

【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28年11月10日 (2016.11.10)

【公表番号】特表2015-533510(P2015-533510A)

【公表日】平成27年11月26日 (2015.11.26)

【年通号数】公開・登録公報2015-074

【出願番号】特願2015-539817(P2015-539817)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/15 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 35/768 (2015.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/43 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/12 (2006.01)

C 1 2 N 9/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 7/00

C 0 7 K 14/15 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 15/00 G

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/513

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 35/768

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/48

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 48/00

C 1 2 N 9/12

C 1 2 N 9/00

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月16日 (2016.9.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本出願は、35 U.S.C. § 371の下で出願された米国国内段階出願であり、その開示が参照により本明細書に組み込まれる2012年10月25日出願の米国仮出願第61/718,610号の優先権を主張する、2013年10月24日出願の国際出願第PCT/US2013/066709号の優先権を主張する。

【 手続補正 2 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 6 1

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 6 1 】

本開示のいくつかの実施形態が記載されている。それにもかかわらず、本開示の主旨及び範囲から逸脱することなく種々の改変を行うことができることが理解されよう。したがって、他の実施形態は、以下の特許請求の範囲の範囲内である。

本発明の実施形態として、例えば以下を挙げることができる。

(1) 組換え複製コンピテントガンマレトロウイルス(RRV)であって、

レトロウイルスGAGタンパク質；

レトロウイルスPOLタンパク質；

レトロウイルスエンベロープ(ENV)；

レトロウイルスポリヌクレオチドであって、レトロウイルスポリヌクレオチド配列の3'末端に長末端反復(LTR)配列、レトロウイルスポリヌクレオチドの5'末端に哺乳動物の細胞における発現に適しているプロモーター配列、gag核酸ドメイン、pol核酸ドメイン及びenv核酸ドメインを含む前記レトロウイルスポリヌクレオチド；

異種ポリヌクレオチドに機能可能に連結したミニプロモーターを有する少なくとも一つのミニプロモーターカセットを含む治療カセットであって、該治療カセットは3'LTRに対して5'側且つレトロウイルスエンベロープをコードするenv核酸ドメインに対して3'側に位置し、一つのミニプロモーターカセットのみが存在する場合、該異種ポリヌクレオチドが1.2~2.0kbの長さである、前記治療カセット；並びに

標的細胞における逆転写、パッケージング及び組み込みのために必要なシス作用性配列を含む、前記組換え複製コンピテントガンマレトロウイルス。

(2) 組換え複製レトロウイルスベクターであって、

レトロウイルスGAGタンパク質；

レトロウイルスPOLタンパク質；

レトロウイルスエンベロープ(ENV)；

レトロウイルスポリヌクレオチドであって、レトロウイルスポリヌクレオチド配列の3'末端に長末端反復(LTR)配列、レトロウイルスポリヌクレオチドの5'末端に哺乳動物の細胞における発現に適しているプロモーター配列、gag核酸ドメイン、pol核酸ドメイン及びenv核酸ドメインを含む前記レトロウイルスポリヌクレオチド；

異種ポリヌクレオチドに機能可能に連結したミニプロモーターを含むミニプロモーターカセットを含む治療カセットであって、該ミニプロモーターカセットは3'LTRに対して5'側且つレトロウイルスエンベロープをコードするenv核酸ドメインに対して3'側に位置し、該ミニプロモーターがSCP1、Ad又はCMVコアプロモーターを欠く、前記治療カセット；並びに

標的細胞における逆転写、パッケージング及び組み込みのために必要なシス作用性配列を含む、前記組換え複製レトロウイルスベクター。

(3) レトロウイルスポリヌクレオチド配列が、マウス白血病ウイルス(MLV)、モロニーマウス白血病ウイルス(MoMLV)、ネコ白血病ウイルス(FeLV)、ヒヒ内在性レトロウイルス(BEV)、ブタ内在性ウイルス(PERV)、ネコ由来レトロウイルスRD114、リスザルレトロウイル

ス、トリ細網内皮症ウイルス(REV)、及びテナガザル白血病ウイルス(GALV)からなる群から選択されるウイルスに由来する、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(4) レトロウイルスエンベロープが、広宿主性MLVエンベロープである、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(5) 標的細胞が、細胞増殖性疾患を有する細胞である、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(6) 標的細胞が、新生細胞である、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(7) 細胞増殖性疾患が、肺がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、尿路がん、子宮がん、脳がん、頭頸部がん、膵がん、黒色腫、胃がん及び卵巣がん、リンパ腫、白血病、関節リウマチ及び他の自己免疫疾患からなる群から選択される、(5)に記載のレトロウイルス。

(8) プロモーター配列が、成長調節遺伝子に関連する、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(9) プロモーター配列が、組織特異的プロモーター配列を含む、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(10) 組織特異的プロモーター配列が、少なくとも一つのアンドロゲン応答エレメント(ARE)を含む、(9)に記載のレトロウイルス。

(11) 組織特異的プロモーター配列が、少なくとも一つのグルココルチコイド応答エレメントを含む、(9)に記載のレトロウイルス。

(12) プロモーターが、CMV-R-U5ドメインポリヌクレオチドを含む、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(13) CMV-R-U5ドメインが、MLV R-U5領域に連結したヒトサイトメガロウイルス由来の最初期プロモーターを含む、(12)に記載のレトロウイルス。

(14) gagポリヌクレオチドが、ガンマレトロウイルスに由来する、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(15) ポリヌクレオチドのpolドメインが、ガンマレトロウイルスに由来する、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(16) ミニプロモーターが、コアプロモーターである、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(17) ミニプロモーターが、最適化されたコアプロモーターである、(1)、(2)又は(16)に記載のレトロウイルス。

(18) 治療カセットが、(a) 少なくとも二つのミニプロモーターカセット、(b) 少なくとも一つのミニプロモーターカセット及びpol IIIプロモーターカセット、又は(c) 少なくとも一つのミニプロモーターカセット及びIRESカセットを含む、(1)～(17)のいずれかに記載のレトロウイルス。

(19) ミニプロモーターが、約70～500bpの長さである、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(20) ミニプロモーターが、コアプロモーター及びさらにエンハンサーエレメントを含む、(1)、(2)又は(19)に記載のレトロウイルス。

(21) ミニプロモーターが、TATAボックス、及び開始部位、モチーフ10エレメント(MTE)、下流プロモーターエレメント(DPE)、並びに(a) 上流TFIIB認識エレメント(BREu)；(b) 下流TFIIB認識エレメント(BREd)；(c) HBV Xコアプロモーターエレメント1(XCPE1)；(d) HBV Xコアプロモーターエレメント2(XCPE2)；(e) 下流コアエレメントサイトI(CDE SI)；(f) 下流コアエレメントサイトII(CDE SII)；及び(g) 下流コアエレメントサイトIII(CDE SIII)からなる群から選択される少なくとも一つのさらなるエレメントを含む、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

(22) ミニプロモーターが、エンハンサーエレメントをさらに含む、(21)に記載のレトロウイルス。

(23) 異種核酸が、配列番号3、5、11、13、15又は17に記載の配列を有するポリヌクレオチドを含む、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。

- (24) 異種核酸が、配列番号4に記載の配列を含むポリペプチドをコードする、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。
- (25) 異種核酸がヒトコドン最適化されており、配列番号4に記載のポリペプチドをコードする、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。
- (26) 3'LTRが、ガンマレトロウイルスに由来する、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。
- (27) 3'LTRが、U3-R-U5ドメインを含む、(26)に記載のレトロウイルス。
- (28) 異種核酸配列が、生物学的応答修飾物質、又は免疫賦活サイトカインをコードする、(1)に記載のレトロウイルス。
- (29) 免疫賦活サイトカインが、インターロイキン1~15、インターフェロン、腫瘍壊死因子(TNF)、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)からなる群から選択される、(28)に記載のレトロウイルス。
- (30) 免疫賦活サイトカインが、インターフェロンガンマである、(28)に記載のレトロウイルス。
- (31) 異種核酸が、非毒性のプロドラッグを毒性の薬剤に変換するポリペプチドをコードする、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。
- (32) 非毒性のプロドラッグを毒性の薬剤に変換するポリペプチドが、チミジンキナーゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)、又はシトシンデアミナーゼである、(31)に記載のレトロウイルス。
- (33) 異種核酸配列が、レセプタードメイン、抗体、又は抗体断片をコードする、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。
- (34) 異種核酸配列が、阻害性ポリヌクレオチドを含む、(1)又は(2)に記載のレトロウイルス。
- (35) 阻害性ポリヌクレオチドが、miRNA、RNAi、又はsiRNA配列を含む、(34)に記載のレトロウイルス。
- (36) 治療カセットが、異種核酸に機能可能に連結したミニプロモーター、及びmiRNA、RNAi、又はsiRNAコードドメインに機能可能に連結したpol IIIプロモーターを含む、(35)に記載のレトロウイルス。
- (37) (1)又は(2)に記載のレトロウイルスを生産するための、組換えレトロウイルスポリヌクレオチドゲノム。
- (38) (1)~(37)のいずれかに記載のレトロウイルスを被験者に接触させることを含む、被験者への治療分子の送達方法。
- (39) シトシンデアミナーゼポリヌクレオチドが発現される条件で、(23)に記載のレトロウイルスを被験者に接触させること、及び5-フルオロシトシンを被験者に接触させることを含む、細胞増殖性疾患の治療方法。
- (40) 細胞増殖性疾患が、多形神経膠芽腫である、(39)に記載の方法。
- (41) 細胞増殖性疾患が、肺がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、尿路がん、子宮がん、脳がん、頭頸部がん、膵がん、黒色腫、胃がん及び卵巣がんからなる群から選択される、(39)に記載の方法。
- (42) (1)に記載のレトロウイルスを被験者に接触させることを含む、被験者における細胞増殖性疾患の治療方法であって、前記異種核酸配列が、新生細胞の細胞増殖を阻害する治療タンパク質をコードする、前記方法。
- (43) 治療タンパク質が、非毒性の薬剤を毒性の薬剤に変換するポリペプチドを含む、(42)に記載の方法。
- (44) ポリペプチドが、シトシンデアミナーゼ活性を有する、(43)に記載の方法。
- (45) ポリペプチドが、配列番号4、12、14、16、又は18に記載の配列を含む、(44)に記載の方法。
- (46) 非毒性の薬剤が、5-フルオロシトシンである、(43)に記載の方法。
- (47) レトロウイルスが疾患を有する細胞に感染する条件で、(1)又は(2)に記載のレトロウイルスを、細胞増殖性疾患を有する被験者に投与すること、及び抗癌剤又は化学療法剤を

被験者に接触させることを含む、細胞増殖性疾患の治療方法。

(48) 抗癌剤が、ペバシズマブ、ペガブタニブ、ラニビズマブ、ソラフェニブ、スニチニブ、AE-941、VEGF Trap、パゾパニブ、パンデタニブ、パタラニブ、セジラニブ、フェンレチニド、スクアラミン、INGN-241、経口テトラチオモリブデート、テトラチオモリブデート、Panzem NCD、2-メトキシエストラジオール、AEE-788、AG-013958、ペバシラニブナトリウム、AMG-706、アクシチニブ、BIBF-1120、CDP-791、CP-547632、PI-88、SU-14813、SU-6668、XL-647、XL-999、IMC-1121B、ABT-869、BAY-57-9352、BAY-73-4506、BMS-582664、CEP-7055、CHIR-265、CT-322、CX-3542、E-7080、ENMD-1198、OSI-930、PTC-299、Sirna-027、TKI-258、ベグリニ、XL-184及びZK-304709からなる群から選択される、(47)に記載の方法。

(49) レトロウイルスが、約 $10^3 \sim 10^7$ TU / 脳重量gで投与される、(47)に記載の方法。

(50) レトロウイルスが、約 $10^4 \sim 10^6$ TU / 脳重量gで投与される、(49)に記載の方法。

(51) 組換えレトロウイルス複製ベクター (RRV) であって、

レトロウイルスGAGタンパク質；

レトロウイルスPOLタンパク質；

レトロウイルスエンベロープ；

レトロウイルスポリヌクレオチドであって、レトロウイルスポリヌクレオチド配列の3'末端に長末端反復 (LTR) 配列、レトロウイルスポリヌクレオチドの5'末端に哺乳動物の細胞における発現に適しているプロモーター配列、gag核酸ドメイン、pol核酸ドメイン及びenv核酸ドメインを含む前記レトロウイルスポリヌクレオチド；

異種ポリヌクレオチドに機能可能に連結したミニプロモーターカセットを含む治療カセット、miRNA又はsiRNA配列の一次前駆体miRNA (pri-miRNA) に連結したPOL IIIプロモーターを含むmiRNAカセット；

標的細胞における逆転写、パッケージング及び組み込みのために必要なシス作用性配列を含む、組換えレトロウイルス複製ベクター。

(52) miRNAが、miR-142-3p、miR-181、miR-223、miR 128-1及びmiR 128-2からなる群から選択される、(51)に記載のRRV。

【手続補正3】

【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】

組換え複製コンピテントガンマレトロウイルス (RRV) であって、

レトロウイルスGAGタンパク質；

レトロウイルスPOLタンパク質；

レトロウイルスエンベロープ (ENV)；

レトロウイルスポリヌクレオチドであって、レトロウイルスポリヌクレオチド配列の3'末端に長末端反復 (LTR) 配列、レトロウイルスポリヌクレオチドの5'末端に哺乳動物の細胞における発現に適しているプロモーター配列、gag核酸ドメイン、pol核酸ドメイン及びenv核酸ドメインを含む前記レトロウイルスポリヌクレオチド；

異種ポリヌクレオチドに機能可能に連結したミニプロモーターを有する少なくとも一つのミニプロモーターカセットを含む治療カセットであって、該治療カセットは3'LTRに対して5'側且つレトロウイルスエンベロープをコードするenv核酸ドメインに対して3'側に位置し、一つのミニプロモーターカセットのみが存在する場合、該異種ポリヌクレオチドが1.2~2.0kbの長さである、前記治療カセット；並びに

標的細胞における逆転写、パッケージング及び組み込みのために必要なシス作用性配列

を含む、前記組換え複製コンピテントガンマレトロウイルス。

【請求項 2】

ミニプロモーターが、RSVプロモーターを含む、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 3】

レトロウイルスポリヌクレオチド配列が、マウス白血病ウイルス (MLV)、モロニーマウス白血病ウイルス (MoMLV)、ネコ白血病ウイルス (FeLV)、ヒビ内在性レトロウイルス (BEV)、ブタ内在性ウイルス (PERV)、ネコ由来レトロウイルス RD114、リスザルレトロウイルス、トリ細網内皮症ウイルス (REV)、及びテナガザル白血病ウイルス (GALV) からなる群から選択されるウイルスに由来する、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 4】

レトロウイルスエンベロープが、広宿主性 MLV エンベロープである、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 5】

標的細胞が、癌細胞である、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 6】

標的細胞が、新生細胞である、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 7】

癌細胞が、肺がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、尿路がん、子宮がん、脳がん、頭頸部がん、膀胱がん、黒色腫、胃がん及び卵巣がん、リンパ腫、白血病及び関節リウマチ、又は他の自己免疫疾患からなる群から選択される、請求項 5 に記載のレトロウイルス。

【請求項 8】

プロモーター配列が、成長調節遺伝子に関連する、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 9】

プロモーター配列が、組織特異的プロモーター配列を含む、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 10】

プロモーターが、CMV-R-U5ドメインポリヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 11】

ミニプロモーターが、コアプロモーターである、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 12】

ミニプロモーターが、最適化されたコアプロモーターである、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 13】

治療カセットが、(a) 少なくとも二つのミニプロモーターカセット、(b) 少なくとも一つのミニプロモーターカセット及び pol I II プロモーターカセット、又は (c) 少なくとも一つのミニプロモーターカセット及び IRES カセットを含む、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 14】

ミニプロモーターが、約 70 ~ 500bp の長さである、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 15】

ミニプロモーターが、コアプロモーター及びさらにエンハンサーエレメントを含む、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 16】

ミニプロモーターが、TATAボックス、及び開始部位、モチーフ 10 エレメント (MTE)、下流プロモーターエレメント (DPE)、並びに (a) 上流 TFIIIB 認識エレメント (BREu) ; (b) 下流 TFIIIB 認識エレメント (BREd) ; (c) HBV X コアプロモーターエレメント 1 (XCP E1) ; (d) HBV X コアプロモーターエレメント 2 (XCPE2) ; (d) 下流コアエレメントサイト I (CDE SI) ; (e) 下流コアエレメントサイト II (CDE SII) ; 及び (f) 下流コアエ

レメントサイトIII (CDE SIII) からなる群から選択される少なくとも一つのさらなるエレメントを含む、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 17】

ミニプロモーターが、エンハンサーエレメントをさらに含む、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 18】

異種核酸が、配列番号3、5、11、13、15又は17に記載の配列を有するポリヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 19】

異種核酸がヒトコドン最適化されており、配列番号4に記載のポリペプチドをコードする、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 20】

3'LTRが、ガンマレトロウイルスに由来する、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 21】

3'LTRが、U3-R-U5ドメインを含む、請求項 20 に記載のレトロウイルス。

【請求項 22】

異種核酸配列が、生物学的応答修飾物質、又は免疫賦活サイトカインをコードする、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 23】

免疫賦活サイトカインが、インターロイキン1~15、インターフェロン、腫瘍壊死因子 (TNF)、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) からなる群から選択される、請求項 22 に記載のレトロウイルス。

【請求項 24】

免疫賦活サイトカインが、インターフェロンガンマである、請求項 22 に記載のレトロウイルス。

【請求項 25】

異種核酸が、非毒性のプロドラッグを毒性の薬剤に変換するポリペプチドをコードする、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 26】

非毒性のプロドラッグを毒性の薬剤に変換するポリペプチドが、チミジンキナーゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP)、又はシトシンデアミナーゼである、請求項 25 に記載のレトロウイルス。

【請求項 27】

異種核酸配列が、阻害性ポリヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載のレトロウイルス。

【請求項 28】

阻害性ポリヌクレオチドが、miRNA、siRNA配列 又は他のRNAi構築物を含む、請求項 27 に記載のレトロウイルス。

【請求項 29】

治療カセットが、異種核酸に機能可能に連結したミニプロモーター、及びmiRNA、siRNA配列 又は他のRNAi コードドメインに機能可能に連結したpol IIIプロモーターを含む、請求項 28 に記載のレトロウイルス。

【請求項 30】

請求項 1 に記載のレトロウイルスを生産するための、組換えレトロウイルスポリヌクレオチドゲノム。

【請求項 31】

被験者へ治療分子を送達するための、請求項 1 に記載のレトロウイルスを含む医薬組成物であって、該医薬組成物を被験者に接触させる、前記医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 18 に記載のレトロウイルスを含む、細胞増殖性疾患の治療用医薬組成物であって、該医薬組成物を、ポリヌクレオチドが発現される条件で、被験者に接触させる、前記

医薬組成物。

【請求項 3 3】

5-フルオロシトシンと組み合わせて用いられる、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

細胞増殖性疾患が、多形神経膠芽腫である、請求項 3 2 又は 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

細胞増殖性疾患が、肺がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、尿路がん、子宮がん、脳がん、頭頸部がん、膵がん、黒色腫、胃がん及び卵巣がんからなる群から選択される、請求項 3 2 又は 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

請求項 1 に記載のレトロウイルスを含む、細胞増殖性疾患の治療用医薬組成物であって、前記異種核酸配列が、新生細胞の細胞増殖を阻害する治療タンパク質をコードする、前記医薬組成物。

【請求項 3 7】

治療タンパク質が、非細胞毒性の薬剤を細胞毒性の薬剤に変換するポリペプチドを含む、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

ポリペプチドが、シトシンデアミナーゼ活性を有する、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

ポリペプチドが、配列番号4、12、14、16、又は18に記載の配列を含む、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

非細胞毒性の薬剤が、5-フルオロシトシンである、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

細胞増殖性疾患を治療するための、請求項 1 に記載のレトロウイルスを含む医薬組成物であって、該医薬組成物を、レトロウイルスが疾患を有する細胞に感染する条件で、細胞増殖性疾患を有する被験者に投与する、前記医薬組成物。

【請求項 4 2】

抗癌剤又は化学療法剤と組み合わせて用いられる、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

抗癌剤が、ベバシズマブ、ペガブタニブ、ラニビズマブ、ソラフェニブ、スニチニブ、AE-941、VEGF Trap、パゾパニブ、バンデタニブ、バタラニブ、セジラニブ、フェンレチニド、スクアラミン、INGN-241、経口テトラチオモリブデート、テトラチオモリブデート、Panzem NCD、2-メトキシエストラジオール、AEE-788、AG-013958、ベバシラニブナトリウム、AMG-706、アクシチニブ、BIBF-1120、CDP-791、CP-547632、PI-88、SU-14813、SU-6668、XL-647、XL-999、IMC-1121B、ABT-869、BAY-57-9352、BAY-73-4506、BMS-582664、CEP-7055、CHIR-265、CT-322、CX-3542、E-7080、ENMD-1198、OSI-930、PTC-299、Sirna-027、TKI-258、ベグリニ、XL-184及びZK-304709からなる群から選択される、請求項 4 1 又は 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

レトロウイルスが、約 $10^3 \sim 10^7$ TU / 脳重量gで投与される、請求項 4 1 又は 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

レトロウイルスが、約 $10^4 \sim 10^6$ TU / 脳重量gで投与される、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

組換えレトロウイルス複製ベクター(RRV)であって、
レトロウイルスGAGタンパク質；
レトロウイルスPOLタンパク質；

レトロウイルスエンベロープ；

レトロウイルスポリヌクレオチドであって、レトロウイルスポリヌクレオチド配列の3'末端に長末端反復(LTR)配列、レトロウイルスポリヌクレオチドの5'末端に哺乳動物の細胞における発現に適しているプロモーター配列、gag核酸ドメイン、pol核酸ドメイン及びenv核酸ドメインを含む前記レトロウイルスポリヌクレオチド；

異種ポリヌクレオチドに機能可能に連結したミニプロモーターカセットを含む治療カセット、及びmiRNA又はsiRNA配列の一次前駆体miRNA(pri-miRNA)に連結したpol IIIプロモーターを含むmiRNAカセット；並びに

標的細胞における逆転写、パッケージング及び組み込みのために必要なシス作用性配列を含む、前記組換えレトロウイルス複製ベクター。

【請求項 4 7】

miRNAが、miR-142-3p、miR-181、miR-223、miR 128-1及びmiR 128-2からなる群から選択される、請求項 4 6 に記載のRRV。