

【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2年1月30日(2020.1.30)

【公表番号】特表2019-501671(P2019-501671A)

【公表日】平成31年1月24日(2019.1.24)

【年通号数】公開・登録公報2019-003

【出願番号】特願2018-555311(P2018-555311)

【国際特許分類】

|         |       |           |
|---------|-------|-----------|
| C 1 2 N | 7/01  | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 35/76 | (2015.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/09 | (2006.01) |

【F I】

|         |       |       |
|---------|-------|-------|
| C 1 2 N | 7/01  | Z N A |
| A 6 1 P | 35/00 |       |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |
| A 6 1 K | 35/76 |       |
| A 6 1 K | 45/00 |       |
| C 1 2 N | 15/09 | Z     |

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月12日(2019.12.12)

【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】

(i)GM-CSFをコードする遺伝子、及び(ii)免疫共刺激経路活性化分子又は免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子を含む腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項2】

ウイルスが選択的複製コンピテントウイルスであり、GM-CSFをコードする遺伝子及び免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子がウイルスのゲノムに挿入された異種遺伝子であり、各々の遺伝子がプロモーター配列の調節下にある、請求項1に記載のウイルス。

【請求項3】

免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子が、

(a)CD40リガンド(CD40L)、ICOSリガンド、GITRリガンド、4-1-BBリガンド、OX40リガンド、TL1A、CD30リガンド、CD27若しくはflt3リガンド、

(b)CD40リガンド、GITRリガンド、4-1-BBリガンド、OX40リガンド、ICOSリガンド、又は

(c)CTLA-4抗体又はその断片などのCTLA-4阻害剤

をコードする、請求項1に記載のウイルス。

【請求項4】

融合誘導性タンパク質をコードする遺伝子をさらに含む、請求項1～3のいずれか1項に記載のウイルス。

【請求項5】

融合誘導性タンパク質が、(a)水疱性口内炎ウイルス(VSV)Gタンパク質、シンシチン-1、シンシチン-2、シミアンウイルス5(SV5)Fタンパク質、麻疹ウイルス(MV)Hタンパク質、MV Fタンパク質、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)Fタンパク質、及びRペプチドが欠失しているテナガザル(gibbon ape)白血病ウイルス(GALV)、マウス白血病ウイルス(MLV)、Mason-Pfizerサルウイルス(MPMV)及びウマ感染性貧血ウイルス(EIAV)由来の糖タンパク質からなる群から選択されるか、又は

(b)テナガザル白血病ウイルス(GALV)由来の糖タンパク質であり、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4に記載のウイルス。

【請求項6】

1つ以上の免疫共刺激経路活性化分子をコードする、請求項1~5のいずれか1項に記載のウイルス。

【請求項7】

(i)ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、アデノウイルス、レトロウイルス、ラブドウイルス、パラミクソウイルス及びレオウイルスからなる群から選択される、

(ii)単純ヘルペスウイルス(HSV)である、

(iii)HSV1である、

(iv)HSVであって、(a)機能的ICP34.5を発現しない、

(b)機能的ICP47を発現しない、及び/又は

(c)US11遺伝子を前初期遺伝子として発現する、HSVである

請求項1~6のいずれか1項に記載のウイルス。

【請求項8】

ウイルスの改変された臨床分離株であり、場合により2つ以上の腫瘍細胞株を、同種のウイルスの1つ以上の参照臨床分離株よりも、インビトロで迅速に及び/又は低用量で死滅させる、請求項1~7のいずれか1項に記載のウイルス。

【請求項9】

臨床分離株が、HSV1の、

受託番号ECCAC16121904を有するRH018A株、

受託番号ECCAC16121902を有するRH004A株、

受託番号ECCAC16121907を有するRH031A株、

受託番号ECCAC16121908を有するRH040B株、

受託番号ECCAC16121903を有するRH015A株、

受託番号ECCAC16121905を有するRH021A株、

受託番号ECCAC16121906を有するRH023A株、又は

受託番号ECCAC16121909を有するRH047A株

である、請求項8に記載のウイルス。

【請求項10】

(i)ウイルスがHSVであり、GM-CSFをコードする遺伝子及び免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子が、それぞれ別々の制御調節下で、互いに關して背中合わせの向きで、挿入、又は部分的な若しくは完全な欠失のいずれかによって、ICP34.5をコードする遺伝子座に挿入されている、及び/又は

(ii)GM-CSFをコードする遺伝子の配列及び/又は免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子の配列が、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9に記載のウイルス。

【請求項11】

3つの異種遺伝子を発現するウイルスであって、3つの異種遺伝子の各々が、CMVプロモーター、RSVプロモーター、SV40プロモーター及びMMLV由来などのレトロウイルス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り駆動されるウイルス。

【請求項12】

(a)3つの異種遺伝子を発現し、3つの異種遺伝子の各々が、CMVプロモーター、RSVプロモーター、SV40プロモーター及びMMLV由来などのレトロウイルス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る、及び/又は3つの異種遺伝子の各々が、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アデニル化配列によって終結される、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MMLV由来などのレトロウイルスLTRプロモーターの各々によってそれぞれ駆動される、及び/又はBGH、SV40、HGH及びRBGポ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つの異種遺伝子を発現する、請求項1～11のいずれか1項に記載のウイルス。

【請求項13】

- (a)HSV、
- (b)HSV1、又は
- (c)ポックスウイルス

である、請求項11又は12に記載のウイルス。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか1項に記載のウイルス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。

【請求項15】

治療によってヒト又は動物の体を処置する方法に使用するための、請求項1～13のいずれか1項に記載のウイルスを含む組成物。

【請求項16】

がんを処置する方法に使用するための、請求項1～13のいずれか1項に記載のウイルスを含む組成物。

【請求項17】

方法が、さらなる抗がん剤を投与することを含む、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

さらなる抗がん剤が、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、任意選択的に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、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

免疫共阻害経路を標的とする薬剤が、CTLA-4阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、VISTA阻害剤、aCSF1R阻害剤、IDO阻害剤、KIR阻害剤、SLAMF7阻害剤、CEACAM1阻害剤若しくはCD47阻害剤であり、及び/又は免疫共刺激経路を標的とする薬剤が、GITRアゴニスト、4-1-BBアゴニスト、OX40アゴニスト、CD40アゴニスト若しくはICOSアゴニストである、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

(a)さらなる抗がん剤が抗体である、  
(b)方法が、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を投与することを含む、  
(c)ウイルス及びさらなる抗がん剤が別々に又は同時に投与される、及び/又は  
(d)がんが固形腫瘍である、請求項17～19のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項21】

がんを処置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1～13のいずれか1項に記載のウイルスの使用。

【請求項22】

方法が、さらなる抗がん剤を投与することを含む、請求項21に記載の使用。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

記載された投与経路及び投薬量は、熟練した医師が最適な投与経路及び投薬量を容易に決定することができるため、指針としてのみ意図される。用量は、様々なパラメータに従って、特に腫瘍の位置、腫瘍の大きさ、処置される患者の年齢、体重及び状態、並びに投与経路に従って決定され得る。好ましくは、ウイルスは、腫瘍又は体腔内への直接注射によって投与される。ウイルスはまた、血管内への注射によって投与され得る。最適な投与経路は、腫瘍の位置及び大きさに依存する。複数回の用量は、免疫学的又は臨床的効果を達成するために必要とされ得、これは、必要に応じて、典型的には、2日～12週間の間隔、好ましくは3日～3週間の間隔で投与される。処置されている腫瘍のタイプの応答速度及び特定の患者の応答、また、与えられ得る任意の併用療法に依存して、最大5年以上好ましくは最大1ヶ月～2年間の反復投与が与えられ得る。本発明の様々な実施形態を以下に示す。

1. (i)GM-CSFをコードする遺伝子、及び(ii)免疫共刺激経路活性化分子又は免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子を含む腫瘍溶解性ウイルス。
2. 免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子が、CD40リガンド(CD40L)、ICOSリガンド、GITRリガンド、4-1-BBリガンド、OX40リガンド、TL1A、CD30リガンド、CD27若しくはflt3リガンド又はこれらのいずれかの改変バージョンをコードする、上記1に記載のウイルス。
3. 免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子が、CD40リガンド、GITRリガンド、4-1-BBリガンド、OX40リガンド、ICOSリガンド、又はこれらのいずれかの改変バージョンをコードする、上記1又は2に記載のウイルス。
4. 免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子が、CTLA-4阻害剤をコードする、上記1に記載のウイルス。
5. CTLA-4阻害剤がCTLA-4抗体又はその断片である、上記4に記載のウイルス。
6. 融合誘導性タンパク質をコードする遺伝子をさらに含む、上記1～5のいずれかに記載のウイルス。
7. 融合誘導性タンパク質が、水疱性口内炎ウイルス(VSV)Gタンパク質、シンシチン-1、シンシチン-2、シミアンウイルス5(SV5)Fタンパク質、麻疹ウイルス(MV)Hタンパク質、MV-Fタンパク質、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)Fタンパク質、及びRペプチドが欠失しているテナガザル(gibbon ape)白血病ウイルス(GALV)、マウス白血病ウイルス(MLV)、Mason-Pfizerサルウイルス(MPMV)又はウマ感染性貧血ウイルス(EIAV)由来の糖タンパク質からなる群から選択される、上記6に記載のウイルス。
8. 融合誘導性タンパク質が、テナガザル白血病ウイルス(GALV)由来の糖タンパク質であり、R膜貫通ペプチドが突然変異又は除去されている(GALV-R-)、上記6又は7に記載のウイルス。
9. 1つ以上の免疫共刺激経路活性化分子をコードする、上記1～8のいずれかに記載のウイルス。
10. ウイルスの臨床分離株に由来する、上記1～9のいずれかに記載のウイルス。
11. 2つ以上の腫瘍細胞株を、同種のウイルスの1つ以上の参照臨床分離株よりも、インピトロで迅速に及び/又は低用量で死滅させる、ウイルスの改変された臨床分離株である、上記1～10のいずれかに記載のウイルス。
12. 臨床分離株が  
仮受託番号ECCAC16121904を有するRH018A株、  
仮受託番号ECCAC16121902を有するRH004A株、  
仮受託番号ECCAC16121907を有するRH031A株、

仮受託番号ECCAC16121908を有するRH040B株、  
仮受託番号ECCAC16121903を有するRH015A株、  
仮受託番号ECCAC16121905を有するRH021A株、  
仮受託番号ECCAC16121906を有するRH023A株、又は  
仮受託番号ECCAC16121909を有するRH047A株

である、上記10又は11に記載のウイルス。

13. ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、アデノウイルス、レトロウイルス、ラブドウイルス、パラミクソウイルス及びレオウイルスからなる群から選択される、上記1~11のいずれかに記載のウイルス。

14. 単純ヘルペスウイルス(HSV)である、上記1~13のいずれかに記載のウイルス。

15. HSV1である、上記14に記載のウイルス。

16. HSVが、

- (a) 機能的ICP34.5を発現しない、
- (b) 機能的ICP47を発現しない、及び/又は
- (c) US11遺伝子を前初期遺伝子として発現する、

上記15に記載のウイルス。

17. GM-CSFをコードする遺伝子及び免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子が、それぞれ別々の制御調節下で、互いに關して背中合わせの向きで、挿入、又は部分的な若しくは完全な欠失のいずれかによって、ICP34.5をコードする遺伝子座に挿入されている、上記14~16のいずれかに記載のウイルス。

18. GM-CSFをコードする遺伝子の配列及び/又は免疫共刺激経路活性化分子をコードする遺伝子の配列が、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、上記1~17のいずれかに記載のウイルス。

19. 3つの異種遺伝子を発現するウイルスであって、3つの異種遺伝子の各々が、CMVプロモーター、RSVプロモーター、SV40プロモーター(配列番号)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り駆動されるウイルス。

20. 3つの異種遺伝子を発現し、3つの異種遺伝子の各々が、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る、上記1~19のいずれかに記載のウイルス。

21. 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る4つの異種遺伝子を発現する、上記19又は20に記載のウイルス。

22. レトロウイルスLTRがMMLV由来である、上記19~21のいずれかに記載のウイルス。

23. 3つの異種遺伝子を発現するウイルスであって、3つの異種遺伝子の各々が、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アデニル化配列によって終結されるウイルス。

24. 3つの異種遺伝子を発現し、3つの異種遺伝子の各々が、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アデニル化配列によって終結される、上記1~23のいずれかに記載のウイルス。

25. BGH、SV40、HGH及びRBGポ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つの異種遺伝子を発現する、上記23又は24に記載のウイルス。

26. (a)HSV、

- (b)HSV1、又は

- (c)ポックスウイルス

である、上記19~25のいずれかに記載のウイルス。

27. 上記1~26のいずれかに記載のウイルス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。

28. 治療によってヒト又は動物の体を処置する方法に使用するための、上記1~26のいずれかに記載のウイルス。

29. がんを処置する方法に使用するための、上記1~26のいずれかに記載のウイルス。

30. 方法が、さらなる抗がん剤を投与することを含む、上記29に記載の使用のためのウイルス。

31. さらなる抗がん剤が、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、任意選択的に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、上記30に記載の使用のためのウイルス。

32. 免疫共阻害経路を標的とする薬剤が、CTLA-4阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、VISTA阻害剤、aCSF1R阻害剤、IDO阻害剤、KIR阻害剤、SLAMF7阻害剤、CEACAM1阻害剤若しくはCD47阻害剤であり、及び/又は免疫共刺激経路を標的とする薬剤が、GITRアゴニスト、4-1-BBアゴニスト、OX40アゴニスト、CD40アゴニスト若しくはICOSアゴニストである、上記30又は31に記載の使用のためのウイルス。

33. さらなる抗がん剤が抗体である、上記30～32のいずれかに記載の使用のためのウイルス。

34. 方法が、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トゴニスト、又は免疫共刺激経路のアゴニストを投与することを含む、上記30～33のいずれかに記載の使用のためのウイルス。

35. ウイルス及びさらなる抗がん剤が別々に投与される、上記29～34のいずれかに記載の使用のためのウイルス。

36. ウイルス及びさらなる抗がん剤が同時に投与される、上記29～34のいずれかに記載の使用のためのウイルス。

37. がんが固形腫瘍である、上記29～36のいずれかに記載の使用のためのウイルス。

38. 上記1～26のいずれかに記載のウイルスを滅菌バイアル、アンプル又はシリング中に含む製造物。

39. 治療有効量の上記1～26のいずれかに記載のウイルス又は上記27に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、がんを処置する方法。

40. 治療有効量のさらなる抗がん剤を、それを必要とする患者に投与することをさらに含む、上記39に記載の方法。

41. さらなる抗がん剤が、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、任意選択的に腫瘍溶解性ウイルス、並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される、上記40に記載の方法。

42. 免疫共阻害経路を標的とする薬剤が、CTLA-4阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、VISTA阻害剤、aCSF1R阻害剤、IDO阻害剤、KIR阻害剤、SLAMF7阻害剤、CEACAM1阻害剤若しくはCD47阻害剤であり、及び/又は免疫共刺激経路を標的とする薬剤が、GITRアゴニスト、4-1-BBアゴニスト、OX40アゴニスト、CD40アゴニスト若しくはICOSアゴニストである、上記41に記載の方法。

43. さらなる抗がん剤が抗体を含む、上記41又は42に記載の方法。

44. ウイルス及びさらなる抗がん剤が別々に投与される、上記40～43のいずれかに記載の方法。

45. ウイルス及びさらなる抗がん剤が同時に投与される、上記40～43のいずれかに記載の方法。

46. がんが固形腫瘍である、上記40～45のいずれかに記載の方法。

47. がんを処置する方法において使用するための医薬の製造における、上記1～26のいずれかに記載のウイルスの使用。

4 8 . 方法が、さらなる抗がん剤を投与することを含む、上記47に記載の使用。