

【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】平成29年10月12日 (2017.10.12)

【公表番号】特表2016-533749(P2016-533749A)

【公表日】平成28年11月4日 (2016.11.4)

【年通号数】公開・登録公報2016-062

【出願番号】特願2016-537333(P2016-537333)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (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)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 39/17 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 7/04 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 39/17

【手続補正書】

【提出日】平成29年8月31日 (2017.8.31)

【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】

修飾 F タンパク質切断配列 (F P C S) を含む弱毒化ニューカッスル病ウイルス (N D V) 7 3 T 株であって、前記修飾 F P C S が、以下：

【化 1】

- S116: $^{111}\text{H-N-R-T-K-S}/\text{F}^{117}$ (配列番号1);
- S116K: $^{111}\text{H-N-K-T-K-S}/\text{F}^{117}$ (配列番号2);
- S116M: $^{111}\text{H-N-R-M-K-S}/\text{F}^{117}$ (配列番号3);
- S116KM: $^{111}\text{H-N-K-M-K-S}/\text{F-I}^{118}$ (配列番号4); 及び
- R116: $^{111}\text{H-N-R-T-K-R}/\text{F-I}^{118}$ (配列番号5)

からなる群から選択される、弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 2】

前記修飾 F P C S が、以下：

【化 2】

R116: $^{111}\text{H-N-R-T-K-R}/\text{F-I}^{118}$ (配列番号 5)

である、請求項 1 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 3】

前記ウイルスが、少なくとも約 50 ~ 300 ヌクレオチドの長さの非コード配列を含む増大した HN - L 遺伝子間領域を有する、請求項 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 4】

前記非コード配列が、パラミクソウイルス 1 型 (APMV - 1)、RS ウイルス (RS V) 又はランダム配列から得られる、請求項 3 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 5】

前記 HN - L 遺伝子間非コード配列が、60、102、144、198 又は 318 ヌクレオチドの長さである、請求項 3 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 6】

前記ウイルスが、P - M 結合部及び / 又は HN - L 結合部に挿入された 1 つ又は複数の異種ポリヌクレオチド配列を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 7】

前記異種ポリヌクレオチド配列が、前記ウイルスの腫瘍溶解性を増強するポリペプチドをコード化するトランスジーンである、請求項 6 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 8】

前記トランスジーンが、サイトカイン、細胞表面リガンド、及び / 又はケモカインをコード化する、請求項 7 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 9】

前記サイトカインが、GM - CSF、IL - 2、IL - 21、IL - 15、IL - 12、及び IL - 12 p 70 からなる群から選択される、請求項 8 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 10】

前記サイトカインが、ヒト G M - C S F である、請求項 9 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 1 1】

前記ウイルスが、7 3 T - R 1 1 6 i - h G M - C S F である、請求項 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスを含む、腫瘍細胞を選択的に殺傷するための組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスを含む、被験者における腫瘍退縮を誘導するための組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスを含む、腫瘍細胞生存又は増殖を低減するための組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスを含む、被験者における新生物を治療するための組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスをコード化する核酸。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の核酸を含む、ベクター。

【請求項 1 8】

請求項 1 6 に記載の核酸を含む、ビルレント粒子。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスに感染した宿主細胞。

【請求項 2 0】

請求項 1 6 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 0】

本明細書に挙げた全ての特許、刊行物、C A S、及びアクセッション番号は、あたかも各々独立した特許、刊行物、及びアクセッション番号が、具体的かつ個別に、参照により組み込まれることが示されているのと同じ程度まで、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

本発明はまた、以下に関する。

[項目 1]

サイトメガロウイルス (C M V) の糖タンパク質 B (g B) 由来の F タンパク質切断部位 (S 1 1 6) を含む弱毒化ニューカッスル病ウイルス (N D V) 。

[項目 2]

前記修飾 F タンパク質切断配列 (F P C S) が、以下：

[化 1]

- S116: ¹¹¹H-N-R-T-K-S/F¹¹⁷
- S116K: ¹¹¹H-N-K-T-K-S/F¹¹⁷
- S116M: ¹¹¹H-N-R-M-K-S/F¹¹⁷
- S116KM: ¹¹¹H-N-K-M-K-S/F-I¹¹⁸
- R116: ¹¹¹H-N-R-T-K-R/F-I¹¹⁸

からなる群から選択される配列を含む、項目 1 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 3]

前記弱毒化ウイルス株が、修飾 7 3 T 株である、項目 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 4]

前記弱毒化 NDV ウイルスが、r 7 3 T - R 1 1 6 ウイルスである、項目 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 5]

前記ウイルスが、増大した HN - L 遺伝子間領域を有する、項目 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 6]

前記 HN - L 遺伝子間領域が、少なくとも約 5 0 ~ 3 0 0 アミノヌクレオチドの長さの非コード配列である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 7]

前記非コード配列が、パラミクソウイルス 1 型 (APMV - 1)、RS ウイルス (RSV) 又はランダム配列から得られる、項目 6 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 8]

前記 HN 及び L 遺伝子間非コード配列が、6 0、1 0 2、1 4 4、1 9 8 又は 3 1 8 n t の長さである、項目 6 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 9]

前記ウイルスが、前記 P - M 結合部及び / 又は HN - L 結合部に挿入された 1 つ又は複数の異種ポリヌクレオチド配列を有する、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 1 0]

前記ウイルスが、2 つ以上の異種ポリヌクレオチド配列を含み、ここで、少なくとも 1 つの異種ポリヌクレオチド配列が前記 P - M 結合部に挿入されると共に、少なくとも 1 つが前記 HN - L 結合部に挿入されている、項目 9 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 1 1]

前記異種ポリヌクレオチド配列が、前記ウイルスの腫瘍溶解性を増強するポリペプチドをコード化するトランスジーンである、項目 9 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 1 2]

前記トランスジーンが、サイトカイン、細胞表面リガンド、及び / 又はケモカインをコード化する、項目 1 0 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 1 3]

前記サイトカインが、GM - CSF、IL - 2、IL - 2 1、IL - 1 5、IL - 1 2、及び IL - 1 2 p 7 0 からなる群から選択される、項目 1 0 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 1 4]

前記サイトカインが、ヒト GM - CSF である、項目 1 3 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 15]

前記異種ポリヌクレオチド配列が、検出可能な部分をコード化するトランスジーンである、項目 9 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 16]

前記検出可能な部分の発現レベルが、ウイルス複製と相関する、項目 15 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 17]

N D V の F 及び H N 遺伝子が、イヌパラインフルエンザウイルス 5 (P I V 5) 又はハトパラミクソウイルス 1 型 (P P M V - 1) の対応する細胞外ドメインによって置換される、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 18]

前記ウイルスが、73T-R116i-hGM-CSF である、項目 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 19]

前記弱毒化ウイルスが、90 時間を超えるか、又は約 90 ~ 156 時間の鶏卵中平均致死時間 (M D T) を有する、項目 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 20]

前記弱毒化ウイルスが、約 0 ~ 0.7 の脳内病原性インデックスを有する、項目 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 21]

前記弱毒化ウイルスが、約 0 の脳内病原性インデックスを有する、項目 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 22]

前記弱毒化ウイルスが、H T 1080 細胞において約 15 % 未満の細胞傷害性を有する、項目 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 23]

前記弱毒化ウイルスが、少なくとも 10 又は 15 % の殺傷効率で、腫瘍細胞を選択的に殺傷する、項目 1 又は 2 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 24]

前記腫瘍細胞殺傷効率が、約 75 % ~ 100 % である、項目 23 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 25]

腫瘍細胞を選択的に殺傷する方法であって、腫瘍細胞を項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスと接触させるステップを含む方法。

[項目 26]

被験者における腫瘍退縮を誘導する方法であって、腫瘍細胞を項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスと接触させるステップを含む方法。

[項目 27]

腫瘍細胞生存又は増殖を低減する方法であって、腫瘍細胞を項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスと接触させるステップを含む方法。

[項目 28]

前記細胞が、膀胱癌、卵巣癌、脳腫瘍、脾臓癌、前立腺癌、肉腫、肺癌、乳癌、子宮頸癌、骨、肝臓癌、頭部及び頸部の癌、胃癌、腎臓癌、黒色腫、リンパ腫、白血病、甲状腺癌、結腸癌、結腸直腸癌、並びに黒色腫癌細胞からなる群から選択される癌細胞である、項目 25 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 29]

被験者における新生物を治療する方法であって、有効量の項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスを前記被験者に投与するステップを含む方法。

[項目 30]

前記弱毒化ニューカッスル病ウイルスが、r73T-S116 である、項目 25 ~ 29

のいずれか一項に記載の方法。

[項目 3 1]

前記弱毒化ニューカッスル病ウイルスが、全身、腹腔内、又は腫瘍内に送達される、項目 2 6 に記載の方法。

[項目 3 2]

前記ウイルスが、約 10^7 p f u ~ 約 10^9 p f u の用量で投与される、項目 2 6 に記載の方法。

[項目 3 3]

前記ウイルスが、約 10^9 p f u ~ 約 10^{11} p f u の用量で静脈内投与される、項目 2 6 に記載の方法。

[項目 3 4]

前記被験者が、膀胱癌、卵巣癌、脳腫瘍、脾臓癌、前立腺癌、肉腫、肺癌、乳癌、子宮頸癌、骨、肝臓癌、頭部及び頸部の癌、胃癌、腎臓癌、黒色腫、リンパ腫、白血病、甲状腺癌、結腸癌、結腸直腸癌、並びに黒色腫癌からなる群から選択される新生物を有する、項目 2 9 に記載の方法。

[項目 3 5]

抗 N D V 免疫応答を発生した被験者における新生物を治療する方法であって、有効量の項目 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の弱毒化キメラニューカッスル病ウイルスを前記被験者に投与するステップを含み、前記ウイルスが、イヌパラインフルエンザウイルス 5 (P I V 5) 又はハトパラミクソウイルス 1 型 (P P M V - 1) の F 及び / 又は H N 遺伝子を含むキメラウイルスであり、前記キメラニューカッスル病ウイルスが、N D V とは抗原が異なる方法。

[項目 3 6]

前記方法が、抗 N D V 免疫応答を発生しているが、キメラニューカッスル病ウイルスを受けていない対照被験者に存在する腫瘍溶解性ウイルスのレベルと比較して、前記被験者に存在する腫瘍溶解性ウイルスのレベルを増大させる、項目 2 9 に記載の方法。

[項目 3 7]

7 3 T の完全長 c D N A を含む核酸であって、前記核酸が、以下：

[化 2]

- S116: $^{111}\text{H-N-R-T-K-S/F}^{117}$
- S116K: $^{111}\text{H-N-}\underline{\text{K}}\text{-T-K-S/F}^{117}$
- S116M: $^{111}\text{H-N-R-}\underline{\text{M}}\text{-K-S/F}^{117}$
- S116KM: $^{111}\text{H-N-}\underline{\text{K}}\underline{\text{M}}\text{-K-S/F-I}^{118}$
- R116: $^{111}\text{H-N-R-T-K-}\underline{\text{R}}\text{/F-I}^{118}$

からなる群から選択される修飾 F タンパク質切断配列をコード化する核酸。

[項目 3 8]

7 3 T の完全長 c D N A を含むベクターであって、前記ベクターが、以下：

[化 3]

- S116: $^{111}\text{H-N-R-T-K-S/F}^{117}$
- S116K: $^{111}\text{H-N-}\underline{\text{K}}\text{-T-K-S/F}^{117}$
- S116M: $^{111}\text{H-N-R-}\underline{\text{M}}\text{-K-S/F}^{117}$
- S116KM: $^{111}\text{H-N-}\underline{\text{K}}\underline{\text{M}}\text{-K-S/F-I}^{118}$
- R116: $^{111}\text{H-N-R-T-K-}\underline{\text{R}}\text{/F-I}^{118}$

からなる群から選択される修飾 F タンパク質切断配列をコード化するベクター。

[項目 3 9]

項目 3 7 に記載の核酸を含む、ビルレント粒子。

[項目 4 0]

項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルスに感染した宿主

細胞。

[項目 4 1]

項目 3 7 に記載の核酸を含む、宿主細胞。

[項目 4 2]

前記ニューカッスル病ウイルス株が、7 3 Tである、項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。

[項目 4 3]

前記トランスジーンが、表 5 に記載のトランスジーンから選択される、項目 1 0 に記載の弱毒化ニューカッスル病ウイルス。