

【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26年2月20日(2014.2.20)

【公表番号】特表2013-516454(P2013-516454A)

【公表日】平成25年5月13日(2013.5.13)

【年通号数】公開・登録公報2013-023

【出願番号】特願2012-547585(P2012-547585)

【国際特許分類】

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月27日(2013.12.27)

【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】

その必要がある対象において固体腫瘍を治療するための、非複製型アデノウイルスベクターの治療的有効量を含む薬学的組成物であって、該ベクターが、マウスプレプロエンドセリンプロモーターに転写的に連結されたfasキメラ導入遺伝子を含むポリヌクレオチドを含み、該治療的有効量が少なくとも 1×10^8 ウイルス粒子である、薬学的組成物。

【請求項2】

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^9 ～約 1×10^{16} ウイルス粒子または少なくとも約 1×10^{11} ～約 1×10^{13} ウイルス粒子である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記治療的有効量が少なくとも約 3×10^{12} ウイルス粒子または少なくとも約 1×10^{13} ウイルス粒子である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記fasキメラ導入遺伝子が、SEQ ID NO:2に示される配列、SEQ ID NO:3に示される配列またはSEQ ID NO:4に示される配列を含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記マウスプレプロエンドセリンプロモーターが、
SEQ ID NO:6に示される配列またはその相補的配列、
SEQ ID NO:8に示される配列またはその相補的配列、
SEQ ID NO:7に示される配列またはその相補的配列、
SEQ ID NO:13に示される配列、
SEQ ID NO:12に示される配列、または

SEQ ID NO:5に示される配列

を含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記非複製型アデノウイルスベクターがアデノウイルス5型ベクターである、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記アデノウイルスベクターがSEQ ID NO:9または10に示されるポリヌクレオチド配列を含む、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記固形腫瘍が癌である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記固形腫瘍が原発腫瘍または転移性腫瘍である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記アデノウイルスベクターが全身投与に適している、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記ベクターが、関節内投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、注入、経口投与、直腸投与、経鼻投与、および吸入からなる群より選択される経路による全身投与に適している、請求項10記載の薬学的組成物。

【請求項12】

少なくとも2回の別個の全身投与での前記アデノウイルスベクターの投与に適している、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項13】

アデノウイルスベクターの前記治療的有効量が、前記腫瘍の血管形成を阻害するまたは前記腫瘍の成長を阻害する、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項14】

前記固形腫瘍が、甲状腺癌または神経内分泌癌である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項15】

SEQ ID NO:9または10に示されるポリヌクレオチド配列を含む非複製型アデノウイルスベクターのウイルス粒子の単位投薬量と、アデノウイルスの投与についての説明とを含む、その必要がある対象において固形腫瘍を治療するためのキットであって、該非複製型アデノウイルスベクターが静脈内投与用に製剤化されている、キット。

【請求項16】

前記対象が、化学療法剤をさらに投与されるのに適している、請求項1～14のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項17】

前記化学療法剤が、前記ウイルス粒子による治療の前に、前記ウイルス粒子による治療と同時に、または前記ウイルス粒子による治療の後に投与されるのに適している、請求項16記載の薬学的組成物。

【請求項18】

SEQ ID NO:9に示されるポリヌクレオチド配列を含むアデノウイルスベクター。

【請求項19】

SEQ ID NO:10に示されるポリヌクレオチド配列を含むアデノウイルスベクター。

【請求項20】

請求項18または19に記載のアデノウイルスベクターおよび薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0448

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0448】

評価は、以下の表11のスケジュールにしたがい行う。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0449

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0449】

(表11) 評価スケジュール

	スクリーニング (D ₀ から≤2週間)	D ₀ 投与前 投与当日	投与後の フォロー アップ (D _{≤1})	4±1 日目	1週 ± 1日目	2週 ± 1日目	4 および 8週 ±3日目	12週 ±3 日目	20、28、 36、44、 52週 ±3日目 ¹⁰	F/U 11
参加基準	X									
除外基準	X									
病歴	X									
インフォームドコンセント	X									
妊娠試験 ¹	X									
身体検査ECG	X							X		
生命兆候 ²	X	X	X				X	X	X	
血液学 ³	X	X		X	X	X	X	X	X	
化学 ⁴	X	X		X	X	X	X	X	X ¹²	
HIV, HBV, HCV	X									
尿検査 ⁵	X	X			X	X	X	X	X	
ECG	X							X		
薬物注入		X								
抗体 ⁶		X	X		X	X	X	X	X	
分布 ⁷		X	X	X	X	X	X			
併用薬	X	X					X	X	X	X
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X
腫瘍測定 ⁸	X						X	X	XX	
腫瘍マーカー ⁹	X						X	X	XX	

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0052

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0052】

他に定義されない限り、本明細書において使用される技術用語および／または科学用語は、全て、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同一の意味を有する。本明細書に記載されたものに類似しているかまたは等価である方法および材料が、本発明の態様の実施または試行において使用され得るが、例示的な方法および／または材料が以下に記載される。矛盾する場合には、定義を含む本特許明細書が適用されるであろう。さらに、材料、方法、および例は、例示的なものに過ぎず、必ずしも限定的なものではない。

[本発明1001]

その必要がある対象において固形腫瘍を治療する方法であって、非複製型アデノウイルスベクターの治療的有効量を該対象に投与する工程を含み、該ベクターが、マウスプレブ

ロエンドセリンプロモーターに転写的に連結されたfasキメラ導入遺伝子を含むポリヌクレオチドを含み、該治療的有効量が少なくとも 1×10^8 ウイルス粒子である、方法。

[本発明1002]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^9 ～約 1×10^{16} ウイルス粒子である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{11} ～約 1×10^{13} ウイルス粒子である、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記治療的有効量が少なくとも約 3×10^{12} ウイルス粒子である、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{13} ウイルス粒子である、本発明1001の方法。

[本発明1006]

前記fasキメラ導入遺伝子が、SEQ ID NO:2に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1001の方法。

[本発明1007]

前記fasキメラ導入遺伝子が、SEQ ID NO:3に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1001の方法。

[本発明1008]

前記fasキメラ導入遺伝子が、SEQ ID NO:4に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1001の方法。

[本発明1009]

前記マウスプレエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:6に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1001の方法。

[本発明1010]

前記マウスプレエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:8に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記マウスプレエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:7に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1001の方法。

[本発明1012]

前記マウスプレエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:13に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1001の方法。

[本発明1013]

前記マウスプレエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:12に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1001の方法。

[本発明1014]

前記マウスプレエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:5に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドをさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1015]

前記非複製型アデノウイルスベクターがアデノウイルス5型ベクターである、本発明1001の方法。

[本発明1016]

前記アデノウイルスベクターがSEQ ID NO:9または10に示される核酸配列を含む、本発明1001の方法。

[本発明1017]

前記固形腫瘍が癌である、本発明1001の方法。

[本発明1018]

前記固形腫瘍が原発腫瘍である、本発明1001の方法。

[本発明1019]

前記固形腫瘍が転移性腫瘍である、本発明1001の方法。

[本発明1020]

前記アデノウイルスベクターが全身投与される、本発明1001の方法。

[本発明1021]

前記ベクターが、関節内投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、注入、経口投与、直腸投与、経鼻投与、および吸入からなる群より選択される経路によって全身投与される、本発明1020の方法。

[本発明1022]

少なくとも2回の別個の全身投与で前記アデノウイルスベクターを投与する工程を含む、本発明1001の方法。

[本発明1023]

投与後少なくとも約4日目に前記対象の血中に前記アデノウイルスが検出される、本発明1001の方法。

[本発明1024]

血清抗アデノウイルス抗体の量が前記投与後に増加し、かつ投与後少なくとも約21日前に前記対象の血中に前記アデノウイルスが検出される、本発明1001の方法。

[本発明1025]

その必要がある対象において固形腫瘍を治療する方法であって、マウスプレプロエンドセリンプロモーターに転写的に連結されたfasキメラ導入遺伝子を含むポリヌクレオチドを含む非複製型アデノウイルスベクターの治療的有効量を該対象に投与する工程を含み、該アデノウイルスベクターがSEQ ID NO:9または10に示される核酸配列を含む、方法。

[本発明1026]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^8 ~ 約 1×10^{16} ウイルス粒子である、本発明1025の方法。

[本発明1027]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{11} ~ 約 1×10^{13} ウイルス粒子である、本発明1025の方法。

[本発明1028]

前記治療的有効量が少なくとも約 3×10^{12} ウイルス粒子である、本発明1025の方法。

[本発明1029]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{13} ウイルス粒子である、本発明1025の方法。

[本発明1030]

前記固形腫瘍が癌である、本発明1025の方法。

[本発明1031]

前記固形腫瘍が転移性腫瘍である、本発明1025の方法。

[本発明1032]

前記固形腫瘍が原発腫瘍である、本発明1025の方法。

[本発明1033]

前記アデノウイルスベクターが全身投与される、本発明1025の方法。

[本発明1034]

前記ベクターが、関節内投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、注入、経口投与、直腸投与、経鼻投与、および吸入からなる群より選択される経路によって全身投与される、本発明1033の方法。

[本発明1035]

1回目の投与および少なくとも2回目の追加投与で前記アデノウイルスベクターを投与する工程を含む、本発明1025の方法であって、1回目の投与が、前記対象において抗Ad5抗体を誘導するのに十分であり、かつ1回目の投与と少なくとも2回目の投与の間の時間が、該対象における抗Ad5抗体形成のために十分である、方法。

[本発明1036]

投与後少なくとも約4日目に対象の血中でアデノウイルスが検出される、本発明1025の

方法。

[本発明1037]

血清抗アデノウイルス抗体の量が前記投与後に増加し、かつ投与後少なくとも約21日目に前記対象の血中でアデノウイルスが検出される、本発明1036の方法。

[本発明1038]

その必要がある対象において固形腫瘍を治療する方法であって、マウスプレプロエンドセリンプロモーターに転写的に連結されたfasキメラ導入遺伝子を含むポリヌクレオチドを含む非複製型アデノウイルスベクターの治療的有効量を、少なくとも2回の別個の投与で該対象に投与する工程を含み、該投与が、該対象において該アデノウイルスベクターに対する抗体の用量依存性の増加を誘導しない、方法。

[本発明1039]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^8 ~ 約 1×10^{16} ウィルス粒子である、本発明1038の方法。

[本発明1040]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{11} ~ 約 1×10^{13} ウィルス粒子である、本発明1038の方法。

[本発明1041]

前記治療的有効量が少なくとも約 3×10^{12} ウィルス粒子である、本発明1038の方法。

[本発明1042]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{13} ウィルス粒子である、本発明1038の方法。

[本発明1043]

前記fasキメラ導入遺伝子が、SEQ ID NO:2に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1038の方法。

[本発明1044]

前記fasキメラ導入遺伝子が、SEQ ID NO:3に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1038の方法。

[本発明1045]

前記fasキメラ導入遺伝子が、SEQ ID NO:4に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1038の方法。

[本発明1046]

前記マウスプレプロエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:6に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1038の方法。

[本発明1047]

前記マウスプレプロエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:8に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1038の方法。

[本発明1048]

前記マウスプレプロエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:7に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1038の方法。

[本発明1049]

前記マウスプレプロエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:13に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1038の方法。

[本発明1050]

前記マウスプレプロエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:12に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む、本発明1038の方法。

[本発明1051]

前記マウスプレプロエンドセリンプロモーターが、SEQ ID NO:5に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドをさらに含む、本発明1038の方法。

[本発明1052]

前記非複製型アデノウイルスベクターがアデノウイルス5型ベクターである、本発明1038の方法。

[本発明1053]

前記アデノウイルス5型ベクターがSEQ ID NO:9または10に示される核酸配列を含む、本発明1038の方法。

[本発明1054]

前記固体腫瘍が癌である、本発明1038の方法。

[本発明1055]

前記固体腫瘍が原発腫瘍である、本発明1038の方法。

[本発明1056]

前記固体腫瘍が転移性腫瘍である、本発明1038の方法。

[本発明1057]

前記アデノウイルスベクターが全身投与される、本発明1038の方法。

[本発明1058]

前記ベクターが、関節内投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、注入、経口投与、直腸投与、経鼻投与、および吸入からなる群より選択される経路によって全身投与される、本発明1038の方法。

[本発明1059]

投与後少なくとも約4日目に前記対象の血中に前記アデノウイルスが検出される、本発明1038の方法。

[本発明1060]

血清抗アデノウイルス抗体の量が前記投与後に増加し、かつ投与後少なくとも約21日に前記対象の血中でアデノウイルスが検出される、本発明1059の方法。

[本発明1061]

その必要がある対象において固体腫瘍を治療する方法であって、SEQ ID NO:9または10に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む非複製型アデノウイルスベクターを 3×10^{12} または 1×10^{12} ウイルス粒子の単回静脈内投与量で該対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1062]

前記固体腫瘍が癌性腫瘍である、本発明1061の方法。

[本発明1063]

前記固体腫瘍が原発腫瘍である、本発明1061の方法。

[本発明1064]

前記固体腫瘍が転移性腫瘍である、本発明1061の方法。

[本発明1065]

前記投与量のアデノウイルスベクターの投与が、前記腫瘍の血管形成を阻害する、本発明1061の方法。

[本発明1066]

前記投与量のアデノウイルスベクターの投与が、前記腫瘍の成長を阻害する、本発明1061の方法。

[本発明1067]

投与後少なくとも約4日目に前記対象の血中に前記アデノウイルスが検出される、本発明1061の方法。

[本発明1068]

前記対象が、治療前の抗アデノウイルス抗体レベルと比較して上昇した血清抗アデノウイルス抗体を有し、かつ、投与後少なくとも約21日に該対象の血中に前記アデノウイルスが検出される、本発明1067の方法。

[本発明1069]

その必要がある対象において甲状腺癌を治療する方法であって、SEQ ID NO:9または10に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む非複製型アデノウイルスベクターを 3×10^{12} または 1×10^{13} ウイルス粒子の単回静脈内投与量で該対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1070]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{13} ウイルス粒子である、本発明1069の方法。

[本発明1071]

その必要がある対象において神経内分泌癌を治療する方法であって、SEQ ID NO:9または10に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む非複製型アデノウイルスベクターを 3×10^{12} または 1×10^{13} ウイルス粒子の単回静脈内投与量で該対象に投与する工程を含む、方法。

[本発明1072]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{13} ウイルス粒子である、本発明1071の方法。

[本発明1073]

SEQ ID NO:9または10に示されるヌクレオチド配列を有するポリヌクレオチドを含む非複製型アデノウイルスベクターのウイルス粒子の単位投薬量と、アデノウイルスの投与についての説明とを含む、その必要がある対象において固形腫瘍を治療するためのキットであって、該非複製型アデノウイルスベクターが静脈内投与用に製剤化されている、キット。

[本発明1074]

前記単位投薬量が約 3×10^{12} ウイルス粒子を含む、本発明1073のキット。

[本発明1075]

前記単位投薬量が少なくとも約 1×10^{13} ウイルス粒子を含む、本発明1073のキット。

[本発明1076]

アデノウイルスベクターを含む治療用組成物を対象に投与する方法であって、治療的有効量の該組成物を、少なくとも2回、該対象に投与する工程を含み、該投与が、該対象において該アデノウイルスベクターに対する抗アデノウイルス抗体の用量依存性の増加を誘導しない、方法。

[本発明1077]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^8 ～約 1×10^{16} ウイルス粒子である、本発明1076の方法。

[本発明1078]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{11} ～約 1×10^{13} ウイルス粒子である、本発明1076の方法。

[本発明1079]

前記治療的有効量が少なくとも約 3×10^{12} ウイルス粒子である、本発明1076の方法。

[本発明1080]

前記治療的有効量が少なくとも約 1×10^{13} ウイルス粒子である、本発明1076の方法。

[本発明1081]

投与後少なくとも約4日目に前記対象の血中に前記アデノウイルスが検出される、本発明1076の方法。

[本発明1082]

血清抗アデノウイルス抗体の量が投与後に増加し、かつ投与後少なくとも約21日目に前記対象の血中でアデノウイルスが検出される、本発明1081の方法。

[本発明1083]

前記対象が、前記非複製型アデノウイルスベクターの前記ウイルス粒子による治療に加えて、化学療法剤をさらに投与されている、本発明1001～1072のいずれかの方法。

[本発明1084]

前記化学療法剤が前記ウイルス粒子による治療の前に投与される、本発明1083の方法。

[本発明1085]

前記化学療法剤が前記ウイルス粒子による治療と同時に投与される、本発明1083の方法。

[本発明1086]

前記化学療法剤が前記ウイルス粒子による治療の後に投与される、本発明1083の方法。

[本発明1087]

前記化学療法剤がスニチニブである、本発明1083の方法。