

【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5年1月4日(2023.1.4)

【国際公開番号】WO2020/124274

【公表番号】特表2022-516006(P2022-516006A)

【公表日】令和4年2月24日(2022.2.24)

【年通号数】公開公報(特許)2022-033

【出願番号】特願2021-535833(P2021-535833)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/39(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/11(2006.01)

C 1 2 N 7/01(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 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

20

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 K 38/21(2006.01)

A 6 1 K 38/19(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

【F I】

C 1 2 N 15/39 Z N A

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/11 Z

30

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 5/10

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 38/20

A 6 1 K 38/21

A 6 1 K 38/19

A 6 1 K 39/395 D

40

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 35/76

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月20日(2022.12.20)

【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

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸であって、前記ゲノムは、

( a ) C 2 L、C 1 L、N 1 L、N 2 L、M 1 L、M 2 L、K 1 L、K 2 L、K 3 L、K 4 L、K 5 L、K 6 L、K 7 R、F 1 L、F 2 L、F 3 L、B 1 4 R、B 1 5 R、B 1 6 R、B 1 7 L、B 1 8 R、B 1 9 R、及び B 2 0 R の遺伝子における欠失、ならびに、任意選択的に B 8 R の遺伝子における欠失と、 ( b ) 3 逆位末端配列 ( I T R ) における B 2 1 R、B 2 2 R、B 2 3 R、B 2 4 R、B 2 5 R、B 2 6 R、B 2 7 R、B 2 8 R、及び B 2 9 R の遺伝子における欠失と、

10

( c ) 少なくとも 1 つの導入遺伝子であって、前記少なくとも 1 つの導入遺伝子は、

( i ) 細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 ( C T L A - 4 ) と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第 1 のヌクレオチド配列を含む第 1 の導入遺伝子；

( i i ) I L - 1 2 ポリペプチドをコードする第 2 のヌクレオチド配列を含む第 2 の導入遺伝子と

( i i i ) F L T 3 L をコードする第 3 のヌクレオチド配列を含む第 3 の導入遺伝子から選択される 1 つの導入遺伝子のみを含む、導入遺伝子と、

( A )

( d ) 前記第 1 のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも 1 つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、任意選択的に前記第 1 のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも 1 つのプロモーターが、H 5 R プロモーター、p S プロモーター、もしくは L E O プロモーターである、ヌクレオチド配列；

20

( e ) 前記第 2 のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも 1 つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、任意選択的に前記第 2 のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも 1 つのプロモーターが、後期プロモーターである、ヌクレオチド配列；または、

( f ) 前記第 3 のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも 1 つのプロモーターを含むヌクレオチド配列であって、任意選択的に前記第 3 のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも 1 つのプロモーターが、B 8 R プロモーター、B 1 9 R プロモーター、E 3 L プロモーター、F 1 1 L プロモーター、及び / または B 2 R プロモーターである、ヌクレオチド配列と、を含み、

30

ならびに / あるいは

( B )

( g ) 前記第 1 のヌクレオチド配列が、前記第 1 のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり；

( h ) 前記第 2 のヌクレオチド配列が、前記第 2 のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にあり；または

( i ) 前記第 3 のヌクレオチド配列が、前記第 3 のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、

40

核酸。

【請求項 2】

前記 C 2 L、F 3 L、B 1 4 R、及び B 2 9 R ワクシニア遺伝子における前記欠失が部分欠失である、請求項 1 に記載の核酸。

【請求項 3】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、C o p e n h a g e n 株ワクシニアウイルスのゲノムに由来する、請求項 1 又は 2 に記載の核酸。

【請求項 4】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、前記 B 8 R 遺伝子における前記欠失を含み、任意選択的に前記 B 8 R 遺伝子における前記欠失が、前記 B 8 R 遺伝子配列の少なくとも 5

50

0%、少なくとも60%、少なくとも70%、若しくは少なくとも80%の欠失、又は、前記B8R遺伝子配列の約75%若しくは約80%の欠失である、請求項1~3のいずれか1項に記載の核酸。

【請求項5】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、配列番号624のワクシニアウイルスヌクレオチド配列を含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の核酸。

【請求項6】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、配列番号210のワクシニアウイルスヌクレオチド配列を含む、請求項1~4のいずれか1項に記載の核酸。

【請求項7】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、CTLA-4と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第1のヌクレオチド配列を含む前記第1の導入遺伝子を含み、前記核酸が、前記第1のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも1つのプロモーターを含む前記ヌクレオチド配列を含み、前記第1のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも1つのプロモーターがH5Rプロモーター、pSプロモーター、またはLEOプロモーターであり、任意選択的に、前記第1のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも1つのプロモーターがH5Rプロモーターである、請求項1~6のいずれか1項に記載の核酸。

10

【請求項8】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、CTLA-4と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第1のヌクレオチド配列を含む前記第1の導入遺伝子を含み、前記第1のヌクレオチド配列が、前記第1のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向である、請求項1~7のいずれか1項に記載の核酸。

20

【請求項9】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、CTLA-4と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする第1のヌクレオチド配列を含む前記第1の導入遺伝子を含み、前記第1のヌクレオチド配列が、(i)配列番号211に記載されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列をコードし、及び/または、(ii)配列番号214に記載される配列を含むか、もしくは配列番号214に記載される、請求項1~8のいずれか1項に記載の核酸。

30

【請求項10】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、CTLA-4と特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片をコードする前記第1のヌクレオチド配列を含む前記第1の導入遺伝子を含み、前記第1のヌクレオチド配列が、(a)前記部分C2LとF3Lワクシニア遺伝子との間に存在し、(b)前記B8R遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、または(c)前記部分B14RとB29Rワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項1~8のいずれか1項に記載の核酸。

【請求項11】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、IL-12ポリペプチドをコードする前記第2のヌクレオチド配列を含む前記第2の導入遺伝子を含み、前記核酸は、前記第2のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも1つのプロモーターを含む前記ヌクレオチド配列を含み、前記第2のヌクレオチド配列に作動可能に連結された少なくとも1つのプロモーターは、後期プロモーターであり、任意選択的に、後期プロモーターが、配列番号561のヌクレオチド配列、F17Rプロモーター、またはD13Lプロモーターを含み、さらに任意選択的に、後期プロモーターは、配列番号561のヌクレオチド配列を含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の核酸。

40

【請求項12】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、IL-12ポリペプチドをコードする前記第2のヌクレオチド配列を含む第2の導入遺伝子を含み、前記第2のヌクレオチド配列が、前記第2のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある

50

請求項 1 ~ 6 及び 11 のいずれか 1 項記載の核酸。

【請求項 13】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、IL-12 ポリペプチドをコードする前記第 2 のヌクレオチド配列を含む第 2 の導入遺伝子を含み、前記 IL-12 ポリペプチドが、IL-12 p35 または IL-12 p70 を含み、任意選択的に、IL-12 ポリペプチドが膜結合であり、さらに任意選択的に、前記 IL-12 ポリペプチドが IL-12 p35 または IL-12 p70 を含み、ならびに、膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインを含み、さらに任意選択的に、前記膜貫通ドメイン及び前記細胞質ドメインが B7-1 の膜貫通ドメイン及び細胞質ドメインである、請求項 1 ~ 6 及び 11 ~ 12 のいずれか 1 項記載の核酸。

10

【請求項 14】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、IL-12 ポリペプチドをコードする前記第 2 のヌクレオチド配列を含む第 2 の導入遺伝子を含み、(i) 前記 IL-12 ポリペプチドが、配列番号 212 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び/または、(ii) 前記第 2 のヌクレオチド配列が、配列番号 215 に記載される配列を含むか、または配列番号 215 に記載される、請求項 1 ~ 6 及び 11 ~ 13 のいずれか一項記載の核酸。

【請求項 15】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、IL-12 ポリペプチドをコードする前記第 2 のヌクレオチド配列を含む第 2 の導入遺伝子を含み、前記第 2 の導入遺伝子が、(a) 前記部分 C2L と F3L ワクシニア遺伝子との間に存在し、(b) B8R 遺伝子における欠失の遺伝子座に存在する、または (c) 前記部分 B14R と B29R ワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項 1 ~ 6 及び 11 ~ 14 のいずれか一項記載の核酸。

20

【請求項 16】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、FLT3L をコードする前記第 3 のヌクレオチド配列を含む前記第 3 の導入遺伝子を含み、前記核酸が、前記第 3 のヌクレオチド配列と作動可能に連結された少なくとも 1 つのプロモーターを含むヌクレオチド配列を含み、前記第 3 のヌクレオチド配列と作動可能に連結された前記少なくとも 1 つのプロモーターが、B8R プロモーター、B19R プロモーター、E3L プロモーター、F11L プロモーター、及び/又は B2R プロモーターであり、任意選択的に、前記第 3 のヌクレオチド配列に作動可能に連結された前記少なくとも 1 つのプロモーターが B8R プロモーター及び B19R プロモーターである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の核酸。

30

【請求項 17】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、FLT3L をコードする前記第 3 のヌクレオチド配列を含む前記第 3 の導入遺伝子を含み、前記第 3 のヌクレオチド配列が、前記第 3 のヌクレオチド配列と隣接する内因性ワクシニアウイルス遺伝子と同じ方向にある、請求項 1 ~ 6 及び 16 のいずれか一項記載の核酸。

【請求項 18】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、FLT3L をコードする前記第 3 のヌクレオチド配列を含む前記第 3 の導入遺伝子を含み、(i) 前記 FLT3L が、配列番号 213 に記載されるアミノ酸配列を含み、及び/または、(ii) 前記第 3 のヌクレオチド配列が配列番号 216 に記載される配列を含むか、もしくは配列番号 216 に記載される、請求項 1 ~ 6 及び 16 ~ 17 のいずれか 1 項記載の核酸。

40

【請求項 19】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、FLT3L をコードする前記第 3 のヌクレオチド配列を含む前記第 3 の導入遺伝子を含み、前記第 3 の導入遺伝子が、(a) 前記部分 C2L と F3L ワクシニア遺伝子との間に存在し、(b) 前記 B8R 遺伝子における前記欠失の遺伝子座に存在し、または (c) 前記部分 C2L と F3L ワクシニア遺伝子との間に存在する、請求項 1 ~ 6 及び 16 ~ 18 のいずれか 1 項記載の核酸。

【請求項 20】

前記組換えワクシニアウイルスゲノムが、機能的チミジンキナーゼ (TK) 遺伝子または

50

機能的ヘマグルチニン（HA）遺伝子を含み、または、リボヌクレオチドレダクターゼ遺伝子欠失を含まない、請求項 1～19 のいずれか 1 項記載の核酸。

【請求項 21】

請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の組換えワクシニアウイルスゲノムを含む核酸を含む、ウイルス。

【請求項 22】

請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の核酸、または、請求項 21 に記載のウイルスを含む、パッケージング細胞株。

【請求項 23】

請求項 21 に記載のウイルスと、生理学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

10

【請求項 24】

キットであって、

（a）請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の核酸、及び、宿主細胞において前記核酸を発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書；

（b）請求項 21 に記載のウイルス、及び、宿主細胞において前記ウイルスを発現するように前記キットの使用者に指示する添付文書；または、

（c）請求項 21 に記載のウイルス、及び、がんを有する哺乳動物患者に治療有効量の前記ウイルスを投与し、それによって前記がんを治療するように使用者に指示する添付文書を含む、前記キット。

【請求項 25】

哺乳動物患者においてがんを治療するための医薬組成物であって、治療有効量の請求項 21 に記載のウイルスを含み、任意選択的に、前記哺乳動物患者がヒト患者である、前記医薬組成物。

20

【請求項 26】

前記がんが、白血病、リンパ腫、肝臓癌、骨癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胃腸癌、乳癌、心臓癌、子宮頸癌、子宮癌、頭頸部癌、胆嚢癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、眼癌、黒色腫、膵臓癌、前立腺癌、大腸癌、精巣癌、ならびに喉癌からなる群から選択される、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

（A）免疫チェックポイント阻害剤であって、任意選択的に、前記免疫チェックポイント阻害剤が、OX40リガンド、ICOSリガンド、抗CD47抗体またはその抗原結合断片、抗CD40/CD40L抗体またはその抗原結合断片、抗LAG3抗体またはその抗原結合断片、抗CTLA-4抗体またはその抗原結合断片、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片、抗PD1抗体またはその抗原結合断片、及び抗TIM-3抗体またはその抗原結合断片からなる群から選択され、さらに任意選択的に、前記免疫チェックポイント阻害剤が、抗PD1抗体もしくはその抗原結合断片である、免疫チェックポイント阻害剤；

30

（B）インターロイキンであって、任意選択的に、前記インターロイキンが、IL-1アルファ、IL-1ベータ、IL-2、IL-4、IL-7、IL-10、IL-12 p35、IL-12 p40、IL-12 p70、IL-15、IL-18、IL-21、及びIL-23からなる群から選択され、さらに任意選択的に、前記インターロイキンが膜結合である、インターロイキン；

40

（C）インターフェロンであって、任意選択的に、前記インターフェロンが、IFN-アルファ、IFN-ベータ、IFN-デルタ、IFN-イプシロン、IFN-タウ、IFN-オメガ、IFN-ゼータ、及びIFN-ガンマからなる群から選択されインターフェロン；あるいは、

（D）サイトカインであって、任意選択的に、前記サイトカインが、（i）TNFスーパーファミリーメンバータンパク質であり、さらに任意選択的に、前記TNFスーパーファミリーメンバータンパク質が、TRAIL、Fasリガンド、LIGHT（TNFSF-14）、TNF-アルファ、及び4-1BBリガンドからなる群から選択され、または、

50

( i i ) G M - C S F、 F l t 3 リガンド、 C D 4 0 リガンド、 T G F - ベータ、 V E G F - R 2、 及び c K i t からなる群から選択される、 サイトカイン と組み合わせて使用される、 請求項 2 5 又は 2 6 に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50