

【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13日(2019.6.13)

【公表番号】特表2018-519847(P2018-519847A)

【公表日】平成30年7月26日(2018.7.26)

【年通号数】公開・登録公報2018-028

【出願番号】特願2018-510008(P2018-510008)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/861	(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 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 1 2 N	7/04	(2006.01)
A 6 1 K	35/761	(2015.01)
A 6 1 K	39/235	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/075	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/861	Z N A 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 P	21/02	C
C 1 2 N	7/01	
C 1 2 N	7/04	
A 6 1 K	35/761	
A 6 1 K	39/235	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	14/075	

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月26日(2019.4.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 6】

さらに、本発明の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは医薬組成物と1種類以上の付加的治療薬とを含んでなるキットも提供される。例えば、いくつかの実施形態では、本キットは、本発明の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは医薬組成物と1種類以上の付加的化学療法薬とを含んでなる。

本発明は以下の通りである。

[1] アデノウイルスタンパク質の免疫優性 T 細胞エピトープの少なくとも 1 つの機能欠失を含んでなる、腫瘍溶解性アデノウイルス。

[2] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、ヒトリンパ球抗原（HLA）クラス I 拘束性エピトープである、上記 [1] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[3] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、ヒトリンパ球抗原 - A2.1 (HLA-A2.1) 拘束性エピトープである、上記 [2] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[4] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、HLA クラス I I 拘束性エピトープである、上記 [1] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[5] 前記少なくとも 1 つの欠失は、前記少なくとも 1 つの欠失の無い親アデノウイルスと比較して細胞傷害性の実質的低下またはウイルス複製の実質的低下に関連しない、上記 [1] ~ [4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[6] 前記アデノウイルスタンパク質が、E1A、E1B、ヘキソン、ペントンベース、ファイバータンパク質、キャプシドタンパク質 IX、DNA ポリメラーゼ、および一本鎖 DNA 結合タンパク質からなる群から選択される、上記 [1] ~ [5] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[7] 前記アデノウイルスタンパク質が、アデノウイルスヘキソンタンパク質である、上記 [6] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[8] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、前記アデノウイルスヘキソンタンパク質の保存されたベース領域にある、上記 [7] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[9] 前記免疫優性 T 細胞エピトープが、Hex512 (GLVDCYINL) (配列番号 23)、Hex713 (YLNHTFKKV) (配列番号 11)、Hex892 (LLYANSAHA) (配列番号 15)、および Hex917 (YVLFEVFDV) (配列番号 19) からなる群から選択される、上記 [8] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[10] アデノウイルスが、Hex512 エピトープにおける L520P 突然変異、Hex713 エピトープにおける V721A 突然変異、Hex892 エピトープにおける A900S 突然変異、および Hex917 エピトープにおける V925K 突然変異からなる群から選択される少なくとも 1 つの突然変異を含んでなる、上記 [8] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[11] アデノウイルスが、免疫優性 T 細胞エピトープ Hex512 (GLVDCYINL) (配列番号 23) および Hex917 (YVLFEVFDV) (配列番号 19) の欠失を含んでなる、上記 [8] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[12] アデノウイルスが、Hex512 エピトープにおける L520P 突然変異および Hex917 エピトープにおける V925K 突然変異を含んでなる、上記 [11] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[13] アデノウイルスが、免疫優性 T 細胞エピトープ Hex713 (YLNHTFKKV) (配列番号 11)、Hex892 (LLYANSAHA) (配列番号 15)、および Hex917 (YVLFEVFDV) (配列番号 19) の欠失を含んでなる、上記 [11] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[14] アデノウイルスが、Hex713 エピトープにおける V721A 突然変異、Hex892 エピトープにおける A900S 突然変異、および Hex917 エピトープにおける V925K 突然変異を含んでなる、上記 [13] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[15] アデノウイルスが、免疫優性 T 細胞エピトープ Hex512 (GLVDCYINL) (配列番号 23)、Hex713 (YLNHTFKKV) (配列番号 11)、Hex892 (LLYANSAHA) (配列番号 15)、および Hex917 (YVLFEVFDV) (配列番号 19) の欠失を含んでなる、上記 [13] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[16] アデノウイルスが、Hex512 エピトープにおける L520P 突然変異、Hex713 エピトープにおける V721A 突然変異、Hex892 エピトープにおける A900S 突然変異、および Hex917 エピトープにおける V925K 突然変異を含んでなる、上記 [15] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[17] それぞれ腫瘍抗原またはエピトープをコードする 1 以上の異種核酸配列をさらに含んでなる、上記 [1] ~ [16] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[18] 前記 1 以上の異種核酸配列が、それぞれ腫瘍抗原またはエピトープをコードする 1 ~ 5 の異種核酸配列を含んでなる、上記 [17] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[19] 前記腫瘍抗原またはエピトープが、MAGE - 1、MAGE - 2、MAGE - 3、CEA、チロシナーゼ、ミドカイン、BAGE、CASP - 8、 - カテニン、CA - 125、CDK - 1、ESO - 1、gp75、gp100、MART - 1、MUC - 1、MUM - 1、p53、PAP、PSA、PSMA、ras、trp - 1、HER - 2、TRP - 1、TRP - 2、IL13R₁、IL13R₂、AIM - 2、AIM - 3、NY - ESO - 1、C9orf112、SART1、SART2、SART3、BRAP、RTN4、GLEA2、TNKS2、KIAA0376、ING4、HSPH1、C13orf24、RBPSUH、C6orf153、NKTR、NSEP1、U2AF1L、CYNL2、TPR、SOX2、GOLGA、BMI1、COX - 2、EGFRVIII、EZH2、LICAM、リビン、MRP - 3、ネスチン、OLIG2、ART1、ART4、B - サイクリン、G1i1、Cav - 1、カテプシンB、CD74、E - カドヘリン、EphA2/Eck、Fra - 1/Fos11、GAGE - 1、ガングリオシド / GD2、GnT - V、1,6 - 、Ki67、Ku70/80、PROX1、PSCA、SOX10、SOX11、サバイビン、UPAR、メソテリン、およびWT - 1、またはそのエピトープからなる群から選択される、上記 [17] または [18] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[20] 前記腫瘍抗原またはエピトープが、ヒト腫瘍抗原またはエピトープである、上記 [17] ~ [19] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[21] 前記異種核酸配列が、免疫優性 T 細胞エピトープの少なくとも 1 つの欠失を有する前記アデノウイルスタンパク質をコードするアデノウイルス遺伝子に挿入されている、上記 [17] ~ [20] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[22] 前記異種核酸配列が、免疫優性 T 細胞エピトープの少なくとも 1 つの欠失を有する前記アデノウイルスタンパク質以外のアデノウイルスタンパク質をコードするアデノウイルス遺伝子に挿入されている、上記 [17] ~ [20] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[23] 前記異種核酸配列が、アデノウイルスヘキソンタンパク質をコードするアデノウイルス遺伝子に挿入されている、上記 [17] ~ [22] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[24] 前記異種核酸配列が、前記アデノウイルスヘキソンタンパク質の超可変領域に挿入されている、上記 [23] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[25] 前記超可変領域が、超可変領域 5 である、上記 [24] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[26] 前記腫瘍抗原またはエピトープにフレキシブルリンカーが隣接している、上記 [17] ~ [25] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[27] 前記フレキシブルリンカーが、GSGSR (配列番号 28) 、AGSGSR (配列番号 29) 、および AGSGS (配列番号 30) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含んでなる、上記 [26] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[28] 前記 1 以上の異種核酸配列が、gp100 腫瘍抗原もしくはエピトープ、またはチロシナーゼ腫瘍抗原もしくはエピトープをコードする、上記 [17] ~ [27] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[29] 前記 1 以上の異種核酸配列が、(a) gp100 抗原またはエピトープをコードする異種核酸配列と、(b) チロシナーゼ抗原またはエピトープをコードする異種核酸配列とを含んでなる、上記 [17] ~ [27] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[30] 前記 gp100 腫瘍抗原またはエピトープが、アミノ酸配列 YLEPGPVT (配列番号 31) を含んでなり、前記チロシナーゼ抗原またはエピトープがアミノ酸配列

YMDGTM SQV(配列番号32)を含んでなる、上記[28]または[29]に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[31]前記異種核酸配列が、アデノウイルスヘキソンタンパク質の超可変領域5に挿入されている、上記[28]～[30]のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[32]前記アデノウイルスが、ヒトアデノウイルスである、上記[1]～[31]のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[33]前記ヒトアデノウイルスが、ヒトアデノウイルス血清型1～51、およびそれらの誘導体からなる群から選択される、上記[32]に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[34]前記ヒトアデノウイルスが、血清型5である、上記[33]に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[35]前記腫瘍溶解性アデノウイルスが、腫瘍において選択的に複製する、上記[1]～[34]のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[36]アデノウイルスが、腫瘍における選択的複製を達成するために組織特異的または腫瘍特異的プロモーターをさらに含んでなる、上記[35]に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[37]前記組織特異的プロモーターまたは腫瘍特異的プロモーターが、腫瘍における選択的複製を達成するために、E1a、E1b、E2、およびE4からなる群からの1以上の遺伝子の発現を制御するためのプロモーター配列である、上記[36]に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[38]前記組織特異的プロモーターが、E2Fプロモーター、テロメラーゼhTERTプロモーター、チロシナーゼプロモーター、前立腺特異的抗原プロモーター、フェトタンパク質プロモーター、およびCOX-2プロモーターからなる群から選択される、上記[37]に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[39]アデノウイルスが、腫瘍における選択的複製を達成するためにE1a、E1b、E4、およびVA-RNAからなる群から選択される1以上の遺伝子に突然変異をさらに含んでなる、上記[35]～[38]のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[40]アデノウイルスが、その感染力を増強するためまたは腫瘍細胞に存在する受容体を標的化するためのキャプシド修飾をさらに含んでなる、上記[1]～[39]のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[41]アデノウイルスが、癌の遺伝子療法の分野で慣用される少なくとも1つの遺伝子をさらに含んでなる、上記[1]～[40]のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[42]癌療法の分野で慣用される前記少なくとも1つの遺伝子が、プロドラッグ活性化遺伝子、腫瘍抑制遺伝子、および免疫刺激遺伝子からなる群から選択される遺伝子である、上記[41]に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[43]配列番号3または4のスクレオチド配列を含んでなる、腫瘍溶解性アデノウイルス。

[44]配列番号5のスクレオチド配列を含んでなる、腫瘍溶解性アデノウイルス。

[45]薬理学的に有効な用量の上記[1]～[44]のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスと1種類以上の薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

[46]薬理学的に有効な用量の上記[17]～[44]のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスと1種類以上の薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

[47]上記[45]または[46]に記載の医薬組成物と使用説明書とを含んでなるキット。

[48]1種類以上の付加的治療薬をさらに含んでなる、上記[47]に記載のキット。

[49]前記治療薬が、化学療法薬である、上記[48]に記載のキット。

[50]上記[1]～[44]のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスを含んでなる宿主細胞。

[5 1] 感染性アデノウイルス粒子を生産する方法であって、(a) 上記 [5 0] に記載の宿主細胞を、前記腫瘍溶解性アデノウイルスの増殖および感染性アデノウイルス粒子の形成を可能とする条件下で培養すること、および(b) 前記感染性アデノウイルス粒子を回収することを含んでなる、方法。

[5 2] 哺乳動物における癌または癌に至る前悪性疾患の治療または予防のための薬剤の調製における、上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスの使用。

[5 3] 前記哺乳動物が、ヒトである、上記 [5 2] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルスの使用。

[5 4] 薬剤として使用するための、上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[5 5] 癌における予防薬および / または治療薬としての上記 [5 4] に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

[5 6] 腫瘍細胞の溶解を誘導する方法であって、前記腫瘍細胞を有効量の上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは上記 [4 5] に記載の医薬組成物と接触させて前記腫瘍細胞の溶解を誘導することを含んでなる、方法。

[5 7] 哺乳動物において腫瘍増殖を阻害する方法であって、治療上有効な量の上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは上記 [4 5] に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含んでなる、方法。

[5 8] 哺乳動物において癌を処置する方法であって、治療上有効な量の上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは上記 [4 5] に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含んでなる、方法。

[5 9] 哺乳動物において癌に対する免疫応答を増強するための方法であって、上記 [1] ~ [4 4] のいずれかに記載の腫瘍溶解性アデノウイルスまたは上記 [4 6] に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に、前記哺乳動物において前記 1 以上の腫瘍抗原またはエピトープに対する免疫応答を増強するのに有効な量で投与することを含んでなる、方法。

[6 0] 前記腫瘍溶解性アデノウイルスまたは医薬組成物が、腫瘍内、静脈内、血管内、くも膜下腔内、気管内、筋肉内、皮下、腹膜内、皮内、非経口、鼻腔内、経皮、眼内、頭蓋内、または経口投与される、上記 [5 7] ~ [5 9] のいずれかに記載の方法。

[6 1] アデノウイルスのおよそ 10^{-4} ~ 10^{-1} のウイルス粒子が前記哺乳動物に投与される、上記 [6 0] に記載の方法。

[6 2] 1 種類以上の付加的治療薬を前記哺乳動物に投与することをさらに含んでなる、上記 [5 7] ~ [6 1] のいずれかに記載の方法。

[6 3] 前記治療薬が、化学療法薬である、上記 [6 2] に記載の方法。

[6 4] 前記哺乳動物が、ヒトである、上記 [5 7] ~ [6 3] のいずれかに記載の方法。

[6 5] 配列番号 3 、 4 、および 5 からなる群から選択される配列と少なくとも 90 % 同一の配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。

[6 6] 配列番号 3 、 4 、および 5 からなる群から選択される配列と少なくとも 95 % 同一の配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。

[6 7] 配列番号 3 、 4 、および 5 からなる群から選択される配列と少なくとも 99 % 同一の配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。

[6 8] 配列番号 3 、 4 、および 5 からなる群から選択される配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。

[6 9] 上記 [6 5] ~ [6 8] のいずれかに記載のポリヌクレオチドを含んでなるベクター。

[7 0] 上記 [6 9] のベクターを含んでなる宿主細胞。

【手続補正 2】

【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】

アデノウイルスタンパク質の免疫優性T細胞エピトープの少なくとも1つの機能欠失を含んでなる、腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項2】

前記免疫優性T細胞エピトープが、ヒトリンパ球抗原-A2.1(HLA-A2.1)拘束性エピトープである、請求項1に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項3】

前記少なくとも1つの欠失は、前記少なくとも1つの欠失の無い親アデノウイルスと比較して細胞傷害性の実質的低下またはウイルス複製の実質的低下に関連しない、請求項1または2に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項4】

前記アデノウイルスタンパク質が、E1A、E1B、ヘキソン、ペントンベース、ファイバータンパク質、キャプシドタンパク質IX、DNAポリメラーゼ、および一本鎖DNA結合タンパク質からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項5】

前記免疫優性T細胞エピトープが、Hex512(GLVD CYINL)(配列番号23)、Hex713(YLNHTFKKV)(配列番号11)、Hex892(LLYANSAHA)(配列番号15)、およびHex917(YVLF E VF DV)(配列番号19)からなる群から選択される、請求項4に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項6】

アデノウイルスが、Hex512エピトープにおけるL520P突然変異、Hex713エピトープにおけるV721A突然変異、Hex892エピトープにおけるA900S突然変異、およびHex917エピトープにおけるV925K突然変異からなる群から選択される少なくとも1つの突然変異を含んでなる、請求項4に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項7】

前記アデノウイルスが、
(i) Hex512エピトープにおけるL520P突然変異およびHex917エピトープにおけるV925K突然変異を含むアデノウイルス；
(ii) Hex713エピトープにおけるV721A突然変異、Hex892エピトープにおけるA900S突然変異およびHex917エピトープにおけるV925K突然変異を含むアデノウイルス；および
(iii) Hex512エピトープにおけるL520P突然変異、Hex713エピトープにおけるV721A突然変異、Hex892エピトープにおけるA900S突然変異およびHex917エピトープにおけるV925K突然変異を含むアデノウイルスからなる群から選択される、請求項4に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項8】

T細胞により認識されうる腫瘍抗原またはエピトープをそれぞれコードする1以上の異種核酸配列をさらに含んでなる、請求項1～7のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項9】

前記腫瘍抗原またはエピトープにフレキシブルリンカーが隣接してあり、前記フレキシブルリンカーがGSGSR(配列番号28)、AGSGSR(配列番号29)、およびAGSGS(配列番号30)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含んでなる、請求項8に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項10】

前記 1 以上の異種核酸配列が、g p 1 0 0 腫瘍抗原もしくはエピトープ、またはチロシナーゼ腫瘍抗原もしくはエピトープをコードする、請求項8または9に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 1 1】

アデノウイルスが、腫瘍における選択的複製を達成するために組織特異的または腫瘍特異的プロモーターをさらに含んでなる、請求項1～10のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 1 2】

配列番号 3 または 4 または 5 のヌクレオチド配列を含んでなる、請求項 7 に記載の腫瘍溶解性アデノウイルス。

【請求項 1 3】

薬理学的に有効な用量の請求項1～12のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性アデノウイルスと 1 種類以上の薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 4】

哺乳動物における癌または癌に至る前悪性疾患の治療または予防に用いるための、請求項1～3に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

配列番号 3 、 4 、および 5 からなる群から選択される配列を含んでなる、単離されたポリヌクレオチド。