

【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6年10月18日(2024.10.18)

【公開番号】特開2024-95709(P2024-95709A)

【公開日】令和6年7月10日(2024.7.10)

【年通号数】公開公報(特許)2024-128

【出願番号】特願2024-50685(P2024-50685)

【国際特許分類】

C 12 N 7/01(2006.01)

10

A 61 K 35/76(2015.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 K 48/00(2006.01)

A 61 K 45/00(2006.01)

C 12 N 15/13(2006.01)

C 12 N 15/27(2006.01)

C 12 N 15/47(2006.01)

C 12 N 15/45(2006.01)

C 12 N 15/48(2006.01)

C 07 K 16/18(2006.01)

20

【F I】

C 12 N 7/01 Z N A

A 61 K 35/76

A 61 P 35/00

A 61 K 48/00

A 61 K 45/00

C 12 N 15/13

C 12 N 15/27

C 12 N 15/47

C 12 N 15/45

C 12 N 15/48

C 07 K 16/18

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年10月8日(2024.10.8)

【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】

40

【特許請求の範囲】

【請求項1】

CTLA-4阻害剤をコードする遺伝子を含む腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス(HSV)であって、受託番号EACC16121904を有する改変されたHSV1株RH018Aである、腫瘍溶解性HSV。

【請求項2】

CTLA-4阻害剤が抗CTLA-4抗体又はその抗原結合断片である、請求項1に記載の腫瘍溶解性HSV。

【請求項3】

CTLA-4阻害剤がscFv分子である、請求項1又は2に記載の腫瘍溶解性HSV。

50

**【請求項 4】**

sCFv分子が1以上のIgG1定常領域に連結されている、請求項3に記載の腫瘍溶解性HSV。

**【請求項 5】**

抗体又はその抗原結合断片が、IgG重鎖に連結された軽鎖可変領域配列を含む、請求項2～4のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性HSV。

**【請求項 6】**

以下をさらに含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性HSV：

(a)融合誘導性タンパク質をコードする1つ以上の遺伝子；

(b)免疫共刺激経路活性化分子をコードする1つ以上の遺伝子；及び／又は

(c)GM-CSFをコードする遺伝子；。

10

**【請求項 7】**

テナガザル白血病ウイルス(GALV)由来の糖タンパク質をさらに含み、R膜貫通ペプチドが突然変異又は除去されている(GALV-R-)、請求項1～6のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性HSV。

**【請求項 8】**

免疫共刺激経路活性化分子をコードする1つ以上の遺伝子が、CD40リガンド、GITRリガンド、4-1-BBリガンド、OX40リガンド及びICOSリガンドのいずれかをコードする、請求項6又は7に記載の腫瘍溶解性HSV。

20

**【請求項 9】**

正常組織における複製を阻害するが、依然として腫瘍における複製を可能にする1つ以上のウイルス遺伝子における1つ以上の突然変異を含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性HSV。

**【請求項 10】**

1つ以上の突然変異が、HSVによって、機能性ICP34.5、機能性ICP6、機能性チミジンキナーゼ又はその組合せの発現を阻止する、請求項9に記載の腫瘍溶解性HSV。

**【請求項 11】**

1つ以上の突然変異により、

(a)機能的ICP34.5の発現が阻止される、

(b)機能的ICP47の発現が阻止される、及び／又は

30

(c)US11遺伝子が前初期遺伝子として発現する、

請求項9又は10に記載の腫瘍溶解性HSV。

**【請求項 12】**

CTLA-4阻害剤をコードする遺伝子が、挿入、部分的欠失、又は完全な欠失によって、ICP34.5をコードする遺伝子座に挿入されている、請求項1～11のいずれか1項に記載の腫瘍溶解性HSV。

**【請求項 13】**

CTLA-4阻害剤をコードする遺伝子が、1以上の免疫刺激遺伝子及び／又は免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子及び／又は融合誘導性タンパク質をコードする遺伝子も含むカセットに含まれており、カセットが挿入、部分的欠失、又は完全な欠失によって、ICP34.5をコードする遺伝子座に挿入されている、請求項1～12のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性HSV。

40

**【請求項 14】**

CTLA-4阻害剤をコードする配列が、標的細胞における発現レベルを増加させるようにコドン最適化されている、請求項1～13のいずれか1項に記載の腫瘍溶解性HSV。

**【請求項 15】**

以下を発現する、請求項1～14のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性HSV：

(a)各々が、CMVプロモーター、RSVプロモーター、SV40プロモーター及びレトロウイルスLTRプロモーターから選択される異なるプロモーターによって駆動され、及び／又は各々が、BGH、SV40、HGH及びRBGポリアデニル化配列から選択される異なるポリ

50

アデニル化配列によって終結される、3つの異種遺伝子；又は

(b) CMVプロモーター、RSVプロモーター、SV40プロモーター及びレトロウイルスLTRプロモーターの各々によってそれぞれ駆動され、及び/又はBGH、SV40、GH及びRGボリアデニル化配列の各々によってそれぞれ終結される、4つの異種遺伝子。

**【請求項 16】**

レトロウイルスLTRプロモーターがMMLV由来である、請求項15に記載の腫瘍溶解性HSV。

**【請求項 17】**

請求項1～16のいずれか1項に記載の腫瘍溶解性HSV及び医薬として許容される担体又は希釈剤を含む医薬組成物。

10

**【請求項 18】**

請求項1～16のいずれか1項に記載の腫瘍溶解性HSVを含む、がんを治療するための組成物。

**【請求項 19】**

がんが固形腫瘍である、請求項18に記載の組成物。

**【請求項 20】**

方法が、ウイルスと同時に又は別々に、さらなる抗がん剤を投与することを含む、請求項18又は19に記載の組成物。

**【請求項 21】**

さらなる抗がん剤が以下である、請求項20に記載の組成物：

20

(a)免疫共阻害経路又は免疫共刺激経路を標的とする薬剤、放射線療法及び/又は化学療法、腫瘍において生じる特定の遺伝子突然変異を標的とする薬剤、1つ以上の腫瘍抗原又はネオ抗原に対する免疫応答を誘導することが意図された薬剤、T細胞又はNK細胞に由来する細胞生成物、STING、cGAS、TLR又は他の自然免疫応答及び/若しくは炎症経路を刺激することが意図された薬剤、第2のウイルス、場合により腫瘍溶解性ウイルス、並びにそれらの組み合わせから選択される、抗がん剤；

(b)PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、VISTA阻害剤、CSF1R阻害剤、IDO阻害剤、KIR阻害剤、SLAMF7阻害剤、CEACAM1阻害剤及び/若しくはCD47阻害剤から選択される、免疫共阻害経路を標的とする薬剤；

30

(c)GITRアゴニスト、4-1-BBアゴニスト、OX40アゴニスト、CD40アゴニスト及び/若しくはICOSアゴニストから選択される、免疫共刺激経路を標的とする薬剤；

(d)抗体；及び/又は

30

(e)インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)経路の阻害剤及び免疫共阻害経路のさらなるアンタゴニスト、又は免疫共刺激経路のアゴニスト。

**【請求項 22】**

がんを治療する方法において使用するための医薬の製造における、請求項1～16のいずれか1項に記載の腫瘍溶解性HSVの使用。

**【請求項 23】**

医薬が、さらなる抗がん剤を含む、請求項22に記載の使用。

40

50