

【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3年7月29日(2021.7.29)

【公表番号】特表2020-517272(P2020-517272A)

【公表日】令和2年6月18日(2020.6.18)

【年通号数】公開・登録公報2020-024

【出願番号】特願2019-557431(P2019-557431)

【国際特許分類】

C 1 2 N	7/01	(2006.01)
C 1 2 N	15/86	(2006.01)
C 1 2 N	15/33	(2006.01)
C 1 2 N	15/19	(2006.01)
C 1 2 N	15/24	(2006.01)
C 1 2 N	15/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/23	(2006.01)
C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 1 2 N	15/864	(2006.01)
C 1 2 N	15/861	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/76	(2015.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/19	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	7/01	Z N A
C 1 2 N	15/86	Z
C 1 2 N	15/33	
C 1 2 N	15/19	
C 1 2 N	15/24	
C 1 2 N	15/28	
C 1 2 N	15/23	
C 1 2 N	15/62	Z
C 1 2 N	15/63	Z
C 1 2 N	15/864	1 0 0 Z
C 1 2 N	15/861	Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	35/76	
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	38/19	

【手続補正書】

【提出日】令和3年4月12日(2021.4.12)

【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】

癌を治療、予防、または改善する方法においての使用のための、組換えファージミド粒子が形質導入された標的腫瘍細胞内で導入遺伝子を発現するための組換えファージミド粒子であって、前記ファージミド粒子が、1つ以上のサイトカインをコードする核酸配列を含む少なくとも1つの導入遺伝子発現力セットを含み、かつそのバクテリオファージゲノムの少なくとも50%を欠くゲノムを含み、前記ファージミド粒子が原核宿主からの前記粒子の形成、パッケージング、または押し出しに必要なそのゲノム中にバクテリオファージ構造遺伝子を欠いており、ファージミド粒子ゲノムがバクテリオファージの複製起点を含み、前記方法が、1つ以上のサイトカインが発現されるように、前記腫瘍細胞に少なくとも隣接して前記核酸配列を送達することを含む、組換えファージミド粒子。

【請求項 2】

前記導入遺伝子発現力セットが、前記腫瘍細胞におけるアポトーシス誘発、内因性抗腫瘍応答を促進するための前記腫瘍細胞の変化、他の治療を促進するための前記腫瘍細胞の変化、または治療を促進するための腫瘍微小環境の変化の効果を有するサイトカインをコードする、請求項1に記載の使用のための組換えファージミド粒子。

【請求項 3】

前記サイトカインが、IL-4、IL-12、IL-15、TNF、TRAIL、IFN-、またはそれらの任意の組み合わせであり、任意選択的に前記サイトカインがIL-15である、請求項1または2に記載の使用のための組換えファージミド粒子。

【請求項 4】

前記サイトカインが、前記サイトカインの発現および/または分泌を増加させるように構成された非内因性シグナルペプチドを含むハイブリッドサイトカインであり、任意選択的に前記非内因性シグナルペプチドが、IL-2シグナルペプチドである、請求項1～3のいずれか1項に記載の使用のための組換えファージミド粒子。

【請求項 5】

前記ハイブリッドサイトカインが、TNFの発現および/または分泌を増加させるように構成されたIL-2シグナルペプチドを含むハイブリッドTNFであり、任意選択的に

i) 前記ハイブリッドTNFが、実質的に配列番号22に示されるアミノ酸配列またはそのフラグメントもしくは変異体を含む；および/または

ii) 前記ハイブリッドTNFが、配列番号23を含む核酸配列またはそのフラグメントもしくは変異体によってコードされている、請求項4に記載の使用のための組換えファージミド粒子。

【請求項 6】

小児脳腫瘍、任意選択的にびまん性内在性橋グリオーマ(DIPG)または髓芽腫の治療、予防、または改善に使用するための、請求項1～5のいずれか1項に記載の使用のための組換えファージミド粒子。

【請求項 7】

原核宿主から組換えファージミド粒子を產生するためのシステムであって、前記システムは、

(i) 原核宿主内に存続するように構成され、1つ以上のサイトカインをコードする核酸配列を含む少なくとも1つの導入遺伝子発現力セット、およびベクターの一本鎖DNAへの複製を可能にするためのパッケージングシグナルを含む、第1のベクター；ならびに

(ii) 前記一本鎖DNAのパッケージングに必要な構造タンパク質をコードする核酸を含み、前記原核宿主からの組換えファージミド粒子を形成させおよび押し出させる第2のベクター

を含む、システム。

## 【請求項 8】

原核宿主から組換えファージミド粒子を產生するための方法であって、前記方法が、

i ) 前記原核宿主内に存続するように構成され、1つ以上のサイトカインをコードする核酸配列を含む少なくとも1つの導入遺伝子発現力セット、およびベクターの一本鎖DNAへの複製を可能にするためのパッケージングシグナルを含む第1のベクターを、原核宿主細胞に導入すること；

i i ) バクテリオファージ構造タンパク質をコードする核酸を含むヘルパーファージを前記宿主に導入すること；ならびに

i i i ) 前記原核宿主から組換えファージミド粒子を形成して押し出すように、前記一本鎖DNAが前記構造タンパク質によってパッケージングされることをもたらす条件下で前記宿主を培養する

ことを含む、方法。

## 【請求項 9】

原核宿主から組換えファージミド粒子を產生するための方法であって、前記方法が、

i ) ( a ) 前記原核宿主内に存続するように構成され、1つ以上のサイトカインをコードする核酸配列を含む少なくとも1つの導入遺伝子発現力セット、およびベクターの一本鎖DNAへの複製を可能にするためのパッケージングシグナルを含む、第1のベクター、ならびに ( b ) 前記一本鎖DNAのパッケージングに必要な構造タンパク質をコードする核酸を含む、第2のベクターを、原核宿主細胞に導入すること；ならびに

i i ) 前記原核宿主から組換えファージミド粒子を形成して押し出すように、前記一本鎖DNAが前記構造タンパク質によってパッケージングされることをもたらす条件下で前記宿主を培養する

ことを含む、方法。

## 【請求項 10】

組換えファージミド粒子が形質導入された標的腫瘍細胞内で導入遺伝子を発現するための組換えファージミド粒子であって、前記ファージミド粒子が、1つ以上のサイトカインをコードする核酸配列を含む少なくとも1つの導入遺伝子発現力セットを含み、かつそのバクテリオファージゲノムの少なくとも50%を欠くゲノムを含み、前記ファージミド粒子が原核宿主からの前記粒子の形成、パッケージング、または押し出しに必要なそのゲノム中にバクテリオファージ構造遺伝子を欠いており、ファージミド粒子ゲノムがバクテリオファージの複製起点を含み、さらに、使用時に、前記粒子が、1つ以上のサイトカインが発現されるように、前記腫瘍細胞に少なくとも隣接して前記核酸配列を送達するように構成され、前記サイトカインが、IL-4、IL-12、IL-15、TRAIL、IFN-、ハイブリッドTNFのうちのいずれか1つ、またはそれらの任意の組み合わせであり、任意選択的に前記サイトカインがIL-15である、組換えファージミド粒子。

## 【請求項 11】

請求項10に記載の組換えファージミド粒子、および薬学的に許容されるビヒクルを含む、医薬組成物。

## 【請求項 12】

治療または診断に使用するための、請求項10に記載の組換えファージミド粒子。

## 【請求項 13】

請求項10に記載の、もしくは請求項1～6および12のいずれか1項に記載の使用のための組換えファージミド粒子、または請求項11に記載の医薬組成物であって、

i ) 前記ファージミド粒子が、前記導入遺伝子発現力セットを前記標的腫瘍細胞に送達するように構成される；

i i ) 前記組換えファージミド粒子の前記ゲノムが、一本鎖DNAへの前記ファージミドゲノムの複製を可能にするためのパッケージングシグナルを含み、これに続いて、原核宿主内の前記ファージミド粒子にパッケージングされ得、任意選択的に前記パッケージングシグナルが、複製起点、任意選択的にF1 oriを含む；

i i i ) 前記組換えファージミド粒子の前記ゲノムが、原核宿主内への二本鎖ベクタ

ーの複製を可能にするための複製起点、任意選択的に p U C o r i を含む；  
 i v ) 前記組換えファージミド粒子の前記ゲノムが、宿主ゲノムへの標的化された組込みに好ましい、1つ以上のDNA配列を含む；  
 v ) 前記少なくとも1つの導入遺伝子発現力セットが、ウイルス導入遺伝子発現力セットを含む；および/または  
 v i ) 前記粒子が複数の導入遺伝子発現力セットを含む、組換えファージミド粒子または医薬組成物。

【請求項14】

請求項10もしくは13に記載の、もしくは請求項1～6および12のいずれか1項に記載の使用のための粒子、または請求項11に記載の医薬組成物であって、  
 i ) 前記少なくとも1つの導入遺伝子発現力セットが、哺乳動物のウイルス導入遺伝子発現力セットを含む；  
 i i ) 前記導入遺伝子発現力セットが、プロモーター、前記発現された物質に付着可能なポリAテールをコードするための核酸、ならびに左および/または右末端逆位反復配列(ITSR)または左および/または右末端長反復配列(LTR)のいずれかからなる群から選択される、前記標的細胞における前記核酸の発現に必要とされる1つ以上の機能的要素を含む；  
 i i i ) 前記少なくとも1つの導入遺伝子発現力セットが、レンチウイルス導入遺伝子発現力セットを含む；  
 i v ) 前記少なくとも1つの導入遺伝子発現力セットが、アデノ随伴ウイルス(ADV)導入遺伝子発現力セットを含む；  
 v ) 前記導入遺伝子発現力セットが、前記標的細胞または組織において治療的または工業的有用性を有する、物質をコードする核酸をさらに含み、任意選択的に、前記核酸によってコードされる前記物質がポリペプチドまたはタンパク質である；  
 v i ) 前記組換えファージミド粒子が、1つ以上のカプシドマイナーコートタンパク質を含み、任意選択的に、前記組換えファージミド粒子が、前記粒子の前記標的腫瘍細胞への送達を可能にするための細胞標的化リガンドをディスプレイするように構成されるpIIカプシドマイナーコートタンパク質を含む；  
 v i i ) 前記組換えファージミド粒子が、1つ以上のカプシドメジャーコートタンパク質を含み、任意選択的に、前記組換えファージミド粒子が、その上に外来ペプチドをディスプレイするように構成される少なくとも1つのpVIIカプシドメジャーコートタンパク質を含む；および/または  
 v i i i ) 前記組換えファージミド粒子が、正味の正電荷を有する複合体を形成するようにカチオン性ポリマーと組み合わされ、任意選択的に、前記カチオン性ポリマーが、キトサン；ポリ-D-リジン(PDL)；ジエチルアミノエチル(DEAE)；ジエチルアミノエチル-デキストラン(DEAE.DEX)；ポリエチレンイミン(PEI)；ポリブレン；硫酸プロタミン；5およびカチオン性脂質からなる群から選択される、粒子または医薬組成物。

【請求項15】

請求項10、13もしくは14に記載の、もしくは請求項1～6および12のいずれか1項に記載の使用のための粒子、または請求項11に記載の医薬組成物であって、  
 a. 前記組換えファージミド粒子の前記ゲノムが、それが由来する前記バクテリオファージゲノムの少なくとも60%、70%、もしくは少なくとも80%を欠いている、  
 b. 前記組換えファージミド粒子の前記ゲノムが、それが由来する前記バクテリオファージゲノムの少なくとも90%、95%、もしくは少なくとも99%を欠いている、または  
 c. 前記ファージミド粒子が、カプシドタンパク質をコードするバクテリオファージゲノム構造遺伝子を欠いている、粒子または医薬組成物。