

【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】令和6年6月19日(2024.6.19)

【国際公開番号】WO2021/239471

【公表番号】特表2023-527083(P2023-527083A)

【公表日】令和5年6月26日(2023.6.26)

【年通号数】公開公報(特許)2023-118

【出願番号】特願2022-573287(P2022-573287)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 38/02(2006.01)

A 6 1 K 48/00(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/37(2006.01)

C 1 2 N 15/40(2006.01)

C 1 2 N 1/15(2006.01)

C 1 2 N 1/19(2006.01)

C 1 2 N 1/21(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 N 7/01(2006.01)

10

20

【F I】

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 48/00

C 1 2 N 15/62 Z Z N A

C 1 2 N 15/37

C 1 2 N 15/40

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 7/01

30

40

【手続補正書】

【提出日】令和6年6月11日(2024.6.11)

【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】

50

【請求項 1】

がんの治療を必要とする患者における、がんの治療方法に用いる、ヒトパピローマウイルス株 16 (HPV 16) E7/E6 の融合タンパク質をコードする 2 つの S セグメントを含む組み換え複製可能 3 セグメントアレナウイルス粒子を、有効量で含む医薬組成物であって、該有効量が 5×10^6 または 5×10^7 複製可能ウイルスフォーカス形成単位 (RCV FFU) である、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記治療方法が、前記患者に、前記有効量の組み換え複製可能 3 セグメントアレナウイルス粒子を投与することを含み、前記投与が、

(i) 静脈内注射；

10

(ii) 腫瘍内注射；または

(iii) 腫瘍内注射及びその後の静脈内注射によるものであり；

任意で (i) において：

(ia) 該静脈内注射が、2 週間毎、3 週間毎、4 週間毎、5 週間毎、6 週間毎、7 週間毎、もしくは 8 週間毎の頻度で投与される；及び/もしくは

(ib) 該静脈内注射が、例えば 2、3、4、5、または 6 回の限定されたサイクル数で投与される；または

(ic) 該静脈内注射が継続的なものであり、任意で：

該静脈内注射が継続的なものであり、まず高頻度で、続いて低頻度で投与される；または

20

該静脈内注射が継続的なものであり、まず 3 週間毎の頻度で、続いて 6 週間毎の頻度で投与される；または

該静脈内注射が継続的なものであり、まず、4 サイクルは 3 週間毎の頻度で、続いて、その後のサイクルは 6 週間毎の頻度で投与される；

請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記組み換え複製可能 3 セグメントアレナウイルス粒子が：

(i) リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) に由来し、任意で、該 LCMV が、M P 株、WE 株、アームストロング株、アームストロングクローン 13 株、もしくは、内因性 LCMV クローン 13 糖タンパク質の代わりに、LCMV 株 WE の糖タンパク質を発現する LCMV クローン 13 株である；

30

(ii) ピチンデウイルス (PICV) に由来し、任意で、該 PICV が、株 Munchique Co An 4763 単離物 P18、もしくは P2 株である；または

(iii)

コンストラクト 1 を含み、コンストラクト 1 は LCMV ベースであり、E7 及び E6 の発がん能を妨げる 5 つのアミノ酸変異を有する HPV 16 E7/E6 の融合タンパク質をコードする 2 つの S セグメント及び 1 つの L セグメントを含有する、及び/もしくは

コンストラクト 2 を含み、コンストラクト 2 は PICV ベースであり、E7 及び E6 の発がん能を妨げる 5 つのアミノ酸変異を有する HPV 16 E7/E6 の融合タンパク質をコードする 2 つの S セグメント及び 1 つの L セグメントを含有する；

40

請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記治療方法が、前記患者に、有効量の前記コンストラクト 1 を投与することを含み、

(i) 該有効量が 5×10^6 RCV FFU であり、かつコンストラクト 1 が 3 週間毎の頻度で投与される；または

(ii) 該有効量が 5×10^6 または 5×10^7 RCV FFU であり、かつコンストラクト 1 が、4 サイクルは 3 週間毎の頻度で、続いて、6 週間毎の頻度の継続的サイクルで静脈内投与される；または

(iii) 該有効量が 5×10^6 または 5×10^7 RCV FFU であり、かつコンストラクト 1 が、4 サイクルは 3 週間毎の頻度で、続いて、6 週間毎の頻度の継続的サイクル

50

で静脈内投与される；かつ該治療方法は、該患者に、200mgのペムプロリズマブを3週間毎の頻度で静脈内投与する、または、400mgのペムプロリズマブを6週間毎の頻度で静脈内投与することをさらに含む；または

(iv) 該有効量が 5×10^6 または 5×10^7 RCV FFUであり、かつコンストラクト1が、3サイクルは3週間毎の頻度で静脈内投与され、かつ該治療方法は3サイクル後に終了する；

請求項1～3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

がんの治療を必要とする患者における、がんの治療方法に用いる、組み換え複製可能3セグメントアレナウイルス粒子を含む医薬組成物であって、該アレナウイルス粒子はHPV16 E7/E6の融合タンパク質をコードする2つのSセグメントを含み、該治療方法が、1つ以上のセッションを含み、各セッションが：

(a) 該患者に、第1のアレナウイルス種に由来するHPV16 E7/E6の融合タンパク質をコードする2つのSセグメントを含む、有効量の組み換え複製可能3セグメントアレナウイルス粒子を投与することであって、該有効量が 1×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、または 5×10^7 RCV FFUである、前記投与すること；及び

(b) 該患者に、該セッションの半分の時点で、第2のアレナウイルス種に由来するHPV16 E7/E6の融合タンパク質をコードする2つのSセグメントを含む、有効量の組み換え複製可能3セグメントアレナウイルス粒子を投与することであって、該有効量が 1×10^6 、 5×10^6 、 1×10^7 、または 5×10^7 RCV FFUである、前記投与すること；を含む、前記医薬組成物。

【請求項6】

(i) (a)における前記第1のアレナウイルス種がLCMVであり、(b)における前記第2のアレナウイルス種がPICVである；または

(ii) (a)における該第1のアレナウイルス種がPICVであり、(b)における該第2のアレナウイルス種がLCMVであり；任意で

該LCMVが、MP株、WE株、アームストロング株、アームストロングクローン13株、または、内因性LCMVクローン13糖タンパク質の代わりに、LCMV株WEの糖タンパク質を発現するLCMVクローン13株であり、

該PICVが、株Munchique CoAn4763単離物P18、またはP2株である、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

(a)及び/または(b)における前記組み換え複製可能3セグメントアレナウイルス粒子が：

(i) コンストラクト1を含み、コンストラクト1はLCMVベースであり、E7及びE6の発がん能を妨げる5つのアミノ酸変異を有するHPV16 E7/E6の融合タンパク質をコードする2つのSセグメント及び1つのLセグメントを含有する；及び/もしくは

(ii) コンストラクト2を含み、コンストラクト2はPICVベースであり、E7及びE6の発がん能を妨げる5つのアミノ酸変異を有するHPV16 E7/E6の融合タンパク質をコードする2つのSセグメント及び1つのLセグメントを含有する；

請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

(a)における前記組み換え複製可能3セグメントアレナウイルス粒子がコンストラクト2であり、(b)における前記組み換え複製可能3セグメントアレナウイルス粒子がコンストラクト1である、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記治療方法が1つ以上のセッションを含み、各セッションが：

(a) 前記患者に、有効量の前記コンストラクト2を投与することであって、該有効量が 1×10^6 または 1×10^7 RCV FFUである、前記投与すること；及び

10

20

30

40

50

(b) 該セッションの半分の時点で、該患者に、有効量の前記コンストラクト 1 を投与することであって、該有効量が 5×10^6 または 5×10^7 R C V F F U である、前記投与すること；を含み、任意で、
 コンストラクト 2 の有効量は 1×10^6 R C V F F U であり、かつコンストラクト 1 の有効量は 5×10^6 R C V F F U であり、コンストラクト 2 及びコンストラクト 1 は静脈内投与され、各セッションが 6 週間続く、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記治療方法が、(a) 及び (b) において、前記組み換え複製可能 3 セグメントアレナウイルス粒子を投与することを含み、該投与が：

(i) 静脈内注射；

10

(i i) 腫瘍内注射；または

(i i i) 該腫瘍内注射及びその後の静脈内注射によるものであり、任意で該腫瘍内注射が、該静脈内注射の 3 週間前に投与され、さらに任意で該腫瘍内注射がコンストラクト 1 と共に投与され；

任意で (i) において：

(i a) 前記各セッションが、4 週間、6 週間、8 週間、10 週間、12 週間、14 週間、または 16 週間続く；及び / または

(i b) 該セッションが限定されたセッション数で繰り返される、任意で該限定されたセッション数は 2、3、4、5、または 6 回である；または

(i c) 該セッションが継続的なものであり、任意で：

20

該静脈内注射が継続的なものであり、まず短いセッションで、続いて長いセッションで投与される；

該静脈内注射が継続的なものであり、まず、それぞれが 6 週間続くセッションで、続いて、それぞれが 12 週間続くセッションで投与される；

該静脈内注射が継続的なものであり、まず、それぞれが 6 週間続く 2 セッションで、続いて、それぞれが 12 週間続くセッションで投与される；

該静脈内注射が継続的なものであり、まず、それぞれが 8 週間続くセッションで、続いて、それぞれが 16 週間続くセッションで投与される；または

該静脈内注射が継続的なものであり、まず、それぞれが 8 週間続く 2 セッションで、続いて、それぞれが 16 週間続くセッションで投与される；

30

請求項 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記治療方法が：

A . 複数のセッションであって、各セッションが：

(a) 前記患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^6 R C V F F U である、前記投与すること；及び

(b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^6 R C V F F U である、前記投与すること、を含み、

最初の 2 セッションがそれぞれ 6 週間続き、以降の継続的セッションがそれぞれ 12 週間続く、前記複数のセッション；

40

B . 複数のセッションであって、各セッションが：

(a) 該患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^7 R C V F F U である、前記投与すること；及び

(b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^6 R C V F F U である、前記投与すること、を含み、

最初の 2 セッションがそれぞれ 6 週間続き、以降の継続的セッションがそれぞれ 12 週間続く、前記複数のセッション；

C . 複数のセッションであって、各セッションが：

50

(a) 該患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^7 R C V F F U である、前記投与すること；及び

(b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^7 R C V F F U である、前記投与すること、を含み、

最初の 2 セッションがそれぞれ 6 週間続き、以降の継続的セッションがそれぞれ 1 2 週間続く、前記複数のセッション；

D . (1) コンストラクト 2 及びコンストラクト 1 を投与することの複数のセッションであって、各セッションが：

(a) 該患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^6 R C V F F U である、前記投与すること；及び

(b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^6 R C V F F U である、前記投与すること、を含み、

最初の 2 セッションがそれぞれ 6 週間続き、以降の継続的セッションがそれぞれ 1 2 週間続く、前記複数のセッション；並びに

(2) 該患者に、200 mg のペムプロリズマブを 3 週間毎の頻度で静脈内投与すること、または、400 mg のペムプロリズマブを 6 週間毎の頻度で静脈内投与すること；

E . (1) コンストラクト 2 及びコンストラクト 1 を投与することの複数のセッションであって、各セッションが：

(a) 該患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^7 R C V F F U である、前記投与すること；及び

(b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^6 R C V F F U である、前記投与すること、を含み、

最初の 2 セッションがそれぞれ 6 週間続き、以降の継続的セッションがそれぞれ 1 2 週間続く、前記複数のセッション；並びに

(2) 該患者に、200 mg のペムプロリズマブを 3 週間毎の頻度で静脈内投与すること、または、400 mg のペムプロリズマブを 6 週間毎の頻度で静脈内投与すること；

F . (1) コンストラクト 2 及びコンストラクト 1 を投与することの複数のセッションであって、各セッションが：

(a) 該患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^7 R C V F F U である、前記投与すること；及び

(b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^7 R C V F F U である、前記投与すること、を含み、

最初の 2 セッションがそれぞれ 6 週間続き、以降の継続的セッションがそれぞれ 1 2 週間続く、前記複数のセッション；並びに

(2) 該患者に、200 mg のペムプロリズマブを 3 週間毎の頻度で静脈内投与すること、または、400 mg のペムプロリズマブを 6 週間毎の頻度で静脈内投与すること；

G . (1) 該患者に、有効量のコンストラクト 1 を腫瘍内投与することであって、コンストラクト 1 の該有効量が 5×10^6 R C V F F U である、前記投与すること；並びに

(2) 3 週間後に、該患者に施される複数のセッションであって、各セッションが：

(a) 該患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^6 R C V F F U である、前記投与すること；及び

(b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^6 R C V F F U である、前記投与すること、を含み、

最初の 2 セッションがそれぞれ 6 週間続き、以降の継続的セッションがそれぞれ 1 2 週間続く、前記複数のセッション；

10

20

30

40

50

H. (1) 該患者に、有効量のコンストラクト 1 を腫瘍内投与することであって、コンストラクト 1 の該有効量が 5×10^6 RCV FFU である、前記投与すること；並びに
 (2) 3 週間後に、該患者に施される複数のセッションであって、各セッションが、
 (a) 該患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^7 RCV FFU である、前記投与すること；及び
 (b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^6 RCV FFU である、前記投与すること、を含み、

最初の 2 セッションがそれぞれ 6 週間続き、以降の継続的セッションがそれぞれ 12 週間続く、前記複数のセッション；

10

I. (1) 該患者に、有効量のコンストラクト 1 を腫瘍内投与することであって、コンストラクト 1 の該有効量が 5×10^7 RCV FFU である、前記投与すること；並びに
 (2) 3 週間後に、該患者に施される複数のセッションであって、各セッションが、
 (a) 該患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^7 RCV FFU である、前記投与すること；及び
 (b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^7 RCV FFU である、前記投与すること、を含み、

最初の 2 セッションがそれぞれ 6 週間続き、以降の継続的セッションがそれぞれ 12 週間続く、前記複数のセッション；または

20

J. 3 セッションであって、各セッションが、

(a) 該患者に、有効量のコンストラクト 2 を静脈内投与することであって、該有効量が 1×10^7 RCV FFU である、前記投与すること；及び
 (b) 該セッションの半分の時点において、該患者に、有効量のコンストラクト 1 を静脈内投与することであって、該有効量が 5×10^7 RCV FFU である、前記投与すること、を含み、

各セッションが 6 週間続き、該治療方法が 3 セッション後に終了する、前記 3 セッション、を含む、請求項 5 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

30

前記がんが、HPV 16+ 癌、例えば頭頸扁平上皮細胞癌、肛門癌、子宮頸癌、外陰、または膣癌である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記患者が、

(i) 前記治療方法の前の少なくとも 1 つの標準的なケア治療法の際に、腫瘍の進行または再発を有しており、任意で該少なくとも 1 つの該標準的なケア治療法が、ペムプロリズマブ単剤療法を含む；及び/または、

(ii) リンパ節内に標的病変のみを有する、

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

40

前記治療方法が、有効量の免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含み、任意で該免疫チェックポイント阻害剤が、抗 PD-1 (プログラム細胞死タンパク質 1) チェックポイント阻害剤を含み、さらに任意で該抗 PD-1 チェックポイント阻害剤が、抗体、例えばニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、またはセミプリマブである、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記 HPV 16 E7 / E6 の融合タンパク質が配列番号 1 または 2 のヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列によってコードされている、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

50

前記組み換え複製可能 3 セグメントアレナウイルス粒子が：

(i) 配列番号 3、4、及び 5 のヌクレオチド配列を含む、3 セグメント L C M V 粒子である；または

(i i) 配列番号 6、7、及び 8 のヌクレオチド配列を含む、3 セグメント P I C V 粒子である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

配列番号 1 または 2 のヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 1 8】

配列番号 3、4、5、6、7、または 8 のヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 1 9】

前記核酸が R N A である、請求項 1 7 または 1 8 に記載の核酸。

【請求項 2 0】

請求項 1 7 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 2 1】

配列番号 3、4、及び 5 のヌクレオチド配列を含む、3 セグメントリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (L C M V) 粒子。

【請求項 2 2】

配列番号 6、7、及び 8 のヌクレオチド配列を含む、3 セグメントピチンデウイルス (P I C V) 粒子。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 または 2 2 に記載の 3 セグメントウイルス粒子、及び薬学的に許容される担体、を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

少なくとも 1 つの前記ヌクレオチド配列が、

ジヌクレオチド最適化 H P V 1 6 E 7 / E 6 ヌクレオチド配列であって；

i . 少なくとも 4、5、6、7、8、9、または 1 0 世代を継代した後、H P V の抗原の安定した発現を有することができ；

i i . コードされた H P V 融合タンパク質を一貫して発現することができる；または

i i i . コードされた H P V 融合タンパク質に対して強力な免疫応答を誘発することができる、前記配列

を含む、請求項 2 1 または 2 2 に記載の 3 セグメントアレナウイルス粒子。

10

20

30

40

50