

【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30年8月16日(2018.8.16)

【公表番号】特表2017-522025(P2017-522025A)

【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2017-502212(P2017-502212)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

A 6 1 K 35/768 (2015.01)

A 6 1 K 35/765 (2015.01)

A 6 1 K 35/763 (2015.01)

A 6 1 K 35/761 (2015.01)

A 6 1 K 35/766 (2015.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 7/01 Z N A

A 6 1 K 35/768

A 6 1 K 35/765

A 6 1 K 35/763

A 6 1 K 35/761

A 6 1 K 35/766

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/16

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月6日(2018.7.6)

【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】

ゲノム内に挿入された、1つ以上の免疫チェックポイントモジュレーターをコードする核酸分子を含んでなる、腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項 2】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、レオウイルス、セネカバレーウイルス(SVV)、水泡性

口炎ウイルス（VSV）、ニューカッスル病ウイルス（NDV）、単純ヘルペスウイルス（HSV）、麻疹ウイルス、レトロウイルス、インフルエンザウイルス、シンビスウイルス、ボックスウイルスおよびアデノウイルスからなる群から選択される、請求項1に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項3】

前記ボックスウイルスが、ワクシニアウイルスであって、具体的には、エルストリー（Elstree）株、ワイエス（Wyeth）株、コペンハーゲン（Copenhagen）株およびウエスタンリザーブ（Western Reserve）株からなる群から選択されるワクシニアウイルスである、請求項2に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項4】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、J2Rウイルス性遺伝子中の不活性化突然変異に起因するチミジンキナーゼ（TK）の欠損を有するワクシニアウイルスである、請求項3に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項5】

前記ウイルスが、ウイルス性I4L遺伝子および/またはF4L遺伝子中の不活性化突然変異に起因するリボヌクレオチドレダクターゼ（RR）の欠損を有するワクシニアウイルスである、請求項3または4に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項6】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、ウイルス性ゲノム内に挿入された少なくとも1つの治療遺伝子をさらに含んでなる、請求項1～5のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項7】

前記治療遺伝子が、自殺遺伝子産物をコードする遺伝子および免疫刺激性タンパク質をコードする遺伝子からなる群から選択される、請求項6に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項8】

前記自殺遺伝子が、シトシンデアミナーゼ（CDase）活性、チミジンキナーゼ活性、ウラシルホスホリボシルトランスフェラーゼ（UPRTase）活性、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ活性およびチミジレートキナーゼ活性を有するタンパク質をコードする遺伝子からなる群から選択される、請求項7に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項9】

前記自殺遺伝子産物が、CDase活性およびUPRTase活性を有し、かつ好ましくは、codA::upp、FCY1::FUR1およびFCY1::FUR1[デルタ]105（FCU1）およびFCU1～8ポリペプチドからなる群から選択される、請求項8に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項10】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、TK活性およびRR活性の両方を欠損しているワクシニアウイルスであって、かつそのゲノム内に挿入された治療用FCU1自殺遺伝子を含んでなる、請求項8または9に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項11】

前記免疫刺激性タンパク質が、インターロイキンまたはコロニー刺激性因子、特に好ましくはGM-CSFである、請求項7に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項12】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、TK活性を欠損しているワクシニアウイルスであって、かつそのゲノム内に挿入された治療用ヒトGM-CSFを含んでなる、請求項11に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項13】

前記1つ以上の免疫チェックポイントモジュレーターが、ペプチドリガンド、天然受容体の可溶性ドメイン、RNAi、アンチセンス分子、抗体およびタンパク質骨格からなる群から選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項14】

前記1つ以上の免疫チェックポイントモジュレーターが、阻害性免疫チェックポイント

、具体的には、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、LAG 3、Tim 3、BTLA および CTLA 4 のいずれかによって媒介されたものの活性と少なくとも部分的に拮抗する、請求項 13 に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項 15】

前記 1 つ以上の免疫チェックポイントモジュレーターが、ヒト PD - 1 に特異的に結合する抗体、具体的には、ニボルマブ (Nivolumab)、ペンブロリズマブ (Pembrolizumab) およびピディリズマブ (pidilizumab) からなる群から選択される抗 PD - 1 抗体を含んでなる、請求項 14 に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項 16】

前記 1 つ以上の免疫チェックポイントモジュレーターが、ヒト PD - L 1 に特異的に結合する抗体、具体的には、MPDL 3280A および BMS - 936559 からなる群から選択される抗 PD - L 1 抗体を含んでなる、請求項 14 に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項 17】

前記 1 つ以上の免疫チェックポイントモジュレーターが、ヒト CTLA - 4 に特異的に結合する抗体、具体的には、イピリムマブ (ipilimumab)、トレメリムマブ (tremelimumab) および一本鎖抗 CTLA 4 抗体からなる群から選択される抗 CTLA 4 抗体を含んでなる、請求項 14 に記載の腫瘍溶解性ウイルス。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルスの有効量および薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 19】

約  $10^7$  pfu ~ 約  $5 \times 10^9$  pfu の前記腫瘍溶解性ウイルスを含んでなる、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

非経口投与用に製剤化された、請求項 18 または 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

増殖性疾患の治療のための、請求項 18 ~ 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記増殖性疾患が、癌、および好ましくは、黒色腫、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、大腸癌、肺癌および肝臓癌からなる群から選択される癌である、請求項 21 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 23】

前記腫瘍溶解性ウイルスが、静脈内または腫瘍内の経路によって投与される、請求項 21 または 22 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 24】

約 1 または 2 週間間隔で、 $10^8$  または  $10^9$  pfu の腫瘍溶解性ウイルスを 2 ~ 5 回静脈内投与または腫瘍内投与することを含んでなる、請求項 23 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 25】

プロドラッグおよび / または抗癌治療において効果的な物質の投与をさらに含んでなる、請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 26】

増殖性疾患の治療のための医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の腫瘍溶解性ウイルスの使用。