク質E2、1つ以上のエンベロープタンパク質E1および1つ以上のカプシドからなるチクングニアウイルス様粒子である粒子であって、PD-L1由来の抗原が挿入されているエンベロープタンパク質E2が配列番号36で表されるアミノ酸配列からなり；該エンベロープタンパク質E1が配列番号37で表されるアミノ酸配列からなり；該カプシドが配列番号38で表されるアミノ酸配列からなる、(1)～(11)のいずれか記載の粒子；
- (15) PD-L1由来の抗原が挿入されている1つ以上のエンベロープタンパク質E2、1つ以上のエンベロープタンパク質E1および1つ以上のカプシドからなるベネズエラウマ脳炎ウイルス様粒子である粒子であって、PD-L1由来の抗原が挿入されているエンベロープタンパク質E2が配列番号42で表されるアミノ酸配列からなり；該エンベロープタンパク質E1が配列番号43で表されるアミノ酸配列からなり；該カプシドが配列番号44で表されるアミノ酸配列からなる、(1)～(11)のいずれか記載の粒子；
- (16) (1)～(15)のいずれかに記載の粒子のアミノ酸配列と90%以上（または95%以上）の配列同一性を有するアミノ酸配列からなる粒子；
- (17) (1)～(16)のいずれかに記載の粒子を発現させるためのヌクレオチド配列を含む単離核酸分子；
- (18) 配列番号27～32のいずれかによって表されるヌクレオチド配列と90%以上の配列同一性を有するヌクレオチド配列からなる単離核酸分子；
- (19) 該核酸分子が配列番号27～32のいずれかによって表されるヌクレオチド配列からなる、(18)記載の核酸分子；
- (20) (17)～(19)のいずれかに記載の核酸分子を含むベクターであって、該核酸分子に操作可能に連結した発現調節配列を含んでいてよい、ベクター（例えば、配列番号45、46、47、48、49または50で表されるヌクレオチド配列からなるベクター）；
- (21) (a) (1)～(16)のいずれか記載の粒子、(17)～(19)のいずれか記載の核酸分子および/または(20)記載のベクター；および
- (b) 薬学的に許容される担体；
を含む、医薬組成物
- (22) (1)～(16)のいずれか記載の粒子および薬学的に許容される担体を含む、(21)記載の医薬組成物（例えばワクチン）
- (23) がんまたは感染性疾患の処置または予防；哺乳動物におけるPD-1またはPD-1リガンドに対する抗体産生；免疫応答の調節；免疫刺激；PD-1とPD-1のリガンド間の相互作用の阻害；またはPD-1活性を阻害するための医薬組成物またはキットの作製のための、(1)～(16)のいずれか記載の粒子、(17)～(19)のいずれか記載の核酸分子および/または(20)記載のベクターの使用；
- (24) 該医薬組成物が、PD-L1および/またはPD-L2のPD-1への結合を阻害するために投与される、(23)記載の使用；
- (25) 該がんが黒色腫、腎臓がん、前立腺がん、乳がん、結腸がんまたは非小細胞肺癌である、(23)または(24)記載の使用；

(26) 該がんが、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚性または眼内の悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、精巣がん、卵管がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎腺がん、軟組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、慢性または急性白血病、例えば急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、幼児期の固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱がん、腎臓または尿管のがん、腎盂がん、中枢神経系 (CNS) の腫瘍、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄腫瘍、脳幹がん、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮がん、T細胞リンパ腫、環境誘発性のがん、例えばアスベストにより誘発されるがんおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される、(23) または(24) 記載の使用；

(27) 感染性疾患が、HIV、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、肝炎ウイルス (A型、B型およびC型)、ヘルペスウイルス (例えばVZV、HSV-I、HAV-6、HSV-IIおよびCMV、エプスタイン・バーウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス (coronavirus)、RSウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスによる病原体感染症、クラミジア菌、リケッチア菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌およびコノコッカス (conococci)、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風菌、ボツリヌス、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症およびライム病菌による病原体感染症、カンジダ菌 (カンジダ・アルビカンス、カンジダ・クルセイ、カンジダ・グラブラータ、カンジダ・トロピカリス等)、クリプトコッカス・ネオフォルマンس、アスペルギルス (アスペルギルス・フミガーツス、クロコウジカビ等)、ケカビ目 (Genus Mucorales) (ムコール属、アブシディア属、リゾプス属)、スポロトリックス・シェンキイ、プラストミセス・デルマチチジス、南アメリカ分芽菌、コクシジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラーツムによる病原体感染症ならびに寄生生物である、赤痢アメーバ、大腸バランチジウム、フォーラーネグレリア、アカントアメーバ種、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム種、ニューモシスチス・カリニ、三日熱マラリア原虫、ネズミバベシア、ブルセイトリパノソーマ、クルーズトリパノソーマ、ドノバンリーシュマニア、トキソプラズマ原虫およびブラジル鉤虫による病原体感染症からなる群から選択される、(23) または (24) 記載の使用；

(28) (a) (1) ~ (16) のいずれか記載の粒子を含む医薬組成物；および

(b) (1) ~ (16) のいずれか記載の粒子を含む他の医薬組成物

を含むキットであって、(a) に含まれる粒子が、(b) に含まれる粒子と異なるウイルス様粒子である、キット；

(29) (a) に含まれる粒子がチクングニアウイルス様粒子であり、(b) に含まれる粒子がベネズエラウマ脳炎ウイルス様粒子であるか、または、(a) に含まれる粒子がベネズエラウマ脳炎ウイルス様粒子であり、(b) に含まれる粒子がチクングニアウイルス様粒子である、(28) 記載のキット；

(30) (c) (1) ~ (16) のいずれかに記載の粒子をそれぞれが含む1つ以上の医薬組成物をさらに含むキットであって、(a) が免疫化の開始に用いられ、(b) および (c) が追加免疫に用いられ、(c) に含まれる粒子が、(a) および(b) に含まれる粒子と異なるか、または (a) または (b) に含まれる粒子と同じである、(28) または (29) 記載のキット；

(31) それぞれの医薬組成物が、同時、別または連続的に投与される、(28) ~ (30) のいずれかに記載のキット；

(32) がんまたは感染性疾患の処置または予防；哺乳動物におけるPD-1またはPD-1リガンドに対する抗体産生；免疫応答の調節；免疫刺激；PD-1とPD-1のリガンド間の相互作用の阻害；またはPD-1活性を阻害する方法に用いるための、(1) ~ (16) のいずれかに記載の粒

子、(17)～(20)のいずれかに記載の核酸分子、(20)に記載のベクター、(21)または(22)に記載の医薬組成物または(28)～(31)のいずれか記載のキット；

(33) (25)または(26)に記載のがんから選択される、がんの処置または予防方法に用いるための、(1)～(16)のいずれかに記載の粒子、(17)～(20)のいずれかに記載の核酸分子、(20)に記載のベクター、(21)または(22)に記載の医薬組成物または(28)～(31)のいずれか記載のキット；

(34) (27)に記載の感染性疾患から選択される感染性疾患の処置または予防方法に用いるための、(1)～(16)のいずれかに記載の粒子、(17)～(20)のいずれかに記載の核酸分子、(20)に記載のベクター、(21)または(22)に記載の医薬組成物または(28)～(31)のいずれか記載のキット；

(35) チクングニアウイルス様粒子またはベネズエラウマ脳炎ウイルス様粒子の作製方法であって、該粒子を発現させるために、(20)に記載のベクターを用いて遺伝子導入した細胞を培養し、超遠心分離法を用いて該粒子を精製することを含む、方法。