

【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2年1月30日(2020.1.30)

【公表番号】特表2019-506838(P2019-506838A)

【公表日】平成31年3月14日(2019.3.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-010

【出願番号】特願2018-519334(P2018-519334)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/08 (2006.01)  
 C 0 7 K 7/06 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)  
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)  
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)  
 C 1 2 N 5/0783 (2010.01)  
 C 1 2 P 21/02 (2006.01)  
 C 0 7 K 16/18 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/68 (2018.01)  
 C 0 7 K 14/725 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/115 (2010.01)  
 C 1 2 Q 1/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 35/17 (2015.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 38/08 (2019.01)  
 A 6 1 K 35/76 (2015.01)  
 G 0 1 N 33/48 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/12  
 C 0 7 K 7/08 Z N A  
 C 0 7 K 7/06  
 C 1 2 N 15/63 Z  
 C 1 2 N 1/15  
 C 1 2 N 1/19  
 C 1 2 N 1/21  
 C 1 2 N 5/10  
 C 1 2 N 5/0783  
 C 1 2 P 21/02 C  
 C 0 7 K 16/18  
 C 1 2 Q 1/68  
 C 0 7 K 14/725

C 1 2 N	15/115	Z
C 1 2 Q	1/02	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	38/10	
A 6 1 K	38/08	
A 6 1 K	35/76	
G 0 1 N	33/48	P
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/574	A

## 【手続補正書】

【提出日】令和1年12月11日(2019.12.11)

## 【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32および配列番号32と少なくとも88%相同的なそれらの変異配列、または、配列番号1~配列番号31、配列番号33~配列番号289、配列番号305、および配列番号306、および配列番号1~配列番号31、配列番号33~配列番号289、配列番号305、および配列番号306と少なくとも88%相同的なそれらの変異配列からなる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；前記変異型が、主要組織適合性複合体(MHC)分子と結合し、および/またはT細胞を前記変異型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32、または、配列番号1~配列番号31、配列番号33~配列番号289、配列番号305、および配列番号306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型。

【請求項4】

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型であって、前記ペプチドまたはその変異型が、8~100個、若しくは8~30個、若しくは8~16個のアミノ酸の全長を有し、前記ペプチドが、配列番号32、または、配列番号1~配列番号31、配列番号33~配列番号289、配列番号305、および配列番号306のいずれかに記載のアミノ酸配列、若しくは配列番号2、24、32、39、64、72、106、149、251、305、および306のアミノ酸配列からなるか、またはそれから本質的になる、ペプチドまたはその変異型。

【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型。

【請求項 6】

前記ペプチドが、H L A - D R 抗原関連不変鎖 ( I i ) 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型。

【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型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る、組換え宿主細胞、または、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型、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 に記載のペプチドを提示し、または請求項 7 に記載の核酸を発現し、または請求項 8 に記載の発現ベクターを含んでなる、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型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型を製造する方法。

【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 I I M H C 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 13 で定義される活性化 T リンパ球の有効数を患者に投与する標的細胞死滅剤であって、その標的細胞が、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のものである標的細胞死滅剤。

【請求項 15】

M H C 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型を特異的に認識する、または、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型を特異的に認識する、可溶性若しくは膜結合抗体、または、抗体。

【請求項 16】

がんの診断および/または治療において使用用の、またはがんに対する薬剤の製造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、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 に記載の抗体を含む。

【請求項 17】

がんが、配列番号 32、または、配列番号 1 ~ 配列番号 31、配列番号 33 ~ 配列番号

配列番号 289、配列番号 305、または配列番号 306 のペプチドがそれに由来するタンパク質の過剰発現を示す、神経膠芽腫 (GB)、乳がん (BRCA)、結腸直腸がん (CRC)、腎細胞がん (RCC)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、肝細胞がん (HCC)、非小細胞および小細胞肺癌 (NSCLC、SCLC)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、急性骨髄性白血病 (AML)、卵巣がん (OC)、膵臓がん (PC)、前立腺がん (PCA)、胃食道接合部のがんを含む食道がん (OSCAR)、胆嚢がんおよび胆管がん (GBC、CCC)、黒色腫 (MEL)、胃がん (GC)、膀胱がん (UBC)、および子宮がん (UEC) およびその他の腫瘍の群から選択される、請求項 16 に記載の剤。

【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型、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 32、または、配列番号 1 ~ 配列番号 31、配列番号 33 ~ 配列番号 302、配列番号 305、および配列番号 306 からなる群から選択される、少なくとももう 1 つのペプチド、および

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

【請求項 19】

(i i i) 緩衝液、(i v) 希釈剤、(v) フィルター、(v i) 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 32、または、配列番号 1 ~ 配列番号 31、配列番号 33 ~ 配列番号 289、配列番号 305、および配列番号 306 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、個別化ワクチンまたは化合物ベースのまたは細胞療法を製造および / または処方するステップと

を含んでなる、個々の患者のための化合物ベースのおよび / または細胞療法のための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、

a 1) 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；

a 2) 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】

前記貯蔵庫に含まれる前記ペプチドが、

a a . 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；

a b . ステップa a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；

a c . 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 . HLA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(mRNA)発現解析を実施するステップと；

b c . 前記同定されたHLA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TUMAP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、mRNA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21～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記貯蔵庫に含ま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HLA結合についての患者免疫モニタリング、MHC多量体染色、ELISPOT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21～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記貯蔵庫が、配列番号32、または、配列番号1～配列番号31、配列番号33～配列番号302、配列番号305、および配列番号306からなる群より選択される複数のペプチドを含んでなる、請求項21～26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項28】

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、前記ワクチンに含まれるために、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21～27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

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28に記載の方法。

## 【請求項 30】

可溶性若しくは膜結合性である T 細胞レセプターまたは、HLA リガンドと反応する T 細胞レセプターであって、前記リガンドが、配列番号 32、または、配列番号 1 ~ 配列番号 31、配列番号 33 ~ 配列番号 289、配列番号 305、および配列番号 306 からなる群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも 75% の同一性を有する、T 細胞レセプター。

## 【請求項 31】

前記アミノ酸配列が、配列番号 32、または、配列番号 1 ~ 配列番号 31、配列番号 33 ~ 配列番号 289、配列番号 305、および配列番号 306 と少なくとも 88% 同一である、請求項 30 に記載の T 細胞受容体。

## 【請求項 32】

前記アミノ酸配列が、配列番号 32、または、配列番号 1 ~ 配列番号 31、配列番号 33 ~ 配列番号 289、配列番号 305、および配列番号 306 のいずれかからなる、請求項 30 または 31 に記載の T 細胞受容体

## 【請求項 33】

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できる、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、T 細胞若しくは NK 細胞、または、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 32、または、配列番号 1 ~ 配列番号 31、配列番号 33 ~ 配列番号 289、配列番号 305、および配列番号 306 群から選択されるペプチド；

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 - DR 抗原関連不変鎖 (I i) 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る、または、免疫活性化ドメイン若しく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 32、または、配列番号 1 ~ 配列番号 31、配列番号 33 ~ 配列番号 289、配列番号 305、および配列番号 306 からなる群から選択されるペプチドおよび/

または配列番号 3 2、または、配列番号 1 ~ 配列番号 3 1、配列番号 3 3 ~ 配列番号 2 8 9、配列番号 3 0 5、および配列番号 3 0 6 からなる群から選択されるペプチドと M H C 分子の複合体を認識するアプタマー；

i) a) ~ h) のいずれかに記載のコンジュゲートされ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、および任意選択的に、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 3 9】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のペプチド若しくはその変異型、または、 M H C 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型 を特異的に認識する、アプタマー。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019506838A5</a>	公开(公告)日	2020-01-30
申请号	JP2018519334	申请日	2016-12-05
[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	メアアンドレア ヴァインシエンクトニ ソングコレット スホールオリバー フリッチェイエンス シンハープリート		
发明人	メア,アンドレア ヴァインシエンク,トニ ソング,コレット スホール,オリバー フリッチェ,イエンス シン,ハープリート		
IPC分类号	C12N15/12 C07K7/08 C07K7/06 C12N15/63 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N5/0783 C12P21/02 C07K16/18 C12Q1/68 C07K14/725 C12N15/115 C12Q1/02 A61K35/17 A61P35/00 A61P37/ 04 A61K39/395 A61K38/10 A61K38/08 A61K35/76 G01N33/48 G01N33/50 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/574		
CPC分类号	A61K38/00 C07K7/06 C07K7/08 C12N9/0091 C12N9/1264 C12Y116/01 C12Y207/07031 G16B25/00 A61K35/17 A61K39/0011 A61K2039/5158 C07K14/7051 C07K16/28 C12N5/0636 C12N15/115 C12N2310/16 G01N33/57484 A61K2039/572 C07K14/47 C07K14/4748 C07K14/705 C07K14/71 C07K14/721 C07K14/8135 C07K16/18 C07K16/2863 C07K16/2869 C07K16/30 C07K16/38 C07K16/40 C07K2317/34 C07K2317/76 C07K2319/40 C12N5/0638 C12N2502/11 C12Q1/6886 C12Q2600/156 G01N2333/47		
FI分类号	C12N15/12 C07K7/08.ZNA C07K7/06 C12N15/63.Z C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N5/ 0783 C12P21/02.C C07K16/18 C12Q1/68 C07K14/725 C12N15/115.Z C12Q1/02 A61K35/17.Z A61P35/00 A61P37/04 A61K39/395.N A61K39/395.D A61K38/10 A61K38/08 A61K35/76 G01N33/48.P G01N33/50.Z G01N33/15.Z G01N33/53.D G01N33/574.A		
F-TERM分类号	2G045/AA01 2G045/AA02 2G045/AA24 2G045/AA26 2G045/AA29 2G045/AA40 2G045/BA13 2G045/ BA14 2G045/BB26 2G045/CA12 2G045/CA18 2G045/CA23 2G045/CA25 2G045/CB01 2G045/CB02 2G045/CB17 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FA12 2G045/FA16 2G045/FA34 2G045/ FA37 2G045/FB01 2G045/FB03 2G045/FB06 2G045/FB08 2G045/FB12 2G045/GC15 2G045/JA01 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/ /QQ42 4B063/QQ52 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QS02 4B063/QS32 4B063/QX01 4B063/QX02 4B064/AG01 4B064/AG26 4B064/AG27 4B064/BJ12 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/ /CC24 4B064/DA01 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA83X 4B065/AA86X 4B065/AA87X 4B065/ /AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/BA01 4C084/BA17 4C084/ /BA18 4C084/CA53 4C084/MA17 4C084/MA44 4C084/NA14 4C084/ZB09 4C084/ZB26 4C085/AA13 4C085/BB11 4C085/EE01 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/AA03 4C087/BB43 4C087/BB65 4C087/ /CA04 4C087/CA12 4C087/MA17 4C087/MA44 4C087/NA14 4C087/ZB09 4C087/ZB26 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA15 4H045/BA16 4H045/CA40 4H045/ /DA50 4H045/DA75 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/FA10 4H045/FA33 4H045/FA74		

代理人(译)	庄司隆 Shinobe百合子
优先权	2015021894 2015-12-11 GB 62/266233 2015-12-11 US
其他公开文献	JP2019506838A

#### 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，其在体外刺激例如抗肿瘤免疫应答或在体外刺激患者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。