

【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1年6月27日(2019.6.27)

【公表番号】特表2018-520653(P2018-520653A)

【公表日】平成30年8月2日(2018.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2018-029

【出願番号】特願2017-560907(P2017-560907)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 C 0 7 K 14/82 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 N 5/0784 (2010.01)
 C 1 2 N 5/0783 (2010.01)
 C 1 2 P 21/02 (2006.01)
 C 0 7 K 16/32 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/6809 (2018.01)
 C 1 2 Q 1/04 (2006.01)
 C 0 7 K 14/725 (2006.01)
 C 1 2 N 15/85 (2006.01)
 C 1 2 N 15/115 (2010.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 K 35/17 (2015.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 38/08 (2019.01)
 A 6 1 K 38/10 (2006.01)
 A 6 1 K 39/00 (2006.01)
 A 6 1 K 38/17 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/12 Z N A
 C 0 7 K 14/82
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 N 5/0784
 C 1 2 N 5/0783
 C 1 2 P 21/02 C
 C 0 7 K 16/32
 C 1 2 Q 1/6809 Z
 C 1 2 Q 1/04
 C 0 7 K 14/725
 C 1 2 N 15/85 Z
 C 1 2 N 15/115 Z
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 K 35/17 Z

| | | |
|---------|--------|---|
| A 6 1 K | 39/395 | N |
| A 6 1 K | 38/08 | |
| A 6 1 K | 38/10 | |
| A 6 1 K | 39/00 | H |
| A 6 1 K | 38/17 | |
| A 6 1 K | 39/395 | D |
| G 0 1 N | 33/53 | Y |
| G 0 1 N | 33/50 | Z |
| G 0 1 N | 33/15 | Z |

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月21日(2019.5.21)

【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】

配列番号104および配列番号104と少なくとも88%相同的なその変異配列、または、配列番号1～配列番号103、配列番号105～配列番号228、および配列番号1～配列番号103、配列番号105～配列番号228と少なくとも88%相同的なその変異配列の群から選択されるアミノ酸配列を含んでなるペプチドおよびその薬学的に許容可能な塩であって、前記変異体が主要組織適合性複合体(MHC)分子と結合し、および/またはT細胞を前記変異体ペプチドと交差反応させ；前記ペプチドが完全長ポリペプチドでない、ペプチド。

【請求項2】

MHCクラスIまたはII分子に結合する能力を有し、前記MHCに結合すると、CD4および/またはCD8T細胞によって認識されることができるようになる、請求項1に記載のペプチド。

【請求項3】

そのアミノ酸配列が、配列番号104、または、配列番号1～配列番号103、配列番号105～配列番号228のいずれか1つに記載の一続きのアミノ酸を含んでなる、請求項1または2に記載のペプチドまたはその変異体。

【請求項4】

前記ペプチドまたはその変異体が、8～100、好ましくは8～30、より好ましくは8～16のアミノ酸の全長を有し、最も好ましくは前記ペプチドが、配列番号104、または、配列番号1～配列番号103、配列番号105～配列番号228のいずれかに記載のアミノ酸配列からなり、またはそれから本質的になる、請求項1～3のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体。

【請求項5】

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1～4のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体。

【請求項6】

前記ペプチドが、特にHLA-DR抗原関連不変鎖(Ii)のN末端アミノ酸を含んでなる融合タンパク質の一部である、請求項1～5のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体をエンコードする核酸であって、任意選択的に異種プロモーター配列と結合する、核酸。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の核酸を発現する能力がある、発現ベクター。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチド、請求項 7 に記載の核酸または請求項 8 に記載の発現ベクターを含んでなり、好ましくは樹状細胞などの抗原提示細胞である、組換え宿主細胞。

【請求項 10】

医療において使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体、請求項 7 に記載の核酸、請求項 8 に記載の発現ベクター、または請求項 9 に記載の宿主細胞。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチドを提示する、または請求項 7 に記載の核酸を発現する、または請求項 8 に記載の発現ベクターを有する、請求項 9 に記載の宿主細胞を培養するステップと、前記ペプチドまたはその変異体を前記宿主細胞またはその培養液から単離するステップとを含んでなる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体を製造する方法。

【請求項 12】

T 細胞を、適切な抗原提示細胞の表面に、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、前記 T 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、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 ~ 6 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 13】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドを提示する細胞を選択的に認識する、請求項 12 に記載の方法によって製造される活性化 T リンパ球。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のアミノ酸配列を含んでなるポリペプチドを提示する患者における、請求項 13 で定義される有効数の活性化 T リンパ球を用いた、標的細胞を死滅させる治療剤。

【請求項 15】

抗体、特に、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体を、好ましくは、MHC 分子と結合すると請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体を、特異的に認識する可溶性または膜結合抗体であって、前記抗体が、任意選択的に免疫刺激ドメインまたは毒素などのさらなるエフェクター機能を保有する、抗体。

【請求項 16】

がんを治療するためのまたはがん治療薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチド、請求項 7 に記載の核酸、請求項 8 に記載の発現ベクター、請求項 9 に記載の細胞、請求項 13 に記載の活性化 T リンパ球、または請求項 15 に記載の抗体の使用。

【請求項 17】

がんが、それに配列番号 104、または、配列番号 1 ~ 配列番号 103、配列番号 105 ~ 配列番号 228 が由来する、ペプチドの過剰発現を示す、肺がん、脳がん、肝臓がん、腎臓がん、結腸直腸がん、肝臓がん、膵臓がん、前立腺がん、白血病、乳がん、メルケル細胞がん、メラノーマ、卵巣がん、および食道がんおよびその他の腫瘍の群から選択される、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

(a) 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体、請求項 7 に記載の核酸、請求項 8 に記載の発現ベクター、請求項 10 に記載の細胞、請求項 13 に記載の活性化 T リンパ球、または請求項 15 に記載の抗体を含有する医薬組成物を溶液または

凍結乾燥形態で含んでなる容器；

(b) 任意選択的に、前記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；

(c) 任意選択的に、配列番号104、または、配列番号1～配列番号103、配列番号105～配列番号228からなる群から選択される少なくとももう一つのペプチド、および

(d) 任意選択的に、(i) 前記溶液の使用、または(ii) 前記凍結乾燥製剤の再構成および/または使用のための取扱説明書を含んでなるキット。

【請求項19】

(iii) 緩衝液、(iv) 希釈剤、(V) フィルター、(vi) 針、または(V) シリンジの1つまたは複数を含んでなる、請求項18に記載のキット。

【請求項20】

前記ペプチドが、配列番号104、または、配列番号1～配列番号103、配列番号105～配列番号228からなる群から選択される、請求項18または19に記載のキット。

【請求項21】

a) 前記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貯蔵庫と比較するステップと；

c) 少なくとも1つのペプチドを、前記患者において同定されたTUMAPと一致する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、個別化ワクチンを調合するステップとを含んでなる、個別化抗がんワクチンを製造する方法。

【請求項22】

前記TUMAPが、

a1) 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；

a2) 前記発現データを、前記腫瘍サンプル中のMHCクラスI/またはクラスII分子と結合しているMHCリガンドの配列と関連させて、前記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、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

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、請求項21または22に記載の方法。

【請求項24】

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、請求項21～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記貯蔵庫に包含される前記ペプチドが、

aa) 正常組織または組織群と比較して悪性組織で過剰発現される遺伝子を同定するステップを含んでなる、マイクロアレイまたは配列決定ベース発現プロファイリングなどの高度並列法によって、ゲノム規模メッセンジャーリボ核酸(mRNA)発現解析を実施するステップと；

ab) ステップaa) で検出された、選択的に発現されまたは過剰発現される遺伝子によってコードされる、ペプチドを選択するステップと；

ac) 健常ドナーまたは前記患者からのヒトT細胞を使用した生体外免疫原性アッセイ

を含んでなる、前記選択されたペプチドによる生体内T細胞応答の誘導を判定するステップ；または

b a . H L A リガンドを前記腫瘍サンプルから質量分析を使用して同定するステップと；

b b . 正常組織または組織群と比較して悪性組織で過剰発現される遺伝子を同定するステップを含んでなる、マイクロアレイまたは配列決定ベース発現プロファイリングなどの高度並列法によって、ゲノム規模メッセンジャーリボ核酸 (m R N A) 発現解析を実施するステップと；

b c . 前記同定された H L A リガンドを前記遺伝子発現データと比較するステップと；

b d . ステップ b c で検出された、選択的に発現されまたは過剰発現される遺伝子によってコードされる、ペプチドを選択するステップと；

b e . ステップ b d から選択された T U M A P を腫瘍組織上で再検出し、健常組織上の検出欠如または希な検出が、m R N A レベルにおける過剰発現の関連性を裏付けるステップと；

b f . 健常ドナーまたは前記患者からのヒトT細胞を使用した生体外免疫原性アッセイを含んでなる、前記選択されたペプチドによる生体内T細胞応答の誘導を判定するステップと

に基づいて同定される、請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

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、個々の H L A 結合についての患者免疫モニタリング、M H C 多量体染色、E L I S P O T 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 2 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記貯蔵庫が、配列番号 1 0 4、または、配列番号 1 ~ 配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5 ~ 配列番号 2 2 8 からなる群から選択される複数のペプチドを含んでなる、請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

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 2 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

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 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

T細胞受容体、好ましくは可溶性または膜結合T細胞受容体であって、H L A リガンドと反応性であり、前記リガンドが配列番号 1 0 4、または、配列番号 1 ~ 配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5 ~ 配列番号 2 2 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 7 5 % の同一性を有する、T細胞受容体。

【請求項 3 1】

前記アミノ酸配列が、配列番号 1 0 4、または、配列番号 1 ~ 配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5 ~ 配列番号 2 2 8 と少なくとも 8 8 % 同一である、請求項 3 0 に記載のT細胞受容体。

【請求項 3 2】

前記アミノ酸配列が、配列番号 1 0 4、または、配列番号 1 ~ 配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 5 ~ 配列番号 2 2 8 のいずれかからなる、請求項 3 0 または 3 1 に記載のT細胞受容体。

【請求項 3 3】

前記T細胞受容体が可溶性分子として提供され、任意選択的に、免疫刺激ドメインまた

は毒素などのさらなるエフェクター機能を保有する、請求項 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の T 細胞受容体。

【請求項 34】

請求項 30 ~ 33 のいずれか一項に記載の TCR をエンコードする核酸であって、任意選択的に異種プロモーター配列と結合する、核酸。

【請求項 35】

請求項 34 に記載の核酸を発現する能力がある、発現ベクター。

【請求項 36】

請求項 34 に記載の核酸、または請求項 15 に記載の抗体をコードする核酸、または請求項 35 に記載の発現ベクターを含んでなる、好ましくは T 細胞または NK 細胞である、宿主細胞。

【請求項 37】

請求項 36 に記載の宿主細胞を培養するステップと、前記 T 細胞受容体を前記宿主細胞および/またはその培養液から単離するステップとを含んでなる、請求項 30 ~ 33 のいずれか一項に記載の T 細胞受容体を製造する方法。

【請求項 38】

a) 配列番号 104、または、配列番号 1 ~ 配列番号 103、配列番号 105 ~ 配列番号 228 からなる群から選択されるペプチド、または薬学的に許容可能なその塩；

b) a) に記載のペプチドおよび/またはペプチド MHC 複合体と反応性の T 細胞受容体；

c) a) に記載のペプチドと、HLA-D R 抗原関連不変鎖 (Ii) の N 末端のアミノ酸 1 ~ 80 とを含んでなる融合タンパク質；

d) a) ~ c) のいずれかをコードする核酸、または前記核酸を含んでなる発現ベクター；

e) d) の発現ベクターを含んでなる宿主細胞；

f) T 細胞を、抗原特異的様式で T 細胞を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に発現される a) に記載のペプチドと生体外で接触させるステップを含んでなる方法、ならびにこれらの活性化 T 細胞を自己または他の患者に移入する方法によって得られる、活性化 T リンパ球；

g) a) に記載のペプチドおよび/またはペプチド - MHC 複合体および/または a) に記載のペプチドを提示する細胞と反応性であり、例えば、免疫活性化ドメインまたは毒素との融合によって潜在的に修飾される、抗体、または可溶性 T 細胞受容体；

h) 配列番号 104、または、配列番号 1 ~ 配列番号 103、配列番号 105 ~ 配列番号 228 からなる群から選択されるペプチドを認識し、および/または配列番号 104、または、配列番号 1 ~ 配列番号 103、配列番号 105 ~ 配列番号 228 からなる群から選択されるペプチドと MHC 分子との複合体を認識する、アダマー；

i) a) ~ h) のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたは標識されたペプチドまたはスキャフォールド

からなる群から選択される、少なくとも 1 つの活性成分と、薬学的に許容できる担体と、任意選択的に、薬学的に許容可能な賦形剤および/または安定剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 39】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体、好ましくは MHC 分子と結合している請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチドまたはその変異体を特異的に認識する、アダマー。

| | | | |
|----------------|---|---------|------------|
| 专利名称(译) | 用于骨髓瘤和其他癌症的免疫疗法的新型细胞表位和细胞表位组合 | | |
| 公开(公告)号 | JP2018520653A5 | 公开(公告)日 | 2019-06-27 |
| 申请号 | JP2017560907 | 申请日 | 2016-06-21 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 伊玛提克斯生物技术有限公司 | | |
| 申请(专利权)人(译) | Imatikusu生物技术有限公司 | | |
| [标]发明人 | ランメンゼーハンスゲオルク ステッケルユリアーネ コバレフスキダニエル ステヴァノヴィッチシュテファン ヴァルツシモン | | |
| 发明人 | ランメンゼー,ハンス-ゲオルク ステッケル,ユリアーネ コバレフスキ,ダニエル ステヴァノヴィッチ,シュテファン ヴァルツ,シモン | | |
| IPC分类号 | C12N15/12 C07K14/82 C12N5/10 C12N5/0784 C12N5/0783 C12P21/02 C07K16/32 C12Q1/6809 C12Q1/04 C07K14/725 C12N15/85 C12N15/115 A61P35/00 A61P37/04 A61P35/02 A61K35/17 A61K39/395 A61K38/08 A61K38/10 A61K39/00 A61K38/17 G01N33/53 G01N33/50 G01N33/15 | | |
| CPC分类号 | A61K35/17 A61K2039/505 C07K14/7051 C07K14/70539 C07K16/2833 C07K16/30 C12N5/0636 C12N15/115 C12N2310/16 A61K38/00 A61K39/0011 A61K2039/5158 A61P35/00 A61P35/02 A61P37 /04 C07K7/06 C07K14/705 C07K16/00 C12N2800/00 G01N33/5308 G01N33/574 C07K7/08 | | |
| FI分类号 | C12N15/12.ZNA C07K14/82 C12N5/10 C12N5/0784 C12N5/0783 C12P21/02.C C07K16/32 C12Q1 /6809.Z C12Q1/04 C07K14/725 C12N15/85.Z C12N15/115.Z A61P35/00 A61P37/04 A61P35/02 A61K35/17.Z A61K39/395.N A61K38/08 A61K38/10 A61K39/00.H A61K38/17 A61K39/395.D G01N33 /53.Y G01N33/50.Z G01N33/15.Z | | |
| F-TERM分类号 | 2G045/AA26 2G045/CB02 2G045/DA36 2G045/DA78 2G045/FB03 4B063/QA07 4B063/QA18 4B063 /QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QS34 4B064/AG01 4B064/AG20 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA05 4B065/AA92X 4B065/AA94X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065 /CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4C084/AA02 4C084/BA01 4C084/BA02 4C084/BA17 4C084/BA18 4C084/BA19 4C084/BA20 4C084/BA23 4C084/BA41 4C084/CA27 4C084/CA59 4C085/AA03 4C085 /AA13 4C085/AA14 4C085/BB01 4C085/BB11 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BB37 4C087/CA12 4C087/NA05 4C087/ZB09 4C087/ZB26 4C087/ZB27 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045 /AA30 4H045/CA40 4H045/CA41 4H045/DA50 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/FA74 | | |
| 代理人(译) | 庄司隆 Shinobe百合子 | | |
| 优先权 | 62/184500 2015-06-25 US 2015011191 2015-06-25 GB | | |
| 其他公开文献 | JP2018520653A | | |

摘要(译)

本发明涉及用于免疫疗法的肽，蛋白质，核酸和细胞。特别地，本发明涉及癌症特别是骨髓瘤的免疫疗法。本发明进一步涉及单独或与其他肿瘤相关肽组合的肿瘤相关T细胞肽表位，其例如在体外对患者刺激抗肿瘤免疫应答或刺激T细胞。可以用作疫苗组合物的活性药物成分。与主要组织相容性复合物 (MHC) 的分子结合的肽或这些肽本身也可以成为抗体，可溶性T细胞受体和其他结合分子的靶标。

