

【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3部門第2区分

【発行日】平成30年8月23日(2018.8.23)

【公表番号】特表2017-522312(P2017-522312A)

【公表日】平成29年8月10日(2017.8.10)

【年通号数】公開・登録公報2017-030

【出願番号】特願2017-502194(P2017-502194)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/7016	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/005	(2006.01)
C 0 7 K	14/195	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/7016	
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/39	
C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	14/005	
C 0 7 K	14/195	
C 0 7 K	19/00	

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月13日(2018.7.13)

【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】

対象において免疫応答を誘導するための組み合わせ物であって、(a)少なくとも1つ

の免疫原またはその免疫原性断片をコードするヌクレオチド配列を含むレンチウイルスベクターを含む、第1の免疫原性組成物の少なくとも2用量であって、前記少なくとも1つの免疫原が、第1の指定抗原に特異的な免疫応答を誘導することができ、前記レンチウイルスベクターが、ベクター粒子中に組み込まれ、かつ前記レンチウイルスベクター粒子が、樹状細胞に優先的に結合する外被糖タンパク質で偽型化されている、第1の免疫原性組成物の少なくとも2用量と、(b)前記少なくとも1つの免疫原及びTLR4アゴニストを含む、第2の免疫原性組成物の少なくとも2用量を含み、前記第2の免疫原性組成物が前記第1の免疫原性組成物の後に投与され、前記第2の免疫原性組成物が順次かつ前記第1の免疫原性組成物の更なる2用量と交互に投与され、それにより、前記第1の指定抗原に特異的な免疫応答を誘導することを特徴とする、組み合わせ物。

【請求項2】

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量がそれぞれ、単回注射として投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記少なくとも2用量が、皮内または皮下投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項4】

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量がそれぞれ、各三角筋に2回の注射と各四頭筋に2回の注射とに分割された、8回の皮内注射として投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量が、2~3週間離して投与され、前記第2の免疫原性組成物の少なくとも1つの用量が、前記第1の免疫原性組成物の第2の用量の2~3週間後に投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項6】

前記対象が癌を有し、前記第1の指定抗原が腫瘍抗原である、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項7】

前記腫瘍抗原が、NY-ESO-1、MAGE-A3、MAGE-A1、MART-1/Melan-A、BAGE、RAGE、gp100、gp75、mda-7、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質2、腎細胞癌抗原、5T4、SM22-アルファ、炭酸脱水酵素I、炭酸脱水酵素IX、HIF-1アルファ、HIF-2アルファ、VEGF、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、前立腺特異抗原(PSA)、前立腺酸性リン酸、EGFRvIII、WNT、ウィルムス腫瘍抗原(WT1)、前立腺の6回膜貫通エポイセリアル(epoitheelial)抗原(STEAP)、NKX3.1、テロメラーゼ酵素、サバイビン、メソテリン、変異ras、bcr/abl再構成、Her2/neu、変異p53、野生型p53、チトクロムP450 1B1、N-アセチルグルコサミン転移酵素-V、ヒトパピローマウイルスタンパク質E6、ヒトパピローマウイルスタンパク質E7、癌胎児抗原、メルケル細胞ウイルスT-抗原腫瘍性タンパク質、及びアルファ-胎児タンパク質からなる群から選択される、請求項6に記載の組み合わせ物。

【請求項8】

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量のそれぞれが、約 5×10^8 ~約 5×10^{10} 個のベクターゲノムを含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項9】

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量のそれぞれが、約 5×10^9 ~約 1×10^{10} 個のベクターゲノムを含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項10】

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量のそれぞれが、約 1×10^{10} 個のベクターゲノムを含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項11】

前記レンチウイルスベクターが、組み込み能欠損である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 2】

前記レンチウイルスベクターが、組み込み能がある、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 3】

前記レンチウイルスベクターが、以下の特徴、(a)配列番号 1 と比較して、少なくとも 1 つのアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含む、シンドビスウイルス E 2 糖タンパク質を含む外被で偽型化されており、配列番号 1 の残基 160 が欠けているか、またはグルタミン酸以外のアミノ酸であるかのいずれかであり、かつ前記 E 2 糖タンパク質が、シンドビスウイルス E 3 タンパク質を含む融合タンパク質の部分ではないこと、(b)任意で、パッケージング細胞をマンノシダーゼ阻害剤中で培養することによって取得可能である、高度にマンノシリル化された外被タンパク質を有すること、(c) Vpx タンパク質、任意で SIVmac Vpx を含むこと、(d) gag/pol 遺伝子中に D64V インテグラーゼ変異を含むこと、(e) ベクターゲノム中に cPPT 欠失を有すること、及び(f)任意で、rev 非依存性 gag/pol 系を含むパッケージング細胞を使用して調製されること、のうちの任意の 1 つ以上または全てを更に特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

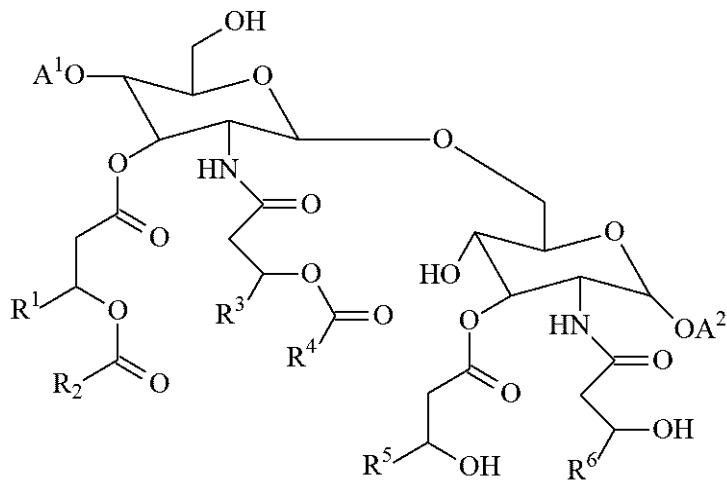
【請求項 1 4】

前記癌が、腎細胞癌、前立腺癌、黒色腫、及び乳癌からなる群から選択される、請求項 6 に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 5】

前記 TLR4 アゴニストが、以下の構造の化合物であり、

【化 3】



式中、A1 及び A2 が独立して、水素、ホスフェート、及びリン酸塩の群から選択され、R1、R2、R3、R4、R5、及び R6 が独立して、C3-C23 によって表される、3~23 個の炭素を有するヒドロカルビルの群から選択される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 6】

A1 がホスフェートまたはリン酸塩であり、A2 が水素であり、R1、R3、R5、及び R6 がウンデシルであり、R2 及び R4 がトリデシルである、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 7】

前記化合物が、安定な水中油型乳濁剤中に配合される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 8】

前記第 2 の免疫原性組成物が、約 5 μg の GLA ~ 約 10 μg の GLA を含む、請求項

17に記載の組み合わせ物。

【請求項19】

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量のそれぞれが、約 1×10^{10} 個のベクターゲノムを含む、請求項18に記載の組み合わせ物。

【請求項20】

哺乳動物において癌を治療するための組成物であって、樹状細胞に優先的に結合する外被糖タンパク質で偽型化されたレンチウイルスベクターを含み、前記レンチウイルスベクターが、腫瘍抗原をコードする外因性ポリヌクレオチドを含み、少なくとも第1の用量の前記組成物が、単回注射として投与されることを特徴とし、前記第1の用量の前記組成物を単回注射として投与した後に誘発される前記腫瘍抗原に特異的な免疫応答が、複数回の注射に分割された前記第1の用量を投与した後に誘発される前記腫瘍抗原に特異的な免疫応答よりも大きい、組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

本方法の特定の実施形態において、第1の用量のレンチウイルスベクターを単回注射として投与した後に誘発される腫瘍抗原に特異的な免疫応答は、複数回の注射に分割された第1の用量を投与した後に誘発される腫瘍抗原に特異的な免疫応答よりも大きい。一実施形態において、別個の部位に分割された第1の用量の投与は、2~4つの部位に分離される。特定の実施形態において、少なくとも第1の用量は、皮内または皮下投与される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

対象において免疫応答を誘導するための方法であって、(a)前記対象に、(i)少なくとも1つの免疫原またはその免疫原性断片をコードするヌクレオチド配列を含むレンチウイルスベクターを含む、第1の免疫原性組成物の少なくとも2用量を投与することであって、前記少なくとも1つの免疫原が、第1の指定抗原に特異的な免疫応答を誘導することができ、前記レンチウイルスベクターが、ベクター粒子中に組み込まれ、かつ前記レンチウイルスベクター粒子が、樹状細胞に優先的に結合する外被糖タンパク質で偽型化されている、投与することと、(b)後続して、前記対象に、前記少なくとも1つの免疫原及びTLR4アゴニストを含む、第2の免疫原性組成物の少なくとも2用量を、順次かつ前記第1の免疫原性組成物の異なる2用量と交互に投与し、それにより、前記第1の指定抗原に特異的な免疫応答を誘導することと、を含む、方法。

(項目2)

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量がそれぞれ、単回注射として投与される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記少なくとも2用量が、皮内または皮下投与される、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量がそれぞれ、各三角筋に2回の注射と各四頭筋に2回の注射とに分割された、8回の皮内注射として投与される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量が、2~3週間離して投与され、前記第2の免疫原性組成物の少なくとも1つの用量が、前記第1の免疫原性組成物の第2の用量の2~3週間後に投与される、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記対象が癌を有し、前記第1の指定抗原が腫瘍抗原である、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記腫瘍抗原が、NY-ESO-1、MAGE-A3、MAGE-A1、MART-1/Melan-A、BAGE、RAGE、gp100、gp75、mda-7、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質2、腎細胞癌抗原、5T4、SM22-アルファ、炭酸脱水酵素I、炭酸脱水酵素IX、HIF-1アルファ、HIF-2アルファ、VEGFRVIII、WNT、ウィルムス腫瘍抗原(WT1)、前立腺の6回膜貫通エポイセリアル(epoietin-like)抗原(STEAP)、NKX3.1、テロメラーゼ酵素、サバイビン、メソテリン、変異ras、bcr/abl再構成、Her2/neu、変異p53、野生型p53、チトクロムP450 1B1、N-アセチルグルコサミン転移酵素-V、ヒトパピローマウイルスタンパク質E6、ヒトパピローマウイルスタンパク質E7、癌胎児抗原、メルケル細胞ウイルスT-抗原腫瘍性タンパク質、及びアルファ-胎児タンパク質からなる群から選択される、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量のそれぞれが、約 5×10^8 ～約 5×10^{10} 個のベクターゲノムを含む、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量のそれぞれが、約 5×10^9 ～約 1×10^{10} 個のベクターゲノムを含む、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量のそれぞれが、約 1×10^{10} 個のベクターゲノムを含む、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記レンチウイルスベクターが、組み込み能欠損である、項目1に記載の方法。

(項目12)

前記レンチウイルスベクターが、組み込み能がある、項目1に記載の方法。

(項目13)

前記レンチウイルスベクターが、以下の特徴、(a)配列番号1と比較して、少なくとも1つのアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含む、シンドビスウイルスE2糖タンパク質を含む外被で偽型化されており、配列番号1の残基160が欠けているか、またはグルタミン酸以外のアミノ酸であるかのいずれかであり、かつ前記E2糖タンパク質が、シンドビスウイルスE3タンパク質を含む融合タンパク質の部分ではないこと、(b)任意で、パッケージング細胞をマンノシダーゼ阻害剤中で培養することによって取得可能である、高度にマンノシル化された外被タンパク質を有すること、(c)Vpxタンパク質、任意でSIVmac Vpxを含むこと、(d)gag/pol遺伝子中にD64Vインテグラー変異を含むこと、(e)ベクターゲノム中にcPPT欠失を有すること、及び(f)任意で、rev非依存性gag/pol系を含むパッケージング細胞を使用して調製されること、のうちの任意の1つ以上または全てを更に特徴とする、項目1に記載の方法。

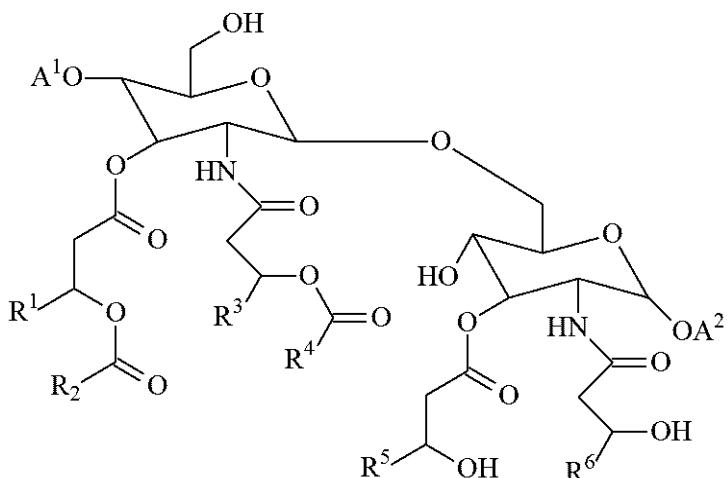
(項目14)

前記癌が、腎細胞癌、前立腺癌、黒色腫、及び乳癌からなる群から選択される、項目6に記載の方法。

(項目15)

前記TLR4アゴニストが、以下の構造の化合物であり、

【化3】



式中、A₁及びA₂が独立して、水素、ホスフェート、及びリン酸塩の群から選択され、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、及びR₆が独立して、C₃ - C₂₃によって表される、3～23個の炭素を有するヒドロカルビルの群から選択される、項目1に記載の方法。
(項目16)

A₁がホスフェートまたはリン酸塩であり、A₂が水素であり、R₁、R₃、R₅、及びR₆がウンデシルであり、R₂及びR₄がトリデシルである、項目15に記載の方法。
(項目17)

前記化合物が、安定な水中油型乳濁剤中に配合される、項目16に記載の方法。
(項目18)

前記第2の免疫原性組成物が、約5ugのGLA～約10ugのGLAを含む、項目17に記載の方法。
(項目19)

前記第1の免疫原性組成物の前記少なくとも2用量のそれぞれが、約1×10¹⁰個のベクターゲノムを含む、項目18に記載の方法。
(項目20)

哺乳動物において癌を治療する方法であって、樹状細胞に優先的に結合する外被糖タンパク質で偽型化されたレンチウイルスベクターを含む組成物の少なくとも第1の用量を投与することを含み、前記レンチウイルスベクターが、腫瘍抗原をコードする外因性ポリヌクレオチドを含み、前記少なくとも第1の用量が、単回注射として投与され、前記第1の用量の前記レンチウイルスベクターを単回注射として投与した後に誘発される前記腫瘍抗原に特異的な免疫応答が、複数回の注射に分割された前記第1の用量を投与した後に誘発される前記腫瘍抗原に特異的な免疫応答よりも大きい、方法。