

【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3年7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-521470(P2020-521470A)

【公表日】令和2年7月27日(2020.7.27)

【年通号数】公開・登録公報2020-029

【出願番号】特願2019-565334(P2019-565334)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

A 6 1 K 35/761 (2015.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/861 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 7/01 Z N A

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 N 15/861 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月20日(2021.5.20)

【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】

E1b-19K挿入部位に挿入される、エンドスタチンおよびアンギオスタチンから選択される第1の治療的トランスジーンをコードする第1のヌクレオチド配列を含む組み換えアデノウイルスであって、該E1b-19K挿入部位が、E1b-19Kの開始部位とE1b-55Kの開始部位の間に配置され、該組み換えアデノウイルスが、任意に、5型アデノウイルス(Ad5)および/または腫瘍崩壊性アデノウイルスであり、該E1b-19K挿入部位が、任意に、(i)E1b-19Kの開始部位とE1b-19Kの停止部位の間に配置され、(ii)E1b-19Kの開始部位に隣接する約100～約305、約100～約300、約100～約250、約100～約200、約100～約150、約150～約305、約150～約300、約150～約250または約150～約200ヌクレオチドの欠失を含み、(iii)E1b-19Kの開始部位に隣接する約200ヌクレオチド、202ヌクレオチドもしくは203ヌクレオチドの欠失を含み、および/または(iv)Ad5ゲノム(配列番号：1)のヌクレオチド1714～1916に対応する欠失を含み；該第1の治療的トランスジーンが、任意に、Ad5ゲノム(配列番号：1)の1713に対応するヌクレオチドと1917に対応するヌクレオチドの間もしくはCTGACCTC(配列番号：2)とTCACCAGG(配列番号：3)の間に挿入され；および/または該組み換えアデノ

ウイルスが、5'～3'の方向で、CTGACCTC（配列番号：2）、第1の治療的トランスジーンおよびTCACCAGG（配列番号：3）を含む、組み換えアデノウイルス。

【請求項2】

該組み換えアデノウイルスが、エンドスタチンおよびアンギオスタチンから選択される第2の治療的トランスジーンをコードする第2のヌクレオチド配列を含み、該第2の治療的トランスジーンが、任意に、E1b-19K挿入部位に挿入され、第1のヌクレオチド配列および第2のヌクレオチド配列が、内部リボソーム進入部位(IRES)により分離され、該内部リボソーム進入部位(IRES)が、任意に、(i)脳心筋炎ウイルスIRES、口蹄疫ウイルスIRESおよびポリオウイルスIRESから選択され、(ii)脳心筋炎ウイルスIRESであり、もしくは(iii)配列番号：20を含み、第1および第2の治療的トランスジーンが、任意に、Ad5ゲノム(配列番号：1)の1713に対応するヌクレオチドと1917に対応するヌクレオチドの間もしくはCTGACCTC（配列番号：2）とTCACCAGG（配列番号：3）の間に挿入され、および/または該組み換えアデノウイルスが、任意に、5'～3'の方向で、CTGACCTC（配列番号：2）、第1の治療的トランスジーン、IRES、第2の治療的トランスジーンおよびTCACCAGG（配列番号：3）を含む、請求項1記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項3】

該組み換えアデノウイルスがE3欠失をさらに含み、E3欠失がpVIIIの停止部位とFiberの開始部位の間に配置され、該E3欠失が、任意に、(i)E3-10.5Kの停止部位とE3-14.7Kの停止部位の間に配置され、(ii)約500～約3185、約500～約3000、約500～約2500、約500～約2000、約500～約1500、約500～約1000、約1000～約3185、約1000～約3000、約1000～約2500、約1000～約2000、約1000～約1500、約1500～約3185、約1500～約3000、約1500～約2000、約2000～約3185、約2000～約3000、約2000～約2500、約2500～約3185、約2500～約3000もしくは約3000～約3185ヌクレオチドの欠失を含み、(iii)E3-10.5Kの停止部位に隣接する約500～約1551、約500～約1500、約500～約1000、約1000～約1551、約1000～約1500もしくは約1500～約1551ヌクレオチドの欠失を含み、(iv)E3-10.5Kの停止部位に隣接する約1050ヌクレオチド、1063ヌクレオチドもしくは1064ヌクレオチドの欠失を含み、(v)Ad5 dl309 E3欠失に対応する欠失を含み、および/または(vi)Ad5ゲノム(配列番号：1)のヌクレオチド29773～30836に対応する欠失を含む、請求項1または2記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項4】

該第2の治療的トランスジーンがE3挿入部位に挿入され、E3挿入部位がpVIIIの停止部位とFiberの開始部位の間に配置され、該E3挿入部位が、任意に、(i)E3-10.5Kの停止部位とE3-14.7Kの停止部位の間に配置され、(ii)約500～約3185、約500～約3000、約500～約2500、約500～約2000、約500～約1500、約500～約1000、約1000～約3185、約1000～約3000、約1000～約2500、約1000～約2000、約1000～約1500、約1500～約3185、約1500～約3000、約1500～約2000、約2000～約3185、約2000～約3000、約2000～約2500、約2500～約3185、約2500～約3000もしくは約3000～約3185ヌクレオチドの欠失を含み、(iii)E3-10.5Kの停止部位に隣接する約500～約1551、約500～約1500、約500～約1000、約1000～約1551、約1000～約1500もしくは約1500～約1551ヌクレオチドの欠失を含み、(iv)E3-10.5Kの停止部位に隣接する約1050ヌクレオチド、1063ヌクレオチドもしくは1064ヌクレオチドの欠失を含み、(v)Ad5 dl309 E3欠失に対応する欠失を含み、(vi)Ad5ゲノム(配列番号：1)のヌクレオチド29773～30836に対応する欠失を含み、該第2の治療的トランスジーンが、任意に、Ad5ゲノム(配列番号：1)の29773に対応するヌクレオチドと30836に対応するヌクレオチドの間もしくはCAGTATGA（配列番号：4）とTAATAAAAAA（配列番号：5）の間に挿入され、および/または該組み換えアデノウイルスが、任意に、5'～3'の方向で、CAGTATGA（配列番号：4）、第2の治療的トランスジーンおよびTAATAAAAAA（配列番号：5）を含む、請求項2記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項5】

該組み換えアデノウイルスが、配列番号：7のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、または配列番号：7に対して80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%

、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、配列番号：8のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、配列番号：8に対して80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、配列番号：9のヌクレオチド配列、配列番号：9に対して80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を有する配列、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15および配列番号：16から選択されるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15および配列番号：16から選択されるアミノ酸配列に対して80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、配列番号：17のアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、配列番号：17に対して80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列、配列番号：18のヌクレオチド配列、または配列番号：18に対して80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%の配列同一性を有する配列を含む、請求項1～4いずれか記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項6】

第1および/または第2の治療的トランスジーンが外来性プロモーター配列に操作可能に連結されない、あるいはいずれの治療的トランスジーンも外来性プロモーター配列に操作可能に連結されない、請求項1～5いずれか記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項7】

該組み換えアデノウイルスが、Pea3結合部位またはその機能性断片の欠失をさらに含み、該組み換えアデノウイルスが、任意に、(i)E1aの開始部位の上流約-300～約-250に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(ii)E1aの開始部位の上流-304～-255もしくは上流-305～-255に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(iii) Ad5ゲノム(配列番号：1)の195～244に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(iv)配列GGTGTTTGG (配列番号：22)を含み、および/または(v)該組み換えアデノウイルスがE2F結合部位の欠失を含まない、請求項1～6いずれか記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項8】

該組み換えアデノウイルスが、E2F結合部位またはその機能性断片の欠失をさらに含み、Pea3結合部位またはその機能性断片の欠失を含まない、請求項1～6いずれか記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項9】

該組み換えアデノウイルスが、機能性TATAボックスの欠失を有するE1aプロモーターを含み、該欠失が、任意に、(i)TATAボックス全体の欠失を含み、(ii)E1aプロモーターの-27～-24に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(iii)E1aプロモーターの-31～-24に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(iv)E1aプロモーターの-44～+54に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(v)E1aプロモーターの-146～+54に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(vi)Ad5ゲノム(配列番号：1)の472～475に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(vii)Ad5ゲノム(配列番号：1)の468～475に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(viii)Ad5ゲノム(配列番号：1)の455～552に対応するヌクレオチドの欠失を含み、および/または(ix)Ad5ゲノム(配列番号：1)の353～552に対応するヌクレオチドの欠失を含み；該アデノウイルスが、任意に、配列CTAGGACTG (配列番号：23)、AGTGCCCG (配列番号：30)および/またはTATCCCG (配列番号：31)を含むアデノウイルスを生じるポリヌクレオチド欠失を含み；および/またはE1aプロモーターが、任意に、配列CTAGGACTG (配列番号：23)を含む、請求項1～8いずれか記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項10】

該組み換えアデノウイルスが、機能性CAATボックスの欠失を有するE1aプロモーターを含み、該欠失が、任意に、(i)CAATボックス全体の欠失を含み、(ii) E1aプロモーターの-

76～-68に対応するヌクレオチドの欠失を含み、(iii)Ad5ゲノム(配列番号：1)の423～431に対応するヌクレオチドの欠失を含み、および/または(iv)該アデノウイルスが、配列TTC CGTGGCG (配列番号：32)を含むアデノウイルスを生じるポリヌクレオチド欠失を含む、請求項1～9いずれか記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項11】

該組み換えアデノウイルスが、過増殖性細胞中で選択的に複製し、任意に、該組み換えアデノウイルスが、過増殖性細胞中でエンドスタチンおよび/またはアンギオスタチンを選択的に発現し、および/または過増殖性細胞が癌細胞である、請求項1～10いずれか記載の組み換えアデノウイルス。

【請求項12】

請求項1～11いずれか記載の組み換えアデノウイルスおよび少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項13】

請求項1～11いずれか記載の組み換えアデノウイルスの有効量を含む、被験体において腫瘍増殖を阻害するためのまたは癌を治療するための医薬組成物であって、該医薬組成物が、任意に、抗脈管形成剤、任意に、VEGF阻害剤と組み合わせて、および/または手術、放射線、化学療法、免疫療法、ホルモン療法およびウイルス療法から選択される1つ以上の治療と組み合わせて施され、該組み換えアデノウイルスの有効量が、任意に、 $10^2 \sim 10^{15}$  プラーク形成単位(pfu)であり、および/または該被験体が、任意に、ヒト、任意に小児のヒトもしくは動物である、医薬組成物。

【請求項14】

被験体において癌を治療するために(i)組み換えアデノウイルスと(ii)抗脈管形成剤の組み合わせの有効量を含む、癌の治療を必要とする被験体において癌を治療するための医薬組成物であって、該組み換えアデノウイルスが、任意に、(i)5型アデノウイルスであり、(ii)Pea3結合部位またはその機能性断片の欠失を含まず、(iii)機能性TATAボックス、任意に、TATAボックス全体の欠失を有するE1aプロモーターを含み、E1aプロモーターの-27～-24に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーターを含み、E1aプロモーターの-31～-24に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーターを含み、E1aプロモーターの-44～+54に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーターを含み、E1aプロモーターの-146～+54に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーターを含み、Ad5ゲノム(配列番号：1)の472～475に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーターを含み、Ad5ゲノム(配列番号：1)の468～475に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーターを含み、Ad5ゲノム(配列番号：1)の455～552に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーターを含み、Ad5ゲノム(配列番号：1)の353～552に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーターを含み、および/または配列CTAGGACTG (配列番号：23)、AGTGCCCG (配列番号：30)および/またはTATTCCCG (配列番号：31)を含むアデノウイルスを生じるポリヌクレオチド欠失あるいは配列CTAGGACTG (配列番号：23)を含むE1aプロモーターを含み、(iv)機能性CAATボックスの欠失、任意に、CAATボックス全体の欠失を有するE1aプロモーター、E1aプロモーターの-76～-68に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーター、Ad5ゲノム(配列番号：1)の423～431に対応するヌクレオチドの欠失を有するE1aプロモーターおよび/または配列TTCCGTGGCG (配列番号：32)を含むアデノウイルスを生じるポリヌクレオチド欠失を含み、(v)過増殖性細胞中で選択的に複製し、(vi)過増殖性細胞、任意に、癌細胞中でエンドスタチンおよび/またはアンギオスタチンを選択的に発現し、(vii)腫瘍崩壊性アデノウイルスであり、および/または(viii)該医薬組成物が手術、放射線、化学療法、免疫療法、ホルモン療法およびウイルス療法から選択される1つ以上の治療と組み合わせて使用するためのものである、医薬組成物。

【請求項15】

癌が、(i)肛門癌、基底細胞癌、膀胱癌、骨癌、脳癌、乳癌、癌腫、胆管癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃食道癌、胃腸(GI)癌、消化管間質腫瘍、肝細胞癌、婦人科癌、頭頸部癌、血液癌、腎臓癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、メ

ルケル細胞癌、中皮腫、神経内分泌癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膵臓癌、小児癌、前立腺癌、腎細胞癌、肉腫、皮膚癌、小細胞肺癌、皮膚の扁平上皮癌、胃癌、精巣癌および甲状腺癌から選択され、(ii) 黒色腫、皮膚の扁平上皮癌、基底細胞癌、頭頸部癌、乳癌、肛門癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌、中皮腫、小細胞肺癌、腎細胞癌、前立腺癌、胃食道癌、結腸直腸癌、精巣癌、膀胱癌、卵巣癌、肝臓癌、肝細胞癌、胆管癌、脳および中枢神経系の癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、神経内分泌癌、リンパ腫(例えばホジキンおよび非ホジキン)、白血病、メルケル細胞癌、消化管間質腫瘍、多発性骨髄腫、子宮癌、肉腫、腎臓癌、眼の癌および膵臓癌から選択され、(iii) 胃食道癌(例えば胃または食道胃接合部腺癌(gastro-esophageal junction adenocarcinoma))、非小細胞肺癌(例えば転移性NSCLC)、結腸直腸癌(例えば転移性結腸直腸癌)、卵巣癌(例えば白金抵抗性卵巣癌)、白血病、子宮頸癌(例えば後期子宮頸癌)、脳および中枢神経系の癌(例えば神経膠芽腫)、腎臓癌(例えば腎細胞癌)、肉腫(例えば横紋筋肉腫、骨肉腫およびユーイング肉腫)、リンパ腫(例えばホジキンおよび非ホジキン)、眼の癌(例えば脈絡膜黒色腫および網膜芽腫)、ならびにフォン・ヒッペル-リンドウ病から選択され、または(iv) 脳および中枢神経系の癌(例えば星状細胞腫、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、線維形成性乳児神経節膠腫、脳室上衣細胞腫、高度神経膠腫、髄芽腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍(atypical teratoid rhabdoid tumor)、神経芽腫)、腎臓癌(例えばウィルムス腫瘍)、眼の癌(例えば網膜芽腫)、肉腫(例えば横紋筋肉腫、骨肉腫およびユーイング肉腫)、肝臓癌(例えば胚芽腫および肝細胞癌)、リンパ腫(例えばホジキンおよび非ホジキン)、白血病ならびに生殖細胞系腫瘍から選択される、請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

抗脈管形成剤が、アフリベルセプト、抗VEGF抗体(例えばベバシズマブおよびラニビズマブ)、スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、バンデタニブ、カボザンチニブ、アキシチニブ、チボザニブ(tivozanib)、リニファニブ(linifanib)、ペガブタニブ、スピロノラクトン、インドメタシン、サリドマイド、インターロイキン-12、抗FGF抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、インターフェロン、スラミン、スラミンアナログ、ソマトスタチンおよびソマトスタチンアナログから選択され、抗脈管形成剤が、任意に、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ラニビズマブ、スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、バンデタニブ、カボザンチニブ、アキシチニブ、チボザニブおよびリニファニブから選択され、またはベバシズマブであり、任意に、約5mg/kg未満、例えば約1mg/kg～約5mg/kgの用量もしくは約2.5mg/kgの用量で投与されるベバシズマブである、請求項14または15記載の医薬組成物。

【請求項17】

医薬組成物が、第2の組み換えアデノウイルスと組み合わせて該組み換えアデノウイルスを含み、該第2の組み換えアデノウイルスが、任意に、(i) アセチルコリン、アンドロゲン受容体、抗PD-1抗体重鎖および/または軽鎖、抗PD-L1抗体重鎖および/または軽鎖、BORIS/CTCF、BRAF、CD19、CD20、CD30、CD80、CD86、CD137、CD137L、CD154、CEA、DKK1/Wnt、EGFRvIII、FGF、gp100、Her-2/neu、ICAM、IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-17、IL-23A/p19、p40、IL-24、IL-27、IL-27A/p28、IL-27B/EBI3、IL-35、インターフェロン、KRAS、MAGE、MAGE-A3、MART1、melan-A、メソテリン、MUC-1、NY-ESO-1、ポドカリキシン(Podocalyxin)(Podxl)、p53、TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、トラップ、チミジンキナーゼならびにチロシナーゼから選択されるポリペプチドまたはそれらの断片をコードするヌクレオチド配列を含み、(ii) アセチルコリン、アンドロゲン受容体、抗PD-1抗体重鎖および/または軽鎖、抗PD-L1抗体重鎖および/または軽鎖、BORIS/CTCF、BRAF、CD19、CD20、CD30、CD80、CD86、CD137、CD137L、CD154、CEA、DKK1/Wnt、EGFRvIII、FGF、gp100、Her-2/neu、ICAM、IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-23A/p19、p40、IL-24、インターフェロン、KRAS、MAGE、MAGE-A3、MART1、melan-A、メソテリン、MUC-1、NY-ESO-1、ポドカリキシン(Podxl)、p53、TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、トラップ、チミジンキナーゼならびにチロシナーゼから選択されるポリペプチドまたはそれらの断片をコードするヌクレオチド配列を含み、あるいは(iii) 9D7、アンドロゲン受容体、BAGEファミリータンパク質、

-カテニン、BING-4、BRAF、BRCA1/2、CAGEファミリータンパク質、カルシウム依存性塩素チャンネル2、CD19、CD20、CD30、CDK4、CEA、CML66、CT9、CT10、サイクリン-B1、EGFRvIII、Ep-CAM、EphA3、フィブロネクチン、GAGEファミリータンパク質、gp100/pmel17、Her-2/neu、HPV E6、HPV E7、Ig、未成熟ラミニン受容体、MAGEファミリータンパク質(例えばMAGE-A3)、MART-1/melan-A、MART2、MC1R、メソテリン、ムチンファミリータンパク質(例えばMUC-1)、NY-ESO-1/LAGE-1、P.ポリペプチド、p53、ポドカリキシン(Podxl)、PRAME、rasファミリータンパク質(例えばKRAS)、前立腺特異的抗原、SAGEファミリータンパク質、SAP-1、SSX-2、サバイビン(survivin)、TAG-72、TCR、テロメラーゼ、TGF- RII、TRP-1、TRP-2、チロシナーゼまたはXAGEファミリータンパク質に由来する癌抗原をコードするヌクレオチド配列を含み、および/または該第2の組み換えアデノウイルスが、任意に、腫瘍崩壊性アデノウイルスである、請求項14～16いずれか記載の医薬組成物。

**【請求項18】**

請求項1～11いずれか記載の組み換えアデノウイルスの有効量を含む、被験体において血圧を低下するための、被験体において一酸化窒素(NO)産生を増加するためのあるいは被験体において高血圧を治療および/または予防するための医薬組成物。